

Aus der Augenklinik am Wittenbergplatz  
Berlin

DISSERTATION

**Klinische Untersuchung zur Veränderung der kornealen  
Biomechanik bei Patienten mit Systemischer Sklerodermie**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Svea Brandt  
aus Minden (Westfalen)

Datum der Promotion: 09.12.2016

## Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>1</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Einleitung, Grundlagen und Zielsetzung</b> .....	<b>5</b>
1.1 Systemische Sklerodermie .....	5
1.1.1 Definition.....	5
1.1.2 Klassifikation.....	5
1.1.3 Epidemiologie .....	10
1.1.4 Ätiologie und Pathogenese.....	10
1.1.5 Organmanifestationen .....	12
1.1.6 Hautbeteiligung.....	13
1.1.7 Diagnostik.....	15
1.1.8 Therapie .....	15
1.2 Kornea .....	16
1.2.1 Anatomie und Physiologie .....	16
1.2.2 Hornhautepithel .....	17
1.2.3 Bowman-Membran .....	17
1.2.4 Stroma .....	17
1.2.5 Descemet-Membran .....	18
1.2.6 Hornhautendothel .....	18
1.2.7 Funktion des Tränenfilms .....	18
1.2.8 Physiologische Veränderungen der Hornhaut .....	19
1.2.9 Geschlechts- und altersspezifische Veränderungen der Hornhaut.....	19
1.2.10 Hornhautdicke, intraokulärer Druck und korneale Biomechanik .....	19
1.2.11 Okuläre und korneale Befunde bei Patienten mit Systemischer Sklerodermie ...	20
1.2.12 Problem- und Zielstellung.....	21
<b>2 Probanden und Methodik</b> .....	<b>24</b>
2.1 Versuchsplanung.....	24
2.1.1 Ethikvotum.....	24
2.1.2 Einschlusskriterien.....	24

2.1.3 Ausschlusskriterien.....	24
2.1.4 Probandenevaluation.....	25
2.1.5 Sklerodermiegruppe .....	25
2.1.6 Kontrollgruppe .....	26
2.1.7 Versuchsablauf.....	26
2.2 Augenuntersuchungen.....	27
2.2.1 Anamnese .....	27
2.2.2 Refraktion .....	27
2.2.3 Orbscan II® .....	27
2.2.4 IOL-Master®.....	29
2.2.5 Ocular Response Analyzer® .....	30
2.2.6 Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts .....	32
2.2.7 Goldmann- Applanationstonometrie .....	32
2.2.8 Pascal®.....	33
2.2.9 Dokumentation der Ergebnisse .....	35
2.2.10 Statistische Auswertung .....	35
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>37</b>
3.1 Vergleich zwischen Sklerodermie-Patienten und Kontrollgruppe .....	37
3.2 Alters und Geschlechterverteilung.....	37
3.3 Krankheitsdauer der Systemischen Sklerodermie .....	39
3.4 Randomisierung des Studienauges.....	39
3.5 Ergebnis der ophthalmologischen Untersuchungen .....	40
3.6 Ergebnis der Augeninnendruckwerte.....	42
3.7 Ergebnis der Hornhautdickenmessung.....	44
3.8 Ergebnis der nicht-korrigierten biomechanischen Parameter .....	45
3.9 Ergebnis der korrigierten biomechanischen Parameter .....	46
3.10 Ergebnis der Bonferroni-Holm-Korrektur .....	48
3.11 Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman .....	49
3.12 Korrelation der nicht-korrigierten Messergebnisse .....	51
3.13 Ergebnis der Korrelationen der nicht-korrigierten kornealen Hysterese .....	51
3.14 Ergebnis der Korrelationen des nicht-korrigierten kornealen Resistenzfaktors.....	53
3.15 Ergebnis der Korrelation der nicht-korrigierten kornealen Hysterese und des nicht-korrigierten kornealen Resistenzfaktors .....	55
3.16 Ergebnis der Korrelationen der korrigierten kornealen Hysterese .....	56

3.17 Ergebnis der Korrelationen des korrigierten kornealen Resistenzfaktors .....	58
3.18 Ergebnis der Korrelation der korrigierten kornealen Hysterese und des korrigierten kornealen Resistenzfaktors .....	60
3.19 Ergebnis der Korrelation des DCT IOP und des GAT IOP .....	61
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>63</b>
4.1 Diskussion der Zielsetzung .....	63
4.2 Diskussion der Einschlusskriterien .....	64
4.3 Diskussion der Ausschlusskriterien .....	64
4.4 Diskussion der Probanden .....	65
4.5 Reproduzierbarkeit der Messergebnisse .....	66
4.6 Diskussion der ophthalmologischen Befunde .....	67
4.6.1 Augennendruckwerte .....	67
4.6.2 Korneale Hysterese und kornealer Resistenzfaktor .....	69
4.6.3 Interpretation der kornealen Hysterese und des kornealen Resistenzfaktors .....	72
4.6.4 Zentrale Hornhautdicke .....	74
4.6.5 Beeinflussung der biomechanischen Parameter (CH, CRF) durch die zentrale Hornhautdicke und den intraokularen Druck .....	77
4.6.6 Beurteilung der Einflussfaktoren auf die Messung mit dem ORA .....	78
4.6.7 Schlussfolgerung .....	81
4.6.8 Klinische Bedeutung .....	82
<b>5 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>84</b>
<b>6 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>104</b>
<b>7 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>106</b>
<b>8 Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>108</b>
<b>9 Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>110</b>
<b>10 Lebenslauf .....</b>	<b>111</b>
<b>11 Danksagung .....</b>	<b>112</b>

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die systemische Sklerodermie ist eine seltene chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung bei der es im Verlauf zu einer Entzündung und einer pathologischen Vermehrung des kollagenen Bindegewebes kommt. Die Komplexität der okulären Veränderungen im Rahmen einer systemischen Sklerodermie wurde bislang nur in wenigen Studien untersucht. Ziel der vorliegenden Studie war es die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut bei Patienten mit einer seit mindestens 10 Jahren bestehenden Systemischen Sklerodermie und einer gesunden Kontrollkohorte zu vergleichen. Dabei sollten mögliche strukturelle Veränderungen der extrazellulären Matrix sowie Veränderungen durch kollagene Umbauprozesse detektiert werden.

**Methodik:** Untersucht wurden 14 Sklerodermie-Patienten (w:m 14:0 / MW Alter : 55,86 Jahre ) und 38 Kontrollprobanden (w:m 18:20 / MW Alter : 57,43 Jahre). Alle Probanden unterzogen sich einer klinisch etablierten ophthalmologischen Voruntersuchung. Anschließend wurde ein randomisiertes Studienauge nichtinvasiv auf seine kornealen biomechanischen Eigenschaften, wie der zentralen Hornhautdicke (CCT), der cornealen Hysterese (CH) und des cornealen Resistenzfaktors (CRF), untersucht. Die Bestimmung des Augeninnendruckes (IOP) erfolgte anhand verschiedener Messmethoden (Goldmann-Appplanationstonometrie [GAT], dynamische Kontourtonometrie [DCT], Non-Contact-Tonometrie [NCT] mit dem Ocular Response Analyzer [ORA, Reichert, USA]).

**Ergebnisse:** Die Auswertung der ophthalmologischen Befunde (sphärisches Äquivalent, Cup/Disk-Ratio, Vorderkammer-Tiefe, axiale Bulbuslänge, GAT-IOP) ergab zwischen den beiden Studiengruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Bei der Messung des intraokulären Druckes konnte bei Sklerodermie-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden signifikant geringere Werte ermittelt werden (DCT IOP :  $p = 0,048$ , NCT IOP<sub>gat</sub> :  $p = 0,002$  und NCT IOP<sub>cc</sub> :  $p = 0,000$ ). Die Analyse der CCT zeigte bei den Sklerodermie-Patienten (MW:  $511,65 \mu\text{m} \pm 37,35\mu\text{m}$ ) eine signifikant dünnere Hornhaut ( $p = 0,001$ ) als bei den Kontrollprobanden (MW:  $552,80\mu\text{m} \pm 31,62 \mu\text{m}$ ). Bezüglich der CH und des CRF ergaben sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Die korrigierte CH und der korrigierte CRF zeigten nach Anwendung der Korrekturgleichung  $CH_{\text{korr}} - CRF_{\text{korr}}$  in beiden Gruppen eine

negative Differenz, die im Gegensatz zur Kontrollgruppe (-0,66) bei den Sklerodermie-Patienten (-0,83) leicht erniedrigt war.

**Schlussfolgerung:** Zwischen den untersuchten Gruppen konnte keine Veränderung der biomechanischen Parameter (CH, CRF) festgestellt werden. Die Analyse der Augeninnendruckmessung zeigte signifikant erniedrigte Werte seitens der Sklerodermie-Patienten. Diese lagen jedoch nach Vergleich mit anderen Studien im Normbereich. Die CCT der Sklerodermie-Patienten war signifikant verringert. Der verminderte Differenzwert der korrigierten CH und des CRF's deutet in der Sklerodermie-Gruppe auf eine leichte Degression der viskösen Komponente sowie eine verringerte korneale Dämpfungskapazität hin. Die dünnere CCT und der erniedrigte Differenzwert lassen somit auf veränderliche Prozesse in der Zusammensetzung der kornealen Extrazellulärmatrix bei Sklerodermie-Patienten schließen.

**Abstract**

**Introduction:** Systemic sclerosis is a rare chronic inflammatory autoimmune disease in which course inflammation and a pathological proliferation of collagenous connective tissue develops. The complexity of the ocular changes associated with systemic sclerosis has been studied in only a few studies. This study compares the biomechanical properties of the cornea in patients with systemic sclerosis and a healthy control cohort. These possible structural changes in the extracellular matrix should be detected by collagen remodeling.

**Methods:** 14 patients with systemic sclerosis (f:m 14:0 / average age: 55.86 years) and 38 control subjects (f:m 18:20 / average age: 57.43 years) were examined. All subjects underwent a clinically established ophthalmological preliminary investigation. Subsequently, a randomized study eye was investigated non-invasively on its corneal biomechanical properties, such as the central corneal thickness (CCT), corneal hysteresis (CH) and the corneal resistance factor (CRF). The determination of the intraocular pressure was measured by various methods (Goldmann applanation tonometry [GAT], dynamic contour tonometry [DCT], noncontact tonometry [NCT] by the Ocular Response Analyzer [ORA, Reichert, USA]).

**Results:** The evaluation of the ophthalmological findings (spherical equivalent, cup / disc ratio, anterior chamber, axial eye length, GAT IOP) showed no significant difference. The measurement of intraocular pressure revealed significant lower values in patients with systemic sclerosis (DCT IOP:  $p = 0.048$ , NCT IOP<sub>gat</sub>:  $p = 0.002$  and NCT IOP<sub>cc</sub>:  $p = 0.000$ ). Furthermore patients with systemic sclerosis showed a significantly thinner cornea (mean:  $511.65 \pm 37.35$  microns) than healthy controls (mean:  $552.80 \pm 31.62$  microns;  $p = 0.001$ ). Regarding the CH and CRF there were no statistically significant differences between groups. The corrected CH and the corrected CRF showed after applying the correction equation  $CH_{korr} - CRF_{korr}$ , in both groups a negative difference, which showed slightly decreased values in patients with systemic sclerosis ( $-0.83$ ) compared to the healthy controls ( $-0.66$ ).

**Conclusion:** The biomechanical parameters (CH, CRF) showed no significant differences. Patients with systemic sclerosis had significantly lower intraocular pressure. These values were in comparison with other studies among the normal range, whereas the CCT in patients with systemic sclerosis was significantly reduced compared to

healthy controls. The reduced value of the corrected difference CH and CRF's could be due to a slight degeneration of viscous component and reduced corneal damping capacity in patients with systemic sclerosis. The thinner CCT and the decreased difference value allow the conclusion of changing processes in the composition of corneal extracellular matrix in patients with systemic sclerosis.

## 1 Einleitung, Grundlagen und Zielsetzung

### 1.1 Systemische Sklerodermie

#### 1.1.1 Definition

Die Systemische Sklerodermie (SSc) ist eine seltene Autoimmunerkrankung und wird wie das Sjögren- Syndrom und der systemische Lupus erythematoses zur Gruppe der Kollagenosen gezählt. Während des Krankheitsverlaufs kommt es zu einer Entzündung und pathologischen Vermehrung des kollagenen Bindegewebes. Die Multisystemerkrankung manifestiert sich klinisch durch eine Sklerosierung der Haut, mit einer variablen Beteiligung der inneren Organe sowie einer gestörten Mikrozirkulation (1-3). Dem gegenüber steht die zirkumskripte Sklerodermie (Morphea), die durch eine gesteigerte Kollagenablagerung ausschließlich mit einer kutanen und subkutanen Verdickung bzw. Verhärtung ohne Organbeteiligung einhergeht (4).

#### 1.1.2 Klassifikation

Durch das American College of Rheumatology (ACR) wurden im Jahr 1980 folgende vorläufige Diagnosekriterien konzipiert und veröffentlicht (Tabelle 1.1).

Tabelle 1.1: ACR- Kriterien der systemischen Sklerodermie (5)

Hauptkriterium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• proximale Dermatosklerose</li> </ul>
Nebenkriterium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sklerodaktylie</li> <li>• Fingerspitzenulzera bzw. Substanzverlust der distalen Fingerweichweiteile</li> <li>• bilaterale Lungenfibrose</li> </ul>

Zur Sicherung der Diagnose müssen dabei ein Hauptkriterium oder zwei Nebenkriterien erfüllt sein. Da diese Klassifikationen zwar spezifisch, aber nicht sensitiv genug sind, können mögliche Frühstadien oder mildere Verlaufsformen der Erkrankung nicht erkannt werden (5). Hinsichtlich des heterogenen Erscheinungsbildes wurde die SSc von Leroy et al in weitere Untergruppen segmentiert (Tabelle 1.2). Dabei wird zwischen einer limitiert kutanen Systemischen Sklerose (lcSSc) und einer diffusen kutanen

Systemischen Sklerodermie (dcSSc) unterschieden. Bei der lcSSc kommt es zu einer Hautfibrose der Hände mit zentripetaler Ausdehnung bis unterhalb der Ellenbogen, Kniegelenke und variabler Beteiligung der Gesichtshaut. Die dcSSc geht mit einer Fibrosierung proximal der Akren, Stamm und Gesicht einher. Durch den rasch progredienten Krankheitsverlauf der dcSSc kommt es ebenfalls zu einer frühzeitigen Beteiligung der inneren Organe (6). Der Terminus „CREST-Syndrom“ (Calcinosis cutis, Raynaud - Syndrom, Ösophagusbeteiligung, Sklerodaktylie, Teleangiektasien) findet heute international fast keine Verwendung mehr und wird der lcSSc zugeordnet. Weitere Sonderformen der Sklerodermie ist die SSc sine Sklerodermie und das Overlap-Syndrom. Bei der SSc sine Sklerodermie tritt eine Hautbeteiligung entweder gar nicht oder in sehr diskreter Form in Erscheinung (7). Das Overlap-Syndrom definiert sich durch eine Überlappung von Autoimmunerkrankungen, die gleichzeitig die Einschlusskriterien von zwei oder mehreren autoimmunologischen Erkrankungen erfüllen oder deren Hauptsymptome präsentieren (8).

Tabelle 1.2: Kriterien der systemischen Sklerodermie nach Le Roy (6)

<p>Limitierte Form</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sklerose der Akren</li> <li>• Ausbreitung zentripetal nur bis zum Ellenbogen- (Knie)gelenk</li> <li>• PAH mit und ohne ILD, Trigemiusneuralgie, Hautverkalkungen, Teleangiektasien, Ösophagusmotalitätsstörungen</li> <li>• dilatierte, selten destruierte Nagelfalzkapillaren</li> <li>• Beteiligung der Gesichtshaut möglich</li> <li>• Raynaud-Phänomen meist seit mehreren Jahren</li> <li>• Anti-Centromer-Antikörper 70-80%</li> <li>• 10 Jahres-Überlebensrate &gt;70%</li> </ul>
<p>Diffuse Form</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sklerose, die über die Akren hinausgeht</li> <li>• Rumpfbeteiligung mit Reihenfolge: Stamm, Gesicht, Akren</li> <li>• frühes Auftreten von ILD, Nierenversagen, diffuse gastrointestinale Beteiligung und Myokardebeteiligung</li> <li>• dilatierte, destruierte Nagelfalzkapillaren</li> <li>• weniger als 1 Jahr bestehendes Raynaud-Phänomen</li> <li>• Anti-Scl-70-Antikörper 30%</li> <li>• 10 Jahres-Überlebensrate &gt; 40-60%</li> </ul>

Abkürzungen: ILD = interstitielle Lungenerkrankung PAH = pulmonal- arterielle Hypertonie  
 Anti-Scl-70-Antikörper = Anti-Topoisomerase1-Antikörper

Im Jahr 2013 wurden durch Zusammenarbeit des American College of Rheumatology und der European League Against Rheumatism (EULAR) neue Kriterien zur Diagnosesicherung der SSc erarbeitet und vorgestellt (Tabelle 1.3). Diese beinhalten die Zuordnung bestimmter Punktwerte auf klinische Befunde und Laborparameter.

Werden 9 oder mehr Punktwerte erzielt, gilt die Diagnose einer systemischen Sklerodermie als bewiesen (9). Dagegen führen Veränderungen von Hautarealen, die durch andere Differentialdiagnosen (Tabelle 1.4) besser beschrieben werden können, zu einem diagnostischen Ausschluss der SSc. Anhand dieser Kriterien ist es somit möglich, Erkrankungen in einem frühen Stadium zu erkennen und therapeutisch zu behandeln (10).

Tabelle 1.3: ACR/EULAR Kriterien 2013 zur Diagnose der systemischen Sklerodermie (9)

Kriterien	Unterkriterien	Punktzahl
Hautverdickung an den Fingern und beiden Händen, Befall über die Region proximal der Fingergrundgelenke hinaus		<b>9</b>
Hautverdickung an den Fingern	<ul style="list-style-type: none"> <li>• geschwollene Finger</li> <li>• Sklerodaktylie der Finger</li> </ul>	<b>2</b> <b>4</b>
Läsion an den Fingerspitzen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulzera an den Fingern</li> <li>• grübchenförmige Narben an den Fingerspitzen</li> </ul>	<b>2</b> <b>3</b>
Teleangiektasien		<b>2</b>
abnorme Kapillaren im Nagelpfalz		<b>2</b>
PAH und / oder ILD (max. 2 Punkte)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAH</li> <li>• ILD</li> </ul>	<b>2</b> <b>2</b>
Raynaud- Syndrom		<b>3</b>
SSc- assoziierte Antikörper (max. 3 Punkte)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-Zentromer</li> <li>• Anti-Topoisomerase I</li> <li>• Anti-RNA Polymerase III</li> </ul>	<b>3</b>

Abkürzungen: ILD = interstitielle Lungenerkrankung PAH = pulmonal- arterielle Hypertonie

Tabelle 1.4: Differentialdiagnosen der Systemischen Sklerodermie (10)

diffuse kutane Muzinosen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skleromyxödem</li> <li>• Scleroderma adutorum Buschke</li> <li>• generalisiertes Myxödem bei Hypothyreose</li> <li>• prätibiales Myxödem bei Hypothyreose</li> <li>• nephrogene systemische Fibrose</li> </ul>
Paraprotein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skleromyxödem (meistens)</li> <li>• Sklerödem (manchmal)</li> </ul>
Gesicht nicht befallen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nephrogene systemische Fibrose</li> </ul>
Raynaud/ Kapillarmikroskopie/ ANA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SSc und Bindegewebs-erkrankungen</li> </ul>

Abkürzungen: ANA = antinukleäre Antikörper

### 1.1.3 Epidemiologie

Die SSc ist eine relativ seltene, chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung, die weltweit und in allen ethnischen Gruppen vertreten ist. Die jährliche Inzidenz liegt bei 0,6-122/1 Million Einwohner/Jahr, während die Prävalenz mit 7/1 Million bis 489/1 Million Einwohner angegeben wird (11). Aufgrund der heterogenen Verlaufsform und der damit verbundenen Abgrenzung zu anderen rheumatischen Erkrankungen fällt es jedoch deutlich schwerer genaue Angaben über Inzidenz und Prävalenz zu formulieren. Aus geografischer Sicht zeigt sich in den USA und Australien eine höhere Prävalenz als in Europa oder Japan. Schätzungen zu Folge liegt die Prävalenz in Europa bei 1:6500 und ist durch ein Süd- Nord- Gefälle gekennzeichnet. Dadurch kommt es zu einer niedrigeren Prävalenzrate in nordeuropäischen Gebieten. Vornehmlich sind Frauen mit einer Häufigkeit von 4:1 betroffen. Das Prädilektionsalter liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr (11, 12).

### 1.1.4 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen der Systemischen Sklerodermie sind derzeit aufgrund ihrer Komplexität noch nicht vollständig geklärt. Als Auslöser stehen eine genetische Prädisposition sowie

eine mögliche Assoziation durch verschiedene Umwelteinflüsse zur Diskussion (13). Verschiedene Studien finden ein häufigeres Auftreten der Erkrankung in Familien mit positiver Anamnese (1,6%) als in der allgemeinen Bevölkerung (0,026%) (14). Ein weiterer Erklärungsansatz besteht durch den Einfluss exogener Noxen wie Viren, Chemikalien und verschiedener Medikamente. Das Cytomegalievirus könnte aufgrund seiner Fähigkeit endotheliale Zellen zu infizieren bei der initialen Gefäßverletzung involviert sein (15). Als weitere Triggermechanismen stehen anorganische Verbindungen wie Benzol-Derivate, Vinylchlorid und die Einnahme von bestimmten Medikamenten wie Amphetaminen, L-Tryptophan oder Bleomycin zur Diskussion. Auch könnte die Exposition von Quarzstaub ein möglicher Prädispositionsfaktor sein (16).

Als pathologische Merkmale der SSc sind heute autoimmunologische Prozesse, obliterative Vaskulopathien und eine, durch Entzündung sowie interstitielle Fibrose bedingte, übermäßige Kollagenproduktion kennzeichnend (17). Die Entstehung und Verknüpfung der unterschiedlichen Faktoren konnte bisher noch nicht ausreichend geklärt werden.

Ein frühes histopathologisches Kennzeichen der Erkrankung ist eine erhöhte Apoptoserate endothelialer Zellen, woraufhin es zur Ausschüttung perivaskulärer inflammatorischer Mediatoren wie Endothelin, Thromboxan und einer erhöhten Plättchenaggregation durch Serotonin kommt. Durch vermehrte Akkumulation von E-Selektin, ICAM-1 und VCAM-2 erfolgt die Abwanderung inflammatorischer Zellen in das umliegende Gewebe und führt zu einer vermehrten Produktion von TGF- $\beta$ , CTGF und PDGF. Diese Mediatoren konkludieren eine Hemmung von endothelialen Wachstumsfaktoren. Daraus resultieren Veränderungen innerhalb der Gefäßwände und eine Reduzierung der Kapillardichte sowie eine verminderte Neovaskularisierung (18-21).

Im weiteren Verlauf kommt es durch eine von aktivierten Fibro- und Myofibroblasten ausgelöste überdimensionierte Produktion von kollagenem Bindegewebe. Die durch Thrombozyten, Entzündungs- und endothelialen Zellen hervorgerufene Freisetzung von Interleukinen und Mediatoren (PDGF, TGF- $\beta$ , CTGF, Endothelin-1) bedingen eine stimulatorische Wirkung der Fibroblasten (1, 2, 4, 5, 9, 11, 15, 22). Weitere Mediatoren wie Fibronectin, Laminin, Tenascin und Kollagen Typ I bewirken die Aktivierung von T-Zellen und sind in der Lage über den Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) und

lösliche Zytokine eine positive Steigerung der Kollagensynthese zu fördern (18). Fibroblasten werden ebenfalls durch den Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) zur Ausschüttung des Monocyte-Chemotactant-Protein-1 (MCP-1) stimuliert, der wiederum die Kollagensynthese fördert (23). Die gesteigerte Ablagerung von extrazellulären Matrixbestandteilen führt zu einer Erhöhung des Kollagenhaushalts. Durch die Einlagerung des Kollagens in subkutanes Gewebe und dem reduzierten Abbau der extrazellulären Matrix kommt es zu einer Fibrose der Haut, der inneren Organen und dem Gefäßsystem (18).

### **1.1.5 Organmanifestationen**

Die SSc kann als chronisch entzündliche Systemerkrankung nahezu jedes Organ betreffen. Bei 80-90 % der Erkrankten manifestiert sich eine Beteiligung des Gastrointestinaltrakts mit einer Vielzahl an klinischen Symptomen wie Pyrosis, Nausea, Emesis, Dysphagie und Obstipation (24). Insbesondere kommt es durch fibrotische als auch atrophische Veränderungen zu ösophagealen Motalitätsstörungen sowie chronischen Refluxbeschwerden, die sich positiv auf die Entwicklung von Ösophagitiden, einem Barrett-Ösophagus und Adenokarzinomen auswirken können (25). Eine klinisch relevante Beteiligung der Lungen tritt bei 40-80 % der Patienten auf. Es kann zu einer pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH), einer fibrosierenden Alveolitis oder sogar zu einer Lungenfibrose kommen. Fibrotische Veränderungen zeigen sich vor allem bei der diffusen Form, während bei der limitierten Verlaufsform meistens eine pulmonale arterielle Hypertonie vorliegt (26). Eine Beteiligung der Nieren findet sich bei ca.15 % der Patienten und häufiger bei der diffusen Verlaufsform. Im Vergleich kommt es überwiegend häufiger zu einer renalen Krise als zu einer, im zeitlichen Verlauf langsamer voranschreitenden Niereninsuffizienz. Klinisch manifestiert sich ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks sowie der Plasma-Renin-Aktivität, wodurch es zu einer verminderten Nierenfunktion kommt. Entsprechende Begleitsymptome äußern sich durch Kopfschmerzen, Sehbeeinträchtigung verbunden mit einer Retinopathie, Krampfanfälle, linksventrikuläre Störungen, Proteinurie sowie einer verminderten glomerulären Filtrationsrate (27, 28). Bei 50 % der Erkrankten wurde eine Herzbeteiligung bedingt durch zunehmende fibrotische Prozesse am Myocard beobachtet. Durch indirekte Pathomechanismen können kardiale Manifestationen auch als Resultat einer Lungenfibrose oder durch Veränderungen der Gefäßstrukturen

hervorgerufen werden. Dabei kommt es zu Arrhythmien, koronararteriellen Störungen, Perikarditiden sowie linksventrikulären Bewegungsstörungen (29).

### **1.1.6 Hautbeteiligung**

Das in der initialen Phase der Erkrankung auftretende sekundäre Raynaud- Phänomen ist durch eine vaskuläre Symptomatik charakterisiert (30). Kälte- als auch emotional bedingte Stressfaktoren führen zu vasomotorischen Spasmen und Durchblutungsstörungen (31). Durch Hypoperfusion beobachtet man anfangs eine weißliche Verfärbung der Akren gefolgt von einer bläulichen Färbung aufgrund einer Akrozyanose. Die letzte Phase des sogenannten „Tricolore-Phänomens“ endet durch eine reaktive Hyperperfusion und einer daraus resultierenden intensiven Rötung der Haut (18). Eine Diagnosesicherung kann mittels Nagelpfalz-Kapillarmikroskopie erfolgen. Variable Formveränderungen der Nagelpfalzkapillaren als auch vorhandene Mikroblutungen können den Verdacht der SSc bestätigen (32). Weitere Hautveränderungen lassen sich in unterschiedliche Stadien sequenzieren (33). Anfänglich kommt es zu ödematösen Schwellungen an Händen, Fingern („puffy hands“), Füßen und Beinen. Die indurative Phase ist durch eine zunehmende Sklerosierung der Haut gekennzeichnet. Durch starke Anhaftung an der Subkutis wirkt sie optisch glatt, straff und glänzend. Im Verlauf treten Nagelwuchsstörungen und Ulzerationen an den Fingerkuppen („Rattenbissnekrosen“) auf. Charakteristisch für Mund- und Gesichtsbereich ist eine Verkürzung des Zungenbändchens, eine stark eingeschränkte Mundöffnung sowie eine radiäre Faltenbildung im Mundbereich („Tabaksbeutelmund“). Durch atrophische Veränderungen entwickeln sich dermatologisch bedingte Kontrakturen, sogenannte „Madonnenfinger“ (34).



**Abbildung 1.1: Raynaud-Phänomen (181)**  
*Mit freundlicher Genehmigung von Fernando Kemta Lepka, MD*



**Abbildung 1.2: beginnende Ödemsklerose mit diffus angeschwollenen Fingern „puffy fingers“ (182)**  
*Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Christopher Amberger*



**Abbildung 1.3: Rattenbissnekrosen (183)**  
*Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Christopher Amberger*



**Abbildung 1.4: Madonnenfinger (184)**  
*Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Michael Buslau*

### **1.1.7 Diagnostik**

Zur Basisdiagnostik der SSc wird das Vorliegen bestimmter charakteristischer Hautbefunde in Verbindung mit dem Auftreten eines sekundären Raynaud- Phänomens herangezogen. Durch weiterführende Labordiagnostik mit spezifischer Autoantikörperbestimmung ist eine Differenzierung in einzelne Subtypen möglich. Ebenso besteht eine Assoziation zwischen dem Vorhandensein bestimmter antinukleärer Antikörper (ANA) und der Beteiligung innerer Organe (35). Eine erhöhte Anzahl von Antikörpern gegen Centromer Proteine (ACA) können bei der limitierten Form sowie bei anderen rheumatologischen Erkrankungen auftreten. Dagegen werden Anti- Scl-70- Antikörper mit einer Spezifität von 100 % bei circa 70 % der Erkrankten mit einer diffusen Verlaufsform diagnostiziert (36).

### **1.1.8 Therapie**

Der therapeutische Ansatz zur Behandlung der systemischen Sklerodermie ist einerseits vom Krankheitsverlauf und andererseits von der Komplexität der Symptome abhängig. Gemäß der pharmakologischen Therapie stehen drei wesentliche Komponenten im Fokus (37):

- Immunsuppression
- Prävention von Vaskulopathien
- Regression der Kollagensynthese

Ein bedeutender Faktor ist die Therapie mit immunsuppressiven Medikamenten. Neben der Gabe von etablierten Zytostatika wie Methotrexat (MTX) und Cyclophosphamid, kommt es auch zum Einsatz von Azathioprin, Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden (37, 38). Eine Behandlung durch mesenchymale Stammzellentransplantation befindet sich noch in der Erprobung und könnte sich positiv auf fibrotische Prozesse auswirken (39). Ein weiterer Bestandteil der pharmakologischen Therapie zur Behandlung von Vaskulopathien und PAH ist die Verabreichung von Medikamenten mit vasodilatatorischen Eigenschaften. Dazu gehören Calciumkanalblocker, Prostazyklin- Analoga und die intravenöse Gabe von Prostaglandinen. Auch kommen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zum Einsatz (40). Ebenso sollte eine Rauchentwöhnung erfolgen (41). Bei Patienten mit Beteiligung der Nieren ist eine ACE- oder Angiotensin-II-Hemmer-Therapie indiziert (42). In der

nichtpharmakologischen Therapie ist eine regelmäßige Anwendung von Physio- und Ergotherapien zur Vorbeugung von Kontrakturen sowie Paraffinbäder zur Verbesserung der Hautstruktur hilfreich.

## 1.2 Kornea

### 1.2.1 Anatomie und Physiologie

Die glasklare und mit Tränenflüssigkeit benetzte Kornea bildet den nach anterior gewölbten Teil des vorderen Augenabschnittes. Mit einer Brechkraft von +43 dpt übernimmt sie zu 2/3 die Gesamtbrechkraft des Auges (43). Sie ist zirkulär durch den Limbus corneae von der weniger stark gekrümmten Sklera abgegrenzt. Im Limbus vorhandene Stammzellen sichern die Neubildung kornealer Epithel- als auch Endothelzellen. Der Hornhautdurchmesser wird in der Horizontalebene mit 12 mm und in der Vertikalebene mit 11,5 mm angegeben. Die Hornhaut weist im zentralen Drittel eine leicht sphärische Krümmung und eine Dicke von ca. 550µm auf (44).

Der histologische Aufbau der Kornea besteht aus fünf Schichten:

- Hornhautepithel (Epithelium anterius)
- Bowman-Membran (Lamina limitans anterior)
- Stroma (Substantia propria)
- Descemet-Membran (Lamina limitans posterior)
- Hornhautendothel (Epithelium posterius)

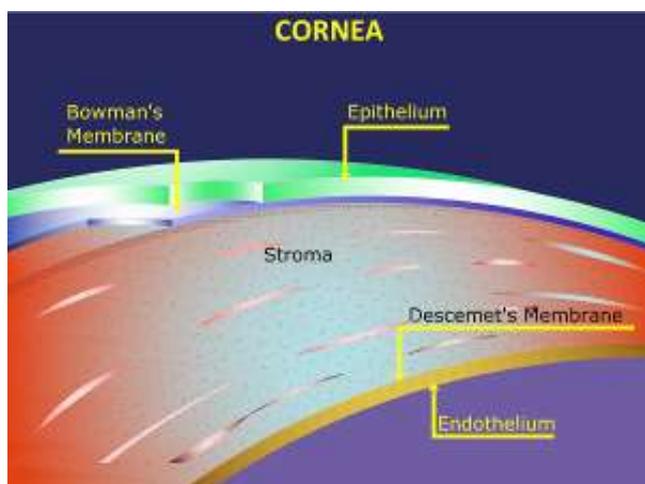


Abbildung 1.5: Schichtung und histologischer Querschnitt der Hornhaut (185)

### **1.2.2 Hornhautepithel**

Das Hornhautepithel wird definitionsgemäß aus einem mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel, bestehend aus 5-7 Zellschichten, gebildet. Die Basalzellschicht ist durch hochprismatische, kernhaltige Zellen gekennzeichnet und durch Hemidesmosomen mit der Bowmanschen Membran verbunden. Durch mitotische Aktivität der basalen Zellschicht kommt es zur Proliferation von Flügelzellen und ausdifferenzierten Plattenepithelzellen. Während der regenerativen Phase von ca. 7-14 Tagen erfolgt eine komplette Erneuerung der gesamten Epithelschicht. Dabei kommt es mit Hilfe des Tränenfilms zum Abtransport abgeschilfter Epithelzellen (45). Die sensible Innervation der Kornea erfolgt durch terminale Nervenendigungen des N. ophthalmicus, aus dem Ast des N. trigeminus (43, 46).

### **1.2.3 Bowman-Membran**

Die Bowman-Membran besteht aus einer 8-12 µm dicken azellulären Schicht und bildet die Begrenzung zum darunter liegenden Stroma. Die korneale Widerstandsfähigkeit sowie die Stabilität werden durch Kumulation von antiparallel verlaufenden kollagenen Fasern, Fibrillen sowie einer kompakten Interzellulärschicht begünstigt. Aufgrund der zellfreien Struktur kann es bei Verletzungen während der regenerativen Phase zur Ausbildung von Narben kommen (43, 46).

### **1.2.4 Stroma**

Auf mikroskopischer Ebene erscheint das Hornhautstroma als dicht organisierte, avaskuläre und relativ zellarme Schicht. Es hat mit ca. 95% den größten kornealen Volumenanteil insgesamt und besteht aus Keratozyten und extrazellulärer Matrix (EZM) (47). Mit ca. 75% bildet das Wasser den Hauptbestandteil der EZM und bestimmt durch sein Quellungsverhalten wesentlich die Dicke der Kornea. Weitere Bestandteile sind Kollagen mit ca. 15% und lösliche Proteine, Glykosaminoglykane und Mineralsalze mit je 10%. Das Hornhautstroma besteht zu zwei Dritteln aus Kollagen Typ I sowie Typ III, V und VI (43, 48). Die Anordnung der Kollagenfibrillen erfolgt in Form von Lamellen und trägt durch ihren konstant parallelen Verlauf zur Hornhautoberfläche im Wesentlichen zur Transparenz der Hornhaut bei (49). Die regelmäßige Anordnung der Kollagenfibrillen resultiert aus der Präsenz von Glukosaminoglykanen, bestehend aus einem Konglomerat von Keratansulfat, Chondroitinsulfat und Dermatansulfat. Durch Formierung zu Disaccharidketten und gleichzeitiger kovalenter Bindung an ein Core-Protein kommt es zur Ausbildung von gewebstypischen Proteoglykanen. Diese wirken

unterstützend auf die Anordnung sowie die Stabilität der kollagenen Fibrillen und gewährleisten durch ihre Fähigkeit zur Bindung von Wassermolekülen die korneale Transparenz (50).

### **1.2.5 Descemet-Membran**

Die Descemet-Membran bildet die Grenze zwischen Stroma und Hornhautendothel. Sie besteht aus einem zweidimensionalen kollagenen Maschenwerk und erreicht mit zunehmendem Alter eine endgültige Dicke von 8-10 µm. Protektiv wirkt sie als Schutz vor mechanischen und chemischen Einflüssen sowie vor Infektionen. Wundheilungsprozesse gehen mit einer Narbenbildung einher (51, 52).

### **1.2.6 Hornhautendothel**

Das Hornhautendothel besteht histologisch aus einem einschichtigen Plattenepithel mit hexagonalen Zellen, die durch gap junctions und tight junctions untereinander verbunden sind. Durch Aktivität der Carboanhydrase und der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPase entsteht ein regulierter Ionenfluss und ein damit verbundener osmotischer Wasserausstrom durch eine permeable Membran in Richtung Vorderkammer. Damit wird dem permanenten Kammerwassereinstrom in die Hornhaut durch den Augeninnendruck entgegengewirkt. Ein Anstieg des Hydrationszustandes im Stroma von über 78% führt zu Vergrößerung des Abstandes zwischen den Kollagenlamellen und einer damit verbundenen Trübung der Hornhaut (52, 53).

### **1.2.7 Funktion des Tränenfilms**

Der Tränenfilm unterliegt der Sezernierung von exokrinen Drüsen, besteht aus einem annähernd dreischichtigen Aufbau und wird von verschiedenen Drüsentypen produziert. Die Meibom-, Moll- und Zeis Drüsen bilden die oberflächliche Lipidschicht, die durch ihre Oberflächenspannung ein Überlaufen des Tränenfilms verhindert. Wasser, Elektrolyte sowie Proteine sind die Hauptbestandteile der mittleren Schicht. Diese wird von den Haupt- und den akzessorischen Tränendrüsen (Krause- und Wolfring-Drüsen) sezerniert und übernimmt neben nutritiven auch reinigende Funktionen. Die von konjunktivalen Becherzellen, Manz-Drüsen und Henle-Krypten gebildete Muzinschicht ermöglicht der wässrigen Phase über eine Gradientenbildung eine Ankopplung an der Kornea (44, 54). Die Hauptaufgabe liegt in der gleichmäßigen Befeuchtung und dem Schutz vor Austrocknung kornealer Areale, was durch einen periodisch wiederkehrenden Lidschlag erreicht wird (55).

### **1.2.8 Physiologische Veränderungen der Hornhaut**

Die Änderung der Hornhautdicke steht in einem direkten Zusammenhang mit zirkadianen Schwankungen. Der physiologische Anstieg der Hornhautdicke begründet sich durch den nächtlichen Lidschluss und einem somit verringerten Sauerstoffangebot und induziert eine reduzierte Diffusion von Sauerstoffmolekülen durch den Tränenfilm. Die daraus resultierende Hypoxie führt zu einem anaeroben Metabolismus und einem laktat-induziertem osmotischen Einstrom von Wassermolekülen (43, 56). In Studien von Feng und Harper konnte eine nächtliche korneale Dickenzunahme von 5,5%, eine Schwellung des Epithels von 8,1% und tageszeitliche Schwankungen von 7,2 % nachgewiesen werden (57, 58). Hormone wirken ebenfalls beeinflussend auf die korneale Mazeration. Studien zeigten eine Veränderung der Hornhautdicke durch Schwankungen des Östrogenspiegels im Blut während des Menstruationszyklus und der Schwangerschaft (59-61). Die korneale Dickenzunahme entsteht durch eine östrogenvermittelte Synthese und Akkumulation von Glykosaminoglykanen. Durch die erhöhte Wasseraufnahme kommt es zur mechanischen Aufweitung des kollagenen Netzwerkes und einer damit verbundenen Quellung der Hornhaut (62, 63).

### **1.2.9 Geschlechts- und altersspezifische Veränderungen der Hornhaut**

Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Hornhautdicken lässt sich in der Literatur keine eindeutige Aussage treffen. Rüfer et al., Müller et al. und Lekskul et al. konnten in aktuelleren Studien keinen signifikanten Unterschied in den Hornhautdicken von Männern und Frauen nachweisen (64-66). Dahingegen beschrieb Suzuki eine Abnahme der Hornhautdicke beim weiblichen Geschlecht (67). Physiologische Alterungsprozesse gehen mit einer gewebsspezifischen Abnahme der zentralen Hornhautdicke einher (68). Dabei kommt es zu einer Reduktion von Proteo- und Glykosaminoglykanen in der Grundsubstanz sowie zu einer Abnahme der Hornhautfestigkeit und des Elastizitätsmoduls aufgrund altersbedingter Kollagenvernetzungen (69-71). Die Relation zwischen Hornhautdicke und Alter wurde in mehreren Studien untersucht. Rüfer et al. konnte auf einen altersbedingten Anstieg der Hornhautdicke verweisen (65). Dagegen beschrieben andere Autoren wie von Bahr, Lekskul et al., Brandt et al. und Pfeiffer et al. eine altersbezogene dünnere Hornhautdicke (64, 72-74).

### **1.2.10 Hornhautdicke, intraokulärer Druck und korneale Biomechanik**

Die zentrale Hornhautdicke stellt einen entscheidenden Einflussfaktor in der Messung des intraokularen Druckes mit der Goldmann- Applanationstonometrie dar. Klinische

Studien berichten von einer signifikanten Korrelation zwischen der zentralen Hornhautdicke und dem intraokulären Druck (IOD) nach Goldmann (67, 75, 76). Die Autoren Doughty und Zaman berichten, dass Diskrepanzen von 10% in der Ab- und Zunahme der Hornhautdicke zu applanatorisch falsch erhöht oder erniedrigt gemessenen Druckwerten um 3-4 mmHg führen (77). Weiterhin besteht eine Relation zwischen der Höhe des gemessenen und des realen Augeninnendrucks. Der gemessene Druckwert wird zusätzlich durch biomechanische Eigenschaften der Kornea beeinflusst (75, 78, 79). Durch Verwendung des Ocular Response Analyzer lassen sich Aussagen über die korneale Viskosität und Elastizität sowie mögliche Veränderungen des kornealen Gewebes treffen. Die Messung der kornealen Hysterese (CH) fungiert dabei als Indikator für die visköse Dämpfung des Gewebes, die durch den Gehalt und die Viskosität der Glykosaminoglykane und Proteoglykane als auch durch die Kollagen-Matrix-Wechselwirkung verursacht wird. Der Gesamtwiderstand der Hornhaut gegen eine Verformung wird durch den kornealen Widerstandsfaktor (CRF) charakterisiert und setzt sich aus der viskösen Dämpfung und dem elastischen Widerstand zusammen. Mit dem hornhaut-kompensierten Augeninnendruck (corneal-compensated intraocular pressure [IOD cc]) ist die Bestimmung des intraokulären Drucks ohne Beeinflussung der individuellen Hornhauteigenschaften möglich (80). In klinischen Studien konnte ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen CH, CRF und der zentralen Hornhautdicke bewiesen werden und erklärt, dass erhöhte CH- bzw. CRF- Werte mit einer dickeren Hornhaut, die mehr kollagene Fasern und Grundsubstanz erhält, assoziiert sind (69, 81-84). Ein erhöhter IOD induziert eine höhere Spannung der Hornhaut und einen erniedrigten CH-Wert. Der verringerte CH-Wert erklärt sich durch eine stärker gespannte Hornhaut, die nach der Verformung schneller wieder in ihre Ausgangslage zurückkehrt. Somit stellt der IOD einen zusätzlichen Parameter dar, der die verformte Hornhaut wieder in ihre ursprüngliche Lage zurückversetzt. Ebenso besteht eine Relation zwischen zunehmendem CRF- Wert bei steigendem IOD, da bei der kornealen Verformung der Widerstand bei höherem IOD größer wird (81, 85).

### **1.2.11 Okuläre und korneale Befunde bei Patienten mit Systemischer Sklerodermie**

Der pathologische Verlauf der SSc ist durch eine abnormale Proliferation von Fibroblasten gekennzeichnet. Durch Interaktion von inflammatorischen Zytokinen und Antikörpern kommt es zur Ablagerung von extrazellulärer Matrix in Haut, Blutgefäßen

und inneren Organen sowie zu einer Versteifung der Bindegewebestrukturen in Haut- und Körperorganen (19). In klinischen Studien konnte die Sklerosierung der Augenlider, die durch eine Ablagerung von Kollagen Typ I in der Haut entsteht und bei mehr als 50 % der SSc-Patienten auftrat, als häufigste okuläre Manifestationen detektiert werden. Als zweithäufigstes Problem wurde bei 50% der betroffenen Patienten die Keratokonjunktivitis sicca nachgewiesen (86-92). Sie beruht auf einer chronischen Entzündung der Tränendrüsen mit anschließender progredienter Zerstörung des Drüsengewebes durch lymphozytäre Infiltration. Im Verlauf kommt es zu einer verminderten bzw. gestörten Tränensekretion und zu einer unzureichenden Benetzung der Hornhaut mit Tränenflüssigkeit (93). Über Fälle von Konjunktivitis, Episkleritis, Uveitis anterior und hypertensiver Retinopathie wurden ebenfalls berichtet (91, 94-96). In einer prospektiven Studie wurde von einer erhöhten Anzahl okulärer Anomalien in Bezug auf mögliche Glaukomschäden berichtet. Da eine okuläre Hypertension nicht diagnostiziert werden konnte, wurden die Veränderungen zusammenfassend als milde eingestuft. Durch krankheitsbedingte vaskuläre Dysregulationen wird ein möglicher Zusammenhang mit dem Auftreten eines Normaldruckglaukoms vermutet und seitens der Autoren eine langfristige und regelmäßige ophthalmologische Untersuchung zur Abschätzung eines möglichen Glaukom- Risikos gefordert (97).

Korneale Veränderungen bei Sklerodermie-Patienten sind bisher nur in wenigen Studien untersucht worden. Hinsichtlich der Hornhautdicke im Vergleich zu gesunden Probanden konnten Gomes et al. keinen signifikanten Unterschied nachweisen. In der Studie von Serup et al. konnte eine Erhöhung der Hornhautdicke in den ersten acht Jahren der Erkrankung ermittelt werden (98, 99). Emre et al. fanden in ihrer aktuellen Studie signifikant höhere CRF und IOP<sub>gat</sub> Werte bei Sklerodermie-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass aufgrund der erhöhten CRF- Werte eine Veränderung der biomechanischen Hornhauteigenschaften vorliegt (100).

### **1.2.12 Problem- und Zielstellung**

Die systemische Sklerodermie ist eine chronisch- entzündliche Autoimmunerkrankung, bei der es durch ein fehlgeleitetes Immunsystem zu einer starken Vermehrung des Bindegewebes kommt und eine veränderte Struktur und Funktion der Blutgefäße zur Folge hat (101). Da es sich um eine seltene Erkrankung handelt, existieren über begleitende ophthalmologische Komplikationen nur wenige Studien (94, 97, 99, 102,

103). Auch wurden mögliche Zusammenhänge zwischen entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen und den damit assoziierten Veränderungen der cornealen biomechanischen Parameter bis heute unzureichend untersucht.

Das korneale Stroma ist für die Brechungseigenschaften und die mechanische Stabilität der Hornhaut maßgebend (104). Da die Hornhaut hauptsächlich aus extrazellulärer Matrix besteht, kann vermutet werden, dass mögliche Veränderungen der biomechanischen Parameter durch kollagene Umbauprozesse während der Erkrankung in einem Zusammenhang stehen. Die häufig als Begleiterkrankung auftretende Sicca-Problematik könnte als weiterer Indikator zwischen verschiedenen Hydratationszuständen der Hornhaut und dem biomechanischen Verhalten, insbesondere der Hornhautdicke, in Betracht gezogen werden. Ein weiterer interessanter Aspekt ergibt sich seitens der Glaukomdiagnostik. So wurde in der Ocular hypertensive treatment study (OHTS) von einem 3-fach erhöhten Glaukomrisiko bei einer zentralen Hornhautdicke von 555  $\mu\text{m}$  oder weniger gegenüber einer Hornhautdicke von 588  $\mu\text{m}$  berichtet (105).

Mit der Auswahl der Untersuchungsmethoden sollen mögliche Veränderungen der kornealen Biomechanik im Rahmen von kollagenen Umbauprozessen erarbeitet werden. Durch Verwendung des Ocular Respose Analyzer steht eine neue „non contact“ Methode zur Verfügung, über die mögliche Veränderungen der kornealen Biomechanik insbesondere der Dämpfungs- und Widerstandseigenschaften beschrieben werden können. Die Augeninnendruckwerte sollen mit verschiedenen Messgeräten wie dem Goldmann-Tonometer, dem Pascal® und dem ORA® ermittelt und zusätzlich miteinander verglichen werden. Die Messung der zentralen Hornhautdicke sowie der kornealen Hysterese und des kornealen Resistenzfaktors sollen Rückschlüsse über weitere Einflussfaktoren geben.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, mögliche Veränderungen der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut, des Augeninnendrucks und der Hornhautdicke bei Patienten mit Systemischen Sklerodermie zu erfassen. Zusätzlich sollen Implikationen erstellt werden, um mit Hilfe weiterer Erkenntnisse das Krankheitsbild der Sklerodermie zu komplementieren und zusätzliche Behandlungsstrategien für den klinischen Alltag zu erschließen.

Dazu wurden Patienten mit einer seit mindestens zehn Jahren bestehenden Sklerodermie, im Alter von 45-65 Jahren ohne pathologische Augenbefunde mit einem altersentsprechenden gesunden Kollektiv verglichen.

## **2 Probanden und Methodik**

### **2.1 Versuchsplanung**

#### **2.1.1 Ethikvotum**

Der Prüfplan der wissenschaftlichen Untersuchungen wurde von Herrn Prof. Dr. Carl. Erb, Ärztlicher Leiter der Augenklinik am Wittenbergplatz, in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Margitta Worm, Leiterin des Allergie-Centrum-Charité erarbeitet und am 26.02.2011 der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin vorgelegt. Die Genehmigung des Antrags EA4/136/10 durch den Ethikausschuss 4 des Campus Benjamin Franklin wurde am 08.03.2011 erteilt.

#### **2.1.2 Einschlusskriterien**

Als Voraussetzung zur korrekten Interpretation der Studie wurde bei beiden Kollektiven eine Altersgrenze zwischen 45 und 65 Jahren festgelegt. Zu Beginn der Untersuchung musste eine unterschriebene Einverständniserklärung vorliegen. Ein weiteres Kriterium seitens der Sklerodermie-Probanden war eine diagnostisch gesicherte, seit 10 Jahren bestehende Systemische Sklerodermie. Dafür wurden die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology und LeRoy verwendet.

#### **2.1.3 Ausschlusskriterien**

Um strukturelle und pathologische Veränderungen bezüglich der kornealen Biomechanik besser erkennen zu können, wurden Studienteilnehmer mit vaskulären Komorbiditäten und Risikofaktoren ausgeschlossen. Dazu gehörten ein Nikotinabusus bzw. eine Nikotinkarenz von unter 1 Jahr als auch ein Alkohol- und Drogenmissbrauch. Probanden mit Allgemeinerkrankungen wie

- Diabetes mellitus
- arterieller Hypertonie
- rheumatischen Erkrankungen
- Asthma bronchiale
- Schilddrüsen – oder Tumorerkrankungen
- COPD
- Zustand nach Apoplex oder Myokardinfarkt

wurden nicht berücksichtigt. Die lokale- oder systemische Anwendung von Medikamenten, welche sich auf Augen-, Blutdruck oder die rheologische Eigenschaften des Blutes auswirken, führte ebenfalls zum Ausschluss an der Studie. Zu den okulären

Ausschlusskriterien zählten vorrangig Augenoperationen als auch bedeutende ophthalmologische Erkrankungen wie Dioptrienwerte von  $>$  bis  $< - 4$  Dioptrien, eine positive Glaukom-Anamnese, eine Papillenexkavation von  $> 0,6$  sowie Augeninnendruckwerte von  $> 21$ mmHg.

#### **2.1.4 Probandenevaluation**

Die Rekrutierung des gesunden Patientenkollektivs erfolgte, nach Genehmigung der jeweiligen Zentrumsleitung, über die Auslage von Flyern in öffentlich zugänglichen Bereichen am Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Universitätsmedizin Berlin sowie im Allergie-Centrum-Charité. Die Kohorte der Sklerodermie-Patienten konnte über die Labordatenbank der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité Universitätsmedizin Berlin ermittelt werden. Interessierte Studienteilnehmer konnten sich somit via Email oder über eine Telefonhotline melden. Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch, unter Abwägung der Ein- und Ausschlusskriterien, wurde ein Termin zur Augenuntersuchung vereinbart. In die Studie wurden männliche als auch weibliche Probanden aufgenommen, da geschlechtsspezifische Unterschiede nicht zu erwarten waren.

#### **2.1.5 Sklerodermiegruppe**

Die Anzahl der Ausschlusskriterien führte anfangs zu einer sehr engen Selektion der Sklerodermie-Patienten. Ein Jahr nach Studienbeginn konnten nur 6 Probanden, deren Rekrutierung aus der Datenbank der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité Universitätsmedizin Berlin erfolgte, untersucht werden. Aufgrund der geringen Teilnahme wurde nach Rücksprache mit den Studienleitern die Suche intensiviert und zusätzlich mit Hilfe der in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Charité Berlin ansässigen Fachärzte weiter nach geeigneten Probanden gesucht. Ebenso wurde über öffentliche Aushänge in der Medizinischen Klinik für Rheumatologie und Immunologie Charité Berlin sowie über die Organisation Sklerodermie Selbsthilfe e. V. deutschlandweit versucht weitere Studienteilnehmer zu finden. Nach einer Laufzeit von 3 Jahren wurde die Studie beendet und die Daten von 14 weiblichen Studienteilnehmern erhoben und ausgewertet.

### **2.1.6 Kontrollgruppe**

Nach telefonischer Kontaktaufnahme und Überprüfung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien konnte eine Gruppe von 59 möglichen Kontrollpersonen gewonnen werden. Acht Probanden konnten aufgrund vorhergehender pathologischer Augenerkrankungen, weitere vier aufgrund eines bestehenden Glaukom-Risikos nicht in die Studie mit einbezogen werden. Drei Patienten wurden zum Ausgleich des Altersdurchschnitts nicht berücksichtigt. Unter den Probanden befanden sich zudem noch vier Raucher und zwei Patienten mit einer Myopie von mehr als -4 dpt. Somit wurde die Gruppe der Kontrollprobanden auf 38 Teilnehmer begrenzt.

### **2.1.7 Versuchsablauf**

Nach vorheriger telefonischer Aufklärung über Versuchsablauf, Untersuchungsmethoden, Versuchsdauer und Ziele der Studie, wurde zu Beginn der eigentlichen Untersuchung nochmals die schriftliche Aufklärung erläutert und zur Lektüre vorgelegt. Nachdem alle Fragen ausführlich beantwortet wurden, erfolgte die schriftliche Einverständniserklärung der Probanden. Durch Ausfüllen des Anamnesebogens wurden die unter Punkt 2.1.3 aufgeführten Ausschlusskriterien, sowie mögliche Begleiterkrankungen und Medikationen überprüft. Der anschließende Versuchsablauf gliederte sich in folgende Abschnitte:

- Allgemeine und ophthalmologische Anamnese
- Bestimmung der Refraktion
- Messung der zentralen Hornhautdicke und der Vorderkammertiefe mit dem Orbscan II®
- Messung der Bulbuslänge und Vorderkammertiefe mit dem IOL-Master®
- Messung des kornealen Resistenzfaktors (CRF) und der kornealen Hysterese (CH)
- Messung des Augeninnendruckes (IOP gat und IOP cc) mit dem Ocular Response Analyzer®
- Untersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte an der Spaltlampe
- Messung des Augeninnendrucks mit dem Goldmann-Applanationstonometer®
- Messung des Augeninnendrucks mit der dynamischen Konturtonometrie PASCAL®

## **2.2 Augenuntersuchungen**

### **2.2.1 Anamnese**

Alle spezifischen Patientendaten wurden anhand eines Anamnesebogens erfasst und dokumentiert.

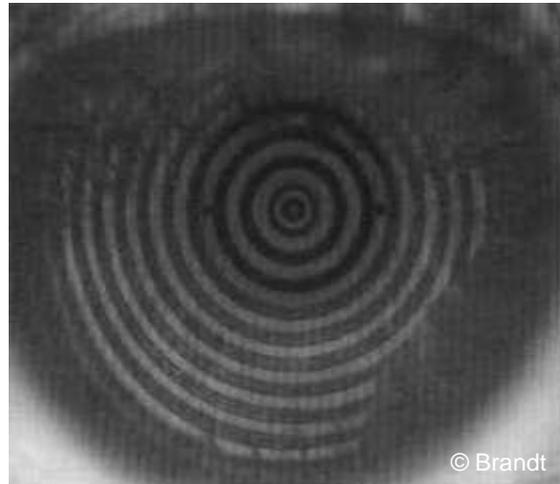
### **2.2.2 Refraktion**

Zur Bestimmung der objektiven Refraktion wurde ein Kerato-Refraktometer vom Typ KR 7000P von der Firma Topcon verwendet. Während der berührungslosen Untersuchung wurde die korrekte Position des Auges auf einem Bildschirm überprüft und der Messvorgang, manuell mittels Knopfdruck, drei Mal pro Auge wiederholt. Im Makulabereich der Netzhaut wird durch das Einschalten von Korrekturlinsen eine Testfigur in Sekunden scharf zur Abbildung gebracht, bis der entsprechende Sollwert der Abbildungsqualität der Testfigur entspricht. Die Bestimmung der sphärischen und zylindrischen Refraktionswerte sowie deren Winkel führten bei Überschreiten der geforderten Dioptrien-Werte zum Ausschluss der Patienten aus der Studie.

### **2.2.3 Orbscan II®**

Die Messung der zentralen Hornhautdicke erfolgte mit dem Orbscan II System der Firma Bausch & Lomb Surgical, Utah, USA. Dabei wird mit Hilfe eines 3-D-Spaltlampen-Untersuchungsverfahrens Vorder- als auch Rückseite der gesamten Kornea- Fläche berührungsfrei untersucht. Nach Platzierung und Höhenjustierung des Probanden vor dem Untersuchungsgerät wird der Kopf mit Hilfe einer Kinnschale und einer Stirnhalterung gestützt. Das zu untersuchende Auge wird mittels einer Videokamera überwacht. Der Aufnahmekopf des Gerätes wird für die optimale Fokussierung so ausgerichtet, dass durch den Einsatz einer Placido-Scheibe konzentrische Kreise auf die Oberfläche der Hornhaut projiziert werden. Die exakte Positionierung des Auges ist erreicht, wenn sich zwei auf dem Bildschirm erscheinende Lichtspalten innerhalb eines Kreises auf der Pupille treffen. Während der Messung wird der Patient aufgefordert, mit maximal geöffneten Augen dem rot blinkenden, zentrisch angeordneten Lichtpunkt in einem bestimmten Abstand zu fixieren. Anschließend wird durch Knopfdruck die Messung ausgelöst. Pro Untersuchung werden 40 Spaltbilder mit einem 45 Grad Winkel zur Augenoberfläche aufgenommen. Nach Analyse von ca. 9000 Bildpunkten werden die Messergebnisse mit Hilfe einer Vierfelderdarstellung in farbskalierten topographischen Karten am Monitor sichtbar. Die zentrale Hornhautdicke

ergibt sich aus der Differenz der Hornhautvorder- und Hornhaurückfläche. Weitere Parameter wie Vorderkammertiefe, Hornhautradius und Maße des vorderen Augenabschnitts können ebenfalls nach der Untersuchung direkt am Monitor abgelesen werden (106).



**Abbildung 2.1: Placido Scheibe auf gesunder Hornhaut (eigenes Foto)**



**Abbildung 2.2: Orbican II® System der Firma Bausch & Lomb Surgical, Utah, USA (eigenes Foto)**



Abbildung 2.3: Darstellung der Messergebnisse mit dem Orbiscan II® (eigenes Foto)

### 2.2.4 IOL-Master®

Die Messung der Bulbuslänge und der Vorderkammertiefe erfolgte mit dem IOL-Master der Firma Carl Zeiss Mediatec AG und basiert auf dem Prinzip der Partial Coherence Interferometry (optischen Biometrie). Während der automatisierten und berührungslosen Untersuchung wird der Kopf des Probanden mittels einer Kinnschale und eines Stirnbandes fixiert. Die Messung erfordert, neben einer Mindest-Lichtdurchlässigkeit des Auges, die Fixierung eines Lichtpunktes bei weit geöffnetem Auge. Die korrekte Blickrichtung wird mit Hilfe eines Monitors sowie einem auf die Hornhaut projizierten Testmarkenbildes von sechs Lichtpunkten seitens des Untersuchers überprüft. Der eigentliche Messvorgang wird durch Knopfdruck ausgelöst. Bei der Bestimmung der Bulbuslänge wird ein Halbleiter-Diodenlaserstrahl an der retinalen Pigmentepithelschicht reflektiert. Da die Längenbestimmung des Bulbus mittels Ultraschall lediglich die Strecke bis zur inneren Grenzmembran misst und somit die interferenzoptische Distanz zu lang wäre, erfolgt die Berechnung über einen

Korrekturalgorithmus. Zur Messung der Vorderkammertiefe wird bei seitlicher Belichtung die Strecke der Schnittbilder von Hornhaut und Linse bestimmt (107).

### **2.2.5 Ocular Response Analyzer®**

Der Ocular Response Analyzer basiert auf dem Prinzip der Non-Contact-Tonometrie. Er untersucht mit Hilfe eines bidirektionalen, dynamischen, druckluftgesteuerten Applanationsprozesses die Verformungseigenschaften der Hornhaut. Durch einen, an Intensität zunehmenden Luftstrom von 20 ms wird die Hornhaut im ersten Schritt applaniert. Der dabei entstehende Druckwert wird über ein elektrooptisches System erfasst. Anschließend erfolgt eine Erhöhung des Luftstroms, um die Hornhaut etwas konkaver zu verformen. Nach dem Erreichen der definierten Luftstoßmenge wird der Luftstrom abgeschaltet. Die Hornhaut transformiert sich wieder in ihre ursprüngliche Form und erreicht dabei einen zweiten Applanationszustand. Während der zwei Applanationszustände kommt es zu einer starken Reflexion, die durch zwei Peaks charakterisiert wird. Der erste nach innen gerichtete Applanationsdruck wird als P1 bezeichnet, der zweite nach außen gerichtete Applanationsdruck als P2. Während der Ein- und Auswärtsbewegung kommt es infolge der viskoelastischen Eigenschaften der Hornhaut zu einer Verzögerung. Daraus lassen sich verschiedene Konstanten konkludieren. Die Differenz zwischen der ersten und zweiten Applanationsmessung wird als korneale Hysterese ( $CH = P1 - P2$ ) definiert und charakterisiert die visköse Dämpfungskapazität der Hornhaut. Diese wird durch den Gehalt und die Viskosität der Glykosaminoglykane, der Proteoglykane sowie der Wechselwirkung der Kollagen-Matrix verursacht. Mit Hilfe eines Algorithmus wird zusätzlich der korneale Resistenzfaktor ( $CRF = k1 \times (P1 - 0,7 \times P2) + k2$ ) berechnet, der ein Maß für die Elastizität bzw. den Gesamtwiderstand des kornealen Gewebes gegen eine Verformung darstellt. Dieser setzt sich aus der viskösen Dämpfung und dem elastischen Widerstand zusammen. Zusätzlich berechnet der ORA aus der Luftstoßtonometrie und der kornealen Hysterese den korneal kompensierten Augendruck  $IOP_{cc}$ , der von den Hornhauteigenschaften, wie z.B. der Hornhautdicke, weniger beeinflusst wird als bei der Applanations-tonometrie nach Goldmann. Der dem Goldmann-Applanations-tonometer vergleichbare Augeninnendruck  $IOP_{gat}$  wird aus den Mittelwerten der zwei gemessenen Applanationsdrücke P1 und P2 ermittelt (80).

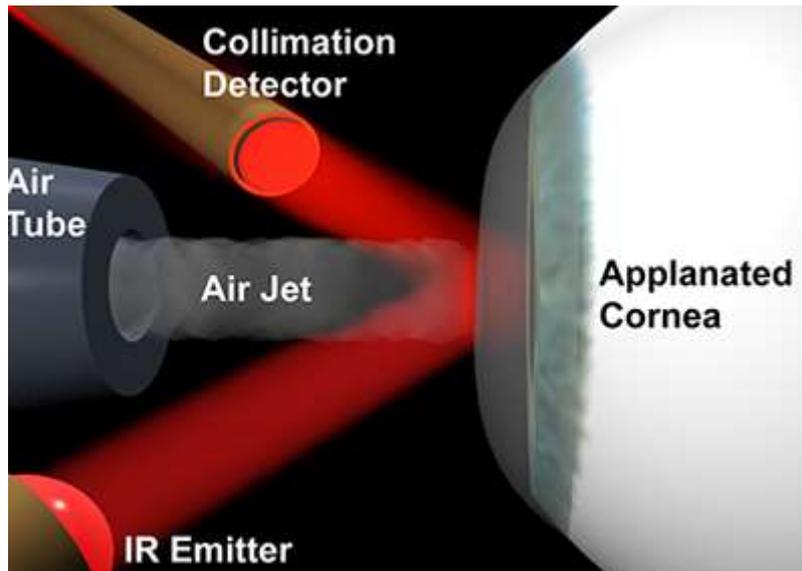


Abbildung 2.4: Bidirektionaler dynamischer Applanationsprozess (80)

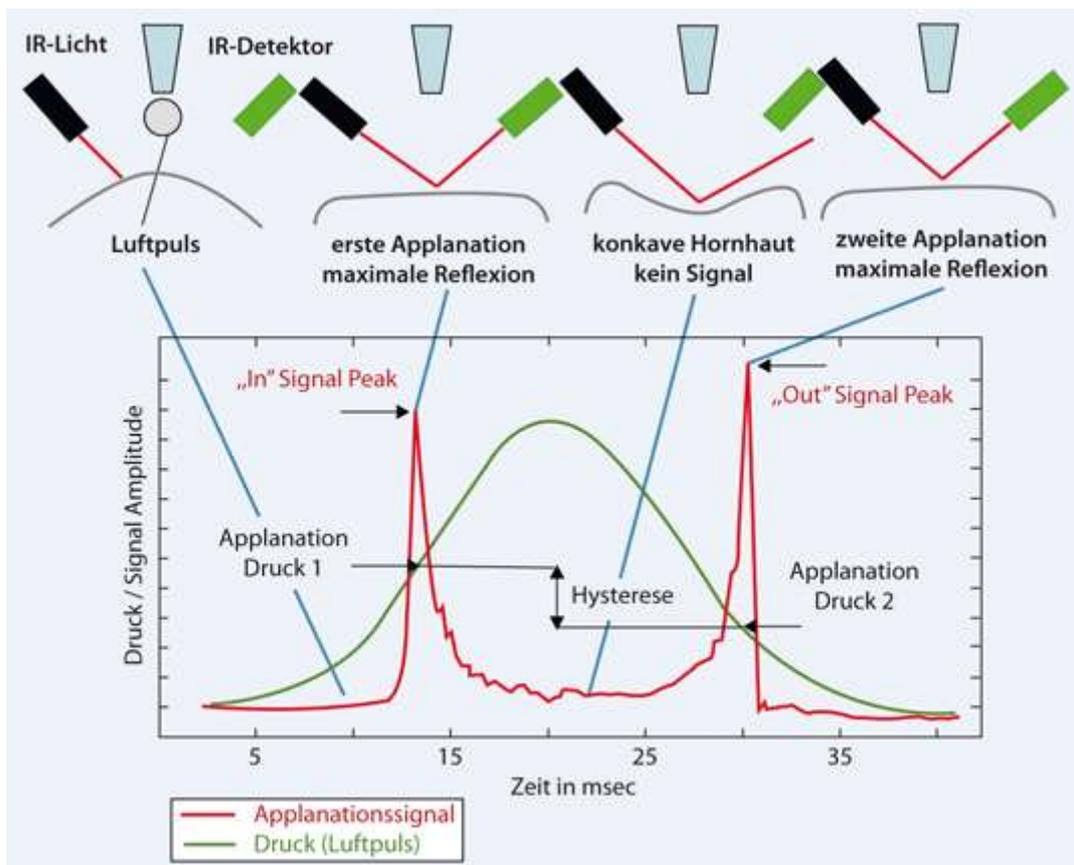


Abbildung 2.5: Messprinzip des Ocular Response Analyzer (80)

### 2.2.6 Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts

Um studienbeeinflussende Augenerkrankungen zu Erkennen und auszuschließen wurde unter Verwendung der Spaltlampe SL-20 von Zeiss (Meditec, Jena) der vordere und hintere Augenabschnitt untersucht. Mit Hilfe der indirekten Ophthalmoskopie (+90 Dioptrien-Linse, Volk, USA) konnten somit pathologische Veränderungen am Sehnerv, der Makula, den Gefäßen und der Netzhautperipherie beurteilt und zusätzlich die Papillenexkavation als Cup to Disc- Ratio (CDR) angegeben werden. Die CDR setzt sich aus dem Verhältnis der Papillenexkavation zum Papillendurchmesser zusammen.

### 2.2.7 Goldmann- Applanationstonometrie

Die Messung des Augeninnendrucks wurde mit dem an der Spaltlampe befestigten Goldmann-Tonometer durchgeführt. Vor der Untersuchung wurde jedem Probanden ein Tropfen fluoreszeinhaltiges Lokalanästhetikum (Thilorbin ®, Alcon GmbH) in den Bindehautsack des Auges appliziert. Anschließend wird der Messkolben zentral vor der Hornhaut justiert und vorsichtig unter Sichtkontrolle auf die Hornhaut platziert. Unter Verwendung von Kobalt- blauem Licht erscheinen auf der applanierten Hornhaut ober- und unterhalb einer Linie zwei Fluoreszeinhalbkreise. Durch manuelle Regulierung des Drehkopfs an der Messtrommel kommt es zu einer Druckanpassung, so dass sich die Innenflächen der Halbkreise einander nähern und schließlich berühren. Der so ermittelte Wert wird mit 10 multipliziert und entspricht dem intraokularen Druck. Um genauere Messergebnisse zu erzielen, fanden pro Studienaue drei Messvorgänge statt. Aus den gemessenen Drücken wurde anschließend der arithmetische Mittelwert berechnet.

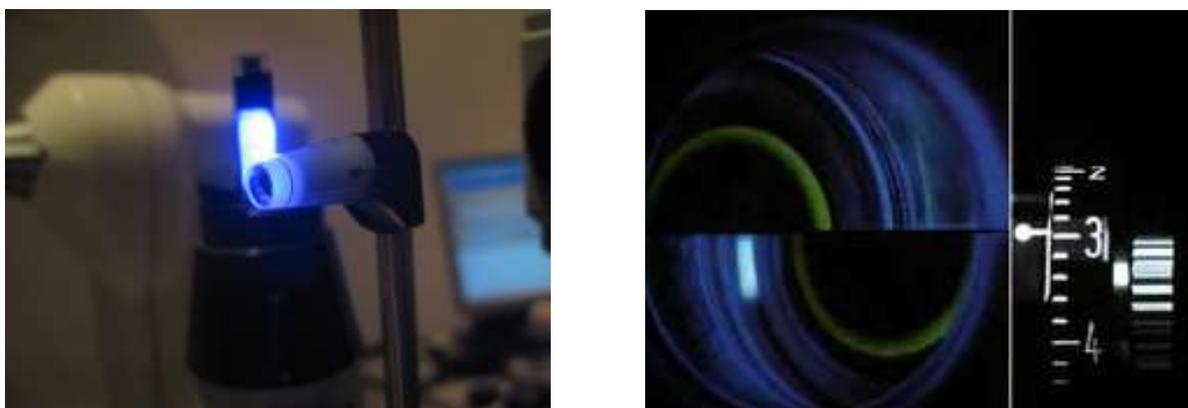


Abbildung 2.6: Spaltlampe mit Applanationstonometer nach Goldmann (186), Fluoreszin-gefärbte Halbkreise während der Messung des Augeninnendrucks nach Goldmann (187)

### **2.2.8 Pascal®**

Die dynamische Kontourtonometrie erfolgte mit dem Pascal® der Firma Swiss Microtechnology AG Port, Schweiz. Das Messprinzip stellt derzeit ein Verfahren dar, das unabhängig von kornealen biomechanischen Parametern bezüglich Hornhautdicke, Hornhautkrümmung, Vorderkammertiefe und Bulbusachsenlänge arbeitet (108). Ein weiterer Vorteil ist die Angabe des Qualitätsfaktors während der Untersuchung. Dieser ist von der Persistenz des Auflagedruckes auf der Hornhaut durch den Messkopf abhängig (109). Die Messung wird nach aufrechter Positionierung des Patienten vor der Spaltlampe, an der das Pascal montiert ist, durchgeführt. Dem zu untersuchenden Auge wird ein Lokalanästhetikum (Proparacain) in den Bindehautsack appliziert. Um einer Infektionsgefahr entgegenzuwirken wird das Messkölbchen mit einer sterilen Kunststoffkappe (Sensor Cap) überzogen. Der Aufbau des konkaven Sensorköpfchens ist so konzipiert, dass es mit einem Krümmungsradius von 10,5 mm und einer Gesamtoberfläche von 7 mm annähernd der natürlichen Krümmung der Hornhaut entspricht (110). Der Messkopf wird nun vor dem Auge des Patienten justiert und vorsichtig mit einer definierten Kraft von 9,81 mN mit der Hornhaut in Kontakt gebracht (109). Durch ein akustisches Signal, das mit den ermittelten Druckwerten in seiner Frequenz moduliert, werden automatisch 100 Druckmesspunkte pro Sekunde ermittelt sowie die korrekte Messposition angezeigt (111). Ist der Hornhautkontakt unterbrochen ist eine Wiederholung der Messung erforderlich. Das Ende der Messung wird durch einen sich dreimal wiederholenden, hochfrequenten Ton signalisiert. Auf einem digitalen Bildschirm werden der Mittelwert des intraokularen Druckes sowie der Qualitätsfaktor von 1 bis 5 angezeigt. In der vorliegenden Studie wurden nur Messergebnisse mit einem Qualitätsfaktor von 1 (Q1), gleichbedeutend mit sehr gut, verwendet. Entsprechend der Untersuchung am Goldmann Applanationstonometer wurden drei Messungen pro Auge durchgeführt und der arithmetische Mittelwert berechnet.



Abbildung 2.7: Pascal® Tonometer (188)



Abbildung 2.8: Proband während der Messung mit dem Pascal® (189), Pascal® SensorTip (190)

### **2.2.9 Dokumentation der Ergebnisse**

Die Ergebnisse des randomisierten Studienauges sowie die Reihenfolge der Untersuchungen wurden auf einem Dokumentationsbogen notiert. Der erste Studienabschnitt fand in der Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik Berlin, der zweite Studienabschnitt in der Augenklinik am Wittenbergplatz, beide unter der Leitung von Prof. Dr. Carl Erb, statt.

### **2.2.10 Statistische Auswertung**

Die ermittelten Daten wurden zur übersichtlichen Darstellung mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2010 (Firma Microsoft, Redmond, USA) tabellarisiert. Anschließend erfolgte die statistische Analyse mit dem Programm IBM SPSS Statistics 22 für Windows sowie die tabellarische Darstellung der deskriptiven Werte wie Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Spannweite, Standardabweichung und mittlere absolute Abweichung. Da nach Überprüfung der Daten keine Normverteilung der zu vergleichenden Stichproben vorlag, wurden nichtparametrische Testverfahren angewendet.

Der Mann-Whitney-U-Test ist ein nichtparametrisches Testverfahren, welches überprüft, ob die zentrale Tendenz von zwei verschiedenen Stichproben unterschiedlich ist. Es handelt sich dabei um einen Rangtest, bei dem die Berechnung der Teststatistik auf dem Vergleich von zwei Rangreihen basiert (112). In der vorliegenden Studie wurden mit diesem Verfahren die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Sklerodermie-Patienten für metrische bzw. quasimetrische Merkmale überprüft.

Für den Vergleich der statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und Sklerodermie-Patienten für nominale Merkmale (Geschlecht und Auge) wurde der Chi-Quadrat-Tests angewendet.

Zur Messung der Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei nominalen Merkmalen wurde das Stärkemaß nach Cramer (Cramer V) berechnet. Dieses Stärkemaß ist normiert und hat einen Wertebereich von 0 bis 1. Werte in der Nähe der Null deuten keinen oder einen schwachen Zusammenhang an. Werte in der Nähe der 1 zeigen einen starken bis perfekten Zusammenhang.

Zur Darstellung der Stärke und Signifikanz des Zusammenhangs zwischen den metrischen bzw. quasimetrischen Merkmalen wurde der Korrelationskoeffizient nach

Spearman berechnet. Er beschreibt eine statistische Messzahl und kann Werte zwischen -1 und +1 widerspiegeln. Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0 liegt kein monotoner Zusammenhang vor. Sind die Werte jedoch größer oder kleiner 1, desto größer ist der monotone Zusammenhang. Diese Zusammenhanganalyse erfolgte nur insgesamt und nicht getrennt nach Kontrollgruppe und Sklerodermie- Gruppe.

Für die verwendeten statistischen Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 ( $\alpha = 5\%$ ) vorgegeben. Ein statistisch signifikantes Ergebnis liegt dann vor, wenn der berechnete p-Wert  $< \alpha$  ist. Als Nullhypothese ( $H_0$ ) wurde formuliert, dass sich die Biomechanik der Hornhaut nicht zwischen Sklerodermie-Patienten und gesunden Probanden unterscheidet. War die Überschreitungswahrscheinlichkeit  $p$  kleiner oder gleich 0,05 so galt das Testergebnis als signifikant und es wurde die Alternativhypothese angenommen (113). Ist der p-Wert größer als 0,05 kann die Nullhypothese nicht verworfen werden, wobei man daraus nicht zwingend schließen kann, dass sie damit gilt. Korrekter gesagt, kann in diesem Fall die Alternativhypothese ( $H_1$ ) anhand der vorliegenden Datenlage (Fallzahl, Gruppenunterschiede) nicht als statistisch signifikant verifiziert werden (112).

Die Darstellung der statistischen Daten sowie die Auswahl der Tests entstanden in Zusammenarbeit mit dem Statistik-Service S2, insbesondere mit Herrn Traugott Wierer, Diplom-Wirtschaftsmathematiker, in Berlin.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Vergleich zwischen Sklerodermie-Patienten und Kontrollgruppe

Um signifikante Veränderungen bei Patienten mit einer Systemischen Sklerodermie besser herauszuarbeiten zu können wurde für den statistischen Vergleich beider Gruppen die unter Punkt 2.1.2 und 2.1.3 benannten Ein- und Ausschlusskriterien verwendet. Studienteilnehmer konnten somit im Vorfeld anhand der Kriterien anamnestisch selektiert und gegebenenfalls von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden. Zur weiteren Homogenisierung der Gruppen und um weitere pathologische Augenbefunde auszuschließen, erfolgte im Rahmen dieser Kriterien eine sorgfältige Basisdiagnostik der Studien- Augen. Die Kohorte bestand insgesamt aus 52 Probanden. In die Kontrollgruppe konnten 38 Studienteilnehmer eingeschlossen werden. Die Sklerodermie- Gruppe bestand aus 14 Patienten.

#### 3.2 Alters und Geschlechterverteilung

Während die Geschlechterverteilung in der Kontrollgruppe mit 20 Männern (52,6 %) und 18 Frauen (47,4 %) annähernd ausgeglichen war, bestand die Gruppe der Sklerodermie-Patienten zu 100% aus Frauen (N=14). Da im Rahmen der Erkrankung hinsichtlich des weiblichen und männlichen Geschlechts keine spezifischen Veränderungen zu erwarten waren, wurde diesem Aspekt keinerlei Bedeutung zugemessen.

**Tabelle 3.1: statistische Geschlechterverteilung der untersuchten Probanden**

	Gesamt		Sklerodermie- Patienten		Kontrollgruppe	
	%	N	%	N	%	N
<b>männlich</b>	38,5%	20			52,6%	20
<b>weiblich</b>	61,5%	32	100,0%	14	47,4%	18
<b>Gesamt</b>	100,0%	52	100,0%	14	100,0%	38

In der Sklerodermie- Gruppe lag die Altersspanne der untersuchten Patienten zwischen 46-64 Jahren. Die durchschnittliche Altersverteilung betrug insgesamt  $56,15 \pm 4,14$  Jahre (N=52). Die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe hatten ein durchschnittliches Alter von  $55,68 \pm 3,38$  Jahren. Das Durchschnittsalter der Sklerodermie- Patienten lag bei  $57,43 \pm 5,69$  Jahren. Es zeigte sich nach Anwendung des Mann- Whitney-U-Test

kein signifikanter Unterschied bezüglich der Altersverteilung in beiden Gruppen ( $p=0,116$ ).

Tabelle 3.2: statistische Altersverteilung der untersuchten Probanden

		Gesamt	Sklerodermie-Patienten	Kontrollgruppe
<b>Alter in Jahren</b>	Mittelwert	56,15	57,43	55,68
	Median	56,50	57,50	55,00
	STD	4,14	5,69	3,38
	Minimum	46,00	46,00	50,00
	Maximum	64,00	64,00	62,00
	N	52	14	38

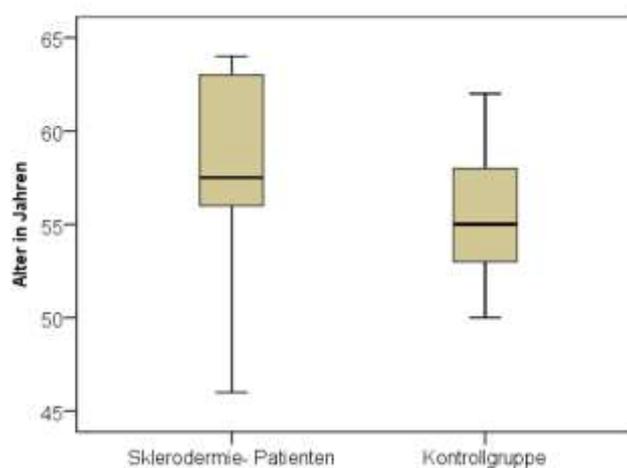


Abbildung 3.1: Boxplot-Darstellung der Altersverteilung im Gruppenvergleich

### 3.3 Krankheitsdauer der Systemischen Sklerodermie

Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Sklerodermie- Patienten lag bei  $18 \pm 8,66$  Jahren. Betrachtet man den Medianwert konnte eine Erkrankungsdauer von 15 Jahren festgelegt werden.

Tabelle 3.3: statistische Krankheitsdauer der untersuchten Sklerodermie-Patienten in Jahren

		Sklerodermie- Patienten
<b>Krankheitsdauer (Jahre)</b>	Mittelwert	18,50
	Median	15,00
	STD	8,66
	Minimum	10,00
	Maximum	35,00
	N	14

### 3.4 Randomisierung des Studienauges

Da in der vorliegenden Studie ein gepaartes Organ untersucht wurde, erfolgte zur statistisch korrekten Analyse der erhobenen Daten die Auswahl des Studienauges anhand eines Randomisierungsalgorithmus. Die Anzahl der untersuchten rechten und linken Augen konnte somit in beiden Gruppen gleich groß gehalten werden.

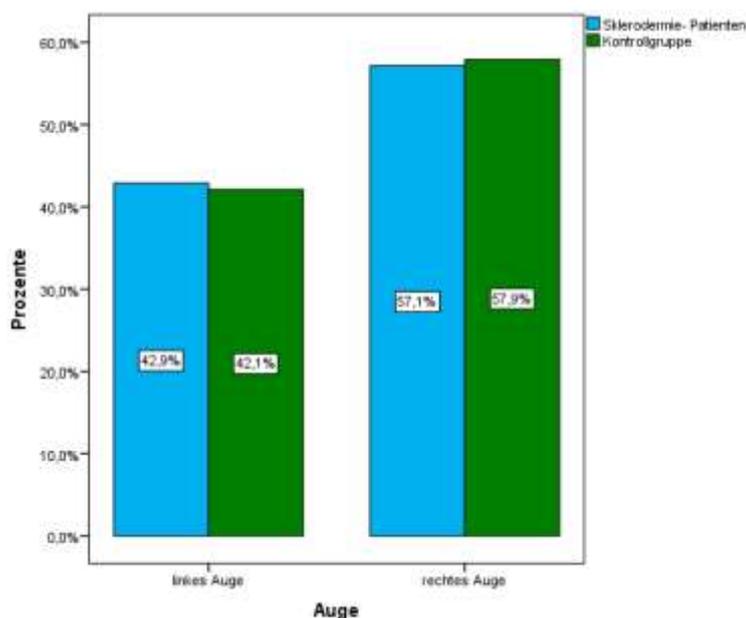


Abbildung 3.2: Anzahl der untersuchten Studienaugen im Gruppenvergleich

### **3.5 Ergebnis der ophthalmologischen Untersuchungen**

Die Ergebnisse der ophthalmologischen Screening- Untersuchung werden in Tabelle 3.4 vergleichend dargestellt. Die Werte wurden durch Anwendung des nichtparametrischen Mann- Whitney- U-Test auf signifikante Unterschiede analysiert. Bei einem angenommenen Signifikanzniveau von 0,05 ergaben sich hinsichtlich der untersuchten Parameter, wie der automatisierten Refraktometrie als sphärisches Äquivalent, der Cup-/Disc-Ratio, der Bulbuslänge sowie der Vorderkammertiefe keine signifikanten Unterschiede. Beim statistischen Vergleich der ermittelten Augeninnendruckwerte mit dem Goldmann- Applanationstonometer (GAT IOP) ließen sich nach der Analyse durch den Mann- Whitney-U- Test ebenfalls keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Durch die vorherige Eingrenzung der Ausschlusskriterien lagen alle ermittelten Werte im Normbereich und konnten als unauffällig interpretiert werden. Die weitere Auswertung des Anamnesebogens ergab bei 42,9% der Sklerodermie-Patienten eine subjektiv empfundene Sicca- Symptomatik, Tabelle 3.5.

Tabelle 3.4: Ergebnisse und Signifikanzen der ophthalmologischen Screening-Untersuchung im Gruppenvergleich

Mann-Whitney-U-Test		Gesamt	Sklerodermie-Patienten	Kontrollgruppe	Signifikanz
<b>Sphärisches Äquivalent in dpt</b>	Mittelwert	-,20	-,10	-,24	<b>0,922</b>
	Median	-,25	-,06	-,25	
	STD	1,26	,77	1,40	
	Minimum	-3,38	-1,88	-3,38	
	Maximum	2,50	1,13	2,50	
<b>Bulbuslänge in mm</b>	Mittelwert	23,33	22,92	23,48	<b>0,446</b>
	Median	23,27	22,75	23,39	
	STD	1,02	,77	1,07	
	Minimum	21,51	21,51	21,56	
	Maximum	26,33	24,75	26,33	
<b>VK-Tiefe in mm</b>	Mittelwert	3,22	3,07	3,27	<b>0,135</b>
	Median	3,22	3,03	3,22	
	STD	,36	,31	,36	
	Minimum	2,45	2,45	2,75	
	Maximum	4,30	3,49	4,30	
<b>Cup-Disc-Ratio</b>	Mittelwert	,34	,37	,33	<b>0,486</b>
	Median	,30	,35	,30	
	STD	,13	,15	,13	
	Minimum	,10	,20	,10	
	Maximum	,70	,70	,60	

Tabelle 3.5: Ergebnisse der subjektiven Einschätzung einer vorhandenen Sicca-Symptomatik

	Kontrollgruppe		Sklerodermie-Patienten	
	%	N	%	N
<b>nein</b>	100%	38	57,1%	8
<b>ja</b>	0%	0	42,9%	6

### 3.6 Ergebnis der Augeninnendruckwerte

Die Messergebnisse der Augeninnendruckwerte (IOP) mit unterschiedlichen Messmethoden sind in Tabelle 3.6 dargestellt. Alle Werte sind in mmHg angegeben.

**Tabelle 3.6: Ergebnisse und Signifikanzen der verschiedenen Augeninnendruckmessungen im Gruppenvergleich**

Mann-Whitney-U-Test		Gesamt	Sklerodermie-Patienten	Kontrollgruppe	Signifikanz
GAT IOP in mmHg	Mittelwert	14,38	14,19	14,45	<b>0,882</b>
	Median	14,00	14,00	14,00	
	STD	2,21	1,80	2,36	
	Minimum	10,00	11,33	10,00	
	Maximum	18,33	16,67	18,33	
	N	52	14	38	
DCT IOP in mmHg	Mittelwert	14,72	13,80	15,06	<b>0,048</b>
	Median	14,77	13,80	15,03	
	STD	2,99	2,36	3,15	
	Minimum	0,00	9,40	0,00	
	Maximum	19,47	18,50	19,47	
	N	52	14	38	
NCT IOP gat in mmHg	Mittelwert	14,64	12,46	15,44	<b>0,002</b>
	Median	14,35	11,75	15,40	
	STD	3,53	3,01	3,39	
	Minimum	5,70	8,00	5,70	
	Maximum	22,00	19,30	22,00	
	N	52	14	38	
NCT IOP cc in mmHg	Mittelwert	14,70	12,25	15,61	<b>0,000</b>
	Median	14,10	12,00	15,50	
	STD	3,66	1,83	3,77	
	Minimum	8,40	9,50	8,40	
	Maximum	26,50	15,50	26,50	
	N	52	14	38	

Beim statistischen Vergleich der ermittelten Augeninnendruckwerte mit der Goldmann-Appanationstonometrie (GAT IOP) lassen sich nach Anwendung des Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede nachweisen ( $p=0,882$ ). Dagegen ließen die Messergebnisse der Dynamischen Contour-Tonometrie (IOP DCT), des Goldmann korrelierten Augeninnendruckes (IOP gat) sowie des korneal kompensierten Augeninnendruckes (IOP cc) signifikante Unterschiede erkennen. Im

Vergleich zeigte sich in der Sklerodermie- Gruppe bei allen drei Messmethoden ein tendenziell erniedrigter IOP. Der durchschnittliche DCT IOP betrug bei Sklerodermie-Patienten 13,80 mmHg ( $\pm$  STD 2,36 mmHg) und in der Gruppe der gesunden Studienteilnehmer 15,06 mmHg ( $\pm$  STD 3,15 mmHg). Der gemessene NCT IOP gat lag bei den Sklerodermie- Patienten im Durchschnitt bei 12,46 mmHg ( $\pm$  STD 3,01 mmHg) und in der Gruppe der gesunden Studienteilnehmer bei 15,44 mmHg ( $\pm$  STD 3,39 mmHg). Die Messergebnisse des NCT IOPcc ergaben bei den Sklerodermie-Patienten einen mittleren Wert von 12,25 mmHg ( $\pm$  STD 1,83 mmHg) und bei den gesunden Studienteilnehmern einen Wert von 15,61 mmHg ( $\pm$  STD 3,77 mmHg).

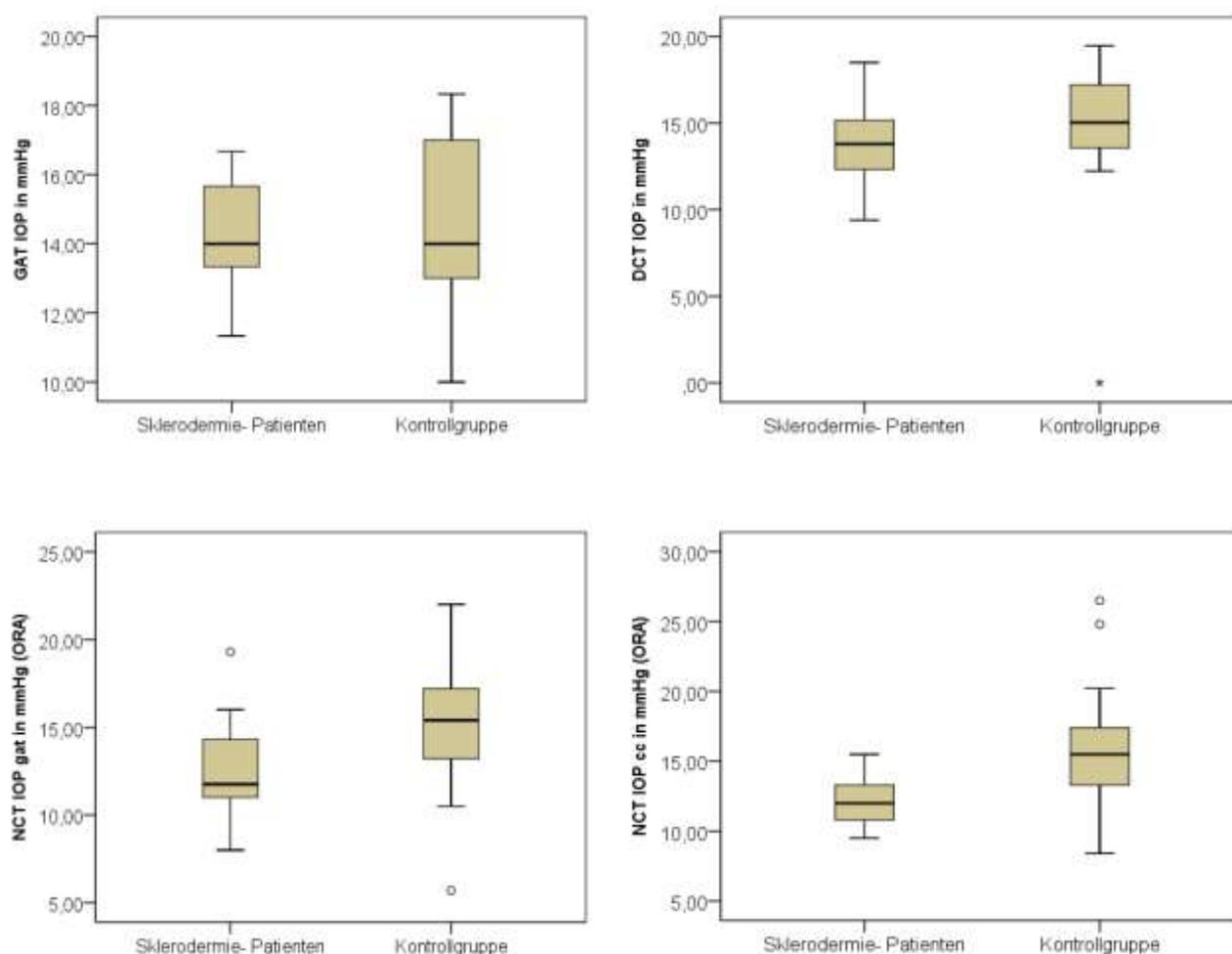


Abbildung 3.3: Boxplot-Darstellungen der Augeninnendruckmessungen im Gruppenvergleich

### 3.7 Ergebnis der Hornhautdickenmessung

Wie in Tabelle 3.7 dargestellt, wurde bei den Sklerodermie- Patienten nach Einberechnung des Ultraschall-Äquivalenzfaktors (Hornhautdicke x 0,92) eine durchschnittliche zentrale Hornhautdicke von 511,65  $\mu\text{m}$  ( $\pm$  STD 37,35  $\mu\text{m}$ ) gemessen. Dementgegen betrug die durchschnittliche zentrale Hornhautdicke bei den Studienteilnehmern der Kontrollgruppe 552,80  $\mu\text{m}$  ( $\pm$  STD 31,46  $\mu\text{m}$ ). Ohne Einbezug des UÄF konnte in der Kontrollgruppe eine zentrale Hornhautdicke von 600,87  $\mu\text{m}$  ( $\pm$  STD 34,37  $\mu\text{m}$ ) sowie in der Sklerodermie- Gruppe eine Hornhautdicke von 556,14  $\mu\text{m}$  ( $\pm$  STD 40,60  $\mu\text{m}$ ) ermittelt werden. Bei einem festgelegten Signifikanzniveau von 0,05 konnte nach Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests im statistischen Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,001$ ) zwischen Sklerodermie- Patienten und gesunden Studienteilnehmern ermittelt werden.

Tabelle 3.7: Ergebnisse und Signifikanzen der Hornhautdickenmessung im Gruppenvergleich

Mann-Whitney-U-Test		Gesamt	Sklerodermie-Patienten	Kontrollgruppe	Signifikanz
<b>Hornhautdicke x UÄF (0,92) in <math>\mu\text{m}</math></b>	Mittelwert	541,72	511,65	552,80	<b>0,001</b>
	Median	541,88	503,24	552,46	
	STD	37,69	37,35	31,62	
	Minimum	439,76	439,76	490,36	
	Maximum	624,68	582,36	624,68	
	N	52	14	38	
<b>Hornhautdicke in <math>\mu\text{m}</math></b>	Mittelwert	588,83	556,14	600,87	<b>0,001</b>
	Median	589,00	547,00	600,50	
	STD	40,97	40,60	34,37	
	Minimum	478,00	478,00	533,00	
	Maximum	679,00	633,00	679,00	
	N	52	14	38	

Abkürzungen: UÄF=Ultraschall-Äquivalenzfaktor

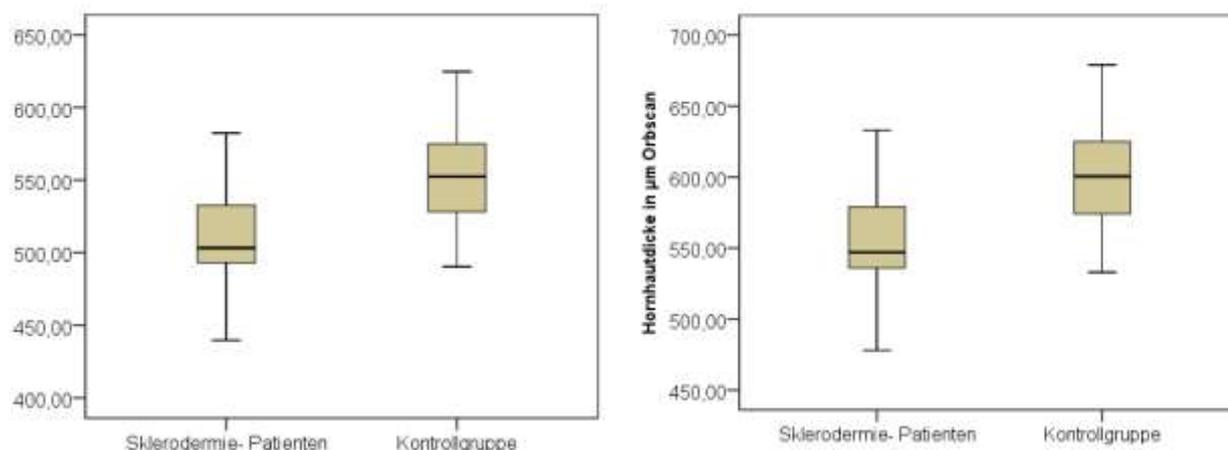


Abbildung 3.4: Boxplot-Darstellung der Hornhautdickenmessung im Gruppenvergleich

### 3.8 Ergebnis der nicht-korrigierten biomechanischen Parameter

Die Ergebnisse der nicht-korrigierten biomechanischen Parameter sind in Tabelle 3.8 dargestellt. Alle Werte sind in mmHg angegeben. Nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Test ergab die Analyse der nicht-korrigierten Messdaten hinsichtlich des kornealen Resistenzfaktors ( $p=0,303$ ) und der kornealen Hysterese ( $p=0,748$ ) keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 3.8: Ergebnisse und Signifikanzen der nicht-korrigierten CH und CRF's

Mann-Whitney-U-Test		Gesamt	Sklerodermie-Patienten	Kontrollgruppe	Signifikanz
<b>Korneale Hysterese (CH) in mmHg</b>	Mittelwert	10,78	10,99	10,70	<b>0,748</b>
	Median	10,80	10,80	10,85	
	STD	1,66	1,40	1,76	
	Minimum	5,70	8,90	5,70	
	Maximum	13,80	13,30	13,80	
	N	52	14	38	
<b>Kornealer Resistenzfaktor (CRF) in mmHg</b>	Mittelwert	10,49	10,09	10,64	<b>0,303</b>
	Median	10,05	9,95	11,00	
	STD	1,74	1,96	1,65	
	Minimum	6,80	6,90	6,80	
	Maximum	14,30	14,30	13,70	
	N	52	14	38	

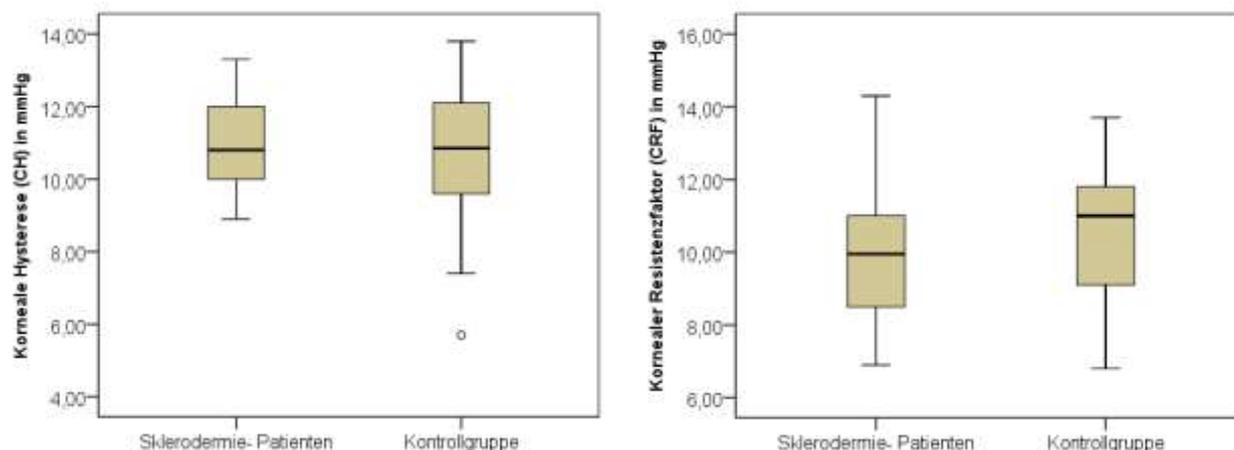


Abbildung 3.5: Boxplot-Darstellungen der Ergebnisse der nicht-korrigierten CH und CRF's im Gruppenvergleich

### 3.9 Ergebnis der korrigierten biomechanischen Parameter

Die Ergebnisse der korrigierten biomechanischen Parameter sind in Tabelle 3.9 dargestellt. Alle Werte sind in mmHg angegeben. Die korrigierten Messwerte wurden mit Hilfe der nachfolgenden Formel berechnet:

- $CH_{\text{korr}} = CH_{\text{mess}} - (0,2\text{mmHg}) \times (18 - IOD_{\text{cc}}) + (0,02 \text{ mmHg}) \times (540 - \text{HHD})$
- $CRF_{\text{korr}} = CRF_{\text{mess}} + (0,2\text{mmHg}) \times (18 - IOD_{\text{cc}}) + (0,02 \text{ mmHg}) \times (540 - \text{HHD})$

Tabelle 3.9: Ergebnisse und Signifikanzen der korrigierten CH und CRF's im Gruppenvergleich

Mann-Whitney-U-Test		Gesamt	Sklerodermie-Patienten	Kontrollgruppe	Signifikanz
<b>Korneale Hysterese (CH) in mmHg korrigiert</b>	Mittelwert	10,08	10,40	9,96	<b>0,431</b>
	Median	9,98	9,84	10,07	
	STD	1,21	1,08	1,24	
	Minimum	7,60	9,10	7,60	
	Maximum	12,74	12,51	12,74	
	N	52	14	38	
<b>Kornealer Resistenzfaktor (CRF) in mmHg korrigiert</b>	Mittelwert	10,78	11,23	10,62	<b>0,331</b>
	Median	10,93	11,13	10,81	
	STD	1,49	1,37	1,52	
	Minimum	7,65	9,59	7,65	
	Maximum	13,84	13,70	13,84	
	N	52	14	38	

Ähnlich der Analyse der nicht korrigierten Messdaten ergab die Auswertung der korrigierten Messdaten bezüglich des kornealen Resistenzfaktors ( $p=0,331$ ) und der kornealen Hysterese ( $p=0,431$ ) durch Anwendung des Mann-Whitney-U-Test keinen signifikanten Unterschied.

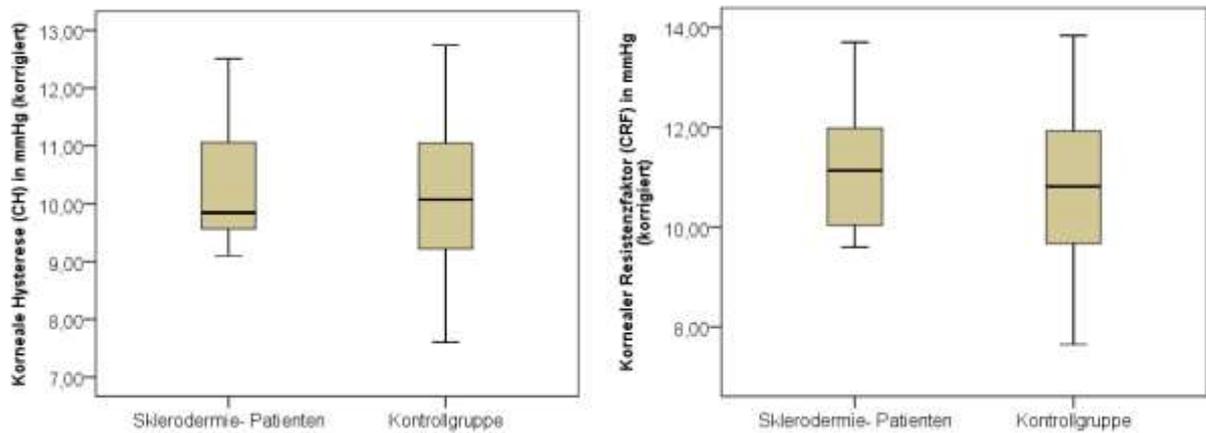


Abbildung 3.6: Boxplot-Darstellung der Ergebnisse der korrigierten CH und CRF's im Gruppenvergleich

### 3.10 Ergebnis der Bonferroni-Holm-Korrektur

Die Ergebnisse der neuen Signifikanzniveaus nach der Bonferroni- Holm Korrektur sind in Tabelle 3.10 dargestellt. Die untersuchten Parameter blieben nach Anwendung der abschließenden  $\alpha$ -Adjustierung nach Bonferroni-Holm weiterhin signifikant.

Tabelle 3.10 Ergebnisse der neuen Signifikanzniveaus nach der Bonferroni-Holm-Korrektur

Mann-Whitney-U-Test		Gesamt	Sklerodermie-Patienten	Kontrollgruppe	Signifikanz nicht adjustiert	Signifikanz adjustiert (Holm-Bonferroni)
DCT IOP in mmHg	Mittelwert	14,72	13,80	15,06	<b>0,049</b>	<b>0,049</b>
	Median	14,77	13,80	15,03		
	STD	2,99	2,36	3,15		
	Minimum	0,00	9,40	0,00		
	Maximum	19,47	18,50	19,47		
	N	52	14	38		
NCT IOP gat in mmHg	Mittelwert	14,64	12,46	15,44	<b>0,002</b>	<b>0,003</b>
	Median	14,35	11,75	15,40		
	STD	3,53	3,01	3,39		
	Minimum	5,70	8,00	5,70		
	Maximum	22,00	19,30	22,00		
	N	52	14	38		
NCT IOP cc in mmHg	Mittelwert	14,70	12,25	15,61	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>
	Median	14,10	12,00	15,50		
	STD	3,66	1,83	3,77		
	Minimum	8,40	9,50	8,40		
	Maximum	26,50	15,50	26,50		
	N	52	14	38		
Hornhautdicke x UÄF (0,92) in $\mu\text{m}$	Mittelwert	541,72	511,65	552,80	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>
	Median	541,88	503,24	552,46		
	STD	37,69	37,35	31,62		
	Minimum	439,76	439,76	490,36		
	Maximum	624,68	582,36	624,68		
	N	52	14	38		
Hornhautdicke in $\mu\text{m}$	Mittelwert	588,83	556,14	600,87	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>
	Median	589,00	547,00	600,50		
	STD	40,97	40,60	34,37		
	Minimum	478,00	478,00	533,00		
	Maximum	679,00	633,00	679,00		
	N	52	14	38		

### 3.11 Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman

Zur Darstellung der Stärke und Signifikanz eines Zusammenhangs zwischen metrischen bzw. quasimetrischen Merkmalen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Diese Zusammenhangsanalyse ist in Tabelle 3.11 auf das Teilnehmerkollektiv insgesamt und in Tabelle 3.12 getrennt nach Kontrollgruppe und Sklerodermie- Gruppe dargestellt. Ein positiver Zusammenhang liegt vor wenn  $r > 0$  und ein negativer Zusammenhang wenn  $r < 0$  ist. Ein schwacher Zusammenhang ergibt sich, wenn  $r$  näher bei  $0$  liegt. Umgekehrt entsteht ein stärkerer Zusammenhang je dichter  $r$  bei  $-1$  oder  $+1$  liegt. Zur übersichtlicheren Interpretation gilt:

- 0           kein Zusammenhang
- 0-0.5       schwacher Zusammenhang
- 0.5-0.8     mittlerer Zusammenhang
- 0.8-1       starker Zusammenhang
- 1           perfekter Zusammenhang

Tabelle 3.11: Korrelationen nach Spearman: r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz, N = Anzahl

		HHD in $\mu\text{m}$	HHD in $\mu\text{m}$ korrigiert	CHkorr in mmHg	CH in mmHg	CRFkorr in mmHg	CRF in mmHg	NCT IOP cc in mmHg	NCT IOP gat in mmHg	GAT IOP in mmHg	DCT IOP in mmHg
HHD in $\mu\text{m}$	r	1,000	1,000	,037	,368	,083	,507	,279	,487	,082	,229
	p			,796	,007	,560	,000	,045	,000	,563	,102
	N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
HHD in $\mu\text{m}$ X UÄF	r	1,000	1,000	,037	,368	,083	,507	,279	,487	,082	,229
	p			,796	,007	,560	,000	,045	,000	,563	,102
	N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
CHkorr in mmHg	r	,037	,037	1,000	,863	,981	,837	-,129	,224	,074	-,158
	p	,796	,796		,000	,000	,000	,362	,110	,600	,264
	N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
CH in mmHg	r	,368	,368	,863	1,000	,878	,846	-,326	,102	-,017	-,169
	p	,007	,007	,000		,000	,000	,018	,473	,906	,230
	N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
CRFkorr in mmHg	r	,083	,083	,981	,878	1,000	,868	-,144	,228	,115	-,114
	p	,560	,560	,000	,000		,000	,310	,103	,416	,420
	N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
CRF in mmHg	r	,507	,507	,837	,846	,868	1,000	,160	,550	,204	,068
	p	,000	,000	,000	,000	,000		,257	,000	,147	,629
	N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
NCT IOP cc in mmHg	r	,279	,279	-,129	-,326	-,144	,160	1,000	,878	,348	,378
	p	,045	,045	,362	,018	,310	,257		,000	,012	,006
	N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
NCT IOP gat in mmHg	r	,487	,487	,224	,102	,228	,550	,878	1,000	,419	,348
	p	,000	,000	,110	,473	,103	,000	,000		,002	,011
	N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
GAT IOP in mmHg	r	,082	,082	,074	-,017	,115	,204	,348	,419	1,000	,541
	p	,563	,563	,600	,906	,416	,147	,012	,002		,000
	N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
DCT IOP in mmHg	r	,229	,229	-,158	-,169	-,114	,068	,378	,348	,541	1,000
	p	,102	,102	,264	,230	,420	,629	,006	,011	,000	
	N	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52

Tabelle 3.12: Korrelationen der biomechanischen Parameter getrennt nach Sklerodermie-Patienten (S) und Kontrollgruppe (K)

		CH in mmHg			CRF in mmHg			CHKorr in mmHg			CRFkorr in mmHg		
		r	p	N	r	p	N	r	p	N	r	p	N
K	HHD in $\mu\text{m}$	,362	,025	38	,419	,009	38	-,018	,915	38	,076	,651	38
	NCT IOP cc in mmHg	-,520	,001	38	-,021	,901	38	-,184	,269	38	-,194	,243	38
	NCT IOP gat in mmHg	-,074	,658	38	,420	,009	38	,199	,232	38	,205	,217	38
	CHKorr in mmHg	,827	,000	38	,859	,000	38	1,000		38	,990	,000	38
S	HHD in $\mu\text{m}$	,699	,005	14	,654	,011	14	,411	,144	14	,442	,114	14
	NCT IOP cc in mmHg	,186	,525	14	,434	,121	14	,346	,226	14	,335	,242	14
	NCT IOP gat in mmHg	,703	,005	14	,830	,000	14	,653	,011	14	,678	,008	14
	CHKorr in mmHg										,938	,000	14

### 3.12 Korrelation der nicht-korrigierten Messergebnisse

Zur besseren Interpretation der möglichen Zusammenhänge zwischen den untersuchten Parametern wurde ein Scatterplott mit Regressionsgeraden gewählt. Aus Gründen der Visualisierung wurden die Geraden in unterschiedlichen Farben dargestellt.

### 3.13 Ergebnis der Korrelationen der nicht-korrigierten kornealen Hysterese

In der nachfolgenden Abbildung 3.7 wurde die Abhängigkeit der zentralen Hornhautdicke mit der CH wiedergegeben. Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen. Die Stärke des Zusammenhangs wurde mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten berechnet. Es konnte insgesamt ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der zentralen Hornhautdicke und der CH nachgewiesen werden ( $p=0,007$ ,  $r=0,368$ ). Das Ergebnis bedeutet, dass bei der Erhöhung des CH- Wertes ebenfalls ein Anstieg der Hornhautdicke zu verzeichnen ist.

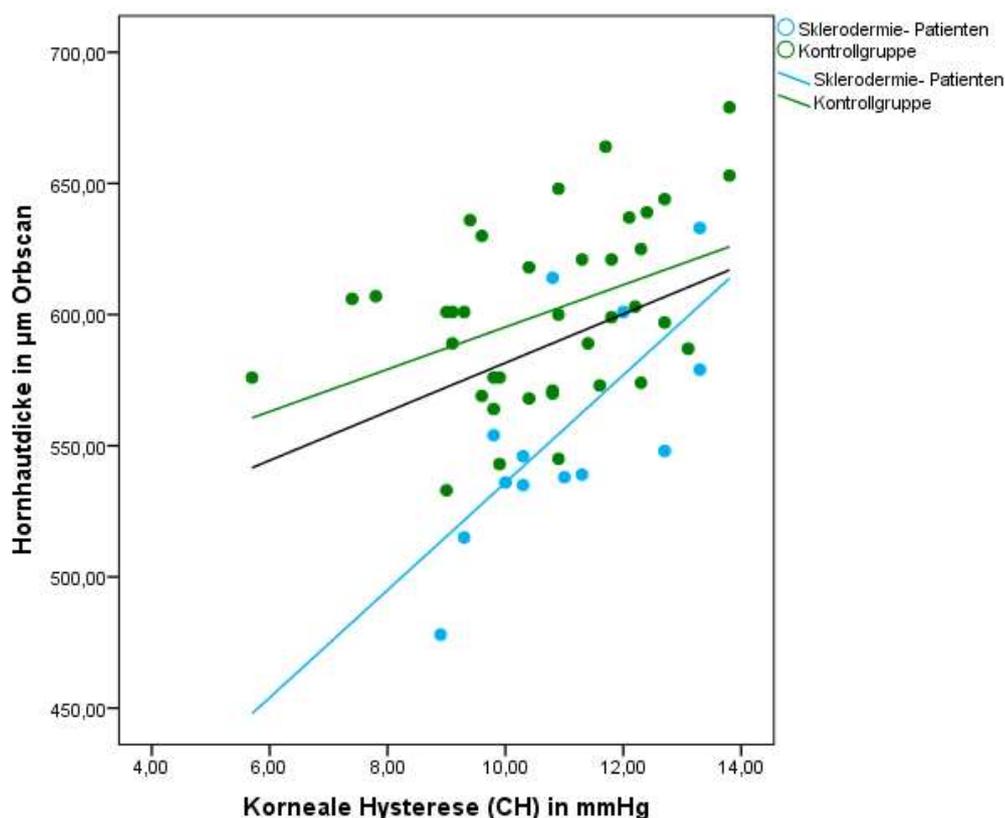


Abbildung 3.7: Scatterplot der Korrelation zwischen CH und der zentralen Hornhautdicke

In Abbildung 3.8 ist die Abhängigkeit der CH mit dem NCT IOP<sub>cc</sub> dargestellt. Die grafische Darstellung zeigt in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden einen mittleren signifikant negativen Zusammenhang der beiden Merkmale ( $p=0,001$ ,  $r= -0,520$ ) und beschreibt eine Zunahme der kornealen Hysterese bei gleichzeitiger Abnahme des NCT IOP<sub>cc</sub>. In der Sklerodermie- Gruppe besteht kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,525$ ,  $r=0,186$ ).

Die grafische Darstellung der CH und des NCT IOG<sub>gat</sub> zeigt in der Sklerodermiegruppe eine signifikante positive Korrelation und beschreibt, dass bei einem hohen IOG<sub>gat</sub>-Wert ebenfalls eine Zunahme der CH zu erkennen ist ( $p=0,005$ ,  $r=0,703$ ). In der Kontrollgruppe konnte kein Zusammenhang der untersuchten Merkmale nachgewiesen werden ( $p=0,658$ ,  $r= -0,074$ ).

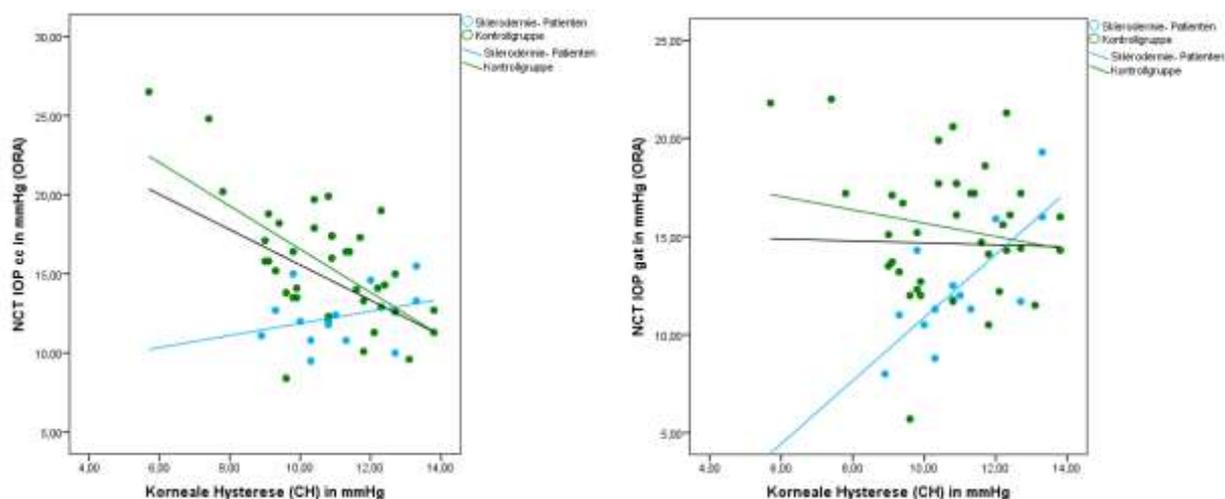


Abbildung 3.8: Scatterplott der Korrelation zwischen CH und NCT IOP<sub>cc</sub> sowie CH und NCT IOP<sub>gat</sub>

### 3.14 Ergebnis der Korrelationen des nicht-korrigierten kornealen Resistenzfaktors

Die Analyse des in Abbildung 3.9 dargestellten Zusammenhangs zwischen der zentralen Hornhautdicke und dem CRF ergab bei den Sklerodermie-Patienten ( $p=0,011$ ,  $r=0,654$ ) als auch bei den gesunden Kontrollprobanden ( $p=0,009$ ,  $r=0,419$ ) einen positiven signifikanten Zusammenhang. Ähnlich der vorherigen Grafik zwischen CH und HHD kann bei einer Zunahme der zentralen Hornhautdicke ein Anstieg des kornealen Resistenzfaktors nachgewiesen werden.

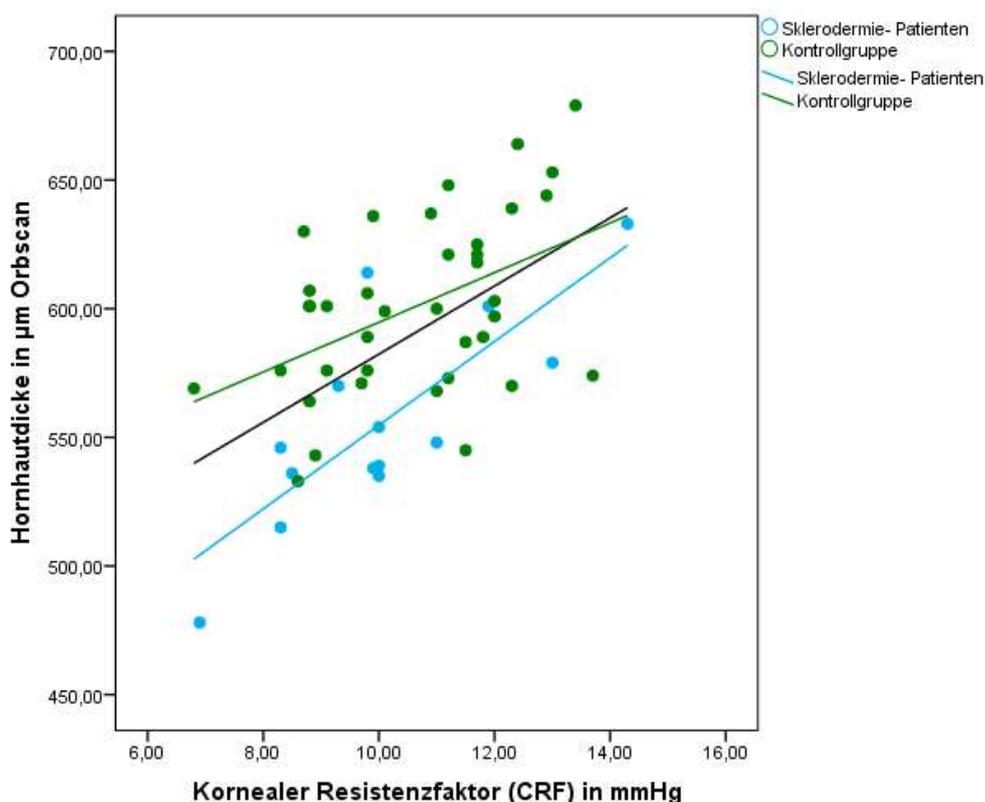


Abbildung 3.9: Scatterplott der Korrelation zwischen CRF und zentraler Hornhautdicke

Die Abhängigkeit des CRF mit dem NCT  $IOP_{cc}$  ist in Abbildung 3.10 dargestellt und ergibt in beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Die grafische Darstellung des CRF und des NCT  $IOP_{gat}$  zeigt in der Sklerodermiegruppe eine signifikante positive Korrelation und beschreibt, dass bei einem steigenden  $IOP_{gat}$ -Wert ebenfalls eine Zunahme des CRF zu erkennen ist ( $p=0,000$ ,  $r=0,830$ ). In der Kontrollgruppe konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang der untersuchten Merkmale nachgewiesen werden ( $p=0,009$ ,  $r=0,420$ ).

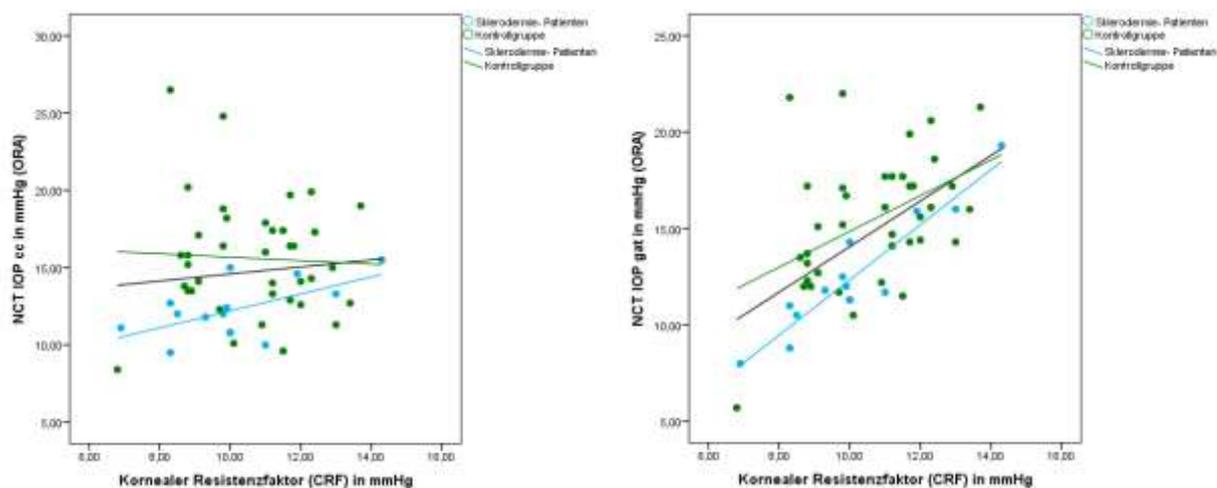


Abbildung 3.10: Scatterplot der Korrelation zwischen CRF und NCT IOPcc sowie CRF und NCT IOP gat

### 3.15 Ergebnis der Korrelation der nicht-korrigierten kornealen Hysterese und des nicht-korrigierten kornealen Resistenzfaktors

Die Abhängigkeit der CH und des CRF`s, bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=52) ist in Abbildung 3.11 dargestellt. Es ergibt sich bezüglich der korrelierten Werte eine Signifikanz und zeigt einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang ( $p \leq 0,05$ ,  $r = 0,846$ ). Das Ergebnis impliziert, dass bei einer Erhöhung des CH- Wertes der Wert des CRF`s ebenfalls ansteigt.

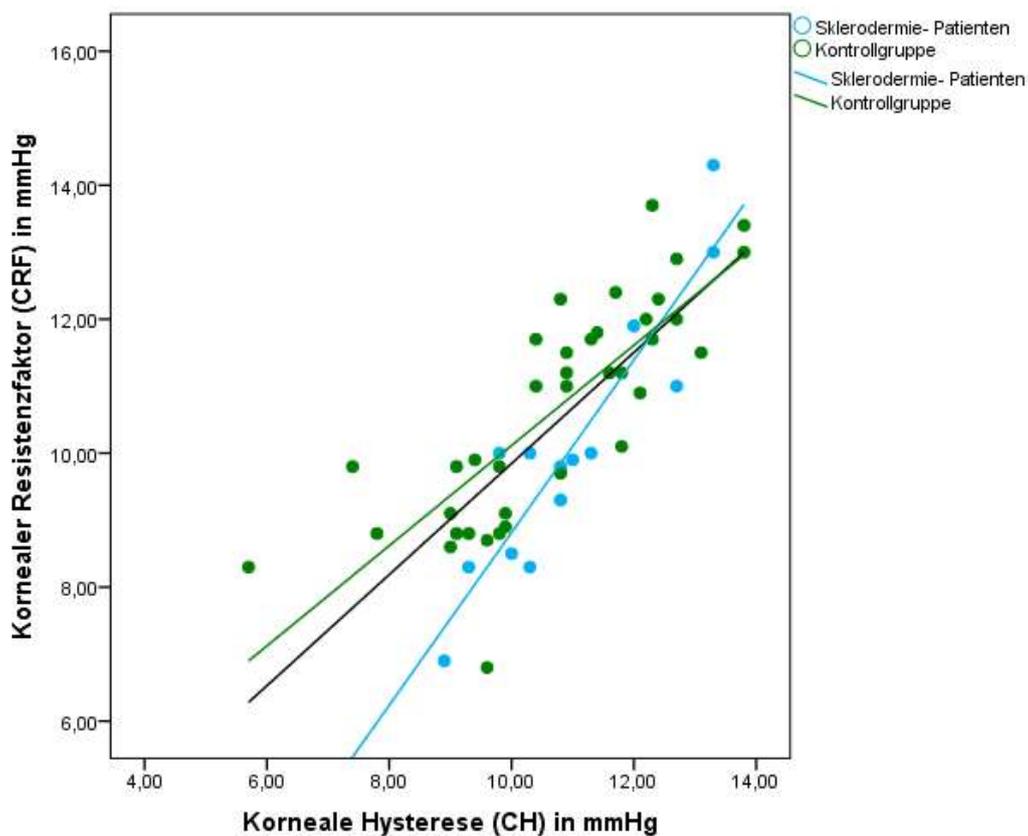


Abbildung 3.11: Scatterplott der Korrelation zwischen CH und CRF

### 3.16 Ergebnis der Korrelationen der korrigierten kornealen Hysterese

In der nachfolgenden Abbildung 3.12 wurde die Abhängigkeit der zentralen Hornhautdicke mit der korrigierten CH wiedergegeben. Die Auswertung der Datenreihen beider Merkmale ergab insgesamt sowie getrennt nach Sklerodermie-Patienten und Kontrollgruppe keinen statistischen signifikanten Zusammenhang ( $n=52$ :  $p=0,796$ ,  $r=0,37$ ).

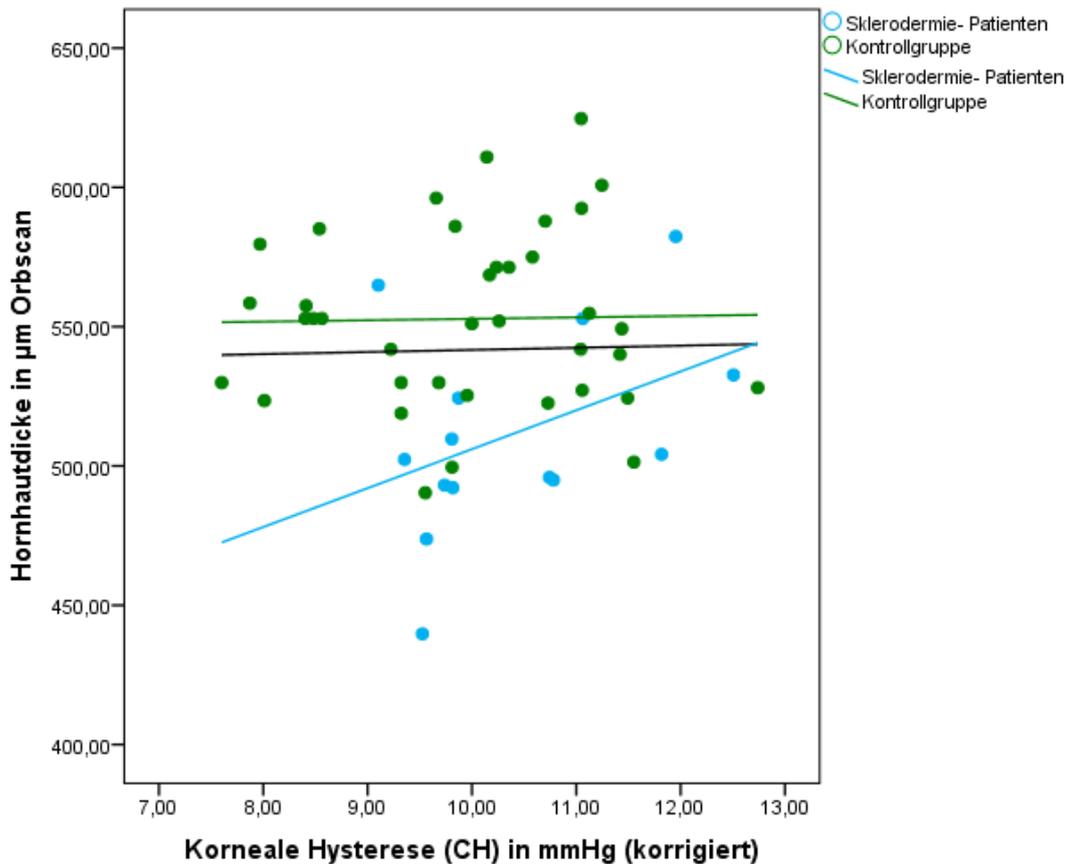


Abbildung 3.12: Scatterplot der Korrelation zwischen korrigierter CH und der zentralen Hornhautdicke

Abbildung 3.13 zeigt die Abhängigkeit der korrigierten CH mit dem NCT IOP<sub>cc</sub> und dem NCT IOP<sub>gat</sub>. Zwischen der korrigierten CH und dem NCT IOP<sub>cc</sub> konnte sowohl insgesamt als auch in den Gruppen kein signifikanter Zusammenhang beider Merkmale ermittelt werden ( $n=52$ :  $p=0,362$ ,  $r=-0,129$ )

Die Analyse der korrigierten CH und des NCT IOP<sub>gat</sub> zeigt in der Sklerodermiegruppe eine signifikante positive Korrelation und beschreibt, dass bei einem hohen IOP<sub>gat</sub>-Wert ebenfalls eine Zunahme der CH zu erkennen ist ( $p=0,011$ ,  $r=0,653$ ). In der Kontrollgruppe konnte kein Zusammenhang der untersuchten Merkmale nachgewiesen werden ( $p=0,232$ ,  $r=0,199$ ).

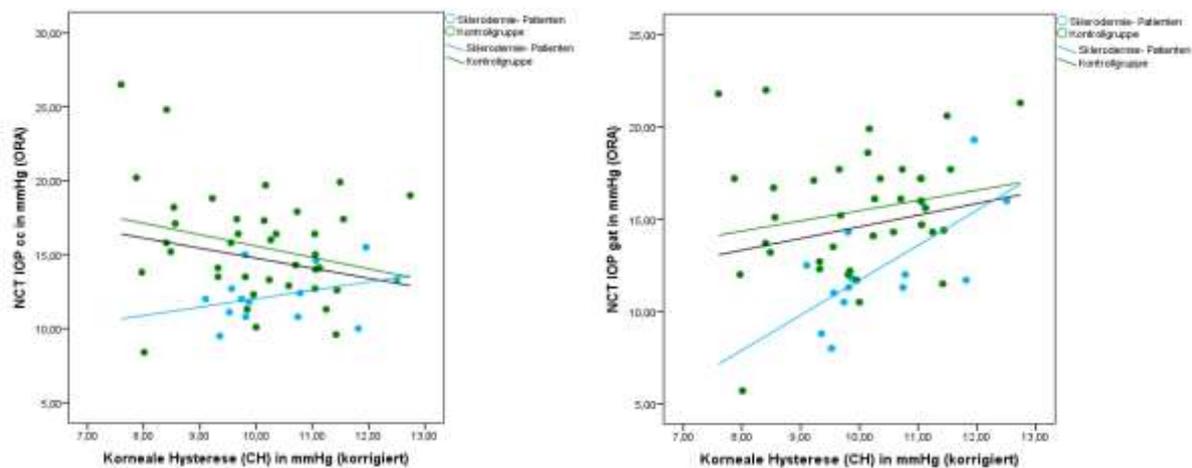


Abbildung 3.13: Scatterplott der Korrelation zwischen korrigierter CH und NCT IOPcc sowie korrigierter CH und NCT IOPgat

### 3.17 Ergebnis der Korrelationen des korrigierten kornealen Resistenzfaktors

In der nachfolgenden Abbildung 3.14 wurde die Abhängigkeit der zentralen Hornhautdicke und des korrigierten CRF's dargestellt. Ähnlich der Analyse der korrigierten CH ergibt die Auswertung der Datenreihen beider Merkmale insgesamt sowie getrennt nach Sklerodermie-Patienten und Kontrollgruppe keinen statistischen signifikanten Zusammenhang ( $n=52$ ;  $p=0,560$ ,  $r=0,83$ ).

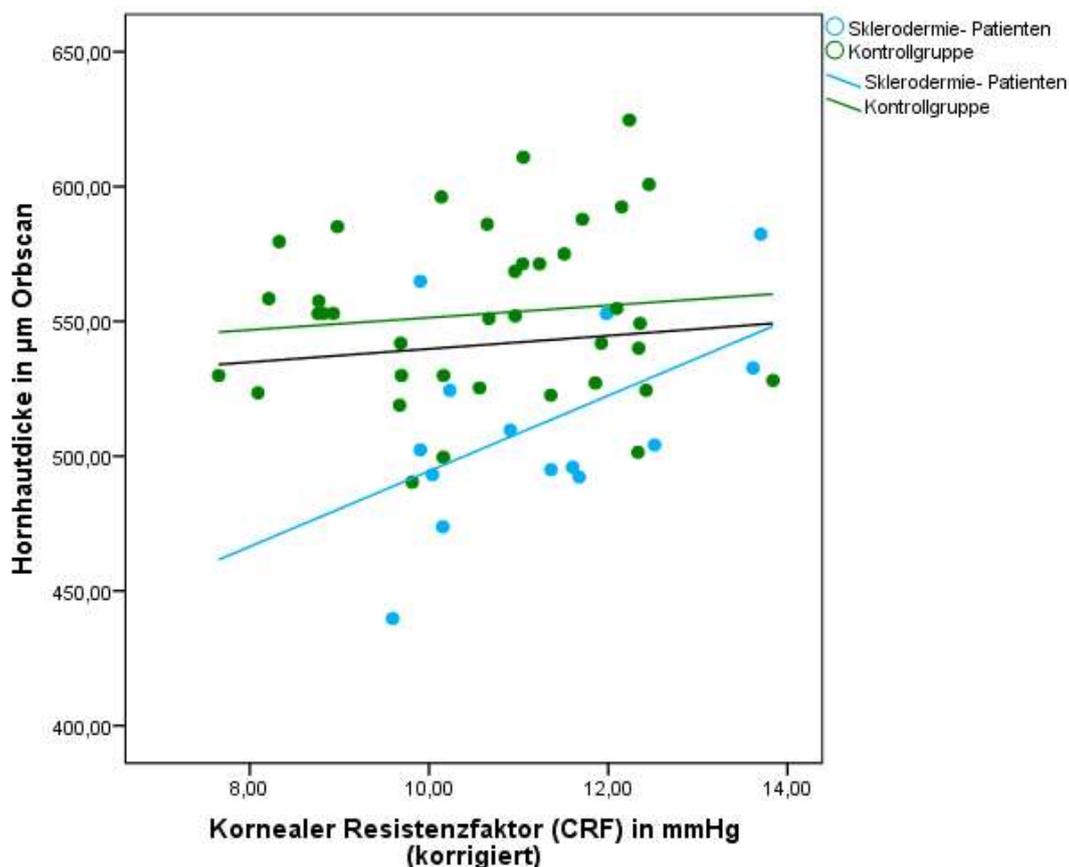


Abbildung 3.14: Scatterplot der Korrelation zwischen korrigiertem CRF und der zentralen Hornhautdicke

Abbildung 3.15 zeigt die Abhängigkeit des korrigierten CRF's mit dem NCT IOP<sub>cc</sub> und dem NCT IOP<sub>gat</sub>. Die grafische Darstellung zwischen dem korrigierten CRF und dem NCT IOP<sub>cc</sub> beschreibt sowohl insgesamt als auch in beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang der beiden Merkmale ( $n=52$ :  $p=0,310$ ,  $r=-0,144$ ).

Die Analyse des korrigierten CRF's und des NCT IOP<sub>gat</sub> zeigt in der Sklerodermiegruppe eine signifikante positive Korrelation und beschreibt, dass bei einem hohen IOP<sub>gat</sub>-Wert ebenfalls eine Zunahme der CH zu erkennen ist ( $p=0,008$ ,  $r=0,678$ ). In der Kontrollgruppe konnte kein Zusammenhang der untersuchten Merkmale nachgewiesen werden ( $p=0,217$ ,  $r=0,205$ ).

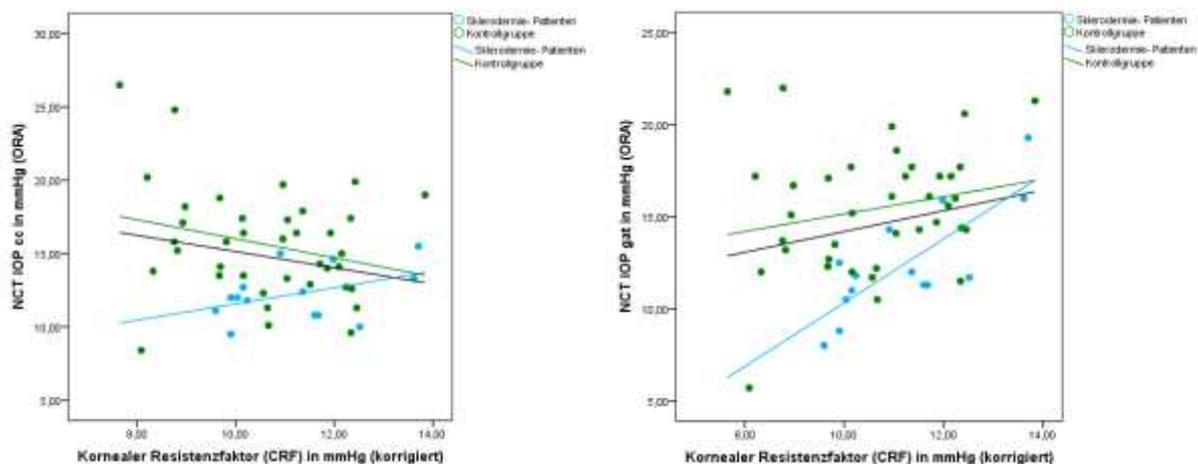


Abbildung 3.15: Scatterplott der Korrelation zwischen korrigiertem CRF und NCT IOPcc sowie korrigiertem CRF und NCT IOPgat

### 3.18 Ergebnis der Korrelation der korrigierten kornealen Hysterese und des korrigierten kornealen Resistenzfaktors

Die Abhängigkeit der korrigierten CH und des korrigierten CRF's ist in Abbildung 3.16 dargestellt. Ähnlich der Korrelation der nicht-korrigierten Datenreihen von CH und CRF kann ebenfalls ein starker statistisch signifikanter positiver Zusammenhang in beiden Gruppen, als auch insgesamt beschrieben werden ( $n=52$ :  $p \leq 0,05$ ,  $r=0,981$ ). Das Ergebnis impliziert, dass bei einer Erhöhung des korrigierten CH Wertes der Wert des korrigierten CRF's ebenfalls ansteigt.

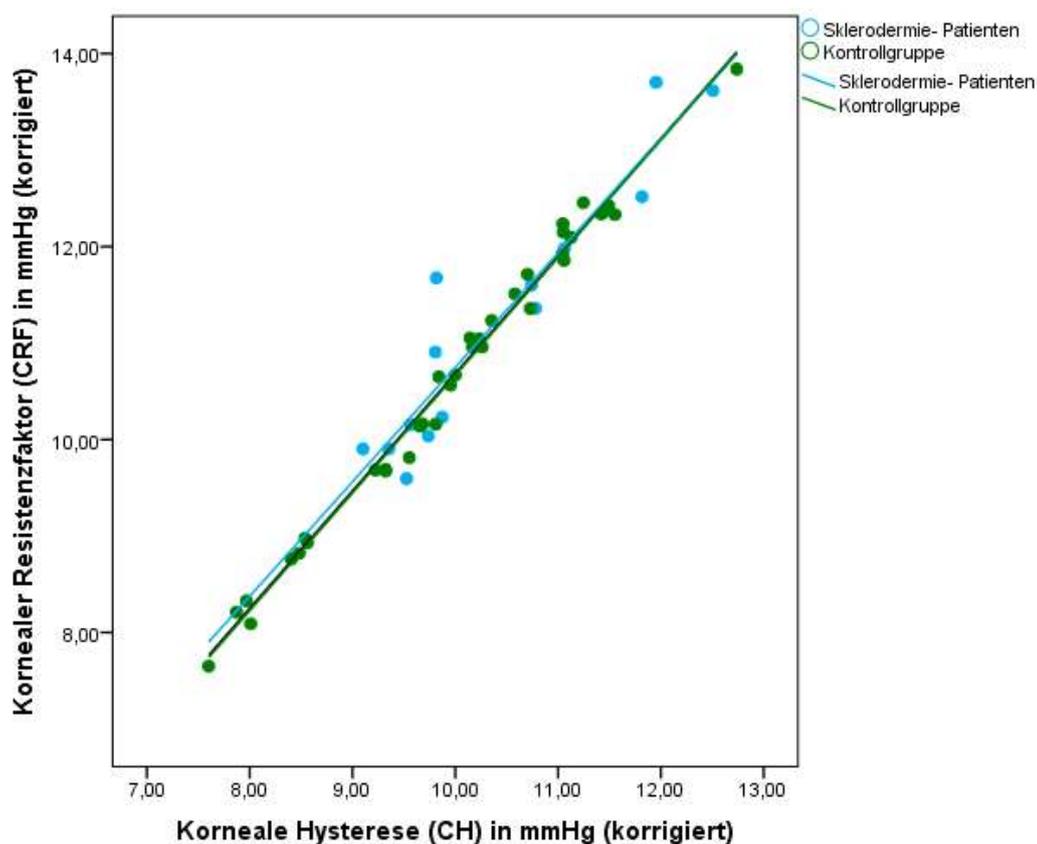


Abbildung 3.16: Scatterplot der Korrelation zwischen korrigiertem CRF und korrigierter CH

### 3.19 Ergebnis der Korrelation des DCT IOP und des GAT IOP

In Abbildung 3.17 ist die Abhängigkeit des DCT IOP mit dem GAT IOP dargestellt. Die Grafik zeigt einen positiv signifikanten Zusammenhang zwischen beiden Merkmalen und bedeutet, dass bei der Erhöhung des DCT IOP ebenfalls ein Anstieg des GAT IOP zu verzeichnen ist ( $p \leq 0,05$ ,  $r=0,541$ ).

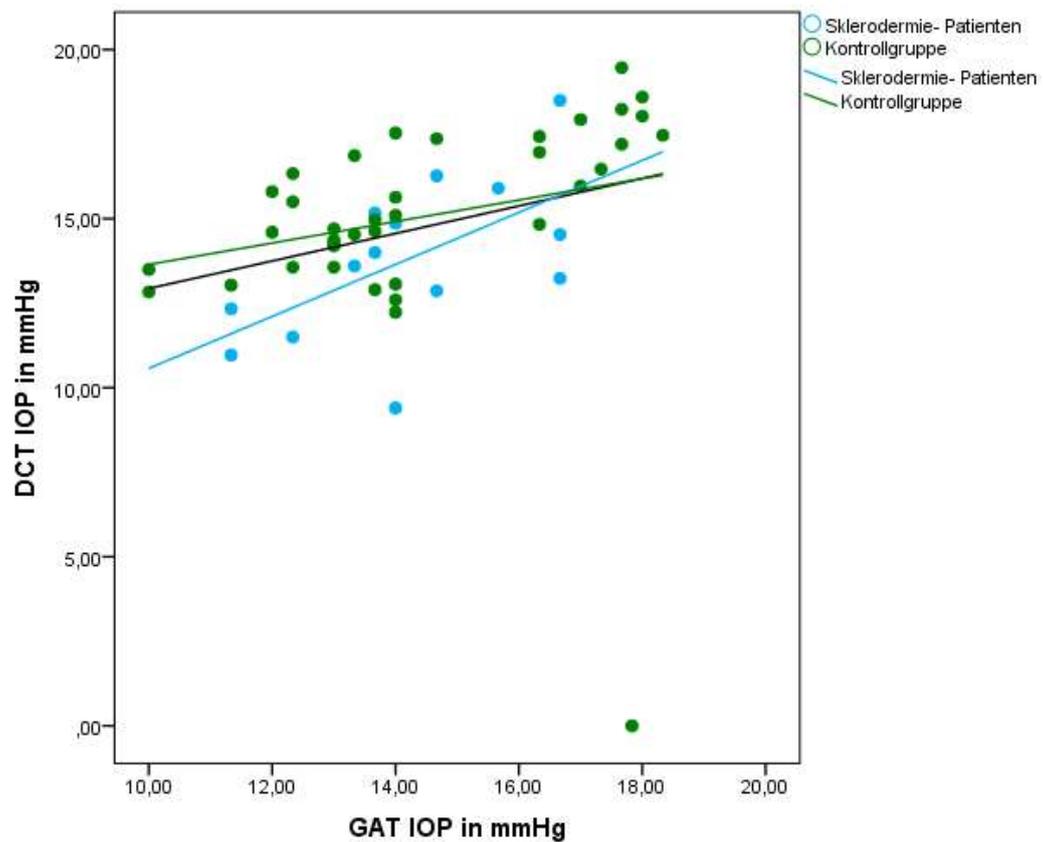


Abbildung 3.17: Scatterplott der Korrelation zwischen dem DCT IOP und dem GAT IOP

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Zielsetzung

Strukturelle Veränderungen der Hornhaut im Rahmen ophthalmologischer oder systemischer Erkrankungen konnten bisher mit Hilfe konfokaler in-vivo Mikroskopie, topographischen Analysen, histologischen in vitro Untersuchungen von Spenderhäuten sowie Hornhautdickenmessungen analysiert werden (85, 114). Die Untersuchung biomechanischer Eigenschaften wurde in diesem Zusammenhang weniger fokussiert. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, kommt es im Verlauf der SSc zu einer von aktivierten Fibro- und Myofibroblasten ausgelösten, überdimensionierten Produktion von kollagenem Bindegewebe und dadurch zu induzierten fibrotischen Veränderungen von Haut und inneren Organen. Eine zentrale Rolle nimmt dabei das Kollagen vom Typ-I ein. Es ist mit ca. 80-85% in der Haut vertreten. Im kornealen Stroma findet sich Kollagen Typ I zu ca. zwei Dritteln als primäre Komponente vertreten und bildet mit ca. 90% den größten Anteil der zentralen Hornhautdicke. Weitere Bestandteile des Stromas sind Wasser, Glykosaminoglykane sowie Proteoglykane (64, 115).

Durch Verwendung eines bestimmten Radioimmunoassay lässt sich bei Sklerodermie-Patienten die Serumkonzentration eines spezifischen Kollagen-Typ-I-Abbauproduktes (carboxyterminales Telopeptid des Typ-I-Kollagens) im Rahmen der Krankheit begleitenden Kollagenumbaus bestimmen (116, 117). Auf Basis dieser Erkenntnisse kann vermutet werden, dass es im Verlauf der Erkrankung nicht nur zu kollagenen Umbauprozessen in Haut und inneren Organen kommt, sondern auch zu einem möglichen strukturellem Umbau und einer damit verbundenen Veränderung der Wechselwirkung der kornealen Kollagen-Matrix.

Das primäre Ziel der vorliegenden Studie war es, eine mögliche Veränderung der kornealen biomechanischen Parameter an 14 Sklerodermie-Patienten und 38 gesunden Kontrollprobanden zu detektieren. Durch Verwendung des Ocular Response Analyzer sollten signifikante Unterschiede der biomechanischen Parameter erarbeitet werden, die im Verlauf der Erkrankung durch immunologische Prozesse hervorgerufen werden. Zudem wurde durch verschiedene Messmethoden der intraokuläre Druck und die zentrale Hornhautdicke bestimmt, um weitere Einflussfaktoren des biomechanischen Verhaltens der Hornhaut zu analysieren.

## 4.2 Diskussion der Einschlusskriterien

Vor Beginn der Untersuchung musste eine schriftliche Einverständniserklärung seitens aller Studienteilnehmer vorliegen. Zur korrekten Interpretation der Messergebnisse und um mögliche strukturelle Abweichungen herausarbeiten zu können, wurde als Einschlusskriterium der Sklerodermie-Patienten eine seit mindestens 10 Jahren bestehende Erkrankung vorausgesetzt. Diese Überlegung basierte auf der Annahme, dass es sich bei der Hornhaut um ein bradytrophes Gewebe mit einer kleinen Anzahl an Keratozyten handelt, das eine Erneuerung der kollagenen Fibrillen in einem Zeitfenster von ca. 2-3 Jahren induziert und dadurch, nur eine langsam voranschreitende Veränderung kornealer Strukturen zur Folge hat (118, 119). Da eine diagnostizierte SSc seit mindestens zehn Jahren bestehen sollte und das Prädilektionsalter der Erkrankung zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr liegt, wurde eine Altersgrenze zwischen 45 und 65 Jahren als weiteres Kriterium festgelegt. Aus analytischen Gründen wurde in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden eine entsprechende Altersgrenze gewählt. Als weitere Voraussetzung zur Aufnahme in die Gruppe der Sklerodermie-Patienten mussten die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology und LeRoy erfüllt sein. Entsprechende Patienten konnten so über die Labordatenbank der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité Universitätsmedizin Berlin ermittelt werden.

## 4.3 Diskussion der Ausschlusskriterien

Anamnestische Befunde vaskulärer Komorbiditäten, wie unter Punkt 2.1.3 beschrieben, wurden sowohl bei den Sklerodermie-Patienten als auch bei den gesunden Kontrollprobanden als Ausschlusskriterium definiert. So können endotheliale Funktionsstörungen, die zu einer verminderten Durchblutung führen und im Rahmen dieser Erkrankungen auftreten, über mögliche strukturelle Veränderungen der Kornea zu falsch erhobenen Messdaten führen. Probanden, deren Lebensalter sich oberhalb der festgesetzten Grenze von 65 Jahre befand, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen, da anzunehmen ist, dass sich die oben beschriebenen Erkrankungen in dieser Lebensdekade häufen.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Messergebnisse zwischen Sklerodermie-Patienten und gesunden Kontrollprobanden zu erzielen, wurden alle Kriterien, die zum Ausschluss an der Studie führten, in beiden Gruppen gleich definiert. Um aussagekräftige Messwerte zu erhalten und eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen

untereinander zu gewährleisten, sollte durch die Screening-Untersuchung kleinste pathologische Veränderungen am Auge detektiert werden und gegebenenfalls zum Ausschluss an der Studie führen. Sklerodermie-Patienten mit einem sekundären Sjögren-Syndrom wurden nicht in der Studie berücksichtigt. Probanden mit Dioptrinwerten von +/- 4, einem intraokulärer Druck von >21mmHg, einer Cup/Disk-Ratio (CDR) von >0,6 sowie einer positiven Glaukom- Anamnese konnten ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen.

Durch die Einschränkung der Sehfähigkeit aufgrund einer erhöhten Dioptrienzahl kommt es am myopen Auge zu einer stärker gekrümmten Hornhaut. Die daraus resultierende Dilatation der kornealen Strukturen verursacht eine Abnahme der Hornhautdicke (120). Zudem bedingen starke Myo-/Hyperopien ein erhöhtes Glaukomrisiko (121, 122). Signifikante Zusammenhänge bestehen ebenfalls zwischen der Hornhautkrümmung und der kornealen Hysterese. Dabei kommt es bei flacher gekrümmten Hornhäuten zu einem erniedrigt gemessenen CH-Wert (82). Auch haben ein intraokulärer Druck von >21 mmHg und eine positive Glaukom-Anamnese einen entscheidenden Einfluss auf die Messung der biomechanischen Parameter. Somit ist eine Erhebung falscher Messdaten naheliegend (80). Durch Untersuchung des posterioren Augenabschnitts können strukturelle Änderungen der Papille bereits im Frühstadium eines positiven Glaukom-Befundes erkannt werden (54). Diese äußern sich durch Läsionen in der retinalen Nervenfaserschicht sowie in einer erhöhten Exkavation oder der Abblassung der Papille. Als pathologisch auffällig wird eine CDR > 0,6 als auch eine Abweichung von > 0,2 oder größer zwischen beiden Augen gewertet (123).

#### **4.4 Diskussion der Probanden**

Aufgrund der unter Punkt 4.3 beschriebenen strengen Ausschlusskriterien gestaltete sich die Rekrutierung geeigneter Sklerodermie-Patienten als problematisch. Da es sich um eine seltene Erkrankung mit zum Teil schweren und variablen Krankheitsverläufen handelt, besteht seitens der Erkrankten oft ein psychischer und physischer Leidensdruck, der sich erschwerend auf die Motivation hinsichtlich einer Studienteilnahme auswirkt. Um möglichst viele Probanden zu akquirieren wurde der Untersuchungszeitraum auf 3 Jahre verteilt. Die Rekrutierung der Kontrollprobanden erfolgte über öffentliche Aushänge und konnte innerhalb eines halben Jahres beendet werden. Die Stichprobe bestand nach Beendigung der Studie aus insgesamt 52

Probanden. Dabei konnten in der Sklerodermie- Gruppe 14 Patienten und in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden 38 Teilnehmer untersucht werden.

In der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden lag der Frauenanteil bei 47,4% und der Männeranteil bei 52,6%. In der Sklerodermie-Gruppe wurden ausschließlich Frauen untersucht. Da keine wesentlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich des klinischen Erscheinungsbildes der SSc nachgewiesen wurden (124), spielt die unterschiedliche Verteilung der Geschlechter in beiden Gruppen keine besondere Rolle. Zur statistisch korrekten Analyse der erhobenen Daten erfolgte die Auswahl des Studienauges anhand eines Randomisierungsalgorithmus. Die Anzahl der untersuchten rechten und linken Augen wurde somit in beiden Gruppen gleich groß gehalten.

Das Durchschnittsalter aller Probanden betrug 56,15 Jahre. Der Median der Sklerodermie-Patienten lag bei 57,5 Jahren und ist im Vergleich um 2,5 Jahre höher als bei den gesunden Kontrollprobanden mit 55 Jahren, was statistisch nicht signifikant war. Die Dauer der Erkrankung betrug im Mittelwert 18,5 ( $\pm$  STD 8,66) Jahre. Bei Betrachtung des Median konnte eine Krankheitsdauer von 15 Jahren ermittelt werden. Das Kriterium der Erkrankungsdauer von mindestens zehn Jahren wurde somit erfüllt.

#### **4.5 Reproduzierbarkeit der Messergebnisse**

Um eine gewisse Sekurität der Messergebnisse zu gewährleisten, erfolgte die Auswahl der Messmethoden anhand etablierter Verfahren. Die Vermessung der zentralen Hornhautdicke wurde in der vorliegenden Studie mit dem Orbscan-II-System durchgeführt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit zu anderen Messmethoden, wie der Ultraschallpachymetrie, wurden die ermittelten Werte mit einem systemetablierten Ultraschall-Äquivalenzfaktor ( $\times 0,92$ ) multipliziert.

Um präzise Aussagen bezüglich des intraokularen Drucks zu spezifizieren wurde zur weiteren Diagnostik die dynamische Kontourtonometrie (DCT) verwendet. Eine Studie konnte belegen, dass sich bei der DCT ein systematischer Messfehler im physiologisch relevanten Bereich von 5-40 mmHg immer unter 0,8 mmHg befindet (125). Weiterhin wird die Dicke der Hornhaut vom auch kornealen Hydratationszustand beeinflusst. Wie bereits unter Punkt 1.1.11 erwähnt konnte durch verschiedene Studien eine Keratokonjunktivitis sicca als zweithäufigstes Problem bei 50% der Sklerodermie-Patienten nachgewiesen werden. Eine weitere Studie kam zu dem Ergebnis, dass verschiedene korneale Hydratationszustände keine beeinflussenden Störfaktoren

bezüglich der Messergebnisse bei der DCT darstellen (126). Somit konnte durch Verwendung der DCT die Messung des IOD präzisiert und mögliche, durch eine Sicca-Symptomatik hervorgerufene Veränderungen des kornealen Hydratationszustands als nicht relevant gewertet werden.

Des Weiteren dient ein akustisches Signal, das mit den ermittelten Druckwerten in seiner Frequenz moduliert, als Indikator zur Qualitätseinstufung (111). In der vorliegenden Studie wurden nur Messergebnisse mit einem Qualitätsfaktor von 1 (Q1), gleichbedeutend mit sehr gut, verwendet.

Für die Reproduzierbarkeit der Messungen mit dem Ocular Reponse Analyzer wurde in unterschiedlichen Studien ein Interclass-Korrelationskoeffizient berechnet. Dabei wurde ein Wert von 0,8 ermittelt, der eine fundierte Übereinstimmung bei wiederholenden Messreihen bestätigt (127). In der Literatur konnten keine signifikanten tageszeitlichen Schwankungen der kornealen Hysterese belegt werden (128, 129).

Um möglichst reliable Messdaten zu erhalten, wurden alle Untersuchungen ausschließlich Nachmittags und in der gleichen Reihenfolge durchgeführt.

#### **4.6 Diskussion der ophthalmologischen Befunde**

Nach Auswertung der ophthalmologischen Befunde zwischen den beiden Studiengruppen konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Refraktion als sphärisches Äquivalent, der Papillenexkavation (Cup/Disk-Ratio) sowie der Vorderkammertiefe und der axialen Bulbuslänge festgestellt werden. Die Augeninnendruckwerte, gemessen mit dem Goldmann-Tonometer, lagen ebenfalls im Normbereich. Um einen qualitativ einheitlichen Untersuchungsablauf zu gewährleisten, wurde die Untersuchung des anterioren und posterioren Augenabschnittes an der Spaltlampe von Herrn Prof. Dr. Carl Erb und Frau Dr. Melanie Heinke durchgeführt. Unter Einbezug und Abwägung aller allgemeinmedizinischen und ophthalmologischen Ein- und Ausschlusskriterien ist von einem einheitlichen Teilnehmerkollektiv auszugehen.

##### **4.6.1 Augeninnendruckwerte**

Bei der Bestimmung des Augeninnendrucks ist die Prägnanz und die Stabilität der ermittelten Messwerte von besonderer Bedeutung (130). Entsprechend den Richtlinien der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und dem Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) gilt ein Augeninnendruck von 10-21mmHg als Normbereich. Der international anerkannte Goldstandard der Augeninnendruckmessung

ist nach wie vor die Applanationstonometrie nach Goldmann (GAT). Die Ergebnisse zeigen jedoch eine Abhängigkeit von der zentralen Hornhautdicke und können je nach Untersucher variieren (105, 131). Klinische Studien bestätigen eine signifikante Korrelation zwischen der zentralen Hornhautdicke und dem intraokulären Druck nach Goldmann (67, 75, 76). Dabei führen Diskrepanzen von +/- 20 µm vom Mittelwert zu applanatorisch falsch erhöht oder erniedrigt gemessenen Druckwerten um je 1-2 mmHg (105). Aus diesen Gründen wurden die Messwerte der GAT als Einschlusskriterium der jeweiligen untersuchten Gruppen gewertet. Zur Bestimmung eines möglichst genauen IOD- Wertes wurden zusätzlich das Dynamische Contour Tonometer (DCT, Pascal Tonometer) und der Ocular Response Analyzer verwendet. Die applanationsfreie Messung mit dem DCT ist weitestgehend hornhautdickenunabhängig. In vitro Untersuchungen mit der DCT konnten eine geringere Beeinflussbarkeit der Messdaten durch die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut nachweisen. Als nachteilig ist jedoch die unterschiedliche Handhabung durch verschiedene Untersucher zu bewerten (108, 125). Die Messung des Augeninnendrucks durch den ORA mit einem definierten druckluftgesteuerten Applanationsprozesses ist dagegen vom Behandler unabhängig. Der Einfluss der zentralen Hornhautdicke auf den korneal kompensierten Augeninnendruck (IOPcc) wird dabei rechnerisch reduziert und wird nicht von der zentralen Hornhautdicke beeinflusst (132).

Die Analyse der mit dem Goldmann-Applanationstonometer ermittelten Messdaten zeigte im Vergleich zwischen den beiden untersuchten Gruppen keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,882$ ). Die durchschnittlichen IOD-Werte der Sklerodermie-Patienten mit  $14,19 \text{ mmHg} \pm 1,8$  als auch der Kontrollgruppe mit  $14,45 \text{ mmHg} \pm 2,36$  lagen im Normbereich (133). Die Gegenüberstellung der Messergebnisse der Dynamischen Kontourtonometrie ergab zwischen beiden untersuchten Gruppen ein relativ schwaches Signifikanzniveau ( $p=0,048$ ). Der Durchschnittswert lag in der Kontrollgruppe bei  $15,06 \text{ mmHg} \pm 3,15$  versus der Sklerodermie Gruppe bei  $13,80 \text{ mmHg} \pm 2,36$ . Ein Vergleich der Messdaten des IOPcc und des IOPgat zeigte dagegen ein hochsignifikantes Ergebnis. Während der IOPcc und der IOPgat in der Sklerodermie-Gruppe bei  $12,25 \text{ mmHg} \pm 1,83$  bzw.  $12,46 \text{ mmHg} \pm 3,01$  lag, konnte in der Kontrollgruppe ein IOPcc von  $15,61 \text{ mmHg} \pm 3,77$  sowie ein IOPgat von  $15,44 \text{ mmHg} \pm 3,39$  gemessen werden. Damit zeigt sich eine Differenz des IOP von ca. 3 mmHg in den verglichenen Gruppen. Bei

Betrachtung vorheriger Studien liegen jedoch alle ermittelten Messdaten im Normbereich (Tabelle 4.1).

**Tabelle 4.1: Mittelwerte und Standardabweichungen verschiedener Studien bezüglich unterschiedlicher Augeninnendruck- Messmethoden in mmHg bei Gesunden**

<b>Studie/Jahr</b>	<b>Alter in Jahren</b>	<b>Messmethode</b>	<b>Wert in mmHg</b>
<b>Doyle et al. 2005</b> (134)	-	<b>DCT</b>	16,00 ± 3,3
<b>Morita et al. 2010</b> (135)	-	<b>DCT</b>	13,00 ± 1,6
<b>Kotecha et al. 2014</b> (136)	50,4 ± 19,0	<b>IOPcc</b>	15,15 ± 3,6
<b>EI-Malah 2013</b> (137)	55,0 ± 7,8	<b>IOPcc</b>	14,70 ± 0,2
<b>Morita et al. 2010</b> (135)	-	<b>IOPgat</b>	12,4± 2,0
<b>Streho et al. 2008</b> (138)	-	<b>IOPgat</b>	15,7± 3,9

*DCT (Dynamische Konturtonometrie, Pascal®), IOPcc (corneal-compensated intraocular pressure), IOPgat (Goldmann-correlated intraocular pressure)*

#### 4.6.2 Korneale Hysterese und kornealer Resistenzfaktor

In der vorliegenden Studie wurden die biomechanischen Parameter der Hornhaut mit dem Ocular Response Analyzer gemessen. Anhand der statistischen Auswertung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientenkollektiven nachgewiesen werden. Die Analyse ergab ein Signifikanzniveau von CH  $p=0,748$  und CRF  $p=0,303$  sowie  $CH_{\text{korr}}$   $p=0,431$  und  $CRF_{\text{korr}}$   $p=0,331$ . Die von uns ermittelten Messergebnisse (Tabelle 4.2) lagen innerhalb der von Hausstein et al. publizierten Normwerte für Normalpopulationen entsprechender Altersgruppen (Tabelle 4.5).

Durch weitere Vergleiche mit anderen Arbeiten konnten unsere Messergebnisse bezüglich der kornealen Hysterese und des kornealen Resistenzfaktors ebenfalls bestätigt werden. Tabelle 4.3 zeigt eine Übersicht verschiedener Studien unter Angabe der statistischen Mittelwerte, Standardabweichungen und des durchschnittlichen

Lebensalters an gesunden Probanden. Die Gegenüberstellung der Arbeiten von Mangouritsas et al. und Detry-Morel et al. mit der vorliegenden Studie lassen eine Übereinstimmung der Messdaten erkennen.

**Tabelle 4.2: Mittelwerte und Standardabweichungen der vorliegenden Studie bezüglich des Probandenalters und der gemessenen biomechanischen Parameter in mmHg**

	<b>Alter in Jahren</b>	<b>CH</b>	<b>CHkorr</b>	<b>CRF</b>	<b>CRFkorr</b>
<b>S</b>	57,43	10,99 ± 1,40	10,40 ± 1,08	10,09 ± 1,96	11,23 ± 1,37
<b>K</b>	55,68	10,70 ± 1,76	9,96 ± 1,24	10,64 ± 1,65	10,62 ± 1,52

*Sklerodermie-Patienten (S), Kontrollgruppe (K), korneale Hysterese (CH), korrigierte korneale Hysterese (CHkorr), kornealer Resistenzfaktor (CRF) und korrigierte kornealer Resistenzfaktor (CRFkorr)*

Tabelle 4.3: Mittelwerte und Standardabweichungen verschiedener Studien bezüglich verschiedener Altersgruppen und der gemessenen biomechanischen Parameter in mmHg bei Gesunden

Studie /Jahr	Alter in Jahren	CH in mmHg	Studie/Jahr	Alter in Jahren	CRF in mmHg
<b>Kotecha et al.2010</b> (139)	54,00 ± 16,2	10,85 ± 1,68	<b>Kotecha et al. 2010</b> (140)	54,0 ± 16,2	10,62 ± 1,64
<b>Mangouritsas et al. 2009</b> (141)	59,2 ± 14,2	10,97 ± 1,59	<b>Detry-Morel et al. 2012</b> (142)	58,4 ± 14,7	10,7 ± 1,5
<b>Abitbol et al. 2010</b> (143)	61,44 ± 10,9	10,46 ± 1,60	<b>Shah et al. 2006</b> (84)	62,1 ± 18,1	10,3 ± 2,05
<b>Hager et al. 2009</b> (144)	65,00 ± 16,0	10,40 ± 1,90	<b>Yenerel et al. 2011</b> (145)	70,5 ± 8,0	11,34 ± 2,5

*korneale Hysterese (CH), kornealer Resistenzfaktor (CRF)*

### 4.6.3 Interpretation der kornealen Hysterese und des kornealen Resistenzfaktors

Die Biomechanik der Hornhaut ist durch spezielle visko-elastische Gewebeeigenschaften charakterisiert. Diese resultieren aufgrund der parallelen Anordnung kollagener Fibrillen, sowie einer speziellen Interaktion zwischen Kollagen und der extrazellulären Grundsubstanz. Dabei fungiert die korneale Hysterese (CH) als Indikator für die visköse Dämpfung des Gewebes, die durch den Gehalt und die Viskosität der Glykosaminoglykane und Proteoglykane, als auch durch die Kollagen-Matrix-Wechselwirkung verursacht wird. Der Gesamtwiderstand der Hornhaut gegen eine Verformung wird durch den kornealen Resistenzfaktor (CRF) charakterisiert und setzt sich aus der viskösen Dämpfung und dem elastischen Widerstand zusammen. Bei einer intakten Hornhaut stehen elastische und visköse Komponenten in einer entsprechend ausgewogenen Relation zueinander. Dieses Verhältnis kann durch eine starke Korrelation zwischen CH und CRF und einem Bestimmtheitsmaß von  $r=0,7$  beschrieben werden (80).

Zur Beurteilung von möglichen Gleichgewichtsverschiebungen der viskösen und elastischen Anteile geht man zunächst von einer intakten Hornhaut aus, bei der die Differenz der kornealen Hysterese und des kornealen Resistenzfaktors in etwa gleich null oder negativ sein sollte. Daraus resultiert eine Übereinstimmung von viskösen (CH) und gesamtelastischen Anteilen (CRF). Ist der Wert der Differenz positiv, deutet dies auf eine schwache, aus überwiegend viskösen Anteilen bestehende Hornhaut hin. Die aus der Differenz von CH und CRF entstandenen negativen Werte entsprechen einer Hornhaut mit reduzierter Viskosität (80). Wie Tabelle 4.4 erkennen lässt, kann bei Werten kleiner Null eine Assoziation zu verschiedenen Glaukomformen angenommen werden. Positive Differenzen zeigten sich dagegen bei einem Keratokonus.

Tabelle 4.4: Differenzwerte von  $CH_{\text{korr}}-CRF_{\text{korr}}$  bei okulären Erkrankungen (80)

Einflussfaktor	Differenz von $CH_{\text{korr}}-CRF_{\text{korr}}$ in mmHg
Normaldruckglaukom	$-0,43 \pm 0,42$
Okuläre Hypertension	$-0,84 \pm 0,50$
Primäres Offenwinkelglaukom	$-0,90 \pm 1,97$
Diabetes mellitus	$-0,85 \pm 0,70$
Katarakt	$-1,13 \pm 0,96$
Keratokonius	$+1,21 \pm 0,96$
LASIK	$+1,21 \pm 0,65$

Vergleicht man zunächst die Werte der nicht-korrigierten kornealen Hysterese und des nicht-korrigierten kornealen Resistenzfaktors und errechnet die Differenz, so ergibt sich in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden ein Wert von  $CH-CRF=0,06$ . Demzufolge kann auf ein Gleichgewicht zwischen viskösen und elastischen Anteilen geschlossen werden, da der ermittelte Wert nahe Null liegt. In der Gruppe der Sklerodermie-Patienten ist die Differenz  $CH-CRF=0,9$ . Dies bedeutet, dass zwischen elastischen und viskösen Komponenten ein Ungleichgewicht aufgrund geringerer CRF-Werte entsteht. Daraus resultiert eine vornehmlich visköse Hornhaut mit gleichzeitiger Verringerung der elastischen Anteile.

Zur genauen Interpretation und um alleinig nur jenen Anteil aus dem Messwert herauszufiltern, der ausschließlich die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut charakterisiert, werden im Folgenden die korrigierten Werte miteinander verglichen.

Die Werte der korrigierten kornealen Hysterese und des korrigierten kornealen Resistenzfaktors zeigen nach Anwendung der Korrekturgleichung, in beiden Gruppen eine negative Differenz. In der Gruppe der Sklerodermie-Patienten ergibt sich nach der Berechnung von  $CH_{korr}-CRF_{korr}$  ein Wert von  $-0,83$ . Dies deutet auf eine leichte Degression der viskösen Komponenten und einer daraus resultierenden verringerten Dämpfungskapazität der Hornhaut hin.

In der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden nimmt die errechnete Differenz einen Wert von  $CH_{korr}-CRF_{korr}= -0,66$  an. Nach gründlicher ophthalmologischer Untersuchung ließen sich jedoch keine der in Tabelle 4.4 erwähnten pathologischen Veränderungen finden. Demzufolge könnte ein negativer Differenzwert auch durch eine physiologische Alterung des Gewebes bedingt sein. Studien zu Folge kommt es im Verlauf des natürlichen Alterungsprozesses zu einer Abnahme der kornealen Hysterese, bedingt durch eine Degression der in der Grundsubstanz enthaltenen Glykosaminoglykane und Proteoglykane (70, 128, 146). In einer demographischen Studie von Haustein et al. wurde der Einfluss des Alters auf die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut an gesunden Augen untersucht. Anhand verschiedener Altersgruppen konnte eine signifikante Abnahme der kornealen Hysterese und des kornealen Resistenzfaktors beschrieben werden ( $CH_{korr} p= 0,010$ ,  $CRF_{korr} p= 0,007$ ) (147). Berechnet man anhand der Korrekturformel  $CH_{korr} - CRF_{korr}$  die Differenz der in Tabelle 4.5 aufgeführten Studienergebnisse, so ergibt sich in der Gruppe der 40-50 Jährigen eine Differenz von  $-0,59$ . In der Gruppe der 50-60 und 60-70 Jährigen kann ein Durchschnittswert von  $-0,57$  errechnet werden. Damit liegen die Messwerte der hier

durchgeführten Studie annähernd in einem vergleichbaren Bereich der bereits oben beschriebenen Ergebnisse.

**Tabelle 4.5: Zusammenfassung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Studie von Hausstein et al. bezüglich verschiedener Altersgruppen und der gemessenen biomechanischen Parameter in mmHg (131)**

<b>Alter</b>	<b>CH</b>	<b>CHkorr</b>	<b>CRF</b>	<b>CRFkorr</b>
<b>40-50</b>	10,24 ± 1,82	9,74 ± 1,22	10,38 ± 1,76	10,33 ± 1,55
<b>50-60</b>	11,33 ± 1,76	10,38 ± 1,35	11,47 ± 2,04	10,95 ± 1,63
<b>60-70</b>	10,09 ± 1,34	9,52 ± 0,93	10,30 ± 1,25	10,09 ± 1,14
<b>über 70</b>	8,96 ± 0,73	9,02 ± 0,77	9,51 ± 0,62	9,44 ± 0,84

*korneale Hysterese (CH), korrigierte korneale Hysterese (CHkorr), kornealer Resistenzfaktor (CRF) und korrigierte kornealer Resistenzfaktor (CRFkorr)*

#### **4.6.4 Zentrale Hornhautdicke**

Die Vermessung der zentralen Hornhautdicke findet vor allem in der Glaukomvorsorge und -diagnostik als auch in der refraktiven Chirurgie ihre Anwendung. Zudem spielt sie bei der Beurteilung von Hornhautödemen und Hornhautdystrophien (Keratokonus) eine wichtige klinische Rolle. Bei der Messung, kann je nach Verfahren, nur die zentrale Hornhautdicke oder die Verteilung der Hornhautdicke über einen bestimmten Messbereich erfasst werden (169).

Die Ultraschallpachymetrie gilt heutzutage als Goldstandard zur Messung der Hornhautdicke und gehört zu den akustischen Verfahren. Sie ermöglicht durch den Einsatz verschiedener Messköpfe, von 10 MHz bis 50 MHz, eine sehr genaue und verlässliche Messung (170, 171, 172). Das System basiert auf dem Prinzip der Schallwellenreflektion an akustischen Grenzflächen sowie der Messung unterschiedlicher Laufzeiten. Dabei wird der Sondenkopf in senkrechter Richtung auf die anästhesierte Hornhaut aufgesetzt und der ausgesendete Impuls als Echo an einer akustischen Grenzfläche zurückgeworfen(169). Die Schallgeschwindigkeit für die Hornhaut beträgt 1639 m/s (173). Die Hornhautdicke berechnet sich aus dem zeitlichen Abstand der Echos von Hornhautvorderfläche und Rückfläche sowie der kornealen Schallgeschwindigkeit. Auch bei getrübbten Hornhäuten kann die Ultraschallpachymetrie zum Einsatz kommen, da die Messung dadurch nicht beeinflusst wird. Als nachteilig werden mögliche Übertragungen von Infektionen sowie die Verursachung oberflächlicher Hornhautläsionen beschrieben (174, 172).

Weiterhin können zur Messung der Hornhautdicke auch optische Verfahren verwendet werden. Das Prinzip der optischen Pachymetrie basiert auf der Reflexion des Lichts an optischen Grenzflächen. Zu den optischen Messverfahren zählen die Scheimpflug-Photographie, die Spekular- und konofokale Mikroskopie, die spaltlampen-gestützte Pachymetrie mit dem Orbscan-System, als auch die interferometrischen Messverfahren.

Zur Messung der zentralen Hornhautdicke wurde in der vorliegenden Studie das Orbscan-II-System der Firma Reichert verwendet. Lattimore bestätigte in seiner Studie, dass die Präzision und Reproduzierbarkeit des Orbscan akzeptabel und somit für wissenschaftliche pachymetrische Messungen geeignet ist (176). Auch die Autoren Jonuscheit und Doughty konnten dies in ihrer Arbeit zeigen (177).

Mit Hilfe eines 3-D-Spaltlampen-Untersuchungsverfahrens konnten Vorder- als auch Rückseite der gesamten Kornea- Fläche berührungsfrei untersucht werden. Pro Untersuchung wurden 40 Spaltbilder mit einem 45 Grad Winkel zur Augenoberfläche aufgenommen. Nach Analyse von ca. 9000 Bildpunkten konnten die Messergebnisse mit Hilfe einer Vierfelderdarstellung in farbskalierten topographischen Karten am Monitor angezeigt werden.

Damit die von uns gemessenen Orbscan-Werte mit anderen Studien vergleichbar waren, in denen zur Messung der zentrale Hornhautdicke ein Ultraschallpachymeter zum Einsatz kam, wurden die von uns ermittelten Werte mit einem Ultraschalläquivalenzfaktors (UÄF) multipliziert. Frühere Studien von Buehl und Rüfer et al. zeigten ohne Einberechnung des Korrekturfaktors höhere Werte (148, 174, 175).

In der vorliegenden Studie lag die zentrale Hornhautdicke der gesunden Kontrollprobanden ohne Anwendung des Ultraschalläquivalenzfaktors bei  $600,87\mu\text{m}$  ( $\text{STD}\pm 34,37\mu\text{m}$ ) sowie mit Einberechnung des Ultraschalläquivalenzfaktors (UÄF) bei  $552,80\mu\text{m}$  ( $\text{STD}\pm 31,62\mu\text{m}$ ). Durch den Vergleich mit bereits publizierten Studien lagen alle ermittelten Messergebnisse der Kontrollgruppe im Normbereich (147-149). Die zentrale Hornhautdicke der Sklerodermie-Patienten betrug ohne Einberechnung des UÄF im Mittelwert  $556,14\mu\text{m}$  ( $\text{STD}\pm 40,60\mu\text{m}$ ) sowie nach Korrektur mit des UÄF  $511,65\mu\text{m}$  ( $\text{STD}\pm 37,35\mu\text{m}$ ). Nach Auswertung der ermittelten Messdaten konnte eine signifikant dünnere Hornhaut in der Gruppe der Sklerodermie-Patienten nachgewiesen werden ( $p=0,001$ ).

Entgegen unseren Ergebnissen zeigte die Studie von Serup et al. in der Gruppe der Sklerodermie-Patienten eine Erhöhung der zentralen Hornhautdicke. Die Autoren vermuteten daher einen direkten Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Hornhautdicke und der Erkrankung (99). Die Aussage wurde weiterhin durch die Tatsache gestützt, dass eine Verringerung der Hornhautdicke auch bei Erkrankungen, wie der Osteogenesis imperfecta, die mit einer Störung der Kollagenbiosynthese einhergehen, nachgewiesen werden konnten. Auch beim Ehlers-Danlos-Syndrom war die Verringerung der zentralen Hornhautdicke signifikant (178, 179).

Dagegen fanden die Autoren Gomes et al. und Emre et al. keine signifikanten Veränderungen der zentralen Hornhautdicke im Vergleich zum Normalkollektiv. Auch in einer weiteren Studie von Gomes et al. konnten, in einer Subgruppenanalyse zwischen Patienten mit limitierter und diffuser Sklerodermie, keine signifikanten Veränderungen der zentralen Hornhautdicke ermittelt werden. Ein Vergleich der Subgruppen zu einer gesunden Kontrollgruppe wurde nicht durchgeführt (98, 100, 180).

Eine mögliche Erklärung für die statistisch signifikante Verringerung der Hornhautdicke in unserer Studie, könnte die als subjektiv eingeschätzte Sicca-Symptomatik seitens der Sklerodermie-Patienten sein. Wie bereits unter Punkt 1.1.11 erwähnt, konnten frühere Studien bei ca. 50% der Sklerodermie-Patienten eine Keratokonjunktivitis sicca als okuläre Begleitsymptomatik im Rahmen der Erkrankung nachweisen.

Die Keratokonjunktivitis sicca beruht auf einer chronischen Entzündung der Tränendrüsen mit progredienter Zerstörung des Drüsengewebes durch lymphozytäre Infiltration. Im Verlauf kommt es zu einer verminderten bzw. gestörten Tränensekretion sowie zu einer reduzierten Benetzung der Hornhaut mit Tränenflüssigkeit (93). Seitens der Literatur werden als ursächliche Risikofaktoren ein fortgeschrittenes Lebensalter, das weibliche Geschlecht, Erkrankungen im Rahmen einer Kollagenose sowie eine postmenopausale Therapie mit Östrogenen beschrieben (150). In einer früheren Studie belegen die Autoren Liu und Pflugfelder durch die non-kontakt Messung mit dem Orbscan eine um 37 µm verringerte zentrale Hornhautdicke bei Probanden mit trockenen Augen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Als ursächlich werden hierfür eine dünnere Tränenfilmschicht sowie eine damit verbundene Hyperosmolarität der verbliebenen Tränenflüssigkeit betrachtet (151). Die erhöhte Osmolarität des Tränenfilms induziert eine Stimulation entzündlicher Prozesse. Durch Mitogen-aktivierte Protein Kinasen und aktivierte nukleäre Transkriptionsfaktoren (AP-1, ATF, NF-kappa B) kommt es zur Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (IL-1alpha, IL-

1beta, TNF-alpha, IL-8, MMP-1, -3, -9, -13), die zu einer Zerstörung der Epithelzellen von Hornhaut, Bindehaut und Tränendrüsen führen und so eine chronisch neurogene Entzündung sowie eine Schädigung der Tränendrüsensekretion herbeiführen(152-158) . In einer weiteren Studie konnte mit Hilfe der Ultraschallpachymetrie im direkten Kontaktverfahren zur Hornhautoberfläche eine ebenfalls reduzierte Hornhautdicke von 20 µm bei Patienten mit Sicca-Syndrom im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen werden. Daraus ergibt sich, dass Veränderungen nicht allein auf die Dicke des Tränenfilms zurückzuführen sind, sondern auch im Zusammenhang mit bestimmten Modifikationen im kornealen Gewebe selbst erklärt werden müssen (159, 160).

In der vorliegenden Studie betrug das Durchschnittsalter der Sklerodermie-Patienten im Mittel bei 57,43 Jahren und bestand ausschließlich aus weiblichen Patienten. Nach Auswertung des Anamnesebogens der Sklerodermie-Patienten lag der prozentuale Anteil einer vorhandenen Sicca-Symptomatik bei 42,9%. Dieses Ergebnis ist jedoch rein subjektiv zu bewerten, da eine Untersuchung der Tränendrüsensekretion durch den Schirmer-Test nicht stattfand. Die Abnahme der zentralen Hornhautdicke aufgrund der oben beschriebenen Kriterien im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe kann mit dieser Arbeit bestätigt werden und zeigt ebenfalls eine Übereinstimmung zu anderen Studien.

#### **4.6.5 Beeinflussung der biomechanischen Parameter (CH, CRF) durch die zentrale Hornhautdicke und den intraokularen Druck**

Der Zusammenhang zwischen der kornealen Hysterese, dem kornealen Resistenzfaktor und der zentralen Hornhautdicke wurde bereits in mehreren Studien untersucht. Dabei konnte eine positiv signifikante Korrelation der biomechanischen Parameter und der Hornhautdicke nachgewiesen werden. Dies impliziert, dass bei zunehmender Hornhautdicke erhöhte CH- und CRF-Werte gemessen werden. Dagegen führt ein ansteigender IOP zur Verringerung des CH-Wertes und kann durch eine stärkere Spannung der Hornhaut, die nach Applanation schneller in ihre ursprüngliche Form zurückgeht, erklärt werden. Gegenteilig kommt es bei zunehmenden IOP zu einer Erhöhung des kornealen Widerstands, sowie zu einem Anstieg des kornealen Resistenzfaktors (80, 81, 84, 85). Die vorliegenden Ergebnisse belegen in beiden untersuchten Gruppen eine positive Korrelation zwischen der zentralen Hornhautdicke und der kornealen Hysterese sowie dem kornealen Resistenzfaktor (Tabelle 3.11). Aus

diesem Zusammenhang lässt sich eine erhöhte visköse Dämpfungskapazität sowie ein höherer Gesamtwiderstand bei gleichzeitiger Zunahme der zentralen Hornhautdicke ableiten. Um spezifische Veränderungen der biomechanischen Parameter genauer analysieren zu können, wurden mit Hilfe einer Korrekturformel alle beeinflussenden Parameter (CCT und IOD) eliminiert. Nach entsprechender Modifikation der Messdaten zeigte sich in der Kontrollgruppe eine leichte, aber nicht signifikante Abnahme der korrigierten CH- und CRF-Werte. In der Sklerodermie-Gruppe ließ sich eine geringe Abnahme der korrigierten kornealen Hysterese sowie eine leichte Erhöhung des korrigierten kornealen Resistenzfaktors erkennen.

Die Studie von Emre et al. zeigte in der Sklerodermie Gruppe einen signifikant erhöhten CRF- Wert (100). Im Gegensatz dazu war der von uns ermittelte CRF-Wert zwar ebenfalls leicht erhöht, erreichte aber kein Signifikanzniveau. Aus der Studie von Emre et al geht nicht hervor, ob die den CRF-Wert beeinflussenden Parameter, wie die Hornhautdicke, der intraokulare Druck und die Hornhautkrümmung, aus den Messdaten korrigiert wurden. Ein entsprechender Vergleich der beiden CRF-Werte ist daher schwierig, da das Messergebnis von Emre et al. ohne Anwendung der Korrekturformel ( $CRF_{\text{korr}} = CRF_{\text{mess}} + (0,2\text{mmHg}) \times (18 - IOD_{\text{cc}}) + (0,02 \text{ mmHg}) \times (540 - \text{HHD})$ ), nicht den wahren spezifischen Anteil charakterisiert, der tatsächlich für die korneale Biomechanik verantwortlich ist. Die Studiengruppe von Emre et al. konkludierte aufgrund des erreichten Signifikanzniveaus, dass eine Veränderung der kornealen Biomechanik im Rahmen der Erkrankung möglich ist (100). Jedoch ist diese Aussage, aufgrund der oben aufgeführten Kriterien, unter Vorbehalt zu betrachten.

In der vorliegenden Studie könnte aufgrund des leicht erhöhten  $CRF_{\text{korr}}$ -Wertes eine Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung der elastischen Komponente in Betracht gezogen werden und würde das Ergebnis aus CH-CRF bestätigen. Zusammenfassend kann unter Einbezug der negativen Differenz aus CH-CRF eine geringere Degression der viskösen Komponenten und einer damit verbundenen verringerten Dämpfungskapazität der Hornhaut vermutet werden.

#### **4.6.6 Beurteilung der Einflussfaktoren auf die Messung mit dem ORA**

Aus der Literatur ist bekannt, dass die physiologische Funktionalität der Kornea vorwiegend durch ihre biomechanischen Dispositionen bestimmt wird. Ebenso spielen biomechanische Veränderungen bei verschiedenen Augenerkrankungen als auch in der Glaukomdiagnostik eine zentrale Rolle(80). Mögliche Modifikationen der kornealen

Biomechanik können sowohl durch eine statische als auch durch eine dynamische Verformung bestimmt werden. Bei der statischen Messung (Applanationstonometrie, „contact“) wird die Kraft direkt über einen Stempel übertragen und charakterisiert vorwiegend die elastischen Anteile der Hornhaut. Dagegen erfolgt bei der dynamischen Messung („non-contact“) die Deformation über einen definierten Luftimpuls und bestimmt sowohl die visko-elastischen Eigenschaften als auch die Viskosität und Trägheit der Hornhaut. Dadurch ergibt sich bei der dynamischen Messmethode eine erhöhte Resistenz gegenüber der statischen Messung. Ursächlich hierfür ist die Interaktion zwischen den kollagenen Fasern und der GAG-Matrix (161, 162). Aufgrund dieser Relation werden für die mit dem Ocular Response Analyzer ermittelten Werte (korneale Hysterese, kornealer Resistenzfaktor) folgende Einflussfaktoren angegeben:

- zentrale Hornhautdicke
- intraokularer Druck
- Alter des Patienten
- Hornhautkrümmung
- Einfluss des Tränenfilms

Zudem wird der biomechanische Zustand der Hornhaut durch strukturelle Veränderungen (refraktive Hornhautchirurgie, postoperatives Ödem) sowie pathologisch bedingte Strukturveränderungen (Fuchs-Endotheldystrophie, Keratokonus) beeinflusst (80). Diese konnten in der vorliegenden Studie aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien jedoch ausgeschlossen werden. Eine spezifische Charakterisierung des biomechanischen Verhaltens der Kornea erfolgte nach Einbezug der oben genannten Einflussfaktoren unter Anwendung der nachfolgenden Korrekturformel:

- $CH_{\text{korr}} = CH_{\text{mess}} - (0,2\text{mmHg}) \times (18 - IOD_{\text{cc}}) + (0,02 \text{ mmHg}) \times (540 - \text{HHD})$
- $CRF_{\text{korr}} = CRF_{\text{mess}} + (0,2\text{mmHg}) \times (18 - IOD_{\text{cc}}) + (0,02 \text{ mmHg}) \times (540 - \text{HHD})$

Dabei wurde die Hornhautdicke, der intraokulare Druck und die Hornhautkrümmung dahingehend aus den Messdaten korrigiert, um alleinig nur denjenigen spezifischen Anteil herauszufiltern, der die korneale Biomechanik charakterisiert. Der Einfluss des Alters zeigt sich in einer Zunahme der Hornhautfestigkeit als auch des Elastizitätsmoduls. Mehrere Studien konnten eine Abnahme der CH sowie eine Reduktion der zentralen Hornhautdicke belegen (68) Ein weiterer wichtiger Aspekt der

nicht ungeachtet bleiben sollte, ist die Beeinflussung der ORA- Messung seitens des Tränenfilms. So kommt es bei einer trockenen Hornhaut zu einer Veränderung der Reflexion des Infrarot-Lichts und damit zu erhöhten CH-Werten (80). Daher kann vermutet werden, dass die von uns ermittelten CH-Werte zu hoch gemessen wurden und tatsächlich niedriger hätten ausfallen müssen.

#### 4.6.7 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie liegt das Durchschnittsalter der Sklerodermie-Patienten im Mittel bei 57,43 Jahren sowie das der gesunden Kontrollprobanden bei durchschnittlich 55,68 Jahren. Wie oben bereits beschrieben kommt es altersbedingt zu einer Abänderung der biomechanischen Prozesse, die sich durch eine Degression der CH und in einer Reduktion der zentralen Hornhautdicke manifestieren. Die von uns ermittelten Messwerte bezüglich des kornealen Resistenzfaktors und der kornealen Hysterese liegen im Normbereich der entsprechenden Altersgruppe der 50-60 Jährigen (Tabelle 4.5). Zudem ergab die Auswertung der Messdaten zwischen den untersuchten Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Nach Anwendung der Korrekturgleichung zeigten die Werte der korrigierten kornealen Hysterese und des korrigierten kornealen Resistenzfaktors in beiden Gruppen eine negative Differenz. Die Berechnung von  $CH_{\text{korr}} - CRF_{\text{korr}}$  ergab in der Kontrollgruppe einen Wert von -0,66. Nach Ausschluss möglicher pathologischer Veränderungen kann der von uns errechnete negative Differenzwert mit einer physiologischen Alterung des Gewebes erklärt werden. Der negative Differenzwert in der Sklerodermie-Gruppe lag nach unserer Auswertung bei -0,83 und charakterisiert eine leichte Degression der viskösen Komponente als auch eine verringerte Dämpfungskapazität der Hornhaut. Die Messung der zentralen Hornhautdicke ergab im statistischen Gruppenvergleich eine signifikant dünnere Hornhaut seitens der Sklerodermie-Patienten. Als ursächliche Risikofaktoren wurden unter Punkt 4.6.4 ein fortgeschrittenes Lebensalter, das weibliche Geschlecht sowie Erkrankungen im Rahmen einer Kollagenose aufgezählt. Eine subjektiv vorhandene Sicca-Symptomatik wurde nach Auswertung der Anamnesebögen von 42,9% der Sklerodermie-Patienten befürwortet.

Zusammenfassend kann von einer Reduzierung der zentralen Hornhautdicke aufgrund der oben aufgeführten Risikofaktoren ausgegangen werden. Des Weiteren deutet ein Differenzwert von -0,83 auf eine leichte Abnahme der viskösen Komponente als auch eine verringerte Dämpfungskapazität der Hornhaut hin. Betrachtet man zudem den Einfluss des Tränenfilms auf die ORA-Messung, besteht die Möglichkeit, dass aufgrund der trockenen Hornhaut, basierend auf der subjektiv empfundenen Sicca-Symptomatik, die ermittelten CH-Werte etwas zu hoch gemessen wurden. Aus diesem Sachverhalt könnte vermutet werden, dass der negative Differenzwert aus  $CH_{\text{korr}} - CRF_{\text{korr}}$  womöglich höher liegt und somit die Dämpfungskapazität weiter vermindert ist.

#### 4.6.8 Klinische Bedeutung

Die Verringerung der zentralen Hornhautdicke zählt zu den vielzähligen Risikofaktoren in der Entstehung eines Glaukoms. Zudem wird in der Literatur ein Zusammenhang zwischen der CH und dem viskösen Verhalten der Lamina cribrosa vermutet. In der Studie von Wells et al. konnte ein Korrelation zwischen der Lamina cribrosa und der CH nachgewiesen werden. Bei gesunden Augen zeigte sich bei Erhöhung des Drucks eine ausgeprägte Verformung des Sehnervenkopfes sowie ein erhöhter CH- Wert. Dagegen wurde bei Patienten mit einem Glaukom ein niedriger CH- Wert sowie eine geringere Auslenkung Sehnervenkopf gemessen. Dies impliziert eine zunehmende Festigkeit der Lamina cribrosa bei gleichzeitiger Druckerhöhung (163). Somit kann ein erniedrigter CH- Wert als potentieller Risikofaktor in der Entwicklung eines Glaukoms betrachtet werden(164).

Um genau diese möglichen strukturellen Veränderungen im Rahmen von rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen, wie z.B. der systemischen Sklerodermie, zu erkennen und zu interpretieren, ist die Sekurität von Normwerten von zentraler Bedeutung. Mit Hilfe der kornealen Hysterese und des kornealen Resistenzfaktors können pathologische Veränderungen an der Hornhaut diagnostiziert werden. Bekannte Einflussfaktoren wie der intraokuläre Druck und die zentrale Hornhautdicke können im Vorfeld durch Korrekturformeln eliminiert werden. Dadurch besteht die Möglichkeit den alleinigen Anteil herauszufiltern, der maßgeblich die korneale Biomechanik charakterisiert. Von der Norm abweichende biomechanische Parameter können also zur Diagnose und Interpretation pathologischer Strukturveränderungen im Rahmen von okulären Erkrankungen dienen und somit in eine individuelle Behandlungsplanung involviert werden.

Bereits im Rahmen eines Diabetes mellitus konnten signifikante Veränderungen der kornealen Biomechanik ermittelt werden. Dabei hatten Patienten mit schlecht eingestellten Blutzuckerwerten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit einem gut eingestellten Blutzuckerspiegel eine signifikante Erhöhung der korrigierten kornealen Hysterese als auch des korrigierten kornealen Resistenzfaktors (165). Bei Erkrankungen des kornealen Gewebes wie der Fuchs-Endotheldystrophie, dem Keratokonus und der pellucidalen Hornhautdegeneration zeigte sich ebenfalls eine signifikante Abnahme der kornealen Parameter (80, 166).

Bei dem Krankheitsbild des Glaukoms kann die Bestimmung der biomechanischen Parameter ebenfalls zur weiteren Interpretation dienen. So belegen Studien eine signifikant erniedrigte korrigierte korneale Hysterese bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom bzw. Normaldruckglaukom. Dies induziert eine verringerte Dämpfungskapazität des kornealen Gewebes. Gegenteilig zeigen sich erhöhte Korrekturwerte der kornealen Hysterese und des kornealen Resistenzfaktors bei Patienten mit okulärer Hypertension (167, 168).

Zusammenfassend ist die Messung der biomechanischen Parameter für die Vorhersagbarkeit, das Verständnis und Interpretation hilfreich, um pathologische Veränderungen des kornealen Gewebes durch den Einfluss verschiedener Systemerkrankungen herauszufiltern und weiter zu untersuchen. Die von uns ermittelten Messdaten könnten dabei wegweisend und als Vergleichsgrundlage dienen, jedoch nicht als Richtlinie betrachtet werden. Zukünftig sollte eine Verringerung der zentralen Hornhautdicke in diesem Zusammenhang klinisch berücksichtigt werden.

**5 Literaturverzeichnis**

1. Kleinert S, Tony HP, Kneitz C. [Systemic sclerosis]. *Internist (Berl)*. 2006;47(10):1051-61.
2. Generini S, Fiori G, Moggi Pignone A, Matucci Cerinic M, Cagnoni M. Systemic sclerosis. A clinical overview. *Adv Exp Med Biol*. 1999;455:73-83.
3. Genth E, Krieg T. Systemische Sklerose – Diagnose und Klassifikation. *Z Rheumatol*. 2006;65(4):268-74.
4. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(3):557-67.
5. Masi AT, Subcommittee For Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association D, Therapeutic Criteria C. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis & Rheumatism*. 1980;23(5):581-90.
6. LeRoy E, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger Jr T, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(2):202-5.
7. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger Jr TA. Systemic sclerosis sine scleroderma: Demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2000;43(2):444-51.
8. Genth E. Klinische Manifestationen, Immunologie und Genetik von Overlap-Syndromen. In: Plettenberg A, Meigel W, Moll I, editors. *Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend*: Springer Berlin Heidelberg; 2000. p. 57-9.
9. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(11):1747-55.
10. Tyndall A. The Differential Diagnosis of Systemic Sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;692-9. .

11. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29(2):239-54.
12. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 37(4):223-35.
13. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends in Immunology.* 26(11):587-95.
14. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis & Rheumatism.* 2001;44(6):1359-62.
15. Lunardi C, Bason C, Navone R, Millo E, Damonte G, Corrocher R, et al. Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nat Med.* 2000;6(10):1183-6.
16. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(6):520-6.
17. Distler O. *Scleroderma: Modern Aspects of Pathogenesis, Diagnosis and Therapy.* UNI-MED-Verlag; 2009.
18. Sticherling M. Systemic sclerosis – dermatological aspects. Part 1: Pathogenesis, epidemiology, clinical findings. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2012;10(10):705-16.
19. Klein-Weigel, Opitz, Riemekasten. Systemische Sklerose - eine systematische Übersicht. *Vasa.* 2011;40(1):6-19.
20. Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheum.* 2006;2(3):134-44.
21. Mok MY, Yiu KH, Wong CY, Qiuwaxi J, Lai WH, Wong WS, et al. Low circulating level of CD133+KDR+cells in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 62):S19-25.

22. Eckes B, Hunzelmann N, Moinzadeh P, Krieg T. Scleroderma - news to tell. Arch Dermatol Res. 2007;299(3):139-44.
23. Gharaee-Kermani M, Denholm EM, Phan SH. Costimulation of fibroblast collagen and transforming growth factor  $\beta$ 1 gene expression by monocyte chemoattractant protein-1 via specific receptors. Journal of Biological Chemistry. 1996;271(30):17779-84.
24. Saar P, Schmeiser T, Tarnier IH, Muller-Ladner U. [Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. An underestimated complication]. Hautarzt. 2007;58(10):844-50.
25. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. Ann Rheum Dis. 2007;66(6):754-63.
26. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. Arthritis Rheum. 2007;57(2):318-26.
27. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, Medsger TA, McDonald RH, Jr., Steen VD, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. Medicine (Baltimore). 1983;62(6):335-52.
28. Steen VD. Renal involvement in systemic sclerosis. Clin Dermatol. 1994;12(2):253-8.
29. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Meurer M, Melchers I, Moinzadeh P, et al. Organspezifische Diagnostik von Patienten mit systemischer Sklerodermie. Z Rheumatol. 2008;67(4):334-40.
30. Belch JJ. Raynaud's phenomenon: its relevance to scleroderma. Annals of the Rheumatic Diseases. 1991;50(Suppl 4):839-45.

31. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Clinical burden of digital vasculopathy in limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):120-3.
32. Bukhari M, Hollis S, Moore T, Jayson MIV, Herrick AL. Quantitation of microcirculatory abnormalities in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis by video capillaroscopy. *Rheumatology.* 2000;39(5):506-12.
33. Mitchell H, Bolster MB, LeRoy EC. Scleroderma and related conditions. *Med Clin North Am.* 1997;81(1):129-49.
34. Sontheimer RD, Kovalchick P. Cutaneous manifestations of rheumatic diseases: lupus erythematosus, dermatomyositis, scleroderma. *Dermatology nursing / Dermatology Nurses' Association.* 1998;10(2):81-95; quiz 6-7.
35. Mierau R, Roers A, Genth E. [Laboratory diagnostics for systemic sclerosis]. *Z Rheumatol.* 2007;66(3):206, 8-11.
36. Raijmakers R, Renz M, Wiemann C, Egberts WV, Seelig HP, van Venrooij WJ, et al. PM-Scl-75 is the main autoantigen in patients with the polymyositis/scleroderma overlap syndrome. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;50(2):565-9.
37. Becker MO, Müller-Ladner U, Riemekasten G. Implementation von Leitlinien für eine Therapie der systemischen Sklerose (Sklerodermie). *Z Rheumatol.* 2010;69(4):310-7.
38. Schmeiser T, Müller-Ladner U. EULAR-Empfehlungen zur Behandlung der systemischen Sklerose. *Z Rheumatol.* 2010;69(1):87-92.
39. Keyßer G, Müller L, Schendel M, Schmoll HJ. Therapeutische Anwendung mesenchymaler Stromazellen bei Autoimmunerkrankungen. *Z Rheumatol.* 2009;68(3):220-7.
40. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial

- Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(10):S78-S84.
41. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, Medsger TA, Jr., Rothfield NF, Ellman M, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum*. 1998;41(4):670-7.
  42. Wolf G, Bohlender J, Bondeva T, Roger T, Thaiss F, Wenzel UO. Angiotensin II upregulates toll-like receptor 4 on mesangial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6):1585-93.
  43. Klyce B. Structure and function of the cornea. *The Cornea*. 1998;2:3-26.
  44. Collins, J. F., Augustin, A. J. (Hrsg.): *Augenheilkunde*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1997.
  45. Kinoshita S, Adachi W, Sotozono C, Nishida K, Yokoi N, Quantock AJ, et al. Characteristics of the human ocular surface epithelium. *Progress in retinal and eye research*. 2001;20(5):639-73.
  46. Junqueira LC CJ, Schiebler TH. *Histologie*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1996;4:675-81.
  47. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix components in aged human cornea. I. Types I-IV collagen and laminin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991;229(2):157-63.
  48. Berke A. Veränderungen der Hornhautstruktur durch das Tragen von Ortho-K Linsen, *DOZ* 4/2011: 68-72
  49. Roth HW. *Hornhautpachymetrie beim Gesunden, Erkrankten und Kontaktlinsenträger*. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart. 1994
  50. Knupp C, Pinali C, Lewis PN, Parfitt GJ, Young RD, Meek KM, et al. The Architecture of the Cornea and Structural Basis of Its Transparency. In: Alexander M, editor. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. Volume 78: Academic Press; 2009. p. 25-49.

51. Beuerman RW, Pedroza L. Ultrastructure of the human cornea. *Microsc Res Tech.* 1996;33(4):320-35.
52. Bourne WM. Clinical estimation of corneal endothelial pump function. *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 1998;96:229-42.
53. Mergler S, Pleyer U, Reinach P, Bednarz J, Dannowski H, Engelmann K, et al. EGF suppresses hydrogen peroxide induced Ca<sup>2+</sup> influx by inhibiting L-type channel activity in cultured human corneal endothelial cells. *Experimental eye research.* 2005;80(2):285-93.
54. Sachsenweger M. Vorderkammer und Glaukom. S. 210 – 238. In: Sachsenweger M. *Duale Reihe Augenheilkunde.* 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003
55. Braun RJ, Fitt AD. Modelling drainage of the precorneal tear film after a blink. *Math Med Biol.* 2003;20(1):1-28.
56. Seiler T, Hartmann C. *Refraktive Chirurgie der Hornhaut: 31 Tabellen.* Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart. 2000.
57. Feng Y, Varikooty J, Simpson TL. Diurnal Variation of Corneal and Corneal Epithelial Thickness Measured Using Optical Coherence Tomography. *Cornea.* 2001;20(5):480-3.
58. Harper CL, Boulton ME, Bennett D, Marcyniuk B, Jarvis-Evans JH, Tullo AB, et al. Diurnal variations in human corneal thickness. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(12):1068-72.
59. Kiely PM, Carney LG, Smith G. Menstrual cycle variations of corneal topography and thickness. *American journal of optometry and physiological optics.* 1983;60(10):822-9.
60. Giuffre G, Di Rosa L, Fiorino F, Bubella DM, Lodato G. Variations in central corneal thickness during the menstrual cycle in women. *Cornea.* 2007;26(2):144-6.

61. Weinreb RN, Lu A, Beeson C. Maternal corneal thickness during pregnancy. *Am J Ophthalmol.* 1988;105(3):258-60.
62. Mogilner IG, Ruderman G, Grigera JR. Collagen stability, hydration and native state. *J Mol Graph Model.* 2002;21(3):209-13.
63. Chan RW, Tayama N. Biomechanical effects of hydration in vocal fold tissues. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;126(5):528-37.
64. Lekskul M, Aimpun P, Nawanopparatskul B, Bumrungsawat S, Trakulmungkijkarn T, Charoenvanichvisit J, et al. The correlations between Central Corneal Thickness and age, gender, intraocular pressure and refractive error of aged 12-60 years old in rural Thai community. *Journal of the Medical Association of Thailand.* 2005;88:S175-9.
65. Rüfer F, Schröder A, Bader C, Erb C. Age-related changes in central and peripheral corneal thickness: determination of normal values with the Orbscan II topography system. *Cornea.* 2007;26(1):1-5.
66. Müller A, Craig JP, Grupcheva CN, McGhee CN. The effects of corneal parameters on the assessment of endothelial cell density in the elderly eye. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(3):325-30.
67. Suzuki S, Suzuki Y, Iwase A, Araie M. Corneal thickness in an ophthalmologically normal Japanese population. *Ophthalmology.* 2005;112(8):1327-36.
68. Lee ES, Kim CY, Ha SJ, Seong GJ, Hong YJ. Central corneal thickness of Korean patients with glaucoma. *Ophthalmology.* 2007;114(5):927-30.
69. Chen MC, Lee N, Bourla N, Hamilton DR. Corneal biomechanical measurements before and after laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2008;34(11):1886-91.
70. Dave S, Schroeder B, Wiegand W. Änderung mechanischer Hornhauteigenschaften (Korneale Hysterese) im Alter. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.* 2007;224(S 2):KV\_26.

71. Kida T, Liu JH, Weinreb RN. Effects of aging on corneal biomechanical properties and their impact on 24-hour measurement of intraocular pressure. *American journal of ophthalmology*. 2008;146(4):567-72. e1.
72. Von Bahr G. Corneal thickness: its measurement and changes. *American Journal of ophthalmology*. 1956;42(2):251-66.
73. European Glaucoma Prevention Study G, Pfeiffer N, Torri V, Miglior S, Zeyen T, Adamsons I, et al. Central corneal thickness in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2007;114(3):454-9.
74. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;108(10):1779-88.
75. Wolfs RC, Klaver CC, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A, de Jong PT. Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure: The Rotterdam Study. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(6):767-72.
76. Bhan A, Browning AC, Shah S, Hamilton R, Dave D, Dua HS. Effect of Corneal Thickness on Intraocular Pressure Measurements with the Pneumotonometer, Goldmann Applanation Tonometer, and Tono-Pen. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2002;43(5):1389-92.
77. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Survey of ophthalmology*. 2000;44(5):367-408.
78. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation Tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmologica*. 1975;53(1):34-43.
79. Graf M. Zur Bedeutung der Hornhautdicke bei der Non-contact-Tonometrie. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 1991;199(3):183-6.
80. Spörl E, Terai N, Haustein M, Böhm AG, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE. Biomechanische Zustand der Hornhaut als neuer Indikator für pathologische und strukturelle Veränderungen. *Der Ophthalmologe*. 2009;106(6):512-20.

81. Kamiya K, Hagishima M, Fujimura F, Shimizu K. Factors affecting corneal hysteresis in normal eyes. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2008;246(10):1491-4.
82. Lim L, Gazzard G, Chan Y-H, Fong A, Kotecha A, Sim E-L, et al. Cornea biomechanical characteristics and their correlates with refractive error in Singaporean children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008;49(9):3852-7.
83. Schroeder B, Hager A, Kutschan A, Wiegand W. Bestimmung viskoelastischer Hornhauteigenschaften (korneale Hysterese) bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom. *Der Ophthalmologe*. 2008;105(10):916-20.
84. Shah S, Laiquzzaman M, Cunliffe I, Mantry S. The use of the Reichert ocular response analyser to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2006;29(5):257-62.
85. Touboul D, Roberts C, Kérautret J, Garra C, Maurice-Tison S, Saubusse E, et al. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2008;34(4):616-22.
86. West RH, Barnett AJ. Ocular involvement in scleroderma. *Br J Ophthalmol*. 1979;63(12):845-7.
87. Gomes BAF, Santhiago MR, Magalhães P, Kara-Junior N, de Azevedo MN, Moraes Jr HV. Ocular findings in patients with systemic sclerosis. *Clinics*. 2011;66(3):379-85.
88. Gomes BdA, Santhiago MR, de Azevedo MN, Moraes HV, Jr. Evaluation of dry eye signs and symptoms in patients with systemic sclerosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(7):1051-6.
89. Horan EC. Ophthalmic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 1969;53(6):388-92.

90. David R, Ivry M. Focal chorioretinitis and iridocyclitis associated with scleroderma. *Ann Ophthalmol*. 1976;8(2):199-202.
91. Jones WL, DeCanio SM, Jr. Hypertensive retinopathy and generalized scleroderma. *Am J Optom Physiol Opt*. 1981;58(12):1138-41.
92. Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibilila J, et al. Systemic sclerosis-associated Sjogren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2243-9.
93. Pezzutto A UT, Burmester GR. *Taschenatlas der Immunologie: Grundlagen, Labor, Klinik*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart. 1998:S.204.
94. Zulian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N, Harper J, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(9):2873-81.
95. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, Sharp GC, Specks U, McDonald T, et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *The Journal of Rheumatology*. 2002;29(2):309-16.
96. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1065-7.
97. Allanore Y, Parc C, Monnet D, Brézin A, Kahan A. Increased prevalence of ocular glaucomatous abnormalities in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(10):1276-8.
98. Gomes BdA, Santhiago MR, Kara-Junior N, Noé RA, de Azevedo MN, Moraes Jr HV. Central Corneal Thickness in Patients with Systemic Sclerosis: A Controlled Study. *Cornea*. 2011;30(10):1125-8.
99. Serup L, Serup J, Hagdrup HK. Increased central cornea thickness in systemic sclerosis. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1984;62(1):69-74.

100. Emre S, Kayıkcıoğlu O, Ateşç H, Çınar E, Inceoğlu N, Yargucu F, et al. Corneal Hysteresis, Corneal Resistance Factor, and Intraocular Pressure Measurement in Patients with Scleroderma Using the Reichert Ocular Response Analyzer. *Cornea*. 2010;29(6):628-31.
101. Dziankowska-Bartkowiak B, Gerlicz-Kowalczyk Z, Waszczykowska E. Angiogenin and SDF-1alpha serum concentration in patients with systemic sclerosis in relation to clinical status. *Arch Med Sci*. 2011;7(1):92-6.
102. Horie K, Nishi M, Sawa M, Mochizuki M. [A case of peripheral corneal ulcer accompanied by progressive systemic sclerosis]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 1992;96(7):922-9.
103. Sii F, Lee GA, Sanfilippo P, Stephensen DC. Pellucid marginal degeneration and scleroderma. *Clin Exp Optom*. 2004;87(3):180-4.
104. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2005;31(1):156-62.
105. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(6):714-20.
106. Bader C. Normwerterhebung zur Vermessung der Hornhautdicke mit dem Orbscan-II-System. Promotionsschrift an der Medizinischen Hochschule Hannover 2002.
107. Sander K, Bißmann W. Untersuchung des Einflusses des Tränenfilms auf Keratometermessung mit dem IOL Master. Online: [www.augenklinik.uniwuertzburg.de/eulib/texte/trfilm/trfilmd.pdf](http://www.augenklinik.uniwuertzburg.de/eulib/texte/trfilm/trfilmd.pdf). 2006.
108. Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of dynamic contour tonometry with goldmann applanation tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(9):3118-21.

109. Schwentek T, Knappe M, Moros I. How does central cornea thickness influence intraocular pressure during applanation and contour tonometry? *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2012;229(9):917-27.
110. Nosch DS, Duddek AP, Herrmann D, Stuhmann OM. Dynamic Contour Tonometry (DCT) over a thin daily disposable hydrogel contact lens. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010;33(5):219-24.
111. Viestenz A, Langenbacher A. Reproducibility of dynamic contour tonometry. Comparison with TonoPenXL and Goldmann applanation tonometry-a clinical study on 323 normal eyes. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2006;223(10):813-9.
112. Bortz J LG. *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung, Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben*. Springer Verlag, Berlin;2003;2:138 ff,253.
113. Hüsler J ZH. *Statistische Prinzipien für medizinische Projekte*. 2001;3:107-17.
114. Glass DH, Roberts CJ, Litsky AS, Weber PA. A viscoelastic biomechanical model of the cornea describing the effect of viscosity and elasticity on hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(9):3919-26.
115. Hunzelmann N, Risteli J, Risteli L, Black C, Krieg T. Das zirkulierende carboxyterminale Telopeptid von Typ-I-Kollagen (ICTP): Ein neuer Serummarker für die Bestimmung des klinischen Schweregrades der systemischen Sklerodermie. In: Garbe C, Rassner G, editors. *Dermatologie*: Springer Verlag, Berlin, Heidelberg; 1998. p. 159-61.
116. Risteli J, Elomaa I, Niemi S, Novamo A, Risteli L. Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: a new serum marker of bone collagen degradation. *Clinical Chemistry*. 1993;39(4):635-40.
117. Paimela L, Leirisalo-Repo M, Risteli L, Hakala M, Helve T, Risteli J. Type I collagen degradation product in serum of patients with early rheumatoid arthritis:

- relationship to disease activity and radiological progression in a 3-year follow-up. *Rheumatology*. 1994;33(11):1012-6.
118. Franke G. *Augenheilkunde*; 31:S. 139. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2011
119. Krachmer J H MMJ, Holland EJ. Basic Science and Pathophysiologic Responses, *Fundamentals of Cornea and External Disease*. *Cornea*. 1997;1:3-19.
120. Uçakhan ÖÖ, Gesoğlu P, Özkan M, Kanpolat A. Corneal elevation and thickness in relation to the refractive status measured with the Pentacam Scheimpflug system. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2008;34(11):1900-5.
121. Bae JH, Han SY, Kim H, Kim JM, Park KH, Cho JG. The effect of axial length on the variability of stratus optical coherence tomography. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2012;26(4):271-6.
122. Shields MB KG. *Klassifikation, Glaukom: Grundlagen, Differentialdiagnose, Therapie*. 1993:161-4.
123. Kanski JJ, *Klinische Ophthalmologie Lehrbuch und Atlas*, Elsevier GmbH München, 2004;5.
124. Hussein H, Lee P, Chau C, Johnson SR. The Effect of Male Sex on Survival in Systemic Sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(11):2193-200.
125. Kniestedt C, Nee M, Stamper RL. Dynamic contour tonometry: a comparative study on human cadaver eyes. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(9):1287-93.
126. Kniestedt C, Nee M, Stamper RL. Accuracy of dynamic contour tonometry compared with applanation tonometry in human cadaver eyes of different hydration states. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(4):359-66.
127. Kynigopoulos M, Schlote T, Kotecha A, Tzamalidis A, Pajic B, Haefliger I. Repeatability of intraocular pressure and corneal biomechanical properties measurements by the ocular response analyser. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2008;225(5):357-60.

128. Kida T, Liu JH, Weinreb RN. Effect of 24-hour corneal biomechanical changes on intraocular pressure measurement. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006;47(10):4422-6.
129. Laiquzzaman M, Bhojwani R, Cunliffe I, Shah S. Diurnal variation of ocular hysteresis in normal subjects: relevance in clinical context. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34(2):114-8.
130. Nakamoto K, Yasuda N, Fukuda T. Correlation of age and intraocular pressure with visual field damage in patients with normal-tension glaucoma. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2008;112(4):371-5.
131. Hoffmann EM, Grus F-H, Pfeiffer N. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude using dynamic contour tonometry and contact lens tonometry. *BMC ophthalmology*. 2004;4(1):4.
132. Hager A, Wiegand W. Hornhautdickenunabhängige Methoden der Messung des Augeninnendrucks. *Der Ophthalmologe*. 2008;105(9):840-4.
133. Pache M, Wilmsmeyer S, Lautebach S, Funk J. Dynamic contour tonometry versus Goldmann applanation tonometry: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(8):763-7.
134. Doyle A, Lachkar Y. Comparison of dynamic contour tonometry with Goldman applanation tonometry over a wide range of central corneal thickness. *Journal of glaucoma*. 2005;14(4):288-92.
135. Morita T, Shoji N, Kamiya K, Hagishima M, Fujimura F, Shimizu K. Intraocular pressure measured by dynamic contour tonometer and ocular response analyzer in normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmologica*. 2010;248(1):73-7.
136. Kotecha A, Russell RA, Sinapis A, Pourjavan S, Sinapis D, Garway-Heath DF. Biomechanical parameters of the cornea measured with the Ocular Response Analyzer in normal eyes. *BMC Ophthalmologica*. 2014;14:11.

137. El-Malah M. Evaluation of corneal biomechanics using ocular response analyzer for normal and primary open angle glaucoma eyes. *Journal of the Egyptian Ophthalmological Society*. 2013;106(4):249.
138. Streho M, Dariel R, Giraud J, Verret C, Fenolland J, Crochelet O, et al. Evaluation of the Ocular Response Analyzer in ocular hypertension, glaucoma, and normal populations. Prospective study on 329 eyes. *Journal Francais d'Ophtalmologie*. 2008;31(10):953-60.
139. Kotecha A, White E, Schlottmann PG, Garway-Heath DF. Intraocular pressure measurement precision with the Goldmann applanation, dynamic contour, and ocular response analyzer tonometers. *Ophthalmology*. 2010;117(4):730-7.
140. Kotecha A, Oddone F, Sinapis C, Elsheikh A, Sinapis D, Sinapis A, et al. Corneal biomechanical characteristics in patients with diabetes mellitus. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(11):1822-8.
141. Mangouritsas G, Morphis G, Mourtzoukos S, Feretis E. Association between corneal hysteresis and central corneal thickness in glaucomatous and non-glaucomatous eyes. *Acta ophthalmologica*. 2009;87(8):901-5.
142. Detry-Morel M, Jamart J, Hautenauven F, Pourjavan S. Comparison of the corneal biomechanical properties with the Ocular Response Analyzer® (ORA) in African and Caucasian normal subjects and patients with glaucoma. *Acta Ophthalmologica*. 2012;90(2):e118-e24.
143. Abitbol O, Bouden J, Doan S, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Corneal hysteresis measured with the Ocular Response Analyzer in normal and glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmologica*. 2010;88(1):116-9.
144. Hager A, Wegscheider K, Wiegand W. Changes of extracellular matrix of the cornea in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(10):1369-74.
145. Yenerel NM, Gorgun E, Kucumen RB, Oral D, Dinc UA, Ciftci F. Corneal biomechanical properties of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Cornea*. 2011;30(9):983-6.

146. Moreno-Montanes J, Maldonado MJ, Garcia N, Mendiluce L, Garcia-Gomez PJ, Segui-Gomez M. Reproducibility and clinical relevance of the ocular response analyzer in nonoperated eyes: corneal biomechanical and tonometric implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(3):968-74.
147. Dave H, Kutschan A, Pauer A, Wiegand W. Hornhautdickenmessung bei Glaukompatienten. *Der Ophthalmologe.* 2004;101(9):919-24.
148. Rüfer F, Westphal S, Erb C. Vergleich von zentraler und peripherer Hornhautdicke zwischen Normalprobanden und Patienten mit chronischem Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und Pseudoexfoliationsglaukom. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.* 2007;224(08):636-40.
149. Li EY, Mohamed S, Leung CK, Rao SK, Cheng AC, Cheung CY, et al. Agreement among 3 methods to measure corneal thickness: ultrasound pachymetry, Orbscan II, and Visante anterior segment optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2007;114(10):1842-7. e2.
150. Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(11):1593-601.
151. Liu Z, Pflugfelder SC. Corneal thickness is reduced in dry eye. *Cornea.* 1999;18(4):403-7.
152. Li DQ, Chen Z, Song XJ, Luo L, Pflugfelder SC. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(12):4302-11.
153. Li D-Q, Luo L, Chen Z, Kim H-S, Song XJ, Pflugfelder SC. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Experimental Eye Research.* 2006;82(4):588-96.
154. Jacobi C, Dietrich T, Cursiefen C, Kruse FE. The dry eye. Current concepts on classification, diagnostics, and pathogenesis. *Ophthalmologe.* 2006;103(1):9-17.

155. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The Diagnosis and Management of Dry Eye: A Twenty-five-Year Review. *Cornea*. 2000;19(5):644-9.
156. Chen Z, Tong L, Li Z, Yoon K-C, Qi H, Farley W, et al. Hyperosmolarity-induced cornification of human corneal epithelial cells is regulated by JNK MAPK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(2):539-49.
157. Luo L, Li D-Q, Doshi A, Farley W, Corrales RM, Pflugfelder SC. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(12):4293-301.
158. Pflugfelder SC, de Paiva CS, Tong L, Luo L, Stern ME, Li D-Q. Stress-activated protein kinase signaling pathways in dry eye and ocular surface disease. *The Ocular Surface*. 2005;3(4):S-154-S-7.
159. Karadayi K, Ciftci F, Akin T, Bilge AH. Increase in central corneal thickness in dry and normal eyes with application of artificial tears: a new diagnostic and follow-up criterion for dry eye\*. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2005;25(6):485-91.
160. Rüfer F, Erb C. Einflüsse des trockenen Auges auf die Glaukomdiagnostik. *Der Ophthalmologe*. 2012;109(11):1082-6.
161. Dombi GW, Haut RC, Sullivan WG. Correlation of High-Speed Tensile Strength with Collagen Content in Control and Lathyrus Rat Skin. *Journal of Surgical Research*. 54(1):21-8.
162. Kurita Y, Kempf R, Iida Y, Okude J, Kaneko M, Mishima HK, et al. Contact-Based Stiffness Sensing of Human Eye. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*. 2008;55(2):739-45.
163. Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, Wong T, Chan K, Sachdev N. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(8):3262-8.

164. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *American Journal of ophthalmology*. 2006;141(5):868-75.
165. Scheler A, Spoerl E, Boehm AG. Effect of diabetes mellitus on corneal biomechanics and measurement of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(6):e447-51.
166. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(7):3026-31.
167. Shah S, Laiquzzaman M, Mantry S, Cunliffe I. Ocular response analyser to assess hysteresis and corneal resistance factor in low tension, open angle glaucoma and ocular hypertension. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2008;36(6):508-13.
168. Pepose JS, Feigenbaum SK, Qazi MA, Sanderson JP, Roberts CJ. Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamic, and noncontact tonometry. *American Journal of Ophthalmology*. 2007;143(1):39-47. e1.
169. Dietze H. *Die optometrische Untersuchung*. Stuttgart: Thieme; 2008
170. Bechmann M, Thiel JT, Neubauer AS, et al. Central corneal thickness measurement with a retinal optical coherence tomography device versus standard ultrasonic pachymetry. *Cornea* 2001;20:50-54.
171. Tam ES, Rootman DS. Comparison of central corneal thickness measurements by specular microscopy, ultrasound pachymetry and ultrasound biomicroscopy. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1179-1184.
172. Wirbelauer C, Scholz C, Hoerauf H, Pham DT, Laqua H, Birngruber R. Noncontact corneal pachymetry with slit-lamp-adapted optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2002b;133:444-450.

173. Tost F; Clemens S; Fries U. Augenärztliche Untersuchungsmethoden. Kapitel 6.6. Ultraschall. 3. Auflage Herausgegeben von Kroll und Kühle. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2008:337–357.
174. Rüfer F; Schröder A; Bader C; Erb C. Age-related changes in central and peripheral corneal thickness. Determination of normal values with the Orbscan II topography system. *Cornea*:2000; 26(1):1–5.
175. Buehl W; Stojanac D; Sacu A; Drexler W; Findl O. Comparison of three methods of measuring corneal thickness and anterior chamber depth. In: *American Journal of Ophthalmology* 2006; 141(1):7–12.
176. Lattimore MR, Kaupp S, Schallborn S, Lewis R. Orbscan pachymetry. *Ophthalmology* 1999;106:977-981
177. Jonuscheit S, Doughty MJ. Regional repeatability measures of corneal thickness: Orbscan II and ultrasound. *Optometry & Vision Science*.2007;84(1):52-58.
178. Villani E, Sacchi M, Magnani F, et al. The Ocular Surface in Medically Controlled Glaucoma: An In Vivo Confocal Study:The Ocular Surface in Medically Controlled Glaucoma.*Investigative ophthalmology & visual science*, 2016, 57(3):1003-1010.
179. Peddersen U, Bramsen T. Central corneal thickness in osteogenesis imperfecta and otosclerosis. *ORL* 1984;46:38-41.
180. Gomes B A, Santhiago M R, Kara-Junior N, et al. Assessment of Central Corneal Thickness in Different Subtypes of Systemic Sclerosis. *Ocular immunology and inflammation*, 2015:1-6.
181. Kemta Lepka F. Raynaud-Phänomen. (Accessed April 7, 2014, at <http://pictures.doccheck.com/d/photo/20858-raynaud-phaenomen>)
182. Amberger C. Beginnende Ödemsklerose. (Accessed April 7, 2014, at <http://pictures.doccheck.com/de/photo/18450-sklerodermie-haende-1>)
183. Amberger C. Rattenbissnekrosen. (Accessed April 25, 2014, at <http://pictures.doccheck.com/de/photo/18454-rattenbissnekrosen>)

184. Buslau M. Madonnenfinger. (Accessed April 25, 2014, at [http://www.scleroderma.ch/cms/images/stories/easygallery/16/1193572309\\_sklerodaktylie2.jpg](http://www.scleroderma.ch/cms/images/stories/easygallery/16/1193572309_sklerodaktylie2.jpg))
185. Schichtung und Querschnitt der Hornhaut. (Accessed December 1, 2014, at <http://www.intechopen.com/source/html/46804/media/image1.png>)
186. Spaltlampe mit Applanationstonometer. (Accessed December 7, 2014, at <http://augen.uniklinikum-dresden.de/seite.asp?ID=140>)
187. Fluoreszin-gefärbte Halbkreise während der Messung des Augeninnendrucks nach Goldmann. (Accessed December 7, 2014, at <http://augen.uniklinikum-dresden.de/seite.asp?ID=140>)
188. Pascaltonometer. (Accessed December 7, 2014, at <http://www.topcon-medical.de>)
189. Proband während der Messung. (Accessed December 7, 2014, at [http://www.digplanet.com/wiki/Ocular\\_tonometry](http://www.digplanet.com/wiki/Ocular_tonometry))
190. Pascal SensorTip. (Accessed December 7, 2014, at [http://www.digplanet.com/wiki/Ocular\\_tonometry](http://www.digplanet.com/wiki/Ocular_tonometry))

**6 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1.1:	Raynaud-Phänomen .....	14
Abbildung 1.2:	beginnende Ödemsklerose mit diffus angeschwollen Fingern „puffy fingers“) .....	14
Abbildung 1.3:	Rattenbissnekrosen .....	14
Abbildung 1.4:	Madonnenfinger .....	14
Abbildung 1.5:	Schichtung und Querschnitt der Hornhaut .....	16
Abbildung 2.1:	Placido Scheibe auf gesunder Hornhaut.....	28
Abbildung 2.2:	Orbscan II System der Firma Bausch & Lomb Surgical, Utah, USA .....	28
Abbildung 2.3:	Darstellung der Messergebnisse mit dem Orbscan II.....	29
Abbildung 2.4:	Bidirektionaler dynamischer Applanationsprozess .....	31
Abbildung 2.5:	Messprinzip des Ocular Response Analyzer.....	31
Abbildung 2.6:	Spaltlampe mit Applanationstonometer nach Goldmann, Fluoreszin-gefärbte Halbkreise während der Messung des Augeninnendrucks nach Goldmann .....	32
Abbildung 2.7:	Pascal Tonometer .....	34
Abbildung 2.8:	Proband während der Messung, Pascal SensorTip .....	34
Abbildung 3.1:	Boxplot-Darstellung der Altersverteilung im Gruppenvergleich .....	38
Abbildung 3.2:	Anzahl der untersuchten Studienaugen im Gruppenvergleich .....	39
Abbildung 3.3:	Boxplot-Darstellungen der Augeninnendruckmessungen im Gruppenvergleich.....	43
Abbildung 3.4:	Boxplot-Darstellung der Hornhautdickenmessung im Gruppenvergleich .....	45

---

Abbildung 3.5:	Boxplot-Darstellungen der Ergebnisse der nicht korrigierten CH und CRF`s im Gruppenvergleich.....	46
Abbildung 3.6:	Boxplot-Darstellung der Ergebnisse der korrigierten CH und CRF`s im Gruppenvergleich.....	47
Abbildung 3.7:	Scatterplott der Korrelation zwischen CH und der zentralen Hornhautdicke .....	52
Abbildung 3.8:	Scatterplott der Korrelation zwischen CH und NCT IOPcc sowie CH und NCT IOP gat .....	53
Abbildung 3.9:	Scatterplott der Korrelation zwischen CRF und zentraler Hornhautdicke .....	54
Abbildung 3.10:	Scatterplott der Korrelation zwischen CRF und NCT IOPcc sowie CRF und NCT IOP gat .....	55
Abbildung 3.11:	Scatterplott der Korrelation zwischen CH und CRF.....	56
Abbildung 3.12:	Scatterplott der Korrelation zwischen korrigierter CH und der zentralen Hornhautdicke .....	57
Abbildung 3.13:	Scatterplott der Korrelation zwischen korrigierter CH und NCT IOPcc sowie korrigierter CH und NCT IOPgat .....	58
Abbildung 3.14:	Scatterplott der Korrelation zwischen korrigiertem CRF und der zentralen Hornhautdicke .....	59
Abbildung 3.15:	Scatterplott der Korrelation zwischen korrigiertem CRF und NCT IOPcc sowie korrigiertem CRF und NCT IOPgat .....	60
Abbildung 3.16:	Scatterplott der Korrelation zwischen korrigiertem CRF und korrigierter CH.....	61
Abbildung 3.17:	Scatterplott der Korrelation zwischen dem DCT IOP und dem GAT IOP .....	62

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: ACR- Kriterien der systemischen Sklerodermie .....	5
Tabelle 1.2: Kriterien der systemischen Sklerodermie nach Le Roy .....	7
Tabelle 1.3: ACR/EULAR Kriterien 2013 zur Diagnose der systemischen Sklerodermie.....	9
Tabelle 1.4: Differentialdiagnosen der Systemischen Sklerodermie .....	10
Tabelle 3.1: Statistische Geschlechterverteilung der untersuchten Probanden .....	37
Tabelle 3.2: Statistische Altersverteilung der untersuchten Probanden .....	38
Tabelle 3.3: Statistische Krankheitsdauer der untersuchten Sklerodermie-Patienten in Jahren .....	39
Tabelle 3.4: Ergebnisse und Signifikanzen der ophthalmologischen Screening-Untersuchung im Gruppenvergleich.....	41
Tabelle 3.5: Ergebnisse der subjektiven Einschätzung einer vorhandenen Sicca-Symptomatik.....	41
Tabelle 3.6: Ergebnisse und Signifikanzen der verschiedenen Augeninnendruckmessungen im Gruppenvergleich .....	42
Tabelle 3.7: Ergebnisse und Signifikanzen der Hornhautdickenmessung im Gruppenvergleich.....	44
Tabelle 3.8: Ergebnisse und Signifikanzen der nicht korrigierten CH und des CRF`s.....	45
Tabelle 3.9: Ergebnisse und Signifikanzen der korrigierten CH und CRF`s im Gruppenvergleich .....	46
Tabelle 3.10: Ergebnis der Bonferroni-Holm-Korrektur .....	48

---

Tabelle 3.11: Korrelationen nach Spearman.....	50
Tabelle 3.12: Korrelationen der biomechanischen Parameter getrennt nach Sklerodermie-Patienten (S) und Kontrollgruppe (K) .....	51
Tabelle 4.1: Mittelwerte und Standardabweichungen verschiedener Studien bezüglich unterschiedlicher Augeninnendruckmessungen in mmHg...	69
Tabelle 4.2: Mittelwerte und Standardabweichungen der vorliegenden Studie bezüglich des Probandenalters und der gemessenen biomechanischen Parameter in mmHg.....	70
Tabelle 4.3: Mittelwerte und Standardabweichungen verschiedener Studien bezüglich verschiedener Altersgruppen und der gemessenen biomechanischen Parameter in mmHg .....	71
Tabelle 4.4: Differenzwerte von CHkorr-CRFkorr bei okulären Erkrankungen .....	72
Tabelle 4.5: Zusammenfassung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Studie von Hausstein et al. bezüglich verschiedener Altersgruppen und der gemessenen biomechanischen Parameter in mmHg.....	74

**8 Abkürzungsverzeichnis**

<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>ANA</b>	antinukleäre Antikörper
<b>CCT</b>	Central corneal thickness = zentrale Hornhautdicke
<b>C/D-Ratio</b>	cup-to-disc ratio, Verhältnis aus Exkavations- zur Papillenfläche
<b>CH</b>	Corneale Hysterese
<b>CHkorr</b>	korrigierte Corneale Hysterese
<b>CRF</b>	Cornealer Resistenzfaktor
<b>CRFkorr</b>	korrigierter Cornealer Resistenzfaktor
<b>dcSSc</b>	diffus kutane Systemische Sklerodermie
<b>DCT</b>	Dynamische Konturtonometrie
<b>GAT</b>	Goldmann Applanationstonometer
<b>IOP/IOD</b>	intraocular pressure, intraokulärer Druck
<b>IOPcc</b>	corneal- compensated intraocular pressure
<b>IOPgat</b>	Goldmann- correlated intraocular pressure
<b>K</b>	Kontrollgruppe
<b>IcSSc</b>	limitiert kutane Systemische Sklerose
<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>N</b>	Anzahl
<b>NCT</b>	Non-Contact-Tonometrie (ORA)
<b>S</b>	Sklerodermie-Patienten
<b>SSc</b>	Systemische Sklerodermie
<b>STD</b>	standard deviation, Standardabweichung

<b>ORA</b>	Ocular Response Analyzer
<b>p</b>	p-Wert, Signifikanzwert
<b>UÄF</b>	Ultraschalläquivalenzfaktor
<b>µm</b>	Mikrometer

## 9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Svea Brandt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:“ Klinische Untersuchung zur Veränderung der kornealen Biomechanik bei Patienten mit Systemischer Sklerodermie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum:

Unterschrift:

## **10 Lebenslauf**

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

## 11 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Carl Erb, Leiter der Augenklinik am Wittenbergplatz und ehemaliger Chefarzt der Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik in Berlin, für die freundliche Überlassung des Themas. Ohne seine hervorragende Betreuung sowie seine hilfreiche Unterstützung, wäre das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Weiterer Dank gilt den Studienteilnehmern für ihr entgegengebrachtes Vertrauen, die mir somit das Anfertigen dieser Arbeit ermöglichten.

Für die wertvolle Zusammenarbeit und das hohe Engagement meiner Freundin Theresa Nagel, bei der Durchführung der Studie, möchte ich mich ebenfalls bedanken.

Ich danke meinen Freunden Dr. Franziska Rauhut, Katharina Michelsen, Dr. Anemone Mannes und Dr. Jochen Freitag für die immerwährende Ermunterung. Herzlichen Dank für eure Freundschaft und jeden anderen unterstützenden Beistand.

Mein größtes Dankeschön möchte ich an meine Eltern richten, die mir bei meinem Studium und bei der Anfertigung dieser Arbeit immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite standen und nie an mir gezweifelt haben.

Nicht zuletzt danke ich von Herzen meinem Freund Bernd Engelking, der mich vertrauensvoll bei allen Vorhaben motiviert und selbstlos unterstützt hat.