

Aus der Klinik am Wittenbergplatz und dem Privatinstitut für angewandte  
Augenheilkunde, Lehrarztpraxis der Medizinischen Fakultät Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

# **Klinische Untersuchung zur cornealen Biomechanik bei unterschiedlichen Glaukomformen**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor medicinae

(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Andrea Bratfisch

aus Finsterwalde

Datum der Promotion: 17.09.2021

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	6
Grafikverzeichnis.....	7
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis .....	8
Zusammenfassung .....	9
Abstract.....	11
1 Einleitung, Grundlagen, Zielsetzung .....	13
1.1 Einleitung .....	13
1.2 Grundlagen .....	14
1.2.1 Glaukom .....	14
1.2.1.1 Geschichte.....	15
1.2.1.2 Epidemiologie .....	17
1.2.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren .....	17
1.2.2 Hornhaut: Anatomie und Physiologie .....	19
1.2.2.1 Funktion des Tränenfilms .....	23
1.2.2.2 Physiologische Hornhautveränderungen .....	24
1.2.3 Tonometrie, Einflussfaktoren .....	24
1.2.4 Messung der Hornhaut-Biomechanik mit dem Corvis ST .....	27

1.3	Fragestellung .....	30
2	Daten und Methoden .....	32
2.1	Studiendesign und Datenerhebung.....	32
2.2	Ethikvotum .....	36
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien .....	36
2.4	Befunderhebung.....	36
2.4.1	Anamnese.....	36
2.4.2	Refraktion, sphärisches Äquivalent und Visus.....	37
2.4.3	Tonometrie mittels Goldmann-Appplanationstonometer.....	38
2.4.4	Messung mit dem Corvis ST.....	39
2.4.5	Gesichtsfeldmessung.....	43
2.4.6	Spaltlampenuntersuchung (Vorderabschnitt und Funduskopie) .....	44
2.4.7	Diagnoseerstellung .....	45
2.5	Datenverarbeitung und Statistik.....	45
3	Ergebnisse .....	47
3.1	Einfaktorielle Varianzanalyse zur Altersanpassung.....	47
3.2	Post-Hoc-Test .....	48
3.3	Aufteilung der Untergruppen.....	48
3.4	Verteilung der untersuchten Allgemeinerkrankungen .....	49

3.5	Lineare multiple Regression mittels Einschlussverfahren .....	49
3.6	Schrittweise Regressionsanalyse .....	57
3.7	ROC-Kurven für das PCOWG und das NDG .....	69
3.8	Korrelation nach Pearson .....	75
4	Diskussion.....	78
4.1	Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit.....	79
4.2	Einflussfaktoren .....	80
4.2.1	Geschlechts- und altersspezifische Veränderungen der Hornhaut .....	80
4.2.2	Hornhautdicke, intraokulärer Druck und korneale Biomechanik .....	81
4.2.3	Tränenersatzmittel, Lidspaltenweite und Vorderkammertiefe .....	82
4.2.4	Korneale Biomechanik und Medikamente .....	82
4.2.5	Corvis Biomechanical Index (CBI) .....	82
4.3	Einschlusskriterien .....	83
4.4	Ausschlusskriterien .....	83
4.5	Diskussion der Untersuchungsergebnisse .....	84
4.5.1	Ophthalmologische Befunde .....	84
4.5.2	Corvis-Parameter .....	85
5	Schlussfolgerung.....	86
6	Literatur- und Quellenverzeichnis .....	90

7	Lebenslauf.....	105
8	Eidesstattliche Versicherung .....	108
9	Danksagung.....	109

## Abkürzungsverzeichnis

CDR	Cup-Disc-Ratio
CV	coefficient of variation
dB	Dezibel
DCR	dynamic corneal response
dpt	Dioptrien
GAT	Goldmann-Applanations-Tonometrie
ICC	Intra-Class-Correlation - Koeffizient
IOD	intraokularer Druck
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
MD	mean deviation = mittlerer Defekt
MFA	medizinische Fachangestellte
NDG	Normaldruckglaukom
NPG	Normal-pressure glaucoma
ORA	Ocular Response Analyzer (Reichert Technologies)
PCOAG	Primary chronic open-angle glaucoma
PCOWG	Primär chronisches Offenwinkelglaukom
PEX	Pseudoexfoliation
PSD	pattern standard deviation = Musterstandardabweichung
sÄ	sphärisches Äquivalent
VAR	visual acuity rating

## Grafikverzeichnis

Grafik 1	ROC-Kurve, PCOWG, alle untersuchten Parameter
Grafik 2	ROC-Kurve, PCOWG, Corvis- Parameter
Grafik 3	ROC-Kurve, NDG, alle untersuchten Parameter
Grafik 4	ROC-Kurve, NDG, Corvis- Parameter
Grafik 5	Streudiagramm Pearson Korrelation MD-A1Length
Grafik 6	Streudiagramm Pearson Korrelation PSD-A1Length

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	<a href="http://www.augenärzte-ronsdorf.de/augenerkrankungen/glaucom/">http://www.augenärzte-ronsdorf.de/augenerkrankungen/glaucom/</a>
Abbildung 2:	<a href="http://www.augen-aroeker.at/node/68.html">http://www.augen-aroeker.at/node/68.html</a>
Abbildung 3:	<a href="http://oogziekenhuis.me/Glaucom/Goldmann.html">http://oogziekenhuis.me/Glaucom/Goldmann.html</a>
Abbildung 4:	<a href="http://www.operation-augenlaser.com/das-auge/anatomie-des-menschlichen-auges/der-augapfel/hornhaut">http://www.operation-augenlaser.com/das-auge/anatomie-des-menschlichen-auges/der-augapfel/hornhaut</a>
Abbildung 5+6:	Firma Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland
Abbildung 7:	Eigene Excel-Tabelle zur Auswertung
Abbildung 8:	<a href="https://en.wikipedia.org/wiki/LogMAR_chart">https://en.wikipedia.org/wiki/LogMAR_chart</a>
Abbildung 9:	Firma Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland
Abbildung 10:	Lee R, Chang RT, Wong IY, Lai JS, Lee JW, Singh K. Novel Parameter of Corneal Biomechanics That Differentiate Normals From Glaucoma. <i>J Glaucoma</i> . 2016;25(6):e603-e609. doi:10.1097/IJG.0000000000000284.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Umrechnung Dezimal-/logMAR-Visus
Tabelle 2	Corvis-Parameter
Tabelle 3	ANOVA Altersanpassung der Untergruppen
Tabelle 4	Bonferroni-korrigierter Post-Hoc-Test zur Testung der Altersanpassung
Tabelle 5	Anzahl der Datensätze für die einzelnen Untergruppen
Tabelle 6	Anzahl der Datensätze mit den untersuchten Allgemeinerkrankungen
Tabelle 7	Berechnung des multiplen Determinationskoeffizienten $R^2$
Tabelle 8	ANOVA Berechnung des Signifikanzniveaus des Modells
Tabelle 9	Kollinearitätsdiagnose und Interpretation der Integrationskoeffizienten für die einzelnen Untergruppen
Tabelle 10	Berechnung des multiplen Determinationskoeffizienten $R^2$
Tabelle 11	ANOVA Berechnung des Signifikanzniveaus der einzelnen Modelle für die drei Untergruppen
Tabelle 12	Kollinearitätsdiagnose und Interpretation der Integrationskoeffizienten für die einzelnen Untergruppen
Tabelle 13	Ergebniszusammenfassung der schrittweisen Regression
Tabelle 14	Fläche unter der Kurve, PCOWG, alle Parameter
Tabelle 15	Fläche unter der Kurve, PCOWG, Corvisparameter
Tabelle 16	Fläche unter der Kurve, NDG, alle Parameter
Tabelle 17	Fläche unter der Kurve, NDG, Corvisparameter
Tabelle 18	Korrelation nach Pearson

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das Corvis ST der Firma Oculus misst kontaktlos mittels eines Luftstoßes und unter Verwendung der Scheimpflug-Technologie Parameter der Hornhautverformung, die Rückschlüsse auf die individuelle Biomechanik der Hornhaut zulassen.

**Aufgabenstellung:** Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, Parameter zu identifizieren, die auf das Vorliegen einer Glaukomerkrankung hindeuten, bevor Spätfolgen der Erkrankung eingetreten sind. Auch sollte untersucht werden, ob bestimmte Parameter einen schwereren Verlauf einer Glaukomerkrankung vorhersagen lassen, um Personen zu identifizieren, die eine besondere Therapiekontrolle und Therapieeskalation benötigen.

**Material, Methoden:** Die vorliegende Studie wurde als retrospektive monozentrische Studie geplant. Es wurden Corvis ST-Messdaten ausgewertet, die tabellarisch um weitere klinische Angaben ergänzt wurden.

**Statistische Methoden:** Die Daten wurden in SPSS überführt und statistisch ausgewertet. Auswertbar waren 847 Datensätze. Pro Proband wurde ein Auge für die Auswertung randomisiert. Für die Analyse wurden nur drei Untergruppen herangezogen, die eine auswertbar hohe Anzahl an Datensätzen aufzeigten (= PCOWG, NDG, Gesunde). Es erfolgte eine Altersanpassung. Die verbliebenen Datensätze wurden mittels einer linearen multiplen Regressionsanalyse ausgewertet. Um die Variablen zu untersuchen, die tatsächlich einen direkten Einfluss haben, wurde noch eine schrittweise lineare multiple Regressionsanalyse angeschlossen. Die Analyse mit der abhängigen Variable MD wurde für die Corvis-Parameter, das Geschlecht und die ophthalmologischen Parameter Refraktion, IOD, Pachymetrie, PSD und CDR und drei definierte Allgemeinerkrankungen (=Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Hyperlipidämie) durchgeführt. Im Anschluss wurden ROC-Kurven für alle Variablen für das PCOWG und das NDG berechnet. Für die bei den Regressionsanalysen zusammenhängende Variable (Appl1-Length) wurde eine Korrelation nach Pearson berechnet, um

herauszufinden, ob ein linearer Zusammenhang zwischen der Variable und der Tiefe des Gesichtsfeldschadens (MD bzw. PSD) besteht.

**Ergebnisse:** Es zeigte sich ein hoher Einfluss des biomechanischen Parameters Appl1-Length auf die Progression des Glaukomschadens vor allem beim Normaldruckglaukom. Die erhaltenen Regressionsformeln können nach weiteren diesbezüglichen Untersuchungen in der klinischen Anwendung genutzt werden, um prädiktiv die Tiefe des Glaukomschadens zu ermitteln und ggfs. mittels Therapieoptimierung und -eskalation tiefere Folgeschäden der glaukomatösen Optikusatrophie zu minimieren. Es zeigte sich kein Einfluss der untersuchten Allgemeinerkrankungen. Ein direkter Zusammenhang von Appl1-Length zur Erkrankung PCOWG und NDG konnte nicht hergestellt werden. Ein linearer Zusammenhang zwischen dem Parameter Appl1-Length und der MD bzw. PSD bestand in der vorliegenden Analyse nicht.

**Schlussfolgerung:** Eine geringere Appl1-Length deutet insgesamt auf eine schwächere Verformbarkeit der Hornhaut. Folglich verschlechtert eine geringere Appl1-Length eine glaukomatöse Optikusatrophie im Verlauf. Diese Aussage trifft am ehesten für das NDG zu, geringer für das PCOWG. Bei Gesunden zeigen sich nur schwache unspezifische Effekte der biomechanischen Hornhautparameter.

## **Abstract**

**Background:** The Corvis ST measures parameters of corneal deformation which allows conclusions to be drawn about the individual biomechanics of the cornea.

**Purpose:** The purpose was to identify parameters that indicate the presence of a glaucoma disease before long-term effects of the disease occurred. It should also be investigated whether certain parameters can predict a more severe course of glaucoma in order to identify people who need special therapy control and therapy escalation.

**Material, methods:** The study was planned as a retrospective single-center study. Corvis ST data were evaluated and supplemented in a table with further clinical information.

**Statistical methods:** 847 records were transferred to SPSS and statistically evaluated. One eye per test person was randomized for the evaluation. Only three subgroups were used for the analysis, which showed a high number of records that could be evaluated (= PCOAG, NPG, healthy individuals). An age adjustment was made. The remaining data sets were evaluated using a linear multiple regression analysis. Stepwise linear multiple regression analysis was added. The analysis with the dependent variable MD was carried out for the Corvis parameters, gender and the ophthalmological parameters refraction, IOP, pachymetry, PSD and CDR and three diseases (= diabetes mellitus, thyroid diseases, hyperlipidaemia). ROC-curves were calculated for all variables for the PCOAG and the NPG. A Pearson correlation was calculated for the variable associated in the regression analyzes (Appl1-Length) to see whether there is a linear relationship between the variable and the depth of the visual field damage (MD or PSD).

**Results:** Appl1-Length had a high influence on the progression of glaucoma damage, especially in NPG. The regression formulas obtained can be used in clinical application to predictively determine the depth of the glaucoma damage and, if necessary, to minimize the deeper consequential damage of glaucomatous optic

atrophy by means of therapy optimization and escalation. The internistic diseases examined did not show any influence. A direct connection between Appl1-Length and the disease PCOAG and NPG could not be seen. There was no linear relationship between Appl1-Length and MD or PSD.

**Conclusion:** A lower Appl1-Length indicates overall a weaker deformability of the cornea. Consequently, a shorter Appl1-Length worsens glaucomatous optic atrophy over time. This statement is most likely to apply to the NPG, less so to the PCOAG. There are only weak, unspecific effects of the biomechanical corneal parameters in healthy individuals.

# **1 Einleitung, Grundlagen, Zielsetzung**

## **1.1 Einleitung**

Das Glaukom bezeichnet eine chronische, progressive Erkrankung des Sehnervenkopfes (Papille), der bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf aufgrund des Verlustes von Nervenfasern eine Excavation und Abblassung zeigt, ohne dass andere Ursachen oder angeborene Fehlbildungen vorliegen. Durch den Untergang der Nervenfasern zeigen sich im Verlauf zunehmende typische Gesichtsfeldausfälle, die im Spätstadium der Erkrankung zur Erblindung führen können [1]. Es gibt unterschiedliche Formen der Glaukomerkrankung, die anhand von anatomischen Besonderheiten, von Nebenerkrankungen oder der Augeninnendruckhöhe differenziert werden. Es werden u.a. unterschieden: primär chronisches Offenwinkelglaukom, Engwinkelglaukom, Normaldruckglaukom, Pseudoexfoliations-Glaukom, Pigmentdispersionsglaukom, Sekundärglaukome (posttraumatisch, uveitisch, neovaskulär), juveniles Glaukom, Steroidglaukom. Wird ein erhöhter Augeninnendruckwert ohne Sehnervenschädigung und Gesichtsfelddefekt nachgewiesen, spricht man von okulärer Hypertension.

Ein individuell erhöhter Augeninnendruck ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung eines Glaukoms und dessen Verlauf [1]. Gemessen wird dieser mit standardisierten Verfahren, die zum Teil eine mechanische Abplattung der Hornhaut erfordern. So kann die Augeninnendruckmessung durch die Hornhautdicke und ihre biomechanischen Eigenschaften beeinflusst werden [1].

Das Corvis ST der Firma Oculus ist ein seit 2011 auf dem Markt befindliches Gerät, das mittels eines Luftstoßes auf die Augenoberfläche relevante Parameter wie den Augeninnendruck, die Hornhautdicke und die Biomechanik der Hornhaut messen und aufzeichnen kann. Die Analyse der Daten erfolgt durch eine Scheimpflug-Kamera, die 4330 Bilder pro Sekunde aufzeichnet. Es werden verschiedene Parameter gemessen, die die viskoelastischen Eigenschaften der Hornhaut charakterisieren.

Mit dieser klinischen Untersuchung soll festgestellt werden, ob bei unterschiedlichen vorab diagnostizierten Glaukomformen Unterschiede in der Biomechanik der Hornhaut bestehen. Außerdem soll herausgefunden werden, ob es bestimmte biomechanische Parameter gibt, die eine Aussage über den Krankheitsverlauf und die zu erwartende Tiefe des Glaukomschadens zulassen, auch im Hinblick auf die Etablierung eines neuen Glaukom-Risiko-Scores unter Einbeziehung von biomechanischen Parametern der Hornhaut.

## 1.2 Grundlagen

### 1.2.1 Glaukom

Eine Glaukomerkrankung ist eine chronisch progressive Optikusneuropathie. Alle Unterformen der Erkrankung haben als gemeinsames Merkmal die typischen morphologischen Veränderungen der Papille und der parapapillären Nervenfaserschicht, ohne dass andere Ursachen oder anatomische Besonderheiten als Grund vorliegen. Die Veränderungen bedingen einen progressiven Verlust retinaler Ganglienzellen und damit einhergehend einen progressiven Gesichtsfeldverlust [1].



Abbildung 1: Papillenbefunde (<http://www.augenärzte-ronsdorf.de/augenerkrankungen/glaucom/>)

Einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Glaukomerkrankung ist der erhöhte intraokulare Druck (= IOD). Er kann relativ leicht und mit geringer Fehleranfälligkeit gemessen werden. Mittels einer Therapie kann er beeinflusst

werden, z. B. durch drucksenkende Augentropfen, eine Laserbehandlung oder chirurgisch [1].

### **1.2.1.1 Geschichte**

Das Glaukom ist bereits seit dem Altertum bekannt, wenn auch als eher unklar definiertes Krankheitsbild. Bereits Hippokrates erwähnt mit „Glaykoseis“ eine im hohen Alter eintretende Erblindung [3].

Der englische Augenarzt Dr. Richard Banister beschreibt 1622 als erster, dass beim Glaukom eine erhöhte Spannung des Augapfels und eine weite Pupille auftreten. Die Ursache der Erblindung konnte er aber zu diesem Zeitpunkt noch nicht erkennen und führte sie als Austrocknung der Augenlinse an. 1717 erkannte Brisseau, dass diese Auffälligkeit der Augenlinse der „graue Star“ sei, ohne auf das Glaukom einzugehen [3].

So unklar die Ursache dieser Erkrankung war, so hilflos waren die Therapieversuche. Kräuterkissen, Aderlässe oder Rautenblätter-Augentropfen sowie ein gemäßigter Lebensstil wurden ohne positive Effekte angewandt [3].

Erst seit 1830 gibt es operative Ansätze zur Glaukomtherapie. Mackenzie punktierte erstmalig die Lederhaut, hatte aber keinen dauerhaften Erfolg. Im selben Jahr entdeckte der Anatom Schlemm den nach ihm benannten Kanal, durch den das Kammerwasser aus dem Auge in die Kollektorvenen gelangt [3].

Die Diagnostik der Glaukomerkrankung kam durch die Entwicklung des Augenspiegels durch Helmholtz 1850 einen großen Schritt voran. Cornelius Donders definierte 1862 das Glaucoma simplex als Erblindung durch einen hohen Augeninnendruck ohne Entzündungssymptomatik. Albrecht von Graefe beschrieb zuerst das Glaukom als erhöhten Augeninnendruck mit Rückwirkung auf Sehnerv und Netzhaut. Eduard Jaeger sprach erstmals 1855 in einer Veröffentlichung von den glaukomatösen Schäden des Sehnervs. Von dem Physiologen Purkinje wurde bereits 1825 die horizontale und vertikale Prüfung des Gesichtsfeldes beschrieben. Albrecht von Graefe führte 1855 eine Gesichtsfelduntersuchung am Patienten

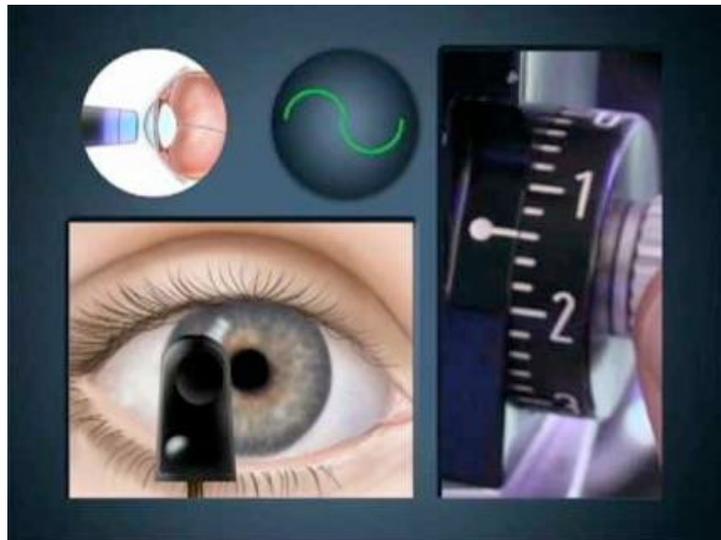
mittels einer Wandtafel durch. 1867 entwickelte Bjerrum ein Gesichtsfeldprüfungsverfahren. 1882 hat Foerster das erste Kreisbogenperimeter entwickelt. Goldmann stellte 1945 das Halbkugelperimeter vor, das bis heute in der Praxis Anwendung findet und die Grundlage für die computergestützte Perimetrie ist [3].

Der Augendruck konnte lange Zeit nur palpatorisch geschätzt werden, da es keine Lokalanästhetika gab und das Auge nicht direkt berührt werden konnte. Albrecht von Graefe erfand 1862 ein Impressionstonometer, das bei geschlossenen Lidern Anwendung fand. Durch die Entdeckung des Lokalanästhetikums Kokain durch Koller 1884 konnte man erstmals den Augendruck direkt durch die Berührung der Hornhaut messen. 1850 entwickelte Maklakoff in Russland das erste Applanationstonometer. In Deutschland erfand Fick 1888 ebenfalls ein damals weit verbreitetes Applanationstonometer [3].

1905 zeigte Schiötz ein Impressionstonometer, das noch bis in die 2000er-Jahre Bedeutung hatte, z. B. bei der Untersuchung bettlägeriger Patienten [3].



**Abbildung 2: Schiötz-Tonometer**  
(<http://www.augen-aroeker.at/node/68.html>)



**Abbildung 3: Goldmann-Applanationstonometrie**  
(<http://oogziekenhuis.me/Glaucoom/Goldmann.html>)

1954 entwickelte Goldmann die nach ihm benannte Methode der Applanationstonometrie, die bis heute als Goldstandard für die Messung des Augeninnendrucks gilt. Das Perkins-Tonometer als portables Gerät ermöglicht die Anwendung der Goldmann-Applanationstonometrie am liegenden Patienten [3].

### **1.2.1.2 Epidemiologie**

Das Glaukom ist weltweit die zweithäufigste Erblindungsursache. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter. Sie liegt bei über 65-Jährigen bei 2-4%. In Deutschland erblinden jährlich 1000 Menschen aufgrund eines Glaukoms. Man spricht von einer Volkskrankheit, da 1-2% der Bevölkerung an einem manifesten Glaukom erkrankt ist und 10% derer an schweren Gesichtsfelddefekten bis hin zur Erblindung leidet [2].

Im Jahr 2020 wird es nach Schätzungen weltweit 11,2 Millionen am Glaukom Erblindete und 79,6 Millionen am Glaukom Erkrankte mit nachweisbaren Gesichtsfelddefekten geben [2].

### **1.2.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren**

Die Ätiologien des primären Offenwinkelglaukoms, des Normaldruckglaukoms, des primär juvenilen Glaukoms sowie der okulären Hypertension sind weitgehend unklar. Es werden genetische Einflüsse und weitere zugrundeliegende Erkrankungen diskutiert. Es haben sich allerdings Hinweise auf bestehende Risikofaktoren für die Entstehung einer Glaukomerkrankung gezeigt. So steigt die Prävalenz mit zunehmendem Alter, bei erhöhtem IOD, bei bestimmten Ethnien (z. B. bei Afroamerikanern deutlich höhere Prävalenz als bei Kaukasiern), bei positiver Familienanamnese bzgl. Verwandten ersten Grades, bei einer im Vergleich zum Durchschnitt verminderten Hornhautdicke, bei mittlerer bis hoher Myopie, bei einem niedrigen okulären Perfusionsdruck und bestimmten Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Migräne, Schlafapnoe und Morbus Raynaud [1].

Derzeit geht man davon aus, dass es zu einer Veränderung der Lamina cribrosa durch einen für das individuelle Auge zu hohen IOD kommt. Dieser axonale Schaden führt zur Apoptose (= programmierter Zelltod) der retinalen Ganglienzellen. Der IOD-Anstieg erfolgt durch einen erhöhten Abflusswiderstand im Bereich des Trabekelmaschenwerks, woraus ein verminderter Abfluss des Kammerwassers resultiert [1]. Zusätzlich wird eine vaskuläre Dysregulation diskutiert, durch die ein niedrigerer okulärer Perfusionsdruck entsteht, der zum Zelltod führen kann [1].

Bei anderen Glaukomformen kennt man die pathogenetischen Mechanismen besser.

So liegt beim Pseudoexfoliations-Glaukom ein Pseudoexfoliations-Syndrom zugrunde, bei dem ein krankhaft verändertes Protein im Auge und auch im restlichen Körper produziert wird. Dieses Exfoliationsmaterial lagert sich unter anderem im Trabekelmaschenwerk ab und führt zu einem verminderten Kammerwasserabfluss und daraus resultierender IOD-Erhöhung [1].

Ein anderer Mechanismus liegt beim Pigmentdispersionsglaukom zugrunde. Hier wird Melaninpigment aus der Iris durch Reiben der Zonulafasern auf der Irisrückfläche freigesetzt, welches von den Zellen des Trabekelmaschenwerkes phagozytiert wird und diese daraufhin zugrunde gehen lässt [1].

Sekundärglaukome bei Uveitis (z. B. bei Herpesinfektionen) führen oft zu einer akuten IOD-Erhöhung durch Entzündungszellen, die zu einer Verlegung des Trabekelmaschenwerkes führen [1].

Nach einem stumpfen oder penetrierenden Trauma des Bulbus kann es durch Veränderungen des Trabekelmaschenwerkes, durch Entzündungs- oder Blutzellen oder durch Kammerwinkelrezessionen zu einem Sekundärglaukom kommen [1].

Eine topische, intravitreale oder systemische Steroidtherapie kann bei bestimmten Personen (= Steroid-Responder) zu einem akuten oder chronischen IOD-Anstieg

führen. Risikofaktoren hierfür sind ein bestehendes Offenwinkelglaukom, eine positive Familienanamnese, Myopie, Diabetes mellitus oder rheumatische Erkrankungen [1].

Beim Engwinkelglaukom oder primären Winkelblockglaukom besteht ein Kontakt zwischen Iris und Trabekelmaschenwerk, durch den der Kammerwasserabfluss beeinträchtigt ist. Dies tritt vor allem bei hyperopen Augen auf oder bei Augen mit dickerer oder vorgeschobener Linse, da dort die Vorderkammer abgeflacht ist [1].

### **1.2.2 Hornhaut: Anatomie und Physiologie**

Die Hornhaut (= Cornea) ist eine uhrglasförmige klare Struktur an der Vorderfläche des Augapfels. Sie wird regelmäßig vom Tränenfilm durch den Lidschlag befeuchtet und von diesem sowie dem Kammerwasser im Auge ernährt. Im Auge hat sie die Hauptbrechkraft mit ca. 43Dioptrien [7].

Die Cornea wird durch den Limbus zur Lederhaut (= Sklera) abgegrenzt. Dieser ringförmige, ca. 1mm breite Bereich beinhaltet Stammzellen zur fortführenden Erneuerung des Epithels und Endothels der Cornea [7].

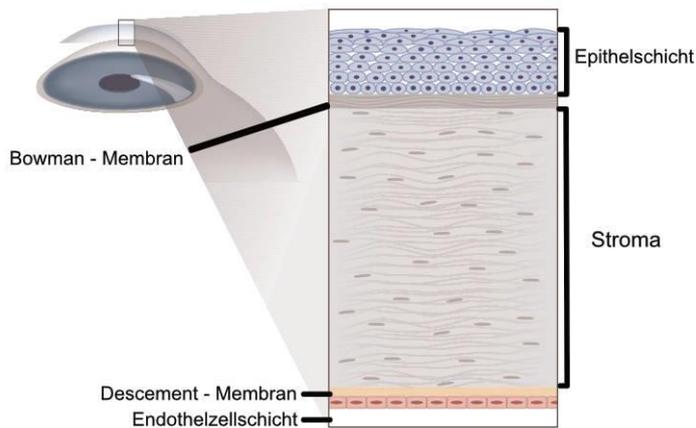
Bei einem durchschnittlichen Erwachsenen beträgt der vertikale Durchmesser 11,5mm, der horizontale 12mm, die Hornhaut hat also eine leicht ovale Form [7].

Die Dickenverteilung zwischen Zentrum und Peripherie ist unterschiedlich; während die zentrale Hornhautdicke durchschnittlich 550µm beträgt, liegt sie in der Peripherie bei 1mm [7].

Der Wölbungsradius beträgt durchschnittlich 7,7mm. Eine Stabsichtigkeit (= Astigmatismus) liegt vor, wenn sich der vertikale und der horizontale Radius unterscheiden [7].

Der anatomische Aufbau der Hornhaut lässt sich in Schichten gliedern. Von außen nach innen: das Epithel mit Basalmembran, die Bowman-Membran (Lamina

limitans anterior), das Stroma (Substantia propria), die Descemet-Membran (Membrana limitans posterior) und das Endothel [7].



**Abbildung 4: Hornhautanatomie (<http://www.operation-augenlaser.com/das-auge/anatomie-des-menschlichen-auges/der-augapfel/hornhaut>)**

Das Epithel ist ein unverhornendes mehrschichtiges Plattenepithel. Es ist etwa  $50\mu\text{m}$  dick und in ca. 5 Zellschichten angeordnet. Es gibt drei verschiedene Zelltypen, die oberflächlichen Plattenepithelzellen, die Flügelzellen und die Basalzellen. Die Basalzellen liegen der Basalmembran auf und sind mit Hemidesmosomen verbunden, was die mechanische Belastbarkeit der Hornhaut sicherstellt. Die Basalzellen sind außerdem für die kontinuierliche Proliferation verantwortlich. Die Tochterzellen wandeln sich in Flügelzellen und dann in die oberflächlichen Plattenepithelzellen um, die regelmäßig durch den Lidschlag abgeschilfert und damit erneuert werden. Der ganze Proliferationsvorgang nimmt ca. 7-14 Tage in Anspruch und kann bei Störungen zu Hornhauttrübungen führen [4].

Die Bowman-Membran (= Membrana limitans anterior) ist azellulär. Sie liegt unter dem Epithel und ist ca.  $10\mu\text{m}$  dick. Sie besteht aus Kollagenfibrillen und Proteoglykanen. Die Kollagenfasern mit einem Durchmesser von  $25\text{nm}$  sind

gewellt angeordnet. Die einzelnen Lamellen liegen nicht parallel zueinander. Sie weisen zahlreiche Kerben auf, in denen die Bowman-Membran und das Stroma vernetzt sind. Die genaue Funktion der Bowman-Membran ist noch nicht geklärt. Vermutet wird eine Barrierefunktion für Viren [5].

Das Hornhautstroma (= Substantia propria) stellt ca. 95% des Gesamtvolumens der Hornhaut. Es besteht aus extrazellulärer Matrix (etwa 98%) und zellulären Bestandteilen (Keratozyten und Nervenfasern). Die extrazelluläre Matrix besteht aus Kollagen und Glukosaminoglykanen. Die Kollagenfasern haben Durchmesser von 0,2-25 $\mu$ m und verlaufen parallel zur Hornhautoberfläche. In den angrenzenden Schichten variiert diese Anordnung im 90°-Winkel, um am peripheren Hornhautrand eine ringförmige Struktur zu bilden, in die am Limbus Sklerafasern eingewoben sind [6]. Charakteristisch für die Kollagenfibrillen im menschlichen Stroma ist der einheitliche Durchmesser von 22,5-35nm. Der Abstand zwischen den Fasern ist ebenfalls konstant mit  $41,4 \pm 0,5$ nm [29]. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einem dreidimensionalen Wachstum der Kollagenfibrillen durch Zunahme der Kollagenmoleküle und Erweiterung des intermolekularen Raumes durch sogenanntes „cross-linking“ [30]. Die kollagenen Fasern bilden circa 300 Schichten (= Lamellen) innerhalb des Stromas [29]. Diese Anordnung ist vor allem für die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut von Bedeutung. Die kollagenen Fasern sind von Glukosaminoglykanen umgeben, die wiederum vorwiegend aus Keratinsulfat (65%), Chondroitinsulfat und Dermatansulfat bestehen [29]. Glukosaminoglykane bilden Ketten aus Disacchariden und sind mit einem einfach aufgebauten Protein, dem Core-Protein, durch eine kovalente Bindung verbunden und formen so ein Proteoglykan. Die Interaktion der Proteoglykan-Kollagenanordnung wurde mehrfach untersucht. Neue Erkenntnisse zeigen, dass die Kollagenfibrillen durch Proteoglykane über nichtsystematische Verbindungen miteinander verbunden sind und kein starrer Verbund sind. Ein sogenanntes „cross-linking“ liegt nicht vor. Somit können eine optimale Sauerstoff- und Nährstoffversorgung sowie eine Zellmigration ermöglicht werden [31]. Die zwischen den Lamellen befindlichen spindelförmigen

Keratozyten können sich bei notwendigen Wundheilungsprozessen oder anderen regenerativen Vorgängen in Fibroblasten umwandeln und Vorstufen von Kollagenfibrillen und Glucosaminoglykanen synthetisieren. Weiterhin produzieren Keratozyten kollagenabbauende Enzyme wie Metalloproteinasen, um so die strukturelle und biochemische Homöostase durch zelluläre Regulationsprozesse der extrazellulären Matrix aufrechtzuerhalten [32]. In dieser Schicht der Hornhaut lassen sich keine Blut- und Lymphgefäße finden, allerdings lassen sich zur Schmerzrezeption einige marklose Nervenfasern (Verästelungen des Nervi ciliares) in den vordersten Abschnitten der Substantia propria finden.

Unterhalb des Hornhautstromas befindet sich die Descemet-Membran (= Membrana limitans posterior). Die Descemet-Membran ist die dickste Membran des menschlichen Körpers, die im Laufe des Lebens an Dicke zunimmt (bei Geburt 3µm, beim Erwachsenen 8-10µm). Man nimmt an, dass sie von den Endothelzellen gebildet wird. Histologisch lassen sich zwei Anteile unterscheiden: eine vordere Schicht, die zahlreiche kollagene Fibrillen aufweist und sich in das Hornhautstroma fortsetzt und eine hintere, gegen die Endothelzellen gelegene Schicht [99]. Die hintere Schicht besitzt kaum fibrilläre Anteile und misst ca. 5µm und nimmt dabei zwei Drittel der Dicke der Descemet-Membran ein. Diese Schicht ist ebenfalls für die Dickenzunahme im Laufe des Lebens verantwortlich [29]. Bei Wundheilungsprozessen wird die Descemet-Membran vom Endothel aus neu gebildet. Immunhistochemische Studien konnten das Vorhandensein von Fibronektin, Typ IV-Kollagen und Laminin nachweisen [33].

Die innere Abgrenzung der Hornhaut bildet die Endothelzellschicht. Das Hornhautendothel ist ein einschichtiger Verband aus flachen, hexagonalen Zellen, die durch Zonulae adhaerentes zusammengehalten werden. Die Zellen sind 5µm dick und 20µm breit [29]. Zwischen den Zellen in Richtung Vorderkammer finden sich „gap junctions“. Diese porenbildenden Proteinkomplexe schließen den Interzellulärspalt bis auf 3-4nm, lassen aber Wasser und Ionen ungehindert passieren. Das Endothel ist ein wasserdichter Zellverband, es kann aber durch

integrierte aktive Pumpsysteme je nach Bedarf Wasser und Ionen in die eine oder andere Richtung bewegen. Dieser ständige Pumpmechanismus beruht hauptsächlich auf der Na<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup>-ATPase. Die Hauptaufgabe des Endothels ist die Erhaltung der Transparenz der Hornhaut durch Aufrechterhaltung eines Hydratationszustandes der Substantia propria von 78%. Es gilt gegen den hydrostatischen Druck des Auginneren und der Vorderkammer zu wirken. Bei Störungen der Pumpfunktion kommt es zur Wasseransammlung in den Schichten der Hornhaut, einem Hornhautödem, und damit zur Abnahme der Transparenz. Im Gesunden kann der Zellverband einem hydrostatischen Druck von bis zu 40mmHg entgegenwirken [29].

### **1.2.2.1 Funktion des Tränenfilms**

Der Tränenfilm wird von exokrinen Drüsen sezerniert. Er hat einen dreischichtigen Aufbau – diese drei unterschiedlichen Schichten werden von unterschiedlichen Drüsentypen produziert. Die Meibom-, Moll- und Zeis-Drüsen bilden eine oberflächliche Lipidschicht, die durch ihre Oberflächenspannung ein Überlaufen und zu schnelles Verdunsten des Tränenfilms verhindert. Wasser, Elektrolyte sowie Proteine sind die Hauptbestandteile der mittleren, wässrigen 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 Anhaftung auf der Kornea [7, 55]. Die Hauptaufgabe des Tränenfilms liegt in der gleichmäßigen Befeuchtung und dem Schutz vor Austrocknung der Kornea, was durch einen periodisch wiederkehrenden Lidschlag erreicht wird [56]. Außerdem schützt der Tränenfilm durch antimikrobielle Bestandteile vor Infektionen. Dabei sind vor allem das Protein Lysozym und das Protein Laktoferrin zu nennen, die zusammen mit Immunglobulinen, Glucose, Sauerstoff und Wachstumsfaktoren in der wässrigen Phase des Tränenfilms zu finden sind [94].

### **1.2.2.2 Physiologische Hornhautveränderungen**

Die Hornhautdicke unterliegt zirkadianen Schwankungen von ca. 40µm pro Tag. Die Hornhautdicke nimmt im Laufe des Tages zum Abend hin ab. Die darauffolgende nächtliche physiologische Zunahme der Hornhautdicke begründet sich durch den durchgehenden Lidschluss und einem damit verbundenen verringerten Sauerstoffangebot. Dieses induziert wiederum eine reduzierte Diffusion von Sauerstoffmolekülen durch den Tränenfilm. Die daraus resultierende Hypoxie führt zu einem anaeroben Metabolismus und einem laktatinduzierten osmotischen Einstrom von Wassermolekülen [57, 58]. Hormonschwankungen zeigen ebenfalls einen Einfluss auf die Kornea. Studien zeigten eine Veränderung der Hornhautdicke durch Schwankungen des Östrogenspiegels im Blut während des Menstruationszyklus und der Schwangerschaft [59-61]. Die korneale Dickenzunahme entsteht dabei durch eine östrogenvermittelte Synthese und Akkumulation von Glykosaminoglykanen. Durch die damit verbundene erhöhte Wasseraufnahme kommt es zu einer mechanischen Aufweitung des kollagenen Netzwerkes und einer Quellung der Hornhaut [62, 63].

### **1.2.3 Tonometrie, Einflussfaktoren**

Im Rahmen der Glaukomfrüherkennung, der Verlaufskontrolle und der Therapieentscheidung, spielt die Augeninnendruckmessung eine entscheidende Rolle. Zur instrumentellen Augeninnendruckmessung ist mittlerweile ein großes Spektrum von verschiedenen Tonometern verbreitet. Im klinischen Alltag wird am häufigsten die Applanationstonometrie nach Goldmann eingesetzt. Diese Messung erfordert eine Tropfanästhesie, weil das Tonometerköpfchen direkt auf die Augenoberfläche gesetzt wird. Das Tonometer ist entweder an der Spaltlampe fest montiert oder als portables Instrument verfügbar (Perkins-Tonometer). Eine weitere häufig verwendete und ebenso auf dem Applanationsprinzip basierende Methode ist die Non-Kontakt-Tonometrie. Ein Luftstoß definierter Stärke wird auf die Hornhaut gelenkt und applaniert sie je nachdem, ob das Auge weich oder hart ist, unterschiedlich schnell. Aus der zur Applanation erforderlichen Zeit berechnet

sich der Druck. Hier wird das Auge nicht direkt berührt, deshalb ist eine Tropfanästhesie nicht erforderlich und es besteht keine Gefahr von Infektion oder Verletzung des Auges. Nachteilig ist die starke Streuung der Werte und somit deren geringere Zuverlässigkeit insbesondere im oberen Messbereich. Ein weiteres physikalisches Prinzip findet sich beim Tono-Pen. Hier wird eine ebene Fußplatte eines Kolbens auf die Hornhaut gedrückt, bis die Platte bündig dem Kolbenschaft anliegt. Die dabei gegen den Verformungswiderstand der Hornhaut aufgewendete Kraft wird gemessen. In der Fußplatte des Kolbens befindet sich ein Drucksensor. Bei einer Applanationsfläche von 3mm Durchmesser entspricht der so gemessene Druck dem tatsächlichen Augeninnendruck. Er ist handlich und die Messung kann sowohl am sitzenden als auch am liegenden Patienten erfolgen. Die Möglichkeit der Augeninnendruckmessung ohne Lokalanästhesie, was insbesondere für Kleinkinder vorteilhaft ist, bietet der tragbare Rebound-Tonometer (Rückprall-Tonometer) iCare. Sein Messprinzip beruht auf dem Rückprall einer kleinen Sonde am Hornhautscheitel. Aus der kinetischen Rückbeschleunigung der Sonde durch die Hornhaut wird elektronisch der Augendruck errechnet. Alle oben genannten Tonometer messen die Kraft, welche zur Abflachung oder Eindellung der zentralen Hornhaut nötig ist – sie sind somit von der Hornhautbeschaffenheit abhängig. Daraus können insbesondere bei abnormen Hornhautdicken Fehlmessungen resultieren. Die Impressionstonometrie wird seltener im klinischen Alltag verwendet, da sie stärker von der Beschaffenheit der äußeren Augenhüllen abhängt als andere Methoden und ihre Aussage über den tatsächlichen Innendruck dadurch ungünstig beeinflusst werden kann [7].

Ein großes Problem stellt die Abhängigkeit gängiger Messmethoden von der Beschaffenheit der Hornhaut dar [8]. Dadurch können bei statistisch nicht normaler Hornhautmorphologie oder Hornhautbiomechanik Messfehler entstehen. Bereits 1957 erwähnten Goldmann und Schmidt den möglichen Einfluss der Hornhautbeschaffenheit (Hornhautrigidität und zentrale Hornhautdicke) auf die Goldmann-Applanationstonometrie. Sie waren aber der Ansicht, dass sich die Hornhautrigidität durch die Oberflächenspannung des Tränenfilms aufheben

würde, wenn der Durchmesser des Tonometerköpfchens 3,06mm beträgt (bei normaler zentraler Hornhautdicke von 500 $\mu$ m). Des Weiteren gingen sie von geringen Schwankungen der zentralen Hornhautdicke um 20 $\mu$ m aus und betrachteten daher die Einwände als eher vernachlässigbar [9]. Mittlerweile ist bekannt, dass die zentrale Hornhautdicke auch bei gesunden Augen enormen Schwankungen unterliegen kann [10]. Die Schwankungen der Hornhautdicke betreffen dabei nicht nur verschiedene Individuen, sondern kommen auch physiologisch im selben Individuum im Rahmen zirkadianer Schwankungen von ca. 40 $\mu$ m pro Tag vor, hervorgerufen durch natürliche Veränderungen der kornealen Hydratation im Laufe des Tages [11]. Dabei nimmt die Hornhautdicke im Laufe der Nacht durch Anstieg des Feuchtigkeitsgehalts im Durchschnitt um 5,5% zu [12].

Verschiedene Quellen berichten über den Einfluss auf die Applanationstonometrie, sowohl durch die von Natur aus individuell unterschiedliche zentrale Hornhautdicke und Hornhautrigidität [13] als auch durch die veränderte Hornhautbeschaffenheit nach refraktiv-chirurgischen Eingriffen [14], wodurch es zu Fehlmessungen kommen kann. Dabei konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass mit zunehmender Hornhautdicke fälschlich höhere Augeninnendruckwerte mit der Applanationstonometrie gemessen werden [15]. So ist es nicht verwunderlich, dass bei erhöhter zentraler Hornhautdicke irrtümlich die Diagnose okuläre Hypertension gestellt werden kann. In verschiedenen Studien wurden signifikant höhere Werte der zentralen Hornhautdicke bei Probanden mit der Diagnose der okulären Hypertension beobachtet, während die mittleren zentralen Hornhautdicken von gesunden Vergleichspersonen und solche mit primärem Offenwinkelglaukom deutlich niedriger lagen [16]. Darüber hinaus konnte eine reduzierte zentrale Hornhautdicke als Risikofaktor für die Konversion in ein Glaukom ermittelt werden [17]. Zur Vermeidung von Fehlbeurteilungen und zur besseren Einschätzung des individuellen Risikos empfiehlt sich die Messung der

Hornhautdicke und Berücksichtigung dieser in der Glaukomdiagnostik [18]. Dazu existieren lineare Korrekturfaktoren. Eine lange Zeit im klinischen Alltag akzeptierte und verwendete Formel war die Korrektur des mit der Goldmann-Appplanationstonometrie erhobenen Augeninnendrucks um 0,5mmHg pro 10µm Abweichung von einer mittleren Hornhautdicke von 550µm (Dresdner Korrekturformel) [19]. Mittlerweile wird eine Korrektur über Korrekturformeln nicht mehr empfohlen, da sie vor allem bei überdurchschnittlich dickeren Hornhäuten zu Berechnungsfehlern und damit zu Fehleinschätzungen führen kann [95, 96]. Es gibt neuere Messverfahren mit digitalen Kontakttonometern wie dem Dynamic Contour Tonometer von Pascal®, das unabhängig von der Hornhautdicke präziser den intraokularen Druck messen kann [97, 98].

Zu beachten ist auch, dass bei einer relativ großen Anzahl verschiedener Methoden zur Bestimmung der Hornhautdicke die Normwerte für die Hornhautdicke je nach Messverfahren variieren können [20]. Beim Corvis ST wurde in einer Studie eine vergleichbar genaue Hornhautdickenmessung erzielt wie für die Pentacam, bei der zuvor schon eine sehr gute Genauigkeit nachgewiesen werden konnte [21].

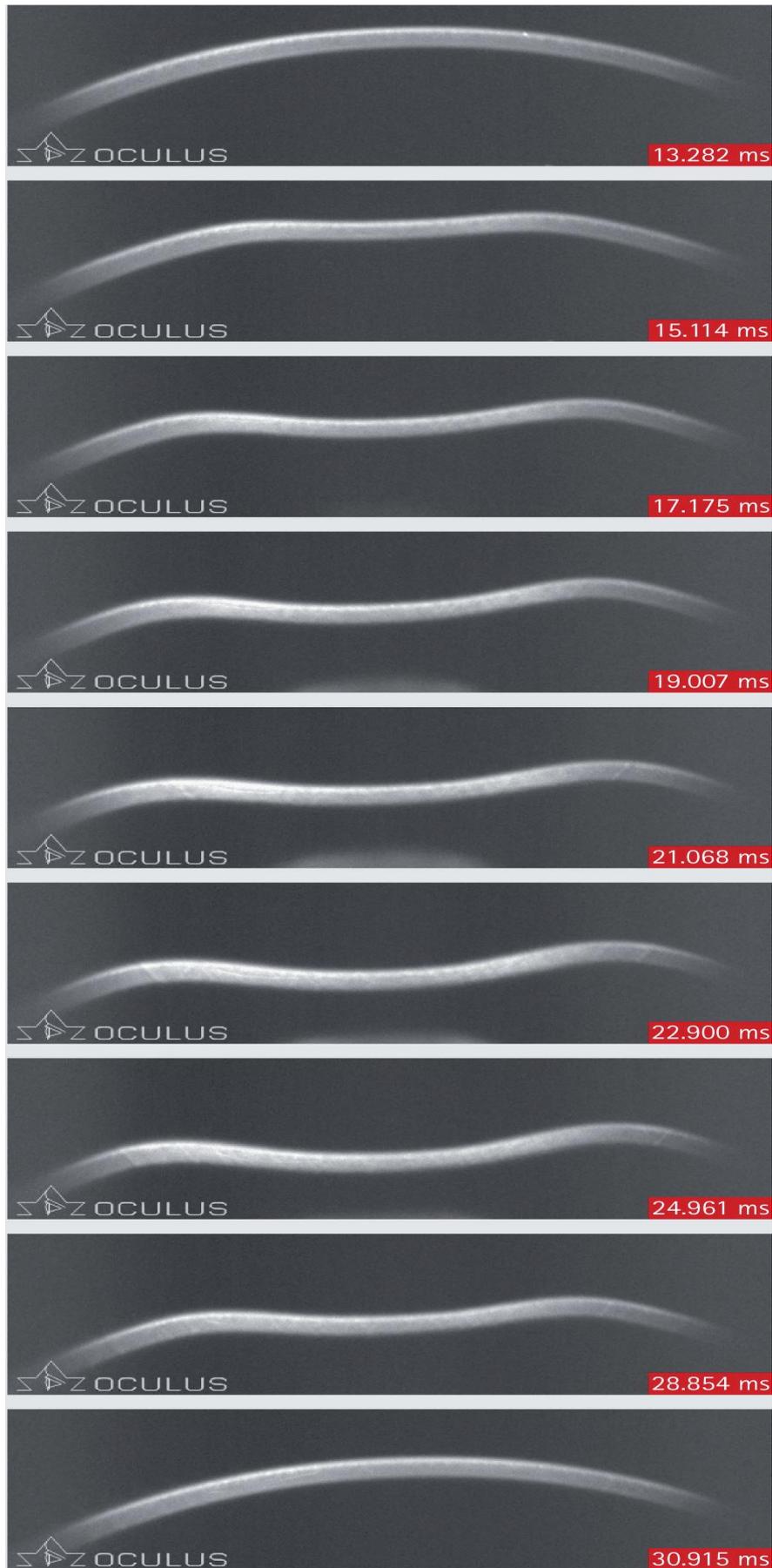
Die Augeninnendruckmessung erfolgt beim Corvis ST mit der Non-Kontakt-Tonometrie über einen Luftstoß. Es konnte eine gute Genauigkeit der Messung im Vergleich zum Goldstandard, der Goldmann-Appplanationstonometrie, nachgewiesen werden [22].

#### **1.2.4 Messung der Hornhaut-Biomechanik mit dem Corvis ST**

Das Corvis ST misst neben dem Augeninnendruck und der Pachymetrie verschiedene Parameter der Hornhautverformung mittels Luftstoßapplanation der Hornhaut.

Daneben wird der Messvorgang visualisiert, indem mit einer Scheimpflug-Kamera 4330 Bilder pro Sekunde aufgenommen werden. Diese kann sich der Untersucher in einem kleinen Film abspielen lassen. Dabei kann außerdem beurteilt werden, ob

der Messvorgang plausibel war, oder ob eventuell eine fehlerhafte Messung erfolgte.



**Abbildung 5: Bildfolge Corvissoftware (Firma Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)**

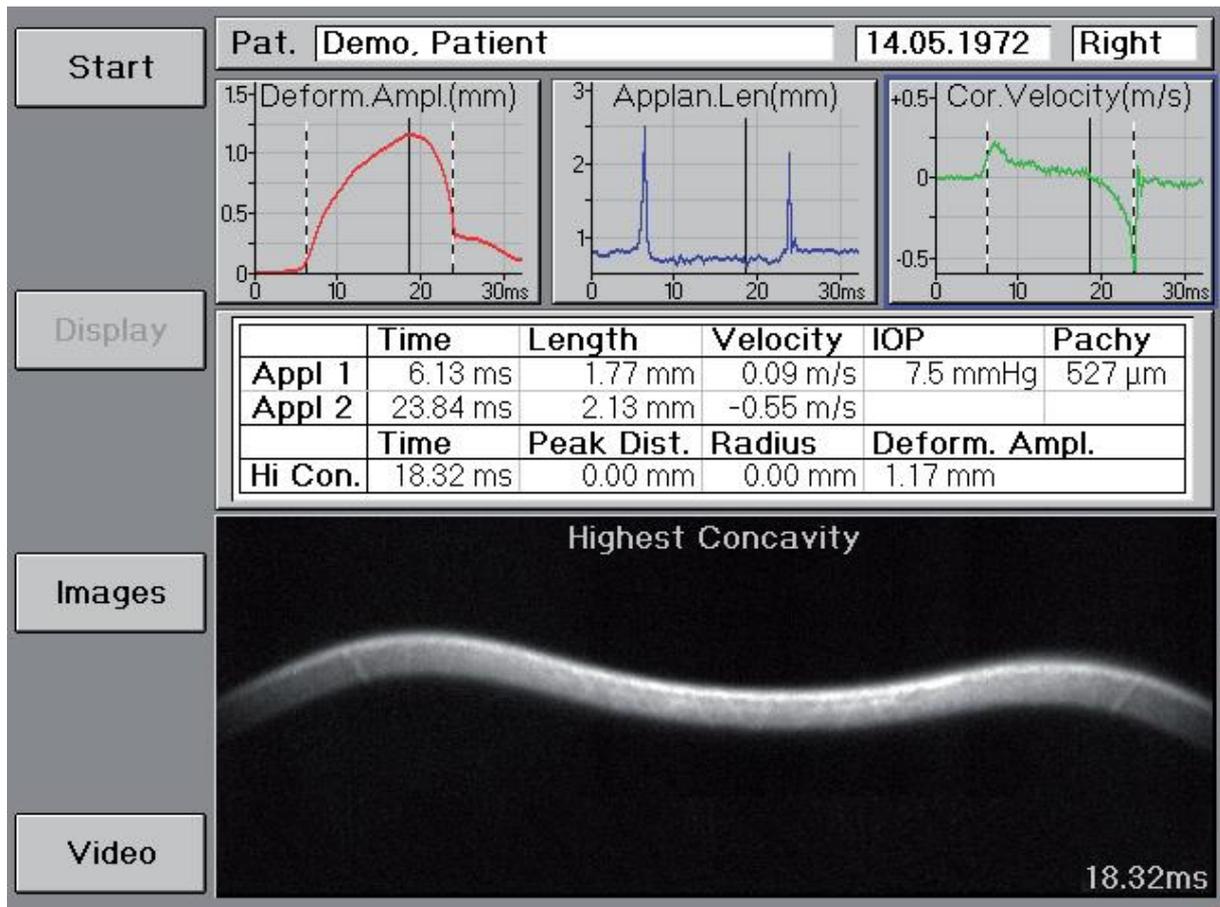


Abbildung 6: Messwerte Corvis ST (Firma Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)

Die gemessenen Parameter können Rückschlüsse auf die individuelle Biomechanik der Hornhaut zulassen.

In ersten Studien wurde vermutet, dass die Appl 1-Time mit der Elastizität der Kollagenfasern der Hornhaut korreliert, während die Appl 2-Time die Viscoelastizität des Hornhautstromas wiedergibt [23]. In gesunden Probanden wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den gemessenen Parametern gefunden [24]. Eine Studie fand eine negative Korrelation zwischen der Deformationsamplitude und der zentralen Hornhautdicke [25].

### 1.3 Fragestellung

Wenn die Biomechanik der Hornhaut einen Stellenwert bei der Augeninnendruckmessung hat [26], steht die Vermutung im Raum, dass durch sie

ebenfalls weitere Aussagen zum Risiko einer Krankheitsentstehung oder zum Verlauf einer bereits diagnostizierten Glaukomerkrankung getroffen werden könnten. Ziel dieser Untersuchung ist die Beantwortung der Frage, ob es Unterschiede der Hornhaut-Biomechanik von gesunden Probanden und am Glaukom erkrankten Patienten gibt. Dabei sollen mögliche Veränderungen der kornealen Biomechanik beschrieben werden, um klinische Empfehlungen zur Beurteilung erstellen zu können. Außerdem soll herausgefunden werden, ob es Unterschiede der Hornhaut-Biomechanik bei den unterschiedlichen Glaukomformen gibt. Von besonderer Wichtigkeit ist es in diesem Gebiet Zusammenhänge aufzuzeigen und diese im klinischen Alltag zu integrieren, um somit neue Behandlungsstrategien für Glaukompatienten entwickeln zu können. Kann man durch die Messung und Betrachtung bestimmter Parameter eine Aussage zum Verlauf der Erkrankung treffen? Gibt es bestimmte Parameter, die darauf hinweisen, dass im weiteren Verlauf ein deutlicher Gesichtsfeldverlust zu erwarten ist? Wenn man diese Risikopatienten über eine routinierte Messung der Hornhaut-Biomechanik herausfiltern könnte, könnte man eventuell leichter Therapieentscheidungen treffen, wie z. B. den Augeninnendruck noch konsequenter und deutlicher senken und ggfs. eher zu einer operativen Intervention raten, wenn dieses Ziel mit einer lokalen Augentropfen-Therapie nicht erreicht werden kann.

In den präexistenten Studien zur Hornhautbiomechanik bei Glaukomerkrankten wurden die Allgemeinerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus oder Schilddrüsenerkrankungen) nicht berücksichtigt, obwohl diese nachweislich einen Einfluss auf die Hornhaut haben [100]. Hier soll die vorliegende Arbeit aufzeigen, ob in der Nichtbeachtung der Allgemeinerkrankungen ein systematischer Fehler vorliegt und ob Allgemeinerkrankungen bei der Auswertung der biomechanischen Parameter relevant sind.

## **2 Daten und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Datenerhebung**

Diese Studie wurde als retrospektive Datenanalyse anhand von Daten der Augenklinik am Wittenbergplatz Berlin durchgeführt.

In der Augenklinik am Wittenbergplatz wird seit 2012 ein Corvis ST zur Hornhautdickenmessung bei allen Sprechstundenpatienten eingesetzt.

Das verfügbare Datenmaterial wurde am 06.02.2015 mittels der Corvis-Software auf einem USB-Stick gespeichert. Es sind zu diesem Zeitpunkt unselektierte Daten und auch Fehl- sowie Doppelmessungen darunter.

Die Daten wurden nach dem Export mit Patientennamen, Geburtsdatum und Untersuchungsdatum in einer Exceltabelle angezeigt. Dazu gehören: untersuchtes Auge (rechts/links), IOD, Pachymetrie, Deformation amplitude Max., Appl 1-Time, Appl 1-Length, Appl 1-Velocity, Appl 2-Time, Appl 2-Length, Appl 2-Velocity, Hi Con-Time, Peak Distance, Radius, A1-Deformation amplitude, Hi Con-Deformation amplitude, A2-Deformation amplitude (in dieser Reihenfolge).

Nach einer manuellen Datenbereinigung (Entfernen von Fehlmessungen, doppelten Messungen und unvollständigen Datensätzen) blieben für die Auswertung 847 Datensätze übrig.

Die Tabelle wurde durch für die Auswertung relevante Daten ergänzt (Formel zur Altersberechnung zum Zeitpunkt der Untersuchung, Geschlecht, Refraktion im sphärischen Äquivalent, Visus, Glaukomform, Papillengröße, Cup-Disc-Ratio der Papille, Gesichtsfeld mittlere Defekttiefe, Gesichtsfeld Musterstandardabweichung, positive und negative falsche Fixation), die für jeden Datensatz aus der zum Patienten erstellten Patientenakte ausgefüllt wurden. Zusätzlich wurde noch die Medikation erfasst, ob konservierungsmittelhaltige Augentropfen lokal appliziert wurden, die Allgemeinerkrankungen (Hypertonus,

Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, rheumatische Erkrankungen, Osteoporose, Allergien, Asthma, COPD, Hypotonie, Migräne, Hyperlipidämie, koronare Herzerkrankung, Z. n. Myokardinfarkt, Z. n. Apoplex) und der Linsenstatus (phak/pseudophak). Die Patientenakten werden in der Augenklinik am Wittenbergplatz geführt, die Daten wurden durch Prof. Dr. med. Carl Erb und seine Mitarbeiter erhoben.

D.o.Birth:	Exam Date:	Alter	Exam Eye:	Geschlecht	Refra (sÄ)	Visus (logmar)	Glaukomform	Papillengröße	CDR	PRB	GF MD (dB)	GF PSD (dB)	Fix falsch+	Fix falsch-	
29.01.1956	13.09.2013	57	Left		1	0		3	1	0,7	2	-1,8	4,1	0	0
29.01.1956	13.09.2013	57	Right		1	-0,25		3	1	0,8	2	-1,5	3,5	0	0
09.11.1998	05.02.2013	14	Left		1	-2		10	1	0,4	2	2,6	10,2	0	1
09.11.1998	05.02.2013	14	Right		1	-2		10	1	0,5	2	0,4	6,5	0	0
15.03.1973	10.05.2013	40	Right		2	-0,25		7	3	0,8	2	-0,3	3,3	0	0
15.03.1973	10.05.2013	40	Left		2	-0,25		7	3	0,8	2	0,1	2,6	0	0

Medikation	KM	AE	Pseudophakie	IOP [mmHg]	Pachy [ $\mu$ m]	Def. Amp. Max [mm]	A1 Time [ms]	A1 Length [mm]	A1 Velocity [m/s]	A2 Time [ms]	A2 Length [mm]
9	1	7	2	12	544	1,139	6,899	1,819	0,158	21,661	1,175
9	1	7	2	14	544	1,107	7,125	1,775	0,147	21,468	1,476
3	1	8	2	18	560	0,9	7,632	1,786	0,142	21,063	1,887
3	1	8	2	19,5	564	0,881	7,836	1,804	0,12	20,814	1,823
10	2	8	2	16	496	0,874	7,373	1,752	0,133	20,943	1,497
10	2	8	2	16	491	0,875	7,395	1,726	0,141	20,77	1,615

A2 Velocity [m/s]	HC Time [ms]	Peak Dist. [mm]	Radius [mm]	A1 Deformation Amp. [mm]	HC Deformation Amp. [mm]	A2 Deformation Amp. [mm]
-0,451	15,939	5,294	7,035	0,109	1,139	0,419
-0,409	16,632	5,167	6,941	0,112	1,107	0,402
-0,319	16,17	4,662	8,607	0,126	0,9	0,379
-0,222	16,632	4,496	8,497	0,13	0,881	0,407
-0,229	15,708	4,677	7,713	0,112	0,874	0,349
-0,277	15,939	4,662	7,453	0,113	0,875	0,281

Abbildung 7 (Teil 1): Beispielhafter Auszug aus der eigenen Excel-Tabelle zur Datenerfassung und Verschlüsselung

**Geschlecht**

- 1=weiblich
- 2=männlich

**sphärisches Äquivalent**

Sphäre+1/2xZylinder

logmar-Visus	Dezimal-Visus
1	0,1
0,9	0,125
0,8	0,16
0,7	0,2
0,6	0,25
0,5	0,32
0,4	0,4
0,3	0,5
0,2	0,63
0,1	0,8
0	1
-0,1	1,25
-0,2	1,6
-0,3	2

**Medikation**

- 1=Betablocker
- 2=Carboanhydrasehemmer
- 3=Prostaglandin
- 4=Alpha-Agonisten
- 5=Cholinergikum+Betablocker
- 6=Betablocker+Carboanhydrasehemmer
- 7=Betablocker+Prostaglandin
- 8=Carboanhydrasehemmer+Alpha-Agonist
- 9=Sicca-Präparat
- 10=keine Therapie
- 11=Betablocker+Alpha-Agonist
- 12=Cholinergikum

PRB=Papillenrandblutung

KM=Konservierungsmittel

AE=Allgemeinerkrankungen

**Glaukomform**

- 1=Offenwinkelglaukom
- 2=PEX-Glaukom
- 3=Normaldruckglaukom
- 4=Engwinkelglaukom
- 5=okuläre Hypertension
- 6=Pigmentdispersionsglaukom
- 7=kein Glaukom
- 8=okuläre Perfusionstörung
- 9=Sekundärglaukom
- 10=juveniles Glaukom
- 11=Steroidglaukom

**Papillenrandblutung**

- 1=ja
- 2=nein

**Pseudophakie**

- 1=ja
- 2=nein

**Konservierungsmittel**

- 1=BAC
- 2=nein

**Papillengröße**

- 1=mikro
- 2=normal
- 3=makro

**Allgemeinerkrankungen**

- 1=Hypertonus
- 2=Diabetes mellitus
- 3=Schilddrüsenerkrankung
- 4=rheumatische Erkrankung
- 5=Osteoporose
- 6>Allergie
- 7=Asthma/COPD
- 8=keine
- 9=Hypotonie
- 10=Migräne
- 11=Hyperlipidämie
- 12=KHK/Myokardinfarkt/Apoplex

**Abbildung 7 (Teil 2): Beispielhafter Auszug aus der eigenen Excel-Tabelle zur Datenerfassung und Verschlüsselung**

## **2.2 Ethikvotum**

Der erhobene Prüfplan der geplanten Untersuchung wurde durch Herrn Prof. Dr. med. Carl Erb der Ethikkommission in Berlin vorgelegt und am 20.02.2017 (Antragsnummer: EA2/045/17) genehmigt.

## **2.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen werden konnten alle in diesem Zeitraum untersuchten Patienten (gesunde Patienten und Glaukomeerkrankte), deren Datensatz vollständig erfasst war und deren Patientenakte ausgewertet werden konnte.

Es wurden alle Patientendaten ausgeschlossen, die unvollständig waren oder denen eine fehlerhafte Messung zugrunde lag. Außerdem wurden keine Daten von Augen ausgewertet, die bereits einen hornhautchirurgischen Eingriff (z.B. LASIK, Hornhauttransplantation) in der Anamnese aufwiesen oder eine strukturelle Hornhauterkrankung aufwiesen (z.B. Keratokonus), da diese Eingriffe und Erkrankungen einen Einfluss auf die biomechanischen Hornhautparameter haben [32]. Zudem wurden alle Patienten ausgeschlossen, die im letzten halben Jahr vor der Messung einen augenärztlichen Eingriff hatten, um die operationsbedingten Einflüsse auf die Hornhaut zu vermeiden.

## **2.4 Befunderhebung**

### **2.4.1 Anamnese**

Im Rahmen der Sprechstunde wird ein Befunderhebungsbogen an den Patienten ausgehändigt, mit der Bitte, diesen möglichst umfassend auszufüllen. Dort werden Vorerkrankungen, bisherige Medikationen, stattgefundenen Operationen und Beschwerden erfasst.

Diesen Befunderhebungsbogen kann die medizinische Fachangestellte bzw. der untersuchende Facharzt ggfs. vervollständigen oder korrigieren. Dieser Bogen liegt immer in der Patientenakte und kann bei Bedarf mit weiteren Informationen

ergänzt werden. Zusätzlich findet immer eine mündliche Anamnese durch den behandelnden Arzt statt, um alle relevanten Details zu erfragen.

#### **2.4.2 Refraktion, sphärisches Äquivalent und Visus**

Die Bestimmung der objektiven Refraktion und des Visus erfolgte mit Hilfe des Auto-Kerato-Refraktometers der Firma Oculus/Nidek (AR-1). Die Bestimmung des Visus (= Sehschärfe) ist eine Funktionsprüfung und beschreibt das Auflösungsvermögen der Stelle des schärfsten Sehens, der Makula. Die zentrale Sehschärfe ist die Fähigkeit des Auges, zwei eng beieinander liegende Punkte getrennt voneinander wahrzunehmen. Dieses optische Auflösungsvermögen wird als Trennschärfe (= Minimum separabile) bezeichnet. Ein Abstand von 1 Winkelminute (entspricht  $1/60$  Winkelgrad) ist der kleinste Abstand, der wahrgenommen werden kann und bezeichnet eine Sehschärfe von 1,0. Zur Prüfung der Sehschärfe wurden als Optotypen Zahlen verwendet. Eine Visusstufe galt als erkannt, wenn 3 von 4 Optotypen richtig erkannt wurden.

Im klinischen Alltag werden die Visusstufen oft dezimal dargestellt (0,05-2,0; 1,0 entspricht dabei dem vollen Visus „100%“). Für wissenschaftliche Studien hat sich der logMAR-Visus etabliert. Dieser wurde zur buchstabenweisen Visusbestimmung eingeführt. Im Visual Acuity Rating (VAR) wird an logarithmisch gestuften Tafeln geprüft. Wurden alle Buchstaben der Zeile logMAR 0 erkannt, beträgt der VAR-Wert 100. Pro weiterem erkannten Buchstaben wird eine 1 addiert, pro weitere vollständig erkannte Zeile eine 5. Umgekehrt werden die Werte für nicht erkannte Buchstaben abgezogen [78]. Für diese Studie wurde jeweils der erhobene und in der Patientenakte dokumentierte Dezimalvisus in den logMAR-Visus umgerechnet.



**Abbildung 8: logMAR-Probetafel**  
 ([https://en.wikipedia.org/wiki/LogMAR\\_chart](https://en.wikipedia.org/wiki/LogMAR_chart))

Dezimal	LogMAR
0,10	1
0,13	0,9
0,16	0,8
0,20	0,7
0,25	0,6
0,32	0,5
0,40	0,4
0,50	0,3
0,63	0,2
0,80	0,1
1,00	0
1,25	-0,1
1,60	-0,2
2,00	-0,3

**Tabelle 1: Umrechnung Dezimal-/logMAR-Visus**  
 ([https://en.wikipedia.org/wiki/LogMAR\\_chart](https://en.wikipedia.org/wiki/LogMAR_chart))

Das sphärische Äquivalent ist das arithmetische Mittel der Refraktion von zwei senkrecht zueinander liegenden Hauptschnitten. Es hat die Formel: Sphärisches Äquivalent = Sphäre +  $\frac{1}{2}$  x Zylinder und die Einheit Dioptrien (dpt). Es wurde für diese Studie herangezogen, um die Refraktion des Untersuchungsauges abzubilden.

### 2.4.3 Tonometrie mittels Goldmann-Appplanationstonometer

Der österreichisch-schweizerische Ophthalmologe Hans Goldmann entwickelte diese heute als Goldstandard geltende Methode der Augeninnendruckmessung. Die GAT basiert auf dem Imbert-Fick-Prinzip, welches besagt, dass bei einer idealen, trockenen, dünnwandigen Kugel der Druck in der Kugel (P) der Kraft gleicht, die erforderlich ist, um ihre Oberfläche abzuflachen (F), geteilt durch das applanierte Areal (A) ( $P = F/A$ ). Das menschliche Auge ist aber keine ideale Kugel. Die Hornhaut ist rigide und setzt der Abflachung einen Widerstand entgegen. Die kapilläre Adhäsion des Tränenmeniskus tendiert dazu, den Messkolben des Tonometers zur Hornhaut zu ziehen. Die Hornhautrigidität und die kapilläre Adhäsion heben sich gegenseitig auf, wenn die applanierte Fläche einen

Durchmesser von 3,06 mm hat, wie es bei der Goldmann-Appplanationstonometrie der Fall ist. Zur Applanation wird ein Messkolben mit einem plangeschliffenen Doppelprisma verwendet. Für die Messung wird ein Lokalanästhetikum (Thilorbin®, OmniVision GmbH, Puchheim; Wirkstoffe: Oxybuprocain-HCl, Fluorescein-Na) in den Bindehautsack instilliert. Das Prisma, welches durch eine Vorrichtung an einer Spaltlampe montiert ist, wird in Richtung des Patienten geführt, bis es zum Kontakt mit der Hornhaut kommt. Der Untersucher schaut nun durch ein Okular der Spaltlampe; es zeigt sich ein Muster mit zwei Halbkreisen oberhalb und unterhalb einer horizontalen Linie. Das Muster entsteht durch den mit Fluoreszein gefärbten Tränenfilm, der die obere und untere Hälfte des Prismas berührt. Mit der Messtrommel des Tonometers an der Spaltlampe können die Halbkreise einander so genähert werden, dass sich die Innenkanten der Halbkreise berühren (Abbildung 3). Der Wert auf der Messtrommel multipliziert mit 10 entspricht dem intraokularen Druck (IOD).

#### **2.4.4 Messung mit dem Corvis ST**



*Abbildung 9: Corvis ST (Firma Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)*

Das Corvis ST der Firma Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar/Deutschland, gibt es seit 2011 auf dem Markt. Der Name setzt sich aus **Corneal Visualization**

Scheimpflug Technology zusammen, was die Zielstruktur und verwendete Technik gut zusammenfasst.

Der Patient legt für die Messung seinen Kopf in eine Kinn- und Stirnvorrichtung ab. Die Zentrierung des Patientenauges durch den Untersucher erfolgt durch eine eingebaute Frontkamera sowie eine keratometerbasierte Projektionsabbildung. Die Messung wird automatisch ausgelöst, wenn der Purkinje-Reflex auf der Hornhautvorderfläche richtig zentriert ist. Dadurch wird eine hohe Wiederholungs- und Reproduzierbarkeit der Messergebnisse sichergestellt. Wenn das automatische Auslösen nicht gewährleistet ist, kann der Untersucher durch Drücken eines Knopfes die Messung manuell auslösen. Das Messergebnis wird hierbei nur weiterverarbeitet, wenn die Messung in der korrekten Ebene erfolgte [38].

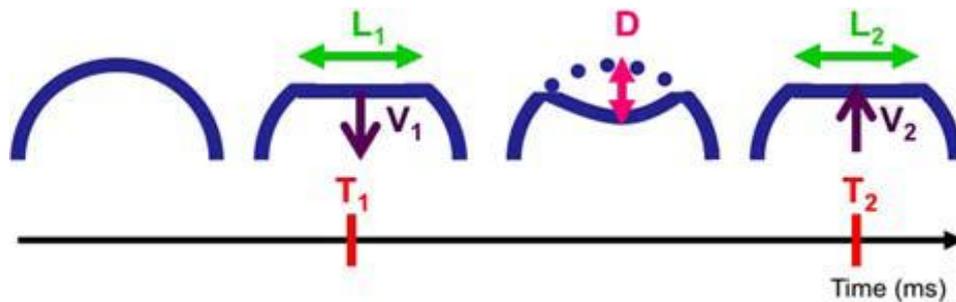
Das Gerät misst in einem Schritt den Augeninnendruck, die Hornhautdicke und die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut. Die Reaktion der Hornhaut auf einen definierten Luftstoß wird mittels Ultra-Hoch-Geschwindigkeits-Scheimpflug-Kamera aufgenommen und analysiert (4330 Aufnahmen/Sekunde). Ursprünglich wurde das Gerät entwickelt, um Untersuchungen an erkrankten Hornhäuten (z. B. durch Keratokonus) oder bei postoperativen Kontrollen nach hornhautchirurgischen Eingriffen (z. B. Crosslinking) durchzuführen.

Der definierte Luftstoß (60mmHg) wird auf die Hornhautoberfläche des zu untersuchenden Auges gerichtet. Innerhalb von 31ms werden 140 Bilder in horizontaler Ebene im Zentrum der Hornhaut mit 8,5mm Durchmesser und einer Auflösung von 640 x 480 Pixeln aufgenommen. Daraufhin wölbt sich die Hornhaut nach innen bis zum Deformationsmaximum und bewegt sich zurück in ihre ursprüngliche Position. Dabei entstehen drei Hauptmesspunkte: die erste Applanation (A1), die höchste Konkavität (HC) und die zweite Applanation, wenn die Hornhaut nach der höchsten Konkavität wieder in ihre ursprüngliche Position zurückkehrt (A2). Die Software des Gerätes analysiert die Messdaten und ermittelt

die biomechanischen Parameter (= Deformation amplitude Max., Appl 1-Time, Appl 1-Length, Appl 1-Velocity, Appl 2-Time, Appl 2-Length, Appl 2-Velocity, Hi Con-Time, Peak Distance, Radius, A1-Deformation amplitude, Hi Con-Deformation amplitude, A2-Deformation amplitude), die es neben dem Augeninnendruck und der Pachymetrie auf dem Ergebnisbildschirm anzeigt [27]. Die angegebenen Parameter werden als DCR (dynamic corneal response)-Parameter bezeichnet. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Analyse wurden von der Software diese 13 Parameter ausgegeben:

**Table 2: Corvis-Parameter**

Deformation amplitude Max. auch DefAmpMax. (in mm)	maximale Amplitude am Scheitelpunkt während der größten Hornhautabflachung
Appl 1-Time auch A1Time (in ms)	Zeitraum zwischen dem Start der Messung bis zur ersten Applanation
Appl 1-Length auch A1Length (in mm)	Länge der eingedellten Hornhaut während der ersten Applanation
Appl 1-Velocity auch A1Velocity (in m/s)	Geschwindigkeit der Hornhaut- Applanation bei der ersten Applanation
Appl 2-Time auch A2Time (in ms)	Zeitraum zwischen dem Start der Messung und der zweiten Applanation
Appl 2-Length auch A2Length (in mm)	Länge der Hornhaut während der zweiten Applanation
Appl 2-Velocity auch A2Velocity (in m/s)	Geschwindigkeit der Hornhaut- Applanation bei der zweiten Applanation
HiCon-Time (=Highest Concavity-Time; in ms)	Zeitraum zwischen dem Start der Messung und der höchsten Hornhautabflachung (= Konkavität)
Peak Dist. (=Peak Distance; in mm)	Abstand zwischen den beiden Scheitelpunkten während der stärksten Hornhautabflachung
Radius (in mm)	Radius der Krümmung während der stärksten Hornhautabflachung
A1 Deformation Amp. auch A1DefAmp (in mm)	Amplitude der Hornhaut zum Zeitpunkt T1
HC Deformation Amp. auch HCDefAmp (in mm)	Amplitude der Hornhaut während der höchsten Hornhautabflachung (=Konkavität)
A2 Deformation Amp. auch A2DefAmp (in mm)	Amplitude der Hornhaut zum Zeitpunkt T2



**Abbildung 10: Phasen der Hornhautverformung:  $T_{1/2}$ =Appl $_{1/2}$ -Time,  $L_{1/2}$ =Appl $_{1/2}$ -Length,  $V_{1/2}$ =Appl $_{1/2}$ -Velocity,  $D$ =Deformation Amplitude max. (nach Lee R, Chang RT, Wong IY, Lai JS, Lee JW, Singh K. Novel Parameter of Corneal Biomechanics That Differentiate Normals From Glaucoma. *J Glaucoma*. 2016;25(6):e603-e609. doi:10.1097/IJG.000000000000284.)**

## 2.4.5 Gesichtsfeldmessung

Die in diese Studie einbezogenen Gesichtsfeldmessergebnisse wurden mit einem Perimeter der Firma Haag-Streit (Octopus Perimeter 900) erhoben.

Das Gesichtsfeld bezeichnet die Summe aller Richtungen und Punkte, aus denen das fixierende, unbewegliche Auge optische Reize wahrnimmt. Eine Wahrnehmung lässt sich durch eine Vielzahl optischer Reize auslösen, wenn sie sich in irgendeiner Weise von ihrer Umgebung deutlich genug abheben. Mit der Perimetrie-Messung soll die Verteilung der Empfindlichkeit im Gesichtsfeld für optische Reize bestimmt werden.

Bei der Computerperimetrie werden statische Reize wechselnder Leuchtdichten verwendet. In der Augenklinik am Wittenbergplatz erfolgt üblicherweise eine Standard-Weiß-Weiß-Schwellenwert-Perimetrie mit einem Prüffeld von 30° mit dem Programm G1 mit 59 Prüfpunkten mit der dynamischen Strategie. Die Auswertung wird als Ausdruck in die Patientenakte eingelegt. Darauf kann man auf einer topografischen Karte die Lage eventuell vorhandener Skotome erkennen. Außerdem werden berechnete Parameter in einer Tabelle dargestellt.

Es gibt verschiedene Gesichtsfeldindizes; das sind statistisch-mathematische Parameter, die aus den gemessenen Empfindlichkeitswerten berechnet werden. Für die Studie wurde der mean defect (= mittlerer Defekt = MD; Einheit: dB) ausgewertet. Dieser auch als mittlere Defektkurve bezeichnete Wert stellt das

arithmetische Mittel der Defektabweichung von den alterskorrigierten Normwerten dar. Er wird zur Einstufung des Gesichtsfelddefektes und damit zur Einteilung des Krankheitsstadiums des Glaukoms herangezogen.

Nach der Klassifikation nach Hodapp haben wir entsprechend den Empfehlungen der European Glaucoma Society die Stadieneinteilung am MD-Wert festgemacht. Vereinfacht meint ein MD-Wert  $< -6$  dB einen frühen glaukomatösen Gesichtsfelddefekt, ein MD-Wert  $\geq -6$  dB und  $< -12$  dB einen moderaten und ein MD-Wert  $\geq -12$  dB einen fortgeschrittenen glaukomatösen Gesichtsfelddefekt, d. h. der MD-Wert steigt mit zunehmender Schädigung an [1].

Außerdem wurde der PSD-Wert (= pattern standard deviation = Musterstandardabweichung; Einheit: dB) betrachtet. Dieser ist ein Maß für die Tiefe der vorliegenden Gesichtsfelddefekte und entspricht der einfachen Standardabweichung des MD-Wertes. Damit zeigt dieser Index, wie irregulär ein individuelles Gesichtsfeld durch abweichende Werte der Altersnorm betroffen ist. Wenn der PSD-Wert bei wiederholten Messungen eine statistische Signifikanz von 5% erreicht, ist das ein guter Hinweis auf einen vorliegenden Glaukomschaden im Gesichtsfeld. Der PSD-Wert steigt bei zunehmender Schädigung und sinkt bei sehr starker Schädigung durch die Messbereichsgrenze wieder, da hierbei die Standardabweichung wieder geringer wird.

#### **2.4.6 Spaltlampenuntersuchung (Vorderabschnitt und Funduskopie)**

Die Untersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte erfolgte an der Spaltlampe Topcon SL-D7 (Topcon Deutschland GmbH, Willich, Deutschland). Zur indirekten Ophthalmoskopie wurde zusätzlich die SuperField Linse (Volk Optical, USA) verwendet, mit der man die Papillenexkavation und den restlichen Fundus untersucht. Die Papillenexkavation wird als cup-disc-ratio (CDR) angegeben, die sich aus dem Verhältnis der Papillenexkavation zum Papillendurchmesser ergibt. Bis zu einer CDR von 0,3 ist von einem unauffälligen Sehnerv auszugehen, bis 0,5 ist als Normalbereich anzusehen. Bei einer Glaukomerkrankung vergrößert sich

mit dem Verlust von Sehnervenfasern die Vertiefung, so dass die CDR größer wird. Ein funktioneller Schaden, der sich als Gesichtsfeldausfall bemerkbar macht, wird von den Erkrankten frühestens bemerkt, wenn 40-50% der Sehnervenfasern zerstört sind. Der schlechtestmögliche Wert der CDR 1,0 bedeutet, dass der Sehnervenkopf komplett excaviert ist. Die CDR ist ein grobes und subjektives Maß, es gibt genauere Untersuchungsmethoden, die aber in dieser Studie nicht untersucht werden sollen. Für die klinische Bewertung des Sehnervenschadens ist sie ausreichend. Zusätzlich wurde mit der Spaltgrößeneinstellung an der SuperFiled-Linse die Bestimmung der Papillengröße vorgenommen und nach den Empfehlungen der European Glaucoma Society in normal große Papille, Mikro- und Makropapille eingeteilt (1).

#### **2.4.7 Diagnoseerstellung**

Die genaue Diagnose wird nach Zusammenschau aller Befunde durch den betreuenden Facharzt (in der Regel Prof. Erb) gestellt. Ob es sich um einen gesunden Probanden handelt oder ein Glaukom vorliegt und wenn ja, welche Untergruppe, wird standardmäßig auf dem Befunderhebungsblatt, das jeder Akte beiliegt, notiert.

Es gibt folgende Glaukomuntergruppen, die bei der Diagnostik von Bedeutung sind: Primär chronisches Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom, okuläre Hypertension, PEX-Glaukom, Pigmentdispersionsglaukom, juveniles Glaukom, Steroidglaukom, Engwinkelglaukom, Sekundärglaukom und die okuläre Perfusionsstörung.

#### **2.5 Datenverarbeitung und Statistik**

Die Übertragung der aus den Patientenakten erhobenen Daten erfolgte in eine Tabelle des Tabellenkalkulationsprogramms Excel® 2007 (Firma Microsoft, Redmond, USA), die als Ausgabe der Sicherung der Corvis-Rohmessdaten vorlag. Die so erhaltene Tabelle wurde in Zusammenarbeit mit dem Statistiker Eric Rost von leetstatistics, Lange Straße 6, 31036 Eime, in SPSS Statistics Version 25 (IBM, Armonk, New York, USA) überführt und statistisch ausgewertet.

Ursprünglich auswertbar waren 847 Datensätze. Pro Proband wurde ein Auge für die Auswertung randomisiert, von 5 Probanden lag nur ein Datensatz (von einem Auge) vor. Für die Analyse wurden nur die drei Untergruppen herangezogen, die eine auswertbar hohe Anzahl an Datensätzen aufzeigten (= primär chronisches Offenwinkelglaukom, PCOWG; Normaldruckglaukom, NDG; Gesunde).

Nun wurde mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (= einfaktorielle ANOVA) das Alter direkt nach allen drei Gruppen angepasst, indem Schritt für Schritt das Alter der Gesunden herauf gesetzt wurde bis die ANOVA keine signifikanten Unterschiede für das Alter mehr angezeigt hat. Mittels eines Bonferroni-korrigierten post-hoc Tests wurde die Gleichheit des Alters in den untersuchten Gruppen überprüft.

Da die Kontrollgruppe mit den Gesunden signifikant jüngeren Alters im Vergleich zu den Glaukomekranken war, konnten nur die Datensätze von Gesunden ab 44 Jahren in die Berechnung einbezogen werden, um Unterschiede der biomechanischen Hornhautparameter aufgrund des Alters auszuschließen.

Die verbliebenen Datensätze wurden mittels einer linearen multiplen Regressionsanalyse mittels Einschlussverfahren ausgewertet. Um die Variablen zu untersuchen, die tatsächlich einen direkten Einfluss haben, wurde noch eine schrittweise lineare multiple Regressionsanalyse angeschlossen.

Im Anschluss wurden ROC-Kurven für alle Variablen und für die bessere Übersichtlichkeit für die Corvis-Parameter für das PCOWG und das NDG berechnet.

Die Analyse wurde mit der abhängigen Variable MD (=mittlerer Defekt, Gesichtsfeldparameter) für die Corvis-Parameter, das Geschlecht und die ophthalmologischen Parameter Refraktion (= Brechkraft des Auges als sphärisches Äquivalent), IOD (= Augeninnendruck), Pachymetrie (= Hornhautdicke), PSD (= Musterstandardabweichung, Gesichtsfeldparameter) und CDR (= cup-disc-ratio der Papille) durchgeführt.

Es wurden außerdem drei Allgemeinerkrankungen definiert, für die der Einfluss getestet werden sollte. Hierbei wurden miterfasste Erkrankungen gewählt, die in früheren Studien einen Einfluss auf Hornhautparameter zeigten (=Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Hyperlipidämie) [100, 101, 102].

Für die bei den Regressionsanalysen zusammenhängende Variable (A1Length) wurde eine Korrelation nach Pearson berechnet, um herauszufinden, ob ein linearer Zusammenhang zwischen der Variable und der Tiefe des Gesichtsfeldschadens (MD bzw. PSD) besteht.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Einfaktorielle Varianzanalyse zur Altersanpassung

*Tabelle 3: Altersanpassung der Untergruppen*

ANOVA

Alter					
	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Zwischen den Gruppen	647,515	2	323,758	2,068	,129
Innerhalb der Gruppen	34280,778	219	156,533		
Total	34928,293	221			

Es gibt nach der Altersanpassung (= Gesunde ab 44 Jahren) keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Alters zwischen den drei Untergruppen ( $F(2, 221) = 2.068, p = .129$ ).

### 3.2 Post-Hoc-Test

**Tabelle 4: Bonferroni-korrigierter Post-Hoc-Test zur Testung der Altersanpassung**

<i>Abhängige Variable:</i>		<i>Alter</i>	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sig.	95% Konfidenzintervall	
<i>Bonferroni</i>						Untergrenze	Obergrenze
<b>(I) Glaukomform</b>							
PCOWG	NDG		-2,2865	2,0504	,798	-7,233	2,660
	Gesund		2,3974	2,0283	,715	-2,496	7,291
NDG	PCOWG		2,2865	2,0504	,798	-2,660	7,233
	Gesund		4,6839	2,3039	,130	-,874	10,242
Gesund	PCOWG		-2,3974	2,0283	,715	-7,291	2,496
	NDG		-4,6839	2,3039	,130	-10,242	,874

Der Bonferroni-korrigierte post-hoc Test zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Alters zwischen den drei untersuchten Gruppen (= PCOWG, NDG, Gesunde). Es kann somit von einer Gleichheit des Alters in den untersuchten Gruppen ausgegangen werden.

### 3.3 Aufteilung der Untergruppen

**Tabelle 5: Anzahl der Datensätze für die einzelnen Untergruppen**

<i>Glaukomform</i>		Anzahl	Prozent
Gültig	PCOWG	104	46,8
	NDG	58	26,1
	Gesund	60	27,0
	Total	222	100,0

Für die Auswertung blieben nun folgende Datensätze übrig: n=104 mit einem PCOWG, n=58 mit einem NDG und n=60 Gesunde (n=222 Datensätze).

### 3.4 Verteilung der untersuchten Allgemeinerkrankungen

**Tabelle 6: Anzahl der Datensätze mit den untersuchten Allgemeinerkrankungen**

<i>Diabetes mellitus</i>		Anzahl	Prozent
Gültig	,00	202	91,0
	1,00	20	9,0
	Total	222	100,0

<i>Schilddrüsenerkrankung</i>		Anzahl	Prozent
Gültig	,00	204	91,9
	1,00	18	8,1
	Total	222	100,0

<i>Hyperlipidämie</i>		Anzahl	Prozent
Gültig	,00	206	92,8
	1,00	16	7,2
	Total	222	100,0

Für das Gesamtkollektiv (n=222) ergibt sich folgende Anzahl der bestehenden Allgemeinerkrankungen: n=20 (9%) mit einem Diabetes mellitus, n=18 (8,1%) mit einer Schilddrüsenerkrankung und n=16 (7,2%) mit einer Hyperlipidämie.

### 3.5 Lineare multiple Regression mittels Einschlussverfahren

**Tabelle 7: Berechnung des multiplen Determinationskoeffizienten  $R^2$**

*Modellzusammenfassung*

		R	R- Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standard- fehler des Schätzers
Glaukomform					
PCOWG	1	,820 <sup>1</sup>	,672	,601	3,0914
NDG	1	,881 <sup>2</sup>	,776	,669	2,1220
Gesund	1	,850 <sup>3</sup>	,722	,607	1,6638

1. + 2. Einflussvariablen : (Konstante), A1 Time, A1 Length, A1 Velocity, A1 DeformationAmp, A2 Time, A2 Length, A2 Velocity, A2 DeformationAmp, Radius, HC Time, Pachy, RefrasÄ, CDR, GF PSD, Geschlecht, Hyperlipidämie, Schilddrüsenerkrankung, Diabetes mellitus  
3. Einflussvariablen : wie 1. +2. exklusive Hyperlipidämie

Zuerst wurde  $R^2$  (=multipler Determinationskoeffizient) ermittelt, um zu bestimmen, wieviel Varianz innerhalb der abhängigen Variable durch die unabhängigen Variablen aufgeklärt werden können.

Nach der Interpretation von  $R^2$  nach Cohen (1988) besteht für diese Analyse eine starke Varianzaufklärung für alle drei Untergruppen ( $R^2 > ,26$ ) und es können in den Modellen zwischen 67,2% und 77,6% der Varianz aufgeklärt werden.

Das korrigierte  $R^2$  ist für diese Analyse auch sehr hoch, so dass das Modell eine hohe Effizienz hat. Dies bedeutet, dass die eingebrachten unabhängigen Variablen zum größten Teil einen signifikanten direkten Effekt auf die abhängigen Variablen haben.

Dies gilt nicht für die Hyperlipidämie in der Untergruppe der Gesunden, hier konnte kein signifikanter direkter Effekt auf die abhängige Variable bestimmt werden.

**Tabelle 8: Berechnung des Signifikanzniveaus des Modells**

*ANOVA<sup>1</sup>*

Glaukomform			Quadrat- summe	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
PCOWG	1	Regression	1622,929	18	90,163	9,435	,000 <sup>2</sup>
		Nicht standardisierte Residuen	793,206	83	9,557		
		Gesamt	2416,135	101			
NDG	1	Regression	591,583	18	32,866	7,299	,000 <sup>3</sup>
		Nicht standardisierte Residuen	171,117	38	4,503		
		Gesamt	762,700	56			
Gesund	1	Regression	295,073	17	17,357	6,270	,000 <sup>4</sup>
		Nicht standardisierte Residuen	113,503	41	2,768		
		Gesamt	408,576	58			

1. *Abhängige Variable:* GF MD

2. + 3. *Einflussvariablen :* (Konstante), A1 Time, A1 Length, A1 Velocity, A1 DeformationAmp, A2 Time, A2 Length, A2 Velocity, A2 DeformationAmp, Radius, HC Time, Pachy, RefrasÄ, CDR, GF PSD, Geschlecht, Hyperlipidämie, Schilddrüsenerkrankung, Diabetes mellitus

4. *Einflussvariablen :* wie 2. +3. exklusive Hyperlipidämie

Mit dieser Berechnung wird die Signifikanz des Modells analysiert. Das Signifikanzniveau ist bei 5% festgelegt, man nimmt einen signifikanten Unterschied an, wenn  $p \leq 0.05$  ist. In diesem Fall sagen die Variablen signifikant die untersuchten Variablen voraus, da  $p < .001$  ist.

Hierfür erfolgte eine Varianzanalyse (ANOVA) bei der die Abhängigkeit einer quantitativen Variablen von einer oder mehreren qualitativen Variablen untersucht wird. Aufgrund der Merkmalsausprägungen der qualitativen Variablen lassen sich die Variablen in Gruppen einteilen. Mit Hilfe der Varianzanalyse kann

dann geprüft werden, ob zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede bestehen [109].

**Tabelle 9: Kollinearitätsdiagnose und Interpretation der Integrationskoeffizienten für die einzelnen Untergruppen**

Koeffizienten <sup>1</sup>		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten			Kollinearitätsstatistik	
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta	t	Sig.	Toleranz	VIF
<i>Glaukomform</i>								
PCOWG	1 (Konstante)	,655	21,150		,031	,975		
	A1Length (mm)	-14,574	5,625	-,193	-2,591	,011	,735	1,361
	A1Velocity (ms)	14,444	23,063	,074	,626	,533	,289	3,459
	A2Time (ms)	1,118	1,084	,121	1,031	,305	,294	3,404
	A2Length (mm)	1,375	1,510	,063	,910	,365	,840	1,190
	A2Velocity (ms)	5,165	7,120	,085	,725	,470	,297	3,364
	HCTime (ms)	-,214	,798	-,025	-,268	,790	,462	2,163
	Radius (mm)	-,276	,371	-,062	-,744	,459	,576	1,736
	A1DeformationAmp (mm)	35,893	51,111	,078	,702	,484	,326	3,064
	A2DeformationAmp (mm)	-1,459	6,637	-,020	-,220	,827	,469	2,134
	Geschlecht	,714	,692	,073	1,032	,305	,804	1,244
	Diabetes	-,380	1,048	-,026	-,362	,718	,787	1,270
	Schilddrüsenerkrankung	-1,832	1,187	-,112	-1,544	,126	,772	1,296
	Hyperlipidämie	-,774	1,111	-,047	-,697	,488	,880	1,136
	Pachy (µm)	-,003	,006	-,035	-,444	,658	,651	1,537
	GF PSD	,101	,010	,725	10,111	,000	,790	1,266
	RefrasÄ	-,091	,146	-,050	-,627	,533	,638	1,566
	CDR	2,212	1,907	,087	1,160	,249	,715	1,399

Koeffizienten <sup>1</sup>		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		Kollinearitätsstatistik			
<i>Glaukomform</i>		Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Beta	t	Sig.	Toleranz	VIF	
NDG	1	(Konstante)	21,785	24,563		,887	,381		
		A1Length (mm)	-17,658	4,684	-,344	-3,770	,001	,696	1,437
		A1Velocity (ms)	-41,029	31,013	-,145	-1,323	,194	,485	2,063
		A2Time (ms)	,925	1,132	,111	,817	,419	,313	3,200
		A2Length (mm)	-1,260	1,180	-,108	-1,068	,292	,568	1,761
		A2Velocity (ms)	5,852	9,097	,093	,643	,524	,276	3,629
		HCTime (ms)	-,287	,887	-,039	-,324	,748	,409	2,446
		Radius (mm)	,640	,572	,174	1,118	,270	,239	4,183
		A1DeformationAmp (mm)	48,695	44,325	,128	1,099	,279	,429	2,329
		A2DeformationAmp (mm)	8,670	5,993	,156	1,447	,156	,498	2,008
		Geschlecht	,685	,696	,087	,984	,331	,740	1,352
		Diabetes	1,339	1,459	,082	,918	,364	,730	1,370
		Schilddrüsenerkrankung	-,689	1,073	-,062	-,642	,525	,625	1,601
		Hyperlipidämie	1,641	1,155	,138	1,421	,163	,617	1,621
		Pachy (µm)	-,026	,014	-,242	-1,896	,065	,355	2,820
		GF PSD	,084	,011	,612	7,478	,000	,866	1,155
		RefrasÄ	-,217	,112	-,215	-1,945	,059	,472	2,119
		CDR	5,012	2,753	,168	1,821	,076	,678	1,474

Koeffizienten <sup>1</sup>		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten			Kollinearitätsstatistik	
<i>Glaukomform</i>		Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Beta	t	Sig.	Toleranz	VIF
Gesund	1	(Konstante)	-5,944	27,440		-,217	,830	
		A1Length (mm)	,656	2,724	,022	,241	,811	1,193
		A1Velocity (ms)	1,154	23,178	,007	,050	,961	2,939
		A2Time (ms)	,512	1,328	,066	,385	,702	4,217
		A2Length (mm)	-1,108	1,145	-,102	-,967	,339	1,599
		A2Velocity (ms)	-3,816	5,787	-,105	-,659	,513	3,638
		HCTime (ms)	-,626	,503	-,126	-1,244	,220	1,477
		Radius (mm)	-,017	,320	-,007	-,053	,958	2,513
		A1DeformationAmp (mm)	21,149	31,689	,070	,667	,508	1,601
		A2DeformationAmp (mm)	4,041	4,283	,108	,944	,351	1,884
		Geschlecht	-,752	,504	-,142	-1,493	,143	1,298
		Diabetes	,778	1,369	,054	,568	,573	1,274
		Schilddrüsenerkrankung	-,756	1,804	-,037	-,419	,677	1,126
		Pachy (µm)	,001	,004	,021	,211	,834	1,486
		GF PSD	,163	,018	,827	9,040	,000	1,202
		RefräsÄ	-,002	,099	-,002	-,017	,986	2,012
		CDR	-,288	1,045	-,025	-,276	,784	1,165

1. Abhängige Variable: GF MD

Die vorgezeigten Tabellen geben die Kollinearitätsdiagnose und die Interpretation der Regressionskoeffizienten für die einzelnen Untergruppen aus. Vorab wird die Multikollinearität geprüft. Diese bedeutet, dass Variablen untereinander einen zu starken Zusammenhang haben und damit keine Differenzierung mehr möglich wäre, welche Variable den Einfluss ausmacht. Ein VIF (variance inflation factor)-Wert über 10 ist ein starkes Indiz für Multikollinearität. Es wird angestrebt, dass der VIF-Wert unter 5 liegen soll [105]. In der vorliegenden Analyse für das komplette Modell zeigten die A1Time und der IOD einen zu hohen VIF-Wert (d.h. sie korrelieren mit den anderen unabhängigen Variablen sehr stark) und mussten aus diesem Grund entfernt werden. Würden beide ins Modell gebracht, stiege der VIF-Wert dieser Variablen auf einen zwei- bis dreistelligen Wert an (PCOWG: A1Time, VIF=143,006, IOD, VIF=128,886; NDG: A1Time, VIF=113,511, IOD, VIF=109,421; Gesunde: A1Time, VIF=78,143, IOD, VIF=96,587). Übereinstimmend wurde in früheren Studien herausgefunden, dass der IOD den stärksten Einfluss auf das Deformationsverhalten der Hornhaut hat. Je höher der IOD ist, desto geringer ist die Hornhaut-Deformation [71-76]. Da in der vorliegenden Arbeit der Einfluss der cornealen Biomechanik auf die Tiefe des Glaukomschadens ermittelt werden sollte, wurde dieses statistische Modell auch ohne das Einbeziehen des IOD verwendet und ausgewertet, um eine Aussage treffen zu können. Da beim Corvis ST aus der A1Time der IOD berechnet wird, gilt das Vorhergesagte auch für diese Variable. [23, 108] Mittels der standardisierten Koeffizienten (Betagewichte) können die Werte direkt miteinander verglichen werden. Durch die Standardisierung fallen die Einheiten der Maße aller Variablen weg und die standardisierten Koeffizienten liegen zwischen 0 und 1, so dass die Variablen einfacher und besser miteinander verglichen werden können. Die Betawerte zeigen dabei die relative Bedeutung des Einflusses der einzelnen unabhängigen Variablen an. Auch hier ist die Signifikanz entscheidend, um einen linearen Zusammenhang darzustellen. Es gilt wiederum  $p \leq 0.05$  als signifikant eingestuft.

Aus der Analyse ergeben sich signifikante Zusammenhänge. Für die Appl-1Length (mm) beim PCOWG (Beta=-.193, p=.011) ein schwacher Zusammenhang und beim NDG (Beta=-.344, p=.001) ein mittelstarker Zusammenhang. Bei den Gesunden ergibt sich nur für die PSD (Beta=.827, p=.000) ein starker signifikanter Zusammenhang. Die PSD hat einen starken positiven Einfluss (je höher PSD, desto höher die MD) in allen drei Untergruppen (PCOWG: Beta=.725, p=.000, NDG: Beta=.612, p=.000), in der Untergruppe der Gesunden am stärksten, am schwächsten beim NDG. Das bedeutet anhand der nicht standardisierten Koeffizienten, die die absolute Veränderung der abhängigen Variable anzeigen, wenn die unabhängige Variable um eine Einheit zunimmt, für das PCOWG: eine zusätzliche Einheit (mm) der A1Length vermindert den MD-Wert um B=14,574dB, wenn alle anderen unabhängigen Variablen konstant bleiben. Für den PSD-Wert bedeutet eine Erhöhung um 1dB einen Anstieg des MD-Wertes um B=0,101dB. Für das NDG gilt: eine zusätzliche Einheit (mm) der A1Length vermindert den MD-Wert um B=17,658dB, wenn alle anderen unabhängigen Variablen konstant bleiben. Für den PSD-Wert bedeutet eine Erhöhung um 1dB einen Anstieg des MD-Wertes um B=0,084dB. Für die gesunde Kontrollgruppe bedeutet eine Erhöhung des PSD-Wertes um 1dB einen Anstieg des MD-Wertes um B=0,163dB. Somit zeigt sich für das PCOWG und das NDG: je größer Appl1-Length (mm) desto niedriger ist der MD-Wert (d.h. desto kleiner ist der bisherige Gesichtsfeldschaden durch die Glaukomerkrankung). Dieser Zusammenhang ist für das NDG am stärksten. Alle anderen Variablen, auch die drei untersuchten Allgemeinerkrankungen, haben keinen signifikanten Einfluss auf den MD-Wert bei PCOWG und NDG sowie bei Gesunden.

### **3.6 Schrittweise Regressionsanalyse**

Da es sich bei der vorliegenden Auswertung um eine explorative Analyse handelt, wurde eine schrittweise Regressionsanalyse angeschlossen.

Bei der schrittweisen Regressionsanalyse wurde das Regressionsmodell nacheinander immer um eine unabhängige Variable mehr erweitert, und zwar um die Variable, die das R<sup>2</sup> am meisten vergrößert und damit die Vorhersage am

meisten verbessert. Diese Schrittfolge wird solange wiederholt, bis keine weitere unabhängige Variable das adjustierte  $R^2$  des Modells signifikant verbessern kann. An diesem Punkt beendet die schrittweise Regression den Einschluss von Variablen und das finale Modell wird ausgegeben. In der schrittweisen Regression wird somit das effizienteste Modell zur Vorhersage der abhängigen Variablen geschaffen ohne dabei vorher aufgestellten Hypothesen zu folgen.

Es wird schrittweise eine unabhängige Variable in das Modell aufgenommen und verbleibt darin, wenn sie einen signifikanten Wert  $p \leq 0.05$  hat. Alle weiteren Variablen werden aufgenommen, wenn ihre semipartielle Korrelation mit der abhängigen Variable die höchste ist, dabei wird die Korrelation der bereits aufgenommenen Variablen konstant gehalten. Mit jeder neu aufgenommenen Variable wird automatisch ein neuer Signifikanzwert auch der bereits aufgenommenen Variable ermittelt und überprüft, ob diese weiterhin auf dem 95%-Signifikanzniveau eine Vorhersage der abhängigen Variable leisten. Sollte dies nicht der Fall sein, wird die Variable aus dem Modell ausgeschlossen.

Am Ende verbleiben nur die unabhängigen Variablen im Modell, die einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable haben.

**Tabelle10: Berechnung des multiplen Determinationskoeffizienten  $R^2$**

*Modellzusammenfassung*

Glaukomform	Schritte	R	R- Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
PCOWG	1	,769 <sup>1</sup>	,591	,587	3,1417
	2	,784 <sup>2</sup>	,615	,607	3,0664
NDG	1	,689 <sup>1</sup>	,474	,465	2,7005
	2	,779 <sup>2</sup>	,607	,592	2,3567
	3	,802 <sup>3</sup>	,643	,623	2,2662
	4	,819 <sup>4</sup>	,670	,645	2,1994
Gesund	1	,791 <sup>1</sup>	,625	,619	1,6388
	2	,813 <sup>5</sup>	,660	,648	1,5739
	3	,828 <sup>6</sup>	,685	,668	1,5285

1. Einflussvariable : GF PSD

2. Einflussvariablen : GF PSD, A1Length

3. Einflussvariablen: GF PSD, A1Length, RefrasÄ

4. Einflussvariablen: GF PSD, A1Length, RefrasÄ, A2DeformationAmp

5. Einflussvariablen: GF PSD, DefAmpMax

6. Einflussvariablen: GF PSD, DefAmpMax, Geschlecht

Für die einzelnen Untergruppen wurden unterschiedliche Modelle geschätzt. Für das PCOWG ist das Modell 2 mit den hinzugefügten unabhängigen Variablen PSD und A1Length das aussagekräftigste (Varianzaufklärung  $R^2=61.5\%$ ) mit einem höheren Einfluss im Vergleich zum Modell 1 (Variable PSD allein). Für das NDG zeigt sich Modell 4 am aussagekräftigsten mit PSD, A1Length, RefrasÄ und A2DeformationAmp (Varianzaufklärung  $R^2=67.0\%$ ). Auch hier ist die Zunahme der Varianzaufklärung beim Hinzufügen der A1Length am stärksten ( $\Delta R^2=.133$ ), die Verbesserung in den nächsten beiden Schritten fällt geringer aus ( $\Delta R^2=.037$  zu Schritt 3,  $\Delta R^2=.027$  zu Schritt 4). Für die Gesunden ist das Modell mit den unabhängigen Variablen PSD, DefAmp.Max und Geschlecht (Varianzaufklärung  $R^2=68.5\%$ ) am stärksten. Hier fallen allerdings die Unterschiede der Varianzaufklärung zwischen den einzelnen Modellen nur gering aus ( $\Delta R^2=.060$  von Modell 1 zu Modell 3).

**Tabelle 11: Berechnung des Signifikanzniveaus der einzelnen Modelle für die drei Untergruppen**

*ANOVA<sup>1</sup>*

Glaukomform		Quadrat- summe	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
PCOWG	1 Regression	1429,100	1	1429,100	144,787	,000 <sup>2</sup>
	Residual	987,035	100	9,870		
	Total	2416,135	101			
	2 Regression	1485,287	2	742,643	78,984	,000 <sup>3</sup>
	Residual	930,848	99	9,403		
	Total	2416,135	101			
NDG	1 Regression	361,612	1	361,612	49,587	,000 <sup>2</sup>
	Residual	401,088	55	7,293		
	Total	762,700	56			
	2 Regression	462,778	2	231,389	41,661	,000 <sup>3</sup>
	Residual	299,922	54	5,554		
	Total	762,700	56			
	3 Regression	490,520	3	163,507	31,839	,000 <sup>4</sup>
	Residual	272,180	53	5,135		
	Total	762,700	56			
	4 Regression	511,157	4	127,789	26,417	,000 <sup>5</sup>
	Residual	251,543	52	4,837		
	Total	762,700	56			

Glaukomform			Quadrat- summe	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Gesund	1	Regression	255,494	1	255,494	95,133	,000 <sup>2</sup>
		Residual	153,082	57	2,686		
		Total	408,576	58			
	2	Regression	269,858	2	134,929	54,471	,000 <sup>6</sup>
		Residual	138,718	56	2,477		
		Total	408,576	58			
	3	Regression	280,075	3	93,358	39,958	,000 <sup>7</sup>
		Residual	128,501	55	2,336		
		Total	408,576	58			

1. Abhängige Variable: GF MD

2. Einflussvariable: GF PSD

3. Einflussvariablen: GF PSD, A1Length

4. Einflussvariablen: GF PSD, A1Length, RefrasÄ

5. Einflussvariablen: GF PSD, A1Length, RefrasÄ, A2DeformationAmp

6. Einflussvariablen: GF PSD, DefAmpMax

7. Einflussvariablen: GF PSD, DefAmpMax, Geschlecht

In der Signifikanzanalyse wird bestätigt, dass alle einzelnen berechneten Modelle signifikant sind ( $p < .001$ ).

**Tabelle 12: Kollinearitätsdiagnose und Interpretation der Integrationskoeffizienten für die einzelnen Untergruppen**

*Koeffizienten<sup>1</sup>*

Glaukomform		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		Kollinearitätsstatistik		
		Regressions-Koeffizient B	Standardfehler	Beta	t	Sig.	Toleranz	VIF
PCOWG	1 (Konstante)	-,157	,374		-,420	,675		
	GF PSD	,108	,009	,769	12,033	,000	1,000	1,000
	2 (Konstante)	20,546	8,477		2,424	,017		
	GF PSD	,105	,009	,752	11,971	,000	,987	1,013
	A1Length	-11,617	4,752	-,153	-2,445	,016	,987	1,013
NDG	1 (Konstante)	-,145	,427		-,340	,735		
	GF PSD	,094	,013	,689	7,042	,000	1,000	1,000
	2 (Konstante)	33,857	7,976		4,245	,000		
	GF PSD	,085	,012	,619	7,119	,000	,964	1,037
	A1Length	-19,042	4,462	-,371	-4,268	,000	,964	1,037
	3 (Konstante)	32,033	7,709		4,155	,000		
	GF PSD	,086	,011	,627	7,496	,000	,963	1,039
	A1Length	-18,342	4,301	-,357	-4,265	,000	,960	1,042
	RefrasÄ	-,193	,083	-,191	-2,324	,024	,994	1,006
	4 (Konstante)	25,965	8,038		3,230	,002		
	GF PSD	,084	,011	,611	7,494	,000	,954	1,048
	A1Length	-17,130	4,215	-,334	-4,064	,000	,941	1,063
RefrasÄ	-,244	,084	-,242	-2,894	,006	,909	1,100	
A2DeformationAmp	9,698	4,695	,175	2,065	,044	,888	1,126	

Glaukomform		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	t	Sig.	Kollinearitätsstatistik	
		Regressions-KoeffizientB	Standard-fehler	Beta			Toleranz	VIF
Gesund	1 (Konstante)	-1,406	,238		-5,915	,000		
	GF PSD	,156	,016	,791	9,754	,000	1,000	1,000
	2 (Konstante)	-5,912	1,885		-3,136	,003		
	GF PSD	,157	,015	,796	10,214	,000	,999	1,001
	DefAmpMax	4,593	1,907	,188	2,408	,019	,999	1,001
	3 (Konstante)	-4,559	1,942		-2,348	,023		
	GF PSD	,161	,015	,813	10,685	,000	,987	1,013
	DefAmpMax	4,531	1,852	,185	2,446	,018	,999	1,001
	Geschlecht	-,844	,403	-,159	-2,091	,041	,987	1,013

1. Abhängige Variable: GF MD

In den oben gezeigten Tabellen werden die Regressionskoeffizienten für die einzelnen Modelle der drei Untergruppen ausgegeben. Allgemein wird als erstes die Variable mit dem höchsten Effekt hinzugefügt, danach die zweitstärkste Variable, bis das Modell nicht mehr weiter durch Aufnahme weiterer Prädiktoren verbessert werden kann.

Für das PCOWG zeigt sich: im ersten Schritt wird die PSD eingeschlossen, hier zeigt sich ein stark positiver Zusammenhang (Beta=.769, p=.000). Im zweiten Schritt wird A1Length eingeschlossen, womit sich der Zusammenhang der PSD etwas vermindert (Beta=.752, p=.000), A1Length hat hier einen schwachen negativen Zusammenhang (Beta=-.153, p=.016).

Für das NDG zeigt sich: im ersten Schritt wird auch hier die PSD eingeschlossen. In diesem Schritt besteht ebenfalls ein starker positiver Zusammenhang (Beta=.689, p=.000). Im zweiten Schritt wird auch hier A1Length eingeschlossen, womit sich wiederum der Zusammenhang der PSD etwas vermindert (Beta=.619, p=.000). A1Length hat einen mittelstarken negativen Zusammenhang (Beta=-.371, p=.000). Hier wird weiter im dritten Schritt die Refraktion (sphärisches Äquivalent) eingeschlossen, was zu einem steigenden Zusammenhang der PSD führt (Beta=.627, p=.000) und zu einem verminderten Zusammenhang der A1Length (Beta=-.357, p=.000). Die Refraktion hat einen schwachen negativen Zusammenhang (Beta=-.191, p=.024). Nur beim NDG geht noch eine vierte unabhängige Variable in die Analyse ein. Im vierten Schritt wird hier die A2DeformationAmp eingeschlossen, die jetzt wiederum den Zusammenhang der PSD vermindert (Beta=.611, p=.044). Auch der Zusammenhang der A1Length wird vermindert (Beta=-.334, p=.000), während der der Refraktion schwach steigt (Beta=-.242, p=.006). Die A2DeformationAmp hat einen schwach positiven Zusammenhang (Beta=.175, p=.044).

Für die Gesunden zeigt sich: im ersten Schritt wird auch hier die PSD eingeschlossen. In diesem Schritt besteht ebenfalls ein starker positiver

Zusammenhang ( $\text{Beta}=.791$ ,  $p=.000$ ). Im zweiten Schritt wird DefAmpMax eingeschlossen, womit sich der Zusammenhang der PSD gering verstärkt ( $\text{Beta}=.796$ ,  $p=.000$ ), DefAmpMax hat hier einen schwachen positiven Zusammenhang ( $\text{Beta}=.188$ ,  $p=.019$ ). Hier wird weiter im dritten Schritt das Geschlecht eingeschlossen, was zu einem steigenden Zusammenhang der PSD ( $\text{Beta}=.813$ ,  $p=.000$ ) und zu einem gering verminderten Zusammenhang der DefAmpMax ( $\text{Beta}=.185$ ,  $p=.018$ ) führt. Das Geschlecht hat einen schwachen negativen Zusammenhang ( $\text{Beta}=-.159$ ,  $p=.041$ ).

Zusammenfassend zeigt sich auch in der schrittweisen Regressionsanalyse, neben dem zweiten Gesichtsfeldparameter PSD, die A1Length beim PCOWG und NDG als einflussreichste Variable. Es kann gefolgert werden, dass beim PCOWG eine zusätzliche Einheit (mm) der A1Length den MD-Wert um  $B=11.617\text{dB}$  vermindert. Ein dB mehr bei der PSD erhöht den MD-Wert um  $B=0.105\text{dB}$  bis  $B=0.108\text{dB}$ .

Beim NDG vermindert eine zusätzliche Einheit (mm) der A1Length den MD-Wert um  $B=19.042\text{dB}$ , was für alle Modelle der drei Untergruppen der stärkste Effekt ist. Auch nach Hinzufügen zweier weiterer Variablen (RefrasÄ und A2DeformationAmp) bleibt der Effekt mit Verminderung des MD-Werts um  $B=17.130\text{dB}$  am stärksten. Für den PSD-Wert bedeutet eine Erhöhung um 1dB, einen Anstieg des MD-Wertes um  $B=0.084\text{dB}$  bis  $B=0.086\text{dB}$ . Die Refraktion zeigt im dritten und vierten Schritt einen geringen negativen Einfluss von  $B=-0.244\text{dB}$  bis  $B=-0.193\text{dB}$ . Im vierten Schritt zeigt sich für die A2DeformationAmp ein starker positiver Effekt. Eine zusätzliche Einheit (mm) der A2DeformationAmp erhöht den MD-Wert um  $B=9.698\text{dB}$ . Das heißt, je größer die A2DeformationAmp desto höher der MD-Wert (desto größer der bisherige Gesichtsfeldschaden).

Für die Gruppe der Gesunden ergeben sich nur schwache Einflüsse für die eingeschlossenen Variablen. Erhöht sich der PSD-Wert im 1dB, steigt der MD-Wert um  $B=0.156\text{dB}$  bis  $B=0.161\text{dB}$ . Die DefAmpMax erhöht mit einem Anstieg um eine Einheit (mm) den MD-Wert um  $B=4.593\text{dB}$ . Das verringert sich nur leicht auf  $4,531\text{dB}$ , wenn man das Geschlecht mit einbezieht. Hier zeigt ein Anstieg beim

Geschlecht um 1 (=männliche im Vergleich zu weiblichen Probanden) einen um  $B=0.844\text{dB}$  geringeren MD-Wert.

Eine niedrigere A1Length deutet insgesamt auf eine schwächere Verformbarkeit der Hornhaut, das heißt, die viskoelastischen Eigenschaften sind geringer. Folglich verschlechtert eine niedrigere A1Length eine glaukomatöse Optikusatrophie im Verlauf. Diese Aussage trifft am ehesten für das NDG zu, geringer für das PCOWG. Bei Gesunden zeigen sich nur schwache unspezifische Effekte der biomechanischen Hornhautparameter.

Die Ergebnisse werden zur besseren Veranschaulichung in folgender Tabelle dargestellt:

**Tabelle 13: Ergebniszusammenfassung der schrittweisen Regression**

**PCOWG**

<b>Parameter</b>	<b>Regressionskoeffizient B</b>	<b>Zusammenhang (mit MD-Wert)</b>
PSD (in dB)	0.769	stark positiv
A1Length (in mm)	-0.153	schwach negativ
ohne Zusammenhang	A1Velocity (ms), A2Time (ms), A2Length (mm), A2Velocity (ms), HCTime (ms), Radius (mm), A1DeformationAmp (mm), A2DeformationAmp (mm), DefAmpMax (mm), Geschlecht, Diabetes, Schilddrüsenerkrankung, Hyperlipidämie, Pachy ( $\mu\text{m}$ ), sÄ, CDR	
nicht im Modell mitberechnet	A1Time (ms), IOD (mmHg)	

**NDG**

<b>Parameter</b>	<b>Regressionskoeffizient B</b>	<b>Zusammenhang (mit MD-Wert)</b>
PSD (in dB)	0.689	stark positiv
A1Length (in mm)	-0.371	mittelstark negativ
sphärisches Äquivalent	-0.191	schwach negativ
A2DeformationAmp. (in mm)	0.175	schwach positiv
ohne Zusammenhang	A1Velocity (ms), A2Time (ms), A2Length (mm), A2Velocity (ms), HCTime (ms), Radius (mm), A1DeformationAmp (mm), DefAmpMax (mm), Geschlecht, Diabetes, Schilddrüsenerkrankung, Hyperlipidämie, Pachy ( $\mu\text{m}$ ), CDR	
nicht im Modell mitberechnet	A1Time (ms), IOD (mmHg)	

*Gesunde*

Parameter	Regressionskoeffizient B	Zusammenhang (mit MD-Wert)
PSD (in dB)	0.791	stark positiv
DefAmpMax (in mm)	0.188	schwach positiv
Geschlecht (1=weiblich, 2=männlich)	-0.159	schwach negativ
ohne Zusammenhang	A1Length (mm), A1Velocity (ms), A2Time (ms), A2Length (mm), A2Velocity (ms), HCTime (ms), Radius (mm), A1DeformationAmp (mm), A2DeformationAmp (mm), Diabetes, Schilddrüsenerkrankung, Hyperlipidämie, Pachy (µm), CDR	
nicht im Modell mitberechnet	A1Time (ms), IOD (mmHg)	

Die **Regressionsformeln** für das PCOWG und das NDG werden hier aufgezeigt:

Formel für das Offenwinkelglaukom:

$$\text{MD reg (in dB)} = 20,546 + 0,105 * \text{PSD} - 11,617 * \text{A1Length}$$

Formel für das Normaldruckglaukom:

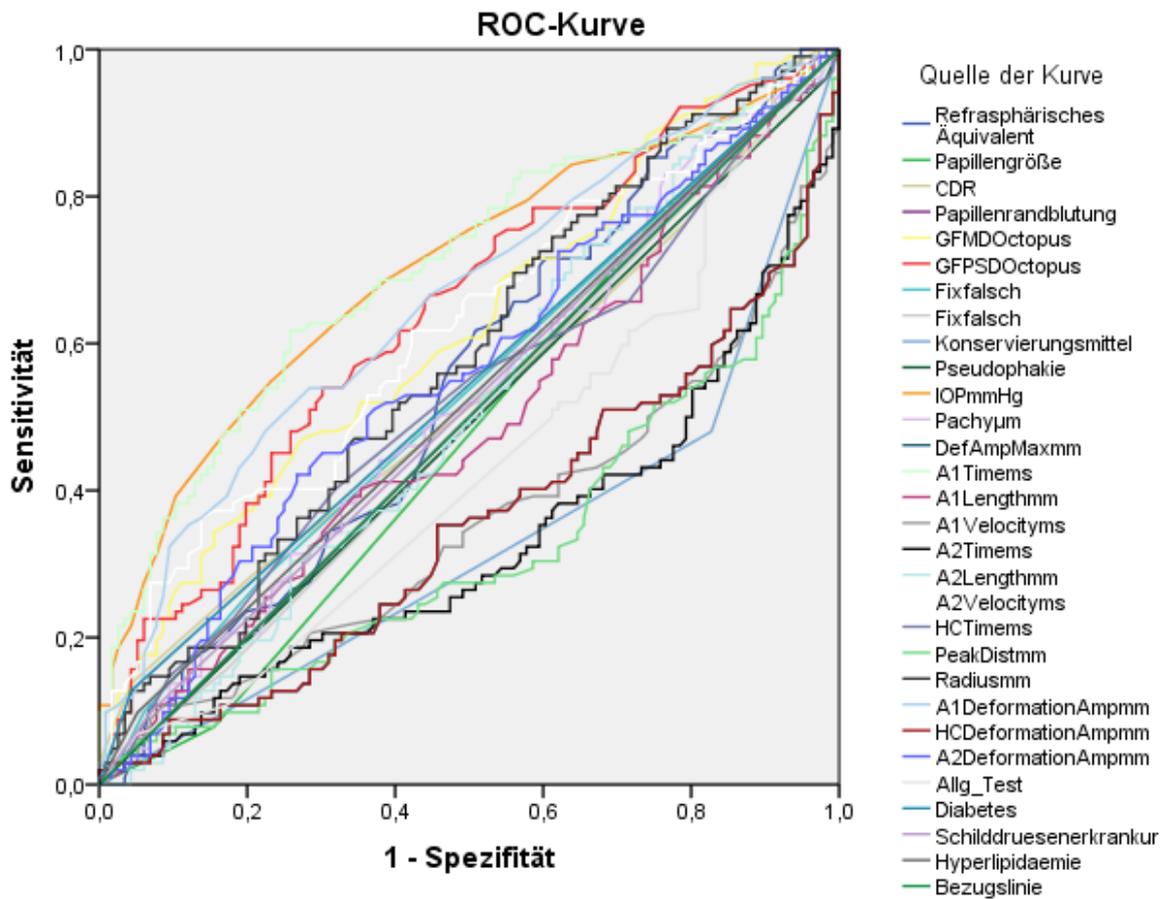
$$\text{MD reg (in dB)} = 25,965 + 0,084 * \text{PSD} - 17,130 * \text{A1Length} - 0,244 * \text{sphärisches Äquivalent} + 9,698 * \text{A2DeformationAmp}$$

Nach weiteren diesbezüglichen Untersuchungen können diese in der klinischen Arbeit als Vorhersageformeln für den perspektivischen MD-Wert einer Person genutzt werden, um prädiktiv die Tiefe des Glaukomschadens zu ermitteln und ggfs. mittels Therapieoptimierung und -eskalation tiefere Folgeschäden der glaukomatösen Optikusatrophie zu minimieren.

### **3.7 ROC-Kurven für das PCOWG und das NDG**

Die ROC-Kurve (= Receiver operating characteristic-Kurve, Operationscharakteristik eines Beobachters oder Grenzwertoptimierungskurve) ist eine Methode zur Bewertung und Optimierung von Analysestrategien. Sie stellt visuell die Abhängigkeit der Effizienz mit der Fehlerrate für verschiedene Parameterwerte dar [110]. In der vorliegenden Arbeit wurden jeweils zwei ROC-Kurven zum Primären Offenwinkelglaukom und zum Normaldruckglaukom berechnet. Eine jeweils mit allen untersuchten Parametern und die zweite zur besseren Übersichtlichkeit nur mit den vom Corvis gemessenen biomechanischen Hornhautparametern.

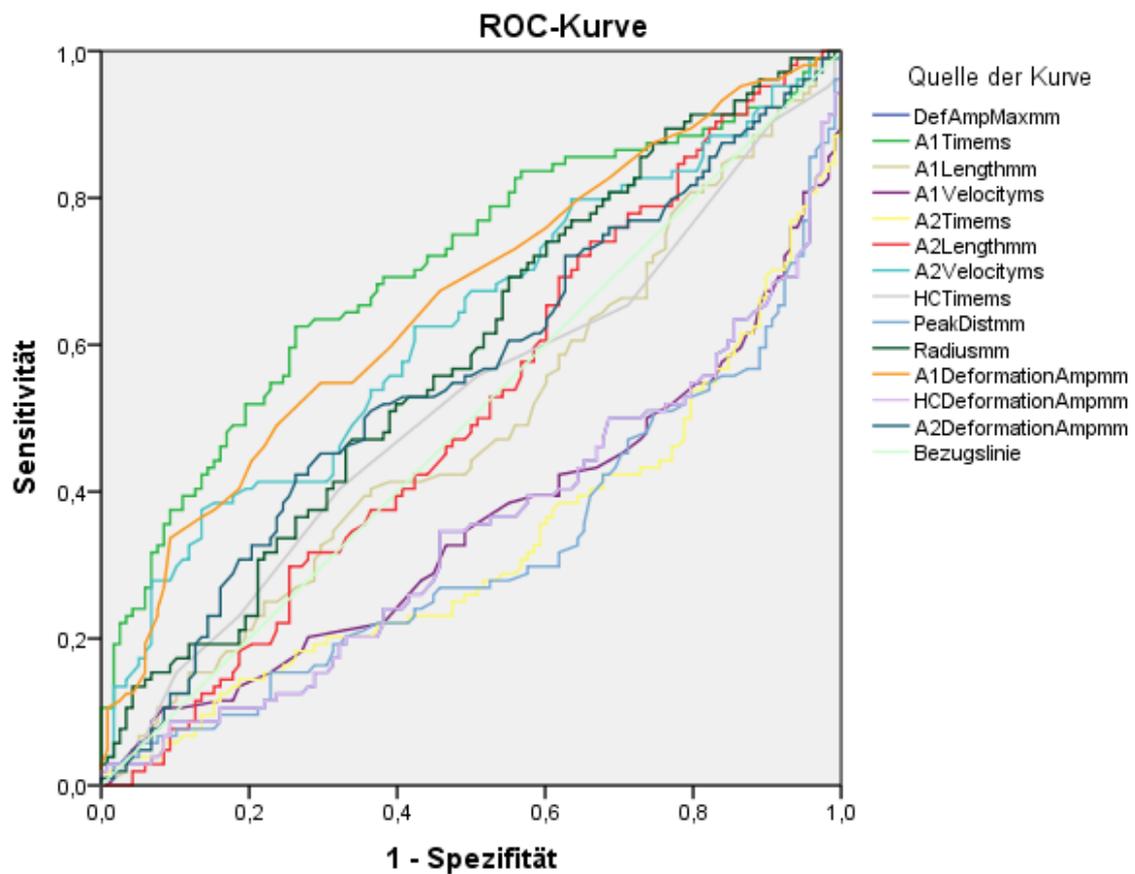
**Grafik1: ROC-Kurve. PCOWG. alle untersuchten Parameter**



**Tabelle 14: Fläche unter der Kurve, PCOWG, alle Parameter**

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Variable(n) für Testergebnis	Fläche
IOP (mmHg)	,700	Schilddruesenerkrankung	,515
A1Time (ms)	,700	A2Length (mm)	,513
A1DeformationAmp (mm)	,658	Papillenrandblutung	,500
PSD (dB)	,640	Fix falsch negativ	,494
MD (dB)	,618	A1Length (mm)	,492
A2Velocity (ms)	,616	Pseudophakie	,489
Radius (mm)	,577	Papillengröße	,477
A2DeformationAmp (mm)	,560	Allg_Test	,432
sphärischesÄquivalent	,542	A1Velocity (ms)	,354
Diabetes	,542	DefAmpMax (mm)	,353
Fix falsch positiv	,531	HCDeformationAmp (mm)	,353
CDR	,527	A2Time (ms)	,327
Hyperlipidämie	,523	Konservierungsmittel	,326
Pachy (µm)	,523	PeakDist (mm)	,324
HCTime (ms)	,521		

**Grafik 2: ROC-Kurve, PCOWG, Corvis- Parameter**



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

**Tabelle 15: Fläche unter der Kurve, PCOWG, Corvisparameter**

Variable(n) für Testergebnis	Fläche
A1Time (ms)	,703
A1DeformationAmp (mm)	,659
A2Velocity (ms)	,623
Radius (mm)	,584
A2DeformationAmp (mm)	,560
HCTime (ms)	,517
A2Length (mm)	,513
A1Length (mm)	,489
A1Velocity (ms)	,353
DefAmpMax (mm)	,345
HCDeformationAmp (mm)	,345
A2Time (ms)	,325
PeakDist (mm)	,320

Zur Auswertung der ROC-Kurven lässt sich allgemein feststellen, dass je größer die Fläche unter der Kurve ist, desto besser ist die Vorhersage, die mit dem Parameter getroffen werden kann. Die Fläche unter der ROC-Kurve (= ROC AUC) ist also ein Maß für die Qualität des Klassifikators. Diese Fläche kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert die bessere Güte anzeigt. Liegt der Wert bei  $\leq 0,5$  zeigt der Parameter keine Unterscheidungsfähigkeit.

In der Berechnung mit allen Variablen für das Primäre Offenwinkelglaukom zeigen sich folgende mit einer ROC AUC  $> 0,550$ : IOD (ROC AUC = 0,700), A1Time (ROC AUC = 0,700), A1DeformationAmp (ROC AUC = 0,658), PSD (ROC AUC = 0,640), MD (ROC AUC = 0,618), A2Velocity (ROC AUC = 0,616), Radius (ROC AUC = 0,577) und A2DeformationAmp (ROC AUC = 0,560).

In der Berechnung mit den Corvis-Parametern für das Primäre Offenwinkelglaukom zeigen sich folgende mit einer ROC AUC  $> 0,550$ : A1Time (ROC AUC = 0,703), A1DefromationAmp (ROC AUC = 0,659), A2Velocity (ROC AUC = 0,623), Radius (ROC AUD = 0,584) und A2DeformationAmp (ROC AUC = 0,560).

A1Length (in mm) als Parameter, der in der Regressionsanalyse, in der der multivariate Zusammenhang zwischen den Variablen überprüft wird und sich die Variablen gegenseitig beeinflussen, einen Zusammenhang zum MD-Wert zeigte, zeigt in der Berechnung der ROC-Kurven, bei der es eine andere Berechnungsgrundlage gibt, keine gute Vorhersagbarkeit für das PCOWG.

Grafik 3: ROC-Kurve, NDG, alle untersuchten Parameter

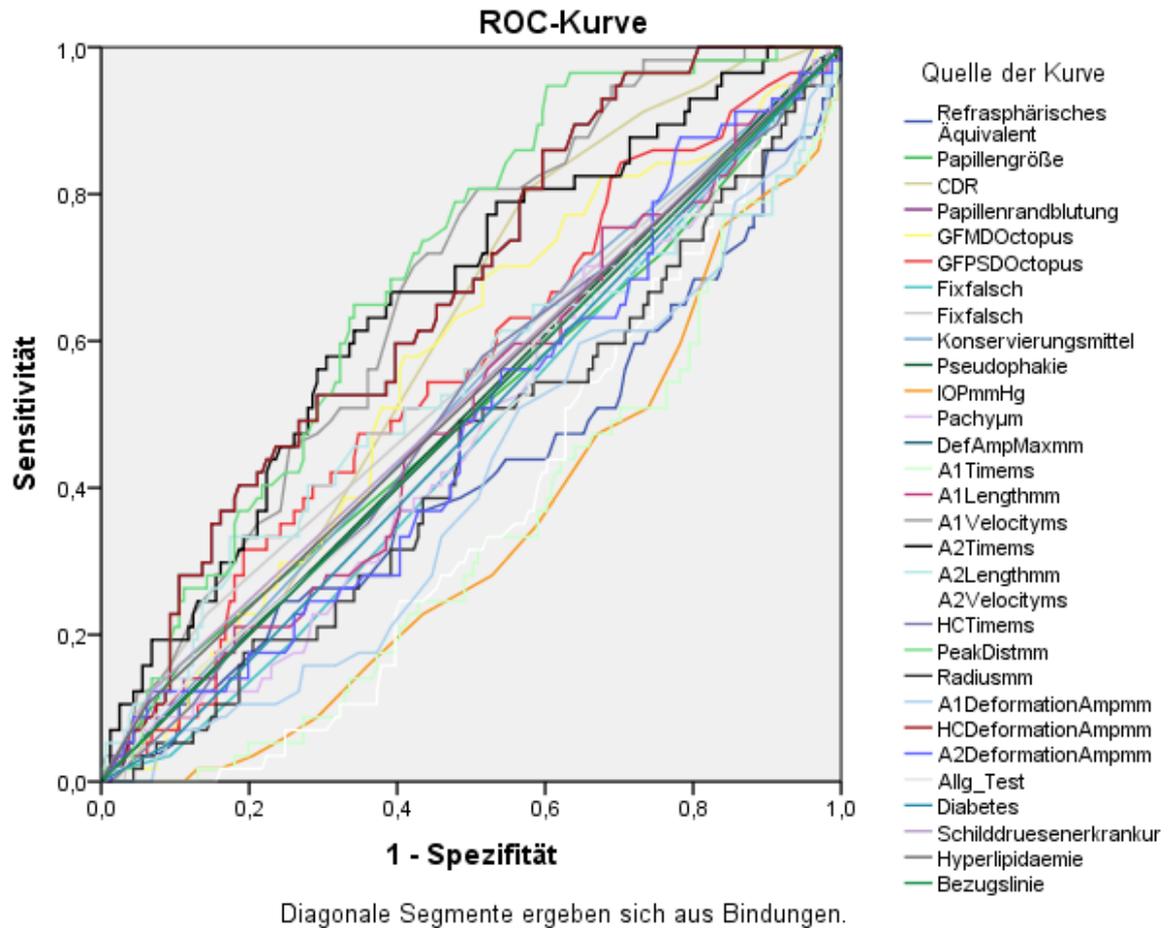
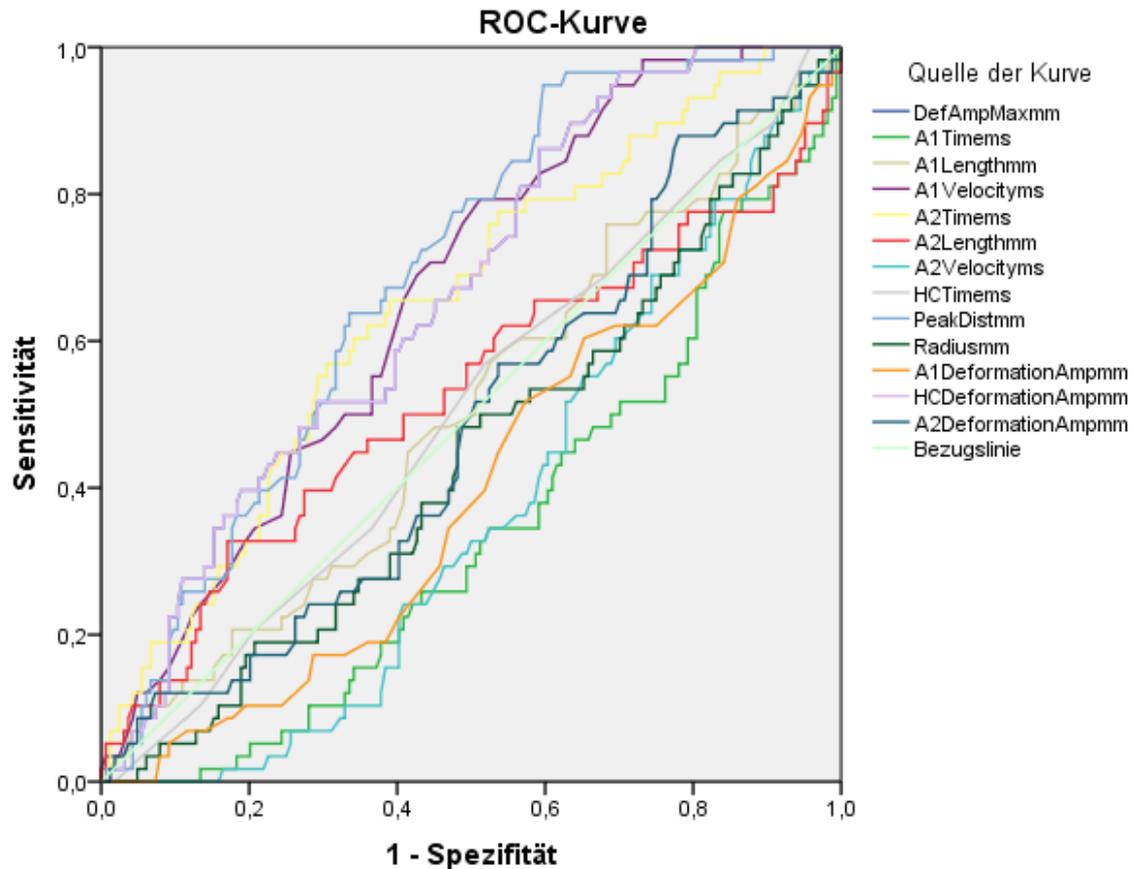


Tabelle 16: Fläche unter der Kurve, NDG, alle Parameter

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Variable(n) für Testergebnis	Fläche
PeakDist (mm)	,690	Papillengröße	,503
A1Velocity (ms)	,668	A1Length (mm)	,502
DefAmpMax (mm)	,662	Papillenrandblutung	,500
HCDeformationAmp (mm)	,662	Allg_Test	,495
A2Time (ms)	,655	A2DeformationAmp (mm)	,483
CDR	,597	Diabetes	,480
MD (dB)	,564	Pachy ( $\mu$ m)	,475
PSD (dB)	,560	Fix falsch positiv	,462
Fix falsch negativ	,543	Radius (mm)	,443
A2Length (mm)	,528	sphärisches Äquivalent	,419
Schilddruesenerkrankung	,527	A1DeformationAmp (mm)	,402
Konservierungsmittel	,525	A2Velocity (ms)	,370
Hyperlipidämie	,522	A1Time (ms)	,336
HCTime (ms)	,511	IOP (mmHg)	,335
Pseudophakie	,507		

**Grafik 4: ROC-Kurve, NDG, Corvis- Parameter**



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

**Tabelle 17: Fläche unter der Kurve, NDG, Corvisparameter**

Variable(n) für Testergebnis	Fläche
PeakDist (mm)	,689
A1Velocity (ms)	,663
DefAmpMax (mm)	,663
HCDeformationAmp (mm)	,663
A2Time (ms)	,649
A2Length (mm)	,528
HCTime (ms)	,504
A1Length (mm)	,504
A2DeformationAmp (mm)	,484
Radius (mm)	,441
A1DeformationAmp (mm)	,402
A2Velocity (ms)	,371
A1Time (ms)	,342

In der Berechnung mit allen Variablen für das Normaldruckglaukom zeigen sich folgende mit einer ROC AUC > 0,550: PeakDist (ROC AUC = 0,690), A1Velocity (ROC AUC = 0,668), HCDeformationAmp (ROC AUC = 0,662), DefAmpfMax (ROC AUC = 0,662), A2Time (ROC AUC = 0,655), CDR (ROC AUC = 0,597), MD (ROC AUC = 0,564) und PSD (ROC AUC = 0,560).

In der Berechnung mit den Corvis-Parametern für das Normaldruckglaukom zeigen sich folgende mit einer ROC AUC > 0,550: PeakDist (ROC AUC = 0,689), DefAmpfMax (ROC AUC = 0,663), A1Velocity (ROC AUC = 0,663), HCDeformationAmp (ROC AUC = 0,663) und A2Time (ROC AUC = 0,649).

A1Length (in mm) als Parameter, der in der Regressionsanalyse, in der der multivariate Zusammenhang zwischen den Variablen überprüft wird und sich die Variablen gegenseitig beeinflussen, einen Zusammenhang zum MD-Wert zeigte, zeigt in der Berechnung der ROC-Kurven keine gute Vorhersagbarkeit für das NDG.

### **3.8 Korrelation nach Pearson**

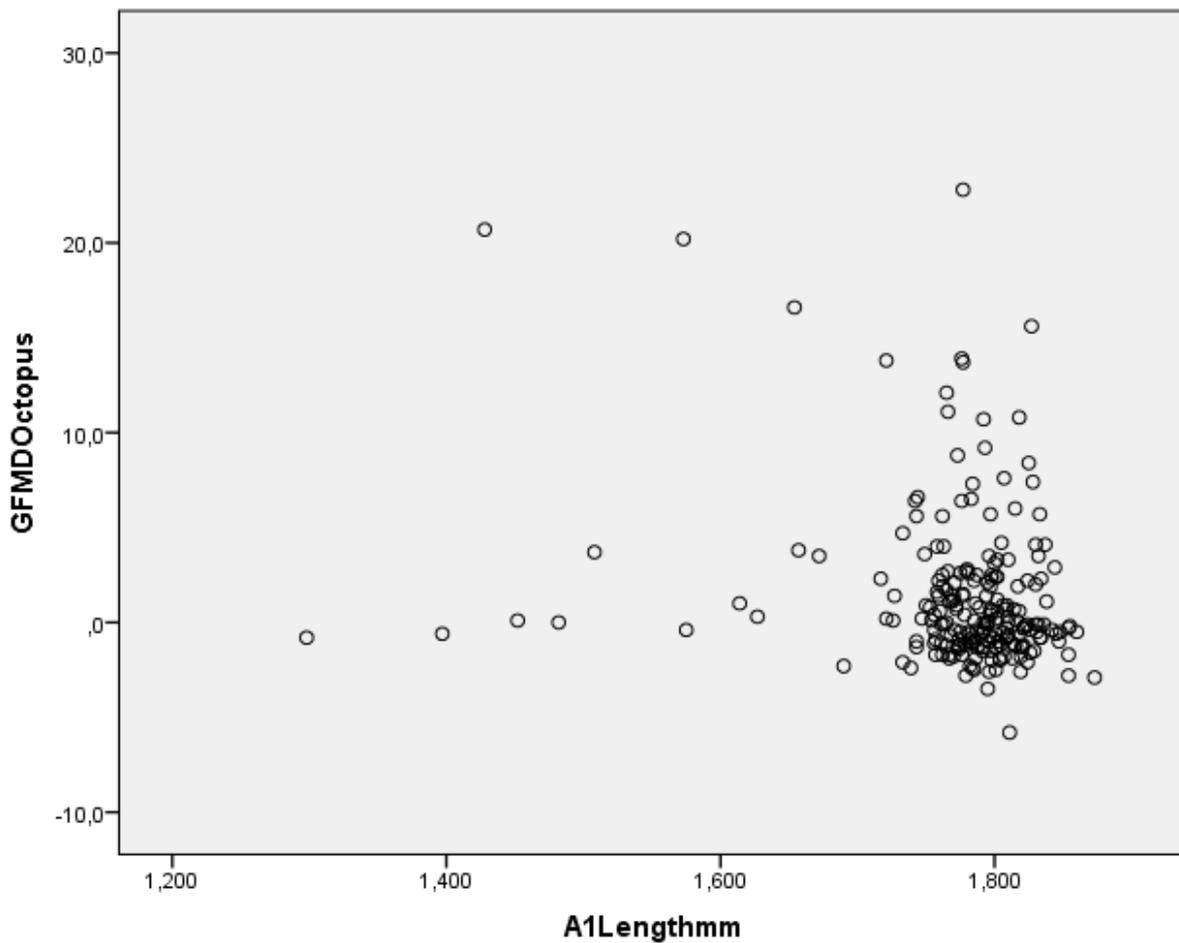
Um zu bestimmen, ob ein linearer Zusammenhang zwischen MD, PSD und A1Length besteht wurde abschließend eine Pearson Korrelation berechnet. Dabei ist der Korrelationskoeffizient nach Pearson eine Maßzahl für die Stärke der Korrelation der intervallskalierten Merkmale und kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen.

**Tabelle 18: Korrelation nach Pearson**

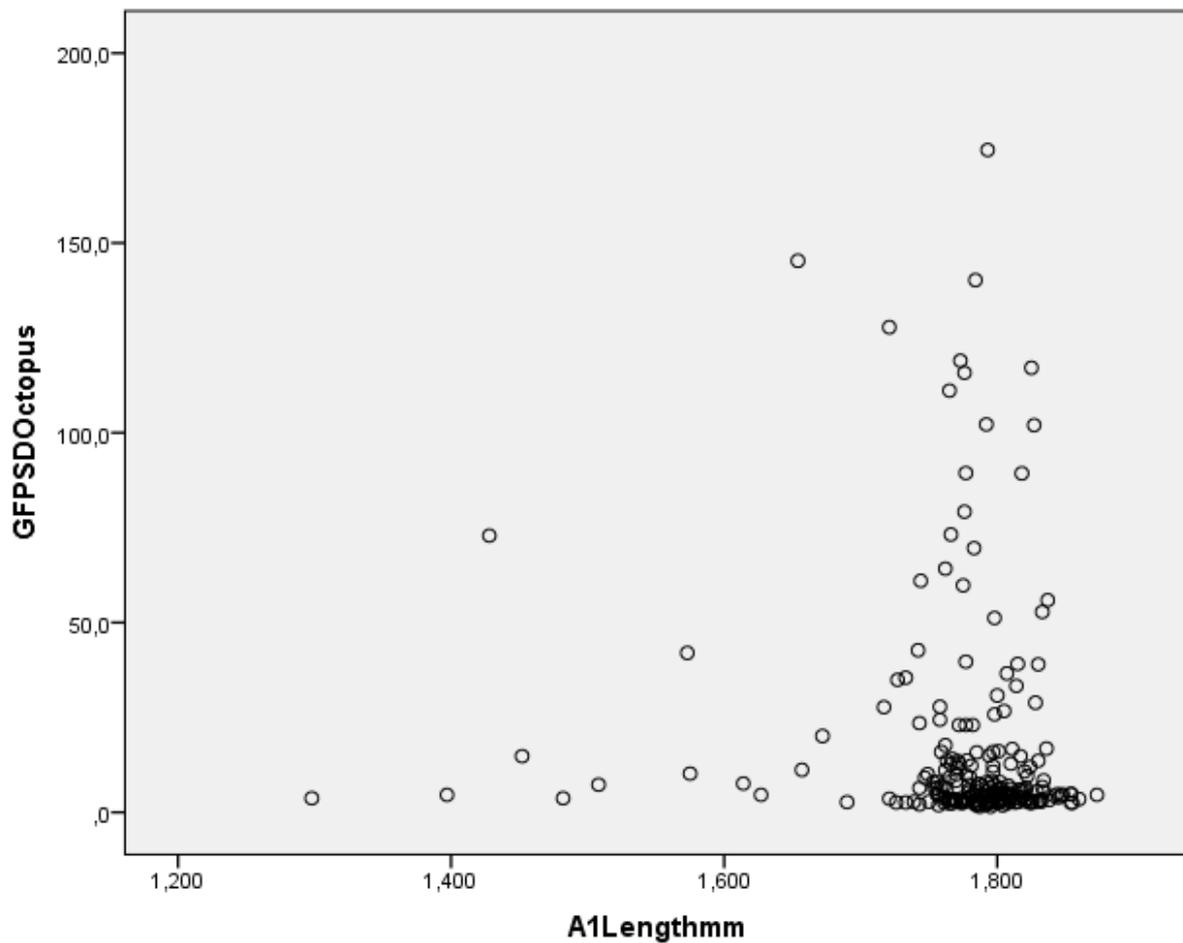
Korrelationen		MD (in dB)	PSD (in dB)	A1Length (in mm)
MD	Korrelation nach Pearson	1	,765**	-,208**
	Signifikanz (2-seitig)		,000	,002
	N	219	219	219
PSD	Korrelation nach Pearson	,765**	1	-,081
	Signifikanz (2-seitig)	,000		,233
	N	219	219	219
A1Length	Korrelation nach Pearson	-,208**	-,081	1
	Signifikanz (2-seitig)	,002	,233	
	N	219	219	222

\*\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

**Grafik 5: Streudiagramm Pearson Korrelation MD-A1Length**



**Grafik 6: Streudiagramm Pearson Korrelation PSD-A1Length**



Die MD (in dB) und die A1Length, korreliert schwach negativ miteinander,  $r = -.208, p < .001$ .

Für PSD (in dB) zeigte sich keine signifikante Korrelation zu A1Length.

MD (in dB) und PSD (in dB) korrelieren wie erwartet stark positiv miteinander,  $r = .765, p < .001$ .

Im Streudiagramm lässt sich für beide Analysen ein nicht linearer, sondern eher exponentieller Zusammenhang erkennen.

## 4 Diskussion

Die Messung von Parametern zur Biomechanik der Hornhaut ist eine Methode der jüngeren Zeit. Der Einsatz beschränkte sich bisher vor allem auf die Planung refraktivchirurgischer Eingriffe, wie z. B. LASIK und die Diagnostik des Keratokonus. Es gibt bisher nur wenige Studien, die biomechanische Parameter bei der Glaukomdiagnostik in Betracht ziehen.

Ob ein Zusammenhang zwischen der Hornhautbiomechanik und der Erkrankung Glaukom bzw. der Schwere einer Glaukomerkrankung besteht sowie ein Zusammenhang der biomechanischen Parameter mit vorhandenen Allgemeinerkrankungen besteht, ist bisher soweit ersichtlich nicht umfassend untersucht worden. Das Ziel, diese Zusammenhänge herauszuarbeiten, hat sich diese klinische retrospektive Studie gesetzt. Messdaten gesunder und an einem Glaukom erkrankter Augen wurden untersucht und verglichen. Die Schwere einer Glaukomerkrankung, in dieser Betrachtung bezogen auf die Gesichtsfeldmessungen (MD- und PSD-Wert), wurde in Bezug auf die erhobenen biochemischen Hornhautparameter ausgewertet. Durch Ausschlusskriterien wurden die Einflussfaktoren auf die Messungen minimiert.

Im Vergleich zu einer bereits vorliegenden Studie, die eine ähnliche Fragestellung analysierte, sich aber nur auf das NDG bezog [107], bezieht sich diese auch auf das PCOWG, für das ebenfalls Zusammenhänge aufgezeigt werden konnten. In der genannten Studie zeigten sich Zusammenhänge zwischen A1Time, A1Length, A1Velocity und HC Deformation Amplitude zur Progression des Gesichtsfeldschadens.

In vielen vorliegenden Studien zur Biomechanik der Hornhaut wurde der Ocular Response Analyzer (ORA, Firma Reichert Technologie, Buffalo/NY, USA) verwendet. Dieses Gerät wurde 2005 präsentiert und untersucht mit Hilfe eines bidirektionalen dynamischen Applanationsprozesses mithilfe eines Infrarotstrahls die Verformungseigenschaften der Hornhaut. Die Ergebnisse des ORA werden als

korneale Hysterese (CH), die die visköse Dämpfung des Hornhautgewebes beschreibt, sowie den kornealen Widerstandsfaktor (CRF), der den Gesamtwiderstand gegen die Hornhautverformung darstellt, angezeigt [36]. Der ursprünglich gedachten Verwendung folgend wird außerdem ein Keratokonus-Match-Index (KMI) angezeigt, der die Messwerte mit einer Normdatenbank abgleicht und die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Keratokonus anzeigt [37]. Die Studien, die die Daten des ORA analysieren, lassen sich nur bedingt in diese Untersuchung einbeziehen, da die gemessenen biomechanischen Parameter nicht direkt miteinander vergleichbar sind.

#### **4.1 Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit**

Messgeräte für die klinische Diagnostik sollen Ergebnisse mit einer hohen Genauigkeit liefern. Die Wiederholbarkeit gibt dabei die Genauigkeit von Messungen an, die an einem Patienten aufeinander folgend durchgeführt worden sind, ohne äußere Einflussfaktoren zu ändern. Die Reproduzierbarkeit betrachtet die Genauigkeit des Messverfahrens unter Berücksichtigung äußerlich veränderbarer Faktoren, z. B. verschiedene Untersucher [39].

Möchte man biomechanische Messungen auswerten, ist eine hohe Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit notwendig [40]. Die Genauigkeit der mit dem Corvis ST gemessenen DCR-Parameter kann mittels ICC (Intra-Class-Correlation)-Koeffizienten und dem Abweichungskoeffizienten (coefficient of variation, CV) eingestuft werden [41].

In Studien wurde herausgefunden, dass der am zuverlässigsten reproduzierbar messbare Parameter mit dem Corvis ST die zentrale Hornhautdicke ist; gefolgt von der Deformation Amplitude, A1-Time und dem IOD [34]. Eine andere Publikation fand eine gute Reproduzierbarkeit nur für den IOD und die zentrale Hornhautdicke [35].

An gesunden Probanden konnte eine gute Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit mit Abweichungskoeffizienten unter 5% für die DCR-Parameter des Corvis ST gefunden werden [42].

Alle weiteren Messmethoden (Refraktion, Visusbestimmung, Gesichtsfeldmessung, Spaltlampenuntersuchung) erfolgten anhand etablierter Verfahren, um eine gute Auswertbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

## **4.2 Einflussfaktoren**

Die mit dem Corvis ST gemessenen Deformationsparameter sind von zahlreichen Einflussfaktoren abhängig. Dazu zählen der IOD, die Pachymetrie, das Alter und Geschlecht des Patienten und die axiale Bulbuslänge. Da die Messung in vivo und nicht unter Laborbedingungen durchgeführt wird, beeinflussen diese Kenngrößen das Deformationsverhalten der Hornhaut.

2015 wurde daraufhin vorgeschlagen, dass diese Einflussfaktoren bei der Bestimmung der biomechanischen Parameter berücksichtigt und korrigiert werden sollten [43].

### **4.2.1 Geschlechts- und alterspezifische Veränderungen der Hornhaut**

Hinsichtlich der unterschiedlichen Hornhautdicken im Geschlechtervergleich gibt es widersprüchliche Studien. In drei Studien konnte kein signifikanter Unterschied der Hornhautdicke von Männern und Frauen nachgewiesen werden [44-46]. Eine Studie hat hingegen eine verringerte Hornhautdicke bei Frauen gefunden [47].

Physiologisch nimmt die Hornhautdicke mit dem Alter ab [48]. Das geschieht durch die Reduktion von Proteo- und Glykosaminoglykanen in der Grundsubstanz. Die Hornhautfestigkeit verringert sich durch Veränderungen der Kollagenvernetzungen [49-51]. Auch hierzu gibt es unterschiedliche Aussagen in weiteren Studien. In einer wurde eine zunehmende Hornhautdicke mit

zunehmendem Alter gefunden [45], bei anderen Autoren nahm die Hornhautdicke mit dem Alter ab [44, 52-54].

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

Wie bereits oben ausgeführt, ist die zentrale Hornhautdicke ein entscheidender Einflussfaktor für die Messung des IOD mit allen gängigen Verfahren. Auch biomechanische Eigenschaften beeinflussen den gemessenen IOD [10, 64, 65].

Untersuchungen mit dem ORA lassen eine Berechnung des hornhaut-kompensierten Augeninnendrucks (corneal-compensated intraocular pressure [IOD cc]) zu. Dabei werden die korneale Hysterese (CH), die als Indikator für die visköse Dämpfung des Gewebes gilt, und der korneale Widerstandsfaktor (CRF), der den Gesamtwiderstand der Hornhaut gegen eine Verformung wiedergibt, einbezogen [36]. Es konnte ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen CH, CRF und zentraler Hornhautdicke nachgewiesen werden, dadurch erklärt, dass erhöhte CH- und CRF-Werte mit einer dickeren Hornhaut, die mehr kollagene Fasern enthält, assoziiert sind [49, 66-69]. Mit dem Corvis ST konnten diese Daten bestätigt werden, die Hornhautdicke beeinflusst das Deformationsverhalten, da bei einer größeren Dicke der Verformung ein größerer Widerstand entgegengesetzt wird [71, 73, 75, 77].

Ein höherer IOD bewirkt eine stärkere Spannung der Hornhaut und damit einhergehend einen geringeren CH-Wert, da sie nach der Verformung schneller wieder in die Ausgangslage zurückkehrt. Der CRF-Wert steigt mit höherem IOD, da der Widerstand der kornealen Verformung größer wird [66, 70]. Studien mit dem Corvis ST bestätigen diesen Zusammenhang. Es wurde herausgefunden, dass der IOD den stärksten Einfluss auf das Deformationsverhalten der Hornhaut hat. Je höher der IOD ist, desto geringer ist die Hornhaut-Deformation [71-76].

In der vorliegenden Studie konnte der Einfluss des IOD aufgrund der zu hohen Multikollinearität der Variablen zum IOD nicht mit berechnet werden.

### **4.2.3 Tränenersatzmittel, Lidspaltenweite und Vorderkammertiefe**

Da die Messung beim Corvis ST automatisch ausgelöst wird, hängt sie teilweise vom Benetzungszustand der Hornhautoberfläche ab [38]. Bei Patienten mit sehr trockenen Augen wird deshalb vor der Messung die Applikation eines wässrigen Tränenersatzmittels empfohlen [79, 80].

Ein weiterer Einflussfaktor bei der Messung mit dem Corvis ST ist die individuelle Lidspaltenweite. Der Luftimpuls trifft die Hornhautoberfläche senkrecht und soll nach der Hornhautverformung möglichst frei wegströmen können. Bei einer engeren Lidspalte, d. h. unter 8mm, kann es zu einer Reflexion an der Lidkante und damit zu einer Verfälschung der Messergebnisse kommen [81].

Die Vorderkammertiefe hat ebenfalls Einfluss auf die gemessenen Parameter. In einer größeren Vorderkammer ist die Verteilung des Kammerwassers während des Luftstoßes besser als in einer engeren [82].

### **4.2.4 Korneale Biomechanik und Medikamente**

Es gibt Studien, die den Zusammenhang der biomechanischen Hornhautparameter und einer bestehenden lokalen Medikamentenapplikation untersucht haben. Gängige Medikamente zur Behandlung des Glaukoms sind Prostaglandinanaloga (z. B. Latanoprost). Für diese Wirkstoffe wurde ein Zusammenhang mit den biomechanischen Hornhautparameter gefunden [103, 104]. Während einer Therapie mit Prostaglandinanaloga verkürzt sich die Appl1-Time signifikant, die Deformation Amp. ist größer [103].

### **4.2.5 Corvis Biomechanical Index (CBI)**

Da der komplexe Verformungsprozess der Hornhaut durch eine Luftpulseinwirkung nur über ein sogenanntes Finite-Elemente-Modell (FEM) und mithilfe einer sehr langen Rechenzeit abgebildet werden kann [83], haben einige Studiengruppen praktikablere analytische Modelle entwickelt, die mittels

elastischer Federelemente und visköser Dämpferelemente die biomechanischen Strukturen und damit die korneale Steifigkeit abbilden [84, 85].

Es gibt außerdem statistische Rechenmodelle, die mehrere Deformationsparameter zusammenfassen. Ähnlich wie der Keratoconus-Match-Index (KMI) beim ORA basiert die Berechnung des Corvis Biomechanical Index (CBI) und des Tomographisch-Biomechanischen Index (TBI) auf mathematisch-statistischen Kombinationen (logistische Regressionsanalyse, Diskriminanzanalyse) [86]. Diese Indizes können in der klinischen Praxis hilfreich werden, um bestimmte Erkrankungen zu klassifizieren.

### **4.3 Einschlusskriterien**

Für diese retrospektive Datenerhebung wurden Daten von Patienten der Augenklinik am Wittenbergplatz ausgewertet. Die Daten wurden in anonymisierter Form weiterverarbeitet und ausgewertet. Es wurden alle Daten ausgewertet, für die verwertbare Messergebnisse des Corvis ST für den betrachteten Zeitraum vorlagen. Da die Daten vornehmlich aus der Glaukomsprechstunde stammen, konnte eine große Gruppe von diagnostizierten Erkrankten ausgewertet werden. Die Kontrollgruppe enthält Patienten, die als normale Sprechstundenpatienten eine Corvis ST-Messung erhalten hatten oder die mit einem Glaukomverdacht vorstellig wurden, bei denen aber eine Erkrankung ausgeschlossen werden konnte. Es wurden bewusst auch Augen in die Analyse einbezogen, die eine hohe Refraktionsanomalie haben (hohe Myopie oder Hyperopie), um auch solche Sonderfälle mit abzubilden. Hierbei ist zu beachten, dass auch die axiale Bulbuslänge, die bei Hyperopie und Myopie von der Emmetropie variiert, einen Einfluss auf die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut hat [106]. Es wird beschrieben, dass die Hornhautsteifheit bei der Myopie reduziert und bei der Hyperopie erhöht ist im Vergleich zur Emmetropie.

### **4.4 Ausschlusskriterien**

Daten von Patienten, die fehlerhaft erhoben worden waren, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Außerdem mussten Daten von Augen, die vorab einen

hornhautchirurgischen Eingriff hatten oder innerhalb des letzten halben Jahres an den Augen operiert wurden, aus der Analyse genommen werden, da diese operativen Verfahren einen direkten Einfluss auf die korneale Biomechanik haben und die Ergebnisse verfälschen würden.

## **4.5 Diskussion der Untersuchungsergebnisse**

### **4.5.1 Ophthalmologische Befunde**

Um eine gute einheitliche Beurteilung zu erreichen, wurden nur Daten verwendet, die in der Sprechstunde von Prof. Dr. med. Carl Erb erhoben wurden. Die Mitarbeiter sind gut geschult und führen die Untersuchungen, z. B. die Gesichtsfeldmessung, standardisiert durch. Damit ist eine einheitliche Bewertung der klinischen Befunde sichergestellt und macht die ausgewerteten Daten gut vergleichbar. Der IOD und die Pachymetrie wurden vom Corvis ST miterfasst und in die Auswertung einbezogen. Es konnte eine gute Genauigkeit der IOD-Messung im Vergleich zum Goldstandard Goldmann-Appplanationstonometrie nachgewiesen werden [22].

Außerdem wurde beim Corvis ST in einer Studie eine vergleichbar genaue Hornhautdickenmessung erzielt wie für die Pentacam, bei der zuvor schon eine sehr gute Genauigkeit nachgewiesen werden konnte [21].

In den Analysen zeigt sich ein direkter Zusammenhang zwischen dem MD-Wert und dem PSD-Wert, was soweit erwartbar war, da beide Werte mit zunehmender Schädigung des Sehnervs und damit zunehmender Gesichtsfeldschädigung ansteigen.

Da der IOD in der vorliegenden Analyse einen zu starken Zusammenhang zu den Variablen zeigte, konnte er nicht mit in die Berechnung eingehen. Ein höherer IOD beeinflusst die biomechanischen Hornhauteigenschaften und die biomechanischen Hornhauteigenschaften beeinflussen die Messung des IOD. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Studie aufgrund der

statistischen Anwendungen nicht mit einbezogen werden. Wäre der IOD in der Regressionsanalyse verblieben, wäre diese nicht berechenbar gewesen, der Satz von Gauß-Markow wäre nicht erfüllt gewesen. Der p-Wert wäre nicht mehr interpretierbar, da die Standardfehler falsch berechnet worden wären. Die Aussagen wären verfälscht und die Ergebnisse unkalkulierbar beeinflusst worden. In anderen Studien konnte der IOD mit in die Analyse einbezogen werden, wenn andere Analysemethoden angewandt wurden.

#### **4.5.2 Corvis-Parameter**

In der vorliegenden Studie wurden die biomechanischen Hornhaut-Parameter mit dem Corvis ST der Firma Oculus, Wetzlar gemessen. Die Daten wurden bezüglich der Fragestellung statistisch ausgewertet.

Hier zeigte sich ein hoher Einfluss der Appl1-Length auf die Progression des Glaukomschadens vor allem beim NDG, der soweit ersichtlich bisher nicht bekannt war. Es werden weitere Studien erforderlich sein, um für die Praxis ein geeignetes Modell zu entwickeln, das einen prädiktiven Risikoscore etabliert.

Mittels der erstellten Regressionsformeln für das PCOWG und das NDG hat man aber schon jetzt die Möglichkeit, den zu erwartenden Gesichtsfeldschaden abzuschätzen, was zu einer Therapieoptimierung führen kann. Dieses Vorgehen kann ein Baustein der Therapieplanung werden. In der Praxis ist die Glaukomerkrankung ein multifaktorielles Krankheitsbild, für das man weitere Gesichtspunkte in Betracht ziehen muss. Auch die oben genannten Einflussfaktoren konnten in der vorliegenden Analyse nicht berücksichtigt werden, was eine Limitation bei der Interpretation der Ergebnisse ist. Interessant ist, dass der Zusammenhang der Appl1-Length zur Tiefe des (zu erwartenden) Glaukomschadens für das NDG größer ist als für das PCOWG. Dies ist insofern von Bedeutung, weil man für das NDG bisher wenige feste Diagnosekriterien finden konnte und die Diagnose und die notwendige Therapie sich dadurch oft verzögerten und im späteren zeitlichen Verlauf gestellt und begonnen werden konnte als beim PCOWG, wo durch die Erhöhung des intraokularen Drucks bereits

ein wichtiges Diagnosekriterium schnell und komplikationsfrei gemessen werden kann.

Klinisch bedeutsam ist zudem, dass die ausgewählten Systemerkrankungen wie Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen und Dyslipidämien keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse hatten.

Ein direkter Zusammenhang von Appl1-Length zur Erkrankung PCOWG und NDG konnte durch die ROC-Kurven nicht hergestellt werden. Hier erscheinen andere Parameter auffälliger (A1Time, A1DeformationAmp, A2Velocity für das PCOWG; PeakDist, A1Velocity, DefAmpMax, HCDeformationAmp für das NDG), die in weiteren Studien eingehender betrachtet werden sollten.

Ein linearer Zusammenhang von Appl1-Length zur Tiefe des Glaukomschadens (MD bzw. PSD) konnte ebenfalls nicht dargestellt werden. Hier liegt eher ein exponentieller Zusammenhang vor.

## **5 Schlussfolgerung**

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel festzustellen, ob bei unterschiedlichen vorab diagnostizierten Glaukomformen Unterschiede in der Biomechanik der Hornhaut bestehen. Außerdem sollte herausgefunden werden, ob es bestimmte biomechanische Parameter gibt, die eine Aussage über den Krankheitsverlauf und die zu erwartende Tiefe des Glaukomschadens zulassen, auch im Hinblick auf die Etablierung eines neuen Glaukom-Risiko-Scores unter Einbeziehung von biomechanischen Parametern der Hornhaut. Es sollte zudem dargestellt werden, ob ein Zusammenhang zwischen den biomechanischen Parametern der Hornhaut und Allgemeinerkrankungen besteht, um systematische Fehler bei zukünftigen Auswertungen zu vermeiden.

Dazu wurden Daten aus dem Corvis ST der Firma Oculus ausgewertet, das mittels Scheimpflug-Technologie die Hornhaut des Auges vermessen und biomechanische Eigenschaften dieses Gewebes in Messwerten ausgeben kann. Durch einen

Luftstoß wird die Hornhaut zunächst applaniert, um dann durch die viskösen Eigenschaften sukzessiv in die Ausgangsform zurückzugleiten. Die Software des Gerätes analysiert die Messdaten und ermittelt die biomechanischen Parameter (= Deformation amplitude Max., Appl 1-Time, Appl 1-Length, Appl 1-Velocity, Appl 2-Time, Appl 2-Length, Appl 2-Velocity, Hi Con-Time, Peak Distance, Radius, A1-Deformation amplitude, Hi Con-Deformation amplitude, A2-Deformation amplitude), die es neben dem Augeninnendruck und der Pachymetrie auf dem Ergebnisbildschirm anzeigt [27].

Zur Anwendung kamen in der Augenheilkunde bereits etablierte Methoden wie die Bestimmung der Refraktion und des Visus, die spaltlampenmikroskopische Untersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte, die Augeninnendruckmessung mit der Applanationstonometrie nach Goldmann und die statische achromatische Gesichtsfelduntersuchung. Zusätzlich zur Anamnese erfolgte die Messung der Hornhaut-Biomechanik mit dem Corvis ST. Um eine möglichst breite Basis der Studienpopulation zu erhalten, wurden die Ein- und Ausschlusskriterien nicht zu eng gestaltet. Die Untersuchung der ophthalmologischen Parameter wie Visus mit und ohne Korrektur, sphärisches Äquivalent und die Cup-Disc-Ratio des Sehnervenkopfes wurde stets mit den gleichen Methoden und vom gleichen Untersucher durchgeführt. So kann aus ophthalmologischer Sicht von einer ophthalmologisch einheitlich untersuchten Studienpopulation ausgegangen werden.

Die Daten wurden mit etablierten statistischen Methoden mit einer linearen multiplen Regression mittels Einschussverfahren und einer anschließenden schrittweisen linearen multiplen Regression ausgewertet, verknüpft mit der Bonferroni-Korrektur für multiples Messen.

Es zeigte sich für das PCOWG und das NDG: je niedriger die Appl1-Length (mm) desto höher sind der MD-Wert sowie der PSD-Wert (d.h. desto größer ist der bisherige Gesichtsfeldschaden durch die Glaukomerkrankung). Dieser Zusammenhang ist für das NDG am stärksten. Alle anderen Variablen (Corvis-

Parameter: Deformation amplitude Max., Appl 1-Time, Appl 1-Velocity, Appl 2-Time, Appl 2-Length, Appl 2-Velocity, Hi Con-Time, Peak Distance, Radius, A1-Deformation amplitude, Hi Con-Deformation amplitude, A2-Deformation amplitude, ophthalmologische Parameter: Refraktion, IOD, Pachymetrie, CDR), das Geschlecht und auch die drei untersuchten Allgemeinerkrankungen, haben keinen signifikanten Einfluss auf den MD-Wert bei PCOWG und NDG sowie bei Gesunden.

Zusammenfassend zeigt sich auch in der schrittweisen Regressionsanalyse, neben dem zweiten Gesichtsfeldparameter PSD, die Appl1-Length beim PCOWG und NDG als einflussreichste Variable auf den MD-Wert. Es kann gefolgert werden: je niedriger die Appl1-Length (mm), desto höher ist der MD-Wert (d.h. desto größer ist der bisherige Gesichtsfeldschaden).

Eine niedrigere Appl1-Length deutet insgesamt auf eine schwächere Verformbarkeit der Hornhaut hin, was eine glaukomatöse Optikusatrophie mit entsprechenden Gesichtsfelddefekten im Verlauf begünstigt. Diese Aussage trifft am ehesten für das NDG zu, geringer für das PCOWG. Bei Gesunden zeigen sich nur schwache unspezifische Effekte der biomechanischen Hornhautparameter.

Diese Aussage passt zu den morphologischen Veränderungen beim fortschreitenden Glaukom, da es hierbei zu weitreichenden strukturellen Umbauvorgängen in Hornhaut, Sklera und Lamina cribrosa kommt. Da von einer ähnlichen extrazellulären Matrix zwischen diesen drei Strukturen ausgegangen wird, kann mit Hilfe der cornealen Veränderungen ein Hinweis auf diese strukturellen Veränderungen gewonnen werden. Interessant an unseren Ergebnissen ist, dass kein Einfluss durch den Diabetes mellitus, eine Schilddrüsenerkrankung und durch die Hypercholesterinämie nachgewiesen werden konnte, obwohl bei allen drei Erkrankungen selbst ein Einfluss auf die corneale Biomechanik gefunden wurde.

Als Ausblick zeigen unsere Ergebnisse, dass es ein sehr komplexes Unterfangen darstellt, die strukturellen Umbauvorgänge beim Glaukom in Abhängigkeit von

seinem Schweregrad zu berechnen und klinisch zur Verfügung zu stellen. Die Appl1-Length kann zumindest einen Hinweis geben auf eine solche strukturelle Veränderung und entspricht klinisch der cornealen Hysterese beim Ocular Response Analyzer. Hierzu sind weitere Studien nötig, um in einer größeren Patientenzahl unter Einbeziehung zahlreicher weiterer Faktoren diesen Zusammenhang zu bestätigen.

## 6 Literatur- und Quellenverzeichnis

[1] European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th ed. Savona: SvetPrint; 2014.

[2] DOG Stellungnahme zur Glaukomvorsorge, August 2015.

[3] Grewe R. [The history of glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1986 Feb;188(2):167-9. German. PubMed PMID: 3520122.

[4] Kinoshita S, Adachi W, Sotozono C, Nishida K, Yokoi N, Quantock AJ, Okubo K. Characteristics of the human ocular surface epithelium. *Prog Retin Eye Res.* 2001 Sep;20(5):639-73. Review. PubMed PMID: 11470454.

[5] Wilson SE, Hong JW. Bowman's layer structure and function: critical or dispensable to corneal function? A hypothesis. *Cornea.* 2000 Jul;19(4):417-20. Review. PubMed PMID: 10928749.

[6] Boote C, Dennis S, Huang Y, Quantock AJ, Meek KM. Lamellar orientation in human cornea in relation to mechanical properties. *J Struct Biol.* 2005 Jan;149(1):1-6. PubMed PMID: 15629652.

[7] Sachsenweger: *Duale Reihe Augenheilkunde* 2003, Kanski: *Klinische Ophthalmologie, Lehrbuch und Atlas*, Thieme, Stuttgart, New York, 2008.

[8] Ehlers N, Hansen FK, Aasved H. Biometric correlations of corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1975 Sep;53(4):652-9. PubMed PMID: 1242286.

[9] Goldmann H, Schmidt T. [Applanation tonometry]. *Ophthalmologica.* 1957 Oct;134(4):221-42. German. PubMed PMID: 13484216.

[10] Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1975 Mar;53(1):34-43. PubMed PMID: 1172910.

- [11] Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000 Mar-Apr;44(5):367-408. Review. PubMed PMID: 10734239.
- [12] Harper CL, Boulton ME, Bennett D, Marcyniuk B, Jarvis-Evans JH, Tullo AB, Ridgway AE. Diurnal variations in human corneal thickness. *Br J Ophthalmol*. 1996 Dec;80(12):1068-72. Erratum in: *Br J Ophthalmol* 1997 Feb;81(2):175. PubMed PMID: 9059272; PubMed Central PMCID: PMC505705.
- [13] Brandt JD, Beiser JA, Gordon MO, Kass MA; Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) Group. Central corneal thickness and measured IOP response to topical ocular hypotensive medication in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2004 Nov;138(5):717-22. PubMed PMID: 15531304.
- [14] Fournier AV, Podtetenev M, Lemire J, Thompson P, Duchesne R, Perreault C, Chehade N, Blondeau P. Intraocular pressure change measured by Goldmann tonometry after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 1998 Jul;24(7):905-10. PubMed PMID: 9682108.
- [15] 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 Jun;123(6):767-72. PubMed PMID: 9535620.
- [16] Argus WA. Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology*. 1995 Dec;102(12):1810-2. PubMed PMID: 9098281.
- [17] Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001 Oct;108(10):1779-88. PubMed PMID: 11581049.
- [18] European Glaucoma Society. Terminology and guidelines für glaucoma. 3rd ed. Savona: SvetPrint; 2008.

- [19] Shah S. Accurate intraocular pressure measurement - the myth of modern ophthalmology? *Ophthalmology*. 2000 Oct;107(10):1805-7. PubMed PMID: 11013176.
- [20] Bader C. Normwerterhebung zur Vermessung der Hornhautdicke mit dem Orbiscan-II-System. Promotionsschrift, Medizinische Hochschule Hannover. 2002.
- [21] Yu A, Zhao W, Savini G, Huang Z, Bao F, Lu W, Wang Q, Huang J. Evaluation of Central Corneal Thickness Using Corneal Dynamic Scheimpflug Analyzer Corvis ST and Comparison with Pentacam Rotating Scheimpflug System and Ultrasound Pachymetry in Normal Eyes. *J Ophthalmol*. 2015;2015:767012. doi: 10.1155/2015/767012. Epub 2015 Dec 1. PubMed PMID: 26697213; PubMed Central PMCID: PMC4678087.
- [22] Hong J, Xu J, Wei A, Deng SX, Cui X, Yu X, Sun X. A new tonometer - the Corvis ST tonometer: clinical comparison with noncontact and Goldmann applanation tonometers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jan 23;54(1):659-65. doi: 10.1167/iops.12-10984. PubMed PMID: 23307970.
- [23] Salvetat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Felletti M, Grasso L, Brusini P. Corneal Deformation Parameters Provided by the Corvis-ST Pachy-Tonometer in Healthy Subjects and Glaucoma Patients. *J Glaucoma*. 2015 Oct-Nov;24(8):568-74. doi: 10.1097/IJG.000000000000133. PubMed PMID: 25318572.
- [24] Lanza M, Cennamo M, Iaccarino S, Romano V, Bifani M, Irregolare C, Lanza A. Evaluation of corneal deformation analyzed with a Scheimpflug based device. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015 Apr;38(2):89-93. doi: 10.1016/j.clae.2014.10.002. Epub 2014 Nov 21. PubMed PMID: 25467289.
- [25] Hon Y, Lam AK. Corneal deformation measurement using Scheimpflug noncontact tonometry. *Optom Vis Sci*. 2013 Jan;90(1):e1-8. doi: 10.1097/OPX.0b013e318279eb87. PubMed PMID: 23238261.

- [26] Tejwani S, Devi S, Dinakaran S, Shetty R, Meshram P, Francis M, Sinha Roy A. Diagnostic Efficacy of Normalization of Corneal Deformation Variables by the Intraocular Pressure in Glaucomatous Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Mar;57(3):1082-6. doi: 10.1167/iovs.15-18569. PubMed PMID: 26968738.
- [27] Wang W, He M, He H, Zhang C, Jin H, Zhong X. Corneal biomechanical metrics of healthy Chinese adults using Corvis ST. *Cont Lens Anterior Eye*. 2017 Apr;40(2):97-103. doi: 10.1016/j.clae.2016.12.003. Epub 2016 Dec 10. PubMed PMID: 27964894.
- [28][https://homepages.unituebingen.de//stefan.klotz/seiten/Statistik/StatistikK StatistikK.pdf](https://homepages.unituebingen.de//stefan.klotz/seiten/Statistik/StatistikK%20StatistikK.pdf) (Zugriffsdatum: 05.10.2020).
- [29] Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Basic Science and Pathophysiologic Responses, *Fundamentals of Cornea and External Disease*. Cornea. Volume I, 3-19.
- [30] Daxer A, Misof K, Grabner B, Ettl A, Fratzl P. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Mar;39(3):644-8. PubMed PMID: 9501878.
- [31] Knupp C, Pinali C, Lewis PN, Parfitt GJ, Young RD, Meek KM, Quantock AJ. The architecture of the cornea and structural basis of its transparency. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2009;78:25-49. doi: 10.1016/S1876-1623(08)78002-7. Epub 2009 Nov 27. Review. PubMed PMID: 20663483.
- [32] Shah S, Laiquzzaman M. Comparison of corneal biomechanics in pre and post-refractive surgery and keratoconic eyes by Ocular Response Analyser. *Cont Lens Anterior Eye*. 2009 Jun;32(3):129-32; quiz 151. doi: 10.1016/j.clae.2008.12.009. Epub 2009 Feb 23. PubMed PMID: 19233712.
- [33] Beuerman RW, Pedroza L. Ultrastructure of the human cornea. *Microsc Res Tech*. 1996 Mar 1;33(4):320-35. Review. PubMed PMID: 8652889.

[34] Hon Y, Lam AK. Corneal deformation measurement using Scheimpflug noncontact tonometry. *Optom Vis Sci.* 2013 Jan;90(1):e1-8. doi: 10.1097/OPX.0b013e318279eb87. PubMed PMID: 23238261.

[35] Nemeth G, Hassan Z, Csutak A, Szalai E, Berta A, Modis L Jr. Repeatability of ocular biomechanical data measurements with a Scheimpflug-based noncontact device on normal corneas. *J Refract Surg.* 2013 Aug;29(8):558-63. doi: 10.3928/1081597X-20130719-06. PubMed PMID: 23909783.

[36] Spörl E, Terai N, Haustein M, Böhm AG, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE. [Biomechanical condition of the cornea as a new indicator for pathological and structural changes]. *Ophthalmologe.* 2009 Jun;106(6):512-20. doi: 10.1007/s00347-008-1910-0. German. PubMed PMID: 19306005.

[37] Labiris G, Gatziofas Z, Sideroudi H, Giarmoukakis A, Kozobolis V, Seitz B. Biomechanical diagnosis of keratoconus: evaluation of the keratoconus match index and the keratoconus match probability. *Acta Ophthalmol.* 2013 Jun;91(4):e258-62. doi: 10.1111/aos.12056. Epub 2013 Apr 5. PubMed PMID: 23557430.

[38] Valbon BF, Ambrósio R Jr, Fontes BM, Alves MR. Effects of age on corneal deformation by non-contact tonometry integrated with an ultra-high-speed (UHS) Scheimpflug camera. *Arq Bras Oftalmol.* 2013 Jul-Aug;76(4):229-32. PubMed PMID: 24061834.

[39] Everitt BS, Skrondal A. *The Cambridge dictionary of statistics.* Cambridge University Press, Cambridge 2011.

[40] McAlinden C, Khadka J, Pesudovs K. Precision (repeatability and reproducibility) studies and sample-size calculation. *J Cataract Refract Surg.* 2015 Dec;41(12):2598-604. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.06.029. PubMed PMID: 26796439.

[41] Fleiss JL. *Design and analysis of clinical experiments.* 1986. Wiley, Hoboken.

[42] Lopes BT, Roberts CJ, Elsheikh A, Vinciguerra R, Vinciguerra P, Reisdorf S, Berger S, Koprowski R, Ambrósio R Jr. Repeatability and Reproducibility of Intraocular Pressure and Dynamic Corneal Response Parameters Assessed by the Corvis ST. *J Ophthalmol.* 2017;2017:8515742. doi: 10.1155/2017/8515742. Epub 2017 Jun 6. PubMed PMID: 28676837; PubMed Central PMCID: PMC5476874.

[43] Spoerl E, Pillunat KR, Kuhlisch E, Pillunat LE. Concept for analyzing biomechanical parameters in clinical studies. *Cont Lens Anterior Eye.* 2015 Oct;38(5):389. doi: 10.1016/j.clae.2015.05.008. Epub 2015 Jun 2. PubMed PMID: 26044922.

[44] Lekskul M, Aimpun P, Nawanopparatskul B, Bumrungsawat S, Trakulmungkijkarn T, Charoenvanichvisit J, Herunpattarawong T, Suksangthong P, Jaiprasat T, Rattananantapat M, Sudprasert T. The correlations between Central Corneal Thickness and age, gender, intraocular pressure and refractive error of aged 12-60 years old in rural Thai community. *J Med Assoc Thai.* 2005 Nov;88 Suppl 3:S175-9. PubMed PMID: 16858956.

[45] 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 Jan;26(1):1-5. PubMed PMID: 17198005.

[46] 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 Mar;88(3):325-30. PubMed PMID: 14977761; PubMed Central PMCID: PMC1772027.

[47] Suzuki S, Suzuki Y, Iwase A, Araie M. Corneal thickness in an ophthalmologically normal Japanese population. *Ophthalmology.* 2005 Aug;112(8):1327-36. PubMed PMID: 15964631.

[48] Lee ES, Kim CY, Ha SJ, Seong GJ, Hong YJ. Central corneal thickness of Korean patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 2007 May;114(5):927-30. Epub 2007 Feb 21. PubMed PMID: 17316807.

[49] Chen MC, Lee N, Bourla N, Hamilton DR. Corneal biomechanical measurements before and after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Nov;34(11):1886-91. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.06.035. PubMed PMID: 19006734.

[50] Dave S, Schroeder B, Wiegand W. Änderung mechanischer Hornhauteigenschaften (Korneale Hysterese) im Alter. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2007;224(S 2):KV\_26, Kongressbeitrag. DOI: 10.1055/s-2007-976207.

[51] Kida T, Liu JH, Weinreb RN. Effects of aging on corneal biomechanical properties and their impact on 24-hour measurement of intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2008 Oct;146(4):567-572. doi: 10.1016/j.ajo.2008.05.026. Epub 2008 Jul 9. PubMed PMID: 18614134; PubMed Central PMCID: PMC2572686.

[52] von Bahr G. Corneal thickness; its measurement and changes. *Am J Ophthalmol*. 1956 Aug;42(2):251-66. PubMed PMID: 13354696.

[53] European Glaucoma Prevention Study Group, Pfeiffer N, Torri V, Miglior S, Zeyen T, Adamsons I, Cunha-Vaz J. Central corneal thickness in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2007 Mar;114(3):454-9. Epub 2006 Nov 27. PubMed PMID: 17126403.

[54] Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001 Oct;108(10):1779-88. PubMed PMID: 11581049.

[55] Collins JF, Augustin AJ. *Augenheilkunde*. Springer Verlag. Berlin. 1997.

- [56] Braun RJ, Fitt AD. Modelling drainage of the precorneal tear film after a blink. *Math Med Biol.* 2003 Mar;20(1):1-28. PubMed PMID: 12974496.
- [57] Klyce B. Structure and function of the cornea. *The Cornea.* 1998; 2:3-26.
- [58] Seiler T, Hartmann C. *Refraktive Chirurgie der Hornhaut: 31 Tabellen.* Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 2000.
- [59] Kiely PM, Carney LG, Smith G. Menstrual cycle variations of corneal topography and thickness. *Am J Optom Physiol Opt.* 1983 Oct;60(10):822-9. PubMed PMID: 6650653.
- [60] Giuffrè G, Di Rosa L, Fiorino F, Bubella DM, Lodato G. Variations in central corneal thickness during the menstrual cycle in women. *Cornea.* 2007 Feb;26(2):144-6. PubMed PMID: 17251801.
- [61] Weinreb RN, Lu A, Beeson C. Maternal corneal thickness during pregnancy. *Am J Ophthalmol.* 1988 Mar 15;105(3):258-60. PubMed PMID: 3344782.
- [62] Mogilner IG, Ruderman G, Grigera JR. Collagen stability, hydration and native state. *J Mol Graph Model.* 2002 Dec;21(3):209-13. PubMed PMID: 12463639.
- [63] Chan RW, Tayama N. Biomechanical effects of hydration in vocal fold tissues. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 May;126(5):528-37. PubMed PMID: 12075228.
- [64] 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 Jun;123(6):767-72. PubMed PMID: 9535620.
- [65] Gräf M. [Significance of the corneal thickness in non-contact tonometry]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1991 Sep;199(3):183-6. German. PubMed PMID: 1753670.

[66] Kamiya K, Hagishima M, Fujimura F, Shimizu K. Factors affecting corneal hysteresis in normal eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Oct;246(10):1491-4. doi: 10.1007/s00417-008-0864-x. Epub 2008 Jun 11. PubMed PMID: 18546008.

[67] Lim L, Gazzard G, Chan YH, Fong A, Kotecha A, Sim EL, Tan D, Tong L, Saw SM. Cornea biomechanical characteristics and their correlates with refractive error in Singaporean children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Sep;49(9):3852-7. doi: 10.1167/iovs.07-1670. Epub 2008 May 9. PubMed PMID: 18469185.

[68] Schroeder B, Hager A, Kutschan A, Wiegand W. [Measurement of viscoelastic corneal parameters (corneal hysteresis) in patients with primary open angle glaucoma]. *Ophthalmologe*. 2008 Oct;105(10):916-20. doi: 10.1007/s00347-008-1690-6. German. PubMed PMID: 18415104.

[69] Shah S, Laiquzzaman M, Cunliffe I, Mantry S. The use of the Reichert ocular response analyser to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes. *Cont Lens Anterior Eye*. 2006 Dec;29(5):257-62. Epub 2006 Nov 7. PubMed PMID: 17085066.

[70] Touboul D, Roberts C, Kérautret J, Garra C, Maurice-Tison S, Saubusse E, Colin J. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Apr;34(4):616-22. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.11.051. PubMed PMID: 18361984.

[71] Asaoka R, Nakakura S, Tabuchi H, Murata H, Nakao Y, Ihara N, Rimayanti U, Aihara M, Kiuchi Y. The Relationship between Corvis ST Tonometry Measured Corneal Parameters and Intraocular Pressure, Corneal Thickness and Corneal Curvature. *PLoS One*. 2015 Oct 20;10(10):e0140385. doi: 10.1371/journal.pone.0140385. eCollection 2015. PubMed PMID: 26485129; PubMed Central PMCID: PMC4618943.

[72] Bao F, Deng M, Wang Q, Huang J, Yang J, Whitford C, Geraghty B, Yu A, Elsheikh A. Evaluation of the relationship of corneal biomechanical metrics with physical intraocular pressure and central corneal thickness in ex vivo rabbit eye globes. *Exp Eye Res.* 2015 Aug;137:11-7. doi: 10.1016/j.exer.2015.05.018. Epub 2015 May 27. PubMed PMID: 26026878.

[73] Huseynova T, Waring GO 4th, Roberts C, Krueger RR, Tomita M. Corneal biomechanics as a function of intraocular pressure and pachymetry by dynamic infrared signal and Scheimpflug imaging analysis in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* 2014 Apr;157(4):885-93. doi: 10.1016/j.ajo.2013.12.024. Epub 2014 Jan 2. PubMed PMID: 24388837.

[74] Metzler KM, Mahmoud AM, Liu J, Roberts CJ. Deformation response of paired donor corneas to an air puff: intact whole globe versus mounted corneoscleral rim. *J Cataract Refract Surg.* 2014 Jun;40(6):888-96. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.02.032. PubMed PMID: 24857437.

[75] Miki A, Maeda N, Ikuno Y, Asai T, Hara C, Nishida K. Factors Associated With Corneal Deformation Responses Measured With a Dynamic Scheimpflug Analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Jan 1;58(1):538-544. doi: 10.1167/iovs.16-21045. PubMed PMID: 28129421.

[76] Vinciguerra R, Elsheikh A, Roberts CJ, Ambrósio R Jr, Kang DS, Lopes BT, Morenghi E, Azzolini C, Vinciguerra P. Influence of Pachymetry and Intraocular Pressure on Dynamic Corneal Response Parameters in Healthy Patients. *J Refract Surg.* 2016 Aug 1;32(8):550-61. doi: 10.3928/1081597X-20160524-01. PubMed PMID: 27505316.

[77] Terai N, Raiskup F, Haustein M, Pillunat LE, Spoerl E. Identification of biomechanical properties of the cornea: the ocular response analyzer. *Curr Eye Res.* 2012 Jul;37(7):553-62. doi: 10.3109/02713683.2012.669007. Epub 2012 May 4. Review. PubMed PMID: 22559332.

[78] Holger Dietze (Hrsg.): Die optometrische Untersuchung. Thieme, Stuttgart, New York, 2008.

[79] Long Q, Wang JY, Xu D, Li Y. Comparison of corneal biomechanics in Sjögren's syndrome and non-Sjögren's syndrome dry eyes by Scheimpflug based device. *Int J Ophthalmol.* 2017 May 18;10(5):711-716. doi: 10.18240/ijo.2017.05.08. eCollection 2017. PubMed PMID: 28546925; PubMed Central PMCID: PMC5437456.

[80] Herber R, Terai N, Pillunat KR, Raiskup F, Pillunat LE, Spörl E. [Dynamic Scheimpflug Analyzer (Corvis ST) for measurement of corneal biomechanical parameters : A praxis-related overview]. *Ophthalmologe.* 2018 May 16. doi: 10.1007/s00347-018-0716-y. [Epub ahead of print] Review. German. PubMed PMID: 29767348.

[81] Muench S, Balzani D, Roellig M, Spoerl E. Method for the Development of Realistic Boundary Conditions for the Simulation of Non-Contact Tonometry. *Proc. Appl. Math. Mech.*, 2017: 207-208. doi:10.1002/pamm.201710073.

[82] Nemeth G, Szalai E, Hassan Z, Lipecz A, Flasko Z, Modis L. Corneal biomechanical data and biometric parameters measured with Scheimpflug-based devices on normal corneas. *Int J Ophthalmol.* 2017 Feb 18;10(2):217-222. doi: 10.18240/ijo.2017.02.06. eCollection 2017. PubMed PMID: 28251079; PubMed Central PMCID: PMC5313543.

[83] Kling S, Bekesi N, Dorronsoro C, Pascual D, Marcos S. Corneal viscoelastic properties from finite-element analysis of in vivo air-puff deformation. *PLoS One.* 2014 Aug 14;9(8):e104904. doi: 10.1371/journal.pone.0104904. eCollection 2014. PubMed PMID: 25121496; PubMed Central PMCID: PMC4133267.

[84] Francis M, Pahuja N, Shroff R, Gowda R, Matalia H, Shetty R, Remington Nelson EJ, Sinha Roy A. Waveform analysis of deformation amplitude and deflection amplitude in normal, suspect, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2017 Oct;43(10):1271-1280. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.10.012. PubMed PMID: 29120713.

[85] Sinha Roy A, Kurian M, Matalia H, Shetty R. Air-puff associated quantification of non-linear biomechanical properties of the human cornea in vivo. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2015 Aug;48:173-182. doi: 10.1016/j.jmbbm.2015.04.010. Epub 2015 Apr 20. PubMed PMID: 25955559.

[86] Vinciguerra R, Ambrósio R Jr, Elsheikh A, Roberts CJ, Lopes B, Morengi E, Azzolini C, Vinciguerra P. Detection of Keratoconus With a New Biomechanical Index. *J Refract Surg.* 2016 Dec 1;32(12):803-810. doi: 10.3928/1081597X-20160629-01. PubMed PMID: 27930790.

[87] Tian L, Wang D, Wu Y, Meng X, Chen B, Ge M, Huang Y. Corneal biomechanical characteristics measured by the CorVis Scheimpflug technology in eyes with primary open-angle glaucoma and normal eyes. *Acta Ophthalmol.* 2016 Aug;94(5):e317-24. doi: 10.1111/aos.12672. Epub 2015 Feb 1. PubMed PMID: 25639340.

[88] Hopf S, Pfeiffer N. [Epidemiology of myopia]. *Ophthalmologe.* 2017 Jan;114(1):20-23. doi: 10.1007/s00347-016-0361-2. Review. German. PubMed PMID: 27601149.

[89] Zhong Y, Shen X, Yu J, Tan H, Cheng Y. The comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on central corneal thickness. *Cornea.* 2011 Aug;30(8):861-4. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182000c27. PubMed PMID: 21499083.

- [90] Nielsen CB, Nielsen PJ. Effect of alpha- and beta-receptor active drugs on corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1985 Jun;63(3):351-4. PubMed PMID: 2994351.
- [91] Inoue K, Okugawa K, Oshika T, Amano S. Influence of dorzolamide on corneal endothelium. *Jpn J Ophthalmol*. 2003 Mar-Apr;47(2):129-33. PubMed PMID: 12738544.
- [92] Kaminski S, Hommer A, Koyuncu D, Biowski R, Barisani T, Baumgartner I. Influence of dorzolamide on corneal thickness, endothelial cell count and corneal sensibility. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998 Feb;76(1):78-9. PubMed PMID: 9541439.
- [93] Sawada A, Yamamoto T. Switching efficacy on intraocular pressure from latanoprost to bimatoprost in eyes with open angle glaucoma: implication to the changes of central corneal thickness. *Jpn J Ophthalmol*. 2014 Sep;58(5):423-8. doi: 10.1007/s10384-014-0336-2. Epub 2014 Jul 9. PubMed PMID: 25004992.
- [94] Wizert A, Iskander DR, Cwiklik L. Interaction of lysozyme with a tear film lipid layer model: A molecular dynamics simulation study. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2017 Dec;1859(12):2289-2296. doi: 10.1016/j.bbamem.2017.08.015. Epub 2017 Aug 26. PubMed PMID: 28847503.
- [95] Park SJ, Ang GS, Nicholas S, Wells AP. The effect of thin, thick, and normal corneas on Goldmann intraocular pressure measurements and correction formulae in individual eyes. *Ophthalmology*. 2012 Mar;119(3):443-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.07.058. Epub 2011 Oct 27. PubMed PMID: 22035576.
- [96] Ku JY, Danesh-Meyer HV, Craig JP, Gamble GD, McGhee CN. Comparison of intraocular pressure measured by Pascal dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry. *Eye (Lond)*. 2006 Feb;20(2):191-8. PubMed PMID: 15803173.

- [97] Albis-Donado O, Bhartiya S, Gil-Reyes M, Casale-Vargas G, Arreguin-Rebollar N, Kahook MY. Citius, Altius, Fortius: Agreement between Perkins and Dynamic Contour Tonometry (Pascal) and the Impact of Altitude. *J Curr Glaucoma Pract* 2018;12(1):40-44.
- [98] Umurhan Akkan JC, Akkan F, Sezgin Akcay BI, Ayintap E, Tuncer K. Dynamische Konturtonometrie und Goldmann-Tonometrie: Differenzen der Druckwerte zwischen Augen mit und ohne Glaukomschaden bei dünner Hornhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2015; 232(10): 1190-1197. DOI: 10.1055/s-0041-104772.
- [99] Pavelka, Roth, Funktionelle Ultrastruktur: Atlas der Biologie und Pathologie von Geweben, Springer, Wien, 2005.
- [100] Ramm L, Herber R, Spoerl E, Pillunat LE, Terai N. Measurement of Corneal Biomechanical Properties in Diabetes Mellitus Using the Ocular Response Analyzer and the Corvis ST. *Cornea*. 2019;38(5):595-599. doi:10.1097/ICO.0000000000001879.
- [101] Gatzoufas Z, Panos GD, Brugnolli E, Hafezi F. Corneal topographical and biomechanical variations associated with hypothyroidism. *J Refract Surg*. 2014;30(2):78-79. doi:10.3928/1081597X-20140120-01.
- [102] Schweitzer C, Korobelnik JF, Boniol M, Cougnard-Gregoire A, Le Goff M, Malet F, Rougier MB, Delyfer MN, Dartigues JF, Delcourt C. Associations of Biomechanical Properties of the Cornea With Environmental and Metabolic Factors in an Elderly Population: The ALIENOR Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Apr 1;57(4):2003-11. doi: 10.1167/iovs.16-19226. PMID: 27100157.
- [103] Amano S, Nejima R, Inoue K, Miyata K. Effect of topical prostaglandins on the biomechanics and shape of the cornea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(10):2213-2219. doi:10.1007/s00417-019-04435-7.

[104] Wu N, Chen Y, Yu X, Li M, Wen W, Sun X. Changes in Corneal Biomechanical Properties after Long-Term Topical Prostaglandin Therapy. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155527. Published 2016 May 17. doi:10.1371/journal.pone.0155527.

[105] Akinwande M.O., Dikko H.G. and Samson A. Variance Inflation Factor: As a Condition for the Inclusion of Suppressor Variable(s) in Regression Analysis. *Open Journal of Statistics*. 2015;5:754-767. doi: 10.4236/ojs.2015.57075.

[106] Long W, Zhao Y, Hu Y, Li Z, Zhang X, Zhao W, Yang X, Cui D, Trier K. Characteristics of Corneal Biomechanics in Chinese Preschool Children With Different Refractive Status. *Cornea*. 2019 Nov;38(11):1395-1399. doi: 10.1097/ICO.0000000000001971. PMID: 31033694.

[107] Li BB, Cai Y, Pan YZ, Li M, Fang Y, Tian T, Yan XM. [The association between corneal biomechanical parameters and visual field progression in patients with normal tension glaucoma]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2018 Mar 11;54(3):171-176. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.03.005. PMID: 29518874.

[108] Joda A, Sefat Shervin MM, Kook D, Elsheikh A. Development and validation of a correction equation for Corvis tonometry. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 2015 19. 1-11. 10.1080/10255842.2015.1077515.

[109] [https://www.uni-kassel.de/fb07/fileadmin/datas/fb07/5-Institute/IVWL/Kosfeld/lehre/multivariate/Multivariate8\\_Varianzanalyse1\\_.pdf](https://www.uni-kassel.de/fb07/fileadmin/datas/fb07/5-Institute/IVWL/Kosfeld/lehre/multivariate/Multivariate8_Varianzanalyse1_.pdf) (Zugriffsdatum: 15.08.2020).

[110] <https://de.wikipedia.org/wiki/ROC-Kurve> (Zugriffsdatum: 01.09.2020).

## **7 Lebenslauf**

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





## **8 Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Andrea Bratfisch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Klinische Untersuchung zur cornealen Biomechanik bei unterschiedlichen Glaukomformen 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

## **9 Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Erb, der mir die Möglichkeit eröffnete, wissenschaftlich in seiner Klinik zu arbeiten und zu forschen und immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Besonderer Dank gilt Herrn Eric Rost für die wertvolle Unterstützung bei den statistischen Auswertungen.