

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

Korneales Crosslinking bei Keratokonus, klinischer Vergleich des beschleunigten zum konventionellen Dresdner - Protokoll

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

vorgelegt von
Alexandros Athanasiou
aus München

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang J. Mayer, FEBO

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ricarda G. Schumann, FEBO
Prof. Dr. Carl-Ludwig Schönfeld

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD. Dr. med. Efstathios Vounotrypidis

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Das Auge.....	6
1.2	Die Hornhaut / Cornea	6
1.2.1	Epithel.....	6
1.2.2	Bowman - Lamelle	7
1.2.3	Stroma	7
1.2.4	Descemet - Membran.....	7
1.2.5	Endothel	7
1.3	Keratokonius	8
1.3.1	Definition und Klinik	8
1.3.2	Pathophysiologie und begünstigende Faktoren.....	8
1.3.3	Epidemiologie	9
1.3.4	Klinik	9
1.3.5	Diagnose und klinisches Bild	10
1.3.6	Differentialdiagnosen	11
1.3.7	Stadieneinteilung.....	12
1.3.8	Therapie.....	12
1.3.8.1	Konservative Verfahren.....	13
1.3.8.2	Operative Verfahren.....	13
1.3.8.3	Weitere Alternativen / Kombinationsverfahren	14
1.4	Korneales Crosslinking (Kollagenquervernetzung).....	14
1.4.1	Definition, Indikation, Wirkprinzip, Kontraindikationen	14
1.4.2	Geschichte	16
1.4.3	Anwendungsmethoden, Folgen und Komplikationen.....	16
1.4.4	Beschleunigtes Crosslinking	17
2	Ziel der Arbeit	18
3	Material und Methoden	19
3.1	Patientenkollektiv.....	19
3.2	Einschlusskriterien.....	19
3.3	Ausschlusskriterien.....	19
3.4	Studiensetting	20
3.5	Untersuchungsablauf	21
3.5.1	Visusbestimmung	21
3.5.2	Klinische Untersuchung an der Spaltlampe.....	22

3.5.3	Hornhauttomographie	22
3.5.3.1	Pentacam Indices.....	24
3.6	Crosslinking Verfahren	25
3.7	Crosslinking Protokoll.....	26
3.8	Statistik.....	27
4	Ergebnisse.....	28
5	Diskussion.....	37
6	Zusammenfassung.....	47
6.1	Summary.....	48
7	Literaturverzeichnis.....	49
8	Abbildungsverzeichnis.....	55
9	Tabellenverzeichnis	56
10	Danksagung	57
11	Publikationen und Präsentationen.....	58
11.1	Publikationen.....	58
11.2	Präsentationen	58
12	Affidavit	59

Abkürzungsverzeichnis

µm	Mikrometer
AK	Amsler Krumeich
AT	Augentropfen
ATP	Adenosintriphosphat
CC	Cum correctione, Visus mit Korrektur
CCT	Central corneal thickness / Dicke der Kornea im Zentrum
CDVA	Corrected distance visual acuity
CKI	Central keratoconus index / Zentraler Keratokonus Index
cm	Centimeter
CXL	Crosslinking
D	Dioptrie
DALK	Deep anterior lamellar keratoplasty
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
dpt	Dioptrie
ESCRS	European society of cataract and refractive surgeons
FDA	US Food and Drug Administration
IHA	Index of height asymmetry
IHD	Index of height decentration
ISV	Index of surface variance
IVA	Index of vertical asymmetry
J	Joule
K ⁺	Kalium Ionen
KI	Keratokonius Index
KL	Kontaktlinse
KMAX	Steilster Keratometriewert der Hornhautvorderfläche
KMB	Durchschnittlicher Krümmungsradius der Hornhaurückfläche
KMF	Durchschnittlicher Krümmungsradius der Hornhautvorderfläche
LED	Light - emitting diode
LMU	Ludwig Maximilians Universität
mm	Millimeter
mW	Milliwatt
Na ⁺	Natrium Ionen
nm	Nanometer
PACHM	Hornhautdicke an der dünnsten Stelle
PMD	Pellucide marginale Degeneration
PMMA	Polymethylmethacrylat
PRK	Photorefraktive Keratektomie
QS	Qualitätsscore
SC	Sine correctione, Visus ohne den Einsatz korrigierender Medien
STP	Visusbestimmung mittels stenopäischer Lücke
UDVA	Uncorrected distance visual acuity
UV	Ultraviolett
VAOR	Visual acuity via objective refraction

1 Einleitung

1.1 Das Auge

Das Auge ist ein nahezu kugelförmiges Organ, bestehend aus drei Schichten, welche von außen nach innen wie folgt angeordnet sind: Die undurchsichtige Lederhaut (Sklera) bildet zusammen mit der durchsichtigen Hornhaut (Kornea) die äußerste Schicht. Es folgt die mittlere Schicht, die Gefäßhaut (Uvea), die aus Aderhaut (Choroidea), Ziliarkörper (Corpus ciliare) und Regenbogenhaut (Iris) besteht. Die Netzhaut (Retina) ist die innerste Schicht. Die einfallenden Lichtstrahlen sollten im Idealfall fokussiert in der Fovea centralis auftreffen, der anatomischen Stelle im zentralen Netzhautbereich mit der höchsten Dichte an farbempfindlichen Sinneszellen. Dies setzt regelrechte und klare optische Medien voraus.

1.2 Die Hornhaut / Cornea

Die Hornhaut ist ein gewölbter, transparenter, avaskulärer Bestandteil der äußeren Augenhaut. Mit einem refraktiven Index von 1,376 und einer Brechkraft von ungefähr 40 – 45 dpt trägt sie mehr als 70 % zur gesamten Brechkraft des Auges bei. Sie ist asphärisch gewölbt, hat einen mittleren Durchmesser von circa 11,5 mm (vertikal) und 12 mm (horizontal) und grenzt zirkulär über den Limbus an die Bindehaut. Die Hornhautdicke steigt von ca. 550 µm im zentralen Bereich auf ca. 700 µm in der limbusnahen Peripherie. Eine große Dichte von freien Nervenendigungen, ausgehend von Ästen des Nervus ophthalmicus dem ersten Ast des Nervus trigeminus, formen einen subepithelialen Nervenplexus, der die Hornhaut sehr reizempfindlich gestaltet. Aufgrund der Avaskularität der Hornhaut wird diese sowohl passiv als auch aktiv mittels Diffusion ernährt. Nährstoffe und Sauerstoff werden sowohl an der Hornhautvorderseite aus dem Tränenfilm über das Epithel aufgenommen, als auch an der Rückseite aus dem Kammerwasser über die innerste Schicht der Hornhaut, dem Endothel. Auf diesem Weg verlassen auch Stoffwechselprodukte das korneale Gewebe. Die Transparenz und homogene Form der Hornhaut ist Grundvoraussetzung für die scharfe Abbildung von Bildern auf der Netzhaut. Von außen nach innen besteht die Hornhaut aus fünf Schichten: Epithel, Bowman - Lamelle, Stroma, Descemet - Membran und Endothel.

1.2.1 Epithel

Das Epithel ist ektodermaler Herkunft, besteht aus mehrschichtig unverhorntem Plattenepithel und trägt mit 40 - 60 µm bis zu 10 % der Gesamtdicke der Hornhaut bei. Zusammen mit dem Tränenfilm bildet es eine optisch spiegelnd glatte Oberfläche. Defekte des Epithels heilen ausgehend von den Basalzellen, die an die tiefer liegende Bowman –

Lamelle angrenzen. Bei größeren Defekten mit Einbeziehung der Basalzellen heilt das Epithel wesentlich langsamer, ausgehend vom Reservoir der Stammzellen im Bereich des Limbus.

1.2.2 Bowman - Lamelle

Die Bowman - Lamelle ist eine azelluläre ca. 12 μm dicke Schicht zwischen Epithel und Stroma, deren Vorderschicht die Basalmembran des Epithels formt. Bestandteil dieser Hornhautschicht sind Kollagenfibrillen und Proteoglykane. Da sie keine Regenerationsfähigkeit besitzt, entstehen bei Verletzung dieser Schicht Narben.

1.2.3 Stroma

Das Stroma ist mesodermaler Herkunft und trägt mit 400 - 500 μm zu über 90 % der Hornhautdicke bei. Die Kollagene des Stromas bilden eine Gitterstruktur, welche lichtdurchlässig ist, da die einzelnen Bestandteile des Gitters kleiner sind als die Wellenlänge des sichtbaren Lichtes und gleichzeitig eine Begrenzung der Lichtstreuung ermöglichen. Die Anordnung der Kollagenfibrillen zusammen mit dem konstanten Wassergehalt von 78 % ist die Voraussetzung für die Transparenz des Stromas.

1.2.4 Descemet - Membran

Die Descemet - Membran, auch Membrana limitans posterior genannt, ist die Basalmembran des Endothels. Sie wächst von 3 μm bei Geburt auf 10 - 12 μm bei Erwachsenen und ist ausgesprochen widerstandsfähig und elastisch.

1.2.5 Endothel

Das Endothel ist die innerste einlagige Zellschicht der Hornhaut, dessen wichtigste Funktion die Aufrechterhaltung des konstanten Wassergehalts der Hornhaut ist. Es besteht aus hexagonal geformten Zellen, deren Anzahl im Laufe des Lebens abnimmt. Junge Erwachsene besitzen eine Zelldichte von etwa 3000 Zellen / mm^2 . Durch diese einzelne Zellschicht gelangt das Kammerwasser mit seinen Nährstoffen kontinuierlich in das Stroma. Um die Transparenz und Lichtbrechung der Hornhaut konstant zu halten, bedarf es eines Mechanismus, der das Kammerwasser zurück in die Vorderkammer befördert, auch Endothelpumpe genannt. Diese besteht aus temperaturabhängigen Enzymen wie die Na^+ - K^+ - ATPase und anderen Ionen - Transportern, die aktiv Ionen aus dem Hornhautinneren in das Kammerwasser befördern. Das passiv nachströmende Wasser führt zur Entquellung des Hornhautstromas. Endothelzellen können durch mechanische Manipulation, chemische Noxen und durch UV - Strahlung geschädigt werden und sind nicht regenerationsfähig.

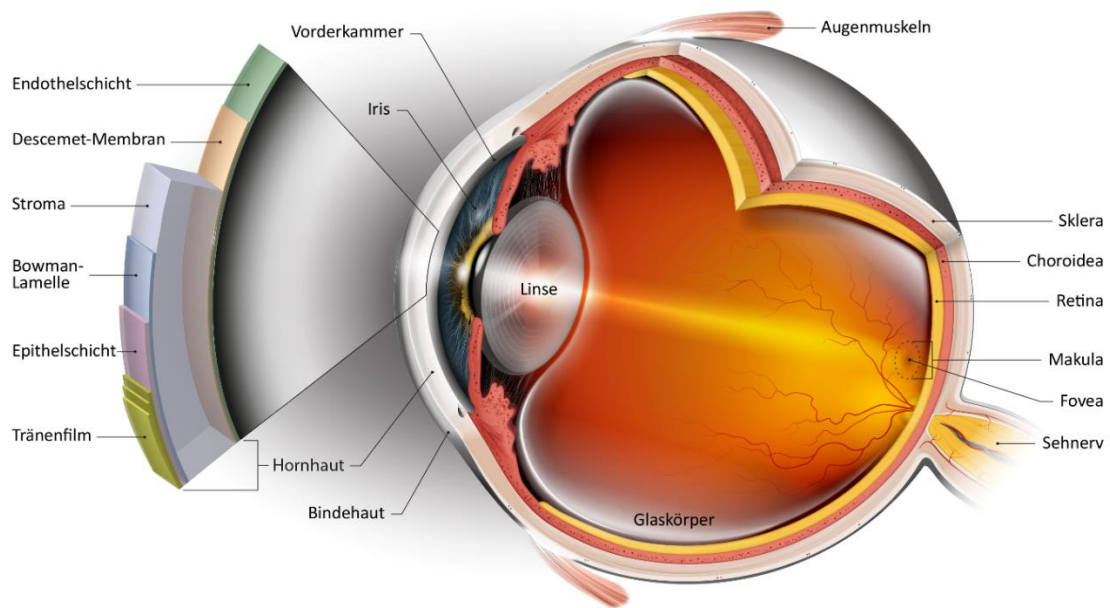


Abbildung 1: Anatomie des menschlichen Auges. Hervorgehoben sind die fünf Hornhautschichten inklusive Tränenfilm. Eine optimale Bildprojektion auf die Fovea setzt klare optische Medien (Tränenfilm, Hornhaut, Linse, Glaskörper) voraus. Quelle: I.Stingl, Graphikabteilung Universitätsaugenklinik Tübingen

1.3 Keratokonus

1.3.1 Definition und Klinik

Der Keratokonus ist eine irreversible, meist beidseitige, asymmetrische, ektatische Erkrankung der Hornhaut. Eine Keratektasie ist eine pathologische Vorwölbung mit gleichzeitiger Ausdünnung der Hornhaut (vom griechischem κέρας: Horn, εκτασία: Vorwölbung). Im Laufe der Erkrankung kommt es bei Keratokonuspatienten zu einer progredienten Vorwölbung und Kegelbildung (Konus) der Hornhaut, meist im unteren Drittel (inferior temporal), wobei auch zentrale oder superiore Kegel in der Literatur beschrieben sind [1]. Gleichzeitig nimmt die Dicke der Hornhaut vor allem im Bereich des Konus ab. Bei 20 % der Erkrankten wird durch die erhebliche Abnahme der Hornhautdicke und die damit einhergehenden Komplikationen letztendlich eine Hornhauttransplantation erforderlich [2].

1.3.2 Pathophysiologie und begünstigende Faktoren

Pathophysiologisch ist die Entstehung des Keratokonus nicht geklärt. Es wird vermutet, dass die korneale Instabilität mit dem Verlust der orthogonalen Anordnung der Kollagenlamellen, der geringeren Breite der Kollagenfibrillen und einem Kollagenquervernetzungsdefekt zusammenhängt. Histopathologisch zeigt sich bei Keratokonus unter anderem eine Ausdünnung des kornealen Stromas, Brüche in der Bowman - Lamelle und

Eisenablagerungen in den Basalzellen des kornealen Epithels (Fleischer - Ring) [3]. Bis dato wurde angenommen, dass es sich um eine nicht inflammatorische Erkrankung handelt, jedoch liegen auch Daten vor, die zusätzlich von einer inflammatorischen Komponente ausgehen [4, 5]. Assoziierte Erkrankungen mit erhöhten Keratokonus - Inzidenzen sind Bindegewebserkrankungen wie das Marfan - und Ehlers - Danlos - Syndrom[6] oder die Osteogenesis imperfecta [7], chromosomale Aberrationen wie das Down - Syndrom sowie ophthalmologische Erkrankungen wie die Keratokonjunktivitis vernalis, die Lebersche hereditäre Optikusatrophie und die Retinitis Pigmentosa oder kardiologische Erkrankungen wie der Mitralklappenprolaps [3]. Bestimmte Gene konnten identifiziert werden, die mit einer erhöhten Inzidenz eines Keratokonus assoziiert sind [8, 9]. Dagegen sind bei Patienten mit Diabetes mellitus niedrigere Keratokonus - Inzidenzen festgestellt worden[10]. Dies korreliert vermutlich mit der vermehrten Glykolysation von Kollagenen bei erhöhten Blutzuckerspiegeln, die auch im kornealen Gewebe stattfindet und dessen Stabilität erhöht. Eine Angewohnheit mit negativen Folgen und Risikofaktor für die Progression eines Keratokonus ist das Augenreiben [11-13].

1.3.3 Epidemiologie

Die Prävalenz schwankt studienabhängig zwischen 1 : 2000 und 1 : 375. Neuere Studien zeigen hierbei erhöhte Prävalenzen [14], was vor allem mit den heutzutage effizienteren diagnostischen Möglichkeiten zusammenhängt. Woodward et al. [10] offenbarten bei der bis jetzt umfangreichsten Studie zum Einfluss soziodemographischer Strukturen auf die Entwicklung eines Keratokonus, dass Schwarze und Latinos eine 57 % bzw. 47 % erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, einen Keratokonus zu entwickeln. Die Erkrankung beginnt häufig im frühen Erwachsenenalter mit einer Progredienz bis in die 3. - 4. Lebensdekade, in der sie meistens zum Stillstand kommt. Die Manifestation eines Keratokonus ab der vierten Lebensdekade ist dahingegen viel seltener. Oft wird eine inverse Korrelation zwischen dem Alter und der Schwere der Erkrankung beobachtet [2]. Meistens sind beide Augen betroffen. Vermeintlich einseitig betroffene Patienten weisen oft trotz klinisch blander Befunde in der Hornhauttomographie Zeichen eines Keratokonus auf (Forme - fruste Keratokonus).

1.3.4 Klinik

Symptomatisch wird die Erkrankung durch einen progredienten irregulären myopen Astigmatismus, der bei Patienten zum häufigen Wechsel von korrigierenden Sehhilfen oft innerhalb kürzester Zeit führt. Bei einigen Patienten treten an dem betroffenen Auge

monokulare Diplopie, Photophobie und Lichtkreise beim Betrachten einer Lichtquelle (Halos) auf. In fortgeschrittenen Stadien können Narben die Hornhaut zunehmend eintrüben. Die ausgeprägte Vorwölbung der Hornhaut kann in fortgeschrittenen Stadien durch Risse in der Descemet - Membran zu einer Quellung des Hornhautstromas führen. Diese akute Komplikation wird kornealer Hydrops genannt und ist mit einer rapiden Visusminderung vergesellschaftet. Selten kann im Falle einer weiteren Progression aufgrund der starken Abnahme der Hornhautdicke eine Hornhautperforation entstehen.

1.3.5 Diagnose und klinisches Bild

Für die Diagnose eines Keratokonus ist die Hornhauttopographie der Goldstandard. Hierbei werden unter anderem die Höhendaten und Krümmungsradien der Hornhaut farblich und bildlich dargestellt. Mittels eines Hornhaut - Topographen kann die Diagnose eines Keratokonus schon in Frühstadien vor dem Auftreten einer subjektiven Symptomatik oder klinischer Auffälligkeiten gestellt werden. Mit der Hornhauttopographie werden die Höhenwerte der Hornhautvorderfläche und bei der Tomographie auch der Rückfläche gemessen, in eine Farbskala kodiert und dargestellt. Die Hinweise auf einen Keratokonus sind in den Anfangsstadien der Erkrankung oft auf der Hornhaurückfläche lokalisiert [15]. Wichtig zur frühzeitigen Erkennung der Erkrankung ist eine feine Abstufung der Farbskala, um Frühformen nicht zu übersehen. Diese sind vor allem bei präoperativen Untersuchungen refraktiver Eingriffe von Bedeutung, da Eingriffe an Keratokonus - Hornhäuten mit einem erheblichen Risiko einer postoperativen Keratektasie assoziiert sind [16].

Klinische Zeichen an der Spaltlampe:

Fleischer - Ring: gelbbraune epitheliale Eisenablagerungen in Form von Hämosiderin – Ringen an der Basis der Vorwölbung. Dieser ist häufig schon in frühen Stadien zu beobachten.

Vogt - Striae: parallel angeordnete vertikale Spannungslinien im hinteren Stroma und der Descemet - Membran, die bei Druck auf den Bulbus temporär verschwinden. Diese deuten auf eine fortgeschrittenere Form des Keratokonus hin.

Rizutti - Zeichen: konische Reflektion in Balkenform auf der nasalen Kornea bei Lichtbestrahlung von temporal.

Munson - Zeichen: kegelförmige Ausstülpung des Unterlides beim Blick nach unten. Dies tritt bei ausgeprägter kornealer Kegelbildung in fortgeschrittenen Stadien auf.

Stromahydrops: Durch einen akuten Riss in der Descemet - Membran kommt es zur ödematösen Quellung des Hornhautstromas, was zu einer akuten Sehverschlechterung führt. Der Zustand verheilt in der Regel narbig.

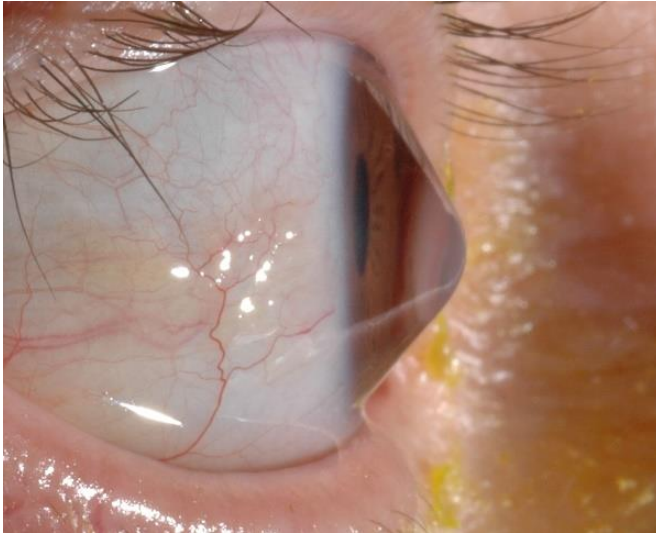


Abbildung 2: Typische Konusform der Hornhaut eines Patienten mit Keratokonus. Quelle: Fotoarchiv, Universitätsaugenklinik Tübingen

1.3.6 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch kommen unter anderem ein Keratoglobus sowie die Pelluzide marginale Degeneration (PMD) infrage. Diese sind aber aufgrund der unterschiedlichen Altersverteilung und Lokalisation der Ektasie gut zu unterscheiden. Beim Keratoglobus handelt es sich um eine meist kongenitale, kugelförmige Vorwölbung der gesamten Hornhaut mit insgesamt zu großer Hornhaut (Megalokornea mit > 13 mm Hornhautdurchmesser) und sehr steilen Hornhautradien. Bei der PMD, auch Keratotorus genannt, handelt es sich um eine Ektasie mit einer sehr weit peripheren Ausdünnung der Hornhaut, die oft durch ein typisches Muster in der Hornhaut – Topographie (Krabbenscherenzeichen / Schnurrbartphänomen) erkennbar ist [17]. Zustande kommt das Zeichen durch eine zunehmende inferiore Aufsteilung der Hornhaut in Kombination mit der deutlichen Aufsteilung der schrägen inferioren Meridiane. Der Begriff pellucid wurde erstmals von Schlaeppli [18] verwendet und bedeutet „klar“, was auf die Abwesenheit von kornealen Trübungen oder Narben hindeutet. Ergänzend sind in Tabelle 1 zwei weitere Differentialdiagnosen aufgeführt: Der posteriore Keratokonus, eine deutlich seltenere Ektasie der Hornhautinnenfläche und die iatrogen bedingte Ektasie nach refraktivem Eingriff.

	Keratokonus	Posteriorer Keratokonus	PMD (Keratotorus)	Keratoglobus	Ektasie nach refraktivem Eingriff
Erkrankungsbeginn	15. – 30. Lebensjahr	Meist kongenital	20. – 40. Lebensjahr	Meist kongenital	Nach refraktivem Eingriff
Konus – Lokalisation Charakteristika	Meist inferior parazentral	Nicht progressive Ausdünnung der Hornhaut- innenfläche	Peripher, meist inferior, Schnurrbart- Phänomen in Topographie häufig	Generalisiert, peripher vermehrt	parazentral
Häufigkeit	Häufigste 1/375 – 1/2000 [3, 19, 14]	Sehr selten (Fallberichte in der Literatur[20])	Selten	Selten	Selten 1/200 – 1/3000 nach refraktivem Eingriff[21-23]
Fleischer - Ring	Häufig	Selten	Selten	–	Einzelne Fallberichte[24]
Vogt - Striae	Häufig in fortgeschritten Stadien	Keine	Selten	Selten	Keine Informationen in der Literatur

Tabelle 1: Differentialdiagnosen der kornealen Ektasien. Fünf Differentialdiagnosen der kornealen Ektasien mit ihren unterschiedlichen Charakteristika.

1.3.7 Stadieneinteilung

Die am häufigsten verwendete Stadieneinteilung des Keratokonus ist die seit mehr als 70 Jahren bestehende Klassifikation nach Amsler - Krumeich (AK). Die Erkrankung wurde hierbei anhand von Myopie, Keratometrie - und Pachymetriewerten und klinischen Charakteristika in 4 Stadien eingeteilt. Die klinische Relevanz der Klassifikation ist aufgrund der fehlenden Berücksichtigung technologischer Fortschritte wie der Topographie heutzutage begrenzt. Neuere Stadieneinteilungen mit Berücksichtigung topographischer Parameter existieren [25], spielen jedoch bei der Therapieentscheidung eine untergeordnete Rolle.

1.3.8 Therapie

Die therapeutischen Optionen zur Behandlung eines Keratokonus können in zwei Hauptgruppen eingeteilt werden. Einerseits die symptomatische, konservative Therapie zur Korrektur der entstehenden Aberrationen, andererseits operative Verfahren zur Stabilisierung der Erkrankung mittels einer Quervernetzung kornealen Gewebes (Crosslinking) oder refraktive Eingriffe zur Korrektur der kornealen Aberrationen. Bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien mit Vernarbung der zentralen Hornhaut bleibt weiterhin eine Hornhauttransplantation als einzige Option einer visuellen Rehabilitation.

1.3.8.1 Konservative Verfahren

Eine Brille ist nur in den Anfangsstadien der Erkrankung hilfreich. In fortgeschrittenen Stadien des Keratokonus ist eine befriedigende Sehschärfe mittels Brillenkorrektur aufgrund der irregulären Hornhautkrümmung und der Zunahme von Aberrationen höherer Ordnung diffizil und oft unmöglich. Formstabile Kontaktlinsen sind das Mittel der Wahl, um den irregulären Astigmatismus und die induzierte Myopie auszugleichen. Die Refraktionsanomalien werden durch formstabile Kontaktlinsen in Kombination mit dem Tränenfilm korrigiert. Hierdurch werden strukturelle Anomalien der Hornhaut ausgeglichen. Kontaktlinsen müssen bei Progression des Keratokonus öfters angepasst oder erneuert werden. In fortgeschrittenen Stadien des Keratokonus ist oft bei optimaler Kontaktlinsenanpassung kein voller Visus mehr zu erreichen. Dies hängt zum einen mit der möglichen Vernarbung und der zunehmenden Kegelbildung der Hornhautvorderfläche, aber auch den fortschreitenden Aberrationen der Hornhaurückfläche zusammen. Für Patienten, denen das Tragen von harten formstabilen Kontaktlinsen Schwierigkeiten - wie z.B. ein ständiges Fremdkörpergefühl - bereitet, gibt es alternative Verfahren wie Hybridlinsen mit einem harten zentralen und einem weichen peripheren Anteil. Zudem können Sklerallinsen oder Kombinationsverfahren aus jeweils zwei Kontaktlinsen pro Auge mit einer weichen Trägerlinse unter der formstabilen Kontaktlinse (Huckepack - Methode) angepasst werden.

1.3.8.2 Operative Verfahren

Intrakorneale Ringsegmente (Intacs®): Es erfolgt die Implantation von 2 Halbringen aus Polymethylmethacrylat (PMMA) mittels limbusparalleler Hornhautschnitte in das tiefe Hornhautstroma, was eine Abflachung der zentralen Hornhautkrümmung zur Folge hat. Ursprünglich wurden die Ringsegmente durch Schanzlin [26] zum Ausgleich niedriger Myopien entwickelt. Als therapeutische Option bei Keratokonuspatienten wurden sie erstmals durch Colin et al. [27] im Jahr 2000 angewendet. Diese zweckentfremdete Anwendung bei Keratokonuspatienten entwickelte sich zur Hauptindikation der Implantation von Ringsegmenten [28]. Die bisher publizierten Ergebnisse über topographische Veränderungen nach Ringsegment - Implantationen sind jedoch recht uneinheitlich. Es wird eine Abnahme der maximalen Keratometriewerte zwischen 1,5 dpt und 9,5 dpt beobachtet [28]. Vorteil des Verfahrens ist die Reversibilität mit Entfernung der implantierten Ringsegmente und die zuletzt vereinfachte Operationstechnik mit einer Tunnelschnitterzeugung durch den Femtosekundenlaser. Die Ringsegmente und deren

Implantation können jedoch zu schweren Komplikationen und assoziierter Visusminderung führen[29-32]. Des Weiteren wird das Fortschreiten der Erkrankung nicht verhindert.

Hornhauttransplantation: Die Keratoplastik war lange die einzige operative Therapie bei Keratokonuspatienten. Diese bilden mit einem Anteil von fast 40 % den größten Anteil an Patienten, bei denen eine Keratoplastik durchgeführt wird [33, 34]. Durch die Entwicklung neuer Therapien bei Keratokonus, vor allem der kornealen Quervernetzung (Crosslinking), sinkt die Notwendigkeit von Keratoplastiken bei Keratokonuspatienten in den letzten Jahren [35]. Heutzutage kommt diese Therapiemöglichkeit bei Patienten mit fortgeschrittenem Keratokonus mit zentralen Vernarbungen und / oder extremen Hornhautradien zum Einsatz, die trotz bestmöglicher Korrektur einen Visus von $< 0,1$ haben. Diese kann als perforierende Keratoplastik mit einer Transplantation aller Hornhautschichten oder als lamellierende Keratoplastik DALK (Deep anterior lamellar keratoplasty) durchgeführt werden.

Korneale Quervernetzung (Crosslinking): Hierbei handelt es sich um die bisher einzige und studienbelegte Therapie zum Anhalten der Erkrankungsprogression. Wirkprinzip ist die Steigerung der Hornhautsteifigkeit durch eine photochemisch induzierte Zunahme der chemischen Bindungen unter den Kollagenfasern der Hornhaut. Weitere Informationen zum Crosslinking folgen im nächsten Absatz.

1.3.8.3 Weitere Alternativen / Kombinationsverfahren

Alternative neue Therapieverfahren mit wenig Studiendaten sind Kombinationsverfahren des Crosslinkings (CXL) mit refraktiven Eingriffen. CXL in Kombination mit Photorefraktiver Keratektomie (PRK)[36-38], mit intrakornealen Ringsegmenten (CXL + Intacs)[39] oder Dreifach - Kombinationen CXL mit PRK und gleichzeitiger Anwendung von intrakornealen Ringsegmenten [40]. Auch Intraokularlinsen wurden bereits verwendet mit dem Ziel, die an der Hornhaut entstehenden Aberrationen mittels einer Kunstlinse auszugleichen [41]. Da es sich jedoch nur um einzelne Versuche mit kleinen Patientenkollektiven handelt, bleibt es bei der kurzen Erwähnung dieser Methoden.

1.4 Korneales Crosslinking (Kollagenquervernetzung)

1.4.1 Definition, Indikation, Wirkprinzip, Kontraindikationen

Das korneale Crosslinking ist die einzige Therapie, die den Verlauf einer progredienten ektatischen Erkrankung der Kornea anhalten kann. Das Verfahren hat sich bei progressivem Keratokonus und bei Ektasien nach refraktiven Eingriffen zur primären Therapieoption

entwickelt. Auch therapierefraktäre, aggressive und therapieresistente Keratitiden oder bullöse Keratopathien werden teilweise mittels Crosslinking behandelt[42]. Das Behandlungsprinzip besteht in einer Zunahme der kornealen Stabilität durch Induktion neuer Quervernetzungen im Hornhautgewebe. Es basiert auf einer photooxidativen Reaktion von Riboflavin (Vitamin B2) mit UV - A - Licht. Riboflavin hat zwei Absorptionsmaxima bei 365 nm und 430 nm. Wegen des höheren Energiegehalts von kurzwelligem Licht ($W = h * c/\lambda$) wird mit 365 nm bestrahlt (W = Energiegehalt, λ = Wellenlänge, c = Lichtgeschwindigkeit, h = Planck-Konstante)[43]. Die dabei entstehenden Sauerstoffradikale reagieren mit den Aminogruppen der Seitenketten der Kollagenmoleküle, was zur Ausbildung von zusätzlichen kovalenten Bindungen intra - und interfibrillär führt. Folge ist eine Zunahme der Rigidität des quervernetzten Kollagengerüsts. Die Indikation zum Crosslinking ist gegeben bei einer nachgewiesenen Progression des Keratokonus. Diese wird definiert als eine Zunahme der KMAX um mehr als 1 dpt oder Abnahme der minimalen Hornhautdicke um mehr als 2 %, jeweils innerhalb von 6 Monaten [44]. Es ist von enormer Wichtigkeit, die schädigende UV - Strahlung genau am erwünschten Ort zu applizieren, ohne dass andere Strukturen in Mitleidenschaft geraten. Besonders bei dünnen Hornhäuten ist das Hornhautendothel gefährdet, dessen Zellzahl irreversibel vermindert werden kann. Eine Reduktion der Endothelzellzahl und somit eine Funktionsminderung der Endothelpumpe führt je nach Ausprägung zu einem therapieresistenten Hornhautödem. Dies muss dringlichst vermieden werden, da eine Schädigung der Endothelpumpe verheerende Folgen für die Funktion und somit die Klarheit der Hornhaut haben kann. Es gilt, den in - vitro - Schwellenwert der Endotheltoxizität von $0,35\text{mW} / \text{cm}^2$ [45] lokal nicht zu überschreiten. Hieraus ergibt sich die wesentliche Kontraindikation des Verfahrens: Eine zu dünne Hornhaut mit einer präoperativen Hornhautdicke von $< 400 \mu\text{m}$. Unterhalb dieser Hornhautdicke ist ein ausreichender Sicherheitsabstand zum Endothel nicht gewährleistet. Eine mögliche Lösung bei leicht dünneren Hornhäuten ist ein modifiziertes Protokoll mit einer Aufsättigung der Hornhaut mit 0,1 % Riboflavin in hypotoner Kochsalzlösung, was eine Quellung der Hornhaut zur Folge hat [46]. Die lokale Reaktion erlaubt eine Quervernetzung der mit Riboflavin benetzten Schichten, wobei -eine ausreichende Hornhautdicke vorausgesetzt- endothelnahe Hornhautschichten und andere Strukturen wie Linse und Netzhaut durch die photochemische Reaktion nicht beeinflusst werden. Die Bestrahlung mit UV - Licht ermöglicht eine Festigung des mit Riboflavin benetzten Hornhautstromas durch eine

Zunahme der Bindungen unter den einzelnen Kollagenfibrillen. Für einen ausreichenden therapeutischen Effekt ist das Eindringen des Riboflavins in tiefere Hornhautschichten notwendig, was eine mechanische Entfernung des Hornhautepithels voraussetzt. Studien in vivo bestätigten dass 85 % der UV - A Dosis von den vorderen 400 μm Stroma absorbiert werden und die verbleibende Energie, die u.a. auf das Endothel wirkt mit unter 0,18 mW / cm^2 zu gering ist, um bleibende Schäden zu verursachen [47, 48]. Primäres Ziel dieses therapeutischen Verfahrens ist nicht die Verbesserung der Sehleistung oder das Erreichen des Ursprungszustandes, sondern das Aufhalten der Erkrankungsprogression.

1.4.2 Geschichte

Die erste Studie zum Crosslinking an enukleierten Schweineaugen wurde 1997 von Spörl et al. veröffentlicht [49]. Diese zeigte eine deutliche Erhöhung der kornealen Steifigkeit bei behandelten Augen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Wollensak et al. zeigten eine Zunahme der kornealen Rigidität bei Schweinehornhaut um 72 % und bei menschlicher Hornhaut von mehr als 300 % sowie eine Zunahme des Elastizitätsmoduls um den Faktor 1,8 in Schweinehornhaut bzw. 4,5 in humaner Hornhaut [50]. Der Elastizitätsmodul ist ein Materialkennwert, der das Verhältnis von Spannung und Dehnung bei der Verformung eines festen Körpers beschreibt. Ein höherer Wert bedeutet einen höheren Widerstand eines Materials gegen seine mechanische Verformung. Die erste Pilotstudie mit 23 Augen von 22 Patienten mit progressivem Keratokonus wurde 2003 von Wollensak et al. veröffentlicht [51]. Diese zeigte ein Aufhalten der Progression, eine Reduktion der maximalen Keratometriewerte, sowie eine leichte Verbesserung der Sehschärfe. Die Nachbeobachtungszeit betrug 3 Monate bis maximal 4 Jahre. Das Verfahren erhielt 2007 die Zulassung in der Europäischen Union sowie 2016 eine FDA Zulassung in den USA und wurde im April 2019 in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland aufgenommen.

1.4.3 Anwendungsmethoden, Folgen und Komplikationen

Im ersten Schritt wird das Hornhautepithel entfernt. Dies ermöglicht eine ungehinderte Diffusion des Riboflavins ins Stroma. Nach Entfernung dieser Barriere wird in regelmäßigen, fünf - minütigen Intervallen für eine Dauer von insgesamt 30 Minuten die Hornhaut mit Riboflavin benetzt. Danach wird abhängig vom Behandlungsprotokoll UV A - Licht mit einer unterschiedlichen Strahlenenergie und Dauer auf die Hornhaut appliziert. Die Energiedosis ($5.4 \text{ J} / \text{cm}^2$) bleibt dabei identisch. Studien mit einer abweichenden Energiedosis sind in der

Literatur nur vereinzelt aufzufinden. Die bis heute veröffentlichten Studien weisen auf ein sicheres und komplikationsarmes Verfahren. Aufgrund der Hornhauterosio nach Entfernung der Epithelschicht kommt es postoperativ oft zu Schmerzen, die aber nach der Re-epithelialisierung innerhalb der ersten Tage nachlassen. Schmerzen werden mittels systemischer Schmerzmedikation und ggf. mit einer therapeutischen Kontaktlinse behandelt. Häufiger wird infolge der postoperativen Keratozytenapoptose [52] eine Bildung von kornealem Haze beobachtet, einer hauchigen Trübung des vorderen Stromas, die Seiler und Hafezi [53] bei den meisten Patienten nachweisen konnten. Der Übergangsbereich zwischen quervernetztem Stroma und nicht behandeltem posteriorem Stroma wird als Demarkationslinie bezeichnet und ist postoperativ bereits 2 Wochen nach dem Eingriff in der Spaltlampenuntersuchung sichtbar. Manche Autoren postulieren dies als klinisches Zeichen zur Evaluation der Tiefe der Crosslinking - Behandlung [53, 54]. Komplikationen, die selten auftreten, sind eine permanente Narbenbildung [55], infektiöse oder sterile Keratitiden [56-59], weitere Progression trotz durchgeführter Behandlung [60, 61], zu starke korneale Abflachung mit hohem hyperopem Shift [62, 63], Verlust der limbalen Stammzellen [64] und ein Endothelzellverlust [65], vor allem bei präoperativ zu dünnen Hornhäuten.

1.4.4 Beschleunigtes Crosslinking

Während der Therapie mit dem ursprünglichen, konventionellen Dresden - Protokoll wird nach Entfernung des Epithels die Hornhaut 30 Minuten lang im 5 Minuten - Takt mit Riboflavin - Tropfen benetzt. Anschließend wird UV - Licht mit einer Energie von $3 \text{ mW} / \text{cm}^2$ für eine Dauer von 30 Minuten appliziert, während alle 5 Minuten die Hornhaut weiter mit Riboflavin - Tropfen benetzt wird. Insgesamt dauert die Prozedur etwas mehr als eine Stunde. Das Bestreben, die Behandlungsdauer zu verkürzen und die Effektivität des Verfahrens zu maximieren, führte seitens verschiedener Studiengruppen zur Entwicklung neuer Behandlungsprotokolle. Diese änderten die Dauer der Aufsättigungsphase der Riboflavin - Tropfen, die Zusammensetzung der Riboflavin - Tropfen, das Strahlenprofil der Lichtquelle, vor allem aber modifizierten sie basierend auf dem Reziprozitätsgesetz nach Bunsen - Roscoe ($\text{Energie} = \text{Zeit} \times \text{Intensität}$) die Bestrahlungszeit und -intensität.

2 Ziel der Arbeit

Das korneale Crosslinking ist bei Patienten mit progredientem Keratokonus die einzige therapeutische Option, ein Voranschreiten der Erkrankung zu verhindern. Seit der ersten Anwendung im Jahr 2003 durch Wollensak et al. [51] entwickelten sich neue Behandlungsprotokolle vor allem mit der Absicht, die Operationsdauer zu verkürzen. Ziel dieser Arbeit ist die Evaluierung und der Langzeitvergleich von zwei der am häufigsten angewandten Crosslinking - Protokolle an einem großen Patientenkollektiv mit progredientem Keratokonus. Verglichen wird das ursprüngliche Dresdner - Protokoll mit einer Bestrahlungsintensität von $3 \text{ mW} / \text{cm}^2$ und einer Bestrahlungsdauer von 30 Minuten gegenüber dem beschleunigten Verfahren, dessen Bestrahlungsintensität $9 \text{ mW} / \text{cm}^2$ beträgt, bei einer Bestrahlungsdauer von 10 Minuten. Die Energiedosis ist bei beiden Protokollen identisch und beträgt 5.4 J basierend auf dem Reziprozitätsgesetz nach Bunsen und Roscoe. Diese Studie beinhaltet neben der Entwicklung der Keratometriewerte auch korneale Indices, Hornhautpachymetrie - Daten und die Visusentwicklung nach Anwendung eines der beiden Protokolle. Der Verlauf dieser Parameter wird verglichen innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraums von durchschnittlich 42 Monaten, beginnend 6 Monate vor der Intervention über einen Zeitraum von durchschnittlich 36 Monaten nach Durchführung des Crosslinkings. Ein derartiger unizentrischer Vergleich der beiden Crosslinking - Protokolle mit insgesamt 413 behandelten Augen in Kombination mit dem oben genannten Follow - Up ist weltweit in der Literatur nicht vorzufinden. Die unten dargestellten Ergebnisse dieser Studie sollen eine Evidenz und Referenz für die Effektivität und Sicherheit des beschleunigten Crosslinking Verfahrens bei progredientem Keratokonus darstellen.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die Studie beinhaltet 413 Augen von 316 Keratokonuspatienten der Augenklinik der Universität München die vom 01.01.2009 bis 30.12.2014 mit der Methode des Hornhaut-Crosslinkings behandelt wurden.

Patienten mit Keratokonus werden befundabhängig in regelmäßigen Zeitabständen an der Augenklinik der Ludwig - Maximilians - Universität München untersucht. Im Falle einer Progression des Keratokonus und unter Berücksichtigung der Kontraindikationen wurde den Patienten das korneale Crosslinking als Therapie empfohlen. Eine Erkrankungsprogression ist definiert als Steigerung des maximalen Keratometriewerts der Hornhaut Vorderfläche (KMAX) um mehr als eine Dioptrie (dpt) und / oder eine Reduktion der Hornhautdicke an der dünnsten Stelle (PACHM) um mehr als 2 % innerhalb von 6 Monaten. Bei gegebener Indikation wurden die Patienten über das Verfahren, den Operationsverlauf und die möglichen Komplikationen schriftlich und mündlich aufgeklärt. Ab Anfang 2009 bis einschließlich 5. März 2013 wurden die Crosslinking - Behandlungen mit dem konventionellen Protokoll, ab dem 7. März 2013 alle weiteren Behandlungen bis Ende 2014 mit dem beschleunigtem Protokoll durchgeführt.

3.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen in die Studie wurden Keratokonuspatienten nach einer Crosslinking-Behandlung und einer präoperativen Hornhautdicke von mindestens 400 µm. Zudem musste die Crosslinking - Behandlung mit dem Epithel - abradierenden Verfahren und isotoner 0,1-prozentiger Riboflavin Lösung (MedioCROSS D®, Peschke GmbH, Waldshut - Tiengen, Deutschland) erfolgt sein und ein postoperatives Follow- Up von mindestens 6 Monaten bestehen.

3.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden behandelte Patienten mit einer präoperativen Hornhautdicke an der dünnsten Stelle von < 400 µm, Patienten die zum Zeitpunkt der Operation älter als 50 Jahre alt waren, gleichzeitig andere vorhandene korneale Erkrankungen oder systemische Erkrankungen mit möglicher Affektion der Kornea und / oder vorausgegangene okuläre Operationen oder Verletzungen hatten.

Der Großteil der Patienten hatte einen dokumentierten präoperativen Krankheitsverlauf von mindestens 1 Jahr und einen postoperativen von mindestens 6 Monaten, wobei die meisten Patienten den festgelegten postoperativen Verlauf von 6 Monaten deutlich überschritten. Insgesamt wurden 110 Patienten mit unvollständigem postoperativem Follow - Up einbestellt und erneut untersucht.

Es wurde entweder das konventionelle Dresdner - Protokoll (3 mW / cm²) mit einer Bestrahlungsdauer von 30 min oder das beschleunigte Protokoll (9 mW / cm²) mit einer Bestrahlungsdauer von 10 min angewendet. Bei den präoperativen und postoperativen Follow - Up - Untersuchungen wurden Sehschärfe (unkorrigiert und korrigiert), Spaltlampenbefund, Augeninnendruck und eine Tomographiebefunde dokumentiert.

3.4 Studiensetting

Studienpopulation: Patienten mit progressivem Keratokonus der Augenklinik der LMU - München, welche im Zeitraum vom 03.03.2009 bis 03.12.2014 ein Crosslinking erhielten.

Ablauf der Doktorarbeit:

- Identifizierung des gesamten Patientenkollektivs. Dies erfolgte durch eine Suche im Privatarchiv des Klinikums. Da es sich beim Crosslinking Verfahren bis zu diesem Zeitpunkt um eine Privatleistung handelte, waren die einzelnen Patienten zum größten Teil nicht in der digitalen Akte der Klinik aufzufinden.
- Es erfolgte der Aufbau einer digitalen Datenmaske, die folgende Punkte beinhaltete:
 - Patienten: Nachname, Vorname, Geburtsdatum, Patientennummer
 - Diagnose: Keratokonus / Pelluzide marginale Degeneration / Ektasie nach refraktivem Eingriff
 - Datum der Untersuchung
 - OP - Datum
 - Je Auge: Visus (SC / CC / STP / VAOR), Augeninnendruck, Linsenstatus, Medikamente, klinischer Hornhautbefund (Klar / Fleischer - Ring / Haze / Vogt – Striae / Trübung / Narbe)
- Aufsuchen der Patientenakten im Archiv der Augenklinik.

- Eintragen der Patientendaten in die Datenmaske in chronologischer Reihenfolge. Die Datenmaske speicherte die eingegebenen Daten in die Smart - Eye - Datenbank der Klinik. Diese digitale Datenbank beinhaltet den Großteil der Patientendaten der Augenklinik der LMU - München.
- Patienten mit nicht ausreichenden Follow - Up - Untersuchungen wurden nochmals kontaktiert, um wenn möglich zu einer Verlaufskontrolle zu erscheinen.
- Export der topographischen Hornhaut - Daten aus der Pentacam® und anschließende Einspeisung in die Smart - Eye - Datenbank.
- Erstellen eines Programms zur automatischen Aufnahme der neuen Pentacam® Daten in die Smart - Eye - Datenbank.
- Klinische und tomographische Untersuchung der Patienten mit mangelndem Follow-Up (110 Patienten)

3.5 Untersuchungsablauf

3.5.1 Visusbestimmung

Um den Visusverlauf nach der Intervention (CXL) zu messen, wurden ein bis zwei Untersuchungen vor der Intervention sowie alle postoperativen Untersuchungen berücksichtigt. Der Visus ist entweder ohne Korrektur (SC - sine correctione), mit Korrektur (CC - cum correctione), mit stenopäischer Lücke (STP) oder als Visus mittels objektiver Refraktion (VAOR) dokumentiert worden. Der Visus wurde wie im klinischen Alltag üblich mittels des Snellen - Index bestimmt und für die Studie anschließend in den LogMAR - Index umgerechnet.

SC - Visus: Sine Correctione, Visusbestimmung ohne den Einsatz korrigierender Medien.

CC - Visus: Cum Correctione, Visus mit Korrektur. Mit Korrektur ist entweder der Visus mit Brille oder mit Kontaktlinse (KL) angegeben, wobei bei den meisten Patienten der Visus mit eigener Brille dokumentiert worden ist. Dies ist Folge der Kontaktlinsenkaenz von 3 Tagen, die vor jeder Untersuchung angeordnet wurde, um die Messungen der Hornhaut-Tomographie nicht zu verfälschen. Eine Auswertung des korrigierten Visus erfolgte nur, wenn im Verlauf die gleichen Medien zur Korrektur (Entweder Brille oder KL) benutzt wurden.

VAOR - Visus: Visual acuity via objective refraction, Sehschärfe mittels objektiver Refraktion. Visus mit Korrektur nach Bestimmung der objektiven Refraktion mit dem Autorefraktometer (ARK-1, NIDEK, Gamagōri, Japan).

STP-Visus: Visusbestimmung mithilfe der stenopäischen Lücke. Hierbei werden optische Aberrationen entstehend durch unregelmäßige Hornhautflächen wie sie bei Keratokonuspatienten vorkommen reduziert, was oft zu einer Visussteigerung führt. Der Visus mit stenopäischer Lücke ist nie als einziger Visuswert im Verlauf dokumentiert, sondern immer in Kombination mit dem SC- oder CC - Visus, mit Ausnahme von Augen deren Visus nur mithilfe der stenopäischen Lücke zu erheben war.

3.5.2 Klinische Untersuchung an der Spaltlampe

Während der Verlaufskontrollen erfolgte eine Untersuchung der Keratokonuspatienten durch einen erfahrenen Arzt der refraktiven Sprechstunde der Augenklinik der LMU-München. Patienten mit unzureichenden Verlaufsuntersuchungen wurden erneut einbestellt und untersucht. Alle untersuchten Patienten wurden anschließend oberärztlich vorgestellt, erneut untersucht und es wurde der weitere Verlauf festgelegt. Im Rahmen dieser Arbeit waren vor allem die Visuswerte und die Hornhauttomographie - Parameter von Interesse. Die typischen klinischen Zeichen des Keratokonus an der Hornhaut (Fleischer - Ring, Vogt - Striae, Trübungen und Narben) sowie eventuelle postoperative Befunde (Haze und Ödeme) wurden ebenfalls ausgewertet und im Rahmen einer weiteren Studie veröffentlicht [66]. Zudem erfolgte eine Messung des Augeninnendrucks mittels Applanationstonometrie nach Goldmann.

3.5.3 Hornhauttomographie

Die Tomographische Untersuchung der Hornhaut erfolgte mittels der Pentacam® HR der Firma Oculus (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland). Es handelt sich um ein Messgerät, das basierend auf dem Scheimpflug - Prinzip, eine dreidimensionale Abbildung des vorderen Augenabschnitts ermöglicht. Beim Scheimpflug - Prinzip handelt es sich um eine Methode aus der Fotografie, um Objektebenen, die sich nicht parallel zur Filmebene befinden, scharf abzubilden. Dies wird ermöglicht, indem die Parallelität der Objektebene und der Filmebene aufgehoben wird. Dementsprechend ist es realisierbar, Strukturen des vorderen Augenabschnitts die nicht planar geformt sind wie die Hornhaut, scharf abzubilden.

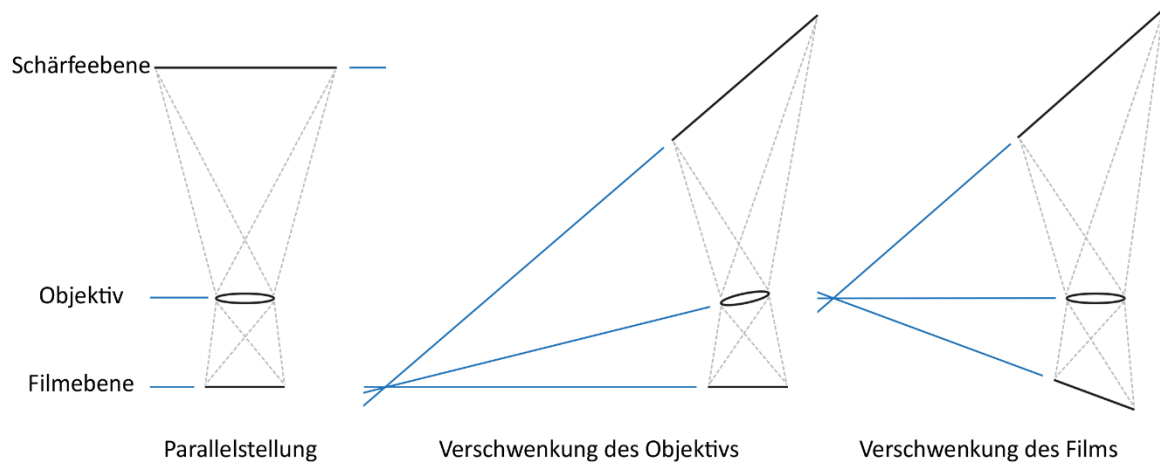


Abbildung 3: Schärfendehnung nach Scheimpflug. Durch Verschwenkung des Objektivs oder der Filmebene einer Kamera können nicht planar geformte Objekte scharf abgebildet werden. Quelle: I.Stingl, Graphikabteilung Universitätsaugenklinik Tübingen

In die Pentacam® ist eine um die optische Achse rotierende Scheimpflugkamera und eine statische Kamera integriert. Die Scheimpflugkamera rotiert zusammen mit einem monochromen blauen LED - Licht von 475 nm Wellenlänge um die optische Achse im 360° Winkel. Auf diese Weise zeichnet die Pentacam HR® in weniger als 2 Sekunden mehr als 100 Bilder des vorderen Augenabschnitts auf. Aus diesen Bildern werden 138.000 echte Höhenwerte ermittelt und analysiert. Die statische Kamera ist zentral platziert, um die Konturen der Pupille und eine korrekte Fixation zu ermitteln. Sie dient der Korrektur von Augenbewegungen während der Untersuchung.

Der Qualitätscore (QS) erlaubt einen Rückschluss auf die Qualität der Bilder und somit auch auf die Validität der aufgenommenen tomographischen Daten. Ein Vergleich der einzelnen Daten miteinander sollte nur bei einem guten Qualitätsscore erfolgen. Für diese Studie wurden nur Aufnahmen mit dem Qualitätscore (QS) „OK“ berücksichtigt.

Folgende tomographischen Parameter wurden bei jedem Patienten im Verlauf dokumentiert:

KMAX: Steilster Krümmungsradius der Hornhautvorderfläche

KMF: Durchschnittlicher Krümmungsradius der Hornhautvorderfläche

KMB: Durchschnittlicher Krümmungsradius der Hornhaurückfläche

PACHM: Dicke der Hornhaut an der dünnsten Stelle in Mikrometer.

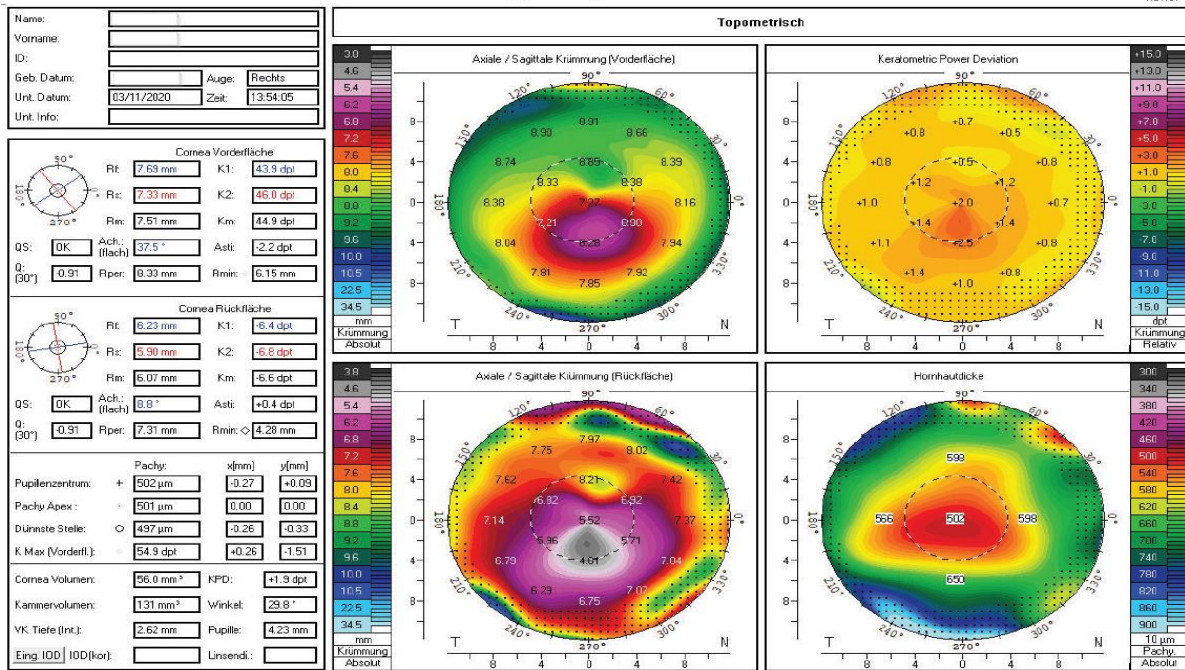


Abbildung 4: Tomographische Darstellung der Hornhaut eines Keratokonuspatienten an einem Scheimpflug-Tomographen (Pentacam®) mit tomographischen Werten und Farbdarstellung der axialen Krümmung von Vorder- und Rückfläche und Hornhautdicke. Deutlich sichtbar ist die irreguläre Hornhautkrümmung der Hornhautvorderfläche (Topographisches Bild oben links) und die Ausdünnung der Hornhaut im gleichen Areal (Topographisches Bild unten rechts) Quelle: Archiv der Universitätsaugenklinik Tübingen

3.5.3.1 Pentacam Indices

Die Indices sind Werte zur Erleichterung der Diagnostik bei kornealen Anomalien. Die Werte werden aus der 8 mm - Zone der Hornhautvorderfläche berechnet und mit Werten der Normalpopulation verglichen. Anhand der Abweichung zur Standardpopulation erfolgt eine farbliche Einteilung wie folgt:

- weiß: Abweichung < 2,5 Standardabweichungen
- gelb: Abweichung zwischen 2,5 und 3,0 Standardabweichungen
- rot: Standardabweichung > 3 Standardabweichungen.

ISV (Index of Surface Variance): Der ISV stellt ein einheitliches Maß für die Abweichung der einzelnen sagittalen Hornhautradien von der mittleren Krümmung dar. Der Wert ist bei allen Typen einer Irregularität der Hornhaut erhöht (Astigmatismus, Narben, Keratokonus, Deformitäten durch Kontaktlinsen) [67].

IHA (Index of height asymmetry): Der IHA ist ein Maß für die Asymmetrie / Symmetrie der Höhenwerte in Bezug auf den horizontalen Meridian. Das Maß wird berechnet aus der

mittleren Differenz der superioren und inferioren kornealen Höhendaten mit dem horizontalen Meridian als Bezugsachse.

IVA (Index of vertical asymmetry): Mit dem IVA wird ein Maß für die Symmetrie der Hornhautradien in Bezug auf den horizontalen Meridian ausgedrückt. Dieses Maß wird aus der mittleren Differenz der superioren und inferioren kornealen Krümmungen mit dem horizontalen Meridian als Bezugsachse berechnet.

IHD (Index of height decentration): Ein Maß für die Dezentrierung der Höhendaten in vertikaler Richtung, die in einem Ring mit 3 mm Radius mittels Fourieranalyse berechnet wird.

KI (Keratokonius Index): Der KI stellt das Verhältnis der mittleren Radiuswerte im oberen und unteren Hornhautsegment dar.

3.6 Crosslinking Verfahren

Crosslinking UV - Lampen:

UV - X 1000 (IROC Innocross AG, Zug, Schweiz) Crosslinkings bis einschließlich 05.03.2013: Die UV - A Lampe wurde von den Pionieren des Crosslinking Verfahrens Prof. Theo Seiler und Prof. Eberhard Spörl 2006 vorgestellt. Zum Einsatz kommt UV - A - Strahlung mit einer Wellenlänge von 370 nm, einer Energie von 3 mW / cm² und einer Energiedosis von 5,4 J / cm² bei einer Bestrahlungsdauer von 30 min. Mit dieser Methode wurden insgesamt 131 Augen behandelt.

UV - X 2000 (IROC Innocross AG, Zug, Schweiz) Ab 07.03.2013: Bestrahlung mit UV - A - Licht von 370 nm Wellenlänge mit einer Energie von 9 mW / cm² für 10 min. Die Energiedosis beträgt identisch zum „ursprünglichen Verfahren“ 5,4 J / cm². Mit dieser Methode wurden insgesamt 282 Augen behandelt.

Riboflavin Tropfen: MedioCROSS D (Medio Cross isotone, Peschke GmbH, Waldshut - Tiengen, Deutschland): Es handelt sich um eine isotone 0,1%ige Riboflavin Lösung mit 20 % Dextran. Das Hornhautepithel wurde mit einem Hockeymesser mechanisch entfernt und danach alle 5 min für einen Zeitraum von 30 min mit 2 - 3 Tropfen die Hornhaut benetzt. Anschließend wurden die Tropfen bei gleichzeitiger UV - Bestrahlung alle 5 min weiter instilliert, bis zum Ende des Verfahrens.

3.7 Crosslinking Protokoll

Nach erneuter präoperativer Aufklärung der Patienten wurden Oxybuprocainhydrochlorid AT (Conjucain® EDO, Dr. Gerhard Mann GmbH, Berlin, Deutschland) zur örtlichen Betäubung der Hornhaut und Pilocarpinhydrochlorid AT (Pilomann® 1%, Dr. Gerhard Mann GmbH, Berlin, Deutschland) zur Miosisinduktion appliziert. Zusätzlich erhielten die Patienten zur Analgesie 1 Tablette Paracetamol / Codein (Nedolon P®, Merck Pharma GmbH, Darmstadt, Deutschland) oral. Es erfolgte eine dreimalige Ultraschall - Pachymetrie (AL - 4000, TOMEY, Nagoya, Japan) zur Bestimmung der minimalen Hornhautdicke, um anschließend die Lider zu desinfizieren und mit einem sterilen Lochtuch abzudecken. Unter biomikroskopischer Kontrolle erfolgte eine mechanische Abrasio des Hornhautepithels mittels Hockeymesser und einer Kolibri - Pinzette zur Fixierung des Bulbus. Nach erfolgter Epithelabrasio wurde die Hornhautdicke erneut bestimmt und anschließend mit der Applikation einer 0,1 % isotonen Riboflavinlösung in einem fünfminütigen Intervall begonnen.

Konventionelles Protokoll - UVX 1000 (Gruppe A): Nach 30 Minuten Tropfzeit (1 - 2 Tropfen alle 5 Minuten) der Riboflavinlösung (Medio Cross Isotone, Peschke GmbH, Waldshut-Tiengen, Deutschland) wurde die zuvor geeichte UV - A Lampe mit einer Energie von 3 mw / cm² im Abstand von 5 cm zum Bulbus aktiviert. Das Tropfen der Riboflavinlösung wurde im gleichen Intervall fortgesetzt, bis die Bestrahlung nach 30 Minuten beendet war.

Beschleunigtes Protokoll-UVX 2000 (Gruppe B): Nach 30 Minuten Tropfzeit (1 - 2 Tropfen alle 5 Minuten) der Riboflavinlösung wurde die zuvor geeichte UV - A Lampe mit einer Energie von 9 mw / cm² im Abstand von 5 cm zum Bulbus aktiviert. Das Tropfen der Riboflavinlösung wurde im gleichen Intervall fortgesetzt bis die Bestrahlung nach 10 Minuten beendet war.

Nach der Bestrahlung wurde bei beiden Protokollen eine therapeutische Kontaktlinse eingesetzt, Levofloxacin Augentropfen (Oftequix®, Santen Oy, Tampere, Finnland) verabreicht und es erfolgte eine Sitzkontrolle der Kontaktlinse an der Spaltlampe. Die Kontaktlinse wurde bis zur kompletten kornealen Epithelialisierung belassen. Die topische Therapie mit Levofloxacin AT viermal täglich bis zur Entfernung der therapeutischen Kontaktlinse sowie eine topische Therapie mit Dexamethason Augentropfen (Dexa EDO®, Dr. Gerhard Mann GmbH, Berlin, Deutschland) viermal am Tag mit gradueller Reduktion über drei Wochen wurde eingeleitet. Eine zusätzliche Tränenersatzmittel - Applikation wurde den Patienten bei Bedarf empfohlen.

3.8 Statistik

Nach Datensammlung und zusätzlich erneuter Einbestellung und Untersuchung der Patienten mit einem unzureichenden Follow - Up, wurden alle Daten aus der Smart Eye Database der Augenklinik der LMU - München exportiert. Diese beinhaltete alle relevanten Daten der Patientenakten (Papier / Digital), sowie die tomographischen Parameter der Pentacam® jeder einzelnen Untersuchung. Die statistische Analyse der vollendeten Datenbank erfolgte mittels R - Software (<https://www.r-project.org/> The R project for statistical Computing Version 3.3.2). Für die Evaluation der Progression des Keratokonus wurden das oben beschriebene Modell basierend auf dem steilsten Krümmungsradius der Hornhautvorderfläche (KMAX) und der dünnsten gemessenen Hornhautdicke (PACHM) angewandt. Alle Variablen wurden anfangs mittels Anderson - Darling - Test auf Bestehen einer Normalverteilung untersucht. Da bei den meisten Variablen keine Normalverteilung bestand, wurden die zwei Protokolle mithilfe eines nicht - parametrischen Tests (Wilcoxon - Test) verglichen. Der Pearson Korrelations - Test wurde zur Suche einer möglichen Korrelation zwischen dem präoperativen KMAX - Wert und der postoperativen Entwicklung der Dicke der Kornea an der dünnsten Stelle (PACHM) und der Keratokonus - Indices durchgeführt. Mittels Scatterplot Diagrammen wurde die dynamische Änderung der tomographischen Parameter über den gesamten Untersuchungszeitraum visualisiert.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 413 Augen von 316 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 27,3 Jahren mit einem der beiden Crosslinking Verfahren behandelt. 131 Augen erhielten die konventionelle CXL - Behandlung (Gruppe A) und 282 Augen die beschleunigte CXL-Behandlung (Gruppe B). Die Geschlechterverteilung beider Gruppen beinhaltete bei einer 3:1 Analogie 244 Männer und 72 Frauen. In Gruppe A betrug das durchschnittliche Alter 26,9 Jahre bei einem Geschlechtsverhältnis von 4:1 (80 Männer / 21 Frauen) bzw. 27,5 Jahre mit einem Geschlechtsverhältnis von 3:1 (164 Männer / 51 Frauen) in Gruppe B.

Die Ausgangsmaße (Baseline - Daten) der Hornhauttomographie - Parameter und des Fernvisus mit und ohne Korrektur aller behandelten Augen (Gruppe A und B) sind in Tabelle 2 aufgeführt. Zusätzlich wurden die P - Werte zwischen den beiden Gruppen ($A \neq B$) angegeben. Mit Ausnahme des mittleren Keratometriewerts der Hornhautvorderfläche (KMF) und des Indexes der Höhendeviation (IHD), zeigten sich präinterventionell zwischen den beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede für alle anderen topographischen Parameter sowie den Fernvisus mit und ohne Korrektur (CDVA / UDVA).

Vor allem aufgrund des retrospektiven Designs der Studie war in beiden Gruppen ein Patienten-Drop-out zu beobachten. Bei insgesamt 41 Augen von 31 Patienten war keine ausreichende Nachbeobachtungszeit gewährleistet (10 %). Zwölf Augen von 10 Patienten in Gruppe A (9.1 %) und 29 Augen von 21 Patienten (10.3 %) in Gruppe B hatten vor Auswertung der Daten einen unzureichenden Follow - Up.

Baseline Daten				
	Gesamt	Gruppe A (Konventionelles CXL)	Gruppe B (Beschleunigtes CXL)	p-Wert (A ≠ B)
Patienten	316	101	215	-
Augen	413	131	282	-
Mittleres Alter	27.3 +/- 10.4	26.9 +/- 9.1	27.5 +/- 10.9	-
KMAX (D)	55.1 +/- 5.7	55.5 +/- 5.6	54.9 +/- 5.8	0.298
KMF (D)	47.1 +/- 3.7	47.7 +/- 3.4	46.8 +/- 3.7	0.011*
KMB (D)	-6.9 +/- 0.7	-6.9 +/- 0.7	-6.9 +/- 0.8	0.163
PACHM (µm)	460.7 +/- 35.1	455.9 +/- 30.7	462.9 +/- 36.9	0.091
ISV	88.80 +/- 34.62	91.44 +/- 36.34	87.58 +/- 33.82	0.399
IHA	30.09 +/- 22.00	29.52 +/- 18.61	30.23 +/- 23.57	0.614
IVA	0.99 +/- 0.43	1.02 +/- 0.44	0.98 +/- 0.42	0.398
IHD	0.11 +/- 0.06	0.09 +/- 0.05	0.12 +/- 0.06	<0.001*
KI	1.24 +/- 0.13	1.25 +/- 0.14	1.23 +/- 0.12	0.338
CDVA (LogMAR)	0.35 +/- 0.26	0.36 +/- 0.27	0.33 +/- 0.26	0.261
UDVA (LogMAR)	0.59 +/- 0.38	0.60 +/- 0.37	0.54 +/- 0.39	0.252

Tabelle 2: Baseline Daten aller Patienten und getrennt aus jeder Gruppe gemäß des applizierten Crosslinking Protokolls inklusive der p - Werte zwischen den Gruppen.

KMAX: maximaler Keratometriewert der kornealen Vorderfläche, KMF: mittlerer Keratometriewert der kornealen Vorderfläche, KMB: mittlerer Keratometriewert der kornealen Rückfläche, PACHM: korneale Dicke an der dünnsten Stelle, ISV: Index der Oberflächenvarianz, IHA: Index der Höhenasymmetrie, IVA: Index der vertikalen Asymmetrie, IHD: Index der Höhendeviation, KI: Keratokonus Index, CDVA: Fernvisus mit Korrektur, UDVA: Fernvisus ohne Korrektur.

*p – Wert < 0.05

Zeitverlaufsdaten der Gruppe A (Konventionelles CXL) & Gruppe B (Beschleunigtes CXL)								
	Präoperativ			36 Monate postoperativ			p-Wert Verlauf innerhalb der Gruppen nach 36 Monaten	
	Gruppe A	Gruppe B	p-Wert (A ≠ B)	Gruppe A	Gruppe B	p-Wert (A ≠ B)	Gruppe A	Gruppe B
KMAX(dpt)	55.5 +/- 5.6	54.9 +/- 5.8	0.298	55.2 +/- 5.9	53.5 +/- 5.7	0.113	0.04*	0.01*
KMF (dpt)	47.7 +/- 3.4	46.8 +/- 3.7	0.011*	47.8 +/- 3.4	46.4 +/- 3.6	0.038*	0.717	0.06
KMB (dpt)	-7.0 +/- 0.7	-6.8 +/- 0.8	0.163	-7.2 +/- 0.7	-6.9 +/- 0.8	0.021*	<0.001*	<0.001*
PACHM (µm)	455.9 +/- 30.7	462.9 +/- 36.9	0.091	446.9 +/- 36.2	462.0 +/- 38.3	0.032*	0.014*	0.063
ISV	91.44 +/- 36.34	87.58 +/- 33.82	0.399	85.4 +/- 32.5	78.8 +/- 33.5	0.21	0.001*	0.002*
IHA	29.52 +/- 18.61	30.23 +/- 23.57	0.614	29.7 +/- 20.2	30.2 +/- 20.2	0.856	0.416	0.275
IVA	1.02 +/- 0.44	0.98 +/- 0.42	0.398	0.92 +/- 0.4	0.86 +/- 0.4	0.316	0.001*	0.001*
IHD	0.09 +/- 0.05	0.12 +/- 0.06	<0.001*	0.12 +/- 0.06	0.11 +/- 0.06	0.431	0.001*	0.741
KI	1.25 +/- 0.14	1.23 +/- 0.12	0.338	1.23 +/- 0.11	1.2 +/- 0.11	0.107	0.001*	0.041*
CDVA (LogMAR)	0.36 +/- 0.27	0.33 +/- 0.26	0.261	0.27 +/- 0.23	0.30 +/- 0.22	0.344	0.071	0.311
UDVA (LogMAR)	0.60 +/- 0.37	0.54 +/- 0.39	0.252	0.47 +/- 0.32	0.34 +/- 0.35	0.081	0.001*	0.024*

Tabelle 3: Zeitverlaufsdaten aller Patienten in Bezug auf das erhaltene Behandlungs - Protokoll, über eine Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten. Die p - Werte repräsentieren statistische Messungen (Wilcoxon - Test) innerhalb und zwischen den Gruppen präoperativ und nach 36 Monaten.

KMAX: maximaler Keratometriewert der kornealen Vorderfläche, KMF: mittlerer Keratometriewert der kornealen Vorderfläche, KMB: mittlerer Keratometriewert der kornealen Rückfläche, PACHM: korneale Dicke an der dünnsten Stelle, ISV: Index der Oberflächenvarianz, IHA: Index der Höhenasymmetrie, IVA: Index der vertikalen Asymmetrie, IHD: Index der Höhendeviation, KI: Keratokonus Index, CDVA: Fernvisus mit Korrektur, UDVA: Fernvisus ohne Korrektur

*p – Wert < 0.05

Alle tomographischen Parameter, inklusive der Keratokonus Indices, CDVA und UDVA präoperativ und über einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten sind in *Tabelle 3* aufgelistet. Die p - Werte repräsentieren statistische Messungen (Wilcoxon - Test) innerhalb und zwischen den Gruppen präoperativ und nach 36 Monaten.

Wie in *Tabelle 3* zu sehen ist besserte sich die KMAX drei Jahre nach dem Eingriff um 0,3 D nach Behandlung mit dem konventionellen Dresden - Protokoll (Gruppe A) ($p = 0,04$) und 1,4 D nach Behandlung mit dem akzelerierten Protokoll (Gruppe B) ($p = 0,01$). Es handelte sich jedoch dabei um keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,113$). Eine Abnahme des KMAX, welcher bei Keratokonuspatienten im Vergleich zur Normpopulation deutlich erhöht ist, wurde als Besserung interpretiert. Die mittleren Keratometriewerte der Hornhautvorderfläche (KMF) und der Hornhaurückfläche (KMB) zeigten in beiden Gruppen während des Beobachtungszeitraums unterschiedliche Entwicklungen. KMF blieb in Gruppe A ($p = 0,717$) überwiegend stabil, wobei nach dem akzelerierten Verfahren (Gruppe B) sich über den Zeitverlauf von 36 Monaten eine geringe und statistisch nicht signifikante Besserung ($p = 0,06$) zeigte. Der präoperative statistisch signifikante Unterschied der KMF - Werte zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,011$) änderte sich auch 36 Monate nach der Intervention nicht ($p = 0,038$). Bei den KMB - Werten zeigte sich eine Zunahme der Ansteilung um $-0,2$ D ($p = 0$) nach dem konventionellen Crosslinking, und um $-0,1$ D nach der akzelerierten Methode ($p=0$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war nach 36 Monaten zu beobachten ($p = 0,021$).

Die Dicke der Kornea an der dünnsten Stelle (PACHM) entwickelte sich zwischen beiden Gruppen postoperativ unterschiedlich. In Gruppe A wurde im Verlauf von 36 Monaten eine weitere Ausdünnung von $9 \mu\text{m}$ beobachtet ($p = 0,014$), während sich bei Gruppe B keine Differenz zeigte ($p = 0,063$). Die unterschiedlichen Verläufe der PACHM über den Beobachtungszeitraum führten nach 36 Monaten zwischen den Gruppen zu einer statistisch signifikanten Differenz ($p = 0,032$).

Wie in *Tabelle 3* gezeigt wird, verbesserten sich die drei Keratokonus Indices ISV (Index of surface variety), IVA (Index of vertical asymmetry) und KI (Keratoconus Index) in jeder Gruppe signifikant, ohne zu einer signifikanten Differenz zwischen beiden Gruppen nach 36 Monaten zu führen. Der IHA (Index of height asymmetry) blieb über den Beobachtungszeitraum in beiden Gruppen stabil ohne eine signifikante Differenz im Verlauf und zwischen den Gruppen. Der IHD (Index of height deviation) zeigte eine weitere Progression nach dem konventionellen Crosslinking ($p = 0,001$) bei bestehender Stabilität nach Behandlung mit dem akzelerierten Crosslinking ($p = 0,741$). Dies hatte zur Folge, dass der zwischen den beiden Gruppen präoperativ bestehende signifikante Unterschied des IHD sich über den Beobachtungszeitraum auflöste ($p = 0,431$ nach 36 Monaten).

Der Fernvisus ohne Korrektur (UCVA) und Fernvisus mit Korrektur (CDVA) verbesserte sich in beiden Gruppen während des Nachbeobachtungszeitraums kontinuierlich. Nach dem konventionellen Protokoll (Gruppe A) wurde eine Verbesserung des UDVA von 0.60 ± 0.37 auf 0.47 ± 0.32 und des CDVA von 0.36 ± 0.27 auf 0.27 ± 0.23 LogMAR verzeichnet. Nach der Behandlung mit dem beschleunigten Protokoll (Gruppe B) zeigte sich eine Verbesserung des UDVA von 0.54 ± 0.39 auf 0.34 ± 0.35 und des CDVA von 0.33 ± 0.26 auf 0.30 ± 0.22 LogMAR. Drei Jahre postoperativ konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden (p -Wert UCVA ($A \neq B$) = $0,081$; p -Wert CDVA ($A \neq B$) = $0,344$).

Die Entwicklung der Keratokonus Indices (ISV, IHA, IVA, IHD, KI) und der Dicke der Kornea an der dünnsten Stelle (PACHM) über den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren wurde auf eine Korrelation mit dem präoperativen KMAX - Wert mittels Pearsons - Korrelationstest untersucht. Es konnte keine Korrelation zwischen diesen Parametern und der präoperativen KMAX nachgewiesen werden (siehe Tabelle 4).

Pearsons Korrelationskoeffizient in Bezug auf die präoperative KMAX	Gruppe A (Konventionelles CXL)	Gruppe B (Beschleunigtes CXL)
Delta PACHM	-0,167	-0,135
Delta ISV	-0,261	-0,139
Delta IHA	-0,291	-0,288
Delta IVA	-0,225	-0,055
Delta IHD	-0,138	0,025
Delta KI	-0,133	-0,193

Tabelle 4: Pearsons Korrelationskoeffizient der Entwicklung (Delta) der PACHM und der Keratokonus - Indices in Bezug auf die präoperative KMAX.

Delta: Differenz der Parameter 36 Monate nach der Operation zum präoperativen Wert. PACHM: Korneale Dicke an der dünnsten Stelle, ISV: Index der Oberflächenvarianz, IHA: Index der Höhenasymmetrie, IVA: Index der vertikalen Asymmetrie, IHD: Index der Höhendeviation, KI: Keratokonus Index, KMAX: maximaler Keratometriewert der kornealen Vorderfläche.

Abbildung 5 demonstriert den Anstieg der KMAX-, KMF- und KMB - Werte während der präoperativen Phase jeder Gruppe. Nach Behandlung zeigte sich bei Gruppe A keine weitere Progression jedoch auch keine Regression der KMAX - Werte. In Gruppe B war eine Progression in den ersten postoperativen Tagen zu beobachten, auf die eine stetige Regression über die nächsten 500 Tage folgte. Anschließend stabilisierte sich der Wert. In beiden Gruppen war keine Änderung der KMF - Werte zu beobachten.

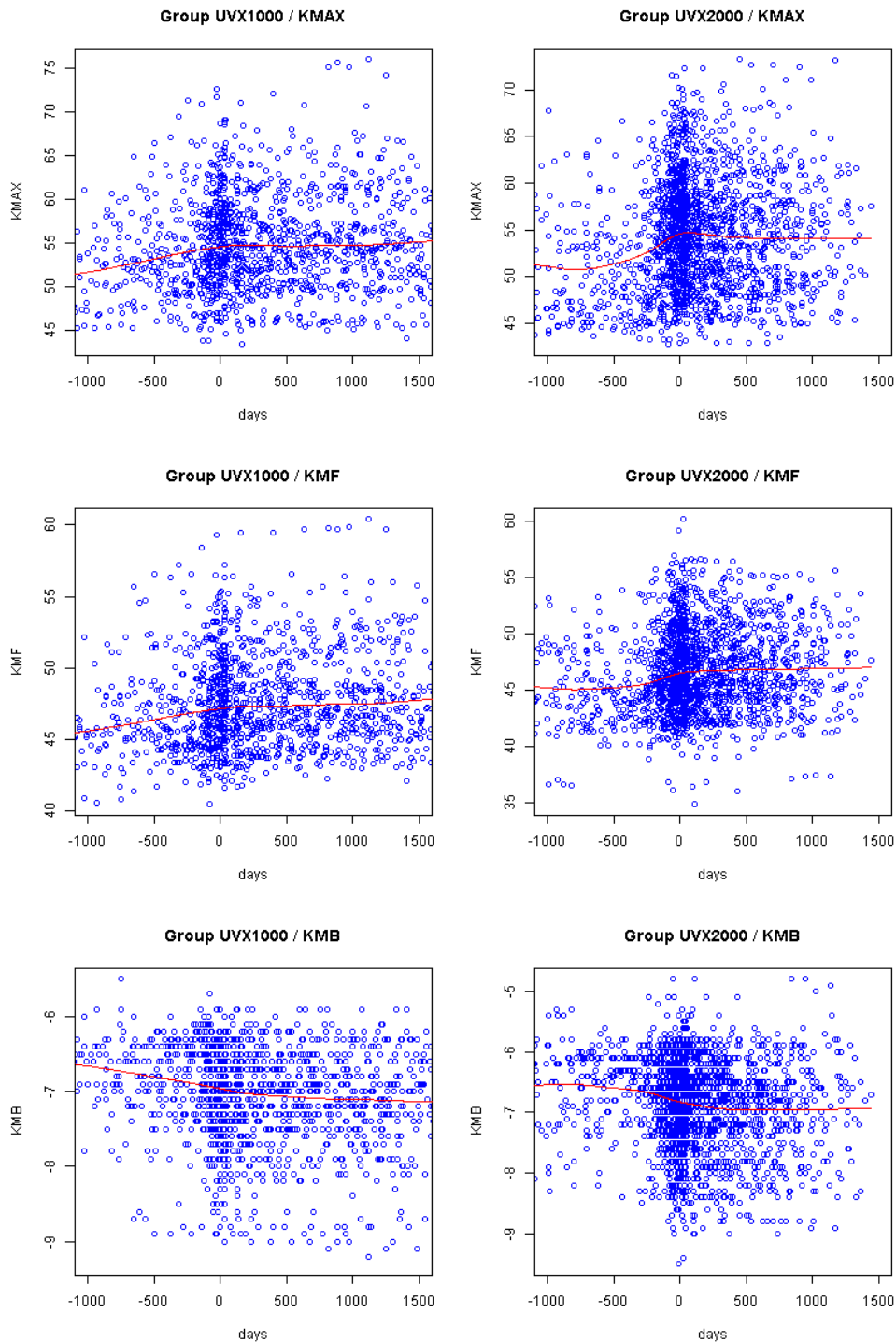


Abbildung 5: Scatterplot Diagramme der KMAX, KMF und KMB. Die X - Achse entspricht der Follow - Up Periode in Tagen, wobei die y - Achse die Keratometriewerte in Dioptrien repräsentiert. Zeit Null auf der x - Achse korrespondiert mit dem Operationszeitpunkt. Alle evaluierten Messungen wurden zwischen 1000 Tagen prä- und 1500 Tagen postoperativ an allen studienteilnehmenden Patienten durchgeführt. Jeder blaue Punkt entspricht einer einzelnen Messung. Die kontinuierlich verlaufende rote Linie entspricht dem Mittelwert zu jedem Zeitpunkt.

KMAX: maximaler Keratometriewert der kornealen Vorderfläche, KMF: mittlerer Keratometriewert der kornealen Vorderfläche, KMB: mittlerer Keratometriewert der kornealen Rückfläche.

Der Verlauf der Dicke der Kornea an der dünnsten Stelle (PACHM) und der Keratokonus-Indices während der präoperativen, perioperativen und postoperativen Phase ist in Abbildung 6 und Abbildung 7 dargestellt.

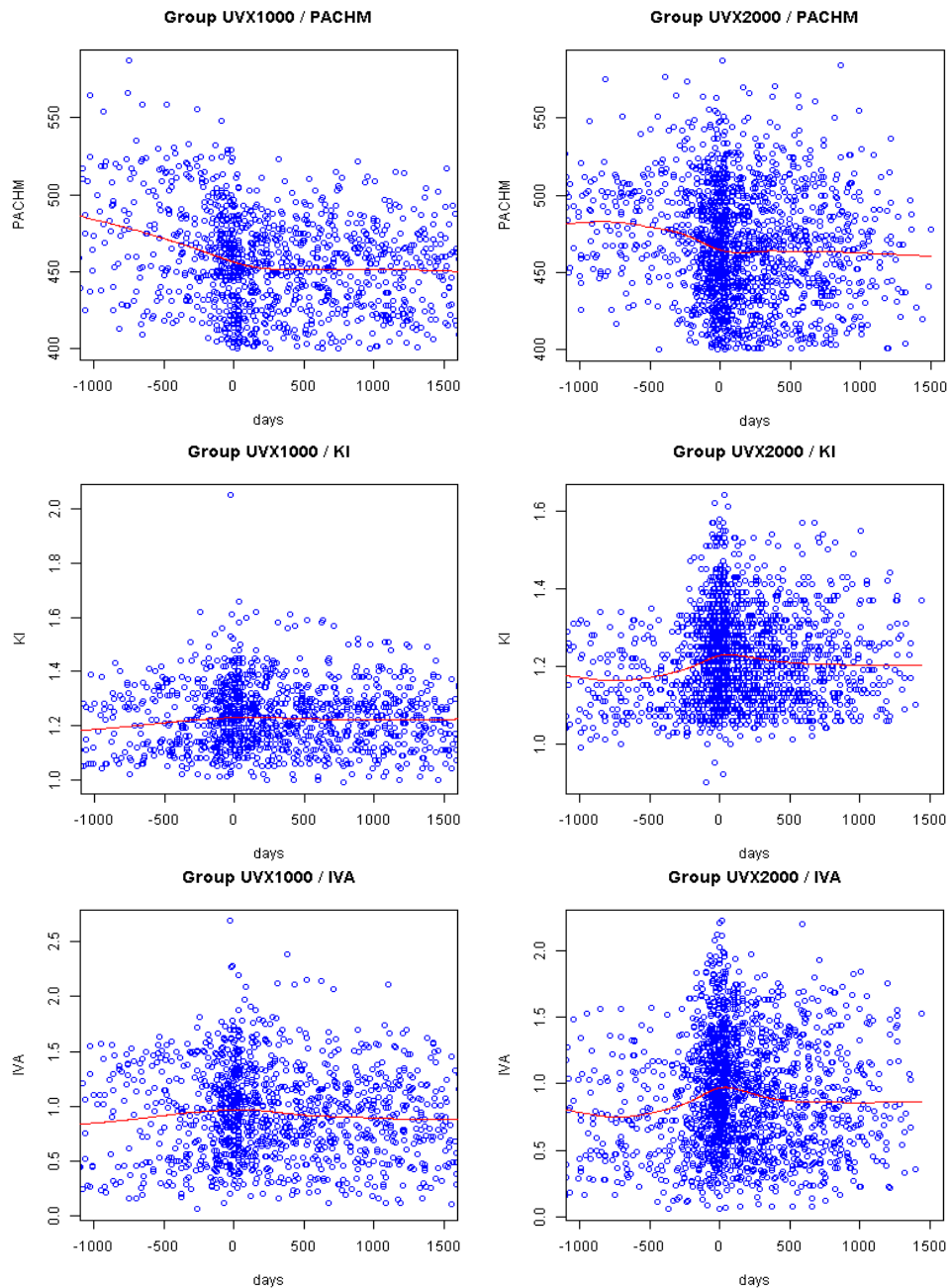


Abbildung 6: Scatterplot Diagramme der PACHM (in μm) und der Keratokonus - Indices KI und IVA, die eine dynamische Veränderung über den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren zeigen.

PACHM: korneale Dicke an der dünnsten Stelle, KI: Keratokonus Index, IVA: Index der vertikalen Asymmetrie

Die PACHM zeigt in beiden Gruppen eine deutliche Abnahme bis zum Zeitpunkt des Crosslinkings, um anschließend in eine stabile Phase überzugehen, die bis zu 3 Jahre postoperativ erhalten bleibt. Die Indices: KI, IVA und ISV zeigen bei beiden Gruppen einen

Anstieg präinterventionell mit einer postinterventionell dargestellten Abnahme. Die oben beschriebene unterschiedliche Entwicklung des IHD zwischen den Gruppen ist in Abbildung 7 dargestellt. In Gruppe A (UV - X 1000) ist nach erfolgtem Crosslinking eine weitere Zunahme und in Gruppe B (UV - X 2000) eine Stabilisation des Wertes erkennbar. Die nicht signifikante Änderung des IHA über den Beobachtungszeitraum wird ebenfalls in Abbildung 7 demonstriert.

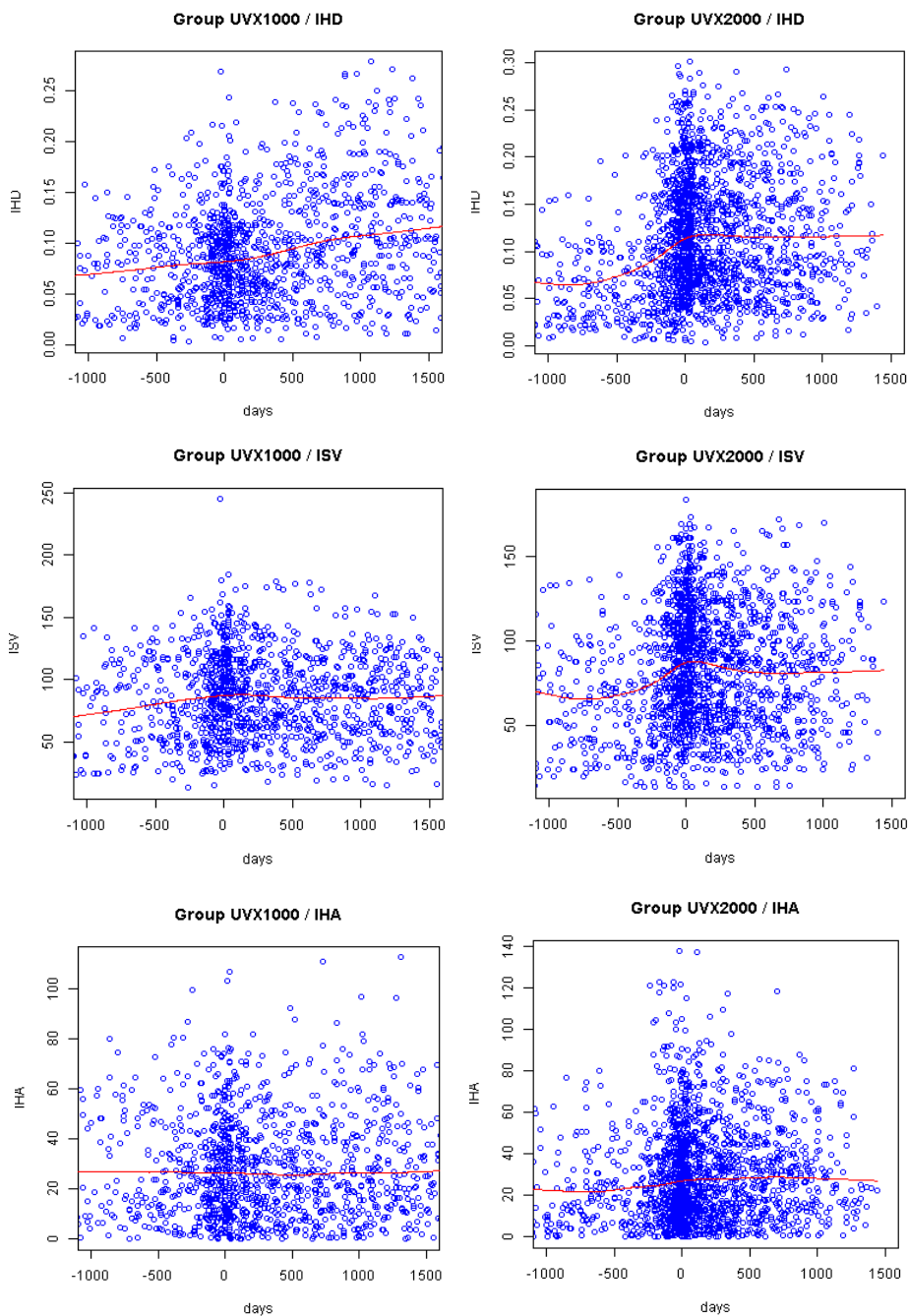


Abbildung 7: Scatterplot Diagramme der Keratokonius - Indices IHD, ISV und IHA, die eine dynamische Veränderung über den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren zeigen.

IHD: Index der Höhendeiation, ISV: Index der Oberflächenvarianz, IHA: Index der Höhenasymmetrie

5 Diskussion

Seit mehr als einem Jahrzehnt wird das konventionelle Crosslinking Verfahren als eine sichere und effektive Behandlung bei progressivem Keratokonus angesehen. Mehrere Studien mit einer großen Anzahl an Patienten haben die Langzeitsicherheit und Effektivität des konventionellen Dresden - Protokolls etabliert. Hauptsächlicher Nachteil dieses Verfahrens ist der erhöhte Zeitaufwand zur Komplettierung des operativen Protokolls, vor allem für den in Lokalanästhesie behandelten Patienten, aber auch für den Operateur. Der Zeitaufwand beträgt beim konventionellen Dresden - Protokoll mindestens eine Stunde. Dieser besteht vornehmlich aus der Aufsättigungsphase der Hornhaut mit Riboflavin für 30 Minuten und der anschließenden UV - A Bestrahlung für weitere 30 Minuten. Darüber hinaus wird Zeit für die Lagerung des Patienten, die Vorbereitung des Operationsareals, die Lokalanästhesie und das Abschaben des Hornhautepithels benötigt.

Der Versuch, die Interventionszeit zu reduzieren, führt entweder zu einer Verringerung der Aufsättigungszeit der Riboflavinlösung oder, basierend auf dem Reziprozitätsgesetz nach Bunsen und Roscoe, zu einer Erhöhung der Strahlungsintensität bei gleichzeitiger Reduktion der Bestrahlungszeit. Dies ermöglicht die Entwicklung beschleunigter Behandlungsprotokolle, bei denen die Hornhaut in kürzerer Zeit mit einer höheren UV-A-Intensität bestrahlt wird, während die Gesamtstrahlungsdosis konstant bleibt.

Gemäß einer experimentellen Studie an Schweineaugen durch Schumacher et al. [68] ist die biomechanische Stabilität der Hornhaut bei der konventionellen Crosslinking Methode (3 mW / cm² für 30 min) und der beschleunigten Methode (9 mW / cm² für 10 min) gleich. Die Werte des Elastizitätsmoduls sind in beiden Gruppen ähnlich und im Vergleich zur nicht bestrahlten Kontrollgruppe signifikant unterschiedlich. Laut Wernli et al. [69] in einer ex vivo Studie an Schweineaugen trifft das Reziprozitätsgesetz nach Bunsen und Roscoe nur bis zu Werten von 40 - 50 mW / cm² zu. Bei höheren Energien und damit verbundener kürzerer Behandlungsdauer ist die Differenz der Werte des Elastizitätsmoduls der Hornhaut im Vergleich mit der nicht bestrahlten Kontrollgruppe nicht signifikant.

Die meisten Autoren postulieren bestimmte relevante Endpunkte, die eine erfolgreiche Behandlung darstellen. Dazu gehören in der Regel die Stabilisierung oder Besserung der Visuswerte (UDVA, CDVA), der topographischen Parameter (KMAX, KMF, KMB) und der Hornhautdicke. Einige Studien nehmen auch die Tiefe der Demarkationslinie in ihre

Bewertung auf, welche die morphologische Grenze zwischen quervernetzter und nicht quervernetzter Hornhaut darstellt. Jedoch ist das Ausmaß, in dem die Tiefe der Demarkationslinie mit der Effektivität des Verfahrens zusammenhängt, umstritten. [70].

In vivo berichtet die Arbeitsgruppe von Shetty et al.[71] in einer prospektiven Studie mit 138 Augen über eine verminderte Effektivität des Crosslinkings bei zunehmender Energieintensität und dementsprechend reduzierter Bestrahlungszeit. In dieser Studie wird das konventionelle Dresdner - Protokoll (3 mW / cm² für 30 min) mit drei unterschiedlichen beschleunigten Protokollen verglichen, alle mit einer kumulativen Energiedosis von 5,4 J / cm². Sie postulieren nach einem Jahr eine ähnliche Wirksamkeit des 3 mW / cm² und des 9 mW / cm² Protokolls, was die Keratometriewerte und die Tiefe der Demarkationslinie betrifft. Das 5 - minütige 18 mW / cm² Protokoll führt zu vergleichbar günstigen refraktiven und tomographischen Ergebnissen, unterscheidet sich jedoch signifikant in Bezug auf die Demarkationslinientiefe. Die Demarkationslinie erscheint hier flacher im Vergleich zu den zuvor erwähnten Protokollen. Die Autoren schließen daraus auf eine möglicherweise geringere Wirkung der Crosslinking - Behandlung, bzw. auf weniger vernetztes Gewebe. Die Behandlungsgruppe mit der höchsten UV - A - Intensität von 30 mW / cm² für 3 min erreicht im Vergleich zur konventionellen Methode eine nur geringe Stabilisierung des Keratokonus mit statistisch signifikantem Unterlegenheit bzgl. topographischer und refraktiver Parameter.

In den bis dato durchgeführten Studien zu den beschleunigten Protokollen bei Keratokonuspatienten werden hauptsächlich folgende drei Methoden betrachtet: 3 Minuten UV-A Bestrahlung bei 30 mW / cm²[72, 73], 5 Minuten bei 18 mW / cm² [74-80] und 10 Minuten bei 9 mW / cm² [81-92]. Die jeweiligen postoperativen Nachbeobachtungszeiten variieren von 6 Monaten bis zu 7 Jahren. Allerdings evaluieren nur einzelne Arbeitsgruppen die Verfahren in größeren Studienpopulationen über einen Nachbeobachtungszeitraum von über 2 Jahren.

Tomita et al. [73] und Hashemian et al. [72] vergleichen das akzelerierte 3 - Minuten Protokoll (30 mW / cm²) mit dem konventionellen und zeigen eine vergleichbare Effektivität und Sicherheit. Hashemian et al. untersuchen eine Studienpopulation von 153 Augen (konventionelle Behandlung: 76 Augen, beschleunigte: 77 Augen). Die Visuswerte (UDVA / CDVA) und der KMAX verbesserten sich nach beiden Behandlungsprotokollen, ohne dass

statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt wurden. Die Endothelzelldicke blieb ebenfalls in beiden Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum von 15 Monaten stabil. Diskordant zu den positiven Ergebnissen stellt eine im Jahr 2017 durch Choi et al. publizierte Studie [93] bei einer Studienpopulation von 28 Augen bei 25 Patienten und Anwendung der beschleunigten Methode im Vergleich zum konventionellen Crosslinking eine geringere topographische Abflachung fest. Allerdings sind die Patienten des akzelerierten Studienarmes bei einer Gesamtbestrahlungsdauer von 3 Minuten und 40 Sekunden einer erhöhten Gesamtenergiedosis von $6,6 \text{ J / cm}^2$ ausgesetzt. Dies macht einen direkten Vergleich der Ergebnisse unmöglich. Beloshevski et al. 2020[94] vergleichen in ihrer Studie ein Jahr postinterventionell das konventionelle Protokoll mit dem 10 Minuten Protokoll (9 mW / cm^2) und dem 3 Minuten Protokoll (30 mW / cm^2). Hierbei zeigt sich zwischen dem konventionellen und dem 3 Minuten Protokoll ein signifikanter Unterschied der KMF und der Astigmatismuswerte zugunsten des konventionellen Protokolls.

Einige Arbeitsgruppen haben bis dato das 5 Minuten Protokoll (18 mW / cm^2) evaluiert. Gatziofas et al. 2013 [74], Sherif 2014 [75], Chow et al. 2015 [77], Hashemi et al. 2015 [78] , Alnawaiseh et al. 2015 [76], Kato et al. 2018 [79] und Hashemi et al. 2020 [80] demonstrieren, dass dieses Protokoll sicher und effizient zur Therapie des progressiven Keratokonus geeignet ist. Ein direkter Vergleich mit dem Dresdner - Protokoll erfolgt in fünf dieser Studien[75, 77-80]. Vier retrospektive Studien mit einem Follow - up von maximal 18 Monaten ergeben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen betreffend der topographischen Parameter, der Hornhautdicke und der Visuswerte. Nur die prospektive randomisierte Studie von Hashemi et al. 2020 [80] beobachtet 4 Jahre postinterventionell eine stärkere Abflachung der KMAX nach dem konventionellen Dresdner - Protokoll, allerdings betrifft dies nur die Subgruppe der peripheren Keratokoni (Konus außerhalb der zentralen 3 mm). Bei den zentralen Keratokoni (Konus innerhalb der zentralen 3 mm) ist die Wirksamkeit ähnlich ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Eine Unterscheidung zwischen peripheren und zentralen Keratokoni ist im klinischen Alltag, aber auch in Studien unüblich.

Mehrere Arbeitsgruppen haben Daten über das akzelerierte 10 Minuten Protokoll publiziert. Elbaz et al. 2014 [82] präsentieren einen stabilisierenden Effekt dieses Protokolls an 16

Augen mit leichten bis mittelschweren Keratokoni bei einem Follow - up von 12 Monaten. Es wird eine leichte, nicht signifikante Verbesserung der KMAX - Werte beschrieben und eine signifikante Steigerung der UDVA. Kymionis et al. [83] demonstrieren in einer kleinen, prospektiven interventionellen Fallserie die Sicherheit dieses Protokolls in Bezug auf die Endothelzelldichte und CDVA. Studien, die einen Vergleich des konventionellen Dresden – Protokolls mit dem beschleunigten (10 Minuten bei 9 mW / cm²) vornehmen, sind bezüglich der Aussage zur Effektivität des beschleunigten Verfahrens ähnlich heterogen wie bei den vorher genannten Protokollen.

Brittingham et al. 2014 [81] berichten in einer retrospektiven Studie von 131 behandelten Augen mit einer Beobachtungszeit von einem Jahr über einen statistisch signifikanten negativen Einfluss des beschleunigten Protokolls auf die korneale Topographie (KMAX) und die Tiefe der Demarkationslinie gegenüber dem konventionellen Protokoll. 81 von 131 Augen werden hier mit dem 30 - minütigen konventionellen Protokoll behandelt und 50 mit dem akzelerierten Protokoll von 10 Minuten. Eine prospektive randomisierte Studie von Ucakhan und Yesiltas 2020 [88] mit 59 Augen, davon 32 mit der konventionellen und 27 mit dem akzelerierten 10 Minuten Protokoll behandelt, zeigt bei drei topographischen Indices (IHD, KI, CKI), der Tiefe der Demarkationslinie und dem vertikalem Koma der Hornhautvorderfläche eine statistisch signifikante Unterlegenheit des akzelerierten Protokolls im Vergleich zum konventionellen. Das Koma ist eine Aberration höherer Ordnung, die oft bei Keratokonuspatienten vorkommt und nach der Optik anstatt eines scharfen Bildes einen Bildpunkt mit zum Rande der Optik gerichteten Schweif (von lat. coma: Schweif) entstehen lässt. Der CKI ist der zentrale Keratokonus Index, ein topographischer Parameter, der aus dem Verhältnis zwischen dem mittleren Krümmungsradius eines peripheren Rings und dem mittleren Krümmungsradius eines zentralen Rings der Hornhautvorderfläche berechnet wird. Beide vorher genannten Werte werden nicht in unserer Studie berücksichtigt.

Im Kontrast zu den oben erwähnten Ergebnissen postulieren deutlich mehr Arbeitsgruppen eine Gleichwertigkeit dieser beiden Protokolle. Sadoughi et al. 2018 [87] veröffentlichen Daten von 15 Patienten mit bilateral progressivem Keratokonus: 15 Augen werden mit dem konventionellen und 15 mit dem beschleunigten Protokoll behandelt. Hierbei ergeben sich bei beiden Protokollen nach einem Jahr vergleichbare klinische und keratometrische

Ergebnisse. Ähnliche Ergebnisse -wie oben beschrieben- erreichen in ihrer prospektiven randomisierten Studie Shetty et al. 2015 [71]. Die Arbeitsgruppe von Cummings et al. 2016 [84] bestätigen die Gleichwertigkeit in einer retrospektiven Studie mit 100 Augen (konventionell: 66, beschleunigt: 34) und postulieren, dass nach Anwendung der akzelerierten 10 Minuten Methode im Vergleich zur konventionellen Methode eine stärkere, statistisch signifikante korneale Abflachung über die ersten 12 Monate auftritt.

Nicula et al. [91] zeigen in einer retrospektiven Studie von 2021 in einer Gruppe von 183 Augen (konventionell: 93, beschleunigt: 90) eine signifikante Besserung der Visuswerte (UCVA / CDVA) und der topographischen Parameter (KMAX / KMF) innerhalb der Gruppen, aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Kandel et al. [90] vergleichen in einer multizentrischen retrospektiven Studie aus 24 internationalen Zentren, publiziert Ende 2021, 266 Augen behandelt mit der konventionellen CXL - Methode mit 418 Augen die mit der beschleunigten 9 mW / cm² behandelt werden. Nach einem Follow - Up von einem Jahr ergibt sich kein Unterschied zwischen den Protokollen. Die Keratometriewerte, Hornhautdicke an der dünnsten Stelle, Sehschärfe und unerwünschte Ereignisse sind zwischen den Gruppen ähnlich.

Burcel et al. [92] vergleichen in einer prospektiven Studie von 2022 beide Protokolle. Diese prospektive Studie umfasst 79 Augen mit progressivem Keratokonus (konventionell: 42 Augen, beschleunigt: 37 Augen). Die Auswertung erfolgte über 24 Monate. CDVA, sphärisches Äquivalent, Astigmatismus, KMAX und CCT verbesserten sich sowohl nach dem beschleunigten als auch nach dem konventionellem Verfahren signifikant, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Während der 24 - monatigen Nachbeobachtungszeit wurde die CDVA - Verbesserung in der beschleunigten Gruppe früher erreicht (nach einem Monat gegenüber drei Monaten).

Die Problematik der bis heute publizierten Studienergebnisse besteht vor allem in der Existenz variabler Behandlungsprotokolle, dem oft begrenztem Follow - up und kleiner Patientenzahlen. Neue und unterschiedliche Behandlungsprotokolle führen zu widersprüchlichen Aussagen und erschweren den Vergleich der Ergebnisse.

Die in dieser Arbeit aufgeführte retrospektive Langzeitanalyse einer großen Patientenpopulation umfasst den Vergleich des 10 Minuten akzelerierten Protokolls mit dem

konventionellen, weltweit etablierten Dresden - Protokoll. Diese Studie festigt und bestätigt die Effektivität des beschleunigten Crosslinkings in einer großen Patientenpopulation durch Präsentation von vergleichbar günstigen Ergebnissen wie im etablierten Dresden – Protokoll. Dies bestätigen die hier präsentierten positiven Langzeitresultate der postoperativen Keratometriewerte sowie der Visuswerte. Außerdem wurde eine Verbesserung der meisten tomographischen Parameter sowie Keratokonus - Indices (ISV / IVA /KI) der Pentacam® nach einer Kollagenquervernetzung unabhängig vom Behandlungsprotokoll dargestellt. Einer der wichtigsten Verlaufsparameter, der auch für die Indikation der Behandlung von erheblicher Bedeutung ist, der KMAX, bessert sich in beiden Gruppen drei Jahre nach der Intervention. Nach dem konventionellen Dresden - Protokoll (Gruppe A) um 0,3 D ($p = 0,04$) und 1,4 D nach Behandlung mit dem akzelerierten Protokoll (Gruppe B) ($p = 0,01$), ohne eine statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,113$).

Außerdem scheint der präoperative KMAX - Wert keinen signifikanten Rückschluss auf die postoperative Entwicklung der kornealen Dicke an der dünnsten Stelle (PACHM) und der Keratokonus - Indices zu ermöglichen. Eine Korrelation würde Prognosen zur postoperativen Entwicklung vereinfachen, kann jedoch mittels des Pearson Korrelationstests nicht nachgewiesen werden.

Im untersuchten Patientenkollektiv wird gezeigt, dass 3 Jahre nach Intervention keine weitere Ausdünnung der Hornhaut nach Anwendung des akzelerierten Protokolls stattfindet ($p = 0,063$). Im Gegensatz dazu kommt es nach der Behandlung mit dem konventionellen Protokoll zu einer signifikanten Ausdünnung der Hornhaut um weitere $9\mu\text{m}$ ($p = 0,014$). Die unterschiedliche Entwicklung der Hornhautdicke an der dünnsten Stelle führt 36 Monate postinterventionell zu einer statistisch signifikanten Differenz zwischen den Gruppen ($p = 0,032$). Dies deckt sich mit den publizierten Daten von Avni - Zaubermann et al. 2021 [89] und Salman et al. 2021 [95]. Beide Arbeitsgruppen demonstrieren eine statistisch signifikante geringere Ausdünnung der Hornhaut nach dem beschleunigtem Verfahren. Die Studienpopulation von Salman et al. [95] weicht allerdings geringfügig von unserer Studie ab, da eine Gruppe mit dem konventionellen Protokoll und die andere mit einer Energie von $10\text{ mW} / \text{cm}^2$ über 9 min bestrahlt wurde.

Die Ursache der geringeren kornealen Ausdünnung nach Anwendung des beschleunigten Protokolls kann möglicherweise mit der geringeren Quervernetzung der zentralen Kornea zusammenhängen, was zu einer weniger starken Schrumpfung des kornealen Gewebes im Zentrum führt. Auf den ersten Blick mag dies paradox klingen, aufgrund der aus Pathophysiologie des Keratokonus entstehenden Annahme, dass eine Hornhaut mit mehr Quervernetzungen auch stabiler sein muss.

Jedoch nimmt während des akzelerierten Verfahrens als Folge der veränderten Strahlenverteilung der neueren UV - Lampen (UV - X 2000, IROC Innocross AG, Zug, Schweiz) die Tiefe der quervernetzten Hornhaut im Vergleich zum Dresdner - Protokoll im Zentrum ab, während in der Peripherie die Tiefe reziprok zunimmt. Diese Hypothese stimmt mit einer Studie von Ng et al. 2015 [96] überein, die nach dem beschleunigten Protokoll eine flachere zentrale Demarkationslinie, hingegen in der Peripherie eine tiefere Demarkationslinie im Vergleich zum konventionellen Dresdner - Protokoll beobachten. Die Demarkationslinie entspricht nach Seiler und Hafezi 2006 [53] dem quervernetztem Gewebe. Die Verbesserung der tomographischen Parameter scheint mit der veränderten Strahlenverteilung während der Behandlung mit dem akzelerierten Protokoll zusammenzuhängen, die zu der oben beschriebenen vermehrten Quervernetzung in der Peripherie führt. Dies ist bedingt durch eine Berücksichtigung der kornealen Krümmung vor der Bestrahlung mit der neueren UV – Lampe (UV - X 2000).

Dies ist die erste unizentrische Studie, die das akzelerierte 10 - Minuten Crosslinking Verfahren an einem derart großen Patientenkollektiv über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren beobachtet. Die Scatterplot - Diagramme demonstrieren die hohe Anzahl an Messungen zur Darstellung einer retrospektiven Evaluation. Zudem zeigt der präoperative Verlauf von mindestens sechs Monaten und die postoperative Entwicklung der tomographischen Parameter den Verlauf und den Effekt jedes Protokolls getrennt voneinander. Die statistische Auswertung in jeder Gruppe einzeln und zwischen den Gruppen führt alle Unterschiede während des Beobachtungszeitraumes von drei Jahren im Detail auf.

Der positive Effekt der beschleunigten Crosslinking Methode ist in einigen Fallserien und Kurzzeit - Studien schon aufgezeigt. Nur wenige können Gegenteiliges bezüglich Sicherheit und Effektivität dieses Verfahrens beobachten. Auch die hier durchgeführte retrospektive

Datenbankanalyse an einem großen Patientenkollektiv von 413 Augen von 316 Patienten bekräftigt die schon vorhandenen Studienergebnisse zur Effizienz und Wirksamkeit des Verfahrens und bietet Langzeitdaten zur Visusentwicklung und topographischen Veränderung bei behandelten Patienten mit progressivem Keratokonus.

Die Limitation dieser Studie liegt im retrospektiven Design. Es handelt sich dabei um eine Auswertung von Patientendaten, die einen Verlauf von mindestens sechs Monaten und ausreichende Kontrolluntersuchungen aufweisen. Für eine prospektive Studie diesen Umfangs wäre aufgrund des „loss of follow - up“ eine noch größere Patientenpopulation erforderlich.

Das Crosslinking ist zurzeit die einzige anerkannte Methode zum Aufhalten der Krankheitsprogression von kornealen Ektasien insbesondere des Keratokonus. Betroffene, die früher symptomatisch nur mit Kontaktlinsen behandelt werden konnten und auf einen günstigen Verlauf hofften, mit dem Risiko einer Keratoplastik im Endstadium, können heutzutage mit dem Crosslinking effektiv behandelt werden und eine Keratoplastik umgehen bzw. hinauszögern. Da es sich um eine neue Methode mit unterschiedlichen Behandlungsprotokollen handelt, ist die Durchführung weiterer Studien über das Verfahren und seine Variationen unerlässlich. Von großem Interesse ist zudem der Langzeitverlauf der behandelten Patienten, insbesondere im Hinblick auf die Annahme, dass der Effekt des Crosslinkings laut einigen Autoren durch eine künstliche, frühzeitige Alterung der Hornhaut hervorgerufen wird [97].

Der Fortschritt in der Keratokonus - Diagnostik ist ein zusätzlicher Baustein für eine rechtzeitige Therapie eines progredienten Keratokonus. Die modernen Tomographiegeräte ermöglichen durch ihr hohes Auflösungsvermögen eine zuverlässige und frühzeitige Diagnose einer Ektasie und erlauben eine raschere Intervention mittels Crosslinking. Viele Zentren weltweit empfehlen im Hinblick auf die Effektivität und Sicherheit des Verfahrens ein immer frühzeitigeres korneales Crosslinking. Dies verhindert nicht nur die Progression eines Keratokonus, sondern vermeidet zusätzlich die in fortgeschrittenen Stadien auftretenden Aberrationen höherer Ordnung, die nur schwer mittels Kontaktlinsen auszugleichen sind. Ein frühes Crosslinking ist für die Lebensqualität der Patienten von herausragender Bedeutung [98] und erweist sich als eine effektive Methode zur Behandlung eines progredienten Keratokonus bereits in Anfangsstadien [99].

Die Verkürzung der Interventionszeit führt zu einer signifikanten Entlastung der augenärztlichen Operationszentren und reduziert die längeren Wartezeiten auf einen Crosslinking - Termin, wie sie heutzutage in vielen Zentren deutschlandweit vorkommen. Gleichzeitig steigt bei einer geringeren Operationsdauer auch die Attraktivität des Verfahrens im ambulanten Bereich unter den niedergelassenen Augenärzten, was sich zusätzlich positiv auf die Wartezeiten auswirkt. Ein sicheres und komplikationsarmes Verfahren wie das korneale Crosslinking kann nach entsprechender Schulung auch ohne großen logistischen und finanziellen Aufwand im ambulanten Bereich durchgeführt werden.

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass das beschleunigte $9 \text{ mW} / \text{cm}^2$ Crosslinking-Verfahren in Bezug auf die Stabilität des Visus und der Keratometriewerte dem konventionellen $3 \text{ mW} / \text{cm}^2$ Verfahren gegenüber gleichwertig ist. Gleichzeitig ergibt sich aus unseren Ergebnissen eine Überlegenheit des beschleunigten Protokolls in Bezug auf die geringere korneale Ausdünnung postoperativ. Es bleibt jedoch abzuwarten, inwieweit sich dieser signifikante Unterschied klinisch bemerkbar macht, da Differenzen von wenigen Mikrometern Hornhautdicke normalerweise vom Patienten nicht wahrgenommen werden. Entscheidend wird sein, ob die Hornhautdickendifferenz zwischen den Studiengruppen in Zukunft weiter zunimmt und eine klinische Relevanz entwickelt. Die vorliegenden Ergebnisse, einschließlich der erzielten zeitlichen Einsparung bei der Anwendung des beschleunigten Protokolls, unterstreichen die Empfehlung für dessen Verwendung.

Wie bereits oben erwähnt, gibt es bereits Behandlungsprotokolle, die mit noch mehr Energie pro Zeit die Operationsdauer weiter verkürzen [73, 93]. Die Daten zu diesen Protokollen sind jedoch nicht ausreichend, um eine Aussage über deren Effektivität und Sicherheit zu treffen. Die Grenze des physikalisch Möglichen beim Versuch die Operationsdauer so gering wie möglich zu gestalten, ist hier vermutlich das unzureichende Sauerstoffangebot in der atmosphärischen Luft bei zunehmender Energieintensität vor allem im tiefer gelegenen Stroma [100]. Schon bei Strahlenintensitäten von mehr als $9 \text{ mW} / \text{cm}^2$ ist laut Seiler et al. 2021 die Sauerstoffverfügbarkeit nach den ersten $200 \mu\text{m}$ kornealen Stromas erschöpft [101].

Ein Ansatz, die verringerte Effektivität durch das begrenzte Sauerstoffangebot zu überwinden, sind die gepulsten Protokolle. Während der Behandlung wird die UV-A Bestrahlung in bestimmten Intervallen unterbrochen, um der Sauerstoffdepletion

entgegenzuwirken [102, 103]. Die Wirksamkeit dieser Methode wird jedoch angezweifelt, da die Sauerstoffkonzentration im kornealen Gewebe erst einige Minuten nach Beendigung der Bestrahlung den Normalzustand erreicht [104] und die Intervalle von wenigen Sekunden bei den aktuellen gepulsten Protokollen nicht ausreichend sind.

Zukünftig können wir auf ein polymodales Spektrum an therapeutischen Optionen für Keratokonuspatienten hoffen. Schon heutzutage werden die unterschiedlichen Crosslinking Optionen mit anderen operativen Verfahren kombiniert. Vielversprechend sind hier Kombinationsoperationen aus refraktiven Eingriffen und einem Crosslinking, um Patienten nicht nur eine Erhaltung des Ist - Zustandes zu ermöglichen, sondern auch eine Korrektur der vielfältigen optischen Aberrationen. Interessante Behandlungskonzepte sind die Kombinationen von refraktiven Eingriffen wie z.B. einer photorefraktiven Keratektomie mit einem kornealen Crosslinking [38, 105-108]. Lange Zeit waren refraktive Eingriffe bei Keratokonuspatienten kontraindiziert aufgrund der herbeigeführten kornealen Instabilität. Die positiven Langzeitergebnisse des Crosslinkings und die zunehmende Präzision der photoablativen Verfahren sind die treibende Kraft dieser Entwicklung. Heutzutage gibt es viele Chirurgen, unter ihnen auch Pioniere der refraktiven Chirurgie, die diesen Paradigmenwechsel vorantreiben.

6 Zusammenfassung

Das korneale Crosslinking ist mittlerweile ein seit mehr als einem Jahrzehnt etabliertes Verfahren zur Behandlung von kornealen Ektasien, insbesondere des Keratokonus. Versuche, die Interventionszeit zu reduzieren, führten zu Modifikationen des ursprünglich von Wollensak et al. [51] entwickelten Protokolls. Auch wenn heutzutage die beschleunigten Behandlungsprotokolle an mehreren Kliniken angewandt werden, gibt es wenige Studien zum Vergleich der Protokolle untereinander. Diese Studie beinhaltet 413 Augen von 316 Patienten mit progressivem Keratokonus, die eine Crosslinking Behandlung im Zeitraum von 1. Januar 2009 bis 30. Dezember 2014 in der Augenklinik der LMU - München erhielten. Die Behandlung erfolgte entweder mit dem konventionellen Dresdner - Protokoll (Gruppe A - Strahlungsenergie: $3\text{mW} / \text{cm}^2$, Bestrahlungsdauer: 30 min) oder mit dem beschleunigten Protokoll (Gruppe B - Strahlungsenergie: $9\text{mW} / \text{cm}^2$, Bestrahlungsdauer: 10 min). Mit dem konventionellen (Gruppe A) wurden 131 Augen von 101 Patienten und mit dem beschleunigten Protokoll (Gruppe B) 282 Augen von 215 Patienten behandelt. UCVA (Fernvisus ohne Korrektur) und CDVA (Fernvisus mit Korrektur) sowie die Tomographiedaten (Pentacam HR®) wurden während eines postoperativen Beobachtungszeitraumes von 36 Monaten zwischen den Gruppen verglichen. UCVA und CDVA stiegen in beiden Gruppen ohne statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen nach 36 Monaten ($p = 0.081$ und $p = 0.344$). Der maximale Keratometriewert der kornealen Vorderfläche (KMAX) ergab in beiden Gruppen eine statistisch signifikante Besserung ($p = 0.04$, $p = 0.01$) ohne signifikante Differenz zwischen den Gruppen ($p = 0.113$). Die Keratokonus - Indices (ISV, IVA, KI) besserten sich unabhängig vom Behandlungsprotokoll ohne statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen ($p = 0.21$, $p = 0.316$, $p = 0.107$). Die Hornhautdicke (PACHM) zeigte in Gruppe A eine weitere Abnahme um $9\ \mu\text{m}$ ($p = 0.014$) und blieb in Gruppe B stabil ($p = 0.063$) mit statistisch signifikanter Differenz zwischen den Gruppen nach 36 Monaten ($p = 0.032$). Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass das beschleunigte Crosslinking - Protokoll ähnliche Ergebnisse wie das konventionelle Dresdner - Protokoll bezüglich der Keratometriewerte, der Keratokonus - Indices und der Visusentwicklung erzielt. Gleichzeitig offenbaren unsere Ergebnisse eine Überlegenheit des beschleunigten Protokolls in Bezug auf die geringere korneale Ausdünnung nach der Operation. Dieser Vorteil, zusammen mit der Zeitersparnis bei Anwendung des Protokolls sind überzeugende Argumente für dessen Verwendung.

6.1 Summary

Corneal crosslinking is an established method for more than a decade for the treatment of corneal ectasias, especially keratoconus. Attempts to reduce the intervention time led to modifications of the protocol originally developed by Wollensak et al.[51]. Although many ophthalmic operation centers today use accelerated treatment protocols, there are few studies comparing the protocols with one another. 413 eyes of 316 patients with progressive keratoconus who received a crosslinking treatment in the period from 01/01/2009 to 30/12/2014 in the eye clinic of the Ludwig Maximilian University of Munich were included in this study. The treatment was conducted either with the conventional Dresden protocol (group A - radiation energy: $3\text{mW} / \text{cm}^2$, radiation time: 30 min) or with the accelerated protocol (group B - radiation energy: $9\text{mW} / \text{cm}^2$, radiation time: 10 min). 131 eyes of 101 patients were treated with the conventional protocol (group A) and 282 eyes of 215 patients with the accelerated protocol (group B). UCVA (uncorrected distance visual acuity) and CDVA (corrected distance visual acuity) as well as tomography data (Pentacam HR®) were compared between the groups during a postoperative observation period of 36 months. UCVA and CDVA increased in both groups without statistical significance between the two groups after 36 months ($p = 0.081$ and $p = 0.344$, respectively). The maximum keratometry value of the anterior corneal surface (KMAX) showed statistically significant improvement in both groups ($p = 0.04$, $p = 0.01$) with no significant difference between groups ($p = 0.113$). Keratoconus indices (ISV, IVA, KI) improved regardless of treatment protocol with no statistically significant difference between groups ($p = 0.21$, $p = 0.316$, $p = 0.107$). The thinnest corneal thickness (PACHM) showed a further decrease of $9 \mu\text{m}$ in group A ($p = 0.014$) and remained stable in group B ($p = 0.063$) with a statistically significant difference between groups after 36 months ($p = 0.032$). In conclusion, our study demonstrates that the accelerated crosslinking protocol yields comparable outcomes to the conventional Dresden protocol regarding keratometry values, keratoconus indices, and visual acuity. Furthermore, our findings highlight the superiority of the accelerated protocol in terms of reduced corneal thinning post-surgery. This advantage, combined with the time-saving aspect of this protocol, provides a compelling rationale for its adoption.

7 Literaturverzeichnis

1. Prisant O, Legeais JM, Renard G. Superior keratoconus. *Cornea*. 1997 Nov;16(6):693-4.
2. Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, Davison CR, Buckley RJ. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology*. 1994 Mar;101(3):439-47.
3. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Survey of ophthalmology*. 1998 Jan-Feb;42(4):297-319.
4. Fukuchi T, Yue BY, Sugar J, Lam S. Lysosomal enzyme activities in conjunctival tissues of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 1994 Oct;112(10):1368-74.
5. Sawaguchi S, Twining SS, Yue BY, Chang SH, Zhou X, Loushin G, et al. Alpha 2-macroglobulin levels in normal human and keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994 Nov;35(12):4008-14.
6. Cameron JA. Corneal abnormalities in Ehlers-Danlos syndrome type VI. *Cornea*. 1993 Jan;12(1):54-9.
7. Beckh U, Schönherr U, Naumann GO. [Autosomal dominant keratoconus as the chief ocular symptom in Lobstein osteogenesis imperfecta tarda]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1995 Apr;206(4):268-72.
8. Bykhovskaya Y, Li X, Taylor KD, Haritunians T, Rotter JJ, Rabinowitz YS. Linkage Analysis of High-density SNPs Confirms Keratoconus Locus at 5q Chromosomal Region. *Ophthalmic Genet*. 2016;37(1):109-10.
9. Bykhovskaya Y, Margines B, Rabinowitz YS. Genetics in Keratoconus: where are we? *Eye and vision*. 2016;3:16.
10. Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The Association Between Sociodemographic Factors, Common Systemic Diseases, and Keratoconus: An Analysis of a Nationwide Health Care Claims Database. *Ophthalmology*. 2016 Mar;123(3):457-65.
11. Diniz CM, Tzelikis PF, Rodrigues Junior A, Alvim Hda S, Dantas RR, Figueredo AR. [Unilateral keratoconus associated with continual eye rubbing due to nasolacrimal obstruction--case report]. *Arq Bras Oftalmol*. 2005 Jan-Feb;68(1):122-5.
12. Ioannidis AS, Speedwell L, Nischal KK. Unilateral keratoconus in a child with chronic and persistent eye rubbing. *American journal of ophthalmology*. 2005 Feb;139(2):356-7.
13. Ozalp O, Atalay E, Yildirim N. Prevalence and risk factors for keratoconus in a university-based population in Turkey. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2021 Dec 1;47(12):1524-29.
14. Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RP. Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *American journal of ophthalmology*. 2017 Mar;175:169-72.
15. de Sanctis U, Aragno V, Dalmaso P, Brusasco L, Grignolo F. Diagnosis of subclinical keratoconus using posterior elevation measured with 2 different methods. *Cornea*. 2013 Jul;32(7):911-5.
16. Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, Stulting RD. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. *Ophthalmology*. 2008 Jan;115(1):37-50.
17. Martinez-Abad A, Pinero DP. Pellucid marginal degeneration: Detection, discrimination from other corneal ectatic disorders and progression. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019 Aug;42(4):341-49.
18. Schlaeppi V. La dystrophie marginale inférieure pellucide de la cornée. *Bibl Ophthalmol*. 1957;12(47):672-7.
19. Nielsen K, Hjortdal J, Aagaard Nohr E, Ehlers N. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2007 Dec;85(8):890-2.
20. Silas MR, Hilker SM, Reidy JJ, Farooq AV. Posterior keratoconus. *The British journal of ophthalmology*. 2018 Jul;102(7):863-67.
21. Pallikaris IG, Kymionis GD, Astyrakakis NI. Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2001 Nov;27(11):1796-802.
22. Rad AS, Jabbarvand M, Saifi N. Progressive keratectasia after laser in situ keratomileusis. *Journal of refractive surgery*. 2004 Sep-Oct;20(5 Suppl):718-22.

23. Bohac M, Koncarevic M, Pasalic A, Biscevic A, Merlak M, Gabric N, et al. Incidence and Clinical Characteristics of Post LASIK Ectasia: A Review of over 30,000 LASIK Cases. *Semin Ophthalmol*. 2018;33(7-8):869-77.
24. Ozdamar A, Aras C, Ustundag C, Bahcecioglu H, Ozkan S. Corneal iron ring associated with iatrogenic keratectasia after myopic laser in situ keratomileusis. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2000 Nov;26(11):1684-6.
25. McMahon TT, Szczotka-Flynn L, Barr JT, Anderson RJ, Slaughter ME, Lass JH, et al. A new method for grading the severity of keratoconus: the Keratoconus Severity Score (KSS). *Cornea*. 2006 Aug;25(7):794-800.
26. Schanzlin DJ. Studies of intrastromal corneal ring segments for the correction of low to moderate myopic refractive errors. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1999;97:815-90.
27. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2000 Aug;26(8):1117-22.
28. Ertan A, Colin J. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2007 Jul;33(7):1303-14.
29. Ferrer C, Alio JL, Montanes AU, Perez-Santonja JJ, del Rio MA, de Toledo JA, et al. Causes of intrastromal corneal ring segment explantation: clinicopathologic correlation analysis. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2010 Jun;36(6):970-7.
30. Park S, Ramamurthi S, Ramaesh K. Late dislocation of intrastromal corneal ring segment into the anterior chamber. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2010 Nov;36(11):2003-5.
31. Kugler LJ, Hill S, Sztipanovits D, Boerman H, Swartz TS, Wang MX. Corneal melt of incisions overlying corneal ring segments: case series and literature review. *Cornea*. 2011 Sep;30(9):968-71.
32. D'Oria F, Abdelghany AA, Ledo N, Barraquer RI, Alio JL. Incidence and Reasons for Intrastromal Corneal Ring Segment Explantation. *American journal of ophthalmology*. 2021 Feb;222:351-58.
33. Maeno A, Naor J, Lee HM, Hunter WS, Rootman DS. Three decades of corneal transplantation: indications and patient characteristics. *Cornea*. 2000 Jan;19(1):7-11.
34. Frigo AC, Fasolo A, Capuzzo C, Fornea M, Bellucci R, Busin M, et al. Corneal transplantation activity over 7 years: changing trends for indications, patient demographics and surgical techniques from the Corneal Transplant Epidemiological Study (CORTES). *Transplant Proc*. 2015 Mar;47(2):528-35.
35. Sarezky D, Orlin SE, Pan W, VanderBeek BL. Trends in Corneal Transplantation in Keratoconus. *Cornea*. 2017 Feb;36(2):131-37.
36. Kymionis GD, Kontadakis GA, Kounis GA, Portaliou DM, Karavitaki AE, Magarakis M, et al. Simultaneous topography-guided PRK followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Journal of refractive surgery*. 2009 Sep;25(9):807-11.
37. Krueger RR, Kanellopoulos AJ. Stability of simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy and riboflavin/UVA cross-linking for progressive keratoconus: case reports. *Journal of refractive surgery*. 2010 Oct;26(10):827-32.
38. Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Siganos CS, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG, et al. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and conventional photorefractive keratectomy followed simultaneously by corneal crosslinking for keratoconus: Cretan protocol plus. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2017 Oct;43(10):1257-62.
39. Yeung SN, Ku JY, Lichtinger A, Low SA, Kim P, Rootman DS. Efficacy of single or paired intrastromal corneal ring segment implantation combined with collagen crosslinking in keratoconus. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2013 Aug;39(8):1146-51.
40. Yeung SN, Low SA, Ku JY, Lichtinger A, Kim P, Teichman J, et al. Transepithelial phototherapeutic keratectomy combined with implantation of a single inferior intrastromal corneal ring segment and collagen crosslinking in keratoconus. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2013 Aug;39(8):1152-6.

41. Coskunseven E, Sharma DP, Jankov MR, 2nd, Kymionis GD, Richoz O, Hafezi F. Collagen copolymer toric phakic intraocular lens for residual myopic astigmatism after intrastromal corneal ring segment implantation and corneal collagen crosslinking in a 3-stage procedure for keratoconus. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2013 May;39(5):722-9.
42. Said DG, Elalfy MS, Gatzoufas Z, El-Zakzouk ES, Hassan MA, Saif MY, et al. Collagen cross-linking with photoactivated riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of advanced infectious keratitis with corneal melting. *Ophthalmology*. 2014 Jul;121(7):1377-82.
43. Raiskup F, Spörl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. I. Principles. *Ocul Surf*. 2013 Apr;11(2):65-74.
44. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrosio R, Jr., Guell JL, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015 Apr;34(4):359-69.
45. Wollensak G, Spörl E, Reber F, Pillunat L, Funk R. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res*. 2003 Nov-Dec;35(6):324-8.
46. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypotonic riboflavin solution in thin corneas. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2009 Apr;35(4):621-4.
47. Wollensak G, Spörl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2003 Sep;29(9):1786-90.
48. Spörl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*. 2007 May;26(4):385-9.
49. Spörl E, Huhle M, Kasper M, Seiler T. [Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 1997 Dec;94(12):902-6.
50. Wollensak G, Spörl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2003 Sep;29(9):1780-5.
51. Wollensak G, Spörl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *American journal of ophthalmology*. 2003 May;135(5):620-7.
52. Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S, Traversi C, Caporossi A. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Aug;35(6):580-2.
53. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea*. 2006 Oct;25(9):1057-9.
54. Kymionis GD, Tsoulnaras KI, Liakopoulos DA, Skatharoudi CA, Grentzelos MA, Tsakalis NG. Corneal Stromal Demarcation Line Depth Following Standard and a Modified High Intensity Corneal Cross-linking Protocol. *Journal of refractive surgery*. 2016 Apr;32(4):218-22.
55. Raiskup F, Hoyer A, Spörl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *Journal of refractive surgery*. 2009 Sep;25(9):824-8.
56. Eberwein P, Auw-Hadrich C, Birnbaum F, Maier PC, Reinhard T. [Corneal melting after cross-linking and deep lamellar keratoplasty in a keratoconus patient]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008 Jan;225(1):96-8.
57. Koppen C, Vryghem JC, Gobin L, Tassignon MJ. Keratitis and corneal scarring after UVA/riboflavin cross-linking for keratoconus. *Journal of refractive surgery*. 2009 Sep;25(9):819-23.
58. Perez-Santonja JJ, Artola A, Javaloy J, Alio JL, Abad JL. Microbial keratitis after corneal collagen crosslinking. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2009 Jun;35(6):1138-40.
59. Pollhammer M, Cursiefen C. Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2009 Mar;35(3):588-9.
60. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spörl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2008 May;34(5):796-801.

61. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2009 Aug;35(8):1358-62.
62. Kymionis GD, Tsoulnaras KI, Liakopoulos DA, Paraskevopoulos TA, Kouroupaki AI, Tsilimbaris MK. Excessive Corneal Flattening and Thinning After Corneal Cross-linking: Single-Case Report With 5-Year Follow-up. *Cornea*. 2015 Jun;34(6):704-6.
63. Santhiago MR, Giacomini NT, Medeiros CS, Smadja D, Bechara SJ. Intense Early Flattening After Corneal Collagen Cross-linking. *Journal of refractive surgery*. 2015 Jun;31(6):419-22.
64. Moore JE, Atkinson SD, Azar DT, Worthington J, Downes CS, Courtney DG, et al. Protection of corneal epithelial stem cells prevents ultraviolet A damage during corneal collagen cross-linking treatment for keratoconus. *The British journal of ophthalmology*. 2014 Feb;98(2):270-4.
65. Cornish Carmony K, Sharma LK, Lee DM, Park JE, Lee W, Kim KB. Elucidating the catalytic subunit composition of distinct proteasome subtypes: a crosslinking approach employing bifunctional activity-based probes. *Chembiochem*. 2015 Jan 19;16(2):284-92.
66. Kortüm KU, Vounotrypidis E, Athanasiou A, Müller M, Babenko A, Kern C, et al. Differences in corneal clinical findings after standard and accelerated cross-linking in patients with progressive keratoconus. *BMC Ophthalmol*. 2017 Nov 28;17(1):222.
67. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases. *Clinical ophthalmology*. 2013;7:1539-48.
68. Schumacher S, Oeftiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Nov 25;52(12):9048-52.
69. Wernli J, Schumacher S, Spörl E, Mrochen M. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Feb 01;54(2):1176-80.
70. Mesen A, Bozkurt B, Kamis U, Okudan S. Correlation of Demarcation Line Depth With Medium-Term Efficacy of Different Corneal Collagen Cross-Linking Protocols in Keratoconus. *Cornea*. 2018 Dec;37(12):1511-16.
71. Shetty R, Pahuja NK, Nuijts RM, Ajani A, Jayadev C, Sharma C, et al. Current Protocols of Corneal Collagen Cross-Linking: Visual, Refractive, and Tomographic Outcomes. *American journal of ophthalmology*. 2015 Aug;160(2):243-9.
72. Hashemian H, Jabbarvand M, Khodaparast M, Ameli K. Evaluation of corneal changes after conventional versus accelerated corneal cross-linking: a randomized controlled trial. *Journal of refractive surgery*. 2014 Dec;30(12):837-42.
73. Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2014 Jun;40(6):1013-20.
74. Gatziofias Z, Richoz O, Brugnoli E, Hafezi F. Safety profile of high-fluence corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: preliminary results from a prospective cohort study. *Journal of refractive surgery*. 2013 Dec;29(12):846-8.
75. Sherif AM. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in the treatment of mild keratoconus: a comparative study. *Clinical ophthalmology*. 2014;8:1435-40.
76. Alnawaiseh M, Rosentreter A, Bohm MR, Eveslage M, Eter N, Zuhagen L. Accelerated (18 mW/cm²) Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus. *Cornea*. 2015 Nov;34(11):1427-31.
77. Chow VW, Chan TC, Yu M, Wong VW, Jhanji V. One-year outcomes of conventional and accelerated collagen crosslinking in progressive keratoconus. *Sci Rep*. 2015 Sep 25;5:14425.
78. Hashemi H, Fotouhi A, Miraftab M, Bahrmandy H, Seyedian MA, Amanzadeh K, et al. Short-term comparison of accelerated and standard methods of corneal collagen crosslinking. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2015 Mar;41(3):533-40.

79. Kato N, Konomi K, Shinzawa M, Kasai K, Ide T, Toda I, et al. Corneal crosslinking for keratoconus in Japanese populations: one year outcomes and a comparison between conventional and accelerated procedures. *Jpn J Ophthalmol*. 2018 Sep;62(5):560-67.
80. Hashemi H, Mohebbi M, Asgari S. Standard and accelerated corneal cross-linking long-term results: A randomized clinical trial. *European journal of ophthalmology*. 2020 Jul;30(4):650-57.
81. Brittingham S, Tappeiner C, Frueh BE. Corneal cross-linking in keratoconus using the standard and rapid treatment protocol: differences in demarcation line and 12-month outcomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Dec 02;55(12):8371-6.
82. Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, Zauberman NA, Goldich Y, Chan CC, et al. Accelerated (9-mW/cm²) corneal collagen crosslinking for keratoconus-A 1-year follow-up. *Cornea*. 2014 Aug;33(8):769-73.
83. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kankariya VP, Liakopoulos DA, Portaliou DM, Tsoulnaras KI, et al. Safety of high-intensity corneal collagen crosslinking. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2014 Aug;40(8):1337-40.
84. Cummings AB, McQuaid R, Naughton S, Brennan E, Mrochen M. Optimizing Corneal Cross-Linking in the Treatment of Keratoconus: A Comparison of Outcomes After Standard- and High-Intensity Protocols. *Cornea*. 2016 Jun;35(6):814-22.
85. Ng AL, Chan TC, Cheng AC. Conventional versus accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016 Jan-Feb;44(1):8-14.
86. Males JJ, Viswanathan D. Comparative study of long-term outcomes of accelerated and conventional collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Eye*. 2018 Jan;32(1):32-38.
87. Sadoughi MM, Einollahi B, Baradaran-Rafii A, Roshandel D, Hasani H, Nazeri M. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in patients with keratoconus: an inpatient comparative study. *International ophthalmology*. 2018 Feb;38(1):67-74.
88. Ucakhan OO, Yesiltas YS. Comparative 2-year outcomes of conventional and accelerated corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus. *Int J Ophthalmol*. 2020;13(8):1223-30.
89. Avni-Zauberman N, Avni-Zauberman BS, Weissman A, Gildener-Leapman J, Ezra Nimni O, Berger Y, et al. Accelerated Versus Standard Corneal Collagen Crosslinking in the Treatment of Keratoconus: One-Year Results. *Isr Med Assoc J*. 2021 Dec;23(12):811-14.
90. Kandel H, Nguyen V, Ferdi AC, Gupta A, Abbondanza M, Sullivan L, et al. Comparative Efficacy and Safety of Standard Versus Accelerated Corneal Crosslinking for Keratoconus: 1-Year Outcomes From the Save Sight Keratoconus Registry Study. *Cornea*. 2021 Dec 1;40(12):1581-89.
91. Nicula CA, Rednik AM, Nicula AP, Bulboaca AE, Nicula D, Horvath KU. Comparative Results Between "Epi-Off" Accelerated and "Epi-Off" Standard Corneal Collagen Crosslinking-UVA in Progressive Keratoconus - 7 Years of Follow-Up. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:975-88.
92. Burcel MG, Lacraru IC, Dascalescu DMC, Corbu MC, Potop V, Coviltir V. Assessment of two-year clinical outcomes after keratoconus treatment using two different crosslinking protocols. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Feb;26(3):906-16.
93. Choi M, Kim J, Kim EK, Seo KY, Kim TI. Comparison of the Conventional Dresden Protocol and Accelerated Protocol With Higher Ultraviolet Intensity in Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus. *Cornea*. 2017 May;36(5):523-29.
94. Beloshevski B, Shashar S, Mimouni M, Novack V, Malyugin BE, Boiko M, et al. Comparison between three protocols of corneal collagen crosslinking in adults with progressive keratoconus: Standard versus accelerated CXL for keratoconus. *European journal of ophthalmology*. 2020 Nov 13:2200-05.
95. Salman AM, Darwish TR, Haddad YH, Shabaan RH, Askar MZ. Accelerated versus Standard Corneal Cross-linking for Progressive Keratoconus in Syria. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021 Jul-Sep;16(3):338-48.

96. Ng AL, Chan TC, Lai JS, Cheng AC. Comparison of the Central and Peripheral Corneal Stromal Demarcation Line Depth in Conventional Versus Accelerated Collagen Cross-Linking. *Cornea*. 2015 Nov;34(11):1432-6.
97. Blackburn BJ, Jenkins MW, Rollins AM, Dupps WJ. A Review of Structural and Biomechanical Changes in the Cornea in Aging, Disease, and Photochemical Crosslinking. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019;7:66.
98. Kandel H, Pesudovs K, Watson SL. Measurement of Quality of Life in Keratoconus. *Cornea*. 2020 Mar;39(3):386-93.
99. Cantemir A, Alexa AI, Galan BG, Anton N, Ciuntu RE, Danielescu C, et al. Iontophoretic collagen cross-linking versus epithelium-off collagen cross-linking for early stage of progressive keratoconus - 3 years follow-up study. *Acta Ophthalmol*. 2017 Nov;95(7):649-55.
100. Richoz O, Hammer A, Tabibian D, Gatziofias Z, Hafezi F. The Biomechanical Effect of Corneal Collagen Cross-Linking (CXL) With Riboflavin and UV-A is Oxygen Dependent. *Transl Vis Sci Technol*. 2013 Nov;2(7):6.
101. Seiler TG, Komninou MA, Nambiar MH, Schürch K, Früh BE, Buchler P. Oxygen Kinetics During Corneal Cross-linking With and Without Supplementary Oxygen. *American journal of ophthalmology*. 2021 Mar;223:368-76.
102. Dervenis N, Dervenis P, Dragoumis N, Papandroudis A, Zachariadis Z, Balidis M. Accelerated, Pulsed Collagen Cross-Linking versus the Dresden Protocol in Keratoconus: A Case Series. *Med Princ Pract*. 2020;29(4):332-37.
103. Kang MJ, Hwang J, Chung SH. Comparison of pulsed and continuous accelerated corneal crosslinking for keratoconus: 1-year results at a single center. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2021 May 1;47(5):641-48.
104. Kamaev P, Friedman MD, Sherr E, Muller D. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Apr 30;53(4):2360-7.
105. Kanellopoulos AJ. Ten-Year Outcomes of Progressive Keratoconus Management With the Athens Protocol (Topography-Guided Partial-Refractive PRK Combined With CXL). *Journal of refractive surgery*. 2019 Aug 1;35(8):478-83.
106. Kanellopoulos AJ. Management of progressive keratoconus with partial topography-guided PRK combined with refractive, customized CXL - a novel technique: the enhanced Athens protocol. *Clinical ophthalmology*. 2019;13:581-88.
107. Kanellopoulos AJ, Vingopoulos F, Sideri AM. Long-Term Stability With the Athens Protocol (Topography-Guided Partial PRK Combined With Cross-Linking) in Pediatric Patients With Keratoconus. *Cornea*. 2019 Aug;38(8):1049-57.
108. Rechichi M, Mazzotta C, Oliverio GW, Romano V, Borroni D, Ferrise M, et al. Selective transepithelial ablation with simultaneous accelerated corneal crosslinking for corneal regularization of keratoconus: STARE-X protocol. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2021 Nov 1;47(11):1403-10.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des menschlichen Auges. Hervorgehoben sind die fünf Hornhautschichten inklusive Tränenfilm. Eine optimale Bildprojektion auf die Fovea setzt klare optische Medien (Tränenfilm, Hornhaut, Linse, Glaskörper) voraus. Quelle: I.Stingl , Graphikabteilung Universitätsaugenklinik Tübingen	8
Abbildung 2: Typische Konusform der Hornhaut eines Patienten mit Keratokonus. Quelle: Fotoarchiv, Universitätsaugenklinik Tübingen	11
Abbildung 3: Schärfendehnung nach Scheimpflug. Durch Verschwenkung des Objektivs oder der Filmebene einer Kamera können nicht planar geformte Objekte scharf abgebildet werden Quelle: I.Stingl, Graphikabteilung Universitätsaugenklinik Tübingen	23
Abbildung 4: Tomographische Darstellung der Hornhaut eines Keratokonuspatienten an einem Scheimpflug-Tomographen (Pentacam®) mit tomographischen Werten und Farbdarstellung der axialen Krümmung von Vorder- und Rückfläche und Hornhautdicke. Deutlich sichtbar ist die irreguläre Hornhautkrümmung der Hornhautvorderfläche (Topographisches Bild oben links) und die Ausdünnung der Hornhaut im gleichen Areal (Topographisches Bild unten rechts) Quelle: Archiv der Universitätsaugenklinik Tübingen	24
Abbildung 5: Scatterplot Diagramme der KMAX, KMF und KMB. Die X - Achse entspricht der Follow - Up Periode in Tagen, wobei die y - Achse die Keratometriewerte in Dioptrien repräsentiert. Zeit Null auf der x - Achse korrespondiert mit dem Operationszeitpunkt. Alle evaluierten Messungen wurden zwischen 1000 Tagen prä- und 1500 Tagen postoperativ an allen studienteilnehmenden Patienten durchgeführt. Jeder blaue Punkt entspricht einer einzelnen Messung. Die kontinuierlich verlaufende rote Linie entspricht dem Mittelwert zu jedem Zeitpunkt.	34
Abbildung 6: Scatterplot Diagramme der PACHM (in μm) und der Keratokonus - Indices KI und IVA, die eine dynamische Veränderung über den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren zeigen.	35
Abbildung 7: Scatterplot Diagramme der Keratokonus - Indices IHD, ISV und IHA, die eine dynamische Veränderung über den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren zeigen.	36

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differentialdiagnosen der kornealen Ektasien. Fünf Differentialdiagnosen der kornealen Ektasien mit ihren unterschiedlichen Charakteristika.	12
Tabelle 2: Baseline Daten aller Patienten und getrennt aus jeder Gruppe gemäß des applizierten Crosslinking Protokolls inklusive der p - Werte zwischen den Gruppen.	29
Tabelle 3: Zeitverlaufsdaten aller Patienten in Bezug auf das erhaltene Behandlungs - Protokoll, über eine Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten. Die p - Werte repräsentieren statistische Messungen (Wilcoxon - Test) innerhalb und zwischen den Gruppen präoperativ und nach 36 Monaten.	30
Tabelle 4: Pearsons Korrelationskoeffizient der Entwicklung (Delta) der PACHM und der Keratokonus - Indices in Bezug auf die präoperative KMAX.	33

10 Danksagung

Zuerst möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med Wolfgang Mayer für die Bereitstellung der Thematik bedanken. Besonders danke ich Ihm für die ausgezeichnete Betreuung während dieser Zeit und die immer raschen und nützlichen Antworten, die ich selbst spät nachts noch erhalten habe. Deine unermüdliche Arbeitsweise, lieber Wolfgang begleitet mich als Vorbild auf meinem beruflichen Weg.

Nicht weniger danke ich meinem exzellenten Betreuer und Freund PD Dr. med Efstathios Vounotrypidis für die Mühe und Zeit, die er zur Vollendung dieser Arbeit investiert hat. Sogar nach deinem Wechsel nach Ulm warst du immer für Tipps und Rückfragen erreichbar. Danke lieber Stathis für die Unterstützung während der ganzen Zeit.

Herrn PD. Dr. med. Karsten Kortüm möchte ich hier für die Ermöglichung dieser Arbeit besonders danken. Karsten, ohne deine immensen IT - Kenntnisse wäre es niemals möglich gewesen die enorme Masse an Daten zu überblicken und letztendlich über die von dir erstellte Big - Data - Datenbank auszuwerten. Deinen Bemühungen zufolge werden noch viele weitere Generationen von Ophthalmologen der LMU - München profitieren.

Mein herzlicher Dank gilt auch dem mitwirkenden Team der LMU - München, vor allem der Sekretärin der refraktiven Sprechstunde Sabine Süß, die viele Stunden damit verbrachte Patienten erneut einzubestellen, deren Daten sehr wichtig zur Vollendung dieser Studie waren.

Frau Irena Stingl, der Graphikerin der Universitätsaugenklinik Tübingen, danke ich für die schönen Zeichnungen und meiner Schwiegermutter Christiane Pohl, die selbst den Duden schon korrigiert hat, danke ich für die wertvollen Anregungen und Kritikpunkte.

Ganz besonders danke ich hier meinem Vater Thanasis, dessen Vorbildfunktion alle drei Geschwister prägte um diesen großartigen Beruf auszuüben. Meinen Eltern Thanasis und Ingrid und meinen Geschwistern Filippas und Cassandra verdanke ich alles, was mich ausmacht und wo ich heute stehen darf.

Abschließend und von Herzen danke ich meiner liebevollen Frau Lisa, die mich während des Abschlusses dieser Dissertation unermüdlich unterstützt hat. Σε ευχαριστώ Αγάπη μου!

11 Publikationen und Präsentationen

11.1 Publikationen

Differences in corneal clinical findings after standard and accelerated cross-linking in patients with progressive keratoconus. Kortüm KU, Vounotrypidis E, Athanasiou A, Müller M, Babenko A, Kern C, Priglinger S, Mayer WJ. BMC Ophthalmol. 2017 Nov 28;17(1):222.

Long-term database analysis of conventional and accelerated crosslinked keratoconic mid-European eyes. Vounotrypidis E, Athanasiou A, Kortüm KU, Kook D, Shajari M, Priglinger S, Mayer WJ. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2018; 256 (6):1165-1172

11.2 Präsentationen

DOG 2016, Berlin:

Vergleich der Langzeiteffizienz von standardisierten gegenüber dem beschleunigten Crosslinking - Verfahren zur Behandlung des progressiven Keratokonus (Vounotrypidis E, Athanasiou A, Müller M, Kortüm KU, Kern C, Priglinger S, Mayer WJ)

ESCRS 2017, Lissabon:

Database analysis of conventional and accelerated crosslinked keratoconic eyes compared to non - progressive keratoconus (Vounotrypidis E, Athanasiou A, Kortüm KU, Kook D, Priglinger S, Shajari M, Mayer WJ)

12 Affidavit

Eidesstattliche Versicherung

Athnasiou Alexandros

Name, Vorname

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

Korneales Crosslinking bei Keratokonus, klinischer Vergleich des beschleunigten zum konventionellen Dresdner - Protokoll

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.

Tübingen 12.11.2023

Ort, Datum

Athnasiou Alexandros

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand