

Diplomarbeit

Zum Stellenwert des Ocular Response Analyzers bei Glaukompatienten: wesentliche zusätzliche Erkenntnisse?

eingereicht von

Bernhard Thomas Lackner

Geb.Dat.: 15.12.1990

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitäts-Augenklinik Graz

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Christoph Faschinger

Graz, am 31.03.2014

Bernhard Lackner

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.03.2014

Bernhard Lackner

Anmerkung

Um das Lesen der vorliegenden Arbeit zu erleichtern, wurde aus praktischen Überlegungen das generische Maskulinum verwendet. Diese Schreibweise bezieht sich sowohl auf männliche als auch auf weibliche Personen.

Danksagungen

Als erstes möchte ich meinen Eltern, Karin und Erwin, danken, die mir das Studium der Medizin ermöglicht haben und mir stets zur Seite gestanden sind.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei meinen Großeltern, Ida und Karl, die mich während meiner Ausbildung in vielen Bereichen unterstützt haben.

Ein besonderes Dankeschön möchte ich meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. Faschinger, für die kompetente Hilfestellung bei der Entstehung der Diplomarbeit aussprechen. Ihre konstruktiven Ratschläge haben mir das Verfassen der Arbeit sehr erleichtert.

Dankeschön!

Zusammenfassung

Einleitung

Die korneale Hysterese von Augen mit Glaukom unterscheidet sich von der kornealen Hysterese gesunder Augen. Im Zuge dieser Studie wurden die viskoelastischen Hornhauteigenschaften mit dem Ocular Response Analyzer sowohl bei Glaukompatienten als auch bei gesunden Menschen gemessen. Ziel dieser Arbeit war es, die erhobenen Daten vergleichend mit der aktuellen Literatur zu diskutieren, um eventuell zusätzliche Erkenntnisse zu liefern, die die Anschaffung eines solchen Gerätes rechtfertigen würden.

Methoden

Die Untersuchung mit dem ORA wurde an 60 Glaukompatienten (n=118 Augen) und an 55 Kontrollpatienten (n=105 Augen) durchgeführt. Gemessen wurden die korneale Hysterese (CH), der korneale Resistenzfaktor (CRF) und der Augeninnendruck (IOPg). Zusätzlich wurden Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, aktuelle Therapie und bisherige Operationen erfasst. Als Parameter für den Schweregrad des Glaukoms fungierte die mittlere Abweichung (MD) des Gesichtsfeldes (n=100 MD-Werte).

Ergebnisse

Die korneale Hysterese betrug im Mittel $7,86 \pm 1,76$ mmHg in der Glaukomgruppe respektive $10,32 \pm 1,77$ mmHg in der Kontrollgruppe. Der Student T-Test für signifikante Unterschiede zweier Gruppen ergab, dass die korneale Hysterese bei Glaukompatienten signifikant ($p < 0,001$) niedriger als bei gesunden Probanden war. Auch der korneale Resistenzfaktor der Glaukomgruppe war signifikant niedriger als jener der Kontrollgruppe. In dieser Studie konnte keine Abhängigkeit zwischen dem Stadium des Glaukoms und dem CH-Wert erfasst werden.

Schlussfolgerung

Die Resultate stehen im Einklang mit der aktuellen Literatur. Die korneale Hysterese ist bei Glaukompatienten signifikant niedriger als bei gesunden Individuen. Niedrige CH-Werte sind als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung und die Progression eines Glaukoms zu werten. Durch die Erfassung der viskoelastischen Hornhauteigenschaften als Ergänzung zur etablierten Glaukomdiagnostik lässt sich eine genauere Risikostratifizierung des Glaukoms erstellen und somit auch die Therapie optimieren. Unter diesem Gesichtspunkt wäre eine Anschaffung dieses Geräts an einer Klinik durchaus begrüßenswert.

Abstract

Introduction

Corneal hysteresis in eyes with glaucoma is different to corneal hysteresis in healthy eyes. In this study, the viscoelastic properties of the cornea were measured with the Ocular Response Analyzer in glaucoma patients and in healthy subjects. The purpose of this study was to compare the results with the current literature and to evaluate probable new findings, whether the acquirement of an ORA could be useful for glaucoma diagnosis.

Methods

The examination was performed on 60 glaucoma patients (n=118 eyes) and on 55 healthy subjects (n=105 eyes). Corneal hysteresis (CH), corneal resistance factor (CRF) and intraocular pressure (IOPg) were measured. In addition, age, sex, disease duration, current therapy and recent surgeries of each patient were recorded. To determine the severity of the disease, the mean deviation (MD) of the visual field was the parameter for staging (n=100 MD-values).

Results

Average corneal hysteresis was $7,86 \pm 1,76$ mmHg in the glaucoma group and $10,32 \pm 1,77$ mmHg in the control group. The student t-test for significant differences in two groups was performed. CH was significant ($p < 0,001$) lower in glaucoma patients than in healthy subjects. CRF was lower in glaucoma patients too. There was no correlation between glaucoma stage and corneal hysteresis.

Conclusion

The results of this study are in consistence with the current literature. Corneal hysteresis is significant lower in glaucoma patients than in healthy subjects. Low CH-values seem to be an independent risk factor for the development and the progression of glaucoma. If acquired at baseline, viscoelastic properties of the cornea can provide a more precise risk stratification for glaucoma, which is important to optimize the therapy. Under these aspects an acquirement of this device could be helpful in clinical practice.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen.....	viii
1 Einführung	1
1.1 Definition Glaukom.....	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Augeninnendruck und andere Risikofaktoren	2
1.4 Formen des Glaukoms	4
1.5 Diagnostik	5
2 Ocular Response Analyzer	6
2.1 Funktionsprinzip.....	6
2.2 Methodik.....	9
2.3 Messungsparameter.....	10
2.4 korneale Hysterese.....	11
3 Einleitung	12
4 Material und Methoden.....	14
4.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	15
4.2 Zuverlässigkeit der Messergebnisse	15
5 Resultate	16
6 Diskussion und Interpretation	21
Literaturverzeichnis	29
Abbildungsverzeichnis	34
Tabellenverzeichnis	36

Glossar und Abkürzungen

CCT	zentrale Hornhautdicke
CH	korneale Hysterese
CRF	kornealer Resistenzfaktor (Widerstandsfaktor)
IOD	Augeninnendruck
IOPg	Augeninnendruck (indirekt gemessen mit ORA)
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
LTP	Lasertrabekuloplastik
MD	mittlere Abweichung (Perimetrie)
ORA	Ocular Response Analyzer
POWG	primäres Offenwinkelglaukom
PRK	photorefraktive Keratektomie
YAG-IT	mit dem YAG-Laser durchgeführte Iridotomie
ZPK	Zyklophotokoagulation

1 Einführung

1.1 Definition Glaukom

Unter dem Begriff ‚Glaukom‘ oder „grüner Star“ fasst man eine heterogene Gruppe von Erkrankungen zusammen, die zu einer progredienten Optikusneuropathie mit Verlust der visuellen Funktionen führt. Das Wort ‚Glaukom‘ wurde erstmals von Aristoteles aufgegriffen. Bis in das 18. Jahrhundert war das ‚Glaukom‘ ein Synonym für Linsentrübungen. Als sich die Begriffe ‚Star‘ und ‚Katarakt‘ als Bezeichnungen einer Linsentrübung durchsetzten, verwendete man das ‚Glaukom‘ für zirka 150 Jahre als Begriff für Glaskörpertrübungen. Erst nach Erfindung des Augenspiegels 1852 wurde das ‚Glaukom‘ mit einer druckbedingten Atrophie der Papille vergesellschaftet. Die deutsche Bezeichnung ‚grüner Star‘ beruht auf einer fehlerhaften Übersetzung, wurde im 20. Jahrhundert aber dennoch akzeptiert. [1]

1.2 Epidemiologie

Das Glaukom ist eine der häufigsten Erblindungsursachen weltweit. Durch die Verbesserung sowohl der Diagnostik als auch der Therapie hat sich das Lebenszeitrisko einer Erblindung durch die Erkrankung in den letzten Jahrzehnten etwa halbiert [2].

Geografische und ethnische Unterschiede spielen beim Glaukom eine nicht unbedeutende Rolle. So ist die Prävalenz des POWG bei dunkelhäutigen Menschen afrikanischen Ursprungs höher als etwa bei Kaukasiern. Das primäre Winkelblockglaukom hingegen hat eine höhere Prävalenz bei Eskimos, Chinesen und Mongolen.

Interessanterweise ist die Inzidenz für die Entstehung eines POWG bei Chinesen in den letzten Jahren gestiegen und liegt derzeit etwa im Bereich der Inzidenz der westlichen Bevölkerung. Wang et al. [3] vermuten einen Zusammenhang dieser

Veränderungen mit der modernen Industrialisierung und Urbanisierung Chinas. Neben der genetischen Komponente spielen auch Umweltfaktoren in der Pathophysiologie der Erkrankung eine bedeutende Rolle. So unterzieht sich das menschliche Auge während der Entwicklung aufgrund veränderter Lebensanforderungen (Lesen und Arbeiten in geringen Abständen zur Quelle) einer Adaptation. Der Bulbus wird tendenziell länger, die Vorderkammer tiefer und dadurch ist auch ein Anstieg der Myopie zu beobachten. Diese Faktoren sind eng mit der Pathogenese des POWG assoziiert.

Das primäre Winkelblockglaukom ist bei Frauen häufiger zu beobachten, während eine geschlechterspezifische Unterscheidung beim POWG nicht klar zu treffen ist. Manche Studien kommen etwa zu dem Schluss, dass das männliche Geschlecht ein höheres Risiko für die Entwicklung eines POWG aufweist [4]. Ferner wird vermutet, dass ein erniedrigter Östrogenspiegel bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines POWG korreliert, wobei die derzeitigen Studien noch zu keinem eindeutigen Schluss gekommen sind [5-7].

1.3 Augeninnendruck und andere Risikofaktoren

Zahlreiche Faktoren spielen eine Rolle in der Entstehung des Glaukoms. Der wohl bedeutendste und durch unzählige Studien belegte Risikofaktor ist ein erhöhter Augeninnendruck, der zu einer Druckatrophie der retinalen Strukturen führt.

Der mittlere IOD beträgt etwa 16 mmHg, zwei Standardabweichungen nach oben und unten ergeben den ‚physiologischen‘ Bereich. Abbildung 1 zeigt die Verteilung des Augeninnendrucks in der Allgemeinbevölkerung gemäß einer Gauß-Kurve, die nach rechts hin abfällt. Ab einem Wert von 21 mmHg (gelb unterlegte Kurve) spricht man von einem erhöhten IOD. Leider kann jedoch kein fixer Grenzwert für die Entstehung eines Schadens festgelegt werden, da Menschen sowohl mit einem IOD innerhalb der Norm erkranken, als auch mit erhöhtem IOD von der Erkrankung verschont bleiben können [8]. So muss bei der Glaukomdiagnostik neben der Augeninnendruckmessung auch auf zahlreiche andere Parameter (Untersuchung des Fundus, Messung der zentralen Hornhautdicke, Perimetrie)

zurückgegriffen werden, um das individuelle Risiko einer Schädigung des Sehnervs durch den IOD besser abschätzen zu können.

Als Beispiel für die zahlreichen möglichen Interaktionen zwischen Substanzen und der Veränderung des Augeninnendrucks sei die Studie von Li et al. [9] erwähnt, die vom Effekt von Koffein auf den Augeninnendruck handelt. So zeigte sich bei gesunden Individuen kein Effekt zwischen dem Konsum von Koffein und einem veränderten IOD, wo hingegen der Augeninnendruck bei Glaukompatienten signifikant stieg, nachdem sie Koffein zu sich genommen hatten.

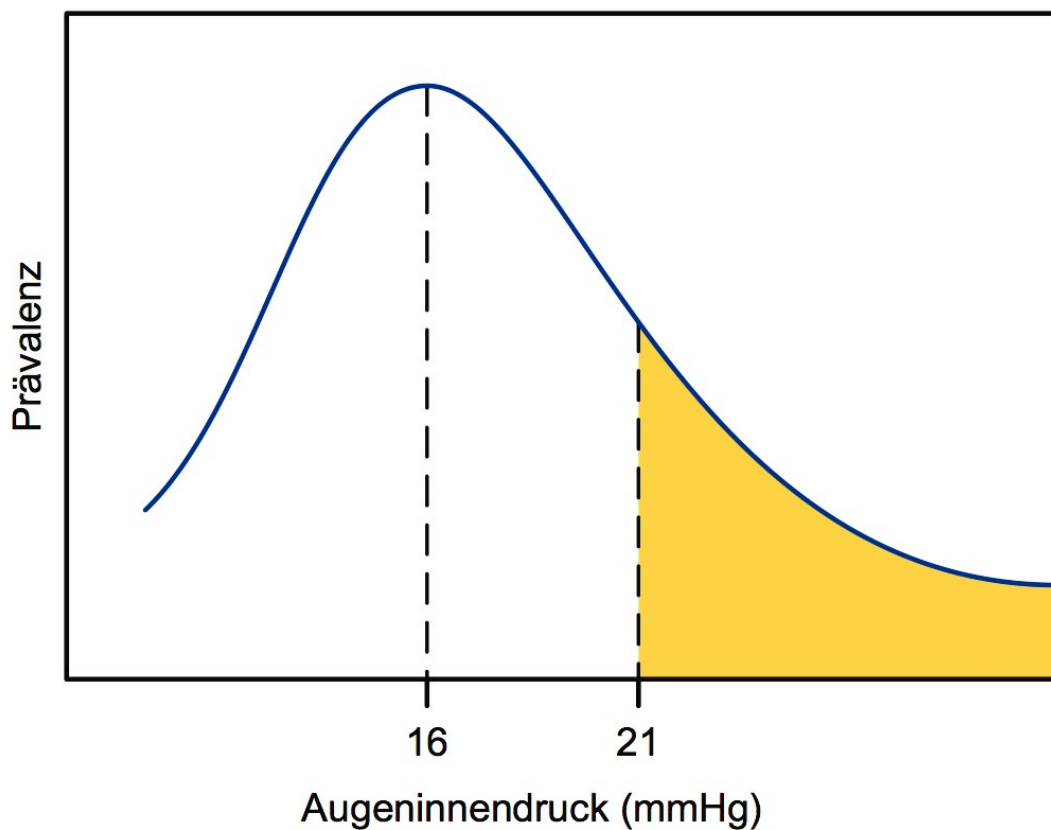


Abbildung 1. Verteilung des IOD in der Allgemeinbevölkerung

Zu den weiteren bekannten Risikofaktoren zählen ein höheres Alter, eine größere Papillenexkavation, eine dünne zentrale Hornhaut, eine hochgradige Myopie (Risikofaktor für POWG) und eine hochgradige Hyperopie (Risikofaktor für primäres Winkelblockglaukom).

Ein stark schwankender und besonders niedriger Blutdruck begünstigt aufgrund der problematischen Perfusion der retinalen Gefäße ebenfalls die Entstehung eines Glaukoms. Eine vaskuläre Hypertonie sowie ein Diabetes mellitus führen zu einer Schädigung der Gefäße und somit kann die Versorgung der Netzhaut und des Sehnervs nicht mehr adäquat gewährleistet werden [10].

Eine familiäre Prädisposition liegt bei allen Glaukomtypen vor. Gramer et al. [11] interviewten im Zuge einer Studie erst- und zweitgradig Verwandte von mehr als 2.000 Glaukompatienten. Dabei hatten 40% der an einem POWG erkrankten Patienten eine positive familiäre Anamnese. Am stärksten ausgeprägt war dieser Zusammenhang bei Müttern und Geschwistern.

Auf die viskoelastischen Hornhauteigenschaften und deren Bedeutung als Risikofaktor für die Entstehung des Glaukoms wird im Kapitel ‚Diskussion‘ näher eingegangen.

1.4 Formen des Glaukoms

Glaukome werden vereinfacht eingeteilt in primäre und sekundäre, in kongenitale und adulte, sowie in Offenwinkel- und Winkelblockglaukome.

Primäre Glaukome sind auf keine Augenerkrankungen zurückzuführen, während sekundäre Glaukome immer als Folge von Erkrankungen (z.B.: Uveitis, vaskuläre Gefäßneubildungen), Operationen am Auge oder lokale/systemische Medikamenteneinnahmen entstehen. Zu den häufigen Sekundärglaukomen gehören beispielsweise das Neovaskularisationsglaukom, das Pigmentdispersionsglaukom, das Pseudoexfoliationsglaukom und das Kortisonglaukom.

Bei einem Offenwinkelglaukom – oder auch Weitwinkelglaukom genannt – lagert sich hyalines Material im Trabekelmaschenwerk ab. Dies führt zu einer chronischen Augeninnendruckerhöhung. Im Gegensatz dazu entsteht die IOD-Erhöhung beim Winkelblockglaukom durch die Verlegung des Kammerwinkels durch die Irisbasis.

1.5 Diagnostik

Da das Glaukom lange Zeit keine Beschwerden verursacht, ist eine regelmäßige Screening Untersuchung beim niedergelassenen Ophthalmologen unabdingbar. Nur so kann die Entstehung eines Glaukoms rechtzeitig erkannt und behandelt werden. Die heutige Therapie zielt einzig und allein auf den Stopp oder zumindest die Verlangsamung der Progredienz der Erkrankung ab, jeglicher bereits eingetretener Nervenfaserverlust ist irreversibel. Das Fehlen von Symptomen in der Anfangsphase ist insofern problematisch, als dass viele Patienten den Arzt erst bei einer Sehverschlechterung konsultieren, wobei dann bereits mehr als die Hälfte der Nervenfasern untergegangen sind.

Zur Glaukomdiagnostik gehört neben einer gründlichen Eigen- und Familienanamnese das Messen des Augeninnendrucks – am zuverlässigsten durch die Goldmann-Appplanationstonometrie an der Spaltlampe –, die Messung der zentralen Hornhautdicke, die Durchführung einer Perimetrie und einer Gonioskopie zur Beurteilung des Kammerwinkels sowie eine Ophthalmoskopie. Dabei werden der Vorderabschnitt (Kammertiefe, Ablagerungen) und der Fundus (Gefäßstatus, Exkavation der Papille, Nervenfaserschicht im rotfreien Licht) beurteilt.

Bei Bedarf werden auch noch weitere Untersuchungen durchgeführt (Heidelberg Retina Tomograph, Laserpolarimeter, optische Kohärenztomografie).

2 Ocular Response Analyzer

Der Ocular Response Analyzer (Reichert Inc., Depew, NY) ist ein Gerät, welches neben einer kontaktlosen Augeninnendruckmessung auch die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut erfasst.



Abbildung 2. Ocular Response Analyzer (rechts)

2.1 Funktionsprinzip

Ähnlich der Non-Contact-Tonometrie trifft ein vom Gerät ausgesendeter Luftstoß auf die Hornhaut, was zu einer Abflachung derselben führt. Im Gegensatz zu einer reinen Tonometrie-Messung wird dieser Luftstoß beim ORA aber nach der Applanation mit einer festgelegten Energie fortgesetzt und die Hornhaut wird dadurch kurzzeitig zentral etwas konkav. Nach Erreichen eines definierten Maximums wird der Luftstoß gestoppt, als Folge verringert sich auch der Druck auf die Hornhaut und sie nimmt ihre ursprüngliche Form wieder ein. Der gesamte Prozess dauert lediglich etwa 20 Millisekunden, was kurz genug ist, um Augenbewegungen oder einen reflektorischen Lidschluss (zirka 300-400 ms) zu verhindern. Abbildung 3 stellt das Funktionsprinzip schematisch dar.

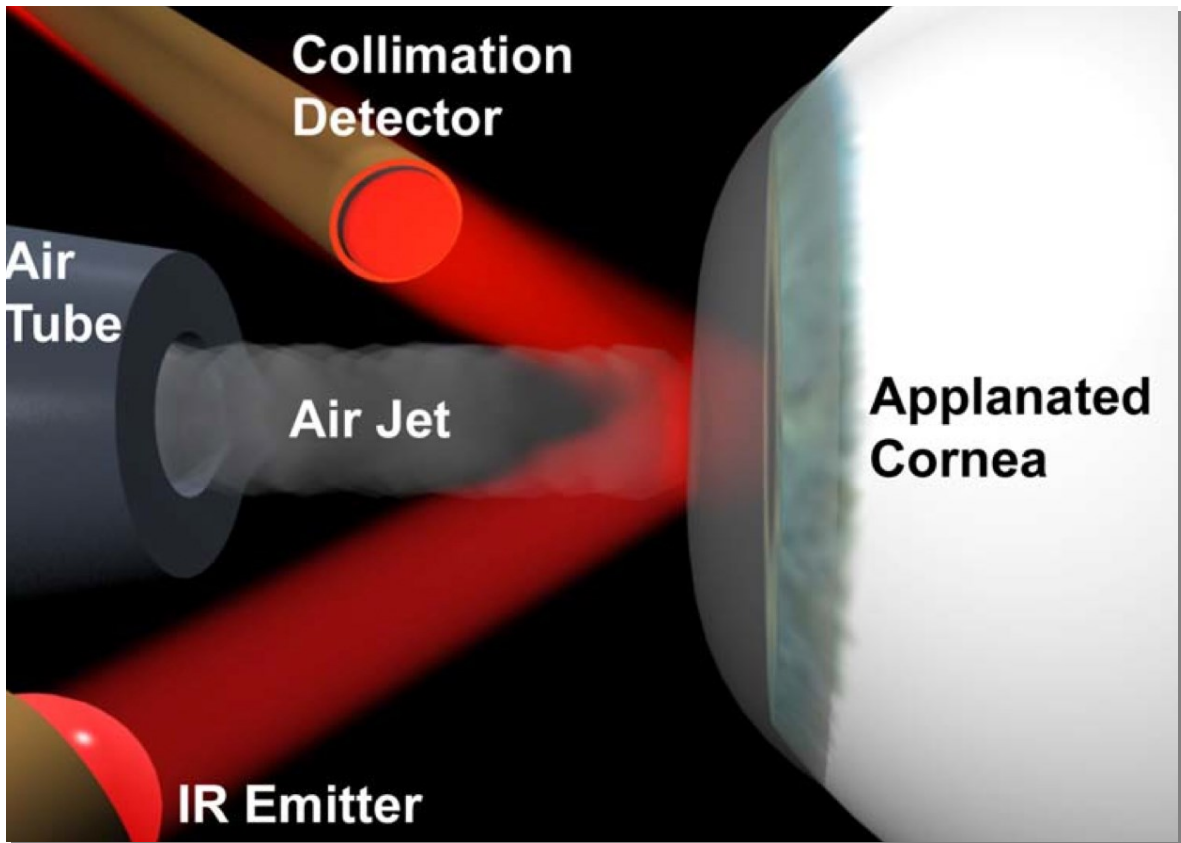


Abbildung 3. Funktionsprinzip der ORA-Messung

Während der Messung erreicht die Hornhaut zwei Mal den Applanationszustand, der vom Gerät detektiert wird:

Ausgangsposition der zentralen Hornhaut (konvex) → Abflachung (Applanation P_1) → dezente Konkavität → erneute Abflachung (Applanation P_2) → Ausgangsposition. (siehe Abbildung 4)

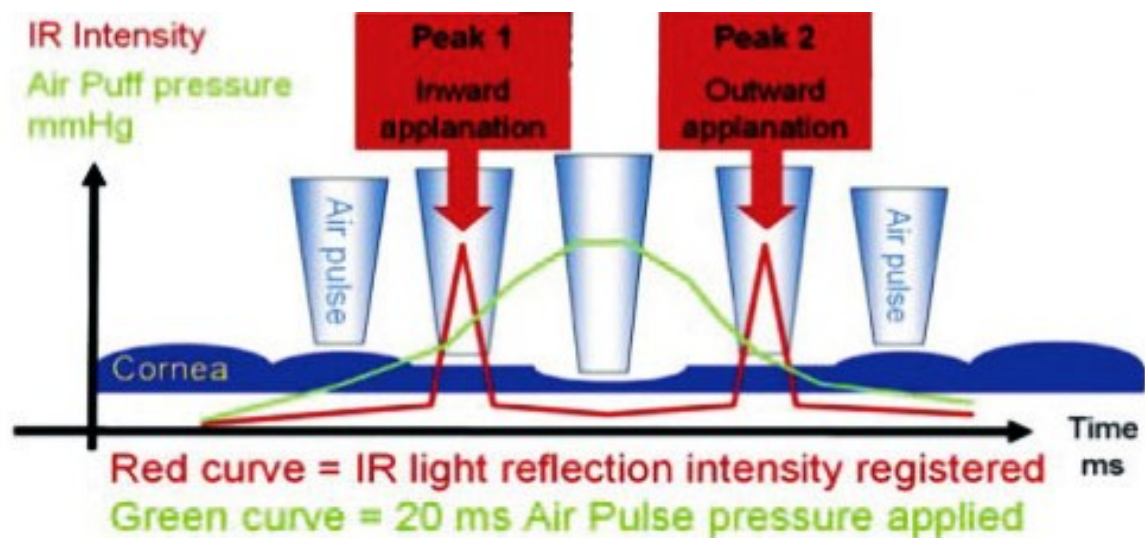


Abbildung 4. grafische Darstellung der zeitlichen Abfolge der Messung

Aufgrund der viskoelastischen Hornhauteigenschaften, die einen Teil der Luftstoßenergie absorbieren, ist P_2 immer kleiner als P_1 . Die Differenz beider voneinander völlig unabhängigen Druckwerte ($P_1 - P_2$) wird als korneale Hysterese bezeichnet. Sie spiegelt das visköse Verhalten der Hornhaut wider.

2.2 Methodik

Der Patient nimmt vor dem Gerät Platz und wird gebeten, mit dem zu untersuchenden Auge das grüne Licht im Gerät zu fixieren. Der ORA positioniert das Detektionssystem anschließend so, dass der Luftstoß auf die zentrale Hornhaut trifft. Dieser Luftstoß führt zu einer Deformation der Hornhaut, welche gemessen und als Signal erfasst wird.

Diese Signale werden dann in Form eines Diagramms abgebildet (siehe Abbildung 5). Das Diagramm besteht aus drei Kurven:

- Die symmetrische grüne Kurve spiegelt den Druck des Luftstoßes wider, der bis zu einem definierten Maximum kontinuierlich erhöht wird und danach wieder abnimmt.
- Die rote (asymmetrische) Kurve beschreibt die Applanation der Hornhaut, welche zwei Maxima erreicht – der erste Peak P_1 entspricht der Applanation im Zuge der Druckerhöhung auf die Hornhaut, der zweite Peak P_2 stellt die Applanation der Hornhaut dar, bevor sie sich wieder in ihre Ausgangsposition zurück begibt.
- Die blaue Kurve ist eine gefilterte Version der roten Kurve, um die beiden Maxima bei suboptimalen Messungen besser identifizieren zu können.

Je klarer beziehungsweise höher die beiden Peaks sind, desto qualitativ hochwertiger und somit aussagekräftiger ist die Messung. Als hilfreiche Ergänzung gibt der ORA zusätzlich noch einen Wave Score ab, der die Verlässlichkeit des Messwertes angibt. Je höher dieser Score, desto besser das Messergebnis – wobei die Werte von 0 bis 10 reichen. [12-14]

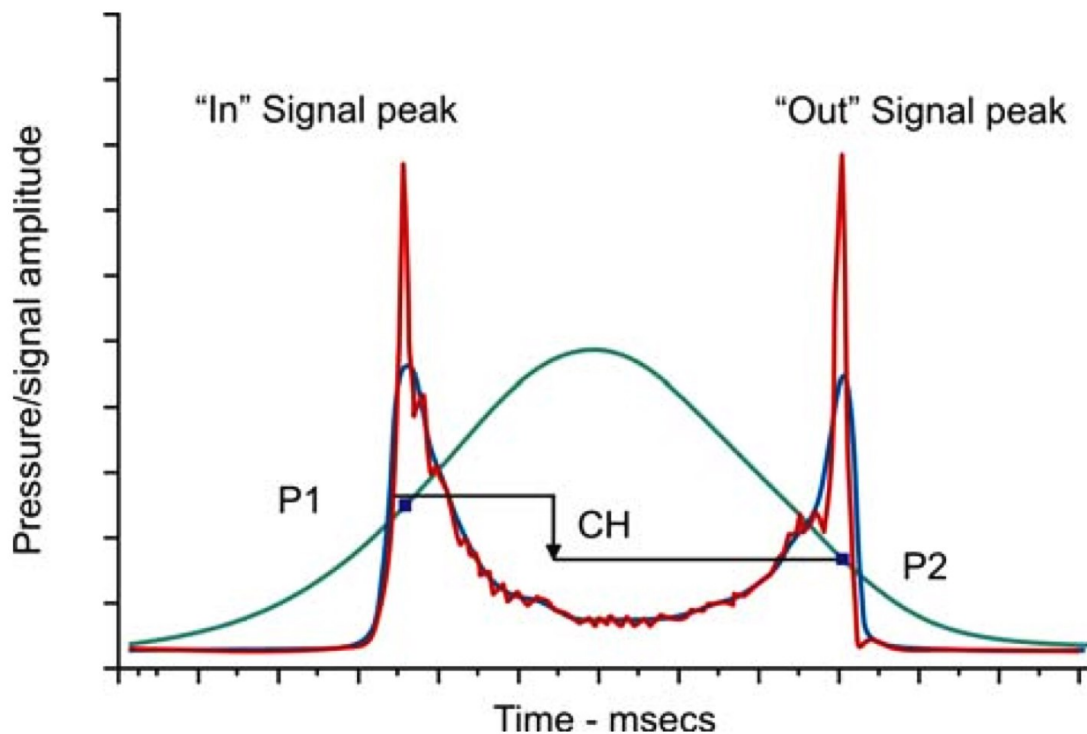


Abbildung 5. Signalkurve des Ocular Response Analyzers

2.3 Messungsparameter

Bei dem Messvorgang werden vier Parameter bestimmt:

- die korneale Hysterese ($P_1 - P_2$)
- der korneale Resistenzfaktor $P_1 - (k \times P_2)$; k ist eine Konstante, die von empirischen Analysen über die Beziehung zwischen P_1 , P_2 , und der zentralen Hornhautdicke stammt
- der Augeninnendruck IOPg $(P_1 + P_2) / 2$
- der hornhautdickenkorrigierte IOP $P_2 - (0,43 \times P_1)$

Anzumerken ist, dass lediglich die korneale Hysterese und der IOPg direkt gemessene Werte darstellen, die anderen beiden sind berechnete Größen [14, 15].

2.4 korneale Hysterese

Die korneale Hysterese gibt Auskunft über die Antwort des Hornhautgewebes auf eine dynamische Verformung. So spricht ein höherer CH-Wert (größerer Unterschied zwischen P_1 und P_2) für eine steifere Hornhaut. Die Werte reichen von etwa 1,8 bis 14,6 mmHg [16], wobei gesunde Individuen einen CH-Wert von zirka 10 bis 11 mmHg aufweisen. Pathologische Prozesse, wie zum Beispiel ein Keratokonus, führen zu einer deutlichen Verminderung der Hornhautdicke und auch der kornealen Hysterese. Auch laserchirurgische Eingriffe an der Hornhaut (PRK, LASIK) führen zu einer Reduktion der CH [17, 18].

3 Einleitung

Das Glaukom zählt zusammen mit der altersbedingten Makuladegeneration und der diabetischen Retinopathie zu den häufigsten Erblindungsursachen in den westlichen Staaten. Die häufigste Form des Glaukoms stellt bei Kaukasiern mit über 90% das primäre Offenwinkelglaukom dar [19]. Vor allem das Fehlen von Symptomen kann ein frühzeitiges Erkennen erheblich verzögern.

Hauptrisikofaktor ist ein erhöhter Augeninnendruck, wobei das Festlegen bestimmter Grenzwerte, ab welchen eine Pathologie vorliegt, nicht möglich ist. Einerseits sind Abweichungen über dem statistischen Normbereich nicht zwangsläufig mit einer Optikusneuropathie vergesellschaftet, andererseits können auch Patienten mit statistisch ‚normalen‘ Druckwerten glaukomtypische Veränderungen aufweisen. Deshalb wird intensiv nach zusätzlichen Risikofaktoren gesucht, die mit der Entstehung des Glaukoms in Zusammenhang stehen beziehungsweise dessen Progression beeinflussen [4]. Sie sind insofern immens bedeutsam, weil das primäre Ziel der Therapie – derzeit in Form einer Drucksenkung – darin besteht, eine Progression möglichst frühzeitig zu erkennen und diese zu verzögern, um eine irreversible Schädigung der Nervenfasern zu verhindern [14].

Einer dieser Parameter ist die korneale Hysterese. Sie spiegelt das visköse Verhalten der Hornhaut wider und zahlreiche Studien zeigen, dass sich glaukomatöse Augen in ihren viskoelastischen Eigenschaften von denen gesunder Augen unterscheiden [20-22]. Kaushik et al. [23] fanden heraus, dass die korneale Hysterese ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Glaukoms sein könnte. Medeiros et al. [24] zeigten, dass die korneale Hysterese indirekt mit einer schnelleren Progression der pathologischen Veränderung des Gesichtsfeldes korreliert. Sie fanden auch heraus, dass der Effekt des Intraokulardrucks auf den Fortschritt der Erkrankung und der damit verbundenen Verschlechterung der Symptomatik von der kornealen Hysterese abhängt.

Im Zuge dieser Studie wurden die viskoelastischen Eigenschaften der Hornhaut mit dem ORA sowohl an Patienten mit glaukomatös erkrankten Augen als auch an Patienten ohne Glaukom untersucht. Das Ziel der Studie war es, die erhobenen Daten vergleichend mit der aktuellen Literatur zu interpretieren und zu diskutieren, auch um zusätzliche Erkenntnisse zu liefern, die die Anschaffung eines solchen Gerätes rechtfertigen würden.

4 Material und Methoden

Die Studie zu einem möglichen weiteren Erkenntnisgewinn zur bestehenden Literatur des Ocular Response Analyzers zur Diagnostik und Risikoabschätzung des Glaukoms wurde auf der Universitäts-Augenklinik in Graz von Anfang September bis Ende November 2013 durchgeführt. Dabei wurden in der Glaukomambulanz an 60 Glaukompatienten (n=118 Augen) jeweils mehrere Messungen am ORA durchgeführt. Der ORA der Firma Reichert wurde von der Firma Askin & Co zur Verfügung gestellt.

Als Kontrollgruppe fungierten 55 Patienten (n=105 Augen), die sich einer Voruntersuchung zur Katarakt-Operation unterzogen und bei denen keine glaukomatöse Sehnervenschädigung dokumentiert war. An ihnen wurden ebenfalls mehrere Messungen pro Auge durchgeführt.

Gemessen wurden die korneale Hysterese (CH), der korneale Resistenzfaktor (CRF) und der Augeninnendruck (IOPg). Ebenfalls erfasst wurde der Wave Score, ein Wert zwischen 0 und 10, der die Zuverlässigkeit der Messergebnisse angibt. Die Messwerte wurden nach Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, aktueller Therapie und bisherigen Operationen erfasst und in einer Excel-Tabelle dokumentiert. Als Parameter für den Schweregrad des Glaukoms wurde zusätzlich bei der Gruppe der Glaukompatienten die mittlere Defekt-Abweichung (MD) im Gesichtsfeld erfasst und hinzugefügt, sofern ein aktuelles Ergebnis vorhanden war (n=100 MD-Werte).

4.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, bei denen ein chronisches Offenwinkel-, Winkelblock- oder Pseudoexfoliationsglaukom diagnostiziert wurde und dieses auch therapiebedürftig war.

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine adäquate Messung mit dem ORA entweder durch eine fehlende Compliance oder einen zu geringen Visus nicht möglich war.

4.2 Zuverlässigkeit der Messergebnisse

Ein essentieller Parameter für die Qualität der Messwerte des ORA ist der Wave-Score (0-10). Je höher der Wert, umso verlässlicher ist das Messergebnis.

In dieser Studie wurde bei jedem Patienten nach der Durchführung mehrerer Messungen jene verwendet, bei der der Wave-Score am höchsten war. Die Bandbreite des Wave Scores reichte von 1,8 bis 9,4 in der Glaukomgruppe und von 1,0 bis 9,7 in der Kontrollgruppe. Die Mittelwerte betragen $6,42 \pm 1,79$ respektive $7,15 \pm 1,67$.

5 Resultate

Als repräsentatives Beispiel der Untersuchungen soll hier kurz jeweils eine Kurve der Glaukomgruppe und der Kontrollgruppe vorgestellt werden. Abbildung 6 zeigt die ORA-Kurve eines Patienten mit einem fortgeschrittenen primären Offenwinkelglaukom. Die Applanation-Signalkurve (rote Kurve) hat zwei klar definierbare Peaks und dies spricht ebenso wie ein hoher Wave-Score (9,2) für einen verlässlichen Messwert. Die korneale Hysterese liegt mit 7,2 mmHg deutlich unter dem physiologischen Normbereich ($10,46 \pm 1,6$ mmHg [20]; $10,4 \pm 1,2$ mmHg [13]). Auch der korneale Resistenzfaktor ist mit 6,8 mmHg erniedrigt (Normbereich $10,1 \pm 1,5$ mmHg [13]).

In Abbildung 7 ist die ORA-Kurve eines Kontrollpatienten zu sehen, dessen Signalkurve ebenfalls zwei hohe Peaks und einen hohen Wave-Score (8,4) aufweist. CH und CRF sind mit 12,2 mmHg im oberen Normbereich angesiedelt.

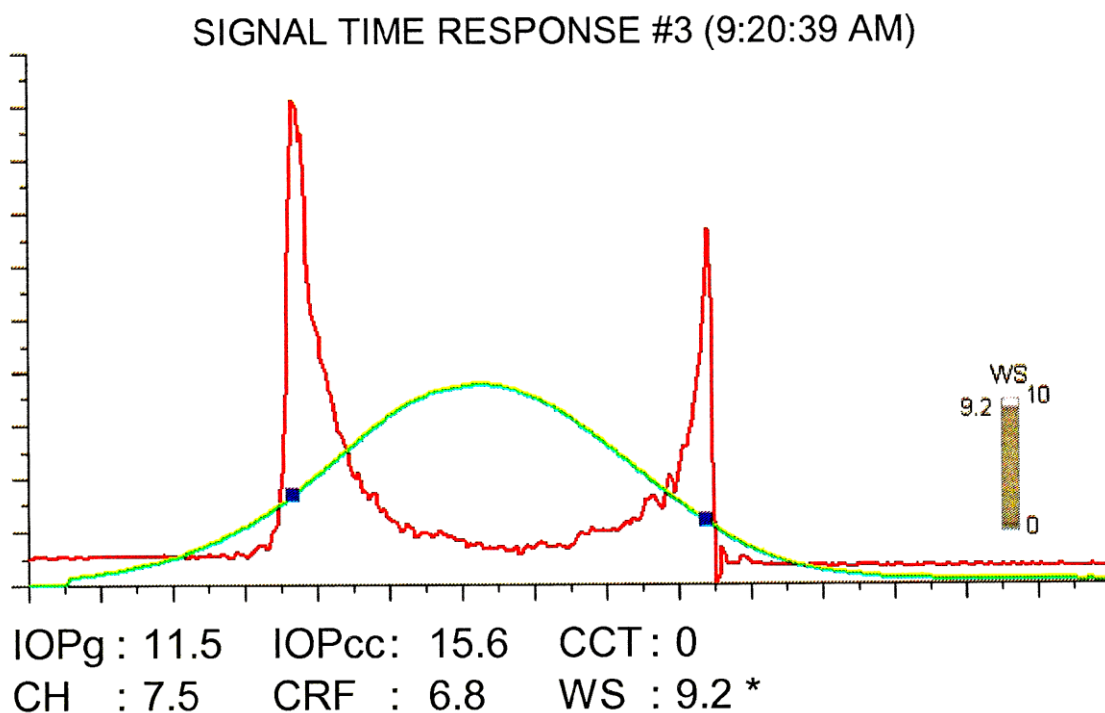


Abbildung 6. Beispiel einer ORA-Kurve eines Glaukompatienten.

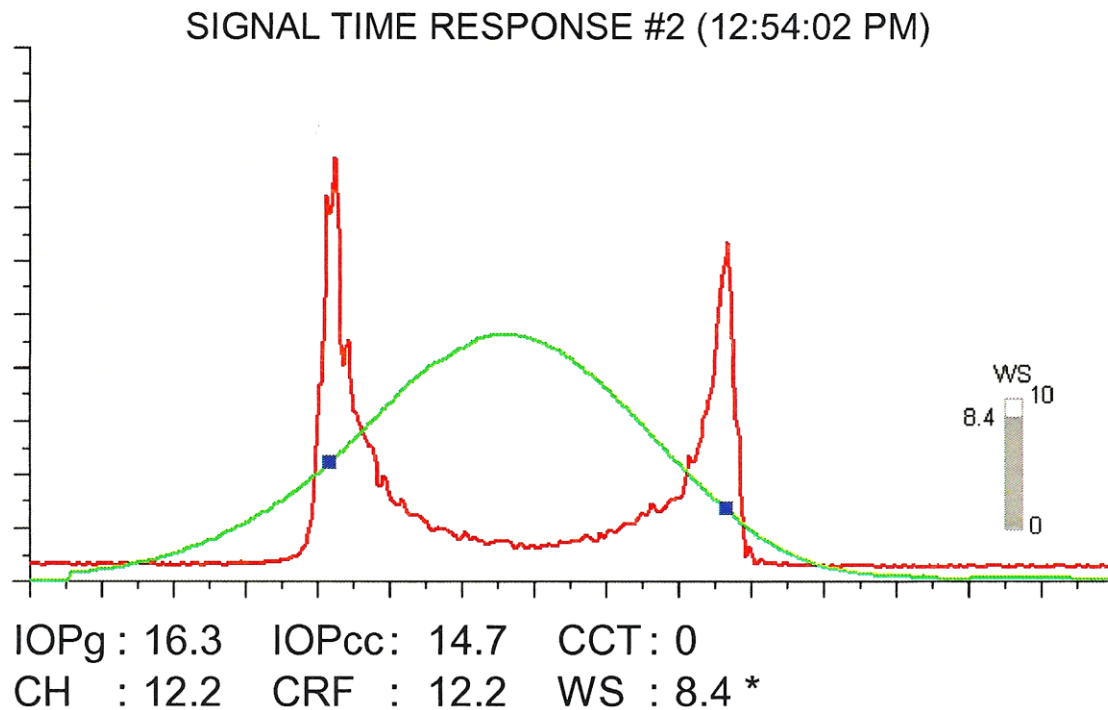


Abbildung 7. Beispiel einer ORA-Kurve eines Kontrollpatienten.

Von den 60 untersuchten Glaukompatienten litten 50 unter einem primären Offenwinkelglaukom, die restlichen 10 Patienten hatten ein Winkelblockglaukom, ein Pseudoexfoliationsglaukom oder ein Sekundärglaukom. 30 Patienten wurden ausschließlich mit Tropfen therapiert, bei den anderen 30 Glaukompatienten war in der Anamnese entweder gelasert (YAG-IT, LTP, ZPK) oder filtrierend operiert (Trabekulektomie) worden.

Die Geschlechterverteilung fiel sowohl in der Glaukomgruppe (n= 60, davon 26 Männer, 34 Frauen) als auch in der Kontrollgruppe (n= 55, davon 22 Männer, 33 Frauen) zu Gunsten des weiblichen Geschlechts aus (0,76 bzw. 0,67). Das mittlere Alter der Patienten aus der Glaukomgruppe betrug $67,85 \pm 11,63$ Jahre und das der Patienten der Kontrollgruppe $68,15 \pm 12,38$ Jahre. Der jüngste Patient, der bei der Studie teilnahm, war 41 Jahre alt und der älteste Patient 89 Jahre.

Abbildung 8 fasst die korneale Hysterese und den IOP beider Gruppen graphisch zusammen. Die Bandbreite der kornealen Hysterese reichte von 3,7 mmHg bis 12,7 mmHg in der Glaukomgruppe und von 5,9 mmHg bis 13,5 mmHg in der Kontrollgruppe. Der Mittelwert betrug $7,86 \pm 1,76$ mmHg respektive $10,32 \pm 1,77$ mmHg. Der Student T-Test für signifikante Unterschiede zweier Gruppen wurde mit Excel durchgeführt und ergab, dass die korneale Hysterese bei Glaukompatienten signifikant ($p < 0,001$) niedriger als bei gesunden Patienten war.

Der korneale Resistenzfaktor (CRF) betrug im Mittel $9,00 \pm 2,22$ mmHg beziehungsweise $10,84 \pm 1,82$ mmHg. Der Intraokulardruck (IOPg) wurde ebenfalls gemessen und betrug $17,95 \pm 6,08$ mmHg respektive $17,17 \pm 4,15$ mmHg.

Ebenfalls erfasst wurde der mittlere Defekt im Gesichtsfeld in der Gruppe der Glaukompatienten, der von 0,7 bis 25,4 dB reichte. Im Mittel betrug er $9,97 \pm 6,81$ dB.

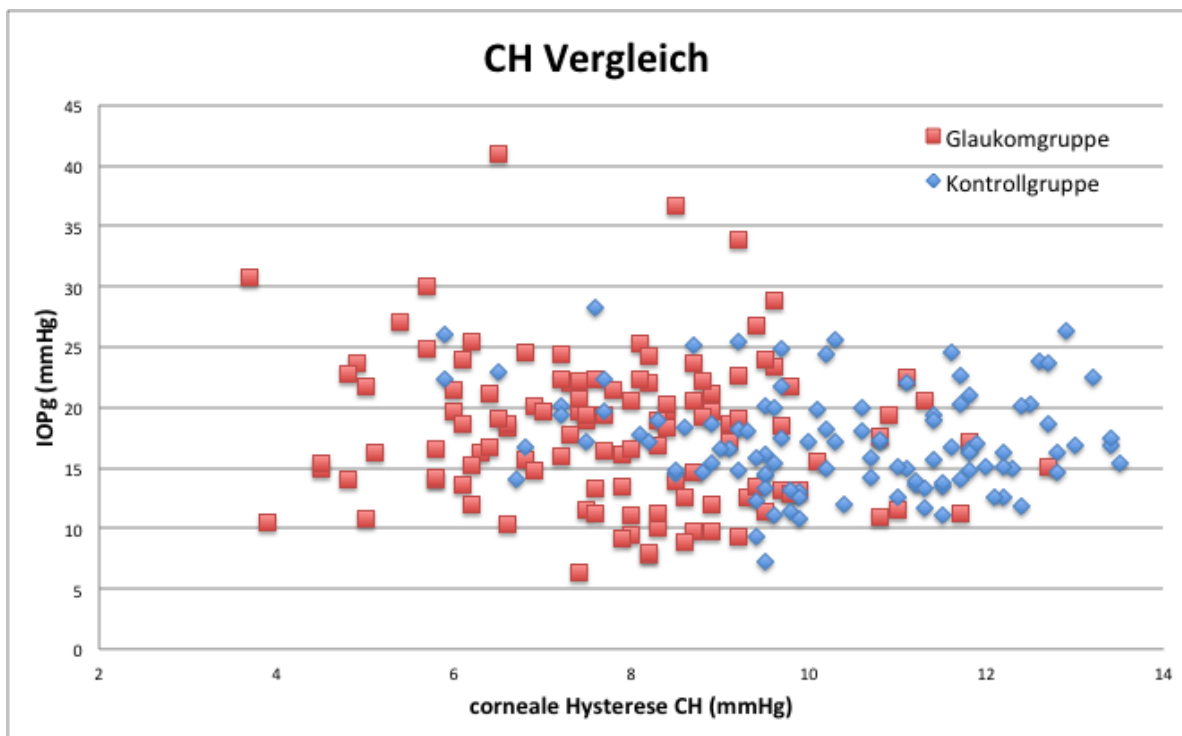


Abbildung 8. graphische Zusammenfassung der am ORA gemessenen Werte CH und IOPg beider Gruppen. Die CH ist eindeutig in der Glaukomgruppe niedriger als in der Kontrollgruppe.

In der Abbildung 9 ist der Zusammenhang zwischen den kornealen Hysteresen der Glaukompatienten und den jeweils dazugehörigen MD-Werten ihrer Gesichtsfelder dargestellt. Anhand dieser Grafik lässt sich keine Abhängigkeit zwischen dem Stadium des Glaukoms und dem CH-Wert erkennen. Patienten mit weit fortgeschrittenen Glaukomen weisen in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede im CH-Wert im Vergleich zu Patienten mit Glaukomen im Anfangsstadium.

Tabelle 1 fasst die Mittelwerte der Messergebnisse beider Gruppen nochmals vergleichend zusammen. Die Untersuchung mit dem ORA funktionierte mit etwas Mitarbeit der Patienten einwandfrei. Sie empfanden die Messungen als teilweise unangenehm, aber schmerzlos.

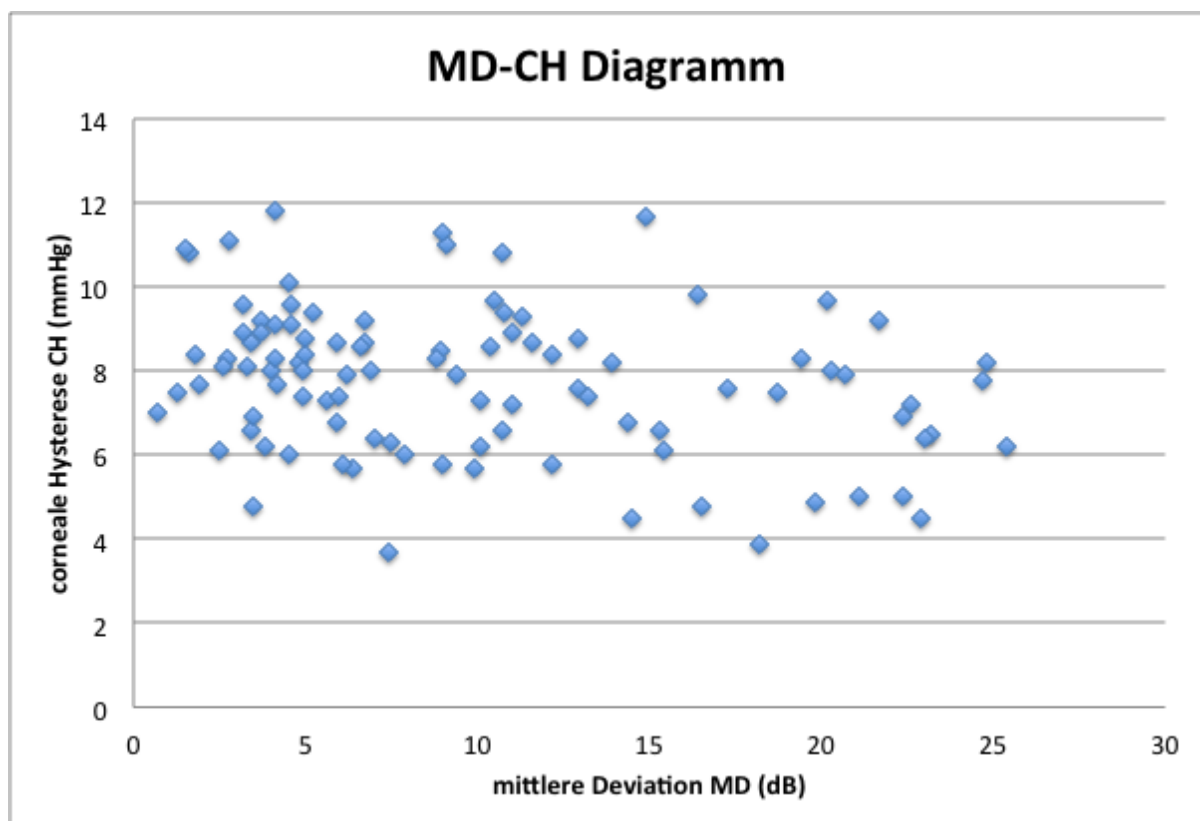


Abbildung 9. graphische Darstellung der Beziehung zwischen der CH-Werte und der mittleren Abweichung im Gesichtsfeld der Glaukomgruppe. Es fand sich keine Korrelation zwischen dem Krankheitsstadium und der CH.

Zusammenfassung der Messwerte aller Patienten				
	Glaukomgruppe		Kontrollgruppe	
<i>Σ Patienten</i>	60 (davon 26 ♂ und 34 ♀)		55 (davon 22 ♂ und 33 ♀)	
	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>
<i>Wave-Score</i>	6,42	1,79	7,15	1,67
<i>CH (mmHg)</i>	7,86	1,76	10,32	1,77
<i>CRF (mmHg)</i>	9,00	2,22	10,84	1,82
<i>IOPg (mmHg)</i>	17,95	6,08	17,17	4,15
<i>MD-Wert (dB)</i>	9,97	6,81	-	-
<i>Alter</i>	67,83	11,65	68,11	12,69

Tabelle 1. Vergleich der Messwerte aus der Glaukomgruppe und der Kontrollgruppe.

6 Diskussion und Interpretation

Das Glaukom ist gekennzeichnet durch progressive, typische pathologische Veränderungen des Sehnerven, wobei die Ausprägung und die Progression der Erkrankung unter den Patienten sehr unterschiedlich ist [25]. Der Stratifizierung anhand verschiedener Risikofaktoren kommt eine große Bedeutung zu, da sich therapeutische Maßnahmen nach der Aggressivität der Erkrankung richten. Bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren und einer raschen Progression ist eine aggressive Therapie frühzeitig erforderlich, um das Outcome/ die Prognose der Patienten bezogen auf das Sehvermögen zu verbessern.

Hauptrisikofaktor für die Entstehung des Glaukoms ist ein über eine individuelle, nicht bekannte Schwelle erhöhter Augeninnendruck. Zahlreiche Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten IOD und dem Fortschreiten der Erkrankung [26-28]. Alle bisher nachweislich wirksamen Therapieoptionen zielen auf die Senkung des Augeninnendrucks ab, um das Fortschreiten der Optikusneuropathie möglichst lange zu verzögern [29]. Die topische hypotensive Medikation ist auch in frühen Anfangsstadien der Erkrankung effektiv [27].

Des Weiteren gehört eine dünne zentrale Hornhaut zu den bekannten Risikofaktoren [4]. Ein wichtiger Grund dafür ist, dass die Goldmann Applanationstonometrie beim Messen des IOD bei Patienten mit dünnen Hornhäuten falsch niedrige Werte liefert und der Effekt des Augeninnendrucks dadurch unterbewertet wird.

Neuere Studien lassen vermuten, dass die CCT auch ein unabhängiger Risikofaktor für die Erkrankung sein könnte [30]. Folglich könnte ein Zusammenhang zwischen der zentralen Hornhautdicke und der Dicke der Lamina cribrosa bestehen, wobei Lee et al. [31] keine signifikanten Assoziationen in ihrer Studie fanden. Die zentrale Hornhautdicke ist auch ein wichtiges Anzeichen für die Unterscheidung von einem primären Offenwinkelglaukom, einem Normotensionsglaukom und einer okulären Hypertension [4]. Patienten mit einem Normotensionsglaukom haben eine signifikant dünnere Hornhaut als Patienten mit einem POWG sowie gesunde Individuen. Patienten, die eine okuläre Hypertension

haben, weisen im Vergleich zu Patienten mit POWG eine deutlich dickere zentrale Hornhaut auf. Einzig zwischen primären Offenwinkelglaukomen und der gesunden Bevölkerung scheint es keine relevante Unterscheidungsmöglichkeit zu geben [32].

Die korneale Hysterese

Auch andere biomechanische Hornhauteigenschaften, wie die korneale Hysterese, zählen zu den potentiellen Risikofaktoren für die Entstehung eines Glaukoms. Sie zeigt die Widerstandsfähigkeit der Hornhaut an. Niedrige CH-Werte sprechen für eine geringe Fähigkeit der Hornhaut, fluktuierende Augeninnendrucke abzapfen. Hohe CH-Werte hingegen scheinen einen protektiven Faktor für die Entstehung einer Optikusneuropathie darzustellen, vermutlich aufgrund einer erhöhten Fähigkeit des Augapfels, sowohl akute, als auch chronische Erhöhungen des IOP dämpfen zu können. Dadurch ist der Sehnerv weniger Belastung durch den Augeninnendruck ausgesetzt [33, 34].

Die Widerstandsfähigkeit der Hornhaut ist auf den Aufbau der extrazellulären Matrix zurückzuführen, die der ECM des hinteren Augenabschnittes (Lamina cribrosa, peripapilläre Sklera) ähneln könnte. Ähnlich wie bei einer Hornhaut, die nur eine geringe Widerstandsfähigkeit besitzt, könnten auch die hinteren Augenabschnitte eine vergleichbare Konstellation zeigen. Durch diese veränderten strukturellen Eigenschaften könnten selbst grenzwertig erhöhte, knapp über der statistischen Norm liegende Druckwerte einen pathologischen Effekt auf den Sehnerven ausüben und damit das Entstehen einer Optikusneuropathie begünstigen [24].

Die viskoelastischen Eigenschaften der Hornhaut verändern sich mit dem Alter, die Hornhaut wird rigider [35, 36]. Ähnlich verhält sich auch die Lamina cribrosa. Diese altersbedingten Veränderungen beruhen vermutlich auf Änderungen der Extrazellulärmatrix. Die verminderte mechanische Belastbarkeit der Lamina cribrosa setzt den Sehnerven einem erhöhten Risiko einer Schädigung aus [37, 38].

Girard et al. [39] führten eine Studie mit Affen Augen durch und fanden heraus, dass eine chronische IOD-Erhöhung zu Veränderungen der biomechanischen Eigenschaften führt, was das Ergebnis eines Remodellings der ECM der Sklera sein könnte. Augen mit widerstandsfähiger bzw. steifer Sklera scheinen weniger empfänglich für solche biomechanischen Änderungen als Folge einer IOD-Erhöhung zu sein.

In unserer Studie konnte ein signifikanter Unterschied in den CH-Werten der Glaukoma Patienten, verglichen mit der Kontrollgruppe, erfasst werden ($7,86 \pm 1,76$ mmHg respektive $10,32 \pm 1,77$ mmHg; $p < 0,001$). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit zahlreichen anderen Studien, die ebenfalls zeigten, dass die korneale Hysterese bei Patienten mit Glaukoma deutlich niedriger als bei gesunden Patienten ist [20, 21, 23, 33, 40].

Medeiros et al. [24] führten eine prospektive Longitudinalstudie durch, um die korneale Hysterese als möglichen Risikofaktor für die Progression des Glaukoma zu evaluieren. Dazu wurden Patienten über 4 ± 1 Jahre in regelmäßigen Abständen mehrmals untersucht, wobei neben den viskoelastischen Hornhauteigenschaften auch der IOD und das Gesichtsfeld erfasst wurden. Um die Möglichkeit auszuschließen, dass niedrige CH-Werte als Folge der Erkrankung entstehen, wurde die korneale Hysterese bei Diagnosestellung gemessen. Sie fanden heraus, dass je niedriger der CH-Wert ist, desto schneller es zu Gesichtsfeldverschlechterungen kommt. Ebenso konnten sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Augeninnendruck und der kornealen Hysterese herstellen – je niedriger der CH-Wert, desto größer der pathologische Effekt des IOD. Abbildung 10 fasst die Beziehung zwischen der CH, dem IOD und der Veränderung des Gesichtsfeldes graphisch zusammen.

Auch andere Studien kommen zu dem Schluss, dass die korneale Hysterese mit einer progressiven Gesichtsfeldverschlechterung einher geht [41, 42]. Da die korneale Hysterese die viskoelastischen Eigenschaften vollständiger als die zentrale Hornhautdicke beschreibt, könnte sie einen besseren Parameter für die Gesichtsfeldverschlechterung darstellen [24, 42].

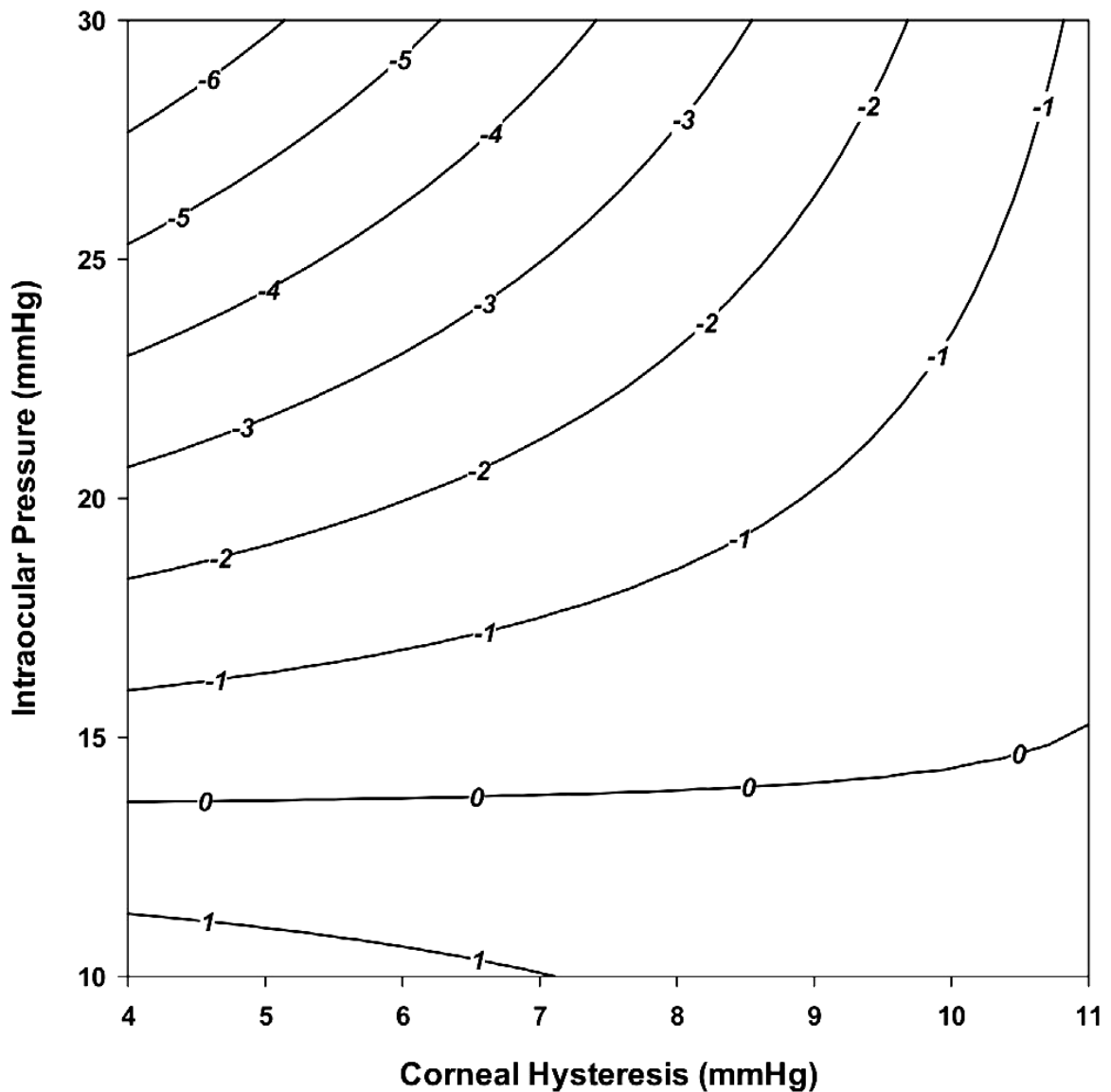


Abbildung 10. Konturdiagramm zur Darstellung der Beziehung zwischen der Veränderung des Gesichtsfeldes (%/Jahr), dem IOP und der CH. aus [24]

Prata et al. [43] untersuchten Patienten mit erstmalig diagnostiziertem primärem Offenwinkelglaukom und fanden heraus, dass diejenigen Patienten, die eine niedrige korneale Hysterese aufwiesen, eine größere Exkavation des Sehnervenkopfes hatten, unabhängig von ihren Druckwerten. Eine andere Studie befasste sich mit der elastischen Nachgiebigkeit des Sehnervenkopfes während einer IOD-Erhöhung. Im Gegensatz zur CCT korrelierte eine niedrige korneale Hysterese mit einer vertieften Exkavation nach einer akuten Augeninnendruck-erhöhung. Falls diese kurzzeitigen Veränderungen am Sehnervenkopf mit einem erhöhten Risiko vergesellschaftet sind, ein Glaukom zu entwickeln, ist es laut der

Studie möglich, dass die korneale Hysterese eine hilfreiche Ergänzung zur Diagnostik des Glaukoms und dessen Pathogenese darstellen könnte [22].

Vu et al. [44] fanden in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen der kornealen Hysterese und der retinalen Nervenfaserschichtdicke. Am stärksten korrelierte dieser Zusammenhang in den inferioren und superioren Regionen – vermutlich deshalb, weil diese Regionen am häufigsten von Schädigungen durch die Erkrankung betroffen sind. Diese Assoziation könnte aber auch durch die Tatsache erklärt werden, dass die korneale Hysterese im Alter abnimmt.

In einer multivariablen Analyse fanden Mansouri et al. [45] keine signifikante Assoziation zwischen der CH und der MD. Auch in unserer Studie wurde der MD-Wert erfasst, doch es war kein Zusammenhang zwischen den CH-Werten und den MD-Werten zu erkennen – möglicherweise auch durch die verschiedenen Zeitpunkte der Gesichtsfelduntersuchung in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung.

Die korneale Hysterese wird unabhängig vom Alter, der zentralen Hornhautdicke, dem glykosilierten Hämoglobin und dem Schweregrad des Glaukoms beeinflusst, wobei der IOD und die CCT einen doppelt so hohen Effekt auf den CH-Wert als die restlichen Parameter ausüben. Pensyl et al. [34] zeigten, dass die Erfassung sowohl von der CCT als auch von der CH die Genauigkeit der Glaukomdiagnostik verbessert, verglichen mit nur einem isolierten Wert. Dies lässt eine genauere Risikostratifizierung der Erkrankung zu und damit kann auch die individuelle Therapie besser angepasst werden. Des Weiteren suggerierten sie, dass das viskoelastische Verhalten der Hornhaut von ihrer Dicke abhängt – je dicker die zentrale Hornhaut, desto höher die korneale Hysterese. Dies wäre eine mögliche Erklärung für eine dickere zentrale Hornhaut und einen hohen CH-Wert bei Patienten, die eine okuläre Hypertension haben (IOD über der Norm, keine glaukomatöse Schädigung).

Sun et al. [46] befassten sich mit dem Verhalten der kornealen Hysterese nach einer erfolgreichen Augeninnendruck-Senkungstherapie bei Patienten mit chronischem primärem Winkelblockglaukom. Dabei konnten sie bei erfolgreicher Therapie eine partielle Regeneration der kornealen Hysterese feststellen. Die

Werte blieben aber trotzdem deutlich unter den Werten normaler Individuen. In dieser Studie wurden die meisten Glaukompatienten medikamentös oder operativ behandelt, daher wäre es durchaus denkbar, dass die korneale Hysterese bei manchen Patienten vor dem Beginn der Therapie deutlich niedriger gewesen sein könnte, als sie zum Zeitpunkt der Untersuchung war.

Eine weitere Studie befasste sich mit asymmetrisch ausgeprägten primären Offenwinkelglaukomen. Am Auge mit dem schlechteren Gesichtsfeldbefund war die korneale Hysterese deutlich niedriger – im Gegensatz zum IOD und zur CCT, die keinen Unterschied zeigten [47]. Eine Zwillingsstudie zur Erforschung der Erbllichkeit der kornealen Hysterese demonstrierte, dass die meisten individuellen Unterschiede der CH auf genetische Faktoren zurückzuführen sind und nur zu 20-25% durch andere biologischen Einflussfaktoren entstehen [48].

Zuverlässigkeit der Messergebnisse

Um die Genauigkeit der CH-Messergebnisse zu kategorisieren, gibt der Ocular Response Analyzer zu jedem Wert einen Wave Score ab, der von 0 bis 10 reicht. Einige Studien befassten sich mit der Frage, ab welchem Wave-Score eine Messung zuverlässig ist beziehungsweise welche Messergebnisse aufgrund eines zu niedrigen Wave-Scores verworfen werden sollten. Lam et al. [49] suggerierten in ihrer Studie, Werte unter 3,50 zu verwerfen, da sie unzuverlässig sein könnten. Ayala et al. [50] untersuchten in einer retrospektiven Studie 266 Augen mit dem ORA und empfahlen wiederum, nur Werte über 7.0 zu verwenden. Mandalos et al. [51] überprüften in einer Studie die Reproduzierbarkeit der CH-Werte bei verschiedenen Untersuchern und empfahlen einen Wave-Score von größer gleich 6.0.

Die Mittelwerte der Wave-Scores in unserer Studie beliefen sich auf $6,42 \pm 1,79$ in der Glaukomgruppe respektive $7,15 \pm 1,67$ in der Kontrollgruppe. Die Werte reichten in der Glaukomgruppe von 1,8 bis 9,4 und in der Kontrollgruppe von 1,0 bis 9,7.

Limitierungen der Studie

Wie bereits eingangs erwähnt, wurde die korneale Hysterese bei Patienten in unterschiedlichen Erkrankungsstadien gemessen, was die Vergleichbarkeit der Werte erschwert. Um das Stadium der Erkrankung besser einteilen zu können, wurden neben den gemessenen Werten auch die MD-Werte aktueller Gesichtsfelder erhoben. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der kornealen Hysterese und dem MD-Wert festgestellt werden (eine große Gesichtsfeldeinschränkung resultierte nicht zwingend in einem niedrigen CH-Wert).

Ein weiterer limitierender Faktor für die Reliabilität der Messwerte ist die Tatsache, dass die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Messung bereits eine medikamentöse oder operative Therapie erhalten hatten und so nicht überprüft werden konnte, inwiefern sich die korneale Hysterese während der Therapie veränderte.

Positiv zu bewerten wäre die Anzahl der Patienten in der Glaukom- und der Kontrollgruppe, die mit jeweils über 100 Augen im Größenbereich zahlreicher anderer Studien liegt. Auch das durchschnittliche Alter der Patienten beider Gruppen ähnelt sich sehr ($67,85 \pm 11,63$ bzw. $68,15 \pm 12,38$ Jahre), sodass der altersbedingten Veränderung der kornealen Hysterese beim Vergleich beider Gruppen untereinander keine gravierende Bedeutung zukommt.

Zusammenfassung

Die Messung der viskoelastischen Hornhauteigenschaften, insbesondere der kornealen Hysterese, als zusätzlichen Parameter kann die Glaukomdiagnostik verbessern. Niedrige CH-Werte sind als unabhängige Risikofaktoren sowohl für die Entstehung, als auch für den Fortschritt der Erkrankung zu werten. Des Weiteren erhöht die korneale Hysterese die Aussagekraft des Augeninnendrucks und der zentralen Hornhautdicke.

Mit der Kombination aus IOD-, CCT- und CH-Messungen lässt sich eine genauere Risikostratifizierung des Glaukoms erstellen, die eine individuelle Therapie der Erkrankung ermöglicht. So können Patienten mit einer schweren Verlaufsform von Beginn an aggressiver therapiert werden, um einer raschen Progression der Erkrankung (und der damit verbundenen Sehverschlechterung) frühzeitig entgegen zu wirken. Insofern wäre die Anschaffung eines diesbezüglichen Messgerätes begrüßenswert.

Literaturverzeichnis

1. Wenzel M, Vössing K. Wie aus dem Glaukom ein grüner Star wurde. Mitteilungen der Julius-Hirschberg-Gesellschaft zur Geschichte der Augenheilkunde: F.Krogmann. Würzburg 2000, 11-24.
2. Malihi M, Moura Filho ER, Hodge DO, Sit AJ. Long-Term Trends in Glaucoma-Related Blindness in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology*. 2014;121(1):134-41.
3. Wang L, Zhang X, Cai S, Ma J, Liu X, Wang N. Correlated or not: Glaucoma prevalence and modern industrialization. *Med Hypotheses*. 2011 Feb;76(2):220-4.
4. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002 Jun;120(6):714-20; discussion 829-30.
5. Vajaranant TS, Nayak S, Wilensky JT, Joslin CE. Gender and glaucoma: what we know and what we need to know. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010 Mar;21(2):91-9.
6. Pasquale LR, Loomis SJ, Weinreb RN, Kang JH, Yaspan BL, Bailey JC, et al. Estrogen pathway polymorphisms in relation to primary open angle glaucoma: an analysis accounting for gender from the United States. *Mol Vis*. 2013;19:1471-81.
7. Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, Musch DC, Pasquale LR, Stein JD. The Potential Association Between Postmenopausal Hormone Use and Primary Open-Angle Glaucoma. *JAMA Ophthalmology*. 2014 Jan 30. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7618.
8. Kanski. *Klinische Ophthalmologie; Lehrbuch und Atlas*. 7. ed: Urban & Fischer; 2012. S. 317-379.
9. Li M, Wang M, Guo W, Wang J, Sun X. The effect of caffeine on intraocular pressure: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Mar;249(3):435-42.
10. Huck A, Harris A, Siesky B, Kim N, Muchnik M, Kanakamedala P, et al. Vascular considerations in glaucoma patients of African and European descent. *Acta Ophthalmol*. 2014 Jan 25. doi: 10.1111/aos.12354.

11. Gramer G, Weber BH, Gramer E. Results of a patient-directed survey on frequency of family history of glaucoma in 2170 patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(1):259-64.
12. Sathi D. The Ocular Response Analyzer. *Journal of Current Glaucoma Practice.* 2009;3(1):24-7.
13. Lau W, Pye D. A clinical description of Ocular Response Analyzer measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 May;52(6):2911-6.
14. Dietlein T, A Kriegelstein GK, A Wiedemann P. *Glaukom und Makula 2010.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. S.11.
15. Kaushik S, Pandav SS. Ocular Response Analyzer. *Journal of Current Glaucoma Practice.* 2012;6(1):17-9.
16. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005 Jan;31(1):156-62.
17. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Jul;48(7):3026-31.
18. Ortiz D, Pinero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Alio JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Aug;33(8):1371-5.
19. Lang GK. *Augenheilkunde.* 4th ed: Georg Thieme Verlag; 2008. S.225-229.
20. Abitbol O, Bouden J, Doan S, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Corneal hysteresis measured with the Ocular Response Analyzer in normal and glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol.* 2010 Feb;88(1):116-9.
21. Cankaya AB, Anayol A, Ozcelik D, Demirdogen E, Yilmazbas P. Ocular response analyzer to assess corneal biomechanical properties in exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012 Feb;250(2):255-60.
22. Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, Wong T, Chan KC, Sachdev N. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Aug;49(8):3262-8.
23. Kaushik S, Pandav SS, Banger A, Aggarwal K, Gupta A. Relationship between corneal biomechanical properties, central corneal thickness, and

intraocular pressure across the spectrum of glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2012 May;153(5):840-9 e2.

24. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, Kuang T-M, Zangwill LM, Weinreb RN. Corneal Hysteresis as a Risk Factor for Glaucoma Progression: A Prospective Longitudinal Study. *Ophthalmology.* 2013;120(8):1533-40.

25. Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2009 Dec;116(12):2271-6.

26. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology.* 2007 Nov;114(11):1965-72.

27. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002 Jun;120(6):701-13; discussion 829-30.

28. Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, Sample PA, Weinreb RN. The relationship between intraocular pressure and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma. *Ophthalmology.* 2009 Jun;116(6):1125-33 e1-3.

29. Sambhara D, Aref AA. Glaucoma management: relative value and place in therapy of available drug treatments. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014 Jan;5(1):30-43.

30. Medeiros FA, Weinreb RN. Is corneal thickness an independent risk factor for glaucoma? *Ophthalmology.* 2012 Mar;119(3):435-6.

31. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Suh MH, Kim H. Lamina cribrosa thickness is not correlated with central corneal thickness or axial length in healthy eyes: central corneal thickness, axial length, and lamina cribrosa thickness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Mar;251(3):847-54.

32. Shetgar AC, Mulimani MB. The central corneal thickness in normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR.* 2013 Jun;7(6):1063-7.

33. Sullivan-Mee M, Billingsley SC, Patel AD, Halverson KD, Alldredge BR, Qualls C. Ocular Response Analyzer in subjects with and without glaucoma. *Optom Vis Sci.* 2008 Jun;85(6):463-70.

34. Pensyl D, Sullivan-Mee M, Torres-Monte M, Halverson K, Qualls C. Combining corneal hysteresis with central corneal thickness and intraocular

pressure for glaucoma risk assessment. *Eye* (London, England). 2012 Oct;26(10):1349-56.

35. Elsheikh A, Wang D, Brown M, Rama P, Campanelli M, Pye D. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res*. 2007 Jan;32(1):11-9.

36. Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, Zhu H, Garway-Heath DF. Corneal thickness- and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Dec;47(12):5337-47.

37. Albon J, Purslow PP, Karwatowski WS, Easty DL. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *Br J Ophthalmol*. 2000 Mar;84(3):318-23.

38. Albon J, Karwatowski WS, Easty DL, Sims TJ, Duance VC. Age related changes in the non-collagenous components of the extracellular matrix of the human lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol*. 2000 Mar;84(3):311-7.

39. Girard MJ, Suh JK, Bottlang M, Burgoyne CF, Downs JC. Biomechanical changes in the sclera of monkey eyes exposed to chronic IOP elevations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul;52(8):5656-69.

40. Mangouritsas G, Morphis G, Mourtzoukos S, Feretis E. Association between corneal hysteresis and central corneal thickness in glaucomatous and non-glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol*. 2009 Nov;87(8):901-5.

41. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol*. 2006 May;141(5):868-75.

42. De Moraes CV, Hill V, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression. *J Glaucoma*. 2012 Apr-May;21(4):209-13.

43. Prata TS, Lima VC, Guedes LM, Biteli LG, Teixeira SH, de Moraes CG, et al. Association between corneal biomechanical properties and optic nerve head morphology in newly diagnosed glaucoma patients. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012 Sep-Oct;40(7):682-8.

44. Vu DM, Silva FQ, Haseltine SJ, Ehrlich JR, Radcliffe NM. Relationship between corneal hysteresis and optic nerve parameters measured with spectral domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Jul;251(7):1777-83.

45. Mansouri K, Leite MT, Weinreb RN, Tafreshi A, Zangwill LM, Medeiros FA. Association between corneal biomechanical properties and glaucoma severity. *Am J Ophthalmol*. 2012 Mar;153(3):419-27 e1.
46. Sun L, Shen M, Wang J, Fang A, Xu A, Fang H, et al. Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jun;147(6):1061-6, 6 e1-2.
47. Anand A, De Moraes CG, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Corneal hysteresis and visual field asymmetry in open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Dec;51(12):6514-8.
48. Carbonaro F, Andrew T, Mackey DA, Spector TD, Hammond CJ. The heritability of corneal hysteresis and ocular pulse amplitude: a twin study. *Ophthalmology*. 2008 Sep;115(9):1545-9.
49. Lam AK, Chen D, Tse J. The Usefulness of Waveform Score from the Ocular Response Analyzer. *Optom Vis Sci*. 2010 Jan 30.
50. Ayala M, Chen E. Measuring corneal hysteresis: threshold estimation of the waveform score from the Ocular Response Analyzer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Dec;250(12):1803-6.
51. Mandalos A, Anastasopoulos E, Makris L, Dervenis N, Kilintzis V, Topouzis F. Inter-examiner reproducibility of Ocular Response Analyzer using the waveform score quality index in healthy subjects. *J Glaucoma*. 2013 Feb;22(2):152-5.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Verteilung des IOD in der Allgemeinbevölkerung.

aus Kanski. *Klinische Ophthalmologie; Lehrbuch und Atlas*. 7. ed: Urban & Fischer; 2012. _____ 3

Abbildung 2. Ocular Response Analyzer (rechts)

aus http://media.opthalmologyweb.com/m/27/Article/Miscellaneous/reichert_fig2.jpg _ 6

Abbildung 3. Funktionsprinzip der ORA-Messung

aus [http://www.reichert.com/product_details.cfm?pcld=418&skuld=](http://www.reichert.com/product_details.cfm?pcld=418&skuld=2976&skuTk=1036239258#.UvtnWvbfZAY)

[2976&skuTk=1036239258#.UvtnWvbfZAY](http://www.reichert.com/product_details.cfm?pcld=418&skuld=2976&skuTk=1036239258#.UvtnWvbfZAY) _____ 7

Abbildung 4. grafische Darstellung der zeitlichen Abfolge der Messung

aus [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-72802011000100003&script=sci_arttext)

[72802011000100003&script=sci_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-72802011000100003&script=sci_arttext) _____ 8

Abbildung 5. Signalkurve des Ocular Response Analyzers

aus Sathi D. *The Ocular Response Analyzer. Journal of Current Glaucoma Practice*.

2009;3(1):24-7. _____ 10

Abbildung 6. Beispiel einer ORA-Kurve eines Glaukompatienten.

Grafik aus dieser Studie _____ 16

Abbildung 7. Beispiel einer ORA-Kurve eines Kontrollpatienten.

Grafik aus dieser Studie _____ 17

Abbildung 8. graphische Zusammenfassung der am ORA

gemessenen Werte CH und IOPg beider Gruppen.

Diagramm mit Excel erstellt _____ 18

Abbildung 9. graphische Darstellung der Beziehung zwischen der

CH-Werte und der mittleren Abweichung im Gesichtsfeld der Glaukomgruppe.

Diagramm mit Excel erstellt _____ 19

Abbildung 10. Konturdiagramm zur Darstellung der Beziehung zwischen der Veränderung des Gesichtsfeldes (%/Jahr), dem IOP und der CH.

aus [24] _____ 24

Tabellenverzeichnis

Table 1. *Vergleich der Messwerte aus der Glaukomgruppe und der Kontrollgruppe.*

Table created with Excel _____ 20