

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Klinikum rechts der Isar

Technische Universität München

(Komm. Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lon.) Chr.- P. Lohmann)

Ultraschallbiomikroskopische Untersuchung über den Zusammenhang zwischen intraokularem Druck und Zeit mit Hornhautdicke, Vorderkammertiefe und Kammerwinkel

Stephan Brohr

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. M. Mertz, i.R.

2. Priv.-Doz. Dr. I. Lanzl

3. Univ.-Prof. (Komm. L.) Dr. Dr. (Lon.) Chr.- P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 12.10.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.07.2005 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	Seite 3
2. Methode und Patienten	Seite 6
2.1. Biometrische Verfahren	Seite 12
2.1.1. Optik	Seite 12
2.1.2. Ultraschall	Seite 15
3. Ergebnisse	Seite 20
4. Diskussion	Seite 35
4.1. Korrelation Vorderkammerstrukturen gegen intraokularen Druck	Seite 36
4.1.1. Korrelation Hornhautdicke gegen intraokularen Druck	Seite 36
4.1.2. Korrelation Vorderkammertiefe gegen intraokularen Druck	Seite 41
4.1.3. Korrelation Kammerwinkel gegen intraokularen Druck	Seite 46
4.2. Korrelation Vorderkammerstrukturen gegen Zeit	Seite 49
4.2.1. Korrelation Hornhautdicke gegen Zeit	Seite 49
4.2.2. Korrelation Vorderkammertiefe gegen Zeit	Seite 50
4.2.3. Korrelation Kammerwinkel gegen Zeit	Seite 52
4.3. Korrelation intraokularer Druck gegen Zeit	Seite 52
5. Zusammenfassung	Seite 54
6. Literatur	Seite 56

1. Einleitung und Fragestellung

Das Glaukom - eine der häufigsten, wenn nicht die häufigste Erblindungsursache in Deutschland - schwebt, einem Damoklesschwert gleich, über einem großen Teil der Bevölkerung: 1998 sind in Deutschland 21 von 100.000 Menschen an Glaukom erblindet, das sind ca. 15 Prozent der Erblindungen in Deutschland.

Das Glaukom, ein bislang immer noch nicht vollständig aufgeklärtes Krankheitsbild, ist nach derzeitigem Wissensstand eine Optikopathie, die mit einer gestörten Relation zwischen intraokularem Druck und Perfusion einhergeht und als Risikofaktor einen intraokularen Druck über der statistischen Norm von ca. 21mmHg aufweist. Als diagnoseweisend bzw. -sichernd dient die Überprüfung des Gesichtsfeldes mittels eines 30° Schwellenwerttests, welcher manifeste Ausfälle zeigen muss, wie z.B. ein Bjerrum-Skotom oder einen nasalen Sprung nach Rönne.

Das Glaukom verschleiert nach wie vor seine wirklichen Erkrankungsursachen. Die vorliegende Arbeit will den Versuch unternehmen, ein wenig mehr Licht ins Dunkel der Ursachenfindung zu bringen. Der Fortschritt in der Medizin profitiert vor allem von der Verfeinerung der diagnostischen Technik, wodurch viele Erkrankungen leichter diagnostizierbar, dadurch schneller therapierbar und somit oft überhaupt erst heilbar wurden. Die Ultraschalltechnik wurde 1957 von Oksala und Lethinen in die Augenheilkunde eingeführt und zwar zunächst als eindimensionaler sogenannter A-Schall. Baum und Greenwood machten die Ultraschalldiagnostik bildlicher, indem sie den sogenannten B-Schall - eine zweidimensionale Bildgebung - ein Jahr später dem A-Schall als Ergänzung hinzufügten ⁽²⁰⁾. Durch eine über die Jahre hinweg

ständig verbesserte Fertigungstechnik, verbunden mit der rasanten Entwicklung in der Computertechnologie, konnten schließlich Pavlin und Foster ab 1990 das Ultraschallbiomikroskop etablieren, eine Technik, die mittels Hochfrequenzschallköpfen das B-Bild des Ultraschalls gewissermaßen vergrößert und so feine Strukturen sichtbar macht, was aber mit dem Verlust der Eindringtiefe der Schallwellen einhergeht ^(9,10,25), so dass hauptsächlich Vorderkammerstrukturen bis zu den vorderen Anteilen der Linse und der Ziliarkörper dargestellt werden können. Aufgrund der hohen Auflösung der Bilder, wurde diese neue Technik den althergebrachten Techniken, wie verschiedenen optischen Methoden und dem konventionellen Ultraschall, vorgezogen. Bislang existieren nur einige wenige Studien, die sich hauptsächlich mit der neuen Möglichkeit der vergrößerten Darstellung der vorderen Augenabschnitte bzw. mit der Darstellung der dort auftretenden Erkrankungen befassen. Sehr schön wurde das bzgl. der vorliegenden Thematik von S. Münnich, W. E. Lieb, R. Jahn und F. Grehn gezeigt, die das Ultraschallbiomikroskop dazu benutzten, verschiedene Glaukomformen bildlich darzustellen, zu unterscheiden und letztlich zu diagnostizieren ⁽²⁰⁾. In dieser Studie wird das Ultraschallbiomikroskop zur Entscheidungshilfe bei Differentialdiagnose und Therapie herangezogen, was sich klinisch offensichtlich bislang gut bewährt hat. Darüber darf man allerdings nicht vergessen, dass der Einsatz dieser neuen bildgebenden Ultraschalltechnik streng auf die vorderen Abschnitte des Auges beschränkt ist, also ein eher eng begrenztes Gebiet abdeckt, speziell was zusätzliche Diagnostik zur Entscheidungsfindung betrifft. Dies ist letzten Endes einer weiteren Verbreitung eher hinderlich, d.h. diese Technik wird auf einige ophthalmologische Zentren beschränkt bleiben.

Die vorliegende Arbeit wird sich zunächst mit dem Zusammenhang zwischen über den Tag gemessenen intraokularen Druckwerten und den zeitgleich dazu jeweils vermessenen Tiefe der Vorderkammer und des Kammerwinkels bei 6⁰⁰ Uhr und 12⁰⁰ Uhr mittels Ultraschallbiomikroskop auseinandersetzen; im Laufe der Datenerhebung kristallisierte sich allerdings heraus, dass bei der Vorderkammertiefenvermessung die Hornhautdicke ebenfalls gleichzeitig mitvermessen werden kann, diese also als zusätzliche Beobachtungsgröße in die Datenmenge aufgenommen wurde. Weiterhin wurde nun nicht mehr wie ursprünglich geplant, nur eine Korrelation zwischen den eigentlichen Werten angestrebt, sondern zusätzlich die Zeit als Variable eingeführt.

Wie oben schon angedeutet, soll nun folgender Frage nachgegangen werden:

- Korreliert der intraokulare Druck mit der zur gleichen Zeit gemessenen Tiefe der Vorderkammer und zur Weite des Kammerwinkels?

Diese Frage kann natürlich von zwei Seiten her betrachtet werden:

- Hängt der gemessene Druck von der Tiefe der Vorderkammer oder der Weite des Kammerwinkels ab, oder verhält es sich umgekehrt?

Zusätzlich soll die vieldiskutierte Frage erörtert werden, inwieweit die Hornhautdicke den Druck selbst beeinflusst oder vielmehr nur die Messung desselben.

Da die Studie an Patienten durchgeführt wurde, bei denen über den Tag verteilt alle zwei Stunden im Rahmen eines Tagesdruckprofils der Druck gemessen wurde, soll weiterhin die zirkadiane Rhythmik in Betracht gezogen werden:

- Unterliegen alle Variablen - intraokularer Druck, Vorderkammertiefe, Kammerwinkel, Hornhautdicke - einem zirkadianen Rhythmus?

2. Methode und Patienten

In Anbetracht der mit dem Ultraschallbiomikroskop erreichbaren hohen Messgenauigkeit, vor allem bzgl. der hohen Bildauflösung und der damit verbundenen, sehr guten Anschaulichkeit der zu vermessenden Strukturen, ist die Studie mit diesem neuartigen Ultraschallgerät durchgeführt werden. Besonders eignet sich das Ultraschallbiomikroskop zur Vermessung des Kammerwinkels, was mit den bisherigen Messmethoden bei Weitem nicht so genau bzw. nicht unter so vielen Messgesichtspunkten zu betrachten war. Somit konnte der Kammerwinkel aussagekräftig genug nun in die Fragestellung mit einbezogen werden.

Die vorliegende Studie wurde an 34 Patienten durchgeführt, die zur Tagesdruckmessung einbestellt waren, wobei nur jeweils ein Auge zu den Messungen herangezogen wurde. Das zu vermessende Auge wurde zufällig ausgewählt. Das Patientengut wurde ohne Altersbeschränkung und Geschlechtstrennung nach folgenden Kriterien rekrutiert:

- Die Patienten mussten ein diagnostiziertes Glaukom haben, unabhängig von der Schwere der Erkrankung,

- die Patienten durften keinen die Iris oder den Kammerwinkel betreffenden Operationen unterzogen worden sein,
- die Patienten durften nicht mit irisstrukturverändernden Antiglaukomatosa therapiert werden,
- die Patienten waren entweder ohne oder mit medikamentöser Therapie.

Bei der Datenerhebung wurde folgendermaßen vorgegangen:

Den zum Tagesdruck in die Augenklinik Rechts der Isar, Glaukomabteilung, einbestellten Patienten wurde zunächst der intraokulare Druck gemessen, im Anschluss daran erfolgte die Untersuchung eines zufällig ausgewählten Auges mittels des Ultraschallbiomikroskops (im folgenden UBM genannt).

Eine erneute Tropfanästhesie wurde weitgehend vermieden, da diese schon bei der Druckmessung erfolgte und in der Regel genügend lange anhielt. Der Patient musste sich auf eine Liege legen, der Untersucher befand sich oberhalb des Kopfendes. Vom Untersucher wird dem Patienten ein vorher mit Methylzellulose eingestrichener trichterförmiger Kunststoff – „Augenbecher“ in die Lidspalte auf das zu untersuchende Auge eingesetzt, um danach in selbigen Methylzellulose als Kopplungsmedium einzufüllen. In dieses Kopplungsmedium taucht der Untersucher sodann den freischwingenden Schallkopf des UBM ein, nachdem dieser blasenfrei mit Methylzellulose benetzt wurde, und macht jeweils mindestens drei Aufnahmen von folgenden Strukturen, wobei die Aufnahmen immer im radiären, also niemals limbusparallelen, Schnitt gemacht werden:

Zunächst wird etwa in der Sehachse durch die Pupille die zentrale Vorderkammer und Hornhaut aufgenommen, danach der Kammer-

winkel zuerst bei 12⁰⁰ Uhr, dann bei 6⁰⁰ Uhr im Ab- bzw. Ausblick. Die Bilder wurden auf der Festplatte des UBM gespeichert, vermessen und danach komprimiert auf ein externes optisches Speichermedium zur dauerhaften Datenspeicherung übertragen.

Die Vermessung erfolgte näherungsweise nach der Beschreibung von Pavlin und Foster⁽²⁵⁾ mit der im Gerät installierten Software, veranschaulicht durch Abbildung 1 und 2:

Die zentrale Hornhautdicke wurde von der hochreflektiefen Außenseite des Hornhautepithels bis zur ebenfalls hochreflektiefen Innenseite des Hornhautendothels, wie in Abbildung 1 dargestellt, vermessen. Direkt daran anschließend wurde die Tiefe der Vorderkammer vom Hornhautendothel bis zur hochreflektiefen „Außenseite“ der Linsenvorderfläche gemessen. In der Abbildung stellt die rote Linie die zentrale Hornhautdicke dar, die gelbe steht für die Vorderkammertiefe, wobei hier wegen der zu geringen Auflösung die Messlinien nicht so genau wie oben beschrieben gesetzt werden konnten.

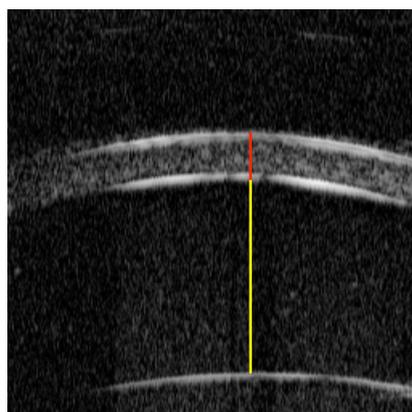


Abbildung 1: Zentrale Hornhaut und Vorderkammer

Jedes Bild wurde in der genannten Weise einmal vermessen, und die Messwerte wurden in eine Excel-Tabelle eingetragen. Die Vermessung der Kammerwinkelstrukturen erfolgte ebenfalls nach den Vorgaben von Pavlin und Foster. Die Winkelvermessung wurde zudem von der im Gerät installierten Software unterstützt⁽²⁵⁾: Ein Schenkel des Vermessungswinkels reichte am Trabekelwerk entlang, bis ca. 500µm über den Skleralsporn hinaus, der zweite lag in etwa parallel zur Irisoberfläche, wobei sich die Spitze des Winkels weitestgehend im Irisulkus befand, wie aus Abbildung 2 ersichtlich.

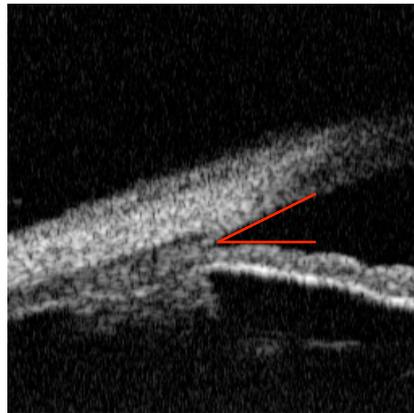


Abbildung 2: Kammerwinkel

Auch hier wurde jedes Bild nur einmal vermessen, die Software rechnete den zugehörigen Winkel aus und dieser wurde ebenfalls in die Excel-Tabelle eingetragen. Da für diese Studie Patienten herangezogen wurden, die zur Tagesdruckmessung einbestellt waren, erfolgten die oben beschriebene Messungen viermal und zwar um 8⁰⁰ Uhr, 10⁰⁰ Uhr, 11³⁰ Uhr und 14⁰⁰ Uhr. Aus den Einzelwerten jedes Zeitpunktes wurde ein Mittelwert gebildet, d.h. bei jedem Patienten existiert zu jedem Zeitpunkt zu jeder vermessenen Struktur ein Mittelwert. Aus diesen patientenbezogenen

Mittelwerten wurde nun zu jedem Zeitpunkt für alle vermessenen Strukturen ein einzelner Mittelwert errechnet, d.h. also es existieren nun jeweils vier Mittelwerte zu Hornhautdicke, Vorderkammertiefe, Kammerwinkel bei 12⁰⁰ Uhr und 6⁰⁰ Uhr und zum intraokularen Druck. Mit den Messwerten der einzelnen Strukturen wurde einerseits eine lineare Regression gegen den intraokularen Druck, zeitunabhängig, und andererseits mit den Mittelwerten aller gemessenen Werte, also auch die des intraokularen Drucks, gegen die Zeit errechnet.

Zur Messgenauigkeit bzw. Reproduzierbarkeit des Ultraschallbiomikroskops und dessen Messergebnisse veröffentlichten Urbak et al. 1998 zwei Studien. Erstere hatte zum Ziel, die Präzision von Messungen an verschiedenen Vorderkammerstrukturen zu untersuchen, ob Zwischenschritte sich auf die Varianz aller Messwerte auswirkt und ob eine genaue Definition von Strukturen die Varianz der Messung beeinflusst. Wie bei dem in der Augenklinik der Technischen Universität Rechts der Isar verwendeten Gerät beträgt die Schallgeschwindigkeit 1530 m/s und die Auflösung des Bildschirms in horizontaler Richtung 11-12 µm, in vertikaler 23-24 µm. Um mögliche Fehlerquellen von Untersucher wie Rotation, Neigung, Wackeln des Schallkopfes bzw. des Patienten sowie Augenbewegungen oder Augenzittern zu vermeiden, wurde der Arm, an dem der Schallkopf befestigt ist, bzw. der Schallkopf selbst, mittels Seilen an der Decke geführt und der Patient musste zudem fest auf einen Fixierpunkt an der Decke starren. Die höchste Messpräzision ließ sich bei der Hornhautdicke und der Vorderkammertiefe erreichen, die Messungen der Strukturen im Kammerwinkel erzielten eine geringere Präzision, da manchmal keine eindeutigen anatomischen Strukturen auf den Bildern zu erkennen waren. Auch spielt

der Pixelabstand mitunter eine entscheidende Rolle, da in manchen Fällen ein einziges Pixel darüber entscheidet, ob zuviel oder zuwenig Messstrecke abgegriffen wird. Weiterhin sind Messungen im B-Bild ungenauer als im A-Bild, da die vertikale Bildpixelauflösung geringer ist ⁽³³⁾.

In der zweiten der oben genannten Studien untersucht Urbak die Messgenauigkeit innerhalb bzw. zwischen drei Untersuchern. Dazu machte der Erfahrendste der drei Untersucher die Ultraschallbiomikroskopbilder, das jeweils erste wurde dann von allen drei Untersuchern zweimal vermessen. Dabei erwies sich die Messgenauigkeit bei ein und demselben Untersucher als sehr gut reproduzierbar, zwischen den einzelnen Untersuchern als weniger gut, aber dennoch in fast allen verschiedenen Untersuchungsparametern als signifikant reproduktionsfähig. Die Strukturen im Kammerwinkel erwiesen sich als am schlechtesten nachvollziehbar, sowohl innerhalb eines Beobachters als auch zwischen den einzelnen Beobachtern. Wie oben schon angedeutet, liegt die Schwierigkeit darin, in den jeweiligen Bildern die Fixierpunkte für den Messcursor genau zu definieren. Mit der Erfahrung steige jedoch die Reproduzierbarkeit. Durch eine bessere Referenzpunktdefinition und eine teilweise oder vollständige Automatisierung des Untersuchungsvorgangs würde die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Untersuchungen steigen und somit weniger untersucherabhängig werden ⁽³⁴⁾.

Tello et al. führten 1994 eine ähnliche Studie durch und kamen zu besseren Ergebnissen, da sich bei einer fünfmaligen Vermessung desselben Bildes, wobei je vier Bilder derselben Struktur gemacht und vermessen wurden, die Untersucher die Messpunkte offensichtlich leichter merken können ⁽³²⁾.

2.1. Biometrische Verfahren

2.1.1. Optik

Die Anfänge, Augen in vivo zu vermessen, machte 1855 Helmholtz mittels des von ihm entwickeltem Ophthalmometers. Bei diesem Verfahren wurde das Spiegelbild eines definierten Leuchtpunktes auf der Hornhautoberfläche gemessen. Einige Jahre später, 1872, entwickelte Donders eine Methode, bei der mit Hilfe eines Hornhautmikroskops zunächst die Hornhautvorderfläche und anschließend die Linsenvorderfläche fokussiert wurde. Die Distanz zwischen diesen beiden Ebenen entsprach der Vorderkammertiefe. Ulbrich entwickelte 1914 für diese Methode eine Mikrometerschraube, die die Messgenauigkeit erhöhte⁽¹⁹⁾. 1913 versuchte sich Lindstedt an einer Methode zur Vorderkammertiefenmessung mittels eines astigmatischen Lichtbündels, das durch ein sphärisches Glas – auf die Hornhaut fokussiert und durch ein zylindrisches Glas – auf die Linsenvorderfläche fokussiert, erzeugt wird. Die Ableitung der Vorderkammertiefe erfolgt über die Stellung der Gläser zueinander bzw. über die Bewegung des zylindrischen Glases zur Fokussierung auf die Linsenvorderfläche und die damit erzeugte Messstrecke. Im Gegensatz zu dem Verfahren nach Donders, welches ein Sukzessivverfahren darstellt, also Anfangs- und Endpunkt der Messstrecke nacheinander bestimmt werden, handelt es sich hierbei um ein Simultanverfahren, d.h. Anfangs- und Endpunkt können gleichzeitig beobachtet werden, was die Messgenauigkeit erheblich verbessert^(19,7).

Als Kuriosum sei hier noch kurz ein Sukzessivverfahren erwähnt, das Perkins 1988 vorstellte: Ein einfacher Plexiglasaufsatz mit Zeiger, der auf die Achse der Haag-Streit Spaltlampe gesteckt wird,

dient als Messeinrichtung, um die Strecke zwischen scharfem Hornhautbild und Linsenvorderflächenbild zu messen, was aber aus Gründen der verschiedenen Hornhautradien und Brechungsindizes Kammerwasser/Linse nicht sehr genau ist⁽²⁶⁾.

Es seien noch zwei Simultanverfahren aufgezeigt, die völlig ohne Zusatzinstrumente auskommen: Die Messmethoden nach Smith bzw. Douthwait bedienen sich nur der Spaltlampe von Haag-Streit und ihrer zahlreichen Verstellmöglichkeiten und genauen Skalen. Zur Messung der Vorderkammertiefe wird das Spaltlampenmikroskop und die Lampe als eigentliche Lichtquelle in einem bestimmten Winkel (60° bzw. 80°) zueinander gestellt, dann auf die Cornea fokussiert und mittels Längenänderung des Lichtspalts bzw. Winkelveränderung zwischen Mikroskop und Lampe werden die beiden zunächst getrennt sichtbaren Lichtspaltbilder von Cornea und Linse zur Berührung gebracht, ähnlich der Messung des Augeninnendrucks mit dem Applanationstonometer. Unter Zuhilfenahme einer mathematischen Korrektur wird dann der jeweils abgelesene Wert in die Vorderkammertiefe umgerechnet^(7,28). Diese Verfahren sind einfach und schnell mit hinreichender Genauigkeit durchführbar.

Recht ähnlich, nur benötigt man dazu ein Zusatzinstrument, funktioniert die Methode nach Jäger, die er 1952 veröffentlichte: Zwei übereinanderstehende planparallele Platten, wobei die obere beweglich ist, teilen das Hornhaut- bzw. Linsenspaltbild. Die obere Platte wird solange in ihrer Stellung zur feststehenden Platte verändert, bis das Spaltbild der Hornhaut mit dem der Linse deckungsgleich übereinandersteht, d.h. die Hornhautvorderfläche des einen in die Linsenvorderfläche des anderen Spaltbildes übergeht. Die dafür benötigte Strecke kann am Gerät abgelesen

werden und geht zusammen mit einem Korrekturwert, der bei bekannten Krümmungsradien der Hornhaut aus einer Tabelle herausgelesen wird, in die Berechnung der wahren Vorderkammertiefe ein⁽¹⁹⁾.

Als bedeutendste photographische Methode sei die Scheimpflug-Photographie erwähnt, die nach dem gleichnamigen österreichischen Kartographen benannt ist. Das sogenannte Scheimpflugprinzip besagt, dass schrägstehende Objekte dann tiefenscharf abgebildet werden, wenn sich Objektebene, Objektiv-ebene und Abbildungsebene in einem Punkt schneiden und dabei jeweils gleiche Winkel vorliegen. Erstmals von Hockwin und Mitarbeitern eingesetzt, erlaubt die für die Augenheilkunde entwickelte Topcon SL 45 Photospaltlampe recht genaue tiefenscharfe Abbildungen bis etwa 7-8 mm Eindringtiefe, also bis zur Linsenrückfläche. Weitgehend zur Verlaufsbeobachtung bzw. Dokumentation von Linsenveränderungen eingesetzt, kann man diese Kamera auch für andere Zwecke gut anwenden^(21, 23). Olbert verglich 1991 die Vorderkammertiefen, die mittels Jäger-zusatzinstrument zur Haag-Streit-Spaltlampe gemessen wurden, mit denen, die aus den mit der Topcon SL 45 Photospaltlampe gemachten und ausgewerteten Bildern gewonnen wurden. Mit der Methode nach Jäger wurden tiefere Vorderkammertiefen gemessen als mit dem Scheimpflugprinzip, da in der Peripherie die Hornhaut immer asphärischer im Vergleich zum sphärischen Zentrum wird und zusätzlich ein Vergrößerungseffekt der Vorderkammerstrukturen auftritt, wenn der Winkel zwischen Hornhautzentrum und Beobachtungslichtstrahl größer wird. Diese Fehler werden weitgehend durch Korrekturen mittels der Jägertabelle verrechnet^(21, 23).

Zur Verbindung zwischen optischen und echographischen Methoden sei eine Studie von Makabe erwähnt, die gonioskopische Kammerwinkelweiten, nach der Einteilung von Scheie, mit gemessenen Winkeln auf vorher angefertigten B-Bild-Echographien vergleicht. Bei gonioskopisch weit offenen Kammerwinkeln stellt man auch mit der Echographie große Kammerwinkel fest, bei gonioskopisch engen bis verschlossenen Kammerwinkeln differieren die mittels B-Bild ausgemessenen Winkel sehr stark. Gonioskopisch verschlossene Kammerwinkel erweisen sich in der Echographie oft als offen, wobei hier als Hauptgrund die Plateau-Iris-Konfiguration herangezogen wird. Die herkömmliche B-Bild-Echographie ist also allenfalls als ergänzendes Diagnostikum zu Gonioskopie sinnvoll⁽¹⁶⁾.

Der große Durchbruch in der Augenheilkunde erfolgte für den Ultraschall 1956 durch Mundt und Hughes⁽¹⁹⁾, als zunächst der A-Schall eingeführt wurde, der vornehmlich der Biometrie dienen sollte und schließlich dem B-Schall, der mehr der Diagnostik vorbehalten war⁽²⁰⁾. Die nächste Evolutionsstufe stellte dann die von Pavlin und Foster 1989 entwickelte Ultraschallbiomikroskopie dar, welche als Untersuchungsmethode für die vorliegende Studie gewählt wurde.

2.1.2. Ultraschall

Die erste Nutzung des Ultraschalls war – wie bei vielen später zivil genutzten technischen Errungenschaften – zunächst militärischer Art im Zweiten Weltkrieg zur Aufspürung von U-Booten, zur Tie-

fenmessung sowie rein technisch zur zerstörungsfreien Materialprüfung^(9, 19). Das Patent dazu erhielt Paul Langevin 1917⁽²⁵⁾. Physikalisches Prinzip ist die Erzeugung von Schallwellen mittels eines in Schwingung versetzten Festkörpers, der diese Schwingung auf ein direkt gekoppeltes Medium überträgt und durch die Dichteänderung desselben als fortgesetzte Schallwelle weiterleitet. In der Praxis werden diese Schallwellen durch den sogenannten Piezoeffekt erzeugt: An die Oberfläche von Kristallen, deren atomares Gitter ohne Symmetriezentren sind, z.B. Quarze, wird eine Wechselfspannung angelegt, die wechselnde Deformationen des Kristalls zur Folge haben, welche sich wiederum in Form von Druckwellen im direkt angrenzenden Medium ausbreiten, d.h. durch angelegten hochfrequenten Wechselstrom wird der Kristall zu einem Ultraschallsender. Dieses Prinzip funktioniert auch umgekehrt: Reflektierte Schallwellen erzeugen ihrerseits Deformationen des Kristalls, was wiederum dazu führt, dass an dem Kristall selbst wechselnde Oberflächenspannungen auftreten, der Kristall also somit zum Ultraschallempfänger wird. Das sogenannte Piezoelement kann man daher als Wandler zwischen elektrischer und mechanischer Energie bezeichnen. Die Geschwindigkeit der erzeugten Schallwellen steigt mit zunehmender Dichte des umgebenden Mediums und zwar frequenzunabhängig, d.h. eine Frequenz erzeugt unterschiedliche Geschwindigkeiten in unterschiedlichen Medien, was auch als Laufzeit bezeichnet wird. Durch Inhomogenitäten verschieden großer Dimension auf die Wellenlänge λ bezogen, kommt es entweder zur Reflexion (bei großen Dimensionen der Inhomogenitäten) bzw. bei kleinen Dimensionen zu einer Streuung der Schallwellen. Zusätzlich kommt es durch Umwandlung von akustischer Energie in Wärmeenergie, also zur

Absorption von Schallwellen. Diese drei Parameter führen zur Schallschwächung, welche mit höher werdender Frequenz zunimmt. Anders ausgedrückt: Schallwellen mit niedriger Frequenz dringen tiefer in das zu untersuchende Medium ein. Dies geht allerdings zu Lasten der Auflösung in Abhängigkeit von der Wellenlänge λ , da zwei getrennte Punkte um so besser aufgelöst werden können, je kleiner die Wellenlänge, also je höher die Frequenz ist^(9,19).

Folglich schließen sich hohe Auflösung und hohe Eindringtiefe aus, was sehr deutlich wird, wenn man herkömmliche Schallköpfe mit ca. 3,5-5 MHz betrachtet, die in der inneren Medizin verwendet werden, also eine hohe Eindringtiefe bei mäßiger Auflösung haben und den Hochfrequenzschallkopf des Ultraschallbiomikroskops mit 50-80 MHz, der eine geringe Eindringtiefe von etwa 4-5 mm bei sehr hoher Auflösung hat, wie er derzeit in der Augenheilkunde verwendet wird⁽²⁵⁾.

Man unterscheidet zwei Bildqualitäten, das A-Bild und das B-Bild. Das A-Bild, A steht für Amplitude, stellt ein statisches, eindimensionales Echoamplitudenmuster dar, das die reflektierte Schallenergie als Echozacken abbildet. Das B-Bild, B steht hier für Brightness, ist technisch aufwendiger: Der Schallkopf wird durch einen Motor in eine oszillierende Bewegung versetzt, es resultiert folglich über einen bestimmten Winkelbereich eine Sektorabtastung in Echtzeitdarstellung. Dadurch wird ein zweidimensionales, in Helligkeiten abgestuftes Bild erzeugt, das sich aus vielen einzelnen A-Bildern zusammensetzt, wobei die Höhen der Echozacken die Helligkeitsunterschiede darstellen^(19, 29). Ultraschall kann sich in Luft aufgrund obengenannter physikalischer Voraussetzungen nicht fortsetzen, d.h. man benötigt zur Vermeidung einer Totalreflexion

ein Kopplungsmedium zwischen dem zu untersuchenden Gewebe, in unserem Falle die Hornhaut, und dem Schallkopf, wie z.B. Wasser oder Methocel. Der Schallkopf kann aber auch direkt auf die Hornhaut aufgesetzt werden, wie bei der Biometrie mittels A-Bild üblich⁽¹⁹⁾.

Während bei dem später entwickelten B-Bild die Laufzeiten eine eher untergeordnete Rolle spielen, da diese Technik hauptsächlich der Diagnostik, also weniger der Vermessung dient, sind diese zur exakten Biometrie bei den unterschiedlichen Medien wie sie im Auge vorkommen, sehr wohl von außerordentlicher Wichtigkeit, da ja möglichst exakte Werte der Achsenlänge des Auges ermittelt werden sollen, um beispielsweise die richtige Intraokularlinse berechnen zu können, die gegenwärtige Hauptaufgabe des A-Bild-Ultraschalls neben der Dickenbestimmung der Augenmuskeln bei M. Basedow.

Nachdem von Mundt und Hughes die Ultraschalltechnik in die Augenheilkunde eingeführt wurde, ist dieses Verfahren stetig weiter verbessert worden. Bis Lepper 1980 ein Zeitmessverfahren einführte, mussten die ermittelten A-Bilder umständlich anhand von elektronischen Laufzeitmaßstäben, Lineal und Zirkel vermessen werden und die so erhaltenen Laufzeiten noch mit den jeweiligen Schallgeschwindigkeiten der einzelnen Medien multipliziert werden, um die erwünschten Wegstrecken zu erhalten. Heutige Ultraschallgeräte arbeiten mit eingebauter elektronischer Stoppuhr, welche die einzelnen Laufzeiten stoppt, und das Gerät berechnet selbstständig die dazugehörigen Wegstrecken und gibt diese wiederum auf dem A-Bild, bei festgelegten Schallgeschwindigkeiten, mit an^(9,19).

Wie oben schon angedeutet, folgte als nächste Evolutionsstufe die hochauflösende Ultraschallbiomikroskopie. Die Bezeichnung mag vielleicht zu dem Glauben verleiten, diese Technik könnte die Mikroskopie nahezu vollständig ersetzen bzw. diese am lebenden Körper ohne Biopsien durchführen, aber dem kann nur eingeschränkt zugestimmt werden, zumindest, was den derzeitigen Stand der Technik angeht. Wie bereits erwähnt, nimmt mit steigender Frequenz zwar die Auflösung zu, aber gleichzeitig nimmt die Eindringtiefe ab, d.h. sehr hohe Frequenzen ermöglichen eine hohe Auflösung, doch wird der Nutzen sehr eingeschränkt sein, z.B. höchstens auf die äußersten Hautschichten anwendbar.

Die ersten Versuche mit Schallköpfen, die eine Frequenz von 40-100 MHz hatten, veröffentlichte Sherar 1987 in „Nature“, wo er Auflösungen bis zu 15µm erreichte, also beinahe mikroskopische Qualitäten bei lebendem Gewebe. Zwei Jahre später schließlich wurde diese Methode unter Mitarbeit von Starkorski, Taylor, Foster und Pavlin verfeinert, bis 1990 die ersten klinischen Aufnahmen mit einem 60 MHz Schallkopf gemacht wurden, welcher wohl den besten Mittelweg darstellte⁽²⁵⁾. Die dabei zu erzielende Auflösung bzw. Bildqualität hängt nicht allein von der Höhe der Frequenz, also letztlich der Wellenlänge ab, sondern auch vom Verhältnis der Brennweite zum Schallkopfdurchmesser und der Länge des ausgesendeten Schallimpulses^(25, Seite 23).

Das Problem besteht also darin, einen möglichst guten Kompromiss zwischen Auflösung und Penetration der Schallwellen durch das zu untersuchende Gewebe zu finden. Die Auflösung kann in laterale und axiale Auflösung aufgeteilt werden, wobei sich die laterale – „full width of the ultrasound beam at half maximum amplitude“ (FWHM) genannt – aus dem Produkt aus Wellenlänge λ und

dem Quotienten aus Brennweite des Ultraschallkopfes zum Durchmesser des Schallkopfes, also der Breite des mittels Motors abgetasteten Sektors – der Schallbreite – errechnet. Die axiale Auflösung ist das halbe Produkt aus Schallgeschwindigkeit und „temporal width of the pulse at one half maximum“. Bei 50 MHz läge diese bei ca. $37 \mu\text{m}$ ^(25, Seite 13/14). Die Zone mit der besten verwertbaren Auflösung bei maximaler Penetration der Schallwellen wird „depth of field“ genannt. Physikalisch verhalten sich zwar Lichtstrahlen nicht genauso wie Schallwellen, aber oben beschriebenes Prinzip ist der Optik entlehnt^(25, Seite 13).

Für den klinischen Gebrauch hat die Firma Zeiss-Humphrey das Modell 840 mit integrierter Software zur Bildvermessung entwickelt, mittels dessen die Aufnahmen und Auswertung der für diese Studie gemachten Bilder erfolgte.

3. Ergebnisse

Betrachtet man zunächst nur jeden Messwert bzw. dessen Mittelwert über den Tag verteilt, also zeitunabhängig, und korreliert diesen mittels einer linearen Regression gegen den intraokularen Druck, genauer den Tagesdruck, so stellt man fest, dass keiner der einzelnen Werte mit dem intraokularen Druck korreliert. Mit anderen Worten: Hornhautdicke, Vorderkammertiefe und Kammerwinkel sind vom intraokularen Druck unabhängige Größen. Im Einzelnen konnten nachstehende Ergebnisse ermittelt werden, wobei der Mittelwert der intraokularen Drucke immer den Y-Wert darstellt, der

jeweilige Mittelwert von Hornhautdicke, Vorderkammertiefe bzw. Kammerwinkel den zu berechnenden X-Wert. Der multiple Korrelationskoeffizient ist bei allen nun folgenden Tabellen aus dem oberen Teil, der Regressionsstatistik, herauszulesen, die Irrtumswahrscheinlichkeit steht jeweils in der Anova-Tabelle unter P-Wert in der Zeile zu dem jeweils korrelierten Messwert.

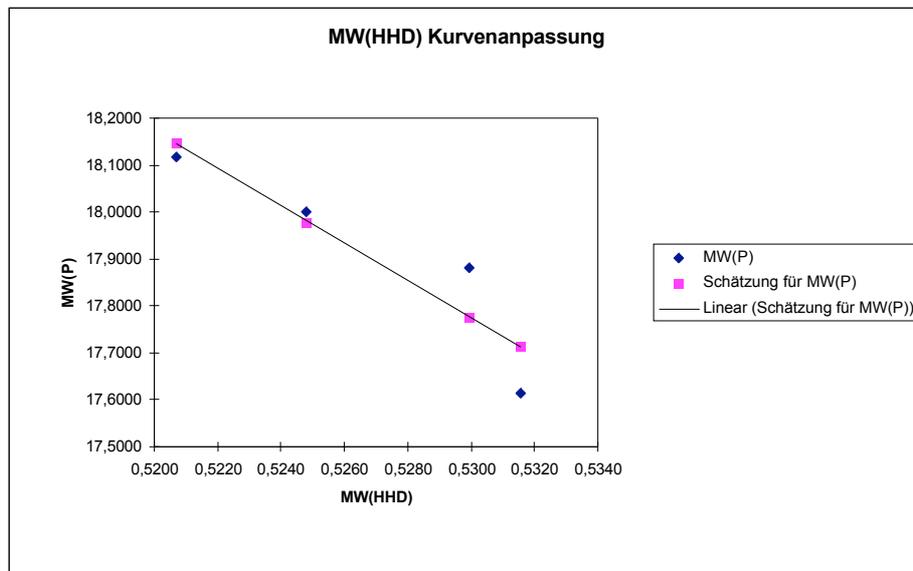
- Tabelle 1: Bei Hornhautdicke gegen intraokularen Druck beträgt der multiple Korrelationskoeffizient 0,915, die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) 0,084:

AUSGABE: ZUSAMMENFASSUNG Regression x=MW (HHD); y= MW (P)						
<i>Regressions-Statistik</i>						
Multipler Korrelationskoeffizient	0,915465204					
Bestimmtheitsmaß	0,83807654					
Adjustiertes Bestimmtheitsmaß	0,75711481					
Standardfehler	0,106488835					
Beobachtungen	4					
ANOVA						
	<i>Freiheitsgrade (df)</i>	<i>Quadratsummen (SS)</i>	<i>Mittlere Quadratsumme (MS)</i>	<i>Prüfgröße (F)</i>	<i>F krit</i>	
Regression	1	0,117384851	0,117384851	10,3515147	0,0845348	
Residue	2	0,022679744	0,011339872			
Gesamt	3	0,140064595				
	<i>Koeffizienten</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>t-Statistik</i>	<i>P-Wert</i>	<i>Untere 95%</i>	<i>Obere 95%</i>
Schnittpunkt	38,5077063	6,404345112	6,012746913	0,02656297	10,952014	66,063398
MW(HHD)	-39,12094695	12,15926733	-3,217376993	0,0845348	-91,43809	13,196194
AUSGABE: RESIDUENPLOT						
<i>Beobachtung</i>	<i>Schätzung für MW(P)</i>	<i>Residuen</i>				
1	18,14669169	-0,029044627				
2	17,97778124	0,022218756				
3	17,77569471	0,106658236				
4	17,71273559	-0,099832365				

Tabelle 1

Die Mittelwerte der Hornhautdicke zu den Zeitpunkten 8h, 10h, 12h und 14h betragen $0,521 \pm 0,034$ mm, $0,525 \pm 0,033$ mm, $0,530 \pm 0,033$, $0,532 \pm 0,035$ mm.

Grafik 1: Die zugehörige Regressionskurve zeigt, dass zwei Werte mehr um die geschätzte Gerade streuen als die anderen beiden, was man gut in der Residuentabelle im unteren Teil der obigen Übersichtstabelle erkennen kann.



Grafik 1

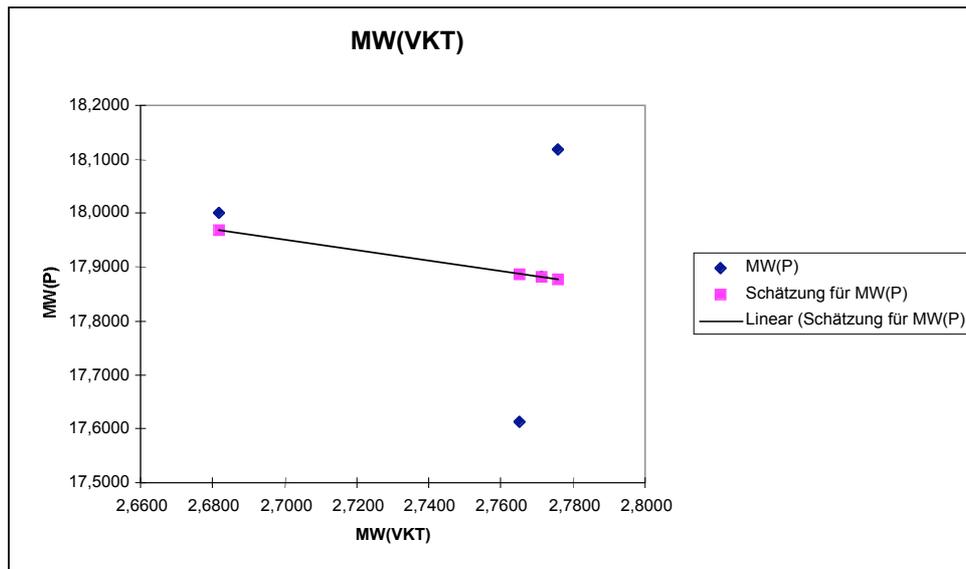
- Tabelle 2: Bei Vorderkammertiefe gegen intraokularen Druck beträgt der multiple Korrelationskoeffizient 0,201, die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) 0,80:

AUSGABE: ZUSAMMENFASSUNG Regression $x = \text{MW (VKT)}$; $y = \text{MW (P)}$						
<i>Regressions-Statistik</i>						
Multipler Korrelationskoeffizient	0,20141942					
Bestimmtheitsmaß	0,040569783					
Adjustiertes Bestimmtheitsmaß	-0,439145326					
Standardfehler	0,259212466					
Beobachtungen	4					
ANOVA						
	<i>Freiheitsgrade (df)</i>	<i>Quadratsummen (SS)</i>	<i>mittlere Quadratsumme (MS)</i>	<i>Prüfgröße (F)</i>	<i>F krit</i>	
Regression	1	0,00568239	0,00568239	0,08457058	0,7985806	
Residue	2	0,134382205	0,067191103			
Gesamt	3	0,140064595				
	<i>Koeffizienten</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>t-Statistik</i>	<i>P-Wert</i>	<i>Untere 95%</i>	<i>Obere 95%</i>
Schnittpunkt	20,57242715	9,179414572	2,241148059	0,15429848	-18,92343	60,068288
MW(VKT)	-0,971171584	3,339537488	-0,290810206	0,79858058	-15,34005	13,397709
AUSGABE: RESIDUENPLOT						
<i>Beobachtung</i>	<i>Schätzung für MW(P)</i>	<i>Residuen</i>				
1	17,8764615	0,24118556				
2	17,96817913	0,031820867				
3	17,8811374	0,001215537				
4	17,88712519	-0,274221964				

Tabelle 2

Die Mittelwerte der Vorderkammertiefe zu den Zeitpunkten 8h, 10h, 12h und 14h betragen $2,776 \pm 0,35 \text{mm}$, $2,682 \pm 0,59 \text{mm}$, $2,771 \pm 0,37 \text{mm}$, $2,765 \pm 0,36 \text{mm}$.

Grafik 2: Die zugehörige Regressionskurve zeigt zwei sehr stark um die geschätzte Gerade sowie einen nur gering streuenden Wert und einen praktisch auf der Gerade liegenden Wert, siehe auch im unteren Teil der Übersichtstabelle stehende Residuen.



Grafik 2

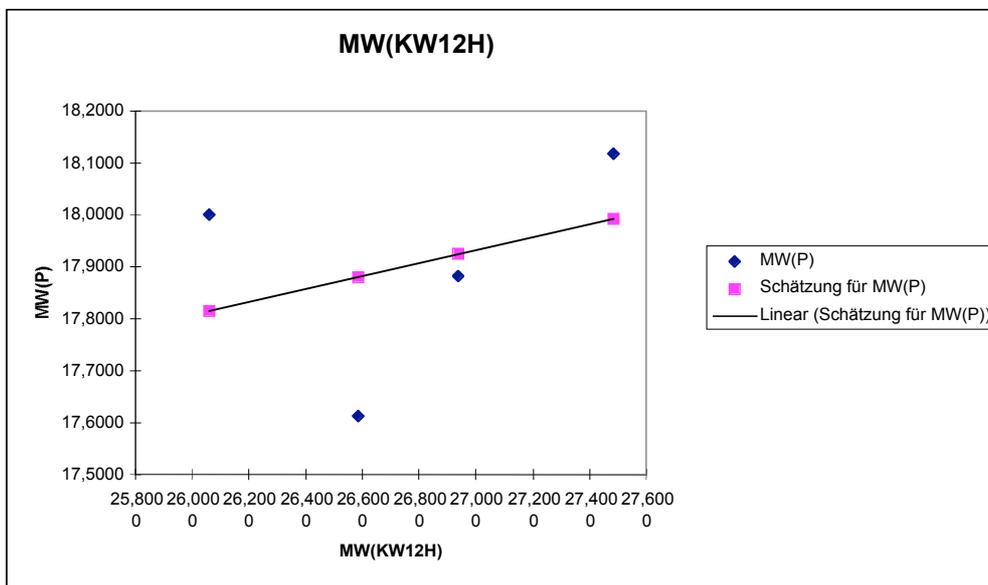
- Tabelle 3: Beim Kammerwinkel (12^{00} Uhr) gegen intraokularen Druck beträgt der multiple Korrelationskoeffizient 0,345, die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) 0,655:

AUSGABE: ZUSAMMENFASSUNG Regression $x = \text{MW (KW12h)}$; $y = \text{MW (P)}$						
Regressions-Statistik						
Multipler Korrelationskoeffizient	0,345236788					
Bestimmtheitsmaß	0,11918844					
Adjustiertes Bestimmtheitsmaß	-0,32121734					
Standardfehler	0,248365169					
Beobachtungen	4					
ANOVA						
	<i>Freiheitsgrade (df)</i>	<i>Quadratsummen (SS)</i>	<i>mittlere Quadratsumme (MS)</i>	<i>Prüfgröße (F)</i>	<i>F krit</i>	
Regression	1	0,016694081	0,016694081	0,27063323	0,6547632	
Residue	2	0,123370515	0,061685257			
Gesamt	3	0,140064595				
	<i>Koeffizienten</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>t-Statistik</i>	<i>P-Wert</i>	<i>Untere 95%</i>	<i>Obere 95%</i>
Schnittpunkt	14,57177096	6,40508665	2,275031043	0,15071552	-12,98711	42,130654
MW(KW12H)	0,124462853	0,239248481	0,520224214	0,65476321	-0,904941	1,1538667
AUSGABE: RESIDUENPLOT						
	<i>Beobachtung</i>	<i>Schätzung für MW(P)</i>	<i>Residuen</i>			
	1	17,99259587	0,125051187			
	2	17,81513015	0,184869853			
	3	17,92433044	-0,041977496			
	4	17,88084677	-0,267943544			

Tabelle 3

Die Mittelwerte des Kammerwinkels bei 12h zu den Zeitpunkten 8h, 10h, 12h und 14h betragen $27,485 \pm 10,46^\circ$, $26,059 \pm 10,6^\circ$, $26,936 \pm 9,05^\circ$, $26,587 \pm 10,74^\circ$.

Grafik 3: Die zugehörige Regressionskurve zeigt hier – bis auf einen Wert - stark um die geschätzte Gerade streuende Werte, was auch deutlich in der Residuentabelle der Übersichtstabelle zu sehen ist.



Grafik 3

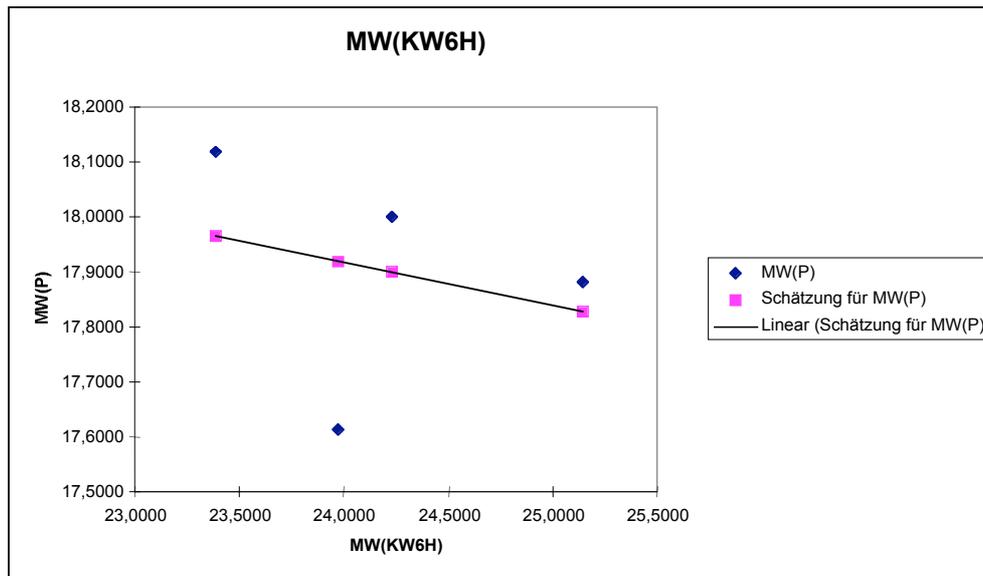
- Tabelle 4: Beim Kammerwinkel (6^{00} Uhr) gegen intraokularen Druck beträgt der multiple Korrelationskoeffizient 0,263, die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) 0,7:

AUSGABE: ZUSAMMENFASSUNG Regression $x=MW(KW6h)$; $y=MW(P)$						
<i>Regressions-Statistik</i>						
Multipler Korrelationskoeffizient	0,26306377					
Bestimmtheitsmaß	0,069202547					
Adjustiertes Bestimmtheitsmaß	-0,39619618					
Standardfehler	0,255315265					
Beobachtungen	4					
ANOVA						
	<i>Freiheitsgrade (df)</i>	<i>Quadratsummen (SS)</i>	<i>Mittlere Quadratsumme (MS)</i>	<i>Prüfgröße (F)</i>	<i>F krit</i>	
Regression	1	0,009692827	0,009692827	0,14869518	0,7369362	
Residue	2	0,130371769	0,065185884			
Gesamt	3	0,140064595				
	<i>Koeffizienten</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>t-Statistik</i>	<i>P-Wert</i>	<i>Untere 95%</i>	<i>Obere 95%</i>
Schnittpunkt	19,77967968	4,867868504	4,063314295	0,05556718	-1,165083	40,724442
MW(KW6H)	-0,077593855	0,201223585	-0,385610138	0,73693623	-0,94339	0,788202
AUSGABE: RESIDUENPLOT						
<i>Beobachtung</i>	<i>Schätzung für MW(P)</i>	<i>Residuen</i>				
1	17,96501236	0,152634701				
2	17,89975364	0,100246356				
3	17,82844565	0,053907289				
4	17,91969157	-0,306788346				

Tabelle 4

Die Mittelwerte des Kammerwinkels bei 6h zu den Zeitpunkten 8h, 10h, 12h und 14h betragen $23,387 \pm 10,39^\circ$, $24,228 \pm 9,21^\circ$, $25,147 \pm 10,03^\circ$, $23,971 \pm 9,13^\circ$.

Grafik 4: Hier streuen alle Werte deutlich um die geschätzte Gerade, was man auch gut an den Residuen in der Übersichtstabelle sehen kann.



Grafik 4

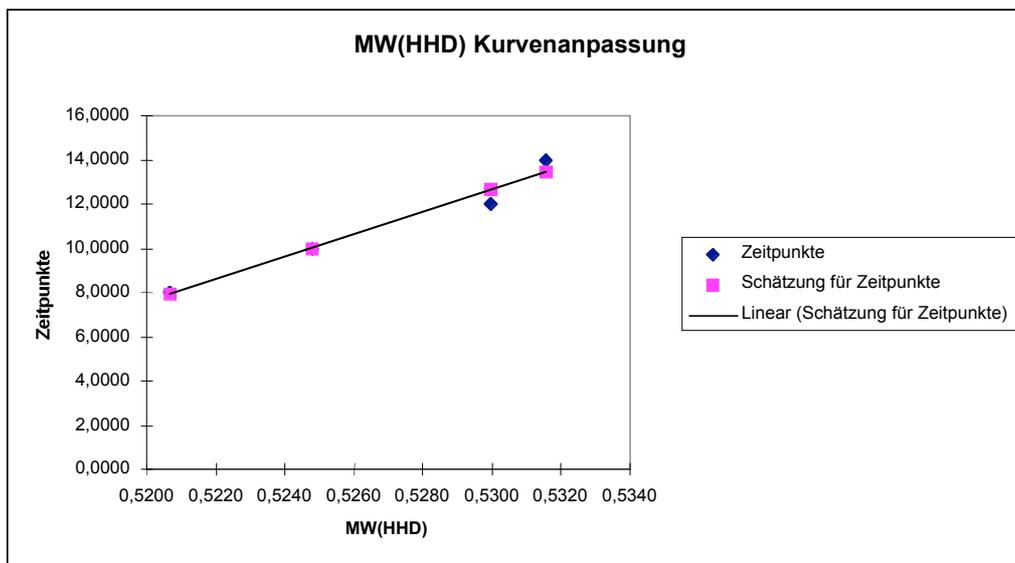
Korreliert man nun jeden Mittelwert einzeln mit der Zeit, so kommt man zu folgenden Ergebnissen, wobei der jeweilige Zeitpunkt den Y-Wert darstellt, die jeweiligen Mittelwerte von Hornhautdicke Vorderkammertiefe, Kammerwinkeln und intraokularem Druck den zugehörigen X-Wert. Die Mittelwerte der einzelnen Messungen entsprechen denen der Tabellen 1-4. Für die Zeit gibt es keine Mittelwerte, da der Messzeitpunkt stets derselbe ist.

- Tabelle 5: Bei Hornhautdicke gegen Zeit beträgt der multiple Korrelationskoeffizient 0,98, die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) 0,018:

AUSGABE: ZUSAMMENFASSUNG Regression x=MW (HHD); y=Zeitpunkte						
Regressions-Statistik						
Multipler Korrelationskoeffizient	0,982148883					
Bestimmtheitsmaß	0,964616428					
Adjustiertes Bestimmtheitsmaß	0,946924643					
Standardfehler	0,594840916					
Beobachtungen	4					
ANOVA						
	<i>Freiheitsgrade (df)</i>	<i>Quadratsummen (SS)</i>	<i>mittlere Quadratsumme (MS)</i>	<i>Prüfgröße (F)</i>	<i>F krit</i>	
Regression	1	19,29232857	19,29232857	54,5234065	0,0178511	
Residue	2	0,707671431	0,353835716			
Gesamt	3	20				
	<i>Koeffizienten</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>t-Statistik</i>	<i>P-Wert</i>	<i>Untere 95%</i>	<i>Obere 95%</i>
Schnittpunkt	-257,8842442	36,41567371	-7,081682636	0,01936283	-414,5684	-101,2001
MW(HHD)	510,467811	69,13164173	7,383996651	0,01785112	213,01816	807,91747
AUSGABE: RESIDUENPLOT						
<i>Beobachtung</i>	<i>Schätzung für Zeitpunkte</i>	<i>Residuen</i>				
1	7,906135639	0,093864361				
2	9,999504077	0,000495923				
3	12,63642064	-0,636420642				
4	13,45793964	0,542060359				

Tabelle 5

Grafik 5: Hier liegen die Mittelwerte entweder auf der geschätzten Geraden oder streuen nur minimal, die Residuen haben kleine Größen wie in der Übersichtstabelle zu ersehen ist.



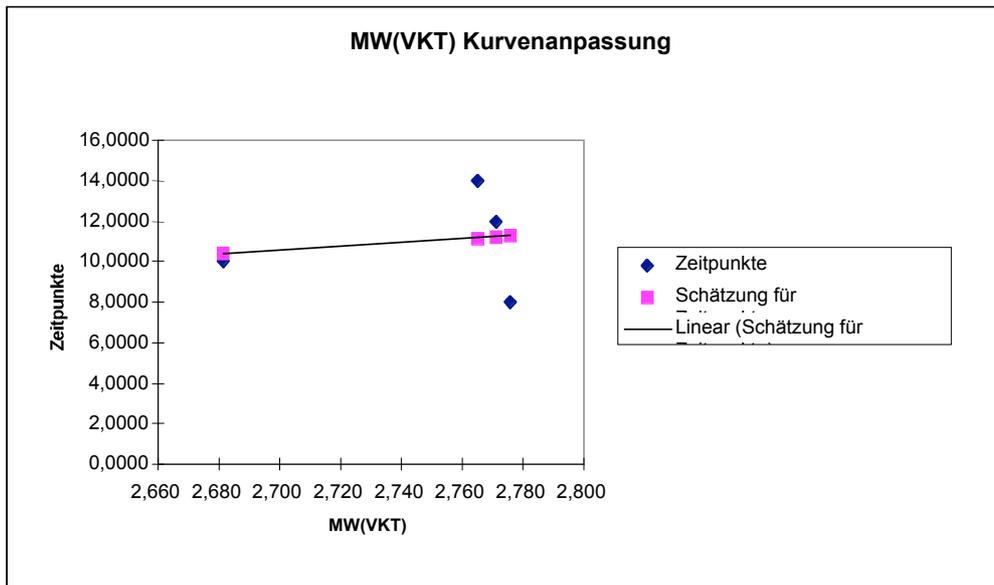
Grafik 5

- Tabelle 6: Bei Vorderkammertiefe gegen Zeit beträgt der multiple Korrelationskoeffizient 0,163, die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) 0,837:

AUSGABE: ZUSAMMENFASSUNG Regression x=MW (VKT); y=Zeitpunkte						
<i>Regressions-Statistik</i>						
Multipler Korrelationskoeffizient	0,163298415					
Bestimmtheitsmaß	0,026666372					
Adjustiertes Bestimmtheitsmaß	-0,460000442					
Standardfehler	3,119829527					
Beobachtungen	4					
ANOVA						
	<i>Freiheitsgrade (df)</i>	<i>Quadratsummen (SS)</i>	<i>Mittlere Quadratsumme (MS)</i>	<i>Prüfgröße (F)</i>	<i>F krit</i>	
Regression	1	0,533327446	0,533327446	0,0547939	0,8367016	
Residue	2	19,46667255	9,733336277			
Gesamt	3	20				
	<i>Koeffizienten</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>t-Statistik</i>	<i>P-Wert</i>	<i>Untere 95%</i>	<i>Obere 95%</i>
Schnittpunkt	-14,8590624	110,4816024	-0,134493545	0,90532587	-490,2234	460,50524
MW(VKT)	9,40865201	40,19400695	0,234080967	0,83670159	-163,5323	182,34963
AUSGABE: RESIDUENPLOT						
<i>Beobachtung</i>	<i>Schätzung für Zeitpunkte</i>	<i>Residuen</i>				
1	11,25929101	-3,259291008				
2	10,37073607	-0,370736068				
3	11,21399112	0,786008884				
4	11,15598181	2,844018193				

Tabelle 6

Grafik 6: Zwei stark und zwei weniger stark streuende Werte um die geschätzte Gerade, die Residuen sind entsprechend in der Übersichtstabelle.



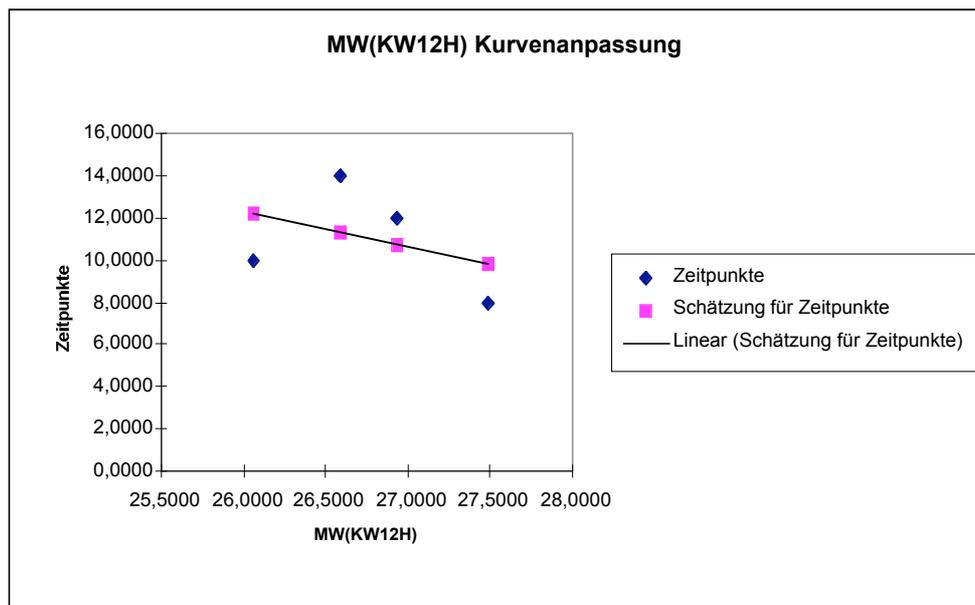
Grafik 6

- Tabelle 7: Beim Kammerwinkel (12^{00} Uhr) gegen Zeit beträgt der multiple Korrelationskoeffizient 0,391, die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) 0,60:

AUSGABE: ZUSAMMENFASSUNG Regression x=MW (KW12h); y=Zeitpunkte						
Regressions-Statistik						
Multipler Korrelationskoeffizient	0,391203318					
Bestimmtheitsmaß	0,153040036					
Adjustiertes Bestimmtheitsmaß	-0,270439946					
Standardfehler	2,910257659					
Beobachtungen	4					
ANOVA						
	<i>Freiheitsgrade (df)</i>	<i>Quadratsummen (SS)</i>	<i>Mittlere Quadratsumme (MS)</i>	<i>Prüfgröße (F)</i>	<i>F krit</i>	
Regression	1	3,060800716	3,060800716	0,36138671	0,6087967	
Residue	2	16,93919928	8,469599642			
Gesamt	3	20				
	<i>Koeffizienten</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>t-Statistik</i>	<i>P-Wert</i>	<i>Untere 95%</i>	<i>Obere 95%</i>
Schnittpunkt	56,10972767	75,0526031	0,747605351	0,53264749	-266,8158	379,03524
MW(KW12H)	-1,685295365	2,803431443	-0,601154478	0,60879668	-13,7475	10,376905
AUSGABE: RESIDUENPLOT						
<i>Beobachtung</i>	<i>Schätzung für Zeitpunkte</i>	<i>Residuen</i>				
1	9,789880246	-1,789880246				
2	12,1928636	-2,192863598				
3	10,71423171	1,285768292				
4	11,30302445	2,696975552				

Tabelle 7

Grafik 7: Alle Werte streuen stark um die geschätzte Gerade, deutlich in der Übersichtstabelle unter Residuen zu sehen.



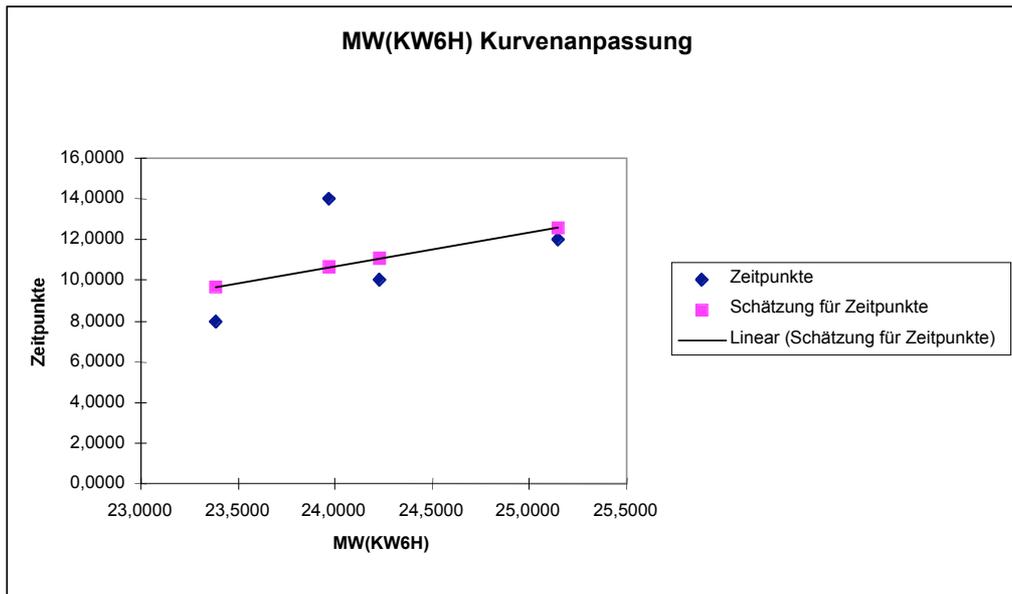
Grafik 7

- Tabelle 8: Beim Kammerwinkel (6^{00} Uhr) gegen Zeit beträgt der multiple Korrelationskoeffizient 0,471, die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) 0,529:

AUSGABE: ZUSAMMENFASSUNG Regression x=MW (KW6h); y=Zeitpunkte						
<i>Regressions-Statistik</i>						
Multipler Korrelationskoeffizient	0,470757189					
Bestimmtheitsmaß	0,221612331					
Adjustiertes Bestimmtheitsmaß	-0,167581504					
Standardfehler	2,78995998					
Beobachtungen	4					
ANOVA						
	<i>Freiheitsgrade (df)</i>	<i>Quadratsummen (SS)</i>	<i>mittlere Quadratsumme (MS)</i>	<i>Prüfgröße (F)</i>	<i>F krit</i>	
Regression	1	4,432246616	4,432246616	0,56941378	0,5292428	
Residue	2	15,56775338	7,783876692			
Gesamt	3	20				
	<i>Koeffizienten</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>t-Statistik</i>	<i>P-Wert</i>	<i>Untere 95%</i>	<i>Obere 95%</i>
Schnittpunkt	-29,12588522	53,19367935	-0,547544099	0,63894477	-258	199,7482
MW(KW6H)	1,659258537	2,198872643	0,754595107	0,52924281	-7,801733	11,120251
AUSGABE: RESIDUENPLOT						
<i>Beobachtung</i>	<i>Schätzung für Zeitpunkte</i>	<i>Residuen</i>				
1	9,678763111	-1,678763111				
2	11,07424834	-1,074248343				
3	12,59909067	-0,599090672				
4	10,64789787	3,352102126				

Tabelle 8

Grafik 8: Auch hier stark streuende Werte um die geschätzte Gerade mit den entsprechenden Residuen in der Übersichtstabelle.



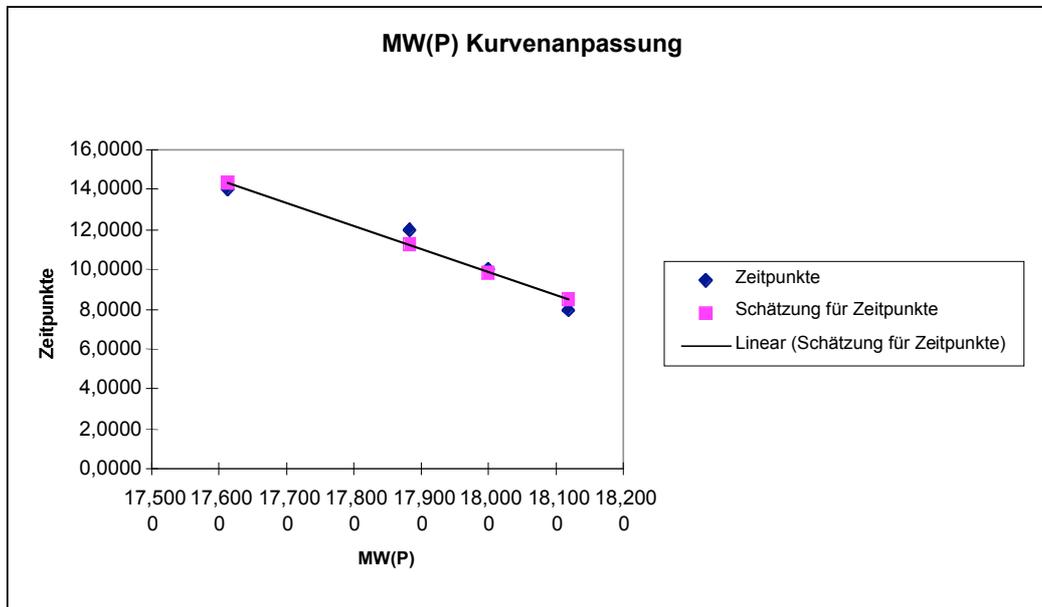
Grafik 8

- Tabelle 9: Beim intraokularen Druck gegen Zeit beträgt der multiple Korrelationskoeffizient 0,975, die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) 0,025:

Regressions-Statistik						
Multipler Korrelationskoeffizient	0,975009063					
Bestimmtheitsmaß	0,950642674					
Adjustiertes Bestimmtheitsmaß	0,92596401					
Standardfehler	0,702547696					
Beobachtungen	4					
ANOVA						
	Freiheitsgrade (df)	Quadratsummen (SS)	Mittlere Quadratsumme (MS)	Prüfgröße (F)	F krit	
Regression	1	19,01285347	19,01285347	38,5208333	0,0249909	
Residue	2	0,98714653	0,493573265			
Gesamt	3	20				
	Koeffizienten	Standardfehler	t-Statistik	P-Wert	Untere 95%	Obere 95%
Schnittpunkt	219,5886889	33,60985499	6,533461361	0,02263447	74,977054	364,20032
MW(P)	-11,65089974	1,87720468	-6,206515394	0,02499094	-19,72787	-3,573934
AUSGABE: RESIDUENPLOT						
Beobachtung	Schätzung für Zeitpunkte	Residuen				
1	8,501799486	-0,501799486				
2	9,872493573	0,127506427				
3	11,24318766	0,756812339				
4	14,38251928	-0,38251928				

Tabelle 9

Grafik 9: Die Werte liegen sehr eng um oder sogar auf der geschätzten Geraden, die Residuen, wie in der Übersichtstabelle ersichtlich, sind sehr klein.



Grafik 9

Aus den Regressionskurven kann man leicht ersehen, dass außer Hornhautdicke und intraokularem Druck gegen die Zeit jede Regression einen nicht signifikanten Zusammenhang ergibt, da jeweils einige Werte zu stark um die Regressionsgerade herum streuen. In der zugehörigen Tabelle kann dies auch anhand der Residuen abgelesen werden, welche die Abweichung eines empirischen y-Wertes von den vorhergesagten y-Werten, die die Regressionsgerade letztlich darstellt, angibt ⁽¹⁾.

4. Diskussion

Mit der Einführung der Ultraschallbiomikroskopie Anfang der 90er Jahre ergaben sich neue Möglichkeiten, die vorderen Augenabschnitte sehr detailliert darzustellen, zu vermessen und v.a. zur Verlaufskontrolle auf einfachem Wege zu archivieren. Die Messgenauigkeit bzgl. Hornhautdicke und Vorderkammertiefe ist hinreichend gut, d.h. eher besser als herkömmliche Messmethoden, die ursprüngliche Echographie eingeschlossen^(18, 32, 33, 34). Insbesondere die visuelle Kontrolle über die gespeicherten Bilder ist unerreichbar hoch, einerseits hinsichtlich der Messreferenzpunkte, andererseits bzgl. der anatomischen Orientierung und letztlich auch was die Vergleichsmöglichkeiten mit älteren, zuvor gespeicherten Bildern betrifft. Mit dem Ultraschallbiomikroskop wurde es zudem erst ermöglicht, Strukturen im Kammerwinkel nicht nur für den Untersucher selbst darzustellen, sondern auch, diese Bilder zu speichern und v.a. zu vermessen, was mit den bisherigen Methoden nicht oder nur annähernd möglich war, wie z.B. mittels Gonioskopie und zugehöriger Einteilung nach Shaffer – was aber auch stark von der subjektiven Erfahrung des jeweiligen Untersuchers abhängig ist – bzw. für bestimmte Anforderungen zu ungenau ist^(11, 16).

Diese bahnbrechende Technologie sollte nun dazu dienen, um einerseits festzustellen, inwieweit Hornhautdicke, Vorderkammertiefe und Kammerwinkel mit dem intraokularen Druck im Tagesverlauf korrelieren, d.h. ob die genannten Parameter sich ändern, wenn sich der intraokulare Druck ändert oder umgekehrt. Andererseits, ob alle Parameter einzeln für sich genommen zeitlich abhängig sind oder nicht, d.h. ob gegebenenfalls eine tageszeitlich bedingte Schwankungsbreite besteht. Zunächst zu ersterem

Problem, nämlich ob der intraokulare Druck einen Einfluss auf die Vorderkammerstrukturen hat oder gar umgekehrt.

4.1. Korrelation Vorderkammerstrukturen gegen intraokularen Druck

4.1.1. Korrelation Hornhautdicke gegen intraokularen Druck

In vielen Studien wurde der Einfluss der Hornhautdicke auf die Messung des IOD ausgiebigst diskutiert⁽⁶⁾, zunächst aber zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie:

Hier ergab die Korrelation zwischen Hornhautdicke und IOD nur sehr knapp keine signifikante Korrelation: Die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) liegt bei 0,08, der Korrelationskoeffizient bei 0,92. Die Alternativhypothese (H_1) kann erst ab $(P) \leq 0,05$ angenommen werden, der hier errechnete Wert liegt um 0,03 höher. Wie schon mehrfach angedeutet, spielt in diesem Fall die geringe Fallzahl wohl die entscheidende Rolle, denn ein signifikanter Zusammenhang zwischen Hornhautdicke und IOD ist laut zahlreicher Studien^(2, 6, 36) als gesichert anzusehen. Die hier gefundenen Werte liegen zwischen 0,520 mm und 0,530 mm, also noch innerhalb der Standardabweichung von 0,031 bei einem Normwert von 0,536 mm⁽⁶⁾. Aus einem riesigen Datensatz von Studien, die sich zwischen 1968 und 1999 mit der Hornhautdicke und/oder dem IOD beschäftigten, errechneten Doughty und Zaman einige nach Gruppen unterteilte Mittelwerte der Hornhautdicke: Unabhängig von

der durchgeführten Messtechnik sei der Mittelwert 0,534 mm in der Gruppe ohne Angabe der Standardabweichung, in der mit Angabe bei 0,536 mm \pm 0,031, optisch gemessen (Spaltlampe) sei der Mittelwert 0,530 mm \pm 0,029, und echographisch 0,544 mm \pm 0,034. Am brauchbarsten, da mit Standardabweichung angegeben, scheint der Durchschnitt von 0,536 mm für Vergleiche zu sein, denn bei einer Standardabweichung von 0,031 mm dürften die 0,002 mm Unterschied zum Mittelwert von 0,534 mm wohl nicht allzu sehr ins Gewicht fallen, zudem Doughty selbst eher zu einem Mittelwert von 0,535 mm tendiert⁽⁶⁾. Somit wäre die Bandbreite der als normal anzusehenden Hornhäute, wenn man eine Standardabweichung als Mess- bzw. interindividuelle Toleranz zugrunde legt, bei einer Hornhautdicke zwischen 0,503 und 0,565 mm anzusetzen⁽⁶⁾, d.h. also im Durchschnitt wurden bei der hier vorliegenden Studie Patienten mit normalen Hornhäuten untersucht.

Laut Copt et al. können ca. 31 Prozent der Normal- bzw. Niederdruckglaukompatienten in solche mit einem primären Offenwinkelglaukom eingestuft werden, da die gemessenen Hornhautdicken signifikant zu dünn, die IOD-Werte folglich zu niedrig gemessen werden. Sogar ca. 56 Prozent der Patienten mit okulärer Hypertension können als normal zurückgestuft werden, da deren Hornhaut signifikant zu dick, die IOD-Werte also zu hoch gemessen und demzufolge unnötig therapeutisch gesenkt werden⁽⁴⁾. In diesem Zusammenhang dürfte interessant sein, dass das Tonometerköpfchen nach Goldmann, das bei einem Durchmesser von 3,06 mm mit der Kraft von 0,1 g einen Druck von 1,0 mmHg erzeugt (Prinzip von Lambert-Fick), am genauesten bei einer Hornhautdicke von 0,500-0,520 mm funktioniert und pro 0,070 mm

Änderung der Hornhautdicke eine Abweichung von 5 mmHg besteht^(2, 4, 6, 36).

Aufgrund des großen Datenmaterials konnten Doughty und Zaman für einzelne Glaukomformen einen Mittelwert festlegen: Für das primäre Offenwinkelglaukom wird eine Hornhautdicke von 0,542 mm als Durchschnitt angenommen, für Patienten mit okulärer Hypertension eine durchschnittliche Hornhautdicke von 0,563 mm und für diejenigen mit Niederdruckglaukom eine durchschnittliche Hornhautdicke von 0,509 mm, bei Engwinkelglaukomen konnte keine Durchschnittshornhautdicke angegeben werden⁽⁶⁾. Auffällig ist, dass all diese Mittelwerte der einzelnen Glaukomformen innerhalb einer Standardabweichung vom Normwert 0,535 mm liegen. Die Annahme einer weitgehend normalen Hornhautdicke im Zusammenhang mit Glaukomformen innerhalb der Grenzen von 0,503 und 0,565 mm ist demnach wohl nicht ganz unkritisch zu betrachten. Nun vergleichen Doughty und Zaman IOD und Hornhautdicke in verschiedenen Gruppen: In den Augen der Gesamtbevölkerung unabhängig von Erkrankung und Messmethode würde sich bei einer Dickenänderung von 10 Prozent der Druck um $3,4 \pm 0,9$ mmHg ändern, bei normalen Augen um $1,1 \pm 0,6$ mmHg, bei chronisch erkrankten Glaukompatienten um $2,5 \pm 1,1$ mmHg und bei akut Erkrankten (die Gruppe ist nicht eindeutig definiert, es sind erstens wenige Studien, zweitens verschiedenste Erkrankungen, zumeist Hornhautödeme unterschiedlichster Äthiologie) zwischen $7,5 \pm 4,2$ und $10,0 \pm 3,1$ mmHg⁽⁶⁾. Betrachtet man sich die Zahlen ausgehend von einer festgesetzten Normalhornhautdicke von 0,535 mm genauer, so lassen sich folgende Überlegungen anstellen: Bei einer zehnpromzentigen Änderung ist man schon weit außerhalb der einen Standardabweichung von 0,031 mm, das Auge ist zunächst objek-

tiv nicht mehr als normal einzustufen, d.h. man befindet sich sozusagen im kritischen Bereich erhöhter Aufmerksamkeit. Dann stellt sich die Frage, welcher Gruppe man den Patienten zuordnen soll, wobei man zunächst einmal von der Grundgesamtheit ausgeht, also bei einer zehnpromzentigen Änderung den „Korrekturwert“ von 3,4 mmHg heranzieht, der sich in Anbetracht der recht hohen Standardabweichung von 0,9 mmHg (also knapp 30 Prozent) doch wieder relativiert, wenn man eine Standardabweichung abzieht bzw. ansehnlich hoch wird, zählt man sie dazu. Interessant werden diese Überlegungen erst bei Grenzfällen, also vornehmlich bei IOD's im Bereich von 21 mmHg, genauer im Bereich von 17-25 mmHg, wenn man die Abweichung von 3,4 mmHg plus eine Standardabweichung im Maximalfall zugrundelegt und eine zehnpromzentige Abweichung der Hornhautdicke annimmt. In der Praxis wird diese Überlegung dann relevant, wenn schon andere glaukomatöse Symptome wie zunehmender Gesichtsfeldverfall und/oder Papillenexkavation vorhanden sind, also letztlich als Entscheidungshilfe bei der Zuordnung zu den zwei verschiedenen Definitionen okuläre Hypertension bzw. Niederdruckglaukom dient, oder mit anderen Worten, ob der jeweilige Patient als normal oder als zu behandelnd, z.B. mit primären Offenwinkelglaukom, eingestuft werden muss. Hat man den Patienten schon in die Gruppe der Normalbevölkerung bzw. der chronisch erkrankten Glaukomaatienten eingeordnet und berücksichtigt die von Doughty und Zaman angegebenen Werte von 1,1 mmHg bzw. 2,5 mmHg mit den jeweiligen Standardabweichungen⁽⁶⁾, sollte man bedenken, dass die Standardabweichungen bei beiden Werten ca. 50 Prozent ausmachen. Bei der Normalbevölkerung dürfte eine Schwankungsbreite des Druckwertes von 0,5-1,7 mmHg (inklusive einer

Standardabweichung) in der Praxis wohl nicht allzu sehr ins Gewicht fallen, die Abweichung von bis zu 3,6 mmHg in der Gruppe der Glaukompatienten gerade bei 10 Prozent zu dicker Hornhaut und übernormal gemessenem IOD eine eventuell schon bestehende Therapie in Frage stellen bzw. vice versa bei 10 Prozent zu dünner Hornhaut und übernormalen Werten eine bestehende Therapie als zu wenig effektiv herausstellen könnte. Die Entscheidung in der Praxis, demzufolge die Therapie umzustellen, dürfte sicherlich nicht einfach sein.

Ohne konkrete Hornhautdickenwerte zu nennen, gehen Whitacre et al. davon aus, dass dünne Hornhäute bis zu 4,9 mmHg zu niedrig und dicke bis zu 6,8 mmHg zu hoch gemessen werden. Nach deren Studie würde eine Hornhautdicke unter 0,520 mm am deutlichsten die per Tonometrie gemessenen IODs verfälschen, d.h. gerade die Patienten mit Hornhäuten unter 0,520 mm hätten am ehesten einen zu niedrig gemessenen IOD, also eine zu spät erkannte glaukomatöse Gefährdung, falls noch keine anderweitigen Symptome vorhanden sind⁽³⁶⁾.

Letztlich kann man also mangels lehrbuchmäßig festgelegten Grenzwerten nebst zugehörigen Korrekturwerten nur abschätzen, inwieweit ein Patient noch normale oder schon pathologische Druckwerte aufweist, wenn er Hornhautdickenwerte außerhalb der Norm hat und die oben besprochenen Korrekturwerte dazugezählt bzw. abgezogen wurden. D.h., die Einschätzung der Hornhautdicke mit ihren Konsequenzen bzgl. der Druckmessung dient der Entscheidungshilfe bei Grenzfällen und gleichzeitig vorhandenen weiteren Symptomen des Glaukoms.

4.1.2. Korrelation Vorderkammer gegen intraokularen Druck

Korreliert man einmal die Vorderkammertiefe gegen den intraokularen Druck (IOD), zeigt sich ebenso keine Signifikanz, wie wenn man den IOD gegen die Vorderkammertiefe korreliert. Das bedeutet: Der Korrelationskoeffizient liegt bei 0,2, die resultierende Irrtumswahrscheinlichkeit (P) bei 0,8, d.h. nimmt man die Alternativhypothese (H_1) an, so liegt man zu 80 Prozent falsch, wenn man behauptet, die Vorderkammertiefe korreliert mit dem IOD. Man muss also zwangsläufig die Nullhypothese (H_0) annehmen, welche das Gegenteil bedeutet. Kurz gesagt, die Korrelation zwischen IOD und Vorderkammertiefe ist in jeglicher Hinsicht nicht signifikant. Die Mittelwerte der jeweiligen Zeitpunkte betragen $2,776 \text{ mm} \pm 0,35$, $2,682 \text{ mm} \pm 0,59$, $2,771 \text{ mm} \pm 0,37$ und $2,765 \text{ mm} \pm 0,36$.

Die Normwerte untersuchten Fontana und Brubaker nebst den Normwerten für das Vorderkammervolumen, welches hier nicht von Interesse ist. Sie fanden einen Wert von $3,0 \text{ mm} \pm 0,4$, die Messmethode war allerdings eine optische⁽⁸⁾. Andere Untersucher kamen auf ähnliche Werte, die aber eher höher tendierten, Calmettes et al. beschrieben 1958 gar einen Durchschnittswert von $3,5 \text{ mm}^{(8)}$. Die Versuchspersonen bei Fontana/Brubaker waren Normalpersonen jeglichen Alters und Geschlechts. Die Studie zeigte eine abnehmende Vorderkammertiefe bei zunehmendem Alter und eine höhere Vorderkammertiefe bei Myopie, wobei allerdings ein Risiko für eine zukünftige Glaukomerkrankung von Individuen

aufgrund des von ihnen aufgestellten Normogramms nicht vorhergesagt werden könne^(8, 3, 21, 22). Beide Merkmale fanden in der vorliegenden Studie keine Verwendung. Zusammen mit Lee und Ilstrup untersuchte Brubaker Glaukomentpatienten mit verschiedenen Iriskonfigurationen, wobei sich bereits Bekanntes wiederum bestätigte, nämlich dass bei Glaukomentpatienten – hier speziell Engwinkelglaukome – die Vorderkammer flacher ist, zusätzlich dazu noch die Iriskonfiguration mitbetrachtet wird (sogenannte „dome-shaped irides“ haben noch engere Vorderkammern als sogenannte „plateau-shaped irides“). Die Werte der vorliegenden Studie sind etwas höher als die von Lee et al. beschriebenen, zeigen aber deutlich in die Richtung glaukombelasteter Augen, wobei Lee et al. in ihre Studie Vorderkammertiefen bis zu unter 2,0 mm finden⁽¹⁴⁾.

Auch Marchini et al. beschreiben als wichtigstes Merkmal bei Engwinkelglaukomen die enge Vorderkammer neben anderer Kriterien wie kleinere Hornhautdurchmesser und kleinere Radien der anterioren/posterioren Hornhautkrümmung, dickere weiter vorne liegende Linsen, kürzere Augen. Die Vorderkammertiefe wird zudem durch Linsendicke und -position beeinflusst, was vermutlich durch Ziliarkörperprozesse verursacht wird⁽¹⁸⁾. Wie weiter oben schon erwähnt, nimmt die Vorderkammertiefe im Alter ab, was als zusätzlicher Faktor in Betracht gezogen werden sollte. Mit dem Ultraschallbiomikroskop konnten Marchini et al. feststellen, dass bei Engwinkelglaukomen die Iris-Ziliarkörperdistanz kürzer als normal ist und die Zonulae näher als normal an der Iris liegen – also die Hinterkammer analog zur Vorderkammer enger ist⁽¹⁸⁾. Einige dieser Werte wurden in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt, da sie doch sehr spezifische Strukturen betreffen und nur bei einer

bestimmten Glaukomform mit deren Unterteilungen in Betracht gezogen wurden. Dies war hier nicht der Fall, macht aber trotzdem die komplexen Zusammenhänge deutlich, die bei Glaukomen zwischen den Vorderkammer- und Hinterkammerstrukturen auftreten. Marchini et al. finden in der Gruppe der chronischen Engwinkelglaukome auch niedrigere Vorderkammertiefen ($2,77 \text{ mm} \pm 0,31$ mit A-Bild-Echographie inklusive Hornhautdicke und $2,30 \text{ mm} \pm 0,34$ mit Ultraschallbiomikroskop) ⁽¹⁸⁾ als das in der vorliegenden Studie der Fall ist, da eben hier nicht ausschließlich Engwinkelglaukome berücksichtigt wurden, sondern alle Formen, was wohl den Durchschnitt hebt, wobei auch die geringe Fallzahl nicht außer Acht gelassen werden darf.

Umgekehrt ist beim Pigmentdispersionssyndrom eine tiefe Vorderkammer ausschlaggebend für ein erhöhtes Risiko der glaukomatösen Entgleisung, da das Irispigmentblatt auf den Zonulae der Linse scheuert und dadurch Pigment freisetzt, welches das Trabekelwerk verstopft^(3, 5). Weiterhin hätten Männer eine tiefere Vorderkammer als Frauen⁽²⁴⁾.

Ein direkter Vergleich mit obengenannten Studien ist aufgrund der Spezifität, welche die vorliegende Studie nicht aufweist, kaum möglich, zudem untersucht keine dieser Studien, ob überhaupt ein Zusammenhang zwischen dem IOD und der Vorderkammertiefe besteht, was allerdings schon früher als nicht signifikant festgestellt wurde⁽¹⁹⁾. Betrachtet man die Vorderkammertiefenmittelwerte über den Tag verteilt genauer, so ist festzustellen, dass diese höchstens innerhalb der Standardabweichung variieren, also recht stabil bleiben.

Als interessante Anmerkung dazu sei die Studie von Kobayashi et al. angeführt, die letztlich zu dem Schluss kommt, dass die Konstellation der Strukturen im Auge vor Miotika- (Pilocarpin-)Gabe ausschlaggebend auf die Wirkung nach dem Tropfen sei: In Augen mit einem Kammerwinkel unter $41,1^\circ$ hat Pilocarpingabe durch eine stärkere Irisverdünnung als Irisvorverlagerung eine Kammerwinkelvergrößerung zur Folge, zudem noch abhängig von der vorherigen Vorderkammertiefe (je enger die Vorderkammertiefe desto größer der positive Pilocarpineffekt). Er lässt aber weiterhin trotz der genauen Ultraschallbiomikroskopmessungen den endgültigen Wirkungsmechanismus von Pilocarpin offen⁽¹¹⁾. Warum nun eine sehr flache Kammer letztlich das Risiko für eine glaukomatöse Entgleisung erhöht, wo doch die Vorderkammer eine an sich stabile Größe ist, die sich über den Tag verteilt praktisch nicht verändert und von Druckänderungen auch nicht beeinflusst wird, dürfte fürs Erste noch ungeklärt bleiben.

Marchini et al. fassen die bisherigen Studien dank neuer Erkenntnisse, gewonnen durch die Untersuchungsmöglichkeit Ultraschallbiomikroskop, noch am plausibelsten folgendermaßen zusammen: Die Vorderkammertiefe ist abhängig von Linsendicke und -position, welche wiederum durch Prozesse im Ziliarkörper, also z.B. Kontraktion bzw. Dilatation des Ziliarmuskels, bedingt ist. Die Linse als ein aktiv beweglicher Bestandteil des Augeninneren neben der Iris, ist damit die einzig in Frage kommende anatomische Struktur, die auf zweierlei Weise die Vorderkammertiefe ändern könnte. Nach Marchini et al. ist die Vorderkammertiefe unabhängig von Alter, Geschlecht und seltsamerweise auch von der Refraktion, welche ja eigentlich direkt abhängig von der Augenlänge ist. Vielmehr ist eine geringere Vorderkammertiefe ein Ergebnis

aus kleinerer Hornhaut, kürzerem Auge, und am wichtigsten, dickerer weiter vorgelagerter Linse als in der Normalbevölkerung, was sich allerdings speziell auf Engwinkelglaukome bezieht⁽¹⁸⁾. Jedenfalls dürfte weiterhin die Frage fortbestehen, warum manche Augen mit flacher Vorderkammer, kleiner Hornhaut, kürzerer Auglänge und dickerer, weiter vorgelagerter Linse kein Glaukom bekommen. Es muss also noch andere bisher nicht hinreichend genau erforschte Regulationsmechanismen geben, die das Fließgleichgewicht des Kammerwassers mit seiner resultierenden Druckwirkung aufrechterhalten. Geht man von den Erkenntnissen der vorliegenden Studie aus, dass sich IOD und Vorderkammertiefe gegenseitig nicht beeinflussen und das Kammerwasser als Flüssigkeit nicht komprimierbar ist, muss man annehmen, dass die Regulation an anderen Strukturen des Auges stattfindet. Denn bei einem dehnbaren Gewebe wie dem Auge, müsste steigender Druck zumindest in geringem Ausmaß zu Änderungen führen, geht man von einem starren Fließgleichgewicht zwischen Produktion und Abfluss des Kammerwassers aus, d.h. eine Druckerhöhung durch einen verstopften Abfluss könnte theoretisch eine Längenänderung bedeuten, da mit der Hornhaut und einem Teil der Sklera die einzige großflächige Verbindung zur umgebenden Außenwelt Luft und somit der geringste Widerstand besteht. Aber dies nur als theoretischer Gedanke, dieselbe Frage stellt sich als nächstes bei der Untersuchung des Kammerwinkels, ob dieser vom IOD beeinflusst werden kann.

4.1.3. Korrelation Kammerwinkel gegen intraokularen Druck

Betrachtet man den Kammerwinkel, sei es bei 12⁰⁰ Uhr oder 6⁰⁰ Uhr, kommt man zu denselben Ergebnissen wie bei der Vorderkammertiefe: sowohl der Kammerwinkel bei 12⁰⁰ Uhr als auch der bei 6⁰⁰ Uhr korrelieren nicht signifikant mit dem IOD. Die durchgeführte Regression ergab für den Kammerwinkel bei 12⁰⁰ Uhr eine Irrtumswahrscheinlichkeit (P) von 0,65 mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,35, für den Kammerwinkel bei 6⁰⁰ Uhr eine Irrtumswahrscheinlichkeit (P) von 0,74 mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,26. Bei Annahme der H_1 läge man also für den Kammerwinkel bei 12⁰⁰ Uhr zu 65 Prozent falsch, bei 6⁰⁰ Uhr zu 74 Prozent, d.h. also die H_0 wird angenommen: IOD und Kammerwinkel korrelieren folglich nicht miteinander. Auch hier gilt das Problem kleiner Fallzahlen und der Querschnitt durch alle Glaukomformen, was den Vergleich mit bestehenden anderen Studienergebnissen erschwert. Bei Engwinkelglaukomen spielt, wie der Name schon sagt, ein enger Kammerwinkel mit die Hauptrolle für eine glaukomatöse Entgleisung. Daneben bergen andere nur mit dem Ultraschallbiomikroskop zu differenzierenden Strukturen vornehmlich der hinteren Kammer, wie Abstand zwischen Iris und Ziliarkörper bzw. zwischen Iris und Zonulae der Linse, wobei wiederum der Abstand zwischen Trabekelwerk und Ziliarkörper (gewissermaßen die Öffnungsweite des Winkels Sklera – Ziliarkörper) die Aufnahmefähigkeit von Irisgewebe bei Mydriasis im Kammerwinkel widerspiegelt, die potentielle Gefahr eines Winkelblocks bei Mydriasis⁽¹⁸⁾. Bei dieser Glaukomform ist der Ziliarkörper weiter nach vorne rotiert, verengt also die Hinterkammer mehr als bei der Normalbevölkerung, was die Vermutungen von Lowe und

Salmon et al. bestätigt, wobei Miotikagabe nichts an dieser Konstellation ändert⁽¹⁸⁾.

Laut Kobayashi et al. würde die Wirkung von Pilocarpin bei normalen Menschen ohnehin abhängig von der Konstellation der Vorderkammerstrukturen vor dem Tropfen sein: Bei Kammerwinkeln über 41° verengt sich die Vorderkammer, unter 41° erweitert sie sich⁽¹¹⁾. Brimonidine bewirkt eine Öffnung des Kammerwinkels bei gleichzeitiger Miosis, verändert aber die Vorderkammer nicht⁽¹⁵⁾. Urbak vergleicht wiederum Patienten mit juvenilem Offenwinkelglaukom mit Patienten, die ein primäres Offenwinkelglaukom haben sowie mit der Normalbevölkerung. Er kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit juvenilem Offenwinkelglaukome eine tiefere Vorderkammer und größeren Kammerwinkel haben, als die Vergleichsgruppen, was er mit dem geringen Alter bzw. längeren Augen begründet⁽³³⁾. Bei dieser Glaukomform wird am deutlichsten, dass nicht nur Vorderkammerstrukturen, sondern auch Abflussstrukturen an der Pathologie beteiligt sind^(12, 31, 35).

Aufgrund von bisher sehr wenig durchgeführten Studien mit dem Ultraschallbiomikroskop gibt es auch dementsprechend wenige aussagekräftige Normwerte, da zudem meist auch noch die Fallzahlen gering waren. Sie variieren von ca. $45,5^\circ$ bis ca. 23° ^(11, 15, 18, 33, 34, 35). Die in diesen Studien ermittelten Kammerwinkel der Glaukompatienten lagen zwischen 12° und 33° ^(18, 33, 34, 35), d.h. also die in der vorliegenden Studie ermittelten Werte zwischen ca. 23° und $27,5^\circ$ liegen annähernd mittig zwischen den bisher gemessenen Werten vorgenannter Studien. Mit dem Ultraschallbiomikroskop ist es erst möglich, Strukturen im Kammerwinkelbereich so genau zu vermessen, daher liegen auch keine weiteren Vergleichsmöglichkeiten vor. Die allerdings mit dem Ultraschallbiomikroskop

gemessenen Werte würden laut Marchini et al. gut mit der doch recht subjektiv anmutenden bzw. von langjähriger Erfahrung des Untersuchers abhängigen Einschätzung des Kammerwinkels nach Shaffer mittels Gonioskopie korrelieren⁽¹⁸⁾. In der vorliegenden Studie wurde der Kammerwinkel an zwei verschiedenen Positionen gemessen, bei 12⁰⁰ Uhr und 6⁰⁰ Uhr, was bei den bisherigen vor- genannten nicht der Fall war. Dort wurde der Kammerwinkel nur an einer nicht näher bezeichneten Position vermessen. Als rein ana- tomische Größe dürfte sich der Kammerwinkel wohl nach den derzeitigen Erkenntnissen genauso wenig wie die Vorderkammer- tiefe als beeinflussende Struktur auf die Druckverhältnisse im Auginneren auswirken. Wie schon erwähnt, scheint der Winkel zwischen Ziliarkörper und Sklera – auch nur mit dem Ultraschall- biomikroskop messbar – dafür entscheidend sein, die Diagnose und die damit verbundenen Risiken eines Engwinkelglaukoms zu sichern⁽¹⁸⁾.

Manche Iriskonfigurationen seien laut Takehisa Kondo et al. beim Offenwinkelglaukom überhaupt erst mit dem Ultraschallbiomikro- skop präzise zu ermitteln, bei einem Pupillarblock z.B. steigt erst der Druck in der Hinterkammer, der wiederum zur Folge hat, dass sich erst später durch die druckbedingte Vorwölbung der Iris der Kammerwinkel verschließt, und dann erst der an der Hornhaut ge- messene Druck ansteigt⁽³⁰⁾. Hier wird also der hydrodynamische Druck deutlich, der – wie weiter oben theoretisch gedacht – in ei- nem „abgeschlossenen“ System Hinterkammer zu den gerade beschriebenen Auswirkungen führt.

4.2. Korrelation Vorderkammerstrukturen gegen Zeit

Da es sich bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Personen um Tagesdruckpatienten handelte, stellt sich zusätzlich noch die Frage nach einer tageszeitlichen Abhängigkeit der Einzelparameter, es wurden daher noch alle Parameter einzeln gegen die Zeit, genauer gegen die Zeitpunkte der Messungen, einer linearen Regression unterzogen.

4.2.1. Korrelation Hornhautdicke gegen Zeit

Korreliert man nun die Hornhautdicke mit der Zeit, so ergibt sich ein ganz anderes Bild: Diese ist signifikant abhängig von der Zeit. Die Alternativhypothese (H_1) kann mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (P) von 0,018 angenommen werden. Interessanterweise unterliegt also die Hornhaut als Gewebestruktur einem zirkadianen Rhythmus. Bron et al. können dies zwar nicht bestätigen⁽²⁾, doch in der riesigen Datenmenge, die Doughty und Zaman zusammentrugen, verdichten sich die Hinweise auf einen solchen zirkadianen Rhythmus⁽⁶⁾. Sie würde über Nacht dicker werden, dann tagsüber wieder dünner, bis sie abends bzw. nachts denselben Turnus erneut durchläuft, wobei die Schwankungsbreite ca. vier Prozent um den Mittelwert beträgt. Laut einiger Autoren hätten sogar hormonelle Schwankungen bei Frauen während der Menstruation oder Schwangerschaft Einfluss auf die Hornhautdicke⁽⁶⁾. Im vorliegenden Fall ist der Rhythmus um ca. 12 Stunden verschoben, d.h. die Hornhaut ist in der Früh dünn und wird tagsüber immer dicker.

Woran dies liegt – darüber kann nur spekuliert werden. Liegt es daran, dass ausschließlich Glaukumpatienten untersucht wurden, die eventuell eine andere Stoffwechsellage bzw. Zusammensetzung des Kammerwassers haben oder hat gar der erhöhte Druck Einfluss auf die Hornhautdicke? Ebenso wäre es möglich, dass durch die dauernden Messungen alle zwei Stunden einerseits durch das Tonometer, andererseits durch das Ultraschallbiomikroskop das Hornhautgewebe so beeinträchtigt wird, dass die Hornhaut dicker wird. Am wahrscheinlichsten ist es, dass durch die Lokalanästhetika die Epithelzellschranken geschädigt werden, so dass Flüssigkeit ins Stroma gelangt und dieses minimal quellen lässt. Bislang alles Vermutungen, die zirkadiane Rhythmik ist zwar beschrieben, aber da dies lediglich zusätzlich erfasst wurde, existieren noch keine Studien nach den genaueren Ursachen, die zudem speziell auf die Stoffwechselaktivität bzw. die Zellinteraktionen zugeschnitten sein müssten.

4.2.2. Korrelation Vorderkammertiefe gegen Zeit

Führt man eine Regression Vorderkammertiefe gegen Zeit durch, so zeigt sich ebenfalls keine Signifikanz bzgl. der Alternativhypothese (H_1): Die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) liegt bei 0,84 (mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,16), also höher als bei der Regression Vorderkammertiefe gegen IOD, d.h. die Annahme von H_1 ist noch unwahrscheinlicher als richtig anzusehen. Sehr deutlich kann dies anhand der Regressionsgeraden erkannt werden, die

jeweils zwei stark abweichende Ausreißer aufweisen, die sehr dicht bzgl. der x-Achse beieinander liegen und anhand der Residuen der beiden Werte, die ebenfalls sehr hoch sind, also eine starke Abweichung von den geschätzten Werten darstellen, welche die Regressionsgerade widerspiegeln.

Die Vorderkammertiefe scheint eine relativ konstante stabile Größe im Auge darzustellen, obwohl als bekannt hingestellt werden dürfte, dass die Vorderkammertiefe durch Miotika verkleinert werden kann⁽¹⁹⁾, was zur bisher ungesicherten Vermutung führt, dass dies durch Linsendickenänderung einerseits und Linsenlagenveränderung andererseits zustande käme⁽¹⁹⁾. In vorliegender Studie wurden keine miotikabehandelten Augen untersucht, so dass dieser vermutete Mechanismus folglich weitgehend ausgeschlossen werden kann. Dieser künstlich mittels Pilocarpin steuerbare Mechanismus ist ansonsten stabil, was physiologisch auch sinnvoll ist, da eine sich über den ganzen Tag ständig stark verändernde Vorderkammer keinen erkennbaren Nutzen, sondern vielmehr die Gefahr birgt, dass in der Phase, in der die Vorderkammer eng ist, ein Glaukom nach allgemeiner Erkenntnis begünstigt bzw. sich ein schon Bestehendes verschlimmern würde. Laut Niesel würde eine dickere Linse und mithin eine engere Vorderkammer den Kammerwasserabfluss behindern, also letztlich eine Drucksteigerung bewirken, was aber wie vorne gezeigt, nicht im Zusammenhang steht⁽²²⁾.

4.2.3. Korrelation Kammerwinkel gegen Zeit

Betrachtet man den Kammerwinkel bei 6⁰⁰ Uhr und 12⁰⁰ Uhr in derselben Weise und korreliert beide mit der Zeit, so stellt sich ebenfalls ein nicht signifikanter Zusammenhang heraus. Die Annahme der Alternativhypothese (H_1) bzgl. des Kammerwinkels bei 12⁰⁰ Uhr wäre mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (P) von 0,61 belastet, die bzgl. des Kammerwinkels mit (P) = 0,53, d.h. also auch hier ist die Nullhypothese (H_0) richtig. Wie die Vorderkammertiefe kann demnach auch der Kammerwinkel als konstante Größe betrachtet werden. Es würden hier ebenfalls eher negative Folgen resultieren, würde der Kammerwinkel sich tagtäglich verengen und wieder erweitern. Dies wäre auch schwerlich möglich, da keine Struktur bekannt ist, welche den Kammerwinkel aktiv ändern könnte, d.h. der Kammerwinkel wird nur passiv verändert, z.B. durch Mydriasis (Aufnahme von Irisgewebe)⁽¹⁷⁾ oder erhöhte IOD-Werte in der Hinterkammer bei Pupillarblock und konsekutiv vorgewölbter Iris⁽²⁸⁾.

4.3. Korrelation Intraokularer Druck gegen Zeit

Führt man zu guter Letzt noch eine Regression IOD gegen Zeit, genauer der Zeitpunkte der Messungen, durch, so stellt man fest, dass diese Parameter ebenfalls signifikant zusammenhängen. Die Annahme der Alternativhypothese (H_1) ist hier mit einer etwas höheren Irrtumswahrscheinlichkeit (P) behaftet, nämlich 0,025. Ähnlich wie manche Hormonspiegel und der Blutdruck unterliegt al-

so auch der IOD einer zirkadianen Rhythmik. In der vorliegenden Studie nimmt der IOD im Tagesverlauf ab, also gegensätzlich zur Hornhautdicke, welche immer dicker wird, d.h. hier kann der vielfach bestätigte Zusammenhang zwischen IOD und Hornhautdicke in der bekannten Form dicke Hornhaut, höherer IOD und umgekehrt in keinsten Weise bewiesen werden⁽⁶⁾. Ob nun die zeitliche Abhängigkeit des IOD reiner Zufall ist, oder ob die Verschiebung der zeitlichen Abhängigkeit der Hornhautdicke im Vergleich zu bisher veröffentlichten Studien⁽⁶⁾ mit dem verwendeten Patientengut bzw. Messmethodik zusammenhängt, muss hier wohl noch offen bleiben und durch weiterführende Studien geklärt werden.

In „Die Glaukome“ werden folgende Zusammenhänge beschrieben: Der IOD wird bestimmt durch ein Fließgleichgewicht von Produktion und Abfluss, wobei beiden eine regulierende Aufgabe zufällt. Bei erhöhtem IOD kann sowohl die Produktion gedrosselt werden, als auch das Trabekelwerk regulierend eingreifen. Zudem unterliegt der IOD auch einer Abhängigkeit vom Blutdruck v.a. bzgl. des uveoskleralen Abflusses. Weiterhin schwankt der IOD kurz- als auch langfristig, eine Tagesperiodik wird beschrieben, wobei Schwankungen über 5 mmHg glaukomverdächtig sind⁽¹⁰⁾. Nach Kanski ist der IOD morgens höher und abends niedriger, die Schwankungsbreite kann bis zu 10 mmHg bei Glaukompatienten betragen⁽¹³⁾.

Da offensichtlich außer der Hornhaut anatomische Strukturen weder vom IOD beeinflusst werden, noch einer zeitlichen Abhängigkeit unterliegen, der IOD selbst aber regulatorisch veränderbar in einem Fließgleichgewicht steht, welches zudem noch zeitlich abhängig ist, kann gefolgert werden, dass der IOD von zahlreichen Regulationsfaktoren bzw. -mechanismen im Auge in seiner Höhe und Gleichmäßigkeit bestimmt wird, die alle sehr kom-

plex sind und deswegen einer weitergehenden Untersuchung bedürfen. Ebenso besteht bezüglich der Hornhautdickenänderung im zirkadianen Rhythmus derzeit noch Unklarheit, am ehesten könnte sie mit der Dickenänderung von Bandscheiben verglichen werden, welche über Nacht durch ausbleibende Belastung wieder mehr Wasser einlagern und somit aufquellen. Da nachts durch die geschlossenen Lider der Austrocknungsprozess gleich Null ist, erhält die Hornhaut somit die Möglichkeit, vermehrt Wasser einzulagern und im Tagesverlauf wieder abzugeben. Im vorliegenden Fall ist dieser Prozess zwar um 12 Stunden verschoben, könnte aber, wie oben angedeutet, mit den Lokalanästhetika bzw. dem Methocel zusammenhängen.

5. Zusammenfassung

Diese Arbeit sollte die Frage erörtern, ob Vorderkammertiefe, Kammerwinkel und Hornhautdicke vom IOD abhängen und ob jeder einzelne Parameter für sich genommen einer zeitlichen Abhängigkeit unterliegt, also ob ein zirkadianer Rhythmus existiert. Der erste Fragenkomplex konnte negiert werden, d.h. weder die Vorderkammertiefe, noch der Kammerwinkel oder die Hornhautdicke sind vom IOD abhängig, wobei die Hornhautdicke zwar in dieser Studie nicht signifikant mit dem IOD korreliert, so aber doch in vielen anderen Studien^(2, 4, 6, 34). Somit erscheint gesichert, dass sich anatomische Strukturen im menschlichen Auge allein durch sich verändernde Druckverhältnisse nicht signifikant beeinflussen las-

sen, was im Umkehrschluss heißt, dass der IOD anderen Regulationsmechanismen unterliegen muss.

Der zweite Fragenkomplex konnte zum Teil positiv beantwortet werden, d.h. die Vorderkammertiefe und der Kammerwinkel als anatomische Strukturen unterliegen keinem zirkadianen Rhythmus, aber die Hornhautdicke und der IOD jedoch schon. Bislang konnte nur zweifelsfrei geklärt werden, dass sich beide Parameter im Tagesverlauf ändern, woran dies liegt, ist noch weitgehend offen und Gegenstand weiterführender Forschung. Da viele unterschiedliche Regulationsmechanismen in das Fließgleichgewicht IOD eingreifen, ist es eigentlich nicht weiter verwunderlich, dass der IOD einer zirkadianen Rhythmik folgt⁽¹³⁾. Neuerdings zeichnet sich immer mehr ab, dass die Durchblutung der Papille bzw. letztlich der ganzen Netzhaut einen erheblichen Anteil zu der Ausprägung des Krankheitsbildes Glaukom beiträgt. Da die Durchblutungssituation wiederum von vielen Faktoren abhängt ist, können allein morphologische Gründe nicht die Ursache eines Glaukoms sein. Also spielen offensichtlich zusätzlich eine Vielzahl anderer Faktoren zusammen, die in der Summe mit morphologischen Abnormitäten zu einem mehr oder, wenn nicht vorhanden, weniger stark ausgeprägten Krankheitsbild führen. Das Zusammenspiel dieser Faktoren ist bis jetzt noch nicht in allen Details vollständig geklärt, was wohl noch viele Studien zur Folge hat. Die Klärung dieser Zusammenhänge wird pharmakologisch hoffentlich noch wirksamere Therapien ermöglichen, wahrscheinlich in enger interdisziplinärer Kooperation mit der Inneren Medizin.

6. Literatur

- (1) Bortz J., Statistik für Sozialwissenschaftler, Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1993) 4. Auflage, Seite 192
- (2) Bron A. M., Creuzot-Garcher C., Goudeau-Boutillon S., d`Athis P. Falseley elevated intraocular pressure due to increased central corneal thickness. Graefe`s Arch clin Exp Ophthalmol (1999) 237: 220-23
- (3) Caprioli J., Spaeth G. L., Wilson R. P. Anterior chamber depth in open angle glaukoma. Br J Ophthalmol (1986) 70: 831-836
- (4) Copt R.-P., Thomas R., Mermoud A. Corneal thickness in ocular hypertension, primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma. Arch Ophthalmol (1999) 117: 14-16
- (5) Davidson J. A., Brubaker R. F., Ilstrup D. M. Dimensions of anterior chamber in pigment dispersion syndrome. Arch Ophthalmol (1983) 101: 81-83
- (6) Doughty M.J., Zaman M.L. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and metanalysis approach. Surv Ophthalmol 44(5) (2000): 367-407
- (7) Douthwaite W. A., Spence D. Slit-lamp measurement of the anterior chamber depth. Br J Ophthalmol (1986) 70: 205-208
- (8) Fontana S. T., Brubaker R. F. Volume and depth of the anterior chamber in the normal human eye. Arch Ophthalmol (1980) 98: 1803-1808
- (9) Guthoff R. Ultraschall in der ophthalmologischen Diagnostik, Enke, Stuttgart (1988) Seite 7-13

- (10) Grehn F., Mackensen, G. Die Glaukome, Kohlhammerverlag, Stuttgart, Berlin, Köln (1993) Seite 5-34
- (11) Hiroshi Kobayashi, Kaori Kobayashi, Junichii Kiryu, Takehisa Kondo. Ultrasound biomicroscopic analysis of the effect of pilocarpin on the anterior chamber angle. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol (1997) 235:425-430
- (12) Jerndal T., Hanson H. A., Bill A. Goniodysgenesis. A new perspective on glaukoma. Scriptor Kopenhagen (1978) zitiert aus Literaturverzeichnis von (35)
- (13) Kanski J.J. Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie. Thieme New York (1996) 2. überarbeitete Auflage, S. 227
- (14) Lee D. A., Brubaker R. F., Ilstrup D. M. Anterior chamber dimensions in patients with narrow angles and angle-closure glaucoma. Arch Ophthalmol (1984) 102: 46-50
- (15) Lo Presti L., Morgese A., Ravot M., Brogliatti B., Boles Carenini B. Ultrabiomicroscopic study of the effects of brimonidine, apraclonidine, latanoprost and ibopramine on the chamber angle and ciliary body. Acta Ophthalmologica Scandinavica (1998): 32-33
- (16) Makabe R. Vergleichende Untersuchungen der Kammerwinkelweite mit Echographie und Gonioskopie. Klin Mbl Augenheilk (1989) 194: 6-9
- (17) Marchini G., Tosi R., Ghilotti G., Bonadimani M., Bonomi L. Ultrasound biomicroscopy as decisive examination in resolving special glaucoma cases. Acta Ophthalmologica Scandinavica (1998): 30-31

- (18) Marchini G., Pagliarusco A., Toscano A., Tosi R., Brunelli C., Bonomi L. Ultrasound biomicroscopic and conventional ultrasonographic study of ocular dimensions in primary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* (1998) 105: 2091-2097
- (19) Minzer D., *Ultraschallbiometrische Untersuchungen über die Wirkung von Pilocarpin-Augentropfen auf Vorderkammertiefe, Linsendicke und Linsenlage in verschiedenen Altersgruppen, Inaugural-Dissertation* (1990)
- (20) Münnich S., Lieb W. E., Jahn R., Grehn F. (1995) Ultraschall-biomikroskopische Befunde bei verschiedenen Glaukomformen. *Ophthalmologie* (1995) 92: 526-530.
- (21) Olbert D., Blassmann K. Zur klinischen Anwendung der Scheimpflug-Fotografie am vorderen Augenabschnitt. *Klin Mbl Augenheilk* (1983) 182: 96-98
- (22) Olbert D. relation of the depth of the anterior chamber to the lens thickness: clinical significance. *Ophthalmic Res* (1988) 20:149-153
- (23) Olbert D. Optical problems of anterior chamber depth biometry by Scheimpflug Photography. *Ophthalmic Res* (1991) 23: 342-347
- (24) Orgül S., Hendrickson P., Flammer J. Anterior chamber depth and pigment dispersion syndrome. *Am J Ophthalmol* (1994) 117: 575-577
- (25) Pavlin CJ., Foster FS. *Ultrasound biomicroscopy of the eye*, Springer New York (1995) Seite 3-46
- (26) Perkins E. S. Depth measurement with the slit-lamp microscope. *Br J Ophthalmol* (1988) 72: 344-347

- (27) Saunders H. The possible correlation of intraocular pressure and the volume of the anterior chamber. *Ophthal Physiol Opt*, Vol.2, No 2 (1982): 119-134
- (28) Smith R. J. H. A new method of estimating the depth of the anterior chamber. *Br J Ophthalmol* (1979) 63: 215-220
- (29) Straub W. *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*, Enke, Stuttgart (1995) 2. Auflage, Seite 4-12
- (30) Takehisa Kondo, Daisuke Miyazawa, Kuniko Unigame, Yasuo Kurimoto. Ultrasound biomicroscopic findings in humans with shallow anterior chamber and increased intraocular pressure after the Prone provocation test. *Am J Ophthalmol* (1997) 124:632-640
- (31) Tawara A., Inomata H. Development immaturità of the trabekular meshwork in juvenile glaucoma. *Am J Ophthalmol* (1984) 98:82-97
- (32) Tello C., Liebmann J., Potash S.D., Cohen H., Ritch R. Measurement of ultrasoundbiomicroscopy images: intraobserver and interobserver reliability. *Invest Ophthalmol (1994) Vis Sci* 35: 3549-3552
- (33) Urbak S. F. Ultrasound biomicroscopy. I. Precision of measurements. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* (1998) 76: 447-445
- (34) Urbak S. F., Pedersen K., Thorsen T. T. Ultrasound biomicroscopy. II. Intraobserver and interobserver reproducibility of measurements. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* (1998) 76: 546-549

- (35) Urbak S. F. Ultrasound biomicroscopical study of the irido-corneal angle in dominant juvenile open-angle glaucoma, in POAG and in normal eyes. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* (1999) 77: 160-164
- (36) Whitacre M. M., Stein R. A., Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation- tonometry. *Am J Ophthalmol* (1993) 115: 592-596

Danksagung

Herrn Prof. Dr. M. Mertz danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der wissenschaftlichen Auswertung bzw. Beurteilung der gewonnenen Datenmenge.

Zugleich bedanke ich mich bei Herrn Dr. Wegner für seine tatkräftige Hilfe während der praktischen Durchführung sowie der statistischen Auswertung der Daten und die damit verbundene, hilfreiche Beratung.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„Ultraschallbiomikroskopische Untersuchung über den Zusammenhang zwischen intraokularem Druck und Zeit mit Hornhautdicke, Vorderkammertiefe und Kammerwinkel“

in der Augenklinik des Klinikums Rechts der Isar in München unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Mertz mit Unterstützung durch Herrn Dr. A. Wegner ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät bzw. an keinem Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation, eingereicht.