

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. S. Grisanti
in Zusammenarbeit mit der Klinik für Augenheilkunde
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. G. Geerling

Fluorophotometrische Bestimmung der Tränenfilm-Clearance und Quantifizierung der Hornhautepithelbarriere mittels konfokaler Mikroskopie

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
— Aus der Sektion Medizin —

vorgelegt von
Ute Grelck
aus Düsseldorf

Lübeck 2015

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gerd Geerling

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dirk Hartwig

Tag der mündlichen Prüfung: 18.11.2015

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Diagnostik von Tränenfilm und Augenoberfläche	4
1.3	Fragestellung	6
2	Material und Methoden	7
2.1	Ethikkommission	7
2.2	Normalprobanden	7
2.3	Kontaktlinsenträger	7
2.4	Patienten mit Sicca-Syndrom	8
2.5	Patienten mit Z.n. Keratoplastik	8
2.6	Vorarbeiten zum Versuchsaufbau	9
2.7	Fluoreszein	9
2.8	Applikation	9
2.9	Menge und Konzentration	10
2.10	Geräteeinstellungen	10
2.11	Versuchsaufbau	13
2.12	Anamnese	13
2.13	Anamnesefragebogen	14
2.14	Datenerhebung	14
2.15	Zeitlicher und technischer Ablauf	15
2.16	Bildverarbeitung	16
2.17	Statistische Auswertung	17
3	Ergebnisse	19
3.1	Voruntersuchungen	19
3.2	Anamnesefragebogen	19
3.3	Normalprobanden	19
3.4	Kontaktlinsenträger	21
3.5	Patienten mit Sicca-Syndrom	25
3.6	Patienten mit Z.n. Keratoplastik	28
3.7	Vergleich aller Gruppen	30
3.8	Tränenfilm-Clearance	31

3.9	Hornhautepithelbarriere	33
4	Diskussion	35
4.1	Aktuelle Entwicklungen in der Therapie	35
4.2	Aktuelle Entwicklungen in der Diagnostik	36
4.3	Änderungen im Studiendesign	38
4.4	Änderungen am Geräteaufbau	41
5	Zusammenfassung	43
	Literaturverzeichnis	45
	Anhang	48
A	Dokumente	49
A.1	Stellungnahme der Ethikkommission	50
A.2	Ethik Patienteninformation	51
A.3	Ethik Einverständniserklärung	54
A.4	Protokollbogen	55
A.5	Anamnesebogen	56
A.6	Schweregrad-Einteilungsskala	58
A.7	Fluoreszein-Produktinformation	59
A.8	Sicherheitsberechnung Laser	60
A.9	Geräteinformationen HRA	66
B	Rohdaten	71
B.1	Normalprobanden	72
B.2	Kontaktlinsenträger	74
B.3	Sicca-Patienten ohne Spülung	76
B.4	Keratoplastik	78
B.5	Sicca-Patienten mit Spülung	80
	Eigene Publikationen	81
	Wissenschaftliche Vorträge	83
	Danksagung	85
	Lebenslauf	87

Tabellenverzeichnis

2.1	Control-Panel-Einstellung	12
3.1	Anamnesedaten Normalprobanden	20
3.2	Anamnesedaten Kontaktlinsenträger	22
3.3	Anamnesedaten Sicca-Patienten	25
3.4	Anamnesedaten Patienten mit Z.n. Keratoplastik	28
B.1	Anamneserohdaten aller Normalprobanden	72
B.2	Rohdaten Normalprobanden	73
B.3	Anamneserohdaten Kontaktlinsenträger	74
B.4	Rohdaten Kontaktlinse	75
B.5	Anamneserohdaten Sicca-Patienten	76
B.6	Rohdaten Sicca ohne Spülung	77
B.7	Anamneserohdaten Patienten mit Z.n. Keratoplastik	78
B.8	Rohdaten Patienten mit Z.n. Keratoplastik	79
B.9	Rohdaten Sicca Spülung linke Augen	80
B.10	Rohdaten Sicca Spülung rechte Augen	81
B.11	Rohdaten Sicca Spülung beide Augen	81

Abbildungsverzeichnis

2.1	Heidelberg Retina Angiograph	11
2.2	Vorsatzlinse	11
2.3	Control-Panel	12
3.1	Ergebnisse Normalprobanden	20
3.2	Mittelwertkurve Normalprobanden	21
3.3	Ergebnisse Kontaktlinsenträger	22
3.4	Mittelwertkurve Kontaktlinsenträger	23
3.5	Mittelwertkurve Kontaktlinsen formstabil vs. weich	24
3.6	Verteilung Keratitis superficialis punctata vs. Schirmer I	25
3.7	Ergebnisse Sicca-Patienten	26
3.8	Mittelwertkurve Sicca-Patienten	27
3.9	Ergebnisse von Sicca-Patienten nach zweiwöchiger Therapie	28
3.10	Ergebnisse der Patienten mit Z.n. Keratoplastik	29
3.11	Mittelwertkurven bei Z.n. Keratoplastik im Verlauf	30
3.12	Ergebnisse aller Gruppen im Vergleich	31
3.13	Clearance Sicca-Patienten vs. Normalprobanden	32
3.14	Penetration Sicca-Patienten vs. Normalprobanden	33

Kapitel 1

Einleitung und Fragestellung

1.1 Einleitung

In den letzten Jahren nehmen Funktionsstörungen des Tränenfilms einen immer größeren Raum in der ophthalmologischen Diskussion ein. Das sogenannte „Trockene Auge“ ist in vielen Fällen Ursache roter Augen, wobei die Ätiologie weiterhin nicht gänzlich geklärt ist. Als sicher gilt, daß eine Reihe externer und interner Faktoren die Pathogenese des „trockenen Auges“ beeinflussen. Sicca-Symptome stellen eines der häufigsten Beschwerdebilder der augenärztlichen Praxis dar. Die rapide Zunahme kann auf die gesteigerte Lebenserwartung und auf hormonelle Veränderungen zurückgeführt werden. Auch die tägliche Umgebung mit klimatisierter Luft, Genußmittel wie Nikotin und Medikamente wie z.B. Betablocker, Psychopharmaka oder orale Kontrazeptiva verändern den Tränenfilm. Ein direkter Reiz durch das Tragen von Kontaktlinsen, aber auch industriell verunreinigte Luft und chemische Stoffe wie Ozon sind als ursächlich anzusehen [22, 24].

Des weiteren ist eine starke Lebensstiländerung in den letzten Jahren zu verzeichnen. Im privaten und beruflichen Umfeld nimmt die Arbeit am Bildschirm enorm zu. Bei hierdurch vermindertem Lidschlag kommt es zu der gleichen Symptomatik. Somit treten die Beschwerden auch bei zunehmend jüngeren Patienten auf und führen im Sinne einer chronischen Erkrankung zu lebenslangen und teilweise aufwendigen individuellen Therapiemaßnahmen. Hinzu kommt ein großer Teil von Patienten, die an Blepharitis leiden. Dieser entzündlichen Reaktion der Lidkanten folgt eine Reduktion der lipidhaltigen Anteile des Tränenfilms. Die subklinisch bestehende Entzündung der Lidkanten führt zu vermehrter Produktion von Entzündungsmediatoren, die eine Rötung und Reizung der Augen sowie die Qualitätsminderung der Tränen noch verstärken. Diese Qualitätsminderung führt bereits bei jüngeren Patienten mit dem Wunsch nach einem Refraktionsausgleich durch Kontaktlinsen häufig zu einer starken Unverträglichkeitsreaktion [32].

Eine Vielzahl von systemischen Erkrankungen beeinflusst die gleichmäßige Benetzung des Auges. So führen unter anderem Erkrankungen wie Sarkoidose, Leukämie, Sjögren-Syndrom, Mumps und das Trachom zu einer Herabsetzung der Tränenfilmproduktion. Die Zusammensetzung des Tränenfilms wird z.B. bei Vitamin A-Mangel, Stevens-Johnson-Syndrom oder auch bei Verätzungen und Zustand nach Bestrahlung im Gesichtsbereich gestört. Hierbei ist

vor allem der mucinhaltige Anteil vermindert, was zu einem frühzeitigen Aufriß des Tränenfilms führt. Desweiteren wird auch der Östrogenmangel in den Wechseljahren der Frau als Ursache diskutiert [16]. Aufgrund neuer Studien ändert sich die Bewertung des Hormonhaushaltes deutlich. Man kommt zu der Ansicht, daß Östrogene bei Substitution in den Wechseljahren eher eine Sicca-Symptomatik induzieren als verringern. Hingegen scheinen Androgene protektiv zu wirken [45]. Insgesamt sind in den europäischen Industrieländern Frauen häufiger von einer Sicca-Symptomatik betroffen als Männer, wobei die Erkrankungshäufigkeit mit zunehmendem Alter zunimmt. Eine Häufung ist bei Frauen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren zu verzeichnen. Die Beschwerden verstärken sich im Winter durch die Heizperiode, im Sommer bei Aufenthalt in klimatisierten Räumen wie z.B. dem Auto. Bei einigen Patienten verläuft die Erkrankung völlig asymptomatisch oder recht blande, so daß der Augenarzt nicht von selbst aufgesucht wird. Schätzungen lassen vermuten, daß der Anteil der betroffenen Menschen in Deutschland in der Altersstufe über 50 Jahren bei über 60% liegt. Auch das enorme Angebot an freiverkäuflichen Tränenersatzmitteln zeigt einen florierenden Markt, so daß das „Trockene Auge“ in Deutschland als große Herausforderung der augenärztlichen Tätigkeit auch im Sinne einer Volkskrankheit gesehen werden kann [10].

Patienten mit trockenem Auge leiden unter vielfältigen und unspezifischen Beschwerden, die im Vergleich zu den relativ geringen objektiven Befunden zu einem erheblichen Leidensdruck führen. Über 90% der Patienten klagen über häufiges Brennen und Fremdkörpergefühl im Augenbereich. Kratzen, Reiben, Stechen, Jucken, Schmerzen, Rötung, Druckgefühl und Lichtscheu sind weitere Symptome, über die Sicca-Patienten berichten [12, 29, 34, 46, 47].

Bei der Konjunktivitis sicca handelt es sich um eine chronische, degenerative Erkrankung der Bindehaut- und Hornhautoberfläche. Ursache des trockenen Auges kann sowohl eine quantitative Tränenfilminsuffizienz als auch eine qualitative Tränenfilmstörung sein. Durch zunehmende Erkenntnisse auf diesem Gebiet wissen wir, daß der Tränenfilm aus drei Schichten besteht [5, 27]. Der äußere Anteil wird von einer öligen Schicht gebildet, die von den Liddrüsen produziert wird. Hierdurch kann die Verdunstung an der Oberfläche möglichst gering gehalten werden. Der mittlere Bereich ist der quantitativ größte Anteil der Träne. Es handelt sich um eine wäßrige Schicht, die den eigentlichen Tränenfilm darstellt und von der Tränendrüse bereitgestellt wird. In dieser sind viele organische und anorganische Substanzen gelöst, die der Versorgung der äußeren Anteile der Hornhaut mit Nährstoffen dienen. Die innere Schicht ist ein schmaler muzinbasierter Film, der durch Verringerung der Oberflächenspannung den guten Kontakt zur hydrophoben Augenoberfläche herstellt. Er führt zu deren Glättung und somit zur Verbesserung der optischen Eigenschaften des Auges. Die weiter innen liegenden Schichten der Hornhaut werden durch das Kammerwasser per Diffusion mit Nährstoffen und vor allem Sauerstoff versorgt. Der Tränenfilm ist eine komplexe biochemische Mischung aus Muzinen, Immunglobulinen, antibakteriellen Proteinen (Lysozym und Lactoferrin) und Wachstumsfaktoren, wie z.B. transforming growth factor alpha, epidermale- und Hepatocyten-Wachstumsfaktoren [43].

Der Tränenfilm ist ein essentieller Teil des optischen Apparates und somit ein wichtiger Teil der Sehfunktion. Pro Tag werden 1,5-2 ml Tränenflüssigkeit gebildet. Der Tränenfilm wird alle 5-10 Sekunden durch Lidschlag auf der gesamten Augenoberfläche verteilt. Außerdem zeigt die Tränenproduktion eine circadiane Rhythmik. Am Morgen ist der Austausch des Tränenfilms signifikant höher als später am Tag [54]. Er sorgt durch die gleichmäßige Benetzung der

Oberfläche für eine unverzerrte Weiterleitung der Lichtstrahlen in das Auge. Er schützt die Augenoberfläche vor dem Austrocknen und somit vor einer Erosio oder einem Ulkus mit nachfolgender Erblindung oder sogar Verlust des Auges. Als Teil der äußersten Abwehrlinie des Immunsystems schützt der Tränenfilm durch die Ausspülung von Fremdkörpern und in ihm enthaltene Abwehrstoffe das Auge und den Körper vor Infektionen.

Außerdem entfernt er abgestoßene Epithelzellen von der Augenoberfläche und unterstützt so erneut die optischen Fähigkeiten und die Regeneration des Auges. Er dient als Gleitfilm, der die problemlose Bewegung der Lider auf der Kornea ermöglicht, so daß eine mechanische Irritation der Augenoberfläche minimiert wird [44].

Auch die Hornhaut ist vielschichtig aufgebaut. Von außen nach innen folgen ein mehrschichtiges, nicht verhornendes Plattenepithel, dessen Basalzellen einer verdickten Membran aus kollagenem Bindegewebe (Bowman-Membran, Lamina limitans anterior) fest aufsitzen, das Stroma mit streng regelmäßiger Schichtung der Kollagenfibrillen (Hornhautlamellen) und das einschichtige Hornhautendothel, welches durch die elastischen Fasern der Descemet-Membran (Lamina limitans posterior) von den stromalen Schichten getrennt wird. Die interzellulären Räume zwischen den Endothelzellen werden durch Zonulae occludentes abgedichtet.

Das Hornhautepithel ist eine feste Barriere gegen Fremdstoffe und Bakterien. Das Stroma ist transparent, da die aufbauenden Kollagenfibrillen exakt parallel angeordnet sind, Blutgefäße fehlen und mit einem Wassergehalt von 78% das Gewebe relativ dehydriert ist. Im Endothel finden aktive Pump- und Abdichtungsmechanismen statt, die über Ionenaustausch bewerkstelligt werden und einen aktiven Wassertransport aus dem Stroma bewirken. Dies sichert die Transparenz der Hornhaut [25].

Die Therapie des trockenen Auges beschränkt sich zur Zeit auf die symptomatische Behandlung mit Tränenersatzmitteln, die in Form von Tropfen, Gelen oder Salben auf die Oberfläche aufgebracht werden. Die Wirkung von solchen Tränenersatzmitteln auf die Augenoberfläche differiert je nach Verwendung von konservierten und unkonservierten Substanzen [20]. In einigen Fällen kann eine Nahrungsergänzung mittels Omega-3-Fettsäuren die Symptomatik verbessern, allerdings ohne die objektiven Meßwerte signifikant zu verändern [35]. Bei schweren Formen der Trockenheit ist eine off-label Anwendung von Ciclosporin Augentropfen probat. Desweiteren gibt es Versuche, mit patientenspezifisch hergestellten Eigenblut-Augentropfen (Serumtropfen) die Nährstoffversorgung der Augen oberflächlich zu verbessern [31, 48, 52]. Trotz vielversprechender Ergebnisse ist diese Methode noch nicht sehr verbreitet. Dies liegt auch an den schwierigen Bedingungen und strengen gesetzlichen Vorgaben bei der Herstellung, so daß diese Option den großen Universitätskliniken vorbehalten ist. Um dieses Problem zu umgehen, wird an einem Medium geforscht, das sowohl die Befeuchtung als auch die Ernährung des Gewebes zu verbessern vermag [53].

Zur Optimierung der Tränenfilmzusammensetzung bei bestehender Blepharitis ist eine Lidkantenpflege im Sinne einer mechanischen Reinigung der Drüsenausführungsgänge sowie die Massage der Lider probat. Dies führt zu einer Erhöhung der natürlichen Sekretion der Lipide, die zur Verhinderung der Verdunstung benötigt werden. Da die Blepharitis bei etwa der Hälfte der Bevölkerung zu finden ist, bietet sich hiermit ein guter Therapieansatz [2, 17, 56]. Durch das unangenehme und aufwendige Procedere ist die notwendige Compliance bei vielen Patienten allerdings nicht gegeben. Zur Optimierung der Durchführung sind mittlerweile Spezialbrillen erhältlich, die diese Lidkantenpflege mithilfe von warmem Wasserdampf au-

tomatisch durchführen sollen. Erste Studien zum Vergleich der Effektivität der Anwendung zeigen einen zeitlich begrenzten Erfolg [26].

Als mechanische Variante bietet sich der punctum plug an, ein kleiner Stopfen, der in die Tränenpünktchen eingebracht wird und somit vorübergehend die ableitenden Tränenwege verschließt. Dies hat zur Folge, daß die produzierten Tränen nicht mehr von der Augenoberfläche abdrainiert werden. Diese Methode zeigt nur Erfolg bei Patienten mit einer quantitativen Tränenfilminsuffizienz, bei allen anderen Patienten führt es zu keiner Verbesserung oder sogar zur subjektiven Verschlechterung der Situation des Patienten. Die Patienten klagen über neu auftretendes Tränenträufeln, welches als sehr störend und sozial benachteiligend empfunden wird. Außerdem verbleiben die Entzündungsmediatoren länger auf der Augenoberfläche und können durch die intensivere Reizung zur Verschlechterung der Symptome beitragen. Bei Befund- und Beschwerdeverbesserung durch punctum plugs kann der dauerhafte Verschluß der Tränenpünktchen durch Kauterisation erwogen werden.

1.2 Diagnostik von Tränenfilm und Augenoberfläche: Verbreitete Methoden

Auch die diagnostischen Möglichkeiten sind bislang z.B. in Form des klassischen Schirmer-Tests oder mit der Bestimmung der Tränenfilm-Auflöszeit sehr fehleranfällig, oft schlecht reproduzierbar und sehr schlecht quantifizierbar. Der einfache Schirmertest wird von vielen Patienten als sehr unangenehm empfunden und von Sicca-Patienten oftmals auch verweigert, so daß eine wiederholende Erhebung nicht möglich ist. Somit ist eine kontaktlose Untersuchung anzustreben, um durch die angenehmere Untersuchungsbedingung und schnelle Durchführung eine lückenlose Datenerhebung zu ermöglichen[13, 19].

Der Schirmer-Test I ist ein Nativtest, bei dem spezielle Papierstreifen in das äußere Drittel des Unterlides eingehängt werden und dort 5 Minuten verbleiben. Bei Gesunden sollten nach dieser Zeit wenigstens 10 mm befeuchtet sein. Es gibt eine zweite Variante dieses Testes, den Jones-Test (Basalsekretionstest, Schirmer-Test II), bei dem vor der Durchführung die Augenoberfläche anästhesiert wird. Durch die Lokalanästhesie wird die mechanische Reizung durch die Papierstreifen und damit ein reflektorisch erhöhter Tränenfluß verhindert. Der Teststreifen sollte nach 5 Minuten mindestens auf 10 mm Länge befeuchtet sein. Sollte dies bei extrem trockenen Augen nicht der Fall sein, kann der Schirmer-Test III (Reflexsekretion) durchgeführt werden. Bei diesem wird durch Reizung der Nasenschleimhaut mit Wattestäbchen eine Stimulation des Tränenflusses erreicht. In dieser Variante ist eine Befeuchtung des Teststreifens auf mindestens 10 mm nach 2 Minuten bei Gesunden zu erwarten [7, 36, 40].

Desweiteren gibt es die Erhebung der Tränenfilmauflöszeit (break-up-time, BUT), welche nach Anfärbung des Tränenfilms mit Fluoreszein unter dem Blaulicht der Spaltlampe beurteilt wird. Der Tränenfilm sollte bei Gesunden mindestens 10 Sekunden intakt sein, die Auflöszeit ist bei Sicca-Patienten häufig deutlich erniedrigt und erreicht Werte von unter 5 Sekunden.

Als deutliches klinisches Zeichen und somit Blickdiagnose einer Keratokonjunktivitis sicca werden lidkantenparallele konjunktivale Falten (LIPCOFs) angesehen. Sie sind Folge erhöhter Reibungskräfte zwischen den Augenlidern und der Bindehaut[39]. Desweiteren ist die weit verbreitete Lidkantenentzündung ursächlich für die Reduktion der Tränenfilmqualität, da die

Lidddrüsen den lipidhaltigen Anteil nicht ausreichend sezernieren können. Deutliche klinische Zeichen sind Ablagerungen von Zellmaterial und öligen Sekreten an den Wimpernansätzen (Collarette) sowie der Verschuß der Meibomdrüsen-Ausführungsgänge durch ölige Sekrete (Capping), eine Rötung der Lidkante und stark versteifte Lidddrüsen-Sekrete, die bei Massage der Lidddrüsen zahnpastaaartig hervortreten.

Eine indirekte Methode zur Einstufung der kornealen Oberflächenstörung stellt die Bestimmung der Keratitis superficialis punctata (KSP) dar. Hierbei wird die Kornea mit Fluoreszein angefärbt und an der Spaltlampe beurteilt. Schädigungen der Hornhautoberfläche im Sinne von abgestorbenen Epithelzellen werden verstärkt angefärbt und zeigen bei vermindertem Tränenfilm punktartige, teils sogar flächige Störungen des kornealen Epithels. Die Beurteilung erfolgt nach Einteilung in Areale und Schweregrad durch den Untersucher. Die KSP-Bestimmung stellt eine weitere nützliche klinische Methode zur Schweregradeinteilung dar, wobei die zunehmende Oberflächenstörung durch Abnahme der tight junctions mit der Permeabilität der Hornhaut für Fluoreszein korreliert [42].

Weitere Farbstoffe, die zur Verfügung stehen, sind der Vitalfarbstoff Bengalrosa sowie Lissamingrün, welche Muzindefekte markieren. Die Anfärbung mit Bengalrosa zeigt eine Störung der Muzin-Glycocalyx auf Bindehaut- und Hornhautzellen [40]. Als neueste Methode zur Beurteilung der Tränenfilmqualität hat die Messung der Tränenosmolarität Marktreife erreicht. Hierbei wird mittels kleinem Meßsensor 0,2 μ l Tränenflüssigkeit ausgewertet. Die Hyperosmolarität der Tränen auf der Augenoberfläche wird durch verstärkte Verdunstung verursacht und triggert die Sicca-typische Entzündungsreaktion [41, 51].

Mit Hilfe der Fluorophotometrie läßt sich der Schädigungsgrad der Hornhautoberfläche exakter messen [14]. Nach bisheriger wissenschaftlicher Meinung können nur in eine geschädigte Hornhautoberfläche wasserlösliche Substanzen wie Fluoreszein eindringen. Der normale Aufbau der Kornea verhindert durch tight junctions ein Eindringen von hydrophilen Substanzen. Diese Dichtigkeit des Hornhautepithels gegenüber wäßrigen Substanzen gilt als außerordentlich empfindliches Kriterium für die anatomische und physiologische Integrität der Hornhautoberfläche und läßt sich mit Hilfe der Fluorophotometrie quantifizieren. Bislang vorliegende Geräte sind jedoch teuer und allein für den Zweck der Fluorometrie entwickelt worden, so daß sie auch nach über 20-jähriger Verfügbarkeit bislang nur wenig verbreitet und hauptsächlich in Universitätsinstitutionen vorhanden sind. Die Nutzung der Fluorophotometrie in der Augenheilkunde findet sich bislang vor allem bei der Diagnostik von retinalen Prozessen, wobei der Farbstoff intravenös verabreicht wird. Hierfür steht eine Reihe von Geräten zur Verfügung. Zur Untersuchung der Hornhaut und des Tränenfilms sind diese Instrumente allerdings bislang nicht geeignet. In den USA ist ein Gerät erhältlich, das allein zur Fluorophotometrie des Auges entwickelt wurde, der Fluotron Master der Firma OcuMetrics, Mountain View, USA [18]. Dieser wurde in der Vergangenheit für die korneale Diagnostik angepaßt und wird in den USA für eine Reihe von Studien verwendet. Da der Fluotron Master auf dem europäischen Markt nicht verbreitet ist, wird in dieser Studie ein hier gebräuchlicheres Gerät verwendet. Bei dem Heidelberg Retina Angiographen (HRA) handelt es sich ebenfalls um ein Gerät, welches ursprünglich für den retinalen Gebrauch der Fluorophotometrie entwickelt wurde. Somit mußte es für die Untersuchung der Hornhaut und Augenoberfläche angepaßt werden, um den Fokus von dem hinteren auf den vorderen Augenabschnitt zu verlagern. Es handelt sich um eine Pilotstudie, da die Anwendung des Heidelberg Retina Angiographen in Verbindung mit

einer Vorsatzlinse bisher nicht erprobt wurde und zu klären ist, ob die Fragestellung mit diesem Gerät beantwortet werden kann.

1.3 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Situation der nicht zufriedenstellenden Diagnostik des „Trockenen Auges“ durch eine einfache, exakte und kostengünstige Methode zu verbessern. Die Konsequenz wäre ein objektiver therapeutischer Ansatz sowie eine einfache und objektive Erfolgskontrolle im Behandlungsverlauf.

Im Sinne einer Machbarkeits-Studie soll in dieser Arbeit geklärt werden, ob die Untersuchung des Tränenfilms mithilfe des für die Fragestellung modifizierten Heidelberg Retina Angiographen durchführbar ist.

Die zentrale Fragestellung ist folgende: Ist die konfokale Mikroskopie mittels des für die Fluoreszenzangiographie der Netzhaut entwickelten Heidelberg Retina Angiographen ausreichend sensitiv und reproduzierbar, um sowohl die Tränenfilm-Auswaschzeit (tear clearance) als auch Veränderungen der Hornhautepithelbarriere objektiv fluorophotometrisch zu quantifizieren?

- Welche technischen Veränderungen sind an dem vorhandenen Gerät notwendig, um eine Beurteilung der Hornhaut und des Tränenfilms zu ermöglichen?
- Erhält man reproduzierbare Meßwerte, so daß Normwerte festgelegt werden können, die zum interindividuellen Vergleich herangezogen werden können?
- Welche Konzentration des Fluoreszeins ist optimal für die Datenerhebung?
- Ist die Methode sensitiv genug, um Unterschiede zwischen Patienten mit verschiedenen Augenoberflächen-Erkrankungen zu erkennen?
- Ist eine individuelle Erfolgskontrolle im Therapieverlauf möglich?

Es handelt sich um eine Funktionserweiterung des bereits weithin verbreiteten konfokalen Heidelberg Retina Angiographen (HRA), um das Untersuchungsfeld der Hornhaut und des Tränenfilms. Die bisherigen Anwendungsfelder des HRA bleiben unberührt; sie werden durch die Untersuchung und Beurteilung des vorderen Augenabschnittes erweitert.

Kapitel 2

Material und Methoden

2.1 Ethikkommission

Der gesamte Aufbau und die Durchführung dieser Arbeit wurden von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck, Germany, begutachtet und positiv bewertet. Die genaue Fragestellung und Stellungnahme durch die Ethikkommission sind im Anhang A.1 zu finden.

2.2 Normalprobanden

Die Gruppe bestand aus elf Probanden, die im Mittel 26 ± 5 Jahre alt waren, davon waren acht männlich und drei weiblich. Alle Normalprobanden waren unter augenärztlichen Gesichtspunkten gesund. Es durfte keinerlei Medikation oder andere Manipulation der Augen, wie z.B. durch Kontaktlinsen, vorliegen. Weitere absolute Ausschlußkriterien waren Operationen oder Traumata in der Vorgeschichte sowie akute Erkrankungen, wie z.B. Allergien, wenn dabei die Augen mitbetroffen waren. Bei dieser Probandengruppe durfte weder die Tränenproduktion eingeschränkt sein, noch durften spaltlampenmikroskopisch sichtbare Hornhautschäden vorliegen.

Einzelne Test-Ergebnisse, die alleine betrachtet im Bereich der Ausschlußkriterien gelegen hätten, führten nicht zum Ausschluß aus der Studie, solange die Werte der anderen Tests unauffällig blieben. Somit führte bei einem Probanden das niedrige Testergebnis von 3 mm im Schirmer-II-Test nicht zum Ausschluß aus der Studie, da sowohl das Schirmer-I-Testergebnis als auch das Ergebnis der break-up-time, der Bindehauthyperämie und der Stippung der Hornhaut vollständig unauffällig waren.

2.3 Kontaktlinsenträger

Die Gruppe der Kontaktlinsenträger bestand aus sechs, ausschließlich weiblichen, Probanden, im Alter von 24 ± 4 Jahren. Sie unterlagen mit Ausnahme der Kontaktlinsenklausel den gleichen Ein- und Ausschlußkriterien wie die Normalprobanden. In der Kontaktlinsen-Gruppe war das regelmäßige tägliche Tragen von Kontaktlinsen Voraussetzung, wobei entweder formstabile oder weiche Linsen Verwendung fanden. Ein Wechseln zwischen dem Tragen von Kon-

taktlinsen und einer Brille war Ausschlußkriterium. Die Hälfte der Gruppe trug formstabile Kontaktlinsen, die andere Hälfte war Träger weicher Kontaktlinsen.

2.4 Patienten mit Sicca-Syndrom

Bei den Sicca-Patienten handelte es sich um ein pathologieentsprechend älteres Patienten-klientel. Die Gruppe bestand aus drei männlichen und sieben weiblichen Patienten im Alter von 63 ± 14 Jahren. Voraussetzung für die Teilnahme an diesem Teil der Studie war eine verminderte Tränenproduktion bzw. reduzierte Tränenqualität. Diese wurden mit den bekannten und bereits beschriebenen Tests diagnostiziert. Die Ursache war in vier Fällen ein systemisches Sjögren-Syndrom (primär und sekundär), in drei Fällen eine chronische Blepharitis, in einem Fall schwere Gesichtsverletzungen bei Zustand nach thermischem Trauma. Bei den verbleibenden zwei Patienten konnte keine andere Ursache festgestellt werden, so daß ein primäres Sicca-Syndrom diagnostiziert wurde. Die Patienten wurden anhand eines Sicca-Fragebogens (siehe Anhang A.5) gescreent und nur bei entsprechender Bestätigung durch die Anamnese-tests in die Studie aufgenommen. Bei Schirmer-I-Testung führten Werte von unter 10 mm zum Einschluß in die Studie, wenn parallel dazu die break-up-time unter 10 Sekunden betrug. Anderweitige Auffälligkeiten in den Voruntersuchungen führten zum Ausschluß aus der Studie.

2.5 Patienten mit Z.n. Keratoplastik

Bei den Patienten mit Zustand nach einer perforierenden Hornhauttransplantation wurden dieselben Auswahlkriterien angewandt wie für Patienten mit Sicca-Beschwerden. Die Quantität und Qualität des Tränenfilms war in dieser Gruppe nicht Gegenstand der Auswahlkriterien. Ebenso führte eine Oberflächenverletzung im Sinne einer Erosio nicht zum Ausschluß, da diese Verletzung früh-postoperativ als üblich gelten muß und die Verlaufsmessungen über die folgenden Monate in für die Situation typischer Weise beeinflußt. Die Gruppe bestand aus neun Patienten, fünf waren männlich und vier weiblich. Das mittlere Alter betrug 66 ± 18 Jahre und lag damit ungefähr in dem gleichen Altersbereich wie die Sicca-Patienten. Die Gründe für eine Hornhauttransplantation waren sehr unterschiedlich. Sie reichten von zentralen Hornhautnarben bei Z.n. Trachom ($n=1$), bei Z.n. Keratitis scrophulosa ($n=1$), bei angeborenen anatomischen Mißverhältnissen des Lidapparates ($n=1$) und bei Z.n. perforierender Hornhautverletzung ($n=2$) bis zu hohem Astigmatismus posttraumatisch ($n=1$) sowie Endotheldekompensation bei Fuchs'scher Endothelinsuffizienz ($n=3$). Vier Patienten dieser Gruppe konnten über einen Zeitraum von über drei Monaten wiederholt untersucht und somit im Verlauf der Rekonvaleszenz beurteilt werden. Diese waren zur Hälfte männlich und zur anderen Hälfte weiblich. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung verfügten alle Patienten nach spaltlampenmikroskopischer Beurteilung über ein intaktes Epithelium.

2.6 Vorarbeiten zum Versuchsaufbau

Im weiteren Verlauf folgten eigene Untersuchungen in Bezug auf die Größe eines Tropfens, das Auswaschverhalten des Farbstoffes im Auge und die verschiedenen Möglichkeiten der Applikation auf das Auge. Außerdem wurden die interindividuellen und intraindividuellen Schwankungen verschiedener Untersucher bei der Datenerhebung untersucht. Erst nach Vorliegen dieser Ergebnisse wurde der letztendlich verwendete Versuchsaufbau festgelegt. Es erfolgten zunächst keine baulichen Veränderungen am Angiographiegerät. Die Voruntersuchungen werden in dieser Arbeit nicht detailliert abgebildet, da bei geringer Anzahl der Versuche keine statistisch aussagekräftigen Ergebnisse vorliegen. Es werden im Rahmen der besseren Verständlichkeit allerdings einige Teilbereiche beschrieben.

Im Vorfeld der Studie fand eine statistische Beratung sowie nach Durchführung der Studie eine Überprüfung der statistischen Auswertung durch das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck, Deutschland, statt.

2.7 Fluoreszein

Die Verwendung von Fluoreszein als Farbstoff bietet sich durch seine Wasserlöslichkeit und standardmäßige Anwendung bei anderen Untersuchungen in der Augenheilkunde an. Fluoreszein ist ein kleines, nichttoxisches Molekül, das bei Auftreffen von kurzwelligem Licht selber Licht längerer Wellenlänge emittiert. Das Erregungsmaximum von Fluoreszein ist bei 490 nm zu finden und bedeutet, daß der Farbstoff bei dieser Wellenlänge im blauen Lichtbereich am meisten Energie absorbiert. Die Fluoreszeinmoleküle werden bei 490 nm auf ein höheres Energieniveau erregt. Dort werden dann längerwellige Lichtstrahlen bei etwa 530 nm emittiert, welches einem Wellenbereich im grünen Lichtspektrum entspricht [14].

Die allgemeine Lehrmeinung besagt, daß Fluoreszein nur in eine geschädigte Hornhaut eindringen kann, da die festen Zellverbindungen einer gesunden Hornhaut das Eindringen wasserlöslicher Stoffe, wie Fluoreszein, verhindern. Da der HRA einen Argon-Laser bei 488 nm Wellenlänge verwendet, ist er in der Lage, diesen Farbstoff zum Leuchten anzuregen. Fluoreszein ist in seinen Grundeigenschaften also ideal für diese Art der Untersuchung. Dieser Farbstoff findet schon seit Jahrzehnten routinemäßig Verwendung im klinischen Alltag, daher sind keine Nebenwirkungen zu erwarten, die die Studie stören oder den Patienten gefährden könnten. In dieser Studie wurde Fluoreszein-Lösung der Firma Chauvin Pharmaceuticals Ltd., Kingston-upon-Thames, Großbritannien, verwendet (siehe Anhang A.7). Um die optimale Konzentration des Farbstoffes zu bestimmen, wurden Veröffentlichungen der letzten 35 Jahre zu diesem Themenbereich verglichen. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf Konzentration, Menge und Art der Darreichung gelegt [6, 33, 55].

2.8 Applikation

Es wurden in der aktuellen Literatur zwei verschiedene Möglichkeiten beschrieben, den Farbstoff auf die Kornea einwirken zu lassen; zum einen wurde ein Augenbad [11] verwendet, die andere Möglichkeit bestand in dem einfachen Eintropfen in den Bindehautsack [38].

Ein Augenbad gewährleistet ein intensiveres Einwirken auf die Kornea, allerdings wurden auch sämtliche Partien um die Augen herum stark angefärbt. Dies führte sowohl zu Verfälschung der Meßergebnisse durch permanent neu eingeschwemmten Farbstoff, als auch zu erheblichen Vorbehalten der Patienten gegenüber dieser Untersuchung. Das Augenbad ist sehr umständlich und unangenehm für den Patienten. Außerdem ist ein großer zeitlicher Aufwand von Seiten des Personals erforderlich, somit erfüllte es die Voraussetzung der Praktikabilität und Schonung des Patienten nicht ausreichend.

Die Darreichung per Tropfenapplikation in den Bindehautsack wurde erprobt. Die Ergebnisse bei gesunden Probanden zeigten eine kaum meßbaren Anfärbbarkeit nach Einwirkung des Farbstoffes. Im Vergleich dazu erhöhten sich die Meßwerte bei Patienten mit Augenoberflächenstörungen deutlich. Dieser Unterschied war durch eine starke Anfärbbarkeit der kornealen Strukturen bedingt, so daß auf eine ausreichende Wirkung geschlossen werden konnte. Im Sinne der Praktikabilität wurde im weiteren Versuchsaufbau die Tropfenapplikation weiterverfolgt und im weiteren Verlauf der Studie die Konzentration weiter reduziert, bis eine gute Standardisierung für alle zu untersuchenden Patientengruppen gegeben war.

2.9 Menge und Konzentration

Um die Menge des einzugebenden Fluoreszeins festzulegen, wurde in einer Versuchsreihe festgestellt, daß eine Menge von $40\mu\text{l}$ der Größe eines Tropfens entspricht.

Für den weiteren Verlauf der Studie wurde immer die Menge von $40\mu\text{l}$ mit einer Pipette in jedes Auge appliziert, um zur vereinfachten Durchführung in der Praxis die Gabe eines Tropfens empfehlen zu können. Desweiteren wurden die Konzentrationen 0,5 % und 2 % miteinander verglichen. Hierfür wurde den Normalprobanden und den Sicca-Patienten in jeweils das rechte Auge eine 2 %ige Lösung und in die linken Augen eine 0,5 %ige Lösung getropft. Bei den Normalprobanden war durch schnelle Auswaschung kein Unterschied festzustellen. Allerdings war die Farbstoffintensität der 2 %igen Lösung bei den Sicca-Patienten im Verlauf von einer Stunde noch immer nicht abgefallen, so daß nur Maximalwerte gemessen werden konnten. Es bestand also nach dem Zeitraum von über einer Stunde immer noch eine Übersättigung des Meßbereiches mit Farbstoff, die eine sinnvolle Auswertung unmöglich macht.

Die Werte der Sicca-Patienten Augen mit 0,5 %iger Lösung ließen eine gute Differenzierung im Zeitverlauf zu, somit wurde im endgültigen Versuchsaufbau die Konzentration von 0,5 % verwendet. Die 2% Fluoreszein-Lösung der Firma Chauvin Pharmaceuticals Ltd., Kingston-upon-Thames, Großbritannien, wurde mit handelsüblicher NaCl-Lösung auf eine 0,5%ige Lösung verdünnt. Endgültig wird also in dieser Arbeit $40\mu\text{l}$ einer 0,5 %igen Lösung des wasserlöslichen Fluoreszeins per Tropfen in den Bindehautsack appliziert [1, 8].

2.10 Geräteeinstellungen

Für die Untersuchung der Hornhaut wurde der Heidelberg Retina Angiograph (HRA) der Firma Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland (siehe Abbildung 2.1), verwendet, der mit einem Laser der Klasse 1 ausgestattet ist.

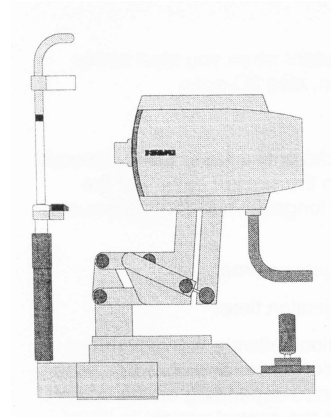


Abbildung 2.1: Heidelberg Retina Angiograph

Insgesamt kann der HRA vier verschiedene Wellenlängen produzieren, von denen für diese Studie nur zwei verwandt wurden. Zum einen fand der Diodenlaser mit einer Wellenlänge von 830 nm für die Infrarot-Photographie Anwendung, zum anderen ein Argonlaser, der bei 488 nm Wellenlänge arbeitet und den Farbstoff Fluoreszein anregen kann.

Um die Laserstrahlen von der Netzhaut auf die Hornhaut zu verlagern, wurde das Gerät mit einer Vorsatzlinse der Firma Melles Griot GmbH, Bensheim, Deutschland, ausgerüstet, die in Abbildung 2.2 zu sehen ist [50].

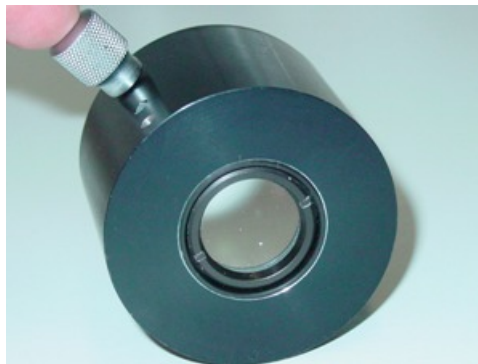


Abbildung 2.2: Vorsatzlinse

Diese achromatische Linse hat eine Brennweite von 40 mm. Außerdem ist die Linse breitbandbeschichtet. Sie hat bei einer Wellenlänge von 633 nm keine meßbaren Verluste (0 %), bei grünem Licht (543 nm) gibt es einen geringen Verlust von etwa 2 %. Das bedeutet, daß die Linse in dem relevanten Bereich der Messungen am HRA kaum Intensitätsverluste aufweist.

Die Belastungen für das Gewebe waren laut lasertechnischer Sicherheitsberechnung des Instituts für Biomedizinische Optik der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland, niedriger als unter Verwendung des Gerätes ohne die Vorsatzlinse. Die Berechnung ist im Detail im Anhang A.8 nachzulesen. Somit war die Gefährdung aller Struk-

turen des Auges geringer als durch das Hauptgerät allein, welches schon seit Jahren medizintechnisch zugelassen ist und sich weit verbreitet im klinischen Gebrauch befindet.

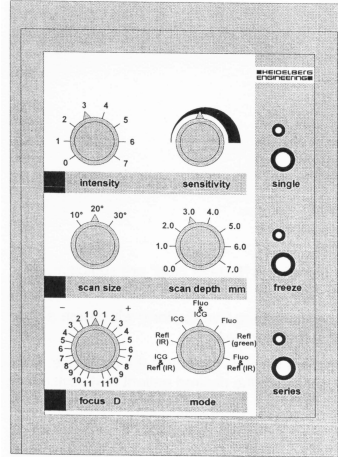


Abbildung 2.3: Control-Panel

Die Kontrolltafel (siehe Abbildung 2.3) des HRA bietet verschiedene Einstellmöglichkeiten. Für die Studie wurden die Einstellungen gemäß Tabelle 2.1 verwendet.

Intensität:	7 (Maximum, wie für das Gerät lt. Betriebsanleitung empfohlen)
Sensitivität:	Wurde nach Spannung eingestellt, abzulesen auf dem digitalen Multimeter.
Scanbereich:	10x10° (zentraler Hornhautbereich) Es ist immer ein Feld von Lidkante zu Lidkante beurteilbar.
Scantiefe:	0mm (Augenoberflächen-Scan), 1mm bzw. 2mm bei den Tiefenscan-Serien
Focus D:	0
Art des Lasers:	Infrarotreflektionsaufnahmen (Refl(IR)) (Orientierungsbilder) Fluoreszeinreflektionsaufnahmen (Fluo) (Auswertung)

Tabelle 2.1: Control-Panel-Einstellung

Der “single“-Knopf löst die Aufnahme aus, mit “freeze“ kann der Laser abgeschaltet werden. Die automatische Sicherheitsunterbrechung des Lasers, die vor zu langem und somit potentiell gefährlichem Einwirken der Strahlen auf das Auge schützt, wurde in der gesamten Studie nicht ausgelöst.

Bei den gewonnenen Bildern wurde der mittlere Helligkeitswert über einem vorgegebenen Meßbereich ausgewertet, wobei dieser Wert im Bereich zwischen 0 und 255 liegen kann. Es handelt sich um einen Wert, der keine Maßeinheit besitzt und von dem Angiographiegerät (HRA) in Zusammenhang mit dem Auswertungsprogramm (imageJ) vorgegeben wird.

2.11 Versuchsaufbau

Um das Auswaschverhalten von Fluoreszein von der Augenoberfläche zu eruieren, wurde mit einer Dokumentation über einen Zeitraum von vier Stunden begonnen. Zu Beginn wurden Messungen im Abstand von fünf Minuten über einen Zeitraum von einer Stunde durchgeführt, danach wurde für weitere drei Stunden in Intervallen von 30 Minuten gemessen, um die Stärke des Fluoreszeinabfalls abschätzen zu können. Da das Fluoreszein bei Gesunden nach 30 Minuten nicht mehr nachweisbar war, wurde bei allen Probanden nach Ermittlung des 60-Minuten-Wertes von weiteren Untersuchungen Abstand genommen.

Wie sich zeigte, war die Auswaschgeschwindigkeit bei Erkrankten erwartungsgemäß deutlich geringer als bei den zuvor untersuchten Normalprobanden, so daß für die Studiendatenerhebung die Häufigkeit der Messungen auf sechs im Verlauf einer Stunde verringert werden konnte. Es wurden Messungen zu den Zeitpunkten nativ, 0 min., 5 min., 15 min., 30 min. und 60 min. durchgeführt.

Bei diesem Versuchsaufbau ist es nicht möglich, zwischen Farbstoff in der Kornea und Farbstoff im Tränenfilm zu unterscheiden. Da bei Patienten mit sehr trockenen Augen die Fluoreszein-Konzentration nach einer Stunde beständig hoch war, wurde eine entsprechend hohe Menge an Fluoreszein in der Tränenflüssigkeit angenommen. Dieses ist durch den deutlich herabgesetzten Tränen austausch auf der Augenoberfläche verursacht. Somit ist dieser erste Versuchsaufbau zur Detektierung der Tränenfilmauswaschzeit „Fluoreszein Clearance“ geeignet.

Demzufolge ergab sich ein veränderter zweiter Versuchsaufbau, der ausschließlich der Detektierung der Farbstoffaufnahme in die Hornhaut dienen sollte [4, 21]. Hierzu wurden erneut Sicca-Patienten und Normalprobanden untersucht. Bei diesen wurde zu den Zeitpunkten nativ, 15 min., 30 min. und 60 min. nach Applikation jeweils eine Messung durchgeführt. Der Unterschied bestand in einer Spülung der Augenoberfläche nach 15 min. Einwirkzeit des Fluoreszeins. Hierfür wurden 20 ml einer 0,9%igen NaCl-Lösung verwandt und mittels einer Augendusche die Augenoberfläche mit Bindehautsack und umgebende Strukturen wie die Wimpern und Lider gründlich gespült.

2.12 Anamnese

Der grundsätzliche Untersuchungsablauf stellte sich bei allen Gruppen gleich dar. Nachdem der Proband über das Ziel der Studie, den Versuchsablauf, die persönlichen Konsequenzen, wie z.B. Risiken, Nebenwirkungen und zeitlicher Aufwand, sowie die Möglichkeit, die Studie jederzeit abzubrechen, aufgeklärt worden war, wurden die noch bestehenden Fragen beantwortet und das Einverständnis des Probanden schriftlich eingeholt sowie die Studienunterlagen ausgehändigt. Die entsprechenden Unterlagen wurden auch der Ethikkommission zur Genehmigung vorgelegt; sie sind im Anhang A.5 einzusehen. Danach wurde eine ausführliche ophthalmologische Anamnese erhoben und anhand des Studienformulars dokumentiert (siehe Anhang A.4). Der Proband wurde zu bestehenden Erkrankungen, Allergien, bisherigen Operationen und Traumata der Augen, augenspezifischer Medikation und Tragen von Kontaktlinsen befragt. Außerdem erfolgte eine umfassende augenärztliche Untersuchung des vorderen Augenabschnittes, um sicherzustellen, daß kein Ausschlusskriterium vorlag. Zu diesen

Voruntersuchungen gehörten: eine Sehschärfenbestimmung mit bester Korrektur (Visus), eine Augeninnendruckmessung (Tensio) mithilfe eines Non-contact Tonometers mit Luftimpuls und die Begutachtung aller Anteile des vorderen Augenabschnittes auf anatomische Veränderungen speziell der Bindehaut, der Hornhaut und der Lider an der Spaltlampe. Desweiteren wurden Anzeichen einer akuten Infektion oder allergischen Reaktion ausgeschlossen, die native Bindehauthyperämie und sonstige Besonderheiten an der Spaltlampe untersucht und in der Patientenakte schriftlich festgehalten. Vor der eigentlichen Messung konnten nur Untersuchungen durchgeführt werden, die keiner Medikamenteneingabe ins Auge bedurften, um jedwede Verfälschung des normalen Augenzustandes zu vermeiden. Da für die Untersuchungen zur Überprüfung der Einschlusskriterien, wie z.B. Schirmer II und KSP-Bestimmung, einige Substanzen (z.B. Fluoreszein, Anästhetikum) instilliert werden mußten, geschah dies erst nach Durchführung aller Messungen am HRA.

Um den Zustand der Augen und des Tränenfilms zum Zeitpunkt der Datenerhebung zu erfassen, wurde an jedem Untersuchungstag eine Reihe weiterer Tests durchgeführt. Das Ausmaß der Tränenproduktionseinschränkung wurde durch Schirmer-Test I und II bestimmt. Außerdem wurde mit der break-up-time die Zusammensetzung des Tränenfilmes, insbesondere die Intaktheit des Muzinfilmes festgehalten. Bei Schirmer I-Testung führten in der Sicca-Patienten-Gruppe Werte von unter 10 mm zum Einschluß in die Studie, wenn parallel dazu die break-up-time unter 10 Sekunden betrug. Außerdem wurde die Stärke der Keratitis superficialis punctata auf einer Skala von 1 bis 4 bestimmt, womit sich das Ausmaß der schon entstandenen Hornhautschäden nach bisherigem Standard beurteilen ließ. Der bestehende Reizungszustand des vorderen Augenabschnittes wurde zusätzlich durch die Erhebung der Bindehauthyperämie definiert. Zur Einteilung des Schweregrades der Augenoberflächenstörung nach bisherigen Standards wurde die Skala der University New South Wales, Großbritannien, verwendet, diese ist im Anhang A.6 zu finden.

2.13 Anamnesefragebogen

Zusätzlich zu den durchgeführten objektiven Tests zur Bestimmung der Augenoberflächenstörung wurden die Patienten um eine subjektive Bewertung verschiedener Symptome gebeten, die sie anhand eines standardisierten Fragebogens beantworteten. Der Fragebogen wurde von Prof. Geerling, Augenklinik der Universität zu Lübeck, Germany zusammengestellt und ist im Anhang A.5 zu finden.

2.14 Datenerhebung

Nach den Voruntersuchungen und der Anamneseerhebung wurden nacheinander beide Augen des Patienten fotografiert, ohne vorher Farbstoff zu instillieren, damit ein patientenspezifischer Leerwert vorlag (Nativmessung). Hierbei konnte man auch ungewöhnliche Abweichungen durch z.B. schon bei vorherigen studienunabhängigen Untersuchungen erfolgte Farbstoffgaben erkennen und eine weitere Untersuchung abbrechen.

Die Reihenfolge der Photoakquisition folgte einem strikten Schema, um jederzeit die Aufnahmen zum entsprechenden Auge und Meßzeitpunkt zuordnen zu können, da eine Einzelbe-

schriftung der Bilder direkt bei Aufnahme technisch nicht vom Gerät unterstützt wurde.

Für die Photographie der Hornhautoberfläche wurden zwei verschiedene Wellenlängen benötigt. Zuerst fand unter Infrarot-Licht die Bilderhebung zum Fokussieren auf die Augenoberfläche statt. Dieses Bild dient auch zur Gesamtorientierung bei der späteren Auswertung. Dann wurde auf die fluoreszenz-anregende Wellenlänge von 488 nm umgeschaltet, um den instillierten Farbstoff zum Leuchten anzuregen und das Bild für die spätere Auswertung anzufertigen. Hierbei wurden die Einstellungen nicht mehr verändert. Da die Sichtverhältnisse unter 488 nm-Licht eingeschränkt sind, kann hier keine ausreichende Fokussuche erfolgen. Es wurde darauf geachtet, daß der Patient seinen Kopf sicher im Gerät aufgestützt hatte, um die Fokussierung nicht zu gefährden. Desweiteren wurde der Patient aufgefordert, ruhig in die Kamera zu schauen, um möglichst wenig Bewegungsunruhe zu erzeugen. Bei der Datenerhebung konnte direkt die Qualität des Photos kontrolliert und ggf. eine Wiederholung durchgeführt werden, welche z.B. bei Lidschlag des Patienten notwendig war. Diese Vorgehensweise konnte eine weitgehend lückenlose Dokumentation bei Einhaltung der definierten Meßzeitpunkte sicherstellen. Die gesamte Photographie und die folgende Auswertung per Computermeßprogramm erfolgten digital.

2.15 Zeitlicher und technischer Ablauf

Um eine möglichst genaue Strahlenintensitätseinstellung bei jeder Messung zu gewährleisten, wurde dem HRA ein digitales Multimeter eingebaut. Dieses ist in der Lage die Spannung, die zur Leuchtquelle gelangt, abzugreifen. Eine noch exaktere Datenerhebung wäre durch die Messung der Strahlungsintensität an der Strahlungsquelle (Laser) mit digitaler Anzeige der Daten möglich. Diese Art der Messung würde das Abgreifen der Spannung durch ein Multimeter ersetzen. Sie wurde jedoch nicht durchgeführt, da dazu eine baulich-technische Veränderung des Originalgerätes unter Einbezug des Lasers erforderlich gewesen wäre.

Bei jedem Patienten wurde, wie in oben genannter Abfolge, zuerst das rechte Auge bei Infrarotlicht und dann per „FLUO-Licht“ (488 nm) photographiert, ebenso erfolgte die Messung des linken Auges. Zu jedem Meßzeitpunkt wurden somit vier Photographien angefertigt. Es sind sechs Meßzeitpunkte wie folgt festgelegt. Wir beginnen mit einer Leermessung (Nativmessung), dann erfolgt die Farbstoffeingabe mit umgehender Photographie (0 min.), die weiteren Messungen erfolgen fünf, fünfzehn, dreißig und sechzig Minuten nach Farbstoffeingabe. Insgesamt werden also bei jeder Untersuchung eines Patienten auf die Clearance Eigenschaften des Auges 24 Photographien (6 Zeiten, 2 Augen, jeweils Infrarot- und Fluolicht) erstellt.

Bei den später folgenden Untersuchungen auf das Eindringen des Fluoreszeins in die Kornea wurden nur vier Meßzeitpunkte (nativ, 15 min., 30 min., 60 min.) gewählt, daher reduziert sich auch hier die Anzahl der akquirierten Bilder auf 16 pro Patient.

Tiefen-Scan-Serien wurden nur vereinzelt und probeweise zu ausgewählten Meßzeitpunkten angefertigt, so daß maximal vier Serien pro Patient vorliegen.

Die untersuchten Probandengruppen wurden unterschiedlich häufig im Verlauf gemessen. So wurde die Gruppe der Normalprobanden und Kontaktlinsenträger nur einmalig untersucht. Hingegen fanden in der Gruppe der Sicca-Patienten insgesamt drei Untersuchungen mit Nachkontrollen im Abstand von einem Monat und einem Vierteljahr statt. Die Gruppe

der Patienten mit Zustand nach Keratoplastik wurde über einen längeren Zeitraum nachkontrolliert. Die Meßzeitpunkte lagen hier am 1.Tag postoperativ, 1-3 Wochen postoperativ sowie >3 Monate postoperativ.

2.16 Bildverarbeitung

Für die weitere Auswertung der Fluoreszeinintensität in den Aufnahmen wurde die Bildverarbeitungs-Software „Image J“ Version 1.37v verwendet. Dabei handelt es sich um ein java-basiertes Photoverarbeitungsprogramm, das von den National Institutes of Health, USA, als wissenschaftliches Programm im Internet zur Verfügung gestellt wird. Für die Festlegung des auszumessenden Bereiches wurde ein Rechteck verwendet, welches das komplette untere Drittel des Photos und somit der Kornea abdeckt. Diese Größe und Form der Meßmarke ermöglichte eine Anwendung der gleichen Meßmarke bei allen Probanden, unabhängig von der Größe der Augen oder ungewöhnlichen Lidkonfigurationen. Die Verwendung eines Ovals, um möglichst nah an den Lidkanten entlang zu messen, konnte sich nicht durchsetzen, da eine Standardisierung dieses Vorganges wegen erheblicher interindividueller Unterschiede in der Lidform bzw. der sonstigen Lidanatomie nicht möglich war. In jedem Bild mußte das Meßfeld, abhängig von den jeweiligen Verhältnissen des Auges, neu ausgerichtet werden. Dies birgt die Gefahr der Subjektivität des Bearbeiters und hat einen erhöhten Zeitaufwand zur Folge, daher wurde diese Überlegung wieder verlassen.

Bei Erstellung des Bildes wurde darauf geachtet, daß die Lidkanten außerhalb des Aufnahmebereiches blieben. Die Fläche des Meßbereiches (region of interest, ROI) blieb zu jeder Zeit gleich, da die verwendete ROI im Programm hinterlegt werden konnte und somit für die weitere Datenerhebung immer verfügbar blieb. Sie hat eine exakte Größe von 68985 Pixel und ließ sich bei allen erhobenen Bildern unverändert verwenden.

Zur Auswertung wurden alle Bilder eines Patienten in chronologischer Reihenfolge, beginnend mit den späten Aufnahmen, in ImageJ aufgerufen. Dann wurde der gewünschte Bereich ausgewählt und die Auswertung der gesamten Bilderreihe eines Patienten begonnen. Das Programm ist in der Lage, Helligkeitswerte zwischen 0 als Minimalwert und 255 als Maximalwert vergleichend im Sinne von Graustufen auszuwerten. Dabei werden alle Werte in der ROI gemittelt über die gesamte auszuwertende Fläche miteinbezogen. In unserer Studie ist die Helligkeit abhängig von der Menge Fluoreszein, das sich noch auf der Augenoberfläche befindet. Je mehr Farbstoff noch vorhanden ist, um so heller wird das Photo sein und um so höher fällt der Wert in der ImageJ-Auswertung aus. Das System gibt die Ergebnisse in einem tabellarischen Format in einem Editor aus. Die Eigenschaften der Tabelle sind frei wählbar und können individuell angepaßt und gespeichert werden. In dieser Studie wurden von allen Ergebnissen der Mittelwert sowie das Maximum bzw. Minimum und zur Kontrolle die Größe des Meßbereiches (ROI) angezeigt. Das Programm bietet weitere Funktionen, die in dieser Studie keine Verwendung fanden, aber potentiell für weitere Studien genutzt werden könnten.

Zu Beginn wurden die Gleichmäßigkeit der Meßergebnisse, unabhängig von Untersucher bzw. innerhalb eines Untersuchers, überprüft. Dazu führten drei unterschiedliche Untersucher die Messungen durch. Es handelte sich dabei um Mitarbeiter, die regelhaft die Angiographie-Sprechstunde unterstützten und im Umgang mit dem Gerät (HRA) geübt waren. Die Studie

verfolgt im wesentlichen die Vereinfachung aller Arbeitsabläufe, so daß eine Delegierbarkeit an nichtärztliches Personal in Zukunft möglich ist. Daher wurde auch für die Untersuchungen im Vorfeld der Studie entsprechendes Personal miteinbezogen, in diesem Fall eine Photographin, eine Arzthelferin und eine Ärztin.

Diese Untersucher photographierten dreimal hintereinander dieselben Probanden, indem sie den gesamten Untersuchungsablauf jedesmal von Beginn an wiederholten. Zuerst wurde der Patient korrekt am Gerät ausgerichtet, dann erfolgte die Fokussierung auf die Augenoberfläche mittels Infrarotlicht (830 nm) und das Erstellen eines Fotos in diesem Zustand. Dann folgte das Umschalten auf 488 nm und eine entsprechende Fluoreszein-Reflektionsaufnahme. Dieser komplette Ablauf wurde vom Untersucher dreimal für ein Auge wiederholt. Danach folgte der Wechsel auf das andere Auge des Patienten, um den gleichen Ablauf zu vervollständigen.

2.17 Statistische Auswertung

Im Planungszeitraum der Studie fand eine statistische Beratung durch das Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland, statt.

Es wurde empfehlungsentsprechend das Statistik-Programm „spss“ zur statistischen Auswertung der Studienergebnisse verwendet. Mit Hilfe des Programms kamen zum einen der Mann-Whitney-U-Test und zum anderen der Wilcoxon-Test zur Anwendung. Die statistische Untersuchung sollte Antwort in Hinblick auf die Signifikanz der gefundenen Unterschiede zwischen den Patientengruppen geben. Außerdem wurde festgelegt, daß zur Vermeidung von Ergebnisverfälschungen durch intraindividuelle Abhängigkeiten jeweils nur ein Auge pro Proband ausgewertet werden durfte.

Nach Durchführung der Studie erfolgte eine erneute Beratung zur Überprüfung der statistischen Ergebnisauswertung durch das Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland.

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Voruntersuchungen

Es erfolgten im Vorfeld der Studie einige Untersuchungsreihen mit mehreren Untersuchern sowie verschiedenen gesunden Probanden. Die Voruntersuchungen waren durch ihre geringe Anzahl nicht statistisch auswertbar. Sie dienten zur Orientierung, in welchem Meßbereich Ergebnisse bei Untersuchungen am Gesunden liegen würden, um den weiteren Versuchsaufbau für die Studie festlegen zu können. Es zeigte sich, daß sich die erhobenen Werte bei Gesunden ohne Fluoreszein-Instillation in einem Helligkeitsbereich um 10 (± 3) aufhielten. Dabei waren die gemessenen Werte intra- und interindividuell nicht exakt reproduzierbar. Es zeigten sich Schwankungen in den oben genannten Grenzen. Dies führte zu einem technischen Umbau am Gerät, bei dem ein handelsübliches Multimeter zwischen den Stromgeber und den Laser als Energie emittierende Quelle geschaltet wurde. Durch diese Änderung konnte die Spannung des Lasers genauer abgegriffen werden, und die digitale Darstellung der angelegten Spannung erleichterte die Durchführung der Datenerhebung deutlich. Die Fehlerquelle durch eine ungenaue Einstellungsmöglichkeit an der Kontrolleinheit konnte so ausgeschaltet und spannungsabhängige Schwankungen konnten minimiert werden, welches die Exaktheit der Ergebnisse verbesserte. Die nativen Meßergebnisse lagen mit Helligkeitswerten um 10 so niedrig, daß von einer Bereinigung der weiteren Meßwerte um den Nativwert abgesehen wurde. Im weiteren Versuch zeigte sich, daß alle Helligkeitswerte unter 25 als Normalwert anzusehen sind.

3.2 Anamnesefragebogen

Die Patienten erhielten einen standardisierten Fragebogen. Es zeigte sich eine Übereinstimmung der subjektiven Beschwerdeeinstufung im Fragebogen mit den objektiven Meßwerten, sowohl bei Patienten mit schweren Sicca-Symptomen als auch bei Normalprobanden.

3.3 Normalprobanden

Die Ergebnisse der bestehenden Tests zur Detektierung einer Sicca-Erkrankung (siehe Tabelle 3.1) lagen in der Gruppe der Normalprobanden wie erwartet im Normalbereich. Der

Schirmer-Test I ergab einen hochnormalen Mittelwert bei $20 \pm 3,9$ mm (Min. 12 mm, Max. >25 mm). Der Schirmer-Test II zeigte einen Mittelwert von $12 \pm 6,3$ mm (Min. 3 mm, Max. 27 mm).

	Schirmer (in mm nach 5min.)		KSP	BUT (in Sek.)	Hyperämie	Visus
	1	2				
	Mittelwert RA/LA		Median RA/LA	Mittelwert RA/LA	Median RA/LA	Median RA/LA
Probanden	20 $\pm 3,9$	12 $\pm 6,3$	0 $\pm 0,7$	28 $\pm 2,7$	1 $\pm 0,5$	1,25 cc $\pm 0,4$

Tabelle 3.1: Ergebnisse der herkömmlichen Tränenfilmtests in der Gruppe der Normalprobanden

Die Tränenfilmauflöszeit betrug im Mittel $28 \pm 2,7$ Sekunden (Min. 20 sek., Max. >30 sek.). Die Keratitis superficialis punctata lag bei allen untersuchten Augen bei einem Median von $0 \pm 0,7$ (Min. 0, Max. 2). Ein Median von $1 \pm 0,5$ (Min. 1, Max. 2) wurde bei der Beurteilung der Bindehauthyperämie gefunden. Die Normalprobanden zeigten bestkorrigierte Sehprüfungsergebnisse im Median von $1,25 \pm 0,4$ (Min. 0,25, Max. 2,0).

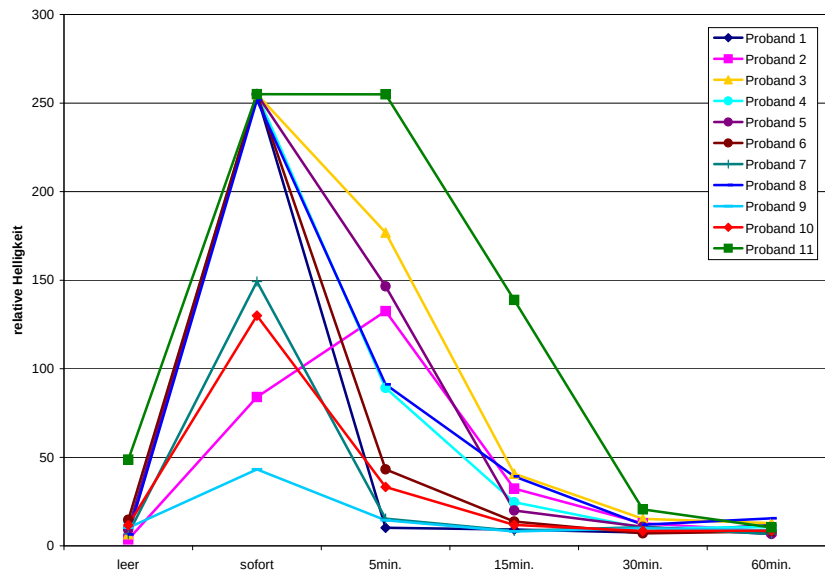


Abbildung 3.1: Ergebnisse der Meßreihen aller rechten Augen in der Gruppe der Normalprobanden im Versuchsverlauf von einer Stunde. Die Daten wurden nicht um den Leerwert korrigiert.

In der Gruppe der Normalprobanden streuten die Ergebnisse bis zur 15 min.-Messung stark. Danach zeigte sich eine Stabilisierung der Meßergebnisse (siehe Abbildung 3.1). Ab

30 min. nach Farbstoffeingabe lagen alle Werte unter 25. Dies läßt vermuten, daß die Fluoreszeinintensität abhängig von dem Ausmaß der Tränenproduktion abnimmt. Einige Probanden hatten eine so starke Tränenproduktion, daß der Farbstoff schon in den Sekunden bis zur ersten Messung nach Farbstoffeingabe stark ausgewaschen wurde, und innerhalb weniger Minuten reproduzierbar überhaupt kein Farbstoff mehr nachweisbar war. Die meisten Normalprobanden hatten bereits nach 15 min., spätestens aber nach 30 min. den Ausgangswert wieder erreicht (siehe Abbildung 3.2). Die Rohdaten dieser Kurven sind unter Anhang B.2 zu finden.

In der statistischen Auswertung zeigte sich beim Vergleich der erhobenen Werte für die rechten Augen aller Probanden mit den Meßwerten der linken Augen derselben Probanden im selben Versuchsdurchgang kein signifikanter Unterschied.

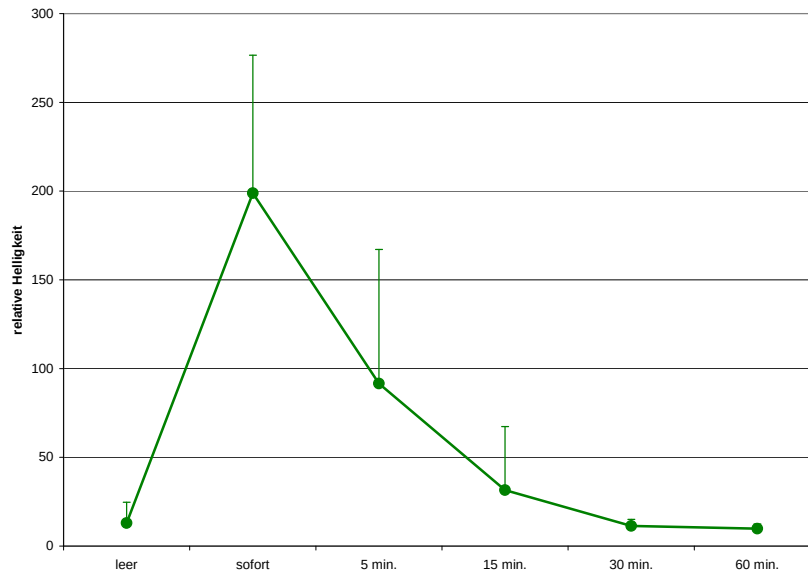


Abbildung 3.2: Mittelwertkurve der erhobenen Meßwerte für die rechten Augen aller Normalprobanden im Verlauf einer Stunde

3.4 Kontaktlinsenträger

In den herkömmlichen Anamnese-Verfahren zeigten sich folgende Werte (siehe Tabelle 3.2):

Im Schirmer-Test I betrug der Mittelwert $16 \pm 8,3$ mm (Min. 0 mm, Max. >25 mm). Nach Oberflächenanästhesie ergab der Schirmer-Test II einen Mittelwert von $6 \pm 5,4$ mm (Min. 0 mm, Max. 17 mm). Das Grading der Keratitis superficialis punctata zeigte einen Mittelwert von Grad $2 \pm 0,8$ (Min. 0, Max. 3). Die break-up-time lag bei einem Mittelwert von $22 \pm 10,2$ Sekunden (Min. 3, Max. >30 Sekunden). Die Hyperämie wurde durchgängig bei allen Augen als Grad 1 eingestuft und war somit vergleichbar mit den Ergebnissen der Normalprobandengruppe.

	Schirmer (in mm nach 5 min.)		KSP	BUT (in Sek.)	Hyp	Visus
	1	2				
	Mittelwerte RA/LA		Median RA/LA	Mittelwert RA/LA	Median RA/LA	Median RA/LA
Kontaktlinse	16 $\pm 8,3$	6 $\pm 5,4$	2 $\pm 0,8$	22 $\pm 10,2$	1 ± 0	1,2 $\pm 0,2$

Tabelle 3.2: Ergebnisse der herkömmlichen Tränenfilmtests in der Gruppe der Kontaktlinsenträger

Es zeichnete sich kein Unterschied im Bereich der allgemeinen Anamnesedaten bei Patienten mit weichen gegenüber formstabilen Kontaktlinsen ab. Allerdings scheinen Kontaktlinsenträger im Vergleich zu Normalprobanden eine stärkere Tränenfilminsuffizienz aufzuweisen. In unseren Studienergebnissen zeigt sich eine etwas erniedrigte Nativsekretion sowie eine deutlich reduzierte Basissekretion der Tränen. Erwartungsgemäß liegt eine stärkere Hornhautstippung vor, die durch eine Kombination aus direkter Reizung durch die aufliegende Kontaktlinse und eine Verschlechterung der Tränenfilmsituation entsteht [9, 49].

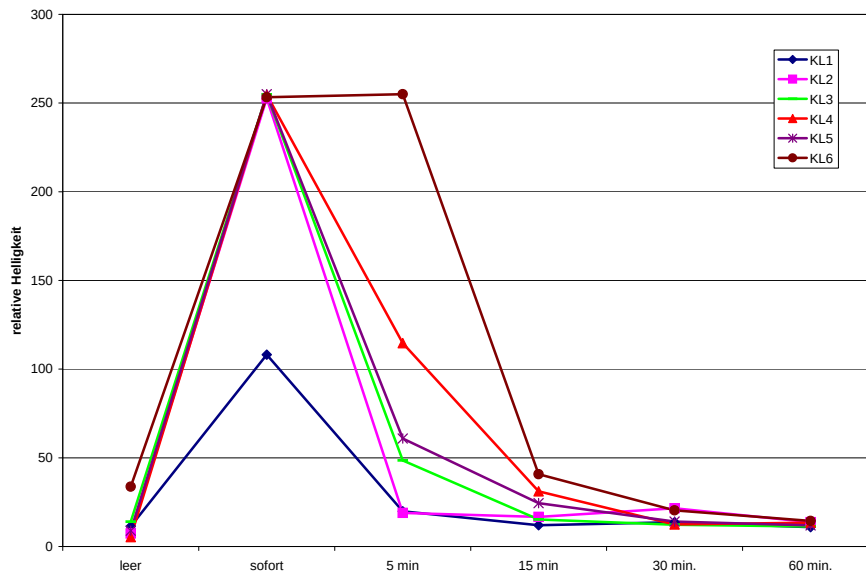


Abbildung 3.3: Ergebnisse der Meßreihen für die rechten Augen aller Kontaktlinsenträger im Versuchsverlauf von einer Stunde. Die Daten wurden nicht um den Leerwert korrigiert.

Es ist bekannt, daß die Ernährungssituation der Kornea durch Kontaktlinsen eingeschränkt ist, da durch eine erniedrigte Sauerstoffpermeabilität sowie durch eine Desensibilisierung

der nervalen Reizkette der Augenoberfläche durch die beständige Reizung des aufliegenden Fremdkörpers eine permanente Störung des natürlichen Systems vorliegt [23].

Desweiteren ist der ernährende Tränenfilmmeniskus unter einer Kontaktlinse reduziert, dies ist bei einer weichen Kontaktlinse stärker als bei einer formstabilen Kontaktlinse zu beobachten. Die Folge all dieser Beeinträchtigungen ist eine zunehmende Schädigung der Hornhaut, die z.B. anhand der erhöhten Keratitis superficialis punctata erkannt werden kann. Als weitere Verschlechterung wäre eine verstärkte Hyperämie zu werten, die in diesen Studienergebnissen nicht auftrat. Solche Befunde würde man bei einer ausgeprägten Tränenfilmstörung erwarten, bei deren Auftreten allerdings vom Tragen von Kontaktlinsen abgeraten werden sollte. Als zweite Möglichkeit für schwerere Befunde kann eine unzulängliche Kontaktlinsenanpassung gesehen werden, der dann durch Veränderung der Linsenkrümmung, -größe oder des -materials begegnet werden sollte.

In den Ergebnissen fielen zwei Probanden auf. Bei Proband Nummer 2 zeigte sich eine auffällig ausgeprägte Hornhautstippung. Diese wurde als Grad 3 beidseits eingestuft. Dieser Proband zeigte auch Auffälligkeiten in der Schirmer-Testung mit Werten beidseits über 25 mm bei Test I und immer noch Werten von über 15 mm nach Oberflächenanästhesie sowie einer erniedrigten break-up-time. In der Zusammenschau der gesamten Anamnesetests dieses Probanden besteht der hochgradige Verdacht auf eine qualitative Tränenfilmstörung.

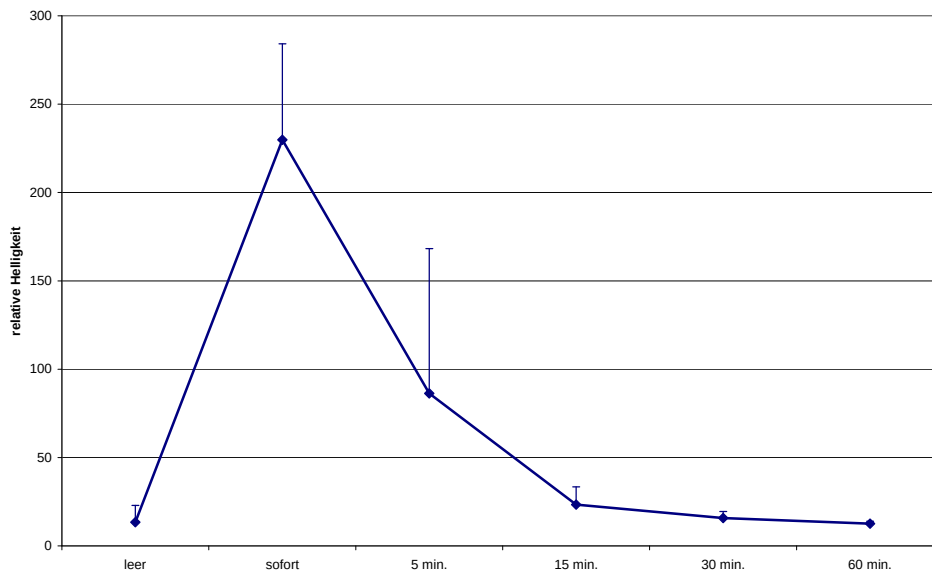


Abbildung 3.4: Mittelwertkurve aller rechten Augen in der Gruppe der Kontaktlinsenträger

Der zweite auffällige Proband zeigte sehr niedrige Meßwerte in beiden Schirmertests sowie eine extrem kurze Tränenfilmauflöszeit bei mit Grad 2 eingestuft und somit etwas verstärkter Hornhautstippung. Bei diesem Probanden besteht der hochgradige Verdacht auf eine quantitative Tränenfilmstörung, die zu einer verstärkten mechanischen Reizung der Kon-

taktlinse auf der Augenoberfläche führt. Klinisch betrachtet, müßte bei beiden Probanden das weitere Tragen von Kontaktlinsen diskutiert werden.

Die Meßergebnisse in der Kontaktlinsengruppe bezüglich des Umgangs mit der applizierten Farbstoffmenge zeigte ein ähnliches Auswaschverhalten wie bei den Normalprobanden. Nach 15 min. hatten die meisten Probanden den Grenzwert von 25 wieder erreicht, nach 30 min. waren alle Werte unter diese Grenze abgesunken, die Ausgangswerte wurden allerdings erst nach 60 min. wieder erreicht (siehe Abbildung 3.3). Dieses deutet auf eine leichte Beeinträchtigung des Epithels und des Tränenfilms durch die Kontaktlinsen hin.

Es war kein signifikanter Unterschied zu den Normalprobanden feststellbar, trotzdem lagen die Mittelwerte der Kontaktlinsenträger (siehe Abbildung 3.4) tendenziell leicht über denen der Normalprobanden. Bei größeren Fallzahlen kann ein signifikanter Unterschied vermutet werden. Die Ergebnisse ergaben in der statistischen Auswertung keinen signifikanten Unterschied zwischen den rechten und den linken Augen der Probanden.

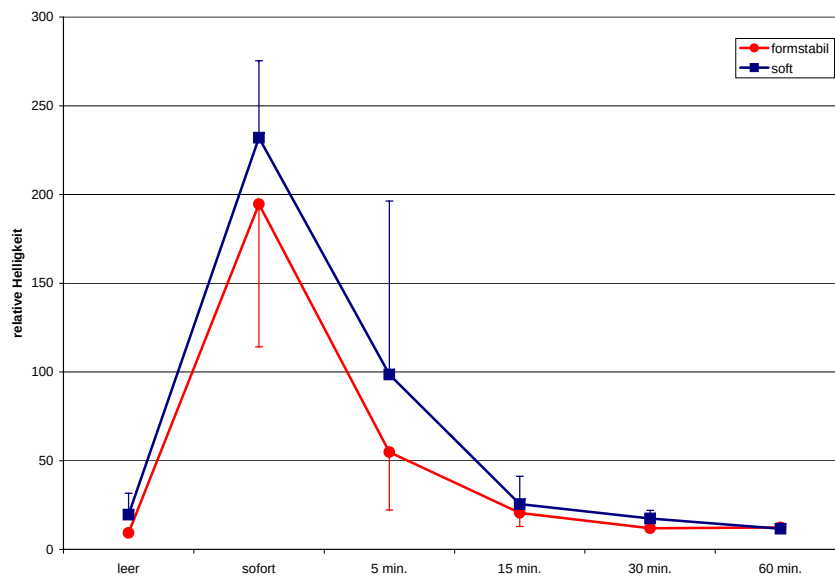


Abbildung 3.5: Mittelwertkurve aller Meßergebnisse der rechten Augen in der Gruppe der Kontaktlinsenträger aufgeteilt nach Kontaktlinsenmaterial

Auch in den Vergleichen von formstabilen und weichen Kontaktlinsen zeichneten sich keine signifikanten Unterschiede ab, wenngleich eine Tendenz in der Diskriminierung der beiden Mittelwertkurven ersichtlich war (siehe Abbildung 3.5). Die Meßtechnik scheint sensitiv genug zu sein, die erwartete, etwas größere Oberflächenstörung bei Verwendung von weichen Kontaktlinsen im Vergleich zu formstabilen Kontaktlinsen abzubilden. Dies muß allerdings erst durch weitere Studien mit größere Fallzahlen belegt werden.

3.5 Patienten mit Sicca-Syndrom

Die Ergebnisse der Anamneseerhebung mit den herkömmlichen Tests sind in Tabelle 3.3 ausführlich dargestellt. Der Schirmer-Test I ergab einen Mittelwert von $5 \pm 2,4$ mm (Min. 1 mm, Max. 9 mm).

	Schirmer (in mm nach 5min.)		KSP	BUT (in Sek.)	Hyperämie	Visus
	1	2				
	Mittelwerte RA/LA		Median RA/LA	Mittelwerte RA/LA	Median RA/LA	Median RA/LA
Sicca	5 $\pm 2,4$	4 $\pm 2,4$	3 ± 1	6 $\pm 2,2$	2 $\pm 0,7$	0,6 $\pm 0,2$

Tabelle 3.3: Ergebnisse der herkömmlichen Tränenfilmtests in der Gruppe der Sicca-Patienten

Nach Oberflächenanästhesie lagen die Werte des Schirmer-Test II bei einem Mittelwert von $4 \pm 2,4$ mm (Min. 0 mm, Max. 9 mm). Die Beurteilung der Keratitis superficialis punctata ergab einen Median von Grad 3 ± 1 mit einer massiven Schwankungsbreite von Grad 0 bis 4. Er lag somit deutlich höher als bei Normalprobanden bzw. Kontaktlinsenträgern.

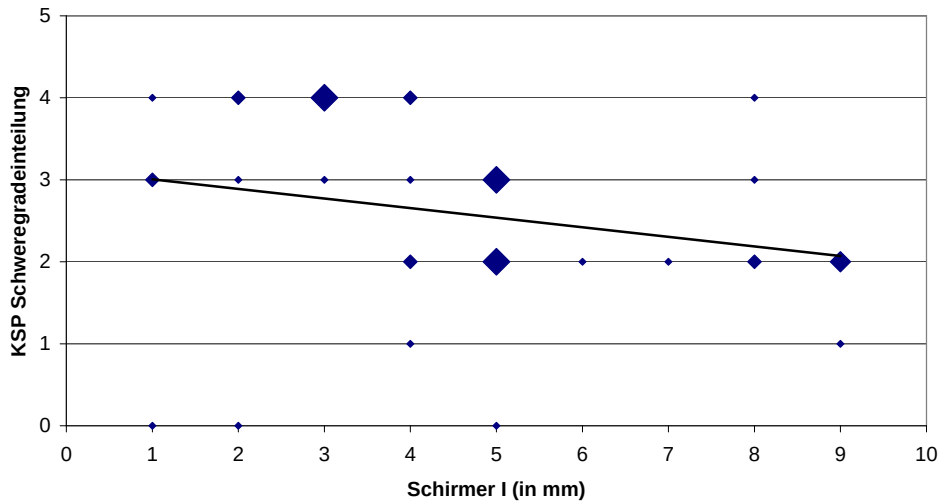


Abbildung 3.6: Schweregrad - Verteilung von Hornhautstippung im Verhältnis zu den Ergebnissen im Schirmer-Test I aller Augen in dem untersuchten Sicca-Patientenkollektiv

Die break-up-time ergab einen Mittelwert von $6 \pm 2,2$ Sekunden (Min. 2 sek., Max. 9 sek.) und verdeutlicht den erheblich instabileren Tränenfilm dieser Patientengruppe im Vergleich zu

dem Tränenfilm der Normalprobanden. Die Hyperämie wurde mit einem Mittelwert von Grad $2 \pm 0,7$ (Min. 1, Max. 4) eingestuft. Zusammenfassend wurde in allen anamnestischen Testverfahren einschlußkriterienkonform eine stark reduzierte Tränenfilmqualität sowie Tränenfilmquantität vorgefunden. Die Ergebnisse der Anamnesetests führten insgesamt nur bei zwei gescreenten Patienten zum Ausschluß aus der Studie, da die gesetzten Einschlußkriterien nicht erfüllt wurden.

Um die Aussagekraft des hier untersuchten Sicca-Patienten-Kollektivs im Vergleich zu den Sicca-Patienten der Allgemeinbevölkerung zu überprüfen, wurden die bekannten Testverfahren herangezogen. Hierfür wurde beispielhaft die Korrelation zwischen den Ergebnissen des Schirmer-Tests I und denen der Hornhautstippung betrachtet. In Abbildung 3.6 wurden diese Ergebnisse graphisch gegeneinander aufgetragen.

Es zeigt sich in unserem Probandenkollektiv der erwartete Zusammenhang zwischen niedriger Tränenfilmproduktion (Schirmer-Test in mm) und erhöhter Hornhautschädigung (KSP in Schweregradeinteilung) und umgekehrt einer geringen Störung der Augenoberfläche bei guter Tränenfilmproduktion.

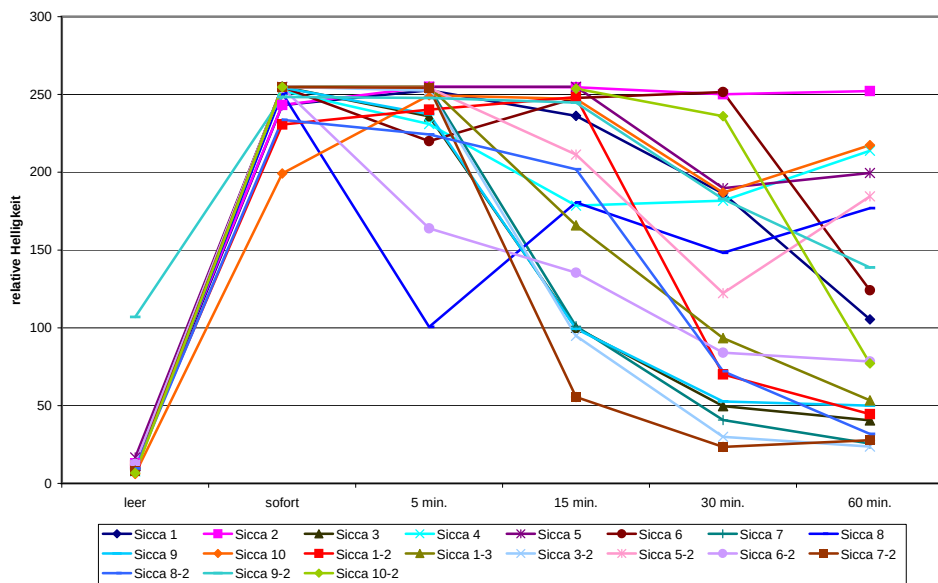


Abbildung 3.7: Ergebnisse der Meßreihen für die rechten Augen aller Sicca-Patienten im Versuchsverlauf von einer Stunde. Die Daten wurden nicht um den Leerwert korrigiert.

Die Fluoreszein-Messung zeigte folgende Ergebnisse (siehe Abbildung 3.7): Die Werte der Sicca-Patienten blieben nach der Applikation der definierten Fluoreszeinmenge beständig hoch. Erst nach einem Zeitraum von 15 min. nach der Farbstoffeingabe fielen die Helligkeitswerte langsam ab. Nach 60 min. war nur ein einziger Wert unter die definierte Normalwert-Grenze von 25 abgesunken, acht waren immer noch weit jenseits des 100er-Wertes zu finden und keiner hatte die Ausgangswerte wieder erreicht (siehe Abbildung 3.8).

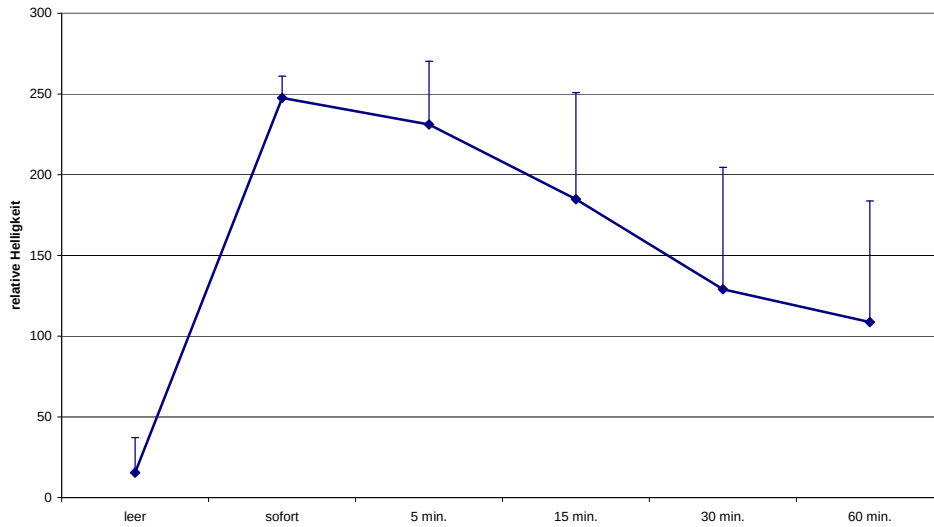


Abbildung 3.8: Mittelwertkurve aller rechten Augen in der Gruppe der Sicca-Patienten im Verlauf von einer Stunde ohne Durchführung einer oberflächlichen Spülung der Augen

Da der vergleichende Meßzeitraum mit den Normalprobanden bei 60 min. endete, wurde ein weiterer Fragenkomplex aufgeworfen. Zu welchem Zeitpunkt ist ein Erreichen der Normalwerte bei Sicca-Patienten zu erwarten? Ist ein Endwert im Bereich der Nativmessung überhaupt möglich, obwohl eine Einlagerung des Farbstoffes in eine geschädigte Hornhaut bei diesem Krankheitsbild erwartet wird? Ist eine entsprechende Fragestellung überhaupt sinnvoll und zielführend? Eine erneute Betrachtung der erhaltenen Werte läßt einen exponentiellen Abfall der Helligkeitswerte erwarten. Klinisch ist es weniger relevant, wann der Nativwert wieder erreicht wird, da sich für den Patienten und die Therapie keine Konsequenz ergibt. Bei erniedrigter Tränenproduktion ist auch eine reduzierte Farbstoff-Auswaschrage und somit eine verlängerte Eliminierungszeit von der Augenoberfläche zu erwarten, folglich wird bei Sicca-Patienten die Fluoreszeinrate so langsam absinken, daß der Normalwert erst nach Stunden erreicht werden wird.

Eine Diskriminierung der Meßwerte zwischen gesunden Probanden und kranken Patienten ist wesentliches Studienziel und in dieser Meßreihe auch in Form eines signifikanten Unterschiedes zu erkennen. In der statistischen Auswertung zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Ergebnisse von Normalprobanden und Sicca-Patienten bereits ab der 5 Minuten-Messung. Hingegen ergab die Auswertung von rechten im Bezug zu linken Augen dergleichen Patienten keinen signifikanten Unterschied.

Der Vergleich der Patienten zu Beginn und nach zweiwöchiger Therapie mittels Ricinusöl-Augentropfen zeigte ebenso keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 3.9). Eine Tendenz zur signifikanten Kurvendiskriminierung erscheint allerdings möglich, so daß bei größeren Fallzahlen eine signifikante Verbesserung durch die Therapie erwartet werden könnte.

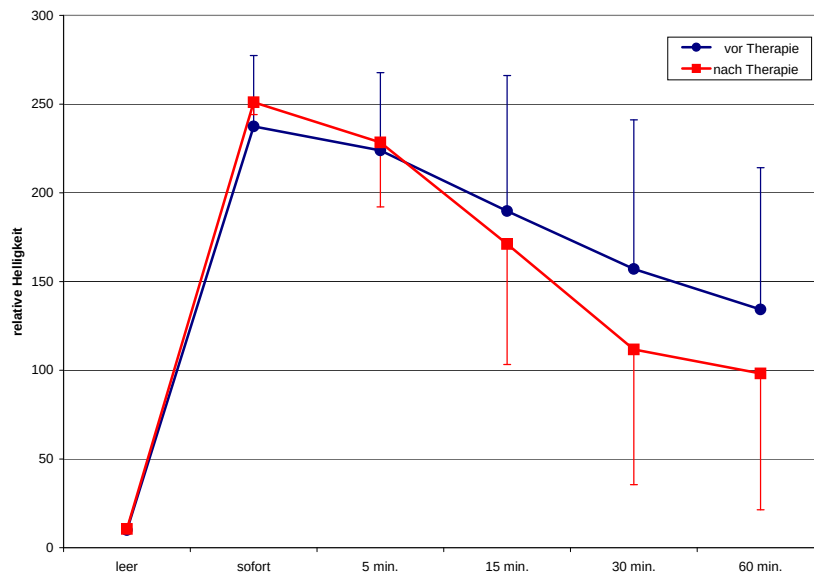


Abbildung 3.9: Mittelwertkurven der Meßergebnisse von rechten Augen derselben Sicca-Patienten vor und nach zweiwöchiger Lokalthherapie mit ricinusöhlhaltigen Augentropfen

3.6 Patienten mit Z.n. Keratoplastik

Die Ergebnisse der Keratoplastik-Patienten sind erwartungsgemäß stark inkonsistent, da es zu individuell sehr unterschiedlicher Wundheilung postoperativ kommt. Alle Patienten wurden perforierend operiert. Bei bestehender Hornhaut-Erosio ist aufgrund der fehlenden Epithelbarriere eine erhebliche Fluoreszein-Aufnahme des Gewebes anzunehmen, so daß die Meßergebnisse entsprechend hoch ausfallen müssen. Alle Patienten wurden erstmalig einige Tage postoperativ kontrolliert. Zu diesem Zeitpunkt zeigten alle Transplantate noch eine Erosio.

	KSP	BUT (in Sek.)	Hyperämie	Visus
	Median RA / LA	Mittelwert RA / LA	Median RA / LA	Median RA / LA
Keratoplastik	2 ± 1	29 ± 4,5	2 ± 0,9	0,33 ± 0,3

Tabelle 3.4: Ergebnisse der herkömmlichen Tränenfilmtests in der Patientengruppe mit Z.n. Keratoplastik

Aus diesen Gründen ist in dieser Gruppe eher die Entwicklung im Verlauf des Heilungsprozesses von Interesse. Im Rahmen der beobachteten Fälle ist eine erhöhte Helligkeitsausbeute auch einige Wochen nach der Operation durch das vorhandene Nahtmaterial erklärt. Desweite-

ren ist anzunehmen, daß die Augenoberfläche auch nach Epithelialisierung des Transplantates und des Nahtmaterials eine unruhige Topographie besitzt und somit eine gestörte Benetzung durch den Tränenfilm vorhanden ist. Hierdurch bedingt wäre ein erhöhtes Helligkeitsniveau der Ergebnisse zu erwarten, solange das Nahtmaterial noch korneal verblieben ist. Da die Patienten über einen Zeitraum von 3 Monaten postoperativ beobachtet wurden, war dies bei allen Studienteilnehmern in der Keratoplastik-Gruppe der Fall.

In den Anamnesedaten (siehe Tabelle 3.4) findet man bei allen Patienten ein gesundes Benetzungssystem. Der Mittelwert der Break-up-time lag bei $29 \pm 4,5$ Sekunden (Min. 10 sek., Max. >30 sek.). Eine Schirmer-Testung wurde bei diesen Patienten zum Schutz des Hornhaut-Transplantates nicht durchgeführt. Eine Verletzung des neuen Organs hätte in keinem Verhältnis zu dem Erkenntnisgewinn für die Studie gestanden und somit wurde das Risiko nicht eingegangen. Der Median der Hyperämie lag bei $2 \pm 0,9$ (Min. 0, Max. 4). Erwartungsgemäß verbesserte sich die Ausprägung der Hyperämie im Verlauf des Heilungsprozesses, so daß zum Ende der Kontrollen ein Grad 1 der Normalfall war. Die Keratitis superficialis punctata zeigte eine deutliche Streubreite mit einem Median von 2 ± 1 (Min. 0, Max. 4) über den gesamten Kontrollzeitraum. Insgesamt bestätigte sich aber die erwartete Besserung aller Befunde im zeitlichen Verlauf.

Der Visus verbesserte sich im Verlauf der Kontrollen bei allen Patienten, bei insgesamt schlechtem Ausgangsvisus bei 3 Patienten blieb der letzte erfaßte Visus wenige Monate postoperativ auf einem niedrigen Niveau. Ein Patient hatte einen sehr guten Ausgangsvisus und erreichte diesen zur letzten Studien-Kontrolle nahezu wieder.

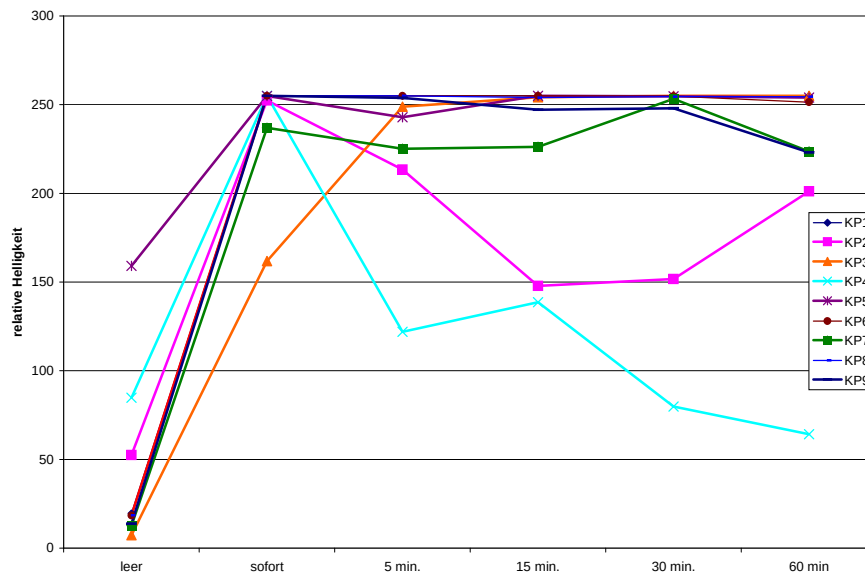
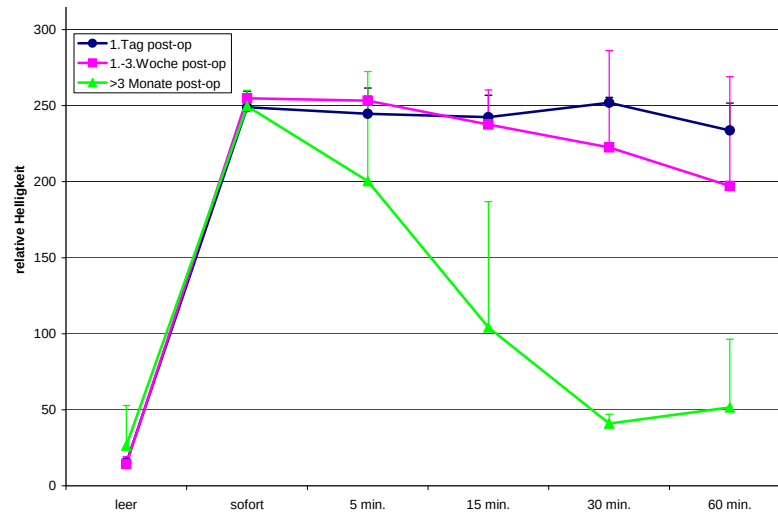


Abbildung 3.10: Ergebnisse der Meßreihen für alle Patienten mit Z.n. Keratoplastik im Versuchsverlauf von einer Stunde. Die Daten wurden nicht um den Leerwert korrigiert.

Es erfolgte bei nur sehr kleinen Fallzahlen keine statistische Auswertung innerhalb der Gruppe, da die Aussagekraft der Ergebnisse stark zu bezweifeln wäre und das Ziel der Untersuchung in der Diskriminierung der intraindividuellen Heilungsverläufe und im Vergleich zu Gesunden lag.

Wie erwartet zeigt sich eine starke Inhomogenität im Abfall der Helligkeitswerte (siehe Abbildung 3.10). Ein durchschnittlich eher hohes Farbstoffniveau in der Detektion ist durch eine postoperativ übliche starke Epithelisationsstörung des Transplantates zu erklären. Daher sind hier die intraindividuellen Erhebungen im Zeitverlauf interessanter und aussagekräftiger.



Abbildungung 3.11: Mittelwertkurven aller frisch transplantierten Augen in der Gruppe der Patienten mit Z.n. Keratoplastik im Verlauf der Heilung über 3 Monate.

Die Patienten mit Z.n. Hornhauttransplantation wurden am 1.Tag postoperativ sowie nach 1-3 Wochen und erneut nach >3 Monaten postoperativ untersucht (siehe Abbildung 3.11). Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem ersten postoperativen Tag und einer Messung innerhalb der nächsten 3 Wochen. Hingegen im Vergleich der frühen Messungen (1.Tag post-op bzw. 1-3 Wochen post-op) zu der Untersuchung nach >3 Monaten waren die Ergebnisse bereits ab der 5 min.-Messung signifikant unterschiedlich.

3.7 Vergleich aller Gruppen

Zusammenfassend sei gesagt: Eine Diskriminierung von gesunden Probanden und kranken Patienten anhand der Fluorophotometrie mittels Heidelberg Retina Angiograph ist möglich. In der folgenden Aufstellung der Werte aller untersuchten Patientengruppen in jeweils einer Mittelwertkurve pro Gruppe, läßt sich der Unterschied zwischen den verschiedenen Untersuchungsgruppen erkennen (siehe Abbildung 3.12).

Wie bereits bei der Anamneseerhebung zu erwarten war, liegen die Kurven der Normalprobanden und der Kontaktlinsenträger sehr nahe beieinander. Statistisch bestätigte sich die Vermutung, daß keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen bestehen.

Hingegen ergaben die Gruppen der Sicca-Patienten und Keratoplastik-Patienten deutlich höhere Helligkeits-Meßwerte, so daß eine Diskriminierung von gesunden zu kranken Patienten bereits nach 5 Minuten signifikant möglich ist. Genauso ist die Verlaufskontrolle individueller Patienten zur Kontrolle des Therapieerfolges in allen Gruppen möglich.

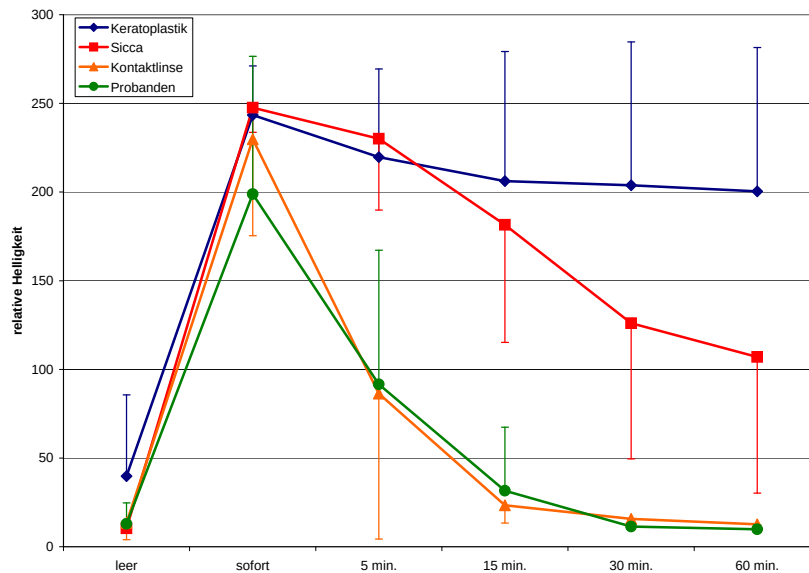


Abbildung 3.12: Mittelwertkurven der Meßergebnisse aller bisher dargestellten Gruppen im Vergleich

3.8 Tränenfilm-Clearance: Sicca-Patienten vs. Normalprobanden

Ein weiteres Ziel dieser Studie ist es, einen Verlaufsparemeter zu finden, der eine Messung zu einem definierten Zeitpunkt mit nachfolgender interindividueller und intraindividuelle Beurteilung ermöglicht. Hierbei wäre eine meßbare Entwicklung z.B. unter einer neu angesetzten Therapie relevant. Dies würde bedeuten, daß eine zukünftige Messung immer im Vergleich zu einer Art Normwerte-Kurve betrachtet werden kann, um den Schweregrad der Normabweichung einzustufen.

Im weiteren Verlauf könnten dann intraindividuelle Vergleiche erfolgen, die die Meßwerte im Verlauf von therapeutischen Maßnahmen auswerten. Desweiteren wäre eine Erfolgskontrolle von Therapieansätzen ein sinnvolles Einsatzgebiet.

Bei Erniedrigung des erhobenen Zahlenwertes bei Verlaufsmessungen scheint die Thera-

pie bei diesem Patienten zu einer Verbesserung der Tränenfilmsituation geführt zu haben, hingegen wäre ein Ausbleiben der Verbesserung Anlaß, die angesetzte Therapiestrategie zu überdenken und ggf. eine alternative Therapie zu verwenden.

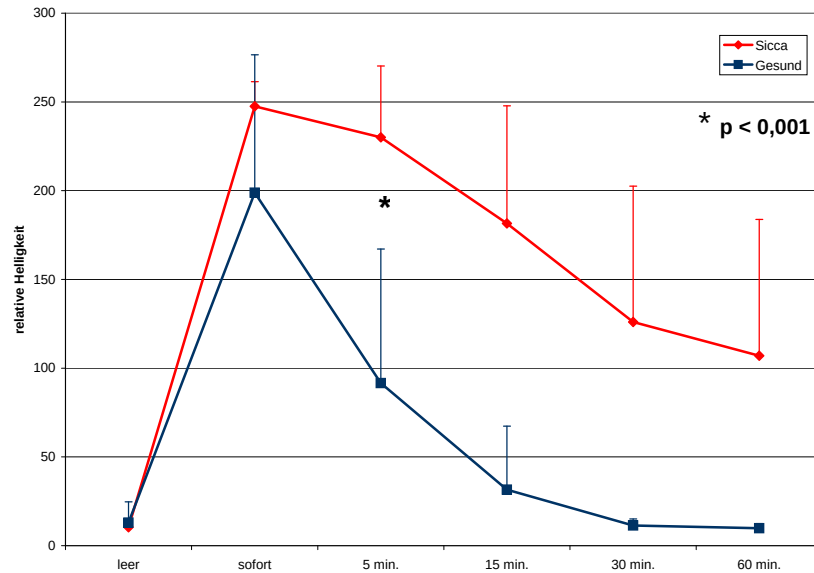


Abbildung 3.13: Tränenfilm-Clearance in der Gruppe der Sicca-Patienten vs. der Normalprobanden

Auf der Basis einer erheblich größeren Datenmenge wäre es möglich, die entsprechenden Grenzwerte sicher zu definieren, so wie man es von z.B. Laborwerten gewohnt ist, und eine Einordnung der neu erhobenen Patientendaten im Sinne einer Schweregradeinteilung zu ermöglichen. Dies ließ sich im Rahmen dieser Pilotstudie nicht sicher umsetzen, da die erhaltene Datenmenge zu gering für solche weitreichenden Konsequenzen ist. Allerdings ist das Ziel der Studie erreicht, die Umsetzbarkeit der Fragestellung mit diesem Versuchsaufbau zu beweisen. Auch eine richtungsweisende Größenordnung für Normwerte ist erkennbar.

Im beschriebenen Versuchsaufbau zeigt sich die Clearance des Tränenfilms von appliziertem Fluoreszein durch den natürlichen Tränenfilmaustausch. Diese Untersuchungstechnik zeigt im Gruppen-Vergleich der Normalprobanden zu Sicca-Patienten einen signifikanten Unterschied bereits nach 5 Minuten (siehe Abbildung 3.13). Dies ermöglicht die schnelle Durchführbarkeit der Untersuchung mit Vorliegen eines Endergebnisses bereits nach wenigen Minuten, aufgrund dessen das weitere Procedere festgelegt werden kann.

3.9 Hornhautepithelbarriere: Sicca-Patienten vs. Normalprobanden

Diese Überlegungen führten zu einer Modifikation des Untersuchungsaufbaus. Ziel war es, auch bei Sicca-Patienten die lange Verweilzeit des Fluoreszeins auf der Augenoberfläche zu reduzieren [30].

Es folgt die Auswertung der bekannten Normalprobanden-Gruppe im direkten Vergleich mit den Sicca-Patienten, die eine Spülung der Augenoberfläche erhielten. Die hier erhobenen Werte können nur die wirklich in die Kornea eingedrungenen Fluoreszeianteile widerspiegeln. Es wird also die Fläche und Intensität der nachhaltig geschädigten Epithelzellschicht der Hornhaut angezeigt. Dies ist ein relevantes Meßziel bei Patienten mit einer Benetzungsstörung durch eine quantitative und/oder qualitative Tränenfilmsuffizienz sowie bei anatomischen Besonderheiten. Ein unzureichender Lidschluß, eine deutliche Lidfehlstellung durch Narben, Paresen, Trachom-Folgen, Z.n. Trauma oder Operationsfolgen können dermaßen ausgeprägte Oberflächenstörungen verursachen, daß eine intensive topische Pflege mit entsprechender Therapieerfolgskontrolle unerlässlich für den Erhalt des Auges ist.

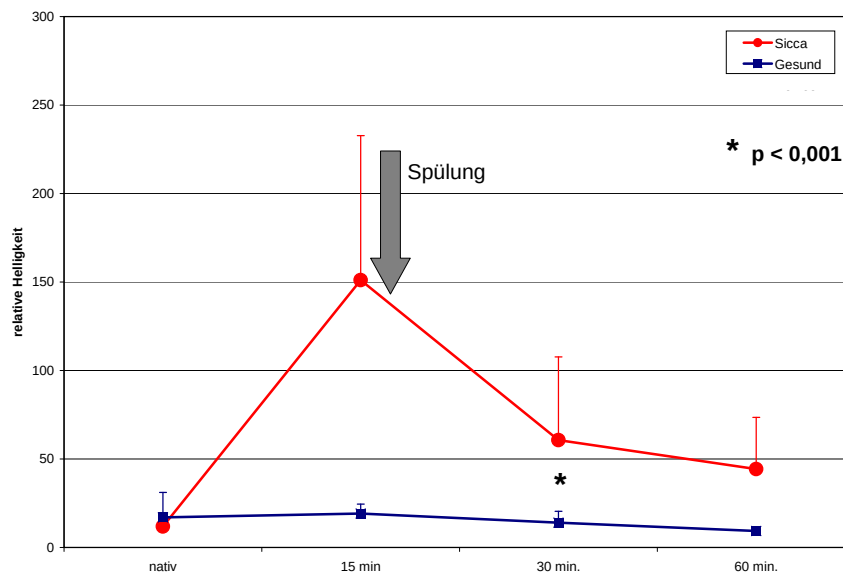


Abbildung 3.14: Penetration Sicca-Patienten vs. Normalprobanden

Aufgrund dieser Änderung läßt sich die Penetration des Farbstoffes in die Kornea besser erfassen. Der hierfür störende Anteil des verbliebenen Farbstoffes im Tränenfilm wurde durch eine manuelle Spülung der Fornices sowie durch Reinigung der Lider und Zilien minimiert. Die nun erneute Durchführung der Meßreihe, wie in Kapitel 2.11 beschrieben, führte zu deutlich geringeren Helligkeitswerten und somit zu einem in kürzerer Zeit detektierbaren

Fluoreszeinabfall auch bei Sicca-Patienten.

Um den Unterschied zwischen einer Fluoreszeineinlagerung im Tränenfilm und einer Einlagerung in die Hornhaut zu quantifizieren, wurde bei den Patienten mit Sicca-Symptomatik, nach einer Einwirkzeit des Farbstoffes von 15 Minuten, eine Spülung des Bindehautsackes und der Augenoberfläche mit Anhangsgebilden durchgeführt. Die neuerliche Datenerhebung zeigte nun im Vergleich zu der bekannten Normalprobandengruppe eine Änderung der Spitzenwerte auf ein niedrigeres Niveau. Die Anfangsmeßwerte lagen im Bereich von 150 statt 250 Helligkeitswerten. Ein signifikanter Unterschied zu den Meßwerten der Normalprobanden bestand bereits bei der ersten auf die Spülung folgenden Messung (siehe Abbildung 3.14). Dies bedeutet, daß ein einziger auf diese Weise erhobener Meßwert individuelle Vergleiche zu Normwerten zuläßt, oder auch, daß zu diesem Zeitpunkt der Erfolg einer Therapie intraindividuell überprüft werden kann. Außerdem erscheinen die Meßwerte aufgrund einer geringeren Abhängigkeit von anderen Zufallsfaktoren sicherer zu sein. Zum einen erfolgt keine Einschwemmung von neuem Farbstoff aus dem periorbitalen Bereich in den kornealen Meßbereich, zum anderen ist die individuelle Tränenfilmproduktion gewissen Schwankungen unterworfen, die zu einer unerwünschten Meßwertungenauigkeit führen kann. Somit stellt sich die hier dargestellte Untersuchung der Epithelbarrierenpenetration bei Patienten mit struktureller Oberflächenstörung als genaueres Meßinstrument dar.

Durch den gleichmäßigen Abfall der Meßwerte ist mit nur einem Meßwert zu einem Zeitpunkt x (z.B. nach 30min.) eine Einordnung in eine Schweregradtabelle möglich. Auch für diesen Versuchsaufbau gilt: Für die zuverlässige Erstellung der Normwerte-Tabelle sind größerer Fallzahlen zu erheben. Dies würde in Zukunft eine einfache objektive Einordnung der Beschwerden der Patienten ermöglichen, genauso wie der Therapieerfolg leichter zu überprüfen ist. Dies wiederum eröffnet neue Möglichkeiten der unkomplizierten Therapieanpassung.

Kapitel 4

Diskussion

4.1 Aktuelle Entwicklungen in der Therapie

Das Trockene Auge nimmt bislang weiterhin nur einen geringen Stellenwert in der Diagnostik und Therapieentwicklung der Augenärzte ein, obwohl die Inzidenz stetig steigt und das Sicca-Syndrom unterschiedlichster Kausalität als Volkskrankheit betitelt werden darf. Gerade in der augenärztlichen Praxis gibt es kaum ein Krankheitsbild, welches häufiger vertreten ist und durch seine Chronizität und hohen Leidensdruck des Patienten eines erheblichen Zeitaufwandes des Arztes bedarf. Durch die zunehmende Anzahl der Betroffenen und vielfältige individuelle Symptomatik ist eine exakte Diagnostik unerlässlich, um dem Patienten eine gezielte Therapie und in der Folge weitgehende Beschwerdefreiheit bieten zu können. Hierzu gehört, neben der Intensivierung der Forschung an therapeutischen Möglichkeiten, auch die Verbesserung der Diagnostik. Nur ein optimal diagnostiziertes Auge kann der richtigen Therapie zugeführt werden. Die wissenschaftlichen Studien zeigen zunehmend, daß sowohl eine topische Therapie als auch die systemische Einnahme von Substanzen das Trockene Auge beeinflussen kann.

Die orale Einnahme von Omega-3-Fettsäuren über 1-4 Monate scheint eine Modulation der Entzündungsaktivität auch an der Augenoberfläche und den Lidern zu ermöglichen. Allerdings sind die Ergebnisse hinsichtlich der klassischen Sicca-Testung wie Schirmer, BUT und Hornhautstippung nicht signifikant. Die Symptome sowie die Lissamingrünanfärbung der Bindehaut waren signifikant verbessert [35].

Eine deutlich stärkere antiinflammatorische Wirkung auf der Augenoberfläche wird durch topisch verabreichte Ciclosporin A 0,05% Augentropfen erreicht. Es handelt sich um einen kausalen Ansatzpunkt in der Entzündungskette des Trockenen Auges. Die Ergebnisse waren in Hinblick auf die Verbesserung von objektiven Meßergebnissen und subjektiven Beschwerden signifikant. Ciclosporin Augentropfen werden bei schweren Fällen des Trockenen Auges bereits zunehmend angewandt. Da keine standardisierte Fertiglösung erhältlich ist, ist eine patientenbezogene Herstellung durch eine Apotheke Voraussetzung. Die Haltbarkeit ist entsprechend eingeschränkt. Es handelt sich um einen suffizienten, aber noch erschwert umsetzbaren Therapieansatz [48].

Eine weitere Option ist die Herstellung eines künstlichen Mediums, das die Augenober-

fläche ähnlich wie Serumaugentropfen benetzen und intensiv pflegen soll. Ein sehr vielversprechender Ansatz ist TOSM (therapeutic ocular surface medium). Durch seine künstliche Herstellung wäre seine Bereitstellung viel einfacher als es bei Serumaugentropfen der Fall ist. Dieses Medium befindet sich noch im Bereich der klinischen Studien und ist somit leider noch nicht erhältlich [53].

Die klassischen Ansätze zur Therapie einer trockenen Augenoberfläche sind herkömmliche benetzende Augentropfen. Die Weiterentwicklung in diesem Bereich zeigt eine zunehmend differenzierte Therapie je nach Subtyp des Krankheitsbildes. So werden nur hypovolämische Siccasynndrome durch einfache Feuchtigkeitzufuhr verbessert. Die Augentropfen enthalten immer häufiger neben pflegenden Substanzen wie Hyaluronsäure auch lipidhaltige Komponenten, die bei allen Arten der Lipidsekretionsstörung, wie z.B. bei Meibomitis, nicht ausreichend im natürlichen Tränenfilm enthalten sind. Zur weiteren Verbesserung der Lipidphase wurden phospholipidhaltige Sprays entwickelt. Diese Sprays werden direkt auf die geschlossenen Lider aufgebracht. Durch die leichte Handhabung ist eine erhöhte Compliance vor allem bei Patienten mit reduzierter Feinmotorik zu verzeichnen [32].

Bei ausgeprägter Blepharitis ist eine Reinigung der Lidkanten schon lange probat. Eine Verbesserung der Versorgung in diesem Bereich wird durch die Reinigung mit phospholiposomhaltigen Reinigungslösungen erreicht. Die Studien zeigen auch eine signifikant bessere Wirkung als die in der Vergangenheit empfohlene Anwendung von Babyshampoo zum Lösen der fettigen Verkrustungen zwischen den Wimpern [32].

Zur Verbesserung der natürlichen Lipidsekretion aus den Liddrüsen wird eine manuelle Lidkantenreinigung mit Erwärmung und Massage der Lider empfohlen. Dies sollte nach aktuellen Studien zweimal pro Tag erfolgen. Das brillenähnliche Instrument LipiFlow der Firma TearScience, Morrisville, USA, führt diese zuvor beschriebenen Maßnahmen automatisiert durch. Die Studien zeigen eine signifikante Verbesserung der Symptome und objektiven Anzeichen einer evaporativen Tränenfilmtörung. Nach einmaliger Anwendung für 12 Minuten waren noch nach einem Jahr diese Veränderungen signifikant nachzuweisen [26].

4.2 Aktuelle Entwicklungen in der Diagnostik

Die Datenerhebung bezüglich der Anamnese bei Sicca-Patienten ist noch unzureichend standardisiert. Der Fragebogen zur Beantwortung der subjektiven Beschwerden wurde in dieser Studie von den zumeist älteren Patienten nicht ausreichend beantwortet, da es erhebliche Verständnisprobleme gab. Eine Weiterentwicklung der Fragebögen verbessert zunehmend dieses Problem [28].

Insgesamt sollten in einem optimalen Anamnesefragebogen verschiedene feste Themen abgeprüft werden. Das Ziel ist eine möglichst lückenlose Datenerhebung bei allen Patienten mit Verdacht auf ein Trockenes Auge [37]. Hierbei sollten bekannte Vorerkrankungen (immunologisch, neurologisch, endokrinologisch), das aktuelle und vorangegangene Therapieschema am Auge und die sonstige systemische Medikation erfasst werden. Desweiteren sind subjektive Beschwerden mit circadianer Schwankung, beobachteter Genese im Bereich der eigenen Umwelt oder emotionalen Welt von Interesse. Die Adaptation der Patienten an ein und denselben Fragebogen läßt eine Verbesserung der Auswertbarkeit der erhobenen Ergebnisse erwarten.

Leider besteht kein fachlicher Konsens in Bezug auf die Verwendung eines konkreten Formulars in allen Kliniken. Dies wäre zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wünschenswert. Zur Zeit gibt es vor allem zwei verbreitete Fragebögen, zum einen den Fragebogen OSDI (Ocular Surface Disease Index) und zum anderen einen Fragebogen namens Speed (Standard Patient Evaluation of Eye Dryness). Beide sind zur Erkennung von Symptomen des Trockenen Auges gut verwendbar. Ein Vorteil des Speed-Fragebogens liegt in seiner weitgehenden Vereinfachung der Datenerhebung und -auswertung, die einen deutlich geringeren Zeitaufwand bei der Durchführung und Bewertung bedingt. Aktuelle Vergleiche der Datenerfassung durch diese Fragebögen zeigen, daß der Speed-Fragebogen stärker mit den Meßwerten für den evaporativen Subtyp des Trockenen Auges korreliert, wo hingegen der OSDI-Fragebogen stärker mit den Anzeichen für ein hypovolämisches Trockenes Auge korreliert. Eine Festlegung, welcher Subtyp des Trockenen Auges vorliegt, ist ausschließlich aufgrund der Fragebogen-Ergebnisse allerdings nicht möglich [15].

Die Umsetzung der genannten Forderungen könnte in Zukunft epidemiologisch relevante Informationen hervorbringen, die wiederum eine andere Betrachtungsweise in Bezug auf die therapeutischen Ansätze und somit eine Verbesserung der Patientenversorgung erhoffen läßt.

Auf dem europäischen Markt sind einige Geräte erhältlich, die die Untersuchung des Tränenfilms als Zusatzfunktion ermöglichen. Durch die Ermittlung der Größe des Tränenmeniskus sind indirekte Rückschlüsse auf die quantitative Tränenproduktion denkbar. Aktuelle Studien zeigen, daß über 70% der Sicca-Patienten eine Meibomdrüsen-Dysfunktion haben [2]. Aus diesem Grund gibt es vor allem technische Weiterentwicklungen, die diesem Aspekt Rechnung tragen. Die meisten Geräte dienen vor allem der Optimierung der Kontaktlinsenanpassung und richten sich an nichtärztliche Untersucher. Die Beurteilung des Tränenfilms und der Störung der Hornhautoberfläche durch Trockenheit und deren Behandlung stehen hier eher im Hintergrund.

Seit vielen Jahren gibt es das TearScope der Firma Keeler, London, Großbritannien. Mit diesem kann der Untersucher durch Interferometrie die Tränenfilmauflöszeit beurteilen. Die aktuellen Versionen des Gerätes firmieren in Deutschland unter den Namen bonPolaris und bonAntaris und ermöglichen es, alle Datenerhebungen mit Photographien oder Videoerstellung festzuhalten. Diese Geräte haben eine Funktionserweiterung erfahren und ermöglichen neben der Beurteilung der non-invasiven BUT auch eine Feststellung des Tränenmeniskus, sowie die indirekte Beurteilung der Qualität der Lipidschicht des Tränenfilms. Zusätzlich ist durch die Einblendung von Placidoringen die regionäre Trockenheit der Augenoberfläche darstellbar. Eine Schweregradeinstufung erfolgt über die subjektive Einschätzung des Untersuchers. Desweiteren kann eine Meibographie des Unterlides durchgeführt werden. Unter Verwendung einer Analyse-Software nimmt das Gerät eine automatisierte Klassifikation der Meibomdrüsen-Dysfunktion vor. Wissenschaftliche Vergleiche in Bezug auf die Signifikanz der Messungen stehen noch aus.

Eine weitere technische Alternative bietet der Keratograph 5M der Firma Oculus, Wetzlar, Deutschland. Er nutzt wahlweise eine weiße oder Infrarot-Beleuchtung und beinhaltet eine hochauflösende Farbkamera. Auch dieses Gerät hat seinen Fokus in der Darstellung des Tränenmeniskus sowie der Lipidschicht des Tränenfilms. Des weiteren ist sowohl die Dynamik des Tränenfilms beurteilbar als auch die NIKBUT (non invasive Keratograph BUT). Eine weitere Option ermöglicht die automatisierte Einstufung von bulbärer und limbalen Rötung

(R-Scan) sowie eine Meibographie der Ober- und Unterlider. Eine Degeneration der Drüsen wird sichtbar und ermöglicht die Schweregradeinstufung durch die Feststellung der fehlenden Drüsenläppchen. Die wissenschaftliche Auswertung der Ergebnisse durch vergleichende Studien steht noch aus. Die Daten sind subjektiv zu bewerten und können, mit Ausnahme der Meibographie, in ähnlicher Weise von erfahrenen Augenärzten durch eine Spaltlampenuntersuchung erhoben werden.

Das Handgerät TearLab, San Diego, USA, widmet sich der Messung der Tränenfilmosmolarität. Es ist das einzige Instrument, das diese Funktion automatisiert ermöglicht. Die Tränenfilmosmolarität korreliert mit der evaporativen Form des Trockenen Auges und bietet die Betrachtung von einem anderen Ansatzpunkt als mit den klassisch erhobenen Daten [3]. Die Meßergebnisse beim Vergleich der Senkung der Tränenfilmosmolarität durch unterschiedliche Augentropfen sind signifikant.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß sich die technische Weiterentwicklung auf die Diagnostik des Tränenfilms fokussiert. Die Augenoberfläche mit Schäden der Hornhautepithelbarriere durch zunehmende Trockenheit wird hierbei nicht berücksichtigt. Viele Patienten weisen einen auffälligen Tränenfilm oder eine Lidrandentzündung auf, ohne störende Symptome zu haben. Sie sind somit nicht notwendigerweise einer Therapie zuzuführen. Hingegen können Patienten mit geringen subjektiven Beschwerden bereits erhebliche Veränderungen der Hornhautepithelbarriere aufweisen, die zu Narben und permanentem Visusverlust führen können. Daher sollte die Verbesserung der Augenoberflächendiagnostik nicht vernachlässigt werden. Dies ist der Ansatz in der Fluorophotometrie mittels konfokaler Mikroskopie.

4.3 Änderungen im Studiendesign

Bei Durchführung der Arbeit wurde besonderes Augenmerk auf die praktische Anwendung gelegt, um den Versuchsaufbau möglichst direkt in den Arbeitsalltag übernehmen zu können. Zusätzlich wurde an die Untersuchung folgende Anforderung gestellt: Es sollte eine maximale Schonung des Patienten bei minimaler Zusatzbelastung des Personals erreicht werden. Hierfür war im Verlauf der Studie eine weitgehende Reduzierung des Zeit- und Personalaufwandes erforderlich. Durch den einfachen Geräteaufbau, eine schnelle Durchführbarkeit und Festlegung nur noch eines Meßzeitpunktes wird eine weite Verbreitungsmöglichkeit der neuen Anwendung gewährleistet.

Trotz der guten Ergebnisse zeigten sich auch in diesem Diagnostikansatz einige verbesserungsfähige Aspekte. Zum einen dauerte allein die fluorophotometrische Untersuchung mindestens eine Stunde, hinzu kamen noch die Zeiten für die Voruntersuchungen. Dies ist ein relativ großer Zeitaufwand für die Erhebung einer recht speziellen Information. Im Studienverlauf zeigten sich bereits Optimierungsoptionen auf. Wenn es gelingt, durch eine höhere Anzahl von zugrundeliegenden Meßergebnissen feste Normwerte zu definieren, würde sich der Datenerhebungsaufwand erheblich reduzieren, da nur noch ein Meßzeitpunkt angestrebt wird.

Nach den jetzigen Erkenntnissen kann eine Diskriminierung zwischen krank und gesund bereits nach 5 Minuten in der Tränenfilm-Clearancebestimmung und nach ca. 15 Minuten bei einer Epithelpenetrations-Fragestellung erfolgen. In der Penetrationsbestimmung ist zusätzlich noch ein erhebliches Zeitoptimierungspotential in Bezug auf die Einwirkzeit des Fluo-

reszeins möglich. Es ist denkbar, daß die Spülung schon nach wenigen Minuten erfolgen kann und nicht erst nach 15 Minuten, woraus ein erheblicher Zeitgewinn resultieren würde.

Die Ergebnisse lassen annehmen, daß die Konzentration des Farbstoffes für die Sicca-Patienten noch immer zu hoch gewählt wurde, da ein Abfall der Helligkeitswerte nur sehr langsam erfolgt. Zum anderen würde eine Verlängerung des Meßzeitraumes den Abfall bei Sicca-Patienten besser abbilden. Dieses ist aber aus Praktikabilitätsgründen nicht sinnvoll. Es hilft auch hier, eine exakte Grenzfestlegung zur Diskriminierung der Normalprobanden von den Erkrankten anhand einer großen Anzahl von Untersuchten durchzuführen.

Bei der Betrachtung der Tränenfilm-Clearance ist die ungleichmäßige Auswaschung des Fluoreszeins bei Patienten mit Sicca-Syndrom problematisch. Im Verlauf der Studie stellt sich zudem heraus, daß eine durch Lidschlag oder Manipulation an den Augen immer wieder neue Einschwemmung von Fluoreszein aus den Lidkanten, Zilien und sonstigen Anhangsgebilden des Auges erfolgte. Diese rezidivierende Neueinbringung von Farbstoff in den meßrelevanten Hornhautbereich führt zu erheblichen Meßungenauigkeiten. Es zeigten sich zum Teil so starke Schwankungen, daß eine relevante Erhöhung der Helligkeitswerte in den Meßwerten abzulesen war. Die Lösung des Problems ist auch bei einer Clearance-Fragestellung die manuelle Reinigung der Augenumgebung nach Fluoreszeinapplikation und vor Erhebung der ersten Photoaufnahmen. Auf diese Weise wird verhindert, daß durch beständigen Lidschlag der Patienten das Kontrastmittel immer wieder in den relevanten Hornhautbereich eingebracht wird. Vermutlich ließe sich so auch die notwendige Untersuchungszeit noch einmal deutlich reduzieren. Nach entsprechender Reinigung resultiert eine sichtlich schnellere Diskriminierung der Verlaufskurven von Normalprobanden und Sicca-Patienten.

Desweiteren könnte eine Fluoreszeinkonzentrationssenkung die Störwirkung durch Neueinschwemmung des Farbstoffes mindern. Die Fluoreszeineingabe mit entsprechender Einwirkzeit und nachfolgender Spülung, sowie die eigentliche Photographie kann nach entsprechender Vereinfachung und Standardisierung des Ablaufes komplett durch Assistenzpersonal durchgeführt werden. Ziel ist es, einen Versuchsaufbau mit nur einer Messung für die Verlaufsuntersuchungen zu erreichen. Hierunter läßt sich schnell und einfach das Ansprechen der begonnen Therapie beurteilen und unabhängig von subjektiven Eindrücken der Benefit für den Patienten festhalten. Von diesem Aspekt ausgenommen bleibt sicherlich der persönliche Eindruck des Patienten, der bislang den Hauptaspekt der Therapiestrategie ausmacht.

Bei einem größeren Verständnis der Patienten für die Erkrankung und einer gut verständlichen Darbietung der Meßergebnisse läßt sich eine deutliche Compliancesteigerung erreichen. Gerade bei chronisch Kranken ist die Therapietreue und ein gutes Arzt-Patienten-Verhältnis grundlegende Voraussetzung zur Vermeidung von häufigen Arztwechseln. Die Patienten bauen ein tieferes Vertrauen zu einem Arzt erst auf, wenn das abstrakte gesundheitliche Problem, das mit erheblichen Beschwerden einhergeht und somit zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führt, mithilfe von Bildern und guter Aufklärung verständlicher wird. So läßt sich die Geduld und Ausdauer in der langwierigen Therapie besser aufbringen. Der Patient könnte anhand einer graphischen, topographischen Darstellung der Oberflächenstörung im Sinne einer „Ampel-Farbkodierung“ seine persönlichen Therapieerfolge nachvollziehen. Hierfür ist die Entwicklung einer entsprechenden Software notwendig.

Die hier dargestellten Messungen am modifizierten Heidelberg Retina Angiographen scheinen die ursprüngliche Fragestellung der Tränenfilm-Clearance durchaus sensitiv beantworten

zu können. Darüber hinaus ist, mit der Untersuchung der Epithelbarriere, eine weitere Anwendung möglich. Diese wurde anhand der Fluoreszein-Penetrationstests in dieser Pilotstudie erfolgreich aufgezeigt.

Daß die Normalprobanden im Durchschnitt sehr viel jünger sind als die Sicca-Patienten, liegt in der Natur der Erkrankung. Das Sicca-Syndrom ist im Gros immer noch eine Alterserscheinung. Die Gruppenzusammensetzung ist als typisch und mit der Bevölkerung vergleichbar anzusehen. Die Inhomogenität zwischen den verglichenen Gruppen in Hinblick auf z.B. das Alter hat keine Auswirkung auf die Beantwortung der Fragestellung.

Die zu beantwortende Frage lautete, ob ein Unterschied zwischen Patienten mit einer Augenoberflächenstörung und einem Kollektiv an Normalprobanden feststellbar ist. Desweiteren war zu klären, ob ein detektierter Unterschied signifikant ist und zuletzt, ob die Unterschiede, auch bei fehlender Signifikanz so fein detektierbar sind, daß sich eine Tendenz abzeichnet, die bei größeren Patientenzahlen zu einem signifikanten Unterschied führen könnten. Die Ergebnisse zeigen sich reproduzierbar und stabil. Es ist mit diesem Studiendesign möglich, die gestellten Aufgaben zu erfüllen und alle Studienfragen zu beantworten. Eine statistische Auswertung ist bei einer Pilotstudie wie dieser immer mit einer eingeschränkten Aussagekraft verbunden, aber die Ergebnisse bestätigen die Machbarkeit und erfordern eine weitere Vertiefung des Themas in der zukünftigen Forschung.

Die technischen Schwierigkeiten bezüglich der Datensicherung und des Datenexports während des Studienverlaufes gehören der Vergangenheit an, da die digitale Technik in der Bildakquisition in allen Bereichen der Augenheilkunde Einzug gehalten hat. Eine entsprechende Bildverarbeitung mit automatisiertem digitalem Export und Speicherung der Daten ist heutzutage als Standard anzusehen.

Neueste Erkenntnisse auf dem Gebiet der Kontaktlinsenforschung lassen einen weiteren systematischen Fehler vermuten. Die in dieser Studie untersuchten Patienten hatten ihre Kontaktlinsen im Sinne des üblichen Trageverhaltens nicht über Nacht getragen. Da die Datenerhebung im Verlauf des Vormittages stattfand, ist eine Teilregeneration der beim Kontaktlinsentragen entstandenen Oberflächenschäden über Nacht zu erwarten. Aktuelle Untersuchungen auf diesem Gebiet weisen darauf in, daß nach etwa acht Stunden Kontaktlinsenkarenz eine vollständige Augenoberflächen-Regeneration erfolgt. Die Messungen konnten also nur die seit dem morgendlichen Einsetzen der Kontaktlinsen entstandenen Schäden aufzeigen. Die nicht signifikanten Unterschiede zu den Ergebnissen der Normalprobanden sind so erklärt. Allerdings läßt sich auch hier eine Tendenz der Mittelwertkurven im Vergleich ablesen, die bei größeren Fallzahlen eine starke Sensitivität des Meßverfahrens erhoffen läßt. Desweiteren kann man von stärkeren Differenzen zwischen den Meßergebnissen von Kontaktlinsenträgern und Normalprobanden ausgehen, wenn eine minimale Kontaktlinsen-Tragezeit von acht Stunden vor der Messung beachtet wird.

Bisher wurde das Ausmaß des Tränenflüssigkeitsmangels in der Praxis mittels der Schirmer-Tests erfaßt. Diese sind bestechend einfach und vergleichsweise schnell durchzuführen, allerdings sind sie auch relativ ungenau und schwer reproduzierbar, leicht auftretende Anwendungsfehler führen zu deutlichen Ergebnisschwankungen. Außerdem wird diese Untersuchung von Patienten mit schwerem Sicca-Syndrom aufgrund von Schmerzen während oder nach der Untersuchung häufig abgelehnt. Um hier eine lückenlose Verlaufsdokumentation des Zustandes des Auges zu gewährleisten, wird eine kontaktlose Untersuchungsmethode dringend

benötigt. Diese würde zu einer erheblich größeren Akzeptanz vonseiten der Patienten führen.

Die Vorteile der Fluorophotometrie im Vergleich zu den herkömmlichen Untersuchungsverfahren liegen auf der Hand. Wie beschrieben, ist die Fluorophotometrie mithilfe eines Augentropfens und eines Photos durchführbar. Eine digitale, konfokale Meßtechnik liefert besser vergleichbare Werte als die herkömmlichen Meßverfahren, da diese bereits vom Aufnahmegerät durch eine entsprechende Software-Unterstützung mit intraindividuellen Vergleichsdarstellungen ausgegeben werden können. Aufgrund der geringeren Reizung des Systems Auge durch ein berührungsloses Meßverfahren bilden die erhobenen Werte den natürlichen und möglichst unverfälschten Zustand des Auges ab. Desweiteren erscheinen die Meßergebnisse sehr sensitiv, so daß eine Ergebniseinschätzung im intraindividuellen Verlauf viel feiner erfolgen kann als bei herkömmlichen Tests. Eine Kombination aus der Durchführung der herkömmlichen Testverfahren mit der konfokalen Fluorophotometrie zur Einschätzung der Ausgangssituation ist bei Erstkontakt von Patienten sinnvoll. Im Verlauf ist die Kontrolle ausschließlich über die Fluorophotometrie wünschenswert und möglich.

4.4 Änderungen am Geräteaufbau

Die hier erhobenen Daten sind repräsentativ für das verwendete Gerät zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Da die Lichtquelle naturgemäß mit der Zeit an Leistung verliert, reicht ein Abgreifen der zugeführten Spannung für eine exakte Leistungsbestimmung nicht aus, daher kann keine direkte Übertragung auf einen anderen HRA erfolgen. Folglich können die Daten nicht direkt für weitere Experimente an anderen Geräten oder für weitere Messungen an demselben Gerät genutzt werden, sondern müssen erst für das verwendete Gerät spezifisch festgelegt werden. Um diese Störungsquelle auszuschalten, könnte alternativ die Strahlungsintensität an der Strahlenquelle direkt gemessen und digital angezeigt werden. Diese Art der Messung ersetzt dann das Abgreifen der Spannung durch ein Multimeter, erfordert aber eine baulich-technische Veränderung des Originalgerätes.

Abschließend wäre auch eine Software zu entwickeln, die eine Patientendatei verwaltet und in diesem Zusammenhang die Bilderhebung, Auswertung und Darstellung automatisiert und so vereinfacht und beschleunigt. Optimalerweise wäre eine umgehende Auswertung und der Vergleich mit bereits in der Datenbank vorhandenen Bildern des Patienten sowie mit den Normwerten wünschenswert. Folglich könnte dann auch eine optisch ansprechende Darstellung der Ergebnisse in einer topographischen Darstellungsweise mit patientenfreundlicher Ampelfarbkodierung erfolgen. Auf diese Weise kann der Behandler sofort eine Aussage zu den Untersuchungsergebnissen machen und eine Entscheidung hinsichtlich der weiteren Therapie aufgrund von objektiven Beurteilungsmaßstäben fällen.

Das Gerät bietet noch eine weitere Meßmöglichkeit, die in dieser Studie nur beispielhaft verwendet, aber nicht weiter verfolgt wurde. Es ist möglich, eine dynamische Tiefenscannung der Hornhaut durchzuführen. In dieser Technik werden Serienscannaufnahmen in die Hornhauttiefe durchgeführt, die jeweils 32 Bilder in einer Tiefe von 0-1 mm und 0-2 mm anfertigen. Ziel dieser Aufnahmetechnik ist es, die Eindringtiefe des Fluoreszeins exakt zu detektieren. Diese Technik ähnelt der Arbeitsweise des "Fluotron Master" der Firma Ocu-metrics, Mountain View, USA, welcher für viele Studien zum Thema "Trockenes Auge" und

“Fluorophotometrie“ in den USA verwendet wird. Es handelt sich um ein scannendes Gerät, das im Vergleich zum HRA keine Einzelbilder erstellt. Dieses Gerät ist aber nach wie vor nicht auf dem europäischen Markt erhältlich und ist außerdem durch hohe Anschaffungskosten und nur einseitige Einsetzbarkeit für viele Kliniken eher unattraktiv. Die beschriebene Erweiterung der Funktionen des Heidelberg Retina Angiographen auf die Augenoberfläche nach geringfügigem Umbau des Gerätes ist eine mögliche Alternative.

Die Ergebnisse der Serien-Tiefenscan-Aufnahmen erscheinen sehr vielversprechend. Eine Spülung und mehrere Meßzeitpunkte sind unnötig, da hierbei eine exakte Messung der Fluoreszenzmenge und Lokalisation in der Hornhaut im Vordergrund steht. Zusätzlich bietet die Scan-Methode eine gute Vergleichbarkeit zu den Ergebnissen gleicher Thematik, die bereits an dem “Fluotron Master“ erhoben wurden.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Pilotstudie mit der Fragestellung, ob eine objektive Messung der Tränenfilm-Auswaschzeit bzw. der Fluoreszein-Penetration in die Hornhaut mittels eines modifizierten Heidelberg Retina Angiographen möglich und ausreichend sensitiv ist. Es wurden hierfür vier verschiedene Patienten-Gruppen gebildet, die zum intra- und interindividuellen Gruppenvergleich herangezogen wurden. Zur Festlegung der Vergleichswerte wurde eine Gruppe mit Normalprobanden gebildet, desweiteren wurde eine Gruppe mit Kontaktlinsenträgern, eine mit Patienten mit Z.n. Keratoplastik und, als Hauptvergleichsgruppe, eine Gruppe mit Patienten mit trockenem Auge gebildet. Nach einer Anamneseerhebung bezüglich der subjektiven Symptome und der bisherigen Therapie wurden diese Patienten zunächst einer Reihe herkömmlicher Tests zur Detektion von Tränenfilmstörungen unterzogen. Im folgenden wurden verschiedene Ansatzpunkte bezüglich der Fluoreszeinkonzentration sowie -applikation abgeprüft, um das Studiendesign festzulegen. Im endgültigen Studienaufbau wurde ein Heidelberg Retina Angiograph der Firma Heidelberg Engineering mit einer zusätzlichen Linse ausgestattet, um die Fokussierung von der Netzhaut auf die Hornhaut zu verlagern. Desweiteren wurde ein digitales Multimeter zur besseren Kontrolle der an den Laser angelegten Spannung eingebaut. Die Datenerhebung erfolgte zunächst über den Verlauf einer Stunde mittels wiederholter Photographie des Auges nach Fluoreszeinapplikation. Hierbei wurde durch die Kamera zu jedem Meßzeitpunkt ein Photo mit verschiedenen Helligkeitsstufen erstellt. Dieses wurde durch das Bildverarbeitungsprogramm „imageJ“ in seinen Graustufen ausgewertet und der Mittelwert daraus als Zahlenwert festgehalten. Dieser dient zum späteren Vergleich und wurde zur statistischen Auswertung herangezogen.

In der statistischen Auswertung zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Normalprobanden und den Gruppen der Sicca-Patienten und der Patienten mit Z.n. Keratoplastik. Desweiteren zeichnete sich eine Tendenz der Ergebnisse beim Vergleich von Kontaktlinsenträgern zu Normalprobanden ab, wenngleich diese nicht signifikant waren. Auch die Ergebnisse vor und nach einem 2-wöchigen Therapieversuch in der Gruppe der Sicca-Patienten zeigten die erwartete Tendenz, ohne signifikant zu sein.

Im weiteren Verlauf wurde eine Änderung des Studiendesigns durchgeführt. Hierbei wurde anstelle der Tränenfilm-Clearance die Penetration des Fluoreszeins in die Hornhaut untersucht. Dafür wurden vor der Messung die Augenoberfläche und die umgebenden Strukturen

durch Spülung und manuelle Reinigung von überschüssigem Farbstoff befreit. Dieser hatte zuvor bei Patienten mit bestehender Augenoberflächenstörung zu maximalen Helligkeitswerten ohne deren Abfall im Verlauf geführt. Außerdem verfälschte eine rezidivierend durch Lidschlag eingebrachte Farbstoffmenge die Meßwerte. Durch die erreichte Erniedrigung des Helligkeitsniveaus ohne Auftreten von Maximalwerten zeigte sich die Möglichkeit, die Ergebnisse von Sicca-Patienten und Normalprobanden früher signifikant zu diskriminieren.

Mit diesem Studiendesign können alle gestellten Fragestellungen positiv beantwortet werden. In Hinblick auf den Vergleich von Normalprobanden und Patienten mit Augenoberflächenstörung unterschiedlichster Kausalität ist eine sensitive Datenerhebung möglich. Auch ein intraindividueller Therapieverlauf im Sinne einer Erfolgskontrolle ist gut durchführbar. Diese Studie zeigt die Möglichkeit auf, ein handelsübliches Angiographiegerät um die Funktion der Hornhaut- und Tränenfilmdiagnostik zu erweitern. Auf diese Weise ist eine einfache Verbreitung der Methode und somit die bessere Diagnostik von Sicca-Patienten möglich, ohne ein Spezialgerät anschaffen zu müssen. Da die Anzahl der Patienten mit Sicca-Symptomatik in den letzten Jahren massiv zunimmt und das „Trockene Auge“ mittlerweile den Charakter einer Volkskrankheit annimmt, ist zur adäquaten Versorgung der Betroffenen eine Verbesserung der Diagnostik und Therapie zwingend erforderlich. Diese Studie zeigt einen sehr vielversprechenden Ansatz hierfür auf.

Literaturverzeichnis

- [1] Afonso A, et al. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999;106:803–810.
- [2] Aminfar H, et al. Die Häufigkeit der Meibom-Drüsen-Dysfunktion bei PatientInnen mit Beschwerden der Trockenen Augen in einer klinischen Population. *Spektrum Augenheilkd* 2013;27:281–285.
- [3] Benelli U, et al. Tear osmolarity measurement using the TearLab Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness. *Contact Lens Anterior Eye* 2010;33:61–67.
- [4] Boot J, et al. Epithelial permeability in corneal grafts by fluorophotometry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991;229:533–535.
- [5] Brewitt H und Sistani F. Dry eye disease: The scale of the problem. *Surv Ophthalmol* 2001;45:199–202.
- [6] Brubaker R, et al. Fluorometry of the anterior segment. *Springer, Noninvasive diagnosis techniques in ophthalmology*. 1993;248–280.
- [7] Burk A und Burk R. Checkliste Augenheilkunde. *Thieme* 1999;2:11–12.
- [8] Chang S und Hu F. Changes in corneal autofluorescence and corneal epithelial barrier function with aging. *Cornea* 1993;12:493–499.
- [9] Chang S, et al. Effects of contact lenses on corneal endothelium - A morphological and functional study. *Ophthalmologica* 2001;215:197–203.
- [10] Chia E, et al. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol* 2003;31:229–232.
- [11] de Kruijf E, et al. A simple method for determination of corneal epithelial permeability in humans. *Curr Eye Res* 1987;6:1327–1334.
- [12] Erb C, et al.(1996) Psychosomatic aspects of patients with primary keratoconjunctivitis sicca. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1996;208:96–99.
- [13] Eter N und Göbbels M. A new technique for tear film fluorophotometry. *Br J Ophthalmol* 2002;86:616–619.

- [14] Fahim M, et al. Fluorophotometry as a diagnostic tool for the evaluation of dry eye disease. *BMC Ophthalmology* 2006;6:20.
- [15] Finis D, et al. Vergleich des OSDI und SPEED-Fragebogens zur Evaluation des Sicca-Syndroms in der klinischen Praxis. *Ophthalmologe* 2014;111:1050–1056.
- [16] Gagliano C, et al. Low levels of 17-(beta)-oestradiol, oestrone and testosterone correlate with severe evaporative dysfunctional tear syndrome in postmenopausal women: a case-control study. *Br J Ophthalmol* 2014;98:371–376.
- [17] Geerling G, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 Mar 30;52(4):2050–64.
- [18] Gray J, et al. Optimized protocol for Fluotron Master. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985;222:225–229.
- [19] Göbbels M. The Dry Eye. Status determination and prospects. *Fortschr Ophthalmol* 1990;87:190–197.
- [20] Göbbels M und Spitznas M. Effects of artificial tears on corneal epithelial permeability in dry eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991;345–349.
- [21] Göbbels M und Spitznas M. Corneal epithelial permeability of dry eyes before and after treatment with artificial tears. *Ophthalmology* 1992;99:873–878.
- [22] Göbbels M und Groß D. Klinische Studie zur Wirksamkeit eines dexpanthenolhaltigen Tränenersatzmittels (Siccaprotect) bei der Behandlung Trockener Augen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1996;209:84–88.
- [23] Göbbels M et al. Barrierefunktion des Hornhautepithels bei Kontaktlinsenträgern. *Fortschr Ophthalmol* 1990;87:646–648.
- [24] Göbbels M. Das trockene Auge. *Fortschr Ophthalmol* 1990;87:S 190–197.
- [25] Grehn F. Augenheilkunde. *Springer* 2006;29:115–117.
- [26] Greiner J. Long term(12-month)improvement in meibomian gland function and reduced dry eye symptoms with a single thermal pulsation treatment. *Clin Exp Ophthalmol* 2013;41:524–530.
- [27] Holly F und Lemp M. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol* 1977;22:69–87.
- [28] Jacobi C, et al. Erhebungsbogen zur Anamnese und Diagnostik des trockenen Auges. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011;228:226–233.
- [29] Jacobi C, et al. Das trockene Auge. Aktuelle Konzepte zu Klassifizierung, Diagnostik und Pathogenese. *Ophthalmologe* 2006;103:9–17.

- [30] Joshi A, et al. A new method for determining corneal epithelial barrier to fluorescein in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1008–1016.
- [31] Kasper K, et al. Zum Stand der Anwendung von Eigenserum-Augentropfen in Deutschland. *Ophthalmologe* 2008;105:644–649.
- [32] Khaireddin R. Trockenes Auge bei Kontaktlinsenträgern. *Ophthalmologe* 2013;110:511–514.
- [33] Klyce S und Crosson C. Transport processes across the rabbit epithelium: a review. *Curr Eye Res* 1985;4:427–432.
- [34] Knop E, et al. Das trockene Auge als komplexe Fehlregulation der funktionellen Anatomie der Augenoberfläche. *Ophthalmologe* 2003;100:917–928.
- [35] Königshofer, et al. Die Bedeutung ungesättigter Fettsäuren für das Trockene Auge. *Spekt Augenheilkd* 2011;25:13–18.
- [36] Kroll P, et al. Augenärztliche Untersuchungsmethoden *Thieme* 2008;3:157–158.
- [37] Markovic O und Nepp J. Anamnesefragebogen in der Diagnostik des trockenen Auges. *Spekt Augenheilkd* 2004;18:158–162.
- [38] Mc Namara N, et al. Measurement of corneal epithelial permeability to fluorescein. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1830–1839.
- [39] Messmer EM, et al. Diagnose und Therapie des Trockenen Auges. *UNI MED Verlag* 2007;2:69.
- [40] Messmer EM, et al. Diagnose und Therapie des Trockenen Auges. *UNI MED Verlag* 2007;2:70–72.
- [41] Messmer EM, et al. Diagnose und Therapie des Trockenen Auges. *UNI MED Verlag* 2007;2:47.
- [42] Miyata K, et al. A novel grading method for superficial punctate keratopathy magnitude and its correlation with corneal epithelial permeability. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1537–1539.
- [43] Pflugfelder SC, et al. The Diagnosis and Management of Dry Eye. A Twenty-five-Year Review. *Cornea* 2000;19: 644–649.
- [44] Rolando M und Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 2001;45:203–210.
- [45] Schaumberg D, et al. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *Jama* 2001;286:17:2114–2119.
- [46] Schaumberg D und Geerling G. The epidemiology of dry eye disease. *Ophthalmol times* 2008;33(20):64.

- [47] Schirra F und Ruprecht K. Das trockene Auge. Ein Update über Epidemiologie, Diagnose, Therapie und neue Konzepte. *Ophthalmologe* 2004;101:10–18.
- [48] Schrell C, et al. Ciclosporin A 0,05 Augentropfen zur Therapie der Keratokonjunktivitis sicca. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2012;229:548–553.
- [49] Schurmans L, et al. Corneal epithelial permeability during extended wear of disposable contact lenses versus daily wear of soft contact lenses. *Br J Ophthalmol* 1995;79:350–353.
- [50] Stave J, et al. Der modifizierte Heidelberg-Retina-Tomograph HRT. *Ophthalmologe* 2002;99:276–280.
- [51] Sullivan B, et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 Dec;51(12):6125–6130.
- [52] Trattler W, et al. Self-reported compliance with topical cyclosporine emulsion 0.05% and onset of the effects of increased tear production as assessed through patient surveys. *Clin Ther* 2006;28:1848–1856.
- [53] Watson S, et al. Clinical trials of therapeutic ocular surface medium for moderate to severe dry eye. *Cornea* 2010;29(11):1241–1246.
- [54] Webber W, et al. Fluorophotometric measurements of tear turnover rate in normal healthy persons: Evidence for a circadian rhythm. *Eye* 1987;1:615–620.
- [55] Yokoi N und Kinoshita S. Clinical evaluation of corneal epithelial barrier function with the slit-lamp fluorophotometer. *Cornea* 1995;14:485–489.
- [56] Zimmermann und Erb C. Altbewährte und innovative Therapie der Volkskrankheit Blepharitis. *Augenspiegel* 2012;2:40–43.

Anhang A

Dokumente

A.1	Stellungnahme der Ethikkommission	50
A.2	Ethik Patienteninformation	51
A.3	Ethik Einverständniserklärung	54
A.4	Protokollbogen	55
A.5	Anamnesebogen	56
A.6	Schweregrad-Einteilungsskala	58
A.7	Fluoreszein-Produktinformation	59
A.8	Sicherheitsberechnung Laser	60
A.9	Geräteinformation HRA	66

A.1 Stellungnahme der Ethikkommission


Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät - Der Vorsitzende der Ethikkommission

Dekanat der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Herrn
PD Dr. med. Geerling
Klinik für Ohrenheilkunde

im Hause

Bearbeiter: Frau Erdmann
Telefon: (0451) 500- 4639
Fax: (0451) 500- 3026
email: erdmann@zuv.uni-luebeck.de

Datum: 22.02.2005
Aktenzeichen:
(immer angeben !) 05-014

nachrichtlich:
Herr Prof. Laqua
Direktor der Klinik für Ohrenheilkunde

Sitzung der Ethik-Kommission am 03. Februar 2005
Antragsteller: Herr Dr. Geerling / Herr Prof. Laqua
Titel: Fluorophotometrische Quantifizierung von Veränderungen der Hornhautepithelbarriere mittels konfokaler Mikroskopie per Heidelberg Retina Angiograph

Sehr geehrter Herr Dr. Geerling,
der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat nach folgenden Ergänzungen keine Bedenken: Frau Ute Schmalbuch kann als Studentin der Humanmedizin nicht als Studienausführende unter Punkt 0.1.1 im Ethik-Antrag genannt werden. Die Aufklärung und Einwilligung sind auf Klinik-Briefbogen zu drucken. Die Fallgruppen und Fallzahlen sind klarer auszuführen. Wie stellt sich der prospektive Arm der Studie dar? Wie ist die Reliabilitätsstudie geplant? In der Aufklärung muß die Versicherungsklausel heißen: "Im Falle einer Schädigung haftet das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein nach den allgemeinen gesetzlichen Haftungsgrundsätzen". Die Aufklärung muß alle Studienteile klar beschreiben. Der Vorsitzende setzt sich zur Laserproblematik mit Herrn Prof. Birngruber in Verbindung.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß und den besten Wünschen für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich

Ihr



Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder: ☒ Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe
(Sozialmedizin, Vorsitzender der EK)
☒ Prof. Dr. F. Hohagen
(Psychiatrie)
☒ Prof. Dr. Dominiak
(Pharmakologie)

☒ Frau H. Müller
(Pflege)
Prof. Wessel
(Kinderchirurgie, Stellv. Vorsitzender der EK)
Herr Schneider
(Vors. Richter am Landgericht Lübeck)
☒ Prof. Schwinger
(Humangenetik)

Herr Prof. Dr. H. L. Fehm
(Medizinische Klinik I)
☒ Frau Prof. Dr. M. Schrader
(Plastische Chirurgie)
☒ Herr Dr. Schultz
(Pädiatrie)
☒ Herr D. Stojan
(Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)

A.2 Ethik Patienteninformation



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein



Campus Lübeck
Klinik für Augenheilkunde
Tel: 0451 / 500-3090
Fax: 0451 / 500-4952
Internet: www.uk-sh.de

TITEL DER STUDIE

**„Fluorophotometrische Quantifizierung von Veränderungen der
Hornhautepithelbarriere mittels konfokaler Mikroskopie mittels HRA“**

WARUM FÜHREN WIR DIESE STUDIE DURCH?

HINTERGRUND

Die Oberfläche des Auges ist von einer dünnen Zellschicht bedeckt, die durch den Tränenfilm ernährt wird. Bei Patienten mit Tränenfilmstörungen / trockenem Auge wird die Augenoberfläche geschädigt und es können Hornhautgeschwüre entstehen, die bis zur Erblindung und zum Verlust des Auges fortschreiten können. Bevor am Mikroskop solche Defekte erkennbar werden, ist die oberflächliche Schutzschicht des Auges oft bereits geschädigt, so daß Farbstoffe in die Hornhaut gelangen können. Dies kann zur Diagnose genutzt werden, indem der harmlose Farbstoff Fluoreszein auf das Auge getropft und nach einigen Minuten in der Hornhaut nachgewiesen wird.

Aus eigener Anwendung bei Patienten mit schwer trockenem Auge an der Universitätsaugenklinik Lübeck wissen wir, dass Augentropfen aus Rizinusöl den Tränenfilm ganz oder teilweise ersetzen und so die Entstehung von Augenoberflächenschäden verhindern oder rückgängig machen können.

ZIEL

Wir wollen untersuchen, ob ein bislang zur Angiographie (Gefäßdarstellung) der Netzhaut verwendetes Gerät (HRA) auch zur Bestimmung von der Fluoreszeinaufnahme durch die Hornhaut geeignet ist.

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Bernd Kremer, Prof. Dr. Dieter
Jocham, Dipl.-Kfm. Günter Zwilling,
Dipl.-Kff. (FH) Barbara Schulte





WARUM WIRD IHNEN DIE TEILNAHME AN DIESER STUDIE ANGEBOTEN?

Wir fragen Patienten und Freiwillige mit und ohne Hornhauterkrankungen, aber ohne weitere Augenerkrankungen, die eine Medikamentenanwendung am Auge erfordern. Sie fallen in diese Gruppe und erfüllen die notwendigen Voraussetzungen.

WAS WIRD GESCHEHEN WENN SIE SICH NICHT ZUR TEILNAHME ENTSCHEIDEN?

Wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen wollen werden Sie keine Nachteile haben und Sie erhalten die normale Behandlung wie andere Patienten.

WAS WIRD GESCHEHEN WENN SIE AN DER STUDIE TEILNEHMEN?

STUDIEN-DESIGN

Es werden 10 Patienten mit trockenem Auge, 10 Patienten mit schwerem Hornhautdefekt oder nach Hornhauttransplantation, sowie 10 Normalprobanden und 10 Kontaktlinsenträger untersucht. Alle Patienten mit einem trockenen Auge erhalten zusätzlich Rizinusöl-Augentropfen für einen 2-wöchigen Therapieversuch zur 6-mal täglichen Anwendung.

UNTERSUCHUNGEN

Wir werden bei Ihnen eine spezielle Befragung durchführen. Neben einer sorgfältigen Untersuchung der Augenoberfläche wird die Tränenmenge in beiden Augen gemessen. Zusätzlich wird ein Tropfen Fluorescein auf das Auge getropft. Dieses Fluorescein-Präparat wird aus einem für Patienten mit Hornhauterkrankungen handelsüblichen Präparat durch Verdünnung hergestellt. Danach wird sechsmal eine berührungsfreie Messung der Fluorescein-Aufnahme durch die Hornhaut durchgeführt. Bei Patienten mit trockenem Auge und Hornhauttransplantanten wird diese Untersuchung nach 2 – 4 Wochen wiederholt.

MÖGLICHE UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN DER UNTERSUCHUNGEN

Denkbar aber sehr unwahrscheinlich wäre, dass Sie auf die Gabe der Augentropfen allergisch reagieren. Wenn Sie zu den Probanden gehören, die einen Kontaktlinsentrageversuch durchführen ist es möglich, dass durch die Kontaktlinse eine Bindehaut- oder Hornhautreizung und Infektion entsteht.

Wenn Sie nach der Untersuchung Probleme mit Ihren Augen bemerken, können Sie sich an **PD Dr. Gerd Geerling** an der Universitätsaugenklinik Lübeck wenden, der Sie untersuchen und beraten wird.



VORTEILE FÜR SIE UND ANDERE

Durch diese Untersuchungen hoffen wir eine eventuell vorliegende subklinische Augenoberflächenstörung erkennen zu können. Durch die Entwicklung einer kontaktfreien, hochempfindlichen und preiswerten Untersuchungsmethode zur Früherkennung von Hornhautschäden kann potentiell die Erblindung vieler Menschen verhindert werden.

DAUER UND ENDE DER STUDIE

Nach den Voruntersuchungen und einer ca. 1-stündigen Fluoreszenzmessungsreihe ist die Studienteilnahme für Normalprobanden und Kontaktlinsenträger beendet. Für Patienten mit trockenem Auge ist eine Wiederholungsmessung nach ca. 2 Wochen Therapie erforderlich. Bei Hornhauttransplantatierten werden drei Meßreihen im Abstand von bis zu 4 Wochen durchgeführt.

VERSICHERUNG

Für die Durchführung der Studie wurde keine eigene Versicherung abgeschlossen. Im Falle einer Schädigung haftet das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein nach den allgemeinen gesetzlichen Haftungsgrundsätzen.

VERTRAULICHKEIT

Alle über Sie gesammelten persönlichen Informationen werden als vertraulich behandelt. Sie werden nicht öffentlich zugänglich gemacht, obwohl Sie von zuständigen Behörden eingesehen werden können. In Übereinstimmung mit den europäischen Gesetzen werden die Studiendokumente, nach Studienabschluß für 15 Jahre aufbewahrt. Ihre Teilnahme an der Studie wird aus keinerlei Veröffentlichung der Ergebnisse erkennbar sein ohne daß zuvor Ihre schriftliche Zustimmung eingeholt wurde. Ihr niedergelassener Augenarzt wird - sofern Sie einverstanden sind - über Ihre Teilnahme an dieser Studie informiert werden.

WAS WIRD MIT DEN ERGEBNISSEN DER STUDIE GESCHEHEN?

Die Ergebnisse der Studie werden ausgewertet und in einer wissenschaftlichen Zeitschrift veröffentlicht werden.

KONTAKTNAMEN UND -TELEPHONNUMMERN

Verantwortlich für die Durchführung der Studie ist PD Dr. med. G. Geerling. Er kann über die Universitätsaugenklinik Lübeck unter der Telefonnummer 0451-5003090 erreicht werden.

Sie erhalten eine Kopie des Informationsblattes und der unterzeichneten Einverständniserklärung. Das Original verbleibt in Ihrer Studienakte.

A.3 Ethik Einverständniserklärung



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Campus Lübeck Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein



Campus Lübeck
Klinik für Augenheilkunde
Tel: 0451 / 500-3090
Fax: 0451 / 500-4952
Internet: www.uk-s-h.de

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Titel der Studie

**“Fluorophotometrische Quantifizierung von Veränderungen der
Hornhautepithelbarriere mittels konfokaler Mikroskopie mittels
HRA”**

Name der Projektverantwortlichen: PD Dr. med. G. Geerling, U. Schmalbuch

1. Ich bestätige, daß ich das Informationsblatt zu der o. g. Studie gelesen und verstanden habe. Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen, die zu meiner Befriedigung beantwortet wurden. ☐
2. Ich verstehe, daß meine Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist und daß ich diese jederzeit ohne Begründung und ohne Auswirkungen auf meine medizinische Versorgung oder rechtliche Konsequenzen beenden kann. ☐
3. Ich verstehe und willige ein, daß meine Patientenakte im Zusammenhang mit dieser Studie von Dritten eingesehen werden kann. ☐
4. Ich bin mit der Teilnahme an dieser Studie einverstanden. ☐

Schmalbuch

Name der Einverständnis
einholenden Person

Unterschrift

Lübeck, den _____

Unterschrift (Patient)

Original für die Krankenhausakte, 1 Kopie für den Patienten/in; 1 Kopie für die Studienakte

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Bernd Kremer, Prof. Dr. Dieter
Jocham, Dipl.-Kfm. Günter Zwilling,
Dipl.-Kff. (FH) Barbara Schulte



A.4 Protokollbogen

Name:
Geb.-Datum:
Datum:

Sofort:	Visus Fragebogen Infoblatt
---	Fragen, Gerät / Ablauf erklären, Einverständnis
	Messungen: leer, sofort, 5', 15', 30', 60'
	Einverständnis Kopieren
Danach:	Schirmer I
---	Hyp, BUT, Fluo
Dann:	Schirmer II
Notizen:	

A.5 Anamnesebogen

Fragebogen "Augenoberflächensymptome"

Welches der auf Rückseite abgebildeten Symbole gibt am besten wieder wie sich Ihre Augen in den letzten Wochen fühlten?

Nummer:

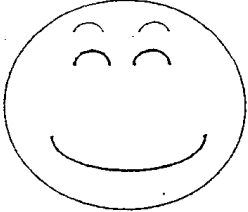
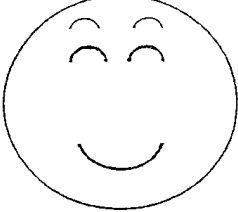
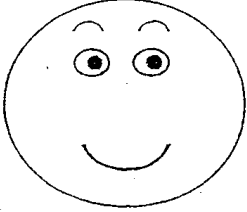
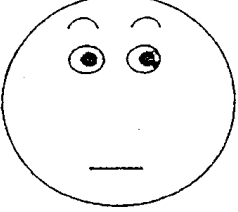
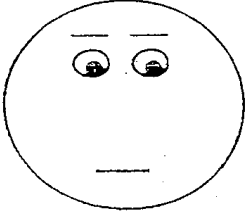
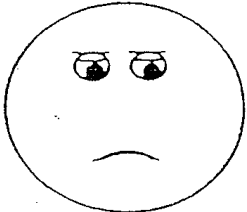
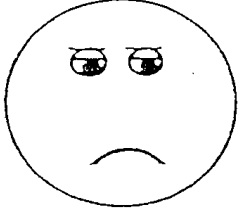
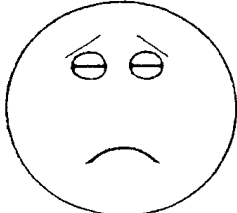
Bitte geben Sie die Häufigkeit und Stärke der folgenden Symptome für jedes Auge für die vergangenen Wochen entsprechend der folgenden Skala an:

Häufigkeit:	Nie (0)	Manchmal (1)	50% der Zeit (2)	Überwiegend (3)	Dauerhaft (4)
Schweregrad:	Beschwerdefrei (0)	Gering (1)	Mäßig (2)	Stark (3)	Sehr stark (4)

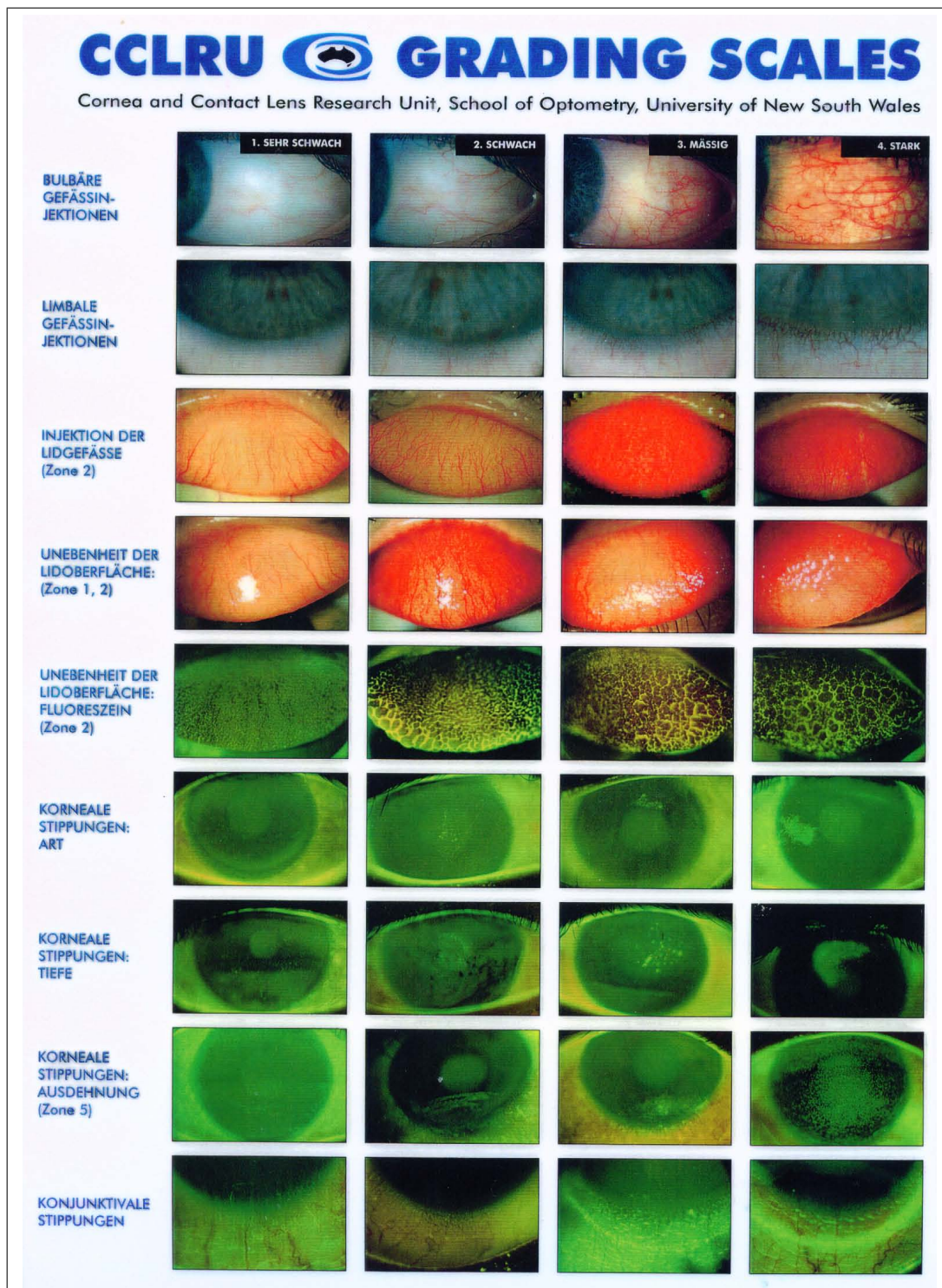
	Rechtes Auge Häufigkeit / Schweregrad	Linkes Auge Häufigkeit / Schweregrad
Fremdkörpergefühl	 /	 /
Brennen	 /	 /
Trockenheit	 /	 /
Schmerzen	 /	 /
Sehminderung	 /	 /
Lichtscheu	 /	 /
Verklebte Lider	 /	 /
Schweregefühl in den Lidern	 /	 /
Rote Augen	 /	 /
Jucken	 /	 /
Lidschwellung	 /	 /
Tränenträufeln (= unfreiwilliges Weinen)	 /	 /
<i>Gesamtbefinden des Auges</i>	 /	 /

Wie stark fühlen Sie sich durch diese Beschwerden insgesamt beeinträchtigt?

☐ überhaupt nicht
 ☐ gering
 ☐ mäßig
 ☐ stark
 ☐ sehr stark

	
Face 1 ☐	Face 2 ☐
	
Face 3 ☐	Face 4 ☐
	
Face 5 ☐	
	
Face 6 ☐	Face 7 ☐
	
Face 8 ☐	Face 9 ☐

A.6 Schweregrad-Einteilungsskala



A.7 Fluoreszein-Produktinformation

Minims* Fluorescein Sodium 1% and 2% w/v Fluorescein Sodium About Minims Fluorescein The name of this product is Minims Fluorescein Sodium. Each Minims unit is a sterile, single-use eye drop containing 1% or 2% w/v fluorescein sodium solution. It also contains purified water. Each Minims unit contains approximately 0.5ml of solution. Each carton contains 20 units. Fluorescein is a stain which helps the doctor or eye specialist to examine your eye. Who makes it ? Minims Fluorescein Sodium 1% and 2% are manufactured by Laboratoire Chauvin S.A. ZI Ripotier, 07200/Aubenas, France. The Marketing Authorizations for Minims Fluorescein Sodium 1% w/v (PL 0033/0079 & PA 118/13/1) and Minims Fluorescein Sodium 2% w/v (PL 0033/5008R & PA 118/13/2) are held by Chauvin Pharmaceuticals Ltd, 106 London Road, Kingston-Upon-Thames KT2 6TN, England. What is it for ? Minims Fluorescein is used to help the doctor or eye specialist examine your eye. Scratches on the conjunctiva (the lining of the inside of the eyelids and part of	Art. 76239 0504130/1 the eye) are stained yellow or orange. Damage to the cornea (the transparent membrane covering the surface of the eye) is stained green. Any foreign bodies which are stuck in your eye will be surrounded by a green ring. This product can also be used to help your doctor or eye specialist perform a test called Goldmann Tonometry (a way of measuring the pressure inside your eye), or to help in the fitting of hard contact lenses. Before using Minims Fluorescein This product should not be used when soft contact lenses are being worn. You may find that your vision is blurred for a short time after using this product. Do not try to drive until you are sure that your vision has returned to normal. If you are pregnant you should tell the doctor or eye specialist. It is possible that Minims Fluorescein will still be used, but it is also possible that an alternative may be given. Using Minims Fluorescein The doctor or eye specialist will put the drops in your eye for you. Enough solution will be used to make sure that any damaged areas will be stained. A sterile eyewash may be used to wash away any excess solution.	Art. 76239 0504130/1 The Minims unit should be thrown away after use. After using Minims Fluorescein Minims Fluorescein is not expected to cause you any serious side effects. Your vision may become a little blurred when the drops are first added. This will wear off within a few minutes. Occasionally, the skin near the corner of your eye may become stained by solution which has run out of the corner of your eye. This will wear off after a few days. If you do experience any unpleasant effects after using Minims Fluorescein, tell your doctor or eye specialist. Storing Minims Fluorescein - Minims Fluorescein should be stored below 25°C and protected from strong light. Do not allow to freeze. - The expiry date is printed on each Minims unit overwrap and on the carton label. Do not use it after this date. This leaflet applies only to Minims Fluorescein, but it does not contain all the information known about it. If you have any questions or are not sure about anything, ask your doctor or eye specialist. Date of Preparation : February 2002. Date of Partial Revision : August 2002. * Trade mark Chauvin Chauvin Pharmaceuticals Ltd, 106 London Road, Kingston-Upon-Thames KT2 6TN, England. Tel : 020 8781 2900 Fax : 020 8781 2901
--	---	---

A.8 Sicherheitsberechnung Laser

Ermittlung der maximal zulässigen Bestrahlung (MZB) für die Verwendung des Heidelberg Retina Angiographen mit Vorsatzlinse

Ein Retinascaner dessen kollimierter Laserstrahl in der Augenpupille gescannt wird, wird auf die Netzhaut fokussiert. Für diese Anwendung ist das Gerät vom Hersteller (Fa. Heidelberg Engineering, Heidelberg) zugelassen.

Durch die Verwendung einer Vorsatzlinse (Achromat, Brennweite 40mm, Fa. Melles Griot) wird das Laserlicht nicht wie bisher durch das Auge auf die Netzhaut fokussiert, sondern bereits vorher auf der Hornhaut fokussiert. In dieser Position ist es für das menschliche Auge im akkommodierten Zustand unmöglich, diese Strahlung weiterhin zu fokussieren. Die Gefahr einer Netzhautgefährdung ist dadurch prinzipiell erst mal als deutlich geringer einzuschätzen.

Die nachfolgenden Berechnungen für die MZB Werte stützen sich auf die EN 60825-1, Sicherheit von Lasereinrichtungen und der BGV B2 Betrieb von Lasereinrichtungen mit der aktuellen Ergänzung BGI 832 vom Juli 2002.

Ausgangswerte:

Argon Laser Wellenlänge = 488nm
 Leistung am Auge $P = 300\mu\text{W}$
 Strahldurchmesser $2r = 2,5\text{mm}$ ($1/e^2$)
 Brennweite Vorsatzlinse $f = 40\text{mm}$
 Numerische Apertur $NA = r/f = 0,031$ (31mrad) (tatsächlich benutzte NA)

Bestimmung der Pulszeit für einen Einzelpuls (nach Herstellerangaben):

Bei einer Pixelanzahl des gescannten Bildes von $256 \times 256 = 65536$ Bildpunkte und der Bildaufnahmezeit von $t_{\text{Bild}} = 50\text{ms}$ (20 Bilder pro Sekunde) ergibt sich eine punktuelle zeitliche Belastung von

$$t_{\text{Puls}} = 50\text{ms}/65536 = 0,76\text{ }\mu\text{s}.$$

Diese Zeit wird als Einzelimpulszeit eingesetzt.

Für wiederholt gepulste oder modulierte Laser (auch scannende Verfahren)

1. Netzhautbetrachtung:

a) Einzelpulsbetrachtung:

Die Bestrahlung durch jeden Einzelimpuls einer Impulsfolge darf nicht den MZB-Wert für einen Einzelimpuls überschreiten

Die Dosis (Energie) für einen Einzelpuls beträgt dann:

$$W_{\text{Einzelpuls}} = P * t_{\text{Puls}} = 300\mu\text{W} * 0,76\mu\text{s} = 0,228\text{ nJ}$$

Nach der MZB Tabelle 6 der EN60825 für Hornhaut (400-700nm) im Zeitbereich von 10^{-9} bis $1,8 * 10^{-5}$ ergibt sich ein Grenzwert von:

$$MZB_{\text{Einzelpuls}} = 5 \times 10^{-3} \text{ C}_6 \text{ J m}^{-2}$$

C_6 stellt einen Korrekturfaktor für ausgedehnte Lichtquellen dar. Es wird der ungünstigste Fall angenommen, in dem die gesamte Laserleistung aufgrund der Fokussierung auf die Hornhaut auch ins Auge gelangt. Dann ist C_6 gleich 1.

Damit gilt: $MZB_{\text{Einzelimpuls}} = 0,005 \text{ J/m}^2$

Bezogen auf die Fläche einer Augenpupille mit dem Durchmesser von 7mm:

$$A_{\text{pupille}} = \pi \cdot r^2 = 3,14 \cdot (3,5 \text{ mm})^2 = 38,485 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2$$

ist die zulässige Dosis dann:

$$MZB_{\text{Einzelimpuls Pupille}} = MZB_{\text{Einzelimpuls}} \cdot A_{\text{pupille}} = 0,005 \text{ J/m}^2 \cdot 38,485 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 = 192 \text{ nJ}$$

Der Einzelimpuls von 0,228nJ ist unterhalb des zulässigen MZB - Wertes von 192 nJ.

b) Dauerstrich – Kriterium:

1. Die mittlere Bestrahlungsstärke für eine Impulsfolge der Einwirkungsdauer T darf den mittleren MZB-Wert nach Tabelle 6 und 7 für einen Einzelimpuls der Einwirkungsdauer T nicht überschreiten.

Liegt die Laserleistung dauernd über der Augenpupille (7mm) an, beträgt die resultierende Bestrahlungsstärke E bzw. Dauerstrichbelastung:

$$E_{\text{Dauer}} = P / A_{\text{pupille}} = 300 \mu\text{W} / 3,85 \cdot 10^{-5} \text{ m}^2 = 7,8 \text{ W/m}^2$$

2. Nach der EN 60825 Tabelle 6 muss der Grenzwert für thermische und photochemische Gefährdung für Wellenlängen von 400-700nm und im Zeitbereich über 10s getrennt betrachtet werden.

A. Thermische Gefährdung der Netzhaut:

Der Grenzwert für thermische Gefährdung im Bereich 400-700nm und 10 bis 30000s des Auges und einem $\alpha \leq 1,5$ mrad liegt bei:

$$MZB_{\text{Thermisch}} = 10 \text{ W/m}^2$$

Der berechnete Wert für die Dauerstrichbelastung von $E_{\text{Dauer}} = 7,8 \text{ W/m}^2$ bei 488nm liegt unterhalb des zulässigen Bestrahlungswertes von $MZB_{\text{Thermisch}} = 10 \text{ W/m}^2$.

B. Photochemische Gefährdung der Netzhaut:

Betrachtung für einen Einzelspot:

Der photochemische Grenzwert ergibt sich aus 100 $C_3 \text{ J/m}^2$ bis 100s Einwirkung:

$$C_3 = 10^{(0,02 \cdot (488-450))} = 5,75$$

$$MZB_{\text{Photochemisch}} = 100 \cdot 5,75 \text{ J/m}^2 = 575 \text{ J/m}^2$$

Bezogen auf die Fläche einer 7mm Pupille:

$$A_{\text{Pupille}} = \pi \cdot r^2 = 38,48 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2$$

Ergibt sich der zulässige Energieeintrag in die Pupille von:

$$M_{\text{Photochemisch Pupille}} = M_{\text{Photochemisch}} * A_{\text{Pupille}} = 575 \text{ J/m}^2 \times 38,48 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 = 22 \text{ mJ}$$

Für 100s Bestrahlung entspricht das einer zulässigen mittleren Leistung von:

$$M_{\text{Photochemisch 100s}} = M_{\text{Photochemisch Pupille}} / 100\text{s} = 22 \text{ mJ} / 100\text{s} = 0,22 \text{ mW}$$

Die tatsächliche mittlere Leistung pro Retina spot, wenn jedes Pixel alle 50ms (20Hz) bestrahlt wird beträgt:

$$P_{\text{mittel}} = \frac{W_{\text{Einzelpuls}}}{t_{\text{Bild}}} * f_{\text{Bild}} = 0,228 \text{ nJ} * 20 \text{ Hz} = 4,6 \text{ nW}$$

Der Grenzwert für 100s Einwirkungsdauer von $P = 0,22 \text{ mW}$ wird mit $4,6 \text{ nW}$ eingehalten.

Betrachtung für gescannte Fläche bzw. Dauerstrichbelastung:

Messbedingungen für photochemische Grenzwerte für die Netzhaut
Empfangswinkel 13.4.2 und Messgeometrie 9.3. der EN60825

Bei Messungen die hinsichtlich der photochemischen Grenzwerte (400nm-600nm) bewertet werden sollen, beträgt der Grenzempfangswinkel γ_p .

Nach Bild 16b wird der Empfangswinkel einer scheinbaren Quelle durch die Größe der Quelle und dem Messabstand bestimmt. Der Messabstand beträgt nach Tabelle 10 $r = 100 \text{ mm}$.

Die Quelle ist die gescannte Strahlung in der vorgesetzten Linse. Für den minimalen Scanwinkel und damit ungünstigsten Fall von $\pm 10^\circ$ ergibt sich eine quadratische Ausleuchtung der Linse von ca. $h^2 = 16 \text{ mm} * 16 \text{ mm}$.
Das ergibt einen Empfangswinkel von:

$$\Gamma = h / r = 16 \text{ mm} / 100 \text{ mm} = 160 \text{ mrad}$$

Betrachtung für 100s Einwirkungsdauer:

Nach EN60825 ist der Grenzempfangswinkel für $10\text{s} < t \leq 100\text{s}$ $\gamma_p = 11 \text{ mrad}$

Es wird daher nur der $(11/160)^2 = 4,7 * 10^{-3}$ Teil für die Betrachtung der photochemischen Belastung berechnet.

Die gesamte Dosis ergibt sich aus der Dauerstrichbelastung :

$$H_{\text{gesamt}} = 7,8 \text{ W/m}^2 * 100\text{s} = 780 \text{ J/m}^2$$

Der photochemisch zu betrachtende Teil ist dann:

$$H_{\text{photochemisch 100s}} = H_{\text{gesamt}} * 4,7 * 10^{-3} = 780 \text{ J/m}^2 * 4,7 * 10^{-3} = 3,66 \text{ J/m}^2$$

$$M_{\text{Photochemisch 100s}} = 100 * 3,66 \text{ J/m}^2 = 366 \text{ J/m}^2$$

Photochemisch Betrachtung für Einwirkungsauern bis 10000s:

Aus Tabelle 6 EN60825 ergibt sich der MZB Wert mit 1 C₃ W/m².

Mit C₃ = 5,75 (s.o.) ergibt sich MZB = 5,75W/m²

Durch die Einwirkungsduer erhöht sich die zulässige Dosis.

$$\underline{MZB_{Photochemisch10000s} = MZB * 10000s = 5,75W/m^2 * 10000s = 57500J/m^2}$$

Der Grenzeinfallswinkel ist definiert mit :

$$\gamma_p = 1,1 t^{0,5} \text{ mrad} = 1,1 * 10000s^{0,5} \text{ mrad} = 110 \text{ mrad}$$

daraus ergibt sich wieder eine geometrische Reduktion:

$$k = (110/160)^2 = 0,47$$

$$\underline{H_{photochemisch 10000s} = 780J/m^2 * 0,47 = 374,4J/m^2}$$

Der Grenzwert für photochemische Belastung im gescannten Modus für 100s bzw. 10000s Bestrahlungszeit ist damit eingehalten.

c) Reduzierter Einzelimpuls.

Die mittlere Bestrahlung durch Impulse innerhalb einer Impulsfolge darf den MZB-Wert des Einzelimpulses multipliziert mit dem Korrekturfaktor C₅ nicht übersteigen.

$$MZB_{Impulsfolge} = MZB_{Einzelimpuls} * C_5$$

$$C_5 = N^{-1/4} \quad N \text{ ist die Anzahl der Pulse während der anwendbaren Zeitdauer}$$

Zeitbasis t = 100s

Scanfrequenz des Gerätes: f_{Bild} = 20 Hz

Anzahl der Pulse in 100s: N = f_{Bild} * t = 20Hz * 100s = 2000

$$N^{-1/4} = 2000^{-1/4} = 0,149$$

$$W_{Einzelimpuls} = 0,228nJ$$

Korrigierter Einzelimpuls:

$$MZB_{Impulsfolge} = \underline{MZB_{Einzelimpuls Pupil}} / N^{-1/4} = 192nJ * 0,149 = 28,7 nJ > \underline{W_{Einzelimpuls}} = 0,228nJ$$

Zeitbasis t = 30000s

F = 20Hz

N = 20Hz * 30000 = 600000

$$N^{-1/4} = 0,036$$

$$MZB_{Impulsfolge} = \underline{MZB_{Einzelimpuls Pupil}} * N^{-1/4} = 192nJ * 0,036 = 5,3 \mu J > \underline{W_{Einzelimpuls}} = 0,228nJ$$

Die errechneten Grenzwerte für die mittlere Bestrahlung durch Impulse liegen oberhalb des Wertes des verwendeten Einzelimpulses.

2. Hautbestrahlung:

Die Messung wird über die Messblende gemittelt.

Einzelpuls: $t_{\text{Puls}} = 0,76 \mu\text{s}$

Nach Tabelle 7:

$$\text{MZB}_{\text{Haut}} = 1,1 \cdot 10^4 \cdot t^{0,25} \text{ J/m}^2 = 324 \text{ J/m}^2$$

Bezogen auf die Fläche der Messblende mit einem Durchmesser von 3,5mm ergibt sich eine zulässige

Einzelimpulsenergie :

$$\text{Fläche Messblende: } A_{\text{Blende}} = 9,62 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2$$

$$\text{MZB}_{\text{Haut Blende}} = \text{MZB}_{\text{Haut}} \cdot A_{\text{Blende}} = 324 \text{ J/m}^2 \cdot 9,62 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 = 0,003 \text{ J} = 3 \text{ mJ}$$

Der Grenzwert von 3mJ ist oberhalb der Einzelimpulsenergie von 0,228nJ.

Dauerstrich:

$$\text{MZB}_{\text{Haut}} = 2000 \text{ W/m}^2 \quad \text{aus Tabelle 7}$$

Ungünstigster Fall für den kleinsten Scanbereich $10^\circ \cdot 10^\circ$

Brennweite Linse $f = 40 \text{ mm}$

Bildfeld $= \sin 10^\circ \cdot f = 1,7 \text{ mm}$ in X und Y Richtung

Das bedeutet das die gesamte Laserleistung von $300 \mu\text{W}$ in die Messblende fällt.

Die über die Messblende gemittelte Bestrahlungsstärke beträgt:

$$E_{\text{Dauer}} = P / A_{\text{Blende}} = 300 \mu\text{W} / 9,62 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 = 31 \text{ W/m}^2$$

Dieser Wert von 31 W/m^2 liegt unterhalb des Grenzwertes von 2000 W/m^2 aus Tabelle 7.

Berechnung für ICG Fluoreszenzanregung :

Laserdiode Wellenlänge 795 nm

Leistung $P = 2 \text{ mW}$

Für wiederholt gepulste oder modulierte Laser (auch scannende Verfahren)

1. Netzhautbetrachtung:

a) Einzelpulsbetrachtung:

Die Bestrahlung durch jeden Einzelimpuls einer Impulsfolge darf nicht den MZB-Wert für einen Einzelimpuls überschreiten

Die Dosis (Energie) für einen Einzelpuls beträgt dann:

$$W_{\text{Einzelpuls}} = P \cdot t_{\text{Puls}} = 2 \text{ mW} \cdot 0,76 \mu\text{s} = 1,52 \text{ nJ}$$

Nach der MZB Tabelle 6 für Hornhaut ergibt sich im Zeitbereich von 10^{-9} bis $1,8 \cdot 10^{-5}$ ein Grenzwert von:

$$\text{MZB}_{\text{Einzelpuls}} = 5 \cdot 10^3 \cdot C_4 \cdot C_6 \cdot \text{J m}^{-2}$$

C_6 stellt einen Korrekturfaktor für ausgedehnte Lichtquellen dar. Es wird angenommen, daß die gesamte Laserleistung aufgrund der Fokussierung auf die Hornhaut auch ins Auge gelangt. C_6 ist daher gleich 1.

$$C_4 = 10^{0,002(\lambda - 700)} = 1,55$$

$$M_{ZB_{\text{Einzelpuls}}} = 0,00775 \text{ J/m}^2$$

Bezogen auf die Fläche einer Augenpupille mit dem Durchmesser von 7mm ist die zulässige Dosis:

$$M_{ZB_{\text{EinzelpulsPupille}}} = 0,00775 \text{ J/m}^2 * 38,485 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 = 0,3 \cdot 10^{-6} \text{ J}$$

Der Einzelpuls von 1,52nJ ist unterhalb des zulässigen Wertes von 0,3μJ.

b) Dauerstrich – Kriterium:

1. Die mittlere Bestrahlungsstärke für eine Impulsfolge der Einwirkungsdauer T darf den mittleren MZB-Wert nach Tabelle 6 und 7 für einen Einzelimpuls der Einwirkungsdauer T nicht überschreiten.

$$M_{ZB} = 10 C_4 C_7 \text{ W/m}^2 = 10 * 1,55 * 1 \text{ W/m}^2 = 1,55 \text{ W/m}^2$$

$$C_7 = 1 \text{ (700-1150nm)}$$

C₄ siehe oben

Mittlere Bestrahlungsstärke E_{mittel} (W/m²)

$$W_{\text{Einzelpuls}} = P * t_{\text{puls}} = 2 \text{ mW} * 0,76 \mu\text{s} = 1,52 * 10^{-9} \text{ Ws} = 1,52 \text{ nJ}$$

$$\text{Mittlere Leistung } P_{\text{mittlere}} = 1,52 \text{ nJ} * 20 \text{ Hz} = 30,4 \text{ nW}$$

$$M_{ZB_{\text{Pupille}}} = M_{ZB} * A_{\text{pupille}} = 1,55 \text{ W/m}^2 * 38,485 * 10^{-6} \text{ m}^2 = 0,6 \text{ mW}$$

Die mittlere Leistung liegt mit 30,4nW unterhalb des MZB – Wertes von 0,6mW.

c) Reduzierter Einzelimpuls

$$M_{ZB_{\text{Impulsfolge}}} = M_{ZB_{\text{Einzelimpuls}}} * C_5$$

$$C_5 = N^{-1/4}$$

$$T = 30000 \text{ s}$$

$$F = 20 \text{ Hz}$$

$$C_5 = T * F = 600000^{-1/4} = 0,036$$

$$M_{ZB_{\text{Impulsfolge}}} = M_{ZB_{\text{Einzelimpuls}}} * 0,036 = 0,00775 \text{ J/m}^2 = 0,28 \text{ mJ/m}^2$$

$$M_{ZB_{\text{ImpulsfolgePupille}}} = 0,28 \text{ mJ/m}^2 * 38,48 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 = 10,77 \text{ nJ}$$

$$\text{Mittlere Bestrahlung} = W_{\text{EinzelpulsPupille}} = 1,52 \text{ nJ}$$

Die mittlere Bestrahlung liegt mit 1,52nJ unterhalb des MZB – Wertes von 10,77nJ.

A.9 Geräteinformationen HRA

Heidelberg Retina Angiograph FA/ICGA (HRA/C) Technical Specifications

- read operation manual



- class I equipment



- type B applied part (headrest)

- laser class 1



- manufacturer: Heidelberg Engineering GmbH
Gerhart-Hauptmann-Str. 30
69221 Dossenheim, Germany



- model: Heidelberg Retina Angiograph FA/ICGA (HRA/C)

- power source: 115/230 V~ 50/60 Hz
- power consumption: HRA/C - power supply: 115 VA
HRA/C - laser module: 1500 VA
Computer: see specs of computer
monitor: see specs of monitor
- use isolating transformer for HRA/C-power supply, computer and monitor
- recommended output power of isolating transformer: 1000 VA
- isolating transformer according EN 60742 and EN 60601-1
- fuses: HRA/C-power supply: 2x T 1.25 A
- environmental conditions for storage and transportation:
 - temperature: -10°C to +50°C
 - rel. humidity: 10% to 90% (no condensation)
- dimensions [W x H x D] and weights:

HRA/C - camera incl. headrest:	30 x 50 x 35 cm	15 kg
HRA/C - power supply:	33 x 14 x 16 cm	5 kg
HRA/C - operation panel:	20 x 10 x 16 cm	1 kg
HRA/C - laser module:	66 x 30 x 36 cm	50 kg
- computer: see specs of computers
- monitor: see specs of monitors
- isolating transformer: see specs of isolating transformer

light sources:

1. type: diode laser
wavelength: 795 nm
max. output power: 1800 μ W
laser class 1
2. type: diode laser
wavelength: 830 nm
max. output power: 200 μ W
laser class 1
3. type: argon laser
wavelength: 488 nm
max. output power: 180 μ W
laser class 1
4. type: argon laser
wavelength: 514 nm
max. output power: 100 μ W
laser class 1

field of view: transversal: 10° x 10°
20° x 20°
30° x 30°
longitudinal: 0.0 mm to 7.0 mm (1.0 mm steps)

focus adjustment: -11 D to +11 D (1.0 D steps)

digital image size: 2D images: 256 x 256 pixel
512 x 512 pixel
2 x 256 x 256 pixel (simultaneous acquisition)
3D images: 256 x 256 x 32 pixel
512 x 512 x 32 pixel

frame rate: 256 x 256 pixel: max. 20 Hz
512 x 512 pixel: max. 12 Hz
simultaneous acquisition: max. 12 Hz

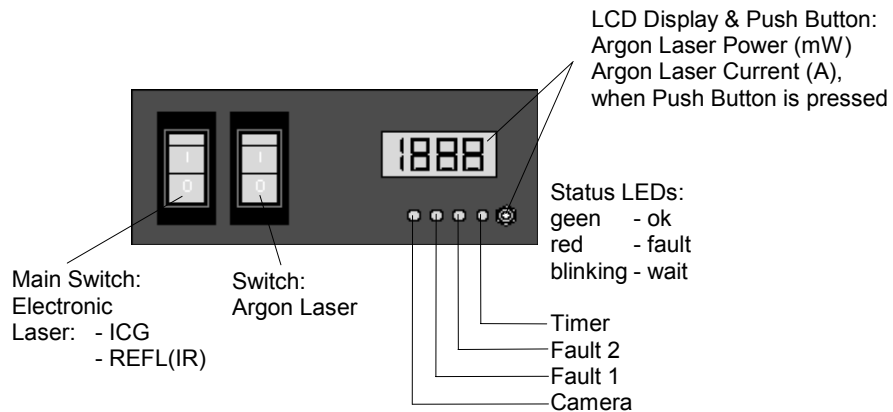
acquisition time: 2D images: 32 ms (256 x 256 pixel)
65 ms (512 x 512 pixel)
65 ms (simultaneous acquisition)
3D images: 1.6 s

optical resolution: (limited by the eye)
transversal: 10 μm
longitudinal: 300 μm

digital resolution: transversal: 5 to 30 $\mu\text{m}/\text{pixel}$

recommended calibration interval: 12 months

HRA/C Laser Module Display



Technical specifications are subject to change without notice.
Date: 07.98

Art. Nr. 90028-001

Anhang B

Rohdaten

B.1 Normalprobanden	72
B.2 Kontaktlinsenträger	74
B.3 Sicca-Patienten ohne Spülung.....	76
B.4 Patienten mit Z.n. Keratoplastik.....	78
B.5 Sicca-Patienten mit Spülung	80

B.1 Normalprobanden

	Schirmer (in mm nach 5min.)				KSP		BUT (in Sek.)		Hyperämie		Visus	
	1		2									
	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA
Proband 1	17	19	15	8	2	2	>30	>30	2	2	1,25cc	1,25cc
Proband 2	17	20	20	15	1	1	25	20	2	2	1,2 cc	1,2 cc
Proband 3	20	17	16	4	1	1	25	>30	2	2	2,0 cc	1,25cc
Proband 4	25	12	27	16	0	0	>30	>30	1	1	2,0 sc	2,0 sc
Proband 5	>25	22	15	14	0	0	>30	>30	2	2	1,25cc	1,25cc
Proband 6	>25	20	9	10	1	1	25	>30	1	1	1,25sc	1,0 sc
Proband 7	22	18	9	>25	0	0	>30	>30	1	1	1,25sc	2,0 sc
Proband 8	>25	>25	6	9	0	0	>30	>30	1	1	1,5 cc	1,5 cc
Proband 9	17	17	3	15	0	0	>30	>30	1	1	1,2 cc	1,2 cc
Proband 10	>25	>25	5	7	0	0	25	28	1	1	1,25sc	0,25sc
Proband 11	16	15	10	7	0	0	27	27	2	2	1,25cc	1,25cc

Tabelle B.1: Anamnesedaten der herkömmlichen Tränenfilmtests als Rohdaten aller Normalprobanden

LA	leer	sofort	5 min.	15 min.	30 min.	60 min.
Proband 1	6,827	53,219	18,591	9,872	3,713	7,828
Proband 2	8,013	254,966	237,517	52,441	12,882	9,089
Proband 3	6,119	254,85	138,64	24,392	13,707	7,554
Proband 4	9,121	255	82,479	28,466	12,068	19,865
Proband 5	11,009	254,732	54,907	14,193	12,534	7,825
Proband 6	9,626	129,356	14,644	10,96	12,437	9,371
Proband 7	10,345	117,429	51,9	15,326	7,482	11,276
Proband 8	10,919	100,774	46,137	24,908	14,393	8,741
Proband 9	8,963	189,619	53,115	19,153	13,196	9,03
Proband 10	7,619	254,904	62,15	11,634	9,248	9,744
Proband 11	77,818	255	253,374	103,078	16,242	14,279
Mittelwert:						
	15,13	192,71	92,13	28,58	11,63	10,42
Standardabweichung:						
	20,85	77,98	82,67	27,51	3,53	3,67
Median:						
	9,12	254,73	54,91	19,15	12,53	9,09
RA						
	leer	sofort	5 min.	15 min.	30 min.	60 min.
Proband 1	10,694	254,699	10,215	9,185	7,5	11,722
Proband 2	3,589	83,987	132,508	32,327	12,745	8,265
Proband 3	6,579	254,98	176,847	40,725	15,242	12,792
Proband 4	13,946	255	89,18	24,686	9,999	10,538
Proband 5	8,989	255	146,567	19,922	10,78	6,66
Proband 6	14,733	254,999	43,175	13,717	7,063	8,121
Proband 7	6,745	149,272	15,348	8,455	10,607	6,727
Proband 8	6,45	251,733	91,186	39,204	11,947	15,543
Proband 9	10,227	43,216	14,469	8,107	9,964	8,708
Proband 10	11,72	130,033	33,273	11,861	8,431	8,591
Proband 11	48,691	255	254,964	138,824	20,559	10,377
Mittelwert:						
	12,94	198,9	91,61	31,55	11,35	9,82
Standardabweichung:						
	11,76	77,63	75,55	35,83	3,68	2,59
Median:						
	10,23	254,7	89,18	19,92	10,61	8,71
Normalprobanden LA/RA						
Mittelwert:	14,03	195,81	91,87	30,07	11,49	10,12
Standardabweichung:	16,76	77,86	79,02	32,18	3,61	3,16
Median:	9,37	254,72	58,53	19,54	12,01	9,06

Tabelle B.2: Rohdaten Normalprobanden

B.2 Kontaktlinsenträger

	Schirmer (in mm nach 5min.)				KSP		BUT (in Sek.)		Hyperämie		Visus		Typ
	1		2										
	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	
KL 1	12	7	1	0	0	0	>30	>30	1	1	1,2 cc	1,2 cc	hart
KL 2	>25	>25	15	17	3	3	12	13	1	1	2,0 cc	1,25cc	soft
KL 3	>25	>25	7	12	2	2	>30	>30	1	1	1,2 cc	0,8 cc	soft
KL 4	20	17	6	3	2	1	>30	>30	1	1	0,9 cc	1,0 cc	hart
KL 5	5	0	3	5	2	2	6	3	1	1	1,0 cc	1,0 cc	hart
KL 6	15	12	5	0	1	1	22	>30	1	1	1,25cc	1,25cc	soft

Tabelle B.3: Anamneserohdaten Kontaktlinsenträger

B.2. KONTAKTLINSENTRÄGER

	leer	sofort	5 min.	15 min.	30 min.	60 min.
KL 1 LA	11,71	58,043	18,082	12,343	9,87	12,69
KL 1 RA	11,406	108,17	19,855	12,007	13,745	10,937
KL 2 LA	10,316	135,59	14,167	11,467	15,003	10,715
KL 2 RA	7,291	252,657	18,907	16,694	21,548	13,68
KL 3 LA	13,128	240,7	40,049	15,57	11,889	7,358
KL 3 RA	14,003	254,848	48,545	15,225	12,244	11,29
KL 4 LA	10,014	237,114	67,655	28,394	10,644	13,597
KL 4 RA	5,286	254,733	114,677	31,109	12,47	13,459
KL 5 LA	8,578	254,292	47,898	15,194	10,804	11,305
KL 5 RA	8,925	255	60,896	24,424	14,049	11,932
KL 6 LA	38,91	255	214,601	53,339	23,502	12,067
KL 6 RA	33,728	253,278	254,99	40,779	20,369	14,465
Mittelwert:	14,44	213,29	76,69	23,05	14,68	11,96
Standardabweichung:	10,11	67,24	76,08	12,64	4,4	1,81
Median:	10,86	252,97	48,22	16,13	13,11	12
KL 1 RA	11,406	108,17	19,855	12,007	13,745	10,937
KL 2 RA	7,291	252,657	18,907	16,694	21,548	13,68
KL 3 RA	14,003	254,848	48,545	15,225	12,244	11,29
KL 4 RA	5,286	254,733	114,677	31,109	12,47	13,459
KL 5 RA	8,925	255	60,896	24,424	14,049	11,932
KL 6 RA	33,728	253,278	254,99	40,779	20,369	14,465
Mittelwert:	13,44	229,781	86,312	23,373	15,738	12,627
Standardabweichung:	9,493	54,393	81,944	10,034	3,762	1,311

Tabelle B.4: Rohdaten Kontaktlinse

B.3 Sicca-Patienten ohne Spülung

	Schirmer (in mm nach 5 min.)				KSP		BUT (in Sek.)		Hyperämie		Visus	
	1		2									
	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA
Sicca 1-1	5	5	5	5	3	3	8	5	2	2	0,8 cc	0,2 cc
Sicca 1-2	4	7	2	2	1	2	3	3	3	3	0,6 cc	0,25 cc
Sicca 1-3	5	5	5	4	0	2	4	2	1	2	0,8 cc	0,2 cc
Sicca 2-1	2	3	3	3	4	4	9	9	3	2	Fz sc	0,05 sc
Sicca 3-1	1	3	5	3	4	4	8	6	2	2	0,9 cc	1,0 sc
Sicca 3-2	5	4	1	0	2	2	7	6	1	1	0,8 cc	1,25 sc
Sicca 4-1	1	1	1	1	3	3	5	3	3	3	0,2 cc	0,5 cc
Sicca 5-1	9	6	2	3	2	2	3	3	3	3	0,8 cc	0,8 cc
Sicca 5-2	5	5	2	5	3	3	8	9	3	3	0,8 cc	0,8 cc
Sicca 6-1	2	1	0	1	0	0	5	6	2	2	0,4 cc	0,8 cc
Sicca 6-2	3	3	3	9	4	4	6	7	4	4	0,25 cc	0,8 cc
Sicca 7-1	9	9	7	6	2	1	3	4	2	2	0,8 cc	0,4 cc
Sicca 7-2	8	8	6	8	2	3	9	4	3	3	0,5 cc	0,6 cc
Sicca 8-1	5	5	4	5	2	2	6	6	2	2	0,6 cc	0,6 cc
Sicca 8-2	4	2	4	2	2	3	6	7	2	1	0,8 cc	0,8 cc
Sicca 9-1	8	9	5	9	2	2	9	8	2	2	0,8 cc	0,6 cc
Sicca 9-2	4	8	2	7	4	4	7	9	1	1	0,6 cc	0,33 cc
Sicca 10-1	4	3	2	3	3	3	2	2	3	3	0,1 cc	0,6 cc
Sicca 10-2	4	2	1	0	4	4	6	7	3	2	0,3 cc	0,08 cc

Tabelle B.5: Anamnese-Rohdaten aller Sicca-Patienten

B.3. SICCA-PATIENTEN OHNE SPÜLUNG

RA	leer	sofort	5 min.	15 min.	30 min.	60 min.
Sicca 1	10,029	243,143	252,725	236,247	186,321	105,438
Sicca 2	12,764	243,28	254,93	254,659	250,171	252,168
Sicca 3	11,195	254,993	235,936	100,041	49,657	40,508
Sicca 4	7,684	252,357	231,031	178,537	181,731	213,829
Sicca 5	16,63	254,796	254,899	255	189,711	199,48
Sicca 6	11,697	254,699	219,959	247,711	251,6	124,111
Sicca 7	8,451	255	254,392	100,95	40,726	25,625
Sicca 8	8,663	250,891	100,614	180,634	148,242	176,933
Sicca 9	9,388	254,475	237,268	99,382	52,619	50,034
Sicca 10	6,06	199,257	249,529	247,121	186,848	217,438
Sicca 1-2	11,574	230,639	240,254	248,303	70,026	44,543
Sicca 1-3	11,989	254,947		165,93	93,369	53,376
Sicca 3-2	11,893	254,958	252,454	94,82	29,897	23,664
Sicca 5-2	11,102	254,958	254,236	211,333	122,248	184,455
Sicca 6-2	12,528	254,235	163,986	135,497	84,064	78,396
Sicca 7-2	8,278	254,743	254,384	55,552	23,497	27,741
Sicca 8-2	9,52	233,649	224,298	201,859	72,096	31,738
Sicca 10-2	6,689	254,71		253,692	235,985	77,184
Mittelwert:						
	10,34	247,54	230,06	181,51	126,04	107,04
Standardabweichung:						
	2,48	13,86	40,19	66,26	76,52	76,77
Median:						
	10,57	254,59	244,89	191,25	107,81	77,79

Tabelle B.6: Rohdaten Sicca ohne Spülung

B.4 Keratoplastik

	Erosio / KSP	KPL		KSP		BUT (in Sek.)		Hyperämie		Visus	
		RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA
KPL 6	E	X		4	0	>30	>30	3	2	0,05 sc	0,6 cc
KPL 6-3	KSP	X		4	4	>30	>30	1	2	0,13 cc	0,6 cc
KPL 7	E	X		4	0	>30	>30	4	0	1/20 MTV	1,0 sc
KPL 7-4	KSP	X		2	1	>30	>30	2	2	0,2 cc	1,0 cc
KPL 8	E	X		3	1	>30	>30	3	1	0,1 cc	0,5 cc
KPL 8-2	-	X		2	1	>30	>30	1	1	0,1 cc	0,3 cc
KPL 8-3	-	X		2	2	21	10	1	1	0,33 cc	0,25 cc
KPL 9	E		X	1	4	>30	>30	2	4	1,0 cc	0,33 cc
KPL 9-2	E		X	1	2	>30	>30	1	4	1,0 cc	0,33 cc
KPL 9-3	-		X	1	3	>30	>30	2	3	0,8 cc	1/15 MTV
KPL 9-4	KSP		X	2	2	>30	>30	1	1	0,8 cc	0,33 cc

Tabelle B.7: Anamnesedaten Patienten mit Z.n. Keratoplastik

post-op						
1.Tag	leer	sofort	5 min .	15 min.	30 min.	60min.
KP 6						
KP 7	12,724	236,918	225,148	226,257	253,303	223,605
KP 8	18,455	255	255	253,96	254,578	254,461
KP 9	13,837	254,993	253,842	247,186	247,981	223,038
Mittelwert:	15,01	248,97	244,66	242,47	251,95	233,7
Standardabweichung:	3,04	10,44	16,91	14,44	3,5	17,98
Median:	13,84	254,99	253,84	247,19	253,3	223,61
1-3.Woche						
KP 6	18,388	254,959	254,958	254,959	254,854	251,384
KP 7						
KP 8	7,675	254,69	254,946	254,941	255	253,26
KP 9	13,94	254,999	254,456	233,334	253,301	182,955
KP 9-3	17,205	255	248,604	207,13	127,183	101,312
Mittelwert:	14,3	254,91	253,24	237,59	222,58	197,23
Standardabweichung:	4,8	0,15	3,1	22,72	63,61	71,82
Median:	15,57	254,98	254,7	244,14	254,08	217,17
>3.Monat						
KP 6	65,477	254,945	254,354	99,008	43,357	32,702
KP 7	9,717	234,121	193,842	32,201	33,916	117,892
KP 8	19,522	255	252,362	221,351	45,471	36,735
KP 9	11,133	254,743	100,765	64,32		18,774
Mittelwert:	26,46	249,7	200,33	104,22	40,91	51,53
Standardabweichung:	26,37	10,39	72,07	82,72	6,15	44,91
Median:	15,33	254,84	223,1	81,66	43,36	34,72

Tabelle B.8: Rohdaten Patienten mit Z.n. Keratoplastik

B.5 Sicca-Patienten mit Spülung

LA	Krank						1.Spülung	2.Spülung	3.Spülung
	leer	sofort	5 min.	15 min.	30 min.	60 min.			
Krank 1	6,901	251,838	254,673	255	170,899	119,696			
Krank 2	7,899	254,82	253,378	254,811	254,996	254,997			
Krank 3	10,537	254,965	212,649	50,194	19,85	15,303			
Krank 4	7,631	204,971	241,028	171,48	162,087	159,882			
Krank 5	10,857	255	247,451	254,121	251,842	222,389			
Krank 6	12,469	237,153	254,993	255	253,771	253,481			
Krank 7	9,11	254,209	238,59	51,667	23,852	18,946			
Krank 8	8,366	103,029	153,258	193,207	194,685	159,456			
Krank 9	9,042	68,792	134,647	78,059	78,224	44,068			
Krank 10	7,4	254,992	204,788	228,778	230,976	201,077			
Krank 1-2	11,882	252,157	243,355	253,07	238,51	238,368	201,054	246,434	
Krank 1-3	10,896	243,003		170,004	181,674	106,688	70,552		
Krank 3-2	12,225	237,896	255	241,438	37,414	29,202	44,962	18,991	20,895
Krank 5-2	12,302	253,83	246,206	195,879	161,764	203,271	240,546	49,11	
Krank 6-2	14,066	254,998	154,919	252,472	251,008	255	109,574		
Krank 7-2	12,189	254,581	254,615	35,932	25,858	24,809	22,534		
Krank 8-2	8,362	253,097	223,91	148,926	57,091	76,033	28,085		
Krank 9-2	162,297	213,654	254,481	243,201	184,085	214,687			
Krank 10-2	5,143	254,938		232,959	187,677	203,461	128,39		
Mittelwert:									
	17,8723158	229,364368	225,173	187,694632	156,119105	147,411263	105,712125		
Standardabweichung:									
	34,1181873	51,4389625	38,917307	76,3617469	84,9372361	86,8834633	75,5569571		
Median:									
	10,537	253,097	243,355	228,778	181,674	159,882	90,063		

Tabelle B.9: Rohdaten Sicca Spülung linke Augen

B.5. SICCA-PATIENTEN MIT SPÜLUNG

RA	leer	sofort	5 min.	15 min.	30 min.	60 min.	1.Spülung	2.Spülung	3.Spülung
Krank 1	10,029	243,143	252,725	236,247	186,321	105,438			
Krank 2	12,764	243,28	254,93	254,659	250,171	252,168			
Krank 3	11,195	254,993	235,936	100,041	49,657	40,508			
Krank 4	7,684	252,357	231,031	178,537	181,731	213,829			
Krank 5	16,63	254,796	254,899	255	189,711	199,48			
Krank 6	11,697	254,699	219,959	247,711	251,6	124,111			
Krank 7	8,451	255	254,392	100,95	40,726	25,625			
Krank 8	8,663	250,891	100,614	180,634	148,242	176,933			
Krank 9	9,388	254,475	237,268	99,382	52,619	50,034			
Krank 10	6,06	199,257	249,529	247,121	186,848	217,438			
Krank 1-2	11,574	230,639	240,254	248,303	70,026	44,543	44,156		49,257
Krank 1-3	11,989	254,947		165,93	93,369	53,376	87,387		
Krank 3-2	11,893	254,958	252,454	94,82	29,897	23,664	21,901	21,892	13,412
Krank 5-2	11,102	254,958	254,236	211,333	122,248	184,455	158,123	33,469	
Krank 6-2	12,528	254,235	163,986	135,497	84,064	78,396	53,92		
Krank 7-2	8,278	254,743	254,384	55,552	23,497	27,741	14,486		
Krank 8-2	9,52	233,649	224,298	201,859	72,096	31,738	51,612		
Krank 9-2	107,01	248,404	247,783	244,77	182,72	138,735			
Krank 10-2	6,689	254,71		253,692	235,985	77,184	176,59		
Mittelwert:									
	15,4286316	247,586	231,098706	184,844105	129,027789	108,705053	76,021875		
Standardabweichung:									
	21,72089	13,4920991	39,2145591	66,0235052	75,5463841	75,0562344	56,7882145		
Median:									
	11,102	254,475	247,783	201,859	122,248	78,396	52,766		

Tabelle B.10: Rohdaten Sicca Spülung rechte Augen

Krank LA/RA							
Mittelwert:							
	16,6504737	238,475184	228,135853	186,269368	142,573447	128,058158	90,867
Standardabweichung:							
	28,6254569	38,6911975	39,1784088	71,3942658	81,5124528	83,4603495	68,4635324
Median:							
	10,697	254,0195	244,7805	206,596	166,493	121,9035	62,236

Tabelle B.11: Rohdaten Sicca Spülung beide Augen

Eigene Publikationen

Buchbeitrag

- Schmalbuch U, Koop N, Stave J, Geerling G.
Modifizierter Heidelberg-Retina-Angiograph zur fluorophotometrischen Quantifizierung der Hornhautepithelbarriere mittels konfokaler Mikroskopie.
In: 20. Kongreß der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und refraktive Chirurgie (DGII), Biermann: Köln, 2006, 235-238.

Journalbeitrag

- Schmalbuch U und Geerling G.
Fluorophotometrische Quantifizierung der Hornhautepithelbarriere mittels modifiziertem HRA.
Klin Monatsbl Augenheilkd 2006; 223: Suppl. 1.

Abstract

- Schmalbuch U, Koop N, Stave J, Geerling G.
Fluorophotometric quantification of the corneal epithelial barrier with a modified angiography microscope.
Corneal Topography, Imaging and Anatomy.
In: 2006 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida, USA, 2006; 2950.

Wissenschaftliche Vorträge

- Schmalbuch U.
Fluorophotometrische Quantifizierung der Hornhautepithelbarriere mittels modifiziertem HRA.
20. Kongreß der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und refraktive Chirurgie (DGII),
Heidelberg, Deutschland, 03.-04.03.2006
- Schmalbuch U.
Fluorophotometric quantification of the corneal epithelial barrier with a modified angiography microscope.
Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO),
Fort Lauderdale, Florida, USA, 30.04.-04.05.2006
- Grelck U.
Fallvorstellungen
Fortbildungsveranstaltung der Augenklinik Klinikum Bremen-Mitte,
Bremen, Deutschland, 13.10.2012

Danksagung

Ich möchte Prof. Dr. med. Horst Laqua und Prof. Dr. med. Salvatore Grisanti, Direktoren der Klinik für Augenheilkunde der Universität zu Lübeck, für die Möglichkeit danken, meine Promotion in ihrer Klinik durchführen zu dürfen.

Desweiteren danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Gerd Geerling, jetzt Direktor der Klinik für Augenheilkunde der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die freundliche Überlassung des Forschungsthemas. Er hat mich durch seine intensive Betreuung beständig unterstützt, immer Zeit gefunden, sich mit meiner Arbeit auseinander zu setzen und konstruktive Ratschläge zu geben.

Besonderer Dank gilt Dipl.-Ing. Norbert Koop, der die Versuchsdurchführung durch den Umbau des Retina-Angiographen sowie durch die benötigten Sicherheitsberechnungen erst ermöglichte. Danke für die technische Unterstützung und die Geduld, mir lasertechnische Prinzipien näherzubringen.

Mein Dank gilt auch Frau Petra Hammermeister, die mich permanent ermunterte, die vielen Stunden in der Klinik mit leichtem Herzen zu arbeiten.

Nicht zu vergessen sind die Mitarbeiter der Poliklinik der Universitätsaugenklinik, besonders Frau Bernadette Glisovic und Frau Sonja Filitz, die mit Ihrer Flexibilität und Ruhe meine Arbeit unterstützten.

Ich danke Dr. med. Erk Pörksen und Dr. med. Maria Borrelli für die beständige Diskussionsbereitschaft während der Durchführung.

Ohne die Unterstützung meiner Freunde und meiner Familie wäre diese Arbeit nie entstanden — vielen Dank Euch allen.

Insbesondere danke ich meinen Eltern, Claudia und Dr. med. dent. Bernd Schmalbuch, auf deren geschulte Sinne ich für das Lektorat meines Werkes zurückgreifen durfte.

Der unermüdlichen Ermutigung meines Mannes, Dr. rer. nat. Clemens Grellck, mich der Aufgabe endgültig zu stellen, ist der erfolgreiche Ausgang dieser wissenschaftlichen Arbeit mitgeschuldet. Seine konstruktive und manchmal unerbittliche Kritik hat mich entscheidend weitergebracht. Danke für Deine Geduld, das Verständnis für die vielen Stunden am Schreibtisch und die technische Unterstützung bei der Verwendung von $\text{\LaTeX}$.

Lebenslauf



Name:	Ute Grelck, geb. Schmalbuch	
Geburtsdatum/-ort:	12. November 1980 in Düsseldorf, Deutschland	
Humanmedizinstudium:	2000–2003	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland
	2003–2007	Universität zu Lübeck, Deutschland
Praktisches Jahr:	2006	Abteilung für Innere Medizin, Sana-Klinik Eutin, Deutschland
	2006	Augenlinik der Universität zu Lübeck, Deutschland
	2006	Department of Ophthalmology, University of Toronto, Kanada - Mt.Sinai Hospital, Toronto, Kanada - Toronto Western Hospital, Toronto, Kanada
	2007	Klinik für Chirurgie und Orthopädie, Spital Oberengadin, Samedan, Schweiz
	2007	Staatsexamen, Universität zu Lübeck, Deutschland
Prüfungen:	2013	Facharzt für Augenheilkunde, Ärztekammer Bremen, Deutschland
	2013	Fellow of the European Board of Ophthalmology, Paris, Frankreich (FEBO)
	2013	Fellow of the European Board of Ophthalmology, Paris, Frankreich (FEBO)
Beruflicher Werdegang:	2008–2013	Klinikum Bremen-Mitte, Bremen, Deutschland Weiterbildungsassistentin für Augenheilkunde
	2013–2014	Operative Praxisklinik Ostwestfalen-Lippe, Herr Krallmann, Herford, Deutschland
	2013–2014	Fachärztliche Praxis für Augenheilkunde, Dr. Kirschstein, Espelkamp, Deutschland
	seit 2014	Fachärztliche Praxisgemeinschaft für Augenheilkunde, Dr. Winter, Bremen, Deutschland