

Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

Universitätsklinik für Augenheilkunde

Direktor

Prof. Carsten Framme

**Der Einfluss der Hornhautdichte und der Hornhautdicke auf die
Augeninnendruckmessung mittels Goldmann-Appplanation, iCare- und
Non-Kontakt-Tonometrie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

vorgelegt von

Ahmed Lubbad

geboren in Jizan (Saudi Arabien)

Hannover 2023

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover am
21.11.2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover

Präsident: Professor: Dr. med. Michael P. Manns

Betreuer/in der Arbeit: Prof. Dr. med. Carsten Framme

1. Referent/in: Prof. in Dr. med. Amelie Pielen
2. Referent/in: Prof. Dr. med. Burkhard Wiechers

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.2023

Prüfungsausschuss

Vorsitz: Prof. in Dr. med. Susanne Petri

1. Prüfer/in: PD Dr. med. Gerald Küther

2. Prüfer/in: Prof. Dr. med. Matthias Zumkeller

Meiner Familie

إلى عائلتي

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung.....	5
II.	Zielsetzung.....	13
III.	Material und Methoden.....	13
IV.	Publikation.....	17
V.	Diskussion	26
VI.	Zusammenfassung.....	30
VII.	Abkürzungsverzeichnis	32
VIII.	Literaturverzeichnis	33
IX.	Danksagung	36
X.	Curriculum Vitae.....	37
XI.	Erklärung	39

I. Einleitung

Das Glaukom ist laut der world health organisation (WHO) nach der Linsentrübung (Katarakt) die zweithäufigste Erblindungsursache sowohl in den Industrienationen als auch in den Entwicklungsländern [1]. Die Prävalenz des Glaukoms nimmt mit dem Lebensalter zu. Mit der demographischen Entwicklung der Bevölkerung werden in den nächsten Jahren die Zahlen der Glaukom-Patienten steigen. Nach fundierten Schätzungen wird es im Jahr 2040 weltweit etwa 111,8 Millionen Glaukom-Patienten geben [2]. Bei der Hälfte dieser Patienten ist das Glaukom zur Zeit noch nicht erkannt. Diese Erkrankung stellt eine große Herausforderung sowohl bei der Diagnosestellung als auch in der Therapie für das Gesundheitssystem dar, da es schleichend zu einer indolenten irreversiblen Erblindung führt. Die Symptome werden von Patienten häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium wahrgenommen.

Bei dem Glaukom handelt es sich um eine multifaktorielle chronisch progrediente Augenerkrankung welche durch einen hohen Augeninnendruck im Verlauf zu irreversiblen Schäden der papillären Nerven und somit zu einem Gesichtsfelddefekt und letztendlich zur Erblindung führt [3]. Diagnostiziert wird die Erkrankung durch Auswertung des Augeninnendrucks (IOD), die Untersuchung der peripapillären Nervenfaserschichtdicke (RNFL) und die funktionellen Ausfälle im Gesichtsfeld. Der Augeninnendruck stellt hierbei nicht nur den wichtigsten, sondern auch den einzigen behandelbaren Risikofaktor in der Progression des glaukomatösen Sehnervenschadens dar. Laut der European Glaucoma Prevention Study (EGPS) von 2005, reduziert eine Senkung des Augeninnendrucks um 1 mmHg das Risiko von Nervenfaserschädigungen bereits um 10%, unabhängig von den gemessenen Augeninnendruckwerten [4]. Die

Genauigkeit der Augeninnendruckmessung spielt eine essentielle Rolle, sowohl bei der Diagnosestellung des Glaukoms und der Glaukomart, als auch bei Überprüfung der Wirksamkeit der medikamentösen oder operativen Therapie.

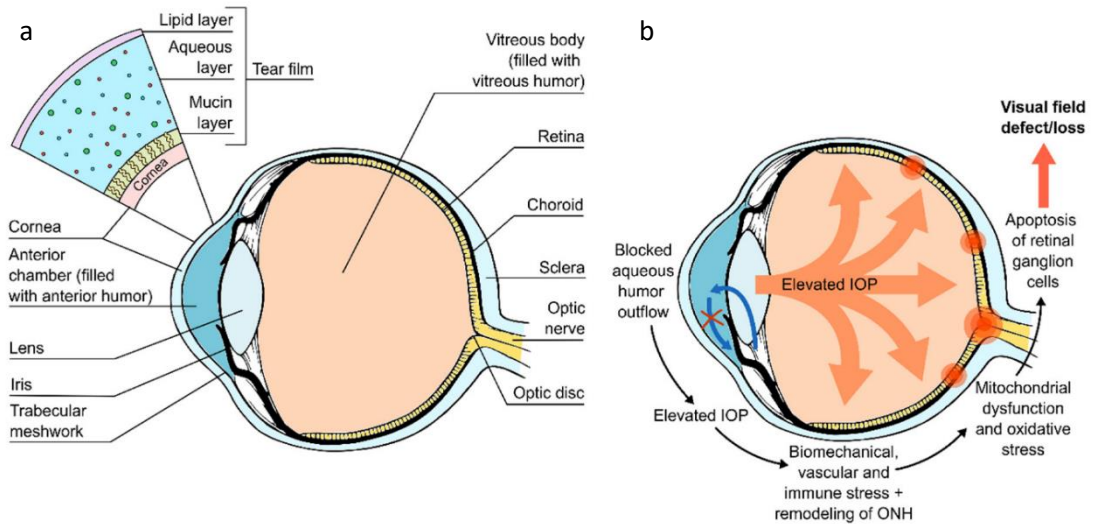


Abb. 1 Querschnitt durch das Auge. Schematische Darstellung von (a) einem gesunden Auge und (b) einem Auge mit Glaukom, wobei es hier zu irreversiblen Schäden der papillären Nerven und somit zu Gesichtsfelddefekten und letztendlich zur Erblindung führt [5].

Der IOD wird durch die Produktion von Kammerwasser in dem nicht-pigmentierten Epithel des Ziliarkörpers aufgebaut. Er spielt eine wichtige Rolle in der physiologischen Struktur des Bulbus und dadurch bei der Funktion des Auges als Sinnesorgan. Das Verhältnis von Kammerwasserproduktion zu Kammerwasserabfluss ergibt im Wesentlichen die Drucklage im Augeninneren. Eine Störung dieses Verhältnisses zugunsten der Produktion führt zu einer Stauung des Kammerwassers und dadurch zu einer Erhöhung des Augeninnendruckes.

Der Augeninnendruck wird mittels verschiedener Tonometriemethoden gemessen und in der Einheit Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) angegeben. Die Goldmann-Appplanationstonometrie (GAT) - basierend auf dem Imbert-Fick-Gesetz - gilt seit ihrer Erfindung im Jahr 1957 als Goldstandard für die Messung des Augeninnendrucks [6]. Bei der GAT wird eine bestimmte mechanische Kraft auf eine definierte Hornhautoberfläche ausgeübt, um diese Hornhautoberfläche abzuflachen. Diese benötigte Kraft wird in Korrelation zum Augeninnendruck gesetzt (Abb. 2).

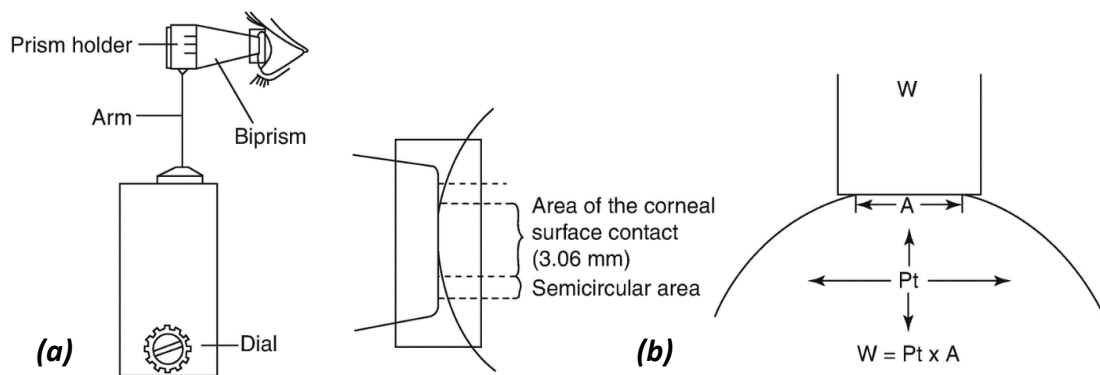


Abb. 2 Prinzip der Messung mit dem Goldmann-Appplanationstonometer (a) Goldmann-Appplanationstonometer, (b) Nach Imbert-Fick-Gesetz entspricht der Druck in einem Flüssigkeitskugel genau dem Druck, durch den bei äußerer Einwirkung eine bestimmte Oberfläche der Kugel abgeflacht wird [7].

Als Alternative zur Tonometrie nach Goldmann wurde in den vergangenen Jahrzehnten eine Vielzahl von anderen Tonometern auf den Markt gebracht. Eine der neuen klinischen Standardmethoden stellt die kontaktlose Tonometrie (Non-Contact Tonometry, NCT) dar, die das allgemeine Prinzip der Aero-tonometrie von Zeiss ausnutzt. Die Aero-tonometrie basiert auf der Applanation der Hornhautoberfläche durch einen linear zur Zeitachse an Intensität zunehmenden

Luftstoß. Der Druck wird durch die Zeit und die nötige Kraft bis zur Applanation einer definierten Fläche gemessen. Hierbei können die Messungen durchgeführt werden, ohne den Augapfel zu berühren [8].

Eine relativ neue Methode ist die Rebound-Tonometrie, bei welcher die Bewegung einer magnetisierten Sonde in einem Solenoid erfasst wird. Die Rebound Tonometrie wurde von Kantiola in einem Handgerät namens iCare entwickelt und eignet sich besonders für Kinder und Messungen bei Patienten in Rückenlage. Ein hoher Augeninnendruck führt zu einer kürzeren Schlagzeit der Sonde (Abbildung 3). Es werden sechs Messungen vorgenommen und es wird automatisch ein Durchschnittswert gebildet. Das Tonometer verfügt über ein eingebautes System zur Feststellung von Abweichungen zwischen diesen sechs Messwerten. Die Messungen werden an der zentralen Hornhaut durchgeführt. In mehreren Studien wurde der Einfluss verschiedener biomechanischer und materieller Hornhauteigenschaften, wie z. B. der Hornhautdicke, auf diese drei Tonometriemethoden untersucht [9]–[13].

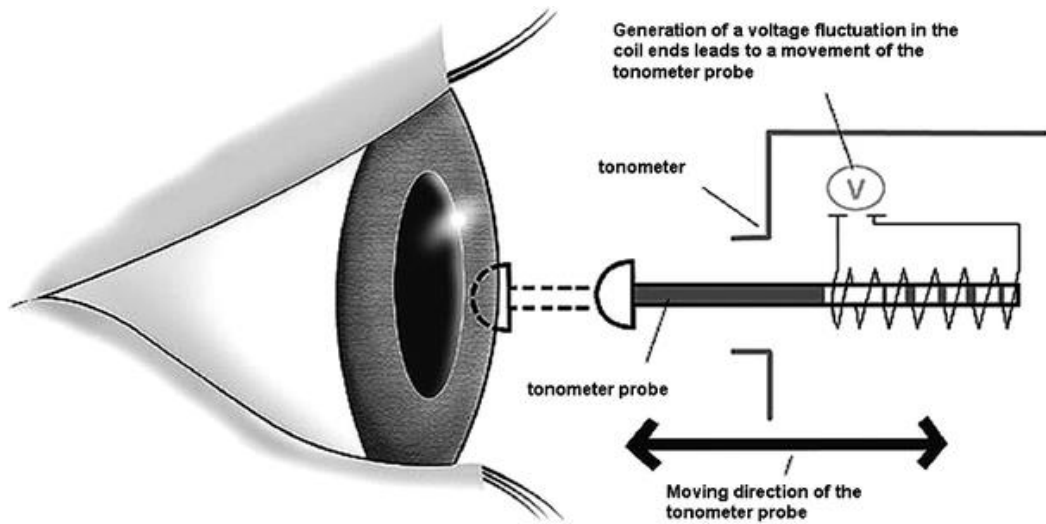
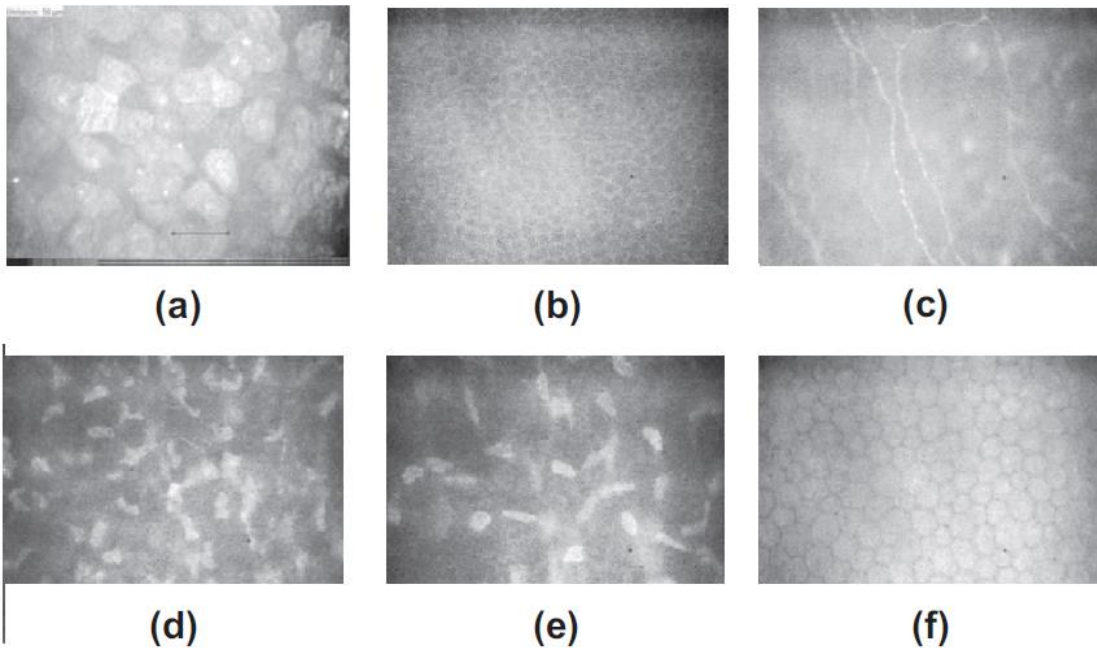


Abb. 3 Schematische Darstellung der Rebound-Tonometrie. *Evaluierung des Impedanztonometers TGDc-01 und iCare nach der internationalen Norm für Augentonometer. Die Messungen werden an der zentralen Hornhaut durchgeführt. Ein hoher Augeninnendruck führt zu einer kürzeren Schlagzeit der Sonde [14].*

Die Hornhaut ist ein vielschichtiges und sehr kompaktes Gewebe, das hauptsächlich aus Kollagen und extrazellulären Matrixkomponenten besteht. Die



physikalischen und biochemischen Eigenschaften dieser Komponenten sind für die Instandhaltung ihrer mechanischen Struktur verantwortlich. Die Kollagenfasern und das Elastin in diesem Gewebe sind in einer speziellen Weise angeordnet und differenziert, um die Festigkeit, Elastizität und optische Transparenz der Hornhaut zu gewährleisten. Unregelmäßigkeiten in diesen Hornhautkomponenten führen zu Veränderungen der Klarheit und damit der mechanischen Festigkeit der Hornhaut [15].

Abb. 4 In-vivo konfokale Mikroskopie *Darstellung (a) des Hornhautepithels, (b) der Basalmembran, (c) der Bowman-Membran, (d) vorderen stromalen Keratozyten, (e) der hinteren stromalen Keratozyten und (f) des Endothels in gesunden Probanden [16].*

Die stromale Keratozyten sind eine Population stiller mesenchymaler Zellen, die sich zwischen den Kollagenfasern anordnen. Die Zelldichte (Densität der Keratozyten) ist im vorderen 10% des Stromas am höchsten und sinkt nach hinten ab. Diese Zellen tragen dendritische Fortsätze, die sich mit benachbarten Zellen verbinden und im gesamten Stroma ein hoch organisiertes Netzwerk bilden [15].

Es ist allgemein bekannt, dass Abweichungen der biomechanischen Hornhauteigenschaften die Genauigkeit der Augendruckmessung beeinflussen. Augen mit einer erhöhten Hornhautdicke weisen einen größeren Widerstand bei der Druckmessung auf und daraus folgend einen falsch erhöht gemessenen Augendruck [17]–[20]. Für andere Eigenschaften wie die Hornhautdensität gibt es bisher keine Studien, die deren Einfluss auf die Tonometrie beschreiben.

Das Oculus Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) ist ein auf dem Scheimpflug-Prinzip basierendes, nicht-invasives Bildgebungssystem für den vorderen Augenabschnitt. Eine neue Funktion in der Standardsoftware von Pentacam ermöglicht die Analyse der Hornhautdichte durch die Erstellung einer Dichtekarte des rückgestreuten Lichts in verschiedenen Bereichen der Hornhaut [21]. Durch den Einsatz solcher Techniken können höhere Werte von Rückstreuung an Hornhäuten festgestellt werden, die als klinisch unauffällig galten [22]. Unter Verwendung einer blauen Lichtquelle wird eine Serie von 25 Bildern aufgenommen, aus denen eine Densitometriekarte erstellt wird. Zur Beschreibung der Dichte wird eine Graustufeneinheit (Gray Scale Unit; GSU) verwendet, die von 0 GSU für die minimale Lichtstreuung bis 100 GSU für maximale Lichtstreuung reicht. Die Hornhaut wird in drei Schichten unterteilt: anterior, zentral und posterior, die das Epithel, das Stroma bzw. das Endothel repräsentieren (Abbildung 5). Es werden noch vier Zonen mit einem Hornhautdurchmesser von 0 - 2 mm, 2 - 6 mm, 6 - 10 mm und 10 - 12 mm vom zentralen Apex ausgebildet.

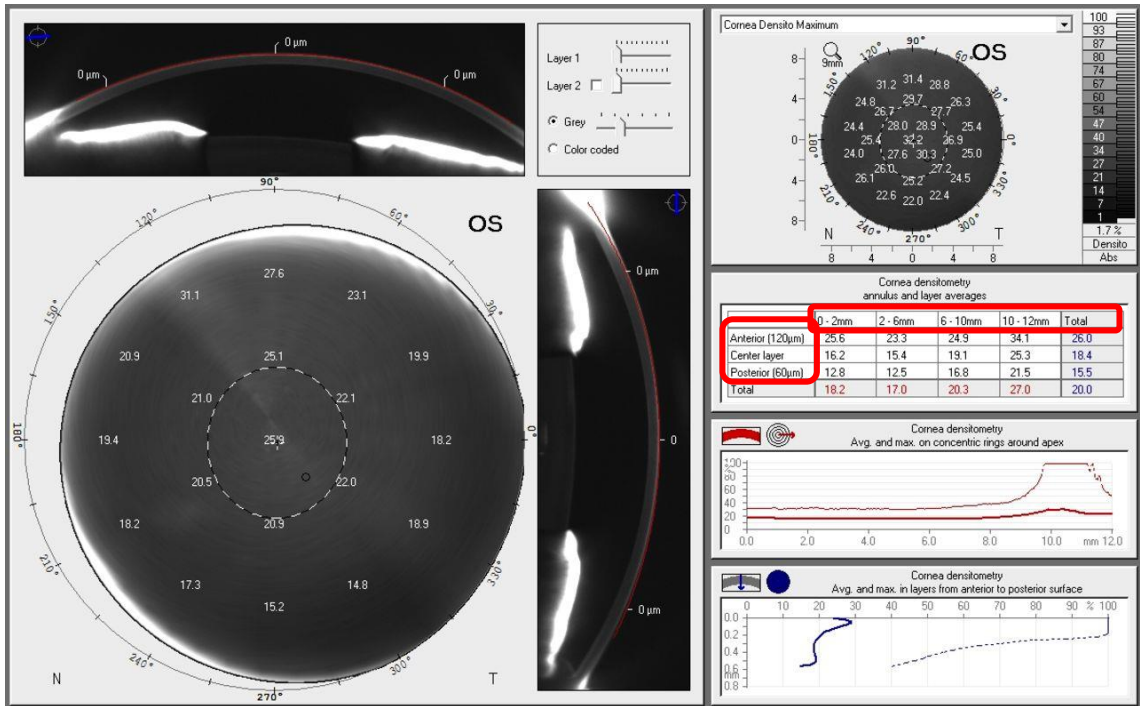


Abb. 5 Oculus Pentacam. Darstellung der optischen Densitometrie Daten des Scheimpflug-Tomographen. Die Einteilung in die drei Hornhautschichten (anterior, zentral, posterior) und die vier Zonen sowie die gesamte Hornhaut wurden rot markiert [22].

II. Zielsetzung

Das Ziel dieser Doktorarbeit war das bessere Verständnis des Einflusses der biomechanischen Hornhauteigenschaften, wie die Hornhautdicke (CCT) und die Hornhautdensität (CD) auf die Messgenauigkeit des Augeninnendrucks (IOD) mittels der drei verschiedenen Messmethoden Goldmann-
Applanationstonometrie (GAT), der Non-Contact Tonometrie (NCT) sowie der Rebound Tonometrie (iCare).

Dieses Verhältnis wurde bei der Augeninnendruckmessung bei Patienten mit einem bekannten Glaukom als auch bei Patienten ohne Glaukom untersucht. Die Pentacam-Tomographie wurde zur Messung der Hornhautdicke sowie der Hornhautdensität durchgeführt.

III. Material und Methoden

Diese prospektive Studie wurde an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) nach Genehmigung und Zustimmung der lokalen Ethikkommission (Nr. 8193_BO_S_2018) gemäß der Deklaration von Helsinki von 1964 durchgeführt. Alle Patienten haben die Einwilligung für die Teilnahme an der Studie unterzeichnet.

Die Studie wurde in einem Zeitraum von eineinhalb Jahren durchgeführt. Insgesamt wurden 45 Patienten (18 Männer, 26 Frauen) mit Glaukom (n=32), okulärer Hypertonie (n=7) oder auffälliger Papillenexkavation (n=6) eingeschlossen. Das Patientenkollektiv wurde aus dem stationären Tag-Nacht-Druckprofil rekrutiert. Patienten mit Hornhauterkrankungen, -degenerationen

oder -dystrophien, mit Zustand nach okulären Traumata oder Augenentzündungen wurden von dieser Studie ausgeschlossen.

Nach Erteilung der informierten Zustimmung wurde zunächst die Hornhauttomographie mittels Oculus Pentacam durchgeführt, danach wurde der Augeninnendruck mittels NCT, iCare und zuletzt GAT erfasst.

Hornhautdicke und-densität

Die Hornhauttomographie wurde mit dem Oculus Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) durchgeführt, um die Werte der zentralen Hornhautdicke und der Hornhautdensität zu bestimmen (Abb. 4). Das Aufnahmeprotokoll beinhaltete eine Serie von 25 Bildern (1003 x 520 Pixel) die über verschiedene Meridianlinien mit einer blauen Lichtquelle aufgenommen wurden. Im Rahmen dieses Protokolls wurde das Rückstreulicht der Hornhaut über einen Bereich von 12 mm Durchmesser gemessen. Die Densitometrie-Analyse wurde als Zusatzmodul zu der Standardsoftware des Pentacam Geräts durchgeführt.

Augeninnendruckmessung

Erst danach wurden die Augeninnendruckwerte mit dem kalibrierten non-contact Tonometer der NCT (CT-800, Topcon, Tokio, Japan) durch das Hilfspersonal erfasst. Hierbei wurde der Patient an das Topcon Gerät platziert und es erfolgte eine 3 malige Messung pro Auge mit anschließender Mittelwertermittlung.

Die Untersuchung der Rebound-Tonometrie mit dem iCare (iCare PRO, Tiolat Oy, Helsinki) wurde bei allen Patienten von demselben Arzt (Ahmed Lubbad)

durchgeführt. Der Durchschnitt von drei NCT-Werten für jedes Auge wurde für die Studie verwendet.

Um Messungenauigkeiten in den Pentacam Aufnahmen und den nachfolgenden IOD Messungen zu vermeiden erfolgte zuletzt die Applanationstonometrie mit der GAT (Haag Streit AG, Bern, Schweiz). Nach Applikation von Thilorbin Augentropfen (Oxybuprocainhydrochlorid 0,4% und Fluorescein-Natrium 0,8%) wurde einmalig pro Auge das Tonometerköpfchen auf der Hornhautoberfläche platziert und der Augeninnendruck abgelesen. Die GAT-Messungen wurden ebenfalls bei allen Patienten durch denselben Arzt (Ahmed Lubbad) und nur einmal durchgeführt, um einen durch die Hornhautkompression induzierten Anstieg des Kammerwasserabflusses zu vermeiden, der die IOD-Messungen hätte beeinflussen können.

Statistik

Das Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Chicago, IL, USA) wurde zur Durchführung der statistischen Analyse verwendet. Beim Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) Test von der zentralen Hornhautdicke (CCT) und Densitometrie-Werten waren diese hoch korreliert. Aufgrund der hohen Intraclass Korrelation ($> 0,9$ für alle Parameter außer für die Zone 0-2 mm 0,864), wurden nur die Daten des rechten Auges analysiert, um die künstliche Standardabweichung zu verhindern.

Der paired t-Test wurde durchgeführt, um die Mittelwerte der drei Tonometriemethoden zu vergleichen. Der Zusammenhang zwischen dem Alter, des Geschlechtes, der Hornhautdicke, -densität und den drei IOD-Messwerten wurde mittels Pearson's Korrelationskoeffizient bewertet. Die multiple lineare

Regressionsanalyse wurde für die IOD-Messwerte, Hornhautdicke und -densität durchgeführt. Zusätzlich wurden Bland-Altman-Diagramme erstellt, um die Übereinstimmung der IOD-Messwerte zwischen den drei Tonometriemethoden zu beobachten.

IV. Publikation

Es wird Bezug genommen auf folgendes Manuskript:

Int Ophthalmol. 2022 Jul;42(7):2167-2174. doi: 10.1007/s10792-022-02216-6.

Epub 2022 Jan 13.

**The influence of corneal density and thickness on tonometry
measurement with goldmann applanation, non-contact and iCare
tonometry methods.**

Ahmed Lubbad, Irene Oluwatoba-Popoola, Melanie Haar, Carsten Framme,
Anna Bajor

Clinic for Ophthalmology, Hannover Medical School, Hannover, Germany.

Lubbad.Ahmed@mh-hannover.de.



The influence of corneal density and thickness on tonometry measurement with goldmann applanation, non-contact and iCare tonometry methods

Ahmed Lubbad · Irene Oluwatoba-Popoola · Melanie Haar · Carsten Framme ·

Anna Bajor

Received: 29 July 2021 / Accepted: 3 January 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Purpose To evaluate the effect of corneal density and thickness on the accuracy of tonometry readings obtained via three most used techniques.

Method Intraocular pressures of 45 patients' right eyes were measured using Goldmann Applanation, iCare, and non-contact tonometry methods. Corneal parameters were obtained using the Pentacam Camera System. Data obtained were analyzed using Paired *t* Test, Pearson's correlation coefficient, multiple linear regression analysis, and Bland–Altman plots. **Results**

The mean corneal thickness was $545.4 \pm 3.93 \mu\text{m}$. The mean corneal density of total, stromal, 0–2 mm, and 2–6 mm zones were 27.85 ± 6.23 GSU, 24.61 ± 6.05 GSU, 20.76 ± 2.96 GSU, and 20.81 ± 3.51 GSU respectively. IOP readings had a statistically significant correlation with corneal stromal thickness, as well as with total and stromal density. The stromal density, however, showed higher correlation with the three tonometry methods than did the total density (iCare: -0.482 (0.001) stromal density versus -0.464 (0.001) total density, NCT: -0.376 (0.011) versus -0.353

(0.017), GAT: -0.306 (0.041) versus -0.296 (0.048)). Statistical differences were found in comparing the iCare readings with GAT ($P < 0.00$) and with NCT ($P < 0.00$), with mean differences of $1.8 \text{ mmHg} \pm 2.6$ and $2.0 \text{ mmHg} \pm 2.6$ respectively. GAT and NCT measurements showed no statistical difference ($P > 0.05$).

Conclusion This study shows that both central corneal thickness and stromal density are significant influential factors of reliable IOP readings. It is necessary to consider more corneal biomechanical properties, as well as exercise a high degree of caution in any new attempts towards adjusting an IOP-correction equation.

Keywords Intraocular pressure · Tonometry · Corneal densitometry · Central corneal thickness · Glaucoma

Introduction

Glaucoma is a multifactorial disease which is diagnosed by evaluating multiple parameters such as intraocular pressure (IOP), visual fields loss, and thinning of the retinal nerve fiber (RNFL). An accurate measurement of IOP is key not only in detecting Glaucoma but also in evaluating the efficacy of a chosen therapy. It is the only risk factor capable of

A. Lubbad (✉) · I. Oluwatoba-Popoola ·
M. Haar · C. Framme · A. Bajor
Clinic for Ophthalmology, Hannover Medical School,
Hannover, Germany
e-mail: Lubbad.Ahmed@mh-hannover.de
A. Lubbad
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Germany

being medically altered in order to slow or stop the asymptomatic progression of this disease.

Goldman applanation tonometry (GAT) has been accepted as the gold standard method of measuring IOP since its invention in 1957 [1]. GAT obtains IOP readings by applying a different amount of mechanical pressure to flatten a pre-measured corneal surface area. Over the past years, different methods have been used to measure IOP. A new routine clinical examination is the Non-Contact Tonometry (NCT), which uses the general principle of Zeiss of Aerotonometry to obtain measurements without touching the globe of the eye [2]. A relatively new method of rebound tonometry most ideal for children and supine patients developed by Kantiola in a hand-held device called iCare measures IOP by detecting the motion of a magnetized probe in a solenoid. High IOP causes shorter stroke time of the probe. Six readings were taken and an average value was generated automatically. The tonometer has a built-in system to indicate if there is any discrepancy among these 6 readings. Whenever an error sign (bar) appeared, a new set of readings was taken. Measurements were conducted on the central cornea. Several studies have identified the influence of different biomechanical and material corneal properties such as corneal thickness, on these three tonometry methods [3–7].

The cornea is a complex tissue mainly made of extracellular matrix components. The physical and biochemical properties of these components are responsible for maintaining their mechanical structure. Collagen fibers and elastin in this tissue are developed and differentiated in a manner conferring strength, elasticity, and optical transparency. Irregularities in the corneal components bring about changes in its clarity and as a result, in its mechanical strength [8].

Oculus pentacam (Oculus Optikgerä'te GmbH, Wetzlar, Germany) is a Scheimpflug principle-based, non-invasive imaging system of the ocular anterior segment. A newly added feature to the standard pentagram software provides corneal densitometry analysis by producing a corneal density map of the backscattered light in different areas of the cornea [9]. Using a blue light source, it captures a series of 25 images from which a densitometry map is generated. A Grayscale unit (GSU) is used to describe the density, ranging from 0 GSU of minimum light scattering to 100 GSU of maximal light scattering. In addition to

generating four corneal diameter zones of 0–2 mm, 2–6 mm, 6–10 mm, and 10–12 mm from the central apex, it divides the cornea into three layers; anterior, central, and posterior which represent the epithelium, stroma, and endothelium respectively.

In this study, we evaluate the influence of total, stromal (center layer), 0–2 mm, and 2–6 mm corneal density zones, as well as central corneal thickness in the accuracy of IOP measurements using three different tonometry methods.

Method

This prospective, observational study was carried out at the Medical School Hannover (MHH) in keeping with the tenets of the 1964 Helsinki Declaration, after gaining approval from the local ethics committee.

A total of 45 patients with glaucoma, ocular hypertension or observable papillary excavation, who underwent a hospital-based day-and-night profile of IOP measurements in our clinic were included. Subjects with corneal disease, degenerations or dystrophies, previous ocular surgery or trauma, ocular inflammation were excluded from the study.

After obtaining informed consent, measurement procedures with the Oculus Pentacam (Oculus Optikgerä'te GmbH, Wetzlar, Germany) were carried out prior to IOP measurements, to acquire the values of central corneal thickness (CCT) and corneal density. The tonometry values were obtained using the already calibrated tonometers NCT (CT-800, Topcon, Tokyo, Japan), iCare (iCare PRO, Tiolat Oy, Helsinki, Finland), and GAT (Haag Streit AG, Bern, Switzerland) respectively. GAT and iCare measurements were performed by the same doctor (A.L), while NCT was done by an ancillary staff. The average of three NCT values for each eye was used for the study. A

drop each of Thilorbin® (Oxybuprocaine Hydrochloride 0,4% and Fluorescein Sodium 0,8%) eye drops was instilled in the eyes before carrying out GAT. GAT was performed last in the sequence of examinations to avoid induced changes in pentagram images and subsequent IOP readings. GAT readings were just obtained once to avoid a corneal-compression-induced aqueous outflow increase that would have affected subsequent IOP readings.

Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS® Chicago, IL, USA) was used to perform the

Table 1 Differences and correlations among IOP readings

	Paired samples test	Differences ± SD	r ^p (P Value)
iCare-GAT	P < 0.05	1.8 mmHg ± 2.6	0.736 (<0.05)
iCare-NCT	P < 0.05	2.0 mmHg ± 2.6	0.77 (<0.05)
GAT-NCT	P = 0.659023	0.15 mmHg ± 2.3	0.813 (<0.05)

statistical analysis. In the Intraclass correlation coefficient (ICC) test of pachymetry and densitometry values were highly correlated. Because Intraclass Correlation was high (≥ 0.9 for all parameters except for density zone 0–2 mm 0.864), we analysed the data from right eyes only, to avoid artificially reduced standard deviations. Paired samples t-Test was performed to compare the means of the three tonometry methods. The relationship between CCT and density and the three IOP readings were evaluated by Pear-son’s correlation coefficient. Multiple linear regression analysis was performed for the IOP measurements, corneal thickness, and density. In addition, Bland–Altman plots were performed to observe the agreement in IOP readings among the three tonometry methods (Tables 1, 2).

Results

Our study included 45 right eyes of patients with or without glaucoma with a mean age of 61.62 ± 17.64 (median 65). There was no statistical difference between measurements obtained using GAT and NCT procedures ($P > 0.05$). Statistical differences were found in comparing the iCare readings with GAT, with a mean difference of $1.8 \text{ mmHg} \pm 2.6$, and with NCT, with a mean difference of $2.0 \text{ mmHg} \pm 2.6$. All three methods were however highly correlated (Fig. 1, Table 2).

We found no effect of gender and age on IOP or CCT readings. Age though significantly affected the

density values. Total and stromal density were highly correlated with age (r^p 0.761 and 0.754 respectively, $P < 0.01$). The density zones of 0–2 mm and 2–6 mm were less correlated with age (r^p 0.424, 0.572 respectively). This correlation was statistically significant ($P < 0.01$). The mean corneal thickness was found to be $545.4 \pm 3.93 \mu\text{m}$ (median 542 μm). The mean corneal density of total, stromal, 0–2 mm, and 2–6 mm zones were $27.85 \pm 6.23 \text{ GSU}$, $24.61 \pm 6.05 \text{ GSU}$, $20.76 \pm 2.96 \text{ GSU}$, and $20.81 \pm 3.51 \text{ GSU}$ respectively (Fig. 2). There was a statistically significant correlation between IOP readings and CCT, total and stromal density (Figs. 3 and 4). Both 0–2 mm and 2–6 mm density zones were not significantly correlated to any tonometry method. Stromal density showed higher correlation with the three tonometry methods than did the total density.

CCT showed a significant negative correlation with the total, stromal, and the 2–6 mm density zones, but not with the 0–2 mm zones (Fig. 5). All Pearson and p values are represented in Table 2. Because of high correlations among the density values of total, stromal, zone 0–2, and zone 2–6 mm, the stromal density alone was used in multiple linear regression analysis to avoid multicollinearity.

The linear regression analysis showed significant correlations between IOP readings & CCT, as well as between IOP readings & stromal density. A multiple regression analysis accepted both CCT and stromal density as predictors in ANOVA-Test for Regression (p value 0.038 for GAT, < 0.001 for iCare and NCT). Significant correlations were found in the coefficients-

Table 2 Pearson correlation between IOP readings to CCT and density values (p values)

	CCT	Total density	Stromal density	0–2 mm zone	2–6 mm zone
iCare	.479 (0.001)	– .464 (0.001)	– .482 (0.001)	– .109(0.475)	– .290(0.053)
NCT	.484 (0.001)	– .353 (0.017)	– .376 (0.011)	– .203(0.181)	– .228(0.133)
GAT	.329 (0.027)	– .296(0.048)	– .306 (0.041)	– .060(0.693)	– .159(0.295)

Fig. 1 Bland–Altman plots that show differences between a iCare-GAT, b iCare-NCT, and c GAT-NCT tonometry measurements. Statistical differences were found in comparing the iCare-GAT readings with both GAT and NCT with a mean difference of (a) $1.8 \text{ mmHg} \pm 2.6$ and (b) $2.0 \text{ mmHg} \pm 2.6$, respectively ($P < 0.05$).

There was no statistical difference between GAT and NCT measurements (c) 0.15 ± 2.3 , $P > 0.05$. The middle line indicates mean difference (bias); upper and lower lines, 95% of limits of agreement

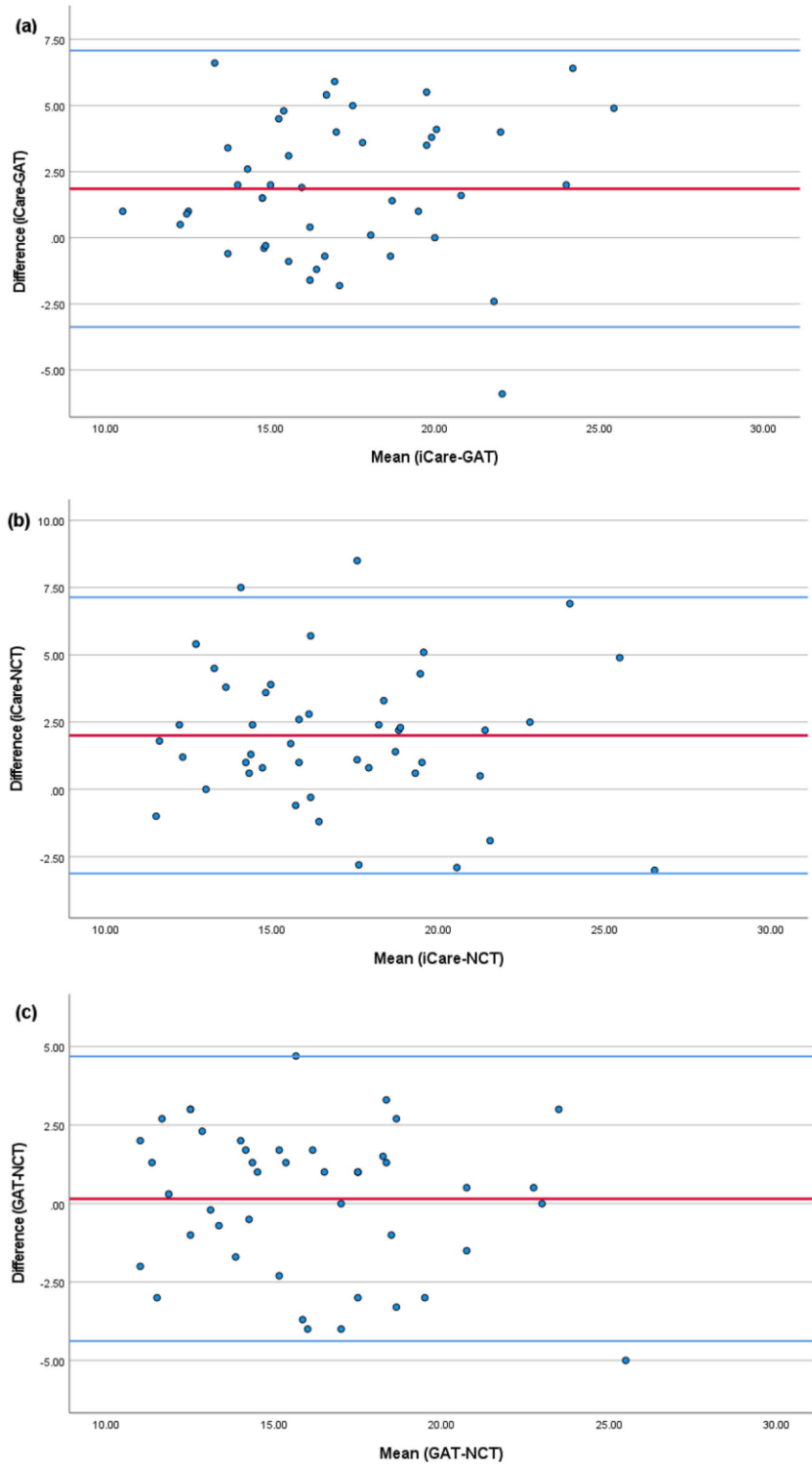


Fig. 2 Box plot of corneal densitometry measurements. The mean corneal density of total, stromal, 0–2 mm and 2–6 mm zones were 27.85 ± 6.23 GSU, 24.61 ± 6.05 GSU, 20.76 ± 2.96 GSU, and 20.81 ± 3.51 GSU respectively

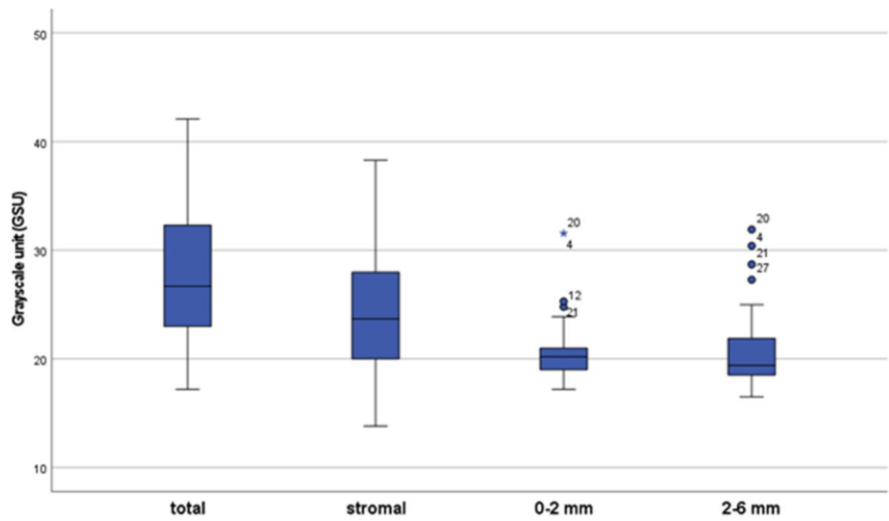
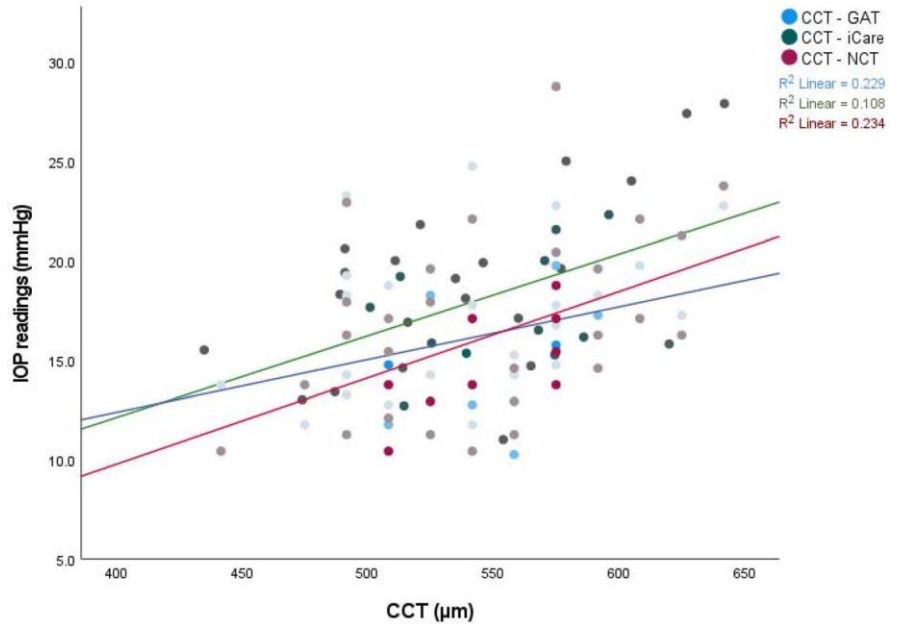


Fig. 3 Correlation among IOP readings obtained by GAT in blue ($0.329, 0.027$), iCare in green ($0.479, 0.001$), and NCT in red solid lines ($0.484, 0.001$) to CCT were statistically significant of r Pearson and P-Value respectively



test between iCare and CCT (P value 0.019, partial correlation 0.353) and stromal density (P value 0.017, partial correlation - 0.358). NCT readings showed a significant correlation with CCT (P value 0.009, partial correlation 0.39), but were not significantly correlated to stromal density (P value 0.144, partial correlation - 0.224). Finally, in the GAT readings, a multiple regression analysis rejected both CCT and stromal density (P values 0.125 and 0.195), with a partial correlation of 0.235 and - 0.199 respectively.

Discussion

IOP evaluation is one of the most important clinical examinations in Ophthalmology, which can most accurately be measured by an invasive manometry. This led to the development of different measurement systems during the last century. In this study, iCare readings were significantly higher than the IOP readings obtained by GAT and NCT. In accordance with other studies, our results confirm overestimation of IOP in iCare readings when compared to GAT

Fig. 4 IOP readings obtained by GAT in blue (- 0.306, 0.041), iCare in green (- 0.482,0.001), and NCT in red solid lines (- 0.376, 0.011) showed a statistically significant correlation to stromal density of r Pearson and P Value respectively

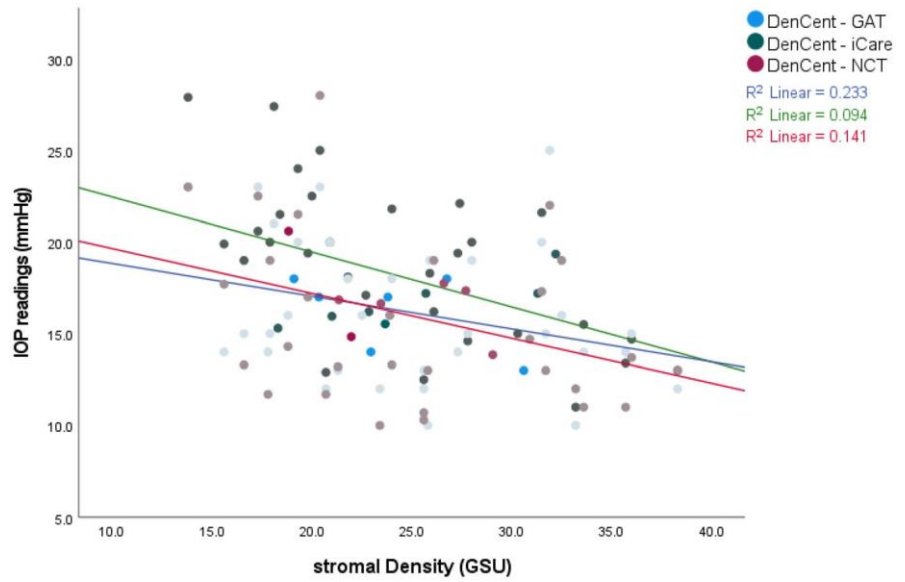
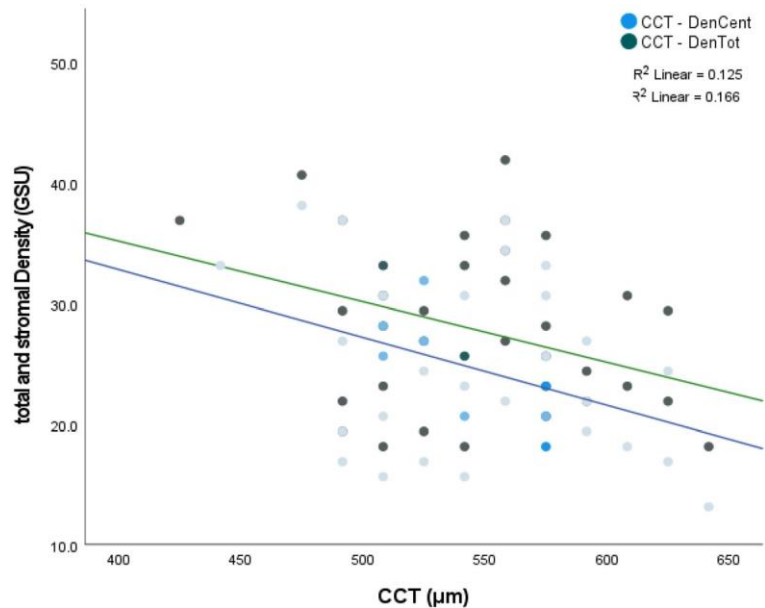


Fig. 5 CCT values were negatively correlated to both total in green (- 0.354, 0.17) and stromal density in blue solid lines (- 0.408, 0.005) of r Pearson and P Value respectively



[10–13]. Fernandes et al. showed a difference of 1.34 mmHg on average in the first study aimed at evaluating the accuracy of iCare readings [11]. Chui et al. showed that other factors such as corneal hysteresis and corneal resistance factor are highly correlated with iCare [6]. Thus various studies show different IOP measurements obtained by NCT and GAT. Tonnu et al. showed that at lower IOP readings, NCT significantly underestimated GAT measurements and overestimated them at higher IOP readings

[14]. Jose M. Martinez-de-la-Casa et al. showed a strong agreement between NCT and GAT readings in their study with a mean difference of -0.1 mmHg [15]. Pagoulatos et al. showed higher GAT than NCT measurements in normal, as well as in vitrectomized eyes with silicone oil endotamponade with mean differences of 0.09 mmHg and 3.34 mmHg respectively [16]. The correlation of IOP measurements of NCT and GAT methods seems to be strongly dependent on different factors such as the impact of heart

rate, scleral rigidity, as well as the sample size of each study. This reveals that tonometry readings do not always reflect true IOP values but they are clinically similar (within ± 2 mm Hg). It has been confirmed to be affected by corneal resistance brought about by variations in corneal biomechanical factors such as corneal thickness, curvature, or hysteresis [5, 6, 17, 18].

The present study confirmed the significant correlation between 3 tonometry methods and CCT. Several studies showed several correction factors depended on this association, resulting in a wide range of IOP-correction from 0.12 to 0.7 mm Hg/10 mm corneal thickness [5, 8, 17–19]. Using a cornea biomechanical model, Liu and Roberts showed that the corneal rigidity might have a high influence on IOP measurement and that a higher correction factor is needed by increasing Young's modulus [20]. In our measurements, we found a negative correlation between the central corneal thickness and the full-thickness corneal density. This result agreed with that of Patel et al., who used confocal microscopy images in vivo for the measurement of corneal thickness and keratocyte density [21].

Elsheikh et al. demonstrated an age-associated increase in corneal stiffness [22]. They suggested that this could be related to the increase in the age-related non-enzymatic cross-linking between corneal fibrils and is expected to lead to errors in IOP measurement. This age-related tissue stiffness was inducted in an IOP-correction Eq. 7. Based on this finding, Spoerl et al. studied the factor age in the populations of different studies and suggested a new equation adding an age-dependent correction factor in 2012 [23]. In a study with 794 eyes which aimed to describe the normative values of corneal Scheimpflug densitometry, Dhubghaill et al. showed a significant correlation between age and corneal density [9]. In their study, age was correlated with the total, central layer and 2–6 mm zone with Pearson coefficients of 0.560, 0.484, 0.224 respectively ($P < 0.001$), although not with the 0–2 mm zone. High correlations of age with the total and stromal density (Pearson coefficients > 0.75) were found in our study. We believe this could explain the age-related increase in corneal rigidity found in previous studies.

In this study, the multiple regression analysis showed that CCT and the stromal density are significant influential factors of reliable IOP readings

obtained using the three tonometry methods, but the stromal density showed a significant coefficient for the iCare readings only. It demonstrates that corneas with high density could lead to an underestimation while corneas with low density to an overestimation of IOP readings. This effect was quite more obvious in rebound tonometry (iCare) than Non-contact or Applanation tonometry methods, which provides an explanation for the differences in IOP-correction equations in the previously mentioned studies. This emphasizes the already postulated idea that more corneal biomechanical properties ought to be considered, and a high degree of caution exercised, in any new attempts towards adjusting an IOP-correction equation. These have to be studied in vitro, proved in vivo, and should not treat the cornea simply as a layer of different cells. Funding.

No funding was received to assist with the preparation of this manuscript.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Declarations

Conflict of interest None.

Data availability Not applicable.

Code availability Not applicable.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction

in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Goldmann HST (1957) Applanation tonometry. *Ophthalmologica* 134:221–242. <https://doi.org/10.1159/000303213>
2. Moseley MJ (1995) Non-contact tonometry. *Ophthalmic Physiol Opt* 15:S35–37. <https://doi.org/10.1046/j.1475-1313.1995.0150s2S35.x>

3. Domke N, Hager A, Wiegand W (2006) Augeninnendruck und hornhautdicke. Ein vergleich zwischen non-contact-tonometrie und applanationstonometrie. *Ophthalmologe* 103:583–587. <https://doi.org/10.1007/s00347-006-1364-1>
4. Okafor KC, Brandt JD (2015) Measuring intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol* 26:103–109. <https://doi.org/10.1097/ICU.000000000000129>
5. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S (1975) Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol* 5:34–43. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1975.tb01135.x>
6. W-sang C, Lam A, Chen D et al (2008) The influence of corneal properties on rebound tonometry. *Ophthalmology* 115:80–84. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.061>
7. Elsheikh A, Alhasso D, Pye D (2009) Goldmann tonometry correction factors based on numerical analysis. *J Biomech Eng* 131:1–9. <https://doi.org/10.1115/1.4000112>
8. Qazi Y, Wong G, Monson B et al (2010) Corneal transparency: Genesis, maintenance and dysfunction. *Brain Res Bull* 81:198–210. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.05.019>
9. Dhuhghaill SN, Rozema JJ, Jongenelen S et al (2014) Normative values for corneal densitometry analysis by scheimpflug optical assessment. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 55:162–168. <https://doi.org/10.1167/jovs.13-13236>
10. Suman S, Agrawal A, Pal VK et al (2014) Rebound tonometer: Ideal tonometer for measurement of accurate intraocular pressure. *J Glaucoma* 23:633–637. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e318285fefd>
11. Fernandes P, D'iaz-Rey JA, Queiro's A et al (2005) Comparison of the ICare® rebound tonometer with the Goldmann tonometer in a normal population. *Ophthalmic Physiol Opt* 25:436–440. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2005.00327.x>
12. Nakakura S (2018) Icare® rebound tonometers: Review of their characteristics and ease of use. *Clin Ophthalmol* 12:1245–1253. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S163092>
13. Feng CS, Jin KW, Yi K et al (2015) Comparison of intraocular pressure measurements obtained by rebound, noncontact, and Goldmann applanation tonometry in children. *Am J Ophthalmol* 160:937–943.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.07.029>
14. Tonnu PA, Ho T et al (2005) A comparison of four methods of tonometry: method agreement and interobserver variability. *Br J Ophthalmol* 89(7):847–850. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.056614>
15. Martinez-de-la-Casa JM et al (2011) Performance of the rebound, noncontact and Goldmann applanation tonometers in routine clinical practice. *Acta Ophthalmol* 89(7):676–680. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01774.x>
16. Pagoulatos DD et al (2020) Comparison of intraocular pressure using Goldmann applanation tonometry versus non-contact tonometry in eyes with high-viscosity silicone oil. *Eur J Ophthalmol* 30(3):494–499. <https://doi.org/10.1177/1120672119833556>
17. Graf M (1991) Zur Bedeutung der Hornhautdicke bei der Non-Contact-Tonometrie. *Klin Mbl Augenheilk* 199:183–186. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1046068>
18. Kohlhaas M, Andreas GB, Eberhard S et al (2006) Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry. *Arch Ophthalmol* 124:471–476. <https://doi.org/10.1001/archophth.124.4.471>
19. Bron AM, Creuzot-Garcher C, Goudeau-Boutillon et al (1999) Falsely elevated intraocular pressure due to increased central corneal thickness. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 237:220–224. <https://doi.org/10.1007/s004170050222>
20. Liu J, Roberts CJ (2005) Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg* 31:146–155. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2004.09.031>
21. Patel SV, McLaren JW, Hodge DO et al (2011) Normal human keratocyte density and corneal thickness by confocal microscopy in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:333–339
22. Elsheikh A et al (2007) Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res* 3:11–19. <https://doi.org/10.1080/02713680601077145>
23. Spoerl E, Terai N, Pillunat LE (2012) Age-dependent correction factors for goldmann tonometry. *J Glaucoma* 21:276–277. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e318252d382>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Autorenschaft

Alle Autoren haben wesentliche Beiträge zur Konzeption, Gestaltung, Durchführung und Analyse der Arbeit geleistet. Sie haben das Manuskript gesichtet und die inhaltliche Integrität sichergestellt.

Ahmed Lubbad: Konzeption und Design der Studie, Datenanalyse, Interpretation der Daten, Aufbau und Verfassen des Manuskripts.

Irene Oluwatoba-Popoola: Datenerhebung, Datenanalyse, Interpretation, Überprüfung des Manuskripts auf Gehalt und Genauigkeit.

Melanie Haar: Datenerhebung, Datenanalyse und Interpretation, kritische Überprüfung des Manuskripts.

Carsten Framme: Unterstützung bei der Erarbeitung des Konzepts und Gestaltung der Studie, Sichtung der erhobenen Daten, Interpretation der Daten, Überprüfung des Manuskripts auf Gehalt und Genauigkeit. Genehmigung der endgültigen Version zur Veröffentlichung.

Anna Bajor: Konzeption und Design der Studie, Datenanalyse, Interpretation, Aufbau und Kritische Überprüfung des Manuskripts.

Alle fünf Autoren erfüllen die ICMJE-Kriterien für Autorenschaft und tragen Verantwortung für ihre jeweiligen Beiträge.

V. Diskussion

Die Messung des Augeninnendrucks ist eine der wichtigsten klinischen Untersuchungen in der Ophthalmologie, die am genauesten durch eine invasive Manometrie gemessen werden kann. Dies führte zur Entwicklung verschiedener Messsysteme im vergangenen Jahrhundert. In dieser Studie waren die iCare-Messwerte signifikant höher als die IOD-Messwerte, die mit GAT und NCT erhoben wurden. In Übereinstimmung mit anderen Studien bestätigen unsere Ergebnisse eine Überschätzung des IOD bei iCare-Messungen im Vergleich zu GAT [23]–[26]. Fernandes et al. zeigten einen Unterschied von 1,34 mmHg im Durchschnitt in der ersten Studie zur Bewertung der Genauigkeit der iCare-Messungen [26]. Chui et al. konnten darstellen, dass andere Faktoren wie die korneale Hysterese und der korneale Widerstandsfaktor stark mit dem iCare korreliert sind [12]. Zahlreiche Studien bewiesen jedoch, dass der mit NCT und GAT gemessene IOD unterschiedlich ist. Tonnu et al. erbrachte das Ergebnis, dass die NCT bei niedrigen IOD-Werten diese deutlich unterschätzt und bei höheren IOD-Werten überschätzt [18]. Jose M. Martinez-de-la-Casa et al. stellten in ihrer Studie hingegen eine starke Übereinstimmung zwischen NCT- und GAT-Messungen mit einer mittleren Differenz von -0,1 mmHg dar [27]. Pagoulatos et al. zeigten sowohl bei normalen als auch bei vitrektomierten Augen mit Silikonöl-Endotamponade höhere GAT- als NCT-Messungen mit mittleren Unterschieden von 0,09 mmHg bzw. 3,34 mmHg [28]. Der Augeninnendruck scheint stark von verschiedenen Faktoren abhängig zu sein, wie z. B. dem Effekt der Herzfrequenz, der skleralen Rigidität sowie der Probandengröße der jeweiligen Studie. Dies lässt erkennen, dass tonometrische Messwerte nicht immer die exakten IOD-Werte darstellen, allerdings liegen sie klinisch auf einem vergleichbaren Niveau (innerhalb von ± 2 mmHg).

Es hat sich herausgestellt, dass der Hornhautwiderstand durch Abweichungen der kornealen biomechanischen Faktoren wie Hornhautdicke, Hornhautkrümmung oder Hysterese beeinflusst wird [11], [12], [29], [30].

Die vorliegende Studie bestätigte die signifikante Korrelation zwischen 3 Tonometriemethoden und der CCT. Mehrere Studien ergaben verschiedene

Korrekturfaktoren im Zusammenhang mit dieser Korrelation, was zu einem breiten Spektrum von IOD-Korrekturen von 0,12 bis 0,7 mmHg pro 10 mm Hornhautdicke führte [11], [15], [29], [31]. Anhand eines biomechanischen Hornhautmodells zeigten Liu und Roberts, dass die Hornhautsteifigkeit einen großen Einfluss auf die IOD-Messung haben kann und dass ein höherer Korrekturfaktor durch Erhöhung des Elastizitätsmoduls erforderlich ist [32].

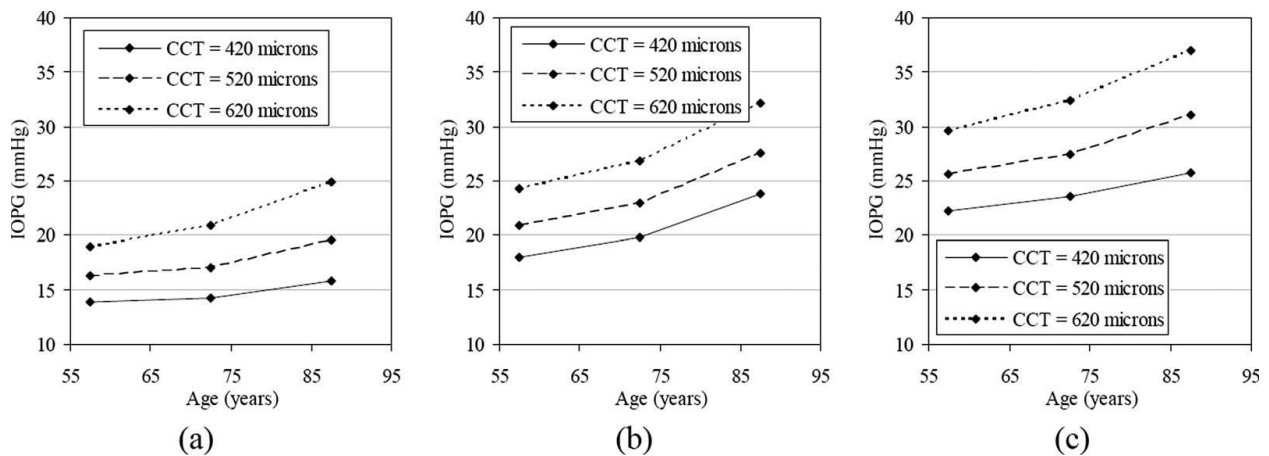


Abb. 6 Berechnung des Einflusses des Alters auf die Messung des Augeninnendrucks mit dem GAT: (a) IOD=15 mmHg, (b) IOD=20 mmHg und (c) IOD=25 mmHg [13].

Bei unseren Messungen fanden wir eine negative Korrelation zwischen der zentralen Hornhautdicke und der totalen Hornhautdensität. Dieses Resultat bestätigt die Ergebnisse von Patel et al., die die konfokale Mikroskopieaufnahmen in vivo zur Messung der Hornhautdicke und der Keratozytendichte verwendeten [33].

Elsheikh et al. bewiesen eine altersbedingte Zunahme der Hornhautsteifigkeit [34]. Sie vermuteten, dass dies mit der Zunahme der altersbedingten Vernetzung zwischen Hornhautfibrillen zusammenhängen könnte und zu Fehlern bei der IOD-Messung führen kann. Diese altersbedingte Gewebesteifigkeit wurde in einer Korrekturformel für den Augeninnendruck berücksichtigt [13]. Basierend auf dieser Erkenntnis untersuchten Spoerl et al. den Einfluss des Alters in den Populationen verschiedener Studien und erstellten eine neue Korrekturgleichung mit einem altersabhängigen Korrekturfaktor [35]. In einer Studie mit 794 Augen mit dem Ziel der Beschreibung der normativen Werte der kornealen Scheimpflug-

Densitometrie, zeigten Dhubhghaill et al. eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der Hornhautdichte [21]. In ihrer Studie war das Alter signifikant korreliert mit der zentralen Schicht, 2-6 mm Zone und der totalen Hornhautdichte (Pearson-Koeffizienten von 0,484, 0,224 bzw. 0,560 ($P < 0,001$), aber nicht mit der 0-2 mm Zone. Hohe Korrelationen des Alters mit der totalen und stromalen Dichte (Pearson-Koeffizienten $> 0,75$) wurden in unserer Studie beobachtet. Wir nehmen an, dass dies eine Erklärung für die in früheren Studien festgestellte altersbedingte Zunahme der Hornhautsteifigkeit sein könnte.

In dieser Studie ergab die multiple Regressionsanalyse, dass die CCT und die stromale Dichte signifikante Einflussfaktoren für eine verlässliche IOD-Messung mittels der drei tonometrischen Methoden sind. Die stromale Dichte ist allerdings ein signifikanter Koeffizient für die iCare-Messungen. Dies lässt darauf schließen, dass eine Hornhaut mit hoher Dichte zu einer Unterschätzung führen könnte, während eine Hornhaut mit geringer Dichte zu einer Überschätzung der IOD Messwerte führt. Dieser Effekt war deutlicher bei der Rebound-Tonometrie (iCare) als bei der Non-Contact- oder Applanations-Tonometrie-Methoden. Dies erklärt die Unterschiede in den IOD-Korrekturmethode in den zuvor erwähnten Studien. In Bezug auf klinische Anwendungen stellt sich die Frage, ob die bisherigen IOD-Korrekturformeln ausreichend sind oder ob eine Anpassung notwendig ist. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass eine sorgfältige Berücksichtigung der stromalen Dichte in den Korrekturformeln notwendig ist, insbesondere für die iCare-Methode. Die Tatsache, dass Hornhäute mit hoher Dichte zu einer Unterschätzung und Hornhäute mit geringer Dichte zu einer Überschätzung neigen, legt nahe, dass eine standardisierte Korrektur möglicherweise nicht ausreicht und individuell angepasste Korrekturformeln in Betracht gezogen werden sollten.

Dadurch wird der bereits postulierte Eindruck betont, dass bei allen neuen Versuchen, eine IOD-Korrekturformel anzupassen, mehr biomechanische Eigenschaften der Hornhaut berücksichtigt und ein hohes Maß an Vorsicht geübt werden sollte. Diese müssen in vitro untersucht und in vivo nachgewiesen werden.

VI. Zusammenfassung

Ziel der Studie:

In dieser prospektiven Studie wurde der Einfluss von Hornhautdicke und –densität auf die Messgenauigkeit der Tonometrie mit den drei am häufigsten verwendeten Tonometrie-Techniken untersucht.

Methode:

Der Augeninnendruck (IOD) wurde am rechten Auge von 45 Patienten mit oder ohne Glaukom mittels der Goldmann-Appplanationstonometrie (GAT), Rebound Tonometrie (iCare) und kontaktlosen Tonometriemethode (NCT) gemessen. Die Hornhautdicke und -densität wurden mit dem Pentacam-Kamerasystem aufgenommen. Die erhaltenen Daten wurden mit dem paired t-Test, dem Korrelationskoeffizient nach Pearson, der multiplen linearen Regressionsanalyse und dem Bland-Altman-Diagramm ausgewertet.

Ergebnisse:

Die mittlere Hornhautdicke betrug $545,4 \pm 3,93 \mu\text{m}$. Die mittlere Hornhautdensität betrug insgesamt $27,85 \pm 6,23 \text{ GSU}$, stromal $24,61 \pm 6,05 \text{ GSU}$, sowie von den Zonen 0-2 mm $20,76 \pm 2,96 \text{ GSU}$ und 2-6 mm $20,81 \pm 3,51 \text{ GSU}$. Die IOD-Werte wiesen eine statistisch signifikante Korrelation mit der stromalen Hornhautdicke sowie mit der gesamten und stromalen Hornhautdensität auf. Die stromale Densität zeigte jedoch eine höhere Korrelation mit den drei Tonometriemethoden als die gesamte Hornhautdensität. Die iCare- Tonometrie zeigte ein Pearson Korrelationskoeffizient von $-0.482 (0,001)$ mit der stromalen Densität versus $-0.464 (0,001)$ mit der gesamten Densität, die NCT: $-0.376 (0.011)$ versus $-0.353 (0,017)$, und die GAT: $-0.306 (0,041)$ versus $-0.296 (0,048)$. Statistische Unterschiede gab es beim Vergleich der iCare-Messwerte mit GAT ($P < 0,001$) und mit NCT ($P < 0,001$) mit durchschnittlichen Unterschieden von $1,8 \text{ mmHg} \pm 2,6$ bzw. $2,0 \text{ mmHg} \pm 2,6$. GAT- und NCT-Messungen zeigten keinen statistischen Unterschied ($P > 0.05$).

Schlussfolgerung:

Aus dieser Studie ergibt sich, dass sowohl die zentrale Hornhautdicke als auch die stromale Hornhautdensität signifikante Einflussfaktoren für die Genauigkeit der IOD-Messungen sind. Bei allen neuen Versuchen zur Anpassung einer IOD-Korrekturgleichung ist es erforderlich alle die Druckmessungen beeinflussende biomechanische Eigenschaften der Hornhaut zu berücksichtigen und ein hohes Maß an Sorgfalt walten zu lassen.

VII. Abkürzungsverzeichnis

Abb. - Abbildung

CD - Corneale Densität

CCT - zentrale Hornhautdicke

GAT - Goldmann Applanationstonometrie

GSU- Gray Scale Unit

iCare- Rebound Tonometrie

IOD - Intraokularer Druck

ICC- Intraclass-Korrelationskoeffizienten

K – Korrelationskoeffizient

mmHg- Millimeter Quecksilbersäule

NCT - Non-Contact-Tonometrie

P- P-Wert

Tab. – Tabelle

VIII. Literaturverzeichnis

- [1] World Health Organisation, "Global Data on," *Glob. Data Vis. Impair. 2010*, p. 17, 2010, [Online]. Available: <http://www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINALforweb.pdf>.
- [2] K. Allison, D. Patel, and C. Besharim, "Der Wert des jährlichen Glaukom-Screenings für Erwachsene mit hohem Risiko im Alter von 60 bis 80 Jahren," *Kompass Ophthalmol.*, vol. 8, no. 2, pp. 51–61, 2022, doi: 10.1159/000524801.
- [3] D. O. G. (DOG), "Stellungnahme der DOG zur Glaukomvorsorge," pp. 1–11, 2012.
- [4] S. Miglior, "Results of the European Glaucoma Prevention Study," *Ophthalmology*, vol. 112, no. 3, pp. 366–375, 2005, doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.030.
- [5] J. Nättinen, U. Aapola, P. Nukareddy, and H. Uusitalo, "Clinical Tear Fluid Proteomics—A Novel Tool in Glaucoma Research," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 15, 2022, doi: 10.3390/ijms23158136.
- [6] Goldmann H, Schmidt TH, "Applanation tonometry," *Ophthalmologica*, vol. 134, no. 4, pp. 221–242, 1957, doi: 10.1159/000303213.
- [7] J.-H. Shin, "Tonometry BT - Primary Eye Examination: A Comprehensive Guide to Diagnosis," J.-S. Lee, Ed. Singapore: Springer Singapore, 2019, pp. 149–162.
- [8] M. J. Moseley, "Non-contact tonometry," *Ophthalmic Physiol Opt*, vol. 15, no. 2, pp. S35-37, 1995.
- [9] N. Domke, A. Hager, and W. Wiegand, "Augeninnendruck und hornhautdicke. Ein vergleich zwischen non-contact-tonometrie und applanationstonometrie," *Ophthalmologe*, vol. 103, no. 7, pp. 583–587, 2006, doi: 10.1007/s00347-006-1364-1.
- [10] K. C. Okafor and J. D. Brandt, "Measuring intraocular pressure," *Curr. Opin. Ophthalmol.*, vol. 26, no. 2, pp. 103–109, 2015, doi: 10.1097/ICU.000000000000129.
- [11] N. Ehlers, T. Bramsen, and S. Sperling, "App Lan At10 N Ton Om Etry and Central Corneal Thickness," *Acta Ophthalmol.*, vol. 5, no. 512, pp. 34–43, 1975.
- [12] W. sang Chui, A. Lam, D. Chen, and R. Chiu, "The Influence of Corneal Properties on Rebound Tonometry," *Ophthalmology*, vol. 115, no. 1, pp. 80–84, 2008, doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.061.
- [13] A. Elsheikh, D. Alhasso, and D. Pye, "Goldmann tonometry correction factors based on numerical analysis," *J. Biomech. Eng.*, vol. 131, no. 11, pp. 1–9, 2009, doi: 10.1115/1.4000112.
- [14] P. C. Ruokonen, T. Schwentek, and J. Draeger, "Evaluation of the impedance tonometers TGDc-01 and iCare according to the international ocular tonometer standards ISO 8612," *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 245, no. 9, pp. 1259–1265, 2007, doi: 10.1007/s00417-006-0483-3.
- [15] Y. Qazi, G. Wong, B. Monson, J. Stringham, and B. K. Ambati, "Corneal transparency : Genesis , maintenance and dysfunction," *Brain Res. Bull.*, vol. 81, pp. 198–210, 2010, doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.05.019.
- [16] R. Malik, "Clinical applications of corneal confocal microscopy," *Clin. Ophthalmol.*, no. July, p. 435, 2008, doi: 10.2147/opth.s1490.
- [17] B. F. Valbon, R. Ambrósio, B. M. Fontes, and M. R. Alves, "Effects of age on corneal deformation by non-contact tonometry integrated with an ultra-high-speed (UHS) scheinpflug camera," *Arq. Bras. Oftalmol.*, vol. 76, no. 4, pp. 229–232, 2013, doi: 10.1590/S0004-27492013000400008.
- [18] P. A. Tonnu *et al.*, "The influence of central corneal thickness and age on intraocular pressure measured by pneumotonometry, non-contact tonometry, the Tono-Pen XL, and Goldmann

applanation tonometry," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 89, no. 7, pp. 851–854, 2005, doi: 10.1136/bjo.2004.056622.

- [19] M. Neuburger, A. Rosentreter, T. S. Dietlein, and J. F. Jordan, "Messverfahren der Tonometrie," *Klin. Monbl. Augenheilkd.*, vol. 228, no. 2, pp. 118–124, 2011, doi: 10.1055/s-0029-1246053.
- [20] C. Kniestedt *et al.*, "Correlation between intraocular pressure, central corneal thickness, stage of glaucoma, and demographic patient data: Prospective analysis of biophysical parameters in tertiary glaucoma practice populations," *J. Glaucoma*, vol. 15, no. 2, pp. 91–97, 2006, doi: 10.1097/00061198-200604000-00003.
- [21] S. N. Dhuhghaill, J. J. Rozema, S. Jongenelen, I. R. Hidalgo, N. Zakaria, and M. J. Tassignon, "Normative values for corneal densitometry analysis by scheinpflug optical assessment," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 55, no. 1, pp. 162–168, 2014, doi: 10.1167/iovs.13-13236.
- [22] M. Alnawaiseh, A. Rosentreter, V. Prokosch, M. Eveslage, N. Eter, and L. Zumhagen, "Changes in Corneal Densitometry in Patients with Fuchs Endothelial Dystrophy after Endothelial Keratoplasty," *Curr. Eye Res.*, vol. 42, no. 2, pp. 163–167, 2017, doi: 10.3109/02713683.2016.1146774.
- [23] S. Suman, A. Agrawal, V. K. Pal, and V. B. Pratap, "Rebound tonometer: Ideal tonometer for measurement of accurate intraocular pressure," *J. Glaucoma*, vol. 23, no. 9, pp. 633–637, 2014, doi: 10.1097/IJG.0b013e318285febd.
- [24] S. Nakakura, "Icare® rebound tonometers: Review of their characteristics and ease of use," *Clin. Ophthalmol.*, vol. 12, pp. 1245–1253, 2018, doi: 10.2147/OPHT.S163092.
- [25] C. S. Feng, K. W. Jin, K. Yi, and D. G. Choi, "Comparison of intraocular pressure measurements obtained by rebound, noncontact, and Goldmann applanation tonometry in children," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 160, no. 5, pp. 937–943.e1, 2015, doi: 10.1016/j.ajo.2015.07.029.
- [26] P. Fernandes, J. A. Díaz-Rey, A. Queirós, J. M. Gonzalez-Meijome, and J. Jorge, "Comparison of the ICare® rebound tonometer with the Goldmann tonometer in a normal population," *Ophthalmic Physiol. Opt.*, vol. 25, no. 5, pp. 436–440, 2005, doi: 10.1111/j.1475-1313.2005.00327.x.
- [27] J. M. Martinez-de-la-Casa *et al.*, "Effect of Corneal Thickness on Dynamic Contour, Rebound, and Goldmann Tonometry," *Ophthalmology*, vol. 113, no. 12, pp. 2156–2162, 2006, doi: 10.1016/j.ophtha.2006.06.016.
- [28] D. D. Pagoulatos, Z. G. Kapsala, O. E. Makri, I. G. Georgalas, and C. D. Georgakopoulos, "Comparison of intraocular pressure using Goldmann applanation tonometry versus non-contact tonometry in eyes with high-viscosity silicone oil," *Eur. J. Ophthalmol.*, vol. 30, no. 3, pp. 494–499, 2020, doi: 10.1177/1120672119833556.
- [29] M. Graf, "Zur Bedeutung der Hornhautdicke bel der Non-Contact-Tonometrie," *Kiln. Mbl. Augenheilk.*, vol. 199, pp. 183–186, 1991.
- [30] M. Kohlhaas, A. G. Boehm, E. Spoerl, A. Pürsten, H. J. Grein, and L. E. Pillunat, "Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 124, no. 4, pp. 471–476, 2006, doi: 10.1001/archophth.124.4.471.
- [31] A. M. Bron, C. Creuzot-Garcher, S. Goudeau-Boutillon, and P. D'Athis, "Falsely elevated intraocular pressure due to increased central corneal thickness," *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 237, no. 3, pp. 220–224, 1999, doi: 10.1007/s004170050222.
- [32] J. Liu and C. J. Roberts, "Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: Quantitative analysis," *J. Cataract Refract. Surg.*, vol. 31, no. 1, pp. 146–155, 2005, doi: 10.1016/j.jcrs.2004.09.031.

- [33] S. V. Patel, J. W. McLaren, D. O. Hodge, and W. M. Bourne, "Normal human keratocyte density and corneal thickness by confocal microscopy in vivo," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 42, no. 2, pp. 333–339, 2011.
- [34] A. Elsheikh, D. Wang, M. Brown, P. Rama, M. Campanelli, and D. Pye, "Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age," *Curr. Eye Res.*, vol. 32, no. 1, pp. 11–19, 2007, doi: 10.1080/02713680601077145.
- [35] E. Spoerl, N. Terai, and L. E. Pillunat, "Age-dependent correction factors for goldmann tonometry," *J. Glaucoma*, vol. 21, no. 4, pp. 276–277, 2012, doi: 10.1097/IJG.0b013e318252d382.

IX. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen liebevollen Dank den nachstehenden Personen entgegen bringen, ohne deren Hilfe die Anfertigung dieser Promotionsarbeit niemals zustande gekommen wäre.

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Carsten Framme für die Möglichkeit und das Vertrauen an der Klinik für Augenheilkunde der MHH meine Promotionsarbeit verfassen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. med. Anna Bajor für die tolle fachliche und übergreifende Betreuung und die motivierende Tatkraft bei der Datenerhebung und auch bei der Überwachung der Analysen meiner Arbeit. Sie stand mir immer bei Fragen geduldig zur Seite. Es hat sehr viel Freude gemacht, unter ihre Leitung zu arbeiten.

Ich möchte meinen tiefsten Dank an Frau Oluwatoba-Popoola und Frau Haar für ihre Unterstützung bei der kritischen Überprüfung des Manuskripts auf Inhalt und Genauigkeit aussprechen. Ebenso möchte ich Frau Dr. med. Katerina Hufendiek, der Leiterin der Poliklinik für Augenheilkunde der MHH, für ihre Hilfsbereitschaft und Motivation danken, die sie während meiner klinischen und wissenschaftlichen Arbeit gezeigt hat.

Besonderer Dank an Professor Charalampos Siganos. Er war mein erster Mentor in meiner Karriere in der Ophthalmologie und hat mich inspiriert.

Ich danke vor allem auch den Patienten, die freiwillig an dieser Studie teilgenommen haben.

Zum Schluss möchte ich besonderen Dank meiner Frau und meiner Familie für ihre grenzenlose Geduld, liebevolle Motivation und unermüdliche Unterstützung während meiner gesamten Weiterbildung und der Verfassung der Dissertation aussprechen.

X. Curriculum Vitae

Name	Ahmed Lubbad
Adresse	Rotekreuzstrasse 26 30627, Hannover
Telefon	+49 (0)163/ 4417020
E-Mail	Lubbadahmed@live.com
Staatsangehörigkeit	Palästinensisch
Geburtsdatum	21. Februar.1989

Qualifikationen

November 2021	Fellow of the European Board of Ophthalmology (FEBO)
Februar 2017	Approbation als Arzt, Deutschland
Oktober 2013	Approbation als Arzt, Griechenland

Beruflicher Werdegang

Assistenzarzt in der Augenheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

Hospitant in der Augenklinik am Klinikum Lüdenscheid, Mai 2017 Akademisches Lehrkrankenhaus der Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Wissenschaftlicher Mitarbeiter/Arzt in der Institut für Optik und Januar 2017 Vision (VEIC) am Universitätsklinikum Heraklion, Griechenland, unter Aufsicht von Asst. Prof. Charalambos Siganos, Schwerpunkt der Hornhaut und refraktiven Chirurgie

Schul- und Hochschulbildung

Oktober 2013 – März 2016 Masterdiplom in Optik und Vision
Wissenschaftliche Arbeit mit Titel "Die Wiedergewinnung der Makulasensitivität und die Fixationsstabilität bei Patienten mit Netzhauterkrankungen nach einer Katarakt Operation" Medizinischen Fakultät der Kreta-Universität, Griechenland

September 2011- Juli 2013 2 Praktische Jahre
Universitätsklinik Heraklion, Augenheilkunde 6 Wochen

Oktober 2007 – Juli 2013 Studiengang Humanmedizin in der Medizinischen Fakultät der Kreta-Universität, Griechenland

Oktober 2006–Juni 2007 Griechische Sprachschule in Thessaloniki – Griechenland

Schulabschluss - Nationale Zulassungsprüfungen für die Medizinische Universität

Publikationen

- The influence of corneal density and thickness on tonometry measurement with goldmann applanation, non-contact and iCare tonometry methods. anuary 2022 International Ophthalmology; **Lubbad A**, Oluwatoba-Popoola I, Haar M, Framme C, Bajor A. DOI: 10.1007/s10792-022-02216-6.

- Long Term Results of Pterygium Excision Using Different Surgical Techniques: A Retrospective Study. **Lubbad A**, Giarmoukakis A, Skatharoudi C, Astyrakakis N, Siganos CS. J Clin Exp Ophthalmol 8: 629. doi:10.4172/2155-9570.1000629
- Long Term Follow-up of Limbal Transplantation for Unilateral Chemical Injuries:1997-2014. Tsiklis NS, Siganos DS, **Lubbad A**, Kozobolis VP, Siganos CS J Clin Exp Ophthalmol 7: 621. doi:10.4172/2155-9570.1000621

Kongressbeiträge

DOG 2021 (Online): Der Einfluss der Hornhautdensität und der Hornhautdicke auf die Augeninnendruckmessungen mittels Goldmann-Appplanation, iCare- und Non-Kontakt-Tonometrie. **A.Lubbad** I. Oluwatoba-Popoola, M. Haar, C. Framme, A. Bajor. Ophthalmologie 118, 185–288 (2021); DOI:10.1007/s00347-021-01465-7

DOG 2020 (Online): Kugel im Auge. Haar M.*, Luger B., Akman S., **Lubbad A.**, Kern T., Abou Moulig W., Framme C., Hufendiek K., Pielen A. Ophthalmologie 2020 · 117 (Suppl 2):S43–S190; DOI:10.1007/s00347-020-01197-0

DOG 2020 (Online): Okuläre Beteiligung bei einer systemischen ATTR-Amyloidose mit einer p.V50M Mutation. **Lubbad A.**, Lüdtke P., Bräsen J. H., Framme C., Pielen A., Tode J. Ophthalmologie 2020·117(Suppl 2): S43–S190; doi:10.1007/s00347-020-01197-0

EOE 2016 : Die Wiedergewinnung der Makulasensitivität und die Fixationsstabilität bei Patienten mit Netzhauterkrankungen nach einer Katarakt Operation Panhellenische Konferen. Hellenic Ophthalmological Society, Griechenland, 2016

Aegean Cornea 2016: Die Vorhersagbarkeit der Flapdicke in laser in situ keratomileusis (LASIK) Operation nach Flap-Erzeugung durch den Mikrokeratom ML7 Aegean Konferenz zum Kornea Chania, Griechenland 2016. <http://www.aegeanocornea.gr/>

Mitgliedschaften

- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
- European Society of Retina (EURETINA)
- European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS)

Persönliche Fähigkeiten und Kompetenzen

Sprachen **Deutsch, Griechisch, Englisch, Arabisch**

XI. Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Der Einfluss der Hornhautdensität und der Hornhautdicke auf die Augeninnendruckmessungen mittels Goldmann-Appplanation, iCare- und Non-Kontakt-Tonometrie“ in der Klinik für Augenheilkunde der Medizinischen Hochschule Hannover unter Betreuung von Dr. med. Anna Bajor mit der Unterstützung durch Prof. Dr. med. Carsten Framme ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden.

Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Ergebnisse der Dissertation wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

International Ophthalmolgy

Hannover,2024

Ahmed Lubbad