

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor : Prof. Dr. med. A. Kampik

**Vergleich von Ultraschallbiomikroskopie (UBM) und
Optischer Kohärenztomographie (OCT) bei der Messung
von Hornhautdicke und Iristumoren.**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität in München.

vorgelegt von
Lincoln Lavado Hinojosa
aus Peru

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter : Priv. Doz. Dr. Aljoscha S Neubauer

Mitberichterstatter : Prof. Dr. Jürgen Kleinschmidt

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter :

Prof. Dr. Christos Haritoglou

Dekan : Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der Mündlichen Prüfung : 09/06/2011

Inhaltsverzeichnis

1. ZIELSETZUNG.....::.....	5
2. EINLEITUNG	6
2.1 ANATOMISCHE UND UNTERSUCHUNGSTECHNISCHE GRUNDLAGEN	6
2.1.1 <i>Morphologie von Cornea und Uvea</i>	6
2.1.1.1 Die Hornhaut	6
2.1.1.2 Die Uvea	9
2.1.1.2.1 Pathologie der Uvea.....	10
2.1.2 <i>Methoden der Pachymetrie und der Irismessung</i>	13
2.1.2.1 Methoden der Pachymetrie.....	13
2.1.2.2 Methoden der Irismessung.....	14
2.1.3 <i>Physikalische Grundlagen der Ultraschalldiagnostik</i>	15
2.1.4 <i>Die Ultraschall-Biomikroskopie (UBM)</i>	15
2.1.5 <i>Prinzipien und Technik der Optischen Kohärenz-Tomographie (OCT)</i>	16
3. MATERIAL UND METHODEN	17
3.1 PATIENTEN UND PROBANDEN	17
3.1.1 <i>Hornhautdicke</i>	17
3.1.1.1 Probanden	17
3.1.1.2 OCT	18
3.1.1.2.1 Darstellung der OCT-Untersuchung	18
3.1.1.2.2 Durchführung der Messung	19
3.1.1.2.3 Vermessung der Hornhautdicke	21
3.1.1.3 UBM.....	23
3.1.1.3.1 FUNKTIONSWEISE DER UBM.....	23
3.1.1.3.2 Vorauswahl der sonographischen Schnittebenen	24
3.1.1.3.3 Durchführung der Messung	24
3.1.1.3.4 Darstellung der UBM-Untersuchung.....	25
3.1.2 <i>Iristumore</i>	26
3.1.2.1 OCT-Untersuchung	27
3.1.2.2 UBM–Untersuchung	29
3.2 STATISTISCHE AUSWERTUNG	31
4. ERGEBNISSE	32
4.1 HORNHAUTDICKE	32
4.1.1. <i>Probanden</i>	32
4.1.2 <i>Übereinstimmung der Messwerte</i>	32
4.1.3 <i>Probandenpräferenz</i>	37
4.2 IRISTUMORE, IRISZYSTE.....	38
4.2.1. <i>Patienten</i>	38
4.2.2 <i>Übereinstimmung der Messwerte</i>	38
4.2.3 <i>Patientenpräferenz</i>	43
5. DISKUSSION	44
5.1 HORNHAUT	44
5.2 IRIS.....	48
6. ZUSAMMENFASSUNG	53
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	55

8. DANKSAGUNG	57
9. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	61
10. LITERATURVERZEICHNIS.....	62

1. Zielsetzung

Quantitative Messungen am vorderen Augenabschnitt haben eine große klinische Bedeutung in der konservativen wie operativen Augenheilkunde. So beeinflusst beispielsweise die Hornhautdicke den Messwert der meisten Methoden zur Augeninnendruckmessung, weshalb Anpassungen notwendig sein können. Vor refraktiver Chirurgie (beispielsweise Laser in Situ Keratomileusis, LASIK) ist ebenfalls eine präzise Bestimmung essentiell. So kann eine Unterschätzung der Hornhautdicke dazu führen, dass geeignete Patienten von den refraktiven Verfahren ausgeschlossen werden, während eine Überschätzung das Risiko von iatrogenen Schäden (z.B. Keratektasie) steigert. Auch intraokular, etwa an der Iris, sind quantitative Messungen wichtig. So sind beispielsweise Irisnävi häufige Veränderungen, die gelegentlich zum malignen Melanom abgegrenzt werden müssen. Hier ist u.a. eine genaue Dicken- und Ausdehnungs-Messung notwendig, um im Zeitverlauf Veränderungen sicher erkennen zu können.

Zu solchen quantitativen Messungen am vorderen Augenabschnitt existieren derzeit einige physikalisch unterschiedliche Messverfahren, die alle klinische Anwendung finden. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, die Messwerte der Verfahren an der Hornhaut sowie an der Iris zu vergleichen. Als Standardverfahren kommen im wesentlichen Ultraschallbiomikroskopie (UBM) und Optische Kohärenztomographie (OCT) in Betracht, da diese sowohl zur Hornhautdickenmessung als auch bei Patienten mit Irisveränderungen (insbesondere Irisnaevus, Irismelanom oder Iriszyste) eingesetzt werden können. Zusätzlich sollten in dieser Untersuchung Unterschiede beim Patientenkomfort untersucht werden.

Hierzu wurde zunächst bei 36 Probanden die Hornhautdicke mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) sowie Ultraschall-Biometrie (UBM) gemessen, um Unterschiede der Messverfahren zu bestimmen. Bei weiteren 18 Patienten mit gut- oder bösartigen Iristumoren wurden ebenfalls OCT- und UBM-Messungen durchgeführt. Für beide Anwendungen wurden die Messergebnisse der beiden Geräte verglichen. Hierzu wurden insbesondere Bland-Altman-plots eingesetzt, um die Übereinstimmung zwischen den Geräten zu untersuchen. Der Patientenkomfort der Messverfahren wurde in beiden Patientengruppen mittels visueller Analogskala zwischen 0 und 10 vom Patienten eingestuft, wobei „0“ für „nicht akzeptabel“ und „10“ für „maximal komfortabel“ steht. So soll eine orientierende Aussage über Patientenkomfort und Präferenzen gemacht werden. Insgesamt war das Ziel dieser Untersuchung somit Daten über die Größe von systematischen und zufälligen Messunterschieden von OCT und UBM am vorderen Augenabschnitt, sowie eine Aussage zum Patientenkomfort zu liefern.

2. Einleitung

2.1 Anatomische und untersuchungstechnische Grundlagen

2.1.1 Morphologie von Cornea und Uvea

2.1.1.1 Die Hornhaut

Die verschiedenen Abschnitte des Augapfels werden in der Augenheilkunde nach morphologischen Gesichtspunkten gegliedert. Der vordere Augenabschnitt besteht aus Sklera, Bindehaut, Hornhaut, Iris, Ziliarkörper, Linse, Vorder- und Hinterkammer (s. Abb. 1). Der hintere Augenabschnitt besteht aus Glaskörper, Ader- und Netzhaut.

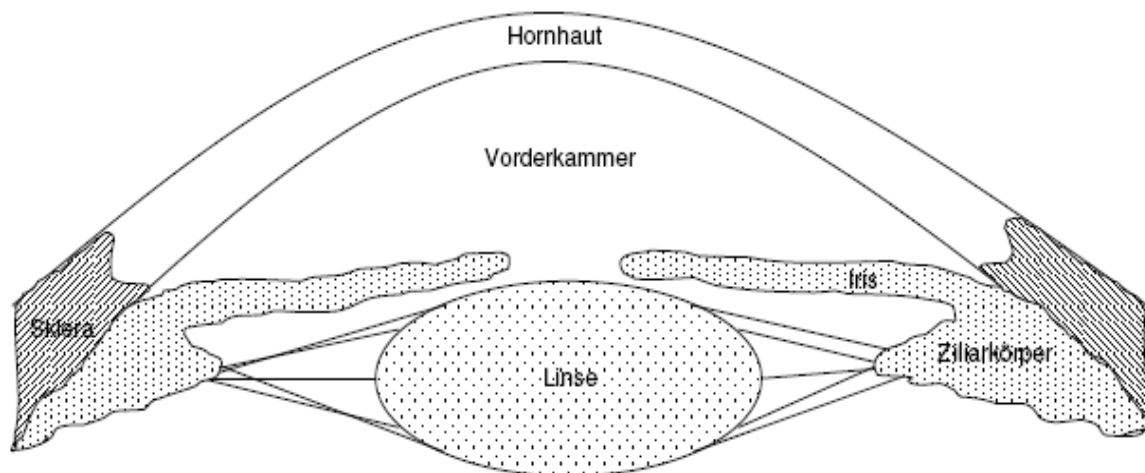


Abb. 1 Der vordere Augenabschnitt

Die Hornhaut ist in die Sklera eingelassen wie ein Uhrglas in die Uhr. Sie ist stärker gewölbt als die Sklera. Die transparente Hornhaut besteht aus 5 Schichten. Diese sind von anterior nach posterior gegliedert (s. Abb 2):

1. das mehrschichtige, nicht verhornte Plattenepithel von ca $40 \mu\text{m}^1$
2. die Bowman-Membran von ca. $8-14 \mu\text{m}$
3. das Stroma von ca. $450 \mu\text{m}$
4. die Descemet-Membran von ca. $5-10 \mu\text{m}$
5. das einschichtige Endothel von ca. $4 \mu\text{m}$

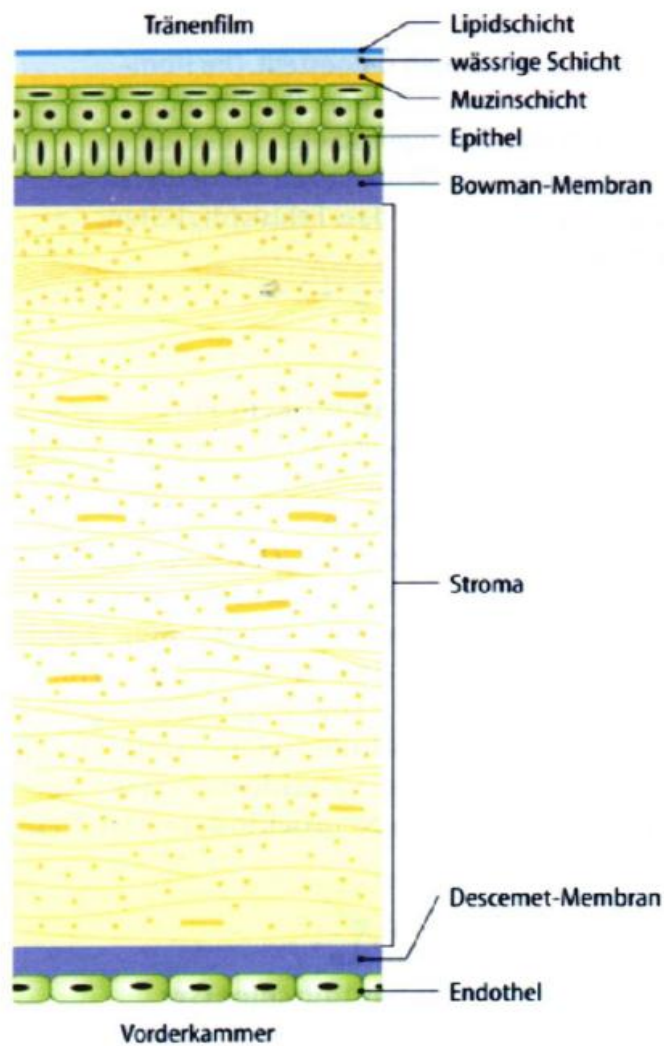


Abb. 2 Aufbau der Cornea im Schnittbild

Die Transparenz der Cornea ist durch den relativ dehydrierten Zustand und die parallele Anordnung der Kollagenlamellen gegeben. Die Pachymetrie hat gezeigt, dass die Dicke der Hornhaut vom Limbus (700 μm bis 900 μm) zum Zentrum (500 μm) hin abnimmt², wobei auch von einer tageszeitlichen Schwankung infolge der Hydratation ausgegangen werden muss. Der Durchmesser der Cornea misst vertikal 10,6 mm und horizontal 11,7 mm; bei Frauen liegen diese Werte im Schnitt um 0,1 mm niedriger³. Durch diese Differenz im horizontalen und vertikalen Meridian resultiert ein physiologischer Astigmatismus.⁴

Das mehrschichtige, nicht verhornte Plattenepithel kann sich schnell nach einer Verletzung regenerieren. Das verletzte Epithel schliesst sich, solange die Stammzellen der Limbus intakt sind, nach wenigen Stunden wegen Auswanderung von Nachbarzellen und schneller Zellteilung ab. Ein intaktes Plattenepithel schützt gegen

eine Infektion, ein defektes Plattenepithel begünstigt das Eindringen von pathologischen Keimen ins Auge.

Die Bowman-Membran bildet die oberste Stromalage. Sie ist eine azelluläre Struktur, die nach Verletzungen, im Gegensatz zum Epithel, nicht wieder regeneriert. Eine Läsion der Bowman-Membran bringt normalerweise als Folge eine Hornhautnarbe mit sich.

Verantwortlich für die Hornhautdicke ist vor allem das Stroma. Es setzt sich aus Keratozyten, kollagenproduzierenden Fibroblasten, Kollagenfibrillen und Grundsubstanz zusammen. Da es keine Blutgefäße enthält, nimmt die Hornhaut immunbiologisch eine Sonderstellung ein. So ist z. B. das Abstoßungsrisiko bei einer Hornhauttransplantation geringer als bei anderen Organen.

Die Descemet-Membran ist eine besonders widerstandsfähige, aus einem Netzwerk von Kollagenfibrillen aufgebaute Schicht, auf der das Endothel sitzt.

Das Endothel ist eine einschichtige Zelllage, die besonders durch ihre hexagonale Form auffällt. Es ist nicht regenerationsfähig. Wichtigste Aufgabe der Endothelzellen ist die Regulierung des Quellungszustandes der Hornhaut und der damit verbundenen Gewährleistung der Transparenz. Die in den Endothelzellen lokalisierte Na⁺-K⁺-ATPase stellt im Normalfall ein Gleichgewicht zwischen den Kräften der Hydratation (passiver Einstrom von Flüssigkeit) und Dehydratation (aktive Eliminierung von Flüssigkeit) der Hornhaut her⁵. Ihre Dichte nimmt pro Jahr um ca. 0.6 % ab und beträgt beim Erwachsenen ca. 2500 Zellen/mm². Da die Zellen außerdem nicht teilungsfähig sind, steht Ihnen im Falle einer Verletzung nur die Möglichkeit der Hypertrophie (Größenzunahme ohne Zellteilung) und/oder der Migration zur Verfügung.

Die gesunde Hornhaut enthält keine Blut- oder Lymphgefäße. Ihre Ernährung erfolgt durch den ihr aufliegenden Tränenfilm und den Luftsauerstoff, sowie durch das, sich an das Endothel anschließende, Kammerwasser der Vorderkammer und durch die Gefäße der Konjunktiva vom Rande her. Der N. ophthalmicus, ein Ast des N. Trigemini (V Hirnnerv) innerviert die Cornea sensibel. Sie besitzt mit 43 Dioptrien (dpt) den größten Anteil an der Gesamtbrechkraft des menschlichen Auges.

2.1.1.2 Die Uvea

Die Iris und das Corpus ciliare (Ziliarkörper) bilden zusammen mit der Choroidea (Aderhaut) die Uvea, eine pigmentierte, gefäßreiche Schicht zwischen Sklera und Retina.

Iris:

Die Iris ist zur Regulierung des Lichteintritts vor die Linse geschaltet und übernimmt damit die Aufgabe der Blende des optischen Systems. Sie kann die Pupille aktiv enger und weiter stellen und grenzt die Vorderkammer von der Hinterkammer ab. Außerdem besteht sie aus zwei Schichten:

- das vorne liegende Irisstroma mit Melanozyten (Chromatophoren) und Blutgefäßen. Ihre Farbe hängt von der Menge der Melanozyten im Stroma ab. Eine blaue Iris enthält sehr wenig, eine dunkle hingegen sehr viel Pigment.
- das hinten liegende Pigmentblatt, welches wiederum aus zwei Schichten besteht:
 - 1) Die hintere Zellschicht, das Pigmentepithel, macht die Iris undurchsichtig und fungiert als Blende.
 - 2) Die Fortsätze der vorderen Zellschicht, der M. dilatator pupillae, erweitert die Pupille und wird sympathisch innerviert.

Die Basis der Iris (Iriswurzel) entspringt der Vorderfläche des Ziliarkörpers. Sie enthält den Circulus arteriosus major. Die ringförmige Iriskrause, die durch den Circulus arteriosus minor gebildet wird, unterteilt die Iris in einen äußeren, mit der Basis an den Ziliarkörper ansetzenden Ziliarteil, und einen inneren Pupillaranteil. Im zentralen Pupillaranteil liegt der parasymphatisch innervierte ringförmige M. sphincter pupillae, der die Pupille verengt.

Ziliarkörper:

Der Ziliarkörper besteht aus zwei Anteilen:

- die vorne gelegene Pars plicata, welche aus dem zur Sklera hin gelegenen Ziliarmuskel und ca. 70 an die Hinterkammer grenzenden Ziliarfortsätzen besteht. Der Ziliarmuskel ist ein glatter Muskel, der meridional und ringförmig verlaufende Muskelfasern enthält, die parasymphatisch innerviert werden.
- die hinten gelegene, gefäßarme Pars plana, durch die ein operativer Zugang in den Glaskörper ohne die Gefahr der Netzhautablösung möglich ist.

2.1.1.2.1 Pathologie der Uvea

Die für diese Studie wichtigen Pathologien der Iris waren Irisnaevus, Irismelanom und Iriszyste. Irisnävi sind häufig und haben eine Prädilektion für helle Irides (weiße Rasse)⁶. Von großer Bedeutung für das therapeutische Vorgehen, ist die Differenzialdiagnose zwischen Irisnaevus und malignem Melanom, welcher der häufigste primäre bosartige Tumor der Uvea ist⁷. Dieser und Ziliarkörpermelanome machen 15% der Fälle aus⁸. Im Vergleich zu Melanomen der posterioren Uvea sind Irismelanome normalerweise kleiner und bei heller Iris gut sichtbar. Deswegen werden sie oft früh entdeckt. Ausserdem metastasieren sie selten^{9 10}. Im Gegensatz dazu sind Ziliarkörpermelanome als gefährlicher zu betrachten, da sie sich hinter der Iris befinden und erst gesehen werden können, wenn sie eine gewisse Größe erreicht haben. Das Metastasierungspotential eines Iristumors und die therapeutische Entscheidung sind von Größe, Ausdehnung, Lage und Wachstum beeinflusst^{11 12 13 14 15 16}.

Pathologie der benignen und malignen Läsionen und Tumoren

Irisnaevus (s. Abb. 3) und Irismelanom sind in 70% der Fälle asymptomatisch. Die Symptome hängen von der Lokalisation und der Größe der Läsion ab und werden erst durch Sekundärveränderungen wie intraokulare Blutungen, Linsenveränderungen, Uveitis oder Augeninnendrucksteigerungen bemerkt. Die pigmentierten Zellen der Iris könnten benigne und maligne Tumoren verursachen¹⁷. Die pigmentierten Zellen der Iris sind:

- Zellen des Pigmentepithels. Sie sind der Ursprung von soliden Tumoren, welche extrem selten auftreten (Adenom oder Adenomcarcinom)
- Melanozyten des Irisstroma. Tumore der Stromamelanozyten kommen öfter vor und sind der Ursprung von Nävi und Melanomen.

Nävi zeigen manchmal eine irreguläre Struktur und ihre Pigmentierung variiert erheblich. Klinisch stellt ein Naevus eine pigmentierte, flache oder leicht erhabene Läsion der oberflächlichen Irisschicht dar, die gelb-bräunlich bis schwärzlich aussieht. Irisnävi haben eine gute Prognose, da sie keinerlei Tendenzen zur Metastasierung zeigen und sich selten in ein malignes Melanom umwandeln¹⁸.



Abb. 3 Typischer Irisnaevus in der Photographie

Das maligne Melanom hat neben der Haut (80%) die zweithäufigste Primärlokalisierung im Auge. Iris melanome machen 1-5% der Uvealmelanome aus^{19 20}. Sie treten bevorzugt im höheren Alter auf. Das Erkrankungsalter liegt jenseits des 40. Lebensjahres, wobei kein Geschlecht bevorzugt befallen wird²¹. Intraokulare maligne Melanome entstehen fast immer de novo, selten aus bereits existierenden Nävi. Trotzdem ist eine präzise Untersuchung unerlässlich. Maligne Melanome sind bevorzugt in der unteren Irishälfte lokalisiert²².

Das Wachstum im Frühstadium ist langsam und umschrieben. Melanome wachsen meist invasiv in die Vorderkammer oder auf der Irisoberfläche und infiltrieren den Vorderkammerwinkel und den Ziliarkörper²³. Die Pigmentierung der Iris melanome variiert beträchtlich, so dass sie durch die Spaltlampe betrachtet, mit Hämangiomen, Leiomyomen, metastatischen Tumoren oder granulomatösen Irisformen verwechselt werden könnten. Deswegen ist ein dokumentiertes Wachstum eines der wichtigsten Kriterien. Zum Zeitpunkt der Diagnose eines Melanoms sind nachweisbare Metastasen äußerst selten, da Lymphgefäße im Auge und der Orbita fehlen. Nach der einschlägigen Literatur führt ein malignes Melanom der Iris nach der Iridektomie in nur noch 2-6% der Fälle zu Metastasen^{24 25}. Die Metastasierung erfolgt immer hämatogen, tritt innerhalb der ersten 2-5 Jahre nach Diagnosestellung auf und strahlt bei bis zu 95% der Patienten in die Leber, selten ins zentrale Nervensystem. Die Tumore bestehen histologisch meist aus Spindelzellen vom Typ A oder B, selten aus epitheloiden Zellen. Differentialdiagnostisch sind gegenüber dem einfachen Naevus und dem malignen Melanom der Iris insbesondere folgende Tumore abzugrenzen:

- Leiomyom
- Irismetastase

- Lymphosarkom
- juveniles Xanthogranulom
- Hämangion
- Granulationsgeschwulst
- Neurinom

Pathologie der Iriszysten

Die Iriszysten sind seltene Läsionen am Auge. Das Wichtigste bei der Diagnose ist zu beachten, dass sie manchmal einen bösartigen Tumor simulieren können. Sie können spontan (primär), als Folge eines perforierenden Trauma oder eines chirurgischen Verfahrens (sekundär) auftreten.

Primäre Zysten

Sie können auf der Irisstroma oder dem Pigmentepithel vorkommen.

Die Stromazysten sind angeborene Veränderungen, die man in den ersten Monaten des Lebens beobachten kann, obwohl sie sich manchmal erst im Jugendlichenalter manifestieren. Wenn diese Läsionen erst im Erwachsenenalter auftreten, nennt man sie „erworbene Stromalenzysten“.

Die Pigmentepithelzysten sind runder und dunkler als die Stromazysten. Sie treten gewöhnlich mehrfach auf und befinden sich normalerweise an der Iridoziarkreuzung, an der mittleren Zone der Iris oder an der Pupillenebene. Aufgrund ihrer dunkleren Farbe sind sie leicht mit einem Irimelanom zu verwechseln.

Sekundäre Zysten

Sie treten als Folge von perforierenden Traumata in der Vorderkammer auf. Diese Zysten entstehen durch Einschließung von Fragmenten des epithelischen Gewebes der Horn- oder Bindehaut in das Irisstroma. Die Folge ist Geschwulstbildung, mit gelblichem Rand und flüssigem Inhalt, in der man sogar Dentrilus der Hornhaut finden kann.

2.1.2 Methoden der Pachymetrie und der Irismessung

2.1.2.1 Methoden der Pachymetrie

Vor vielen Jahren wurde die Pachymetrie in die Augenheilkunde eingeführt. Seitdem ist diese Untersuchung auf Ultraschallbasis fest etabliert. Durch die rasante Technologieentwicklung erschienen in den letzten Jahren viele neue Untersuchungsgeräte auf dem Markt, mit welchen verschiedene Verfahren der Hornhautmessung möglich sind. Einige der im Folgenden angesprochenen Verfahren bieten darüber hinaus zusätzlich die Möglichkeit, weitere Parameter der Hornhaut und ihrer Strukturen zu analysieren, die im Einzelfall sicherlich beachtet werden sollten. Alle haben das Ziel, die Pachymetrie zu verfeinern und komfortabel zu machen. Die neueste Technik im Bereich der Pachymetrie stellt das interferometrische Verfahren, wie die Optische Kohärenztomographie (OCT) dar, auf das später genauer eingegangen wird.

Ultraschallpachymetrie

Die Ultraschall-Pachymetrie ist in der Praxis das gängigste Verfahren, und gilt derzeit als „Gold-Standard“ zur Dickenbestimmung der Hornhaut und als Referenzmethode in vielen Vergleichsstudien^{26 2728}. Mit Messsonden von 10 MHz bis 50 MHz kann eine einfache Messung der Hornhautdicke durchgeführt werden. Der Nachteil dieser Untersuchung ist allerdings, dass beim planparallelen Aufsetzen auf die corneale Oberfläche nie dieselbe Stelle getroffen wird.

OCT

Die optische Kohärenztomographie (OCT) wurde bisher vor allem für die Darstellung der Netzhaut genutzt. Aufgrund einer neuartigen Weiterentwicklung der OCT ist derzeit auch eine kontaktfreie Darstellung des vorderen Augenabschnittes an der Spaltlampe möglich. Die für diese Arbeit benutzte OCT ist die sog. spaltlampen-adaptierte OCT (SL-OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland).

2.1.2.2 Methoden der Irißmessung

Der erste Teil einer Irißuntersuchung erfolgt vor allem durch die Inspektion. Mit ihrer Hilfe kann folgendes untersucht werden:

- Pupillenlage: Eine Verziehung der Pupille ist ein Hinweis auf eine Verletzung der Iriß oder eine Verklebung der Iriß mit der Linse
- Pupillenweite: Erweiterungen und Entrundungen werden bei neurologischen Störungen, Irißumoren oder nach Entzündungen beobachtet
- Pupillenreaktion

Der zweite Schritt der Irißuntersuchung wird mit Hilfe der Spaltlampe durchgeführt. Es werden folgende Punkte beobachtet:

- Schlotterbewegungen
- Irißfarbe: Veränderungen gelten als Hinweis für eine Entzündung
- Irißgefäße: Sind Gefäße sichtbar deutet dies auf eine Entzündung, Rubiosis Iridis oder Atrophie der Iriß hin
- Vorderkammer: Bei Entzündungen der Iriß füllt sich die sonst leere Vorderkammer mit Zellen und es tritt der sog. Tyndall-Effekt auf

Der nächste Schritt erfolgt mit Unterstützung der Gonioskopie. Durch diese wird das Ziliarkörperband, die Irißwurzel und der Kammerwinkel untersucht.

Der folgende und wichtigste Schritt wird mit Hilfe von Bilddarstellungsverfahren durchgeführt. Aufgrund weiterer Entwicklungen der Technologie in der Medizin war es in den letzten Jahren möglich, das Tumorstadium präzise zu dokumentieren. Früher wurde dies mittels einfacher Sonographie im A- oder B-Bild durchgeführt, nun wird dies in vielen Häusern durch die UBM ersetzt. Obwohl konventioneller Ultraschall Informationen über Größe und Lage des Tumors erlaubt, ist die Auflösung begrenzt^{29 30 31 32}. Im Gegensatz dazu ermöglicht die UBM, neben hoher Auflösung auch „cross sectional“-Bilder, die die Oberfläche, die interne Reflexivität und die Ränder des Tumors sichtbar machen können^{33 34 35}. Allerdings ist für die Durchführung der Untersuchung eine flüssigkeitsgefüllte Vorlaufstrecke auf dem Auge notwendig, wofür ein Trichter aufgesetzt wird, ein Vorgang, der sehr viel Zeit in Anspruch nimmt und meist auch als unangenehm empfunden wird.

Optische Kohärenz-Tomographie³⁶ ist eine alternative Untersuchung zur UBM. OCT liefert ohne invasive Untersuchungstechnik, mittels Messung der optischen Reflexivität, „cross-sectional“-Bilder biologischen Gewebes. Die meisten Patienten empfinden dieses Verfahren als angenehmer, da für diese Untersuchung kein Kontakt mit dem Auge notwendig ist. Diese Dissertation beschäftigt sich u.a. mit der Frage, ob die Qualität der Bilder der OCT bei der Irißstadiummessung genauso präzise ist wie die der UBM. Die sicherste und in letzter Konsequenz beweisende Untersuchung bleibt jedoch die histologische Begutachtung der Läsion. Nur so können benigne und maligne Läsionen abschließend differenziert werden. Die Feinnadelbiopsie als intraokularer Eingriff ist allerdings auch mit einem Operationsrisiko verbunden.

2.1.3 Physikalische Grundlagen der Ultraschall Diagnostik

Bereits 1956 führten Mundt und Hughes ³⁷ erstmals den A-Schall in der Augenheilkunde ein, welcher zunächst vor allem für die Biometrie verwendet wurde. Der später entwickelte B-Schall wurde überwiegend zur Diagnostik eingesetzt³⁸. Im Jahr 1989 führten Pavlin und Foster die Ultraschallbiomikroskopie ein.

Das Prinzip der Bilderstellung beim Ultraschall basiert auf dem sog. Piezoeffekt, bei dem ein durch elektrische Stimulation verformbarer Kristall am Schallkopf, Ultraschallimpulse generiert. Die Impulse breiten sich durch ein Ankopplungsmedium aus und durchdringen das Gewebe des Auges. Die Schallwellen werden größtenteils an dem zu untersuchenden Gewebe reflektiert. Der Anteil, der den Schallkopf wieder erreicht, wird zur Bildgebung verwendet. Diese Reflektion findet an jeder Grenzfläche mit einem akustischen Impedanzwechsel statt, z.B. zwischen Hornhaut und Kammerwasser. Je höher der Impedanzsprung ist, umso stärker ist das reflektierte Echo. Zur Vermeidung einer Totalreflektion ist ein Kopplungsmedium (wie z.B. Wasser oder NaCl) zwischen dem zu untersuchenden Gewebe, in unserem Falle die Hornhaut, und dem Schallkopf notwendig.

Schallwellen mit niedriger Frequenz dringen tiefer in das zu untersuchende Medium ein. Dies geht allerdings zu Lasten der Auflösung, da zwei getrennte Punkte um so besser aufgelöst werden können, je kleiner die Wellenlänge, also je höher die Frequenz, ist³⁹. Beispiele hierfür sind, das in der inneren Medizin verwendete Ultraschall mit 3,5-5 MHz mit hoher Eindringtiefe bei mäßiger Auflösung, während die zur Zeit in der Augenheilkunde verwendete UBM mit 35-50 MHz eine geringere Eindringtiefe von etwa 4-5mm bei sehr hoher Auflösung zeigt⁴⁰.

2.1.4 Die Ultraschall-Biomikroskopie (UBM)

Die nächste Evolutionsstufe des Ultraschalls ist die hochauflösende Ultraschallbiomikroskopie. Wie bereits erwähnt, nimmt zwar mit steigender Frequenz die Auflösung zu, gleichzeitig nimmt jedoch die Eindringtiefe ab, was den Nutzen sehr einschränkt. UBM-Technologie basiert auf einem 35- bis 100 MHz-Schallkopf, der in einem US-B-Scanner eingebettet ist. Konventioneller Ultraschall in der Augendiagnostik mit 8-10 MHz, hat eine Auflösung von 0,5-0,6 mm bei einer Eindringtiefe von 30-40 mm. Die von uns benutzte UBM (Sonomed VuMax) arbeitet entweder mit 35 oder 50 MHz. 50 MHz ermöglichen ein axiales physikalisches Auflösungsvermögen von 15 µm, während 35 MHz ein axiales Auflösungsvermögen von 22 µm ermöglichen. Bei beiden Varianten beträgt die Eindringtiefe 15 mm.

Die für die Messung zur Verfügung stehende Software kalkuliert die Strecke zwischen den 2 Messpunkten anhand der Anzahl der Pixel entlang der Messtrecke, und verrechnet sie mit Breite und Höhe der einzelnen Bildpunkte.

Aufgrund der mit dem Ultraschallbiomikroskop erreichbaren hohen Messgenauigkeit, vor allem bzgl. der hohen Bildauflösung und der damit verbundenen, sehr guten Anschaulichkeit der zu vermessenden Strukturen, wurde die hier beschriebene Studie mit diesem neuartigen Ultraschallgerät durchgeführt.

2.1.5 Prinzipien und Technik der Optischen Kohärenz-Tomographie (OCT)

Die Optische Kohärenz-Tomographie (OCT) ist ein diagnostisches Verfahren, welches auf dem Prinzip des Michelson-Interferometers beruht. Als physikalische Grundlage der Gewebediagnostik werden elektromagnetische Wellen (Licht) mit der Eigenschaft zur Interferenz, und die Streueigenschaft von Gewebe genutzt. Biologische Gewebe sind nicht homogen aufgebaut, sondern weisen eine variierende optische bzw. akustische Dichte auf. Diese wird durch den Brechungsindex beschrieben. An den Grenzflächen zwischen den Geweben unterschiedlicher Brechungsindizes kommt es zu einer teilweisen Reflektion. Die reflektierten Wellen werden bei der „time-domain“-OCT zur Bildgebung verwendet. Hier werden elektromagnetische Wellen aus dem sichtbaren Spektralbereich (380-780nm) angewandt. Da die Geschwindigkeit des Lichts die Erfassungsmöglichkeiten von elektronischen Detektoren übertrifft, erfolgt deren Messung über ein interferometrisches Nachweisverfahren, und zwar der optisch-physikalischen Technik der niedrig-kohärenten Interferometrie nach Michelson. Das OCT-System besteht demnach im Wesentlichen aus einem Interferometer, der mit Licht sehr kurzer Kohärenzlänge arbeitet. Das Licht wird typischerweise von Superlumineszenzdiolen erzeugt. Bei diesen Interferometern der „time-domain“-OCT wird das von der Quelle gesendete Licht mittels eines Strahlteilers in zwei Komponenten, den Proben- und den Referenzstrahl, aufgeteilt (s. Abb. 4).

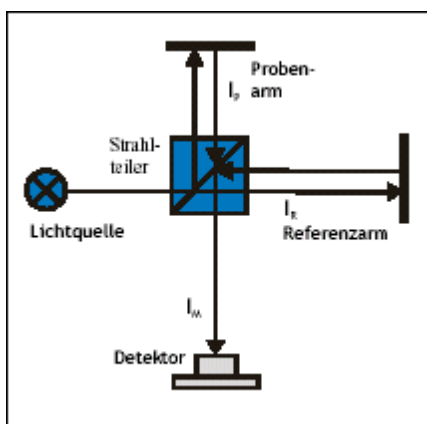


Abb. 4 Darstellung der Funktion der Michelson-Interferometrie

Beide Strahlen legen nun unterschiedliche Wege zurück, wobei der Referenzstrahl in der Regel mittels eines Spiegels in sich selbst zurückreflektiert wird, wohingegen der Probenstrahl an den Grenzflächen der Gewebeprobe reflektiert oder gestreut wird. Beide Lichtwellen werden nun wieder überlagert, so dass die resultierende Welle die Summe aus Proben- und Referenzlicht ist. Durch die Positionierung des Referenzspiegels und die Erfassung der resultierenden Interferenz-Amplitude bestimmt man nun sowohl den Ort als auch die optische Streueigenschaften der Gewebe. Werden die Lichtstrahlen noch lateral abgetastet, so entstehen zwei-dimensionale Querschnitt-Bilder, wo die Interferenz-Amplitude typischerweise farbkodiert ist. Somit können z.B Gewebe mit unterschiedlichen Streueigenschaften mit einer hohen Ortsauflösung dargestellt werden. Die axiale Auflösung wird durch die Kohärenzlänge der Lichtwelle bestimmt und liegt zwischen 10 und 20µm bei Superlumineszenzdioden.

3. Material und Methoden

3.1 Patienten und Probanden

3.1.1 Hornhautdicke

3.1.1.1 Probanden

Dieser Teil der Studie wurde bei Probanden durchgeführt, bei denen nur jeweils ein Auge zu den Messungen herangezogen wurde. Auf die Verwertung des jeweils zweiten Auges wurde verzichtet, um einen potentiellen Bias durch die hohe Korrelation am paarigen Organ eines Individuums zu vermeiden. Die Probanden wurden ohne Altersbeschränkung und Geschlechtstrennung nach folgenden Kriterien ausgesucht:

- Keine Operation der Hornhaut, Iris oder des Kammerwinkels
- Keine medikamentöse Therapie
- Keine bekannte Hornhautveränderung
- Keine dekompensierten Tensiowerte (> 30 mmHg in den letzten 6 Monate)

Die Messungen erfolgten an 36 Augen bei 36 Probanden. Davon waren 12 weiblich und 24 männlich mit einer Altersspanne von 23 bis 64 und einem Mittelwert von 33,8 Jahren. Jeder Proband wurde über die verwendeten Geräte und Methoden, sowie den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt. Die Pachymetrie erfolgte unter standardisierten Bedingungen an zwei verschiedenen Geräten, dem Visanten-Vorderabschnitt-OCT und der UBM. Beide Untersuchungen erfolgten in neutraler Pupillenstellung und ohne vorangegangener Applanationstonometrie. Zuerst wurde die Messung im

Nichtkontaktverfahren (OCT), danach im Kontaktverfahren (UBM) durchgeführt. Hierfür wurde die Hornhaut an 3 verschiedenen Bereiche gemessen:

- 1) Zentrale Hornhaut
- 2) Temporale parazentrale Hornhaut
- 3) Nasale parazentrale Hornhaut

Alle Untersuchungen wurden von derselben Person durchgeführt.

Die optische Untersuchung mittels OCT dauerte, je nach Compliance der Probanden, im Schnitt etwa drei bis fünf Minuten, während die UBM-Untersuchung zwischen 5 bis 10 Minuten dauerte.

3.1.1.2 OCT

3.1.1.2.1 Darstellung der OCT-Untersuchung

Für diese Untersuchung wurden die Probanden hinter der spaltlampen-adaptierten OCT (SL-OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) in eine bequeme und entspannte Lage gebracht. Das Kinn wurde in die Kinnstütze gelegt und die Stirn an die Stirnstütze gelehnt. Der Proband musste auf einen Punkt achten, der in der gleichen Höhe der Beleuchtungseinrichtung der OCT stand.

Es gibt zwei Möglichkeiten, um die richtige Augenstellung an der Spaltlampe zu erhalten:

- 1) Die Beleuchtungseinrichtung wird vorwärts oder rückwärts bewegt. Sobald der Spalt das Auge des Patienten fokussiert, wird ein „Bscan“ davon auf dem Bildschirm sichtbar.
- 2) Mit einem binokularen Mikroskop wird die Iris fokussiert und ein „Bscan“ erstellt, welches in einem Erfassungsfenster erscheint.

Während der Untersuchung sollte die zu untersuchende Person das Auge offen halten. Die Dauer der Untersuchung war von der Compliance des Patienten abhängig, da einige oft blinzeln mussten, was das Eindringen des OCT-Lichtes verhinderte. Die präzise Einstellung des spaltlampen-adaptierten OCT erfolgte beim Beobachten des Erfassungsfensters während der Untersuchung. Mit dem Joystick der Spaltlampe kann die OCT vor und zurück bewegt werden. Diese Einstellung erlaubt Bewegungen nach oben und unten „des Bscan“, bis Cornea und Iris ganz deutlich im Akquisitionsfenster zu sehen sind. Mit kleinen Bewegungen des Joysticks nach rechts oder links werden die Kammerwinkel gesucht. Zum Schluß wird die Höhe durch Drehen des Joysticks so verändert, bis die Lichtreflektion auf dem höchsten Punkt von Cornea und Linse gut sichtbar ist. Nur die Bilder, die richtig im Zentrum liegen und wo sich die Lichtreflektion von Cornea und Linse in der Mitte des Auges befindet, können richtig analysiert werden (s.Abb. 5)

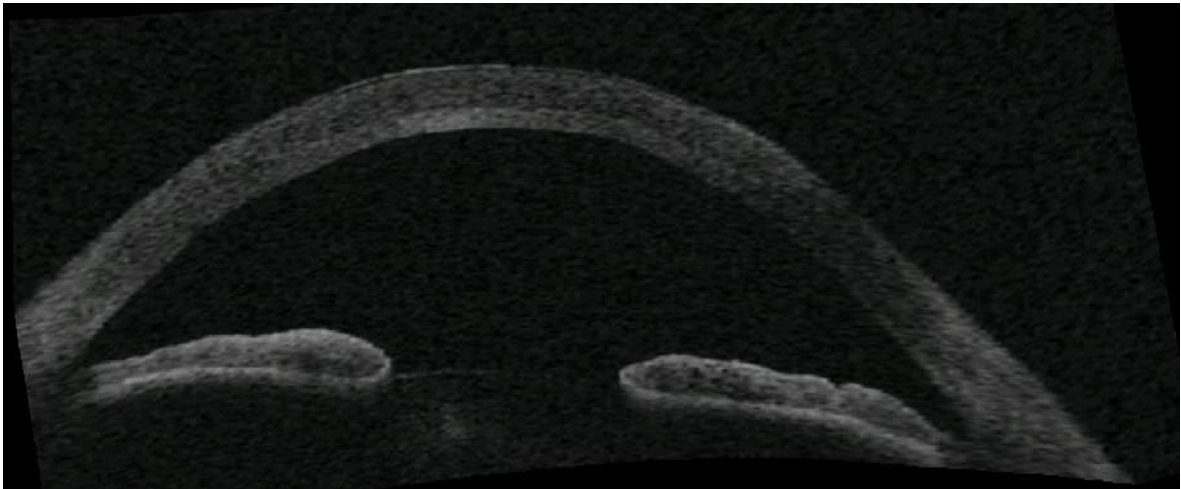


Abb. 5 OCT-Darstellung des vorderen Augenabschnittes

3.1.1.2.2 Durchführung der Messung

Nach der Untersuchung wurden die besten Bilder in den 12 Nebenfönstern gespeichert. Nur diese Bilder konnte man messen. Wenn die Qualität der Bilder ausreichend ist, werden die Strukturen der Vorderkammer automatisch segmentiert. Die Segmentierung erlaubt die Identifizierung der verschiedenen Gewebe der Vorderkammer und dient als Grundlage für die Berechnung der Refraktionindexkorrektur und für viele automatische analytische Funktionen. Je nachdem wie erfolgreich die automatische Segmentierung ist, werden verschiedene Tabs aktiviert.

Von den möglichen Tabs, die die OCT zu bieten hat, werden für diese Arbeit nur die zwei folgenden benötigt:

- A. Auto Biometry Tab
- B. Interactive Distance Tab

Die Auto Biometry Tab wird nur aktiviert, wenn die automatische Segmentierung des „Bscan“ erfolgreich war. Mit diesem Tab hat der Untersucher die Möglichkeit, folgende Parameter zu messen:

1. Hornhautdickenkarte
2. Übereinstimmung des „Bscan“
3. Radiuskrümmung und zentrale Pachymetrie der Hornhaut
4. Pupillendurchmesser
5. Vorderkammertiefe
6. Vorderkammervolumen
7. Abstand zwischen linker und rechter Sklera-Spur
8. Radiuskrümmung der Linse

Für diese Arbeit ist nur die dritte Option, nämlich die zentrale Pachymetrie der Hornhaut, von Bedeutung. Sie wird automatisch zusammen mit der Radiuskrümmung gemessen. Ein Beispiel dazu zeigt die folgende Abbildung (s. Abb 6).

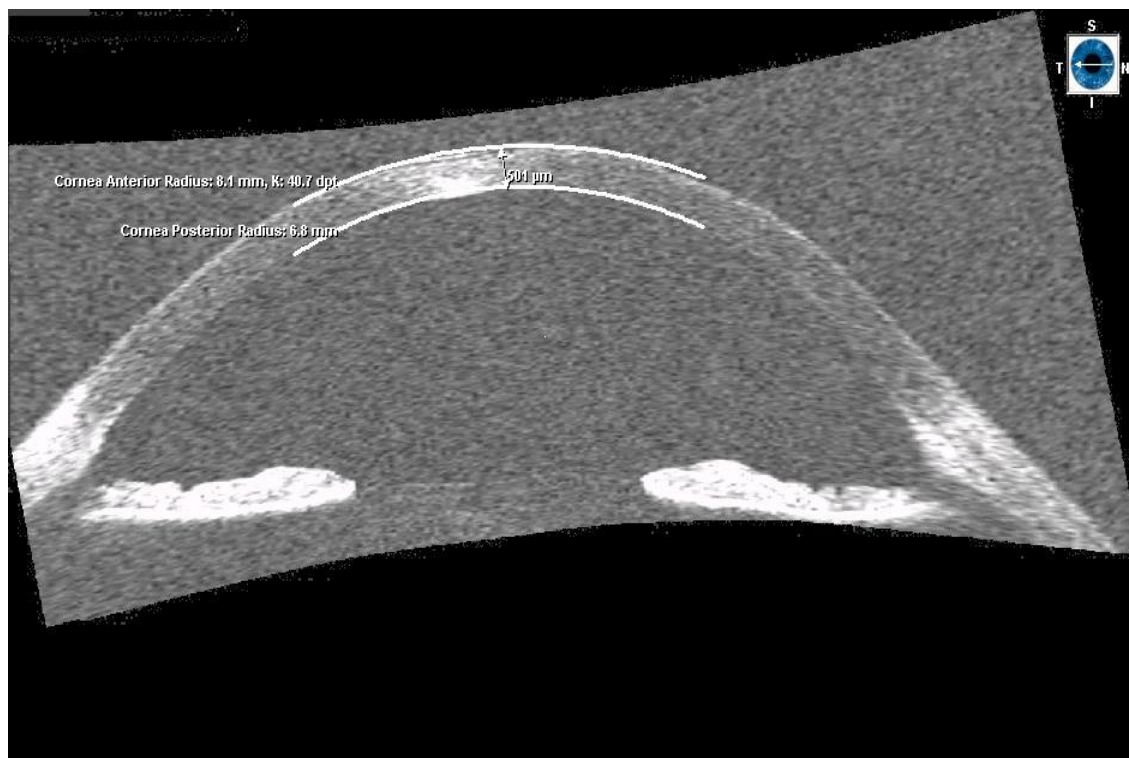


Abb. 6 OCT automatisch gemessene Hornhautdicke

Mit dem Interactive Distance Tab kann manuell jede Struktur des vorderen Augenabschnittes gemessen werden. Für die Hornhautmessung wird an höchster Stelle der Hornhaut zuerst ein Cursor auf der anterior Cornea, und dann ein weiterer auf der posterior Cornea gesetzt (s. Abb7). Die Messung wird in μm gezeigt. Ebenso wird die parazentrale Hornhaut gemessen.

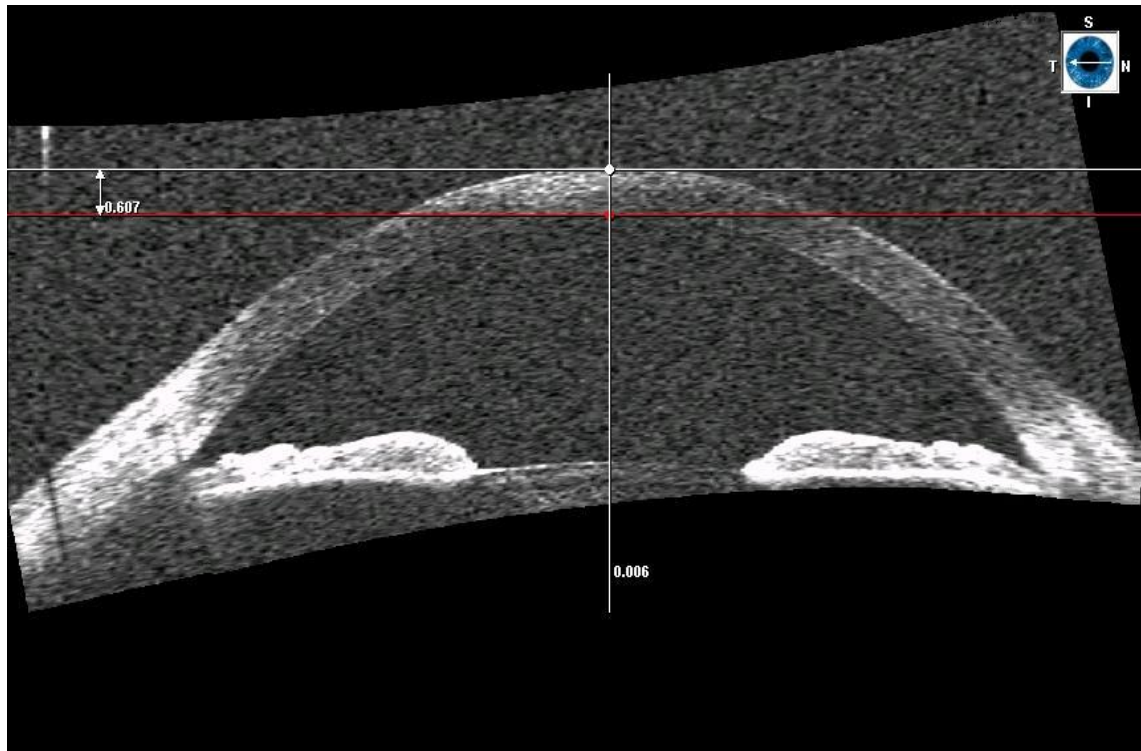


Abb. 7 OCT manuell gemessene Hornhautdicke

3.1.1.2.3 Vermessung der Hornhautdicke

Bei ausreichender Qualität der Bilder und der daraus folgenden Segmentierung wird zunächst automatisch die Hornhautdicke (Auto Biometry Tab) (s. Abb.6) gemessen. Der nächste Schritt ist die manuelle Messung der zentralen Hornhaut, welche mit Hilfe des Interactive Distance Tab durchgeführt wird (s. Abb.7). Als nächstes wird die parazentrale Hornhaut, ebenfalls mit Hilfe des Interactive Distance Tab gemessen. Hierfür wird 1 mm nasal bzw. temporal, von dem vom Untersucher manuell ausgewählten zentralen Punkt, gemessen (s. Abb 8).

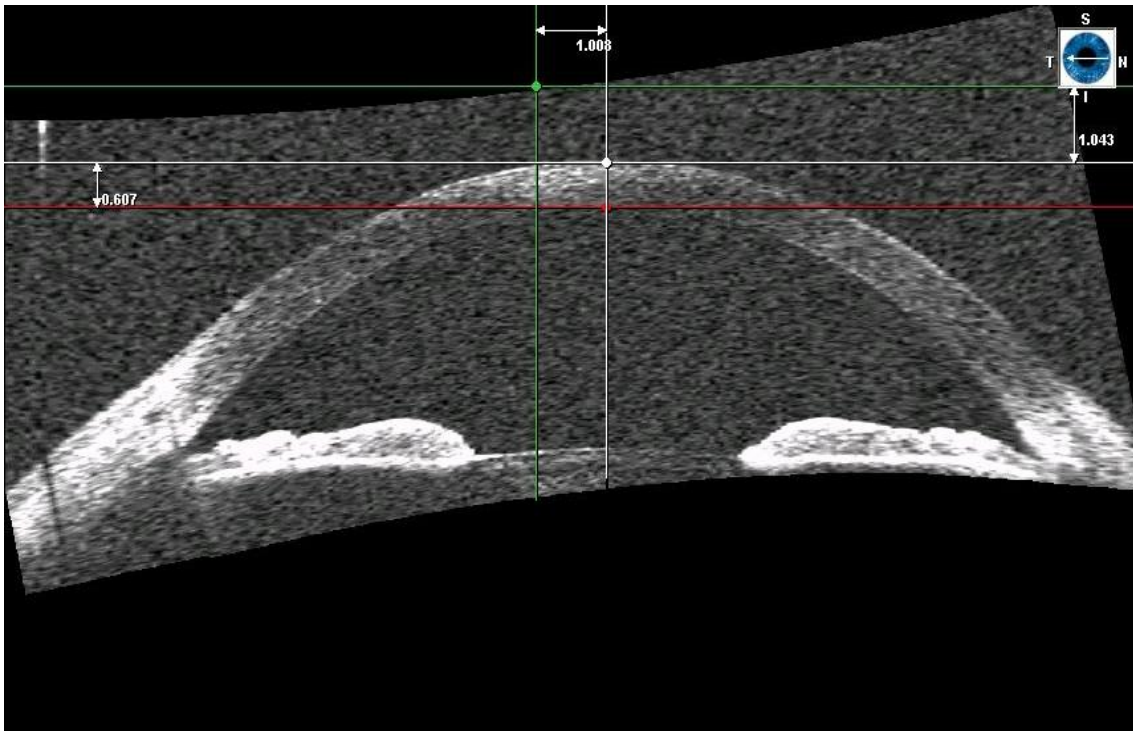


Abb. 8 OCT manuell gemessene Hornhautdicke

Letztlich wird die Dicke der Hornhaut zwischen den markierten Punkten gemessen (s. Abb 9).

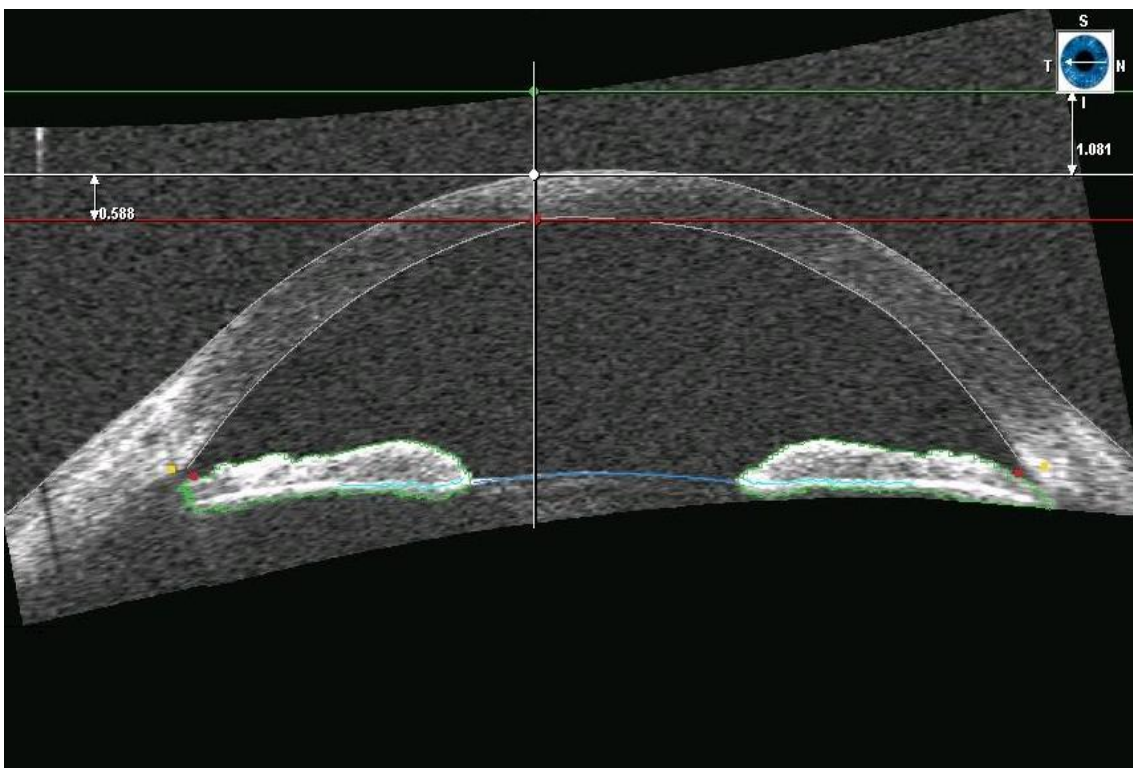


Abb. 9 OCT manuell gemessene Hornhautdicke

Dieser Prozess wird bei drei Bildern jedes Probanden durchgeführt.

3.1.1.3 UBM

3.1.1.3.1 FUNKTIONSWEISE DER UBM

Während des Einwirkens der Tropfanästhetika, werden die Probandeninformationen, wie in folgender Abbildung, in den Computer eingetragen.

Patient Data	
Name: Last: Doe	First: John
ID No: 354-0900	Case#: 79
Addr: 1979 Marcus Ave.	Apt:
Addr: Suite C105	DOB: 03/25/1960
City: Lake Success, NY	Zip: 11042
Home: 516-354-0900	
Work: 800-227-1285	
E-mail: jdoe@yahoo.com	Cell: 516-555-5555
Policy#: AM-838-4265	
Insure: Amerimed	Tel: 800-555-5500
Diag: Iris Cyst	
Save Cancel	

Abb. 10 Einführungsabbildung der UBM (Foto der Bedienungsanleitung der VuMax-UBM entnommen)

Durch das Klicken auf „save“ werden die eingegebenen Daten gesichert. Anschließend wird ausgewählt, welches Auge untersucht werden soll. Das System zeigt das Bild, wenn sich der Fokus ca. 11 mm vor dem Schallkopf befindet. Der Fokus variiert, je nachdem was gemessen werden soll. Die Vumax-UBM speichert die Informationen in Abfolge von Fragmenten. Immer wenn der Untersucher den „Freeze-Button“ oder das „linke“ Pedal (Freeze/Down) drückt, wird ein „Videoclip“ der letzten 50 Fragmente gespeichert. So ist der Untersucher in der Lage, die besten Bilder bzw. Fragmente auszusuchen, wie z.B in Abbildung 11. Wenn es dem Untersucher nicht möglich ist, die ganze Vorderkammer „in Fokus“ zu bekommen, muß der anterior Teil der Iris fokussiert werden. Hierdurch entsteht trotzdem eine gute, detaillierte Bildqualität der

Vorderkammer. Um reproduzierbare Messergebnisse zu erhalten, müssen Einflußgrößen wie Meßausgangspunkte, Lichtexposition, Akkommodationszustand des Probanden, Position des Schallkopfes und verwendete Frequenz, möglichst konstant gehalten werden.

3.1.1.3.2 Vorauswahl der sonographischen Schnittebenen

Der Untersucher hat während des Verfahrens eine Auswahl von „Presets“ bzw. „Optionen“ von Schnittebenen, die er einsetzen kann, je nachdem welches Areal der Vorderkammer ihn interessiert. Diese Presets sind:

- 1) Sulcus to Sulcus
- 2) High Resolution
- 3) Angle Detail
- 4) Motion Detail

In dieser Studie werden nur die folgende zwei angewendet:

- 1) High Resolution: Der Scanwinkel wurde bei mittlerem Vorschub und mittlerer Frequenz auf 25 Grad eingestellt. Bei diesem „wide-area“-Modus erreicht man die bestmögliche Auflösung.
- 2) Angle Detail: Der Scanarea wurde auf 15 Grad eingestellt, der Vorschub ist an der „mid-range“ und die Scanfrequenz liegt an der „mid-range“ vor.

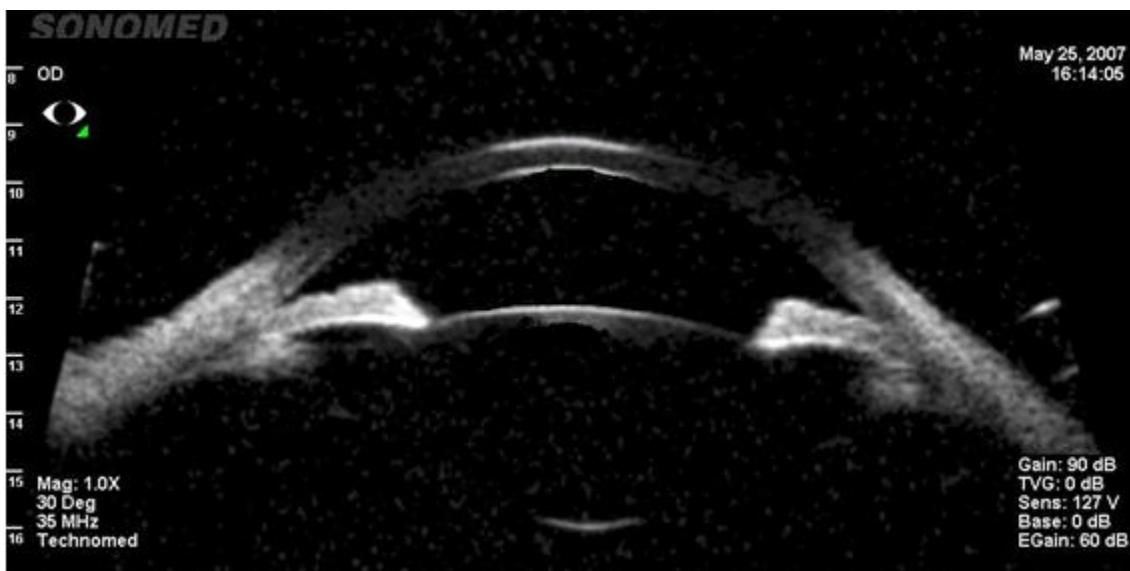


Abb. 11 UBM Darstellung des vorderen Augenabschnittes

3.1.1.3.3 Durchführung der Messung

Nach der Messung der ausgewählten Bilder oder Fragmente wird der „Caliper-Tab“ betätigt, woraufhin der „Caliper“ am Bildschirm des Computers erscheint. Durch

diesen kann jeder beliebige Abstand gemessen werden. Während der Messung kann der „Caliper“ beliebig verstellt werden, was zu einer präzisen Messung führt. Durch erneutes Drücken des Knopfes erscheint ein zweiter „Caliper“, wodurch sowohl die Prominenz und Ausdehnung des Tumors als auch die Dicke der Hornhaut gemessen werden kann (s. Abb 12, 19, 20)

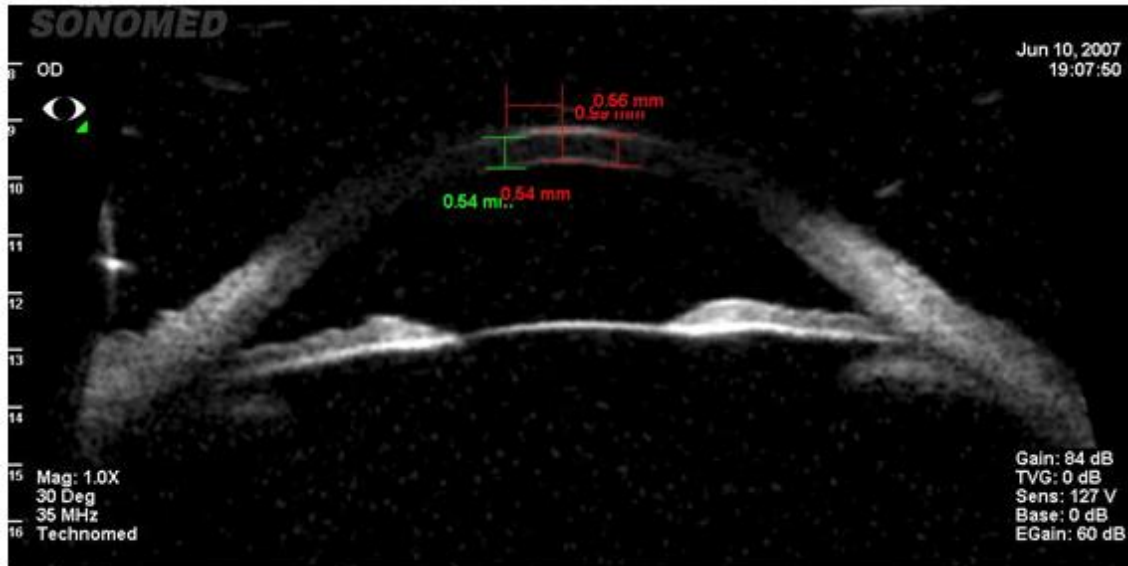


Abb. 12 Messung der HH-dicke mittels UBM

3.1.1.3.4 Darstellung der UBM-Untersuchung

Nach der OCT-Untersuchung bekamen die Probanden in einem Zeitintervall von 5 Minuten 2 Betäubungstropfen verabreicht. Anschließend wurden trichterförmige „Kunststoffaugenbecher“ in die Lidspalte auf das zu untersuchende Auge gesetzt, und mit NaCl als Kopplungsmedium gefüllt. Nun tauchte der Untersucher den freischwingenden Schallkopf (s. Abb 13) der UBM mit einer Frequenz von 35 MHz in die Flüssigkeit ein, um eine Videoaufnahme des vorderen Augenabschnittes zu erhalten. Die besten Fragmente des Videos wurden auf der Festplatte der UBM gespeichert.



Abb. 13 UBM-Schallkopf (Foto der Bedienungsanleitung der VuMax-UBM entnommen)

Die zentrale Hornhautdicke wird von der hochreflektiven Außenseite des Hornhautepithels bis zur ebenfalls hochreflektiven Innenseite des Hornhautendothels vermessen. Die Vermessung erfolgt mit der im Gerät installierten Software und mit oben erwähntem Verfahren.

3.1.2 Iristumore

Die vorliegende Studie wurde an 18 Patienten durchgeführt, die für ihre Nachkontrolle in unsere Uniklinik gekommen sind. Davon waren 12 weiblich und 6 männlich. Das Durchschnittsalter lag bei 58,05 Jahren. Der jüngste Patient war bei der Untersuchung 22, der älteste 83 Jahre alt. Jeder Patient wurde über die verwendeten Geräte und Methoden, sowie über den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt. Sie wurden ohne Altersbeschränkung und Geschlechtstrennung nach folgenden Kriterien ausgesucht:

- Keine Operation der Hornhaut, der Iris oder den Kammerwinkeln
- Keine medikamentöse Therapie, die zur Miosis oder Mydriasis führen kann

Alle Untersuchungen wurden von derselben Person durchgeführt. Die optische Untersuchung mittels OCT dauerte je nach Compliance der Patienten, etwa drei bis fünf Minuten, während die UBM-Untersuchung zwischen 7 und 15 Minuten dauerte.

3.1.2.1 OCT-Untersuchung

Zuerst wurde die Hornhaut der Probanden mit dem nicht-invasiven Verfahren (OCT) danach mit dem invasiven Verfahren (UBM), gemessen. Der Verlauf der Untersuchung wurde bereits in Kapitel 3.1.1.2.1 ausführlich beschrieben, allerdings wurde hier nur der Interactive Distance Tab benutzt.

Bei der Irismessung der Patienten wurde die maximale Ausdehnung der Läsion markiert. Bei dem gleichen Bild konnte auch die Prominenz gemessen werden. Die beiden folgenden Abbildungen zeigen die Messung eines Irisnaevus.

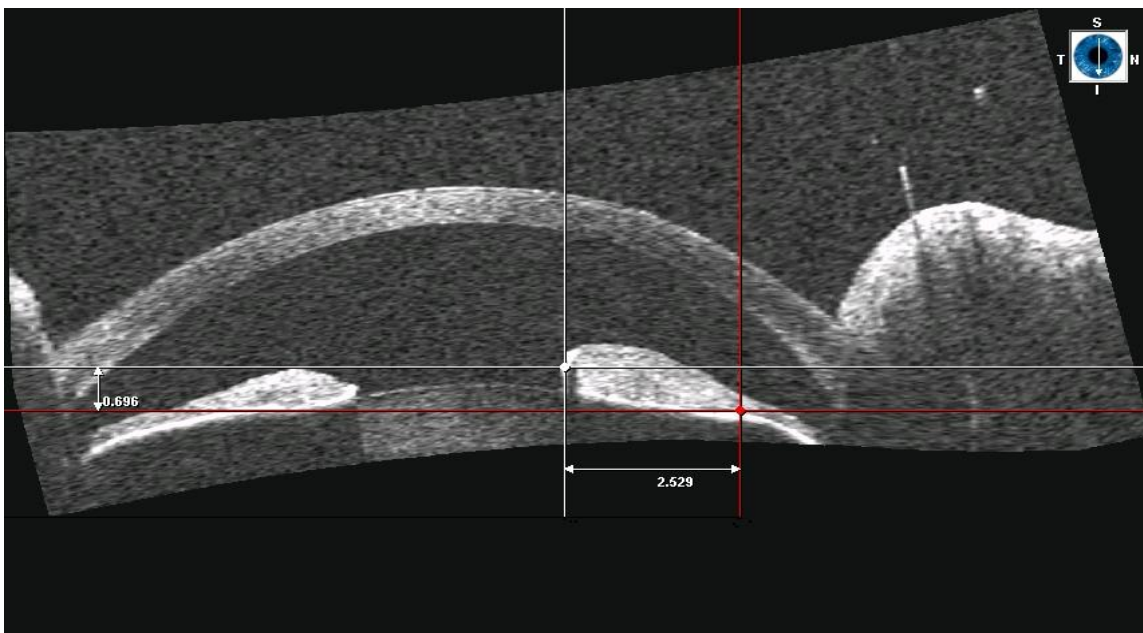


Abb. 14 Messung einer Irisläsion mittels OCT

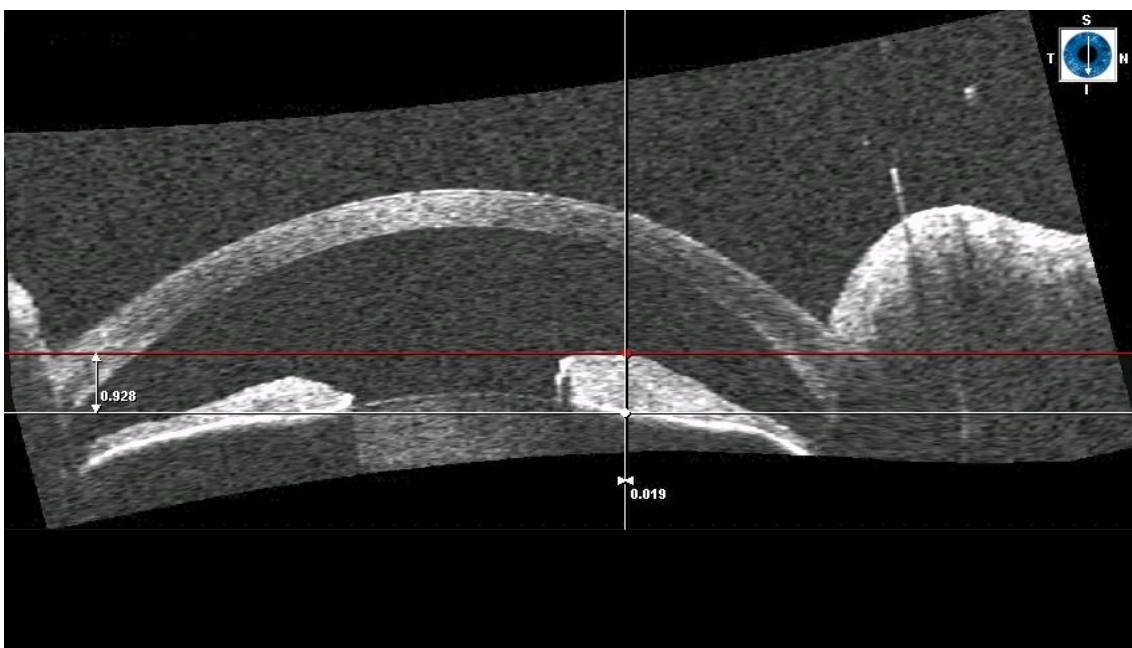


Abb. 15 Messung einer Prominenz

Die folgenden zwei Bilder zeigen den Iristumor des selben Patienten.

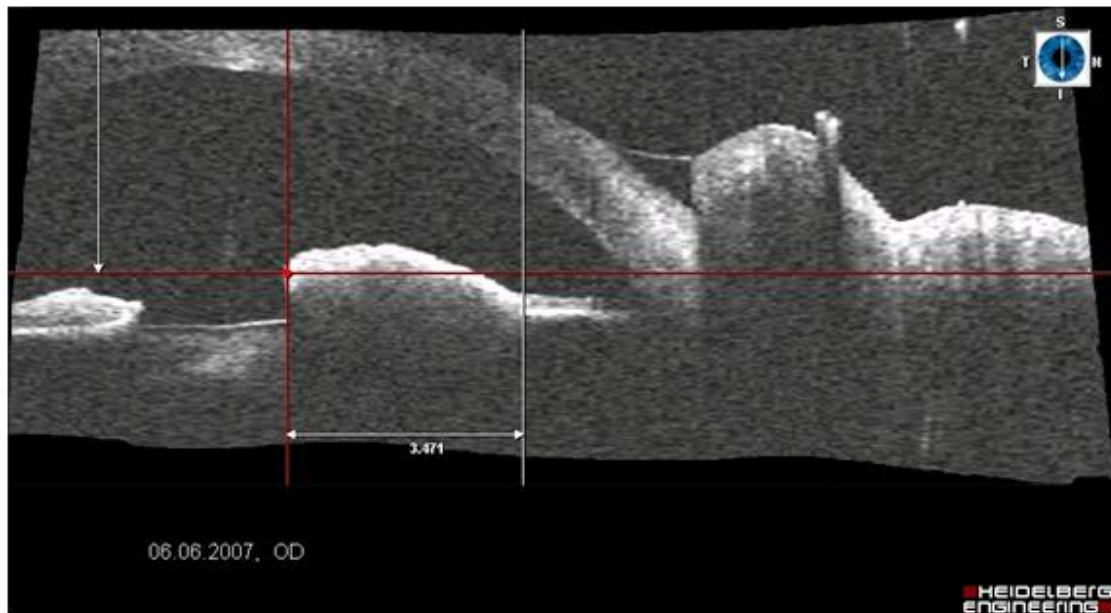


Abb. 16 Iristumor

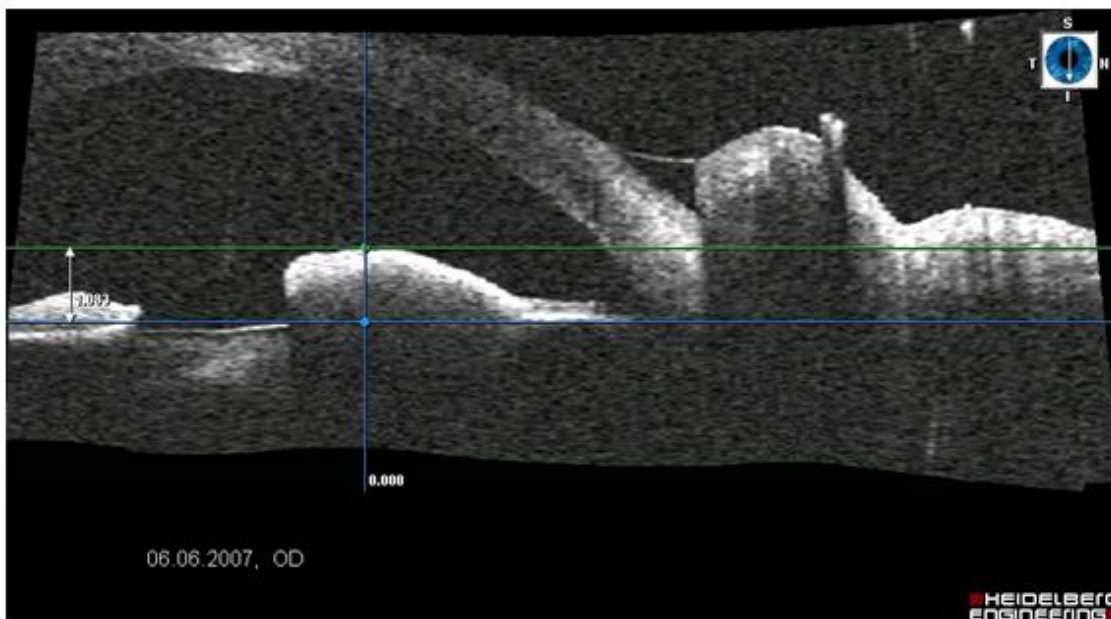


Abb. 17 Iristumor

3.1.2.2 UBM–Untersuchung

Nach der OCT-Untersuchung sollte sich der Patient auf die Untersuchungsliege legen, wo ihm zwei Betäubungstropfen verabreicht wurden. Der Verlauf dieser Untersuchung wurde bereits in Kapitel 3.1.1.3 dargestellt, wobei hier sowohl die Option High Resolution als auch die Option Angle Details angewendet wurde. Dies war abhängig von der Lokalisation der Irispathologie. Dabei wurde, wie bei der OCT-Untersuchung die maximale Ausdehnung gesucht und ebenfalls die Prominenz gemessen (s. Abb. 19, 20). Besonders erwähnt werden muss, dass im Gegensatz zur OCT bei der UBM die Möglichkeit besteht, eine Zoom-Option zu benutzen. Dadurch wird die undeutliche Grenze der Läsion besser dargestellt, sodass der Untersucher die Läsion besser erkennen und messen kann (s. Abb.18).

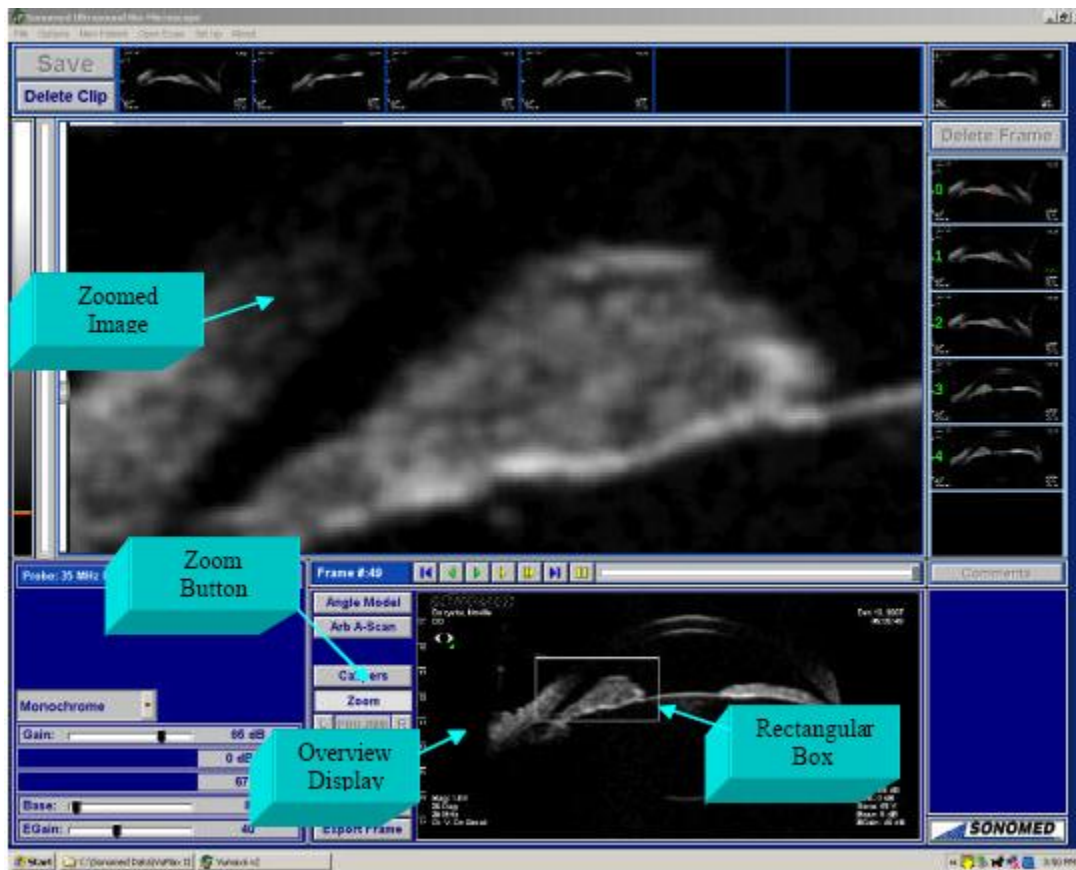


Abb. 18 Zoomoption der UBM (Foto der Bedienungsanleitung der VuMax-UBM entnommen)

Die folgenden Bilder zeigen den gleichen Iristumor wie in Abb. 16 und 17.

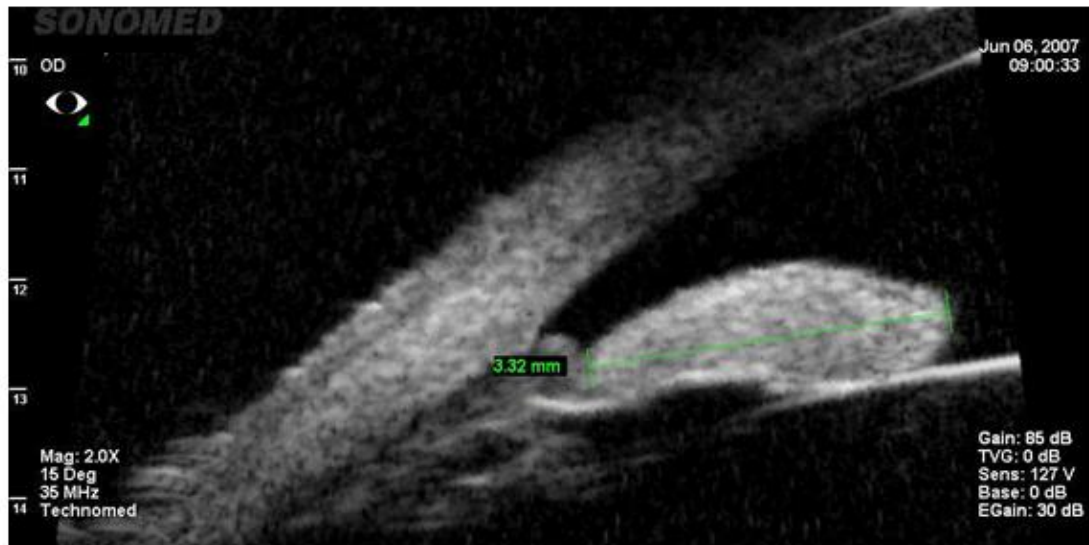


Abb. 19 Messung eines Iristumors mittels UBM

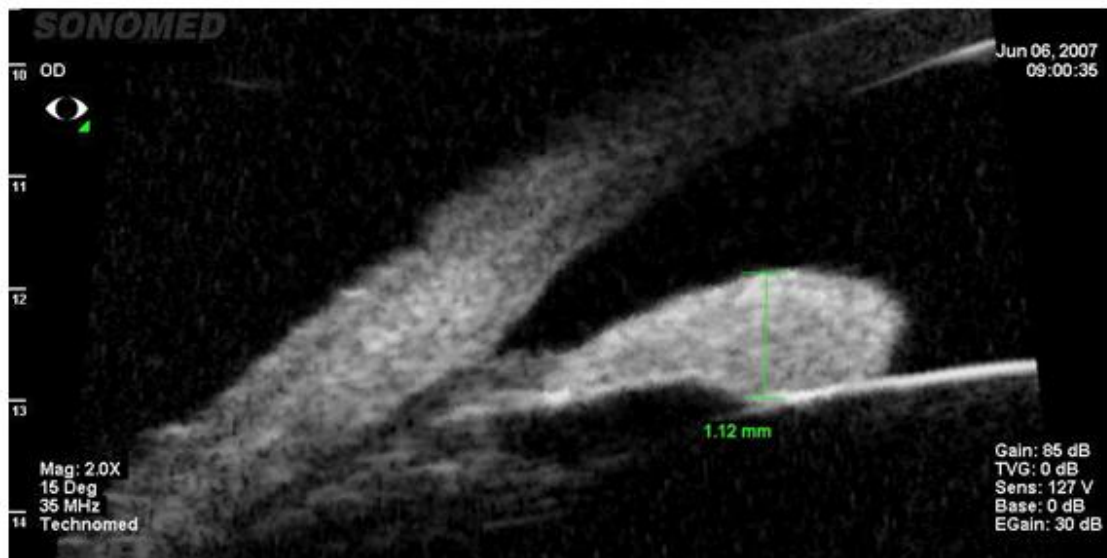


Abb. 20 Messung Prominenz eines Iristumors mittels UBM

3.2 Statistische Auswertung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Datenerfassung mit dem MedCalc-Program, Version 7.3.0.1, durchgeführt.

In dieser Studie wurden die gesammelten Daten einer statistischen Berechnung unterzogen. Anzahl der Fälle, Mittelwerte, Minimum, Maximum, Standardabweichungen, durchschnittliche Differenzbeträge und relative Korrelation wurden in schriftlicher, tabellarischer und grafischer Form dargestellt.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson(r) wurde in dieser Studie zur Interpretation der Übereinstimmung der beiden Verfahren, herangezogen. Je kleiner der Wert ist, desto kleiner ist die Übereinstimmung zwischen beiden Verfahren.

Die Bland-Altman-Methode wurde in der vorliegenden Arbeit gewählt, um die Übereinstimmung anschaulich darzustellen⁴¹. Die Differenz der Messwerte wird auf der Ordinate, der Mittelwert wird auf der Abszisse eingetragen. Die Werte der Übereinstimmung(95% der Werte) befinden sich zwischen -1,96 SD und + 1,96 SD. Dieses Diagramm wird vor allem für den Vergleich neuer Messverfahren mit einem Goldstandard eingesetzt. Bei der Hornhautdickemessung gilt die OCT in unserer Dissertation als Goldstandard, während die UBM als neues bzw alternatives Messverfahren gilt. Bei der Iristumormessung gilt umgekehrtes.

Der T-Test wurde für die Überprüfung der Signifikanz der Differenz angewandt. Hier wurde ein Signifikanzniveau von $P < 0,05$ gewählt.

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde jeweils gezeigt, dass sowohl für die Hornhautdicken- als auch für die Iristmessung bei den verschiedenen Methoden eine Normalverteilung vorhanden war.

Bei der UBM konnten aus technischen Gründen in wenigen Fällen nicht alle Parameter erhoben werden, sodass einzelne Unter-Auswertungen von der Gesamtgruppe unterschiedliche Fallzahlen aufweisen.

4. Ergebnisse

4.1 Hornhautdicke

4.1.1. Probanden

In der vorliegenden Arbeit wurden 36 Probanden untersucht. Das Durchschnittsalter betrug $33,68 \pm 13,33$ (95%-Koeffizienz-Intervall[KI]:29,35 - 38,37), davon waren 36 % Frauen.

4.1.2 Übereinstimmung der Messwerte

In dieser Studie wurde zuerst die Messgenauigkeit zwischen OCT und UBM bei der Hornhautmessung verglichen. Für die statistische Auswertung wurde das MedCalc-Program, Version 7.3.0.1, angewandt. Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde gezeigt, dass für die zentrale Hornhautdickenmessung bei den verschiedenen Methoden jeweils eine Normalverteilung vorhanden war.

Es wurde ein Mittelwert für die zentrale Hornhautdicke, jeweils aus den Werten der automatischen Funktion der OCT, der manuellen Funktion der OCT und der UBM, ermittelt. Der Mittelwert der automatischen OCT betrug $554,50 \pm 39,90 \mu\text{m}$ (95%-Koeffizienz-Intervall[KI]: 540,99 - 568,0), der der manuellen OCT betrug $547,94 \pm 34,68 \mu\text{m}$ (95%-Koeffizienz-Intervall[KI]: 536,20 - 559,67) und der Mittelwert der UBM betrug $586,42 \pm 45,55 \mu\text{m}$ (95%-Koeffizienz Intervall[KI]: 568,76 -604,09). Bei den mittleren Werten der automatischen und manuellen OCT zeigte sich eine relativ starke signifikante lineare Korrelation ($r = 0,81$ $P < 0,0001$). Im Gegensatz dazu, ergab sich zwischen automatischer OCT und UBM eine schwache signifikante lineare Korrelation ($r=0,44$ $P=0,0178$). Zwischen manueller OCT und UBM zeigte sich eine mässig signifikante lineare Korrelation ($r=0,58$ $P=0,0010$). Die Übereinstimmung der verschiedenen Methoden wird auch aus den folgenden Bland-Altman-Plots für die zentrale Hornhautdickenmessung deutlich.

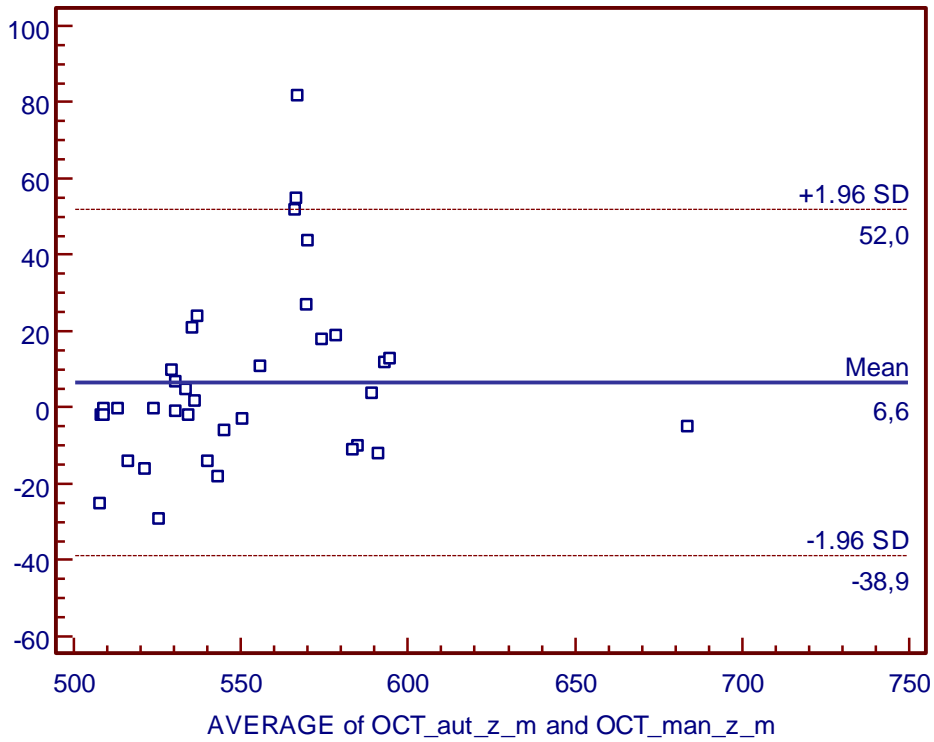


Abb. 21 Vergleich zwischen automatischer OCT und manueller OCT für die zentrale HH-dicke

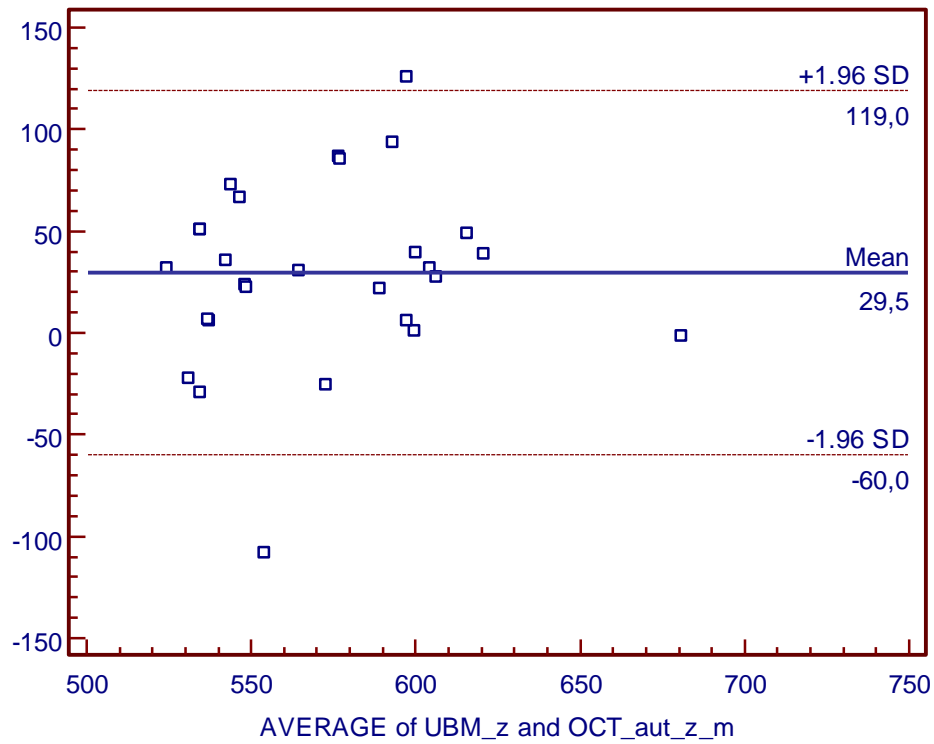


Abb. 22 Vergleich zwischen automatischer OCT und UBM für die zentrale HH-dicke

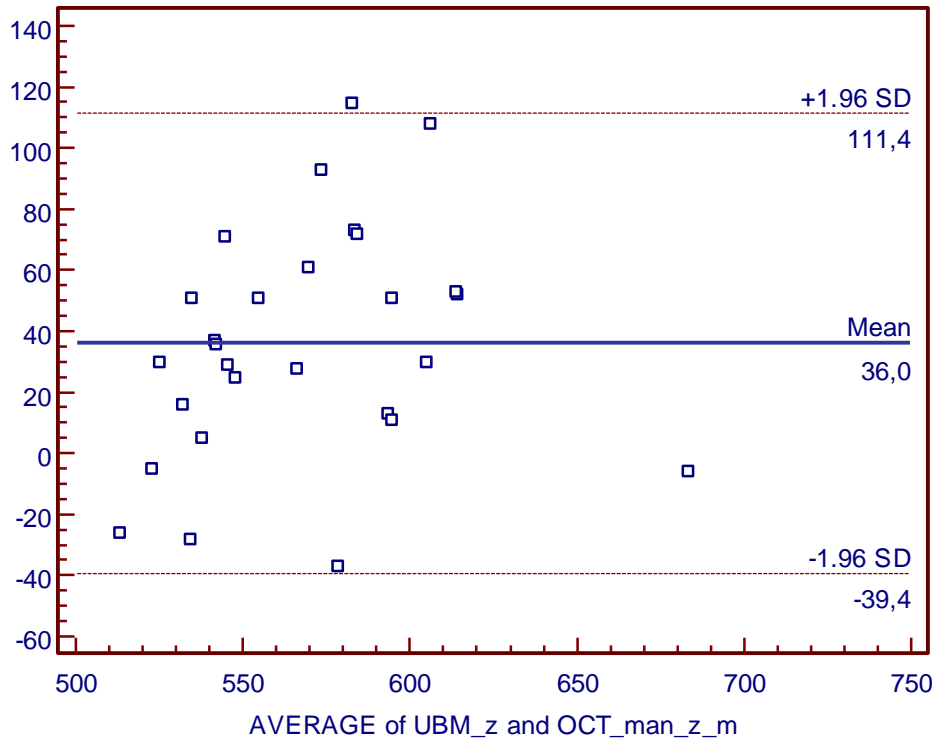


Abb. 23 Vergleich zwischen manueller OCT und UBM für die zentrale HH-dicke

Die durchschnittlichen Differenzbeträge der durchgeführten Untersuchungen zwischen automatischer und manueller OCT, zwischen UBM und automatischer OCT und zwischen UBM und manueller OCT beliefen sich auf $6,55 \pm 23,16$, $29,50 \pm 45,65$, $36,03 \pm 38,46$.

Beim Vergleich zwischen manueller und automatischer OCT beträgt $P = 0,09$, somit gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untersuchungen. Dies zeigen die Bland-Altman-Plots graphisch sehr deutlich. Die UBM überschätzt die Hornhautdicke im Vergleich zur automatischen OCT ($P = 0,002$) und noch ausgeprägter im Vergleich zur manuellen OCT ($P < 0,0001$). Also besteht hier ein signifikanter Unterschied sowohl zwischen UBM und automatischer OCT, als auch zwischen UBM und manueller OCT, wobei bei letzterem Vergleich der Unterschied deutlicher wird. Für die zentrale Hornhautdicke zeigten die automatische und die manuelle OCT das kleinste Spektrum an Konfidenzintervallen mit $15,67 \mu\text{m}$, während UBM und automatische OCT das breiteste Konfidenzintervall mit $35,40 \mu\text{m}$ aufwiesen.

Für die parazentrale Hornhautdickenmessung, jeweils temporal und nasal, wurde auch der Kolmogorov-Smirnov-Test für den Beweis einer Normalverteilung dieser beiden Untersuchungen verwendet. Es wurde ein Mittelwert für die nasal-parazentrale Hornhautdicke ermittelt, jeweils aus den Werten der manuellen Funktion des OCT und der UBM. Der Mittelwert der manuellen Funktion der OCT betrug $555,86 \pm 36,63 \mu\text{m}$ (95%-Koeffizienz-Intervall[KI]: $543,46 - 568,25$) während der Mittelwert der UBM

602,96 ± 52,60 (95% - Koeffizienz-Intervall[KI]: 582,1512 - 623,7748) betrug. Es hat sich bei dieser Studie gezeigt, dass für den mittleren Wert der nasal-parazentralen Hornhautdicke zwischen der manuellen OCT und der UBM eine geringe signifikante lineare Korrelation $r = 0,67$ $P = 0,0001$ besteht. Die geringe Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden wird auch aus dem folgenden Bland-Altman-Diagramm für die parazentrale Hornhautdickenmessung deutlich.

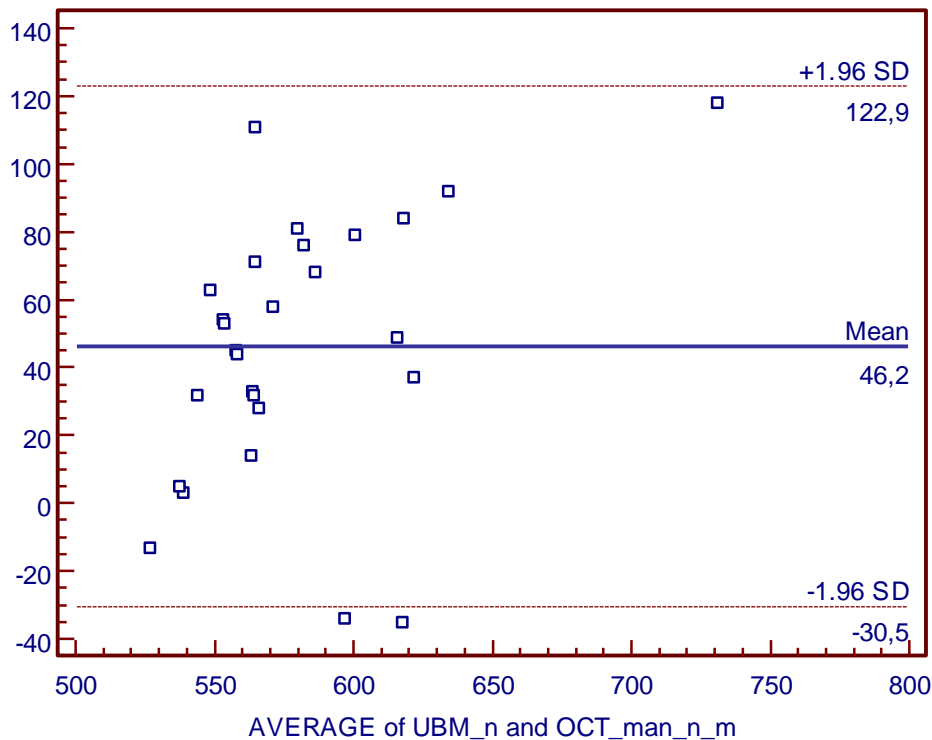


Abb. 24 Vergleich zwischen OCT und UBM für die nasale HH-dicke

Bei dem Vergleich der oben genannten Methoden der nasal-parazentralen Hornhautdickenmessung stellt sich ein Differenzbetrag von $46,22 \pm 39,13$ ein. Mit Hilfe des Bland-Altman-Diagramms kann man erkennen, dass die UBM im Vergleich zur manuellen OCT die nasale Hornhautdicke überschätzt ($P < 0,0001$), d.h. es ist ein signifikanter Unterschied zwischen UBM und manueller OCT vorhanden. Ausserdem fällt bei dieser Studie auf, dass bei größerer Hornhautdicke auch die signifikante Differenz ansteigt. Ebenso nimmt umgekehrt bei dünnerer Hornhautdicke des Patienten die Differenz immer mehr ab.

Bei der temporal-parazentralen Hornhautdickenmessung hat sich ebenfalls ein Mittelwert, jeweils aus den Werten der manuellen Funktion der OCT und der UBM, eingestellt. Dieser Wert betrug bei der manuellen OCT $563,47 \pm 35,34 \mu\text{m}$ (95%-Koeffizienz-Intervall[KI]: 551,51- 575,43) und bei der UBM $603,21 \pm 56,17 \mu\text{m}$ (95%-Koeffizienz-Intervall[KI]: 581,43 - 624,99). Eine geringe signifikante lineare Korrelation ($r = 0,63$ $P = 0,0003$) zeigte sich für den mittleren Wert der temporal-parazentralen Hornhautdicke zwischen diesen beiden Methoden. Diese mässige Übereinstimmung

zwischen der manuellen OCT und der UBM wird auch im folgenden Bland-Altman-Diagramm sichtbar.

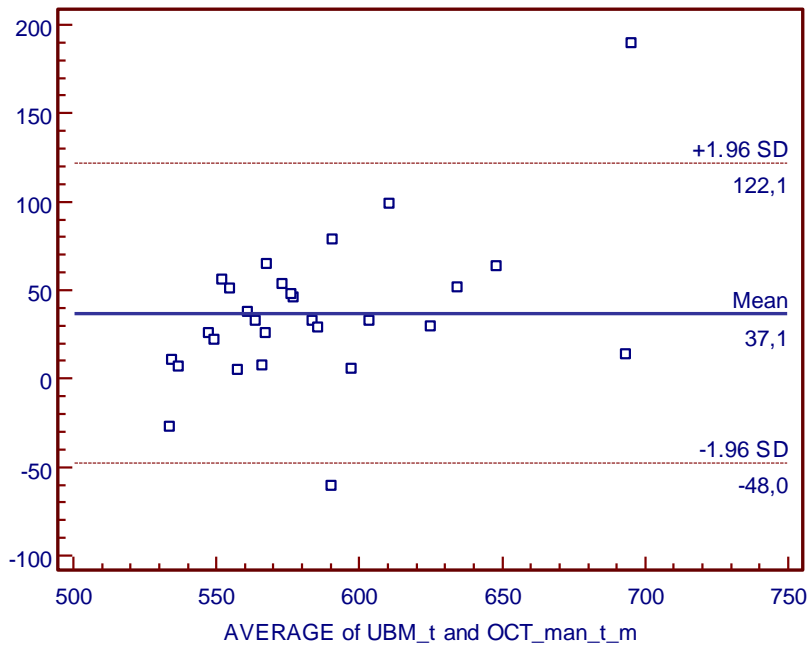


Abb. 25 Vergleich zwischen UBM und OCT für die temporale HH-dicke

Der durchschnittliche Differenzbetrag zwischen manueller OCT und UBM bei der temporal-parazentralen Hornhautdickenmessung zeigte einen Wert von $37,07 \pm 43,40$. Die UBM überschätzt auch hier die Hornhautdicke im Vergleich zur manuellen OCT ($P = 0,0001$). Demnach besteht auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen UBM und manueller OCT. Wie auch bei der nasal-parazentralen Hornhautdickenmessung, ist der durchschnittliche Differenzbetrag bei der temporal-parazentralen Hornhautdickenmessung weitgehend von der Corneadicke abhängig.

4.1.3 Probandenpräferenz

Die Probandenakzeptanz der beiden Techniken wurde mittels visueller Analogskala ermittelt. Hier konnten die Probanden den Komfort der beiden Methoden auf einer Skala von 0 bis 10 einstufen. Dabei steht „0“ für „nicht akzeptabel“ und „10“ für „maximal komfortabel“. Es ergab sich hieraus ein mittlerer Wert von $7,52 \pm 2,37$ für die OCT und ein mittlerer Wert von $4,72 \pm 2,30$ für die UBM. Die Frage der subjektiv am besten zu ertragenden Messung wurde signifikant ($p < 0,05$) zu Gunsten der OCT entschieden (s. Abb. 26).

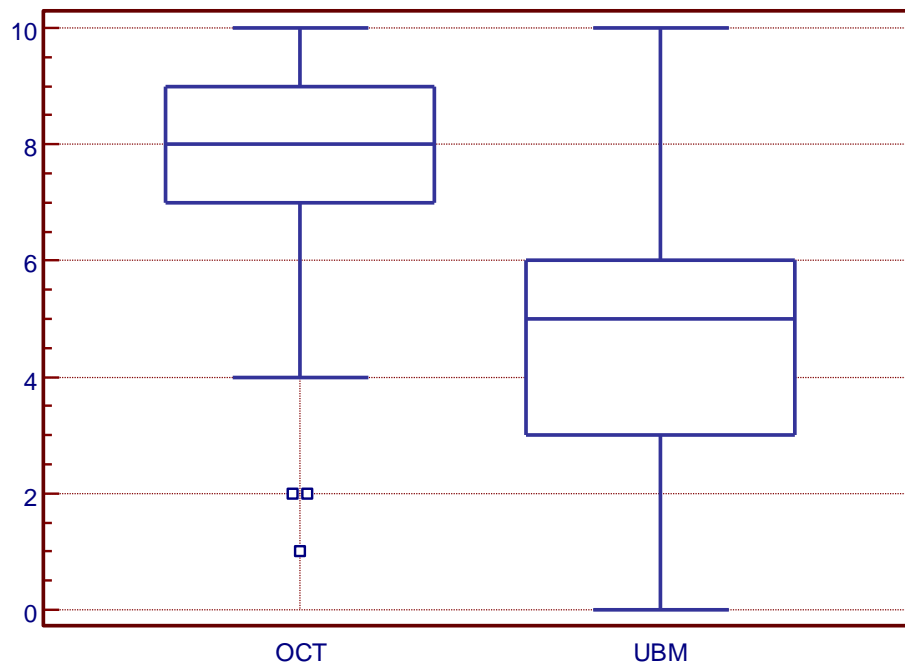


Abb. 26 Probandenpräferenz zwischen UBM und OCT

4.2 Iristumore, Iriszyste

4.2.1. Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden 18 Patienten untersucht, deren Durchschnittsalter $60,17 \pm 14,62$ (95%-Koeffizienz-Intervall[KI]:52,65- 67,69) betrug. Davon waren 65% Frauen.

4.2.2 Übereinstimmung der Messwerte

In diesem zweiten Teil der Arbeit wurde die Übereinstimmung von OCT und UBM bei der Iristumor- bzw. Irisnaveus- und Iriszystenmessung verglichen. Für die statistische Auswertung wurde das MedCalc-Programm, Version 7.3.0.1, angewandt. In dieser Studie wird mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test gezeigt, dass sich für die Messung an den verschiedenen Patienten eine Normalverteilung ergab.

Für den folgenden Teil dieser Studie wurden bei jeder pathologischen Struktur des Auges ein L-Schnitt mit seiner zugehörigen Prominenz und ein T- Schnitt mit seiner zugehörigen Prominenz gemessen.

Der Grundgedanke dieser Arbeit war, dass man für jeden Patienten sowohl mit der UBM als auch mit der OCT jeweils drei L-Schnitte und drei T-Schnitte mit der zugehörigen Prominenz misst. Wegen Problemen mit der Software konnte jedoch man mit der UBM diesen Plan nicht fortsetzen. Folglich darauf wurde mit der UBM nur einmal der L-und T-Schnitt mit der jeweils entsprechenden Prominenz gemessen. Bei der OCT wurde aus den drei Messungen jeweils für den T- und L-Schnitt als auch für die jeweilige Prominenz ein Mittelwert gebildet.

Die untersuchten Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung in einem Altesspektrum von 22 bis 83 Jahren. Der Median der Altersverteilung liegt bei 58,05 Jahren. Es zeigte sich, dass 88% der Patienten älter als 41 Jahre waren, und dass die von uns untersuchte Pathologie der Iris nach dem 40. Lebensjahr deutlich häufiger auftritt.

Der Mittelwert der OCT für den L-Schnitt betrug $2,90 \pm 0,96 \mu\text{m}$ (95%- Koeffizienz-Intervall[KI]: 2,43 - 3,37), während der Mittelwert der UBM $3,38 \pm 1,97 \mu\text{m}$ (95%-Koeffizienz-Intervall[KI]: 2,29 - 4,48) betrug.

Für den mittleren Wert des L-Schnittes der OCT und der einmaligen Messung der UBM zeigte sich eine relativ kleine signifikante lineare Korrelation (0,25).

Die Überstimmung zwischen den beiden Methoden wird aus dem folgenden Bland-Altman-Diagramm für den L- Schnitt deutlich.

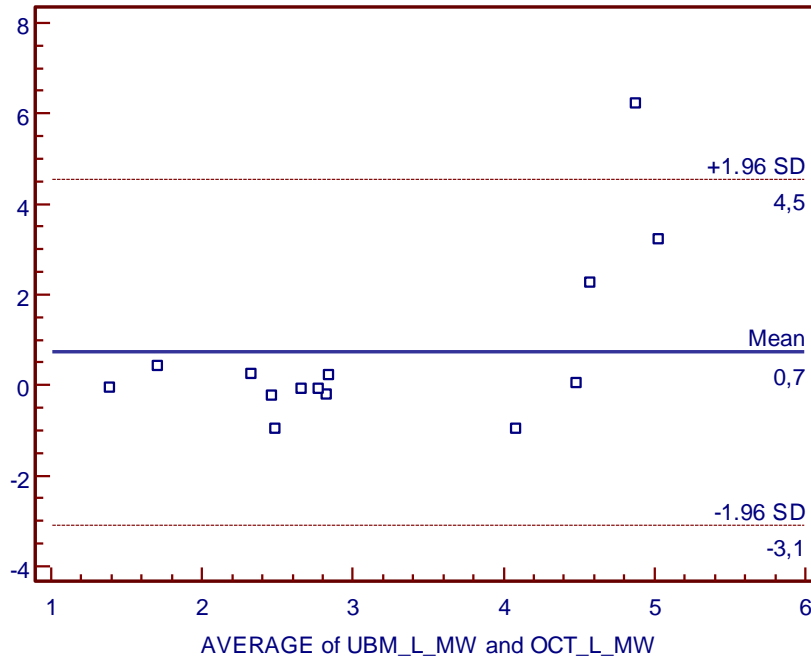


Abb. 27 Vergleich zwischen OCT und UBM, L-Schnitt

Der durchschnittliche Differenzbetrag des L-Schnittes zwischen UBM und OCT betrug $0,73 \pm 1,94$. Mit Hilfe des Diagramms erkennt man, dass sich bei der UBM im Vergleich zur OCT für die L-Schnittmessung tendenziell höhere Werte ergeben ($P > 0,05$).

Der Mittelwert der OCT für den T-Schnitt ergab $3,05 \pm 1,23 \mu\text{m}$ (95%- Koeffizienz-Intervall[KI]: 2,45 - 3,64, während der Mittelwert der UBM $3,72 \pm 1,73 \mu\text{m}$ (95%- Koeffizienz-Intervall[KI]: 2,88 - 4,56) betrug. Eine mässige signifikante lineare Korrelation zeigte sich für den mittleren Wert des T-Schnittes zwischen UBM und OCT ($r = 0,61$). Die Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Methoden wird auch aus dem folgenden Bland-Altman-Diagramm für den T-Schnitt sichtbar.

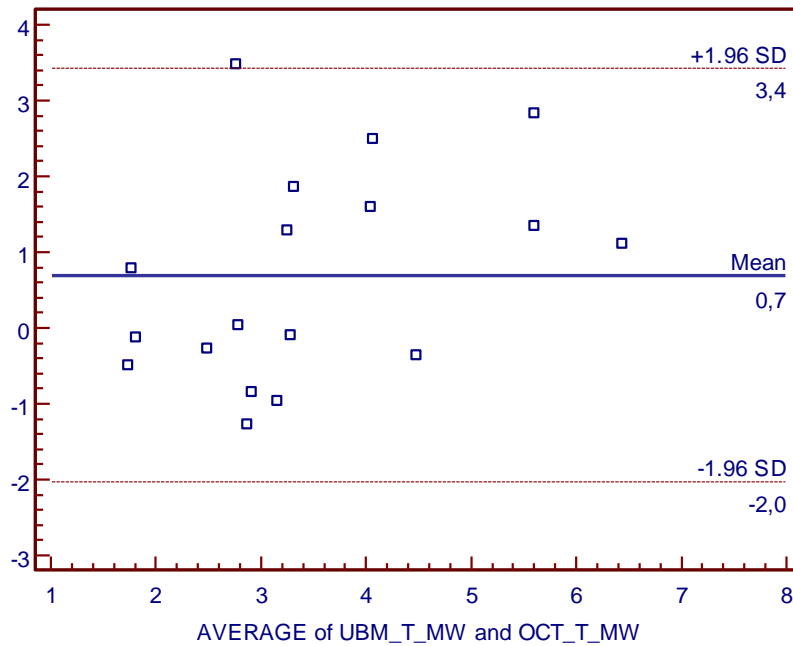


Abb. 28 Übereinstimmung zwischen UBM und OCT für den T-Schnitt

Der durchschnittliche Differenzbetrag des T-Schnittes zwischen UBM und OCT betrug $0,69 \pm 1,38$. Ebenso wie beim L-Schnitt stellte sich in dieser Studie heraus, dass die UBM, im Vergleich zur OCT, die Messung tendenziell überschätzt ($P = 0,04$).

Der Mittelwert der OCT für die Prominenz im L-Schnitt war $1,04 \pm 0,30 \mu\text{m}$ (95%-Koeffizienz-Intervall[KI]: 0,89 - 1,20), im Gegensatz dazu war der Mittelwert der UBM $1,63 \pm 0,97 \mu\text{m}$ (95%- Koeffizienz-Intervall[KI]: 1,09 - 2,16). Hier zeigte sich auch eine niedrige signifikant lineare Korrelation zwischen der OCT und der UBM ($r = 0,21$). Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden wird auch aus den folgenden Bland-Altman-Diagrammen für die Prominenz im L-Schnitt deutlich.

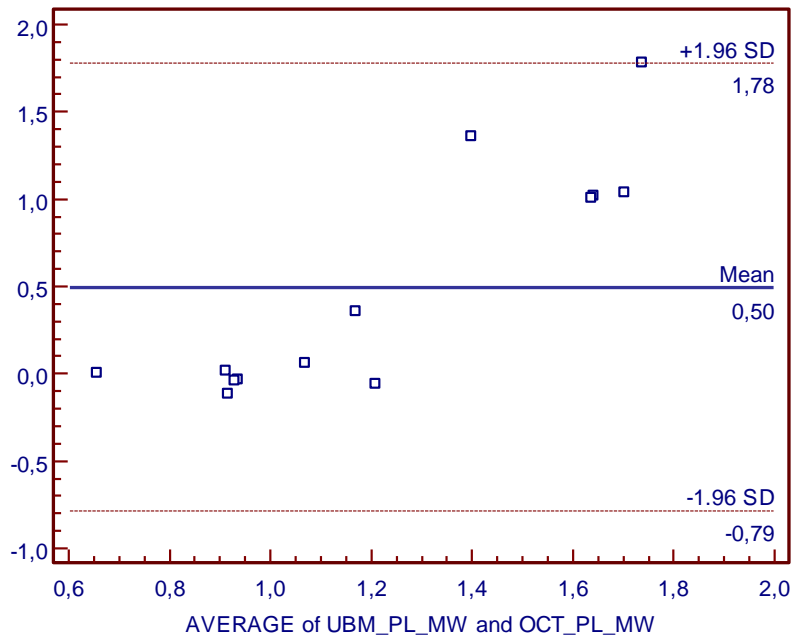


Abb. 29 Vergleich der Prominenz des L-Schnittes zwischen OCT und UBM

Der durchschnittliche Differenzbetrag der Prominenz im L-Schnitt zwischen UBM und OCT betrug $0,32 \pm 0,62$. Genauso wie bei den ersten beiden Fällen, überschätzt die UBM in dieser Studie auch die Messung im Vergleich mit der OCT ($P = 0,04$).

Der Mittelwert der OCT für die Prominenz im T-Schnitt betrug $1,03 \pm 0,49 \mu\text{m}$ (95%-Koeffizienz-Intervall[KI]: 0,78 - 1,28), während der Mittelwert der UBM $1,44 \pm 0,76 \mu\text{m}$ (95%- Koeffizienz-Intervall[KI]: 1,07 - 1,81) betrug. Eine geringe signifikant lineare Korrelation ergab sich für den mittleren Wert der Prominenz im T-Schnitt zwischen UBM und OCT. Beim folgenden Bland-Altman-Diagramm für die Prominenz im T-Schnitt wird die Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Methoden deutlich.

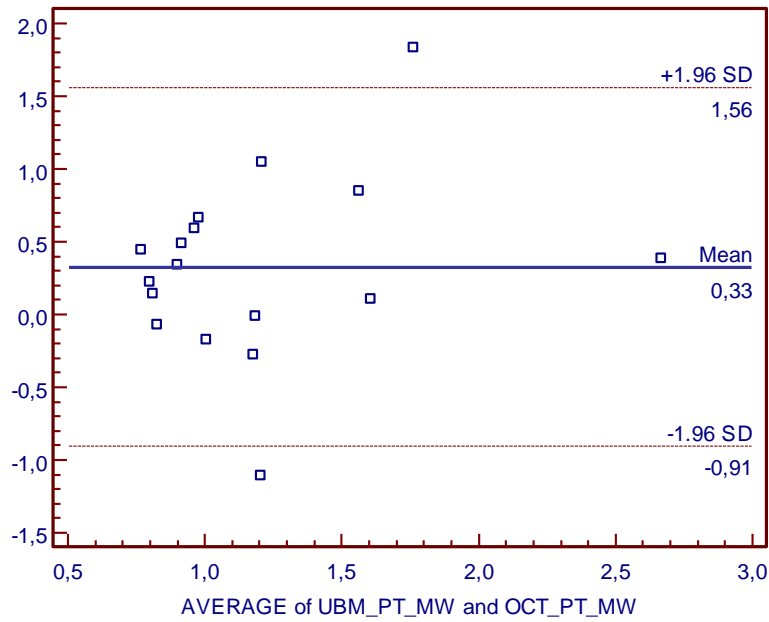


Abb. 30 Vergleich der Prominenz des T-Schnittes

Der durchschnittliche Differenzbetrag der Prominenz im T-Schnitt zwischen UBM und OCT betrug $0,32 \pm 0,62$. Auch hier ist mit Hilfe des Diagramms zu erkennen, dass sich für die UBM im Vergleich zur OCT tendenziell höhere Werte ergeben ($P = 0,04$).

4.2.3 Patientenpräferenz

Die Patientenakzeptanz der beiden Techniken wurde mittels einer Evaluation durch die Patienten ermittelt. Die Patienten konnten den Komfort der beiden Methoden auf einer Skala von „0“ bis „10“ bewerten. Dabei steht „0“ für „nicht akzeptabel“ und „10“ für maximal komfortabel. Dabei ergab sich für die OCT ein mittlerer Wert von $7,1 \pm 2,09$, verglichen mit einem Wert von $4,8 \pm 2,53$ für die UBM.

Die Frage der subjektiv am besten zu ertragenden Messung wurde signifikant ($p < 0,05$) von den meisten Patienten zu Gunsten der OCT entschieden (s. Abb. 31).

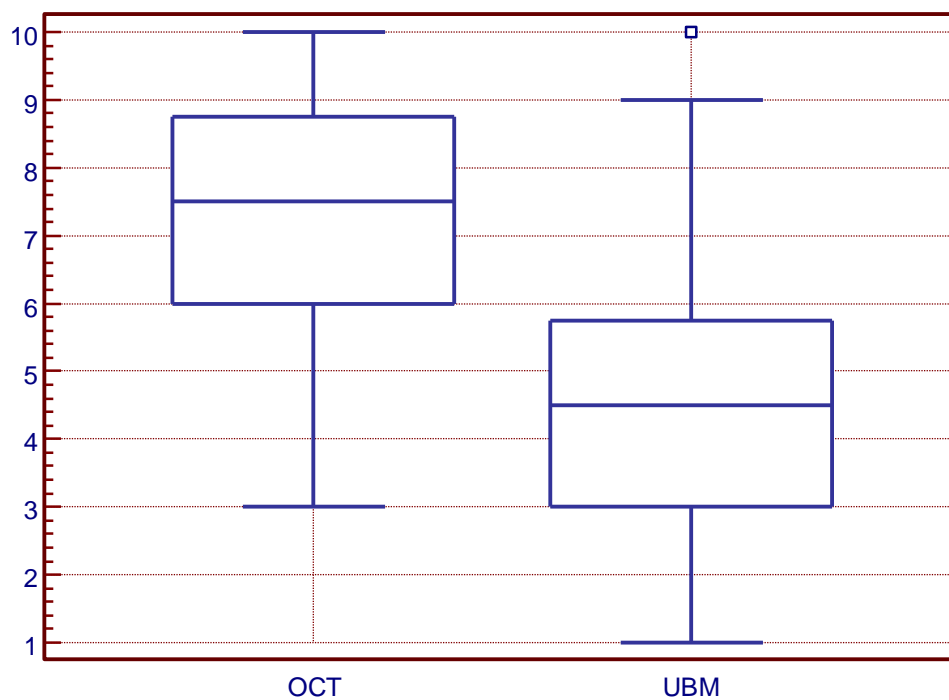


Abb. 31 Patientenpräferenz zwischen UBM und OCT

5. Diskussion

5.1 Hornhaut

Die präzise Messung der Hornhautdicke ist von essentieller Bedeutung für die LASIK, welche derzeit die populärste Methode der refraktiven Chirurgie ist. Bei der LASIK spielt die genaue Dicke der Hornhaut eine entscheidende Rolle. Hier muss man eine Ablation von ca. 12 μm pro Dioptrie durchführen. Je nachdem was für ein Lasergerät bei der LASIK benutzt wird, kann dieser Wert von 12 bis 17 μm variieren^{42,43}. Eine Unterschätzung der Hornhautdicke kann dazu führen, dass geeignete Patienten vom refraktiven Verfahren ausgeschlossen werden. Eine Überschätzung der Hornhautdicke kann zu einer Überablation einer dünnen Hornhaut führen, was mit einem erhöhten Risiko für iatrogenen Hornhautektasie einhergeht.

Zudem spielt die Hornhautdicke eine sehr wichtige Rolle bei der Messung des IOD. In einer Metaanalysestudie von Dougty und Zaman zeigte sich, dass eine Zu- bzw. Abnahme der Hornhautdicke von 10% eine Änderung des IOD von ca. 3-4 mmHg bedingt⁴⁴. In einer Veröffentlichung von Herman et al. ergab sich ein direkter Zusammenhang zwischen Hornhautdicke und okulärer Hypertension⁴⁵. Eine weitere Studie zeigte ein vermehrtes Auftreten von Normaldruckglaukomen bei geringer Hornhautdicke⁴⁶. Die Höhe der Hornhautdicke variiert – je nach Studie – von 537 bis 553 μm ^{47, 48, 49}.

Im Bland-Altman-Diagramm erkennt man, dass sowohl mit der automatischen als auch der manuellen OCT (Differenz: 6,6 μm) eine ähnliche Hornhautdicke gemessen wurde. Des Weiteren bestand eine signifikante lineare Korrelation ($r = 0,81$). Der P-Wert war mit 0,0984 nicht signifikant.

Wie oben bereits erwähnt ist, wird in diesem Teil der Dissertation die OCT als standard angesehen. Zudem zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass der mittlere Messwert der zentralen Hornhaut bei der automatischen OCT (554,5 μm) um 29,5 μm kleiner war als der Mittelwert der zentralen Hornhaut nach UBM-Messung (586,4 μm). Ebenso war der mittlere Messwert der zentralen Hornhaut der manuellen OCT (547,9 μm) um 36,0 μm kleiner gegenüber dem UBM-Mittelwert (586,4 μm).

Darüber hinaus zeigte sich, dass das 95%-Konfidenzintervall der zentralen Hornhautdickenmessung mit automatischer und manueller OCT zwischen -1,28 und 14,39 μm liegt, was bei einer durchschnittlichen Hornhautdicke von 550 μm einer statistischen Abweichung von 2,84% entspricht.

Die höchste Diskrepanz ergab sich beim Vergleich von UBM und automatischer OCT: hier lag das Konfidenzintervall zwischen 11,798 und 47,201 μm , was 6,4 % entspricht. Dieser Unterschied kann in der Praxis von großer Bedeutung sein, vor allem für

Patienten mit refraktivem Verfahren. Je dünner der Hornhautdickenstandard ist, desto größer wird die Diskrepanz. Wie man in dieser Studie aus dem Bland-Altman-Diagramm erkennen kann, ergeben sich mit der UBM tendenziell höhere Werte für die zentrale Hornhautdickenmessung als mit der OCT.

Bei der parazentralen Hornhautmessung wurde in dieser Untersuchung festgestellt, dass sich bei der UBM, sowohl für die temporale als auch für die nasale Messung tendenziell höhere Werte im Vergleich zur OCT ergeben. Bei der nasal-parazentralen Hornhautdicke betrug der Mittelwert mit manueller OCT 555,8 μm und mit UBM 602,9 μm . Es zeigte sich hier eine geringfügige lineare Korrelation ($r= 0,67$). Der Messunterschied zwischen dem Mittelwert der beiden Methoden beträgt 47,1 μm ($P<0,0001$). Bei der temporal-parazentralen Hornhautdicke betrug der Mittelwert mit manueller OCT 563,4 μm und mit UBM 603,2 μm ($r= 0,63$). Die Differenz der Mittelwerte zwischen den beiden Methoden betrug 39,8 μm ($P=0,0001$). Man erkennt, dass sowohl bei der zentralen als auch bei der parazentralen Hornhautdickenmessung die UBM im Vergleich zur OCT tendenziell höhere Werte ergibt. Ausserdem erkennt man mit Hilfe der Diagramme, dass bei größerer Hornhautdicke die Messwertdifferenz von UBM und OCT ansteigt.

Ein Grund für diese Abweichungen der Messungen liegt möglicherweise in der Benutzung eines 35-MHz-Schallkopfs in der vorliegenden Studie. Trotz bekannter Nachteile hinsichtlich des reduzierten Auflösungsvermögens des 35-MHz-Schallkopfs wurde dieser Frequenzbereich in unserer Arbeitsgruppe verwendet. Zur weiteren Klärung der Aussagekraft der UBM-Methode bei der Hornhautdickenmessung sollten Studien mit 50-MHz-Schallköpfen durchgeführt werden.

Bei dieser Arbeit wurde zuerst das OCT-Verfahren durchgeführt. Da es sich bei der OCT-Messung um ein Nichtkontaktverfahren handelt, wurde keine Lokalanästhesie verwendet. Dagegen erhielten die Patienten mind. 2 Tropfen von Lokalanästhetika vor der UBM-Untersuchung.

In der Literatur sind einige Studien vorhanden, die zeigen, dass die OCT im Vergleich mit der derzeitigen am meisten benutzten Standardmesstechnik, der Ultraschallpachymetrie (USP), die Hornhautdicke bis auf 26,3 μm unterschätzt^{50 51 52}. Da in dieser Arbeit die UBM die Hornhautdicke tendenziell überschätzt, wäre eine Studie zwischen OCT, UBM und USP für die Hornhautmessung von besonderem Interesse. Es könnte daher gut möglich sein, dass die UBM für die Messung der Hornhautdicke weniger geeignet ist, wie es auf den ersten Blick scheint. Da die OCT tendenziell kleinere Messergebnisse als die USP liefert, kann man aus dem Vergleich von OCT und UBM nur bedingt Rückschlüsse auf die Messgenauigkeit der UBM ziehen. Es könnte aber durchaus möglich sein, dass die UBM sogar präzisere Ergebnisse liefert als die OCT. Hierbei stellt sich erneut die Frage, ob die Anwendung eines 50-MHz-

Schallkopfs präzisere Ergebnisse liefern würde, als der von uns benutzte 35-MHz-Schallkopf. Dies wäre ein Anlass für eine neue Studie, in der man die Untersuchung mit einem 50-MHz-Schallkopf durchführt.

In den Studien von Hanna et al.⁵³ und Zhao et al.⁵⁴ wurde die spaltlampen-adaptierte OCT (Heidelberg Engineering, Visante) mit der USP verglichen. Wie Hanna et al. verwendeten wir für unsere Studie die OCT von Heidelberg Engineering, Zhao et al. dagegen die von Visante. Bei Hanna et al. zeigte sich, dass die Hornhautdicke durchschnittlich um 26,3 µm unterschätzt wurde, bei Zhao et al. betrug diese Unterschätzung lediglich 16 µm. Eine Erklärung für diese Unterschiede in den Messungen könnte sein, dass die Auswertung der Ergebnisse mit unterschiedlichen Softwareprogrammen durchgeführt wurde. Die Autoren sahen eine weitere Einflussmöglichkeit in der Verschiedenheit der Ethnien (Vergleich von Patienten aus Malaysia und Ghana). Darüber hinaus ist die exakte Bestimmung der zentralen Hornhaut bei der USP schwieriger als bei der OCT. Da bei der USP die Hornhautdicke manuell mit Hilfe eines Schallkopfes auf dem lokal betäubten Auge gemessen wird und mindestens 3 Messungen erforderlich sind, liegt bei der USP-Messung ein Fehlerpotential vor, was ebenfalls zu unterschiedlichen Messergebnissen führen kann.

Eine Erklärung, warum die OCT tendenziell eher dünnere Hornhautdicken im Vergleich zur USP misst könnte sein, dass die USP als Kontaktverfahren eine Lokalanästhesie der Patienten erfordert. Es ist bekannt, dass lokale und systemische Medikamente, insbesondere Antiglaukomatosa, die Hornhautdicke beeinflussen können^{55 56 57 58}. In der Studie von Hanna et al. wurde 0,5 % Proparacainlösung angewandt, welche kurzfristig zu einer Verdickung der Hornhaut führen kann⁵⁹. Genau wie bei der USP braucht man bei der UBM-Untersuchung die Anwendung von Lokalanästhetika, was zu einer möglichen Verdickung führen kann. Das kann einer der Gründe sein, warum die Werte der UBM höher als die der OCT waren⁶⁰.

Ebenso könnte der Einfluß des Tränenfilms eine Erklärung für die tendenziell dünnere Messung der Hornhautdicke bei der OCT sein. Der Tränenfilm auf der Hornhaut, welcher unter anderem vom Patientenalter und der Verwendung von Kontaktlinsen abhängt⁶¹, erschwert zudem ebenfalls einen Vergleich zwischen OCT und USP. Standardgemäß wird sowohl bei der OCT als auch bei der Interferometrie eine Tränenfilmdicke von 2,5 bis 12,5 µm ermittelt^{62 63}. Bei der USP wird der Tränenfilm komprimiert und dadurch von der Messung ausgeschlossen. Insofern ist ein größerer Unterschied zwischen OCT und UBM anzunehmen.

In der bisher einzigen Vergleichsstudie (Tanuj Dada et al.⁶⁴), zwischen OCT und UBM findet sich eine gute lineare Korrelation ($r = 0,91$ und $P < 0,0001$) zwischen der AS-OCT (Visante-Zeiss) und UBM (Paradigm) bezüglich Hornhautdicke. Nicht zu verachten ist

hierbei, dass bei dieser Studie 50-MHz-Schallkopf, statt des von uns benutzten 35-MHz-Schallkopf, verwendet wurde. Des Weiteren unterscheidet sich diese Studie durch die Auswahl des Kopplungsmediums. Die Dada et.a. Studie nutzte Methylcellulose 2%, während wir mit Hilfe von NaCl die Untersuchung durchgeführt haben. Ausserdem wurde sowohl eine andere UBM als auch eine andere OCT benutzt. Da bis heute nur wenige Vergleichsstudien zwischen UBM und OCT für die Hornhautdickenmessung durchgeführt wurden, müssen die Ergebnisse zukünftiger Studien abgewartet werden.

Am Ende der beiden Untersuchungen wurden die Probanden nach der Komfortabilität der beiden Verfahren befragt. Die Frage nach der subjektiv angenehmsten Messung wurde von den meisten Patienten aufgrund der kurzen Untersuchungszeit sowie der fehlenden Betäubung zu Gunsten der OCT entschieden. Nur 3 Probanden haben die OCT aufgrund von Augenreizungen mit einem geringeren Wert als drei bewertet. Da der Proband bei der OCT so wenig wie möglich blinzeln darf, ist die Tomographie zum Teil sehr anstrengend. Das war auch der Grund, warum wir bei einem Probanden die OCT-Untersuchung unterbrechen mussten.

Anhand dieser Studie sollte untersucht werden, ob die UBM bei der Bestimmung der zentralen sowie parazentralen Hornhautdicke vergleichbare Ergebnisse wie die OCT liefert und damit als zusätzliche diagnostische Option im klinischen Alltag zur Verfügung steht. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die UBM mit einem 35 MHz-Schallkopfs für die Hornhautdickenmessung nicht geeignet ist, da sowohl zentral als auch parazentral signifikant höhere Werte als bei der OCT ermittelt wurden. In zukünftigen Studien sollte untersucht werden, ob die Verwendung eines 50-MHz-Schallkopfs gegenüber dem von uns verwendeten 35-MHz-Schallkopfs Vorteile in Bezug auf die Messgenauigkeit bringt. Des weiteren wäre ein Vergleich von sowohl OCT, UBM als auch USP sinnvoll.

5.2 Iris

Mit einer Inzidenz von einem pro 10 000 Einwohnern tritt das maligne Melanom der Uvea, der häufigste Primärtumor der Uvea, vor allem zwischen dem fünften und siebten Lebensjahrzehnt auf. Normalerweise treten die Melanome einseitig auf und zeigen in der Regel ein langsames und begrenztes Wachstum. Ihre Metastasierung erfolgt immer hämatogen, am häufigsten ist die Leber von Metastasen betroffen. Obwohl die Irisnävi und Irismelanome in 70% der Fälle asymptomatisch sind, werden sie normalerweise früher als die Ziliarkörper- und Choroidetumore entdeckt. Die Gründe dafür sind, insbesondere das Auftreten von Sekundärveränderungen, wie z.B. die Steigerung des IOD oder intraokulare Blutungen

Irisnävi treten in der Bevölkerung öfter auf als Irismelanome. Der Vorteil der Irisnävi ist, dass man sie schneller erkennen kann, weil sie normalerweise zu einer Änderung der Irisfarbe führen. Nävi zeigen manchmal eine irreguläre Struktur und ihre Pigmentierung variiert erheblich. Ihre Prognose ist gut, da sie keinerlei Tendenzen zur Metastasierung zeigen und sich selten in ein malignes Melanom umwandeln⁶⁵. Trotz dieser guten Prognose kann sich in manchen Fällen ein Melanom entwickeln. Deshalb spielt es für den Arzt eine große Rolle, eine bösartige Pathologie zu erkennen. Bei der Untersuchung wird speziell darauf geachtet, ob das Iripigmentepithel intakt bleibt; ist der Tumor maligne, so zeigt sich in der Regel ein Defekt des Epithels mit Durchdringen des Tumorgewebes.

In diesem Teil der Studie wurden Unterschiede zwischen UBM und OCT bei der Messung von Irisnävi, Irismelanomen und Iriszysten analysiert. Die UBM gilt derzeit als Goldstandard bei der Messung von Irispathologien. Im folgenden Teil der Dissertation sollte untersucht werden, ob die OCT - insbesondere im Hinblick auf ihre Komfortabilität - als Alternative zur UBM bei der Irisdiagnostik verwendet werden kann. Es wurden insgesamt 18 Patienten untersucht, von denen 14 (65% Frauen) einen Irisnävus bzw. ein Irismelanom und 4 eine Iriszyste aufwiesen.

Patienten mit Irisnävi und Irismelanomen sind in 70% der Fälle asymptomatisch. Die Symptome hängen von der Lokalisation, sowie der Größe der Läsion ab und werden erst durch Sekundärveränderungen wie intraokulare Blutungen, Linsenveränderungen, Uveitiden oder Augeninnendrucksteigerungen bemerkt.

Deswegen kommt der Früherkennung dieser Tumore eine besondere Bedeutung zu. Der derzeitige Goldstandard zur Untersuchung des Wachstums von Iristumoren ist die UBM. Wie schon in dieser Arbeit beschrieben wurde, gelten das Einbringen des Trichters in das Auge und die vorherige Betäubung der Hornhaut als besondere Nachteile dieser Untersuchungstechnik. Da die OCT ein Nichtkontakt-Verfahren ist,

wurde in dieser Arbeit die Frage gestellt, ob die OCT als eine Untersuchungsoption für die Irismessung geeignet wäre.

Oft fällt es schwer oder ist es gar unmöglich, durch klinische Untersuchungen eine Aussage zur Differenzierung oder gar zur Malignität einer Läsion zu machen. Die ultima Ratio zur Beurteilung der Dignität ist eine Nadelbiopsie. Jedoch ist die Nadelbiopsie als intraokularer Eingriff mit einem entsprechenden Operationsrisiko verknüpft⁶⁶.

Gerade aufgrund der Dignitätsproblematik ist die Frage nach dem therapeutischen Vorgehen schwierig. Früher stellte die Diagnose eines uvealen Tumors und vor allem der Befall des Ziliarkörpers eine Indikation zur sofortigen Eukleation dar^{67 68 69}.

Heutzutage steht die Möglichkeit der Iridozyklektomie, welche die Möglichkeit eines operativen Eingriffs mit kurativer Zielsetzung bietet und dadurch große Teile der Iris und des Ziliarkörpers erhält.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass der Mittelwert für die L-Schnittmessung der manuellen OCT 2,90 μm betrug, während er bei der UBM 3,38 μm betrug. Es fällt auf, dass der Unterschied zwischen den beiden Werten 0,48 μm beträgt. Aus dem Bland-Altman-Diagramm erkennt man, dass die lineare Korrelation, 0,2567 zwischen den beiden Verfahren beträgt und dass die UBM im Vergleich zur OCT für die L-Schnittmessung tendenziell höhere Werte ergibt ($P > 0.05$).

Bei der T- Schnittmessung und ihrer entsprechenden Prominenz, wurde in dieser Arbeit eine mäßige lineare Korrelation zwischen UBM und OCT beobachtet. Diese Korrelation war deutlich besser als bei der L-Schnittmessung.

Die Studie zeigt zwischen den beiden Untersuchungstechniken unterschiedliche Ergebnisse für die Messung bei vorliegender Irispathologie. Mögliche Gründe hierfür sind:

Die Messung mittels UBM zeigt einen entscheidenden Vorteil. Obwohl sowohl UBM als auch OCT über eine „Zoomfunktion“ verfügen, ist diese bei der UBM um einiges nützlicher, da hier im Gegensatz zum OCT die Möglichkeit besteht, die pathologischen Befunde im vergrößerten Bild auszumessen. Bei der OCT erfordert die Messung der Läsion ein erneutes Herauszoomen zum Originalbild. Dies hat zur Folge, dass der Untersucher bei größeren Iristumoren abschätzen muss, wo der posteriore Teil des pathologischen Gewebes endet (siehe Abb. 32).

Ein anderer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte in den verschiedenen Methoden der beiden Verfahren liegen. Die OCT ist ein Nichtkontaktverfahren und die Messungen basieren auf der Bildung von „Interfacezeichen“ als Ergebnis von Refraktion der infraroten Wellenlänge der anterioren und posterioren Hornhautoberfläche. Sie stellt sozusagen ein optisches Verfahren dar. Im Gegensatz dazu ist die UBM ein Kontaktverfahren und ihre Messungen basieren auf der Sendung von Schallwellen. Die Schallwellen werden an großen Grenzflächen reflektiert und gebeugt, an kleinen Grenzflächen gestreut. Die UBM ist also - anders als die OCT - ein akustisches Verfahren. Dies kann ein Grund für die relativ geringe Korrelation zwischen den beiden Untersuchungen sein. Bei größeren Tumoren und vor allem bei Tumoren mit größerer Prominenz fällt auf, dass das Licht der OCT die pathologische Struktur

nicht durchdringt, was häufig ein Abschätzen der pathologischen Struktur erfordert. Zwar lässt sich der anteriore Teil scharf einstellen, doch der posteriore Teil bleibt meist unscharf. Siehe hierzu die folgende Abbildung 32. Des weiteren zeigt sich in den Abb 27,28 und 29, dass mit zunehmender Dicke der gemessenen Struktur die Abweichung zwischen den beiden Geräten zunimmt.

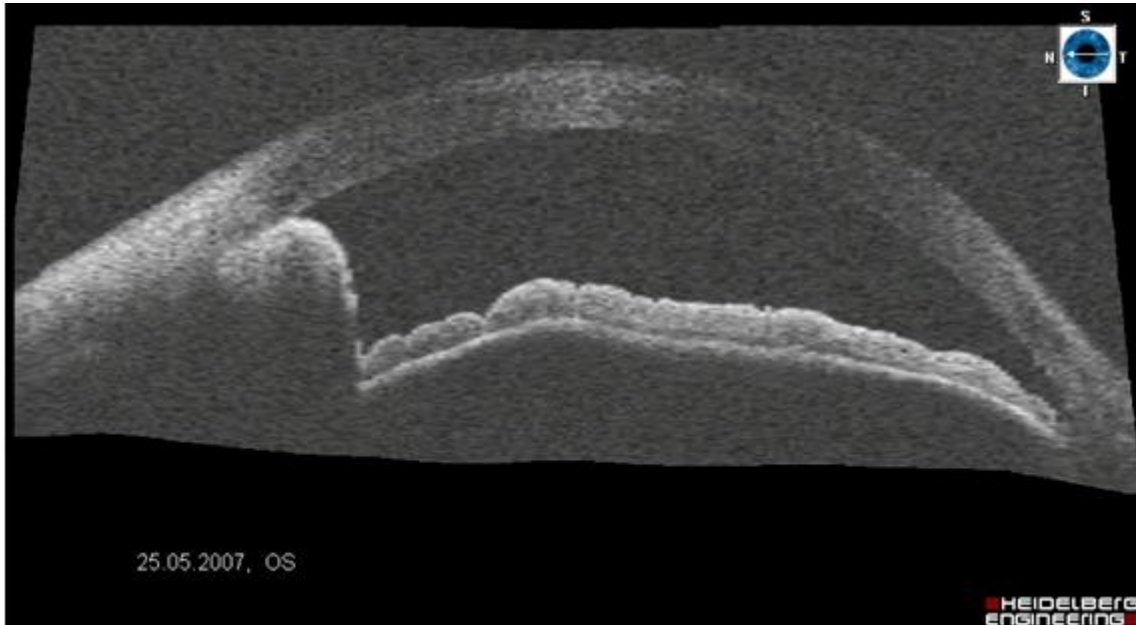


Abb. 32 Iristumor

In der Abbildung 32. fällt auf, dass sowohl die maximale Ausdehnung der pathologischen Struktur als auch die Prominenz der Läsion schwer zu erkennen sind. Unter den 12 Schnittbildern, die dem Anwender in der spaltlampen-adaptierten-OCT zur Verfügung stehen, waren keine Aufnahmen mit eindeutiger Aussagekraft vorhanden. Darüber hinaus ist festzustellen, dass eine distale Lokalisation des Iristumors (pupilleweit) eine exakte Aufnahme zusätzlich erschwerte. Falls sowohl eine distale Lokalisation als auch eine deutliche Prominenz vorlagen (s. Abb. 32), zeigte die OCT gegenüber der UBM deutliche Einschränkungen bezüglich der genauen Beurteilbarkeit des Tumors

Außerdem ist zu erwähnen, dass nur die Bilder, die korrekt im Zentrum eingelegt wurden und auf denen sich die Lichtreflexktion von Cornea und Linse in der Mitte des Auges befand, optimal analysiert werden konnten (siehe Kapitel 2.2.1.2). Mit anderen Worten: nur auf Bildern, auf denen Pupille, Linse, Vorderkammer und Hornhaut zu sehen waren, wie z.B in der Abbildung 5, konnte optimal gemessen werden. Das heißt, ohne Erfüllung dieser Bedingung, kann die Läsion nicht mit optimaler Qualität gemessen werden. Zwar konnte der Untersucher auf den verschiedenen Bildern Messungen vornehmen, jedoch zeigte das Messprogramm stets die folgende Warnung: „Warning: Quality data not available“ an. Ein Beispiel hierzu zeigt die folgende Abbildung 33:

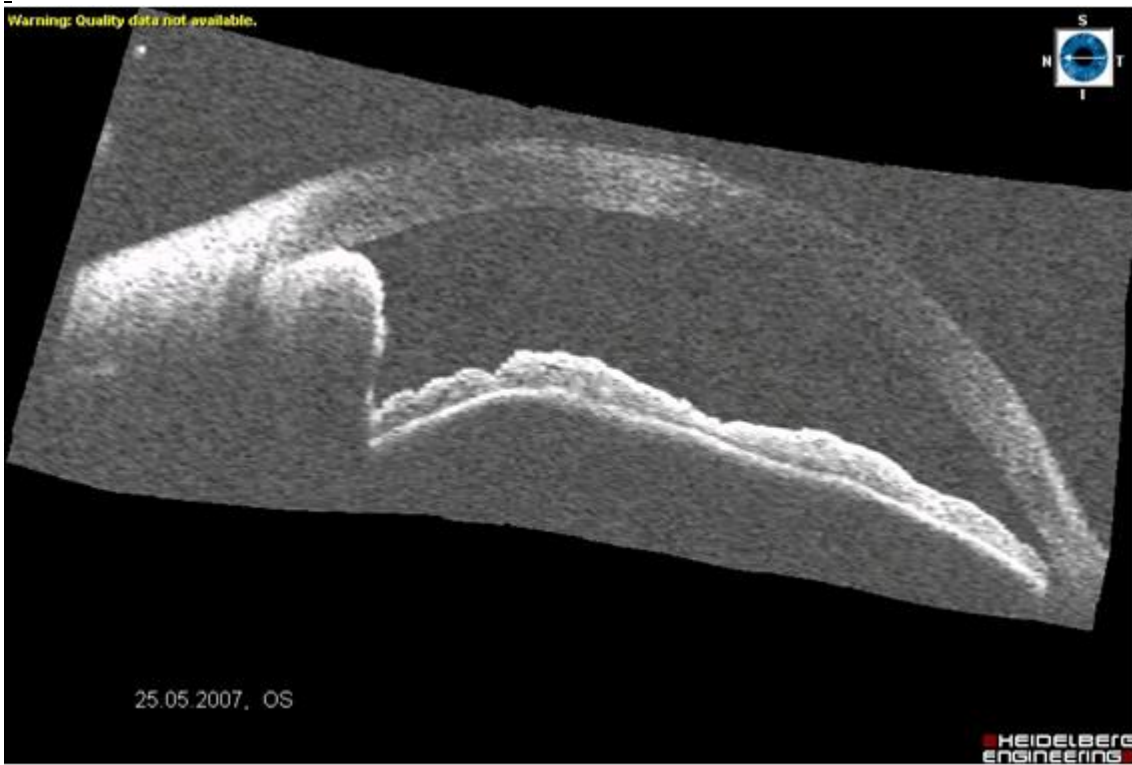


Abb. 33 Keine optimale Aufnahme mittels OCT

Bei der Untersuchung mittels UBM trat dieses Problems aufgrund des akustischen Verfahrens Problem nicht auf (s. z.B Abb. 34).

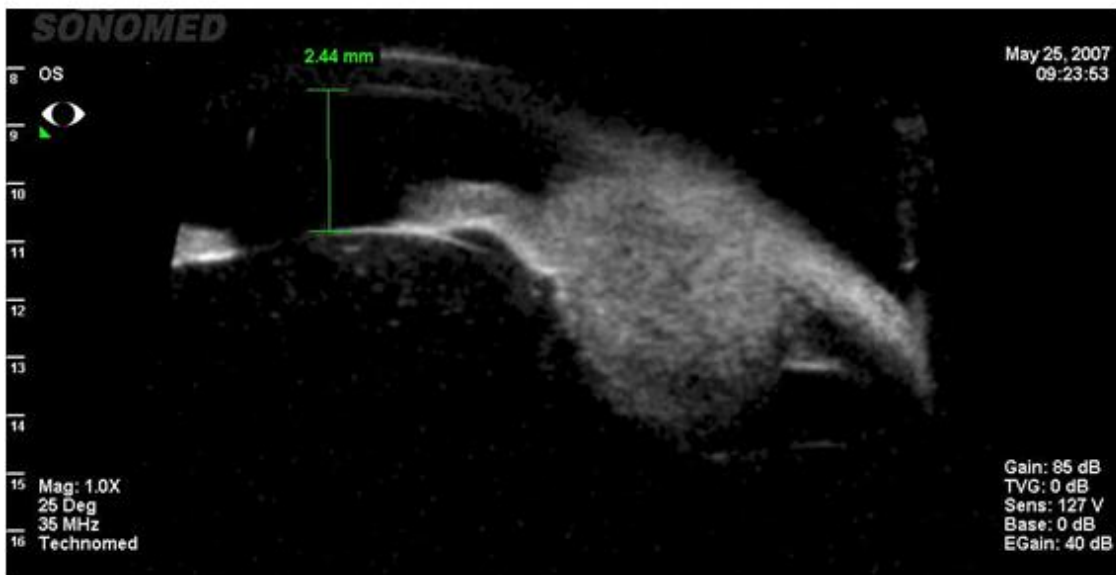


Abb. 34 Iristumor mittels UBM

Ein deutlicher Vorteil der UBM liegt in ihrer einfachen Handhabung und flexiblen Einstellungsmöglichkeit. Bei der OCT ist die Lichtquelle im Moment der Aufnahme fixiert; die UBM erlaubt manuelle Korrekturen während der Untersuchung der

pathologischen Struktur, wodurch der Untersucher stets die optimale Einstellung wählen kann. Dies kann insbesondere bei Läsionen in der Nähe des Ziliarkörpers von entscheidendem Vorteil sein. Zusätzlich besteht bei der UBM die Option, die Strukturen nach Vergrößerung des Bildausschnitts (Zoom-Option, siehe Kapitel 2.2.2.2) exakt zu vermessen, was bei der OCT ausschließlich im Originalbild (ohne Zoom) möglich war. Die Bewertung dieser Ergebnisse lässt die UBM gegenüber der OCT als das besser geeignete Messverfahren bei peripherer Irispathologie erscheinen.

Ähnlich wie bei der Untersuchung der Hornhautdicke wurden nach der Untersuchung die Patienten nach der Komfort des jeweiligen Verfahrens befragt. Auch hier entschieden sich die Patienten zu Gunsten der OCT, da diese schneller, betäubungsfrei und ohne Trichter durchgeführt werden konnte.

Die spaltlampen-adaptierte-OCT stellt ein alternatives Verfahren für die Untersuchung des vorderen Augenabschnitts dar. Sie ist mit einem geringen zeitlichen Aufwand verbunden und erfolgt ohne Kontakt mit dem Auge, was die Patienten als vorteilhaft empfinden. Obwohl die Iris zum vorderen Augenabschnitt gehört, lieferte die OCT-Untersuchung in unserer Studie im Vergleich zur UBM keine qualitativ adäquaten Bilder. Die Ursache dafür sehen wir in der mangelnden Penetrationstiefe der Lichtwellen, v.a. bei pupillenfernen Strukturen sowie bei höherer Prominenz. Anhand unserer Ergebnisse sowie anhand des Vergleiches der verschiedenen Bildqualitäten erscheint die UBM trotz ihres höheren zeitlichen Aufwands sowie ihres geringeren Patientenkomforts zur Untersuchung von Irispathologien besser geeignet als die OCT.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Fragestellung, welche Messunterschiede und Unterschiede im Patientenkomfort zwischen zwei wichtigen Messverfahren am vorderen Augenabschnitt bestehen: der optischen Kohärenztomographie (OCT, optisches Non-Contact Verfahren) und der Ultraschallbiomikroskopie (UBM, Kontaktverfahren). Dabei wurden exemplarisch die Hornhautdicke sowie Iristumoren jeweils an einer Patientenserie vergleichend untersucht.

Zuerst wurde die UBM (35-MHz-Schallkopf) als Alternative zur OCT (derzeit Standard) bei der zentralen und parazentralen Hornhautdickemessung untersucht.

Eine genaue Hornhautdickenmessung ist von besonderer Bedeutung in der Augenheilkunde. So spielt die Hornhautdicke derzeit insbesondere eine sehr wichtige Rolle in der refraktiven Chirurgie (LASIK), jeder μm der Hornhautdicke ist für das Ergebnis wichtig. Zudem spielt die Hornhautdicke als Einflussfaktor eine große Rolle bei der Messung des intraokulären Drucks. Im ersten Teil dieser Dissertation wurde deshalb bei 36 Probanden die Hornhautdicke mittels OCT und UBM gemessen, um Unterschiede der Messverfahren zu bestimmen. Hierbei konnte man feststellen, dass die UBM unter Verwendung eines 35-MHz-Schallkopfes für die Hornhautdickenmessung weniger gut geeignet ist. Sowohl zentral als auch parazentral wurden tendenziell höhere Werte als bei der OCT bestimmt. Auch hinsichtlich des Patientenkomforts bevorzugten die meisten Probanden die OCT.

Das zweite Ziel der Dissertation war die Klärung der Frage, ob sich die OCT als komfortables Nicht-Kontakt-Verfahren als eine mögliche Alternative zur UBM anbietet, welche derzeit als Goldstandard bei der Iristummessung gilt.

Eine genaue Messung und vor allem Verlaufskontrolle des Wachstums des Iristumors ist in der Augenheilkunde von großer Bedeutung. Irisinaevi sind in der deutschen Bevölkerung häufig. In einigen Fällen ist eine Abgrenzung und Nachkontrolle notwendig, um nicht ein Melanom zu übersehen. Nachteile der derzeit am häufigsten eingesetzten UBM Untersuchung liegen insbesondere darin, dass man einen Trichter als Ultraschall-Vorlaufstrecke auf das Auge aufsetzen muss. Dies ist für den Patienten unangenehm. Beim OCT-Verfahren hingegen findet kein Kontakt mit dem Auge statt.

Es wurden deshalb bei 18 Patienten mit gut- oder bösartigen Iristumoren die UBM mit der OCT-Messung verglichen. Um die Übereinstimmung der beiden Geräte zu

untersuchen, wurden die Messergebnisse der beiden Verfahren mit Hilfe von Bland-Altman-Plots analysiert. Obwohl die Iris zum vorderen Augenabschnitt gehört, lieferte die OCT-Untersuchung in unserer Studie im Vergleich zur UBM keine adäquaten Ergebnisse. Es zeigte sich ein systematischer Unterschied der Messwerte: je größer/dicker die gemessene Läsion war, umso mehr wichen die OCT-Messwerte vom UBM-Wert ab. Einen Hauptgrund sehen wir in der mangelnden Penetrationstiefe der Lichtwellen, wodurch die pathologischen Strukturen teilweise nicht exakt beurteilt werden konnten. Die Beurteilung des Untersuchungskomforts der beiden Geräte fiel jedoch zugunsten der OCT aus.

Insgesamt ist die UBM hinsichtlich der Messgenauigkeit, insbesondere bei pupillenfernen Iristumoren, als Goldstandard anzusehen. Weitere Untersuchungen mit anderen OCT-Wellenlängen sind in der Zukunft notwendig.

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Der vordere Augenabschnitt	6
Abb. 2 Aufbau der Cornea im Schnittbild	7
Abb. 3 Typischer Irisnaevus in der Photographie	12
Abb. 4 Darstellung der Funktion der Michelson-Interferometrie	19
Abb. 5 OCT-Darstellung des vorderen Augenabschnittes	22
Abb. 6 OCT automatisch gemessene Hornhautdicke	23
Abb. 7 OCT manuell gemessene Hornhautdicke	24
Abb. 8 OCT manuell gemessene Hornhautdicke	25
Abb. 9 OCT manuell gemessene Hornhautdicke	25
Abb. 10 Einführungsabbildung der UBM	26
Abb. 11 UBM Darstellung des vorderen Augenabschnittes	27
Abb. 12 Messung der HH-dicke mittels UBM	28
Abb. 13 UBM-Schallkopf	29
Abb. 14 Messung einer Irisläsion mittels OCT	30
Abb. 15 Messung einer Prominenz	31
Abb. 16 Iristumor	32
Abb. 17 Iristumor	32
Abb. 18 Zoomoption der UBM	33
Abb. 19 Messung eines Iristumors mittels UBM	34
Abb. 20 Messung Prominenz eines Iristumors mittels UBM	34
Abb. 21 Vergleich zwischen automatischer OCT und manueller OCT für die zentrale HH-dicke	37
Abb. 22 Vergleich zwischen automatischer OCT und UBM für die zentrale HH-dicke	37
Abb. 23 Vergleich zwischen manueller OCT und UBM für die zentrale HH-dicke	38
Abb. 24 Vergleich zwischen OCT und UBM für die nasale HH-dicke	39

Abb. 25 Vergleich zwischen UBM und OCT für die temporale HH-dicke	40
Abb. 26 Probandenpräferenz zwischen UBM und OCT	41
Abb. 27 Vergleich zwischen OCT und UBM, L-Schnitt	43
Abb. 28 Übereinstimmung zwischen UBM und OCT für den T-Schnitt	44
Abb. 29 Vergleich der Prominenz des L-Schnittes zwischen OCT und UBM	45
Abb. 30 Vergleich der Prominenz des T-Schnittes	46
Abb. 31 Patientenpräferenz zwischen UBM und OCT	47
Abb. 32 Iristumor	55
Abb. 33 Keine optimale Aufnahme mittels OCT	56
Abb. 34 Iristumor mittels UBM	57

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei folgenden Personen bedanken, die diese Arbeit ermöglicht haben.

Herrn Prof. Dr. med. C. Haritoglou danke ich für die Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertation an der Augenklinik der Ludwig -Maximilians – Universität – München und für seine Einweisung in das Thema. Herrn PD Dr. med. A. Neubauer danke ich für die immerwährende Bereitschaft zur Beratung, Gespräche und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Mein ganz besonderer Dank geht an alle Probanden und Patienten, die sich bereit erklärt haben an dieser Studie teilzunehmen und an alle Menschen, die mir irgendwie bei der Durchführung dieser Dissertation geholfen haben.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern Herrn Dr. med. Lincoln Lavado Landeo und Frau Cecilia Hinojosa für ihre Unterstützung während meines Studiums bedanken. Gleiches gilt für Dr. Tobias von Geiso und Dr. Christoff Ehmer von Geiso für Ihre ständige Hilfe. Ein lieber Dank auch an meine Freundin Melanie Herrmann für Ihre tolle Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

9. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„Vergleich von Ultraschallbiomikroskopie (UBM) und Optischer Kohärenztomographie (OCT) bei der Messung von Hornhautdicke und Iristumoren“

in der Augenklinik der LMU in München unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. C. Haritoglou und PD. Dr. Neubauer, 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.

Des weiteren versichere ich hiermit, dass für diese Arbeit keine finanziellen Hintergründe vorliegen.

10. Literaturverzeichnis

-
- ¹ Lang GK. Cornea. In: Lang GK, Gareis O, Lang G, Recker D, Spraul CW, Wagner P (Hrsg). Ophthalmologia Texto y Atlas en Color 2. Edicion. Barcelona: Masson. S.A. 2006
- ² Kanski J. Cornea. In: Kanski J, MD, MS, FRCS, FRCOphth (Hrsg). Ophthalmologia Clinica, 4 Edicion. Barcelona. Harcourt. 2000
- ³ Draeger J, Winter R, Engelmann K, Kohlhaas M. Hornhautmorphologie S. 28 - 30. In: Straub, W.; Kroll, P.; Kuchle, H.J.(Hrsg). Die ophtalmologischen Untersuchungsmethoden. Stuttgart : Enke 1995
- ⁴ Draeger J, Winter R, Engelmann K, Kohlhaas M. Hornhautmorphologie S. 28 - 30. In: Straub, W, Kroll P, Kuchle HJ. (Hrsg.) Die ophtalmologischen Untersuchungsmethoden. Stuttgart: Enke 1995
- ⁵ Junqueira LC, Carneiro J. Histologie, 4. Auflage, Berlin: Springer 1996;659-661
- ⁶ Ronés B. The prognosis of primary Tumor of the Iris Treated by Iridectomy. Arch Ophthalmol. 1958;60 :193-205
- ⁷ Katz NR, Finger PT, McCormick SA, et al. Ultrasound biomicroscopy in the management of malignant melanoma of the iris. Ophthalmol. 1995;113:1462-1463.
- ⁸ Shields JA, Shields CL, De Potter P, Singh A. Diagnosis and treatment of uveal melanoma. Semin Oncol. 1996;23:763-767
- ⁹ Shields JA, Shields CL, De Potter P, Singh A. Diagnosis and treatment of uveal melanoma. Semin Oncol. 1996;23:763-767
- ¹⁰ Geisse LJ, Robertson DM. Iris melanomas. J Ophthalmol. 1985;99:638-648
- ¹¹ Katz NR, Finger PT, McCormick SA, et al. Ultrasound biomicroscopy in the management of malignant melanoma of the iris. Arch Ophthalmol. 1995;113:1462-1463.
- ¹² Shields JA, Shields CL, De Potter P, Singh A. Diagnosis and treatment of uveal melanoma. Semin Oncol. 1996;23:763-767
- ¹³ Geisse LJ, Robertson DM. Iris melanomas. Am J Ophthalmol. 1985;99:638-648
- ¹⁴ Shamma HF, Blodi FC. Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. Arch Ophthalmol. 1977;95:63-69
- ¹⁵ Finger PT. Radiation therapy for choroidal melanoma. Surv Ophthalmol. 1997;42:215-232

-
- ¹⁶ Pavlin CJ, McWhae JA, McGowan HD, Foster S. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment tumors. *Ophthalmology*. 1992;99:1220-1228
- ¹⁷ Shields JA; Shields CL. *Intraocular Tumor A. Text and Atlas*. Philadelphia: WS Saunders CO. 1992
- ¹⁸ Shamma HF, Blodi FC. Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. *Arch Ophthalmol*. 1977;95:63-69
- ¹⁹ YAP-Veloso MI, Simmons RB, Simmons RJ. Iris melanomas: Diagnosis and Management. *Int. Ophthalmol Clin* 1997; 37(4) : 87-100
- ²⁰ Rootman J, Gallagher RP, Color as a risk factor in Iris melanoma. *Ophthalmol* 1984,98(59: 558-561)
- ²¹ Batioglu F, Gunalp I. Malignant Melanomas of the Iris. *Jpn J. Ophthalmol* 1998; 42:281-285
- ²² Holland G; Zur Klinik und Pathologie der Pigmenttumoren der Iris Klin. Mbl. der Augenheilk. 1967; 150: 359 – 370
- ²³ Cornway RM, Chua W C-T, Qureshi C, Billson FA. Primary iris melanoma: diagnostic features and outcome of conservative surgical treatment; *Brit. J. Ophthalm.* 2001; 85: 848 – 854
- ²⁴ Mackensen G; Chirurgie der Iris und des Ziliarkörpers. In: Mackensen G, Neubauer H (Hrsg) *Augenärztliche Operationen Band 1*, Berlin: Springer 1988
- ²⁵ Müller HK. Die partielle Ausschneidung von Iris und Ciliarkörper, Ein Rückblick; *Doc. Ophthalm.* 1969; 26; 679
- ²⁶ Bechmann M, Thiel JT, Neubauer AS, et al. Central corneal thickness measurement with aretinal optical coherence tomography device versus standard ultrasonic pachymetry. *Cornea* 2001;20:50-54
- ²⁷ Tam ES, Rootman DS. Comparison of central corneal thickness measurements by specular microscopy, ultrasound pachymetry and ultrasound biomicroscopy. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1179-1184
- ²⁸ Wong AC-M, Wong C-C, Yuen NS-Y, Hui S-P. Correlational study of central corneal thickness measurements on Hong Kong Chinese using optical coherence tomography, Orbscan and ultrasound pachymetry. *Eye* 2002;16:715-721
- ²⁹ Finger PT. Radiation therapy for choroidal melanoma. *Surv Ophthalmol*. 1997;42:215-232

-
- ³⁰ Pavlin CJ, McWhae JA, McGowan HD, Foster S. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment tumors. *Ophthalmology*. 1992;99:1220-1228
- ³¹ Coleman DJ, Silverman R, Rondeau MJ, et al. Correlations of acoustic tissue typing of malignant melanoma and histopathologic features as a predictor of death. *J Ophthalmol*. 1990;110:380-388
- ³² Coleman DJ, Silverman RH, Rondeau MJ, et al. Ultrasonic tissue characterization of uveal melanoma and prediction of patient survival after enucleation and brachytherapy. *J Ophthalmol*. 1991;112:682-688
- ³³ 10Pavlin CJ, Harasiewicz K, Sherar MD, Foster FS. Clinical use of ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmology*. 1991;98:287-295
- ³⁴ Pavlin CJ, Foster FS. *Ultrasound Biomicroscopy of the Eye*. New York: Springer-NY Inc; 1995
- ³⁵ Maberly DA, Pavlin CJ, McGowan HD, et al. Ultrasound biomicroscopic imaging of the anterior aspect of peripheral choroidal melanomas. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:506-514
- ³⁶ Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;1178-1181
- ³⁷ Batioglu F, Gunalp I. Malignant Melanomas of the Iris. *J Ophthalmol* 1998, 42:281-285
- ³⁸ Rones B. ZL. The prognosis of primary Tumor of the Iris Treated by Iridectomy. *Arch Ophthalmol* 1958,60 :193-205
- ³⁹ Guthoff R. *Ultraschall in der ophthalmologischen Diagnostik*. Stuttgart: Enke. 1988; 7-13
- ⁴⁰ Pavlin CJ., Foster FS. *Ultrasound biomicroscopy of the eye*. New York : Springer.1995; 3-46
- ⁴¹ Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1,307-317
- ⁴² Probst LE, Woolfson J, Kritzinger M. Fórmulas predictivas para LASIK. In Boyd B.F. and col. *LASIK presente y futuro. Ablación a la medida con Frente de Onda*. Highlights of Ophthalmology Inc, Bogotá, Colombia. 2001;4:65-74
- ⁴³ Machat JJ. PRK complications and their management. In *Excimer Laser Refractive Surgery*. Machat JJ. Stack Inc., Thorofare, NJ, 1996.
- ⁴⁴ Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and metaanalysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000;44:367- 408
- ⁴⁵ Herman DC, Hogde DO, Bourne WM et. al. Increased corneal thickness in patients with ocular hypertension. *Ophthalmol* 2001, 119: 334-6
- ⁴⁶ Morad Y, Sharon E, Hefetz L et. al Corneal thickness and curvature in normal-tension glaucoma. *J Ophthalmol* 1998, 125:164-8

-
- 47 Wolfs RC, Klaver CC, et al. Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure. The Rotterdam Study. *Am J. Ophthalmol* 1997, 123 (6): 767-772
- 48 Emmy YM, Shaheeda M, et al. Agreement among 3 Methods to Measure Corneal Thickness : Ultrasound Pachymetrie, Orbscan II, and Visante Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 2007, 114: 1842-1847
- 49 Hanna YK, Donald LB, et al. Comparison of Central Corneal Thickness using Anterior Segment Optical Coherence Tomography vs Ultrasound Pachymetry. *American Journal of Ophthalmology*. 2008; 228-232
- 50 Wildner K, Müller M, u et al. Vergleichende Untersuchung zur Hornhautdickenmessung zwischen Visante Vorderabschnitt- OCT und Ultraschallpachymetrie. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2007; 224:832-836
- 51 Hanna Y. Kim, Donald L. Budenz, et al. Comparison of Central Corneal Thickness using Anterior Segment Optical Coherence Tomography vs Ultrasound Pachymetry. *American Journal of Ophthalmology*. 2008: 228-232
- 52 Zhao PS, Wong TY, Wong W-L, et al. Comparison of centralcorneal thickness measurements by Visante anterior segment optical coherence tomography with ultrasound pachymetry. *Ophthalmol*. 2007;143:1047–1049
- 53 Hanna YK, Donald L, Budenz, et al. Comparison of Central Corneal Thickness using Anterior Segment Optical Coherence Tomography vs Ultrasound Pachymetry. *American Journal of Ophthalmology*. 2008 :228-232
- 54 Zhao PS, Wong TY, Wong W-L, et al. Comparison of centralcorneal thickness measurements by Visante anterior segment optical coherence tomography with ultrasound pachymetry. *J Ophthalmol* 2007;143:1047–1049
- 55 Almeida Jr GC, Faria e Souza SJ. Effect of topical dorzolamide on rabbit central corneal thickness. *Braz J Med Biol* 2006; 39 (2): 277-281.
- 56 Nam SM, Lee KH , Kim EK et al. Comparison of corneal thickness after the instillation of topical anesthetics, proparacaine versus oxybuprocaine. *Cornea* 2006; 25 (1), 51-54
- 57 Nielsen CB, Nielsen PJ. Effect of alpha - and beta – receptor active drugs on corneal thickness. *Acta Ophthalmol* 1985; 63 (3) :351-354
- 58 Viestenz A, Martus P, Schotzer- Schrehard u et al. Impact of prostaglandin- F(2alpha)- analogues and carbonic anhydrase inhibitors on central corneal thickness- a cross – sectional study on 403 eyes. *Klin. Monatsbl Augenheilkunde* 2004, 221 (9) :753-756
- 59 Nam SM, Lee KH , Kim EK et al. Comparison of corneal thickness after the instillation of topical anesthetics, proparacaine versus oxybuprocaine. *Cornea* 2006, 25 : 51-54

-
- ⁶⁰ Nam SM, Lee KH , Kim EK et al. Comparison of corneal thickness after the instillation of topical anesthetics, proparacaine versus oxybuprocaine. *Cornea*. 2006, 25 (1), 51-54
- ⁶¹ Hamano T, Mitsunaga S, Kotani S u et al. Tear volume in relation to contact lens wear and age. *CLAO Journal*. 1990; 16: 57-61.
- ⁶² Wang J, Fonn D, Trefford LS, Lydnnon J. Pre-corneal and pre- and post-lens tear film thickness measured with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:2524-2528.
- ⁶³ Hamano T, Mitsunaga S, Kotani S u et al. Tear volume in relation to contact lens wear and age. *CLAO Journal*. 1990; 16: 57-61
- ⁶⁴ Tanuj Dada, MD, Ramanjit Sihota, MD u et .al. Comparison of anterior segment opticalcoherence tomography and ultrasound biomicroscopy for assessment of the anterior segment. 2007;33: 837-840
- ⁶⁵ Shamma HF, Blodi FC. Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. *Ophthalmol*. 1977;95:63-69
- ⁶⁶ Pavlin CJ, McWhae JA, McGowan HD, Foster S. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment tumors. *Ophthalmology*. 1992;99:1220-1228.
- ⁶⁷ Shamma HF, Blodi FC. Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. *Ophthalmol*. 1977;95:63-69
- ⁶⁸ Maberly DA, Pavlin CJ, McGowan HD, et al. Ultrasound biomicroscopic imaging of the anterior aspect of peripheral choroidal melanomas. *J Ophthalmol*. 1997;123:506-514.
- ⁶⁹ Zhao P, Tien YW, u et al. Comparison of Central Corneal Thickness Measurements by Visante Anterior Segments Optical Coherence Tomography With Ultrasound Pachymetry. *J. Ophthalmol* 2007; 143 :1047-1049