Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Clemens)

der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Zur Reproduzierbarkeit von Augeninnendruckmessungen am Tiermodell mittels Ocular Response Analyzer

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2016

vorgelegt von:

Valentin, Balau

geb. am: 22.02.1980

in: Bukarest, Rumänien

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Max P. Baur
1. Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. med. Frank H. W. Tost
2. Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. med. Anselm G. M. Jünemann, F.E.B.O.
Ort, Raum:	Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Seminarraum
Tag der Disputation:	01.03.2017

Für meine Ehefrau Veronika und meine Kinder, Vincent und Victoria, die mir jeden Tag zeigen, was im Leben wirklich zählt.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I

Abkürzungsverzeichnis 1

1 Einleitung 3

1.1 Definition der Glaukomerkrankung 3

1.2 Epidemiologie des Glaukoms 4

1.3 Aufgabenstellung 6

2 Literaturübersicht 7

2.1 Physikalische Grundlagen sowie der Bezug zum ORA 7

2.2 Ocular-Response-Analyzer-Ergebnisse am Menschen, Einflussfaktoren auf das biomechanische Verhalten der Kornea 12

2.2.1 Einfluss der Hornhautdicke sowie des Intraokulardruckes 12

2.2.2 Einfluss des Hornhautödems auf die korneale Hysterese 12

2.2.3 Tageszeitliche Fluktuationen 13

2.2.4 Einfluss durch Alterungsprozesse und Diabetes mellitus 13

2.2.5 Einfluss des refraktiv-chirurgischen Eingriffen am Beispiel der photorefraktiven Keratektomie und der Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) 13

2.2.6 Einfluss von Keratokonus und der Riboflavin/UVA-Vernetzung auf die Biomechanik der Hornhaut 14

2.2.7 CH und CRF bei Glaukom und bei okulärer Hypertension 15

2.3 Zur vergleichenden Evaluierung des ORA mit verschiedenen IOD-Messmethoden 16

2.4 Experimentelle und tierexperimentelle Untersuchungen − Tonometrie und Hornhauteigenschaften 20

3 Material und Methoden 24

3.1 Verwendete Geräte und Materialien 24

3.2 Ocular Response Analyzer 24

3.3 ORA-Parameter 27

3.4 Versuchsaufbau 29

3.5 Messvorgang 32

3.6 Statistische Auswertung (Software und Statistik) und Literaturrecherche 34

4 Ergebnisse 35

4.1 Deskriptive Datenanalyse – allgemeine Aspekte 36

4.1.1 Deskriptive Übersicht wesentlicher Parameter 37

4.1.2 Nicht parametrische Tests 39

4.2 Zur Differenz zwischen dem wahren IOD und dem IOPg 41

4.3 Zum Verhalten zwischen dem wahren IOD und dem IOPcc 42

4.4 Zur absoluten Differenz zwischen dem wahren IOD und dem IOPg in Abhängigkeit von der zentralen Hornhautdicke 43

4.5 Zur absoluten Differenz zwischen dem wahren IOD und dem IOPcc in Abhängigkeit von der zentralen Hornhautdicke 44

4.6 Zur Abhängigkeit der kornealen Hysterese vom wahren IOD 45

4.7 Zur Abhängigkeit des kornealen Resistenzfaktors vom wahren IOD 47

5 Diskussion 49

5.1 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung 50

5.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur 51

5.3 Schlussfolgerung 55

6 Zusammenfassung 57

7 Literaturverzeichnis 60

8 Anhang 68

8.1 Abbildungen 68

8.2 Tabellen 69

9 Eidesstattliche Erklärung IV

10 Danksagung V

µm	Mikrometer
Abb.	Abbildung
ART	Applanations-Resonanz-Tonometrie
BSS	Balanced Salt Solution
CCT	central corneal thickness, zentrale Hornhautdicke
CH	korneale Hysterese
CRF	kornealer Resistenzfaktor
DCT	Dynamische Contour-Tonometrie
et al.	et alii, und andere (Mitarbeiter)
GAG	Glykosaminoglykane
GAT	Goldmann-Applanationstonometrie
GON	glaukomatöse Optikusneuropathie
HH	Hornhaut
IAM	Ilmenauer Augenmodell
ICP	intrakameraler Druck
IODappl	applanatorischer Intraokulardruck
IOD / IOP	Intraokulardruck, Augeninnendruck, intraocular pressure
IODintra	intrakameraler Augeninnendruck
IOPcc	Corneal compensated intraocular pressure (korneal kompensierter Intraokulardruck)
IOPg	Goldmann-correlated intraocular pressure (Goldmann korrelierter Intraokulardruck)
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
LC	Lamina cribrosa
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
n	Gruppengröße; Stichprobengröße
NCT (Reichert) R7	Non-Contact-Tonometer (Reichert) R7

OHT	okuläre Hypertension
ORA	Ocular Response Analyzer
PRK	photorefraktive Keratektomie
SD	standard deviation, Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TGDc-01	Markenname − Tonometer zur transpalpebralen Messung des Augeninnendrucks
WS	waveform score

1 Einleitung

1.1 Definition der Glaukomerkrankung

Das Glaukom wird folgendermaßen definiert: „Unter dem Begriff Glaukom wird eine Anzahl ätiologisch unterschiedlicher Krankheiten mit typischer Schädigung von Papille (Exkavation) und Gesichtsfeld zusammengefasst, deren gemeinsamer pathogenetischer Risikofaktor ein individuell zu hoher Augeninnendruck ist“ [1]. Mit der Progredienz der glaukomatösen Optikusneuropathie (GON) nehmen auch die glaukomtypischen Gesichtsfeldausfälle zu und in weiterer Folge tritt auch eine Visusreduktion ein. Statistisch betrachtet liegt der Grenzbereich des physiologischen Augeninnendrucks bei 21 Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg) [2].

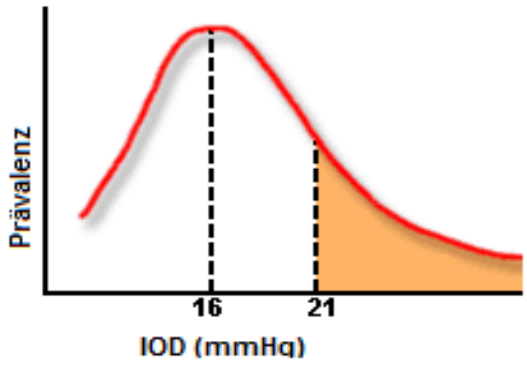

Abb. 1: Normalverteilung des Intraokulardruckes in der Bevölkerung [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

Bei 15 % aller Glaukompatienten besteht allerdings ein Augeninnendruck, der unter diesem Wert liegt. Der Nachweis glaukomatöser Gesichtsfelddefekte erleichtert die Diagnose, da die Möglichkeiten zur morphologischen Beurteilung des Sehnervenkopfes (normal oder glaukomatös) subjektiv begrenzt sind. Daher bestärken glaukomspezifische Gesichtsfelddefekte zwar die Diagnose, sind jedoch zur Diagnosestellung nicht zwingend erforderlich. Aus diesem Grund werden Gesichtsfelddefekte in die „Arbeitsdefinition“ des Glaukoms mit einbezogen. Schreitet die Papillenexkavation nachweislich fort und sind andere Ursachen einer Optikusatrophie ausgeschlossen, kann die Diagnose Glaukom auch ohne nachweisbare Gesichtsfelddefekte gestellt werden. Ein

glaukomatöser Schaden der retinalen Nervenfaserschicht betrifft beides − Morphologie und Funktion − in einer linearen Proportion [3].

Auf dem Kongress der Internationalen Gesellschaft für geografische und epidemiologische Augenheilkunde, der in Leeuwenhorst (Niederlande) im Juni 1998 stattfand, wurde von einer Expertengruppe eine Definition des Glaukoms zur Verwendung in epidemiologischen Studien verfasst. Diese Definition ist nach wie vor Standard in der Glaukomforschung. Das Glaukom wird danach als eine optische Neuropathie, assoziiert mit charakteristischen und morphologischen Schäden des Sehnervs, die eine Dysfunktion der Sehleistung implizieren, gesehen. In dieser Definition findet der Augeninnendruck als ein pathologisch veränderter Parameter und definierendes Merkmal der Erkrankung keine Erwähnung mehr [4, 5].

Ein erhöhter Intraokulardruck (IOD) bleibt jedoch immer noch ein wichtiger Risikofaktor für die Glaukomerkrankung [6-8]. Alle Formen der Glaukomerkrankung haben als gemeinsamen Nenner den morphologischen Schaden des Sehnervenkopfes, die Gesichtsfelddefekte und fakultativ den individuell erhöhten IOD.

1.2 Epidemiologie des Glaukoms

Das Glaukom gehört nach der altersbedingten Makuladegeneration und vor der diabetischen Retinopathie zu den häufigsten Ursachen für Blindheit und Sehbehinderung in den Industrieländern. In Deutschland ist das Glaukom gegenwärtig für etwa 15 Prozent aller Erblindungen verantwortlich. Es ist anzunehmen, dass die Dunkelziffer der unentdeckten Glaukome viel höher ist. Bei vielen Patienten kann die Diagnose erst spät gestellt werden, sehr oft erst, wenn bereits irreversible Schäden eingetreten sind [9, 10].

Das primäre Offenwinkelglaukom, ist mit etwa 90 % aller Glaukome die häufigste Form dieser Erkrankung Als sogenannte „Alterserkrankung“ werden die Inzidenz und Prävalenz mit steigender Lebenserwartung in der Zukunft stark zunehmen. Es werden mehr Patienten mit der Diagnose Glaukom zu therapieren, zu betreuen und chirurgisch zu versorgen sein.

Die Gesamtprävalenz beträgt derzeit 1,5 % der Weltbevölkerung, deren Alter 40 Jahre übersteigt. Bei den über 80-Jährigen sind zwischen 5 % und 10 % betroffen. Die Prävalenz für Glaukome verzehnfacht sich demnach im Laufe des menschlichen Lebens. Die

Inzidenz der Glaukomerkrankung und der glaukombedingten Blindheit nimmt mit höherem Lebensalter in noch größerem Maß zu.

Allein in Deutschland sind über 350.000 Menschen aufgrund eines Glaukoms erblindet oder schwer sehbehindert. Die demografische Entwicklung wird dazu führen, dass im Jahr 2030 über 900.000 am Glaukom Erkrankte zu betreuen sein werden. Man kann dann mit 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr rechnen. Dies wird dazu führen, dass es 30 % mehr Blinde oder Sehbehinderte in der Gesellschaft geben wird [9-11]. Damit hat die Glaukomerkrankung auch eine zunehmend sozioökonomische Bedeutung.

Die von Quigley und Broman [12] veröffentlichten Daten zeigen die Notwendigkeit intensivster Forschung auf dem Gebiet der Klärung pathophysiologischer Zusammenhänge, der Zuverlässigkeit der IOD-Messmethoden sowie der Therapie der Glaukomerkrankung.

Demnach gilt weltweit, im Folgenden übersetzt und zitiert nach Quigley und Broman [12]:

„Das Glaukom ist nach dem Katarakt die zweithäufigste Ursache für globale Blindheit und die häufigste für den irreversiblen Verlust der Sehfähigkeit."

„Im Jahr 2002 war das Glaukom mit 12,3 % für die Erblindung von 37 Millionen Menschen weltweit verantwortlich."

„Es wird geschätzt, dass im Jahr 2020 etwa 80 Millionen Menschen an einem Offenwinkelglaukom bzw. Engwinkelglaukom leiden werden."

„Beidseitige Erblindung als Folge des Glaukoms wird voraussichtlich im Jahr 2020 mehr als 11 Millionen Menschen betreffen."

In den letzten Jahren wurde auf dem wissenschaftlichen Gebiet der Neuroprotektion und Perfusionsgenese der Glaukomerkrankung intensiv geforscht. Die Forschungsgruppe um Flammer et alii (et al.) hat gezeigt, dass vor allem die Patienten mit einem „normalen IOD-Wert" und fortschreitender GON von einer den Augendruck nicht senkenden Glaukomtherapie profitieren. Die Autoren dieser Publikation sehen im Fehlen großer randomisierter Studien einen wesentlichen Nachteil. Randomisierte Studien wären jedoch eine entscheidende Voraussetzung für einen Paradigmenwechsel [13].

Nichtsdestotrotz bleibt der IOD der einzige therapeutisch gut beeinflussbare Parameter, der medikamentös wie auch operativ regulierbar ist [6-8]. Es wird eine effektive Druck-

senkung im Bereich eines individuell festgelegten Zieldruckbereichs angestrebt, bei dem eine Progression der Erkrankung unwahrscheinlich ist. Dies wurde durch Langzeitstudien belegt und hat auch oberste Priorität in den Leitlinien zur Behandlung des Glaukoms [7, 11]. Die Langzeitstudie AGIS (*Advanced Glaucoma Intervention Study*) konnte dies in einem Nachuntersuchungszeitraum von sieben Jahren belegen [7]. Patienten mit einem IOD unter 15 mmHg hatten in dieser Studie im Durchschnitt keine Progression des Gesichtsfeldschadens.

1.3 Aufgabenstellung

Es gibt zahlreiche Methoden, die mittels eines Tonometers den Augeninnendruck von außen messen. Zu diesen zählen die Goldmann-Applanationstonometrie, der Ocular Response Analyzer (ORA), die dynamische Konturtonometrie[1] (DCT), das Applanation-Resonance-Tonometer (ART), der Wireless Soft Contact Lens Sensor[2], das TGDc-01-Tonometer[3], der Tonopen XL, das Icare-Tonometer und das Non-Contact-Tonometer (NCT). Die Messung des IOD wird von verschiedenen Faktoren [14, 15], wie beispielsweise der zentralen Hornhautdicke, der Wölbung und Größe, der Rigidität und dem Hydratationszustand der Hornhaut, beeinflusst. Der Anwender selbst stellt bei manchen Tonometrieverfahren eine nicht unwesentliche Fehlerquelle dar. Die Körperposition des Patienten während der Messung spielt ebenfalls eine bestimmende Rolle. Die Applanationstonometrie nach Goldmann ist, trotz der beschriebenen Abhängigkeit von der zentralen Hornhautdicke [16-19], in der Tonometrie weltweiter Goldstandard [14, 15, 20].

Alle Messinstrumente, die von außen den Augeninnendruck messen, sollten äquivalent zum tatsächlichen Intraokulardruck sein und von verfälschenden Faktoren nur minimal beeinflusst werden [15, 21-23].

Die Zielstellung dieser Arbeit besteht in der Evaluierung der Reliabilität der ORA-Parameter in einer tierexperimentellen Versuchsanordnung unter Nutzung eines Au-

---

[1] Das Dynamic Contour Tonometer ist ein Applanationstonometer, das weniger von den Hornhauteigenschaften beeinflusst wird als der GAT; der in der Mitte des Sensorkopfes eingebaute piezoresistive Sensor misst den extraokulären Druck, welcher in diesem Zustand dem IOD entsprechen soll.

[2] Ein Kontaktlinsensensor, der zwar nicht quantitative Augeninnendruckwerte misst, aber qualitative Druckveränderungen aufzeichnen kann.

[3] Misst den intraokularen Druck transpalpebral nach dem Rückstoßprinzip.

genmodells, das die externe Voreinstellung der Augeninnendruckwerte in einem ophthalmologisch relevanten Bereich ermöglicht.

2 Literaturübersicht

2.1 Physikalische Grundlagen sowie der Bezug zum ORA

Hysterese

Hysterese, auch Hysteresis (griechisch hysteros „hinterher, später“), charakterisiert ein Systemverhalten; allgemein das „Zurückbleiben“, das gegenüber einer äußeren Ursache verzögerte Auftreten einer physikalischen Wirkung [24].

Bei einer Auftragung der Spannung σ über der Gesamtdehnung ε ergibt sich bei der Wechselverformung mit plastischem Dehnungsanteil eine Kurve, die Hysterese genannt wird.

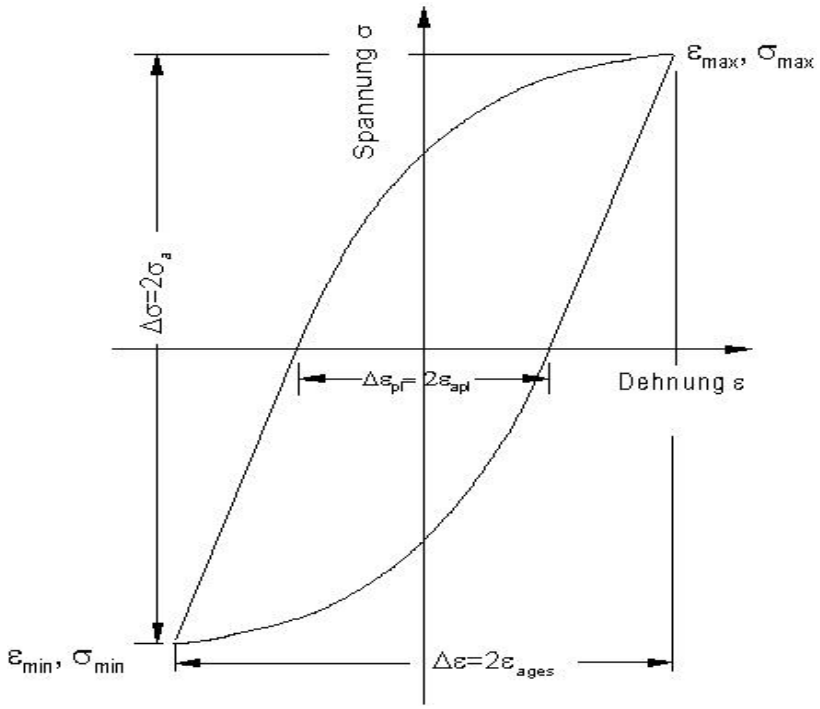

Abb. 2: Beispiel einer Spannungs-Dehnungs-Hysteresekurve [Quelle: Prof. Christ, Universität Siegen, Institut für Werkstofftechnik]

Auf der Abszisse wird die Dehnung ε eingetragen, auf der Ordinate die Spannung σ. Ist der Spannungs-Dehnungs-Verlauf bei Belastung und Entlastung identisch, so ist das

Verhalten des Werkstoffes elastisch oder ideal elastisch und nicht viskos, das heißt von der Dehnungsgeschwindigkeit unabhängig.

Bestehen Unterschiede in der Ausgangslage und dem Endzustand eines Werkstoffes, so spricht man von einem plastischen Verhalten des Werkstoffes. Dies gilt für Materialien wie zum Beispiel Plastilin, die während der Belastung fließen. Hier beobachtet man eine von der Dehnungsgeschwindigkeit unabhängige Hysterese.

Ist der Zustand des Werkstoffes am Start- und Endpunkt nicht gleich und beobachtet man eine von der Dehnungsgeschwindigkeit abhängige Hysterese, die aber auch bei sehr langsamen Spannungs-Dehnungs-Verläufen nicht verschwindet, liegt Viscoplastizität vor. Die Hysteresekurve bei sehr langsamen Spannungs-Dehnungs-Verläufen nennt man hier Gleichgewichtshysterese.

Kommt der Spannungs-Dehnungs-Verlauf bei der Entlastung wieder in die Ausgangslage zurück, unterscheidet sich aber der Kurvenverlauf bei der Rückkehr in die Ausgangslage von dem bei der Krafteinwirkung, so ist das Stoffverhalten viskoelastisch und man sieht eine Hysterese [25].

Hysterese-Effekte

1. Beispiele aus der Physik und Technik

ferroelektrische Hysterese: erklärt das Hystereseverhalten bestimmter Ferroelektrika (z.B. Seignettesalz, Bariumtitanat) im elektrischen Feld. Die elektrische Polarisation verschwindet beim Abschalten des äußeren Feldes nicht vollständig.

ferromagnetische Hysterese: das Zurückbleiben der magnetischen Flussdichte B oder der magnetischen Polarisation J gegenüber der magnetischen Feldstärke H. Die grafische Darstellung dieser Feldstärke ist die Hystereseschleife [24].

AV-Hysterese-Funktion: Herzschrittmacher besitzen ein hysteresebehaftetes Ansprechverhalten, die sogenannte AV-Hysterese-Funktion. Diese dient dem Erhalt einer spontanen AV-Überleitung und dem Vermeiden unnötiger ventrikulärer Stimulationen [26]. Üblicherweise wird eine bestimmte Interventionsfrequenz („Bedarfsfrequenz“) programmiert, z. B. 60 Schläge pro Minute. Der Schrittmacher greift normalerweise ein, sobald die Pulsfrequenz des Patienten unter die Bedarfsfrequenz abfällt, und stimuliert den Herzmuskel mit 60 Impulsen pro Minute. Programmiert man dagegen die Hystere-

sefunktion, so springt der Schrittmacher erst bei einer tieferen Frequenz (z. B. 50/min) ein, stimuliert dann aber mit der Interventionsfrequenz (z. B. 60/min).

2. Beispiel aus der Physiologie

Ruhedehnungskurve der Lunge

In der Physiologie ist eine Hysterese u. a. in der Ruhedehnungskurve der Lunge zu finden. Die Form der Hystereseschleife wird durch die elastischen Kräfte sowie durch die Oberflächenspannungskräfte der Lunge bestimmt. Für die ausgeprägte Hysterese bei der Luftfüllung ist der oberflächenspannungsvermindernde Faktor Surfactant verantwortlich [27].

Die korneale Hysterese (CH) beschreibt im Wesentlichen die Fähigkeit der Hornhaut, infolge der mechanischen Verformung durch den Luftimpuls in ihre Ausgangslage zurückzukehren. Der Mittelwert der kornealen Hysterese in der Normalpopulation liegt bei 10,6±2,3 mmHg [28].

E-Modul und Resistenzfaktor (Widerstandsfaktor)

Das E-Modul, auch Elastizitätsmodul oder Youngsches Modul genannt, ist ein Maß für die Rückstellkraft eines Körpers, der elastisch gestreckt, gedehnt oder gestaucht wird. Es ist eine Materialkonstante und beschreibt den Zusammenhang zwischen Spannung und Dehnung bei der Verformung eines festen Körpers bei linear-elastischem Verhalten. Jeder feste Gegenstand bzw. jedes Material verfügt also über ein für sich charakteristisches E-Modul. Werden nun die E-Modul-Werte größer, so bedeutet das eine Abnahme der Dehnbarkeit und eine höhere Elastizität des Gewebes [29]. Die Hornhaut zeigt ein nicht linear viskoelastisches Verhalten. Am Beispiel der Hornhaut erfolgt durch die Zunahme des E-Modul-Wertes eine Zunahme des CRF. Steigt die Spannung σ, nimmt das Elastizitätsmodul zu. Die Spannung wird im Auge hauptsächlich durch den Augeninnendruck bestimmt. Steigt der IOD, so steigt die Spannung. Das führt wiederum zu geringer werdenden Dehnungsveränderungen. Der Verformung des Gewebes wird ein höherer Widerstand entgegengesetzt [30]. Pathologische Veränderungen des Gewebes wie zum Beispiel bei Keratokonus oder nach Narbenheilung verändern ihrerseits das E-Modul.

Aus der Literatur sind verschiedene korneale E-Modul-Werte bekannt. Die Werte sind druckabhängig. Der Druckbereich während der Messung variiert zwischen 2 bis 2350 mmHg. Das E-Modul für die humane Hornhaut wird in einem Bereich zwischen $3{,}4 \times 10^5$ N/m^2 und $3{,}7 \times 10^7$ N/m^2 angegeben, abhängig von den unterschiedlichen Messmethoden. Auch sind die bis dato bekannten E-Modulwerte bislang nur in vitro bestimmt worden. In einer rezenten Publikation von Stachs et al. wird die mangelnde klinische In-vivo-Messmethode des E-Moduls kritisch erörtert [31]. Das Fehlen dieser Möglichkeit macht den Einsatz des E-Moduls zur Bestimmung des Einflusses z.B. der zentralen Hornhautdicke auf die Applanationstonometrie nur in wissenschaftlichen Betrachtungen und nicht im klinischen Alltag möglich.

Ein Beispiel aus dem Alltag kann zum besseren Verständnis des CRF beitragen: Dieselben Autoreifen haben mit unterschiedlichem Druck einen unterschiedlichen Widerstand bzw. eine unterschiedliche Dämpfung. Die Krafteinwirkung des Straßenbelages beziehungsweise von Bodenunebenheiten wird vom Fahrer dadurch unterschiedlich wahrgenommen.

Da der CRF ein empirischer Wert ist, wäre eine genauere Kenntnis der Faktoren wünschenswert, die in die Berechnung des CRF einfließen, um diese Unterschiede diskutieren zu können [32].

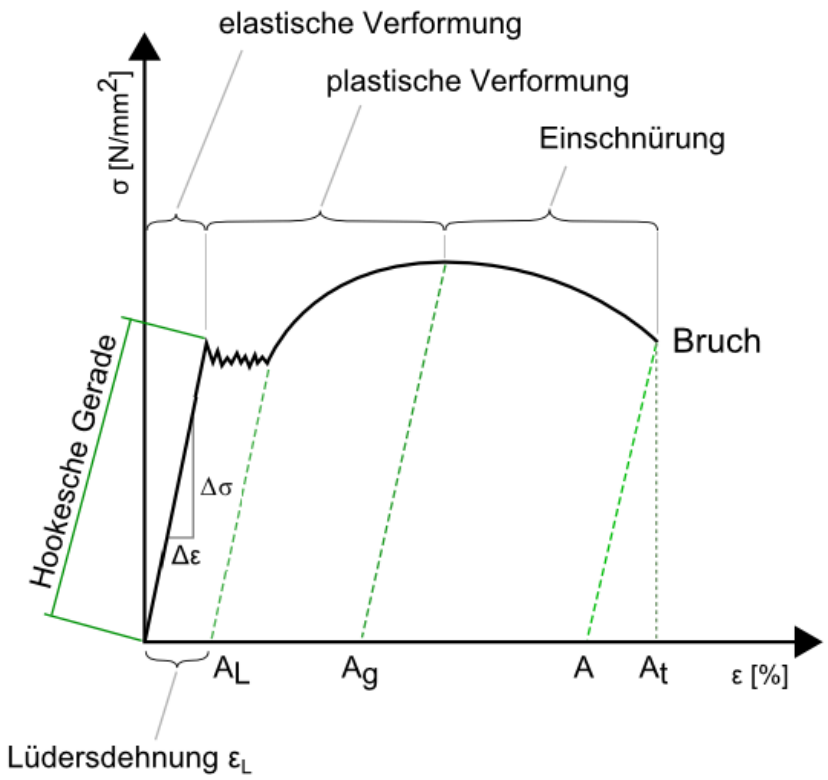

Abb. 3: Beispiel eines Spannungs-Dehnungs-Diagramms für kleine Dehnungen linear, Steigung des linearen Anstiegs bezeichnet das E-Modul eines Materials. [Quelle: http://www.maschinenbau-wissen.de/skript3/werkstofftechnik/metall/18-e-modul]

Auf der Abszisse wird die Dehnung ε in Prozent angegeben. Auf der Ordinate wird die Spannung σ in Newton/mm2 aufgetragen. Das Elastizitätsmodul E ist gleich Spannung σ durch Dehnung ε (E=σ/ε).

Viskosität

Die Viskosität η beschreibt die Stärke der Reibung innerhalb einer Flüssigkeit, die auftritt, wenn die einzelnen Teilchen der Flüssigkeit gegeneinander verschoben werden. Bei vielen Flüssigkeiten ist die Viskosität in Abhängigkeit von der jeweiligen Zusammensetzung eine Konstante, die nur von der Temperatur beeinflusst wird. Anschauliche Beispiele hierfür sind warmer/kalter Honig, hier gilt: je wärmer, desto dünnflüssiger beziehungsweise je kälter, desto visköser [33]. Überwiegt der visköse Anteil der Hornhaut, so ist die CH höher als der CRF.

2.2 Ocular-Response-Analyzer-Ergebnisse am Menschen, Einflussfaktoren auf das biomechanische Verhalten der Kornea

2.2.1 Einfluss der Hornhautdicke sowie des Intraokulardruckes

Die korneale Hysterese zeigt eine negative Abhängigkeit vom IOD [34-38]. Mit steigendem Druck nimmt die CH ab. Der Bulbus und insbesondere die Hornhaut (HH) sind bei höheren Drucklagen stärker gespannt. Je höher die Spannung ist, desto geringer ist die Deformation, was zur Folge hat, dass die Hornhaut schneller in ihren Ausgangszustand zurückkehrt. Neuburger et al. sowie andere Forschungsgruppen [36, 38, 39] konnten nachweisen, dass der Applanationsimpuls des Ocular Response Analyzer besonders bei hohen intraokularen Drücken die HH nicht ausreichend zu applanieren vermag. Die bei hohem IOD erhobenen Messwerte sind kritisch zu bewerten.

In zahlreichen Studien konnte eine positive signifikante Korrelation zwischen der CH bzw. dem kornealen Resistenzfaktor und der zentralen Hornhautdicke festgestellt werden [35, 40]. In der Arbeit von Spörl et al. nahm die CH pro 1 µm Zunahme der Hornhautdicke um 0,02 mmHg zu. Der CRF zeigte ein vergleichbares Verhalten. Viele Untersuchungen kamen hier zu dem gleichen Ergebnis [40-46].

Spörl et al. konnten nachweisen, dass der CRF mit steigendem IOD zunimmt. Des Weiteren konnten sie auch einen Unterschied zwischen dünnen und dicken Hornhäuten feststellen. Eine dickere HH hat mehr Gewebe und dadurch eine größere Widerstandsfähigkeit. Der ORA misst an dickeren Hornhäuten eine höhere CH bzw. einen höheren CRF. Der IOD stellt also eine zusätzliche Kraft dar, um die Hornhaut in ihre Ausgangslage zurückzubringen. Der IOD ist demnach eine weitere Komponente, die die biomechanischen Parameter der HH, CH und CRF beeinflusst [35].

2.2.2 Einfluss des Hornhautödems auf die korneale Hysterese

Sowohl nach einer Kataraktoperation als auch nach einer Vitrektomie wurde infolge eines postoperativen Ödems eine Abnahme der CH festgestellt [47-49]. Die Ödementstehung geht mit einer Dickenzunahme einher, führt jedoch zu einer Abnahme der CH durch den Wassereffekt. Die verringerte Dämpfungskapazität der HH kann als Folge der postoperativen Hydratation des Gewebes mit einer Veränderung der Viskosität der Matrix gesehen werden. Die durch Lu et al. [40] nach kontaktlinseninduzierter Quellung der Hornhaut erhobenen Daten bestätigen die verringerte Dämpfungskapazität

der HH. Auch sie sahen eine Verringerung der CH trotz Dickenzunahme der HH als Folge der Wassereinlagerung. Wasser hat eine deutlich geringere Viskosität im Vergleich zu Glykosaminoglykanen (GAG). Die CH wird durch die Viskosität der Matrix und die Wechselwirkung zwischen den Proteoglykanen beeinflusst. Diese nehmen durch das Hornhautödem ab. Diese Prozesse werden als Ursache für die abnehmende CH bei pathologisch oder postoperativ gequollenen Hornhäuten angesehen [35].

2.2.3 Tageszeitliche Fluktuationen

In mehreren Studien wurde ein nur sehr geringer zirkadianer Einfluss auf die CH festgestellt. Die Schwankungen der CH unterscheiden sich statistisch nicht signifikant [50-52]. Um einen interindividuellen Vergleich der Messungen zu gewährleisten, sollten die Messungen trotzdem idealerweise zur gleichen Tageszeit erfolgen [53].

2.2.4 Einfluss durch Alterungsprozesse und Diabetes mellitus

Im Laufe des Lebens tritt infolge von Alterungsprozessen eine Degeneration mit atrophischen Veränderungen der Hornhaut auf. Elsheikh et al. konnten anhand ihrer Ergebnisse zeigen, dass die Festigkeit der HH mit dem Alter abnimmt [54]. Eine wichtige Rolle spielen die viskosen Anteile in der Grundsubstanz (Proteoglykane, GAG) der HH. Durch den allmählichen Verlust dieser Anteile kommt es zu einer Abnahme der CH [41, 50, 55-57]. Lee et al. haben in diesem Zusammenhang festgestellt, dass die Hornhautdicke mit dem Alter abnimmt [58].

Kirwan et al. [59] konnten keinen Unterschied in der CH gesunder Kinder zu den Werten gesunder Erwachsener feststellen. Bei Diabetikern fanden Hager et al. [60] eine geringe Abnahme der CH von −0,26 mmHg pro Lebensdekade. Bei einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 80 Jahren ändert sich der CH-Wert im Laufe des Lebens um 2,06 Einheiten.

2.2.5 Einfluss von refraktiv-chirurgischen Eingriffen am Beispiel der photorefraktiven Keratektomie und der Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK)

Fry et al. haben nachgewiesen, dass durch refraktive Hornhauteingriffe die biomechanische Stabilität der HH verringert wird. In ihrer Studie maßen sie drei Monate nach photorefraktiver Keratektomie (PRK) die CH und den CRF. Im Vergleich zu den präoperativen Daten sahen sie eine signifikante Abnahme dieser Parameter. Das Ergebnis der Untersuchung legt nahe, vor Durchführung einer PRK immer die CH zu erheben. Durch

die Einbeziehung der CH kann eine genauere Prognose des refraktiv-chirurgischen Ergebnisses gestellt werden. Demnach sollte die präoperative Messung der CH zum Standardprotokoll in der refraktiven Chirurgie gehören [61].

Sowohl Ortiz et al. als auch Pepose et al. stellten unabhängig voneinander fest, dass nach Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) die CH und der CRF abnehmen [57, 62]. Schon das Schneiden des Flaps verursacht eine Verringerung der CH um 1 mmHg und des CRF um 1,8 mmHg [41, 63]. Der präoperative CRF verringert sich um 0,37 mmHg pro Dioptrie Myopiekorrektur (1 Dioptrie Myopiekorrektur ≈ 16 µm Ablationstiefe) [41]. Mithilfe des ORA kann vor jedem refraktiv-chirurgischen Eingriff die mechanische Stabilität der Hornhaut erfasst werden. So lässt sich feststellen, ob die HH eine genügend hohe mechanische Stabilität für die biomechanische Veränderung durch die LASIK aufweist. Die Kontrolle des biomechanischen Zustands der HH vor der LASIK hat eine hohe klinische Bedeutung, denn dadurch könnte das Risiko für postoperative Keratektasien der HH als Folge der LASIK verringert werden. Kerautret et al. sahen in einer geringen präoperativen CH (CH korrigiert < 8 mmHg) bzw. bei einer CH-CRF-Differenz von ≥ 0 einen wichtigen Indikator für einen präektatischen Zustand der HH [64]. Als Folge dessen sollte nicht nur die Hornhautdicke, sondern auch die CH in die Therapieplanung bei LASIK einbezogen werden.

2.2.6 Einfluss des Keratokonus und der Riboflavin/UVA-Vernetzung auf die Biomechanik der Hornhaut

Im Zusammenhang mit dem Keratokonus konnte festgestellt werden, dass sowohl der CRF als auch die CH verringert sind. Mit der Progredienz des Keratokonus kommt es zu einer Abnahme der CH und auch des CRF [35, 44]. Die Verringerung dieser Werte lässt sich teilweise durch einen Substanzverlust der HH erklären. Die beim fortgeschrittenen Keratokonus auftretenden Narben gehen mit höheren CH- und CRF-Werten einher [65].

Die Untersuchungen von Toh et al. [66] und Carbonaro et al. [67] an Zwillingen haben gezeigt, dass sowohl die korneale Hysterese als auch die Dicke der Hornhaut einer starken genetischen Prädisposition folgen. Beide Forschungsgruppen konnten aufgrund der erheblichen interindividuellen Schwankungen keinen Unterschied zwischen normaler, gesunder Hornhaut und der Hornhaut bei Keratokonus (Frühstadium) feststellen.

De Obaldia-Faruggia und Naranjo-Tackman [68] haben festgestellt, dass bei Verwandten zweiten Grades (Geschwister) von Keratokonuspatienten die CH (CH = 7,78±0,65 mmHg) im Vergleich zur Normalpopulation geringer ist. Die Hornhäute zeigten weder klinische noch topografische Zeichen eines Keratokonus. Die genetische Prädisposition für die Keratokonusentstehung (eine instabile Hornhaut) ist vorhanden, es werden weitere Faktoren für die Ätiologie des Keratokonus postuliert.

Spörl et al. haben mithilfe von Spannungs-Dehnungs-Untersuchungen bei geringen Verformungsgeschwindigkeiten (v = 2mm/min) eine Zunahme der Festigkeit der HH nach Vernetzung nachgewiesen [69].

Bei dem ORA liegt die Deformation im Millisekundenbereich. Die Messungen von Kurita et al. vor und nach Riboflavin/UVA-Vernetzung an 50 Augen haben gezeigt, dass kein signifikanter Unterschied in der CH bzw. dem CRF gemessen werden konnte. Messungen der CH einige Wochen nach der Cross-Linking-Therapie ergaben sogar geringere Werte. Die erniedrigten Messwerte interpretierte man als Folge einer Zellmigration sowie von Umbauprozessen der Matrix. Die Autoren nahmen an, dass die unveränderten Messwerte durch das diagnostische Verfahren (messtechnische Limitation des ORA) und weniger durch den zu geringen Cross-Linking-Effekt zu erklären seien. Das dynamische Messverfahren des ORA berücksichtigt vorwiegend die viskoelastischen Eigenschaften der HH. Der Grad des Cross-Linking-Effekts scheint die Messergebnisse nur minimal zu verändern. Des Weiteren nahmen die Autoren an, dass ein statisches Kontaktverfahren mit hoher Wahrscheinlichkeit den Effekt der Kollagenvernetzung der HH besser wiedergeben würde [70].

2.2.7 CH und CRF bei Glaukom und bei okulärer Hypertension

Zu den Risikofaktoren wird eine dünne HH als unabhängiger Faktor für die Entwicklung und für die Progression des Glaukoms gezählt. Es wird angenommen, dass ein struktureller biomechanischer Zusammenhang zwischen der HH und der Lamina cribrosa (LC) des Sehnervenkopfes besteht. Beide Strukturen gehören zu den Komponenten der Augenhülle. Die gemeinsame Funktion als Teil der Augenhülle hat auch Einfluss auf die biomechanische Beziehung der HH zur LC.

Wells et al. [71] haben die Deformation der Sehnervenoberfläche bei Druckerhöhung untersucht. Durch den Anstieg des IOD kommt es zu dynamischen Tiefenänderungen in der Exkavation. Diese Veränderungen spiegeln die Plastizität der LC wider. Mit fort-

schreitendem Alter führt die Festigkeitszunahme der LC zu deren geringerer Plastizität. Die Hornhaut zeigt eine ähnliche Abhängigkeit. Die LC von Glaukompatienten verfügt über eine geringere Plastizität im Vergleich zu gesunden Augen. Die dynamischen Tiefenveränderungen wurden mit der CH der Hornhaut korreliert. Bei gesunden Patienten zeigte sich bei Druckerhöhung eine stärkere Verformbarkeit der Papille, die mit einer großen CH korreliert wurde. Im Vergleich dazu haben Glaukompatienten eine niedrigere CH, eine weniger verformbare Papille und damit eine weniger plastische LC.

Kirwan et al. [59] haben Kinder mit kongenitalem Glaukom untersucht. Diese hatten eine fast um die Hälfte verringerte CH (6,3±1,58 mmHg) im Vergleich zu einer altersentsprechenden Gruppe gesunder Probanden (12,5±1,35 mmHg).

Bochmann et al. [72] fanden einen weiteren Hinweis auf die strukturelle Beziehung zwischen dem Gewebe an der Papille und der HH. In ihrer Studie haben sie 48 Glaukompatienten untersucht. Sechzehn von 48 Patienten wiesen zusätzlich zum Glaukom eine Grubenpapille auf. Die CH bei Glaukompatienten ohne Grubenpapille (10,2±1,05 mmHg) unterschied sich signifikant von der CH von Glaukompatienten mit Grubenpapille (8,89±1,53 mmHg).

Congdon et al. sahen in einer geringen CH einen unabhängigen Indikator für das Glaukom und die Progression der Erkrankung. Im Umkehrschluss ist eine hohe CH ein protektiver Faktor für die Glaukomprogression [73]. Bei Patienten mit einer okulären Hypertension (OHT) wurden erhöhte CH- und CRF-Werte festgestellt [74]. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zu den Werten gesunder Patienten eruiert werden. Dadurch wird die Annahme verstärkt, dass Patienten mit OHT über eine hohe Gewebeelastizität der HH und wahrscheinlich auch an der LC verfügen.

Shah et al. [75] konnten in ihrer Studie zeigen, dass CH und CRF bei Patienten mit OHT am höchsten waren.

2.3 Zur vergleichenden Evaluierung des ORA mit verschiedenen IOD-Messmethoden

Die von Martinez de la Casa et al. [76] durchgeführte Studie zeigte, dass die damals völlig neue Methode (ORA) signifikant zu hohe Messwerte im Vergleich zur Goldmann-Applanationstonometrie (GAT) lieferte. Der Goldmann korrelierte Intraokulard-

ruck (IOPg) war im Durchschnitt 7,2 mmHg höher als die Goldmann-Applanationstonometrie (GAT), der korneal kompensierte Intraokulardruck (IOPcc) 8,3 mmHg höher. Die Autoren sahen in dieser Abweichung einen großen Nachteil der neuen Messmethode.

Medeiros et al. [74] konnten mit ihrer Untersuchung an 153 Augen jedoch zeigen, dass der ORA-Wert IOPcc einen IOD liefert, der weniger durch die Hornhauteigenschaften beeinflusst wird als das Goldmann-Applanationstonometer. Bei Patienten mit einer dickeren Hornhaut wurden mit dem Goldmann-Applanationstonometer höhere IOD-Werte gemessen. Im Vergleich dazu wurde bei denselben Patienten ein niedrigerer IOPcc dokumentiert. Wiederum hatten Patienten mit dünner HH niedrigere IOD-Werte im Vergleich zu den IOPcc-Werten. Aufgrund des Fehlens eines einstellbaren bekannten intrakameralen Augeninnendrucks konnten sie keine Rückschlüsse auf die Präzision der jeweiligen Augeninnendruckmessmethode ziehen. Sie sahen die Notwendigkeit experimenteller Studien, die es erlauben, einen bekannten IOD manometrisch zu induzieren und diesen tonometrisch zu messen.

Hager et al. [28] konnten in ihrer Arbeit keinen Zusammenhang zwischen IOPcc und Pachymetriewerten finden. Es bestand eine mittlere Differenz von 1,6 mmHg zwischen dem IOPcc-Wert und dem Goldmann-Applanationstonometer in der Normalpopulation. Demnach ist der IOPcc unabhängig von der zentralen Hornhautdicke (CCT; central corneal thickness). Carbonaro et al. [77] bestätigten die geringere Beeinflussung des IOPcc durch die CCT.

In einer weiteren Studie gelang es Hager et al. [78] zu zeigen, dass der ORA signifikant höhere IOD-Werte misst als das Goldmann-Applanationstonometer und das Dynamic-Contour-Tonometer (DCT). Der Mittelwert der Differenz zwischen IOPcc und GAT lag bei 3,65±3,85 mmHg und 2,80±4,90 mmHg zwischen IOPcc und DCT.

Kamiya et al. [42] sahen in einer dünnen HH und einem erhöhten IOD Faktoren, die zu einer Abnahme der CH führen.

Morita et al. haben das DCT, den ORA und das Goldmann-Applanationstonometer verglichen. Bei gesunden Patienten konnten keine signifikanten Unterschiede [79] festgestellt werden. Das Goldmann-Applanationstonometer lag bei 13,2±1,4 mmHg, das DCT bei 13,0±1,6 mmHg und der ORA (IOPcc) bei 13,6±2,0 mmHg. Bei Patienten mit Normaldruckglaukom war der IOPcc-Wert signifikant höher als die Werte des Goldmann-

Applanationstonometers und des DCT. Die Ergebnisse suggerieren die Möglichkeit, dass das Goldmann-Applanationstonometer und das DCT bei Patienten mit Normaldruckglaukom einen zu niedrigen IOD messen.

Mollan et al. [80] konnten in ihrer Studie zeigen, dass der IOPg gesunder Augen mit dem Goldmann-Applanationstonometer korreliert. Der IOPcc stimmte bei Keratokonuspatienten mit dem Goldmann-Applanationstonometer überein. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass das DCT und der ORA (IOPcc) die wahrscheinlich präzisesten Instrumente zur Messung des IOD bei Keratokonuspatienten seien.

Carbonaro et al. [77] hatten in ihrer vergleichenden Studie an 694 Patienten nur eine geringe mittlere Differenz der ORA-Parameter, IOPg und IOPcc zur GAT festgestellt. Die mittlere Differenz des IOPg-Wertes betrug +1,8 mmHg bzw. +2,5 mmHg für den IOPcc-Wert.

Yu et al. [81] untersuchten an 58 Augen gesunder Patienten den Zusammenhang zwischen den biomechanischen Hornhauteigenschaften (CH und CRF), dem GAT und der direkten intrakameralen Tonometrie. Sie fanden einen signifikanten Unterschied zwischen dem applanatorischen Intraokulardruck (IODappl) mittels GAT und dem intrakameralen Intraokulardruck (IODintra) (17,3±4,1 zu 13,8±4,7 mmHg, $p < 0.001$). Die zentrale Hornhautdicke korrelierte signifikant mit den biomechanischen Hornhautindikatoren CH und CRF ($p < 0.05$).

In der von Jorge et al. [82] durchgeführten Studie wurden das Non-Contact-Tonometer (NCT Reichert R7)[4], das Goldmann-Applanationstonometer und der ORA miteinander verglichen. Die Messwerte des NCT R7 zeigten im Vergleich zum Goldmann-Applanationstonometer eine Abweichung zu erhöhten IOD-Werten. Diese Ergebnisse decken sich mit früheren Studien. Die NCT R7-Messwerte waren im Vergleich zum IOPcc und IOPg sehr ähnlich.

Die Forschungsgruppe um Ouyang et al. [83] kam in einer vergleichenden Studie zwischen ORA, GAT und DCT bei gesunden Probanden zu dem Ergebnis, dass der Mittelwert des IOPcc-Wertes bei gesunden Patienten bei 15,21±2,77 mmHg liegt und mit den

[4] Das NCT Reichert R7 ist ein Non-Contact-Tonometer, die Messung des IOD erfolgt wie bei der Goldmann-Tonometrie durch Abplattung eines bestimmten Areals der HH, jedoch nicht durch den direkten Kontakt mit einem Tonometerköpfchen, sondern durch einen kurzzeitig auftreffenden Luftstoß.

Werten des Goldmann-Applanationstonometers und des DCT gut übereinstimmt. Der IOPcc korreliert nur gering mit der CCT, hat aber eine hohe Korrelation mit der CH.

Neuburger et al. [39] hatten mithilfe eines künstlichen Augenmodells den Einfluss eines Hornhautödems auf die Augeninnendruckmessung mit dem Goldmann-Applanationstonometer, dem Tonopen XL[5], dem ICare[6] und dem ORA evaluiert. Dafür wurde menschliche Spenderhornhaut auf eine künstliche Vorderkammer gespannt. Es standen acht Spenderhornhäute zur Verfügung. Mithilfe eines Manometers wurden stufenweise IOD-Werte bis 50 mmHg eingestellt. Bei Drucklagen von 10 bis 30 mmHg korrelierte der IOPcc gut mit den intrakameralen induzierten Druckwerten (intrakameraler Druck, ICP). Mit Zunahme des eingestellten ICP wurde eine Zunahme der Differenz zum wahren IOD festgestellt. Des Weiteren sahen die Autoren eine signifikante Abnahme der kornealen Hysterese ab IOD-Werten von 40 mmHg.

In einer aus dem Jahr 2013 an der Augenklinik der Medizinischen Universität von Kairo an 30 Patienten durchgeführten Studie wurde durch Shousha et al. [84] die Beeinflussung der IOD-Werte durch refraktiv-chirurgische Eingriffe untersucht. Der IOD, der prä- und postoperativ mittels ORA (IOPcc), GAT, NCT und Pentacam[7] erhoben wurde, zeigte bei Patienten nach LASIK und EpiLASIK je nach Messmethode signifikante Unterschiede. Die mittels ORA und Pentacamkorrektur ermittelten Werte wurden infolge des refraktiv-chirurgischen Eingriffes nur gering beeinflusst. Bei EpiLASIK betrug die mittlere Differenz des ORA -0,75 mmHg und die der Pentacam -0,65 mmHg. Bei LASIK-Patienten betrug die mittlere Differenz (prä-/postoperativ) des ORA -1,6 mmHg, die der Pentacam -0,95 mmHg. Die Differenz der GAT-Werte lag bei Patienten nach LASIK bei -6,5 mmHg und bei -2,0 mmHg in der Gruppe der EpiLASIK-Patienten. Das belegt erneut die stärkere Beeinflussung des Goldmann-Applanationstonometers durch die individuell vorherrschenden Hornhauteigenschaften.

[5] Der Tonopen XL ist ein Handtonometer, das nach dem Prinzip von Mackay und Marg funktioniert.

[6] Basiert auf dem Prinzip der Rebound-Tonometrie. Eine sich bewegende Sonde wird auf die Hornhaut zu beschleunigt und von ihr zurückgeworfen. Dabei korreliert die Geschwindigkeit v, mit der die Sonde zurückkommt, mit dem Augeninnendruck (IOD).

[7] Die Pentacam basiert auf dem Scheimpflug-Prinzip. Durch ihre Anwendung lassen sich präzise Bilder des vorderen Augensegments erzeugen. Der IOD (Pentacam korrigierte) wird anhand der CCT angepasst.

2.4 Experimentelle und tierexperimentelle Untersuchungen – Tonometrie und Hornhauteigenschaften

Kontiola [85] hatte im Rahmen einer tierexperimentellen Versuchsreihe den Ansatz einer neuen elektromechanischen Messmethode zur Bestimmung des IOD vorgestellt. Das Experiment wurde an vier Schweinebulbi durchgeführt, in die jeweils eine 1,7 mm Kanüle in die Vorderkammer eingebracht wurde. Intraokulare Drücke verschiedener Höhe wurden durch das Auffüllen eines Reservoirs mit Wasser induziert (13.5951 mmH_2O = 1 mmHg). Eine Folgestudie von Kontiola [86] zeigte, dass sich sein Verfahren, die Rebound-Tonometrie, zur Messung des Augeninnendrucks eignet. Mithilfe dieser Experimente sowie auf Basis weiterer klinischer Tests an Patienten wurde 2003 das ICare-Tonometer entwickelt. Eine aktuelle Publikation der Augenklinik Charité, Campus Virchow, gemeinsam mit der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt zeigte, dass trotz guter Korrelation der Messwerte mit den Messwerten des Goldstandards Goldmann-Applanationstonometer das Impedanztonometer ICare die strengen internationalen Standards für Augentonometer nach ISO 8612 in einem Glaukomkollektiv derzeit nicht erfüllt [87].

Banobre et al. [88] haben mithilfe eines Schweinebulbusmodells einen Tonometer-Prototyp entwickelt und dessen Präzision überprüft. Dabei hatten sie verschiedene Augeninnendrücke in enukleierten Schweinebulbi mittels einer durch den Sehnerv gesetzten Kanüle, eines Manometers und eines Wasserreservoirs eingestellt. Die Hornhaut wurde mithilfe einer speziellen Vorrichtung mechanisch eingedrückt. Mit einem Kraftsensor, der an ein Potentiometer gekoppelt war, wurden sowohl die applizierte Kraft als auch die Veränderung der Strecke aufgezeichnet. Die Ergebnisse zeigten, dass der Prototyp sich zur Messung des IOD beim Menschen eignen könnte.

In der Studie von Hallberg et al. [89] wurde an einem Schweinebulbusmodell, basierend auf einer Haag-Streit-Spaltlampe, die klinische Situation der Augeninnendruckmessung simuliert. Der Druck in den Schweinebulbi wurde per Manometer voreingestellt. Es wurde das Goldmann-Applanationstonometer mit der Applanations-Resonanz-Tonometrie (ART)[8] verglichen. Die Goldmann-Applanationstonometrie (GAT) neigte

[8] Bei der Applanations-Resonanz-Tonometrie (ART) basiert die Messung des IOD auf der Resonanz-Technologie; es leitet seine Messwerte aus der Beziehung zwischen der angewandten Kraft zur Kontaktfläche ab, diese wiederum ist direkt proportional zum Augeninnendruck.

dazu, den wahren IOD deutlich zu unterschätzen. Die Forschergruppe stellte fest, dass Schweinebulbimodelle ein möglicher In-vitro-Ersatz für das menschliche Auge zur präklinischen Testung neuer Tonometriemethoden sein können.

In der Arbeit von Pierscionek et al. [90] wurde der Einfluss des wechselnden IOD auf die Hornhautkrümmung sowie die Krümmung der Sklera an frischen Schweinebulbi untersucht. Sie kamen zu der Schlussfolgerung, dass eine Augeninnendrucksteigerung die Krümmung der Sklera, jedoch nicht die Krümmung der HH verändert.

In der Studie von Alhamad et al. [91] wurde die CH an 53 Hornhäuten gesunder Patienten, an 6 enukleierten humanen Bulbi und an 17 auf eine künstliche Vorderkammer aufgespannten Spenderhornhäuten gemessen. Die CH in vivo war unabhängig von dem Alter, dem Geschlecht und dem mittleren sphärischen Äquivalent. Die CH zeigte jedoch eine signifikante umgekehrte Relation zum IOPcc ($r = 0.53$; $p < 0.0001$). Zwischen CH und IOPg ($r = 0.10$; $p = 0.461$) wurde keine Korrelation festgestellt. Dieselbe umgekehrte Relation zum IOPcc wurde an intakten enukleierten Bulbi festgestellt ($r = 0.74$; $p < 0.0001$). Diese Tatsache zeigt, dass das Einfrieren, das Auftauen sowie jegliche post mortem eingetretenen Veränderungen die CH oder ihre Abhängigkeit von dem IOPcc nicht beeinflussen. Die an Spenderhornhäuten gemessenen CH-Werte waren kleiner als die Vergleichswerte. Die In-vitro-Ergebnisse deuten darauf hin, dass jeder normale humane Bulbus bei einer physiologischen Hydratation eine ähnliche Abhängigkeit der CH von dem IOPcc zeigt, wie sie auch in vivo beobachtet wurde. Es scheint eine gewebsspezifische Antwort der HH auf die IOD-Veränderungen zu sein. Die Autoren dieser Publikation vermuteten, dass die niedrigeren CH-Werte der Spenderhornhäute den Einfluss der künstlichen Vorderkammer widerspiegeln. Ihrer Meinung nach wird die CH nicht nur von dem Hornhautgewebe, sondern zu einem gewissen Grad auch von anderen Komponenten (Limbus, Skleradicke, Phakie) sowie dem Zustand des Bulbus (hohe Myopie, Achsenlänge, Folge einer tiefen Sklerektomie) beeinflusst.

Wertvolle Ergebnisse zur Hornhautdicke und zu den Hornhautradien bei Schweinen lieferte eine tierexperimentelle In-vivo-Studie aus dem Jahr 2008 [92]. In dieser Arbeit wurden 13 junge (durchschnittliches Alter: 104 Tage) weibliche dänische Hausschweine untersucht. In der Allgemeinanästhesie wurde die Hornhautdicke zentral sowie limbusnah in allen 4 Quadranten mittels eines Ultraschall-Pachymeters (Pocket II, Quantel Medical, Bozeman, Montana, USA) gemessen. Die Messungen ergaben eine durch-

schnittliche zentrale Hornhautdicke von 666 µm (657 µm nasal, 669 µm temporal, 713 µm inferior, 714 µm superior).

Bartholomew et al. [93] kamen in einer ähnlich angelegten Studie, die jedoch an 25 enukleierten Schweinebulbi durchgeführt wurde, auf eine durchschnittliche CCT von 980 µm. Ihre Ergebnisse zeigten, dass Experimente an Schweinebulbi dabei helfen können, die Auswirkungen von Traumen besser zu verstehen.

He et al. [94] hatten an 20 nicht älter als 24 Stunden post mortem entnommenen Schweinebulbi die CCT gemessen. An den Hornhäuten wurde vor der Messung zunächst das Epithel abgetragen. Die Schweinebulbi wurden in einer 20%-Dextran-Kochsalzlösung fixiert, um das post mortem auftretende Hornhautödem zu reduzieren. Die Messung der CCT erfolgte mit einem selbst entwickelten Ultraschall-Messinstrument. Der Mittelwert betrug 882,1 µm [Standardabweichung (SD)±76,7].

Kling et al. [95] konnten in ihrer Studie an 30 enukleierten Schweinebulbi zeigen, dass die korneale biomechanische Antwort sowohl durch den Hydratationszustand als auch durch die Aufbewahrungslösung beeinflusst wird. Die CH war am niedrigsten in der Gruppe der unbehandelten Schweinehornhäute. Die CH war am höchsten für behandelte (mit einer 0,125 % Riboflavin Lösung mit 20% Dextran) Hornhäute. Die mittlere Hornhautdicke (über eine zentrale Zone von 6 mm gemessen) variierte stark zwischen den verschiedenen Hydratationsbedingungen. Die größten Unterschiede wurden zwischen den dehydrierten Bedingungen (8 % Dextran und 0,125 % Riboflavin mit 20% Dextran) und den sonstigen Bedingungen (Kontrollgruppe der unbehandelten Augen und Optisol-GS) beobachtet. Die initiale CCT betrug 510±24,4 µm (0 Stunden) / 660±24,5 µm (24 Stunden) in den Dextran-behandelten Bulbi und 907±36,3 µm (0 Stunden) / 1.064±53,1 µm (24 Stunden) in der Kontrollgruppe. Bei allen behandelten Hornhäuten wurde das Hornhautepithel abgetragen.

Schweinehornhaut wird in einem größeren Umfang und langsamer als die humane HH verformt. Humane und Schweinehornhäute unterscheiden sich in ihrem viskoelastischen Verhalten: Schweinehornhäute entspannen mehr als humane Hornhäute [96, 97].

Publikationen belegen wiederholt die Notwendigkeit der Entwicklung tierexperimenteller Augenmodelle. Tang et al. [98] untersuchten den Einfluss der biomechanischen Hornhauteigenschaften auf das Goldmann-Applanationstonometer und auf die Augeninnendruckmessung mittels Tonopen in einem Hundeaugenmodell. Sie kamen zu dem

Ergebnis, dass beide Methoden den IOD an Hundeaugen falsch niedrig messen. Die tonometrischen Fehler schienen druckabhängig zu sein.

In einer weiteren experimentellen Untersuchung an einem Hundeaugenmodell fanden Tang et al. [99] heraus, dass eine Zunahme der Hornhautversteifung mit einer Erhöhung der gemessenen Augeninnendruckwerte mittels GAT und Tonopen einhergeht. Sie erörtern die Notwendigkeit einer nicht invasiven Messmethode zur Feststellung der kornealen Steifigkeit. Diese würde die Genauigkeit der klinischen Augeninnendruckmessung optimieren.

Johanneson et al. [100] zeigten, dass Schweinebulbi mit einer erhöhten Hornhautdicke und einer größeren Krümmung der HH im Vergleich zum menschlichen Auge die GAT sowie die Reboundtonometrie in einem stärkeren Ausmaß beeinflussen als die Applanations-Resonanz-Tonometrie (ART).

3 Material und Methoden

3.1 Verwendete Geräte und Materialien

- Ilmenauer Augenmodell (IAM; gemeinsam mit der TU Ilmenau entwickelt)
- Ocular Response Analyzer − REF: 13880, REV: E, SN: 73117-1210 2010 Software Version 2.04, Revision: 0002, Reichert Inc., 3362 Walden Ave, Depew, N.Y. USA
- 10 frische Augen junger Schweine in einem Alter zwischen 6 bis 10 Monaten (Hausschwein-Sus scrofa domestica, maximal 24 Stunden nach Entnahme), Epithel intakt, Hornhaut klar, glatt, glänzend, in physiologischer Kochsalzlösung gelagert
- Dauer des Versuches: 24 Stunden
- Injektionsnadel − blaue Kanüle (Außendurchmesser in mm 0,65, nach EN ISO 9626; gebräuchliche Längen in mm 30)
- Ultraschall-Pachymeter (BIO & PACHY METER AL-2000, SN 332202, Tomey Corporation)

3.2 Ocular Response Analyzer

Abb. 4: Funktionseinheit – ORA [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

In der Abbildung 4 wird die verwendete Funktionseinheit des ORA in der Seitenansicht dargestellt. Links im Bild befindet sich auf dem Hubtisch der Ocular Response Analy-

zer, auf dem Tisch im rechten Bereich des Bildes sind im Hintergrund der Computer-Tower mit Druckereinheit im Vordergrund, LCD-Monitor, Tastatur und Maus zu sehen.

Der Ocular Response Analyzer (*Reichert Ophthalmic Instruments, USA*) ist ein von Luce [53] weiterentwickeltes Verfahren der Lufttonometrie auf Basis des NCT1 von Grohlmann. Die zentrale HH wird mithilfe eines anschwellenden Luftstoßes applaniert. Es entsteht zunächst eine kurzfristige Impression der HH, der Luftstrom wird im gleichen Maß abgeschwächt. Dies führt dazu, dass die HH in ihrem Ausgangszustand zurückkehrt. Die Verformung der HH findet innerhalb von 20 Millisekunden statt. Durch den anschwellenden sowie abschwellenden Luftstrom entstehen zwei Applanationszustände. Das elektrooptische System, das aus einem Infrarot(IR)-Licht-Sender sowie einem IR-Detektor besteht, zeichnet die entsprechende maximale Reflexion der Hornhaut als Folge der Deformation während der Applanation auf. Pro Messung resultieren daraus zwei Druckwerte: Applanationsdruck 1 (P_1) und Applanationsdruck 2 (P_2).

Abb. 5: Untersuchung einer Patientin am Ocular Response Analyzer [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

In Abb. 5 sitzt eine Patientin in Messentfernung zum Gerät. Mit dem ORA erfolgen die Ausrichtung und Messauslösung automatisch. Die Messentfernung ist vor der automatischen Ausrichtung in einem Bereich zwischen 3 bis 4 cm von der HH zum Messelement. Dieses richtet sich automatisch aus und führt die Messung beziehungsweise den Luftstoß in einem Bereich zwischen 1,2 bis 1,5 cm von der HH zum Messelement aus.

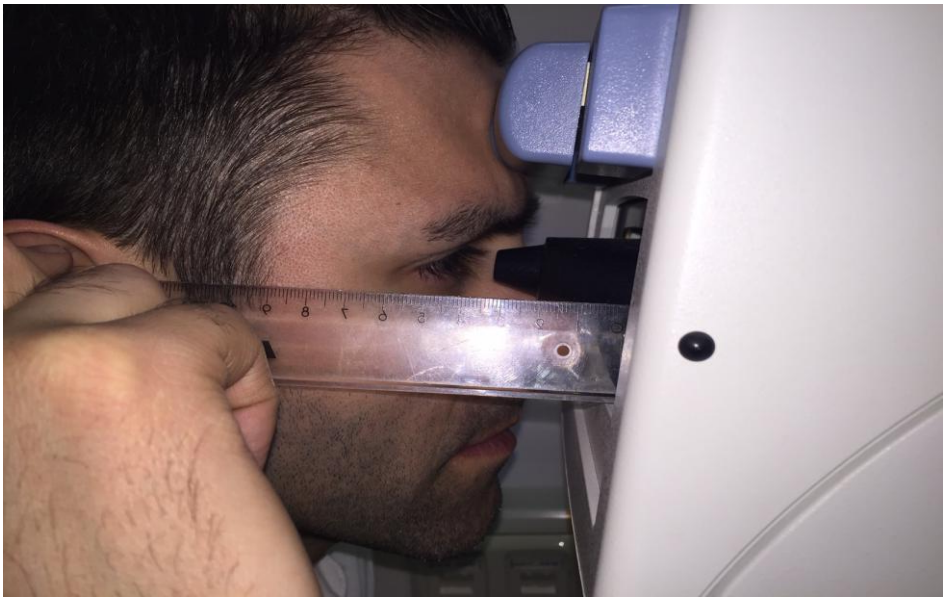

Abb. 6: Proband in Messentfernung vor dem ORA [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

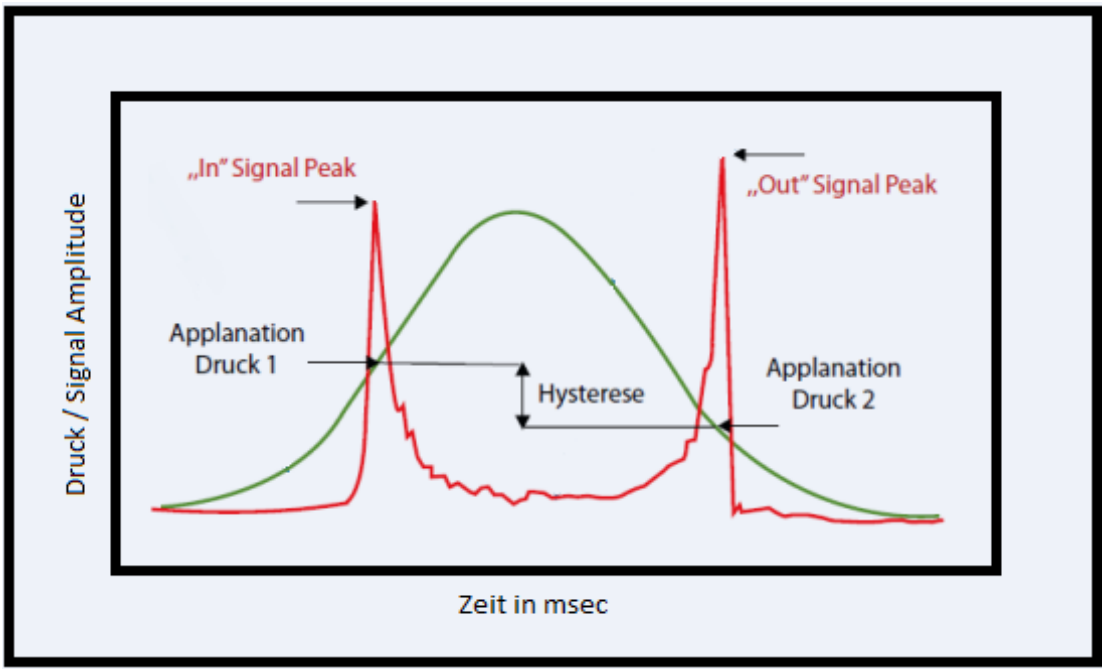

Abb. 7: Übersicht über das Messprotokoll des Ocular Response Analyzer [Quelle: Reichert Ophthalmic Instruments, USA]

Die aus Abbildung 7 ersichtliche Differenz zwischen dem Applanationsdruck 1 und -druck 2 (Druck 2 ist beim zweiten Applanationszustand, wenn die konkave HH in ihren Ausgangszustand zurückkehrt, immer tiefer als Druck 1) wird korneale Hysterese genannt. Luce führt diese Druckdifferenz auf die viskoelastischen Eigenschaften der

HH zurück [53]. Im Rahmen des Untersuchungsablaufs werden mehrere Parameter aufgezeichnet und berechnet, die sowohl Informationen über den Zustand der HH als auch über den Augeninnendruck liefern.

3.3 ORA-Parameter

Die von der ORA gemessenen Hauptparameter sind die korneale Hysterese (CH), der *corneal resistance factor* (CRF) oder kornealer Widerstandsfaktor, der *corneal compensated intraocular pressure* (IOPcc) sowie der *Goldmann-correlated IOP* (IOPg).

Die korneale Hysterese ist der errechnete Wert aus der Differenz der Druckwerte P_1-P_2 (Applanationsdruck 1 und -druck 2) und soll das visköse Verhalten der Hornhaut bestimmen. Der *corneal resistance factor* (CRF) oder kornealer Widerstandsfaktor charakterisiert den Gesamtwiderstand der HH gegen eine Verformung, der sich aus der viskosen Dämpfung und dem elastischen Widerstand zusammensetzt. Er ist eine weitere rechnerische Größe und wird mit folgender Formel bestimmt: P_1-(0,7*P_2).

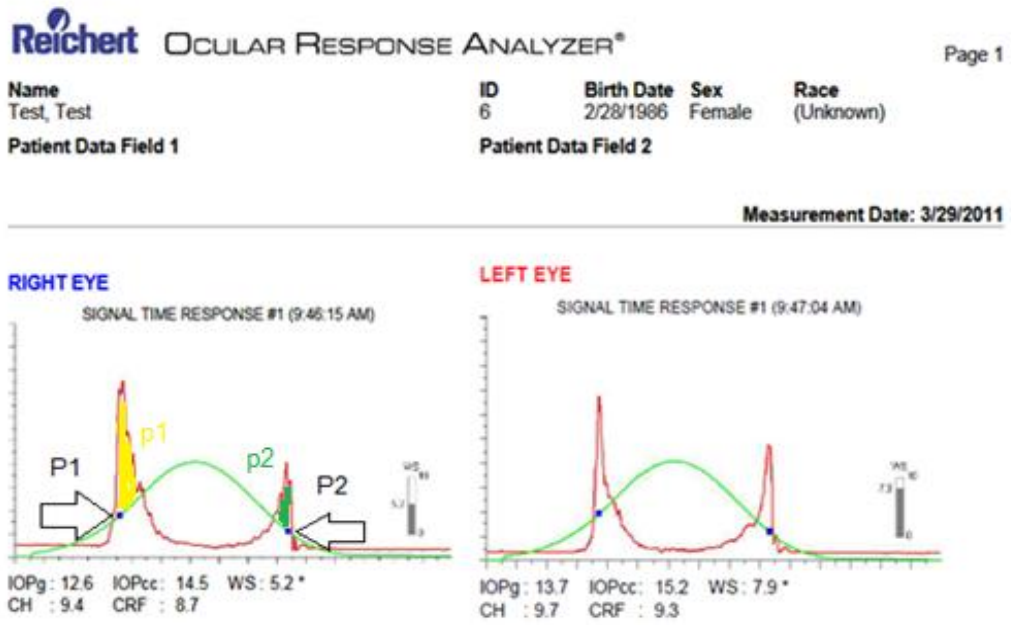

Abb. 8: ORA-Befundblatt [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

Mit *corneal compensated intraocular pressure* (IOPcc) wird der intraokulare Druck angegeben, der bei dieser Messmethode von den Hornhauteigenschaften weniger beeinflusst wird als bei vergleichbaren Verfahren, wie die Goldmann-Applanationstonometrie (GAT). Der IOPcc wird linear aus dem P_2 und der CH errechnet [P_2-(0,43*P_1)].

Der *Goldmann-correlated IOP* (IOPg) gibt den intraokularen Druck an, der bei dieser Messmethode der GAT entsprechen soll. Der IOPg ergibt sich aus dem arithmetischen Mittelwert der Werte P_1 und P_2 [(P_1+P_2)/2].

Die CH und der IOPg sind direkt gemessene Werte. Der CRF und der IOPcc sind berechnete Größen, deren Formeln empirisch ermittelt wurden. Die vorwiegend durch die Grundsubstanz der HH bestimmten biomechanischen Parameter CH und CRF sollten aber nicht mit den vom Kollagengerüst geprägten biomechanischen Eigenschaften wie der tangentialen Festigkeit, okulären oder kornealen Rigidität gleichgesetzt bzw. verwechselt werden [32].

Der waveform score (WS) verweist mithilfe eines numerischen Wertes auf die Qualität der Wellenform und ermöglicht es dem Arzt, das beste Signal basierend auf dem errechneten Wert auszuwählen. In einem Bereich von 0 bis 10 bietet der WS Informationen über die Zuverlässigkeit der Messungen. Je höher der WS, desto höher ist die Zuverlässigkeit. Bei einem Wert unter 3,7 sollte die Messung erneut ausgeführt werden. Eine einzige Messung mit einem Score über 7,5 wird als ausreichend angesehen. Die Wellenform-Score ist das Ergebnis einer komplexen Berechnung, die mehrere Parameter für jeden der beiden Applanationsmaxima inkludiert. Diese Parameter sind die a- und b-Indizes (Glätte des Einwärtssignals „In“Signal Peak1 und Auswärtssignals „Out“Signal Peak2 und die Anzahl der Richtungsänderungen der Antwortkurve), die Bereiche p1 und p2 der Wellenform (die Fläche unter Peak 1 und 2, Abb. 9), die Darstellung 1 und 2 (Verhältnis Breite/Höhe der Einwärts- und Auswärtssignalspitzen), der Kurvenanstieg 1 sowie der Kurvenabstieg 2 [101].

3.4 Versuchsaufbau

Zur Untersuchung mit dem Ocular Response Analyzer wurden 10 frische Bulbi junger Schweine verwendet. Die Schweinebulbi wurden jeweils in die spezielle Vorrichtung des Ilmenauer Augenmodells (IAM) [102] integriert (Abb. 9). Der ORA wurde vor dieser Vorrichtung mit den Schweinebulbi in Messentfernung positioniert (siehe Abb. 2). Die Feststellung der Messentfernung erfolgte in Selbstversuchen. Die Messentfernung ist vor der automatischen Ausrichtung in einem Bereich zwischen 3 bis 4 cm von der HH zum Messelement. Dieses richtet sich automatisch aus und führt den Luftstoß in einem Bereich zwischen 1,2 bis 1,5 cm von der HH zum Messelement aus.

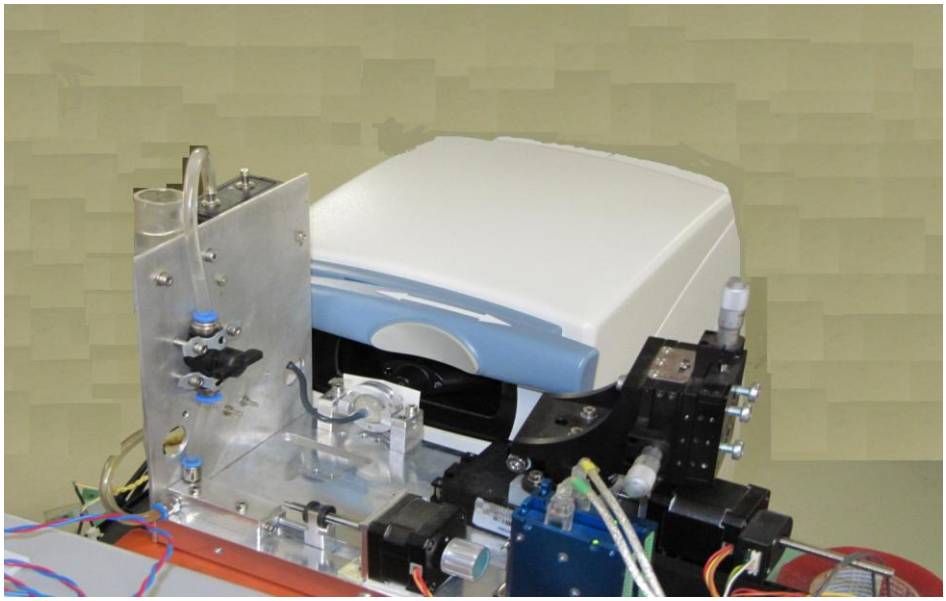

Abb. 9: Zur Versuchsanordnung: im Vordergrund Teile des Ilmenauer Augenmodells und dahinter der Ocular Response Analyzer (patientenseitig gerichtet, an der Stirnstütze erkennbar) [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

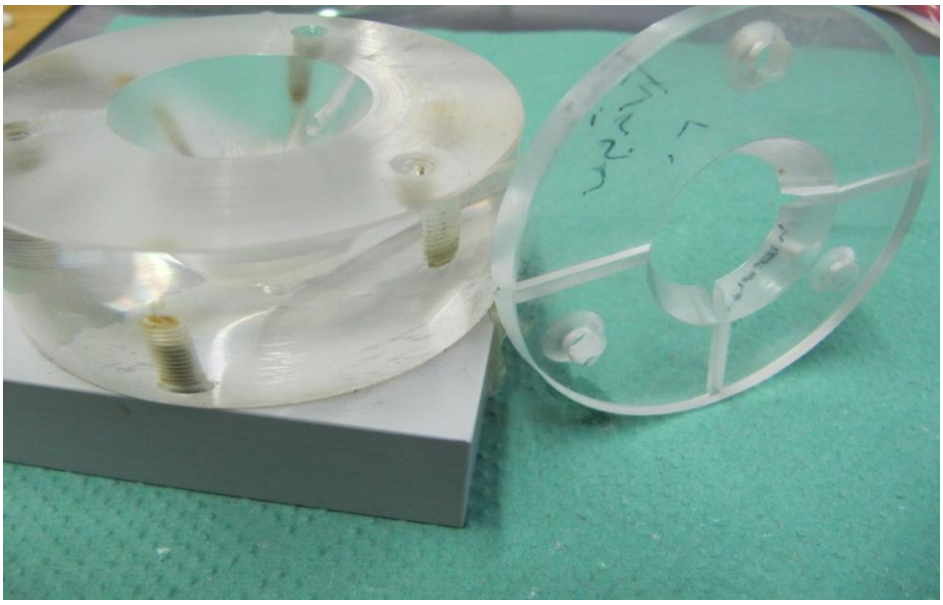

Abb. 10: Plexiglashalterung zur Implementierung der Schweinebulbi im IAM [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

Die Schweinebulbi sind mit einem Reservoir (Abb. 12, Abschnitt A, 12) verbunden, das mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt ist. Zur Druckerzeugung und zur Aufrechterhaltung eines konstanten Drucks dienten zwei Schrittmotoren mit einem Spindelhubgetriebe und Kolben. Diese verändern im Reservoir das Flüssigkeitsvolumen. Die induzierten Werte wurden über Drucksensor-1 direkt am Kolben sowie über Drucksensor-2 kurz vor der Injektionsnadel überwacht. Aufgrund der bei der Entlüftung auftretenden Luftblasen im System beinhaltet das Augenmodell eine Ventilationsvorrichtung. Das Ventil im geschlossenen Kreislauf kann sowohl für die Füllung als auch für die Entlüftung geöffnet werden. Als dritte Schaltungsmöglichkeit sieht das Augenmodell eine Schließung des gesamten Kreislaufs für die Messreihen vor. Über eine Kanüle, die zuvor in die Vorderkammer des Schweinebulbus eingebracht wurde, erfolgte die Anbindung des Schweinebulbus. Das Augenmodell ermöglicht es durch eine bidirektionale Flüssigkeitsmengenänderung, den intrakameralen Druck variabel zu ändern. Eine oberhalb der Versuchsapparatur angebrachte Infusionsflasche stellte für die Versuchsreihen einen gleichbleibenden blasenfreien Flüssigkeitsnachschub für das biomechanische Augenmodell-System zur Verfügung.

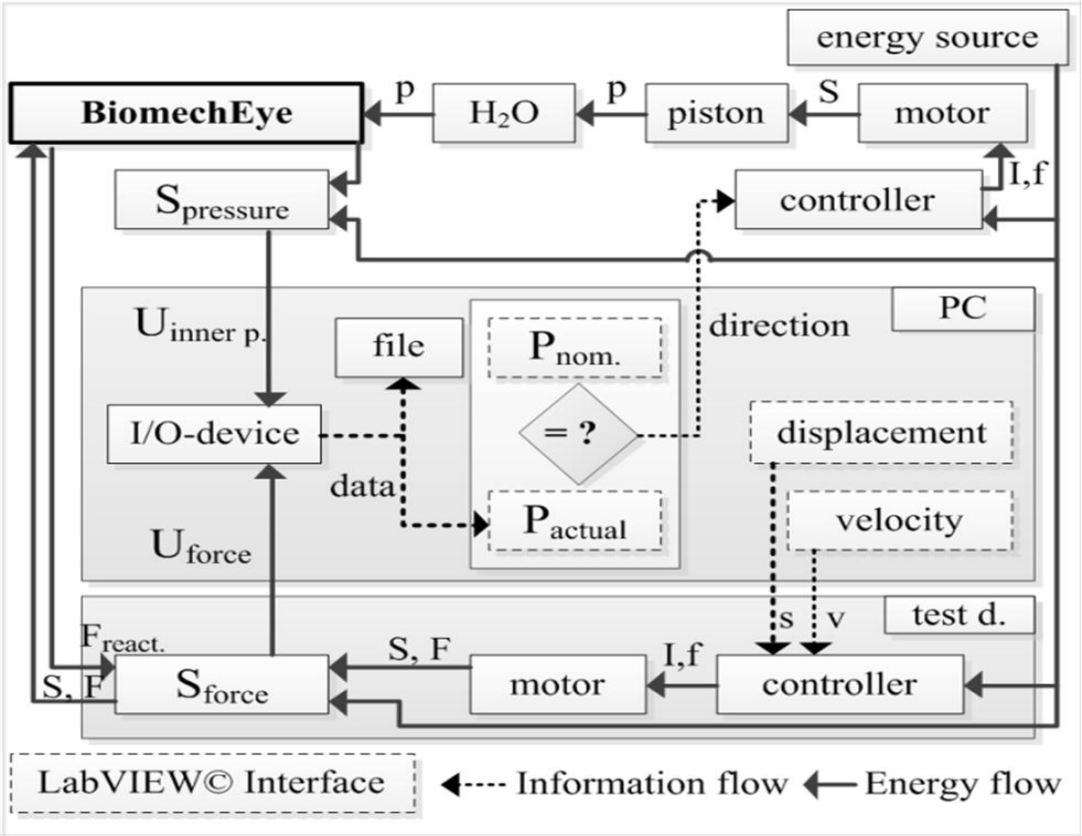

Abb. 11: Funktionsstruktur des Augenmodells (I: Strom; F: Kraft; f: Frequenz; p: Druck; s: Displacement; v: Geschwindigkeit) [Quelle: Dietzel, Alexander, TU Ilmenau, 2013]

Tabelle 1: Komponenten des biomechanischen Augenmodells

Augenmodell
Nr. Komponente
1 BiomechEye
2 Schrittmotorsteuerung
3 Schrittmotor
4 Kolben
5 Druckschlauch
6 Getriebe
7 Drucksensor
8 Anzeige Referenzdruck
9 Drehtisch (y-Achse)
10 Lineartisch (y-z-Achse)
11 Ventil
12 Reservoir
13 Schrittmotor
14 Kraftsensor

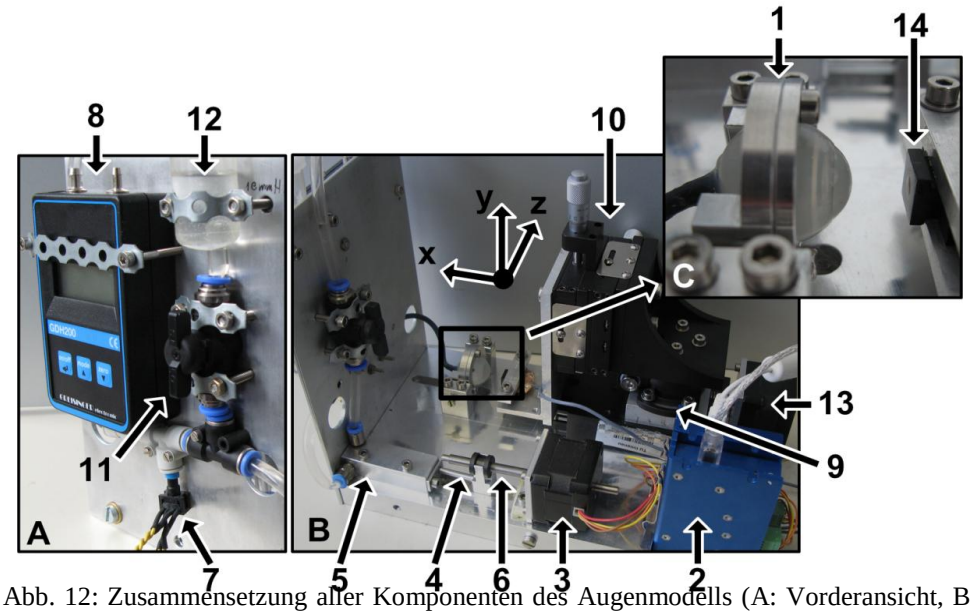

Abb. 12: Zusammensetzung aller Komponenten des Augenmodells (A: Vorderansicht, B: Seitenansicht, C: BiomechEye und der Testsensor); [Quelle: Dietzel, Alexander, TU Ilmenau, 2013]

3.5 Messvorgang

1. Die Hornhautdicke der Schweinebulbi wurde mittels Pachymeter ermittelt. Trotz ausreichender Benetzung der Oberfläche und wiederholten Messens konnte bei einem der 10 Schweinebulbi die CCT nicht erhoben werden. Um mögliche Beeinflussungen und Abhängigkeiten der Messergebnisse von der CCT zu analysieren, wurden die Schweinebulbi anhand dieser in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe 1 CCT ≤ 1450 µm sowie Gruppe 2 mit einer CCT ≥ 1450 µm. Der nicht messbare Bulbus wurde von der Analyse ausgeschlossen. In das Einschlusskriterium der Gruppe 1 fielen 4 Schweinebulbi, in Gruppe 2 waren es 5 Schweinebulbi.

2. Die Integration der Schweinaugen in das Versuchsmodell erfolgte ohne jegliche Druckeinwirkung von außen über eine starre Plexiglashalterung (Abb. 9), die eingearbeitete Zugangskanäle aufwies. Um die HH des Bulbus oculi wurde eine Blende angebracht, um Störreflexe auszuschalten. Die Messung durch den ORA konnte nur mithilfe der angebrachten Blende ausgelöst werden. Die zuvor reflektierende Plexiglashalterung der Schweinebulbi störte den automatischen Messvorgang, sodass zunächst keine Messung erfolgte. Weiterhin war eine Befeuchtung der Hornhautoberfläche notwendig, um für den Messvorgang optimale Reflexe auf der Hornhaut zu ermöglichen. Für die Befeuchtung der Hornhautoberfläche wurden handelsübliche Tränenersatzpräparate ohne

Konservierungsmittel verwendet. Die Flexüle wurde luft- und wasserdicht in die Vorderkammer kanuliert.

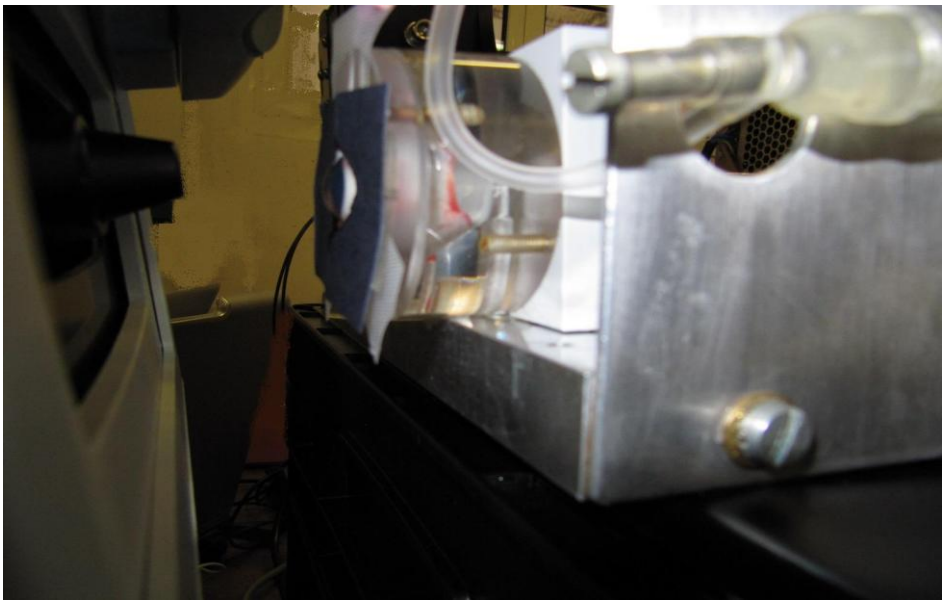

Abb. 13: Versuchsaufbau – Schweinebulbus in der Halterung des Augenmodells mit Integration in den Kreislauf des IAM, durch die transparente Plexiglashalterung ist der Hinterabschnitt des Tierauges zu erkennen. An der Vorderfläche sieht man um den Bulbus die angebrachte schwarze Blende mit einer zentralen runden Aussparung für die Kornea [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

In Abb. 13 sind der Schweinebulbus mit Blende eingebunden im IAM, die Plexiglashalterung sowie der ORA in Messentfernung dargestellt.

3. In den Schweinebulbi wurden Augeninnendruckwerte zwischen 10 mmHg und 40 mmHg induziert. Um eventuelle Hystereseeffekte zu messen, wurde zunächst der Druck von 10 mmHg auf 40 mmHg in Schritten von 5 mmHg gesteigert. Danach wurde in umgekehrter Richtung von 40 mmHg auf 10 mmHg in Schritten von 5 mmHg reduziert. Es wurden 504 Messungen (14 Messpunkte in aufsteigender und absteigender Reihenfolge × 9 Schweinebulbi × 4 Messungen/Druckstufe) mit dem ORA durchgeführt. Jeder Bulbus wurde jeweils vier Mal gemessen.

3.6 Statistische Auswertung (Software und Statistik) und Literaturrecherche

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), Version 20 und 22. Für die Textverarbeitung und die Tabellenkalkulation wurden die Programme Microsoft Word und Excel 2007 sowie Excel 2010 verwendet.

Zur übersichtlichen Darstellung der Datenlage erfolgte eine deskriptive Datenanalyse. Diese beinhaltet die Berechnung der Mittelwerte, Mediane, Spannweite, Minima, Maxima, Standardabweichungen, Varianz und der Konfidenzintervalle. Des Weiteren wurde die Berechnung der mittleren Standardabweichung vorgenommen, die in der Literatur oft als Maß für die Variabilität innerhalb einer Methode bzw. innerhalb eines Untersuchers angegeben wird. Vorab wurden alle Parameter mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine Normalverteilung geprüft. Diese Prüfung ergab in einigen Fällen eine Normalverteilung der Parameter. Um die Daten mit Parametern der anderen Gruppe (CCT) zu vergleichen, wurden zur statistischen Auswertung nicht parametrische Testverfahren, wie zum Beispiel der Mann-Whitney-U-Test, verwendet. Das Signifikanzniveau ist im Weiteren mit nicht parametrischen Verfahren getestet worden. Bei Anwendung dieser statistischen Testverfahren wurde das Signifikanzniveau bei $p < 0,05$ festgelegt. Zur grafischen Darstellung der Korrelation wurden *Box-and-Whisker-Plots* erstellt.

Die Literaturrecherche erfolgte mithilfe der folgenden Datenbanken:

- PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/),
- Embase (http://www.elsevier.com/online-tools/embase/),
- Cochrane Library (http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html/) und
- Free Medical Journals (http://www.freemedicaljournals.com/).

Des Weiteren wurden medizinische Fachbücher sowie elektronische Fachzeitschriften über die Bibliothek der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald beschafft

(http://www.uni-greifswald.de/bibliothek/ebib.html).

4 Ergebnisse

Am Augenmodell wurden in auf- und absteigender Reihenfolge stufenweise Augeninnendruckwerte induziert und mit dem ORA die Parameter IOPcc, IOPg, CRF und CH ermittelt. Insgesamt wurden während des Experiments 7168 Messdaten erhoben.

Statistisch ausgewertet wurde die Druckdifferenz des wahren intrakameralen Augeninnendrucks und die mit dem ORA gemessenen Werte, IOPcc und IOPg. Die weiterführende ausgewählte Analyse untersuchte den Zusammenhang zwischen dem wahren intrakameralen Druck und den durch den ORA gemessenen Parametern, CH und CRF. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Streudiagrammen und Kastengrafiken. Grafisch dargestellt wurden die Messdaten, die zunächst nach zentraler Hornhautdicke in zwei Gruppen (Gruppe 1 ≤ 1450 µm, n=4 sowie Gruppe 2 > 1450 µm, n=5) aufgeteilt wurden. Um feststellen zu können, welcher der Werte, IOPg oder IOPcc, den wahren IOD zuverlässiger wiedergibt, wurden jeweils die Differenzen zwischen dem wahren IOD und dem jeweiligen ORA-Parameter ausgewertet und in einer Kastengrafik gegeneinander aufgetragen. Zur weiteren Differenzierung wurden die Messdaten bei bekanntem wahren IOD, die in einem Bereich von 10 mmHg bis 40 mmHg in 5-mmHg-Schritten ermittelt wurden, in Form von Kastengrafiken präsentiert. Die Standardabweichung der Differenzen beschreibt die Streuung der Werte. Je kleiner sie ist, desto dichter liegen die Druckwerte beieinander. In der vorliegenden Arbeit wurde die mittlere Standardabweichung als Maß für die Variabilität innerhalb der Untersuchungsmethode gewählt. In vielen Studien hat sich diese Vorgehensweise bewährt [103-105]. Die Berechnung der individuellen Standardabweichung pro Schweinebulbus konnte aufgrund von Wiederholungsmessungen an den 10 Schweinebulbi erfolgen. Diese Standardabweichungen wurden über die gesamte Anzahl der Bulbi (n = 9) gemittelt. In der Versuchsanordnung wurden vier Messungen mit dem ORA pro Messpunkt durchgeführt. Von den vier Messungen bei der jeweiligen Drucklage wurde für jedes Auge die Standardabweichung berechnet. Die mittlere Standardabweichung lässt sich aus dem Mittelwert der Standardabweichungen aller 9 Schweinebulbi errechnen. Für den IOPg ergibt sich ein Mittelwert von -7,9 mmHg für die Hornhäute in der Gruppe 1 und von -7,0 mmHg für die Gruppe 2. Der Mittelwert ist für den IOPcc kleiner und beträgt für die Hornhäute in der Gruppe 1 -1,8 mmHg sowie -2,8 mmHg für die Hornhäute

der Gruppe 2. Das bedeutet, dass der IOPcc bei Wiederholungsmessungen in einem engeren Intervall misst.

4.1 Deskriptive Datenanalyse – allgemeine Aspekte

In der folgenden Tabelle sind der wahre induzierte Druck, die Hornhautdicke sowie die von dem ORA gemessenen Parameter der Schweinebulbi für die Messreihen (n=560) beziehungsweise (n=504) aufgelistet.

Tabelle 2: Deskriptive Statistik aller erhobenen Parameter, für die Auswertung standen 7168 Messdaten zur Verfügung

Deskriptive Statistik

Gruppe = Schweineaugen	N	Spannweite	Minimum	Maximum	Mittelwert		Standardabweichung	Varianz
	Statistik	Statistik	Statistik	Statistik	Statistik	Standardfehler	Statistik	Statistik
Solldruck	560	80	-40	40	,00	1,139	26,950	726,297
Istdruck	560	31,3	9,2	40,5	24,916	,4207	9,9558	99,117
CCT	504	132	1355	1487	1442,56	1,965	44,117	1946,331
Gruppe_CCT	504	1	1	2	1,56	,022	,497	,247
IOPg	560	43,9	1,1	45,0	17,055	,3833	9,0716	82,293
Diff(IOPg-Istdruck)	560	30,1	-20,9	9,2	-7,861	,1645	3,8929	15,155
ProzAbweich_IOPg_vom_Istdruck	560	114,11	-88,04	26,06	-35,0218	,69412	16,42586	269,809
Gruppe_ProzAbweich1	560	1	1	2	1,94	,010	,229	,052
IOPcc	560	44,6	,0	44,6	21,727	,3399	8,0432	64,693
Diff(IOPcc-Istdruck)	560	35,2	-24,9	10,3	-3,189	,1938	4,5870	21,040
ProzAbweich_IOPcc_vom_Istdruck	560	166,34	-100,00	66,34	-9,4355	,75923	17,96666	322,801
Gruppe_ProzAbweich2	560	1	1	2	1,63	,020	,484	,234
CRF	560	21,2	,0	21,2	7,422	,1522	3,6019	12,974

4.1.1 Deskriptive Übersicht wesentlicher Parameter

Tabelle 3: Deskriptive Statistik aller verarbeiteten Fälle

Verarbeitete Fälle[a]						
	Fälle					
	Eingeschlossen		Ausgeschlossen		Insgesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Gruppe Druck	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
Solldruck	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
Istdruck	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
CCT	504	90,00%	56	10,00%	560	100,00%
Gruppe CCT	504	90,00%	56	10,00%	560	100,00%
IOPg	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
Diff. (IOPg-Istdruck)	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
Proz. Abweich. IOPg vom Istdruck	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
Gruppe Proz. Abweich 1	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
IOPcc	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
Diff. (IOPcc-Istdruck)	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
Proz. Abweich. IOPcc vom Istdruck	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
Gruppe Proz. Abweich. 2	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
CRF	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
CH	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
LTI	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
P1	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
P2	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
WaveformScore	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
BestSignalValue	560	100,00%	0	0,00%	560	100,00%
a. Gruppe = Schweineaugen						

In der Tabelle 4 sind alle verarbeiteten Fälle aufgeführt. Mit Ausnahme der CCT und der Gruppe CCT wurden alle 560 Messreihen eingeschlossen. An einem Schweinebulbus konnte die CCT nicht gemessen werden. Es erfolgte der Einschluss von 504 Messreihen für die CCT und Gruppe CCT.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik Gruppe 1

Gruppe_CCT		Diff. (IOPg-Istdruck)	Diff. (IOPcc-Istdruck)	CRF	CH
<1450µm	N	224	224	224	224
	Mittelwert	-8,017	-2,382	6,65	5,518
	Median	-7,85	-1,75	6,4	5,65
	Gruppierter Median	-7,825	-1,75	6,467	5,625
	Standardfehler des Mittelwertes	0,1897	0,2711	0,221	0,1779
	Minimum	-16,6	-16,1	0	0
	Maximum	0,3	6,7	16,8	14,2
	Standardabweichung	2,839	4,0577	3,3083	2,6627
	Varianz	8,06	16,465	10,945	7,09
	Kurtosis	0,727	0,41	-0,214	0,811
	Standardfehler der Kurtosis	0,324	0,324	0,324	0,324
	Schiefe	-0,217	-0,642	0,242	0,162
	Standardfehler der Schiefe	0,163	0,163	0,163	0,163
	Harmonisches Mittel	.[b]	.[b]	.[b]	.[b]
	Geometrisches Mittel	.[c]	0	0	0
	% der Gesamtanzahl	44,40%	44,40%	44,40%	44,40%

Tabelle 5: Deskriptive Statistik Gruppe 2

Gruppe_CCT		Diff. (IOPg-Istdruck)	Diff. (IOPcc-Istdruck)	CRF	CH
>1450µm	N	280	280	280	280
	Mittelwert	-6,763	-3,106	8,414	7,134
	Median	-7	-2,8	8,25	7
	Gruppierter Median	-7	-2,8	8,225	7
	Standardfehler des Mittelwertes	0,2105	0,2409	0,2181	0,1225
	Minimum	-14	-15	1,3	0
	Maximum	9,2	10,3	21,2	13,6
	Standardabweichung	3,522	4,0315	3,6496	2,0504
	Varianz	12,405	16,253	13,32	4,204
	Kurtosis	1,908	0,044	-0,264	0,306
	Standardfehler der Kurtosis	0,29	0,29	0,29	0,29
	Schiefe	0,951	-0,319	0,304	0,135
	Standardfehler der Schiefe	0,146	0,146	0,146	0,146
	Harmonisches Mittel	.[b]	.[b]	6,499	.[b]
	Geometrisches Mittel	.[c]	0	7,522	0
	% der Gesamtanzahl	55,60%	55,60%	55,60%	55,60%

Tabelle 5 und 6 enthalten statistische Kenngrößen der Gruppen 1 und 2 mit einer zentralen Hornhautdicke kleiner als 1450 µm beziehungsweise größer als 1450 µm. Wie in den Tabellen ersichtlich, wurden die wesentlichen Parameter des Ocular Response Analyzer CH und CRF sowie die Differenz des IOPg zum Istdruck (wahrer Augeninnendruck) und des IOPcc zum Istdruck statistisch analysiert. Die Daten enthalten negative und positive und möglicherweise Null-Werte.

4.1.2 **Nicht parametrische Tests**

Tabelle 6: Nicht parametrische Tests Gruppe 1

Statistik für Test a, b	Diff. (IOPg-Istdruck)	Diff. (IOPcc-Istdruck)	CCT	CRF	CH
Mann-Whitney-U	25655	27799,5	0	22964,5	19260
Wilcoxon-W	50855	67139,5	25200	48164,5	44460
Z	-3,512	-2,192	-19,423	-5,168	-7,449
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0	0,028	0	0	0

a. Gruppe = Schweineaugen

b. Gruppenvariable: Gruppe 1

Tabelle 7: Nicht parametrische Tests Gruppe 2

Statistik für Test a, b	Diff. (IOPg-Istdruck)	Diff. (IOPcc-Istdruck)	CCT	CRF	CH
Mann-Whitney-U	25655	27799,5	0	22964,5	19260
Wilcoxon-W	50855	67139,5	25200	48164,5	44460
Z	-3,512	-2,192	-19,423	-5,168	-7,449
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0	0,028	0	0	0

a. Gruppe = Schweineaugen

b. Gruppenvariable: Gruppe 2

4.1.3 Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die vorliegenden Daten auf Normalverteilung getestet. Die erhobenen Daten sind normalverteilt.

Abb. 14: Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

9	Die Verteilung von Solldruck ist normal mit Mittelwert 5,00 und Standardabweichung 26,50.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,000	Nullhypothese ablehnen.
10	Die Verteilung von Istdruck ist normal mit Mittelwert 24,90 und Standardabweichung 9,97.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,001	Nullhypothese ablehnen.
11	Die Verteilung von CCT ist normal mit Mittelwert 1.379,20 und Standardabweichung 62,72.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,000	Nullhypothese ablehnen.
12	Die Verteilung von IOPg ist normal mit Mittelwert 16,80 und Standardabweichung 8,60.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,063	Nullhypothese behalten.
13	Die Verteilung von Diff(IOPg-Istdruck) ist normal mit Mittelwert -8,10 und Standardabweichung 2,67.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,353	Nullhypothese behalten.
14	Die Verteilung von IOPcc ist normal mit Mittelwert 22,44 und Standardabweichung 8,11.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,143	Nullhypothese behalten.
15	Die Verteilung von Diff(IOPcc-Istdruck) ist normal mit Mittelwert -2,46 und Standardabweichung 4,17.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,134	Nullhypothese behalten.
16	Die Verteilung von ProzAbweich_IOPcc_vom_Istdruck ist normal mit Mittelwert -6,28 und Standardabweichung 18,76.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,032	Nullhypothese ablehnen.
17	Die Verteilung von CRF ist normal mit Mittelwert 6,62 und Standardabweichung 3,35.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,575	Nullhypothese behalten.
18	Die Verteilung von CH ist normal mit Mittelwert 5,53 und Standardabweichung 2,59.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,269	Nullhypothese behalten.
19	Die Verteilung von LTI ist normal mit Mittelwert -6,29 und Standardabweichung 5,37.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,117	Nullhypothese behalten.
20	Die Verteilung von P1 ist normal mit Mittelwert 19,57 und Standardabweichung 8,65.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,163	Nullhypothese behalten.
21	Die Verteilung von P2 ist normal mit Mittelwert 14,04 und Standardabweichung 8,74.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,066	Nullhypothese behalten.
22	Die Verteilung von WaveformScore ist normal mit Mittelwert 3,66 und Standardabweichung 2,20.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,000	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

7	Die Verteilung von Solldruck ist normal mit Mittelwert 0,00 und Standardabweichung 26,97.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,000	Nullhypothese ablehnen.
8	Die Verteilung von Istdruck ist normal mit Mittelwert 24,89 und Standardabweichung 9,98.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,001	Nullhypothese ablehnen.
9	Die Verteilung von CCT ist normal mit Mittelwert 1.472,80 und Standardabweichung 11,39.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,000	Nullhypothese ablehnen.
10	Die Verteilung von IOPg ist normal mit Mittelwert 18,13 und Standardabweichung 9,78.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,166	Nullhypothese behalten.
11	Die Verteilung von Diff(IOPg-Istdruck) ist normal mit Mittelwert -6,76 und Standardabweichung 3,52.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,060	Nullhypothese behalten.
12	Die Verteilung von IOPcc ist normal mit Mittelwert 21,79 und Standardabweichung 8,37.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,143	Nullhypothese behalten.
13	Die Verteilung von Diff(IOPcc-Istdruck) ist normal mit Mittelwert -3,11 und Standardabweichung 4,03.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,385	Nullhypothese behalten.
14	Die Verteilung von ProzAbweich_IOPcc_vom_Istdruck ist normal mit Mittelwert -10,00 und Standardabweichung 15,04.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,093	Nullhypothese behalten.
15	Die Verteilung von CRF ist normal mit Mittelwert 8,41 und Standardabweichung 3,65.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,282	Nullhypothese behalten.
16	Die Verteilung von CH ist normal mit Mittelwert 7,13 und Standardabweichung 2,05.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,410	Nullhypothese behalten.
17	Die Verteilung von LTI ist normal mit Mittelwert -4,47 und Standardabweichung 6,34.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,001	Nullhypothese ablehnen.
18	Die Verteilung von P1 ist normal mit Mittelwert 21,69 und Standardabweichung 10,00.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,142	Nullhypothese behalten.
19	Die Verteilung von P2 ist normal mit Mittelwert 14,56 und Standardabweichung 9,67.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,134	Nullhypothese behalten.
20	Die Verteilung von WaveformScore ist normal mit Mittelwert 4,68 und Standardabweichung 1,92.	Kolmogorov-Smirnov-Test einer Stichprobe	,012	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

4.2 Zur Differenz zwischen dem wahren IOD und dem IOPg

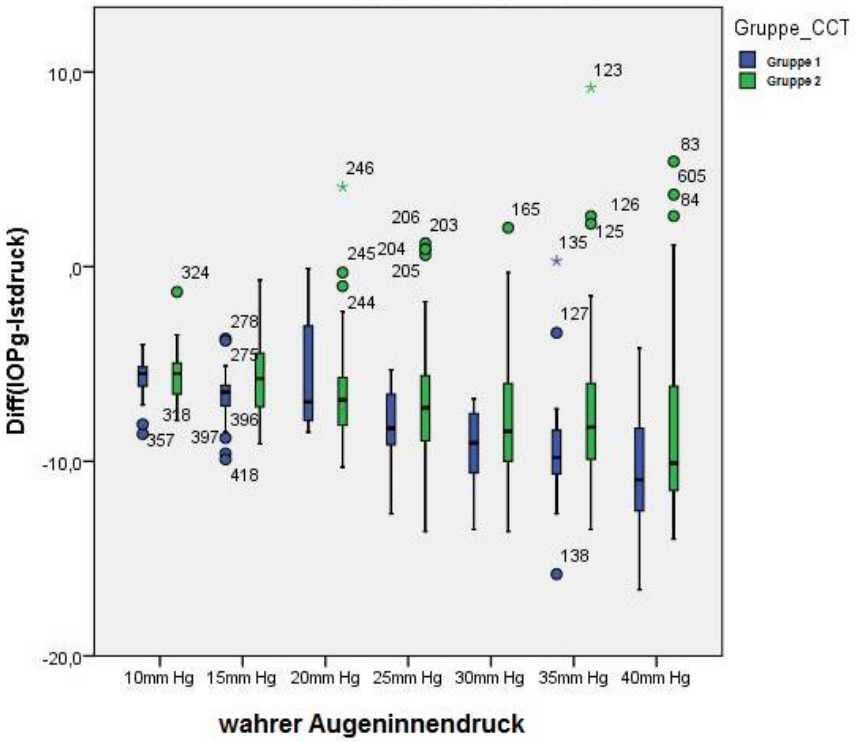

Abb. 15: Darstellung der Differenz zwischen wahrem IOD und IOPg im Bereich zwischen 10 und 40 mmHg, Mittelwert unterteilt nach Hornhautdicke in 2 Gruppen, Gruppe 1 CCT<1450 µm, Gruppe 2 CCT>1450 µm [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

In der Abb. 15 wurde im Kastendiagramm auf der Ordinate die Differenz zwischen realem Druck und dem von der ORA als Folge der Messung ermittelten Wert IOPg aufgetragen. Die Abszisse zeigt den jeweils zugeordneten wahren IOD, welcher im Modell stufenweise von 10 bis 40 mmHg in 5 mmHg eingestellt worden ist. Die Ergebnisse der Mittelwerte wurden in Abhängigkeit von der jeweiligen zentralen Hornhautdicke zwei Gruppen zugeordnet: dünner als 1450 µm und dicker als 1450 µm. Aus dieser Grafik erkennt man Unterschiede zwischen den gebildeten Gruppen mit dünner und dicker HH. Mit zunehmendem Druck fällt die Differenz unabhängig von der Hornhautdicke. Die Differenz ist ausschließlich negativ, was unter Umständen auf eine systematische Fehlinterpretation des IOPg hindeutet. Die Differenz zwischen dem wahren und dem ermittelten IOD ist bei den Augen mit dünnerer HH größer als die der dickeren Hornhäute. Bei den dünnen Hornhäuten wurde eine konstante, nahezu lineare Zunahme der Differenz während der kontinuierlichen Druckerhöhung festgestellt. Für die Schweinebulbi

mit dicker HH wurde ein exponentielles Änderungsverhalten festgestellt. Die asymptomatische Signifikanz (2-seitig) der Differenz (IOPg/Istdruck) beträgt p<0,05.

4.3 Zum Verhalten zwischen dem wahren IOD und dem IOPcc

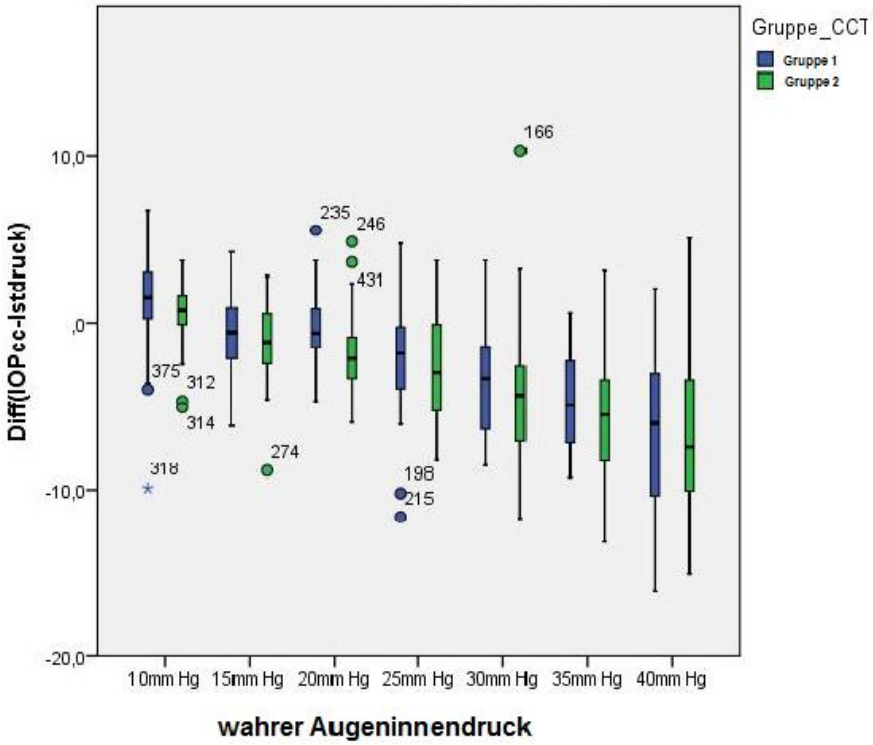

Abb. 16: Darstellung der Differenz zwischen wahrem IOD und IOPcc im Bereich zwischen 10 und 40 mmHg, Mittelwert unterteilt nach Hornhautdicke in 2 Gruppen, Gruppe 1 CCT<1450 µm, Gruppe 2 CCT>1450 µm [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

Das Diagramm in der Abb. 16 zeigt auf der Ordinate die Differenz zwischen wahrem IOD des Augenmodells und dem von der ORA ermittelten Wert IOPcc. Die Abszisse zeigt den jeweils zugeordneten wahren IOD. In der Grafik erkennt man, dass die Differenz für den ORA-Parameter IOPcc jetzt nicht ausschließlich negativ ist. Im Druckbereich um 10 mmHg ist die Differenz positiv, wird aber mit zunehmendem wahrem IOD negativ, unabhängig von der zentralen Hornhautdicke. Besonders hervorzuheben ist, dass im Arbeitsbereich 25 mmHg der wahre Augeninnendruck im Modell mit dem von der ORA ermittelten IOPcc übereinstimmt. Tendenziell nimmt auch für den Parameter IOPcc mit zunehmendem wahrem IOD die Abweichung zu. Der Abfall ist im Vergleich

zum IOPg konstanter. Die Abweichung des IOPcc in der Gruppe der dicken Hornhäute fällt höher aus.

4.4 Zur absoluten Differenz zwischen dem wahren IOD und dem IOPg in Abhängigkeit von der zentralen Hornhautdicke

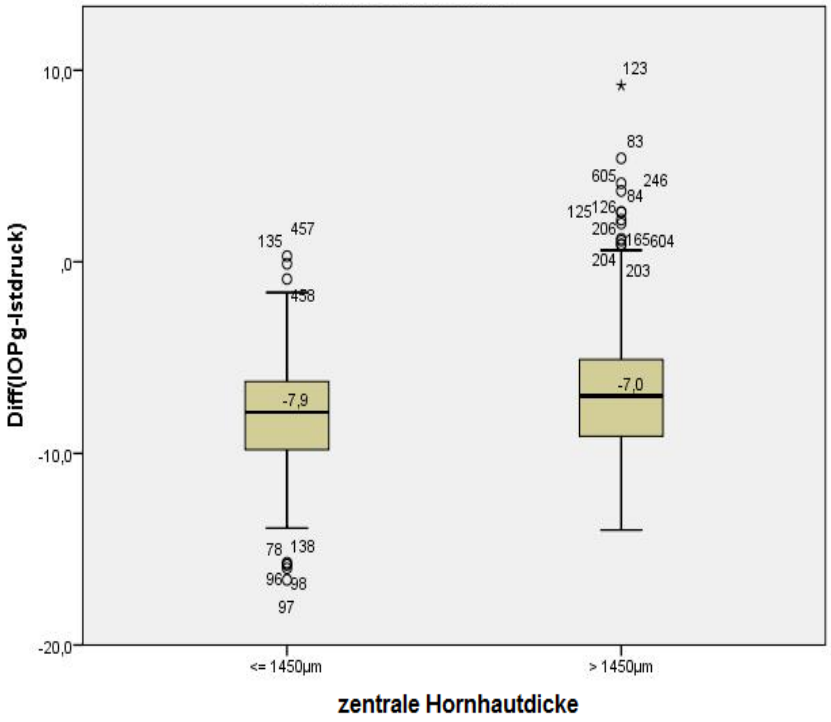

Abb. 17: Darstellung der absoluten Differenz zwischen wahrem IOD und IOPg, in Abhängigkeit von der zentralen Hornhautdicke in 2 Gruppen, Gruppe 1 CCT<1450 µm, Gruppe 2 CCT>1450 µm [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]]

Im Diagramm (Abb. 17) wurde der Mittelwert der absoluten Differenz aller Messreihen zwischen wahrem IOD und dem IOPg nach erfolgter Messung von außen in *Box-and-Whisker-Plots* auf der Ordinate aufgetragen. Die Ergebnisse der Mittelwerte wurden wieder in zwei Gruppen nach Hornhautdicke auf der Abszisse aufgetragen. Der Median der dünnen Hornhäute (Gruppe 1, CCT≤1450 µm) beträgt -7,9 mmHg, zudem ergibt sich ein Mittelwert von -8,017±2,839 mmHg. In der Gruppe 2 der dickeren Hornhäute (CCT>1450 µm) beträgt der Median -7,0 mmHg und der Mittelwert -6,763±3,522 mmHg.

4.5 Zur absoluten Differenz zwischen dem wahren IOD und dem IOPcc in Abhängigkeit von der zentralen Hornhautdicke

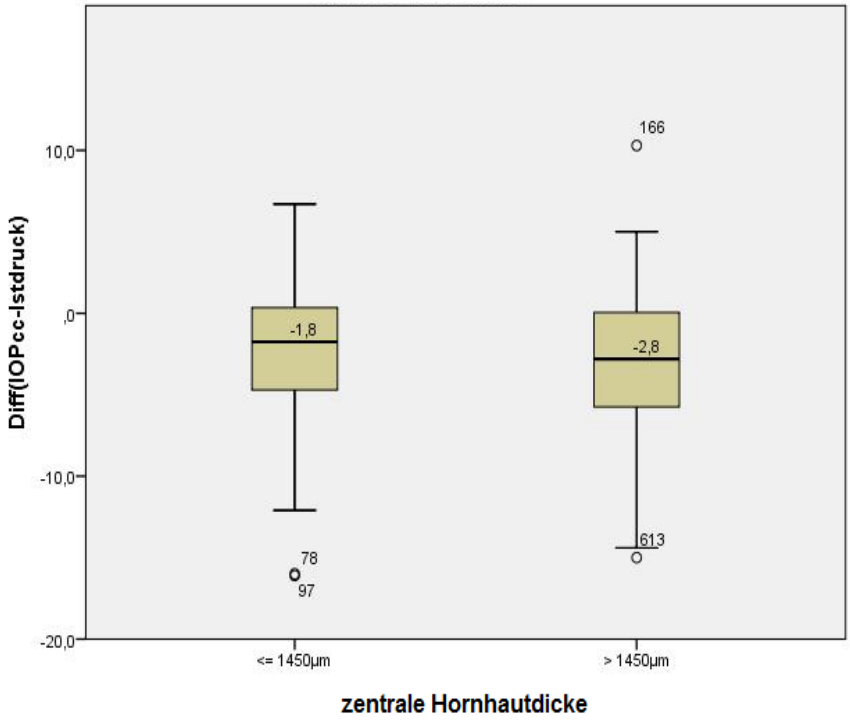

Abb. 18: Darstellung der absoluten Differenz zwischen wahrem IOD und IOPcc, in Abhängigkeit von der zentralen Hornhautdicke in 2 Gruppen aufgeteilt, Gruppe 1 CCT<1450 µm, Gruppe 2 CCT>1450 µm [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

Im Diagramm (Abb. 18) wurde der Mittelwert der absoluten Differenz aller Messreihen zwischen wahrem IOD und dem IOPcc nach erfolgter Messung von außen in *Box-and-Whisker-Plots* auf der Ordinate aufgetragen. Auf der Abszisse wurden die beiden Gruppen mit der Einteilung nach der zentralen Hornhautdicke aufgetragen. Der Median in der Gruppe 1 mit der CCT≤1450µm beträgt -1,8 mmHg. Der Mittelwert beträgt -2,382±4,0577 mmHg. Bei den Hornhäuten in der Gruppe 2 mit einer CCT >1450 µm beträgt der Median -2.8 mmHg. Der Mittelwert beträgt -3,106±4,0315 mmHg. Weder die Mediane noch die Mittelwerte beider Gruppen sind im positiven Bereich.

4.6 Zur Abhängigkeit der kornealen Hysterese vom wahren IOD

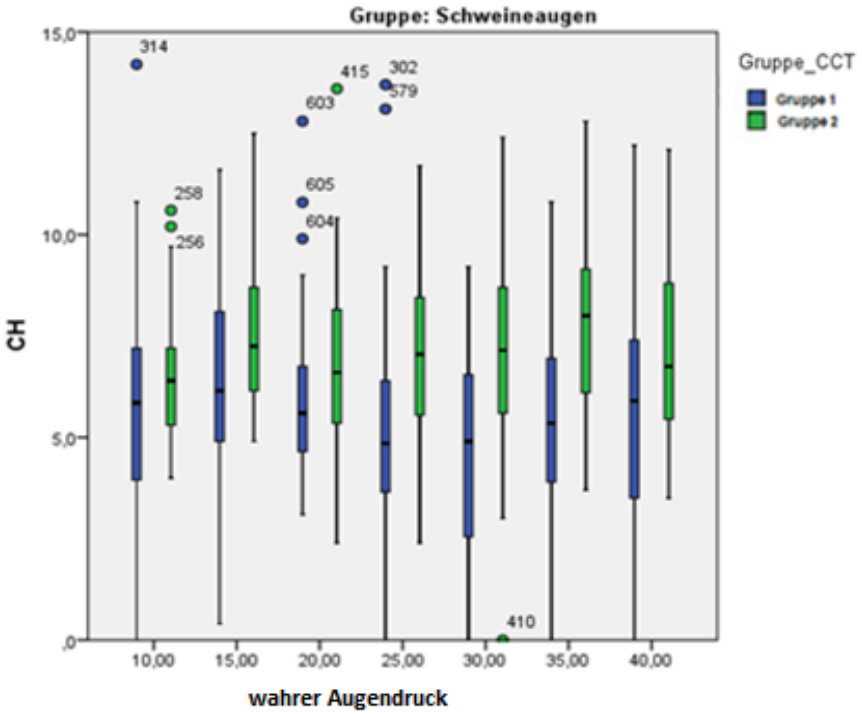

Abb. 19: Darstellung der Abhängigkeit der kornealen Hysterese vom wahren Augeninnendruck, nach zentraler Hornhautdicke in 2 Gruppen unterteilt, Gruppe 1 CCT<1450 µm, Gruppe 2 CCT>1450 µm [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

Auf der Ordinate ist die CH aufgetragen. Auf der Abszisse wurde der wahre Augendruck in einem Bereich zwischen 10 und 40 mmHg aufgetragen. Die Ergebnisse der Mittelwerte wurden den zwei Gruppen in Abhängigkeit von den jeweiligen Hornhautdicken zugeordnet. In der Grafik erkennt man, dass die CH in der Gruppe 1 bei jeder Drucklage niedriger ist als die der Gruppe 2. Die CH der Gruppe 1 fällt bei keiner Drucklage unter 4,9 mmHg. Im Druckbereich zwischen 25 und 35 mmHg lässt sich die größte Differenz in der CH der jeweiligen Gruppe darstellen.

Zur differenzierten Darstellung wurden die CH-Werte der einzelnen Gruppen auf der Ordinate aufgetragen (Abb. 20 u. 21). Auf der Abszisse wurde der wahre Augeninnendruck aufgetragen.

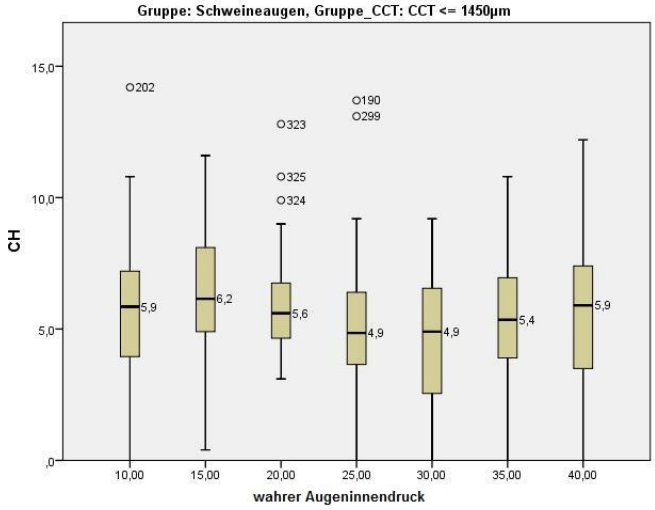

Abb. 20: Darstellung der Abhängigkeit der CH vom wahren IOD, Gruppe 1 (CCT≤1450 µm) [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

In der Gruppe 1 beträgt bei einem IOD von 10 mmHg die gemittelte CH 5,9 mmHg. Diese zeigt zunächst eine geringe Zunahme auf 6,2 mmHg, um ab einem IOD von 20 mmHg auf 4,9 mmHg zu sinken. Erst ab einem IOD von 35 mmHg steigt die CH wieder langsam an. Bei 40 mmHg wird der Anfangswert von 5,9 mmHg gemessen. Der Mittelwert beträgt 5,518 ±2,6627 mmHg.

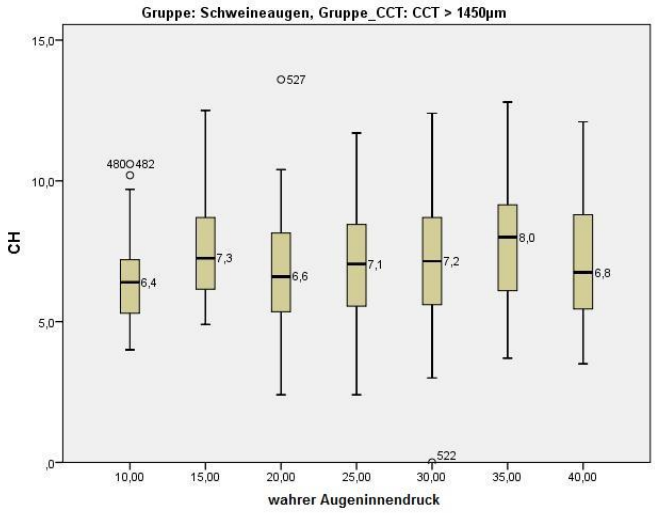

Abb. 21: Darstellung der Abhängigkeit der CH vom wahren IOD, Gruppe 2 (CCT>1450 µm) [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

In der Gruppe 2 beträgt der Mittelwert der CH 6,4 mmHg bei einem IOD von 10 mmHg, diese zeigt zunächst eine Zunahme auf 7,3 mmHg, um ab einem IOD von 20 mmHg auf 6,6 mmHg zu sinken. Im weiteren Verlauf steigt die CH konstant auf einen Höchstwert von 8,0 mmHg bei einem wahren IOD von 35 mmHg. Bei 40 mmHg sinkt die CH auf 6,8 mmHg und unterscheidet sich nur geringfügig von dem bei 10 mmHg gemessenen Wert. Der Mittelwert beträgt 7,134±2,0504 mmHg. Der Anfangswert wird während der gesamten Drucksteigerung nicht unterschritten. Insgesamt zeigt die CH in der Gruppe 2 eine geringere Dispersion.

4.7 Zur Abhängigkeit des kornealen Resistenzfaktors vom wahren IOD

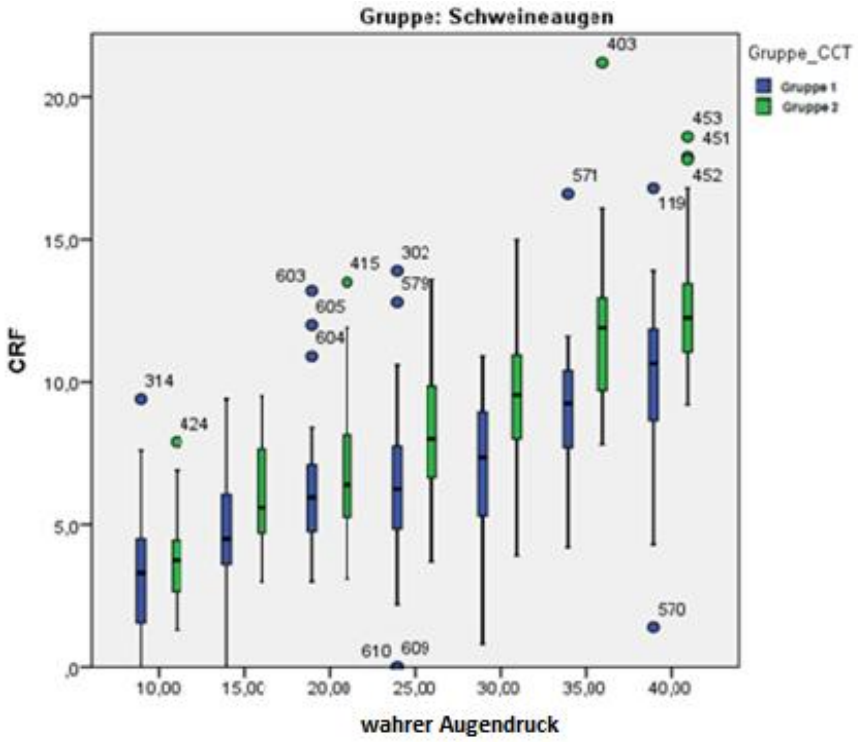

Abb. 22: Darstellung der Abhängigkeit des CRF vom wahren IOD, nach zentraler Hornhautdicke in 2 Gruppen unterteilt, Gruppe 1 CCT<1450 µm, Gruppe 2 CCT>1450 µm [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

In der Abb. 22 ist auf der Ordinate der CRF aufgetragen. Die Abszisse zeigt den jeweils zugeordneten wahren IOD. Die Ergebnisse der Mittelwerte wurden in Abhängigkeit von

der jeweiligen Hornhautdicke in zwei Gruppen eingeteilt. In der Grafik erkennt man, dass der CRF direkt proportional mit dem wahren IOD zunimmt.

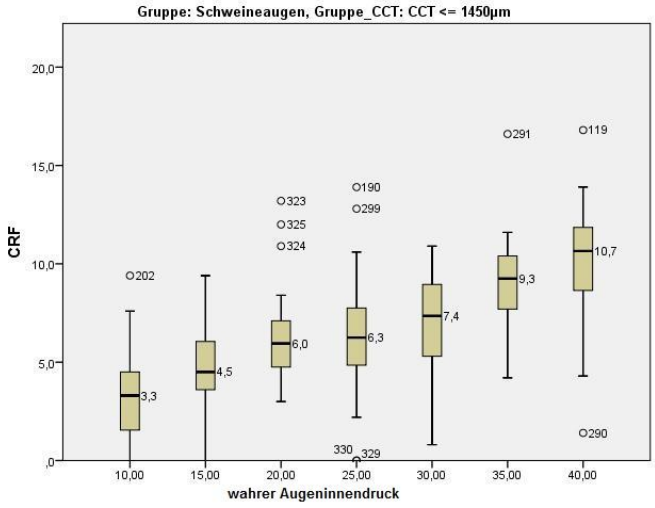

Abb. 23: Darstellung der Abhängigkeit des CRF vom wahren IOD. Gruppe 1 (CCT≤1450 µm) [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

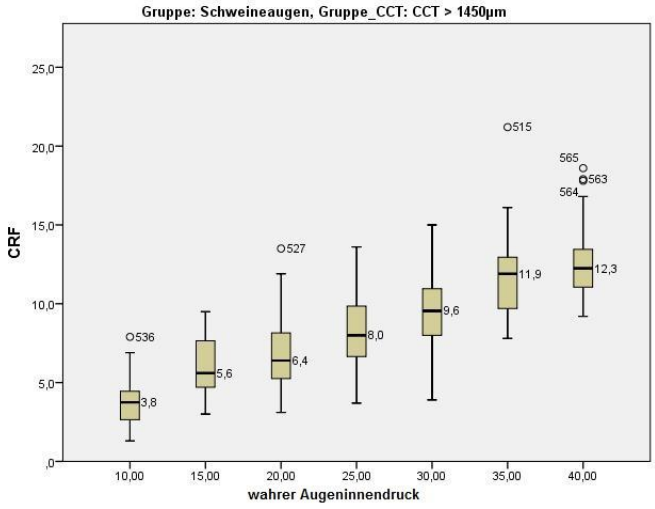

Abb. 24: Darstellung der Abhängigkeit des CRF vom wahren IOD. Gruppe 2 (CCT>1450 µm) [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]

Zur besseren Darstellung der Abhängigkeit von der CCT wurden die Ergebnisse auf die beiden Gruppen aufgeteilt und mithilfe von *Box-and-Whisker-Plots* grafisch dargestellt. Der CRF in der Gruppe 1 steigt im Mittelwert um 1,23 mmHg pro 5 mmHg Drucksteigerung. In der Gruppe 2 steigt der CRF im Mittelwert um 1,48 mmHg pro 5 mmHg Drucksteigerung. Beide Gruppen zeigen eine konstante lineare Zunahme des CRF mit Zunahme des wahren Augeninnendrucks: Gruppe 1 Mittelwert 6,65±3,3 mmHg, Gruppe 2 Mittelwert 8,414±3,6496 mmHg.

5 Diskussion

Auf der Suche nach einem Tonometer, das den wahren IOD valide misst, wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl an tonometrischen Messgeräten entwickelt. Einige sind bereits gut in den klinischen Alltag integriert. Dazu gehören das ART, das NCT, das DCT, das Icare-Tonometer, das Reboundtonometer, das Non-Contact-Tonometer, der Tonopen XL, der Wireless Soft Contact Lens Sensor, das TGDc-01-Tonometer und der Ocular Response Analyzer. Da der Augeninnendruck bis dato die wesentliche beeinflussbare Komponente in der Glaukomerkrankung bleibt [6-8], sind für den Glaukompatienten die Augeninnendruckmessung und die Beeinflussung des IOD durch pharmakologische bzw. chirurgische Maßnahmen von enormer therapeutischer Bedeutung.

Es ist bekannt, dass durch die anatomische und biomechanische Ähnlichkeit des Schweinebulbus zum menschlichen Auge der Schweinebulbus einen sehr validen und häufig verwendeten Ersatz für humane Bulbi in experimentellen Studien darstellt.

Viele Wissenschaftler haben anhand experimenteller Modelle an Schweinebulbi neue Messinstrumente entwickelt und getestet [88, 93, 94, 96] sowie bestehende Theorien gefestigt [89, 90, 93, 100].

Mithilfe von tierexperimentellen Studien an Schweinebulbi stellte zum Beispiel Kontiola fest, dass sich sein Verfahren, die Rebound-Tonometrie, zur Messung des Augeninnendrucks eignet [85, 86]. Die Rebound-Tonometrie konnte mittels weiteren klinischen Tests an Patienten weiterentwickelt werden. Später fand das Rebound-Tonometer-Prinzip Anwendung bei der Entwicklung des Icare-Tonometers. In der klinischen Praxis mit Anwendung am Menschen erreicht die derzeit verfügbare Version des Icare-Tonometers nicht die Präzision und Reproduzierbarkeit der strengen internationalen Standards für Augentonometer nach ISO 8612 [87].

5.1 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung

Im Vergleich ist die CCT der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Schweinebulbi 1,64- bis 2,17-fach dicker als die in der Literatur veröffentlichten Werte. Der Mittelwert der zentralen Hornhautdicke der untersuchten Schweinebulbi beträgt 1450±44,12 µm. Die an 13 dänischen Hausschweinen in Allgemeinanästhesie mittels Ultraschallpachymetrie gemessene zentrale Hornhautdicke ergab einen Mittelwert von 666 µm [92]. In dem von Bartholomew et al. durchgeführten Experiment an 25 enukleierten Schweinebulbi wurde ein Mittelwert von 980 µm gemessen. Die vorliegenden Daten zeigen den deutlichen Unterschied der in vivo gemessenen CCT der Schweinehornhaut zu in vitro erhobenen Daten. Der Mittelwert von 882,1 µm wurde an 20 präparierten Schweinehornhäuten (in 20 % Dextran-Kochsalzlösung fixiert) von He et al. [94] gemessen. Trotz entquellender Behandlung der Schweinehornhäute wird der In-vivo-Wert nicht erreicht. Hier auf die einzelnen Schweinerassen und deren spezifische Hornhautdicke einzugehen würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Bis auf die dänische Arbeitsgruppe ist keine weitere Arbeitsgruppe auf die Rasse der von ihr untersuchten Schweinehornhaut bzw. Schweinebulbi eingegangen. Die zentrale Hornhautdicke von 1450 µm kann unter Umständen von der rassentypischen Dicke abhängen oder auch als Folge eines post mortem eingetretenen Hornhautödems interpretiert werden.

Die Ergebnisse von Alhamad et al. [91] zeigen auch, dass sich die In-vitro- Weiteren nahmen sie an, dass die CH zu einem gewissen Anteil auch von der Unversehrtheit der Bulbusintegrität abhängt. Es wurde bewusst auf Präparation und Fixation des Gewebes verzichtet, um eine möglichst unversehrte Bulbusintegrität zu gewährleisten. Die vorliegenden Daten und ein Vergleich mit den Informationen aus einschlägiger Fachliteratur bekräftigen die Annahme, dass trotz einer im Vergleich dickeren Hornhaut die Prüfung der Reproduzierbarkeit der Messwerte des ORA am IAM gelungen ist. Bislang publizierte Ergebnisse konnten bestätigt werden.

Eine mögliche Schwäche dieser Arbeit könnte die geringe Anzahl an Schweinebulbi, die eingegrenzt werden konnten, sein. Aufgrund der begrenzten zeitlichen Verfügbarkeit der Modellanordnung konnte innerhalb von 24 Stunden nur eine geringe Anzahl an Schweinebulbi vermessen werden. Durch die relativ hohe Anzahl von interindividuellen Messungen pro Druckwert ließen sich zufällige Messfehler relativieren. Auch zeigte sich keine signifikante Messhysterese bei der Steigerung der Druckwerte und anschließenden Absenkung derselben, sodass man davon ausgehen kann, dass der Messvorgang

selbst keine Materialveränderung (sprich Einfluss auf die ORA-Parameter CH und CRF) hervorgerufen hat. Ebenso stehen detaillierte Ergebnisse zu unterschiedlichen Schweinerassen hinsichtlich der pachymetrisch ermittelten HH-Dicken aus. Inwieweit die gewonnenen Erkenntnisse auf die doch insgesamt komplexe Situation des menschlichen Auges übertragbar sind, bleibt in Folgeexperimenten zu klären.

Das in dieser experimentellen Untersuchung verwendete Augenmodell hat die Einstellung von Druckwerten bis 40 mmHg toleriert. Höhere Werte haben dazu geführt, dass in der Konstruktion Leckagen entstanden sind. Der Druckbereich zwischen 10 und 40 mmHg deckt einen wesentlichen Teil des erforderlichen Messbereiches für die Ermittlung des Augeninnendrucks beim Menschen ab. Das von Neuburger et al. [38, 39] verwendete Augenmodell konnte Druckwerte bis 50 mmHg tolerieren.

5.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur

Anhand der vorliegenden Studie kann nur begrenzt eine Aussage über die bereits in mehreren Studien beschriebene Abhängigkeit der Tonometriemethoden [14, 15, 21, 22] von der CCT getroffen werden. Sowohl der IOPg als auch der IOPcc weichen umso mehr ab, je höher der wahre IOD ist. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Abhängigkeit von der CCT festgestellt werden. Die Differenz IOPg/wahrer IOD ist im Median der Gruppe 1 -7,9 mmHg und -7,0 mmHg in der Gruppe 2. In beiden Gruppen wird falsch hoch gemessen. Die Differenz IOPcc/wahrer IOD ist im Median in der Gruppe 1 -1,8 mmHg und -2,8 mmHg in der Gruppe 2. Auch hier wird falsch hoch gemessen. Die Aussage bezüglich der Beeinflussung der Goldmann-Applanationstonometrie (GAT) durch eine dünnere Hornhaut mit einer niedrigeren zentralen Hornhautdicke (das hierbei die Goldmann-Applanationstonometrie falsch niedrig misst [16, 17, 19]) konnte nicht bestätigt werden.

Eine Entquellung der HH mit Dextran-Lösung oder anderen bekannten Lösungen sollte in Folgeexperimenten analysiert werden. Des Weiteren sollte bei Folgeexperimenten eine endothelschonende Flüssigkeit verwendet (BSS-*Balanced Salt Solution*) werden. Nur so könnten unter Umständen verfälschende Faktoren ausgeschaltet werden. Aus den hier angeführten Gründen konnte in der vorliegenden Arbeit keine weiterführende Aussage bezüglich der Abhängigkeit von der zentralen Hornhautdicke getroffen werden.

Die immer größer werdende Differenz der IOP-Werte des ORA mit Zunahme des wahren IOD bestätigt die von Neuburger et al. veröffentlichten Daten [39]. Sie hatten jedoch bei allen Druckwerten eine positive Druckdifferenz (9,4±6,3 mmHg bei 10 mmHg, 17,5±6,0 mmHg bei 20 mmHg, 32,6±6,2 mmHg bei 30 mmHg, 51,1±10,6 mmHg bei 40 mmHg und 67,3±8,0 mmHg bei 50 mmHg). Bei den in der vorliegenden Studie erhobenen Daten ist die Differenz des wahren IOD zum IOPg und IOPcc ab einem wahren IOD von 10 mmHg im negativen Bereich. Die Differenz nimmt mit dem wahren IOD stetig zu. Ein wesentlicher Unterschied sind die im Versuchsaufbau von Neuburger et al. verwendeten humanen Spenderhornhäute. Die steigende negative Differenz könnte durch die Zunahme des Hornhautwiderstands gegen die Verformung der 3-mal dickeren Schweinehornhaut, die es zu überwinden galt, erklärt werden. Dies führt zu der Annahme, dass der Applanationsimpuls an die höhere Gewebespannung nicht anpassbar ist. Diese Unzulänglichkeit des Gerätes wurde durch Shimmyo et al. und durch andere Arbeitsgruppen [36-38] bereits kritisch erörtert. In der vorliegenden Datenerhebung konnte diese Limitierung nicht beobachtet werden.

Diese Limitierung des Gerätes konnte nicht bestätigt werden. Ich konnte zeigen, dass trotz der Hornhautdicke (CCT im Median =1450 µm) der ORA eine ausreichende Applanationskraft des Luftimpulses erreicht, um in einem Bereich zwischen 10 – 25 mmHg den wahren IOD zu messen. Der ORA-Parameter IOPcc ist in diesem „physiologischen Bereich“ gleich dem wahren IOD. Es zeigt somit, dass der bidirektionale dynamische Applanationsprozess eine ausreichende Applanationskraft generieren kann.

Der IOPcc des ORA ist in einem Druckbereich bis ca. 25 mmHg ohne systematischen Fehler. Im Druckbereich des wahren Augeninndrucks am IAM zwischen 25 bis 40 mmHg erhöht sich die Differenz zwischen IOPcc und wahrem Augeninnendruck. Die vorliegenden Ergebnisse stärken die Annahme und bestätigen die Daten von Neuburger et al. [39], dass der ORA der Goldmann-Applanationstonometrie in definierten Druckbereichen, nämlich im Intervall zwischen 10 bis 25 mmHg, überlegen ist.

Sun et al. und Shimmyo [34, 36] haben eine Zunahme der CH nach drucksenkender Operation beobachtet. Sie gaben an, dass die präoperative CH niedriger gewesen sei als die postoperativ gemessene CH. Das hängt meiner Meinung nach mit den Folgen der chronischen Druckbelastung der Glaukomerkrankung zusammen. Durch diese entstehen strukturelle Schäden am Hornhautgewebe, die die biomechanischen Eigenschaften der HH verändern. Infolge der operativen Druckentlastung regenerieren sich die HH und

ihre biomechanischen Eigenschaften und führen postoperativ zu höheren CH-Werten. Die in diesem Experiment verwendeten Schweinebulbi wurden jungen Schweinen entnommen, sodass anzunehmen ist, dass die strukturelle Integrität der Hornhäute im Vergleich zu chronisch druckbelasteten Hornhäuten intakt war.

Neuburger et al. [39] haben an ihrem In-vitro-Modell eine deutliche Abnahme der CH bei unphysiologisch hohen IOD-Werten festgestellt. Die Kollegen berichten über einen umgekehrt proportionalen Verlauf, bei 10 mmHg wurde eine CH von 14,3±3,9 mmHg gemessen. Bei 40 mmHg betrug die CH 5,0±3,4 mmHg. Die vorliegende Datenerhebung steht im Widerspruch dazu. Die unterschiedlichen Resultate lassen sich teilweise durch den individuellen Versuchsaufbau erklären. Die humanen Spenderhornhäute wurden auf eine künstliche Vorderkammer aufgespannt. Des Weiteren wiesen sie ein Hornhautödem auf. Das viskoelastische Verhalten der Hornhaut hängt sehr stark vom Wassergehalt ab. Die Dicke der Hornhaut nimmt mit steigender Hydratation zu. Das E-Modul sinkt. Ein weiterer Einflussfaktor könnte die fehlende Integrität des Bulbus gewesen sein. Die Hornhaut war den Beschreibungen nach die einzig verformbare Komponente am In-vitro-Modell. Die Abweichung der CH mit steigendem Druck ist wahrscheinlich als Folge der unzureichenden Applanation durch den Luftimpuls des ORA zu erklären. Somit führt eine unzureichende Applanation zu falsch niedrigen Werten. Die Einwärts- und Auswärtsbewegung der HH ist deutlich geringer bei steigendem IOD. Neuburger et al. sahen [39] in diesem Aufbau auch den größten Nachteil ihres Experiments.

Die von mehreren Arbeitsgruppen [34-36, 38] beschriebene Abnahme der CH mit Zunahme des IOD konnte nicht beobachtet werden.

Durch die im dargestellten Versuch gewahrte Bulbusintegrität könnte sich die gezeigte Abhängigkeit der CH vom wahren IOD erklären. Die CH ist mit einem Mittelwert von 5,518±2,6627 mmHg in der Gruppe 1 und 7,134±2,0504 mmHg in der Gruppe 2 bei allen Drucklagen konstant. Sie ist in der Gruppe 1 sowohl bei 10 mmHg als auch bei 40 mmHg gleich (5,9 mmHg). Auch in der Gruppe 2 wird die bei 10 mmHg gemessene CH infolge des schrittweise durchgeführten Druckanstiegs nicht unterschritten. Die CH verhält sich in dieser Arbeit unabhängig von dem Augeninnendruck. Auch Luce beobachtete diese Unabhängigkeit der kornealen Hysterese [53]. Die viskose Eigenschaft der HH lässt sich hier durch Drucksteigerung nicht verändern, die CH bleibt gleich. Der Widerstandsfaktor, der CRF, nimmt mit steigendem IOD zu. Das heißt, dass die Gewebespan-

nung der HH mit zunehmendem Druck ansteigt. Es treten nur noch geringe Dehnungsveränderungen auf. Das Elastizitätsmodul nimmt zu. Der Widerstand gegen die Verformung der HH ist bei höherem IOD größer. Beide Gruppen zeigen eine konstante Zunahme des CRF mit Zunahme des wahren Augeninnendrucks: Gruppe 1 Mittelwert 6,65±3,3 mmHg, Gruppe 2 Mittelwert 8,414±3,6496 mmHg. Die Bezeichnung kornealer Resistenzfaktor gibt den Widerstand gegen die Verformung an.

Der ORA misst an dickeren Hornhäuten (Gruppe 2) eine höhere CH bzw. einen höheren CRF. Die beobachtete Abhängigkeit des CRF sowie der CH vom IOD wurde auch von Spörl et al. [35] beschrieben. Die CH wird vor allem durch den Gehalt und die Viskosität der GAG und Proteoglykane sowie durch die Kollagen-Matrix-Wechselwirkung beeinflusst [35]. Die nach Operationen beschriebene Abnahme der CH durch Ödementstehung als Folge des Wassereffekts [47-49] konnte in der vorliegenden Arbeit nicht uneingeschränkt bestätigt werden. Die Verlagerung von Wassermolekülen in das Gewebe führt dazu, dass diese sich zwischen den GAG und Proteoglykanen lagern und eine Dickenzunahme des Gewebes bewirken. Der Elastizitätsmodul wird dadurch geringer [30]. Ist die CH auch ein quantitatives Maß, das Aufschluss über die Quantität an GAG und Proteoglykanen gibt? Die CH in der Gruppe 2 zeigt einen höheren Mittelwert als in der Gruppe 1. Die CH als Maß für das visköse Verhalten des Hornhautgewebes zeigt in der vorliegenden Arbeit einen konstanten Wert über den gesamten Druckverlauf. Ich vermute wie Alhamad et al. [91], dass die CH nicht nur von der Gesamtheit der HH beeinflusst wird, sondern auch von der Integrität des Bulbus und wahrscheinlich auch von anderen noch nicht identifizierten Einflussfaktoren abhängt.

Die in vivo durchschnittliche CCT von 666 µm [92] ist bei enukleierten Schweinebulbi zwischen 882,1 bis 980 µm [93, 94]. Eine andere Studie dokumentiert eine initiale CCT von 510±24,4 µm an mit Dextran behandelten Schweinehornhäuten.

An den unbehandelten Hornhäuten wurde eine CCT von 907±36,3 µm gemessen. Eine Erhöhung des IOD führt − bei anderem Ansatz, unabhängig von dem Hydratationszustand − in beiden Gruppen zu einer Reduktion der Hornhautdicke. Die CH war am niedrigsten in der Gruppe der unbehandelten dickeren Schweinehornhäute [95]. Die hier untersuchten Daten zeigen, dass die CH in der Gruppe 2 mit den dickeren Hornhäuten höher ist als in Gruppe 1. Eine mögliche Erklärung ist die Verlagerung der Spannung in die vorderen Lamellen der Hornhaut durch die Zunahme der Hydratation [30]. Bei die-

sem Vorgang werden die hinteren Lamellen locker. Ein Mehr an Gewebe bedeutet in weiterer Folge eine höhere CH.

In der Studie von Mollan et al. [80] an 118 normalen und 76 Keratokonusaugen wurde der IOD in zufälliger Reihenfolge mit dem GAT, dem DCT, dem ORA und dem Tonopen-XL-Tonometer gemessen. Ihre Daten zeigen, dass der IOPg gut mit den GAT-Werten korreliert. Die Ergebnisse machen deutlich, dass der IOPg signifikanter als der IOPcc von der zentralen Hornhautdicke beeinflusst wird. Gemittelt über alle Druckbereiche misst der ORA in meiner Untersuchung immer falsch hoch unabhängig von der zentralen Hornhautdicke.

Die von Hallberg et al. [89] festgestellte hohe negative Druckdifferenz für die GAT-Werte kann in der vorliegenden Versuchsreihe anhand der hohen negativen Druckdifferenz der IOPg-Werte von im Median -7,9 mmHg bei den dünnen Hornhäuten und von -7,0 mmHg bei den dickeren Hornhäuten bestätigt werden.

Die Anwendbarkeit der gewonnenen Erkenntnisse im klinischen Alltag muss in weiteren Studien validiert werden.

Das hier beschriebene Experiment zeigt vielversprechende Ansätze, die das klinische Problem der „Zieldruckbereich-“Einstellung zu reduzieren vermögen.

Weitere vergleichende Studien am IAM mit anderen Augentonometern, die dem strengen internationalen Standard nach ISO 8612 in einem Glaukomkollektiv erfüllen, würden Aufschlüsse über das Verhalten tonometrischer Messgeräte bei genau definierten Druckbereichen verschaffen. Unsere Ergebnisse geben dem Hersteller des ORA die Möglichkeit, die Software weiter anzupassen. Die absoluten Abweichungen in bestimmten Druckbereichen könnten dadurch weiter minimiert werden.

5.3 Schlussfolgerung

Mit dem IAM ist durch seine präzise Druckeinstellung sowie durch die elektronische Bedienoberfläche die Reproduzierbarkeit der IOD-Messung am Tiermodell mit dem ORA gelungen. Die tonometrischen Messgeräte basieren auf unterschiedlichen Messprinzipien, was den Vergleich zwischen den Geräten komplex macht. Jede Methode hat ihre eigenen Fehlerquellen. Systematische Fehler, falsches Ablesen sowie unpräzise Druckeinstellungen (zum Beispiel mit einem Handmanometer), die sich durch eine un-

günstige Fehlersummierung nachteilig auswirken könnten, sind durch die Verwendung des IAM auf ein Minimum reduziert. Der standardisierte Einsatz des IAM zur Validierung anderer Augentonometer könnte zu einem besseren Vergleich der auf diesem Forschungsgebiet gewonnenen Daten führen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass in einem Bereich zwischen 10 bis 25 mmHg der ORA-Parameter IOPcc sehr gut mit dem vorherrschenden intrakameralen IOD korreliert. Der IOPg weicht umso mehr ab, je höher der wahre IOD ist. Die Rolle des ORA-Herstellers durch die Angabe eines mit der GAT korrelierenden Wertes IOPg ist kritisch zu hinterfragen.

Die Feststellung einer Abhängigkeit der ORA-Parameter IOPg und IOPcc von der CCT ist durch die im Vergleich zur in vivo insgesamt dickeren HH nur teilweise gelungen. Eine Optimierung des Versuchsaufbaus mit Reduzierung des Hornhautödems mithilfe von entquellenden Lösungen sowie des Gebrauchs einer endothelschonenden Spüllösung ist eine daraus resultierende Schlussfolgerung. Ich konnte vor allem durch die über alle Druckbereiche konstante CH nachweisen, dass der ORA im Istdruck-Bereich zwischen 10-40 mmHg in der Lage ist, die Hornhaut ausreichend zu applanieren. Das Konzept der CH ist bei derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand noch unzureichend untersucht. Meine Ergebnisse sprechen dafür, dass weitere derzeit noch nicht bekannte Faktoren auf die biomechanischen Eigenschaften der HH wirken. Diese Behauptung wird durch das IOD-unabhängige Verhalten der CH bekräftigt. Es wird interessant zu beobachten sein, inwieweit der Hersteller des Ocular Response Analyzer die vorliegenden Ergebnisse zur Softwareoptimierung einsetzen wird.

6 Zusammenfassung

Hintergrund:

Für die Bestimmung des intraokularen Drucks stehen verschiedene Messprinzipien zur Verfügung. Alle Messmethoden, die von außen den Augeninnendruck (IOD) ermitteln, werden durch individuell variierende biomechanische Gewebeeigenschaften der HH beeinflusst. Die berührungslose Luft-Puls-Tonometrie gilt als ein von der Hornhautdicke weniger abhängiges Verfahren, welches den Intraokulardruck jedoch im Vergleich zur Goldmann-Applanationstonometrie (GAT) eher überschätzen soll. Vor diesem Hintergrund wurden die Reliabilität und der Einfluss des IOD auf die korneale Hysterese (CH) und den kornealen Resistenzfaktor (CRF) des Ocular Response Analyzer (ORA) an einem tierexperimentellen Augenmodell untersucht.

Methodik:

Die Kontrolleinheit eines neu entwickelten biomechanischen Augenmodells (IAM) wurde für das Experiment am ORA an 10 Bulbi junger Schweine genutzt, um die ORA-Parameter IOPg (analog GAT), IOPcc (korrigierter IOD), CH und CRF zu ermitteln. Die Steuerungseinheit regelte in 5-mmHg-Schritten den wahren IOD zwischen 10 und 40 mmHg mithilfe von 2 Schrittmotoren über ein bidirektionales System. Nach der Ultraschallpachymetrie wurden die Bulbi anhand der zentralen Hornhautdicke (CCT) in zwei Gruppen (Gruppe 1 CCT≤1450 µm, Gruppe 2 CCT>1450 µm) unterteilt. Bei stufenweiser Erhöhung und Absenkung (jeweils immer 5 mmHg) des wahren Intraokulardruckes (Istdruck) wurden die ORA-Parameter ermittelt.

Ergebnisse:

Die Differenz IOPg/Istdruck verhielt sich stets negativ und nahm mit steigendem Druck zu. Besonders groß war die Differenz bei den Schweinebulbi der Gruppe 1. Der IOPcc stand im niedrigen Druckbereich bis ca. 15 mmHg in einem positiven Verhältnis zum Istdruck. Mit steigendem IOD wurde die Differenz zum Istdruck negativ. Die Verhältnisänderung war im Vergleich zum Kurvenverlauf des IOPg konstant. Die Hornhäute der Gruppe 2 waren fehleranfälliger. Die Differenz IOPg/Istdruck betrug im Median in der Gruppe 1 -7,9 mmHg und in der Gruppe 2 -7,0 mmHg. Der IOPcc wurde in geringerem Maße von der zentralen Hornhautdicke beeinflusst. Die Differenz war in der Gruppe 1 im Median bei -1,8 mmHg und in der Gruppe 2 bei -2,8 mmHg. Die CH war mit

einem Mittelwert von 5,5±2,7 mmHg in der Gruppe 1 und 7,1±2,1 mmHg (Gruppe 2) bei allen Drucklagen konstant.

Schlussfolgerung:

Die Untersuchungen am tierexperimentellen Augenmodell (IAM) zeigen, dass der IOPcc in einem Bereich zwischen 10 und 25 mmHg den wahren intrakameralen vorherrschenden Druck misst. In diesem „physiologischen Bereich“ kann der ORA einen wichtigen diagnostischen Nutzen für die „Zieldruckbereich“-Einstellung zahlreicher Glaukompatienten haben. Bei höheren Druckwerten sind Abweichungen zu beobachten. Die CH in der Gruppe 2 ist größer, jedoch in beiden Gruppen über den gesamten Druckverlauf ohne signifikante Abweichung. Die CH ist demnach ein IOD- und CCT-unabhängiger Faktor. Das gemessene Verhalten der CH steht im Widerspruch zu den bislang in der Literatur veröffentlichten Daten. Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse zeigen die Bedeutung zusätzlicher, noch nicht identifizierter Einflussfaktoren auf die CH. Umfangreichere Evaluierungen des ORA wären daher zur Analyse systematischer Abweichungen hilfreich, um dementsprechend die Software des ORA optimieren zu können.

Reproducibility of Intraocular Pressure Measurements on an in vitro model − Ocular Response Analyser

Purpose:

Externally applied methods to determine the IOP are affected by individually varying biomechanical tissue properties such as the CCT. The non-contact/air-pulse tonometry is considered to be a method less dependent of the CCT, but which tends to overestimates IOP compared to GAT. The reliability and accuracy of the ORA was tested on an in vitro eye model.

Method:

The ORA was evaluated on ten porcine eyeballs using a pressure control unit of a newly developed biomechanical eye model. The actual IOP between 10 and 40mmHg was adjusted by the control unit, regulated by two stepper motors via a bidirectional system. The ORA-parameter IOPg, IOPcc and CH were determined. In order to verify the reproducibility and its dependence on the CCT, the eyeballs were divided into 2 groups according to the CCT using ultrasound pachymetry (I :< 1450µm, II :> 1450µm).

Results:

The difference IOPg/set pressure was always negative and increased with increasing set pressure. The IOPcc was directly proportional to the set pressure at pressures up to 25mmHg.The median of the difference IOPg/set pressure was -7.9(I) and -7.0mmHg(II).The IOPcc was less affected by the CCT(I:-1.8; II:-2.8mmHg).The CH was with an average of 5.5±2,7(I) and 7.1±2,1mmHg (II) for all pressure levels constant.

Conclusion:

The studies on the in vitro eye model show that the IOPcc correspond almost exactly to the actual prevailing intraocular (intrachambreal) pressure at ranges between 10-25mmHg.At higher pressures deviations were observed. Over the entire pressure curve no significant change in CH was observed, which stands in contradiction to the data published in the literature. The CH is thus an IOP and CCT independent factor. Our results show the importance of additional unidentified factors influencing the CH. More extensive evaluations of the ORA would therefore be needed to analyze systematic deviations that could be helpful to optimize the software of the ORA.

7 Literaturverzeichnis

1. Grehn, F.: **Augenheilkunde, 31., überarbeitete und aktualisierte Auflage.** Kapitel 18, Seite 316 Springer Medizin Verlag Heidelberg 2012.
2. Colton, T., Ederer, F.: **The distribution of intraocular pressures in the general population**. *Survey of ophthalmology* 1980, **25**(3): 123-129.
3. Grewal, DS., Sehi, M., Greenfield, DS.: **Diffuse glaucomatous structural and functional damage in the hemifield without significant pattern loss**. *Arch Ophthalmol* 2009, **127**(11): 1442-1448.
4. Foster, PJ., Buhrmann, R., Quigley, HA., Johnson, GJ.: **The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys**. *Br J Ophthalmol* 2002, **86**(2): 238-242.
5. Cook, C., Foster, P.: **Epidemiology of glaucoma: what's new?** *Can J Ophthalmol* 2012, **47**(3): 223-226.
6. Flammer, J., Orgul, S., Costa, VP., Orzalesi, N., Krieglstein, GK., Serra, LM., Renard, JP., Stefansson, E.: **The impact of ocular blood flow in glaucoma**. *Prog Retin Eye Res* 2002, **21**(4): 359-393.
7. The AGIS Investigators: **The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 4. Comparison of treatment outcomes within race. Seven-year results**. *Ophthalmology* 1998, **105**(7): 1146-1164.
8. Lichter, PR., Musch, DC., Gillespie, BW., Guire, KE., Janz, NK., Wren, PA., Mills, RP.: **Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery**. *Ophthalmology* 2001, **108**(11): 1943-1953.
9. Thieme, H.: **Current status of epibulbar anti-glaucoma drainage devices in glaucoma surgery**. *Dtsch Arztebl Int* 2012, **109**(40): 659-664.
10. Wolfram, C., Pfeiffer, N.: **Blindness and low vision in Germany 1993-2009**. *Ophthalmic Epidemiol* 2012, **19**(1): 3-7.
11. The EGS - European Glaucoma Society: **Terminology and Guidelines for Glaucoma. 3rd Edition**. Kapitel 1, Seite 14-32; edited by the European Society of Glaucoma (EGS): Editrice Dogma S.r.l., Savona, Italy; 2008.
12. Quigley, HA., Broman, AT.: **The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020**. *Br J Ophthalmol* 2006, **90**(3): 262-267.
13. Cybulska-Heinrich, A., Mozaffarieh, M., Flammer, J.: **Value of non-IOP lowering therapy for glaucoma.** *Klin Monbl Augenheilkd* 2013, **230**(2): 114-119.
14. Neuburger, M., Rosentreter, A., Dietlein, TS., Jordan, JF.: **Techniques of intraocular pressure measurement.** *Klin Monbl Augenheilkd* 2011, **228**(2): 118-124.

15. Rosentreter, A., Neuburger, M., Jordan, JF., Schild, AM., Dietlein, TS.: **Factors influencing applanation tonometry − a practical approach.** *Klin Monbl Augenheilkd* 2011, **228**(2): 109-113.

16. Broman, AT., Congdon, NG., Bandeen-Roche, K., Quigley, HA.: **Influence of corneal structure, corneal responsiveness, and other ocular parameters on tonometric measurement of intraocular pressure**. *J Glaucoma* 2007, **16**(7): 581-588.

17. Kohlhaas, M., Boehm, AG., Spoerl, E., Pursten, A., Grein, HJ., Pillunat, LE.: **Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry**. *Arch Ophthalmol* 2006, **124**(4):471-476.

18. Whitacre, MM., Stein, R.: **Sources of error with use of Goldmann-type tonometers**. *Surv Ophthalmol* 1993, **38**(1): 1-30.

19. Whitacre, MM., Stein, RA., Hassanein, K.: **The effect of corneal thickness on applanation tonometry**. *Am J Ophthalmol* 1993, **115**(5): 592-596.

20. Wiegand, W., Schroeder, B., Hager, A.: **[Theoretical basis of goldmann applanation tonometry]**. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005, **222**(7): 552-557.

21. Boehm, AG.: **Einfluss der Hornhautdicke auf die Tonometrie**. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011, **228**(02): 114-117.

22. Damji, KF., Muni, RH., Munger, RM.: **Influence of corneal variables on accuracy of intraocular pressure measurement**. *J Glaucoma* 2003, **12**(1): 69-80.

23. Kutschan, A., Schroeder, B., Hager, A., Dave, H., Wegscheider, K., Wiegand, W.: **Correction factors for central corneal thickness in Goldmann applanation tonometry.** *Ophthalmologe* 2010, **107**(1): 30-35.

24. Otger, N.: **Lexikon der Elektronik**. Kapitel H, Seite 218; Erste Edition. Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH, Braunschweig, Deutschland: Vieweg+Teubner Verlag; 1983.

25. Altenbach, H.: **Kontinuumsmechanik**. Kapitel 8. Induktiv abgeleitete Materialgleichungen, Seite 253 - 279 Vol. 3: Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, Deutschland; 2015.

26. Ebert, HH.: **Der Herzschrittmacher-EKG-Lotse**. Kapitel 6, Seite 35, D-70469 Stuttgart, Deutschland; Georg Thieme Verlag; 2005.

27. Benzer, H.: **Respiratorbeatmung und Oberflächenspannung in der Lunge: Der Einfluß der intermittierenden Überdruckbeatmung auf den Antiatelektasefaktor in der Kaninchenlunge**. Kapitel 3, Seite 9; Springer Verlag Berlin- Heidelberg, Deutschland; 2013.

28. Hager, A., Schroeder, B., Sadeghi, M., Grossherr, M., Wiegand, W.: **The influence of corneal hysteresis and corneal resistance factor on the measurement of intraocular pressure.** *Ophthalmologe* 2007, **104**(6): 484-489.

29. Manfred, E.: **Über das Elastizitätsmodul plastischer Dentalmaterialien**. Dissertation, Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen-Nürnberg; 2013.

30. Seiler, T.: **Refraktive Chirurgie der Hornhaut**. Kapitel 2, Seite 13 - 25; D-70469 Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag; 2000.

31. Stachs, OSK., Reiß, S., Stolz, H., Guthoff, RF., Jünemann, A.: **Der Einfluss des cornealen Elastizitätsmoduls auf die Ergebnisse der Applanationstonometrie**. Abstrakt - *66 Tagung der Vereinigung Norddeutscher Augenärzte.* Bad Segeberg, Germany; 2016.

32. Dietlein, T., Krieglstein, GK., Wiedemann, P.: **Glaukom und Makula 2010.** Kapitel 2, Seite 10-12; Springer Verlag Berlin-Heidelberg Deutschland; 2012.

33. Behrends, J., Bischofberger, J., Deutzmann, R.: **Duale Reihe Physiologie.** Kapitel 5, Seite 119; Zweite Edition: D-70469 Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag, 2012.

34. Sun, L., Shen, M., Wang, J., Fang, A., Xu, A., Fang, H., Lu, F.: **Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma**. *Am J Ophthalmol* 2009, **147**(6): 1061-1066.

35. Spoerl, E., Terai, N., Haustein, M., Bohm, AG., Raiskup-Wolf, F., Pillunat, LE.: **Biomechanical condition of the cornea as a new indicator for pathological and structural changes.** *Ophthalmologe* 2009, **106**(6): 512-520.

36. Shimmyo, M.: **Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma**: Am J Ophthalmol. 2009 Oct;148(4): 623; author reply 623. doi: 10.1016/j.ajo.2009.06.011.; 2009.

37. Poostchi, A., Nicholas, S., Wells, AP.: **Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma**: Am J Ophthalmol. 2010 Mar;149(3): 524-5; author reply 525. doi: 10.1016/j.ajo.2009.10.008.; 2010.

38. Neuburger, M., Bohringer, D., Reinhard, T., Jordan, JF.: **Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma**: Am J Ophthalmol. 2010 Apr;149(4): 687-8; author reply 688. doi: 10.1016/j.ajo.2009.12.025.; 2009.

39. Neuburger, M., Maier, P., Bohringer, D., Reinhard, T., Jordan, JF.: **The impact of corneal edema on intraocular pressure measurements using goldmann applanation tonometry, Tono-Pen XL, iCare, and ORA: an in vitro model**. *J Glaucoma* 2013, **22**(7): 584-590.

40. Lu, F., Xu, S., Qu, J., Shen, M., Wang, X., Fang, H., Wang, J.: **Central corneal thickness and corneal hysteresis during corneal swelling induced by contact lens wear with eye closure**. *Am J Ophthalmol* 2007, **143**(4): 616-622.

41. Chen, MC., Lee, N., Bourla, N., Hamilton, DR.: **Corneal biomechanical measurements before and after laser in situ keratomileusis**. *J Cataract Refract Surg* 2008, **34**(11): 1886-1891.

42. Kamiya, K., Hagishima, M., Fujimura, F., Shimizu, K.: **Factors affecting corneal hysteresis in normal eyes**. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008, **246**(10): 1491-1494.

43. Schroeder, B., Hager, A., Kutschan, A., Wiegand, W.: **Measurement of viscoelastic corneal parameters (corneal hysteresis) in patients with primary open angle glaucoma.** *Ophthalmologe* 2008, **105**(10): 916-920.

44. Shah, S., Laiquzzaman, M., Bhojwani, R., Mantry, S., Cunliffe, I.: **Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes**. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, **48**(7): 3026-3031.

45. Shah, S., Laiquzzaman, M., Cunliffe, I., Mantry, S.: **The use of the Reichert ocular response analyser to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes**. *Cont Lens Anterior Eye* 2006, **29**(5): 257-262.

46. Touboul, D., Roberts, C., Kerautret, J., Garra, C., Maurice-Tison, S., Saubusse, E., Colin, J.: **Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry**. *J Cataract Refract Surg* 2008, **34**(4): 616-622.

47. Hager, A., Loge, K., Fullhas, MO., Schroeder, B., Grossherr, M., Wiegand, W.: **Changes in corneal hysteresis after clear corneal cataract surgery**. *Am J Ophthalmol* 2007, **144**(3): 341-346.

48. Hager, A., Loge, K., Kutschan, A., Wiegand, W.: **The effect of cataract and vitreoretinal surgery on central corneal thickness and corneal hysteresis.** *Klin Monbl Augenheilkd* 2008, **225**(3): 207-211.

49. Kucumen, RB., Yenerel, NM., Gorgun, E., Kulacoglu, DN., Oncel, B., Kohen, MC., Alimgil, ML.: **Corneal biomechanical properties and intraocular pressure changes after phacoemulsification and intraocular lens implantation**. *J Cataract Refract Surg* 2008, **34**(12): 2096-2098.

50. Kida, T., Liu, JH., Weinreb, RN.: **Effect of 24-hour corneal biomechanical changes on intraocular pressure measurement**. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006, **47**(10): 4422-4426.

51. Laiquzzaman, M., Bhojwani, R., Cunliffe, I., Shah, S.: **Diurnal variation of ocular hysteresis in normal subjects: relevance in clinical context**. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006, **34**(2): 114-118.

52. Shen, M., Wang, J., Qu, J., Xu, S., Wang, X., Fang, H., Lu, F.: **Diurnal variation of ocular hysteresis, corneal thickness, and intraocular pressure**. *Optom Vis Sci* 2008, **85**(12): 1185-1192.

53. Luce, DA.: **Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer**. *J Cataract Refract Surg* 2005, **31**(1): 156-162.

54. Elsheikh, A., Wang, D., Brown, M., Rama, P., Campanelli, M., Pye, D.: **Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age**. *Curr Eye Res* 2007, **32**(1): 11-19.

55. Dave, S., Schroeder, B., Wiegand, W.: **Änderung mechanischer Hornhauteigenschaften (Korneale Hysterese) im Alter.** *Klinische Monatsblätter Augenheilkunde 224;* 2007.

56. Moreno-Montanes, J., Maldonado, MJ., Garcia, N., Mendiluce, L., Garcia-Gomez, PJ., Segui-Gomez, M.: **Reproducibility and clinical relevance of the ocular response analyzer in nonoperated eyes: corneal biomechanical and tonometric implications**. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008, **49**(3): 968-974.

57. Ortiz, D., Pinero, D., Shabayek, MH., Arnalich-Montiel, F., Alio, JL.: **Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes**. *J Cataract Refract Surg* 2007, **33**(8): 1371-1375.

58. Lee, ES., Kim, CY., Ha, SJ., Seong, GJ., Hong, YJ.: **Central corneal thickness of Korean patients with glaucoma**. *Ophthalmology* 2007, **114**(5): 927-930.

59. Kirwan, C., O'Keefe, M., Lanigan, B.: **Corneal hysteresis and intraocular pressure measurement in children using the reichert ocular response analyzer**. *Am J Ophthalmol* 2006, **142**(6): 990-992.

60. Hager, A., Olivier, K., Niemeyer, W., Dave, S., Wiegand, W.: **Veränderungen der kollagenen Strukturen der Hornhaut bei Diabetes mellitus.** Abstrakt - *106 DOG-Kongress.* Berlin, Deutschland: Abstractband 106. DOG Kongess 2008 − 106. DOG Kongress 2008; 2008.

61. Fry, K., Hersch, PS.: **Influence of corneal biomechanics on PRK outcome.** . Abstrakt - *XXIV Congress of the ESCRS London.* London, United Kingdom; 2006.

62. Pepose, JS., Feigenbaum, SK., Qazi, MA., Sanderson, JP., Roberts, CJ.: **Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamic, and noncontact tonometry**. *Am J Ophthalmol* 2007, **143**(1): 39-47.

63. Gatinel, D., Chaabouni, S., Adam, PA., Munck, J., Puech, M., Hoang-Xuan, T.: **Corneal hysteresis, resistance factor, topography, and pachymetry after corneal lamellar flap**. *J Refract Surg* 2007, **23**(1): 76-84.

64. Kerautret, J., Colin, J., Touboul, D., Roberts, C.: **Biomechanical characteristics of the ectatic cornea**. *J Cataract Refract Surg* 2008, **34**(3): 510-513.

65. Martinez-Afanador, AM., Ortiz-Nieva, G.: **Hysteresis and corneal resistance factor evaluation in patients with different stages of keratoconus.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008(49): E4349.

66. Toh, TY., Liew, SHM., MacKinnon, JR., Hewitt, AW., Poulsen, JL., Spector, TD., Gilbert, CE., Craig, JE., Hammond, CJ., Mackey, DA.: **Central Corneal Thickness Is Highly Heritable: The Twin Eye Studies**. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2005, **46**(10): 3718-3722.

67. Carbonaro, F., Andrew, T., Mackey, DA., Spector, TD., Hammond, CJ.: **The heritability of corneal hysteresis and ocular pulse amplitude: a twin study**. *Ophthalmology* 2008, **115**(9): 1545-1549.

68. De Obaldia-Faruggia, Naranjo-Tackman, R.: **Corneal hysteresis measurements in healthy brothers and sisters of keratoconus.** Abstrakt - *XXV Congress ESCRS, Stockholm 2007.* Stockholm, Sweden; 2007.

69. Spoerl, E., Huhle, M., Seiler, T.: **Induction of cross-links in corneal tissue**. *Exp Eye Res* 1998, **66**(1): 97-103.

70. Kurita, Y., Kempf, R., Iida, Y., Okude, J., Kaneko, M., Mishima, HK., Tsukamoto, H., Sugimoto, E., Katakura, S., Kobayashi, K., Kiuchi, Y.: **Contact-based stiffness sensing of human eye**. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008, **55**(2 Pt 1): 739-745.

71. Wells, AP., Garway-Heath, DF., Poostchi, A., Wong, T., Chan, KC., Sachdev, N.: **Corneal Hysteresis but Not Corneal Thickness Correlates with Optic Nerve Surface Compliance in Glaucoma Patients**. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2008, **49**(8): 3262-3268.

72. Bochmann, F., Ang, GS., Azuara-Blanco, A.: **Lower corneal hysteresis in glaucoma patients with acquired pit of the optic nerve (APON)**. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008, **246**(5): 735-738.

73. Congdon, NG., Broman, AT., Bandeen-Roche, K., Grover, D., Quigley, HA.: **Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage**. *Am J Ophthalmol* 2006, **141**(5): 868-875.

74. Medeiros, FA., Weinreb, RN.: **Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer**. *J Glaucoma* 2006, **15**(5): 364-370.

75. Shah, S., Laiquzzaman, M., Mantry, S., Cunliffe, I.: **Ocular response analyser to assess hysteresis and corneal resistance factor in low tension, open angle glaucoma and ocular hypertension**. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008, **36**(6): 508-513.

76. Martinez-de-la-Casa, JM., Garcia-Feijoo, J., Fernandez-Vidal, A., Mendez-Hernandez, C., Garcia-Sanchez, J.: **Ocular response analyzer versus Goldmann applanation tonometry for intraocular pressure measurements**. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006, **47**(10): 4410-4414.

77. Carbonaro, F., Andrew, T., Mackey, DA., Spector, TD., Hammond, CJ.: **Comparison of three methods of intraocular pressure measurement and their relation to central corneal thickness**. *Eye* 2010, **24**(7): 1165-1170.

78. Hager, A., Loge, K., Schroeder, B., Fullhas, MO., Wiegand, W.: **Effect of central corneal thickness and corneal hysteresis on tonometry as measured by dynamic contour tonometry, ocular response analyzer, and Goldmann tonometry in glaucomatous eyes**. *J Glaucoma* 2008, **17**(5): 361-365.

79. Morita, T., Shoji, N., Kamiya, K., Hagishima, M., Fujimura, F., Shimizu, K.: **Intraocular pressure measured by dynamic contour tonometer and ocular response analyzer in normal tension glaucoma**. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010, **248**(1): 73-77.

80. Mollan, SP., Wolffsohn, JS., Nessim, M., Laiquzzaman, M., Sivakumar, S., Hartley, S., Shah, S.: **Accuracy of Goldmann, ocular response analyser, Pascal and TonoPen XL tonometry in keratoconic and normal eyes**. *Br J Ophthalmol* 2008, **92**(12): 1661-1665.

81. Yu, AY., Duan, SF., Zhao, YE., Li, XY., Lu, F., Wang, J., Wang, QM.: **Correlation between corneal biomechanical properties, applanation tonometry and direct intracameral tonometry**. *Br J Ophthalmol* 2012, **96**(5): 640-644.

82. Jorge, J., Gonzalez-Meijome, JM., Queiros, A., Fernandes, P., Diaz-Rey, JA.: **A comparison of the NCT Reichert R7 with Goldmann applanation tonometry and the Reichert ocular response analyzer**. *Ophthalmic Physiol Opt* 2011, **31**(2): 174-179.

83. Ouyang, PB., Li, CY., Zhu, XH., Duan, XC.: **Assessment of intraocular pressure measured by Reichert Ocular Response Analyzer, Goldmann Applanation Tonometry, and Dynamic Contour Tonometry in healthy individuals**. *Int J Ophthalmol* 2012, **5**(1): 102-107.

84. Shousha, SM., Abo Steit, MA., Hosny, MH., Ewais, WA., Shalaby, AM.: **Comparison of different intraocular pressure measurement techniques in normal eyes, post surface and post lamellar refractive surgery**. *Clin Ophthalmol* 2013, **7**: 71-79.

85. Kontiola, A.: **A new electromechanical method for measuring intraocular pressure**. *Doc Ophthalmol* 1996, **93**(3): 265-276.

86. Kontiola, A.: **A new induction-based impact method for measuring intraocular pressure**. *Acta Ophthalmol Scand* 2000, **78**(2): 142-145.

87. Bruenner, J., Pahlitzsch, M., Gonnermann, J., Maier, AKB., Schwenteck, T., Torun, N., Bertelmann, E., Klamann, MKJ.: **Vergleich von zwei Impedanztonometern (ICare, IOPen) versus Goldmann Applanationstonometrie auf der Basis des internationalen Standards für Augentonometer ISO 8612 in einem Glaukomkollektiv**. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2014, **231**(S 01): KV54.

88. Banobre, A., Alvarez, TL., Fechtner, RD., Greene, RJ., Thomas, GA., Levi, O., Ciampa, N.: **Measurement of intraocular pressure in pig's eyes using a new tonometer prototype**. Abstrakt - *Bioengineering Conference, 2005 Proceedings of the IEEE 31st Annual Northeast: 2-3 April 2005*; 2005: 260-261.

89. Hallberg, P., Eklund, A., Santala, K., Koskela, T., Lindahl, O., Linden, C.: **Underestimation of intraocular pressure after photorefractive keratectomy: a biomechanical analysis**. *Med Biol Eng Comput* 2006, **44**(8): 609-618.

90. Pierscionek, BK., Asejczyk-Widlicka, M., Schachar RA: **The effect of changing intraocular pressure on the corneal and scleral curvatures in the fresh porcine eye**. *Br J Ophthalmol* 2007, **91**(6): 801-803.

91. Alhamad, TA., Meek, KM.: **Comparision of factors that influence the measurement of corneal hysteresis in vivo and in vitro**. *Acta Ophthalmol* 2011, **89**(5): 1755-3768.

92. Faber, C., Scherfig, E., Prause, JU., Sørensen, KE.: **Corneal Thickness in Pigs Measured by Ultrasound Pachymetry In Vivo**. *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science* 2008, **35**(1): 45-49.

93. Bartholomew, LR., Pang, DX., Sam, DA., Cavender, JC.: **Ultrasound biomicroscopy of globes from young adult pigs**. *American journal of veterinary research* 1997, **58**(9): 942-948.

94. He, X., Liu, J.: **A quantitative ultrasonic spectroscopy method for noninvasive determination of corneal biomechanical properties**. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009, **50**(11): 5148-5154.

95. Kling, S., Marcos, S.: **Effect of hydration state and storage media on corneal biomechanical response from in vitro inflation tests**. *J Refract Surg* 2013, **29**(7): 490-497.

96. Zeng, Y., Yang, J., Huang, K., Lee, Z., Lee, X.: **A comparison of biomechanical properties between human and porcine cornea**. *J Biomech* 2001, **34**(4): 533-537.

97. Kling, S., Marcos, S.: **Contributing factors to corneal deformation in air puff measurements**. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013, **54**(7): 5078-5085.

98. Tang, J., Pan, X., Weber, PA., Liu, J.: **Corneal modulus and IOP measurements in canine eyes using Goldmann applanation tonometry and Tono-pen**. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011, **52**(11): 7866-7871.

99. Tang, J., Pan, X., Weber, PA., Liu, J.: **Effect of corneal stiffening on Goldmann applanation tonometry and Tono-Pen measurements in canine eyes**. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012, **53**(3): 1397-1405.

100. Jóhannesson, G., Hallberg, P., Behndig, A., Eklund, A., Lindén, A.: **Change in measured IOP before and after intracameral air injection in an in vitro procine eye model**. Abstrakt - *10th EGS Congress*,Copenhagen, Denmark, 2012.

101. Vantomme, M., Pourjavan, S., Detry-Morel, M.: **The range of the waveform score of the ocular response analyzer (ora) in healthy subjects**. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2013, **322**: 91-97.

102. Saleh, K., Unger, V., Dietzel, A., Heydenreich, D., Grossjohann, R., Juergens, C., Tost, F., Haueisen, J.: **Evaluation of a novel method to measure the intraocular pressure based on a mechanical eye model**. *Biomed Tech* 2012: s1-P.

103. Bohnke, M., Walti, R., Lindgren, F., Gianotti, R., Bonvin, P., Salathe, RP.: **[Measuring corneal thickness in photo-keratectomy with a reflectometry incorporated into the laser beam of the excimer laser]**. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998, **212**(5): 367-371.

104. Much, MM., Haigis, W.: **Ultrasound and partial coherence interferometry with measurement of central corneal thickness**. *J Refract Surg* 2006, **22**(7): 665-670.

105. Wong, AC., Wong, CC., Yuen, NS., Hui, SP.: **Correlational study of central corneal thickness measurements on Hong Kong Chinese using optical coherence tomography, Orbscan and ultrasound pachymetry**. *Eye* 2002, **16**(6): 715-721.

8 Anhang

8.1 Abbildungen

Abb. 1: Normalverteilung des Intraokulardrucks in der Bevölkerung [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 3

Abb. 2: Beispiel einer Spannungs-Dehnungs-Hysteresekurve [Quelle: Prof. Christ, Universität Siegen, Institut für Werkstofftechnik] 7

Abb. 3: Beispiel eines Spannungs-Dehnungs-Diagramms für kleine Dehnungen linear, Steigung des linearen Anstiegs bezeichnet das E-Modul eines Materials. [Quelle: http://www.maschinenbau-wissen.de/skript3/werkstofftechnik/metall/18-e-modul] 11

Abb. 4: Funktionseinheit – ORA [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 24

Abb. 5: Untersuchung einer Patientin am Ocular Response Analyzer [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 25

Abb. 6: Proband in Messentfernung vor dem ORA [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 26

Abb. 7: Übersicht über das Messprotokoll des Ocular Response Analyzer [Quelle: Reichert Ophthalmic Instruments, USA] 26

Abb. 8: ORA-Befundblatt [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 27

Abb. 9: Zur Versuchsanordnung: im Vordergrund Teile des Ilmenauer Augenmodells und dahinter der Ocular Response Analyzer (patientenseitig gerichtet, an der Stirnstütze erkennbar) [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 29

Abb. 10: Plexiglashalterung zur Implementierung der Schweinebulbi im IAM [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 30

Abb. 11: Funktionsstruktur des Augenmodells (I: Strom; F: Kraft; f: Frequenz; p: Druck; s: Displacement; v: Geschwindigkeit) [Quelle: Dietzel, Alexander, TU Ilmenau, 2013] 31

Abb. 12: Zusammensetzung aller Komponenten des Augenmodells (A: Vorderansicht, B: Seitenansicht, C: BiomechEye und der Testsensor); [Quelle: Dietzel, Alexander, TU Ilmenau, 2013] 32

Abb. 13: Versuchsaufbau – Schweinebulbus in der Halterung des Augenmodells mit Integration in den Kreislauf des IAM, durch die transparente Plexiglashalterung ist der Hinterabschnitt des Tierauges zu erkennen. An der Vorderfläche sieht man um den Bulbus die angebrachte schwarze Blende mit einer zentralen runden Aussparung für die Kornea [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 33

Abb. 14: Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 40

Abb. 15: Darstellung der Differenz zwischen wahrem IOD und IOPg im Bereich zwischen 10 und 40 mmHg, Mittelwert unterteilt nach Hornhautdicke in 2 Gruppen, Gruppe 1 CCT<1450 µm, Gruppe 2 CCT>1450 µm [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 41

Abb. 16: Darstellung der Differenz zwischen wahrem IOD und IOPcc im Bereich zwischen 10 und 40 mmHg, Mittelwert unterteilt nach Hornhautdicke in 2 Gruppen, Gruppe 1 CCT<1450 µm, Gruppe 2 CCT>1450 µm [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 42

Abb. 17: Darstellung der absoluten Differenz zwischen wahrem IOD und IOPg, in Abhängigkeit von der zentralen Hornhautdicke in 2 Gruppen, Gruppe 1 CCT<1450 µM, Gruppe 2 CCT>1450 µM [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald]] 43
Abb. 18: Darstellung der absoluten Differenz zwischen wahrem IOD und IOPcc, in Abhängigkeit von der zentralen Hornhautdicke in 2 Gruppen aufgeteilt, Gruppe 1 CCT<1450 µM, Gruppe 2 CCT>1450 µM [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 44
Abb. 19: Darstellung der Abhängigkeit der kornealen Hysterese vom wahren Augeninnendruck, nach zentraler Hornhautdicke in 2 Gruppen unterteilt, Gruppe 1 CCT<1450 µM, Gruppe 2 CCT>1450 µM [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 45
Abb. 20: Darstellung der Abhängigkeit der CH vom wahren IOD, Gruppe 1 (CCT≤1450 µM) [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 46
Abb. 21: Darstellung der Abhängigkeit der CH vom wahren IOD, Gruppe 2 (CCT>1450 µM) [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 46
Abb. 22: Darstellung der Abhängigkeit des CRF vom wahren IOD, nach zentraler Hornhautdicke in 2 Gruppen unterteilt, Gruppe 1 CCT<1450 µM, Gruppe 2 CCT>1450 µM [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 47
Abb. 23: Darstellung der Abhängigkeit des CRF vom wahren IOD. Gruppe 1 (CCT≤1450 µM) [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 48
Abb. 24: Darstellung der Abhängigkeit des CRF vom wahren IOD. Gruppe 2 (CCT>1450 µM) [Quelle: Universitätsaugenklinik Greifswald] 48

8.2 Tabellen

Tabelle 1: Komponenten des biomechanischen Augenmodells 31
Tabelle 2: Deskriptive Statistik aller erhobenen Parameter, für die Auswertung standen 36
Tabelle 3: Deskriptive Statistik aller verarbeiteten Fälle 37
Tabelle 4: Deskriptive Statistik Gruppe 1 38
Tabelle 5: Deskriptive Statistik Gruppe 2 38
Tabelle 6: Nicht parametrische Tests Gruppe 1 39
Tabelle 7: Nicht parametrische Tests Gruppe 2 39

9 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum Unterschrift

10 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Mein herzlicher Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Frank Tost, Leiter des Arbeitsbereichs Experimentelle Ophthalmologie und Telemedizin, für seine ruhige und konsequente Art, für die Motivationsschübe und nicht zuletzt für die hervorragende Fachkompetenz, die des Öfteren den gordischen Knoten dieser Arbeit gelöst hat. Des Weiteren danke ich Herrn Dipl.-Phys. Rico Großjohann, Leiter der Ophthalmologischen Medizintechnik und Mitarbeiter im Arbeitsbereich Experimentelle Ophthalmologie, für die Beratung bei der statistischen Auswertung, die anregenden Gespräche und die Hilfestellungen. Den Kollegen der TU Ilmenau danke ich für die Bereitstellung des Augenmodells und für die tatkräftige Unterstützung bei der Realisierung des Experiments.

Nicht vergessen möchte ich meine Kollegen Dres. Kempin und Schwarz für zahlreiche unvergessliche Abende.

Besonderer Dank gilt meiner Frau Dr. med. univ. Veronika Lucija Balau, meinen Kindern Victoria und Vincent sowie meinen Eltern und Schwiegereltern für die unermüdliche Unterstützung während dieser arbeitsintensiven Zeit.

Greifswald, Oktober 2016