Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Clemens)
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Vergleichende Messung der zentralen Hornhautdicke und Prüfung der Reliabilität mittels Ultraschall- und Laser-Interferenz-Pachymetrie

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der
Medizinischen Fakultät
der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
2008

vorgelegt von:
Josefine Haak
geb. am 7.5.1983
in Frankfurt (Oder)

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer, Greifswald
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. Frank Tost, Greifswald
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. Hans Gert Struck, Halle / Saale

Tag der Disputation:	22.09.2009
Ort, Raum:	Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Seminarraum

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 6

1. Einleitung 8

1.1. Einführung 8

1.2. Anatomie und Physiologie der Hornhaut 10

1.3. Physiologische und pathologische Veränderungen der Hornhautdicke 12

1.3.1. Tageszeitliche Schwankungen der Hornhautdicke 12

1.3.2. Einfluss von Geschlecht, Alter und ethnologischer Herkunft auf die Hornhautdicke 13

1.3.3. Hornhautdicke und Glaukom 14

1.3.4. Veränderungen der Hornhautdicke bei Diabetes mellitus 16

1.3.5. Weitere Einflussfaktoren und Pathologien, die mit einer Veränderung der Hornhautdicke assoziiert sind 18

1.4. Bedeutung der Pachymetrie 18

1.5. Messverfahren der Hornhautdicke 20

1.5.1. Ultraschallverfahren 20

1.5.1.1. Ultraschallpachymetrie 20

1.5.1.2. Ultraschallbiomikroskopie 22

1.5.2. Optische Pachymetrie 23

1.5.2.1. Orbscan (Slit Scanning Pachymetrie) 24

1.5.2.2. Pentacam-Scheimpflug Kamerasystem 25

1.5.2.3. Spekulare Mikroskopie 27

1.5.2.4. Konfokale Mikroskopie 28

1.5.2.5. Laser-Interferenz-Pachymeter (optische Kohärenzreflektometrie, Breitbandreflektometrie) 29

1.5.3. Fehlerquellen bzw. Einflussfaktoren auf das Messergebnis bei optischen Methoden 32

1.5.4. Ursachen der unterschiedlichen Messergebnisse der Pachymeter 33

1.6. Aufgaben- und Fragestellung 33

2. Material und Methoden 34

2.1. Allgemeine Angaben zum Einschluss und Ausschluss der Patienten 35

2.2. Verwendete Pachymeter 35

2.2.1. Bio & Pachymeter AL 2000 Tomey Corporation 35

2.2.2. OLCR Pachymeter Haag-Streit, Pachy 01 SL 36

2.3. Prüfung der Geräte 37

2.4. Messvorgang 38

2.5. Durchführung der ergänzenden Untersuchung zur Reliabilität der Pachymeter 39

2.6. Statistische Auswertung 40

3. Ergebnisse 42

3.1. Deskriptive Datenanalyse 42

3.2. Reliabilitätsanalyse 44

3.2.1. Untersuchung der Korrelation zwischen den Messreihen 44

3.2.2. Vergleich der Mittelwerte zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3 46

3.2.3. Vergleich der Varianzen der Differenzen 48

3.2.4. Grafische Darstellung der Übereinstimmung mit dem Bland-Altman-Plot 49

3.2.5. Berechnung der mittleren Standardabweichung 50

3.3. Vergleich der beiden Pachymeter 51

3.3.1. Korrelation zwischen Laser-Interferenz-Pachymetrie und Ultraschallpachymetrie 51

3.3.2. Vergleich der Pachymeter zu den Zeitpunkten 1,2 und 3 53

3.3.3. Grafische Darstellung mit dem Bland-Altman-Plot 54

3.4. Seitenvergleich 56

3.5. Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Hornhautdicke 57

3.5.1. Geschlecht 57

3.5.2. Alter 57

3.5.3. Diabetes mellitus 59
3.5.4. Einfluss der Diagnose 60

3.6. Auswertung der ergänzenden Untersuchung zur Reliabilität der Pachymeter 61

4. Diskussion 62
4.1. Schlussfolgerung 75

5. Zusammenfassung 77

6. Literaturverzeichnis 79
6.1. Abbildungsverzeichnis 89
6.2. Tabellenverzeichnis 91

7. Anhang 95
7.1. Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung 95
7.2. Untersuchung der Korrelation zwischen den Messreihen, linke Augen 96
7.3. Korrelation zwischen Laser-Interferrenz-Pachymetrie und Ultraschallpachymetrie, linke Augen 98
7.4. Untersuchung der Altersgruppen, T-Test für unverbundene Stichproben, p-Werte 99
7.5. Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung (Messwerte der ergänzenden Untersuchung) 100

Eidesstattliche Erklärung 102
Lebenslauf 103
Dank 105

Abkürzungsverzeichnis

α	Signifikanzniveau
Abb.	Abbildung
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCT	central corneal thickness, zentrale Hornhautdicke
CI	confidence interval, Konfidenzintervall
CV	coefficient of variation, Variationskoeffizient
dpt	Dioptrie
et al.	et aliae, und andere (Mitarbeiter)
EWG	Engwinkelglaukom
FG	Freiheitsgrad
ICC	intraclass correlation coefficient, Intraklassenkorrelationskoeffizient
IOD, IOP	intraokulärer Druck, intraocular pressure
IOL	intraocular lens, Intraokularlinse
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
LoA	limit of agreement, Übereinstimmungsintervall
max.	maximal
min.	minimal
µm	Mikrometer
MW	Mittelwert
N.	Nervus
NDG	Normaldruckglaukom
o. g.	oben genannte
OCT	optical coherence tomography, optische Kohärenzreflektometrie
OHT	okuläre Hypertension
OLCR	optical low-coherence reflectometry, Breitbandreflektometrie

OP	Operation
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PCI	pressure to cornea index
PCOWG, POWG	primär chronisches Offenwinkelglaukom, primäres Offenwinkelglaukom
PEX-Glaukom	Pseudoexfoliationsglaukom
S.	Seite
SD	standard deviation, Standardabweichung
sek.	Sekunde
sog.	sogenannt
Tab.	Tabelle
TT-MV	Teletonometrie Mecklenburg Vorpommern
u. a.	unter anderem
US	Ultraschall
Vgl.	Vergleich
vorauss.	voraussichtlich
z.B.	zum Beispiel
3D	dreidimensional

1. Einleitung

1.1. Einführung

Die Messung der Hornhautdicke ist in verschiedenen Teilbereichen der Augenheilkunde von Bedeutung. Für die Glaukomdiagnostik hat die Pachymetrie einen klinisch-relevanten Stellenwert. Der applanatorisch gemessene Augeninnendruck ist u. a. abhängig von der Hornhautdicke. Dickere Hornhäute führen zu falsch hohen, dünnere Hornhäute zu falsch niedrigen Messwerten bei der Augeninnendruckmessung. Die Metaanalyse von Doughty und Zaman (2000), die 133 Datensätze einschloss, bestätigte die signifikante Korrelation zwischen der Hornhautdicke und dem gemessenen Augeninnendruck. Zahlreiche Korrekturformeln wurden entwickelt, die den Einfluss der Hornhautdicke auf die Applanationstonometrie berücksichtigen. Aktuell schlugen Iliev et al. (2007) den pressure to cornea index (PCI) vor, der gegenüber den Korrekturformeln eine höhere Sensitivität und Spezifität aufweisen soll. Zunehmende Bedeutung erlangt die Pachymetrie auch in der refraktiven Chirurgie. Sie dient nicht nur zur präoperativen Diagnostik und OP-Planung, sondern auch intraoperativ wird die Anwendung der kontaktfreien Laser-Interferenz-Pachymetrie von Genth et al. (2002) empfohlen. Aufgrund der mangelnden Korrelation von präoperativen Daten und der Flap-Dicke sollten diese sowie die restliche Stromadicke intraoperativ überprüft werden, um das Operationsergebnis zu optimieren und Komplikationen zu vermeiden. Bei einigen Hornhauterkrankungen, wie dem Keratokonus, bei Hornhautdystrophien oder einem Hornhautödem können pachymetrische Untersuchungen empfehlenswert sein (Tost F et. al 2008). Die gemessene Hornhautdicke ist aber auch von der Messmethode abhängig. Die Ultraschallpachymetrie ist eines der am besten untersuchten Messverfahren und gilt in der wissenschaftlichen Fachliteratur als Goldstandard. Die zentrale Hornhautdicke, gemessen mit einem Ultraschallpachymeter, beträgt durchschnittlich 544 µm. Diese Angabe stammt aus der Metaanalyse von Doughty und Zaman (2000), die für die Ermittlung dieses Dickenwertes 80 Studien eingeschlossen haben. Innerhalb der optischen Messmethoden gibt es deutliche Unterschiede zwischen den

ermittelten Hornhautdicken. Rüfer et al. (2007) untersuchten 390 Probanden (777 Augen) und ermittelten mit der Orbscan-Pachymetrie eine durchschnittliche Hornhautdicke von 595 µm. Mit der Anwendung des Korrekturfaktors, der die Vergleichbarkeit zur Ultraschallpachymetrie ermöglichen soll, beträgt diese mittlere Hornhautdicke 547 µm. Wirbelauer et al. (2002) untersuchten 108 Augen von 108 Probanden und ermittelten mit der Laser-Interferenz-Pachymetrie (OCT) eine durchschnittliche zentrale Hornhautdicke von 541 µm. Diese Beispiele zeigen, dass doch deutliche Unterschiede zwischen den Messmethoden bestehen. Wie vergleichbar sind die Messergebnisse der Pachymeter? Kann man die Geräte bei Verlaufskontrollen im Austausch verwenden? Wie oft sollte man bei einem Patienten die zentrale Hornhautdicke bestimmen? Wie hoch ist die Reproduzierbarkeit dieser Geräte? Die folgende Studie soll einen Teil dieser Fragen beantworten. Im Rahmen einer prospektiven wissenschaftlichen Studie wurde unter klinischen Bedingungen ein Ultraschallpachymeter mit einem Laser-Interferenz-Pachymeter verglichen. Bei dem Vergleich zwischen Bio&Pachymeter Tomey AL 2000 und OLCR-Pachymeter Haag-Streit sollte vor allem die Reliabilität der Geräte analysiert werden.

1.2. Anatomie und Physiologie der Hornhaut

Die Hornhaut (Cornea) ist eine transparente und stabile Struktur und bildet den vorderen Teil der äußeren Augenhaut.

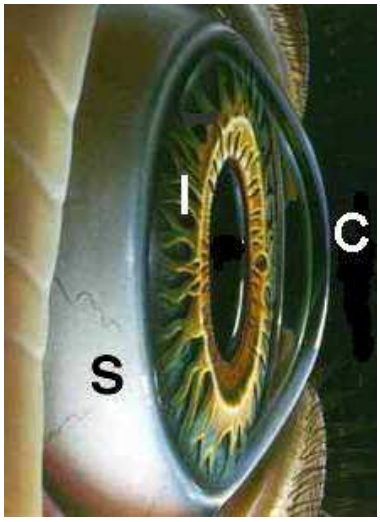


Abb.1. Anatomische Beziehung von Cornea (C) und Sklera (S), die die äußere Augenhaut bilden, Abb. aus der Zyklusvorlesung "Sinnesphysiologie - vom Ionenkanal zum Verhalten" von Stephan Frings, Uni Heidelberg http://www.sinnesphysiologie.de/hvsinne/auge/corn.htm

Von vorn erscheint die Form der Cornea quer oval mit einem horizontalen Durchmesser von 11 mm und einem vertikalen von 10,5 mm, von innen oder hinten betrachtet ist sie kreisrund. Die Hornhaut ist an ihrer Hinterfläche stärker gekrümmt (Krümmungsradius ca. -6,7 mm) als an ihrer Vorderfläche (Krümmungsradius ca. 7,9 mm) dadurch entsteht eine Verdickung zum Rand hin. Weiterhin ist die Hornhaut in ihrem optischen Zentrum stärker gekrümmt als in der Peripherie. Die in der Literatur angegebenen Werte für die Hornhautdicke variieren je nach Messmethode, im Zentrum ist sie ca. 550 µm dick, in der Peripherie nimmt ihre Dicke auf ca. 750 µm zu. Die periphere Hornhaut ist zudem asymmetrisch. Rüfer et al. (2007a) berichten, dass die größten Werte für die periphere Hornhautdicke nasal und superior sind. Die Cornea ist gefäßfrei, durchsichtig und mit 43 dpt Brechkraft trägt sie den Hauptteil zur Gesamtbrechkraft des Auges (58 dpt) bei. Die Brechzahl (n) orientiert sich an der des Hornhautstromas, da dieses den Hauptanteil der Hornhautdicke bildet. Sie beträgt n=1,377 und bestimmt die Brechkraft der Cornea. Diese beträgt an ihrer Vorderfläche ca. 48 dpt und an ihrer Rückfläche ca. -6 dpt.

Die Hornhaut besteht aus 5 Schichten, dem Epithel (mit Basalmembran), der Bowman' Membran, dem Hornhautstroma, der Descemet' Membran und dem Endothel.

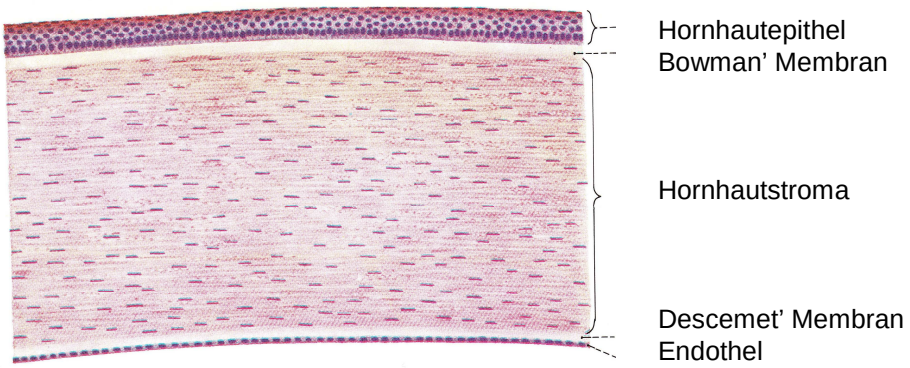


Abb.2. Die Cornea bei 80facher Vergrößerung, Färbung HE, aus Sobotta/Hammersen (1985), Histologie – Farbatlas der Mikroskopischen Anatomie, 3.Auflage, Urban & Schwarzenberg, S.219

Auf dem Epithel befindet sich der Tränenfilm. Dieser ist aufgebaut aus Fettschicht, wässriger Phase und Muzinschicht. Der Tränenfilm wirkt antibakteriell, transportiert Stoffwechselprodukte sowie Sauerstoff für das Epithel, hat Gleitfunktion zwischen Epithel und Lidbindehaut und schützt die Hornhaut vor dem Austrocknen. Das optische System wird unterstützt indem feinste Hornhautunregelmäßigkeiten ausgeglichen werden. Weiterhin bildet sich auf der Hornhautoberfläche eine Wasserdampfschicht, die die Reflexion an der Grenzfläche Luft-Tränenfilm vermindert. Das Hornhautepithel ist mehrschichtig und unverhornt. Es zeigt sich sehr regenerationsfreudig und kleinere Läsionen heilen rasch. Das Epithel enthält viele freie, sensible Nervenendigungen des N. trigeminus. Zahlreiche Ionenpumpen tragen zur Dehydratation sowie zum An- und Abtransport von Stoffwechselprodukten bei. Energielieferant für die Stoffwechselprozesse ist Glukose, die aus dem Kammerwasser diffundiert. Das Hornhautepithel hat eine Basalmembran und grenzt mit dieser an die Bowman-Membran, welche azellulär ist und aus Kollagenfibrillen besteht. Das darunter liegende Hornhautstroma ist die dickste Schicht der Hornhaut und besteht aus Keratozyten, Kollagenfibrillen und Proteoglykanen. Die Kollagenfasern sind so angeordnet, dass sie für eine gute Transparenz sorgen. Wird diese Ordnung

gestört, z.B. beim Hornhautödem, nimmt die Lichtdurchlässigkeit ab und es entsteht eine Trübung. Die Proteoglykane unterstützen und stabilisieren die regelmäßige Anordnung der Kollagenfibrillen und können Wasser binden. Im Verhältnis zum Kammerwasser und zur Tränenflüssigkeit ist das Stroma hyperton, wird das Epithel oder Endothel verletzt resultiert eine Quellung des Hornhautstromas und folglich entsteht wieder die oben beschriebene Trübung. Zwischen Hornhautstroma und Endothel liegt die Descemet-Membran. Sie ist die Basalmembran des Endothels und besteht aus Kollagenfibrillen. Das Endothel bildet die Grenze zum Kammerwasser. Es ist einschichtig und hauptsächlich für den konstanten Wassergehalt der Kornea zuständig. Da das Endothel durchlässiger als das Epithel ist, erfolgt die Versorgung mit Nährstoffen hauptsächlich transendothelial. Es besteht ein konstanter Fluss mit in Wasser gelösten Substanzen, z.B. Aminosäuren und Glukose. Die Entwässerung erfolgt mittels aktiver Transportmechanismen, die Ionen transportieren, einen osmotischen Gradienten aufrecht erhalten und somit dem Stroma Wasser entziehen und ins Kammerwasser ableiten. Die Endothelzellen können sich kaum regenerieren. Es zeigt sich auch eine Abnahme der Endothelzellen im Alter (Seiler T 2000, Sachsenweger M 1994, Schiebler TH et al. 1995).

1.3. Physiologische und pathologische Veränderungen der Hornhautdicke

1.3.1. Tageszeitliche Schwankungen der Hornhautdicke

Die Hornhautdicke ist tageszeitlichen Schwankungen unterlegen. In der Nacht kann es zu einem Epithelödem und folglich zu einer Zunahme der Hornhautdicke kommen, da der Sauerstoffpartialdruck in der Tränenflüssigkeit bei geschlossenen Augen geringer ist. Unter diesen hypoxischen Bedingungen, wie sie beispielsweise auch bei Kontaktlinsenträgern auftreten, sammeln sich anaerobe Stoffwechselprodukte wie Laktat und verursachen das Epithelödem (Seiler T 2000). Kida et al. (2006) stellten nachts signifikant höhere Hornhautdickenwerte fest als tagsüber. Die Schwankungen der Hornhautdicke (maximale Hornhautdicke-minimale Hornhautdicke) betrugen 9-84 µm. Ebenso fanden Roth (1994) sowie Kiely et al. (1982) die höchsten Dickenwerte der

Hornhaut morgens, direkt nach dem Erwachen. In der damaligen Literatur wurde neben der nächtlichen Hypoxie, der fehlende Lidschlag, die eingeschränkte Bulbusmotorik sowie der relative Tränenmangel in der Nacht als Ursache für die Zunahme der Hornhautdicke diskutiert (Roth HW 1994). Die Studie von Harper et al. (1996) berichtete von höheren Schwankungen der Hornhautdicke am Tage (um 7,2%), die nächtliche Dickenzunahme betrug nur 5,2%. Gegensätzlich dazu sind die Resultate von Shah et al. (2000), die tagsüber (8-20 Uhr) keine signifikanten Änderungen der Hornhautdicke feststellten konnten.

1.3.2. Einfluss von Geschlecht, Alter und ethnologischer Herkunft auf die Hornhautdicke

Die Hornhautdicke scheint vom Geschlecht unabhängig zu sein, da in vielen Studien kein Unterschied der Hornhautdicken zwischen Männern und Frauen erkennbar war (Roth HW 1994; Lekskul M et al. 2005; Price FW Jr et al. 1999; Müller A et al. 2004; Rüfer F et al. 2007a). In der Literatur findet man allerdings auch Berichte, die unterschiedliche Hornhautdicken zwischen den Geschlechtern angaben mit sowohl höheren Dickenwerten bei Männern (Pfeiffer N et al. 2007) als auch bei Frauen (Brandt JD et al. 2001). Laut Roth (1994) sollen erst die Veränderungen in der Schwangerschaft im letzten Trimenon eine Dickenzunahme der weiblichen Hornhaut bewirken.

In der Literatur werden unterschiedliche Hornhautdicken für Menschen verschiedener ethnologischer Herkunft mitgeteilt. Hanna et al. (2004) fanden signifikant dünnere Hornhäute bei dunkelhäutigen Frauen. Die Ocular Hypertension Treatment Study Group stellte unabhängig vom Geschlecht fest, dass Afroamerikaner dünnere Hornhäute haben (Brandt JD et al. 2001). Das bestätigten auch Herndon et al. (2004), die bei dunkelhäutigen Probanden signifikant geringere Werte für die zentrale Hornhautdicke fanden.

Während eines Lebens verändert sich die Hornhaut. Säuglinge haben dickere Hornhäute als Erwachsene (Roth HW 1994; Ehlers N et al. 1976). Welchen genauen Einfluss das zunehmende Lebensalter auf die Hornhautdicke hat, wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert. In einigen Studien war im Alter eine

Abnahme der Hornhautdicke erkennbar (Lekskul M et al. 2005; Pfeiffer N et al. 2007; Brandt JD et al. 2001; Roth HW 1994). Rüfer et al. (2007a) gab sogar eine signifikante Zunahme der Hornhautdicke im Alter an. Sie begründeten die Dickenzunahme mit der sinkenden Endothelzellzahl des älteren Menschen, die zu einer vermehrten Wasseraufnahme ins Hornhautstroma führt. Andere Erhebungen fanden wiederum keine signifikante Änderung der Hornhautdicke mit zunehmendem Lebensalter (Price FW Jr et al. 1999; Hanna CL et al. 2004; Niederer RL et al. 2007). In der Metaanalyse von Doughty und Zaman (2000) wurde eine Abflachung der Hornhautperipherie im Alter diskutiert, so dass möglicherweise kein messbarer Unterschied mehr zwischen Hornhautzentrum und Peripherie existiert.

Viele Autoren sind sich aber einig, dass eine Veränderung der Hornhautarchitektur vor sich geht. Niederer et al. (2007) berichteten von einer signifikanten Abnahme der Keratozyten, Nervenfasern sowie Endothelzellen im Alter. Eine Abnahme der Endothelzelldichte stellten auch Seiler (2000) und Busted et al. (1981) fest. Das Hornhautödem entsteht allerdings erst, wenn ein bestimmter Grenzwert von mehreren hundert Zellen pro Quadratmillimeter unterschritten wird. Bis dahin kann das Endothel den Zellverlust kompensieren (Seiler T 2000; Sobottka Ventura AC et al. 2001a). Außerdem ändert sich das Hornhautepithel, es wird durchlässiger und seine Barrierefunktion nimmt ab (Chang SW, Hu FR 1993). Somit ist beim älteren Menschen ein geringerer Widerstand gegenüber Infektionen vorhanden. Die strukturellen Veränderungen können die Wundheilung nachteilig beeinflussen (Faragher RGA et al. 1997).

1.3.3. Hornhautdicke und Glaukom

Bis zum heutigen Zeitpunkt existieren in der Literatur zwei Hypothesen (Mehdizadeh A et al. 2007), die den Zusammenhang zwischen Hornhautdicke und Glaukom darstellen.

Die erste Hypothese befasst sich mit einer erhöhten äußeren Stresseinwirkung am Auge bei geringerer Hornhautdicke. Das soll häufiger zu Deformationen an der Retina und stärkerer Belastung des Nervengewebes führen. So wird das

Risiko eines Glaukomleidens erhöht (Mehdizadeh A et al. 2007). In einer Studie von Herndon et al. (2004) wurden 190 POWG Patienten untersucht. Die POWG-Patienten mit dünneren Hornhäuten hatten im Vergleich zu Patienten mit dickeren Hornhäuten häufiger schwere Glaukomschäden. Die zentrale Hornhautdicke war der beständigste Vorhersagewert für den Grad der Glaukomschädigung.

Die zweite Hypothese legt die Abhängigkeit der Applanationstonometrie (nach Goldmann) von der Hornhautdicke dar, was bedeutet, dass eine dickere Hornhaut zu falsch hohen applanatorischen Messwerten führt und eine dünnere Hornhaut zu falsch niedrigen Werten. Die Abhängigkeit der Applanationstonometrie von der Hornhautdicke wird von zahlreichen Autoren bestätigt. Burvenich et al. (2000a) untersuchten den Augeninnendruck, die Hornhautdicke und Hornhautkrümmung von myopen Patienten vor und nach LASIK. Ein signifikanter Abfall des IOD konnte nach der OP festgestellt werden sowie eine lineare Korrelation zwischen dem applanatorisch gemessenen Augeninnendruck und der Tiefe der Stromaablation. Je dünner die Hornhaut nach LASIK war, desto geringer wurde auch der Augeninnendruck gemessen. Weitere Studien berichten, dass Patienten mit okulärer Hypertension signifikant dickere Hornhäute als die Normalbevölkerung aufweisen (Burvenich H, de Clercq J 2000; Bechmann M et al. 2000; Sobottka Ventura AC et al. 2001b; Herman DC et al. 2001; Dave H et al. 2004; Iliev ME et al. 2007). Dickere Hornhäute führen bei der Applanationstonometrie zu falsch hohen Werten für den IOD und die Patienten werden als okuläre Hypertension diagnostiziert, obwohl möglicherweise gar kein erhöhter IOD vorliegt. Nach Nutzung der Korrekturformeln (z.B. nach Ehlers) für den IOD, fielen beispielsweise bei der Studie von Sobottka et al. (2001b) 5-6 (je nach Formel) von 12 Patienten aus der Diagnose OHT heraus, da nach der Korrektur der IOD im Normbereich lag. Patienten mit Normaldruckglaukom haben laut Studien signifikant dünnere Hornhäute (Dave H et al. 2004; Iliev ME et al. 2007 und Rüfer F et al. 2007b hier Tendenz erkennbar). Die dünnere Hornhaut könnte wieder ursächlich dafür sein, dass der Augeninnendruck applanatorisch zu niedrig gemessen wird und somit auch bei diesen Patienten die Diagnose Normaldruckglaukom nicht

zutreffend ist, da der wahre IOD doch erhöht ist. Weiterhin kann bei Patienten mit dünneren Hornhäuten eine Behandlungswürdigkeit übersehen werden und folglich steigt das Risiko, dass diese Patienten Glaukomschäden entwickeln (Mehdizadeh A et al. 2007).

Aufgrund des Einflusses der Hornhautdicke auf die Applanationstonometrie wurden Korrekturformeln für den IOD vorgeschlagen. Neuerdings sind einige Autoren gegen die Nutzung von einfachen Korrekturformeln, da sie vermuten, dass noch weitere Parameter (z.B. Rigidität der Hornhaut) Einfluss auf die Applanationstonometrie haben (Dave H et al. 2004). Aktuell wurde von Iliev et al. (2007) ein pressure to cornea index (PCI) entwickelt, der eine höhere Sensitivität und Spezifität gegenüber den korrigierten IOD-Werten mittels Korrekturformeln aufweist. Der PCI wird berechnet aus dem applanatorisch gemessenen IOD und der Hornhautdicke (IOP/ CCT^3). Ein niedriger PCI zeigt ein niedriges Risiko für druckbedingte Schäden an, ein hoher PCI ein erhöhtes Risiko.

Ein akuter Anstieg des Augeninnendrucks (z.B. bei Winkelblockglaukom) führt zum Hornhautödem, welches sich nach Senkung des IOD's mit zeitlicher Verzögerung zurückbildet (Roth HW 1994).

1.3.4. Veränderungen der Hornhautdicke bei Diabetes mellitus

Patienten mit Diabetes mellitus zeigen Veränderungen an der Hornhaut. Schon 1981 beschrieben Busted et al. dickere Hornhäute bei Diabetikern. Die Hornhautquellung scheint zeitig im Krankheitsverlauf aufzutreten und ist somit eine früh erkennbare Veränderung am diabetischen Auge (Busted N et al. 1981). Signifikant dickere Hornhäute bzw. ein Tendenz zu dickeren Hornhäuten bei Diabetikern bestätigten zahlreiche Autoren (Roth HW 1994; McNamara NA et al. 1998; Siribunkum J et al. 2001; Claramonte PJ et al. 2006; Lee JS et al. 2006). Es gibt aber auch Untersuchungen, die keinen Unterschied zwischen den Hornhautdicken von Patienten mit und ohne Diabetes mellitus feststellen konnten (Keoleian GM et al. 1992; Inoue K et al. 2002). Über strukturelle oder funktionelle Veränderungen der Hornhaut des Diabetikers bestehen grundsätzlich einheitliche Ansichten in der Literatur. McNamara et al. (1998)

fanden u.a. eine geringere Hornhautsensibilität, eine Abnahme der Endothelzelldichte (auch bei Lee JS et al. 2006; Inoue K et al. 2002) sowie eine Steigerung der Autofluoreszenz (auch bei Keoleian GM et al. 1992; McNamara NA et al. 1998). Quadrado et al. (2006) stellten Veränderungen im Hornhautepithel fest. Sie fanden eine geringere Basalzelldichte. Weiterhin scheint die Krankheitsdauer einen Einfluss auf die strukturellen Veränderungen zu haben. Lee et al. (2006) sowie Siribunkum et al. (2001) stellten signifikant mehr Zellpolymorphismen des Endothels bei langjährigen Diabetikern fest ebenso lag eine signifikante Korrelation zwischen der Hornhautdicke und der Dauer des Diabetes vor. Durch die Hyperglykämie schwankt beim Diabetiker häufig die Refraktion (Sonmez B et al. 2005). Neben Veränderungen der Hornhautdicke ist dafür der Quellungszustand der Augenlinse ursächlich.

Bei hypoxischem Stress schwillt die Hornhaut des Diabetikers nicht so stark wie im gesunden Auge. Weiterhin dauert die Erholung der Hornhaut also das Abschwellen länger (McNamara NA et al. 1998). Herse (1990) führte Versuche an Kaninchen mit Diabetes durch und erklärte die geringere Schwellung bei Hypoxie mit einem möglicherweise reduzierten epithelialen Stoffwechsel bei Diabetes. Dieser reduzierte Stoffwechsel führt unter hypoxischen Bedingungen zu einer geringeren Produktion von Laktat und daraus resultiert eine geringere Schwellung. Die schlechtere Erholungsrate nach hypoxischem Stress wird mit einer reduzierten Pumpfunktion des Endothels erklärt, da im Hornhautendothel der Kaninchen mit Diabetes die Aktivität der Na^+/K^+-ATPase vermindert war (Herse PR 1990). McNamara et al. (1998) stellten sogar einen Unterschied der Hornhautschwellung bei Hypoxie zwischen Diabetikern mit normalen und erhöhten Blutglukosespiegeln fest, daraus schlussfolgerten sie einen direkten Einfluss der Hyperglykämie auf die Mechanismen, die die Hydratation der Kornea beeinflussen (McNamara NA et al. 1998). Aldose-Reduktase-Inhibitoren haben möglicherweise einen positiven Einfluss auf die Hornhautveränderungen des Diabetikers. In der Studie von Nakahara et al. (2005) verbesserte sich die Barrierefunktion des Epithels (Nakahara M et al. 2005).

1.3.5. Weitere Einflussfaktoren und Pathologien, die mit einer Veränderung der Hornhautdicke assoziiert sind

Durch das Tragen von Kontaktlinsen entsteht eine Minderversorgung des Epithels mit Sauerstoff, daraus kann ein Epithelödem resultieren. Durch die Hypoxie entsteht vermehrt Laktat, was zu einer Ansäuerung führt und den Stoffwechsel des Epithels nachteilig beeinflusst. Folgen können eine Epithelverdünnung sowie eine Erosio corneae sein (Seiler T 2000). Bei harten Kontaktlinsen kann es durch den chronischen Druck zu einer Abnahme der Hornhautdicke kommen (Roth HW 1994). Das Tragen von Kontaktlinsen kann auch zu Symptomen des trockenen Auges führen (Doughty MJ et al. 1997). Ein damit verbundener vorübergehender Tränenmangel resultiert in einer Entquellung, also einem Abflachen der Hornhaut, wohingegen ein exzessiver Tränenmangel ein Hornhautödem verursacht (Roth HW 1994).
Hornhautchirurgische Eingriffe und intraokulare Operationen (z.B. Katarakt-OP) führen postoperativ zu einem Epithelödem, welches sich mit zunehmender Zeit regeneriert. Langzeitfolge solcher Operationen ist eine signifikante Abnahme der Endothelzelldichte (Sobottka Ventura AC et al. 2001a; Seiler T 2000).
Krankheitsbilder, bei denen sich die Hornhautdicke verändert, sind beispielsweise der Keratokonus, wo es zu einer zentralen Hornhautverdünnung kommt oder die Fuchsschen Dystrophie, die zu einem Hornhautödem führt (Doughty MJ, Zaman ML 2000). Verletzungen mit Beteiligung der Bowman-Membran, UV-Licht sowie sinkender Sauerstoffpartialdruck führen weiterhin zu einem Hornhautödem (Roth HW 1994).

1.4. Bedeutung der Pachymetrie

Da die Hornhautdicke eine große natürliche Variationsbreite aufweist, ist die alleinige Pachymetrie als spezifisches diagnostisches Verfahren ungeeignet (Doughty MJ, Zaman ML 2000). In der Metaanalyse von Doughty und Zaman (2000) wurden Veränderungen der Hornhautdicke, die von dieser natürlichen Schwankungsbreite abwichen, nur bei der Fuchs'schen Dystrophie, beim Keratokonus oder bei postoperativen Schwellungen nach

hornhautchirurgischen Eingriffen beobachtet. Die Veränderungen beim Diabetes oder durch das regelmäßige Tragen von Kontaktlinsen änderten die Hornhautdicke nicht in erheblichem Maße, dass sie die Pachymetrie als diagnostisches Monitoring rechtfertigen würden. Doughty und Zaman (2000) fanden aber eine signifikante Korrelation von Hornhautdicke und applanatorisch ermitteltem Augeninnendruck. Im Zusammenhang mit der Glaukomdiagnostik stellt die Pachymetrie eine notwendige Untersuchungsmethode dar, um den Korrekturbedarf für die Applanationstonometrie zu ermitteln. Sobottka Ventura et al. (2001a) diskutierten, dass präzise Messungen der Hornhautdicke bei Patienten mit grenzwertiger Endothelzelldichte hilfreich seien, um die Endothelfunktion abzuschätzen und eine Dekompensation (Hornhautödem) rechtzeitig feststellen zu können.

Bedeutend ist die Pachymetrie für die refraktive Chirurgie. Sie dient zur präoperativen Diagnostik und OP-Planung. Mit der kontaktfreien Laser-Interferenz-Pachymetrie können auch intraoperativ kontinuierlich Hornhautdicken gemessen werden (Genth U et al. 2002; Böhnke M et al. 2001). Genth et al. (2002) begründeten die Notwendigkeit der intraoperativen Kontrolle während LASIK mit der fehlenden Korrelation der Flap-Dicke mit präoperativen Daten (wie z.B. Hornhautdicke und Refraktion). Die Flap-Dicke könnte präoperativ nicht genau vorhergesagt werden und so sollten intraoperativ Flap-Dicke und die restliche Stromadicke mittels OLCR-Pachymetrie überprüft werden. So können möglicherweise bessere operative Ergebnisse erzielt und Komplikationen wie z.B. die Hornhautektasie verhindert werden. Einen weiteren Stellenwert hat die Pachymetrie beim Patientenmonitoring nach Keratoplastik (Tost F et al.; Gaujoux T et al. 2007).

1.5. Messverfahren der Hornhautdicke

1.5.1. Ultraschallverfahren

1.5.1.1. Ultraschallpachymetrie

Die Ultraschallpachymetrie wird in der Literatur oft als Goldstandard bezeichnet und gilt in Vergleichsstudien als Referenzmethode. Sie benötigt direkten Hornhautkontakt und die Messsonde wird senkrecht auf die anästhesierte Hornhaut aufgesetzt. Es handelt sich um ein Impuls-Echo-Verfahren. Der Ultraschallimpuls wird vom Schallkopf ausgesendet und an einer akustischen Grenzfläche als Echo zurückgeworfen. Die Bestimmung der Hornhautdicke erfolgt gewöhnlich im A-mode-Verfahren. Im A-mode-Verfahren (A=amplitude) sind die Intensität der Echos (Amplitudenhöhe) sowie der zeitliche Verlauf der Echos erkennbar. Der zeitliche Verlauf beschreibt die Laufzeit der Schallwellen und die Tiefenlage der reflektierten Strukturen (siehe Abb. 3).

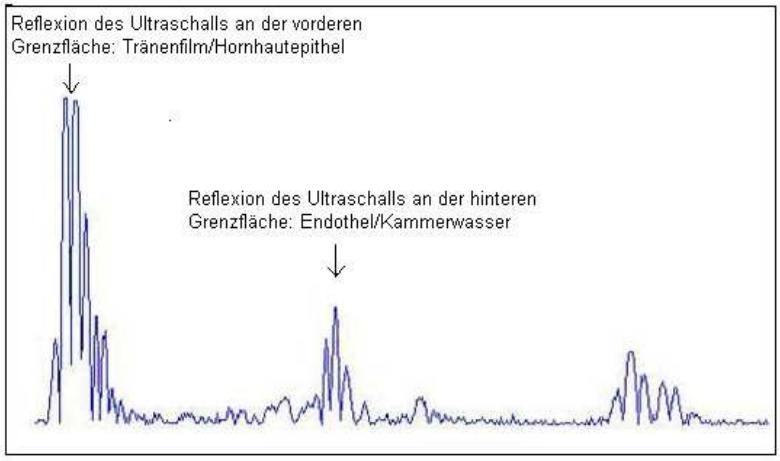


Abb.3. Darstellung des A-mode bei der Ultraschallpachymetrie, das Pachymeter Palm Scan P2000 zeigt die Wellenformen der reflektierten Echos auf dem Display an, Abb. modifiziert nach http://www.starop.com/CornealWaveformDisplay.htm

Bei der Hornhautpachymetrie wird mit einem Frequenzbereich ab 20 MHz gearbeitet. Die Schallgeschwindigkeit für die Hornhaut beträgt 1639 m/s (Tost F et al.). Aus dem zeitlichen Abstand der Echos von Hornhautvorderfläche und Rückfläche wird mithilfe der kornealen Schallgeschwindigkeit die Hornhautdicke berechnet.

Die Ultraschallpachymetrie ist eines der am besten untersuchten Verfahren zur Messung der Hornhautdicke. Daher sind zahlreiche Fehlerquellen bekannt, die in Tab.1 zusammengefasst sind.

Tab.1. Fehlerquellen bei der Ultraschallpachymetrie

Fehlerquelle	Literatur
Temperaturanfälligkeit	Roth HW (1994)
Anpressdruck, (niedriger Messwert durch Eindrücken von Gewebe sowie durch Verdrängung des Tränenfilms)	Roth HW (1994) Barkana Y et al. (2005) Genth U et al. (2002)
Verkippung der Messsonde, diese muss senkrecht zur Hornhautoberfläche aufgesetzt werden	Schmidt E et al. (2006) Gillis A, Zeyen T (2004) Barkana Y et al. (2005)
fehlende Zentrierung (Messung der Peripherie)	Schmidt E et al. (2006) Barkana Y et al. (2005) Gillis A, Zeyen T (2004)
Unsicherheit über die korneale Ultraschallgeschwindigkeit führt zu einem systematischen Fehler bei der Berechnung der Hornhautdicke, unterschiedliche Hersteller gehen von verschiedenen Schallgeschwindigkeiten der Hornhaut aus	Wälti R et al. (1998) Much MM, Haigis W (2006), gilt ebenso für die UBM Urbak SF (1999)
bei Veränderungen der Hornhaut, bspw. beim Hornhautödem ändert sich möglicherweise die Schallgeschwindigkeit	Bechmann M et al. beobachten beim Hornhautödem einen größer werdenden Unterschied zwischen optischer (OCT) und Ultraschallpachymetrie (Bechmann M et al. 2001)
möglicher Einfluss anästhesierender Augentropfen	Herse P, Siu A (1992) beobachten eine Zunahme der Hornhautdicke
Flüssigkeitsansammlungen auf der Hornhaut	Schmidt E et al. (2006)

Einen Vorteil bietet die Ultraschallpachymetrie bei getrübten Hornhäuten, da die Messung dadurch nicht beeinflusst wird (Rüfer F et al. 2007a). Nachteile ergeben sich aus der Kontaktmethode, da die Möglichkeit besteht Infektionen zu übertragen (Rüfer F et al. 2007a; Barkana Y et al. 2005; Wirbelauer C et al. 2002) sowie oberflächliche Hornhautläsionen zu verursachen (Rüfer F et al. 2007a; Wirbelauer C et al. 2002).

Miglior et al. (2004) beobachten eine gute intraindividuelle und interindividuelle Wiederholbarkeit bei erfahrenen Untersuchern. Es wurde darauf hingewiesen, dass bei Wiederholungsmessungen eines Untersuchers in 11,3 % der Fälle Abweichungen über 15 µm vorkamen. Haben unterschiedliche Untersucher die

Hornhautdicke eines Patienten gemessen verdoppelten sich diese Fälle. Das kann zu falschen Korrekturen des IOD führen (Miglior S et al. 2004).

Tab.2. Messung der Hornhautdicke mittels Ultraschallpachymetrie, Ergebnisse aus Studien

Autor (Jahr)	Anzahl der Probanden/ untersuchte Augen	Gerät	mittlere zentrale Hornhautdicke ± SD	Reliabilität
Doughty MJ; Zaman ML (2000)	Meta-analyse 80 Studien einge-schlossen	Ultraschall-pachymeter	544 ± 34 µm (gemittelt aus den Ergebnissen der 80 Studien)	keine Angabe
Jonuscheit S, Doughty MJ (2007)	24/24 gesunde Augen	Echopach Pachymeter 3M instrument (Phako-systems)	522 ± 31 µm	mittlere SD ≈ 4,3 µm (berechnet aus CV: 0,82%)
Miglior S et al. (2004)	51/51 davon 16 Pat.mit OHT, 4 POWG, 31 gesunde	Altair Ultraschall-pachymeter (Optikon 2000)	Untersucher 1 569,43 ± 35,39 µm Untersucher 2 569,54 ± 34,50 µm Untersucher 3 565,20 ± 35,41 µm	- signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchern - mittlerer ICC (innerhalb der Untersucher): 0,966 - mittlerer ICC (zwischen den Untersuchern): 0,935
Tam ES, Rootman DS (2003)	31/62 gesunde Augen	Ultraschall-Pachymeter	550 µm (CI: 545-556 µm)	mittlere SD: 4,14 µm
Wong AC et al. (2002)	39/74 gesunde Augen	Ultraschall-Pachymeter DGH-1000 (DGH Technology)	555,11 ± 35,30 µm	mittlere SD: 4,4 µm (berechnet aus je 10 Messungen in 10 Augen)

1.5.1.2. Ultraschallbiomikroskopie

Die Ultraschallbiomikroskopie ist ein B-mode-Verfahren zur Abbildung des vorderen Augenabschnitts. Beim B-mode-Verfahren (B=brightness) werden die A-Vektoren als Helligkeitswerte auf dem Bildschirm dargestellt. Den verschiedenen Echointensitäten werden Graustufen zugeordnet. Es wird mit hohen Frequenzen (50 MHz) gearbeitet, das ermöglicht ein hohes Auflösungsvermögen (50 µm, axial und seitlich). Aufgrund der hohen Frequenz beträgt die Eindringtiefe nur 5 mm. Ist eine höhere Eindringtiefe erforderlich, muss man Schallköpfe mit geringerer Frequenz verwenden, die aber wiederum eine geringere Auflösung bieten. Bei der Ultraschallbiomikroskopie wird eine

Ankopplung zum Schallkopf benötigt und sie wird deshalb mit dem Immersionsverfahren durchgeführt. Dabei wird ein flüssigkeitsgefüllter Trichter in den Bindehautsack eingesetzt.

Die Dickenmessung der Hornhaut ist laut Roters (2001) genauer als mit der üblichen Ultraschallpachymetrie. Weiterhin hat die Ultraschallbiomikroskopie den Vorteil, dass sie auch bei sehr dichten Hornhauttrübungen das vordere Augensegment darstellen kann. Dabei können neben der Hornhaut, die Iris, der Ziliarkörper sowie vordere Ader- und Netzhaut beurteilt werden. Weiterhin können die Vorderkammertiefe sowie der Kammerwinkel gemessen werden. Beeinflusst wird die Ultraschallbiomikroskopie durch Kalkeinlagerungen, die zu Schallschatten führen. Weiterhin ist ein geschulter Untersucher nötig um Aufnahmen von hoher Qualität zu machen (Roters S 2001; Tost F et al.; Konstantopoulos A et al. 2007).

Tab.3. Messung der Hornhautdicke mittels Ultraschallbiomikroskopie, Ergebnisse aus Studien

Autor (Jahr)	Anzahl der Probanden/ untersuchte Augen	Gerät	mittlere zentrale Hornhautdicke	Reliabilität
Tam ES, Rootman DS (2003)	31/62 gesunde Augen	Ultraschall-biomikroskop	555 µm (CI 550-560 µm)	mittlere SD: 3,9 µm (US zum Vgl.: mittlere SD: 4,14 µm)
Urbak SF (1999)	46/46	Ultraschall-biomikroskop (Humphrey, Modell 840, 50 MHz)	533 µm	keine Angabe

1.5.2. Optische Pachymetrie

Das Funktionsprinzip der optischen Methoden zur Messung der Hornhautdicke basiert auf der Reflexion von Licht an optischen Grenzflächen, also zwischen Medien mit unterschiedlichen Brechungsindices. Es gibt zahlreiche Messgeräte, die Daten zur Hornhaut oder sogar zum gesamten vorderen Augenabschnitt einschließlich der Linse ermitteln.

1.5.2.1. Orbscan (Slit Scanning Pachymetrie)

Orbscan *(Slit Scanning Pachymetrie)* ist ein computergestütztes 3-D-Spaltlampenuntersuchungsverfahren. Die Orbscan Pachymetrie ist kontaktfrei und weitgehend untersucherunabhängig. Auf dem Computerbildschirm ist die zu untersuchende Hornhaut sichtbar und mithilfe der Spaltlampe wird die korrekte Ausrichtung für den Messvorgang vorgenommen. Eine Kamera bewegt sich horizontal zur Hornhaut und macht Spaltbilder vom vorderen Augenabschnitt. Dabei wird eine schnelle Folge von senkrechten Lichtspalten auf die Hornhaut projiziert und daraus werden Höhenkarten der Hornhautvorderfläche und Rückfläche erstellt. Eine integrierte Placidoscheibe dient der Ermittlung von Daten zur Hornhautkrümmung. Weiterhin werden topografische Daten der Hinterfläche der Kornea, der Krümmungsradius, die Vorderkammertiefe, der Hornhautdurchmessers sowie der Pupillendurchmesser ermittelt. Die präzise Einteilung der Datenpunkte ermöglicht die Bestimmung von zentralen und peripheren Hornhautdicken.

Es gibt einen akustischen Korrekturfaktor für die Umrechnung der Orbscan Werte, sodass sie mit der Ultraschallpachymetrie vergleichbar werden. Ohne diesen Umrechnungsfaktor sind die ermittelten Hornhautdicken mit Orbscan systematisch höher (Rüfer F et al. 2007a; Rüfer F et al. 2007b; Dave H et al. 2004; Buehl W et al. 2006; Fam HB et al. 2005). In einigen Studien bleiben trotz der Verwendung des Korrekturfaktors deutliche Unterschiede zwischen den gemessenen Hornhautdicken, die mit Orbscan und mit Ultraschall ermittelt wurden, bestehen (Lackner B et al. 2005; Jonuscheit S, Doughty MJ 2007).

Die Messmethoden erzielen demzufolge keine gleichwertigen Ergebnisse und sind nicht untereinander austauschbar (Jonuscheit S, Doughty MJ 2007). Die Orbscan-Pachymetrie liefert zentral eine bessere Wiederholbarkeit als in der Peripherie. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass in der Peripherie weniger Datenpunkte erfasst werden (Fam HB et al. 2005; Jonuscheit S, Doughty MJ 2007). Die Wiederholbarkeit der zentralen Messwerte für die Hornhautdicke ist mit der Ultraschallpachymetrie vergleichbar (Jonuscheit S, Doughty MJ 2007).

Tab.4. Messung der Hornhautdicke mittels Orbscan, Ergebnisse aus Studien

Autor (Jahr)	Anzahl der Probanden/ untersuchte Augen	Gerät	mittlere zentrale Hornhautdicke ± SD	Reliabilität
Fam HB et al. (2005)	20/20 gesunde Augen	Orbscan II topo-graphy system (version 3,0d)	zentrale Hornhautdicke: 543,0 µm (mit akustischem Korrekturfaktor, ohne K. nicht angegeben)	mittlere SD: 3,62 µm CV: 0,67%
Jonuscheit S, Doughty MJ (2007)	24/24 gesunde Augen	Orbscan II	Orbscan central zone: 578 ± 37 µm mit Korrekturfaktor (x 0,92): (532 ± 34 µm)	mittlere SD: 5 µm (kein signifikanter Unterschied in der Wiederholbarkeit im Vgl. zur US-Pachymetrie)
Rüfer F et al. (2007a)	390/777 gesunde Augen	Orbscan II (Bausch & Lomb)	595 ± 41 µm mit Korrekturfaktor (x 0,92): (547 ± 38 µm)	zwei Messungen innerhalb von 10 min, kein signifikanter Unterschied
Wong AC et al. (2002)	39/74 gesunde Augen	Orbscan vers 3.10.31 (Orbtek Inc)	555,96 ± 32,41 µm (mit akustischem Korrekturfaktor, ohne K. nicht angegeben)	mittlere SD: 4,33 µm (berechnet aus je 10 Messungen in 10 Augen) (US zum Vgl.: mittlere SD:4,4 µm)

1.5.2.2. Pentacam-Scheimpflug Kamerasystem

Die Pentacam-Scheimpflug Kamera bedient sich des Scheimpflugprinzips zur optischen Abbildung des vorderen Augenabschnitts. Das Prinzip stammt aus der Photographie und beschreibt folgendes: Wenn sich der abzubildende Gegenstand nicht parallel zur Filmebene befindet, kann durch Kippung der Filmebene in der Kamera eine unverzerrte und scharfe Abbildung möglich gemacht werden. Die Pentacam-Scheimpflug Kamera ist auch ein kontaktfreies, computergestütztes Verfahren und weitgehend unabhängig vom Untersucher (da eine automatisierte Messung beginnt, sobald die Hornhaut des Patienten richtig positioniert ist). Eine Aufnahme dauert 2 Sekunden, in dieser Zeit macht die rotierende Scheimpflugkamera bis zu 50 Spaltbilder des vorderen Augenabschnitts. Der Computer berechnet daraus ein 3D-Modell und man erhält Informationen zur Topographie von Hornhautvorder- und Rückfläche, zentraler und peripherer Hornhautdicke, Krümmungsradius, Vorderkammertiefe, Hornhautdurchmesser sowie Pupillendurchmesser. Weiterhin kann die

Linsendicke und die Dichte von Linsentrübungen (Densitometrie) gemessen werden (O'Donnell C, Maldonado-Codina C 2005; Barkana Y et al. 2005; Rüfer F et al. 2005; Konstantopoulos A et al. 2007; http://www.uni-augenklinik.uni-bonn.de/deutsch/diameth-explain/scheimpflug.htm).

Lackner et al. (2005) und O´Donnel et al. (2005) haben mit der Pentacam geringere Hornhautdicken als mit der Ultraschallpachymetrie gemessen. Bei Wiederholungsmessungen, die von einem Untersucher durchgeführt wurden, war die Ultraschallpachymetrie genauer (O'Donnell C, Maldonado-Codina C 2005; Lackner B et al. 2005). Unabhängiger vom Untersucher sei hingegen die Pentacam, sie erreichte in der Studie von Lackner et al. (2005) eine geringere interindividuelle Variabilität. Khoramnia et al. (2007) beobachteten eine Abnahme der Wiederholbarkeit in der Peripherie.

Tab.5. Messung der Hornhautdicke mittels Pentacam-Scheimpflug Kamera, Ergebnisse aus Studien

Autor (Jahr)	Anzahl der Probanden/ untersuchte Augen	Gerät	mittlere zentrale Hornhautdicke ± SD	Reliabilität
Khoramnia R et al. (2007)	76/76 gesunde Augen	OCULUS Pentacam	539,62 ± 31,87 µm	mittlere SD: 4,33 µm mittlere SD der Peripherie: 8,31 µm
Lackner B et al. (2005)	30/30 gesunde Augen	OCULUS Pentacam	542 ± 29,3 µm	SD der Differenzen zwischen den Messungen: 6,1 µm 95%-LoA: (-11,0 - 13,0) (US: 3,6 µm, (-6,7 - 7,3)) SD der Differenzen zwischen den Untersuchern: 3,0 µm 95%-LoA: (-6,0 - 5,8) (US: 9,9 µm, (-17,0 - 22,0))
O'Donnell C, Maldonado-Codina C (2005)	21/21 gesunde Augen	OCULUS Pentacam	528 ± 45 µm	95%-LoA Pentacam (-24,1 - 21,1) 95%-LoA US (-18,3 - 17,7)
Rüfer F et al. (2005)	182/364 gesunde Augen	OCULUS Pentacam	534 ± 36 µm	keine Angabe

1.5.2.3. Spekulare Mikroskopie

Das Spekularmikroskop wird vor allem für die Beurteilung des Endothels genutzt. Weiterhin können zentrale und periphere Hornhautdicken ermittelt werden. Ein schmaler Lichtstrahl wird auf die Hornhaut projiziert und das reflektierte Licht wird in der Linse des Objektivs gesammelt. Auf der Bildebene des Mikroskops entsteht ein Abbild des fokussierten Hornhautareals. Dabei werden 4 Schichten sichtbar. Die erste helle Schicht entsteht aus der Reflexion des Lichtes beim Übergang von der Linse des Objektivs zum Epithel. Die folgende Schicht resultiert aus der Lichtstreuung im Stroma. Diese erscheint bei transparenten Hornhäuten dunkel, bei einem Hornhautödem erhöht sich die Lichtstreuung und diese Schicht wird heller. Die dritte Schicht entsteht bei Reflexion des Lichtes an der Grenzfläche zwischen Endothel und Kammerwasser. Die vierte Schicht ist wieder dunkel, aufgrund von geringer Lichtstreuung im Kammerwasser. Man kann den Einfallswinkel des projizierten Lichtstrahles variieren, ein breiterer Spalt erlaubt mehr Einblick in die Hornhautschichten, ist aber mit erhöhter Unschärfe verbunden. Die Ermittlung der Hornhautdicke erfolgt aus dem Abstand der Reflexionen der Grenzflächen von Objektiv/Epithel sowie Endothel/Kammerwasser.

Es existieren Kontaktmikroskope sowie kontaktfreie. Kontaktmikroskope ermöglichen eine höhere Auflösung und Vergrößerung. Weiterhin gibt es automatisierte Verfahren, die die Messung unabhängiger vom Untersucher machen. Eine Weiterentwicklung stellt die konfokale Mikroskopie dar (Clinical Specular Microscopy von Ronald A. Laing, Ph.D. unter http://www.bio-optics.com/articles/01/index.htm; Bovelle R et al. 1999; Módis L Jr et al. 2001).

Módis et al. (2001) verglichen die kontaktfreie Spekularmikroskopie sowie die Kontaktmethode mit der Ultraschallpachymetrie und der Orbscan-Pachymetrie. Alle Methoden haben signifikant unterschiedliche Hornhautdicken gemessen. Sie schlussfolgerten daraus, dass diese Pachymeter keine vergleichbaren Messergebnisse liefern. Bovelle et al. (1999) stellten auch signifikant geringere Hornhautdicken mittels kontaktfreier Spekularmikroskopie im Vergleich zur Ultraschallpachymetrie fest. Módis et al. (2001) schlugen demzufolge Korrekturfaktoren vor, um eine Vergleichbarkeit zwischen den Methoden zu

ermöglichen. Die Wiederholbarkeit der spekularen Mikroskopie ist im Vergleich zur Ultraschallpachymetrie geringer (Tam ES, Rootman DS 2003).

Tab.6. Messung der Hornhautdicke mittels spekularer Mikroskopie, Ergebnisse aus Studien

Autor (Jahr)	Anzahl der Probanden/ untersuchte Augen	Gerät	mittlere zentrale Hornhautdicke ± SD	Reliabilität
Módis L Jr et al. (2001)	34/34 gesunde Augen	kontaktfreies Spekular-mikroskop (Topcon SP-2000P)	547 ± 49 µm	keine Angabe
Módis L Jr et al. (2001)	34/34 gesunde Augen	spekulares Kontaktmikroskop (EM-1000)	640 ± 43 µm	keine Angabe
Ogbuehi KC, Almubrad TM (2005)	70/70 gesunde Augen	Topcon SP-2000P (kontaktfrei)	Untersucher 1 522 ± 36 µm Untersucher 2 524 ± 36 µm	intraindividuelle Variabilität: Untersucher 1: 95%-LoA (-15 - 17 µm) Untersucher 2: 95%-LoA (-18 - 18 µm) interindividuelle Variabilität: (zw. Untersucher 1 und 2) 95%-LoA (-16 - 16 µm)
Tam ES, Rootman DS (2003)	31/62 gesunde Augen	Spekular-mikroskop	572 µm (CI:566-578 µm)	mittlere SD: 7,82 µm (US zum Vgl.: mittlere SD: 4,14 µm)

1.5.2.4. Konfokale Mikroskopie

Bei der konfokalen Mikroskopie ist es ebenso möglich neben der Messung der Hornhautdicke die verschiedenen Schichten der Hornhaut sowie deren Zelldichten zu beurteilen. Dabei hat die anästhesierte Hornhaut direkten Kontakt zur Linse des Objektivs. Ein Immersionsgel muss zur optischen Kopplung von Hornhaut und Mikroskop eingebracht werden. Bei der konfokalen Mikroskopie bewegt sich die Brennebene mit konstanter Geschwindigkeit durch die Schichten der Hornhaut. In festgelegten Abständen (bspw. beim ConfoScan 4 alle 5 µm bzw. 25 Bilder/sek.) werden Videoaufnahmen gemacht und gespeichert. Eine vollständige Messung enthält zwei Durchgänge, die Hornhautdicke ist ein Mittelwert aus diesen. Die Hornhautdicke ergibt sich aus der Differenz der Positionen von Epithel und Endothel, die Oberflächen von Epithel und Endothel erscheinen als sehr helle Bilder. Um die Tiefe der

sichtbaren Strukturen (z.B. des Endothels) bestimmen zu können, ist es wichtig den genauen Abstand von Brennebene und Vorderfläche der Linse (am Objektiv des Mikroskops) zu wissen. Da laut Mc Laren die Herstellerangaben ungenau sein könnten, sollte man an Standards mit bekannter Dicke (z.B. Kontaktlinsen) diese Kalibrierung überprüfen (McLaren JW et al. 2007; McLaren et al. 2004; Quadrado MJ et al. 2006).

Die Messung nimmt relativ viel Zeit in Anspruch, so haben Bewegungen des Auges einen großen Einfluss auf die gemessene Hornhautdicke. Im Vergleich zur Ultraschallpachymetrie sind Präzision und Wiederholbarkeit geringer. Weiterhin messen die konfokalen Mikroskope geringere Hornhautdicken als Ultraschallpachymeter (McLaren JW et al. 2007; McLaren et al. 2004).

Tab.7. Messung der Hornhautdicke mittels konfokaler Mikroskopie, Ergebnisse aus Studien

Autor (Jahr)	Anzahl der Probanden/ untersuchte Augen	Gerät	mittlere zentrale Hornhautdicke ± SD	Reliabilität
McLaren JW et al. (2007)	15/30 gesunde Augen	ConfoScan 4 mit z-ring Adapter	529 ± 35 µm (Messung 1) 530 ± 37 µm (Messung 2)	als SD der Differenzen zwischen Messung 1 und 2 angegeben: 20 µm
McLaren JW et al. (2007)	15/30 gesunde Augen	Tandem Scanning	531 ± 30 µm (Messung 1) 529 ± 31 µm (Messung 2)	als SD der Differenzen zwischen Messung 1 und 2 angegeben: 17 µm US zum Vgl.: 4,6 µm (SD der Differenzen)

1.5.2.5. Laser-Interferenz-Pachymeter (optische Kohärenzreflektometrie, Breitbandreflektometrie)

Das Messprinzip basiert auf dem der Weißlichtinterferometrie. Es gibt vier Strahlengänge: Beleuchtungsstrahlengang, Objektstrahlengang, Referenzstrahlengang und Auswertungsstrahlengang (siehe Abb.).

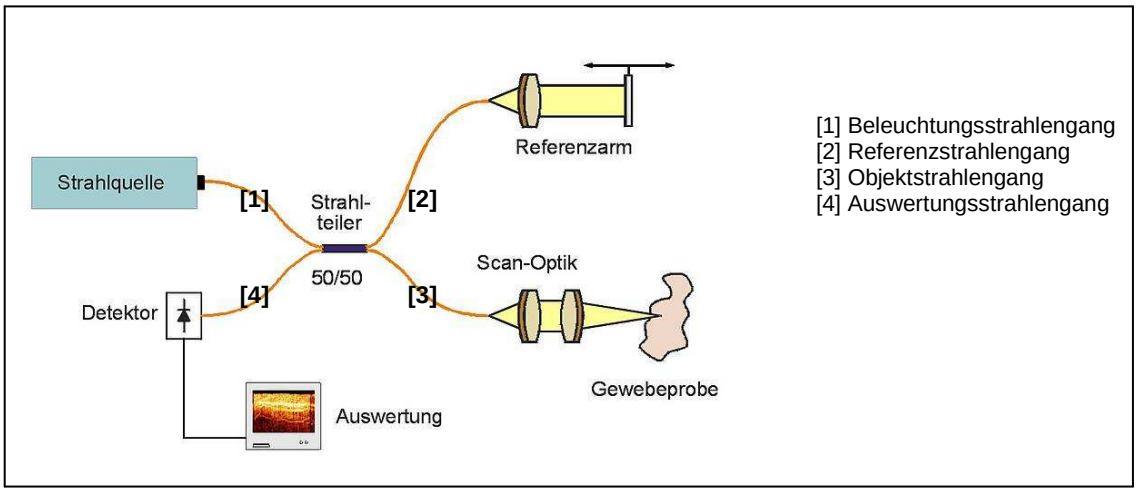


Abb.4. Die 4 Strahlengänge im Laser-Interferenz-Pachymeter, Abb. aus der Abteilung Lasermedizin & Biophonik, Laserzentrum Hannover e.V. unter http://www.lasermedizin.uni-hannover.de/index.php?id=fdoct00

Eine Superlumineszenzdiode emittiert niedrig kohärentes Licht (breiter Spektralbereich) in den Beleuchtungsstrahlengang. Dieses wird durch einen Strahlteiler in Objektstrahl und Referenzstrahl geteilt. Die Strahlung im Objektstrahlengang wird an der Hornhautvorder- und Rückfläche reflektiert und es entstehen Interferenzsignale mit dem Referenzstrahl. Sind die optischen Weglängen im Objekt,- und Referenzstrahlengang gleich groß, entsteht maximale Intensität am Photodetektor (konstruktive Interferenz). Durch gezielte Variation der Länge des Referenzstrahles kann man ihn mit dem reflektierten Licht aus verschieden tiefen Schichten der Hornhaut zur maximalen Interferenz bringen. Aus den Interferenzsignalen von Hornhautvorder- und rückfläche unter Beachtung des Brechungsindex der Hornhaut wird deren Dicke berechnet. Im Gegensatz zur Breitbandreflektometrie erlaubt die optische Kohärenztomographie neben der Messung der zentralen Hornhautdicke auch die Beurteilung des vorderen Augenabschnitts. Es können u.a. der Kammerwinkel eingesehen sowie die Vorderkammertiefe ermittelt werden (Müller-Treiber A et al. 2001; Konstantopoulos A et al. 2007; Abteilung Lasermedizin & Biophonik, Laserzentrum Hannover e.V., Forschung unter http://www.lasermedizin.uni-hannover.de/index.php?id=fdoct00)

Die Laser-Interferenz-Pachymeter bieten automatisierte Messverfahren und sind somit weitgehend unabhängig von der Erfahrung des Untersuchers. Viele

Autoren berichteten, dass Laser-Interferenz-Pachymeter im Vergleich zu Ultraschallpachymetern geringere Hornhautdicken messen (Wälti R et al. 1998; Gillis A, Zeyen T 2004; Wirbelauer C et al. 2002; Bechmann M et al. 2001; Wong AC et al. 2002). Die Zuverlässigkeit des Haag-Streit-Breitbandreflektometers wurde beispielsweise von Wälti et al. (1998) sowie Gillis und Zeyen (2004) als mittlere Standardabweichung angegeben. Diese mittlere Standardabweichung war bei den OLCR- Pachymetern geringer, das bedeutet, dass bei Wiederholungsmessungen an einem Probanden, die OLCR-Pachymetrie genauer sei. Das konnte bei OCT- Pachymetern nicht beobachtet werden.

Tab.8. Messung der Hornhautdicke mittels Laser-Interferenz-Pachymetrie, Ergebnisse aus Studien

Autor (Jahr)	Anzahl der Probanden/ untersuchte Augen	Gerät	mittlere zentrale Hornhautdicke ± SD	Reliabilität
Bechmann M et al. (2001)	36/36 gesunde Augen	OCT (Humphrey Instruments)	530 ± 32 µm	mittlere SD: 4,9 µm (US zum Vgl.: 4,96 µm)
Gillis A, Zeyen T (2004)	25/50 gesunde Augen	OLCR	560,56 µm 95% CI (560,42-560,70)	mittlere SD: 0,49 µm (US zum Vgl.: 4,71 µm)
Wälti R et al. (1998)	10/10 gesunde Augen	OLCR	534,6 µm	mittlere SD: 3,4 µm (US zum Vgl.: 8,4 µm),
Wirbelauer C et al. (2002)	108/108 (davon 16 mit patholog. veränderter Hornhaut)	OCT (Medical Laser Center and 4Optics AG)	541 ± 43 µm	mittlere SD: 5,8 µm CV: 1,08% (US zum Vgl.: mittlere SD: 4 µm, CV: 0,73%)
Wong AC et al. (2002)	39/74 gesunde Augen	OCT (Humphrey Instruments, Carl Zeiss)	523,21 ± 3,54 µm	mittlere SD: 4,91 µm (berechnet aus je 10 Messungen in 10 Augen) (US zum Vgl.: 4,4 µm)

1.5.3. Fehlerquellen bzw. Einflussfaktoren auf das Messergebnis bei optischen Methoden

Bei den optischen Methoden wurden zahlreiche Fehlerquellen beschrieben. Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht und zeigt bei welchen Pachymetern sie beobachtet wurden. Häufungen bei bestimmten Pachymetern sind nicht unbedingt mit einer größeren Fehleranfälligkeit zu verbinden, sondern eher mit der häufigeren Untersuchung und Nutzung der Geräte.

Tab.9. Fehlerquellen bei optischen Pachymetern

Fehlerquelle	Pachymeter	Literatur
Messungenauigkeit beim Hornhautödem, Hornhauttrübung, Bluterguss	Spekularmikroskop Orbscan OLCR	Bovelle R et al. (1999), Boscia F et al. (2002) Gaujoux T et al. (2007)
neu aufgetretene Grenzfläche nach lamellärer Keratoplastik kann die Präzision beeinflussen	OLCR	Gaujoux T et al. (2007)
- Unsicherheit über die korneale Brechzahl führt zu einem systematischen Fehler bei der Berechnung der Hornhautdicke - verschiedene Hersteller gehen von unterschiedlichen Brechungsindices aus	OLCR OLCR	Wälti R et al. (1998) Much MM, Haigis W (2006)
mögliche Änderung des Brechungsindex mit zunehmender Hydratation (Schwellung) der Hornhaut	OCT OLCR	Wirbelauer C et al. (2002) Böhnke M et al. (1999)
Messen des Tränenfilms bei kontaktfreien optischen Methoden	OLCR, Pentacam OLCR	Barkana Y et al. (2005) Gaujoux T et al. (2007)

Einen Vorteil bieten optische Methoden darin, dass viele von der Erfahrung des Untersuchers weniger abhängig sind, da der Messvorgang automatisiert wurde. Weiterhin ermöglichen präzise Einteilungen der Messpunkte besonders der peripheren Hornhaut (wie bei Orbscan) eine bessere Reproduzierbarkeit bei Wiederholung der Untersuchung. Kontaktfreie optische Methoden, wie zum Beispiel das OLCR-Pachymeter, haben weiterhin Bedeutung in der refraktiven Chirurgie.

1.5.4. Ursachen der unterschiedlichen Messergebnisse der Pachymeter

Die gerätespezifische Kalibrierung verhindert die allgemeine Vergleichbarkeit der Pachymeter (Rüfer F et al. 2005, Pentacam). Weiterhin existieren unterschiedliche Voraussetzungen bei Kontakt,- sowie kontaktfreien Methoden (Módis L Jr et al. 2001, Spekularmikroskop), z.B. ist die vordere Grenzfläche bei kontaktfreien Pachymetern zwischen Luft und Tränenfilm, bei Kontaktmethoden zwischen Tränenfilm und Epithel.

Außerdem gibt es unterschiedliche Abtastungsmodi, die z.B. zwischen Orbscan und Pentacam zu Unterschieden bei der gemessenen Hornhautdicken führen könnten. (Orbscan misst dickere Werte als Pentacam) Die Pentacam rotiert 180° um die optische Achse, jedes Spaltbild enthält demzufolge das Hornhautzentrum. Beim Orbscan-Verfahren bewegt sich die Kamera horizontal von einer Seite der Hornhaut zur anderen, dabei werden vom Hornhautzentrum nur wenige Spaltbilder gemacht (Lackner B et al. 2005).

Möglicherweise resultiert der Unterschied zwischen den optischen Methoden und dem Ultraschall auch an unterschiedlich lokalisierten Grenzflächen, von denen das Licht bzw. das Echo reflektiert werden. Bei der Ultraschallpachymetrie fehlen genaue Angaben zu den akustischen Impedanzen der Hornhaut sowie zur exakten histologischen Lage der Grenzflächen (Lackner B et al. 2005).

1.6. Aufgaben- und Fragestellung

Aus den bisherigen Angaben in der wissenschaftlichen Fachliteratur leitete sich die Aufgabenstellung für die durchzuführende prospektive klinische Untersuchung ab. Die Studie war ein Bestandteil eines Teletonometrieprojektes TT-MV und im Rahmen dieser Längsschnittuntersuchung sollten das Laser-Interferenz-Pachymeter Haag-Streit und das Ultraschallpachymeter Tomey AL 2000 miteinander verglichen werden. Im Verlauf eines Jahres wurden zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung, der Zwischenuntersuchung sowie der Abschlussuntersuchung die Hornhautdicken der Patienten mit beiden Pachymetern gemessen. Ziel der Untersuchung sollte der Vergleich der Geräte unter den Bedingungen einer klinischen Studie der Versorgungsforschung

sein. Insbesondere sollte die Reliabilität der Messwerte aus den verschiedenen Gerätesystemen untersucht werden. Folgende weiterführende Fragen leiten sich daraus ab.

- Messen die beiden Pachymeter vergleichbare Werte für die zentrale Hornhautdicke oder gibt es einen systematischen Unterschied?
- Wie hoch ist die Reproduzierbarkeit der Pachymeter?
- Gibt es in der vorliegenden Patientenpopulation Faktoren, die einen Einfluss auf die zentrale Hornhautdicke haben könnten?

2. Material und Methoden

In den Jahren 2005-2006 wurde an der Augenklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität eine prospektive Datenerhebung bei Glaukompatienten im Rahmen eines Teletonometrieprojektes TT-MV durchgeführt. Ziel dieses Projektes war das telemedizinische Monitoring von Patienten mit einer chronischen Augenerkrankung. Im Verlauf der Längsschnittstudie wurde bei den Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung, der Zwischenuntersuchung sowie der Abschlussuntersuchung eine ausführliche Anamnese erhoben und eine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt. Alle Untersuchungen führte ein geschulter Untersucher in der Universitätsaugenklinik durch. Zwischen Erstuntersuchung und Abschlussuntersuchung lagen im Mittel 12 (10-17) Monate. Die Patienten haben zusätzlich in der Häuslichkeit ihren Augeninnendruck selbständig mit dem dafür zugelassenen Tonometer gemessen. Alle erhobenen Parameter wurden in eine elektronische Akte übertragen und ermöglichen den behandelnden Ärzten eines Patienten, der Klinik und dem Patienten selbst Zugriff auf die entsprechenden Patientendaten. Im Rahmen der ophthalmologischen Untersuchung wurden auch Messungen der Hornhautdicke mit zwei unterschiedlichen Pachymetern durchgeführt. Die Pachymetriedaten sollten neben der Untersuchung der Geräte zur Korrektur des applanatorisch ermittelten Augeninnendruckes dienen. In die vorliegende Studie konnten die Pachymetriedaten von 86 Patienten eingeschlossen werden,

bei denen im Verlauf des Teletonometrieprojektes TT-MV drei Mal (an den o. g. Zeitpunkten: Erstuntersuchung, Zwischenuntersuchung, Abschlussuntersuchung) die zentrale Hornhautdicke, jeweils mit dem Ultraschallpachymeter sowie dem Laser-Interferenz-Pachymeter, in beiden Augen gemessen worden war.

2.1. Allgemeine Angaben zum Einschluss und Ausschluss der Patienten

Einschlusskriterien

In diese Studie wurden Patienten mit bekanntem Glaukom bzw. Glaukomverdacht eingeschlossen. Einige Patienten waren zusätzlich an einem Diabetes mellitus und bzw. oder an einer arteriellen Hypertonie erkrankt.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit komplizierenden Veränderungen der Hornhaut (z.B. Hornhautnarben), extrem herabgesetzter Sehschärfe, praktischer Erblindung oder manifester Amaurosis, Blepharospasmus, Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes (z.B. Blepharitis, Conjunctivitis, rezidivierende Erosio corneae, Keratitis, Uveitis), intraokularen Entzündungen am Auge, allergisch oder infektiös bedingten Entzündungen am vorderen Augenabschnitt, Glaukomanfall bzw. akuter Druckdekompensation, absolutem Glaukom sowie sprachlichen Verständigungsschwierigkeiten.

2.2. Verwendete Pachymeter

2.2.1. Bio & Pachymeter AL 2000 Tomey Corporation

Mit dem Bio & Pachymeter ist neben der Messung der Hornhautdicke auch die Bestimmung der axialen Augenlänge mit Messung der Vorderkammertiefe und Linsendicke möglich. Weiterhin kann die IOL power (intraokuläre Linsenstärke) berechnet werden. Für die Messung der Hornhautdicke sowie der anderen Parameter gibt es zwei unterschiedliche Messsonden. Die Pachymetriesonde arbeitet mit einer Frequenz von 20 MHz ± 10%. Der Radius der Sondenspitze beträgt 1,5 mm mit einem Winkel von 45°. Der Hersteller gibt eine Genauigkeit

von ± 5 µm an. Das Auflösungsvermögen beträgt 1 µm. Die Biometriesonde arbeitet mit 10 MHz ± 10%. Der Sondenspitzenradius ist 5 mm groß und konkav gekrümmt. Die Genauigkeit beträgt laut Hersteller ± 100 µm bei einem Auflösungsvermögen von 10 µm. Die Ultraschallsonden emittieren den Ultraschall und sind gleichzeitig Empfänger für die reflektierten Echos. Die Dicken- bzw. Längenwerte werden aus der Zeitverzögerung zwischen den reflektierten Echos und einem festgelegten Umrechnungswert für die Schallgeschwindigkeit des jeweiligen Gewebes berechnet. Die Werkseinstellung des Umrechnungswertes für die Schallgeschwindigkeit der Hornhaut beträgt 1640 m/s.

Formel: $L = V \times t/2$

L = Länge, bzw. Dicke

V = Umrechnungswert für die Schallgeschwindigkeit

t = gemessene Zeit zwischen den Echos

Die Ultraschallsonde muss senkrecht auf die anästhesierte Hornhaut aufgesetzt werden. Es gibt einen automatisierten Messvorgang, der die Messung startet, sobald die Ultraschallsonde richtig auf der Hornhaut positioniert ist. Außerdem kann auch ein manueller Messablauf gewählt werden, bei dem der Untersucher den Messvorgang selbst startet. Ein Messvorgang beinhaltet Mehrfachmessungen. Es werden üblicherweise 10 eigenständige Messwerte durch den Untersucher ermittelt. Jeder dieser zehn Einzelmesswerte entspricht ebenfalls einem geräteinternen Mittelwert. Das Ultraschallgerät macht automatisch bis zu 20 Messungen pro Wert (pro Hornhautkontakt). Diese zehn Messwerte sowie deren Mittelwert und Standardabweichung werden auf dem Bildschirm angezeigt (Operator Manual Tomey AL 2000 Biometer & Pachymeter).

2.2.2. OLCR Pachymeter Haag-Streit, Pachy 01 SL

Das OLCR-Pachymeter ermöglicht die Messung der Hornhautdicke sowie der Epitheldicke der Kornea. Weiterhin können der korrigierte IOD und die Rest-Dicke Stroma berechnet werden. Das OLCR Pachymeter ist an eine Spaltlampe

montiert. Zum Starten des Messvorganges müssen mithilfe von Bewegungen der Spaltlampe zwei sichtbare Laserstrahlen auf der Hornhaut gebündelt werden. Der Strahl muss einen senkrechten Einfallswinkel zur Hornhaut haben. Der Messvorgang startet automatisch, wenn die richtige Position erreicht ist (automatischer Modus). Weiterhin gibt es einen benutzerkontrollierten Modus. Während eines Messvorganges werden vom Gerät mehrere Scans gemacht und eine bestimmte Anzahl ausgewählt, um daraus Mittelwert und Standardabweichung zu berechnen. Die Anzahl der Scans pro Messung kann vom Benutzer variiert werden. Mittelwert und Standardabweichung werden auf dem Bildschirm angezeigt. Die Lichtquelle des Pachymeters ist eine Superleuchtdiode mit einer Wellenlänge von 1300 nm. Der Messvorgang basiert auf Interferenzerscheinungen, weitere Einzelheiten des Messprinzips sind im Unterpunkt 1.5.2.5. Laser-Interferenz-Pachymeter (S. 29-31) erklärt. Der Brechungsindex der Hornhaut wird zusammen mit den Interferenzsignalen von Hornhautvorder- und Rückfläche für die Berechnung der Hornhautdicke benötigt. Die Grundeinstellung des Herstellers für den Brechungsindex der menschlichen Hornhaut beträgt n=1,330. Das OLCR Pachymeter erreicht laut Angaben des Herstellers eine Auflösung von 0,1 µm im Bereich von 0,05 mm bis 0,9999 mm (Hornhautdicke) sowie 1 µm im Bereich von 1 mm bis 2 mm (Hornhautdicke). Die Auflösung für die Epitheldicke beträgt 0,1 µm. Die angezeigte Standardabweichung bei einem Messvorgang wird als Reproduzierbarkeit betrachtet und wird laut Hersteller bei einem Messvorgang mit ± 1,4 µm angegeben. (Gebrauchsanweisung OLCR-Spaltlampen Pachymeter, Pachy 01-SL, Pachy 01-OEM, HAAG-STREIT)

2.3. Prüfung der Geräte

Die Messgenauigkeit des OLCR-Pachymeter Haag-Streit sowie des Ultraschallpachymeter Tomey AL 2000 sind vom Hersteller überprüft worden. Desweiteren wurden beide Geräte entsprechend der gesetzlichen Regelungen und Herstellerempfehlungen regelmäßig von der Medizintechnik gewartet.

2.4. Messvorgang

Alle Untersuchungen führte ein geschulter Untersucher nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll durch. Die Hornhautdicken der Patienten wurden im Studienverlauf (ca. innerhalb eines Jahres) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung, der Zwischenuntersuchung sowie der Abschlussuntersuchung jeweils an beiden Augen mittels Ultraschall- und Laser-Interferenz-Pachymetrie ermittelt. Die Tageszeit der Untersuchungen fand dabei keine Berücksichtigung. Die OLCR-Pachymetrie erfolgte immer vor der Ultraschallpachymetrie, da die Ultraschallpachymetrie direkten Hornhautkontakt erfordert (demzufolge auch eine Hornhautanästhesie) und möglicherweise Irritationen der Hornhaut hervorruft, die Einfluss auf die kontaktfreie Laser-Interferenz-Pachymetrie haben könnten. Die OLCR-Pachymetrie wurde am sitzenden Patienten durchgeführt. Das Kinn des Patienten befand sich auf der Kinnstütze der Spaltlampe und der Untersucher forderte ihn auf, das rote Licht zu fixieren. Es wurde mit dem automatisierten Modus gearbeitet. Der Messvorgang startete, angekündigt durch einen Piepton, sobald die Spaltlampe senkrecht zur Hornhaut ausgerichtet war. Ein Messvorgang beinhaltete fünf Scans, aus denen das Programm (Software Version 1.017) drei auswählte, um Mittelwert und Standardabweichung zu berechnen. Diese wurden dann auf dem Bildschirm angezeigt. Für den Brechungsindex der Hornhaut wurde der vom Hersteller vorgeschlagene Wert n=1,330 übernommen. Der auf dem Bildschirm angezeigte Mittelwert wurde für die Auswertung verwendet.

Abb.5. Messen der Hornhautdicke mit dem OLCR-Pachymeter

Die Ultraschallpachymetrie wurde auch im Sitzen durchgeführt. Die Hornhaut des Patienten wurde mit 1 Tropfen Conjuncain-EDO (Oxybuprocain) betäubt. Nach ungefähr einer Minute begann der Untersucher mit der Messung. Er forderte den Patienten auf, geradeaus auf einen Fixationspunkt zu schauen und setzte die Messsonde vorsichtig und senkrecht auf das Hornhautzentrum auf. Es wurde mit dem automatisierten Einzelmesswertmodus gearbeitet. Das Gerät beginnt mit der Messung, sobald die Messsonde korrekt ausgerichtet ist. Der Untersucher ermittelte pro Patientenauge zehn Messwerte, indem er 10 Mal vorsichtig die Messsonde auf das Hornhautzentrum vollständig auf- und absetzte. Tonsignale kündigten dem Untersucher das Starten sowie Beenden einer erfolgreichen Messung an. Auf dem Bildschirm wurden die 10 ermittelten Einzelwerte sowie deren Mittelwert und Standardabweichung angezeigt. Diese wurden von der Software Version 1.61 automatisch berechnet. Für die Auswertung diente der angegebene Mittelwert. Für die geräteinterne Berechnung der Hornhautdicke wurde die Werkseinstellung für die korneale Schallgeschwindigkeit von 1640 m/s genutzt.

Abb.6. Messen der Hornhautdicke mit dem Ultraschallpachymeter

2.5. Durchführung der ergänzenden Untersuchung zur Reliabilität der Pachymeter

Um weitere Aussagen über die Zuverlässigkeit der Pachymeter treffen zu können, haben wir am rechten Auge eines gesunden Probanden 20 Einzelmessungen mit beiden Pachymetern durchgeführt. Die Messungen

erfolgten innerhalb von 30 Minuten. So kann man tageszeitliche Schwankungen der Hornhautdicke als Fehlerquelle ausschließen. Die Laser-Interferenz-Pachymetrie erfolgte vor der Ultraschallpachymetrie. Das OLCR-Pachymeter wurde senkrecht zur Hornhaut ausgerichtet und nacheinander wurde 20 Mal unter optische Kontrolle des Untersuchers die zentrale Hornhautdicke im automatisierten Modus gemessen. Zwischen den Messungen wurde der Proband aufgefordert zu blinzeln. Nun wurde das rechte Auge mit zwei Tropfen Proparakain-POS 0,5% (Proxymetacain) anästhesiert. Nach ungefähr einer Minute begann der Untersucher mit der Ultraschallpachymetrie. Die zentrale Hornautdicke wurde im automatisierten Einzelmesswertmodus gemessen. Die Messsonde setzte der Untersucher 10 mal senkrecht auf die zentrale Hornhaut auf. Diese 10 Messwerte (entsprechen ebenfalls Mittelwerten, siehe oben) wurden dann auf dem Bildschirm angezeigt inklusive Mittelwert und Standardabweichung. Unverzüglich erfolgte ein identischer zweiter Messvorgang. Diese 2x10 Einzelwerte für die zentrale Hornhautdicke dienten als Datengrundlage für die Auswertung. Die Geräteeinstellungen wurden zur vorhergehenden Untersuchung nicht verändert.

2.6. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden die Programme Microsoft Excel 2002 sowie SPSS für Windows Version 11.5 und 15 verwendet. Zur übersichtlichen Darstellung der Datenlage erfolgte eine deskriptive Datenanalyse mit der Ermittlung von Mittelwerten, Standardabweichungen, Konfidenzintervallen, Minima und Maxima der Hornhautdicken, die mit den beiden Pachymetern zu den entsprechenden Zeitpunkten gemessen worden waren. Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die vorliegenden Daten auf eine Normalverteilung hin getestet. Bei einer Signifikanz mit $p>0,05$ stammt die beobachtete Verteilung aus einer normalverteilten Grundgesamtheit. Da bei den vorliegenden Daten eine Normalverteilung vorliegt (siehe Anhang Unterpunkt 7.1. (S.95/96) und 7.5. (S.100/101)), war u. a. die Anwendung des T-Tests zum Vergleich von Mittelwerten sowie der Pearson' Korrelation möglich. Beim Vergleich von zwei verbundenen Stichproben wurde der T-Test für verbundene

Stichproben verwendet, beim Vergleich unverbundener Stichproben der entsprechende T-Test für unverbundene Stichproben. Einmal wurde der Kruskal-Wallis-Test für k unverbundene Stichproben angewandt. Das Signifikanzniveau bei Anwendung dieser statistischen Testverfahren wurde bei $p<0,05$ festgelegt. Pearson' Korrelationskoeffizienten sowie Intraklassenkorrelationskoeffizienten wurden bei der Reliabilitätsanalyse sowie beim Vergleich der Pachymeter berechnet. Die Pearson' Korrelation überprüft den linearen Zusammenhang zwischen zwei Variablen. Die Korrelation ist umso stärker, je mehr sich der Pearson' Korrelationskoeffizient, entsprechend der Richtung des statistischen Zusammenhanges, dem Wert ± 1 annähert. Besser geeignet als der Pearson' Korrelationskoeffizient ist der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC), da er empfindlich für Abweichungen von der Winkelhalbierenden ist (Guggenmoos-Holzmann I, Wernecke KD 1996). Bei einem ICC von 1 besteht perfekte Reliabilität, wohingegen bei einem ICC von 0 keine Reliabilität besteht (ILMES, Internet-Lexikon der Methoden der empirischen Sozialforschung, http://www.lrz-muenchen.de/~wlm/ilm_i21.htm) Zur grafischen Darstellung der Korrelation wurden Streudiagramme erstellt. Im Rahmen der Ermittlung der Zuverlässigkeit der Pachymeter wurden die Varianzen der Differenzen der Messreihen 2 und 3 des Ultraschall- und des Laser-Interferenz-Pachymeters miteinander verglichen. Dazu diente der Test auf „Prüfung der Gleichheit zweier Varianzen paariger Stichproben" (Sachs L 1997). Ein signifikanter Unterschied der Varianzen wurde bei $p<0,05$ angenommen. Für die grafische Darstellung der Übereinstimmung wurden Bland-Altman-Plot's erstellt. Das ist nach Heinze G (2006) und Guggenmoos-Holzmann I, Wernecke KD (1996) die empfohlene Darstellungsform. Desweiteren erfolgte die Berechnung der mittleren Standardabweichung, die in der Literatur oft als Maß für die Variabilität innerhalb einer Methode bzw. innerhalb eines Untersuchers genutzt wurde.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Datenanalyse

In der folgenden Tabelle sind die Messwerte für die zentrale Hornhautdicke unserer Patienten (n=86) aufgelistet.

Tab.10. Deskriptive Datenanalyse der Messwerte

Methode (Seite) Messzeitpunkt	Mittelwert ± Standard-abweichung (in µm)	Minimum (in µm)	Maximum (in µm)	95%-Konfidenzintervall (in µm)
OLCR (rechts) 1	554,83 ± 34,26	483,6	632,8	[547,48 - 562,17]
OLCR (rechts) 2	551,96 ± 33,79	480,8	631,5	[544,71 - 559,20]
OLCR (rechts) 3	551,37 ± 34,78	483,7	633,6	[543,92 - 558,83]
OLCR (links) 1	553,46 ± 33,98	485,5	635,6	[546,17 - 560,74]
OLCR (links) 2	551,36 ± 33,98	480,3	637,6	[544,07 - 558,64]
OLCR (links) 3	551,02 ± 34,24	481,6	635,3	[543,67 - 558,36]
Ultraschall (rechts) 1	554,56 ± 36,52	479	637	[546,73 - 562,39]
Ultraschall (rechts) 2	550,33 ± 35,17	480	635	[542,79 - 557,87]
Ultraschall (rechts) 3	550,17 ± 35,57	479	632	[542,55 - 557,80]
Ultraschall (links) 1	555,87 ± 36,18	481	639	[548,12 - 563,63]
Ultraschall (links) 2	549,66 ± 35,36	481	634	[542,08 - 557,24]
Ultraschall (links) 3	550,00 ± 35,63	485	647	[542,36 - 557,64]

1 Erstuntersuchung, 2 Zwischenuntersuchung, 3 Abschlussuntersuchung

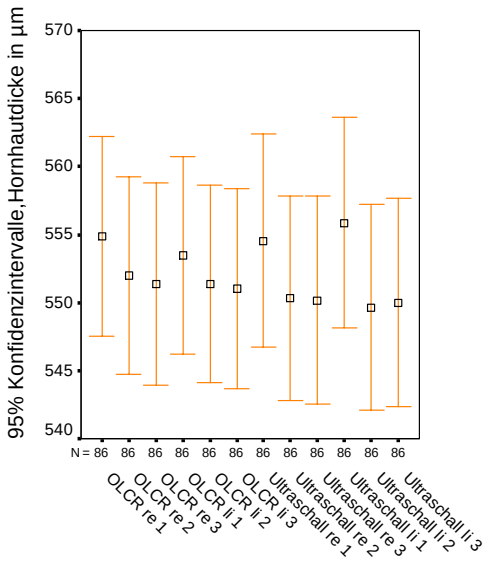


Abb.7. Grafische Darstellung der Konfidenzintervalle

Aus den 3 Messwerten für die Hornhautdicke (Messwert der Erstuntersuchung, der Zwischenuntersuchung sowie der Abschlussuntersuchung), wurde bei jedem Patient der Mittelwert berechnet. Aus den Mittelwerten aller Patienten ergibt sich wiederum ein Mittelwert für die Hornhautdicke der Population. Die Tabelle beinhaltet die Mittelwerte für die beiden Pachymeter unter Beachtung der Seite.

Tab.11. Deskriptive Datenanalyse der Mittelwerte

Mittelwerte von Messung 1,2,3 (Seite)	Mittelwert ± Standardabweichung (in µm)	Minimum (in µm)	Maximum (in µm)	95%-Konfidenzintervall (in µm)
OLCR (rechts)	552,72 ± 34,12	482,70	631,40	[545,40 - 560,03]
OLCR (links)	551,94 ± 33,94	482,97	636,17	[544,67 - 559,22]
Ultraschall (rechts)	551,69 ± 35,40	482,67	634,00	[544,10 - 559,28]
Ultraschall (links)	551,85 ± 35,39	484,67	638,67	[544,26 - 559,43]

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest wurde getestet, ob die Werte normalverteilt sind. Bei unseren Werten liegt eine Normalverteilung vor (Tabelle mit p-Werten siehe Anhang Unterpunkt 7.1. (S.95/96)). Die folgenden zwei Histogramme (mit eingefügter Normalverteilungskurve) sind ein Beispiel für die Normalverteilung unserer Messwerte für die Hornhautdicke bei beiden Pachymetern. Es sind die Messwerte der rechten Augen zum Zeitpunkt der Zwischenuntersuchung dargestellt.

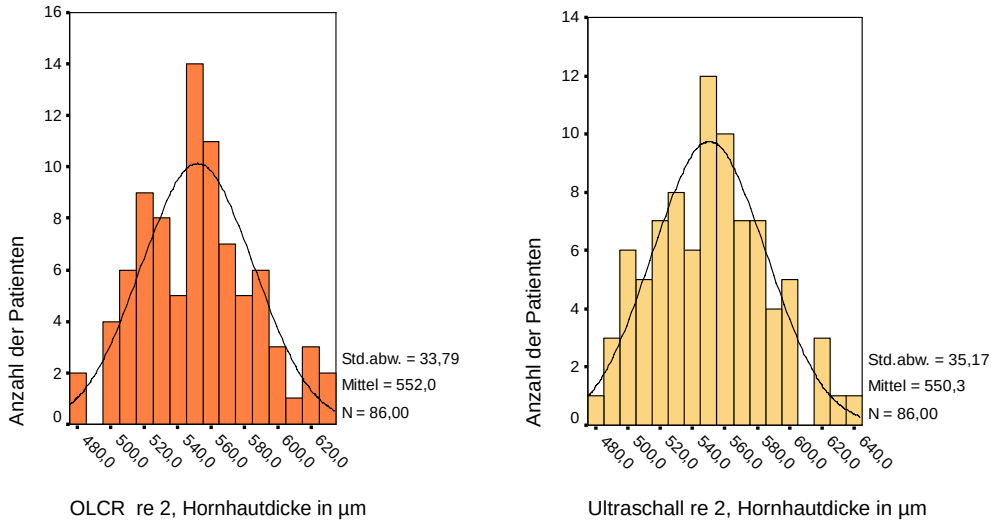


Abb.8. Histogramme der Hornhautdicke, links Laser-Interferenz-Pachymetrie, rechts Ultraschallpachymetrie

3.2. Reliabilitätsanalyse

Da bei jedem Patienten die zentrale Hornhautdicke mit dem OLCR-Pachymeter sowie dem Ultraschallpachymeter 3 Mal gemessen wurde, kann man Aussagen über die Reproduzierbarkeit der Pachymeter treffen. Wie gut ist die Übereinstimmung der gemessenen Werte für die zentrale Hornhautdicke bei Wiederholungsmessungen? Die Untersuchung konnte keine Aussage über die Übereinstimmung mit der tatsächlichen (anatomischen) Hornhautdicke liefern.

3.2.1. Untersuchung der Korrelation zwischen den Messreihen

Es sind Streudiagramme der Messreihen 1 (Erstuntersuchung), 2 (Zwischenuntersuchung) und 3 (Abschlussuntersuchung) für das OLCR- sowie das Ultraschallpachymeter dargestellt. Desweiteren wurden Pearson' Korrelationskoeffizienten berechnet. Die Diagramme enthalten jeweils die Regressionsgerade sowie zwei Begrenzungslinien, die das 95%-Vorhersageintervall für die Einzelwerte markieren.

1.) x-Achse: Messwerte der Hornhautdicke der Erstuntersuchung, y-Achse: Messwerte der Hornhautdicke der Zwischenuntersuchung,
Pearson' Korrelationskoeffizienten: OLCR = 0,984, Ultraschall = 0,968

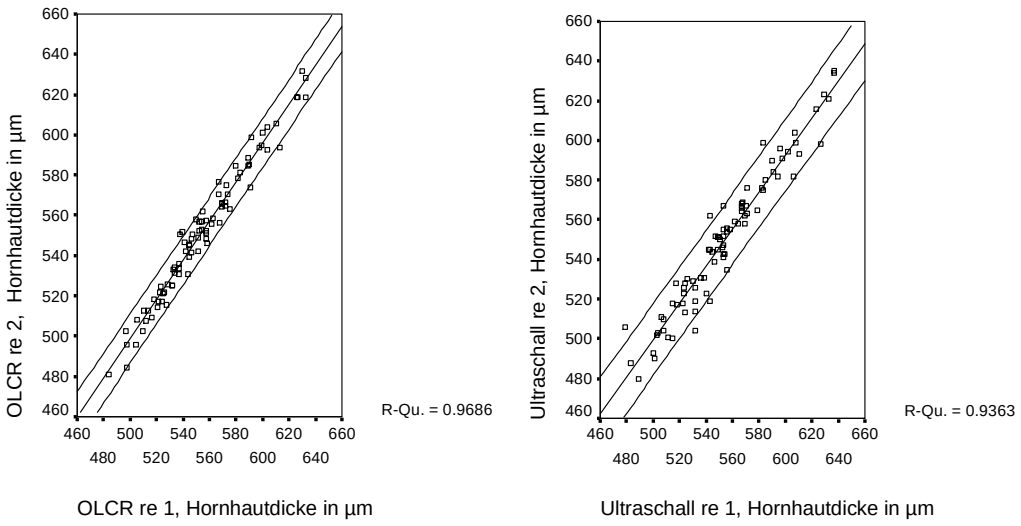


Abb.9. Streudiagramme: Korrelation von Messreihe 1 und 2, links: Laser-Interferenz-Pachymetrie, rechts: Ultraschallpachymetrie

2.) x-Achse: Messwerte der Hornhautdicke der Erstuntersuchung,
y-Achse: Messwerte der Hornhautdicke der Abschlussuntersuchung,
Pearson' Korrelationskoeffizienten: OLCR = 0,986, Ultraschall = 0,969

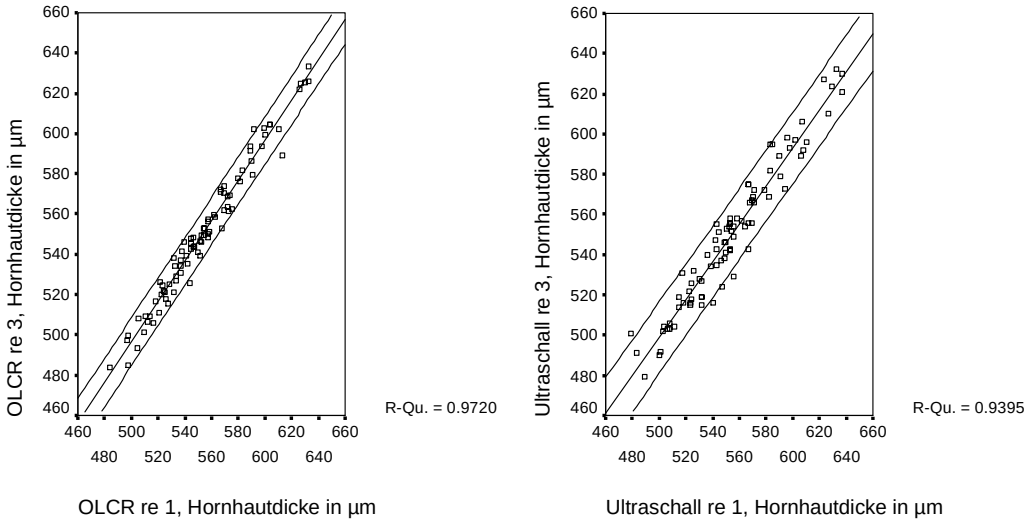


Abb.10. Streudiagramme: Korrelation von Messreihe 1 und 3, links: Laser-Interferenz-Pachymetrie, rechts: Ultraschallpachymetrie

3.) x-Achse: Messwerte der Hornhautdicke der Abschlussuntersuchung,
y-Achse: Messwerte der Hornhautdicke der Zwischenuntersuchung,
Pearson' Korrelationskoeffizienten: OLCR = 0,988, Ultraschall = 0,975

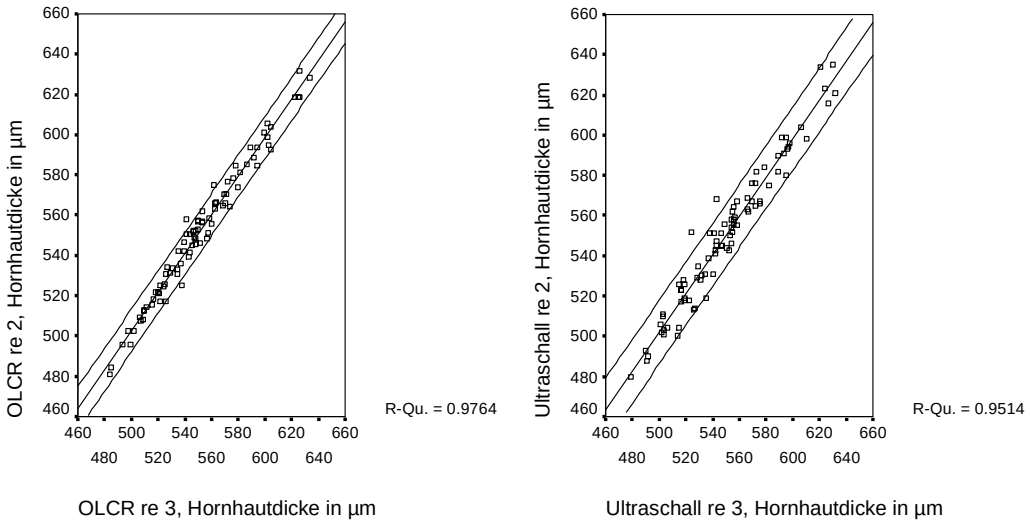


Abb.11. Streudiagramme: Korrelation von Messreihe 2 und 3, links: Laser-Interferenz-Pachymetrie, rechts: Ultraschallpachymetrie

Die Grafiken sowie die Pearson' Korrelationskoeffizienten zeigen für beide Pachymeter eine starke Korrelation der Messwerte zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3. Die Pearson' Korrelationskoeffizienten des Laser-Interferenz-Pachymeters sind immer etwas größer, als die des Ultraschallpachymeters, so dass möglicherweise das Laser-Interferenz-Pachymeter zuverlässiger misst.

Besser geeignet als der Pearson' Korrelationskoeffizient ist der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC), da er empfindlich für Abweichungen von der Winkelhalbierenden ist. Die Berechnung der Intraklassenkorrelationskoeffizienten (siehe Tab.12.) zeigt ebenso, dass die des Laser-Interferenz-Pachymeters etwas größer sind, als die des Ultraschallpachymeters. Das könnte auf eine höhere Reliabilität des Laser-Interferenz-Pachymeters hinweisen. Die ICC's des Ultraschallpachymeters sind jedoch auch hoch (bei einem ICC von 1 besteht perfekte Reliabilität), sodass man von einer zuverlässigen Messmethode ausgehen kann.

Tab.12. Intraklassenkorrelationskoeffizienten

Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) zwischen	OLCR (rechts)	Ultraschall (rechts)
Erstuntersuchung, Zwischenuntersuchung (1,2)	0,9808	0,9606
Erstuntersuchung, Abschlussuntersuchung (1,3)	0,9810	0,9622
Zwischenuntersuchung, Abschlussuntersuchung (2,3)	0,9877	0,9756
gesamt (1,2,3)	0,9832	0,9660

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind hier nur die Ergebnisse für die rechten Augen aufgeführt. Links sind dieselben Tendenzen erkennbar und die Diagramme sowie Berechnungen befinden sich im Anhang (Unterpunkt 7.2. (S.96-98)).

3.2.2. Vergleich der Mittelwerte zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3

Um zu überprüfen, ob die Pachymeter bei Wiederholungsmessungen vergleichbare Ergebnisse liefern, haben wir mit dem T-Test für gepaarte Stichproben die Mittelwerte zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3 innerhalb einer Methode paarweise miteinander verglichen (siehe Tab. 13. und 14.).

Tab.13. Vergleich der Mittelwerte des Laser-Interferenz-Pachymeters zu den Zeitpunkten 1,2 und 3

T-Test bei gepaarten Stichproben, OLCR zu den Zeitpunkten 1,2 und 3 (Seite) paarweise Vergleich von:		Mittelwert n=86 (in µm)	Standard-abweichung (in µm)	p-Wert Signifikanz-niveau p<0,05
1	OLCR (rechts) 1	554,83	34,26	0,000
	OLCR (rechts) 2	551,96	33,79	
2	OLCR (rechts) 1	554,83	34,26	0,000
	OLCR (rechts) 3	551,37	34,78	
3	OLCR (rechts) 2	551,96	33,79	0,318
	OLCR (rechts) 3	551,37	34,78	
4	OLCR (links) 1	553,46	33,98	0,000
	OLCR (links) 2	551,36	33,98	
5	OLCR (links) 1	553,46	33,98	0,000
	OLCR (links) 3	551,02	34,24	
6	OLCR (links) 2	551,36	33,98	0,515
	OLCR (links) 3	551,02	34,24	

1 Erstuntersuchung, 2 Zwischenuntersuchung, 3 Abschlussuntersuchung

Tab.14. Vergleich der Mittelwerte des Ultraschallpachymeters zu den Zeitpunkten 1,2 und 3

T-Test bei gepaarten Stichproben, Ultraschall zu den Zeitpunkten 1,2 und 3 (Seite) paarweise Vergleich von:		Mittelwert n=86 (in µm)	Standard-abweichung (in µm)	p-Wert Signifikanz-niveau p<0,05
1	Ultraschall (rechts) 1	554,56	36,52	0,000
	Ultraschall (rechts) 2	550,33	35,17	
2	Ultraschall (rechts) 1	554,56	36,52	0,000
	Ultraschall (rechts) 3	550,17	35,57	
3	Ultraschall (rechts) 2	550,33	35,17	0,859
	Ultraschall (rechts) 3	550,17	35,57	
4	Ultraschall (links) 1	555,87	36,18	0,000
	Ultraschall (links) 2	549,66	35,36	
5	Ultraschall (links) 1	555,87	36,18	0,000
	Ultraschall (links) 3	550,00	35,63	
6	Ultraschall (links) 2	549,66	35,36	0,698
	Ultraschall (links) 3	550,00	35,63	

1 Erstuntersuchung, 2 Zwischenuntersuchung, 3 Abschlussuntersuchung

Die Messreihe zum Zeitpunkt 1 (Erstuntersuchung, hellgelb markiert) unterscheidet sich bei der Ultraschallpachymetrie sowie bei der Laser-Interferenz-Pachymetrie signifikant von den beiden anderen Messreihen (Zwischenuntersuchung, Abschlussuntersuchung). Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wurden die Hornhäute mit beiden Geräten und auf den

rechten und linken Augen signifikant dicker gemessen. Daraufhin wurde ein systematischer Fehler vermutet und für die weitere Bestimmung der Reliabilität innerhalb eines Gerätes wurden nur Messreihe 2 und 3 verwendet.

3.2.3. Vergleich der Varianzen der Differenzen

Die Mittelwerte der Messreihen 2 und 3 liefern vergleichbare Werte für die Hornhautdicke. Um nun festzustellen zu können welches Gerät zuverlässiger misst, wurden jeweils die Differenzen zwischen den Messwerten der Zwischenuntersuchung (2) und der Abschlussuntersuchung (3) bei jedem Patienten gebildet. Von den ermittelten Differenzen wurden folgende Werte berechnet:

Tab.15. Deskriptive Datenanalyse der Differenzen

	Differenz (2-3) OLCR (rechts)	Differenz (2-3) OLCR (links)	Differenz (2-3) Ultraschall (rechts)	Differenz (2-3) Ultraschall (links)
N	86	86	86	86
Mittelwert (in µm)	0,58	0,34	0,15	-0,34
Standard-abweichung (in µm)	5,37	4,88	7,86	8,03
Varianz (in µm^2)	28,86	23,82	61,71	64,53
Minimum (in µm)	-12,9	-14,2	-16,0	-34,0
Maximum (in µm)	17,0	9,2	28,0	31,0

2 Zwischenuntersuchung, 3 Abschlussuntersuchung

Die Standardabweichung der Differenzen beschreibt die Streuung dieser und je kleiner sie ist, desto dichter liegen die Messreihen beieinander. Die Standardabweichungen der Differenzen sind beim Laser-Interferenz-Pachymeter kleiner. Das könnte auf die zuverlässigere Methode hinweisen. Ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Standardabweichungen der Differenzen von OLCR- und Ultraschallpachymetrie besteht, wurde mithilfe des Tests auf „Prüfung der Gleichheit zweier Varianzen paariger Stichproben“ (Sachs L 1997) ermittelt. Der berechnete t-Wert (t=Testgröße) (aus dem o.g Test, Vergleich der Varianzen von OLCR- und Ultraschallpachymetrie) beträgt rechts 3,98 und links 4,96. Der kritische Wert der T-Verteilung ist 1,99 (für α=0,05, FG 80). Die berechneten t-Werte sind größer als der kritische Wert der T-Verteilung und somit liegt ein statistisch signifikanter Unterschied vor. Die

Streubreiten der Differenzen sind also signifikant kleiner für die Laserpachymetrie. Die Laserpachymetrie ist demzufolge bei Wiederholungsmessungen zuverlässiger.

3.2.4. Grafische Darstellung der Übereinstimmung mit dem Bland-Altman-Plot

In ein Streudiagramm werden die Differenzen (a-b) gegen die Mittelwerte von ((a+b)/2) aufgetragen. Zusätzlich werden 3 Bezugslinien eingefügt, der Mittelwert der Differenzen (MW_{diff}, rote Linie) sowie dieser Mittelwert ± der doppelten Standardabweichung der Differenzen ($MW_{diff} \pm 2*SD_{diff}$, schwarze Linien). Im Bereich MW ± 2*SD liegen mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 95% die Abweichungen der einzelnen Messwerte (sog. 95%-Übereinstimmungsintervall) (Guggenmoos-Holzmann I, Wernecke KD 1996; Heinze G 2006). Die folgenden Grafiken stellen die Übereinstimmung der Messreihen 2 und 3 des Laser-Interferenz-Pachymeters (Abb.12.1.) sowie des Ultraschallpachymeters (Abb.12.2.) dar. Es wurden die Differenzen von den Messwerten der Zwischenuntersuchung und der Abschlussuntersuchung (2-3) gegen deren Mittelwerte ((2+3)/2) aufgetragen.

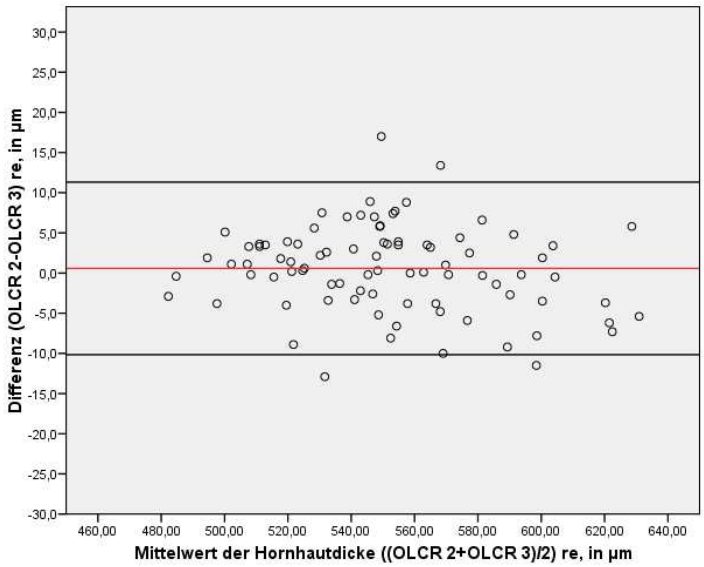


Abb.12.1. Bland-Altman-Plot, Übereinstimmung der Messreihen 2 und 3 des Laser-Interferenz-Pachymeters

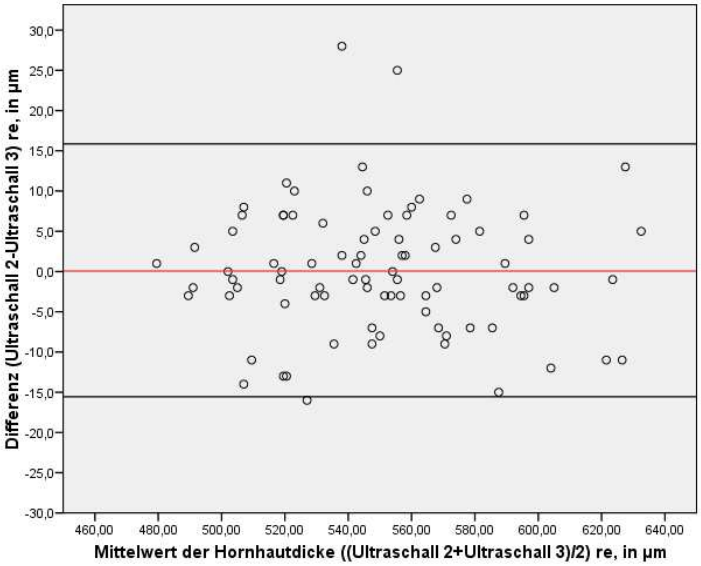


Abb.12.2. Bland-Altman-Plot, Übereinstimmung der Messreihen 2 und 3 des Ultraschallpachymeters

Aus diesen beiden Grafiken wird ersichtlich, dass die Messreihen 2 und 3 der Laser-Interferenz-Pachymetrie eine bessere Übereinstimmung zeigen. Das 95%-Übereinstimmungsintervall ist deutlich enger mit (-10,16 – 11,32) im Gegensatz zur Ultraschallpachymetrie (LoA (-15,57 – 15,87)). Wegen der Übersichtlichkeit sind hier nur die Diagramme für die rechten Augen dargestellt, links ergeben sich dieselben Tendenzen.

Das 95%-Übereinstimmungsintervall der Messreihen 2 und 3 für das Laser-Interferenz-Pachymeter links beträgt (-9,42 µm – 10,1 µm). Für das Ultraschallpachymeter links ist es deutlich weiter mit (-16,41 µm – 15,73 µm).

3.2.5. Berechnung der mittleren Standardabweichung

In vielen Studien wird die mittlere Standardabweichung als Maß für die Variabilität innerhalb eines Untersuchers bzw. innerhalb einer Methode genutzt (z.B. Much MM, Haigis W 2006; Wong AC et al. 2002; Wälti R et al. 1998). Bei Wiederholungsmessungen an mehreren Patienten, wird die individuelle Standardabweichung pro Patient berechnet. Diese Standardabweichungen werden über die Population gemittelt. In unserer Studie wurden 3 Messungen mit jedem Pachymeter pro Patient und Seite durchgeführt. Von den 3

Messungen wurde bei jedem Patienten die Standardabweichung berechnet. Die mittlere Standardabweichung entsteht aus dem Mittelwert der Standardabweichungen aller 86 Patienten. Für die Laserpachymetrie ergibt sich rechts eine mittlere Standardabweichung von 3,83 µm und links 3,19 µm. Die mittlere Standardabweichung ist für die Ultraschallpachymetrie größer und beträgt rechts 5,5 µm, links 5,7 µm. Das zeigt, dass bei Wiederholungsmessungen die Laserpachymetrie in einem engeren Intervall misst und demzufolge zuverlässiger ist.

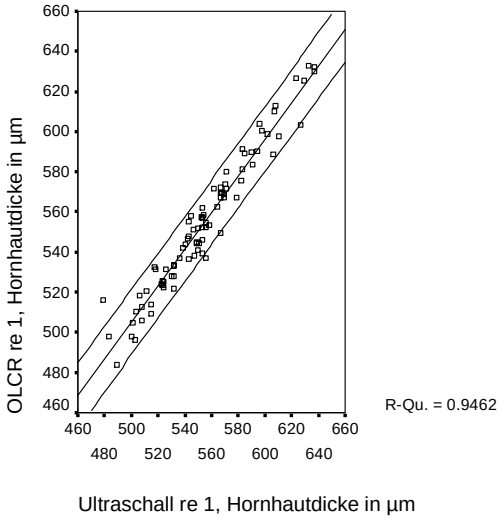
3.3. Vergleich der beiden Pachymeter

Messen die beiden Pachymeter vergleichbare Werte für die zentrale Hornhautdicke oder gibt es einen systematischen Unterschied?

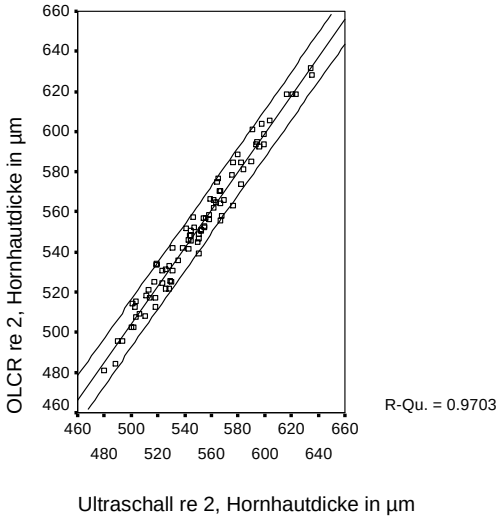
3.3.1. Korrelation zwischen Laser-Interferenz-Pachymetrie und Ultraschall-pachymetrie

Die Streudiagramme veranschaulichen die Korrelation zwischen Ultraschallpachymetrie (x-Achse) und Laser-Interferenz-Pachymetrie (y-Achse) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (1.), der Zwischenuntersuchung (2.) sowie der Abschlussuntersuchung (3.).
Die Diagramme enthalten jeweils die Regressionsgerade sowie zwei Begrenzungslinien, die das 95%-Vorhersageintervall für die Einzelwerte markieren.

1.)



2.)



3.)

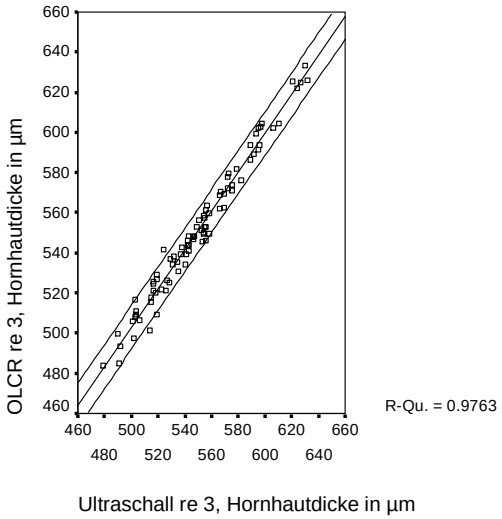


Abb.13.1.-3. Korrelation von Laser-Interferenz- und Ultraschallpachymetrie zur (1.) Erstuntersuchung, (2.) Zwischenuntersuchung und (3.) Abschlussuntersuchung

Zwischen der Ultraschall- und Laser-Interferenz-Pachymetrie liegt zu jedem Zeitpunkt eine strenge Korrelation vor. Wegen der Übersichtlichkeit sind hier nur die Diagramme und Korrelationskoeffizienten für die rechten Augen dargestellt. Links sind ähnliche Tendenzen erkennbar (siehe Anhang Unterpunkt 7.3. (S.98/99)). Die folgende Tabelle beinhaltet die Korrelationskoeffizienten (rechte Augen).

Tab.16. Berechnung der Korrelationskoeffizienten

Korrelation zwischen OLCR- und Ultraschallpachymetrie (rechte Augen) zum Zeitpunkt der	Pearson' Korrelationskoeffizient	Intraklassen-korrelationskoeffizient (ICC)
Erstuntersuchung (1)	0,973	0,9710
Zwischenuntersuchung (2)	0,985	0,9834
Abschlussuntersuchung (3)	0,988	0,9874

3.3.2. Vergleich der Pachymeter zu den Zeitpunkten 1,2 und 3

Mit dem T-Test für verbundene Stichproben wurden die Mittelwerte der gemessenen Hornhautdicken von Laser-Interferenz-Pachymetrie sowie Ultraschallpachymetrie zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (1), der Zwischenuntersuchung (2) sowie der Abschlussuntersuchung (3) verglichen.

Tab.17. Vergleich der Mittelwerte von Laser-Interferenz- und Ultraschallpachymetrie zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3

T-Test bei verbundenen Stichproben, OLCR-Ultraschall (Seite) paarweise Vergleich von:		Mittelwert n=86 (in µm)	Standard-abweichung (in µm)	p-Wert Signifikanz-niveau p<0,05
1	OLCR 1 (rechts)	554,83	34,26	0,770
	Ultraschall 1 (rechts)	554,56	36,52	
2	OLCR 2 (rechts)	551,96	33,79	0,015
	Ultraschall 2 (rechts)	550,33	35,17	
3	OLCR 3 (rechts)	551,37	34,78	0,046
	Ultraschall 3 (rechts)	550,17	35,57	
4	OLCR 1 (links)	553,46	33,98	0,002
	Ultraschall 1 (links)	555,87	36,18	
5	OLCR 2 (links)	551,36	33,98	0,012
	Ultraschall 2 (links)	549,66	35,36	
6	OLCR 3 (links)	551,02	34,24	0,113
	Ultraschall 3 links)	550,00	35,63	

1 Erstuntersuchung, 2 Zwischenuntersuchung, 3 Abschlussuntersuchung

Aus den Berechnungen resultiert keine vollständige Übereinstimmung und auch kein systematischer Unterschied zwischen den Pachymetern. Beim Mittelwertvergleich ergeben sich 3 Mal signifikant höhere Werte für das OLCR-Pachymeter (orange markiert). 1 Mal (hellgelb markiert) ergibt der Vergleich der Mittelwerte einen signifikant höheren Wert für das Ultraschallpachymeter. 2 Mal

(ohne Markierungen) besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten von Laser-Interferenz- und Ultraschallpachymetrie.

3.3.3. Grafische Darstellung mit dem Bland-Altman-Plot

Zur besseren grafischen Darstellung der Übereinstimmung zwischen Laser-Interferenz-Pachymetrie und Ultraschallpachymetrie wurden Bland-Altman-Plots erstellt. Auf der y-Achse sind die Differenzen (OLCR-Ultraschall) aufgetragen, auf der x-Achse die Mittelwerte ((OLCR+Ultraschall)/2). Die rote Bezugslinie ist der Mittelwert der Differenzen, die zwei schwarzen begrenzen das 95%-Übereinstimmungsintervall der Differenzen. Die folgenden 3 Diagramme wurden für die rechten Augen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (1.), der Zwischenuntersuchung (2.) und der Abschlussuntersuchung (3.) erstellt.

1.)

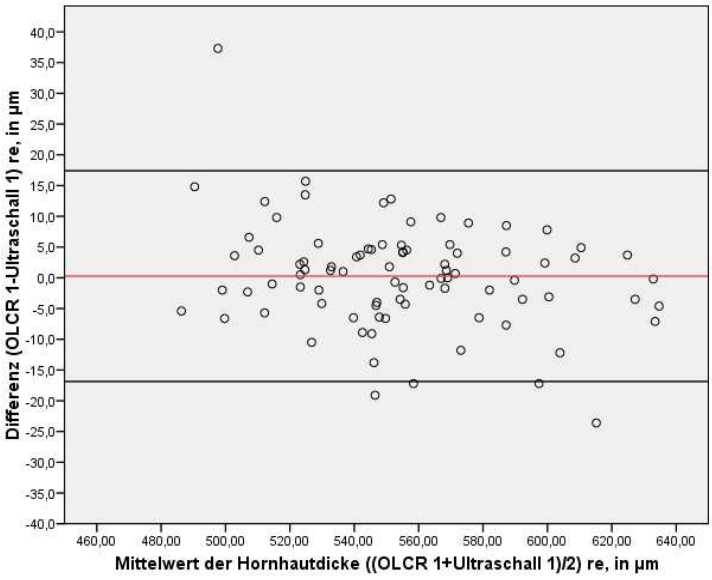


Abb.14.1. Bland-Altman-Plot, Übereinstimmung zwischen Laser-Interferenz- und Ultraschall-pachymetrie zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

2.)

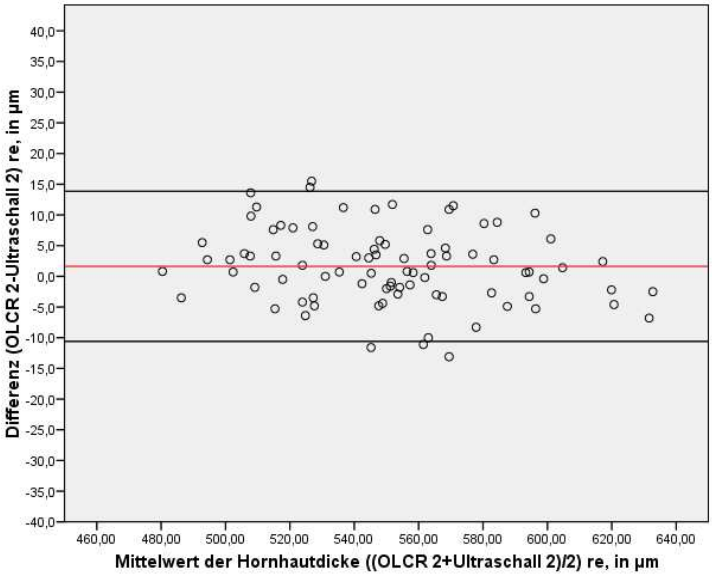


Abb.14.2. Bland-Altman-Plot, Übereinstimmung zwischen Laser-Interferenz- und Ultraschall-pachymetrie zum Zeitpunkt der Zwischenuntersuchung

3.)

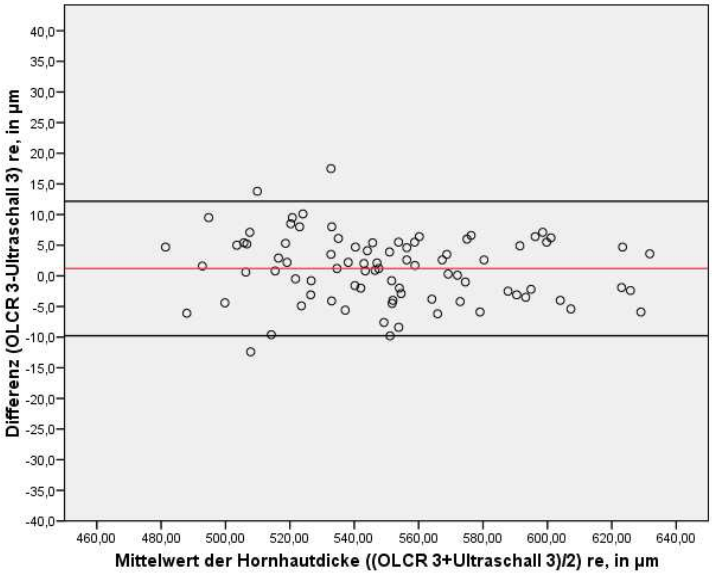


Abb.14.3. Bland-Altman-Plot, Übereinstimmung zwischen Laser-Interferenz- und Ultraschall-pachymetrie zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung

Das 95%-Übereinstimmungsintervall ist zum Zeitpunkt der Zwischenuntersuchung (LoA (-10,61 – 13,87)) und der Abschlussuntersuchung (LoA (-9,76 – 12,16) enger als bei der Erstuntersuchung (LoA (-16,87 – 17,41).

Das bedeutet, dass zu diesen Zeitpunkten eine bessere Übereinstimmung zwischen Laser-Interferenz-Pachymetrie und Ultraschallpachymetrie existierte. Die Diagramme wurden für die rechten Augen erstellt, links verhält es sich ähnlich. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ist das 95%-Übereinstimmungsintervall deutlich weiter (-16,37 µm – 11,53 µm) im Vergleich zur Zwischenuntersuchung (-10,48 µm – 13,88 µm) und zur Abschlussuntersuchung (-10,73 µm – 12,77 µm).

3.4. Seitenvergleich

Mit Ausnahme der Laser-Interferenz-Pachymetrie zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (hellgelb markiert) gibt es keinen signifikanten Seitenunterschied der zentralen Hornhautdicke zwischen rechten und linken Augen. Der Seitenvergleich wurde mit dem T-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Tab.18. Seitenvergleich

T-Test für verbundene Stichproben, Seitenvergleich (rechts – links), OLCR- und Ultraschallpachymetrie paarweise Vergleich von:		Mittelwert (in µm)	Standard-abweichung (in µm)	p Signifikanz-niveau p<0,05
1	OLCR (rechts) 1 OLCR (links) 1	554,83 553,46	34,26 33,98	0,025
2	OLCR (rechts) 2 OLCR (links) 2	551,96 551,36	33,79 33,98	0,436
3	OLCR (rechts) 3 OLCR (links) 3	551,37 551,02	34,78 34,24	0,589
4	Ultraschall (rechts) 1 Ultraschall (links) 1	554,56 555,87	36,52 36,18	0,174
5	Ultraschall (rechts) 2 Ultraschall (links) 2	550,33 549,66	35,17 35,36	0,394
6	Ultraschall (rechts) 3 Ultraschall (links) 3	550,17 550,00	35,57 35,63	0,832

1 Erstuntersuchung, 2 Zwischenuntersuchung, 3 Abschlussuntersuchung

3.5. Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Hornhautdicke

Für die Untersuchung von möglichen Einflussfaktoren wurde unsere Patientenpopulation in verschiedene Subgruppen unterteilt. Um die Hornhautdicken zwischen diesen Gruppen statistisch zu vergleichen, wurde von jedem Patienten der Mittelwert für die Hornhautdicke (aus den 3 Messungen) für die Berechnungen verwendet.

3.5.1. Geschlecht

In unserer Patientenpopulation sind 40 Männer und 46 Frauen. Die Frauen tendieren zu leicht höheren Werten (≈ 4 µm) für die Hornhautdicke. Mit dem T-Test für unverbundene Stichproben wurde getestet, ob der Dickenunterschied zwischen Männern und Frauen signifikant ist. Es resultiert kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Tab.19. Hornhautdicke und Geschlecht

Mittelwerte (Seite)	Geschlecht	N	Mittelwert (in µm)	Standard-abweichung (in µm)	p-Wert Signifikanz-niveau p<0,05
Mittelwert OLCR (rechts)	männlich	40	550,27	35,11	0,538
	weiblich	46	**554,85**	33,47	
Mittelwert OLCR (links)	männlich	40	550,19	34,29	0,658
	weiblich	46	**553,47**	33,94	
Mittelwert Ultraschall (rechts)	männlich	40	549,18	36,70	0,544
	weiblich	46	**553,86**	34,49	
Mittelwert Ultraschall (links)	männlich	40	549,71	35,77	0,605
	weiblich	46	**553,70**	35,34	

3.5.2. Alter

Es wurde das Patientenalter bei der Erstuntersuchung statistisch ausgewertet. Unsere Patienten waren zu diesem Zeitpunkt im Mittel 56,9 (15-76) Jahre alt. Das folgende Histogramm stellt das Alter unserer Patientenpopulation dar.

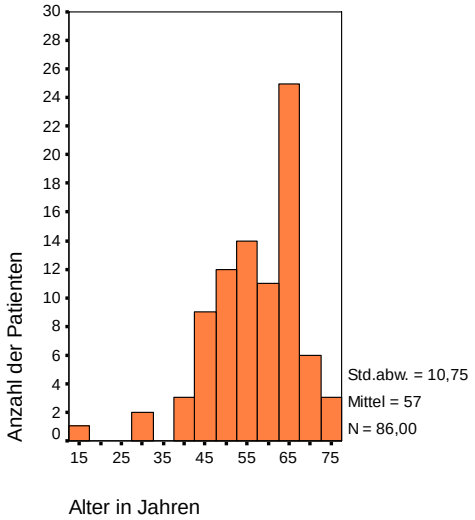


Abb.15. Histogramm, Alter in unserer Patientenpopulation

Um zu untersuchen, ob das Alter einen Einfluss auf die Hornhautdicke hat, wurden die Patienten in 3 Gruppen aufgeteilt.

Gruppe 1: ≤ 45 Jahre

Gruppe 2: > 45, < 60 Jahre

Gruppe 3: ≥ 60 Jahre

Tab.20. Hornhautdicke der verschiedenen Altersgruppen

Alter in Gruppen		Mittelwert OLCR (rechts)	Mittelwert OLCR (links)	Mittelwert Ultraschall (rechts)	Mittelwert Ultraschall (links)
1 (≤ 45)	N	11	11	11	11
	Mittelwert (in µm)	**559,10**	**557,24**	**560,88**	**559,09**
2 (> 45, < 60)	N	32	32	32	32
	Mittelwert (in µm)	552,45	552,00	549,78	551,04
3 (≥ 60)	N	43	43	43	43
	Mittelwert (in µm)	551,29	550,55	550,75	550,59

Trotz der höheren Werte für die Hornhautdicke bei den Patienten ≤ 45 Jahre (≈ 8 µm, verglichen mit den Patienten ≥ 60 Jahre), ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Für diese Auswertung der Altersgruppen wurde der T-Test für unverbundene Stichproben verwendet. eine ausführliche Tabelle mit den entsprechenden p-Werten befindet sich im Anhang (Unterpunkt 7.4. (S.99/100)).

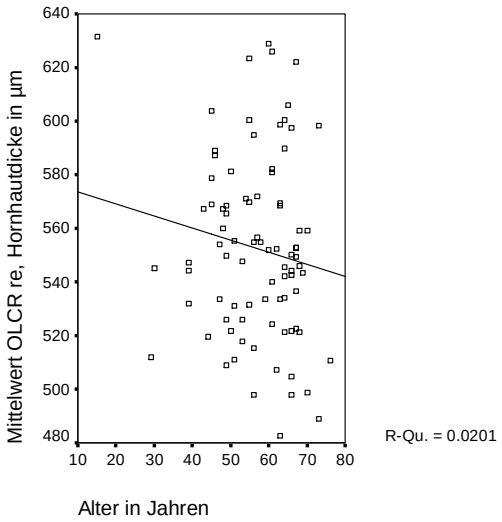


Abb.16. Korrelation der Hornhautdicke mit dem Alter

Die Grafik enthält die Mittelwerte der Hornhautdicke des Laser-Interferenz-Pachymeters für die rechten Augen. Der Pearson' Korrelationskoeffizient beträgt nur 0,142 und die Korrelation ist nicht signifikant von null verschieden. Die mögliche Abnahme der Hornhautdicke mit zunehmendem Alter ist demzufolge zufällig entstanden.

3.5.3. Diabetes mellitus

In unserer Patientengruppe sind 22 Typ II Diabetiker und 1 Typ I Diabetiker. Für die statistische Auswertung bildeten wir 2 Gruppen, Patienten mit Diabetes mellitus (n=23) und Patienten ohne Diabetes mellitus (n=63).

Tab.21. Hornhautdicke bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

	DIABETES	N	Mittelwert (in µm)	Standard-abweichung (in µm)	p-Wert Signifikanz-niveau p<0,05
Mittelwert OLCR (rechts)	kein Diabetes mellitus	63	548,80	33,77	0,078
	Diabetes mellitus	23	**563,46**	33,45	
Mittelwert OLCR (links)	kein Diabetes mellitus	63	547,41	33,08	0,040
	Diabetes mellitus	23	**564,37**	33,88	
Mittelwert Ultraschall (rechts)	kein Diabetes mellitus	63	547,82	34,92	0,094
	Diabetes mellitus	23	**562,28**	35,29	
Mittelwert Ultraschall (links)	kein Diabetes mellitus	63	547,50	34,57	0,059
	Diabetes mellitus	23	**563,74**	35,61	

Es ist eine deutliche Differenz (≈ 15,5 µm) zwischen den Mittelwerten der Hornhautdicken von Patienten mit und ohne Diabetes mellitus erkennbar. Der Unterschied ist mit dem T-Test für unverbundene Stichproben nur bei der Laser-Interferenz-Pachymetrie der linken Augen signifikant (hellgelb markiert).

3.5.4. Einfluss der Diagnose

Unsere Patienten sind Glaukompatienten, bzw. Patienten mit Glaukomverdacht. Der Großteil der Patienten (≈ 64%, 55/86) leidet an einem primär chronischen Offenwinkelglaukom (PCOWG). Die zweitgrößte Gruppe sind Patienten mit Glaukomverdacht (≈ 12,8%, 11/86). 9 Patienten (≈ 10,5%) haben ein Engwinkelglaukom (EWG), weitere 3 Patienten (≈ 3,5%) ein PCOWG mit Engwinkelkomponente. An einem Pigmentglaukom leiden 4 Patienten (≈ 4,7%), eine Kombination aus Pigmentglaukom und PCOWG kommt bei einem weiteren Patienten vor (≈ 1,2%). Jeweils ein Patient in unserer Population (je ≈ 1,2%) leidet an okulärer Hypertension (OHT), an einem Normaldruckglaukom (NDG) sowie einem Pseudoexfoliationsglaukom (PEX-Glaukom).

Für die Untersuchung, ob eventuell die unterschiedlichen Glaukomtypen einen Einfluss auf die Hornhautdicke haben, wurden aufgrund der ungleichen Gruppengrößen folgende vier Gruppen gebildet:

Tab.22.1. Hornhautdicke und Glaukomtyp

Diagnosegruppe		Mittelwert OLCR (rechts)	Mittelwert OLCR (links)	Mittelwert Ultraschall (rechts)	Mittelwert Ultraschall (links)
PCOWG	N	55	55	55	55
	Mittelwert (in µm)	553,53	553,34	553,03	553,44
EWG + PCOWG mit EWG	N	12	12	12	12
	Mittelwert (in µm)	556,41	554,52	553,78	554,00
andere Glaukomformen	N	8	8	8	8
	Mittelwert (in µm)	548,63	546,56	548,17	545,29
Glaukom-verdacht	N	11	11	11	11
	Mittelwert (in µm)	547,61	546,07	545,24	546,27

Tab.22.2. Kruskal-Wallis-Test

	Mittelwert OLCR (rechts)	Mittelwert OLCR (links)	Mittelwert Ultraschall (rechts)	Mittelwert Ultraschall (links)
Chi-Quadrat	0,263	0,382	0,286	0,426
df	3	3	3	3
Asymptotische Signifikanz (p-Wert) Signifikanzniveau p<0,05	0,967	0,944	0,963	0,935

Der Kruskal-Wallis-Test für k unverbundene Stichproben zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Hornhautdicken der verschiedenen Diagnosegruppen.

3.6. Auswertung der ergänzenden Untersuchung zur Reliabilität der Pachymeter

Am rechten Auge eines gesunden Probanden wurden mit beiden Pachymetern 20 aufeinander folgende Einzelmessungen durchgeführt. Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde geprüft, ob diese Messwerte normalverteilt sind. Es liegt ebenfalls eine Normalverteilung vor (siehe Anhang Unterpunkt 7.5. (S.100/101)).

Tab.23. Deskriptive Datenanalyse der Einzelmessung

	N	Mittelwert (in µm)	Standard-abweichung (in µm)	Varianz (in μm^2)	Minimum (in µm)	Maximum (in µm)
OLCR (rechts)	20	546,76	3,92	15,37	543,2	558,7
Ultraschall (rechts)	20	546,40	7,53	56,67	534	561

Die Mittelwerte der zentralen Hornhautdicke wurden mit dem T-Test für verbundene Stichproben verglichen. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen dem Mittelwert des OLCR-Pachymeters und des Ultraschallpachymeters (p=0,866). Ein deutlicher Unterschied ist bei den Standardabweichungen festzustellen. Die Standardabweichung des Ultraschallpachymeters ist fast doppelt so hoch im Vergleich mit der des Laser-Interferenz-Pachymeters. Ob der Unterschied signifikant ist, wurde mit dem Test auf „Prüfung der Gleichheit zweier Varianzen paariger Stichproben“ (Sachs L 1997) geprüft. Die ermittelte Testgröße t beträgt 3,098. Diese ist größer

als der kritische Wert der T-Verteilung 2,101 (für α=0,05, FG 18) und somit besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Varianzen. Das Ultraschallgerät hat bei Wiederholungsmessungen eine deutlich größere Streuung der Messwerte als das Laser-Interferenz-Pachymeter. Das Laser-Interferenz-Pachymeter misst also zuverlässiger die zentrale Hornhautdicke bzw. ist es weniger anfällig gegenüber zufälligen Fehlern. Dieses Ergebnis unterstützt die vorherigen Aussagen.

4. Diskussion

Betrachtet man die Mittelwerte der 86 Patienten (rechte Augen), wurde mit dem OLCR- Pachymeter eine zentrale Hornhautdicke von 552,72 ± 34,12 µm und mit dem Ultraschallpachymeter eine Dicke von 551,69 ± 35,40 µm gemessen. Die zentrale Hornhautdicke weist eine große natürliche Schwankungsbreite auf und ist bei bestimmten Patienten signifikant dicker oder dünner. Beispielsweise haben Patienten mit okulärer Hypertension häufig dickere Hornhäute, wohingegen Patienten mit Normaldruckglaukom zu dünneren Hornhäuten tendieren (Bechmann M et al. 2000; Dave H et al. 2004; Iliev ME et al. 2007). Um zu überprüfen, ob die gemessenen Hornhautdickenwerte ein mit der Literatur vergleichbares Ergebnis liefern, muss man auf eine hinreichend große sowie ähnlich zusammengesetzte Patientenpopulation achten. Die folgende Tabelle beinhaltet Studien, die OLCR- und Ultraschallpachymetrie vergleichen.

Tab.24.1. Studien, die den Vergleich von OLCR- und Ultraschallpachymetrie beinhalten

Autor	Jahr	Patienten/ Anzahl untersuchter Augen	Geräte	mittlere Hornhautdicke ± SD	mittlere SD	Vergleich OLCR- mit Ultraschall-pachymetrie
Gaujoux T et al.	2007	41/41 Patienten nach lamellärer/ perfor-ierender Kerato-plastik	OLCR-Pachymeter Haag-Streit Ultraschall-pachymeter SP2000, Tomey	OLCR: 546 ± 47 µm US: 546 ± 51 µm	OLCR: 4,66 µm US: 4,88 µm	kein signifikanter Unterschied zwischen den gemessenen Hornhautdicken
Airiani S et al.	2006	26/49 gesunde Probanden	OLCR-Pachymeter Haag-Streit Ultraschall-pachymeter DGH500 Pachette DGH Technology	OLCR: 544,03 µm US: 548,66 µm	OLCR: 0,97 µm US: 4,63 µm	OLCR misst im Mittel 4,64 µm weniger als US
Much MM, Haigis W	2006	56/104 Patienten zur Routine-untersuchung Glaukom-screening	OLCR-Pachymeter Haag-Streit Ultraschall-pachymeter Tomey AL2000	OLCR: 546,0 ± 33,5 µm US: 537,18 ± 32 µm (1620 m/s), mit US-Geschw. 1640 m/s: 543,81 ± 32,5 µm	OLCR: 1,44 µm US: 3,36 µm	signifikanter Unterschied zwischen den gemessenen Hornhautdicken im Mittel misst OLCR 8,8 µm dicker
Gillis A, Zeyen T	2004	25/50 gesunde Probanden	OLCR-Pachymeter Haag-Streit Ultraschall-pachymeter Sonomed Micropach, Model 200P	OLCR: 560,56 µm 95%-CI (560,42-560,70) US: 565,65 µm 95%-CI (564,34-566,96)	OLCR: 0,49 µm US: 4,71 µm	OLCR misst durchschnittlich 5 µm dünner als US (signifikant)
Genth U et al.	2002	32/34 Patienten vor bzw. während LASIK (wg. Myopie od. Astig-matismus)	OLCR-Pachymeter Schwind und Haag-Streit integriert in Excimer-Laser Ultraschall-pachymeter DGH 500, Technomed	vor OP: OLCR: 502 ± 40 µm (380-580 µm) US: 527 ± 40 µm (490-585 µm)	keine Angabe	signifikant dickere Messwerte der Hornhaut mit dem Ultraschall-pachymeter

Tab.24.2. Fortsetzung: Studien, die den Vergleich von OLCR- und Ultraschallpachymetrie beinhalten

Autor	Jahr	Patienten/ Anzahl untersuchter Augen	Geräte	mittlere Hornhautdicke ± SD	mittlere SD	Vergleich OLCR- mit Ultraschall-pachymetrie
Sobottka Ventura AC et al. (a)	2001	30/32 Patienten vor bzw. nach Katarakt- OP	OLCR-Pachymeter Ultraschall-pachymeter DGH-1000, Technology	OLCR vor OP: 537 ± 27 µm (469-590 µm) US: keine genaue Angabe	keine Angabe	signifikanter Unterschied, Messwerte mit US-Pachymeter (vor und nach OP) waren im Mittel 36 µm dicker (31-40 µm)
Böhnke M et al.	2001	3/3 Patienten mit Myopie vor und während PRK	OLCR integriert in Excimer-Laser Ultraschall-pachymeter	vor OP OLCR: 571 µm (566-574 µm) US: 602 µm (594-619 µm)	mittlere SD von allen OLCR Mess-ungen im gesamten OP-Verlauf: 1,2 µm	systematisch höhere Messwerte mit dem Ultraschall-pachymeter
Wälti R et al.	1998	10/10 gesunde Probanden	OLCR-Pachymeter, Ultraschall-pachymeter DGH-1000	OLCR: 534,6 µm US: keine genaue Angabe	OLCR: 3,4 µm (2,3-4,0 µm), US: 8,4 µm (4,9-11,4 µm)	OLCR misst im Mittel 30,7 µm weniger (23,7-41,2 µm)
unsere Studie		86/172 Glaukom-patienten od. Patienten mit Glaukom-verdacht, (rechte und linke Augen getrennt betrachtet)	OLCR-Pachymeter 01-SL, Haag-Streit Ultraschall-pachymeter Bio&Pachy-meter AL-2000, Tomey	Mittelwerte: OLCR rechts: 552,72 ± 34,12 µm, OLCR links: 551,94 ± 33,94 µm, US rechts: 551,69 ± 35,40 µm US links: 551,85 ± 35,39 µm	OLCR rechts: 3,83 µm OLCR links: 3,19 µm US rechts: 5,5 µm US links: 5,7 µm	siehe Auswertung, kein konstantes Ergebnis bei dem Vergleich der Mittelwerte von OLCR- und Ultraschall-pachymetrie,3 mal misst OLCR höher, 1 mal US, 2 mal kein Unterschied

Die Studie von Much und Haigis (2006) ist die in der Vergangenheit durchgeführte Vergleichsstudie mit den größten Patientenzahlen. Die Patienten wurden im Rahmen des Glaukomscreenings untersucht. In dieser Studie wurden die Seiten nicht getrennt betrachtet und so 104 Augen von 56 Patienten eingeschlossen. Die zentrale Hornhautdicke wurde mit denselben Geräten gemessen und betrug bei der OLCR-Pachymetrie: 546,0 ± 33,5 µm und bei der Ultraschallpachymetrie: 537,18 ± 32 µm. Zur Berechnung der Hornhautdicke wurde eine Ultraschallgeschwindigkeit von 1620 m/s bevorzugt. Der Autor hat sich aufgrund einer Studie von Thijssen et al. dazu entschieden. Benutzt man den vom Hersteller vorgeschlagenen Wert von 1640 m/s, dann beträgt die gemessene Hornhautdicke bei Much und Haigis 543,81 ± 32,5 µm. In unserer Studie wurde ebenfalls die Ultraschallgeschwindigkeit von 1640 m/s zur Berechnung der Hornhautdicke genutzt. Betrachtet man die 2 Werte von Much und Haigis wird deutlich, welche Auswirkungen unterschiedliche Schallgeschwindigkeiten für die Berechnung der Hornhautdicke haben und wie die Vergleichbarkeit beeinflusst wird. Die Studie von Much und Haigis liefert im Vergleich zu unserer zwar dünnere Werte für die zentrale Hornhautdicke, aber im Hinblick auf die unterschiedlichen Patientenpopulationen ist dieser Unterschied von 6-8 µm relativ gering (Differenz der Mittelwerte).

Mit Ausnahme der Studien von Gaujoux et al. (2007) sowie Much und Haigis (2006) wurden mit den Ultraschallpachymetern dickere Werte für die zentrale Hornhautdicke ermittelt. Die mögliche Ursache sehen Gillis und Zeyen (2004) sowie Genth et al. (2002) in der schlechteren Zentrierung der Ultraschallsonde, so dass häufiger die Peripherie gemessen wird und somit höhere Messwerte resultieren. Gaujoux et al. (2007) stellen keinen signifikanten Unterschied zwischen den gemessenen Hornhautdickenwerten fest. Much und Haigis (2006) fanden signifikant dickere Messwerte mit der OLCR-Pachymetrie. Der Unterschied zwischen Ultraschall- und OLCR-Pachymetrie in der Studie von Much und Haigis minimiert sich allerdings schon, ändert man die Ultraschallgeschwindigkeit von 1620 m/s auf 1640 m/s. In unserer Studie wurden das Laser-Interferenz-Pachymeter und das Ultraschallpachymeter zu

den entsprechenden Zeitpunkten miteinander verglichen. Es liegt eine strenge Korrelation zwischen den Geräten vor, jedoch erreichen wir kein konstantes Ergebnis beim Mittelwertvergleich. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ist auf den rechten Augen kein signifikanter Unterschied zwischen den Pachymetern vorhanden, links hingegen misst das Ultraschallgerät signifikant dickere Messwerte. Zum Zeitpunkt der Zwischenuntersuchung misst das OLCR-Pachymeter auf beiden Seiten signifikant dickere Werte. Bei der Abschlussuntersuchung ist wieder ein signifikanter Unterschied rechts mit höheren Messwerten für die Laser-Interferenz-Pachymetrie vorhanden jedoch links kein Unterschied zwischen beiden Pachymetern erkennbar. Bei unserer zusätzlichen Untersuchung an einem Probanden ermittelten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten beider Pachymeter. Aufgrund dieser wechselnden Unterschiede zwischen den Pachymetern können wir keine Aussage dazu treffen, ob die Pachymeter gleichwertige Messergebnisse liefern oder ein Gerät systematisch höher misst.

In der Literatur wird häufig die mittlere Standardabweichung als Maß für die Zuverlässigkeit der Pachymeter verwendet. Diese berechnet sich aus Mehrfachmessungen bei einer Patientenpopulation. Aus den Messwerten, die pro Patient ermittelt wurden, berechnet man eine Standardabweichung. Der Mittelwert der Standardabweichungen aller Patienten ergibt die mittlere Standardabweichung. Alle Studien ermitteln für die OLCR-Pachymeter geringere mittlere Standardabweichungen als für die Ultraschallpachymeter, was für eine bessere Reproduzierbarkeit der OLCR-Pachymeter spricht. Einige Studien (z.B. Airiani S et al. 2006; Gillis A, Zeyen T 2004; Böhnke M et al. 2001) erreichen sehr geringe Werte für die mittlere Standardabweichung bei der OLCR-Pachymetrie. Eine mögliche Ursache dafür ist, dass die vom Gerät angezeigte Standardabweichung für die Berechnung der mittleren Standardabweichung genutzt wurde. Vom Gerät erfolgt automatisch eine Messwiederholung, wenn ein bestimmter Grenzwert für die SD überschritten wird (>1 µm laut Müller-Treiber et al. 2001). Die vom Gerät angezeigte Standardabweichung ist üblicherweise geringer, als wenn man selbst

Mehrfachmessungen durchführt und dann daraus eine Standardabweichung berechnet. In einigen Studien wird im Vergleich zu unserem Ergebnis eine geringere mittlere Standardabweichung für das OLCR-Pachymeter angegeben. Haigis und Much führten auch drei Messwiederholungen mit dem OLCR-Pachymeter durch und erreichten eine mittlere Standardabweichung von 1,44 µm. In unserer Studie beträgt die mittlere Standardabweichung für das OLCR-Pachymeter bei den rechten Augen 3,83 µm und links 3,19 mm. Bei der Ultraschallpachymetrie ermittelten Haigis und Much (2006) die mittlere Standardabweichung aus zehn Einzelmessungen pro Patient und diese betrug 3,36 µm. Im Vergleich mit der Literatur ist diese für das Ultraschallpachymeter ermittelte mittlere Standardabweichung sehr gering, denn wie aus der Tabelle ersichtlich wird, erreicht diese bis zu 8,4 µm bei Wälti et al. (1998). Wir ermittelten für das Ultraschallpachymeter eine mittlere Standardabweichung von rechts 5,5 µm und links 5,7 µm (aus 3 Messwiederholungen ermittelt, eine Messung besteht ebenso aus zehn Einzelmesswerten). Im Vergleich zur Literatur wurden in dieser Studie teilweise höhere mittlere Standardabweichungen ermittelt. Ursächlich dafür ist, dass in den verschiedenen Studien eine unterschiedliche Datengrundlage für die Berechnung genutzt wurde. Oft gibt es keine genauen Angaben, wie die mittlere Standardabweichung berechnet wurde oder es wurde die vom Gerät ermittelte SD für die Berechnung der mittleren SD genutzt. Weiterhin unterscheiden sich unsere Messwerte zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung signifikant von Messreihe 2 und 3, was auch zu einer größeren SD führt.

Da die signifikante Abweichung der ersten Messreihe bei beiden Geräten und auf den rechten sowie linken Augen auftrat, wurde ein systematischer Fehler zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung vermutet. Die folgenden Hypothesen versuchen 2 mögliche Ursachen zu erläutern.

Hypothese 1

Hatte die eventuell fehlende Messerfahrung des Untersuchers einen Einfluss auf die gemessenen Hornhautdickenwerte zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung?

Dazu wurden die Patienten nach dem Untersuchungsdatum der Erstuntersuchung chronologisch geordnet und in 3 gleichgroße Gruppen unterteilt. Die Patienten in Gruppe I (n=29) wurden zuerst untersucht und der Messfehler, der eventuell durch die fehlende Routine resultieren könnte, müsste in dieser Gruppe größer sein als bei den letzten Patienten (Gruppe III, n=28), die im Rahmen der Erstuntersuchung untersucht wurden.
Würde man von einem ungeübten Untersucher ausgehen, würde man in Gruppe I den größten Unterschied zwischen den Messwerten der Erstuntersuchung und denen der Folgeuntersuchungen erwarten. Mit zunehmender Messerfahrung nimmt der Unterschied zwischen Erst- und Zwischenuntersuchung bzw. Erst- und Abschlussuntersuchung ab und es dürfte kein signifikanter Unterschied mehr zwischen Messreihe 1 und 2 bzw. 1 und 3 bestehen.

Tab.25.1. Einteilung der Patienten in 3 Gruppen, sortiert nach dem Datum der Erstuntersuchung

Gruppe		OLCR (rechts) 1	OLCR (rechts) 2	OLCR (rechts) 3	OLCR (links) 1	OLCR (links) 2	OLCR (links) 3
I	N	29	29	29	29	29	29
Pat.1-29	Mittelwert	563,94	559,77	558,97	563,37	559,37	558,54
II	N	29	29	29	29	29	29
Pat. 30-58	Mittelwert	549,47	548,10	547,16	548,17	546,77	547,19
III	N	28	28	28	28	28	28
Pat. 59-86	Mittelwert	550,94	547,86	547,87	548,68	547,81	547,19
Insgesamt	N	86	86	86	86	86	86
	Mittelwert	554,83	551,96	551,37	553,46	551,36	551,02

1 Erstuntersuchung, 2 Zwischenuntersuchung, 3 Abschlussuntersuchung, Mittelwerte in µm

Tab.25.2. Fortsetzung: Einteilung der Patienten in 3 Gruppen, sortiert nach dem Datum der Erstuntersuchung

Gruppe	US=Ultra-schall	US (rechts) 1	US (rechts) 2	US (rechts) 3	US (links) 1	US (links) 2	US (links) 3
I Pat. 1-29	N	29	29	29	29	29	29
	Mittelwert	560,17	559,34	557,10	563,34	559,79	556,21
II Pat. 30-58	N	29	29	29	29	29	29
	Mittelwert	552,62	546,07	547,62	553,03	544,41	546,90
III Pat. 59-86	N	28	28	28	28	28	28
	Mittelwert	550,75	545,39	545,64	551,07	544,61	546,79
Insgesamt	N	86	86	86	86	86	86
	Mittelwert	554,56	550,33	550,17	555,87	549,66	550,00

1 Erstuntersuchung, 2 Zwischenuntersuchung, 3 Abschlussuntersuchung, Mittelwerte in µm

In Gruppe I sind 70% (16/23) der Diabetiker vertreten, daraus resultieren wahrscheinlich die höheren Werte für die Hornhautdicke im Vergleich zu Gruppe II und III. Mit dem T-Test für verbundene Stichproben wurde innerhalb der 3 Gruppen getestet, ob es Unterschiede zwischen der Erstuntersuchung und den Folgeuntersuchungen gibt.

Tab. 25.3. T-Test bei verbundenen Stichproben, Einfluss der Messerfahrung

US=Ultraschall, re=rechts, li=links		Gruppe I Pat. 1-29	Gruppe II Pat. 30-58	Gruppe III Pat. 59-86
Vergleich paarweise: Signifikanzniveau p<0,05		p-Wert	p-Wert	p-Wert
1	OLCR re 1 - OLCR re 2	**0,003**	0,233	**0,003**
2	OLCR re 1 - OLCR re 3	**0,000**	**0,040**	**0,009**
3	OLCR re 2 - OLCR re 3	0,414	0,385	0,992
4	OLCR li 1 - OLCR li 2	**0,000**	0,070	0,433
5	OLCR li 1 - OLCR li 3	**0,000**	0,200	0,156
6	OLCR li 2 - OLCR li 3	0,354	0,611	0,551
7	US re 1 - US re 2	0,641	**0,000**	**0,004**
8	US re 1 - US re 3	0,114	**0,006**	**0,002**
9	US re 2 - US re 3	0,171	0,332	0,826
10	US li 1 - US li 2	0,052	**0,000**	**0,000**
11	US li 1 - US li 3	**0,001**	**0,000**	**0,007**
12	US li 2 - US li 3	**0,013**	0,122	0,116

1 Erstuntersuchung, 2 Zwischenuntersuchung, 3 Abschlussuntersuchung

Mit Ausnahme der Ultraschallpachymetrie rechts, ist in Gruppe I (die ersten 29 Patienten) hauptsächlich ein signifikanter Unterschied zwischen Messreihe 1 und 2 oder 1 und 3 vorhanden. Trotz steigender Messerfahrung sind in Gruppe II und III mit Ausnahme der Lasermessung links weiterhin signifikante Unterschiede zwischen Messreihe 1 und 2 sowie 1 und 3 zu verzeichnen. Die Annahme, dass mit steigender Messerfahrung kein Unterschied mehr zwischen der Messreihe 1 (Erstuntersuchung) und der Messreihe 2 bzw. 3 (Folgeuntersuchungen) besteht, wurde nicht bestätigt. Die Hypothese, dass die Messerfahrung einen Einfluss auf die Messwerte hatte, wird demzufolge abgelehnt.

Hypothese 2

Hatte der Langzeitgebrauch von anästhesierenden Augentropfen einen Einfluss auf die zentrale Hornhautdicke? Führte das eventuell zu einer Abnahme der zentralen Hornhautdicke?

Die Patienten wurden zu Studienbeginn in 2 Gruppen (A und B) unterteilt. Patienten in Gruppe A haben im Zeitraum zwischen Erst- und Zwischenuntersuchung selbstständig in der Häuslichkeit den Augeninnendruck gemessen. Da die Selbstmessungstonometrie direkten Hornhautkontakt erfordert, kam es in dieser Zeit zu einer intensivierten Anwendung von anästhesierenden Augentropfen. Patienten in Gruppe B haben im Zeitraum von der Zwischenuntersuchung bis zur Abschlussuntersuchung selbstständig den Augeninnendruck gemessen und waren der vermehrten Belastung anästhesierender Augentropfen ausgesetzt.
Führen eventuell anästhesierende Augentropfen zu einer Veränderung der zentralen Hornhautdicke?
Dann müsste innerhalb der Gruppe A ein Unterschied zwischen Erst (1)- und Zwischenuntersuchung (2) entstehen (hellgelb markiert), innerhalb der Gruppe B würde man einen Unterschied erwarten, wenn man Zwischen (2)- und Abschlussuntersuchung (3) vergleicht (orange markiert).

Tab.26.1. Unterteilung der Patienten in Gruppe A und B

GRUPPE		OLCR (rechts) 1	OLCR (rechts) 2	OLCR (rechts) 3	OLCR (links) 1	OLCR (links) 2	OLCR (links) 3
A	N	47	47	47	47	47	47
	Mittelwert	557,25	553,80	552,97	555,61	552,38	552,61
B	N	39	39	39	39	39	39
	Mittelwert	551,91	549,73	549,45	550,86	550,13	549,09
Insgesamt	N	86	86	86	86	86	86
	Mittelwert	554,83	551,96	551,37	553,46	551,36	551,02

GRUPPE	US= Ultra-schall	US (rechts) 1	US (rechts) 2	US (rechts) 3	US (links) 1	US (links) 2	US (links) 3
A	N	47	47	47	47	47	47
	Mittelwert	558,51	552,45	551,96	558,79	551,15	550,64
B	N	39	39	39	39	39	39
	Mittelwert	549,79	547,77	548,03	552,36	547,87	549,23
Insgesamt	N	86	86	86	86	86	86
	Mittelwert	554,56	550,33	550,17	555,87	549,66	550,00

1 Erstuntersuchung, 2 Zwischenuntersuchung, 3 Abschlussuntersuchung, Mittelwerte in µm

Mit dem T-Test für verbundene Stichproben wurden innerhalb der Gruppen die Messwerte der Zeitpunkte (1, 2, 3) paarweise miteinander verglichen.

Tab. 26.2. T-Test bei gepaarten Stichproben

	US=Ultraschall, re=rechts, li=links	Gruppe A	Gruppe B
		n=47	n=39
	Vergleich paarweise: Signifikanzniveau p<0,05	p-Wert	p-Wert
1	OLCR re 1 - OLCR re 2	**0,001**	**0,021**
2	OLCR re 1 - OLCR re 3	**0,000**	**0,005**
3	OLCR re 2 - OLCR re 3	0,287	0,751
4	OLCR li 1 - OLCR li 2	**0,000**	0,310
5	OLCR li 1 - OLCR li 3	**0,001**	**0,011**
6	OLCR li 2 - OLCR li 3	0,781	0,102
7	US re 1 - US re 2	**0,000**	0,194
8	US re 1 - US re 3	**0,000**	0,219
9	US re 2 - US re 3	0,697	0,820
10	US li 1 - US li 2	**0,000**	**0,004**
11	US li 1 - US li 3	**0,000**	**0,030**
12	US li 2 - US li 3	0,674	0,278

1 Erstuntersuchung, 2 Zwischenuntersuchung, 3 Abschlussuntersuchung

In Gruppe A ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen Messreihe 1 und 2 sowie 1 und 3. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung sind bei den Patienten in Gruppe A signifikant höhere Werte für die zentrale Hornhautdicke zu verzeichnen. Mit Ausnahme der Ultraschallmessung rechts treten auch in Gruppe B signifikante Unterschiede zwischen Messung 1 und 2 oder 1 und 3 auf. Die erwartete Veränderung der zentralen Hornhautdicke im Zeitraum von der Zwischenuntersuchung bis zur Abschlussuntersuchung ist in Gruppe B nicht aufgetreten und somit wird auch diese Hypothese abgelehnt.

Da diese beiden Hypothesen nicht bestätigt werden konnten, muss nach weiteren Ursachen für die abweichende Messreihe 1 gesucht werden. Bei unseren Untersuchungen wurde die Tageszeit nicht beachtet. Tageszeitliche Schwankungen können zu bedeutenden Dickenunterschieden führen. Kida et al. (2006) haben bei 15 gesunden Probanden zweistündlich von 15.30 Uhr bis 13.30 Uhr des Folgetages die Hornhautdicke gemessen. Die nächtlichen Hornhautdickenwerte waren signifikant höher im Vergleich zu den Tageswerten. Fluktuationen der Hornhautdicke (die Differenz von Maximum und Minimum) reichten bei den Probanden von 9-84 µm. Von bedeutenden Schwankungen der Hornhautdicke am Tage, die sogar die nächtlichen überstiegen berichteten Harper et al. (1996). Die beiden Studien zeigen deutlich, welchen Einfluss tageszeitliche Schwankungen haben und bei Folgestudien sollte diese Fehlerquelle unbedingt ausgeschlossen werden. Desweiteren ist es möglich, dass der Patient bei der Erstuntersuchung sehr aufgeregt ist, da möglicherweise die Untersuchungsmethode sowie der Untersucher unbekannt sind. Der aufgeregte und unruhige Patient kann den Anweisungen des Untersuchers schlecht folgen und fehlerhafte Messungen werden begünstigt.

Messreihe 1 und 2 weichen im Mittel zwischen 2,1 und 6,21 µm voneinander ab (siehe Tabelle, Mittelwert der Differenzen). Betrachtet man das 95%-Übereinstimmungsintervall (LoA), liegen die Differenzen (mit einer Wahrscheinlichkeit von 95%) zwischen Messreihe 1 und 2 in einem Intervall von max. -14,21 µm – 23,53 µm.

Tab.27. Differenzen zwischen Messreihe 1 und 2

Werte in µm	Differenz (1-2) OLCR (rechts)	Differenz (1-2) OLCR (links)	Differenz (1-2) Ultraschall (rechts)	Differenz (1-2) Ultraschall (links)
Minimum	-12,7	-8,6	-27,0	-31,0
Maximum	19,2	19,8	29,0	35,0
Mittelwert	2,87	2,10	4,23	6,21
SD	6,07	5,16	9,22	8,66
LoA	(-9,27 – 15,01)	(-8,22 – 12,42)	(-14,21 – 22,67)	(-11,11 – 23,53)

1 Erstuntersuchung, 2 Zwischenuntersuchung

Die von uns verwendete Korrekturformel für den IOD beträgt 0,3 mmHg/10 µm. Diese signifikante Abweichung der Messreihe 1 würde den Korrekturwert des IOD um max. 0,71 mmHg (≈ 1 mmHg) ändern. Der Fehlerbereich des Goldmann-Tonometers beträgt ± 1 mmHg. Ungünstig würde sich eine Fehlersummierung in eine Richtung auswirken, die zu falsch hohen oder falsch niedrigen Augeninnendruckwerten führt.
Für die Korrektur des IOD dürfte eine Einzelmessung der Hornhautdicke ausreichend sein. Messwiederholungen sollte man in größeren Intervallen planen sowie vor refraktiv-chirurgischen Eingriffen oder bei wesentlichen Veränderungen des Allgemeinzustandes (z.B. bei Diabetes) anstreben.

Weiterhin führten wir 20 aufeinander folgende Messungen mit beiden Pachymetern an einem Probanden durch. Die aus den Einzelmessungen berechneten Mittelwerte unterscheiden sich nicht, aber die Standardabweichung der Einzelwerte ist beim Ultraschallpachymeter fast doppelt so hoch. Das Laserpachymeter misst demzufolge deutlich zuverlässiger die zentrale Hornhautdicke. Da die Ultraschallsonde mehrmals vom Untersucher senkrecht und zentral aufgesetzt werden muss, ist diese Methode stärker vom Untersucher abhängig und zeigt bei Mehrfachmessungen eine höhere Abweichung. Eine Verkippung der Messsonde sowie die Messung der Peripherie führen zu falsch hohen Messwerten (Schmidt E et al. 2006, Gillis A, Zeyen T 2004, Barkana Y et al. 2005). Der Anpressdruck der Messsonde durch den Untersucher führt zu falsch niedrigen Messwerten (Roth HW 1994, Barkana Y et al. 2005, Genth U et al. 2002). Zudem ist eine Betäubung der Hornhaut nötig und mehrere Autoren berichten vom Einfluss anästhesierender

Augentropfen auf die Hornhautdicke. Herse und Siu (1992) fanden eine signifikante Zunahme der zentralen Hornhautdicke 2-4 Minuten nach Gabe von 2 Tropfen Proparacain 0,5%. Asensio et al. (2003) untersuchten den Einfluss von 2 Tropfen Oxybuprocain 0,4% unter Beachtung des Hornhautzentrums und der Peripherie. Sie fanden in jeder Lokalisation Veränderungen der Hornhautdicke (Abnahme und Zunahme). Der Unterschied vor und nach Gabe der Augentropfen war allerdings nicht signifikant.

Weiterhin untersuchten wir, ob Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus und die Glaukomtypen einen Einfluss auf die zentrale Hornhautdicke haben. Zunehmendes Lebensalter führt bei unseren Patienten zu keiner signifikanten Änderung der zentralen Hornhautdicke. Es ist eine schwache negative Korrelation erkennbar, die eine Abnahme der Hornhautdicke vermuten lässt. Diese Korrelation ist jedoch nicht signifikant von null verschieden und könnte demzufolge zufällig entstanden sein. In der Literatur wird verschiedenes über die Änderung der Hornhautdicke im Alter berichtet. Roth (1994) berichtet von einer allmählichen Abnahme der Hornhautdicke (ab dem 20. Lebensjahr) in seiner untersuchten Patientengruppe. Keine Änderung der Hornhautdicke mit zunehmendem Alter sahen Hanna et al. (2004), die 704 Spenderhornhäute untersucht haben. Eine Studie von Rüfer et al. (2007a) berichtet sogar von einer Zunahme der zentralen Hornhautdicke mit höherem Alter. In der Studie von Rüfer et al. war kein konstanter Alterstrend erkennbar, aber nach Teilung der Patienten in 2 Altersgruppen (10-39 und 40-80 Jahre) entstand ein signifikanter Unterschied. In Bezug auf das Geschlecht fanden wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Hornhautdicken von Männern und Frauen. Das stimmt mit der Literatur überein, da die meisten Autoren ebenso keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied der Hornhautdicke feststellen konnten (Roth HW 1994; Müller A et al. 2004; Rüfer F et al. 2007a). In unserer Patientenpopulation fanden sich 23 Diabetiker. Es ist eine deutliche Tendenz zu dickeren Hornhäuten bei Diabetikern erkennbar, allerdings ist dieser Dickenunterschied nur bei der Laser-Interferenz-

Pachymetrie der linken Augen signifikant. In den meisten Studien zeigen Diabetiker tendenziell dickere Hornhäute oder sogar eine signifikante Dickenzunahme. Roth (1994) beobachtete eine Quellung des Hornhautstromas bei steigenden Blutzuckerwerten. Ursächlich für diese Dickenzunahme seinen möglicherweise osmotische Vorgänge. Heute sind weitere strukturelle Veränderungen an der Hornhaut des Diabetikers bekannt. Mc Namarah et al. (1998) fanden eine Abnahme der Hornhautsensibilität bei Diabetikern, eine erhöhte Autofluoreszenz sowie eine Abnahme der Endothelzelldichte. Lee et al. (2006) untersuchten 200 Diabetiker und bestätigten dickere Hornhäute im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=100). Sie beobachteten ebenso eine Abnahme der Endothelzelldichte sowie eine Zunahme von Zellpolymorphismen. Zusätzlich hatte die Diabetesdauer einen signifikanten Einfluss auf die Veränderungen an der Hornhaut. Zwischen den Glaukomgruppen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede der Hornhautdicken festgestellt werden. In der Literatur wird von signifikant dickeren Werten für die Hornhautdicke bei Patienten mit OHT und signifikant dünnere Werte bei Patienten mit NDG berichtet (Bechmann M et al. 2000; Dave H et al. 2004; Iliev ME et al. 2007). Da in unserer Patientengruppe nur jeweils ein Patient mit diesen Diagnosen vorhanden ist, konnte hierzu keine Aussage getroffen werden.

4.1. Schlussfolgerung

Das Laser-Interferenz-Pachymeter zeigt eine höhere Reproduzierbarkeit als das Ultraschallpachymeter. Bei Messwiederholungen ist die Streubreite der ermittelten Werte geringer, somit ist das Laser-Interferenz-Pachymeter weniger anfällig gegenüber zufälligen Fehlern. Die erste Messreihe (Erstuntersuchung) weicht signifikant von den Folgeuntersuchungen (Messreihe 2 und 3) ab. Da diese Abweichung bei beiden Geräten sowie an den rechten und linken Augen auftrat, wurde ein systematischer Fehler zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung angenommen. Als Ursachen für den signifikanten Unterschied zwischen Messreihe 1 und den Folgeuntersuchungen, konnten die Messerfahrung des Untersuchers sowie der Einfluss von anästhesierenden Augentropfen

ausgeschlossen werden. Betrachtet man den Einsatz der Pachymetrie zur Berechnung des Korrekturbedarfs bei der Applanationstonometrie, würde diese signifikante Abweichungen der ersten Messreihe zu keinen wesentlichen Änderungen des applanatorisch ermittelten IOD's führen. Lediglich eine ungünstige Fehlersummierung könnte sich nachteilig auswirken. Im Rahmen der Glaukomdiagnostik kann man empfehlen, dass Einfachmessungen der Hornhautdicke für die Korrektur des applanatorisch ermittelten IOD's ausreichend sein müssten. Im Rahmen der präoperativen Diagnostik, beispielsweise in der refraktiven Chirurgie sollte man Messwiederholungen bevorzugen. Bei Veränderungen des Allgemeinzustandes (z.B. bei Diabetes) sind ebenso pachymetrische Kontrollen empfehlenswert. Ob die Pachymeter vergleichbare Messwerte liefern oder ein Gerät systematisch höher als das andere misst, kann man anhand der vorliegenden Messreihen nicht beurteilen (siehe Auswertung). Aufgrund der unterschiedlichen Messprinzipien ist der Vergleich zwischen den Geräten komplex. Jede Methode ist mit anderen Fehlerquellen behaftet. Für Verlaufskontrollen sollte man sich daher für ein Gerät entscheiden. Zur weiteren Beurteilung der Zuverlässigkeit müssten zukünftige Studien untersuchen, welches Pachymeter besser mit der tatsächlichen (anatomischen) Hornhautdicke übereinstimmt.

5. Zusammenfassung

Die Pachymetrie ist in vielen Teilbereichen der Augenheilkunde von Bedeutung. Im Rahmen der Glaukomdiagnostik dient sie zur Ermittlung des Korrekturbedarfs bei der Applanationstonometrie. In der refraktiven Chirurgie. werden Pachymeter präoperativ zur Diagnostik und OP-Planung, aber auch intraoperativ angewendet. Bei einigen Krankheitsbildern, wie dem Keratokonus, bei Hornhautdystrophien oder einem Hornhautödem werden pachymetrische Untersuchungen empfohlen. Es existieren zahlreiche Messmethoden. Die Ultraschallpachymetrie gilt als Goldstandard und wird in Vergleichsstudien oft als Referenzmethode verwendet. Zunehmende Bedeutung erlangen Laser-Interferenz-Pachymeter, die aufgrund ihrer kontaktfreien Messmethode Vorteile bieten. Ziel dieser Studie war der Vergleich eines Ultraschallpachymeters (Bio&Pachymeter Tomey AL-2000) mit einem Laser-Interferenz-Pachymeter (OLCR-Pachymeter Haag-Streit). Insbesondere sollte die Reliabilität der Geräte unter klinischen Bedingungen untersucht werden. Im Rahmen des Teletonometrieprojektes TT-MV wurde in den Jahren 2005-2006 eine umfangreiche prospektive Datenerhebung von Glaukompatienten und Patienten mit Glaukomverdacht durchgeführt. In die vorliegende Studie wurden 86 Patienten eingeschlossen, bei denen während des Projektes zur Erstuntersuchung (Messreihe 1), Zwischenuntersuchung (Messreihe 2) und Abschlussuntersuchung (Messreihe 3) die zentrale Hornhautdicke in beiden Augen mit dem Ultraschallpachymeter und dem Laser-Interferenz-Pachymeter bestimmt wurde. Zwischen Erstuntersuchung und Abschlussuntersuchung lagen im Mittel 12 Monate (range: 10-17). Das Patientenalter betrug durchschnittlich 56,9 Jahre (range: 15-76). Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden hier nur die Ergebnisse für die rechten Augen dargestellt. Mit dem Laser-Interferenz-Pachymeter wurde zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung eine durchschnittlich zentrale Hornhautdicke von 554,83 ± 34,26 µm gemessen. Zur Zwischenuntersuchung wurden 551,96 ± 33,79 µm und zur Abschlussuntersuchung 551,37 ± 34,78 µm gemessen. Mit dem Ultralschallpachymeter wurden mittlere Hornhautdicken von 554,56 ± 36,52 µm, 550,33 ± 35,17 µm und 550,17 ± 35,57 µm ermittelt. Pearson'- und

Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) zeigen eine starke Korrelation der Messreihen bei beiden Pachymetern. Der Vergleich der Mittelwerte der 3 Messreihen, ergab eine signifikante Abweichung der Erstuntersuchung bei beiden Pachymetern. Da diese signifikante Abweichung der Messreihe 1 bei beiden Pachymetern und auf den rechten und linken Augen auftrat, wurde ein systematischer Fehler zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung vermutet. Für die weitere Beurteilung der Reliabilität wurden deshalb nur noch Messreihe 2 und 3 betrachtet. Das 95%-Übereinstimmungsintervall der Messreihen 2 und 3 ist für die OLCR-Pachymetrie enger, was auf eine höhere Reproduzierbarkeit hinweist. Die mittlere Standardabweichung, die häufig in der Literatur als Maß für die Reproduzierbarkeit angegeben wird, beträgt für die Laser-Interferenz-Pachymetrie 3,83 µm und für die Ultraschallpachymetrie 5,5 µm. Zur Überprüfung der Reliabilität, wurden zusätzlich 20 Einzelmessungen der zentralen Hornhautdicke am rechten Auge eines gesunden Probanden durchgeführt. Die Standardabweichung der Messwerte beträgt mit dem OLCR-Pachymeter 3,92 µm, mit dem Ultraschallpachymeter 7,53 µm. Der Unterschied zwischen den Standardabweichungen ist signifikant. Das Laser-Interferenz-Pachymeter zeigt eine höhere Reproduzierbarkeit als das Ultraschallpachymeter. Bei Wiederholungsmessungen ist die Streubreite der Messwerte geringer und somit ist die Laser-Interferenz-Pachymetrie weniger anfällig gegenüber zufälligen Fehlern. Es besteht eine strenge Korrelation zwischen den Messwerten beider Pachymeter. Ob die Geräte vergleichbare Messergebnisse liefern oder ob ein systematischer Unterschied zwischen den Messwerten besteht, kann anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilt werden. Die Untersuchung von Einflussfaktoren ergab, dass in unserer Patientenpopulation die Hornhautdicke von Alter, Geschlecht und der Glaukomform unabhängig war. Patienten mit Diabetes mellitus neigten zu dickeren Hornhäuten.

6. Literaturverzeichnis

1. Airiani S; Trokel SL; Lee SM; Braunstein RE (2006): Evaluating central corneal thickness measurements with noncontact optical low-coherence reflectometry and contact ultrasound pachymetry. In: American Journal of Ophthalmology, Jg. 142, H. 1, S. 164–165.

2. Asensio I; Rahhal SM; Alonso L; Palanca-Sanfrancisco JM; Sanchis-Gimeno JA (2003): Corneal thickness values before and after oxybuprocaine 0,4 % eye drops. In: Cornea, Jg. 22, H. 6, S. 527–532.

3. Barkana Y; Gerber Y; Elbaz U; Schwartz S; Ken-Dror G; Avni I; Zadok D (2005): Central corneal thickness measurement with the Pentacam Scheimpflug system, optical low-coherence reflectometry pachymeter, and ultrasound pachymetry. In: Journal of cataract and refractive surgery, Jg. 31, H. 9, S. 1729–1735.

4. Bechmann M; Thiel MJ; Roesen B; Ullrich S; Ulbig MW; Ludwig K (2000): Central corneal thickness determined with optical coherence tomography in various types of glaucoma. In: British Journal of Ophthalmology, Jg. 84, S. 1233–1237.

5. Bechmann M; Thiel MJ; Neubauer AS; Ullrich S; Ludwig K; Kenyon KR; Ulbig MW (2001): Central corneal thickness measurement with a retinal optical coherence tomography device versus standard ultrasonic pachymetry. In: Cornea, Jg. 20, H. 1, S. 50–54.

6. Böhnke M; Masters BR; Wälti R; Ballif JJ; Chavanne P; Gianotti R; Salathé RP (1999): Precision and reproducibility of measurements of human corneal thickness with rapid optical low-coherence reflectometry. In: Journal of Biomedical Optics, Jg. 4, H. 1, S. 152–156.

7. Böhnke M; Widmer S; Wälti R (2001): Real- time pachymetry during photorefractive keratectomy using optical low- coherence reflectometry. In: Journal of Biomedical Optics, Jg. 6, H. 4, S. 412–417.

8. Boscia F; La Tegola MG; Alessio G; Sborgia C (2002): Accuracy of Orbscan optical pachymetry in corneas with haze. In: Journal of cataract and refractive surgery, Jg. 28, H. 2, S. 253–258.

9. Bovelle R; Kaufman SC; Thompson HW; Hamano H (1999): Corneal thickness measurements with the Topcon SP-2000P specular microscope and an ultrasound pachymeter. In: Archieves of ophthalmology, Jg. 117, S. 868–870.

10. Brandt JD; Beiser JA; Kass MA; Gordon MO; Ocular Hypertension Treatment Study Group (2001): Central corneal thickness in the ocular hypertension treatment study (OHTS). In: Ophthalmology, Jg. 108, H. 10, S. 1779–1788.

11. Buehl W; Stojanac D; Sacu A; Drexler W; Findl O (2006): Comparison of three methods of measuring corneal thickness and anterior chamber depth. In: American Journal of Ophthalmology, Jg. 141, H. 1, S. 7–12.

12. Burvenich H; de Clercq J (2000): The combined IOP and CCT measurement in glaucoma screening. In: Bulletin de la Société belge d'ophtalmologie, Jg. 276, S. 15–18.

13. Burvenich H; Sallet G; de Clercq J (2000a): The correlation between IOP measurement, central corneal thickness and corneal curvature. In: Bulletin de la Société belge d'ophtalmologie, Jg. 276, S. 23–26.

14. Busted N; Olsen T; Schmitz O (1981): Clinical observations on the corneal thickness and the corneal endothelium in diabetes mellitus. In: British Journal of Ophthalmology, Jg. 65, S. 687–690.

15. Chang SW; Hu FR (1993): Changes in corneal autofluorescence and corneal epithelial barrier function with aging. In: Cornea, Jg. 12, H. 6, S. 493–499.

16. Claramonte PJ; Ruiz-Moreno JM; Sánchez-Pérez SI, León M.; Grinó C; Cervino VD; Alio JL (2006): Variation of corneal thickness in diabetic patients as detected by ultrasonic pachymetry. In: Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia, Jg. 81, H. 9, S. 523–526.

17. Dave H; Kutschan A; Pauer A; Wiegand W (2004): Hornhautdickenmessung bei Glaukompatienten. In: Der Ophthalmologe, Jg. 101, H. 9, S. 919–924.

18. Doughty MJ; Fonn D; Richter D; Simpson T; Caffery B; Gordon K (1997): A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada. In: Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry, Jg. 74, H. 8, S. 624–631.

19. Doughty MJ; Zaman ML (2000): Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. In: Survey of ophthalmology, Jg. 44, H. 5, S. 367–408.

20. Ehlers N; Sorensen T; Bramsen T; Poulsen EH (1976): Central corneal thickness in newborns and children. In: Acta ophthalmologica, Jg. 54, H. 3, S. 285–290.

21. Fam HB; Lim KL; Reinstein DZ (2005): Orbscan global pachymetry: analysis of repeated measures. In: Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry, Jg. 82, H. 12, S. 1047–1053.

22. Faragher RGA; Mulholland B; Tuft SJ; Sandeman S; Khaw PT (1997): Aging and the cornea. In: British Journal of Ophthalmology, Jg. 81, S. 814–817.

23. Gaujoux T; Borderie VM; Yousfi H; Bourcier T; Touzeau O; Laroche L (2007): Comparison of optical low-coherence reflectometry and ultrasound pachymetry in measuring corneal graft thickness. In: Cornea, Jg. 26, H. 2, S. 185–189.

24. Genth U; Mrochen M; Wälti R; Salaheldine MM; Seiler T (2002): Optical low coherence reflectometry for noncontact measurements of flap thickness during laser in situ keratomileusis. In: Ophthalmology, Jg. 109, H. 5, S. 973–978.

25. Gillis A; Zeyen T (2004): Comparison of optical coherence reflectometry and ultrasound central corneal pachymetry. In: Bulletin de la Société belge d'ophtalmologie, H. 292, S. 71–75.

26. Guggenmoos-Holzmann I; Wernecke KD (1996): Medizinische Statistik. Mit 71 Tabellen und 61 Abbildungen. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag. S. 161–165

27. Hanna CL; Roberts RT; Hwang SJ; Wilhelmus K (2004): Pachymetry of donor corneas: effect of ethnicity and gender on central corneal thickness. In: Cornea, Jg. 23, H. 4, S. 701–703.

28. Harper CL, Boulton M. E.; Bennett D; Marcyniuk B; Jarvis-Evans JH; Tullo AB; Ridgway AE (1996): Diurnal variations in human corneal thickness. In: British Journal of Ophthalmology, Jg. 80, H. 12, S. 1068–1072.

29. Heinze G (2006): Erfassung, Beschreibung und Visualisierung von medizinischen Daten. Skriptum. Version 2006-09. Institut für klinische Biometrie, MSI - Besondere Einrichtung für medizinische Statistik und Informatik: Medizinische Universität Wien. S. 71-87.

30. Herman DC; Hodge DO; Bourne WM (2001): Increased corneal thickness in patients with ocular hypertension. In: Archieves of ophthalmology, Jg. 119, H. 3, S. 334–336.

31. Herndon LW; Weizer JS; Stinnett SS (2004): Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. In: Archieves of ophthalmology, Jg. 122, S. 17–21.

32. Herse P; Siu A (1992): Short-term effects of proparacaine on human corneal thickness. In: Acta ophthalmologica, Jg. 70, S. 740–744.

33. Herse PR (1990): Corneal hydration control in normal and Alloxan-induced diabetic rabbits. In: Investigative ophthalmology & visual science, Jg. 31, H. 11, S. 2205–2213.

34. Iliev ME; Meyenberg A; Buerki E; Shafranov G; Shields MB (2007): Novel pressure-to-cornea index in glaucoma. In: British Journal of Ophthalmology, Jg. 91, S. 1364–1368.

35. Inoue K; Kato S; Inoue Y; Amano S; Oshika T (2002): The corneal endothelium and thickness in type II diabetes mellitus. In: Japanese journal of ophthalmology, Jg. 46, H. 1, S. 65–69.

36. Jonuscheit S; Doughty MJ (2007): Regional repeatability measures of corneal thickness: Orbscan II and ultrasound. In: Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry, Jg. 84, H. 1, S. 52–58.

37. Keoleian GM; Pach JM; Hodge DO; Trocme SD; Bourne WM (1992): Structural and functional studies of the corneal endothelium in diabetes mellitus. In: American Journal of Ophthalmology, Jg. 113, H. 1, S. 64–70.

38. Khoramnia R; Rabsilber TM; Auffarth GU (2007): Central and peripheral pachymetry measurements according to age using the Pentacam rotating Scheimpflug camera. In: Journal of cataract and refractive surgery, Jg. 33, H. 5, S. 830–836.

39. Kida T; Liu JHK; Weinreb RN (2006): Effect of 24-hour corneal biomechanical changes on intraocular pressure measurement. In: Investigative ophthalmology & visual science, Jg. 47, H. 10, S. 4422–4426.

40. Kiely PM; Carney LG; Smith G (1982): Diurnal variations of corneal topography and thickness. In: American journal of optometry and physiological optics, Jg. 59, H. 12, S. 976–982.

41. Konstantopoulos A; Hossain P; Anderson DF (2007): Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? In: British Journal of Ophthalmology, Jg. 91, S. 551–557.

42. Lackner B; Schmidinger G; Pieh S; Funovics MA; Skorpik C (2005): Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and Ultrasound. In: Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry, Jg. 82, H. 10, S. 892–899.

43. Lee JS; Oum BS; Choi HY; Lee JE; Cho BM (2006): Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. In: Eye (London, England), Jg. 20, H. 3, S. 315–318.

44. Lekskul M; Aimpun P; Nawanopparatskul B; Bumrungsawat S; Trakulmungkijkarn T; Charoenvanichvisit J et al. (2005): The correlations between central corneal thickness and age, gender, intraocular pressure and refractive error of aged 12-60 years old in rural Thai community. In: Journal of the Medical Association of Thailand, Jg. 88, H. 3, S. 175–179.

45. McLaren JW; Nau CB; Patel SV; Bourne WM (2007): Measuring corneal thickness with the ConfoScan 4 and z-ring adapter. In: Eye & contact lens, Jg. 33, H. 4, S. 185–190.

46. McLaren, J. W.; Nau, C. B.; Erie, J. C.; Bourne WM (2004): Corneal thickness measurement by confocal microscopy, ultrasound, and scanning slit methods. In: American Journal of Ophthalmology, Jg. 137, H. 6, S. 1011–1020.

47. McNamara NA; Brand RJ; Polse KA; Bourne WM (1998): Corneal function during normal and high serum glucose levels in diabetes. In: Investigative ophthalmology & visual science, Jg. 39, H. 1, S. 3–17.

48. Mehdizadeh A; Hoseinzadeh A; Fazelzadeh A (2007): Central corneal thickness as a risk factor for glaucoma. In: Medical Hypotheses, Jg. 69, H. 6. S. 1205–1207.

49. Miglior S; Albe E; Guareschi M; Mandelli G; Gomarasca S; Orzalesi N (2004): Intraobserver and interobserver reproducibility in the evaluation of ultrasonic pachymetry measurements of central corneal thickness. In: British Journal of Ophthalmology, Jg. 88, S. 174–177.

50. Módis L Jr; Langenbucher A; Seitz B (2001): Scanning-slit and specular microscopic pachymetry in comparison with ultrasonic determination of corneal thickness. In: Cornea, Jg. 20, H. 7, S. 711–714.

51. Much MM; Haigis W (2006): Ultrasound and partial coherence interferometry with measurement of central corneal thickness. In: Journal of refractive surgery, Jg. 22, H. 7, S. 665–670.

52. Müller A; Craig JP; Grupcheva CN; McGhee CNJ (2004): The effects of corneal parameters on the assessment of endothelial cell density in the elderly eye. In: British Journal of Ophthalmology, Jg. 88, S. 325–330.

53. Müller-Treiber A; Joos RE; Bussacker H; Schmid P; Trachsel M (2001): Veränderungen der Corneadicke unter Silicon-Hydrogellinsen gemessen mit dem Breitbandreflektometer. In: Die Kontaktlinse, Jg. 7-8, S. 11–16.

54. Nakahara M; Miyata K; Otani S; Miyai T; Nejima R; Yamagami S; Amano S (2005): A randomised, placebo controlled clinical trial of the aldose reductase inhibitor CT-112 as management of corneal epithelial disorders in diabetic patients. In: British Journal of Ophthalmology, Jg. 89, H. 3, S. 266–268.

55. Niederer RL; Perumal D; Sherwin T; McGhee CNJ (2007): Age-related differences in the normal human cornea: a laser scanning in vivo confocal microscopy study. In: British Journal of Ophthalmology, Jg. 91, S. 1165–1169.

56. O'Donnell C; Maldonado-Codina C (2005): Agreement and repeatability of central thickness measurement in normal corneas using ultrasound pachymetry and the OCULUS Pentacam. In: Cornea, Jg. 24, H. 8, S. 920–924.

57. Ogbuehi KC; Almubrad TM (2005): Repeatability of central corneal thickness measurements measured with the Topcon SP2000P specular microscope. In: Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology - Incorporating German Journal of Ophthalmology, Jg. 243, S. 798–802.

58. Pfeiffer N; Torri V; Miglior S; Zeyen T; Adamsons I; Cunha-Vaz J (2007): Central corneal thickness in the European Glaucoma Prevention Study. In: Ophthalmology, Jg. 114, H. 3, S. 454–459.

59. Price FW Jr; Koller DL; Price MO (1999): Central corneal pachymetry in patients undergoing laser in situ keratomileusis. In: Ophthalmology, Jg. 106, H. 11, S. 2216–2220.

60. Quadrado MJ; Popper M; Morgado AM; Murta JN; Van Best JA (2006): Diabetes and corneal cell densities in humans by in vivo confocal microscopy. In: Cornea, Jg. 25, H. 7, S. 761–768.

61. Roters S (2001): Ultraschallbiomikroskopie in der augenheilkundlichen Diagnostik. In: Deutsches Ärzteblatt, Jg. 98, H. 38, S. 2443–2447.

62. Roth HW (1994): Hornhautpachymetrie beim Gesunden, Erkrankten und Kontaktlinsenträger. 70 Abbildungen, davon 8 vierfarbig, 8 Tabellen. Herausgegeben von Ehrich W und Heitz R. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag. Contactologia-Bücherei, Beihefte der Zeitschrift Contactologia, Bd. 6.

63. Rüfer F; Schröder A; Arvani MK; Erb C (2005): Zentrale und periphere Hornhautpachymetrie - Normevaluation mit dem Pentacam- System. In: Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, Jg. 222, H. 117-122.

64. Rüfer F; Schröder A; Bader C; Erb C (2007a): Age-related changes in central and peripheral corneal thickness. Determination of normal values with the Orbscan II topography system. In: Cornea, Jg. 26, H. 1, S. 1–5.

65. Rüfer F; Westphal S; Erb C (2007b): Vergleich von zentraler und peripherer Hornhautdicke zwischen Normalprobanden und Patienten mit chronischem Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und Pseudoexfoliationsglaukom. In: Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, Jg. 224, S. 636–640.

66. Sachs L (1997): Angewandte Statistik. Anwendung statistischer Methoden. Mit 317 Tabellen und 98 Übersichten. 8., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Berlin [u.a.]: Springer-Verlag. S. 351, S. 409.

67. Sachsenweger M (Herausgeber) unter Mitarbeit von Burggraf H, Klauß V, Nasemann J (1994): Augenheilkunde. 376 Abbildungen in 493 Einzeldarstellungen, 60 Tabellen. Duale Reihe. Stuttgart: Hippokrates Verlag. S. 130–131

68. Schiebler TH, Schmidt W und Zilles K (Herausgeber), gemeinschaftlich verfasst von Arnold G, Beier HM, Herrmann M, Kaufmann P, Kretschmann HJ, Kühnel W, Schiebler TH, Schmidt W, Steiniger B, Winckler J, van der Zypen E, Zilles K (1995): Anatomie. Zytologie, Histologie, Entwicklunsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges. Mit 579 zum Teil farbigen Abbildungen und 119 Tabellen. 6., neu verfasste Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag. S. 695

69. Schmidt E; Schwanitz K; Böhm AG; Pillunat LE (2006): Vergleichende Messung der zentralen Hornhautdicke mit zwei Ultraschallpachymetern. In: Der Ophthalmologe, Jg. 103, H. 8, S. 688–692.

70. Seiler T (Herausgeber) unter Mitwirkung von Hartmann C, Krumeich JH, Langenbucher A, Mierdel P, Mrochen M, Naumann GOH, Rieck PW, Seitz B, Spörl E, Wollensak J, Zeitz J (2000): Refraktive Chirurgie der Hornhaut: 31 Tabellen. Stuttgart, New York: Enke im Georg Thieme Verlag. S. 13–35

71. Shah S; Spedding C; Bhojwani R; Kwartz J; Henson D; McLeod D (2000): Assessment of the diurnal variation in central corneal thickness and intraocular pressure for patients with suspected glaucoma. In: Ophthalmology, Jg. 107, H. 6, S. 1191–1193.

72. Siribunkum J; Kosrirukvongs P; Singalavanija A (2001): Corneal abnormalities in diabetes. In: Journal of the Medical Association of Thailand, Jg. 84, H. 8, S. 1075–1083.

73. Sobottka Ventura AC; Böhnke M; Mojon DS (2001b): Central corneal thickness measurements in patients with normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, or ocular hypertension. In: British Journal of Ophthalmology, Jg. 85, H. 7, S. 792–795.

74. Sobottka Ventura AC; Wälti R; Böhnke M (2001a): Corneal thickness and endothelial density before and after cataract surgery. In: British Journal of Ophthalmology, Jg. 85, H. 1, S. 18–20.

75. Sonmez B; Bozkurt B; Atmaca A; Irkec M; Orhan M; Aslan U (2005): Effect of glycemic control on refractive changes in diabetic patients with hyperglycemia. In: Cornea, Jg. 24, H. 5, S. 531–537.

76. Tam ES; Rootman DS (2003): Comparison of central corneal thickness measurements by specular microscopy, ultrasound pachymetry, and ultrasound biomicroscopy. In: Journal of cataract and refractive surgery, Jg. 29, H. 6, S. 1179–1184.

77. Tost F; Clemens S; Fries U (2008): Augenärztliche Untersuchungsmethoden. Kapitel 6.6. Ultraschall. 3. Auflage Herausgegeben von Kroll und Küchle. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. S. 337–357.

78. Urbak SF (1999): Ultrasound biomicroscopy. III. Accuracy and agreement of measurements. In: Acta ophthalmologica Scandinavica, Jg. 77, S. 293–297.

79. Wälti R; Böhnke M; Gianotti R; Bonvin P; Ballif J; Salathé RP (1998): Rapid and precise in vivo measurement of human corneal thickness with optical low-coherence reflectometry in normal human eyes. In: Journal of Biomedical Optics, Jg. 3, H. 3, S. 253–258.

80. Wirbelauer C; Scholz C; Hoerauf H; Pham DT; Laqua H; Birngruber R (2002): Noncontact corneal pachymetry with slit lamp-adapted optical coherence tomography. In: American Journal of Ophthalmology, Jg. 133, H. 4, S. 444–450.

81. Wong AC; Wong CC; Yuen NS; Hui SP (2002): Correlational study of central corneal thickness measurements on Hong Kong Chinese using optical coherence tomography, Orbscan and ultrasound pachymetry. In: Eye (London, England), Jg. 16, H. 6, S. 715–721.

Quellen aus dem Internet

82. Abteilung Lasermedizin & Biophonik, Laserzentrum Hannover e.V., Forschung unter
http://www.lasermedizin.uni-hannover.de/index.php?id=fdoct00

83. Clinical Specular Microscopy von Ronald A. Laing, Ph.D. unter http://www.bio-optics.com/articles/01/index.htm

84.http://www.uni-augenklinik.uni-bonn.de/deutsch/diameth-explain/scheimpflug.htm

85. ILMES, Internet-Lexikon der Methoden der empirischen Sozialforschung, http://www.lrz-muenchen.de/~wlm/ilm_i21.htm

weitere Quellen

86. Gebrauchsanweisung OLCR-Spaltlampen Pachymeter, Pachy 01-SL, Pachy 01-OEM, HAAG-STREIT

87. Operator Manual Tomey AL 2000 Biometer & Pachymeter

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abb.1. 10

Anatomische Beziehung von Cornea (C) und Sklera (S), die die äußere Augenhaut bilden, Abb. aus der Zyklusvorlesung "Sinnesphysiologie - vom Ionenkanal zum Verhalten" von Stephan Frings, Uni Heidelberg http://www.sinnesphysiologie.de/hvsinne/auge/corn.htm

Abb.2. 11

Die Cornea bei 80facher Vergrößerung, Färbung HE, aus Sobotta/Hammersen (1985), Histologie – Farbatlas der Mikroskopischen Anatomie, 3.Auflage, Urban & Schwarzenberg, S.219

Abb.3. 20

Darstellung des A-mode bei der Ultraschallpachymetrie, das Pachymeter Palm Scan P2000 zeigt die Wellenformen der reflektierten Echos auf dem Display an, Abb. modifiziert nach http://www.starop.com/CornealWaveformDisplay.htm

Abb.4. 30

Die 4 Strahlengänge im Laser-Interferenz-Pachymeter, Abb. aus der Abteilung Lasermedizin & Biophonik, Laserzentrum Hannover e.V. unter http://www.lasermedizin.uni-hannover.de/index.php?id=fdoct00

Abb.5. 38

Messen der Hornhautdicke mit dem OLCR-Pachymeter

Abb.6. 39

Messen der Hornhautdicke mit dem Ultraschallpachymeter

Abb.7. 42

Grafische Darstellung der Konfidenzintervalle

Abb.8. 43

Histogramme der Hornhautdicke, links Laser-Interferenz-Pachymetrie, rechts Ultraschallpachymetrie

Abb.9. 44
Streudiagramme: Korrelation von Messreihe 1 und 2, links: Laser-Interferenz-Pachymetrie, rechts: Ultraschallpachymetrie

Abb.10. 45
Streudiagramme: Korrelation von Messreihe 1 und 3, links: Laser-Interferenz-Pachymetrie, rechts: Ultraschallpachymetrie

Abb.11. 45
Streudiagramme: Korrelation von Messreihe 2 und 3, links: Laser-Interferenz-Pachymetrie, rechts: Ultraschallpachymetrie

Abb.12.1. 49
Bland-Altman-Plot, Übereinstimmung der Messreihen 2 und 3 des Laser-Interferenz-Pachymeters

Abb.12.2. 50
Bland-Altman-Plot, Übereinstimmung der Messreihen 2 und 3 des Ultraschallpachymeters

Abb.13.1.-3. 52
Korrelation von Laser-Interferenz- und Ultraschallpachymetrie zur (1.) Erstuntersuchung, (2.) Zwischenuntersuchung und (3.) Abschlussuntersuchung

Abb.14.1. 54
Bland-Altman-Plot, Übereinstimmung zwischen Laser-Interferenz- und Ultraschallpachymetrie zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

Abb.14.2. 55
Bland-Altman-Plot, Übereinstimmung zwischen Laser-Interferenz- und Ultraschallpachymetrie zum Zeitpunkt der Zwischenuntersuchung

Abb.14.3. 55
Bland-Altman-Plot, Übereinstimmung zwischen Laser-Interferenz- und Ultraschallpachymetrie zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung

Abb.15. 58
Histogramm, Alter in unserer Patientenpopulation

Abb.16. 59
Korrelation der Hornhautdicke mit dem Alter

Abb.17. 96
Streudiagramme: Korrelation von Messreihe 1 und 2, links: Laser-Interferenz-Pachymetrie, rechts: Ultraschallpachymetrie

Abb.18. 97
Streudiagramme: Korrelation von Messreihe 1 und 3, links: Laser-Interferenz-Pachymetrie, rechts: Ultraschallpachymetrie

Abb.19. 97
Streudiagramme: Korrelation von Messreihe 2 und 3, links: Laser-Interferenz-Pachymetrie, rechts: Ultraschallpachymetrie

Abb.20.1.-3. 98-99
Korrelation von Laser-Interferenz- und Ultraschallpachymetrie
zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (1.), der Zwischenuntersuchung (2.) und Abschlussuntersuchung (3.)

6.2.Tabellenverzeichnis

Tab.1. 21
Fehlerquellen bei der Ultraschallpachymetrie

Tab.2. 22
Messung der Hornhautdicke mittels Ultraschallpachymetrie, Ergebnisse aus Studien

Tab.3. 23
Messung der Hornhautdicke mittels Ultraschallbiomikroskopie, Ergebnisse aus Studien

Tab.4. 25
Messung der Hornhautdicke mittels Orbscan, Ergebnisse aus Studien

Tab.5. 26
Messung der Hornhautdicke mittels Pentacam-Scheimpflug Kamera, Ergebnisse aus Studien

Tab.6. 28
Messung der Hornhautdicke mittels spekularer Mikroskopie, Ergebnisse aus Studien

Tab.7. 29
Messung der Hornhautdicke mittels konfokaler Mikroskopie, Ergebnisse aus Studien

Tab.8. 31
Messung der Hornhautdicke mittels Laser-Interferenz-Pachymetrie, Ergebnisse aus Studien

Tab.9. 32
Fehlerquellen bei optischen Pachymetern

Tab.10. 42
Deskriptive Datenanalyse der Messwerte

Tab.11. 43
Deskriptive Datenanalyse der Mittelwerte

Tab.12. 46
Intraklassenkorrelationskoeffizienten

Tab.13. 47
Vergleich der Mittelwerte des Laser-Interferenz-Pachymeters zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3

Tab.14. 47
Vergleich der Mittelwerte des Ultraschallpachymeters zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3

Tab.15. 48
Deskriptive Datenanalyse der Differenzen

Tab.16. 53
Berechnung der Korrelationskoeffizienten

Tab.17. 53
Vergleich der Mittelwerte von Laser-Interferenz- und Ultraschallpachymetrie zu den Zeitpunkten 1, 2 und 3

Tab.18. 56
Seitenvergleich

Tab.19. 57
Hornhautdicke und Geschlecht

Tab.20. 58
Hornhautdicke der verschiedenen Altersgruppen

Tab.21. 59
Hornhautdicke bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

Tab.22.1. 60
Hornhautdicke und Glaukomtyp

Tab.22.2. 61
Kruskal-Wallis-Test

Tab.23. 61
Deskriptive Datenanalyse der Einzelmessung

Tab.24.1. 63
Studien, die den Vergleich von OLCR- und Ultraschallpachymetrie beinhalten

Tab.24.2. 64
Fortsetzung: Studien, die den Vergleich von OLCR- und Ultraschallpachymetrie beinhalten

Tab.25.1. 68
Einteilung der Patienten in 3 Gruppen, sortiert nach dem Datum der Erstuntersuchung

Tab.25.2. 69
Fortsetzung: Einteilung der Patienten in 3 Gruppen, sortiert nach dem Datum der Erstuntersuchung

Tab.25.3. 69
T-Test bei verbundenen Stichproben, Einfluss der Messerfahrung

Tab.26.1. 71
Unterteilung der Patienten in Gruppe A und B

Tab.26.2. 71
T-Test bei gepaarten Stichproben

Tab.27. 73
Differenzen zwischen Messreihe 1 und 2

Tab.28.1. 95
Kolmogorov-Smirnov-Test

Tab.28.2. 96
Fortsetzung: Kolmogorov-Smirnov-Test

Tab.29. 98
Intraklassenkorrelationskoeffizienten für die linke Seite

Tab.30. 99
Berechnung der Korrelationskoeffizienten (linke Augen)

Tab.31. 100
Vergleich der Altersgruppen

Tab.32. 101
Kolmogorov-Smirnov-Test

7. Anhang

7.1. Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung

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

Tab.28.1. Kolmogorov-Smirnov-Test

		OLCR re 1	OLCR re 2	OLCR re 3	Mittelwert OLCR re
N		86	86	86	86
Parameter der Normalverteilung(a,b)	Mittelwert	554,829	551,955	551,373	552,7190
	Standard-abweichung	34,2597	33,7891	34,7796	34,11677
Extremste Differenzen	Absolut	0,074	0,062	0,085	0,075
	Positiv	0,074	0,062	0,085	0,075
	Negativ	-0,039	-0,037	-0,044	-0,044
Kolmogorov-Smirnov-Z		0,683	0,571	0,787	0,698
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) (p-Wert)		0,740	0,900	0,566	0,714
		OLCR li 1	OLCR li 2	OLCR li 3	Mittelwert OLCR li
N		86	86	86	86
Parameter der Normalverteilung(a,b)	Mittelwert	553,457	551,359	551,015	551,9438
	Standard-abweichung	33,9812	33,9787	34,2393	33,94289
Extremste Differenzen	Absolut	0,075	0,069	0,095	0,086
	Positiv	0,075	0,069	0,095	0,086
	Negativ	-0,056	-0,038	-0,041	-0,044
Kolmogorov-Smirnov-Z		0,699	0,644	0,886	0,795
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) (p-Wert)		0,714	0,802	0,413	0,552
		US re 1	US re 2	US re 3	Mittelwert US re
N		86	86	86	86
Parameter der Normalverteilung(a,b)	Mittelwert	554,56	550,33	550,17	551,6860
	Standard-abweichung	36,516	35,166	35,568	35,39936
Extremste Differenzen	Absolut	0,089	0,058	0,087	0,066
	Positiv	0,089	0,058	0,087	0,066
	Negativ	-0,039	-0,034	-0,049	-0,037
Kolmogorov-Smirnov-Z		0,824	0,533	0,810	0,609
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) (p-Wert)		0,505	0,938	0,528	0,852

a Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.
b Aus den Daten berechnet.

Tab.28.2. Fortsetzung: Kolmogorov-Smirnov-Test

		US li 1	US li 2	US li 3	Mittelwert US li
N		86	86	86	86
Parameter der Normalverteilung(a,b)	Mittelwert	555,87	549,66	550,00	551,8450
	Standard-abweichung	36,178	35,358	35,632	35,38940
Extremste Differenzen	Absolut	0,068	0,071	0,061	0,059
	Positiv	0,068	0,071	0,061	0,059
	Negativ	-0,045	-0,046	-0,038	-0,048
Kolmogorov-Smirnov-Z		0,628	0,661	0,566	0,551
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) (p-Wert)		0,825	0,775	0,906	0,922

a Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.
b Aus den Daten berechnet.

7.2. Untersuchung der Korrelation zwischen den Messreihen, linke Augen

Die Diagramme enthalten jeweils die Regressionsgerade sowie zwei Begrenzungslinien, die das 95%-Vorhersageintervall für die Einzelwerte markieren.

1.) x-Achse: Messwerte der Hornhautdicke der Erstuntersuchung, y-Achse: Messwerte der Hornhautdicke der Zwischenuntersuchung, Pearson' Korrelationskoeffizienten: OLCR = 0,988, Ultraschall = 0,971

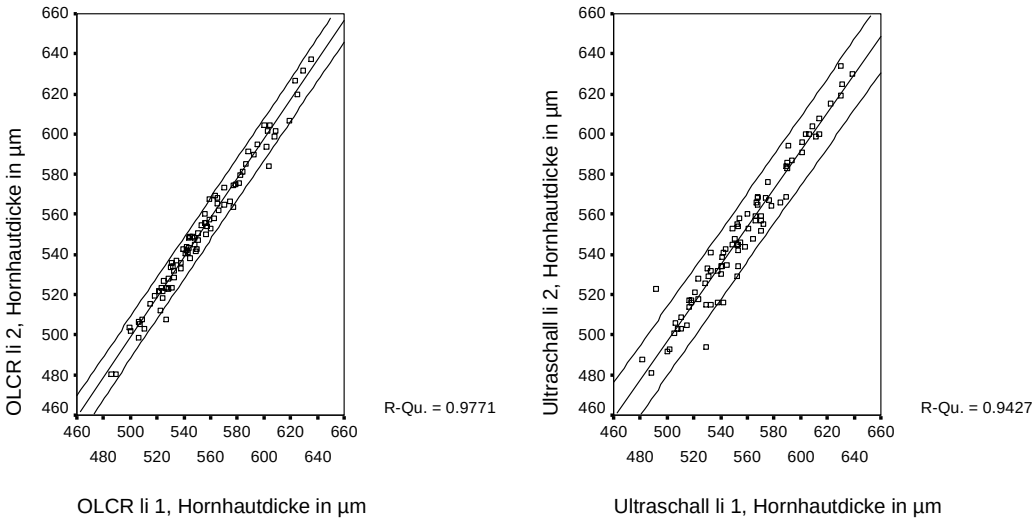


Abb.17. Streudiagramme: Korrelation von Messreihe 1 und 2, links: Laser-Interferenz-Pachymetrie, rechts: Ultraschallpachymetrie

2.) x-Achse: Messwerte der Hornhautdicke der Erstuntersuchung, y-Achse: Messwerte der Hornhautdicke der Abschlussuntersuchung, Pearson' Korrelationskoeffizienten: OLCR = 0,989, Ultraschall = 0,971

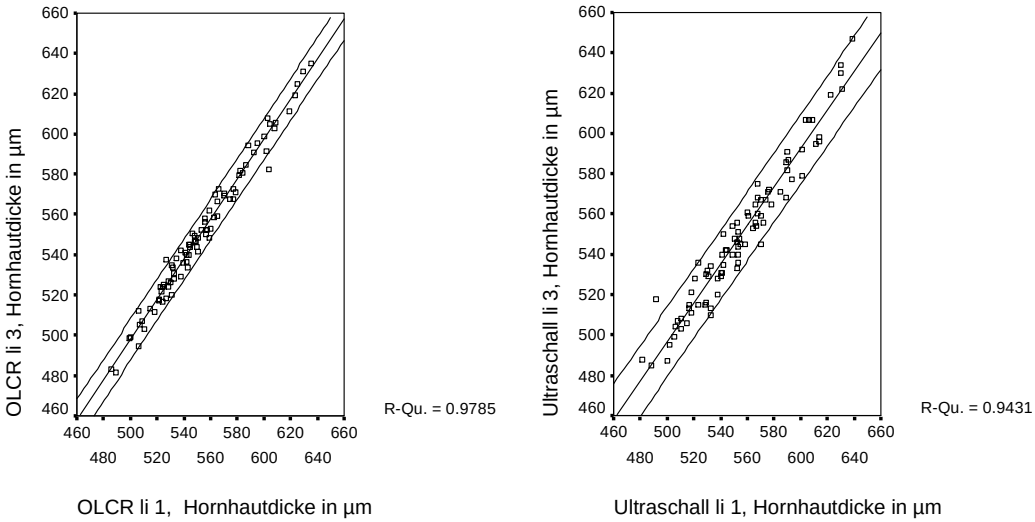


Abb.18. Streudiagramme: Korrelation von Messreihe 1 und 3, links: Laser-Interferenz-Pachymetrie, rechts: Ultraschallpachymetrie

3.) x-Achse: Messwerte der Hornhautdicke der Abschlussuntersuchung, y-Achse: Messwerte der Hornhautdicke der Zwischenuntersuchung, Pearson' Korrelationskoeffizienten: OLCR = 0,990, Ultraschall = 0,974

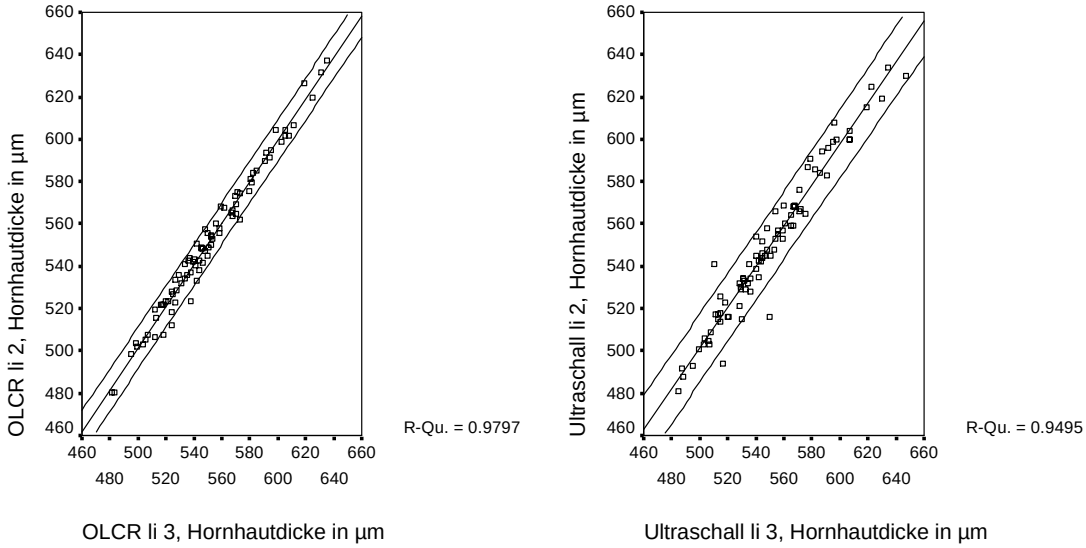


Abb.19. Streudiagramme: Korrelation von Messreihe 2 und 3, links: Laser-Interferenz-Pachymetrie, rechts: Ultraschallpachymetrie

Die Grafiken sowie der Pearson Korrelationskoeffizient zeigen ebenso für die linken Augen mit beiden Pachymetern eine starke Korrelation zwischen den einzelnen Messzeitpunkten. Die Pearson' Korrelationskoeffizienten sowie die ICC's (siehe Tabelle) des Laser-Interferenz-Pachymeters sind immer höher, als die des Ultraschallpachymeters, so dass möglicherweise das Laser-Interferenz-Pachymeter zuverlässiger misst.

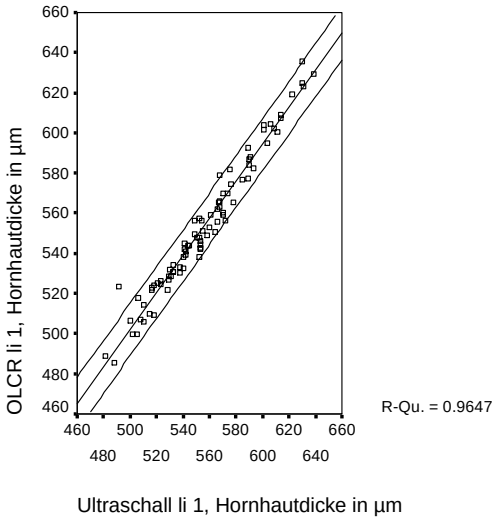
Tab.29. Intraklassenkorrelationskoeffizienten für die linke Seite:

Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) zwischen	OLCR (links)	Ultraschall (links)
Erstuntersuchung, Zwischenuntersuchung (1,2)	0,9867	0,9566
Erstuntersuchung, Abschlussuntersuchung (1,3)	0,9867	0,9585
Zwischenuntersuchung, Abschlussuntersuchung (2,3)	0,9898	0,9746
gesamt (1,2,3)	0,9878	0,9631

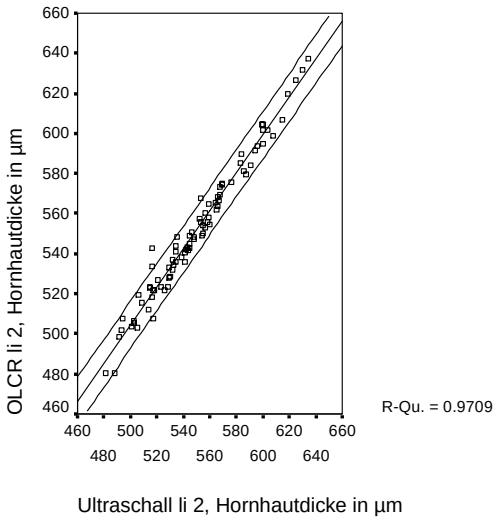
7.3. Korrelation zwischen Laser-Interferenz-Pachymetrie und Ultraschall-pachymetrie, linke Augen

Korrelation zwischen Laser-Interferenz-Pachymetrie und Ultraschall-pachymetrie der linken Augen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (1.), der Zwischenuntersuchung (2.) sowie der Abschlussuntersuchung (3.). Die Diagramme enthalten jeweils die Regressionsgerade sowie zwei Begrenzungslinien, die das 95%-Vorhersageintervall für die Einzelwerte markieren.

1.)



2.)



3.)

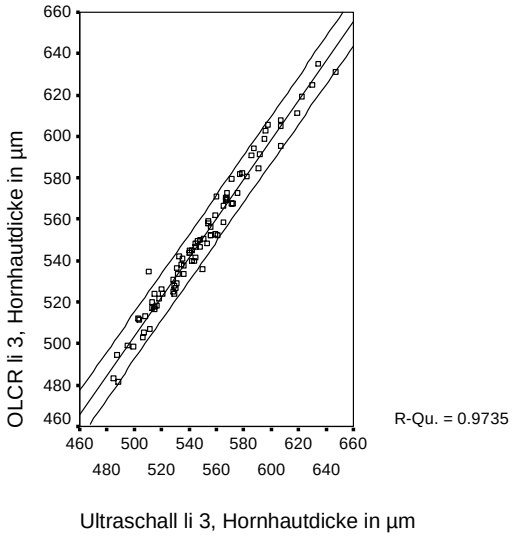


Abb.20.1.-3. Korrelation von Laser-Interferenz- und Ultraschallpachymetrie zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (1.), der Zwischenuntersuchung (2.) und der Abschlussuntersuchung (3.)

Tab.30. Berechnung der Korrelationskoeffizienten (linke Augen)

Korrelation zwischen OLCR- und Ultraschallpachymetrie (linke Augen) zum Zeitpunkt der	Pearson' Korrelationskoeffizient	Intraklassen-korrelationskoeffizient (ICC)
Erstuntersuchung (1)	0,982	0,9782
Zwischenuntersuchung (2)	0,985	0,9836
Abschlussuntersuchung (3)	0,987	0,9856

Links besteht ebenso eine strenge Korrelation zwischen den Pachymetern zu den entsprechenden Zeitpunkten.

7.4. Untersuchung der Altersgruppen, T-Test für unverbundene Stichproben, p-Werte

Mit dem T-Test für unverbundene Stichproben wurden die Altersgruppen miteinander verglichen. Die Tabelle enthält Mittelwerte, Standardabweichungen und die p-Werte des jeweiligen Vergleichs.

Tab.31. Vergleich der Altersgruppen

	Alter in Gruppen	N	Mittelwert	Standard-abweichung	p-Wert Signifikanz-niveau p<0,05
Mittelwert OLCR re	≤45	11	559,10	35,87	0,534
	≥60	43	551,29	37,20	
Mittelwert OLCR li	≤45	11	557,24	36,86	0,593
	≥60	43	550,55	36,82	
Mittelwert US re	≤45	11	560,88	37,98	0,431
	≥60	43	550,75	37,71	
Mittelwert US li	≤45	11	559,09	38,98	0,505
	≥60	43	550,59	37,14	
	Alter in Gruppen	N	Mittelwert	Standard-abweichung	p-Wert
Mittelwert OLCR re	≤45	11	559,10	35,87	0,547
	>45<60	32	552,45	29,73	
Mittelwert OLCR li	≤45	11	557,24	36,86	0,636
	>45<60	32	551,00	29,51	
Mittelwert US re	≤45	11	560,88	37,98	0,347
	>45<60	32	549,78	31,76	
Mittelwert US li	≤45	11	559,09	38,98	0,504
	>45<60	32	551,04	32,46	
	Alter in Gruppen	N	Mittelwert	Standard-abweichung	p-Wert
Mittelwert Laser re	>45<60	32	552,45	29,73	0,885
	≥60	43	551,29	37,20	
Mittelwert Laser li	>45<60	32	551,00	29,51	0,855
	≥60	43	550,55	36,82	
Mittelwert US re	>45<60	32	549,78	31,76	0,907
	≥60	43	550,75	37,71	
Mittelwert US li	>45<60	32	551,04	32,46	0,956
	≥60	43	550,59	37,14	

7.5. Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung (Messwerte der ergänzenden Untersuchung)

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde, getestet ob die Messwerte normalverteilt sind. Es liegt eine Normalverteilung vor.

Tab.32. Kolmogorov-Smirnov-Test

		OLCR re	US re
N		20	20
Parameter der Normalverteilung(a,b)	Mittelwert	546,760	546,40
	Standardabweichung	3,9206	7,528
Extremste Differenzen	Absolut	0,267	0,221
	Positiv	0,267	0,221
	Negativ	-0,182	-0,137
Kolmogorov-Smirnov-Z		1,193	0,986
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) (p-Wert)		0,116	0,285

a Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.
b Aus den Daten berechnet.

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 vorgelegt worden.

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

Datum Unterschrift

Lebenslauf

Name:	Josefine Haak
Geburtsdatum:	07.05.1983
Geburtsort:	Frankfurt (Oder)
Eltern:	Dr. med. Jürgen Haak
	Dr. med. Petra Haak

Schulausbildung:

1989-1995	Grundschule Geschwister-Scholl in Frankfurt (Oder)
1995-2002	Otto-Brenner Gymnasium in Frankfurt (Oder)
2002	Abitur

Studium:

seit Oktober 2002	Studium der Humanmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität in Greifswald
2004	Ärztliche Vorprüfung
praktisches Jahr	
Dez. 2007-Nov. 2008	1.Tertial: Kreiskrankenhaus Wolgast, Innere Medizin 2.Tertial: Kreiskrankenhaus Wolgast, Chirurgie und Universitätsklinikum Greifswald, Klinik und Poliklinik für Chirurgie 3.Tertial: Universitätsklinikum Greifswald, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Frühjahr 2009	Staatsexamen

Dank

Bedanken möchte ich mich bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Frank Tost für seine freundliche theoretische und praktische Unterstützung.
Desweiteren danke ich Herrn Dipl. Phys. Rico Großjohann und Herrn Dr. med. Clemens Jürgens aus der Arbeitsgruppe Telemedizin für die anregenden Gespräche und Hilfestellungen.
Besonders möchte ich Frau Susanna Antal für die sorgfältige Erhebung der Daten danken.
Herrn Dr. rer. nat. Pawel Kolyschkow sowie Herrn Dr. rer. med. Michael Wodny danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung.
Für das Korrekturlesen und die physikalischen Denkanstöße danke ich Peter Nicke. Meinem Freund Christian Scheer danke ich vor allem für seine Geduld und die Korrektur meiner Arbeit. Besonderer Dank gilt meinen Eltern für die liebevolle Unterstützung während meines gesamten Studiums.

Greifswald im Mai 2008