

Aus der Klinik für Augenheilkunde

Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

Direktor: Prof. Dr. D.T. Pham

Messung der Hornhautdicke mittels Optischer Kohärenz-Tomographie (OCT)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

medizinischen Doktorwürde

Charité - Universitätsmedizin Berlin,

Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von

Carsten Lutzian Thannhäuser

aus Bad Muskau

Referent: PD Dr. med. Christopher Wirbelauer

Korreferent: Prof. Dr. med. Michael Foerster

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 30.01.09

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Struktur und Funktion der Hornhaut im dioptrischen Apparat.....	6
1.2	Die Bedeutung der Hornhautdicke	11
1.2.1	Physiologische Änderungen der Hornhautdicke.....	11
1.2.2	Klinische Bedeutung der Messung der Hornhautdicke.....	12
1.3	Historischer Überblick zur Messung der Hornhautdicke.....	15
1.4	Akustische Messverfahren	17
1.4.1	Ultraschallpachymetrie.....	17
1.4.2	Ultraschall-Biomikroskopie (UBM).....	18
1.5	Optische Messverfahren	19
1.5.1	Spaltlampenbiomikroskopie	19
1.5.2	Scheimpflug-Photographie.....	19
1.5.3	Spekulare Mikroskopie.....	20
1.5.4	Konfokale Mikroskopie	20
1.5.5	Die spaltlampen-gestützte Pachymetrie (Orbican®-System)	21
1.5.6	Interferometrische Verfahren.....	22
1.6	Fragestellung	24
2	Patienten und Methoden	26
2.1	Patientenkollektiv	26
2.2	Versuchsablauf.....	28
2.3	Akustische Verfahren	32
2.3.1	Pocket-Pachymeter® (US20).....	33
2.3.2	Corneo-Gage™Plus 2 (US50).....	34
2.4	Optische Verfahren	35
2.4.1	Prinzipien und Technik der Optischen Kohärenz-Tomographie	35
2.4.2	Spaltlampen-adaptierte Optische Kohärenz-Tomographie (OCT).....	37
2.4.3	Positionierung der auszuwertenden Scans.....	40
2.4.4	Einfluss der Krümmung.....	41
2.4.5	Automatische Optische Kohärenz-Pachymetrie (OCP).....	42
2.5	Statistische Methoden und Datenerfassung.....	44

3	Ergebnisse	47
3.1	Positionsvalidierung	47
3.2	Zentrale Hornhautdicke	48
3.2.1	Vergleich zweier akustischer Verfahren unterschiedlicher Frequenz..	48
3.2.2	Vergleich von akustischem und optischem Verfahren.....	48
3.2.3	Vergleich manueller und automatischer optischer Vermessung	50
3.3	Periphere Hornhautdicke.....	51
3.3.1	Vergleich von akustischem und optischem Verfahren.....	51
3.4	Einfluss der Krümmung auf die zentrale und mittel-periphere Pachymetrie ...	53
3.5	Zentralen und mittel-periphere Epitheldicke	56
3.5.1	Vergleich von akustischem und optischem Verfahren.....	56
3.5.2	Messung der zentralen und peripheren Epitheldicke mittels OCT.....	58
4	Diskussion	59
4.1	Messung der zentralen Hornhautdicke	60
4.2	Mögliche Einflussfaktoren auf die Messung der Hornhautdicke	63
4.3	Messung der mittel-peripheren Hornhautdicke.....	66
4.4	Einfluss der Krümmung auf die Messung der Hornhautdicke.....	69
4.5	Messung der zentralen und mittel-peripheren Epitheldicke.....	71
4.6	Ausblick zur optischen Darstellung der Hornhaut mittels OCT	73
5	Zusammenfassung	75
	Literaturverzeichnis	77
	Anhang	87
	Einfluss der Krümmung auf den Strahlenverlauf.....	87
	Publikationen	89
	Abbildungsverzeichnis.....	90
	Tabellenverzeichnis.....	91
	Abkürzungsverzeichnis.....	92
	Genehmigungen und CE-Zertifizierung	94
	Erklärung	95
	Danksagung	96
	Lebenslauf.....	97

1 Einleitung

1.1 Struktur und Funktion der Hornhaut im dioptrischen Apparat

Die Hornhaut (Kornea) ist für die optische Qualität des Netzhautbildes von entscheidender Bedeutung. Sie determiniert mit ihrer Form, der Krümmung der Vorder- und Rückfläche sowie ihrer Dicke die Brechung und den Verlauf der einfallenden Lichtstrahlen.

Sie ist als optisches Fenster in die schwächer gekrümmte Lederhaut (Sklera) eingefügt und muss als Teil der fibrösen Schutzkapsel und Formgebenden Hülle des Augapfels robust, aber zugleich transparent und regelhaft geformt sein. Nur eine optimal glatte Oberfläche sowie fehlerfreie Vorder- und Rückflächenkrümmung gewährleisten eine präzise retinale Projektion.

Das zentrale Drittel der Vorderfläche wird als optische Zone bezeichnet und ist annähernd sphärisch gekrümmt. Zum Limbus hin, dem Übergang von Kornea zu Sklera, flacht die Kornea ab und nimmt an Dicke zu (Abb. 1).

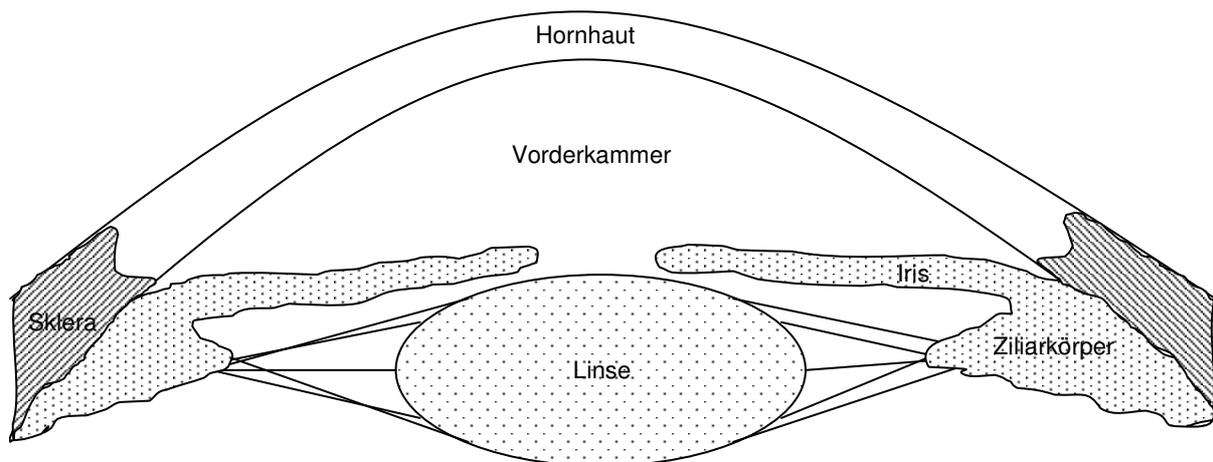


Abbildung 1: Schematische Darstellung des vorderen Augenabschnitts

Der mittlere reguläre Hornhautdurchmesser des Erwachsenen beträgt 12,6 mm in horizontaler bzw. 11,7 mm in vertikaler Ausrichtung. Der Krümmungsradius (r), der Einfluss auf die Brechung des einfallenden Lichts hat, wird für die Vorderfläche mit durchschnittlich 7,8 mm angegeben. Die Rückfläche ist mit 6,5 mm geringer gekrümmt [Klyce 1998]. Die korneale Oberflächentemperatur in vivo beträgt etwa 34,5°C [Harper 1996].

Die okuläre Gesamtbrechkraft (D_{Ges}) errechnet sich aus der Summe aller Brechkräfte der im Strahlengang des optischen Systems „Auge“ liegenden Strukturen. Von den insgesamt ca. + 62,0 Dioptrien (Dpt) entfallen je nach Akkomodationszustand 10,0 – 20,0 Dpt auf die natürliche Linse (Lens) und im Mittel + 42,0 Dpt, d.h. etwa zwei Drittel, auf die Hornhaut [Klyce 1998].

Eine Lichtbrechung erfolgt an Grenzflächen, an denen Medien verschiedener optischer Eigenschaften aufeinander treffen. Im Falle der Kornea sind das Luft - Tränenfilm, Tränenfilm - Kornea sowie Kornea - Kammerwasser. Durch die Beziehung $n_g = c / v_g$ lässt sich der Gruppenbrechungsindex (n_g) als Quotient aus Lichtgeschwindigkeit im Vakuum (c) und Lichtgeschwindigkeit im entsprechenden Medium (v_g) darstellen [Lin 2004]. Eine Übersicht über wichtige okuläre Brechungsindices zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Brechungsindices okulärer Medien [Klyce 1998, Mandell 1994, Sampson 1979]

Luft	Tränenfilm	Hornhaut	Kammerwasser
1,000	1,3375	1,376	1,336

Aus diesen Angaben lassen sich die partiellen Brechkräfte (D_p) wie folgt errechnen:

$$D_p = \frac{n_2 - n_1}{r} \quad [\text{Sampson 1979}]$$

Daraus ergibt sich für den Übergang Luft - Tränenfilm eine Brechkraft von + 43,1 dpt, für die Schnittstelle Tränenfilm - Kornea + 5,1 dpt und für die Grenzfläche Kornea - Kammerwasser - 6,2 dpt [Klyce 1998].

Der morphologische Aufbau der Hornhaut ist essentiell für deren Funktion. Im histologischen Horizontalschnitt wird ein fünfschichtiger Aufbau deutlich (Abb. 2):

- 1 Hornhautepithel (Epithelium anterius)
- 2 Bowman-Membran (Lamina limitans anterior)
- 3 Stroma (Substantia propria)
- 4 Descemet-Membran (Lamina limitans posterior)
- 5 Hornhautendothel (Epithelium posterius)

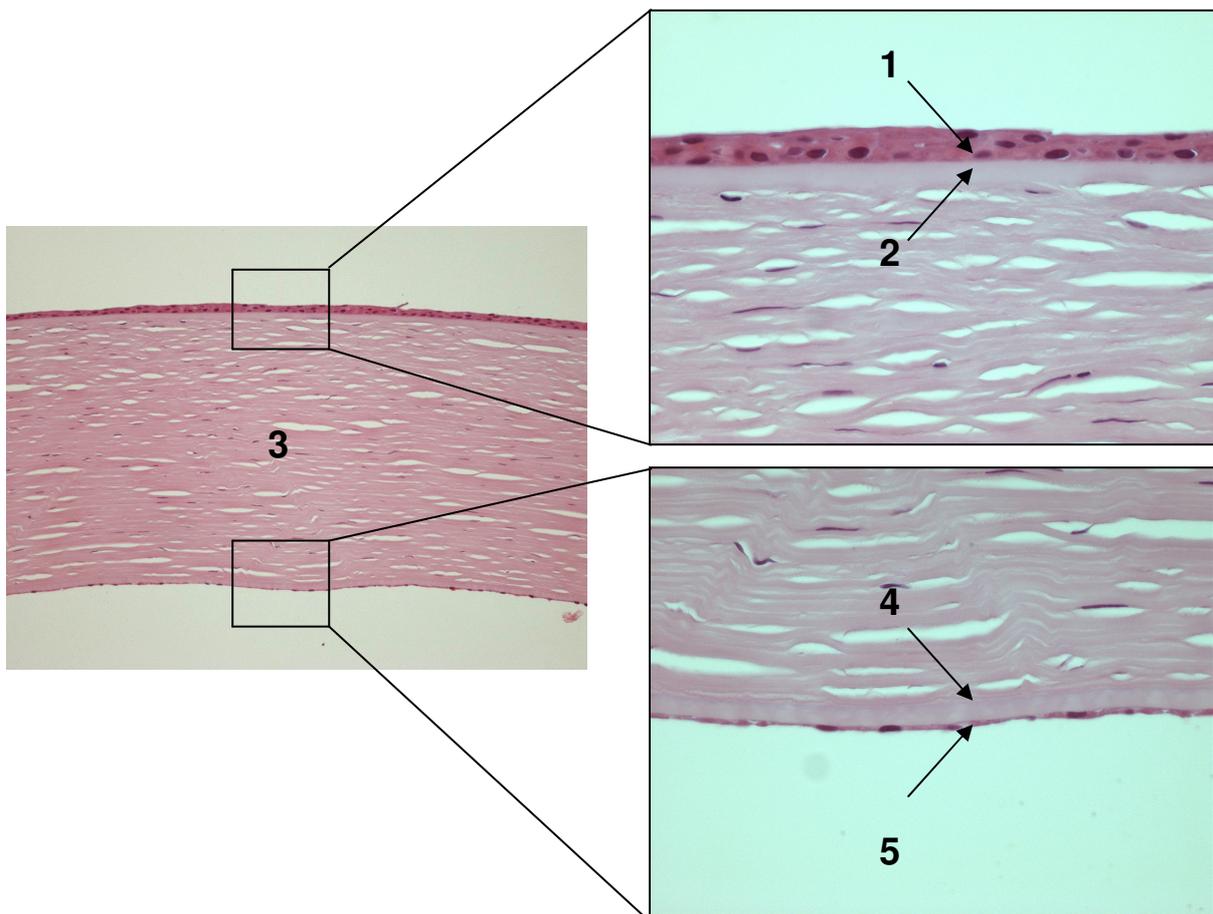


Abbildung 2: Histologischer Schnitt der Hornhaut. (40 bzw. 200fache Vergrößerung, HE-Färbung). Es sind fünf Schichten abzugrenzen. Die horizontal verlaufenden Aufhellungen im Stroma sind durch Dehydratation entstandene Präparationsartefakte.

Die äusserste Schicht der Kornea ist das Epithel, das am gesunden lebenden Auge ständig von Tränenflüssigkeit benetzt ist. Der Tränenfilm setzt sich zusammen aus einer ca. 3-15 μm dicken, von der Tränendrüse sezernierten wässrigen Phase, die von einer ca. 0,5 μm dicken, in den Meibomschen Drüsen produzierten Lipidschicht vor Verdunstung geschützt wird [Dursun 2000, Klyce 1998, Wang 2003b].

Das charakteristische Plattenepithel besteht aus fünf bis sieben Zellschichten, deren oberste platte Zellen in den Tränenfilm desquamiert werden. Die unterste, basalständige Schicht ist charakterisiert durch senkrecht stehende, Kerne enthaltende, hochprismatische Zellen, die durch Mitose für die Reproduktion verantwortlich sind [Roth 1994]. Die Zellerneuerung des gesamten Epithels erfolgt in etwa 7 Tagen. Darunter verlaufen Axone des Nervus nasociliaris aus dem Ramus ophthalmicus des Nervus trigeminus, die mit ihren terminalen Endigungen für die ausgeprägte sensible Innervation der Kornea sorgen sowie nutritive Aufgaben erfüllen. Weiterhin finden sich sympathische Axone, die dem Grenzstrang entspringen und über perivasculäre Nervengeflechte die Hornhaut erreichen [Junqueira 1991, Klyce 1998].

Dem Epithel folgt eine ca. 8-12 μm dicke amorphe Schicht, die sich aus Bowman'scher Membran und Basallamina zusammensetzt und die Grenze zum Hornhautstroma bildet. Sie besteht aus sich kreuzenden Kollagenfasern und feinen Fibrillen sowie einer dichten Interzellulärschicht und trägt wesentlich zur Stabilität und Festigkeit der Kornea sowie Regenerationsfähigkeit des Epithels bei. In ihr befinden sich keine Zellen, weshalb Verletzungen in der Regel mit einer Narbe abheilen [Junqueira 1991, Klyce 1998].

Das Stroma, welches auch als Parenchym oder Substantia propria bezeichnet wird, stellt den quantitativ grössten Anteil der Kornea und beeinflusst mit seinem Quellungsverhalten entscheidend die Hornhautdicke. Es besteht aus Fibrozyten, die in kornealem Gewebe als Keratozyten bezeichnet werden, und Interzellulärschicht. Diese wiederum enthält kollagenes Bindegewebe, Kittsubstanz und Wasser. Die chemischen Bestandteile sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Zusammensetzung des Hornhautstromas [Klyce 1998]

Bestandteile des kornealen Stromas	Prozentualer Anteil
Strukturproteine: Kollagen (unlöslich)	15%
Weitere Proteine (überwiegend löslich)	5%
Glykosaminoglykane	1%
Mineralsalze und extrazelluläre Metabolite	1%
Wasser	78%

Die Kollagenfibrillen sind jeweils zu Lamellen zusammengefasst, verlaufen charakteristisch streng parallel zur Oberfläche und kreuzen sich jeweils in einem Winkel von 60° [Roth 1994]. Das Phänomen der Transparenz lässt sich in erster Linie auf diese konstante Anordnung und die ausserordentliche Hydrophilie der Kittsubstanz zurückführen. Diese wiederum setzt sich vornehmlich aus sauren Keratoglykosaminoglykanen zusammen, die etwa 2-4% des Trockengewichts der Hornhaut entsprechen. Mit dem sogenannten „Core-Protein“ bilden sie die gewebsspezifischen Proteoglykane, die die kollagenen Fasern in einem regelmässigen Abstand zueinander halten. Nur aufgrund der langen Seitenketten und hohen Wasserbindungsfähigkeit der Proteoglykane kann der ausserordentlich regelmässige Aufbau und damit die Transparenz gewährleistet werden.

Dem Stroma folgt die Descement'sche Membran. Sie besteht aus einer homogenen Grundsubstanz, die ein dreidimensionales Netzwerk zarter Kollagenfibrillen beinhaltet. Im Laufe des Lebens nimmt sie an Dicke zu, da die Endothelzellen mit Sezernierungsvorgängen von Proteinen zur Entstehung beitragen.

Das Hornhautendothel besteht aus einem typischen einschichtigen Plattenepithel, dessen Zellen eine hexagonale Form besitzen. Es hat die Aufgabe, durch stoffwechselaktive Prozesse der Nettowasserbewegung von der Vorderkammer ins Hornhautstroma entgegenzuwirken. Die Lokalisation der Na⁺-K⁺-ATPase gewährleistet durch aktiven Elektrolyttransport und osmotisch bedingtem Ausstrom von Wasser auch gegen den hohen Flüssigkeitsdruck aus der Vorderkammer die

Konstanz des Wassergehaltes der Kornea [Junqueira 1991]. So beeinflusst es entscheidend das Quellungsverhalten und damit die Dicke der gesamten Hornhaut.

1.2 Die Bedeutung der Hornhautdicke

Die Bestimmung der Hornhautdicke (Pachymetrie, altgriechisch: *pachys* = dick, *metris* = messen) ist Bestandteil jeder klinisch-ophthalmologischen Untersuchung.

1.2.1 Physiologische Änderungen der Hornhautdicke

Da es sich um ein sehr stoffwechselaktives Organ handelt, gibt es eine Vielzahl von Faktoren, die den Metabolismus wie auch die Dicke beeinflussen. So sind eine Abnahme der Hornhautdicke im hohen Lebensalter und bei hoher Myopie [von Bahr 1956] sowie geschlechtsspezifische Unterschiede beschrieben worden [Suzuki 2005]. Frauen hatten demnach eine etwas dünnere Kornea als die männlichen Individuen. Du Toit führt Änderungen der Hornhautdicke und –sensitivität auf Alterationen der Neurotransmitter in der Tränenflüssigkeit zurück [Du Toit 2003].

Die Hornhautdicke geht auch mit zirkadianen Schwankungen einher. Nächtlicher Anstieg der zentralen Hornhautdicke um im Mittel 3,0% sind physiologisch und begründen sich durch das verminderte Sauerstoffangebot aufgrund von Diffusion durch den Tränenfilm [du Toit 2003, Holden 1983]. Die durch den Lidschluss entstandene Hypoxie induziert so einen anaeroben Metabolismus, der durch die Akkumulation von Laktat osmotisch Wassereinstrom zur Folge hat [Klyce 1998]. Es konnten ein mittlerer Anstieg der kornealen Dicke von 5,5% während der Nacht und Schwankungen um 7,2% tagsüber festgestellt werden [Harper 1996]. Feng zeigte in einer Untersuchung mit zehn gesunden Probanden, dass die zentrale Hornhautdicke über Nacht um 5,5% steigt und das Epithel sogar um 8,1% anschwillt [Feng 2001].

Auch der Hormonspiegel, Toxine und Medikamente beeinflussen das Quellungsverhalten der Kornea. So sind Variationen der kornealen Dicke, Topographie und Krümmung in Abhängigkeit von Menstruationszyklen beschrieben worden [Kiely 1983]. Shiono berichtet von einem temporären Hornhautödem nach akutem Alkoholeinfluss, bei dem eine Schwellung bis auf das 1,5fache

nachgewiesen werden konnte, die auf den toxischen Einfluss des Ethanols auf Endothelzellen zurückgeführt wurden [Shiono 1987]. Durch die bekannte Toxizität bei Langzeitanwendung von topischen Anästhetika kann das Epithel zerstört werden und einen Einstrom von Tränenflüssigkeit mit einhergehender Hornhautschwellung bedingen [Mishima 1967]. Dieser Effekt wurde auch nach artifiziellem Entfernen des Tränenfilms beobachtet, der einen Anstieg der zentralen Hornhautdicke um 40 µm, peripher um etwa 20 µm zur Folge hatte und mit einer gestörten epithelialen Permeabilitätsbarriere erklärt wird [Dursun 2000]. Nach Gabe eines lokalen Carboanhydrasehemmers konnte bei Glaukompatienten eine signifikante Erhöhung der zentralen Hornhautdicke um 9 µm gegenüber der Kontrollgruppe ohne das Medikament festgestellt werden [Herndon 1997]. Dieser Effekt wurde auch bei Patienten mit Cornea guttata gefunden [Wirtitsch 2003].

1.2.2 Klinische Bedeutung der Messung der Hornhautdicke

Beim autosomal dominant vererbten Marfan-Syndrom finden sich okuläre Veränderungen wie Linsenektopien sowie eine Abflachung und Ausdünnung der zentralen und peripheren Kornea [Sultan 2002]. Im Gegensatz zur traditionellen topographischen Anordnung finden sich hier peripher veränderte Muster der Dickenverteilung. Okuläre Pathologien wie die pseudophake bullöse Keratopathie, die Fuchs'sche Endotheldystrophie, ein fortgeschrittener Keratokonus oder persistente epitheliale Defekte mit peripherer kornealer Ausdünnung haben Effekte auf die Dicke und Transparenz der Hornhaut, was sich in einer Visusverminderung ausdrückt [Avitable 1997, Puliafito 1996, Wirbelauer 2002c].

Stoffwechselprozesse spielen für das Quellungsverhalten von okulären Strukturen eine grosse Rolle. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Hornhautdicke in diabetischen Augen deutlich grösser war als in einer gesunden Kontrollgruppe [Blankenship 1998, Busted 1981, Larsson 1996, Olsen 1981]. Die bereits in sehr frühem Stadium der Krankheit auftretende Änderung kann sogar als eine der ersten klinisch erfassbaren Parameter im diabetischen Auge diagnostischen Wert besitzen [Blankenship 1998, Busted 1981]. Darüber hinaus wurde für Diabetiker des Typs I sowie für Patienten mit proliferativer Retinopathie eine höhere mittlere

korneale Dicke beschrieben als für den Typ-II-Diabetiker bzw. für eine Kontrollgruppe ohne Retinopathie [Busted 1981, Larsson 1996].

Eine wesentliche Rolle spielt die Hornhautdicke in der Bestimmung des intraokularen Druckes (IOD) und somit für die Glaukomdiagnostik. In zahlreichen Untersuchungen ist eine positive Korrelation zwischen intraokulärem Druck nach Goldmann-Appanationstonometrie und zentraler Hornhautdicke beschrieben worden [Bhan 2002, Bron 1999, Doughty 2000, Emara 1998, Kampik 2003, Shah 1999, Suzuki 2005, Wolfs 2007]. Es konnte auch gezeigt werden, dass es mit der Perkins-Tonometrie bei dickeren Hornhäuten als 520 μm zu Überschätzungen, sowie bei dünneren zu Unterschätzungen des IOD kommt [Whitacre 1993]. Patienten mit appanationstonometrisch diagnostizierter okulärer Hypertension zeigten signifikant erhöhte Hornhautdicken gegenüber normalen und glaukomatösen Augen [Bechmann 2000, Bron 1999, Herndon 1997, Shah 1999]. Bei Patienten mit Normal-Druck-Glaukom sowie Pseudoexfoliationsglaukom und primärem Offenwinkelglaukom wurde eine signifikant verringerte mittlere Hornhautdicke ermittelt [Bechmann 2000, Shah 1999]. Es konnte zwischen prä- und postoperativen Messungen des Druckes bei LASIK eine signifikante Abnahme um im Mittel 2,5 mm Hg gefunden werden [Emara 1998]. Daher wurde in seiner umfassenden Metaanalyse eine Korrektur des IOD um 2-3 mmHg bei Änderung der zentralen kornealen Dicke um je 50 μm vorgeschlagen [Doughty 2000]. Des Weiteren wird neben den Einflüssen der Dicke und Krümmung der Kornea über einen antiproportionalen Zusammenhang zwischen Bulbuslänge und appanations-tonometrisch bestimmten IOD berichtet [Mark 2002]. In einer anderen Arbeit konnte hingegen beim Vergleich von intrakameral sowie appanationstonometrisch gemessener Tensio ein Einfluss der Hornhautdicke ausgeschlossen werden [Feltgen 2001].

Die Schwellung der Hornhaut ist ein klassischer Parameter, der auch zur indirekten Beurteilung der Sauerstoffversorgung während Kontaktlinsentragens genutzt wird. Die quantitative Ermittlung der kornealen Dickenzunahme unter klinischen Bedingungen ist daher essentieller Bestandteil bei der Prüfung von neuen Kontaktlinsenmaterialien. Besonders unter extrem prolongierten Tragebedingungen schwillt die Hornhaut stark an [Holden 1983]. So konnte nach dreistündigem Tragen

eine Zunahme der zentralen Hornhautdicke um 14 % festgestellt werden, die nach Entfernen der Linse wieder um ca. 5,6 % pro Stunde zurückging. Es besteht demzufolge ein starker Zusammenhang zwischen Quantität der Hornhaut- wie Epithelschwellung und Art der Linse, deren Lokalisation und Tragekonditionen [Wang 2002a, 2002b, 2003a, 2004a, 2004b]. Zunehmend an Bedeutung gewinnt auch der Bereich der Orthokeratologie, die sich mit der temporären Reduktion schwacher bis moderater Myopien durch Applikation harter Gas-permeabler Kontaktlinsen beschäftigt. Nach nächtlichem Tragen neuer geometrisch inverser Linsen konnte durch Abnahme der zentralen Hornhaut- und Epitheldicke sowie Krümmungsänderungen eine Verringerung der Myopie erreicht werden [Nichols 2000, Wang 2003c].

Eine besondere Bedeutung kommt der Kenntnis der Hornhautdicke vor allem im Bereich der Ophthalmochirurgie zu. Die Zunahme der Hornhautdicke korreliert hierbei mit der Abnahme der Endothelzellendichte nach Kataraktchirurgie [Cheng 1988]. Jacobs schlussfolgerte, dass die Pachymetrie eine einfache Methode und ein besserer Indikator für Endothelzellschäden ist als die Zellzählung in einem sehr kleinen Bereich [Jacobs 1985].

McDonnell unterstreicht bei Untersuchungen nach Keratoplastik den prognostischen Wert der Hornhautdicke und deren Veränderung [McDonnell 1993]. Auch bei der Radiären Keratotomie zur Korrektur von Myopien werden intraoperative Messungen der Hornhautdicke empfohlen [Villaseñor 1986].

Sowohl therapeutische Maßnahmen, wie die die EDTA-Abrasio bei bandförmiger Keratopathie, die Phototherapeutische Keratektomie (PTK) nach rezidivierenden epithelialen Erosionen, als auch refraktive Eingriffe, wie die Photorefraktive Keratektomie (PRK) bei Myopien oder myopen Astigmatismen, erfordern die Bestimmung der Hornhautdicke und die postoperative Überprüfung der individuellen Ablationstiefe sowie der Krümmung [Hugger 2000, Wirbelauer 2000, 2002a, 2004a].

Die neuere refraktivchirurgische Technik der Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) stellt höchste Ansprüche an die korneale Pachymetrie. Die präoperative Bestimmung der kornealen Dicke erlaubt Aussagen über die Höhe der Korrekturmöglichkeit einer hochgradigen Myopie oder eines Astigmatismus, da diese durch begrenzte Ablationstiefen limitiert ist [Maldonado 2000, Price 1999, Wirbelauer 2003b]. Die

Kenntnis der Dicke des Lentikels sowie der stromalen Restdicke ist entscheidend für den therapeutischen Erfolg.

Auch die operative Methode der intrakornealen Ringsegmente (ICRS) zur Abflachung myoper Augen sowie Stabilisierung eines Keratokonus erfordert die Kenntnis der Beschaffenheit und Dicke der Kornea. In diesem Bereich konnten in letzter Zeit mit hochauflösenden akustischen und optischen Mess- und Darstellungsverfahren der humanen Hornhaut Fortschritte gemacht werden [Reinstein 2001, Wirbelauer 2003a].

Schliesslich erfordert die Korrektur von Hyperopien eine Methode wie die Laserthermokeratoplastik (LTK), die durch ein Ansteilen der kornealen Vorderfläche die Brechungseigenschaften verändert. Zur Kontrolle ist auch hierbei eine Vermessung der Hornhautdicke sowie eine optische Darstellung der thermischen Läsionen notwendig [Hoerauf 2000, Koop 1997].

1.3 Historischer Überblick zur Messung der Hornhautdicke

Im Gegensatz zu Untersuchungen der Hornhautkrümmung wird über Messungen der Hornhautdicke in den früheren Werken der Augenheilkunde nur wenig berichtet.

Von Helmholtz war es, der 1856 durch die optische Bestimmung der Vorderkammertiefe die Grundlage zu optischen Verfahren der Hornhautdickenmessung lieferte [Roth 1994]. Der schwedische Physiologe Blix entwickelte daraus 1882 eine Technik, die Dicke der Kornea mit Hilfe eines Lichtbündels einer Spaltlampe zu messen. Er war neben Thomas der erste, der bereits 1880 pachymetrische Messungen routinemässig am lebenden Auge vornahm. Das System von Blix wurde 1896 von Gullstrand verbessert, der die Dicke der Kornea aus dem Abstand der beiden Lichtreflexe zwischen Vorder- und Rückfläche errechnete.

Erst von Bahr war es 1948, der mit Hilfe eines weiterentwickelten optischen Systems, das auf Blix zurückging, die Hornhautdicke an einem grösseren Patientengut bestimmte. Eine Verbesserung dieser Methode realisierten 1951 Maurice und Giardini. Sie montierten das Gerät an eine handelsübliche Spaltlampe und

modifizierten den Strahlenverlauf dahingehend, dass man direkt aus der Grösse eines Drehwinkels Aussagen über die Hornhautdicke machen konnte. Sie bezeichneten ihre Methode erstmals auch als „Pachometry“.

Das Gerät wurde im Laufe der Zeit leicht modifiziert (Haag-Streit Pachometer 900; Donaldson Split-Okular Pachometer) und ist auch heute noch in nahezu unveränderter Weise erhältlich. Seitdem sind mit diesen Systemen etliche Arbeiten vor allem über die zentrale, aber auch die periphere Hornhautdicke, deren Fehlerbetrachtung sowie optische Distanzen der Vorderkammer entstanden [Alsbirk 1974, Hansen 1971, Martola 1968, Mishima 1968, Olsen 1980a, 1980b, von Bahr 1956].

Die momentan kommerziell erhältlichen Geräte zur Vermessung der Hornhautdicke unterscheiden sich teilweise erheblich in ihren Eigenschaften, wie beispielsweise in der Auflösung. Die Reproduzierbarkeit oder Präzision dieser Geräte ist mittlerweile sehr gut und liegt in der Regel bei unter 5 μm oder 1 %. Allerdings ist die Genauigkeit unsicher, da der wahre Hornhautdickenwert nicht bekannt ist und in klinischen Untersuchungen nicht exakt erhoben werden kann. Dies bedeutet wiederum, dass beim Vergleich mehrerer Messmethoden stets ein gewisser Unsicherheitsbereich bleibt und für intraindividuelle Vergleiche stets dieselbe Methode benutzt werden sollte.

Einige der im Folgenden angesprochenen Verfahren bieten darüber hinaus zusätzlich die Möglichkeit, weitere Parameter der Hornhaut und ihrer Strukturen zu erheben, die im Einzelfall sicherlich beachtet werden sollten. So erlauben uns insbesondere die hochauflösenden Methoden Aussagen über die Epitheldicke oder Darstellung der Keratozyten. Spekulare und konfokale Mikroskope ermöglichen eine direkte Bildgebung und Beurteilung des Endothels. Das Orbscan-Gerät bietet zusätzlich eine vollwertige korneale Topographie und die Bestimmung der Vorderkammertiefe, was bei der implantativen Chirurgie von phaken Intraokularlinsen (IOL) von Vorteil ist. Die neueste Technik im Bereich der Pachymetrie stellen interferometrische Verfahren dar, wie die Optische Kohärenztomographie, auf die später genauer eingegangen wird.

1.4 Akustische Messverfahren

Vor rund 200 Jahren entdeckte der italienische Gelehrte Lazzaro Spallanzani, dass Fledermäuse Ultraschall zu Ortungszwecken verwenden. Mit der akustischen Darstellung intraokulärer Tumoren durch Mundt (1956) hielt erstmals die Ultraschalldiagnostik Einzug in die Augenheilkunde. 1957 veröffentlichten Oksala und Lehtinen ihre grundlegende Arbeit zur ophthalmologischen A-Bild-Diagnostik, die in Europa durch Ossoining (1971) und Buschmann (1972) weiterentwickelt wurde [Buschmann 1989, Fledelius 1997, Roth 1994].

Heute hat sich die Ultraschallbiometrie als präzise und zuverlässige Methode zur Vermessung okulärer Distanzen etabliert. So kann dieses Verfahren neben der Hornhautdickenmessung durch einen Sondenwechsel auch zur Bestimmung der Bulbuslänge bei Intraokularlinsenimplantation, Diagnostik komplexer vitreoretinaler Verhältnisse sowie Differentialdiagnostik intra- wie extraokulärer Strukturen eingesetzt werden [Atta 1999].

1.4.1 Ultraschallpachymetrie

Kremer berichtete erstmals über die Messung der Hornhautdicke mit einem Ultraschallpachymeter, das die Biometrie der Kornea wesentlich erleichterte [Kremer 1985]. In der Folge kam es zur Entwicklung weiterer Messmodelle mit steigender Genauigkeit [Thornton 1984, 1986].

Heute gilt die Ultraschall-Pachymetrie als das in der Klinik und Praxis derzeit gängigste Verfahren, und dient damit als „Gold-Standard“ zur Dickenbestimmung der Hornhaut in vielen Vergleichstudien als Referenzmethode [Bechmann 2001, Tam 2003, Wirbelauer 2002b, Wong 2002, Yaylali 1997]. Sie ermöglicht mit Messsonden von 10 MHz bis 50 MHz eine einfache und präzise Messung der Hornhautdicke [Buschmann 1989, Chivers 1984, Kremer 1985]. Beim planparallelen Aufsetzen auf die korneale Oberfläche wurde mit mehreren Ultraschallpachymetern eine Präzision von 5 bis 10 μm nachgewiesen, wobei Abweichungen des Schallkopfes bis zu 10 Grad toleriert werden konnten [Wheeler 1992].

Die Ultraschall-Pachymetrie beruht auf dem Prinzip der Schallwellenreflektion an akustischen Grenzflächen und der Messung der unterschiedlichen Laufzeiten. Allerdings arbeiten alle Geräte im Kontaktverfahren und haben den Nachteil einer stark eingeschränkten Auflösung. Die maximale axiale Auflösung ist von der Fortpflanzungsgeschwindigkeit (1640 m/s im kornealen Parenchym) und der jeweiligen Frequenz des Gerätes (10-50 MHz) abhängig, was Trennschärfen von lediglich 137 μm bis 33 μm entspricht. Bei einer derart schwachen Auflösung verwundert es, reproduzierbare Dickenwerte im Mikrometerbereich zu erhalten. Dies wird vor allem durch so genanntes „oversampling“ erreicht, bei dem eine Mittelung von bis zu 1000 konsekutiven Messergebnissen durchgeführt wird.

Die Unterschiede in der Messung der Hornhautdicke zwischen den Geräten können beträchtlich sein, so dass man sich stets durch Vergleichsuntersuchungen vergewissern sollte, in welchem Bereich das jeweilige Pachymeter misst.

Als eine der neuesten Entwicklungen in diesem Bereich ist das „Corneo-Gage™Plus2“-Gerät (Sonogage Inc., USA) hervorzuheben, was als einziges Pachymeter bei einer Umwandlungsfrequenz von 50 MHz arbeitet und damit erstmals auch die akustische Erfassung der Epitheldicke ermöglicht.

1.4.2 Ultraschall-Biomikroskopie (UBM)

Eine Weiterentwicklung des akustischen Prinzips ist die Ultraschall-Biomikroskopie, mit der bereits Anfang der neunziger Jahre erstmalig sehr präzise zweidimensionale Querschnittsbilder des gesamten vorderen Augenabschnitts [Pavlin 1990], der Hornhaut wie dem Epithel gelangen [Reinstein 1994a, 1994b], korneale Trübungen [Nischal 2001] sowie Veränderungen nach kornealer Chirurgie evaluiert werden konnten [Reinstein 2001].

Zur Darstellung der Strukturen des Auges erfordert das Verfahren ein Wasserbad als Kopplungsmedium und ist somit nur für eine präoperative oder spät-postoperative Anwendung einsetzbar. Durch die Benutzung von sehr hohen Schallfrequenzen (50-100 MHz) war nun die genaue akustische Darstellung von Geweben möglich. Damit wurde eine bis dahin ungeahnte Auflösung von bis zu 25 μm erreicht, die allerdings durch die Eindringtiefe von nur 4-5 mm limitiert war [Fledelius 1997]. Durch die

Anzeige des Hornhautquerschnitts kann die Hornhautdicke ermittelt und durch spezielle Software-Entwicklungen eine Dickenkarte geliefert werden, die im Rahmen der LASIK sogar die Epithel- und die Lentikeldicke angibt [Reinstein 2000] oder an Augen mit einem Keratokonus eine genaue Topographie ermöglicht [Avitable 1997].

1.5 Optische Messverfahren

Zu den optischen Messverfahren gehören die Scheimpflug-Photographie, die Spekular-Mikroskopie, die konfokale Mikroskopie, die spaltlampen-gestützte Pachymetrie mit dem Orbscan-System und schliesslich eine Reihe von interferometrischen Verfahren, die gerade durch die rasante Entwicklung der Optischen Kohärenz-Tomographie (OCT) in der Augenheilkunde immer häufiger Anwendung finden.

1.5.1 Spaltlampenbiomikroskopie

Die Untersuchung an der Spaltlampe war lange Zeit die einzige Methode zur sicheren klinischen Beurteilung von Pathologien der vorderen Augenabschnitte. Objektivierbar war diese oft nur durch zeichnerische Dokumentation, bevor durch Weiterentwicklungen Photographien angefertigt werden konnten [Müller 1976]. Nun hatte man erstmals die Möglichkeit, verschiedene Ausmessungen von Spaltlichtfotos durchzuführen. Die Spaltlampen-Pachymetrie (Haag-Streit-System) hatte durch optische Verzerrungen bei schräger Beleuchtungseinrichtung und schwieriger Handhabung noch eine geringe Reproduzierbarkeit [Binder 1977, Olsen 1980a 1980b].

1.5.2 Scheimpflug-Photographie

Mit Einführung des Scheimpflug-Systems erlebte die Biometrie in der Ophthalmologie einen weiteren Fortschritt. Nun konnten die Vorderkammertiefe, die Linsendicke sowie verschiedenste Krümmungen wie Hornhautvorderfläche, Linsenvorder- und -rückfläche bestimmt sowie eine Densitometrie der Linse durchgeführt werden [Müller 1976].

Diese Technik wurde im Verlauf weiterentwickelt und diente zur kontaktfreien optischen Darstellung des Hornhautquerschnitts. Reproduzierbare Dickenmessungen waren allerdings noch stark durch die optischen Verzerrungen beeinflusst [Richards 1988].

1.5.3 Spekulare Mikroskopie

Die spekulare Mikroskopie ist eine Methode, die in der Regel zur Bestimmung der Endothelzelldicke angewandt wird. Durch die Ermittlung der optischen Vorlaufstrecke von kornealer Vorder- bis Rückfläche ist es auch mit diesen Geräten möglich, Hornhautdickenbestimmungen mit guter Reproduzierbarkeit ($\pm 8 \mu\text{m}$) durchzuführen [Azen 1979, Bouvelle 1999, Wheeler 1992]. Dies ist einerseits mit einem Kontaktgel, als auch andererseits mit einem etwas modifizierten Gerät kontaktfrei möglich. Auffällig hierbei sind allerdings große Messunterschiede zwischen beiden Methoden von bis zu $100 \mu\text{m}$, was bedeutet, dass beide Techniken bezüglich der Messung der Hornhautdicke nicht austauschend angewandt werden können [Modis 2001].

Bei einer gleichzeitigen Bestimmung der Endothelzelldicke wird die korneale Pachymetrie mittels spekulare Mikroskopie empfohlen. Überdies wird das Verfahren auch zur Beurteilung der epithelialen Morphologie nach perforierender Keratoplastik beschrieben [Shimazaki 1999].

1.5.4 Konfokale Mikroskopie

Auch die konfokale Mikroskopie beruht auf den optischen Eigenschaften der untersuchten Gewebsstrukturen. Wie bei den akustischen Methoden handelt es sich hierbei um ein Kontaktverfahren, das mit einer sehr hohen Auflösung ($3\text{-}10 \mu\text{m}$) und guter Reproduzierbarkeit arbeitet [Bohnke 1999, Lemp 1986, Petroll 1998, Sultan 2002]. Dadurch können Zellverbände wie das Epithel, die Keratozyten oder die Endothelzellen mikroskopisch dargestellt und postoperative Stromaausdünnung, Epitheldickenvermessung und korneale Trübungen quantifiziert werden [Li 1997, Moller-Pedersen 1997]. Limitierend erweist sich allerdings das Streulicht aus der Umgebung, weshalb der Kontakt mittels Immersionsgel und eine konfokale Blende notwendig sind. Obwohl das Verfahren faszinierende Anwendungsmöglichkeiten

bietet, ist es sowohl für biometrische Anwendungen als auch für den Routineeinsatz bei refraktivchirurgischen Eingriffen nur Methode der zweiten Wahl.

1.5.5 Die spaltlampen-gestützte Pachymetrie (Orbscan®-System)

Die spaltlampen-gestützte Pachymetrie (Orbscan®, Bausch & Lomb) ermöglicht eine kontaktfreie computergesteuerte Darstellung von Vorder- und Rückfläche der Hornhaut [Cairns 2005, Chakrabarti 2001, Lattimore 1999, Yayali 1997]. Es arbeitet mit einem kalibrierten Video- und Spaltlampenscanning-System und ermöglicht die nichtinvasive und unabhängige 3-D-Rekonstruktion vieler tausend Punkte auf den Oberflächen des vorderen Augenabschnittes, wie der Hornhautvorder- und -rückfläche, der Iris- und der Linsenvorderfläche. So kann mit dem Orbscan®-System neben der Bestimmung der Hornhautdicke auch die Topographie der Oberfläche, das korneale Volumen und die Vorderkammertiefe beurteilt werden [Kirchhoff 2001].

Zur Messung der Hornhautdicke werden 40 Spaltbilder in einem Winkel von 45° zur Oberfläche des Bulbus aufgenommen. Aus diesen Bildern wird über eine Triangulation und der Raytracing-Technologie die Hornhautdicke rekonstruiert [Cairns 2005]. Man spricht also von einer spaltlampen-gestützten Pachymetrie, bei der Höhenunterschiede zwischen Vorderfläche und Rückfläche der Hornhaut errechnet werden. Das Orbscan®-System ist durch die gute Handhabung und ein breites Anwendungsspektrum in vielen ophthalmologischen Zentren und refraktiven Praxen etabliert.

Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit des Orbscan-Systems ist für wissenschaftliche pachymetrische Messungen akzeptabel [Lattimore 1999]. Es wurden eine ähnlich hohe Präzision, allerdings um durchschnittlich etwa 30 µm höhere Absolutwerte, für dieses System gegenüber der Ultraschallpachymetrie gefunden [Liu 1999, Yayali 1997]. Dies führte dazu, dass der Hersteller einen akustischen Ausgleichsfaktor einbaute, um diese Überschätzungen zurückrechnen zu können.

Da alle Berechnungen im Orbscan auf ein Modellauge beruhen, kommt es außerdem zu Fehleinschätzungen der Hornhautdicke, wenn die Augenoberfläche durch chirurgische Intervention verändert wurde oder narbige Veränderungen vorliegen. So

konnte man feststellen, dass nach LASIK die Hornhautdicke im Vergleich zur Ultraschall-Pachymetrie um 1 bis 2 % niedriger gemessen wird und höhere Streubreiten vorliegen [Chakrabarti 2001, Iskander 2001]. Bei narbigen Veränderungen kann dieser Unterschied sogar deutlich über 100 µm sein [Srivannaboon 1999]. Dies zeigt, dass zwar die Handhabung sehr verlockend erscheint, aber die spaltlampen-gestützte Pachymetrie zur genauen Bestimmung der Hornhautdicke im Bereich der refraktiven Chirurgie nur bedingt geeignet ist.

1.5.6 Interferometrische Verfahren

Neuerdings gibt es optische Methoden zur Vermessung intraokulärer Distanzen in vivo, die auf einem interferometrischen Nachweisprinzip beruhen, jedoch unterschiedliche Nomenklatur aufweisen. Das OCT-Verfahren beruht auf ersten prinzipiellen interferometrischen Untersuchungen von Fercher [Fercher 1988]. Von unterschiedlichen Arbeitsgruppen wurden gleichzeitig die Laser-Doppler-Interferometrie (LDI) [Hitzenberger 1991], später die Partielle Kohärenz-Interferometrie (PCI) [Drexler 1997, Hitzenberger 1992b, 1994], die niedrig-kohärente Reflektometrie [Böhnke 1998, 1999, Wälti 1998] und die Optische Kohärenz-Tomographie (OCT) [Huang 1991, Izatt 1994, Puliafito 1996] weiterentwickelt.

Bei der OCT handelt es sich um ein nichtinvasives in-vivo Diagnoseverfahren, das mit optischen Mitteln die Darstellung von oberflächlich gelegenen biologischen Geweben ermöglicht [Huang 1991].

Mit diesem Verfahren kann man in stark streuendem Gewebe, wie der Haut, Eindringtiefen von bis zu 2 mm erzielen. Bei klaren optischen Medien können Abbildungen des Augenhintergrundes erzeugt und Pathologien, wie Ablösungen der Netzhaut, Makulaforamen und Degenerationen, sichtbar gemacht werden [Baumal 1999, Hee 1995, 1998, Huang 1991, Koozekanai 2000, Puliafito 1996, Schaudig 2001, Spraul 1999]. Insbesondere für Dickenmessungen der Makula bzw. retinalen Nervenfaserschicht sowie morphologischer Darstellungen findet es aufgrund hoher Präzision eine breite Verwendung [Koozekanani 2000, Patella 2003].

Interferometrische Verfahren wurden erstmals zur optischen Ausmessung der Bulbuslänge verwendet, später dann abgewandelt auch initial zur Bestimmung der

humanen Hornhautdicke angewandt [Hitzenberger 1991, 1992a, 1992b]. Neben der zentralen wurde auch die periphere Hornhautdicke bestimmt, für die sich aber eine geringere Reproduzierbarkeit zeigte. Eine Weiterentwicklung dieses Verfahrens ermöglichte zentrale sowie periphere Ausmessungen mit einer hohen Präzision von unter 1 μm [Hitzenberger 1994, Drexler 1997].

Auch für präzise kontaktfreie Biomorphometrie des vorderen Augenabschnittes fand die Interferometrie als bildgebendes Verfahren schnell Verwendung [Huang 1991, Izatt 1994]. So konnten mit einem OCT-System der Wellenlänge 830 nm drei Schichten der Kornea unterschieden werden: das Epithel, das Stroma und das Endothel. Bowmansche Membran und Descemet-Membran waren nicht als eigenständige Schichten abgrenzbar, sondern manifestieren sich in den hyperreflektiven Komplexen des Epithels sowie des Endothels [Hoerauf 2000, Wirbelauer 2001a, 2001b]. Bei einer Untersuchung von enukleierten Augen mit einem weiterentwickelten OCT-System der Wellenlänge 1310 nm waren transskleral komplette Darstellungen des Kammerwinkels sowie teilweise des Ziliarkörpers möglich [Hoerauf 2002]. An 138 pseudophaken Augen konnten auch die exakte Position der IOL, der Linsen-Kapselabstand sowie die Vorderkammertiefe nach YAG-Kapsulotomie evaluiert werden [Findl 1998, 1999].

Darüber hinaus gelang die Darstellung von intrastromalen sowie retrokornealen Pathologien mittels OCT [Hirano 2001, Wirbelauer 2001a]. Narben manifestierten sich als hyperreflektive Lichtstreuung, während Zysten hyporeflektiv erschienen. Es wurde erstmals die Möglichkeit der Beurteilung des Profils [Wirbelauer 2000] sowie der Ausmessung der Dicke der Hornhaut und des kornealen Epithels in vivo erörtert [Wirbelauer 2001b]. Beim Vergleich von OCT-Schnittbildern pathologischer Korneae, wie bei pseudophaker bullöser Keratopathie, Keratokonus, persistentem Epitheldefekt sowie retrokornealen Membranen mit den korrespondierenden histologischen Präparaten nach penetrierender Keratoplastik (PKP) konnte eine hohe Korrelation mit dem lichtmikroskopischen Befund trotz Schrumpfungartefakten festgestellt werden [Wirbelauer 2002a].

Des Weiteren konnte mit einem retinalen OCT der Wellenlänge 830 nm indirekt die zentrale Tränenseetiefe ($3,3 \mu\text{m} \pm 1,5 \mu\text{m}$) bestimmt sowie die Dicke des Tränenfilms vor und hinter Kontaktlinsen evaluiert werden [Wang 2003b].

Gute Ergebnisse zeigte die Anwendung des OCT für die Evaluation der quantitativen und qualitativen anatomischen Resultate nach Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) [Maldonado 2000, Wang 2004a, Wirbelauer 2004d, 2005c]. Zukünftig hat vor allem die intraoperative Verwendung dieses optischen Systems, die so genannte „Online-Pachymetrie“ grosses Potential. In ersten viel versprechenden Ergebnissen zum intraoperativen Einsatz der OCT während einer LASIK waren eine Überprüfung der Lentikeldicke, die kontinuierliche Bestimmung der Ablationstiefe und eine genaue Vermessung der residualen Stromadicke möglich [Wirbelauer 2004b, 2004c]. In experimentellen Versuchen konnten mittels OCT darüber hinaus bereits Auflösungen von bis zu $0,7 \mu\text{m}$ erreicht und die Darstellung von einzelnen Zellen, Gefäßen oder Nervenfaserschichten realisiert werden [Grieve 2004].

Überdies konnten eine Darstellung und Vermessung des Kammerwinkels, der Sklera sowie der Vorderkammertiefe vorgenommen werden, die das Spektrum der diagnostischen Anwendungsmöglichkeiten der OCT erweitern [Karandish 2004, Wirbelauer 2005a, 2005b]

1.6 Fragestellung

Das momentan vorwiegend angewendete Verfahren zur Bestimmung der Hornhautdicke im klinischen Gebrauch sowie in wissenschaftlichen Studien ist die Ultraschallpachymetrie (US). Herkömmliche Ultraschallpachymeter arbeiten mit einer Frequenz von 10-20 MHz und ermöglichen durch Mittelung mehrerer schnell aufeinander folgender A-Scans eine genaue Dickenmessung der Hornhaut (s. Kapitel 1.4.1.). Sie sind einfach in der Handhabung und erfordern eine nur geringe Patientenkooperation. Dennoch sind Messungen der Epitheldicke sowie einzelner Komponenten der Hornhaut nicht möglich. Sie erfordern darüber hinaus direkten Kontakt mit dem Gewebe, was den intraoperativen Einsatz einschränkt.

In verschiedenen Studien konnte die Verwendung des OCT-Verfahrens zur Bestimmung der zentralen Hornhautdicke nachgewiesen werden [Koop 1997, Wirbelauer 2002b]. Modifikationen im OCT-System durch Einkopplung in den Strahlengang einer klinischen Spaltlampe ermöglichten jetzt eine leichte Handhabung, eine hochauflösende, kontaktfreie Darstellung der vorderen Augenabschnitte sowie der Kornea. Das Hornhautepithel konnte dargestellt und vermessen werden, was zuvor nur mit konfokaler Mikroskopie im Kontaktverfahren, Ultraschallbiomikroskopie im Immersionsbad mit digitaler Signalverstärkung oder neuerdings hochauflösender Ultraschallmessungen möglich war (s. Kapitel 1.4.1 bis 1.5.4).

Ziel der Studie war die Evaluierung der zentralen und mittel-peripheren Hornhaut- und Epitheldicke mittels eines neu entwickelten Systems der optischen Kohärenz-Tomographie (OCT) im Vergleich zur Ultraschallpachymetrie.

Dabei sollten insbesondere

- die Ermittlung der Reproduzierbarkeit sowie der Übereinstimmung des optischen (OCT) und akustischen (US) Verfahrens zur Messung der Hornhautdicke (Pachymetrie),
- die Beurteilung der Präzision von manueller gegenüber automatischer OCT-Pachymetrie,
- die Analyse der zentralen gegenüber der mittel-peripheren Hornhautdicke,
- die Bestimmung des Einflusses der Hornhautkrümmung auf die korneale Dicke, sowie
- die vergleichende Messung der Epitheldicke

erfolgen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine klinisch-experimentelle, nichtrandomisierte, prospektive Vergleichstudie durchgeführt.

Da es sich bei der OCT-Pachymetrie um eine Methode handelt, die sich noch in Entwicklung befindet, wurden zur Untersuchung der jeweiligen Teilaspekte verschiedene Untergruppen mit an den Versuchsaufbau angepassten Patientenzahlen gebildet (Tabelle 3).

Tabelle 3: Anzahl der untersuchten Augen je nach Messreihe

Messreihe	Absolutzahl (n)	Kapitel
US20/US50	58	3.2.1
US20/OCT	81	3.2.2; 3.3.1
OCT/OCP	33	3.2.3
OCT-Kurvatur	77	3.4
US50/OCT-Epithel	16	3.5.1
OCT-Epithel	81	3.5.2

Insgesamt konnten 156 Augen von 120 Patienten aus dem Stationsbetrieb und der Ambulanz der Klinik für Augenheilkunde, Vivantes Klinikums Neukölln, Berlin, untersucht werden. Für die Hauptstudie - dem Vergleich eines Ultraschallpachymeters der Frequenz 20 MHz (US20) mit der spaltlampen-adaptierten Optischen Kohärenz-Tomographie (OCT) - wurde an 80 Patienten jeweils ein Auge examiniert. Nur in einem Fall - einer Patientin nach LASIK - wurde die Datenerhebung an beiden Augen durchgeführt. In Messreihen zur Klärung anderer Teilaspekte wurden an weiteren 35 Patienten beide Augen, an 5 jeweils nur ein Auge examiniert.

Das mittlere Alter aller 120 Patienten betrug $61,2 \pm 17,2$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung), wobei der jüngste Untersuchte 13 und der älteste Patient 90 Jahre alt war. Das Verhältnis männlicher zu weiblicher Patienten betrug 66 (55,0%) zu 54 (45,0%). Von den insgesamt 156 untersuchten Hornhäuten entfielen 73 (46,8%) auf das rechte und 83 (53,2%) auf das linke Auge.

Jeder Patient wurde über die verwendeten Geräte und Methoden sowie den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt. Es lag bei allen Teilnehmern an der Studie eine Einverständniserklärung vor, bei einer Ablehnung seitens des Patienten wurden keine Messungen durchgeführt. Weitere Ausschlusskriterien waren Pathologien der Hornhaut mit Perforationsgefahr, wie ulzerative oder zystische Veränderungen.

Eine Übersicht über korneale sowie zusätzliche okuläre bzw. systemische Befunde mit einem möglichen relevanten Einfluss auf die Hornhautdicke zeigen die Tab. 4 und 5.

Tabelle 4: Hornhautbefund aller Patienten

Korneale Befunde	Absolutzahl (n)
Physiologisch	122
Bullöse Keratopathie	6
Cornea guttata	6
Z.n. LASIK	5
Pterygium	4
Irregulärer Astigmatismus	4
Endotheldystrophie	3
Keratokonus	2
Keratitis	2
Z.n. perforierender Keratoplastik	1
Ulcus corneae	1

Tabelle 5: Okuläre bzw. systemische Befunde aller Patienten

Okuläre bzw. systemische Pathologien	Absolutzahl (n)
Pseudophakie	19
Diabetes mellitus	17
Glaukom	16
Katarakt	13
Myopie	7
Nanophthalmus	3
Pseudoexfoliationssyndrom	2
Hyperopie	2
Ptosis	2
Strabismus	1

2.2 Versuchsablauf

Nach Aufklärung und Zustimmung des Patienten erfolgte eine umfassende ophthalmologische Untersuchung. Es wurde der Visus (Dezimalwerte) und die Refraktion (RM-A7300 Auto-refractometer, TOPCON Corporation, Tokio, Japan) bestimmt, eine manuelle Keratometrie (Zeiss Ophthalmometer CL-150, Carl Zeiss, s. Kap. 2.4.4) durchgeführt, der intraokuläre Druck (Goldmann-Appplanationstonometer) gemessen sowie spezielle Befunde dokumentiert.

Alle Untersuchungen wurden von derselben Person (C. L. Thannhäuser) durchgeführt. Zunächst erfolgten die Messungen der zentralen und peripheren Hornhaut- und Epitheldicke mit der spaltlampen-adaptierten OCT (siehe Kapitel 2.4.2). Aufgrund der Einkopplung der OCT in den Strahlengang einer Spaltlampe (SL-3C, TOPCON Corporation, Tokyo, Japan) konnte visuell die Lokalisation der Messungen eingestellt und während der Rasterung (Scan) überprüft werden. Es erfolgten zunächst mindestens drei Scans in horizontaler Richtung jeweils von rechtsperipher über den Apex corneae nach links. Danach wurde der an die

Spaltlampe gekoppelte Scan in vertikale Richtung gedreht, sodass die Messung von inferior nach superior erfolgte. Als Orientierung fungierte das geometrische Zentrum der Hornhaut, wobei die Mitte der undilatierten Pupille als Referenz diente. Nach jeder Serie von Rasterungen in gleicher Ausrichtung wurden mindestens drei Darstellungen der Hornhaut archiviert, die im Anschluss an den Gesamtversuch vermessen wurden. Die optische Untersuchung mittels OCT dauerte jeweils etwa drei bis fünf Minuten.

Die Vergleichsmessungen mit einem Ultraschallpachymeter (s. Kap. 2.3.1) erfolgten direkt im Anschluss (Abb.3).

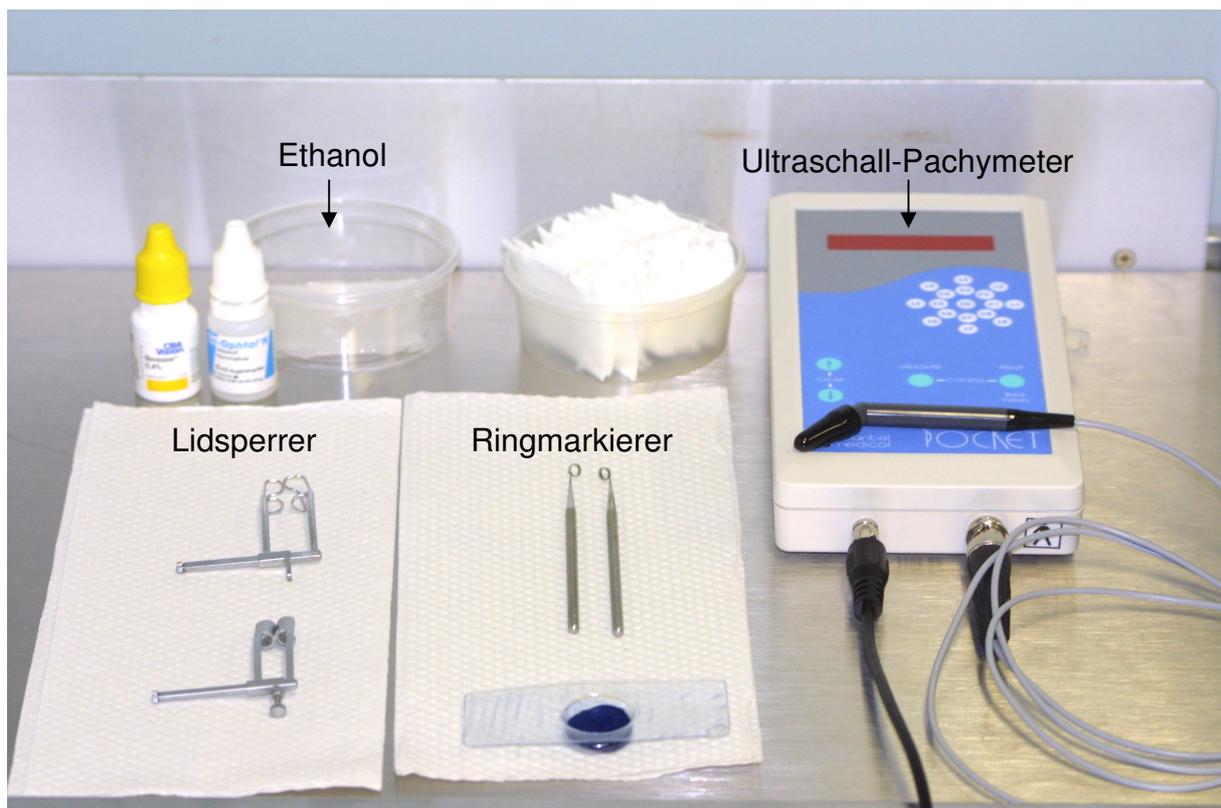


Abbildung 3: Versuchsmaterialien für die Ultraschallpachymetrie.

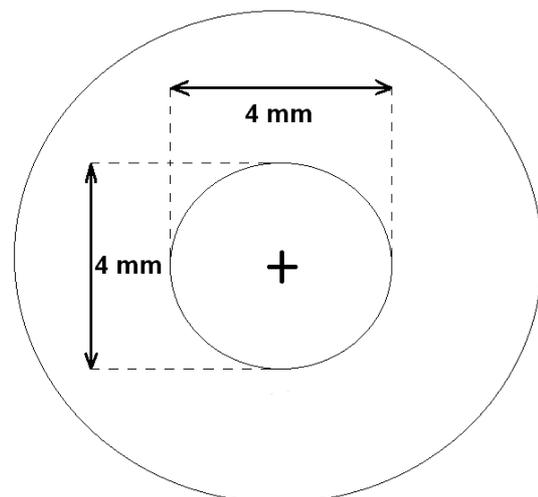
Hierzu legten sich die Patienten auf eine klinische Untersuchungsfläche. Das untersuchende Auge wurde mit einem Tropfen Novesine® 0,4% Augentropfen (Novartis Ophthalmics AG, Hettlingen, Schweiz) betäubt. Überschüssige

Tränenflüssigkeit wurde behutsam mit einem Tupfer entfernt. Nach einer Einwirkzeit von 60 Sekunden entfaltete das Pharmakon seine volle Wirkung (Fachinformation Novesine®), sodass eine perzeptionsfreie Manipulation der Hornhaut vorgenommen werden konnte. Dann wurde ein Lidsperrer eingesetzt, um ein lidschlagfreies Intervall zu erreichen. Anschliessend erfolgte die Applikation von einem Tropfen Sic-Ophthal® N Augentropfen (Dr. Winzer Pharma GmbH, Berlin), der die Austrocknung der Kornea durch Evaporation des Tränenfilms aufgrund des fehlenden Lidschlags verhinderte und möglichst gleiche Bedingungen für die folgenden Messungen schaffte.

Um reproduzierbare mittel-periphere Messungen zu erhalten, wurde eine Markierung der Hornhautoberfläche durchgeführt. Dazu wurde ein Ringmarkierer (Hornhautmarkierer, IMB-Instrumenten Manufaktur, Berlin; Aufsatzring $d = 4 \text{ mm}$) mit Methylenblau benetzt und behutsam auf die Hornhautoberfläche aufgesetzt (Abb. 3).

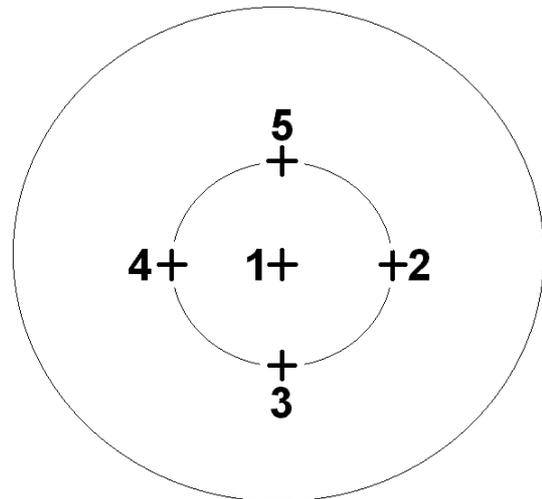
Als Kreismittelpunkt diente das geometrische Zentrum der Kornea (Abb. 4). Der entstandene Kreis fungierte als Leitstruktur für die mittel-peripheren Ausmessungen.

Abbildung 4: Schema der markierten Hornhaut. Der äussere Ring stellt mit dem Limbus die Grenze der Hornhaut, der innere Ring die Markierung eines Durchmessers 4 mm dar. Sie determiniert den Abstand der mittel-peripheren Messungen vom Hornhautzentrum (Kreuz).



Die Vermessungen der Hornhaut- und Epitheldicke wurden in dieser Studie an fünf verschiedenen Punkten der Hornhaut durchgeführt (Abb. 5).

Abbildung 5: Lokalisation der Messpunkte. Messung 1 wurde am geometrischen Zentrum, die Messungen 2 bis 4 jeweils auf dem Ring an der 3-, 6-, 9- und 12-Uhr Position durchgeführt.



Die Messungen wurden mit dem Pocket-Pachymeter® (Quantel Medical, Clermont-Ferrand, Frankreich) durchgeführt (Abb. 3). Dabei erfolgten jeweils drei sukzessive Messungen zunächst zentral an Messposition eins, danach mittel-peripher beginnend von Position zwei im Uhrzeigersinn bis Position fünf. Bei der Auswertung wurden die jeweiligen nasalen und temporalen Messpunkte entsprechend der linken bzw. rechten Augen getrennt berücksichtigt. Die Ausführung der mindestens 15 Kontaktmessungen mit dem Ultraschallkopf erfolgte somit stets an der selben Stelle und dauerte zwischen zwei und vier Minuten.

Nach Abschluss der Untersuchung wurde der Lidsperrer entfernt und der Hornhautbefund kontrolliert. Bei keinem der Patienten entstand eine Verletzung der Kornea. Abschliessend wurden die Resultate katalogisiert sowie der Ultraschallkopf sorgfältig mit Äthanol (80 %, mit Methylethylketon vergällt, Zentralapotheke, Vivantes Klinikum Neukölln) desinfiziert und behutsam mit Zellstofftupfern (4x5 cm, Maimed GmbH & Co, Neuenkirchen) getrocknet.

Alle Untersuchungen fanden zwischen acht und achtzehn Uhr bei konstanter Raumtemperatur (20-23° C) und gleichen Lichtverhältnissen statt.

2.3 Akustische Verfahren

Ultraschall ist Schall jenseits der Hörgrenze (>16-20 kHz). Er breitet sich in Form von Druck- oder Dichtewellen aus und ist im Gegensatz zu elektromagnetischen Wellen als mechanisches Phänomen an ein Medium gebunden, so dass im Vakuum keine Schallübertragung möglich ist. Ultraschallgeräte für diagnostische wie auch für rein biometrische Zwecke arbeiten nach dem Impuls-Echo-Verfahren, das seine klassischen Anwendungen beim Echolot und in der Radartechnik hat [Buschmann 1989].

Dabei wird vom Sender ein kurzer Impuls ausgesandt, der an einem Hindernis im Abstand d reflektiert wird. Als Echo kommt dieser reflektierte Impuls nach der Zeit t im Empfänger E wieder an. Bei bekannter Geschwindigkeit c erhält man den gesuchten Abstand d aus:

$$d = \frac{c \cdot t}{2}$$

In medizinischen Ultraschallgeräten regt ein Sender ein dünnes Kristallplättchen im Schallkopf über den inversen Piezoeffekt zu einer gedämpften mechanischen Schwingung an. Hierunter versteht man die spezielle Eigenschaft bestimmter Kristalle, die mechanische Energie direkt in elektrische Energie umzuwandeln. Die Frequenz dieser Ultraschallschwingung ist durch die Geometrie des nur 1/10 mm dicken Schwingerkristalls bestimmt. Über ein Gel oder einen Tropfen Wasser wird der Schallimpuls ins Gewebe eingekoppelt. Zurückkehrende Gewebechoes treffen wieder auf den Schallkopf, der nunmehr als Empfänger wirkt und wegen der Umkehrbarkeit des Piezoeffektes die mechanischen Ultraschallschwingungen in elektrische Signale umsetzt, die wiederum dann in einem Verstärker intensiviert werden. In der anschliessenden Verarbeitungsstufe werden diese Videosignale je nach Gerätetyp auf geeignete Weise weiterverarbeitet und schliesslich auf dem Bildschirm als Amplituden über der Laufzeit (A-Bild) dargestellt [Buschmann 1989, Thornton 1984, 1986].

2.3.1 Pocket-Pachymeter® (US20)

In dieser Arbeit wurde zur Vermessung der zentralen und mittel-peripheren Hornhautdicke das Pocket-Pachymeter® (Quantel Medical, BVI, Clermont-Ferrand, Frankreich) verwendet (Abb. 3 und 6). Es arbeitete mit einer Umwandlungsfrequenz von 20 MHz (US20) und umfasst einen Messbereich von 125 μm bis 1300 μm . Die Trennbarkeit zweier reflektierter akustischer Signale, d.h. die maximale axiale Auflösung, lag bei 82 μm . Diese stellte den Quotienten aus Schallgeschwindigkeit und Umwandlungsfrequenz dar ($1640 \text{ ms}^{-1} / 20 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$). Auf dem digitalen Display wurden die Ergebnisse in 1- μm -Intervallen mit einer Genauigkeit von $\pm 5 \mu\text{m}$ angezeigt. Die Ultraschallsonde, die 45 Grad abgewinkelt war, wurde handgeführt auf das Untersuchungsobjekt gesetzt. Ihre Spitze misst 1,2 mm im Durchmesser, der Fokus liegt stets 0,5 mm von ihr entfernt (Abb. 6).



Abbildung 6: Handgeführte 20MHz-Ultraschallsonde. Die Spitze ist zu 45° abgewinkelt, die Aufsatzfläche beträgt 1,13 mm².

Alle akustischen Untersuchungen wurden mit einer in der Literatur beschriebenen Schallgeschwindigkeit vom 1640 ms^{-1} durchgeführt [Chivers 1984, Kremer 1985, Roth 1994, Thornton 1984, Wheeler 1992].

Automatische Messungen wurden nur dann vom Gerät ausgeführt, wenn der Aufsetzwinkel der Sonde nicht mehr als 10 Grad vom rechten Winkel der Oberflächentangenten abweicht, was die Genauigkeit erhöht.

2.3.2 Corneo-Gage™Plus 2 (US50)

Der „Corneo-Gage™Plus2“ (Sonogage Inc., USA) ermöglichte mit einer Umwandlungsfrequenz von 50 MHz (US 50) Tiefenaufösungen von etwa 33 μm ($1640 \text{ ms}^{-1} / 50 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$). So konnten mit diesem System Gewebedicken zwischen 25 μm und 2000 μm vermessen werden, sodass auch erstmals die Option der akustischen Bestimmung der Epitheldicke zur Verfügung stand. Aufgrund seiner deutlich höheren Frequenz und der dadurch höheren Auflösung gilt dieses Gerät als Weiterentwicklung im Bereich der akustischen Pachymetrie (Abb. 7).



Abbildung 7: Ultraschallgerät Corneo-Gage™Plus 2 von Sonogage mit 50 MHz (US50)

Die elektronische Präzision wurde vom Hersteller mit 0,4 μm angegeben, die digital angezeigte klinische Genauigkeit lag bei 1 μm . Die Ergebnisse setzen sich aus Mittlungen von 1000 sukzessiven automatischen Einzelmessungen zusammen. Sie erfolgten nur dann, wenn der Aufsetzwinkel unter 5 Grad von der Senkrechten zur Oberflächentangente abwich. Auch mit dieser akustischen Methode wurde mit einer Schallgeschwindigkeit von 1640 ms^{-1} gearbeitet [Chivers 1984, Kremer 1985, Roth 1994, Thornton 1984, Wheeler 1992].

2.4 Optische Verfahren

Bei optischen Messverfahren wurde die unterschiedliche Laufzeit von Photonen berechnet, die durch Ein- oder Mehrfachstreuung im Gewebe bedingt sind. Dabei wurde aus der Laufzeitdifferenz die Weglängendifferenz ermittelt. Streuung und Absorption der Photonen erfolgen an Phasenübergängen, an den ein Brechungsindexsprung vorliegt, wie an Gewebeänderungen, Gewebestrukturänderungen, Zellverbänden, Zellorganellen und submikroskopischen Zellbestandteilen. Die Wahrscheinlichkeit, dass Photonen wieder rückwärts in die Messapparatur gelangen, nimmt mit der Häufigkeit der Streuereignisse stark ab. Da Photonen, die mehrmals gestreut werden, einen längeren Weg zurücklegen, ist ihre Laufzeit grösser als die einfach gestreuter Photonen, sodass ein geeignetes Messverfahren diese aus einem Messpunkt selektieren kann. Durch die um ein Vielfaches höhere Geschwindigkeit des Lichts kann eine deutlich höhere Auflösung gegenüber Schallwellen erhalten werden.

2.4.1 Prinzipien und Technik der Optischen Kohärenz-Tomographie

Die Optische Kurzkohärenz-Tomographie (OCT) nutzt die physikalische Eigenschaft der Interferenz des Lichtes.

Die Messprinzipien ähneln dabei sehr den akustischen Verfahren (siehe Kapitel 2.3). Im Allgemeinen wird von einem Sender ein kurzer Wellenzug erzeugt, der in die zu untersuchende Probe eingestrahlt wird. Mit einem Detektor, der sich in der Nähe des Senders befindet, wird die Reflexion detektiert. Dieses setzt sich sowohl aus Komponenten zusammen, die bereits an der Oberfläche reflektiert wurden und deshalb sehr bald am Detektor eintreffen, als auch aus Anteilen, die in tieferen Schichten reflektiert wurden und deshalb eine längere Zeit zum Detektor benötigen [Puliafito 1996].

Aus der zeitlichen Verteilung der Reflexionen kann so auf die innere Struktur der Probe geschlossen werden. Das Auflösungsvermögen dieser Verfahren ist in erster Näherung von der räumlichen Ausdehnung des zur Messung verwendeten

Wellenpaketes, und somit auch von Wellenlänge der verwendeten Strahlung abhängig.

Das OCT-System besteht im Wesentlichen aus einem Interferometer, das mit von Superlumineszenzdiolen (SLD) erzeugtem Licht sehr kurzer Kohärenzlänge arbeitet. Die Kohärenz entspricht der Entfernung, um die sich die Wege zweier Wellen unterscheiden dürfen, um noch miteinander interferieren zu können.

Für einen kohärenten Nachweis der Laufzeitverteilungen wird ein Interferometer benötigt, dessen von der Quelle emittiertes Licht mittels eines Strahlteilers in zwei Komponenten, den Proben- und den Referenzstrahl aufgeteilt wird (Abb. 8).

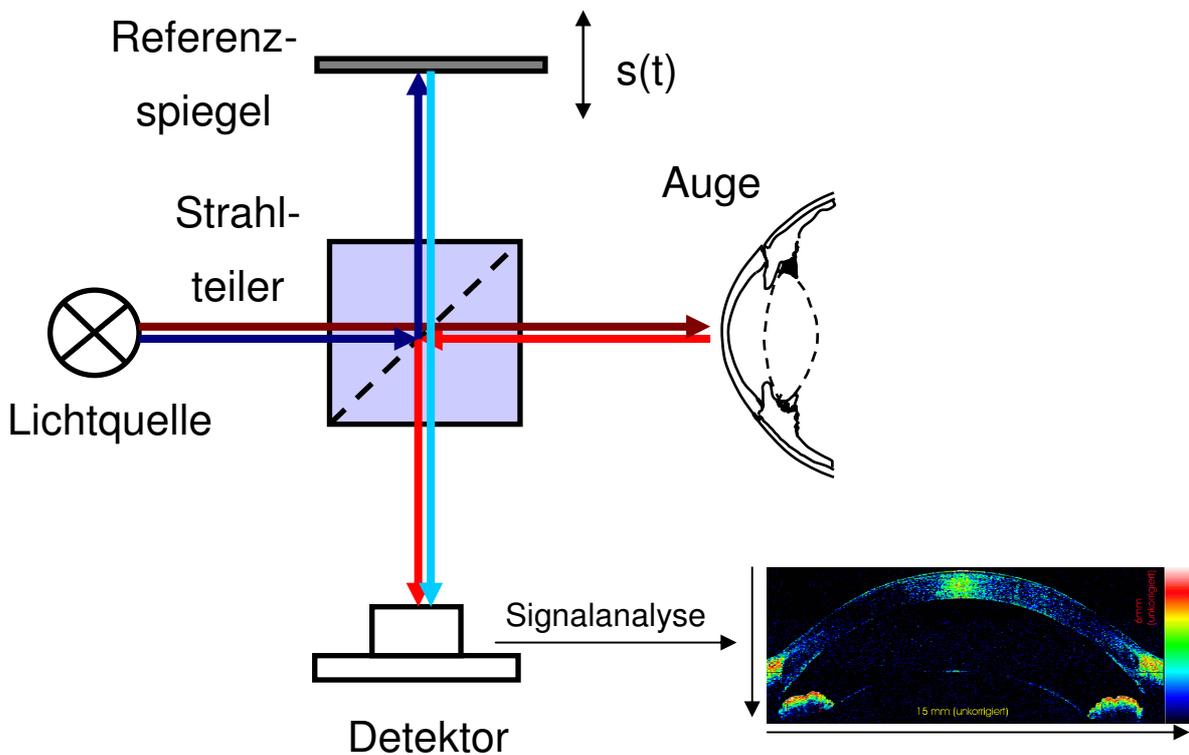


Abbildung 8: Schematische Darstellung eines Interferometers

Beide Anteile legen dann unterschiedliche Wege zurück, wobei der Referenzstrahl in der Regel mittels eines Spiegels in sich selbst zurückreflektiert wird, wohingegen der Probenstrahl an den Grenzflächen der Probe reflektiert oder gestreut wird, so dass er sich aus verschiedenen Laufzeiten zusammensetzt. Beide Anteile werden mittels des

Strahlteilers wieder überlagert, sodass die resultierende Welle die Summe des Proben- und Referenzlichts ist.

Das vom Objekt rückgestreute Licht im Probenarm des Interferometers wird mit dem Referenzlicht definierter optischer Wellenlänge überlagert, sodass die am Detektor entstehenden Interferenzmodulationen für einfach rückgestreuten Photonen derjenigen Tiefe des Objekts zugeordnet werden kann, die der optischen Weglänge der Referenzarmlänge entspricht [Huang 1991, Fujimoto 1995]. Mit einem derartigen Interferometer kann also durch Verschieben des Referenzspiegels Licht aus einer bestimmten Tiefenschicht des Objekts isoliert werden. Nur der Intensitätsanteil des Lichts, das im Probenarm einen Weg zurückgelegt hat, der sich von dem in dem Referenzarm um nicht mehr als die Kohärenzlänge unterscheidet, kann am Detektor zur Modulation beitragen.

In der OCT wird genau dieser Effekt ausgenutzt, um Strukturen tiefenaufgelöst darzustellen. Durch definiertes Verschieben der Länge des Referenzweges kann also (vergleichbar einem A-Scan) eine Tiefenabtastung des Objekts erreicht werden. Werden durch laterales Rastern einzelne Tiefenabtastungen aneinandergereiht (B-Scan), so entsteht ein mit histologischen Schnitten vergleichbares optisches Schnittbild, ein Tomogramm [Fujimoto 1995, Hee 1995, Huang 1991, Izatt 1994, Koop 1997, Wirbelauer 2001a].

2.4.2 Spaltlampen-adaptierte Optische Kohärenz-Tomographie (OCT)

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Evaluierung der zentralen und mittel-peripheren Hornhaut- und Epitheldicke ein spaltlampen-adaptiertes OCT-Untersuchungssystem (AS-OCT, Heidelberg Engineering, Lübeck) verwendet.

Als Lichtquelle der OCT diente eine Superlumineszenzdiode (SLD-361, Superlum, Moskau, Russland), die infrarotes Licht der Wellenlänge $\lambda=1310$ nm emittierte. Die Kohärenzlänge betrug 20 nm und die Lichtleistung am Ausgang weniger als 200 μ m, was einem Laser der Laserschutzklasse 1 entspricht.

Das System besteht aus dem Basisgerät Sirius 713, dem Computer-Basisgerät 212, einem Gerätewagen und einem Applikationssystem für die Einkopplung in den Strahlengang der Spaltlampe (s. Abb. 9).

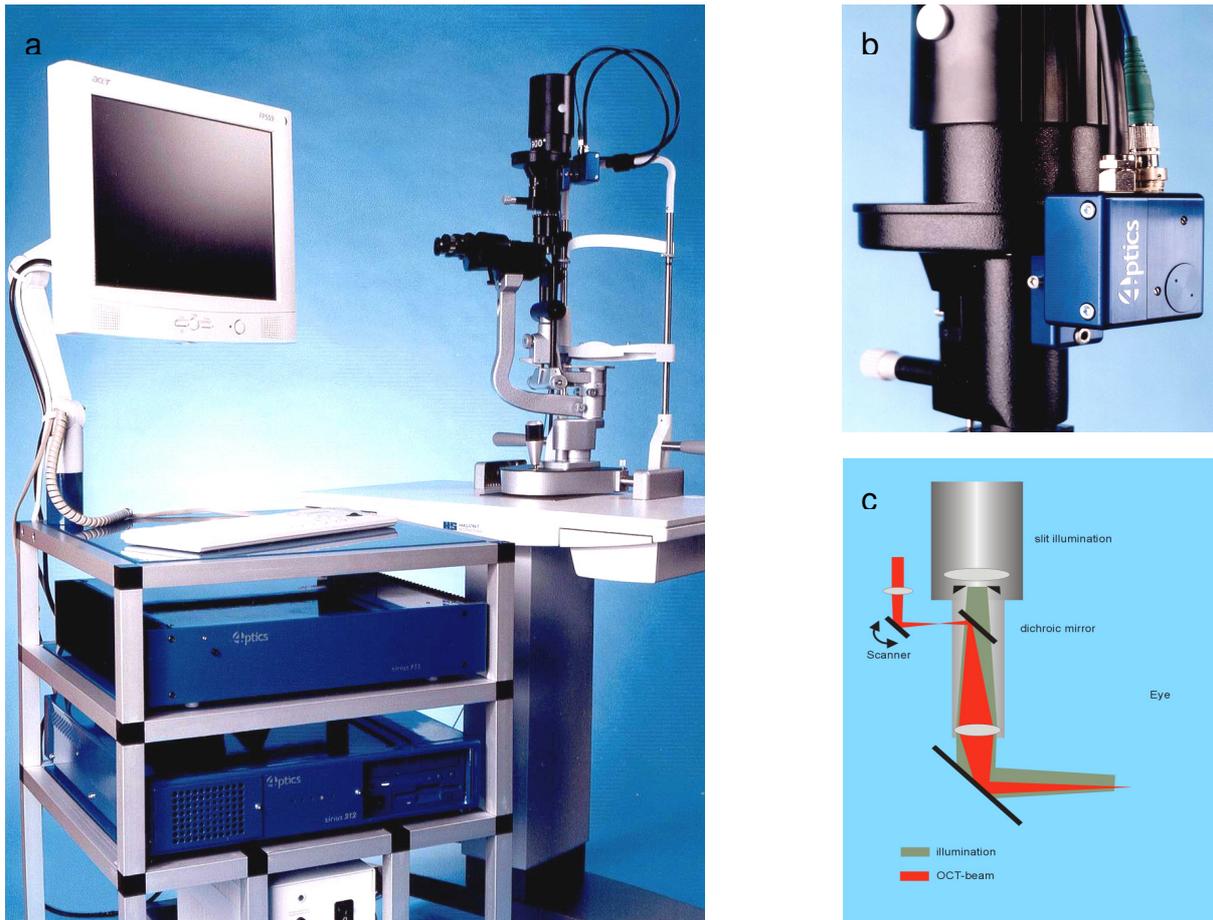


Abbildung 9: a) Spaltlampen-adaptiertes OCT-Untersuchungssystem mit Basisgerät, Computer, Gerätewagen sowie Spaltlampe mit Applikationssystem. b) Einkopplung des OCT in die Spaltlampe. c) Schematische Darstellung der Strahlenteilung bei der Spaltlampeneinkopplung

Die Bildaufnahmen erfolgten mit einer linearen Rasterung. Dies wiederum heisst, dass alle Messungen rechtwinklig zu einer gedachten Tangente am Zentrum der Cornea durchgeführt wurden. Bei allen Messungen lag die Aufnahmezeit bei 10 ms je A-Scan. Der Durchmesser des Messstrahls betrug 10 μm , die Tiefenauflösung in Luft aufgrund der Anordnung der Linsensysteme 15 μm und die laterale Auflösung 30 μm . Der Messbereich des Scans lag bei 6 mm lateral und die axiale Ausdehnung -

die Messtiefe - bei 2 mm. Die digitale zweidimensionale Darstellung der Hornhaut bestand aus 360x200 Pixeln mit einer Digitalisierungsrate vom 5,6 μm axial und 30 μm lateral. Die axiale Auflösung wurde hierbei limitiert durch die Wellenlänge des kohärenten Lichts, die laterale Auflösung durch die Breite und Trennung zweier benachbarter A-Scans sowie durch die Gesamtbreite des B-Scans. Für die Entstehung eines zweidimensionalen Schnittbildes mit 200 konsekutiven axialen Scans betrug die reale Aufnahmezeit 2 Sekunden.

Die digitale Darstellung erfolgte im Graustufenmodus (Abb. 10).

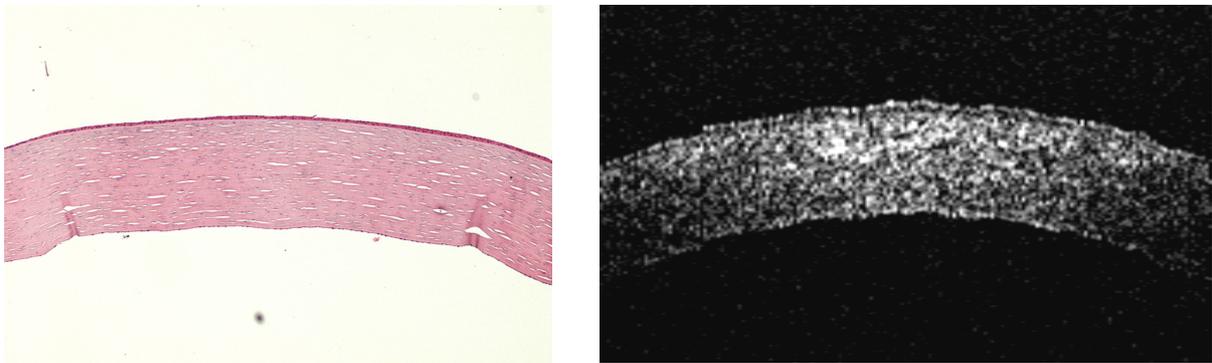


Abbildung 10: Zweidimensionale Darstellung einer physiologischen Kornea im histologischen Schnitt (links) und mittels AS-OCT im linearen Horizontalscan (rechts). Die zentrale optische Dicke (OCT-Pachymetrie) dieses 60jährigen Patienten betrug 555 μm .

Das OCT-System stellte nun für jeden Scan ein logarithmisches Lichtreflektionsprofil (A-Scan) dar [Drexler 1997, Feng 2001, Hitzenberger 1994, Izatt 1994]. Nach Auffinden der korrekten Position fanden sich im Profil an Phasenübergängen wie Luft/Epithel, Epithel/Stroma, Endothel/Kammerwasser sowie auch intrastromal Reflexionsmaxima (Abb. 11).

Die Maxima von Hornhautvorder- und -rückfläche sowie des Übergangs Epithel zu Stroma wurden dann im Profil durch manuelle Verschiebung der Vermessungslinien exakt markiert, woraufhin der definierte optische Abstand zwischen beiden automatisch ausgemessen und angezeigt wurde. Durch Umrechnung mit dem Gruppenbrechungsindex der Kornea ($n=1,389$) konnte so von der optischen Dicke

auf die geometrische Dicke des Epithels sowie der Kornea geschlossen werden [Lin 2004].

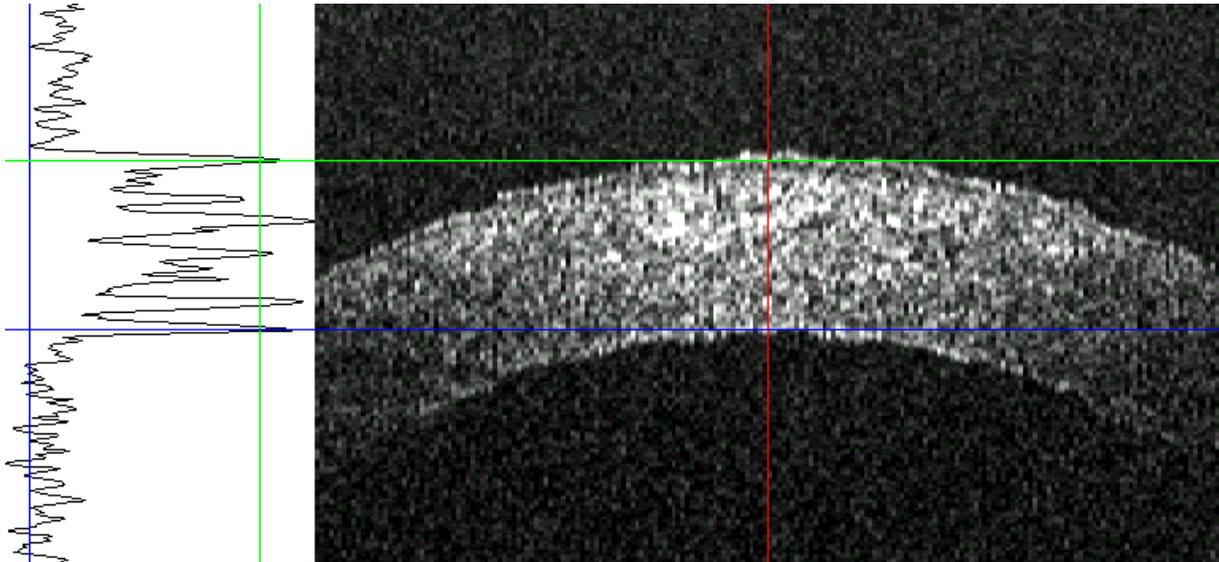


Abbildung 11: Zweidimensionale Darstellung einer normalen Kornea mittels OCT und dem korrespondierenden A-Scan (links). Die logarithmisch dargestellten Reflexionsmaxima an Position 100 (vertikale Linie) sind mit horizontalen Linien markiert.

Für die digitale Umsetzung der Reflexionsmaxima des OCT wurde das im Lieferumfang enthaltene Softwarepaket Eyselab (Heidelberg Engineering, Lübeck) verwendet, die manuelle Vermessung der zweidimensionalen Hornhautschnittbilder erfolgte mit OCTEval 2001 Version 1.1 (Heidelberg Engineering, Lübeck). OCTEval ist ein Programm zur Auswertung von OCT-Bildern, die mittels der Sirius-OCT-Geräte der Firma Heidelberg Engineering erstellt wurden. Das Auswertungsprogramm besteht aus vier Teilen: dem OCT-Bild, der Scan-Anzeige, dem Ergebnisexplorer sowie der Ergebnisanzeige.

2.4.3 Positionierung der auszuwertenden Scans

Die Auswertung der Schnittbilder (Tomogramme) erfolgte manuell mit Hilfe der Software OCTEval 2001 Version 1.1 an definierten Stellen. Durch die Entstehung des Bildes aus 200 linear gerasterten A-Scans, die sich über eine Breite von 6 mm erstrecken, konnten die Positionen der gewünschten Messungen exakt festgestellt

werden. Unter der Voraussetzung des senkrechten Einfalls und der symmetrischen Positionierung des Lichtspalts über dem geometrischen Hornhautzentrum erfolgte die Messung der zentralen Hornhautdicke somit an Position 100. Im Horizontalscan wurden die mittel-peripheren Messpunkte 2 und 4 erfasst. Aufgrund der lateralen Auflösung von 30 μm und einer Entfernung von 2000 μm vom Zentrum lag Punkt 4 an Position 33 und Punkt 2 an Position 167. Der Vertikalscan erfolgte auf dem vertikalen Äquator stets von kaudal nach superior und schloss somit die Messpunkte 3 an Position 33 und 5 an Position 167 ein. Durch diese exakte Lokalisationsanalyse konnten starke Verschiebungen der mittelperipheren Messungen ausgeschlossen werden.

2.4.4 Einfluss der Krümmung

Da die OCT-Pachymetrie über den gesamten Querschnitt in einer linearen Rasterung erfolgte, entstand ein Einfluss der Krümmung vor allem auf periphere Messwerte (s. Abb. 22 im Anhang). Daher sollte dieser Einfluss überprüft und quantifiziert werden (s. Kap. 2.1).

So wurde an 77 Patienten der Hauptstudie zusätzlich eine manuelle Keratometrie (Zeiss Ophthalmometer CL-150, Carl Zeiss) durchgeführt, die eine Erfassung der zentralen 3 mm der Hornhaut erlaubte. Durch die manuelle Rotation des Keratometers und Anpassung des Einfallswinkels wurden durch Übereinanderlegen der Zielkreuze der flachste sowie der steilste Meridian ermittelt. Durch Umrechnung ($1/337,5$) konnte nun der Radius aus den Brechkraftwerten bestimmt werden.

Es wurde angenommen, dass die US-Pachymetrie senkrecht zur Hornhautoberfläche erfolgte und somit unabhängig von der Krümmung war. Die OCT-Methode ergab durch Verwendung einer linearen Rasterung die Möglichkeit der optischen Verzerrung, die vor allem in peripheren Hornhautbereichen eine Rolle spielen konnte (Abb. 12).

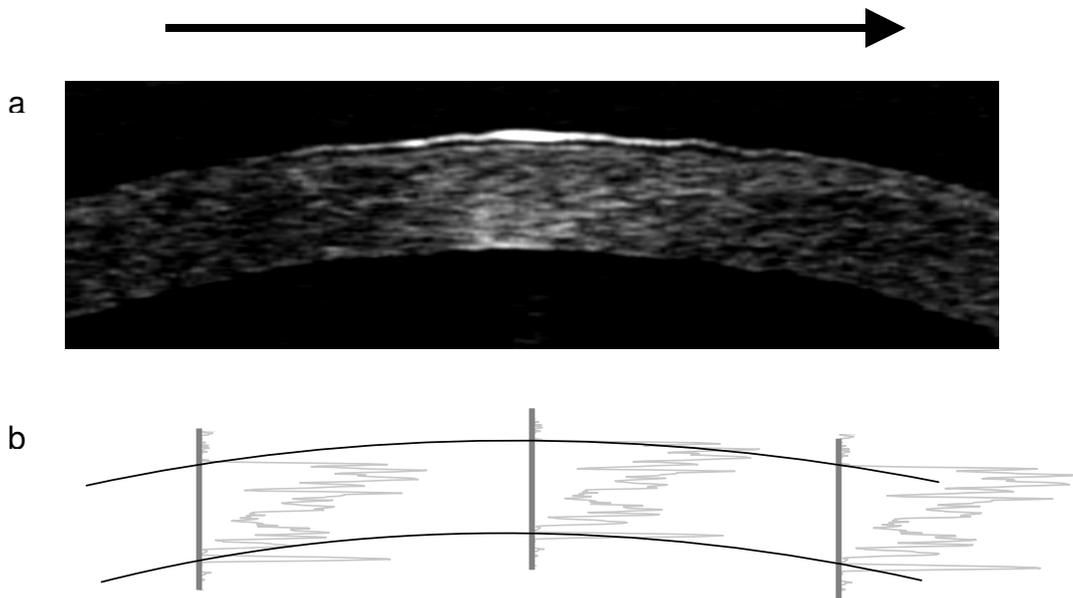


Abbildung 12: a) Zweidimensionale OCT-Darstellung des Hornhautquerschnitts mit linearer Rasterung. b) A-Scan-Profile zentral und mittel-peripher (4mm-Bereich).

Um den Einfluss der Krümmung festzustellen wurden deshalb die mittleren Differenzen von US-Pachymetrie und OCT-Pachymetrie zentral sowie mittel-peripher (4 mm-Bereich) verglichen. Weiter periphere Messungen beispielsweise im 6- oder 8 mm-Bereich waren durch die schwierige korrekte Erfassung der Krümmung in der äusseren Peripherie nicht möglich.

Die physikalischen Zusammenhänge zum Einfluss der Krümmung auf den Strahlenverlauf wurden im Anhang erläutert (s. S.89-90).

2.4.5 Automatische Optische Kohärenz-Pachymetrie (OCP)

In einer weiterführenden Studie sollte eine Weiterentwicklung des Verfahrens - die optische Kohärenz-Pachymetrie (OCP, Heidelberg Engineering, Lübeck) - mit der manuellen Pachymetrie mittels AS-OCT verglichen werden. Beim OCP-System wurde die optische Distanz zwischen der automatisch bestimmten Segmentierung der kornealen Vorder- und Rückfläche vermessen. Es handelte sich um eine rein geometrische Bestimmung des vertikalen Abstandes der Segmentierungslinien der

Hornhaut in der Hauptachse des Bildes. Indirekt ging allerdings der A-Scan in die Pachymetrie ein, da die dessen Qualität und die Steilheit der Flanken die Grundlage für die Segmentierung selbst waren. Je stärker das Signal und je steiler die Signalflanken, desto kontrastreicher war der B-Scan und damit die Genauigkeit der Segmentierungslinien.

Die OCP gewährleistete nun erstmals die automatische interferometrische Bestimmung der Hornhautdicke. Sie zeichnete sich durch einfache Bedienbarkeit, hohe Auflösung (15 μm in Luft bei 1310 nm Wellenlänge), optimierte Optiken und automatische Auslösung der Messungen bei korrekter Positionierung aus (Abb. 13).

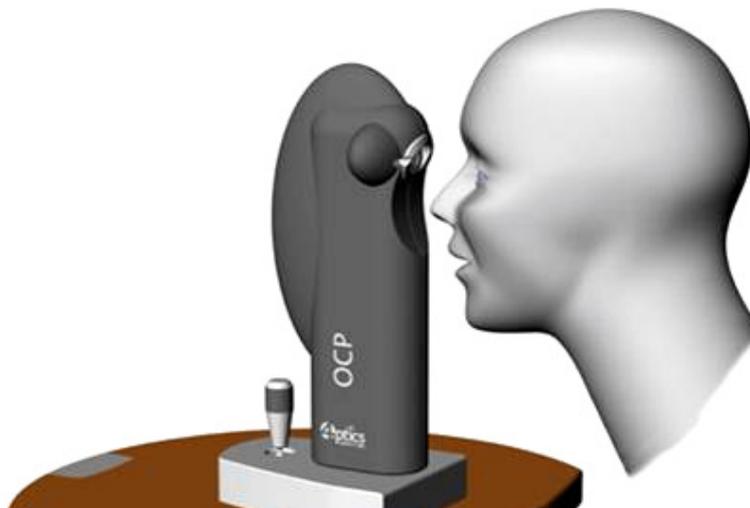


Abbildung 13: Optische Kohärenz-Pachymetrie (OCP). Diese Weiterentwicklung ermöglicht eine automatische Bestimmung der zentralen Hornhautdicke.

Diese Gerät wurde allerdings nur für die Ausmessung der Hornhautdicke im geometrischen Zentrum der Kornea entwickelt und ermöglichte keine zweidimensionale Darstellung physiologischer oder pathologischer Strukturen des Gewebes. Die einfache Handhabung und der nicht erforderliche Kontakt zum Objekt kann grundsätzlich die Bedienung durch erfahrenes nicht-ärztliches Personal erlauben.

2.5 Statistische Methoden und Datenerfassung

Die Datenerfassung, statistische Aufarbeitung sowie die Präsentation wurden mit MS Office XP Version 10.0, dem „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS) - Programmpaket Version 7.5 für Windows (SPSS-PC+, Chicago, Illinois, USA), Sigma Plot 4.0 (Rock Ware, USA) und Origin 6.0 (USA) durchgeführt.

Aus technischen und organisatorischen Gründen konnten in wenigen Fällen nicht alle Parameter erhoben werden, sodass einzelne Auswertungen unterschiedliche Fallzahlen aufweisen. Es sind deshalb jeweils die gültigen Fallzahlen (N) angegeben. Alle Daten wurden zunächst einer beschreibenden statistischen Berechnung unterzogen. Anzahl der Fälle, Mittelwerte, Minimum, Maximum sowie Standardabweichung in Mikrometern [μm] wurden bestimmt. Bei den qualitativen Daten wurden für den Überblick absolute und prozentuale Häufigkeiten wiedergegeben. Die Ergebnisdarstellung erfolgte in schriftlicher, tabellarischer und/oder grafischer Form.

Da beim Parameter „Hornhautdicke“ in Mikrometer [μm] von einer Normalverteilung von steten Werten ausgegangen werden kann, waren Mittelwertdiagramme zulässig. Bei Abbildungen mit Mittelwertdarstellungen wurde als Fehlerbalken jeweils die einfache Standardabweichung eingetragen.

Vorraussetzung für einen aussagekräftigen Methodenvergleich war der Nachweis einer guten Reproduzierbarkeit beider Methoden. Dies traf zu, wenn 95% aller Differenzen innerhalb der doppelten Standardabweichung lagen [British Standards Institution 1979]. Die Reproduzierbarkeit beider Methoden wurde durch Ermittlung der Präzision in μm und des Variationskoeffizienten in % bestimmt. Sie errechneten sich aus den intraindividuellen Standardabweichungen der konsekutiven unabhängigen Messungen (Präzision = SD in μm), die auch in Prozent als Variationskoeffizient (VK in % = $\text{SD} / \text{Mittelwert} * 100\%$) angegeben wurde. Bei der optischen Vermessung des zentralen Bereichs der Hornhaut wurden drei Werte aus drei verschiedenen Horizontalscans sowie aus drei Vertikalscans ermittelt, so dass sich die Reproduzierbarkeit aus sechs unterschiedlichen Messungen pro Patient

zusammensetzte. Die Präzision aller mittel-peripheren Messwerte wurde aus drei konsekutiven Messungen ermittelt.

Im weiteren Methodenvergleich wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, die der Beurteilung eines statistischen Zusammenhangs der steten Größen diene. Die grafische Aufarbeitung setzte sich aus der Gegenüberstellung der Referenzmethode auf der Abszisse und der Vergleichsmethode auf der Ordinate zusammen. Dabei wurde die Regressionsgerade zwischen minimalem und maximalem Wertepaar dargestellt.

Beim Methodenvergleich zweier Verfahren mit unbekannter „wahrer“ Größe haben sich der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r_p) bzw. das Bestimmtheitsmaß (r_p^2) zur Interpretation der Übereinstimmung als unzureichend dargestellt [Koch 2007]. Der Konkordanz-Korrelationskoeffizient (r_{ccc}) berücksichtigt nun erstmalig sowohl die Präzision der Übereinstimmung und die Skalen- sowie Positionsverschiebungen. Tab. 6 zeigt eine Übersicht über die Interpretation dieses Koeffizienten.

Tabelle 6: Heuristische Interpretation des Konkordanz-Korrelationskoeffizienten [Koch 2007].

Konkordanz-Korrelationskoeffizient	Übereinstimmung
<0,10	keine
0,10-0,40	schwache
0,41-0,60	deutliche
0,61-0,80	starke
0,81-1,00	fast vollständige

Um im Methodenvergleich Abweichung und Übereinstimmung anschaulich darstellen zu können, wurde die dafür anerkannte deskriptive Methode nach Altman und Bland gewählt [Altman 1980, Bland 1986, Krummenauer 2002]. In der Bland-Altman-Analyse wurden die Differenzen der jeweiligen Wertepaare auf der Ordinate gegen die Mittelwerte der Wertepaare beider Methoden auf der Abszisse aufgetragen [Altman 1983, Bland 1986]. Diese stellten die beste Annäherung an die tatsächliche Höhe der aufgrund fehlender Referenzverfahren nicht ermittelbaren „wahren“ Werte

dar. Der Mittelwert der Differenzen, welche auf Signifikanz mittels T-Test überprüft wurden, zeigte dabei systematische Abweichungen auf. Das Mass der Übereinstimmung beider Methoden, d.h. die Austauschbarkeit der neuen Methode im Vergleich zur Referenzmethode, kennzeichnet der Bereich der doppelten Standardabweichung (2SD), noch exakter den Bereich von $-1,96 \times SD$ bis $+1,96 \times SD$, der 95% aller Paardifferenzen einschließt [Bland 1986]. „ X_M “ bezeichnet dabei die mittlere Dicke aller Messungen, „ Y_M “ die mittlere Abweichung, „SD“ die einfache Standardabweichung der Paardifferenzen, sowie „RF“ den relativen Fehler. Der relative Fehler (RF) ist der prozentuale Anteil vom Quotienten aus doppelter Standardabweichung und Mittelwert beider Methoden ($1,96SD/X_M * 100\%$).

Zur Überprüfung der Signifikanz der Differenzen wurde jeweils der T-Test für verbundene Stichproben angewandt. In dieser klinischen Studie wurde ein Signifikanzniveau von $P < 0,05$ gewählt.

Die Akzeptanzgrenze der Übereinstimmung der zentralen Hornhautdicke wurde bei 5% festgesetzt, die bei einer mittleren methoden-übergreifenden zentralen kornealen Dicke des Menschen von $535 \mu\text{m}$ bei etwa $27 \mu\text{m}$ lag [Doughty 2000].

Für die mittlere Peripherie wurde ein übergreifender Mittelwert von $566 \mu\text{m}$ angenommen (s. Tab 9) mit einer höheren Toleranzgrenze von 8%, die etwa $45 \mu\text{m}$ entsprach.

3 Ergebnisse

3.1 Positionsvalidierung

Zunächst wurde überprüft, ob die optischen Vermessungen mittels OCT an gewünschter Stelle erfolgten (s. auch Kap. 2.4.3, 3.2.2, 3.4.2).

Tabelle 7 zeigt eine Zusammenfassung der in der vorliegenden Arbeit vermessenen Positionen im zweidimensionalen OCT-Bild.

Tabelle 7: Positionen der im digitalen Bild ausgewerteten A-Scans (0-200)

	Zentral	Nasal	Inferior	Temporal	Superior
Mittelwert	100,9	167,8	33,8	34,1	167,5
SD	2,2	3,0	2,8	2,9	3,2
Minimum	95,9	159,3	24,3	26,3	157,3
Maximum	109,3	177,0	42,7	42,7	178,7

Dabei erkennt man insgesamt eine sehr enge Streubreite um die Idealpositionen 33,3 bzw. 166,6, sowie eine leichte systematische Verschiebung um durchschnittlich etwa 0,9 Positionen in seitlicher Richtung. Dies entspricht ca. 27 μm ($0,9 \times 30 \mu\text{m}$) und ist auf eine leichte Dezentrierung des digitalen Bildes auf dem Bildschirm zurückzuführen.

Zusammenfassend lässt sich aber feststellen, dass die OCT-Schnittbilder vom Untersucher reproduzierbar an den jeweils zentralen und mittel-peripheren Positionen vermessen wurden und mit den Ultraschallmessungen verglichen werden konnten.

3.2 Zentrale Hornhautdicke

3.2.1 Vergleich zweier akustischer Verfahren unterschiedlicher Frequenz

Zu Beginn der Studie sollte die angewandte Ultraschallmethode zunächst in einer ersten Messreihe an 58 Patientenaugen validiert werden (s. Kap. 2.1). Es wurde untersucht, inwiefern die Frequenz akustischer Verfahren, von der die Auflösung maßgeblich abhängt, die Messgenauigkeit beeinflusst.

Bei der Untersuchung zeigte sich eine durchschnittliche zentrale Hornhautdicke von $555 \pm 38 \mu\text{m}$ (467 - 649 μm) für das US20 gegenüber $555 \pm 37 \mu\text{m}$ (467 - 643 μm) für das US50.

Die Reproduzierbarkeit an zentraler Messposition betrug bei jeweils drei konsekutiven Messungen für US20 $\pm 3,3 \mu\text{m}$ (0,9 - 10,4 μm) mit einem Variationskoeffizienten (VK) von 0,60% (0,17% - 1,84%). Die mittlere Präzision lag für US50 bei $\pm 2,5 \mu\text{m}$ (0,0 - 7,0 μm) mit einem VK von 0,45% (0,0% - 1,27%). Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient r_p lag bei 0,98 ($P < 0,001$), das Bestimmtheitsmaß r^2 bei 0,96 ($P < 0,001$) und der Konkordanz-Korrelationskoeffizient r_{ccc} bei 0,983, was - nach der heuristischen Interpretation - einer fast vollständigen Übereinstimmung entspricht (s. Kap. 2.5, Tab. 6).

In der Bland-Altman-Analyse betrug die mittlere Differenz beider Verfahren 0,06 μm (0,01%, $P = 0,954$). Die Standardabweichung der Differenzen lag bei $\pm 7,5 \mu\text{m}$, der relative Fehler betrug damit 1,35%. Die Grenzen der Übereinstimmung, die alle Werte innerhalb eines Toleranzbereiches von 95% einschlossen, lagen zwischen - 14,6 μm bis 14,7 μm ($\pm 2,70 \%$).

3.2.2 Vergleich von akustischem und optischem Verfahren

Der Vergleich der Messungen der zentralen Hornhautdicke zwischen dem akustischen Verfahren und dem optischen Verfahren erfolgte an 81 Patientenaugen sowohl an zentraler wie auch an mittel-peripherer Messposition (s. Kap. 2.1).

Die mittlere geometrische zentrale Hornhautdicke ergab hierbei für US20 Werte von $546 \pm 55 \mu\text{m}$ (398 - 788 μm) und für die OCT von $533 \pm 52 \mu\text{m}$ (407 - 777 μm).

Die Reproduzierbarkeit betrug für US20 bei drei konsekutiven Messungen $\pm 2,9 \mu\text{m}$ ($0,5 - 7,4 \mu\text{m}$) bei einem VK von 0,53% (0,09% - 1,36%) und für die OCT bei sechs Messungen $\pm 6,1 \mu\text{m}$ ($1,6 - 17,3 \mu\text{m}$) bei einem VK von 1,14% (0,30% - 3,23%). Die Korrelationskoeffizienten betragen $r_p = 0,99$ ($P < 0,001$), $r_p^2 = 0,97$ ($P < 0,001$) und $r_{\text{ccc}} = 0,958$ (s. Kap. 2.5, Tab. 6). Nach der heuristischen Interpretation des r_{ccc} lag die höchste, fast vollständige Übereinstimmung der Methoden vor [Koch 2007].

Die entsprechende Regressionsgerade für die zentrale Pachymetrie ist in Abbildung 14 dargestellt.

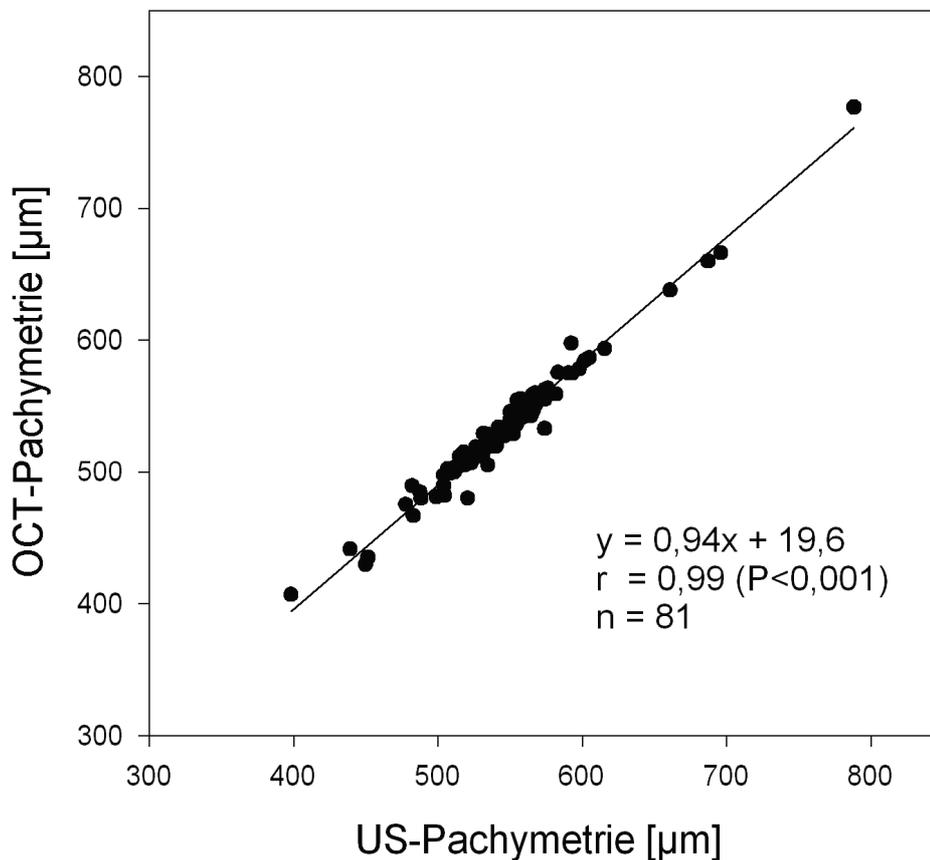


Abbildung 14: Zentrale Hornhautdicke. Dargestellt sind die Ergebnisse der OCT-Pachymetrie gegenüber der US-Pachymetrie (US20)

Die mittlere Differenz beider Verfahren betrug $12,8 \mu\text{m}$ (2,36%), wobei diese statistisch signifikant war ($P < 0,001$). Die Standardabweichung der Differenzen lag bei $\pm 8,9 \mu\text{m}$ und der relative Fehler betrug damit 1,65%.

Eine Darstellung der Untersuchungsergebnisse mit Hilfe in der Bland-Altman-Analyse zeigt Abbildung 15.

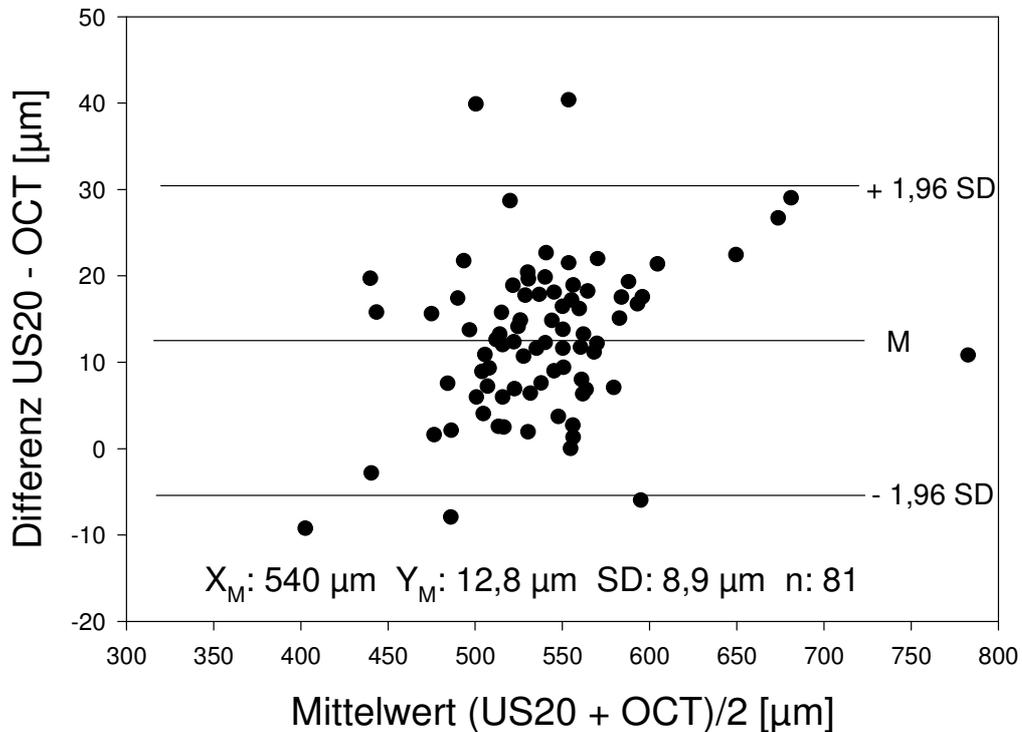


Abbildung 15: Ergebnisse der zentralen Hornhautdicke mittels Ultraschall und OCT in der Bland-Altman-Analyse.

Die Grenzen der Übereinstimmung lagen zwischen $-4,8 \mu\text{m}$ bis $30,5 \mu\text{m}$. Damit lagen entsprechend $94,4 \%$ aller Werte innerhalb der doppelten Standardabweichung, was nur einer knappen Verfehlung des zur Übereinstimmung angestrebten 95% -Konfidenzintervalls ($\pm 27 \mu\text{m}$) entspricht (s. S. 46). Der festgelegte zentrale Toleranzbereich von $\pm 5\%$ wurde damit um lediglich $3 \mu\text{m}$ überschritten.

3.2.3 Vergleich manueller und automatischer optischer Vermessung

Beim Vergleich von manueller OCT- und automatischer OCP-Pachymetrie wurde an 33 Augen eine durchschnittliche Hornhautdicke von $534 \mu\text{m} \pm 42 \mu\text{m}$ ($458 - 634 \mu\text{m}$) ermittelt (s. Kap. 2.1). Die mittlere Abweichung beider optischer Verfahren lag nunmehr bei $1,8 \mu\text{m}$ ($0,34\%$; $P=0,024$). Die Korrelationskoeffizienten betragen $r_p = 0,995$ ($r_p^2 = 0,99$, $P < 0,05$) und $r_{\text{ccc}} = 0,994$ (s. Kap. 2.5; Tab. 6).

Die Standardabweichung der Differenzen betrug $4,4 \mu\text{m}$ ($\text{RF} = 1,62\%$) und die Grenzen der Übereinstimmung lagen in dieser Messreihe bei $-10,5$ bis $6,8 \mu\text{m}$, und somit innerhalb des klinischen Toleranzbereiches von $\pm 27 \mu\text{m}$ (s. S. 46).

Die Reproduzierbarkeit lag bei drei sukzessiven Messungen für die OCT bei $\pm 3,3 \mu\text{m}$ ($0,0 - 8,0 \mu\text{m}$) bei einem VK von $0,61\%$, sowie für die OCP bei $\pm 1,3 \mu\text{m}$ ($0,0 - 3,9 \mu\text{m}$; $\text{VK} = 0,24\%$). Damit kam es durch die automatische Bestimmung der Hornhautdicke zu einer weiteren Verbesserung der Reproduzierbarkeit um ca. 61% .

3.3 Periphere Hornhautdicke

3.3.1 Vergleich von akustischem und optischem Verfahren

Die Übersicht 16 zeigt die Werte der zentralen und mittel-peripheren Hornhautdicke.

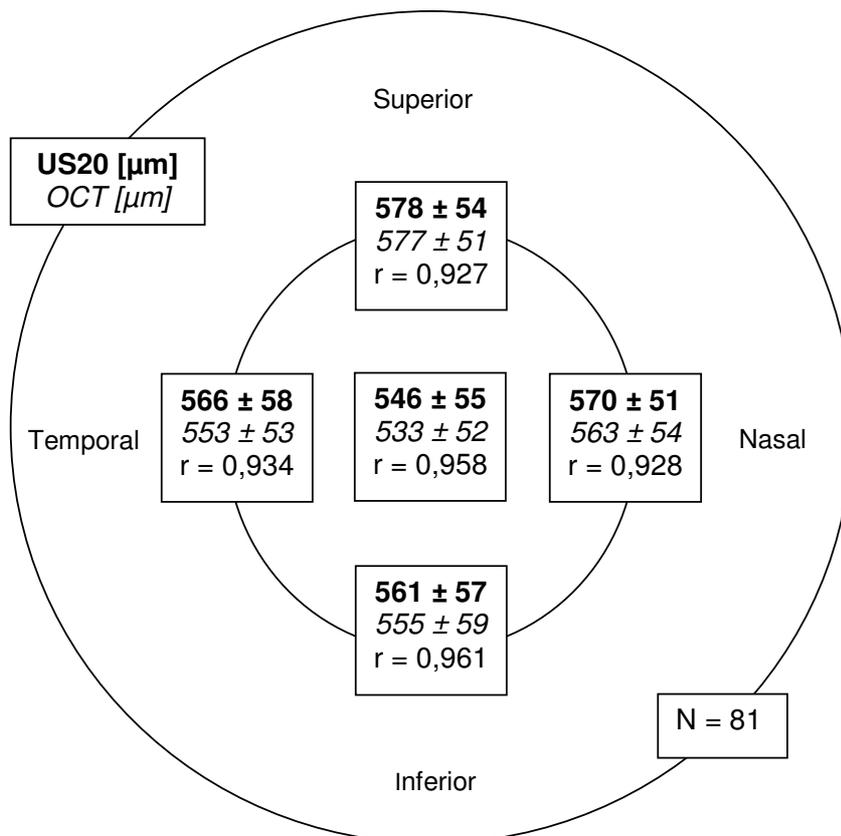


Abbildung 16: US- und OCT-Pachymetrie [μm] an zentraler Position und in der mittleren Peripherie. Dargestellt sind die Absolutwerte mit Standardabweichung sowie der Konkordanz-Korrelationskoeffizient r_{ccc} .

Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient (r_p) lag zwischen 0,93 ($r^2=0,86$) für nasal und superior sowie 0,99 ($r^2=0,98$) für zentral. Der Konkordanz-Korrelations-Koeffizient r_{ccc} lag für alle Positionen bei $> 0,92$, wonach eine fast vollständige Übereinstimmung vorlag (s. Tab. 6).

Die Reproduzierbarkeit für die vier dezentralen Positionen ist in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: US- und OCT-Pachymetrie in der mittleren Peripherie. Reproduzierbarkeit in μm sowie Variationskoeffizient in %.

	US-Pachymetrie [μm]	OCT-Pachymetrie [μm]
Nasal	4,9 (0,87%)	7,4 (1,32%)
Inferior	3,8 (0,68%)	7,2 (1,29%)
Temporal	4,6 (0,82%)	7,6 (1,37%)
Superior	5,2 (0,89%)	8,3 (1,44%)

Tabelle 9 zeigt eine Übersicht wichtiger Parameter für den Methodenvergleich (Bland-Altman-Analyse). Es sind die Regressionsgleichung, die Mittelwerte (MW) mit den Streubereichen, die mittlere absolute [μm] und prozentuale [%] Differenz beider Methoden, das Signifikanzniveau (P), die Standardabweichung der Differenzen (SD) mit Relativem Fehler (RF) und die Grenzen der Übereinstimmung (GdÜ) zusammenfassend dargestellt.

Für alle vier mittel-peripheren Messpositionen lagen die Grenzen der Übereinstimmung innerhalb des 92%-Intervalls von $\pm 45 \mu\text{m}$ (s. S. 46). Somit konnte für die Messungen der mittleren Peripherie zwischen US- und OCT-Pachymetrie die Äquivalenz der Methoden im 8%-Bereich nachgewiesen werden.

Tabelle 9: Methodenvergleich der US- und OCT-Pachymetrie in der mittleren Peripherie.

	Regression Y =	MW [μm]	Diff [μm] (%)	P-Werte Diff	SD [μm] RF (%)	GdÜ [μm]
Nasal	0,99x + 1,2	567 ± 52 (467 - 823)	6,2 (1,09%)	0,005	19,2 (6,64%)	-34,1 bis 43,8
Inferior	1,02x – 15,6	559 ± 53 (467 - 814)	6,4 (1,14%)	<0,001	15,1 (5,30%)	-23,3 bis 36,0
Temporal	0,89x + 47,7	559 ± 55 (414 - 808)	13,1 (2,33%)	<0,001	14,6 (5,13%)	-15,7 bis 41,8
Superior	0,87x + 72,1	577 ± 52 (477 - 822)	0,8 (0,14%)	0,725	20,4 (6,91%)	-39,1 bis 40,7

3.4 Einfluss der Krümmung auf die zentrale und mittel-periphere Pachymetrie

Im Hinblick auf den möglichen Einfluss der Hornhautkrümmung auf die zentralen und mittel-peripheren OCT-Pachymetrie wurde an 77 Patienten ($60,6 \pm 16,9$ Jahre) (14–87) zusätzlich eine Keratometrie durchgeführt (s. Kap. 2.1). Dabei wurde ein K-Wert 1 von $42,7 \pm 1,7$ D (39,2-47,7) sowie ein K-Wert 2 von $44,1 \pm 1,7$ D (40,2-48,75) ermittelt. Der mittlere Astigmatismus betrug $1,3 \pm 1,6$ D (0,0-9,4), die gemittelte achsenunabhängige korneale Brechzahl $43,4 \pm 1,7$ D (40,1-48,1). Durch die Beziehung $\text{Radius (R)} = 337,5 / \text{Brechzahl}$ ergab sich ein mittlerer Radius von $7,79 \pm 0,3$ mm (7,02–8,41).

Zur Beurteilung des Einflusses der kornealen Krümmung auf die peripheren Messungen mittels OCT wurde eine Regressionsanalyse der mittleren Differenzen zwischen US- und OCT-Pachymetrie durchgeführt.

Dabei fand sich für die zentrale Position keine signifikante Korrelation der Differenzen mit der keratometrischen Messung (Abbildung 17). Für die mittlere Peripherie konnte dagegen kumulativ ein schwacher ($r = -0,13$), aber signifikanter Zusammenhang ($P = 0,023$) beobachtet werden (Abbildung 18).

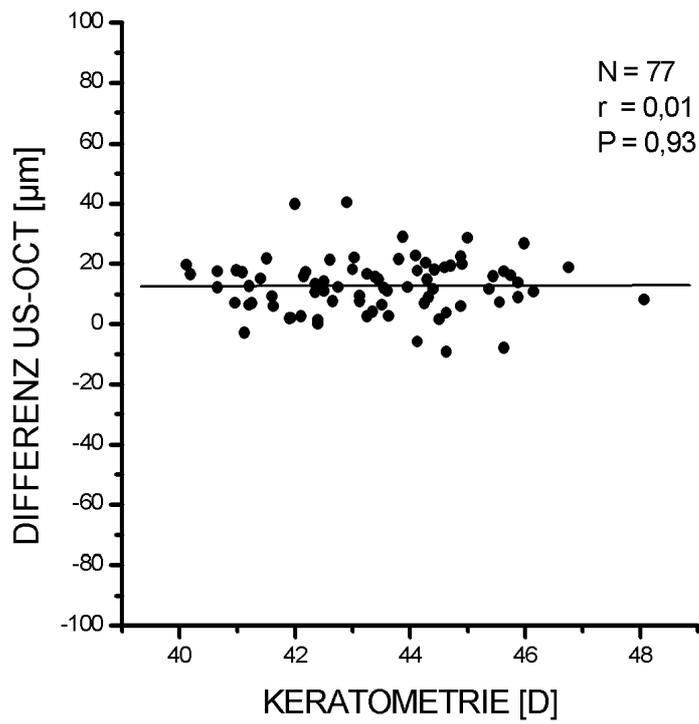


Abbildung 17: Einfluss der Krümmung auf die zentrale OCT-Pachymetrie.

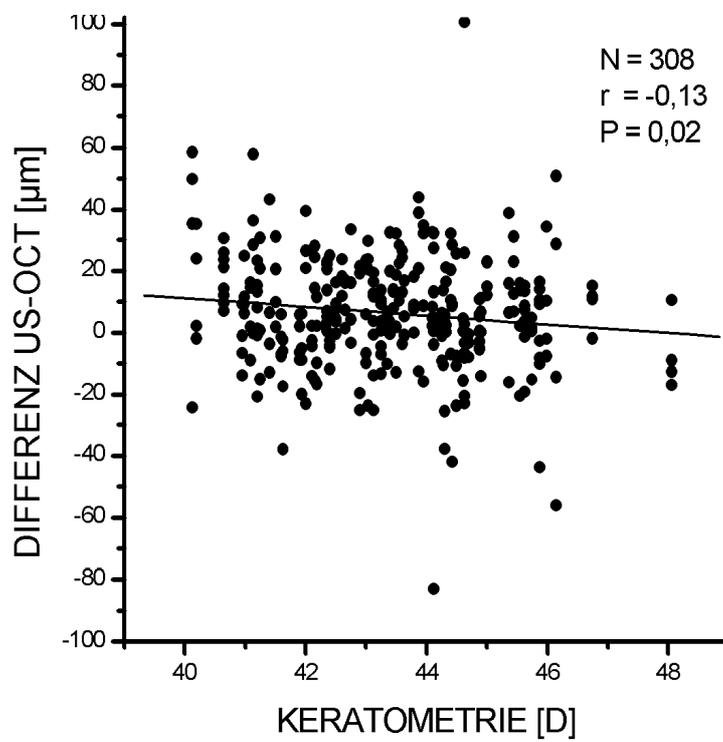


Abbildung 18: Einfluss der Krümmung auf die OCT-Pachymetrie in der mittleren Peripherie.

Zur weiteren Differenzierung des Einflusses der Krümmung bei der Pachymetrie in der mittleren Peripherie wurde die Patientenpopulation in Gruppen hoher, mittlerer und niedriger Krümmungsbereiche eingeteilt. Die Gruppe mit hoher Brechkraft beinhaltet 13 Augen mit durchschnittlich $>45,0$ D (Krümmung 7,02 bis 7,49 mm), die Gruppe mit mittlerer Brechkraft 47 Patienten von 42,0 bis 45,0 D (Krümmung 7,50 bis 8,04 mm), und die Gruppe mit niedriger Brechkraft 17 Patienten mit $<42,0$ D (Krümmung 8,05 bis 8,41 mm).

Eine Übersicht über die Ergebnisse ist Grafik 19 zu entnehmen.

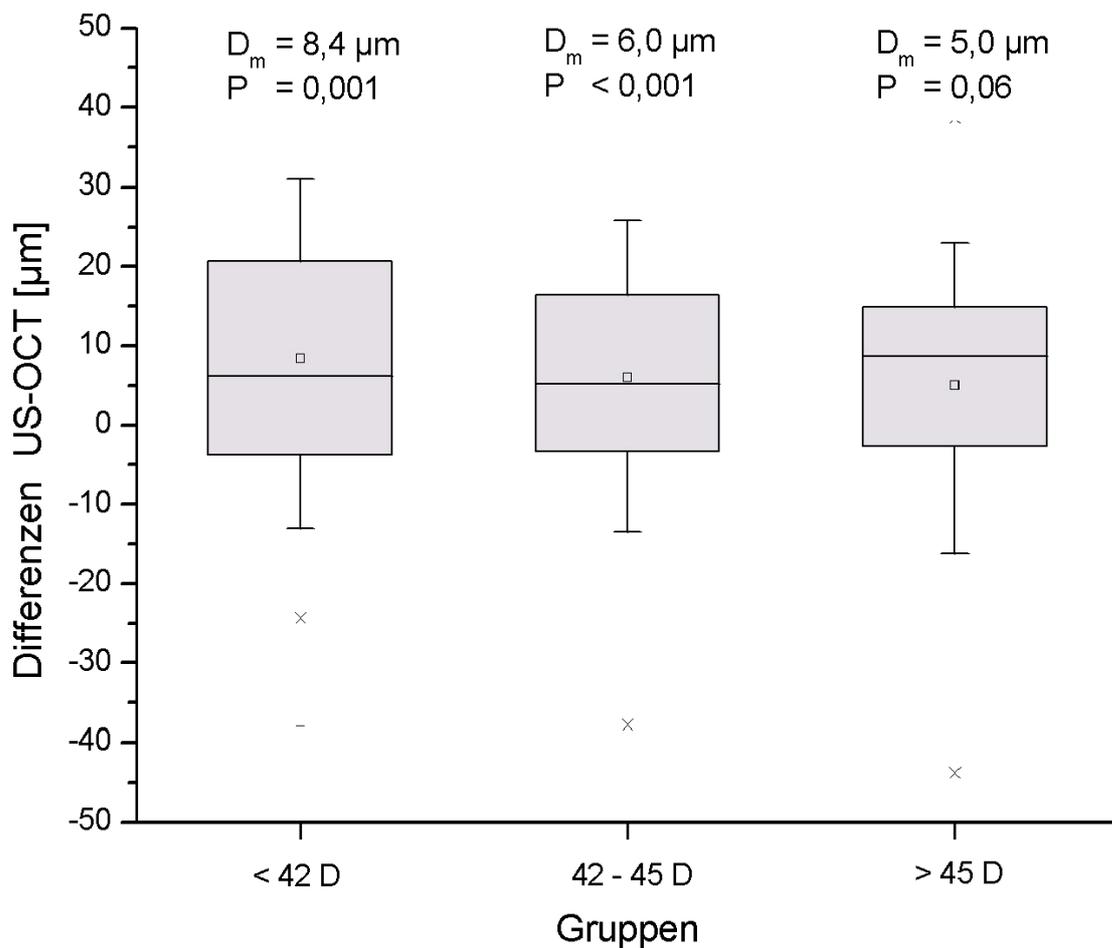


Abbildung 19: Einfluss der Krümmung drei verschiedener Brechkraft-Gruppen auf die OCT-Pachymetrie in der mittleren Peripherie.

Es zeigte sich hier, dass bei abnehmender Brechkraft und Krümmung die mittleren methodischen Differenzen der Pachymetrie von 5 μm ($P=0,06$) auf 8,4 ($P=0,001$) μm zunahm. Die Korrelation betrug für die Gruppe der hohen Krümmung $r = -0,23$ ($P=0,096$) sowie der mittleren Krümmung $r = -0,095$ ($P=0,197$). Nur in der Gruppe mit flachen Hornhäuten lag eine moderate signifikante ($r = -0,43$; $P<0,001$) Korrelation vor.

Demzufolge zeigte sich kein Einfluss der Krümmung auf zentrale OCT-Messungen. In der mittleren Peripherie ist er jedoch geringfügig vorhanden und auch bei zunehmender Krümmung der Hornhaut konnten sich verändernde Methodendifferenzen gefunden werden. Der Einfluss auf die OCT-Pachymetrie mit linearer Rasterung scheint im Vergleich zur krümmungunabhängigen US-Pachymetrie nach peripher also leicht zuzunehmen.

3.5 Zentrale und mittel-periphere Epitheldicke

3.5.1 Vergleich von akustischem und optischem Verfahren

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit war die Evaluierung und der Vergleich der Dicke des kornealen Epithels. Da es sich hierbei nur um wenige Zellschichten handelt, werden höchste Anforderungen an die biometrischen Verfahren gestellt, wie hohe Auflösung und gute Trennschärfe. So konnte diese Struktur lediglich mittels hochauflösendem Ultraschallpachymeter („Corneo-Gage™Plus2“ = US50) als Zusatzfunktion sowie manuell mittels der OCT erfasst werden.

In einer weiterführenden explorativen Studie wurde nun an zentraler Position an einem kleinen Kollektiv von 16 Patientenaugen ein Vergleich dieser Methoden durchgeführt. Die biometrischen Resultate sind in der Gegenüberstellung in Abbildung 20 aufgeführt.

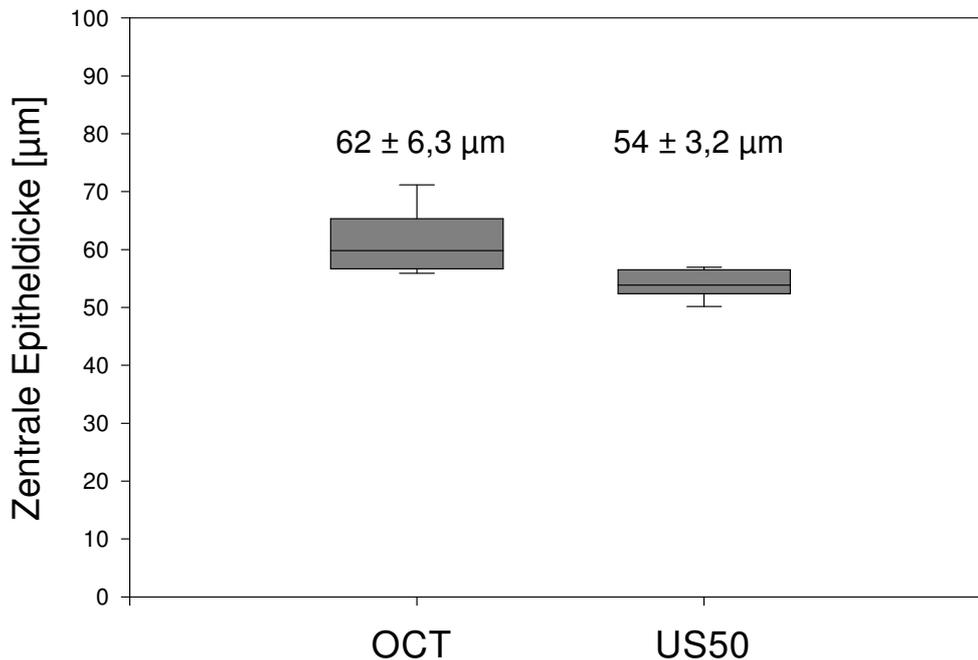


Abbildung 20: Zentrale korneale Epitheldicke. Die Messergebnisse beider Verfahren sind mit Median, Interquartilsbereich sowie Ausreißern in µm dargestellt.

Dabei konnte mit dem akustischen Gerät eine durchschnittliche zentrale Dicke von $54 \pm 3,2 \mu\text{m}$ ($49 - 63 \mu\text{m}$) ermittelt werden. Die Standardabweichung lag bei 3 Messungen bei $1,9 \mu\text{m}$ ($\text{VK} = 3,5\%$). Die OCT zeigte eine durchschnittliche Dicke des Epithels von $62 \pm 6,3 \mu\text{m}$ ($54 - 76 \mu\text{m}$), wobei die Standardabweichung von sechs Messungen bei $4,9 \mu\text{m}$ ($\text{VK} = 7,9\%$) lag.

In der Bland-Altman-Analyse betrug die mittlere Differenz $7,7 \mu\text{m}$ ($13,3\%$) und war signifikant ($P=0,001$). Die Standardabweichung der Differenzen lag bei $\pm 7,5 \mu\text{m}$, der relative Fehler bei $25,3\%$ und die Grenzen der Übereinstimmung bei -7 bis $22,4 \mu\text{m}$, wobei die zulässigen Grenzen des 95%-Intervalls von ca. $3 \mu\text{m}$ deutlich überschritten wurden. Dies zeigte, dass für die dünnere Epithelschicht keine Übereinstimmung zwischen akustischem und optischem Verfahren vorlag.

3.5.2 Messung der zentralen und peripheren Epitheldicke mittels OCT

Zur Evaluierung der Epitheldicke zentral sowie mittel-peripher wurden die OCT-Schnittbilder von 81 Patienten ausgewertet (s. Kap. 3.2.2). Einen Überblick über die dabei gewonnenen Resultate zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Zentrale und mittel-periphere korneale Epitheldicke mittels OCT. Variationskoeffizient (VK) in %.

	Mittelwert ± SD [µm]	Streubereich [µm]	Reproduzierbarkeit [µm]	VK [%]
Zentral	62 ± 7,5	43 - 84	7,6	12,3
Nasal	57 ± 9,9	33 - 83	7,5	13,3
Inferior	58 ± 8,1	38 - 90	8,0	13,7
Temporal	56 ± 7,0	36 - 73	7,9	14,3
Superior	54 ± 7,7	40 - 77	7,3	13,3

Die intraindividuelle Reproduzierbarkeit lag zwischen 7,3 und 8,0 µm und war mit Variationskoeffizienten zwischen 12,3% - 14,3% vergleichsweise gering.

Insgesamt zeigte sich eine um 4 bis 8 µm größere korneale Epitheldicke zentral als peripher. Dieser Unterschied war mit $P < 0,001$ gegenüber allen anderen Positionen statistisch signifikant. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich ebenfalls zwischen der Epitheldicke inferior gegenüber temporal ($P = 0,005$) sowie inferior gegenüber superior ($P = 0,002$).

4 Diskussion

Die Bestimmung der präzisen Hornhautdicke ist ein wichtiger Bestandteil der ophthalmologischen Untersuchung. Sie beeinflusst maßgeblich die Messung des intraokularen Druckes mit der Goldmann-Appplanationstonometrie, ist Indikator der Endothelzellularfunktion, beispielsweise nach intraokularen Eingriffen, kann auf lokale oder systemische metabolische Erkrankungen hinweisen, ist prognostischer Parameter bei Kontaktlinsenanpassung sowie nach Keratoplastik und hat darüber hinaus größte Bedeutung in der Refraktiven Chirurgie [Blankenship 1998, Doughty 2000, Jakobs 1985, Shah 1999, Wang 2003c, Wirbelauer 2002a, 2002b, 2004c].

Die ophthalmologische Biometrie sollte daher höchsten Ansprüchen genügen und schnelle, reproduzierbare und objektive Ergebnisse von okulären Dimensionen liefern. Die OCT ist eine neue hochauflösende Technik, die präzise zweidimensionale Schnittbilder von okulären Medien des vorderen und hinteren Augenabschnittes erzeugen kann. Sie beruht physikalisch auf der Basis der Aussendung von infrarotem Licht und der Detektion von an optischen Grenzflächen rückgestreuten Photonen mittels eines interferometrischen Verfahrens. Gegenüber den herkömmlichen akustischen Methoden hat sie den Vorteil einer deutlich höheren axialen und lateralen Auflösung sowie der Kontaktfreiheit, die mit vermindertem Infektionsrisiko und intraoperativen Einsatzmöglichkeiten einhergeht.

Diese klinisch-experimentelle Arbeit hatte zum Ziel, die zentrale und mittel-periphere Hornhautdicke mittels OCT sowie der etablierten Ultraschallpachymetrie zu vermessen und die Ergebnisse in Reproduzierbarkeit, Genauigkeit und Grenzen der Übereinstimmung zu vergleichen. Darüber hinaus sollten Aussagen zur optischen Bestimmung der zentralen und mittel-peripheren Epitheldicke, zum Einfluss der Hornhautkrümmung auf die Pachymetrie und zur automatischen Analyse gemacht, sowie ein Ausblick auf mögliche Weiterentwicklungen in diesem Bereich gegeben werden.

4.1 Messung der zentralen Hornhautdicke

Die Auflösung von akustischen Verfahren ist von der Frequenz der Messsonde abhängig. Um Aussagen über die Abhängigkeit der Präzision von der Frequenz des akustischen Verfahrens machen zu können, wurden zwei Geräte diesbezüglich verglichen. Bei der Gegenüberstellung zweier Ultraschallpachymeter unterschiedlicher Sondenfrequenz (20 MHz und 50 MHz) zeigte sich, dass extrem präzise und mit einer durchschnittlichen Differenz von 0,06 μm in höchstem Mass übereinstimmende Messungen vorgenommen werden konnten. Trotz der sich um den Faktor 2,5 unterscheidenden Auflösung (s. Kap. 2.3.1 und 2.3.2) können diese Pachymeter für die zentrale Hornhautdickenbestimmung austauschend verwendet werden.

Dies bestätigte die Ergebnisse mehrerer Arbeiten, die für die Ultraschallpachymetrie gegenüber anderen Geräten auf akustischer Basis eine hohe Übereinstimmung [Schmidt 2006] sowie gegenüber der Spekularmikroskopie oder dem Haag-Streit-Pachometer die höchste Präzision feststellten [Salz 1983, Wheeler 1992, Marsich 2000]. Auch das Orbscan-System wies eine ähnliche Reproduzierbarkeit auf [Nichols 2003, Reinstein 2000, Yayali 1997].

Beim Vergleich des akustischen mit dem optischen Verfahren konnte in vorliegender Arbeit mit 2,5 μm (US) sowie 6,1 μm (OCT) ebenfalls eine sehr hohe Messgenauigkeit beider Systeme eruiert werden, wobei das Ultraschallgerät eine noch höhere Präzision als die manuelle OCT-Messung aufwies. Dagegen konnte durch eine automatische Erhebung der zentralen kornealen Dicke durch die OCP die Reproduzierbarkeit von 3,3 μm auf 1,3 μm , d.h. um 61% im Vergleich zur manuellen Messung erhöht werden (s. Kap. 3.2.3).

Ähnliche Resultate mit der Interferometrie konnten für ein korneales OCT mit 5,8 μm (VK=1,08%) [Wirbelauer 2002b], sowie für ein retinales OCT mit 5,45 μm (VK=1,11%) [Muscat 2002] und 4,86 μm (VK=0,85%) [Maldonado 2000] gefunden werden. In experimentellen Ansätzen war die Präzision mit 0,3-2,0 μm (VK=0,05-0,3%) noch höher [Drexler 1997, Hitzenberger 1992a, 1992b, 1994]. Mehrere Arbeiten bestätigen dieses Resultat (1 bis 3,4 μm , VK=0,19-0,64%) auch für die Reflektometrie mit einer Wellenlänge von 830-840 nm [Böhnke 1998, 1999, Wälti

1999]. Mittels PCI konnte darüber hinaus eine deutlich erhöhte Reproduzierbarkeit von $0,77 \mu\text{m}$ gegenüber Ultraschallsystemen gefunden werden [Rainer 2002].

Um Aussagen über die Genauigkeit und Objektivität der erarbeiteten Resultate treffen zu können, muss der wahre Wert der Hornhautdicke in vivo bekannt sein, dessen Erhebung allerdings nicht möglich ist. Den wahrscheinlich nahsten Wert an der wahren kornealen Dicke würde eine manuelle Ausmessung der resezierten, histologisch aufgearbeiteten Kornea erbringen, wobei auch hier Präparationsartefakte, Verdunstungsphänomene bzw. postmortale Veränderungen Einfluss haben [Wirbelauer 2002b].

Eine alternative Möglichkeit ist die Auswertung umfangreicher Daten einer umfassenden Metaanalyse, in der weltweit alle zwischen 1968 und 1999 publizierten Arbeiten zur Vermessung der zentralen humanen Hornhautdicke ausgewertet wurden [Doughty 2000]. Es konnte gezeigt werden, dass für Pachymeter, die auf akustischer Grundlage arbeiten, eine Dicke von durchschnittlich $544 \pm 34 \mu\text{m}$ anzunehmen ist, was auch in größeren Studien ($550 \mu\text{m}$ an 869 sowie $547 \mu\text{m}$ an 100 Hornhäuten) belegt wurde [Price 1999, Dayanir 2004].

Optische Verfahren weisen dagegen in der Regel etwas dünnere Werte um $530 \pm 29 \mu\text{m}$ auf [Doughty 2000]. Der ermittelte Normwert für die Hornhaut und verschiedenen Verfahren beträgt demnach $535 \mu\text{m}$ ($473 - 597 \mu\text{m}$) und kann momentan als beste Annäherung zum wahren Absolutwert der zentralen Hornhautdicke des Menschen angesehen werden [Doughty 2000].

In vorliegender Arbeit kann man mit einer mittleren optischen Dicke von $533 \pm 52 \mu\text{m}$, einer mittleren akustischen Dicke von $546 \pm 55 \mu\text{m}$ und einer mittleren Gesamtdicke von $540 \pm 53 \mu\text{m}$ von einer ausgesprochen guten Übereinstimmung der zentralen kornealen Dicke sprechen, wobei insbesondere die OCT-Ergebnisse sehr nah am ermittelten Normwert lag (s. oben). Auffällig hierbei ist jedoch der systematisch um $12,8 \mu\text{m}$ signifikant höhere akustische Wert. Diese Tendenz findet sich auch in der Literatur. So konnten in einer Analyse mit einem OCT der Wellenlänge 830 nm auch um $7,9 \mu\text{m}$ niedrigere optische Werte gefunden werden [Wirbelauer 2002b]. Die Differenz im Vergleich zur Ultraschallpachymetrie nahm demnach mit dem OCT-System der Wellenlänge 1310 nm um $4,9 \mu\text{m}$ zu, was die erhöhte Trennschärfe

zurückzuführen ist. Eine Untersuchung mit einem retinalen OCT-System zeigte dagegen durchschnittlich knapp 50 bis 67 μm höhere Werte im Vergleich zum Ultraschall [Bechmann 2001]. Dabei stellten allerdings Brechungsindices des Hinterabschnittes einen erheblichen systematischen Fehler dar. An 74 chinesischen Patienten wurden mittels OCT eine zentrale Dicke von $523 \pm 34 \mu\text{m}$ gegenüber $555 \pm 35 \mu\text{m}$ mittels Ultraschall und $556 \pm 32 \mu\text{m}$ mittels Orbscan gefunden [Wong 2002].

Eine aktuelle Zusammenstellung zu bisherigen Untersuchungen zur OCT-Pachymetrie der zentralen Hornhaut zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: Vergleich der publizierten Mittelwerte der zentralen OCT-Pachymetrie. λ = Wellenlänge (nm), N = Anzahl der Augen, PCI = Partielle-Kohärenz-Interferometrie, k.A. = keine Angaben; *Daten dieser Arbeit

OCT-System	Autor	λ (nm)	Brechungs- index	N	OCT-Pachymetrie (μm)
Experimentell	Hitzenberger 1994	830	1,3853	18	532
	Drexler 1997	855	1,3851	20	538
	Wälti 1998	850	1,376	10	535
	Böhnke 1999	850	1,376	1	521
	Sobottka 2001	850	1,376	30	537
	Genth 2002	1310	1,376	34	502
Retinale OCT	Maldonado 2000	830	1,376	63	539
	Bechmann 2001	830	k.A.	36	530
	Muscat 2002	850	1,38	14	526
	Wong 2002	830	k.A.	74	523
PCI	Rainer 2002	855	1,3851	20	519
	Wirtitsch 2003	855	1,3851	24	532
	Rainer 2004	855	1,3851	40	522
Korneale OCT	Wirbelauer 2000	830	1,3853	24	534
	Wirbelauer 2002b	830	1,3853	108	541
	Wirbelauer 2004b	1310	1,3853	25	516
	Thannhäuser 2008*	1310	1,389	81	533
Übergreifender Durchschnittswert (insgesamt 622 Augen)					530

Die Grenzen der Übereinstimmung lagen für die zentrale Hornhautdicke bei -4,8 bis 30,5 μm , was nur einer knappen Überschreitung des 5%-Toleranzbereiches von 27 μm entspricht. In einer Arbeit mit ähnlichem Studiendesign und dem gleichen Ultraschallpachymeter und einem OCT der Wellenlänge 830 nm fanden sich Grenzen von -9,5 μm bis 25,3 μm [Wirbelauer 2000b], was einer leichten Zunahme der Grenzen für 1310 nm entspricht. Der Konkordanz-Korrelations-Koeffizient für zentral ($r_{\text{ccc}}=0,958$) zeigte nach der heuristischen Interpretation eine annähernd vollständige Übereinstimmung der Werte.

Der Vergleich zeigte eine sehr gute Übereinstimmung der eigenen Ergebnisse mit den Resultaten bisheriger Arbeiten (siehe Tabelle 11). Der errechnete übergreifende Durchschnittswert für das OCT-Verfahren lag bei 530 μm , was eigenen Ergebnissen und vor allem dem ermittelten Normwert der zentralen Hornhautdicke von 535 μm [Doughty 2000] sehr nahe kommt.

Als Weiterentwicklung kann nach vorliegenden Ergebnissen die automatische Ermittlung der Hornhautdicke angesehen werden (s. Kap. 3.2.3). Die Präzision konnte dadurch deutlich erhöht werden. Die mittlere zentrale Differenz betrug nur 1,8 μm (0,34%) und die Grenzen der Übereinstimmung lagen deutlich im Toleranzbereich von 27 μm für Methodenäquivalenz, was eine Austauschbarkeit von manueller und automatischer OCT-Pachymetrie möglich macht.

4.2 Mögliche Einflussfaktoren auf die Messung der Hornhautdicke

Grosse Bedeutung kommt hinsichtlich der Sonographie der Schallgeschwindigkeit und bezüglich der OCT dem Brechungsindex (BI) zu. In der vorliegenden Arbeit wurde einerseits mit einer standardisierten Geschwindigkeit von 1640 ms^{-1} , andererseits mit einem BI von $n = 1,389$ für eine Wellenlänge von 1310 nm gearbeitet [Lin 2004].

So wurde in einigen zuvor publizierten grundlegenden Arbeiten über die Pachymetrie mittels interferometrischen Verfahren der korneale Gruppenbrechungsindex von $n = 1,3853$ verwendet, der allerdings für die Wellenlänge von 830 nm gilt [Hitzenberger 1994]. Der Quotient aus beiden beträgt $1,389 / 1,3853 = 1,00267$, was einem

Korrekturfaktor von etwa 0,27% entspricht und beim Studienvergleich berücksichtigt werden muss. Differente Brechungsindices und Streuungseffekte wurden darüber hinaus auch für bestimmte Wellenlängen in verschiedenen okulären Medien beschrieben und daraufhin Korrekturfaktoren berechnet [Drexler 1998, Podoleanu 2004]. Selbst für unterschiedliche morphologische Strukturen der Hornhaut sowie für deren Hydratationszustand wurde gezeigt, dass sich der Brechungsindex verändert [Kim 2004, Maurice 1957, Patel 1995].

Wenn man bedenkt, dass die topische Anästhesie vor der Sonographie einen wesentlichen Unterschied in der Methodik darstellt und stets nach den OCT-Aufnahmen erfolgte, sollte dieser Parameter als nicht zu unterschätzender Faktor diskutiert werden. Es wurde gezeigt, dass durch ein Anästhetikum (Proparacain 0,5%) ein Epithelödem induziert wird, dass eine kurzzeitige signifikante Erhöhung der Gesamtdicke um bis zu 15 μm zur Folge haben kann [Herse 1992]. Weiterhin kann durch Gabe von Anästhetika reflektorisch die Lakrimation induziert werden, die bei einem nachgewiesenen linearen Zusammenhang zwischen der Hornhautdicke und Hydratation als nachteilig angesehen werden sollte [Hedbys 1966]. Grundsätzlich können auch artifizielle Tränen durch das höhere Volumen des Tränensees zu einer geringgradigen Erhöhung der kornealen Dicke führen [Herse 1992].

Andererseits kommt es bei artifiziell unterbundenem Lidschlag, wie nach Einsetzen eines Lidsperrers, zu einer signifikanten Verdünnung der Kornea. So konnte nach 60 Sekunden Dehydrationszeit eine mittlere Abnahme der zentralen kornealen Dicke um 3,0% beobachtet werden, was einer Abnahme von ca. 16 μm entspricht [Dayanir 2004]. Auch an Kaninchenaugen konnte durch prolongierte Evaporationszeit sowie durch Applikation einer hypertonen Flüssigkeit eine deutliche Verringerung der Hornhautdicke mittels OCT festgestellt werden [Hosseini 2004]. Dieser Effekt konnte auch an humanen Hornhäuten mittels Online-Pachymetrie gezeigt werden [Aurich 2006]. Darüber hinaus sollten bekannte zirkadiane Schwankungen berücksichtigt werden [Wickham 2005].

Die Präzision der Pachymetrie durch punktgenaue Lokalisation der Vorder- und Rückfläche ist insbesondere abhängig von den optischen Eigenschaften der Hornhaut, der Lichtquelle und deren Kohärenzlänge sowie der Digitalisierungsrate.

Um den Kontrast zu erhöhen sollten die Reflexionsmaxima im A-Scan einen steilen Ausschlag haben und nicht im Sättigungsbereich liegen [Wirbelauer 2002a, 2002b].

Wenn zwei grundlegend verschiedene Techniken verglichen werden, ist es von Bedeutung, die Herkunft der Signale histologischen Strukturen zuordnen zu können. Für die physikalischen Phänomene Licht und Schall kann dies durchaus variieren und die Quellen der Reflexionsmaxima durch optischen und akustischen Kontrast differieren [Koop 1997, Hoerauf 2000].

Eine wesentliche Rolle bei der Interpretation der Ergebnisse im Methodenvergleich spielt die axiale Auflösung. Während sie für das OCT bei etwa 10 µm im kornealen Gewebe lag, wurde bei der US 20 eine Auflösung von nur ca. 82 µm erreicht. Dies führte dazu, dass die Trennschärfe des sonographischen Verfahrens deutlich schwächer war als die der OCT [Modis 2002, Wirbelauer 2002b]. So konnten die Signale der Hornhautrückfläche schlechter diskriminiert werden und wurden dadurch eher in den Bereich zwischen Descemetmembran und Vorderkammer verlagert. Die höhere Auflösung des OCT hatte demnach eine höhere Trennschärfe mit exakterer Rückflächenlokalisierung und entsprechend dünneren Hornhautwerten zur Folge.

Eine Kalibrierung an die US-Methode, wie beim Orbscan oder dem Scheimpflug-System, wird momentan noch empfohlen, da dies das bisher das anerkannte Referenzverfahren ist. Jedoch sollte stets bedacht werden, dass ein Verfahren mit hoher Auflösung an ein Verfahren mit niedrigerer Auflösung angepasst wird. Aus diesem Grund sollte der Anwender über mögliche systematische Unterschiede und dessen Größenordnung aufgeklärt sein.

Durch die Entwicklung einer automatischen Segmentierung der vorderen und vor allem der hinteren Hornhautgrenzfläche ist die Strukturerkennung gegenüber der manuellen Ausmessung erheblich verbessert worden. Durch die räumlich und zeitlich sichere Detektion der Reflexionsmaxima im A-Scan konnte die Präzision weiter verbessert werden, was sich insbesondere für die intraoperative Anwendung während der LASIK bewährt hat [Wirbelauer 2004b, 2004c].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mittels OCT reproduzierbare sowie genaue Messungen der zentralen Hornhautdicke vorgenommen werden konnten. Die

Vorteile sind eine kontaktfreie Untersuchung an der Spaltlampe mit einer hohen Auflösung. Durch die Darstellung im Querschnitt lassen sich das Epithel und intrastromale Veränderungen unterschiedlicher Ausdehnung darstellen. Allerdings sollte aufgrund des signifikanten Unterschieds zur Ultraschallpachymetrie bei Verlaufskontrollen stets dasselbe Verfahren verwendet werden.

4.3 Messung der mittel-peripheren Hornhautdicke

Im Zeitalter der LASIK sowie der Kontaktlinsenanpassung rückt die Frage der reproduzierbaren Pachymetrie auch in der Peripherie zunehmend in den Mittelpunkt der klinischen Ophthalmologie. Durch die Weiterentwicklung bekannter OCT-Systeme können inzwischen auch Messungen in diesem Bereich erfolgen, weshalb ein weiterer Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit die Bestimmung der Genauigkeit, der Reproduzierbarkeit und des Einflusses der Krümmung auf die OCT-Pachymetrie in der mittleren Peripherie war.

In der Auswertung der Absolutwerte der vorliegenden Studie zeigte sich, dass an allen mittel-peripheren Messpositionen (553 bis 578 μm) höhere korneale Dicken bestimmt wurden als zentral (533 bis 545 μm) und dass die Dicke stark variieren kann. Es konnte gezeigt werden, dass mittels OCT für nasal, inferior und temporal signifikant niedrigere Werte als mittels Ultraschall gefunden wurden. Nur an superiorer Position war die Tendenz identisch, der Unterschied allerdings nicht signifikant ($P = 0,725$). Der Konkordanz-Korrelationskoeffizient bestätigte eine fast vollständige Übereinstimmung der Werte. Die Grenzen der Übereinstimmung lagen für die mittlere Peripherie bei bis zu 44 μm , was knapp innerhalb der Grenzen für Methodenäquivalenz von 45 μm lag (s. Kap. 2.5). Insgesamt konnte an inferiorer sowie temporaler Position die geringste mittel-peripherer Hornhautdicke gefunden werden.

Diese Tendenz der anatomischen Anordnung der Hornhautdicke wurde mehrfach bestätigt. Schon in den achtziger Jahren wurde mit einem Ultraschallverfahren (Kremer Corneometer®) für die temporale Peripherie - gefolgt von inferior und nasal - die geringste Dicke gefunden [Kremer 1985]. Superior war die Kornea sowohl in 3, 5

und 7 mm Durchmesser stets am dicksten. Beim Vergleich zweier Ultraschallpachymeter und einem Spekular-Mikroskop wurde eine ähnliche pachymetrische Verteilung ermittelt [Wheeler 1992]. Darüber hinaus ermittelte das optische Verfahren stets niedrigere Werte als das akustische. Die peripheren Positionen waren dabei genau 2 mm vom korneoskleralen Limbus entfernt, was einem Abstand von 3,5 bis 4 mm vom Apex corneae entspricht. In einer weiteren Arbeit wurde diese Anordnung mittels Ultraschall bestätigt [Rapuano 1993]. Für peripher und parazentral wurde darüber hinaus eine Abnahme der Dicke mit zunehmendem Alter beobachtet. Auch mittels spaltlampen-gestützter Pachymetrie (Orbscan) konnte der dünnste Punkt der Kornea ($550 \pm 30 \mu\text{m}$) ca. $90 \pm 51 \mu\text{m}$ inferotemporal der visuellen Achse gefunden werden, der superiore Quadrant wies hingegen den höchsten Wert auf [Jonson 2005, Liu 1999]. Vergleiche zwischen dem Orbscan II mit einem akustischen Topographiesystem zeigten jedoch an allen peripheren Positionen eine systematische Überschätzung durch das Orbscansystem an [Gonzalez-Meijome 2003]. Nach LASIK oder bei Hornhäuten mit Trübungen nahmen die mittels Orbscan ermittelten Werte deutlich ab [Iskander 2001, Fakhry 2001]. Eine ähnliche topographische Anordnung wurde ebenfalls mit dem Pentacam-System gefunden [Khoramnia 2007, Rüfer 2005]. Auch mit ersten interferometrischen Methoden konnte ein fast parabolisches Hornhautdickenprofil ermittelt werden [Hitzenberger 1994], und es fanden sich Hornhautdicken von im Mittel $540 \mu\text{m}$ temporal gegenüber $558 \mu\text{m}$ nasal [Drexler 1997]. Wie in vorliegender Arbeit wurden die Messungen in einem Abstand von 2 mm vom Apex corneae durchgeführt. Eine mittels OCT durchgeführte korneale Kartierung zeigte eine identische topographische Verteilung [Li 2006].

Die Reproduzierbarkeit der Pachymetrie der vorliegenden Studie war sowohl im Zentrum wie auch in der mittleren Peripherie hoch. Tendenziell fanden sich für beide Methoden im Zentrum die höchsten Werte. Für die akustische Methode (3,8 bis 5,2 μm) konnte im Vergleich zur manuellen OCT (7,2 bis 8,3 μm) an allen mittel-peripheren Messpositionen eine etwas höhere Präzision gefunden werden.

Mit zwei Ultraschallpachymetern und einem Spekular-Mikroskop zeigte sich an zentraler Position eine sehr hohe, sowie an vier weiteren peripheren Messpositionen

eine etwas geringere Reproduzierbarkeit [Wheeler 1992]. Die Unterschiede zwischen 8 verschiedenen Ultraschallpachymetern nahmen in einer anderen Arbeit von zentral (49 μm) über parazentral (59 μm) nach peripher (146 μm) deutlich zu [Reader 1987]. Auch Hitzenberger fand bei der OCT-Pachymetrie mit der Wellenlänge 830 nm bei peripheren Messungen die Tendenz, dass die Standardabweichung von 1,6 μm zentral auf 3,5 μm peripher zunahm [Hitzenberger 1994]. Diese Arbeitsgruppe konnte auch mit einem weiterentwickelten hochauflösenden Interferometer ($\lambda = 855 \text{ nm}$) zentral eine Reproduzierbarkeit von 0,29 μm und peripher von 0,43 μm finden [Drexler 1997]. Mittels sog. „High-Speed-OCT“ (1300 nm) wurde eine perizentrale (2-5 mm) Reproduzierbarkeit von 1,5 μm sowie eine periphere (5-7 mm) Reproduzierbarkeit von 2,4 μm gefunden [Li 2006]. Auch mit dem Orbscan konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden. So nahm die Standardabweichung bei Messungen in der Peripherie gegenüber zentral von 5,2 μm auf 9,3 mm deutlich zu [Lattimore 1999, Rabsilber 2005].

Die gegenüber den zentralen Werten geringere periphere Reproduzierbarkeit, kann man auf erschwerte Bedingungen beim Auffinden des korrekten Messpunktes erklären. Durch drei konsekutive sonographische Kontaktmessungen, die nur in einem engen Aufsatzwinkel erfolgten, könnte es zu erhöhter Streuung der Messwerte gekommen sein. Überdies ergaben sich aus der peripher insgesamt erhöhten Hornhautdicke mit allen Methoden automatisch leicht höhere Standardabweichungen.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass mittels OCT-Pachymetrie regionale Unterschiede der Hornhautdicke erkannt werden konnten und die Reproduzierbarkeit für beide Verfahren mittel-peripher schwächer war als zentral, jedoch noch in einem akzeptablen Bereich lag. Es lag für die mittel-periphere Hornhautdicke eine Übereinstimmung der Methoden im Vergleich zur Ultraschallpachymetrie in einem Toleranzbereich vom 45 μm vor.

4.4 Einfluss der Krurvatur auf die Messung der Hornhautdicke

Durch die linear gerasterte Aufnahmetechnik des OCT-Verfahrens können durch Lichtbeugung, insbesondere in der Peripherie, optische Fehler entstehen. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit der mögliche Einfluss der Hornhautkrurvatur auf die zentrale und mittel-periphere OCT-Pachymetrie untersucht.

Die Ergebnisse der OCT-Pachymetrie zeigten für die zentrale Position keinen Einfluss der Krurvatur ($r=0,01$, $P=0,931$). Demnach traten bei senkrechtem Auftreffen des Lichts auf die Hornhautvorderfläche kaum Beugungsphänomene und optische Verzerrungen auf. Dagegen fand sich für die mittel-peripheren Werte (4 mm-Zone) ein schwacher, aber signifikanter Zusammenhang ($r=-0,13$, $P=0,023$). Demnach war der Einfluss der Krurvatur in der mittleren Peripherie zwar vorhanden, aber insgesamt gering.

Die getrennte Auswertung in Gruppen verschiedener Brechkraftbereiche zeigte, dass in der Gruppe mit geringer Krurvatur zunehmende Differenzen ($8,4 \mu\text{m}$) ($P=0,001$) im Vergleich zum krurvaturunabhängigen US-Verfahren gefunden wurden. Andererseits zeigte sich bei steilen Hornhäuten eine Annäherung der mittleren Unterschiede ($5,0 \mu\text{m}$) ($P=0,06$), so dass man annehmen kann, dass bei zunehmender Brechkraft das einfallende Licht stärker gebrochen wurde und sich so die optische Weglänge verlängerte. Somit kam es zu einer Annäherung der optischen an die höheren akustischen Werte. Da die senkrechte US-Messung krurvaturunabhängig war, kann man vor allem die Krurvatur der Hornhautoberfläche bzw. die Brechkraft dafür verantwortlich machen.

Insgesamt fanden sich wenige Arbeiten, die den Einfluss der Krurvatur auf die Pachymetrie untersuchten. Die Keratometrie, welche Voraussetzung der Krurvaturberechnung der Kornea ist, unterliegt einem gewissen Fehlerpotential [Sampson 1979]. Eine leicht positive Korrelation der zentralen Hornhautdicke mit der kornealen Brechkraft konnte an 7313 japanischen Patienten beobachtet werden [Suzuki 2005].

Neben optischen Artefakten durch die im Winkel von 45° einfallende Beleuchtung beim Scheimpflug-System wurde die korneale Brechkraft als mögliche Fehlerquelle angesehen [Richards 1988]. Vergleiche zwischen dem Orbscan II mit der

Ultraschallpachymetrie zeigten an peripheren Positionen sowohl auf dem horizontalen als auch auf dem vertikalen Meridian eine systematische Überschätzung durch das Orbiscansystem an, die kurvaturbedingt sein könnten und durch individuelle Korrekturfaktoren ausgeglichen werden sollten [Doughty 2007, Gonzalez-Meijome 2003]. In einem interferometrischen Modell wurden die peripheren Messungen durch Rotation des Auges stets senkrecht zur Oberfläche durchgeführt [Hitzenberger 1994]. Dabei zeigte sich auf dem horizontalen Meridian in einem Bereich von 3,3 bis 4,4 mm (-25 bis 30 Grad) um das optische Zentrum eine ideal parabolische Kurve, wobei eine mittlere Krümmung von 7,7 mm angenommen wurde. In einem Abstand von 2 mm nasal der Apex fand sich eine Dicke von 570 bis 580 μm , was unseren klinischen Ergebnissen sehr nahe kam. Experimentell konnte weiterhin festgestellt werden, dass mittels einer linearen OCT-Rasterung in einem perizentralen Abstand von 6 mm Fehler von bis zu 200 μm durch die Veränderungen des Radius auftreten konnten, wobei sowohl ein lateraler als auch ein axialer Fehler die Distorsionen potenzierten [Podoleanu 2004]. Die exakte Dickenmessung hängt darüber hinaus von einer idealen Hornhautvorderfläche, differierenden Brechungsindices der einzelnen optischen Medien, der Tiefe der zu untersuchenden Struktur und der Beschaffenheit der optischen Übergänge ab.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die gefundenen Ergebnisse unsere klinische Versuchsanordnung zur Bestimmung Krümmungseinflusses auf die OCT-Pachymetrie bestätigten. Es konnte gezeigt werden, dass die Krümmung bzw. Brechkraft für die Erfassung der zentralen Hornhautdicke mittels OCT keine und für die mittlere Peripherie eine klinisch untergeordnete Rolle spielt. Für weiter periphere Messungen – deren Bestimmung schwierig bleibt - und bei sich ändernden Krümmungswerten sollte bei der OCT-Technologie mit linearer Rasterung die Verwendung von Korrekturfaktoren in Betracht gezogen werden. Durch die Entwicklung einer gebogenen Rasterung könnte bei zukünftigen OCT-Systemen dieser Einfluss weiter minimiert werden.

4.5 Messung der zentralen und mittel-peripheren Epitheldicke

Das korneale Epithel der Säugetiere unterliegt einer moderaten morphologischen Streuung. So findet man zentrale Dicken von 20-30 μm bei Mäusen, 30-40 μm beim Menschen und bis 100-130 μm beim Blauwal [Ehlers 1970]. Während es im hypertonen Medium Meer vor allem einer Dehydratation und damit einer raschen Schrumpfung der Hornhaut entgegen wirken soll [Mishima 1967, Hosseini 2004], kommt ihm bei Landsäugetern zusammen mit dem Tränenfilm die Aufgabe des Schutzes sowie der Schaffung einer ideal gekrümmten glatten Oberfläche zu. Mit einem Beitrag von etwa 1,03 D spielt das humane Epithel darüber hinaus eine wichtige Rolle für die Lichtbrechung der zentralen Kornea [Simon 1992].

Durch die hohe Auflösung der OCT-Technologie konnte eine Messung der zentralen und mittel-peripheren Epitheldicke erfolgen. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine Reproduzierbarkeit von 4,9 μm bei einer mittleren zentralen Epitheldicke von 62 μm (OCT). Bei der Ultraschalluntersuchung bei 50 MHz konnte eine Reproduzierbarkeit von 1,9 μm bei einer mittleren Dicke von 54 μm (US50) ermittelt werden, die sich von den optischen Werten signifikant unterschieden.

Diese Ergebnisse wurden mit hochauflösender Ultraschallbiomikroskopie bestätigt. So konnten bei einer Auflösung von 25 μm (100 MHz) bereits sehr präzise zentrale Epithelmessungen ($\text{SD} = 2 \mu\text{m}$) durchgeführt werden [Reinstein 1993]. Durch digitale Signalverstärkung konnte für zentral ($\text{SD} = 0,61 \mu\text{m}$) als auch peripher ($\text{SD} = 1,8 \mu\text{m}$) eine noch bessere Reproduzierbarkeit gefunden werden [Reinstein 1994b, 2000]. Die akustischen Absolutwerte von etwa 50,5 μm [Reinstein 1994a] lagen dabei deutlich unter den ermittelten OCT-Werten.

Spekularmikroskopisch konnten Epitheldicken von durchschnittlich 62,1 μm [Wilson 1980] und spektrophotometrisch Werte um 55 μm gefunden werden [King-Smith 2000]. Mittels konfokaler Mikroskopie fanden sich zentrale Epitheldicken von $47,7 \pm 2,2 \mu\text{m}$ an Kaninchenaugen und von $50,6 \pm 3,9 \mu\text{m}$ an humanen Hornhäuten [Li 1997]. Eine weitere Arbeit mit diesem Verfahren zeigte eine Dicke von 38 - 53 μm für die humane Kornea [Prydal 1997].

Untersuchungen mittels OCT ergaben im Mittel etwas höhere Werte. So konnten bei Untersuchungen mit einem OCT der Wellenlänge 830 nm zentrale Epitheldicken zwischen $65 \pm 12 \mu\text{m}$ und $72 \pm 14 \mu\text{m}$ ermittelt werden [Wirbelauer 2001b]. Eine weitere Arbeit mittels OCT zeigte eine zentrale Epitheldicke von $61 \mu\text{m}$, welche nach nächtlichem Lidschluss um 8,1% auf $66 \mu\text{m}$ anstieg [Feng 2001].

Bei einer indirekten Bestimmung der zentralen Epitheldicke durch Messung der prä- und postoperativen Hornhautdicke bei Abrasio corneae fanden sich Werte von nur $48 \pm 19 \mu\text{m}$ [Wirbelauer 2001b]. Vor Phototherapeutischer Keratektomie (PTK) fand sich eine Dicke von $70 \pm 13 \mu\text{m}$, 7 Wochen postoperativ von $60 \pm 7 \mu\text{m}$, wogegen es einen Monat nach LASIK zu einem Anstieg der zentralen Epitheldicke ($64,6 \pm 6,1 \mu\text{m}$) gegenüber dem Ausgangswert ($59,9 \pm 5,9 \mu\text{m}$) kam [Wirbelauer 2002a, 2004c].

Sowohl nach dem Tragen weicher wie auch harter Kontaktlinsen konnte mittels OCT keine signifikante Erhöhung der zentralen Epitheldicke gefunden werden [Wang 2003a, 2003c]. An Kaninchenaugen war mittels OCT zentral eine Epitheldicke von $45,8 \pm 2,2 \mu\text{m}$ und am Limbus von $37,6 \pm 1,4 \mu\text{m}$ zu eruieren, was einer Abnahme nach peripher entsprach [Reiser 2005].

Diese Tatsache lässt sich mit einer starken Reflexbildung über dem Apex corneae erklären, die bei orthogonaler Aufnahme der OCT eine exakte Trennung von Tränenfilm und Epithelvorderfläche verhindert und zu einer leichten Überschätzung der Dicke führt. Der fehlende Reflex in der Peripherie führt dann zu geringeren Messwerten als zentral. Auch die unzureichende Trennung zwischen Epithel ($51 \mu\text{m}$) und Bowman-Membran ($17 \mu\text{m}$) [Li 1997] könnte eine Fehlerquelle sein, da sich der Brechungsindex nur geringfügig ändert. Allerdings muss man einen höheren Brechungsindex für das korneale Epithel von $1,401 \pm 0,005$ berücksichtigen, falls dieses allein vermessen werden soll [Patel 1995].

Die insgesamt leichten Unterschiede lassen sich auch dadurch erklären, dass unterschiedliche physikalisch Grenzflächen des Tränenfilms, der epithelialen Zellschichten, der Basallamina, des Nervenplexus oder der Bowman-Membran die optische bzw. akustische Trennschärfe beeinflussen.

Darüber hinaus erfolgte die Auslösung der akustischen Messung nach Eintauchen der Ultraschallsonde in den Tränensee erst, wenn direkter Kontakt zum Epithel bestand. Wie bereits bei der Bestimmung der kornealen Gesamtdicke konnte eine partielle Einbeziehung des Tränenfilms auch bei der Epitheldickenmessung mittels OCT nicht ausgeschlossen werden [Hitzenberger 1992b]. Die Angaben zur Dicke des präkornealen Tränenfilms schwanken in einem sehr grossen Bereich. So fanden sich spektrophotometrisch ermittelte Werte von 3 μm [King-Smith 2000], OCT-Werte mit Kontaktlinse von 3,3 μm [Wang 2003b], Laser-Interferometrisch gemessene Tränenfilmdicken von 34 - 45 μm sowie konfokal bestimmte Werte von 41 - 46 μm [Prydal 1992]. Diese deutliche Diskrepanz wurde unter anderem auf einen sehr hohen Anteil mukoider gegenüber wässriger Bestandteile zurückgeführt.

Schlussfolgernd kann man feststellen, dass es möglich war, mittels OCT Epitheldickenmessungen durchzuführen. Der klinische Anwender sollte aber in jedem Fall die derzeit geringere Reproduzierbarkeit sowie die leichten systematischen Unterschiede gegenüber hochauflösenden akustischen Systemen bei der Beurteilung beachten.

4.6 Ausblick zur optischen Darstellung der Hornhaut mittels OCT

Insbesondere in der Refraktiven Chirurgie ist die präzise Biomorphometrie der Kornea und die damit einhergehende Kenntnis des Pachymetrie-Verfahrens und seiner Eigenschaften unerlässlich. Unterkorrekturen, Überkorrekturen oder gar Perforationen können bei Verwendung verschiedener nicht standardisierter Parameter auftreten. Man sollte sich über den unvermeidbaren systematischen Fehler durch die Integration der Konstanten für Schallgeschwindigkeit und Brechungsindex sowie in der Peripherie den Einfluss der Krümmung bewusst sein. Dies sind Parameter, die bisher nur ungenügend untersucht wurden und sich bei wechselnder Hornhautbeschaffenheit verändern. Man kann feststellen, dass - obwohl eine sehr gute Reproduzierbarkeit der einzelnen Geräte nachzuweisen ist - letztendlich eine unsichere Messgenauigkeit bei einem unbekanntem wahren Wert vorliegt. Dies führt dazu, dass unterschiedliche Geräte nicht gleichwertig angewandt

werden können und wir deshalb für Verlaufskontrollen die Nutzung des gleichen Pachymetrieverfahrens empfehlen.

Weiterhin ist die hohe räumliche Auflösung vor allem durch die Lichtquelle limitiert. Je grösser die Bandbreite des Lichts, desto kleiner ist dessen Kohärenzlänge und desto höher ist letztendlich die Auflösung. Es sind bereits OCT-Systeme mit anderer Lichtquelle (Ti:Al₂O₃-Laser) beschrieben worden, die eine noch höhere axiale Auflösung (0,7-3 µm) ermöglichen [Drexler 2001, Grieve 2004]. Hiermit werden eine verbesserte Abtrennung des Epithels sowie ultrastrukturelle morphologische Darstellungen wie Zellen, Gefässe, Nervenfaserschichten und die Quantifizierung intraretinaler sowie intrakornealer Strukturen möglich. Auch in diesem Bereich wird es zu weiteren Optimierungen kommen.

Die Abhängigkeit der OCT-Aufnahmen von der Zeitdimension spielen eine wichtige Rolle für die Bildqualität und somit für die quantitative Analyse. Kurzfristig kann eine weitere Erhöhung der Scanfrequenz zu einer Verbesserung der Ergebnisse unter Verringerung der lateralen Auflösung führen. Mittelfristig könnte die Entwicklung einer von dem Zeitfaktor unabhängigen OCT-Technologie, wie der Spektral-OCT, für den vorderen Augenabschnitt Fortschritte hinsichtlich der Bildqualität und Auflösung liefern.

Mit anderen optischen Verfahren, wie dem Orbscan oder der Pentacam, konnte gezeigt werden, dass eine topographische Darstellung der Hornhaut nützliche präoperative Zusatzinformationen liefern kann. Wie nachgewiesen werden konnte, gibt es bei mittel-peripherer OCT-Pachymetrie unter Verwendung eines linearen Rasterungsverfahrens noch einen geringen Einfluss der Krümmung. Zukünftig könnte im Hinblick auf eine Kartierung der Hornhautdicke mittels OCT dieser Einfluss bei der Entwicklung weiterer Systeme durch eine gebogene Rasterung minimiert werden.

5 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in dieser prospektiven klinisch-experimentellen Untersuchung mittels spaltlampen-adaptierter OCT der Wellenlänge 1310 nm reproduzierbare und präzise Messungen der zentralen und mittel-peripheren Hornhautdicke durchgeführt werden konnten.

Die zugrunde liegenden Fragestellungen konnten beantwortet werden:

- Die zentrale optische Hornhautdicke betrug im Mittel $533 \pm 52 \mu\text{m}$ (OCT), was gegenüber der zentralen akustischen Dicke von $546 \pm 55 \mu\text{m}$ (US) einen methodisch bedingten signifikanten Unterschied von im Mittel $12,8 \mu\text{m}$ bedeutete, jedoch vom Normwert der Hornhautdicke vom $535 \mu\text{m}$ nur geringfügig abweicht [Doughty 2000].
- Die automatische Ermittlung der zentralen Hornhautdicke konnte mit einer Verbesserung der Reproduzierbarkeit von $3,3 \mu\text{m}$ auf $1,3 \mu\text{m}$ um 61% und sehr guter Übereinstimmung mit manuellen Messungen als deutlicher Fortschritt für den klinischen Einsatz angesehen werden.
- Die durchschnittliche mittel-periphere Hornhautdicke betrug 555 bis $577 \mu\text{m}$ (OCT) gegenüber 561 bis $578 \mu\text{m}$ (US). Somit setzt sich die Tendenz der geringeren optischen Hornhautdicke von zentral nach peripher fort, wobei sich die methodischen Unterschiede angleichen.
- Die Grenzen der Übereinstimmung beider Methoden lagen für zentral bei $30,5 \mu\text{m}$, was eine knappe Überschreitung des 5%-Toleranzbereiches bedeutete, sowie für mittel-peripher bei $44 \mu\text{m}$, was innerhalb des 8%-Toleranzbereiches lag.
- Die Ergebnisse für eine annähernd vollständige Übereinstimmung wurden durch die Konkordanz-Korrelations-Koeffizienten von $> 0,92$ für alle Positionen bestätigt.

- Der Einfluss der Hornhautkrümmung auf die OCT-Pachymetrie mit linearer Rasterung war zentral nicht nachweisbar ($r=0,01$; $P=0,93$) und mittel-peripher sehr gering ($r=-0,13$; $P=0,02$). Bei steileren Hornhäuten nahm dieser Einfluss zu, so dass Korrekturfaktoren berücksichtigt werden sollten.
- Die mittlere zentrale Epitheldicke betrug $62\ \mu\text{m}$ (OCT) gegenüber $54\ \mu\text{m}$ (US). Hierbei fand sich eine deutlich geringere Reproduzierbarkeit beider Verfahren als bei der gesamten Hornhautdicke sowie eine signifikant höhere optisch ermittelte Dicke.

Schlussfolgernd kann man feststellen, dass mit der spaltlampen-adaptierten OCT eine Technologie Einzug in die Diagnostik des vorderen Augenabschnitts gehalten hat, die hinsichtlich der Hornhautdickenmessung der Ultraschallpachymetrie gleichwertig oder sogar überlegen ist.

Das OCT-Verfahren zeichnet sich durch eine deutlich höhere Auflösung ($11\ \mu\text{m}$) gegenüber der akustischen Methode ($82\ \mu\text{m}$) aus. Dies führt zu einer hohen Trennschärfe vor allem der hinteren Hornhautgrenzfläche und damit sicheren Pachymetrie, erlaubt die Quantifizierung von intrastromalen Strukturen sowie die Bestimmung der Epitheldicke.

Außerdem ist die OCT eine kontaktfreie Technologie und erlaubt damit unmittelbar postoperative Untersuchungen sowie die Befundbeurteilung in klinisch anspruchsvollen Situationen.

Darüber hinaus kann das Verfahren durch die zweidimensionale Darstellung des kornealen Querschnitts für Untersuchungen der Morphologie, der mittleren Peripherie und durch die Möglichkeit der Befundarchivierung für Verlaufskontrollen genutzt werden.

Schliesslich gewährleistet die Einkopplung des Systems in den Strahlengang einer handelsüblichen Spaltlampe eine gleichzeitige OCT-Befundung zur Routineuntersuchung in der Klinik oder im Praxisalltag.

Literaturverzeichnis

1. Alsbirk PH. Optical pachymetry of the anterior chamber. A methodological study of errors of measurement using Haag Streit 900 instruments. *Acta Ophthalmologica* 1974;52:747-758
2. Altman DG, Bland JM. Measurements in medicine: the analysis of method comparison studies. *Statistician* 1983;32:307-317
3. Altman DG. Statistics and ethics in medical research. *Br Med J* 1980;281:1473-1475
4. Amano S, Honda N, Amano Y, et al. Comparison of central corneal thickness measurements by rotating Scheimpflug camera, ultrasonic pachymetry, and scanning-slit corneal topography. *Ophthalmology* 2006;113:937-941
5. Atta HR. New applications in ultrasound technology. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1246-1249
6. Aurich H, Wirbelauer C, Häberle H, Pham DT. Continuous measurement of corneal dehydration with online optical coherence pachymetry. *Cornea*. 2006 Feb;25:182-4
7. Avitabile T, Marano F, Uva MG, Reibaldi A. Evaluation of central and peripheral corneal thickness with ultrasound biomicroscopy in normal and keratoconic eyes. *Cornea* 1997;16:639-644
8. Azen SP, Burg KA, Smith RE, Maguen E. A comparison of three methods for the measurement of corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:535-538
9. Baomal CR. Clinical applications of optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:182-188
10. Bechmann M, Thiel JT, Neubauer AS, et al. Central corneal thickness measurement with a retinal optical coherence tomography device versus standard ultrasonic pachymetry. *Cornea* 2001;20:50-54
11. Bechmann M, Thiel JT, Roesen B, Ullrich S, Ulbig MW, Ludwig K. Central corneal thickness determined with optical coherence tomography in various types of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1233-1237
12. Bhan A, Browning AC, Shah S, Hamilton R, Dave D, Dua HS. Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurement with the pneumotonometer, Goldmann applanation tonometer and Tono-Pen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1389-1392
13. Binder PS, Kohler JA, Rorabaugh DA. Evaluation of an electronic pachometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:855
14. Bland JM, Altman DG. Statistical measures for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-310
15. Blankenship GW, Coleman DJ. Optical changes of the anterior and posterior segments in patients with diabetes. *Ophthalmic Communications Society, Incorporated*. 1998;3-9
16. Böhnke M, Chavanne P, Gianotti R, Salathé RP. Continuous non-contact corneal pachymetry with a high speed reflectometer. *J Refract Surg* 1998;14:140-146
17. Bohnke M, Masters BR. Confocal microscopy of the cornea. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:553-628
18. Böhnke M, Masters BR, Wälti R, et al. Precision and reproducibility of measurement of human corneal thickness with rapid optical low-coherence reflectometry (OLCR). *J Biomed Opt* 1999;4(1):152-156
19. Bovelie R, Kaufman SC, Thompson HW, Hamano H. Corneal thickness measurements with the Topcon SP-2000P specular microscope and ultrasound pachymeter. *Arch Ophthalmol* 1999;117:868-870

20. Bron AM, Creuzot-Garcher C, Goudeau-Boutillon S, d'Athis P. Falsely elevated intraocular pressure due to increased central corneal thickness. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:220-224
21. Buschmann W, Trier HG. *Ophthalmologische Ultraschalldiagnostik*. Springer-Verlag, Berlin 1989
22. Busted N, Olsen T, Schmitz O. Clinical observations on the corneal thickness and the corneal endothelium in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1981;65:687-690
23. Cairns G, McGhee CNJ. Orbscan computerized topography: attributes, applications and limitations. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:205-220
24. Chakrabarti HS, Craig JP, Brahma A, Malik TY, McGhee CNJ. Comparison of corneal thickness measurements using ultrasound and Orbscan slit-scanning topography in normal and post-LASIK eyes. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:1823-1828
25. Cheng H, Bates AK, Wood L, McPherson K. Positive correlation of corneal thickness and endothelial cell loss. Serial measurements after cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 1988;106:920-922
26. Chivers RC, Round WH, Zieniuk JK. Investigation of ultrasound axially transversing the human eye. *Ultrasound Med Biol* 1984;10:173-188
27. Dayanir V, Sakarya R, Özcura F, et al. Effect of corneal drying on central corneal thickness. *J Glaucoma* 2004;13:6-8
28. Doughty MJ, Zamman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: A review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000;44:367-408
29. Drexler W, Baumgartner A, Findl O, Hitzenberger DK, Sattmann H, Fercher AF. Submicrometer precision biometry of the anterior segment of the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1304-1313
30. Drexler W, Hitzenberger CK, Baumgartner A, Findl O, Sattmann H, Fercher AF. Investigation of dispersion effects in ocular media by multiple wavelength partial coherence interferometry. *Exp Eye Res* 1998;66:25-33
31. Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, Kärtner FX, Schuman JS, Fujimoto JG. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nature Med* 2001;7:502-507
32. du Toit R, Vega JA, Simpson T, Fonn D. Diurnal variation of corneal sensitivity and thickness. *Cornea* 2003;22:205-209
33. Dursun D, Monroy D, Knighton R, et al. The effects of experimental tear film removal on corneal surface regularity and barrier function. *Ophthalmology* 2000; 107:1754-1760
34. Ehlers N. Some comparative studies on the mammalian corneal epithelium. *Acta Ophthalmol* 1970;48:821-828
35. Emara B, Probst LE, Tingey DP, Kennedy DW, Willms LJ, Machat J. Correlation of intraocular pressure and central corneal thickness in normal myopic eyes and after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:1320-1325
36. Fakhry MA, Artola A, BeldaJI, Ayala J, Alio JL. Comparison of corneal pachymetry using ultrasound and Orbscan II. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:248-252
37. Feltgen N, Leifert D, Funk J. Correlation between central corneal thickness, applanation tonometry, and direct intracameral IOP readings. *Br J Ophthalmol* 2001;85:85-87
38. Feng Y, Varikooty J, Simpson TL. Diurnal variation of corneal and corneal epithelial thickness measured using optical coherence tomography. *Cornea* 2001;20:480-483

39. Fercher AF, Mengedoth K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett* 1988;13:1867-1869
40. Findl O, Drexler W, Menapace R, et al. Accurate determination of effective lens position and lens-capsule distance with 4 intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:1094-1098
41. Findl O, Drexler W, Menapace R, et al. Changes in intraocular lens position after neodymium:YAG capsulotomy. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:659-662
42. Fishman GR, Pons ME, Seedor JA, Liebmann JM, Ritch R. Assessment of central corneal thickness using optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:707-711
43. Fledelius HC. Ultrasound in Ophthalmology. *Ultrasound in Medicine & Biology* 1997;23:365-375
44. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, et al. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nature Med* 1995;1:970-972
45. Genth U, Mrochen M, Wälti R, Salaheldine MM, Seiler T. Optical low coherence reflectometry for noncontact measurements of flap thickness during laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology* 2002;109:973-978
46. Giasson C, Forthomme D. Comparison of corneal thickness measurements between optical and ultrasound pachometers. *Optom Vis Sci* 1992;69:236-241
47. Gonzalez-Meijome JM, Cervino A, Yebra-Pimentel E, Parafita MA. Central and peripheral corneal thickness measurement with Orbscan II and topographical ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:125-132
48. Grieve K, Paques M, Dubois A, Sabel J, Boccara C, Le Gargasson J. Ocular tissue imaging using ultrahigh-resolution, full-field optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4126-4131
49. Hansen FK. A clinical study of the human central corneal thickness. *Acta Ophthalmol* 1971;49:82-88
50. Harper CL, Boulton ME, Bennett D, et al. Diurnal variations in human corneal thickness. *Br J Ophthalmol* 1996;80:1068-1072
51. Hedbys BO, Mishima S. The thickness-hydration relationship of the cornea. *Exp Eye Res* 1966;5:221-8
52. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1019-1029
53. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998;105:360-370
54. Herndon LW, Choudhri SA, Cox T, Damji KF, Shields MB, Allingham RR. Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1137-1141
55. Herse P, Siu A. Short-term effect of proparacaine on human corneal thickness. *Acta Ophthalmol* 1992;70:740-744
56. Hirano K, Ito Y, Suzuki T, Kojima T, Kachi S, Miyake Y. Optical coherence tomography for the noninvasive evaluation of the cornea. *Cornea* 2001;20:281-289
57. Hitzenberger CK. Optical measurement of the axial eye length by laser doppler interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:616-624
58. Hitzenberger CK, Drexler W, Fercher AF. Measurement of corneal thickness by doppler interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992a;33:98-103

59. Hitzenberger CK. Measurement of corneal thickness by low coherence interferometry. *Applied Optics* 1992b;31:6637-6642
60. Hitzenberger CK, Baumgartner A, Drexler W, Fercher AF. Interferometric measurement of corneal thickness with micrometer precision. *Am J Ophthalmol* 1994;118:468-476
61. Hoerauf H, Wirbelauer C, Scholz C, et al. Slit-lamp-adapted optical coherence tomography of the anterior segment. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:8-18
62. Hoerauf H, Winkler J, Scholz C, et al. Transscleral optical coherence tomography - an experimental study in ex-vivo human eyes. *Lasers Surg Med* 2002;30:209-215
63. Holden BA, Mertz GW, McNally JJ. Corneal swelling response to contact lenses worn under extended wear conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:218-226
64. Hosseini K, Kholodnykh AI, Petrova IY, Esenaliev RO, Hendrikse F, Motamedi M. Monitoring of rabbit cornea response to dehydration stress by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2555-2562
65. Huang D, Wang J, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Micron-resolution ranging of cornea anterior chamber by optical reflectometry. *Lasers Surg Med* 1991;11:419-425
66. Hugger P, Kohnen T, La Rosa FA, Holladay JT, Koch DD. Comparison of changes in manifest refraction and corneal power after photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 2000;129:68-75
67. Iskander NG, Penno EA, Peters NT, Gimbel HV, Ferensowicz M. Accuracy of Orbscan pachymetry in primary laser in situ keratomileusis and LASIK enhancement procedures. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:681-685
68. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1584-1589
69. Jacobs JSH. Corneal thickness changes following cataract surgery: effects of lens implantation and sodium hyaluronate. *Br J Ophthalmol* 1985;69:567-571
70. Jonsen M, Behndig A. Pachymetric evaluation prior to laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:701-706
71. Junqueira LC, Carneiro J, Schiebler TH. *Histologie*. Springer-Verlag 1996; Berlin. 4. Auflage; 657-681
72. Karandish A, Wirbelauer C, Häberle H, Pham DT. OCT-Goniometrie vor und nach Iridotomie beim Engwinkelglaukom. *Ophthalmologie* 2006;103:35-9
73. Khoramnia R, Rabsilber TM, Auffarth GU. Central and peripheral pachymetry measurements according to age using the Pentacam rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:830-6
74. Kiely PM, Carney LG, Smith G. Menstrual cycle variations of corneal topography and thickness. *Am J Optom Physiol Opt* 1983;60:822-829
75. Kim YL, Walsh JT, Goldstick TK, Glucksberg MR. Variation of corneal refractive index with hydration. *Phys Med Biol* 2004;49:859-868
76. King-Smith PE, Fink BA, Fogt N, Nichols KK, Hill RM, Wilson GS. The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3348-3359
77. Kirchhoff A, Böhm H, Schäferhoff C, Beck R, Guthoff R. Messung des Hornhautvolumens: Ein möglicher Qualitätsparameter in der Kataraktchirurgie? *Ophthalmologie* 2001;98:402-405

78. Klyce, Beuerman. Structure and function of the cornea. In: Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB (Hrsg.) The Cornea. Second Edition. Butterworth-Heinemann, Newton, USA. 1998;3-26
79. Koch R, Spörl E. Statistical methods for comparison of two measuring procedures and for calibration: analysis of concordance, correlation and regression in the case of measuring intraocular pressure. *Klin Monatsbl* 2007; 224:52-7
80. Koop N, Brinkmann R, Lankenau E, Flache S, Engelhardt R, Birngruber R. Optische Kohärenztomographie der Kornea und des vorderen Augenabschnitts. *Ophthalmologe* 1997;94:481-486
81. Koozekanani D, Roberts C, Katz SE, Herderick EE. Intersession repeatability of macular thickness measurements with the Humphrey 2000 OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1486-1491
82. Kremer FB, Walton P, Gensheimer G. Determination of corneal thickness using ultrasonic pachometry. *Ann Ophthalmol* 1985;17:506-507
83. Krummenauer F. II: Differenzenplots oder Punktwolken - wann was anwenden? *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002;219:682-685
84. Larsson L, Bourne WM, Pach JM, Brubaker RF. Structure and function of the corneal endothelium in diabetes mellitus type 1 and type 2. *Arch Ophthalmol* 1996;114:9-14
85. Lattimore MR, Kaupp S, Schallborn S, Lewis R. Orbscan pachymetry. *Ophthalmology* 1999;106:977-981
86. Lemp MA, Dilly PN, Boyde A. Tandem-scanning (confocal) microscopy of the full-thickness cornea. *Cornea* 1985/1986;4:205-209
87. Li HF, Petroll WM, Moller-Pedersen T, Maurer JK, Cavanagh HD, Jester JV. Epithelial and corneal thickness measurements by in vivo confocal microscopy through focusing (CMTF). *Curr Eye Res* 1997;16:214-221
88. Li Y, Shekhar R, Huang D. Corneal pachymetry mapping with high-speed optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006;113:792-799
89. Lin RC, Shure MA, Rollins AM, Izatt JA, Huang D. Group index of the human cornea at 1.3 μ m wavelength obtained in vitro by optical coherence domain reflectometry. *Opt Lett* 2004;29:83-85
90. Liu Z, Huang AJ, Pflugfelder SC. Evaluation of corneal thickness and topography in normal eyes using the Orbscan corneal topography system. *Br J Ophthalmol* 1999;83:774-778
91. Maldonado MJ, Ruiz-Oblitas L, Munuera JM, Aliseda D, Garcia-Layana A, Moreno-Montañes J. Optical coherence tomography evaluation of the corneal cap and stromal bed features after laser in situ keratomileusis for high myopia and astigmatism. *Ophthalmology* 2000;107:81-88
92. Mandell RB. Corneal power correction factor for photorefractive keratectomy. *J Refract Corneal Surg* 1994;10:125-128
93. Mark HH, Robbins KP, Mark TL. Axial length in applanation tonometry. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:504-506
94. Marsich MM, Bullimore MA. The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea* 2000;19:792-795
95. Martola EL, Baum JL. Central and peripheral thickness. *Arch Ophthalmol* 1968;79:28-30
96. McDonnell J, Enger C, Stark W, Stulting D. Corneal thickness changes after high-risk penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1374-1381

97. McLaren JW, Nau CB, Erie JC, Bourne WM. Corneal thickness measurement by confocal microscopy, ultrasound and scanning slit methods. *Am J Ophthalmol* 2004;137:1011-1020
98. Mishima S, Hedbys BO. Measurement of corneal thickness with the Haag-Streit Pachometer. *Arch Ophthalmol* 1968;80:710-713
99. Mishima S, Hedbys BO. The permeability of the cornea epithelium and endothelium. *Exp Eye Res* 1967;6:10-28
100. Modis L, Langenbucher A, Seitz B. Corneal thickness measurements with contact and noncontact specular microscopic and ultrasonic pachymetry. *Am J Ophthalmol* 2001;132:517-521
101. Moller-Pedersen T, Vogel M, Li HF, Petroll WM, Cavanagh HD, Jester JV. Quantification of stromal thinning, epithelial thickness, and corneal haze after photorefractive keratectomy using in vivo confocal microscopy. *Ophthalmology* 1997;104:360-368
102. Müller W, Brandt HP. Spaltlampenfotographie der vorderen Augenabschnitte. VEB Georg Thieme, Leipzig. 1976
103. Muscat S, McKay N, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of corneal thickness measurements by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1791-1795
104. Nichols JJ, Kosunick GM, Bullimore MA. Reliability of corneal thickness and endothelial cell density measures. *J Refract Surg* 2003;19:344-352
105. Nichols JJ, Marsich MM, Nguyen M, Barr JT, Bullimore MA. Overnight orthokeratology. *Optom Vis Sci* 2000;77:252-259
106. Nischal KK, Naor J, Jay V, MacKeen LD, Rootman DS. Clinicopathological correlation of congenital corneal opacification using ultrasound biomicroscopy. *Br J Ophthalmol* 2002;86:62-69
107. Olsen T, Nielsen CB, Ehlers N. On the optical measurement of corneal thickness - I. Optical principles and sources of error. *Acta Ophthalmologica* 1980a;58:760-766
108. Olsen T, Nielsen CB, Ehlers N. On the optical measurement of corneal thickness - II. The measuring conditions and sources of error. *Acta Ophthalmologica* 1980b;58:975-984
109. Olsen T, Busted N. Corneal thickness in eyes with diabetic and nondiabetic neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 1981;65:691-693
110. Patel S, Marshall J, Fitzke FW. Refractive index of the human corneal epithelium and stroma. *J Refract Surg* 1995;11:100-105
111. Patella VM. Stratus-OCT™: Establishment of normative reference values for retinal nerve fiber layer thickness measurements. Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin 2003
112. Pavlin CJ, Sherar MD, Foster FS. Subsurface ultrasound microscopic imaging of the intact eye. *Ophthalmology* 1990;97:244-250.
113. Petroll WM, Cavanagh HD, Jester JV. Clinical confocal microscopy. *Curr opin Ophthalmol* 1998;9:59-65
114. Pierro L, Conforto E, Resti AG, Lattanzio R. High-frequency ultrasound biomicroscopy versus ultrasound and optical pachymetry for the measurement of corneal thickness. *Ophthalmologica* 1998;212(suppl 1):1-3
115. Podoleanu A, Charalambous I, Plesea L, Dogariu A, Rosen R. Correction of distortions in optical coherence tomography imaging of the eye. *Phys Med Biol* 2004;49:1277-1294
116. Price FW, Koller DL, Price MO. Central corneal pachymetry in patients undergoing laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology* 1999;106:2216-2220

117. Prisant O, Calderon N, Chastang P, Gatinel D, Hoang-Xuan T. Reliability of pachymetric measurements using Orbscan after excimer refractive surgery. *Ophthalmology* 2003;110:511-515
118. Prydal JI, Artal P, Woon H, Campbell FW. Study of human precorneal tear film thickness and structure using laser interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2006-2011
119. Prydal JI, Kerr Muir MG, Dilly PN, Corbett MC, Verma S, Marshall J. Confocal microscopy using oblique sections for measurement of corneal epithelial thickness in conscious humans. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:624-628
120. Puliafito CA, Hee MR, Schuman JS, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of ocular diseases. Slack Incorporated, Thorofare, 1996
121. Rabsilber TM, Becker KA, Auffahrt GU. Reliability of Orbscan II topography measurements in relation to refractive status. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:1607-1613
122. Rainer G, Petternel V, Findl O, et al. Comparison of ultrasound pachymetry and partial coherence interferometry in the measurement of central corneal thickness. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:2142-2145
123. Rainer G, Findl O, Petternel V, et al. Central corneal thickness measurements with partial coherence interferometry, ultrasound, and the Orbscan system. *Ophthalmology* 2004: 111: 875-879.
124. Rapuanao CJ, Fishbaugh JA, Strike DJ. Nine point corneal thickness measurements and keratometry readings in normal corneas using ultrasound pachymetry. *Insight* 1993;18:16-22
125. Reader AL, Salz JJ. Differences among ultrasonic pachymeters in measuring corneal thickness. *J Refract Surg* 1987;3:7-11
126. Reim M. *Augenheilkunde*. 4. Auflage. Enke Ferdinand Verlag, Stuttgart. 1993
127. Reinstein DZ, Silverman RH, Coleman DJ. High-frequency ultrasound measurement of the thickness of the corneal epithelium. *Refractive and corneal surgery* 1993;9:385-387
128. Reinstein DZ, Silverman RH, Rondeau MJ, Coleman DJ. Epithelial and corneal thickness measurements by high-frequency ultrasound digital signal processing. *Ophthalmology* 1994a;101:140-146
129. Reinstein DZ, Silverman RH, Trokel SL, Coleman DJ. Corneal pachymetric topography. *Ophthalmology* 1994b;101:432-438
130. Reinstein DZ, Silverman RH, Raevsky T, et al. Arc-scanning very high-frequency digital ultrasound for 3D pachymetric mapping of the corneal epithelium and stroma in laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2000;16:414-430
131. Reinstein DZ, Srivannaboon S, Holland SP. Epithelial and stromal changes induced by Intacs examined by three-dimensional very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg* 2001;17:310-318
132. Reiser BJ, Ignacio TS, Wang Y, et al. In vitro measurement of rabbit corneal epithelial thickness using ultrahigh resolution optical coherence tomography. *Vet Ophthalmol* 2005;8:85-88
133. Richards DW, Russell SR, Anderson DR. A method for improved biometry of the anterior chamber with a Scheimpflug technique. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1826-1835
134. Roth HW. *Hornhautpachymetrie beim Gesunden, Erkrankten und Kontaktlinsenträger*. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart. 1994
135. Rüfer F, Schröder A, Arvani MK, Erb C. Central and peripheral corneal pachymetry--standard evaluation with the Pentacam system. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2005;222:117-22

136. Sallet G. Comparison of optical and ultrasound central corneal pachymetry. *Bull Soc belge Ophthalmol* 2001;281:35-38
137. Salz JJ, Azen SP, Bernstein J, Caroline P, Villasenor RA; Schanzlin DJ. Evaluation and comparison of sources of variability in the measurement of corneal thickness with ultrasonic and optical pachymeters. *Ophthalmic Surg Lasers* 1983;14:750-754
138. Sampson WG. Applied optical principles: Keratometry. *Ophthalmology* 1979;86:347-351
139. Schaudig U. Optische Kohärenztomographie. *Ophthalmologe* 2001;98:26-34
140. Schmidt E, Schwanitz K, Böhm AG, Pillunat LE. Vergleichende Messung der zentralen Hornhautdicke mit zwei Ultraschallpachymetern. *Ophthalmologe* 2006;103:688-692
141. Shah S, Chatterjee A, Mathai M, et al. Relationship between corneal thickness and intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. *Ophthalmology* 1999;106:2154-2160
142. Shimazaki J, Shimmura S, Mochizuki K, Tsubota K. Morphology and barrier function of the corneal epithelium after penetrating keratoplasty: association with original diseases, tear function, and suture removal. *Cornea* 1999;18:559-564
143. Shiono T, Asano Y, Hashimoto T, Mizunok K. Temporary corneal oedema after acute intake of alcohol. *Br J Ophthalmol* 1987;71:462-5
144. Simon G, Ren Q, Kervick GN, Parel J. Optics of the corneal epithelium. *J Refract Corneal Surg* 1993;9:42-50
145. Sobottka Ventura AC, Wälti R, Böhnke M. Corneal thickness and endothelial density before and after cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2001;85:18-20
146. Spraul CW. Optische Kohärenz-Tomographie. *Der Augenspiegel* 1999;3:8-18
147. Srivannaboon S, Reinstein DZ, Sutton HFS, Holland SP. Accuracy of Orbscan total optical power maps in detecting refractive change after myopic laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1596-1599
148. Sultan G, Baudouin C, Auzerie O, De Saint Jean M, Goldschild M, Pisella P. Cornea in Marfan disease: Orbscan and in vivo confocal microscopy analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1757-1764
149. Suzuki S, Oshika T, Oki K, et al. Corneal thickness measurements: Scanning-slit corneal topography and noncontact specular microscopy versus ultrasonic pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1313-1318
150. Suzuki S, Suzuki Y, Iwase A, Araie M. Corneal thickness in an ophthalmologically normal Japanese population. *Ophthalmology* 2005;112:1327-1336
151. Tam ES, Rootman DS. Comparison of central corneal thickness measurements by specular microscopy, ultrasound pachymetry and ultrasound biomicroscopy. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1179-1184
152. Thornton SP. A guide to pachymeters. *Ophthalmic Surg* 1984;15:993-995
153. Thornton SP. A guide to ultrasonic pachymeters. *J Refract Surg* 1986;12:416-419
154. Ucakhan ÖÖ, Özkan M, Kanpolat A. Corneal thickness measurements in normal and keratonic eyes: Pentacam comprehensive eye scanner versus noncontact specular microscopy and ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:970-977
155. Villaseñor RA, Rice Santos V, Cox KC, Harris DF, Lynn M, Waring GO. Comparison of ultrasonic corneal thickness measurements before and during surgery in the prospective evaluation of radial keratotomy (PERK) study. *Ophthalmology* 1986;93:327-330
156. von Bahr G. Corneal Thickness; its measurement and changes. *Am J Ophthalmol* 1956;42:251-266

157. Wälti R, Böhnke M, Gianotti R, Bonvin P, Ballif J, Salathé RP. Rapid and precise in vivo measurement of human corneal thickness with optical low-coherence reflectometry in normal human eyes. *J Biomed Opt* 1998;3:253-258
158. Wang J, Fonn D, Simpson TL, Jones L. The measurement of corneal epithelial thickness in response to hypoxia using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2002a;133:315-319
159. Wang J, Fonn D, Simpson TL, Jones L. Relationship between optical coherence tomography measurements of corneal swelling induced by hypoxia. *Am J Ophthalmol* 2002b;134:93-98
160. Wang J, Fonn D, Simpson TL. Topographical thickness of the epithelium and total cornea after hydrogel and PMMA contact lens wear with eye closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003a;44:1070-1074
161. Wang J, Fonn D, Simpson TL, Jones L. Precorneal and pre- and postlens tear film thickness measured indirectly with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003b;44:2524-2528
162. Wang J, Fonn D, Simpson TL, Sorbara L, Kort R, Jones L. Topographical thickness of the epithelium and total cornea after overnight wear of reverse-geometry rigid contact lenses for myopia reduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003c;44:4742-4746
163. Wang J, Thomas J, Cox I, Rollins A. Noncontact measurements of central corneal epithelial and flap thickness after laser in situ keratomileusis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004a;45:1812-1816
164. Wang J, Simpson TL, Fonn D. Objective measurements of corneal light-backscatter during corneal swelling, by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004b;45:3493-3498
165. Wheeler NC, Morantes CM, Kristensen RM, Pettit TH, Lee DA. Reliability coefficients of three corneal pachymeters. *Am J Ophthalmol* 1992;113:645-651
166. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol* 1993;115:592-596
167. Wickham L, Edmunds B, Murdoch IE. Central corneal thickness: Will one measurement suffice? *Ophthalmology* 2005; 112:225-228
168. Wilson G, O'Leary DJ, Henson D. Micropachymetry: a technique for measuring the thickness of the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;18:535-538
169. Wirbelauer C, Scholz C, Hoerauf H, Engelhardt R, Birngruber R, Laqua H. Corneal optical coherence tomography before and immediately after excimer laser photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 2000;130:693-699
170. Wirbelauer C, Scholz C, Hoerauf H, et al. Untersuchungen der Hornhaut mittels optischer Kohärenztomographie. *Ophthalmologie* 2001a;98:151-156
171. Wirbelauer C, Scholz C, Engelhardt R, Laqua H, Pham DT. Biomorphometrie des Hornhautepithels mittels spaltlampen-adaptierter optischer Kohärenztomographie. *Ophthalmologie* 2001b;98:848-852
172. Wirbelauer C, Scholz C, Häberle H, Laqua H, Pham DT. Corneal optical coherence tomography before and after phototherapeutic keratectomy for recurrent epithelial erosions. *J Cataract Refract Surg* 2002a;28:1629-1635
173. Wirbelauer C, Scholz C, Hoerauf H, Pham DT, Laqua H, Birngruber R. Noncontact corneal pachymetry with slit-lamp-adapted optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2002b;133:444-450

174. Wirbelauer C, Winkler J, Bastian GO, Häberle H, Pham DT. Histopathological correlation of corneal diseases with optical coherence tomography. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002c;240:727-734
175. Wirbelauer C, Winkler J, Scholz C, Häberle H, Pham DT. Experimental imaging of intracorneal ring segments with optical coherence tomography. *J Refract Surg* 2003a;19:367-371
176. Wirbelauer C, Pham DT. Intraoperative optical coherence pachymetry during laser in situ keratomileusis - first clinical experience. *J Refract Surg* 2003b;19:372-377
177. Wirbelauer C, Pham DT. Imaging and quantification of calcified corneal lesions with optical coherence tomography. *Cornea* 2004a;23:439-442
178. Wirbelauer C, Häberle H, Pham DT. Optische Online-Pachymetrie bei Laser-In-Situ-Keratomileusis. *Ophthalmologie* 2004b;101:140-145
179. Wirbelauer C, Pham DT. Continuous monitoring of corneal thickness changes during LASIK with online optical coherence pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2004c;30:2559-2568
180. Wirbelauer C, Pham DT. Monitoring of corneal structures with slitlamp-adapted optical coherence tomography in laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2004d;30:1851-1860
181. Wirbelauer C, Gochmann R, Pham DT. Untersuchungen der vorderen Augenkammer mittels optischer Kohärenz-Tomographie (OCT). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005a;222:856-862
182. Wirbelauer C, Karandish A, Häberle H, Pham DT. Noncontact goniometry with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2005b;123:179-185
183. Wirbelauer C, Pham DT. Imaging interface fluid after Laser in situ keratomileusis with corneal optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2005c;31:853-856
184. Wirtitsch MG, Findl O, Kiss B, Petternel V, Heinzl H, Drexler W. Short-term effect of dorzolamide hydrochloride on central corneal thickness in humans with cornea guttata. *Arch Ophthalmol* 2003;121:621-625
185. Wolfs RCW, Klaver CCW, Vingerling JR, Groebbee DE, Hofman A, De Jong PTVM. Distribution of corneal thickness and its association with intraocular pressure: The Rotterdam study. *Am J Ophthalmol* 1997;123:767-772
186. Wong AC-M, Wong C-C, Yuen NS-Y, Hui S-P. Correlational study of central corneal thickness measurements on Hong Kong Chinese using optical coherence tomography, Orbscan and ultrasound pachymetry. *Eye* 2002;16:715-721
187. Yaylali V, Kaufman SC, Thompsen HW. Corneal thickness measurements with the Orbscan topography system and ultrasonic pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:1345-1350

Anhang

Einfluss der Krümmung auf den Strahlenverlauf

Abb. 21 zeigt schematisch den Einfluss der Hornhautkrümmung, den Strahlenverlauf der OCT sowie die Herleitung einer Näherungsformel für die Berechnung eines theoretischen Korrekturfaktors für periphere Messungen.

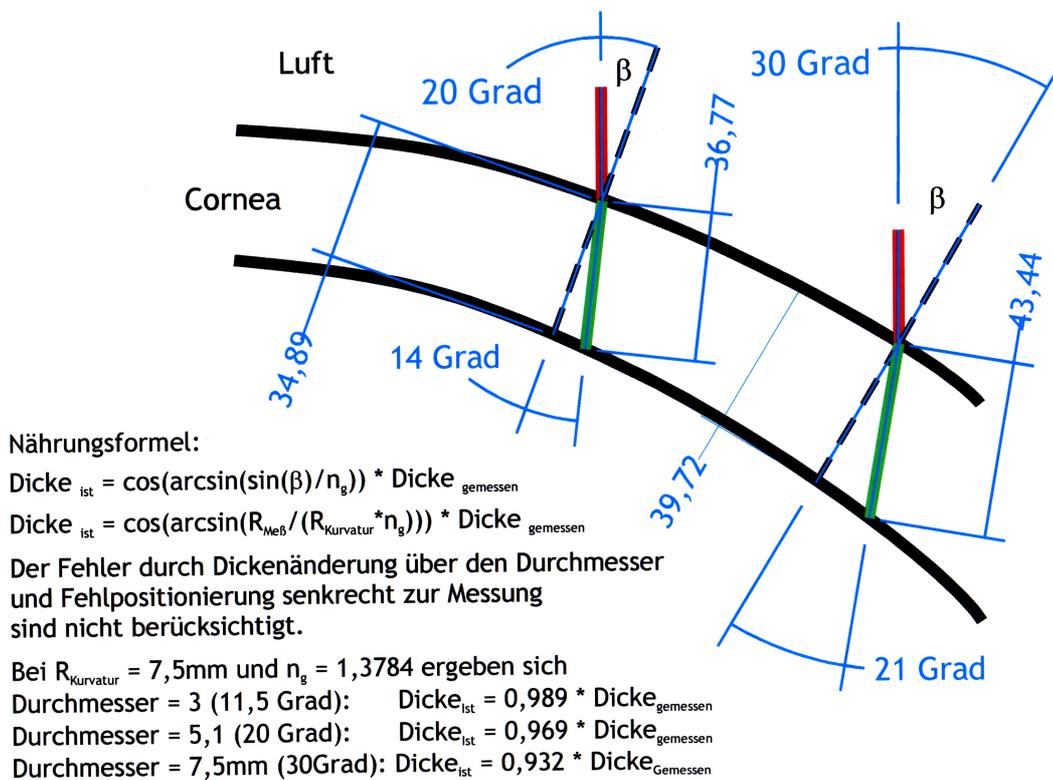


Abbildung 21: Schema des Strahlenganges durch die Peripherie der Hornhaut und Herleitung eines möglichen Korrekturfaktors [Heidelberg Engineering, Lübeck].

Eine Übersicht über theoretisch zu verwendende Korrekturfaktoren in Abhängigkeit des Krümmungsradiuses und der Messposition ist in Abb. 22 dargestellt.

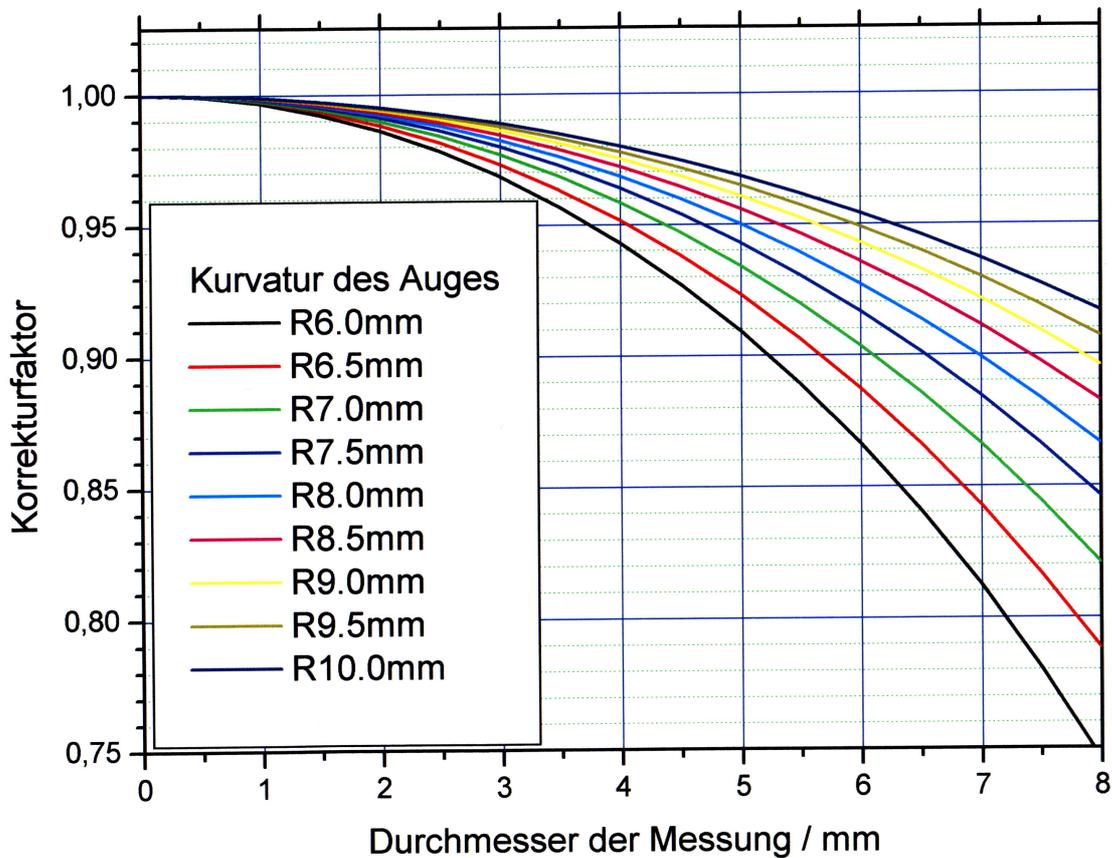


Abbildung 22: Übersicht über die Berücksichtigung eines Korrekturfaktors bei peripherer OCT-Pachymetrie [Heidelberg Engineering, Lübeck]

Daraus ergibt sich, dass bei Messungen im 4mm-Bereich und Krümmungsradien von 7,0 mm (dritter Graph von unten) ein Korrekturfaktor von 0,96 bzw. Radien von 8,5 mm (vierter Graph von oben) ein Faktor von 0,975 berücksichtigt werden müsste. Bei der Berechnung möglicher Korrekturfaktoren ist ein Brechungsindex $n = 1,3784$ verwendet worden. Da in vorliegender Arbeit mit an die Literatur anlehende präzisere Brechungsindices gearbeitet wurde, kann die Darstellung nur als Orientierung gewertet werden.

Publikationen

Im Zuge der Entstehung dieser Arbeit wurden folgende Teilaspekte der Ergebnisse vorgestellt:

Freie Vorträge

1. Thannhäuser CL, Wirbelauer C, Pham DT. Optische und akustische Messungen der zentralen Hornhaut- und Epitheldicke. DOG 2003. Berlin
2. Thannhäuser CL., Wirbelauer C, Pham DT. Einfluss der Krümmung auf die OCT-Pachymetrie. DGII 2007. Potsdam
3. Thannhäuser CL, Wirbelauer C. Clinical applications of anterior segment OCT imaging. AAO 2007. New Orleans

Schriftbeiträge

1. Thannhäuser C, Wirbelauer C, Pham DT. Optische und akustische Messungen der zentralen Hornhaut- und Epitheldicke. Ophthalmologe 2003; 100(Suppl.1):S91
2. Thannhäuser CL, Wirbelauer C, Pham DT. Einfluss der Krümmung auf die OCT-Pachymetrie. Klin Monatsbl Augenheilkd 2007; 227(Suppl.-DGII): S10
3. Thannhäuser CL, Wirbelauer C, Pham DT. Vorteile gegenüber dem Ultraschallverfahren - Zentrale und periphere OCT-Pachymetrie. Ophthalmologische Nachrichten 2007; Heft 09 (Special Bilddiagnostik):S12

Buchbeiträge

1. Thannhäuser CL, Wirbelauer C, Pham DT. Einfluss der Hornhautkrümmung auf die OCT-Pachymetrie. In: Tetz MR, Auffarth GU, Pham DT (Hrsg) 21. Kongress der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und refraktive Chirurgie, Biermann, Köln. 2007; S.153-160

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des vorderen Augenabschnitts.....	6
Abbildung 2: Histologischer Schnitt der Hornhaut.	8
Abbildung 3: Versuchsmaterialien für die Ultraschallpachymetrie.	29
Abbildung 4: Schema der markierten Hornhaut.....	30
Abbildung 5: Lokalisation der Messpunkte.	31
Abbildung 6: Handgeführte Ultraschallsonde.....	33
Abbildung 7: Ultraschallgerät Corneo-Gage™Plus 2 von Sonogage (US50)	34
Abbildung 8: Schematische Darstellung eines Interferometers	36
Abbildung 9. a: Spaltlampen-adaptiertes OCT-Untersuchungssystem. b: Einkopplung des OCT in die Spaltlampe. c: Schematische Darstellung der Strahlenteilung bei der Spaltlampeneinkopplung	38
Abbildung 10: Zweidimensionale Darstellung einer physiologischen Kornea im histologischen Schnitt (links) und mittels AS-OCT	39
Abbildung 11: Zweidimensionale Darstellung einer normalen Kornea mittels OCT und dem korrespondierenden A-Scan (links).	40
Abbildung 12: a: Zweidimensionale OCT-Darstellung des Hornhautquerschnitts mit linearer Rasterung. b: A-Scan-Profile zentral und mittel-peripher	42
Abbildung 13: Automatische optische Kohärenz-Pachymetrie (OCP)	43
Abbildung 14: Zentrale Hornhautdicke. Regressiongerade	49
Abbildung 15: Zentrale Hornhautdicke in der Bland-Altman-Analyse.	50
Abbildung 16: Übersicht über die zentrale und mittel-periphere Pachmetrie.	51
Abbildung 17: Einfluss der Krümmung auf die zentrale OCT-Pachymetrie.	54
Abbildung 18: Einfluss der Krümmung auf die mittel-periphere OCT-Pachymetrie	54
Abbildung 19: Einfluss der Krümmung dreier Brechkraft-Gruppen auf die OCT- Pachymetrie in der mittleren Peripherie.....	55
Abbildung 20: Zentrale Epitheldicke	57
Abbildung 21: Schema des Strahlenganges durch die Peripherie der Hornhaut.	87
Abbildung 22: Übersicht über die Berücksichtigung eines Korrekturfaktors bei peripherer OCT-Pachymetrie	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Brechungsindices okulärer Medien	7
Tabelle 2: Zusammensetzung des Hornhautstromas	10
Tabelle 3: Anzahl der untersuchten Augen je nach Messreihe.....	26
Tabelle 4: Hornhautbefund aller Patienten	27
Tabelle 5: Okuläre bzw. systemische Befunde aller Patienten	28
Tabelle 6: Heuristische Interpretation des Konkordanz-Korrelationskoeffizienten ...	45
Tabelle 7: Positionen der im digitalen Bild ausgewerteten A-Scans	47
Tabelle 8: US- und OCT-Pachymetrie in der mittleren Peripherie. Reproduzierbarkeit in μm sowie Variationskoeffizient in %.	52
Tabelle 9: Methodenvergleich der US- und OCT-Pachymetrie in der mittleren Peripherie.....	53
Tabelle 10: Zentrale und mittel-periphere korneale Epitheldicke mittels OCT. Variationskoeffizient (VK) in %.	58
Tabelle 11: Vergleich der publizierten Mittelwerte der zentralen OCT-Pachymetrie.	62

Abkürzungsverzeichnis

In Text und Abbildungen wurden folgende Abkürzungen verwendet:

Abb.	Abbildung
BAA	Bland-Altman- Analyse
BI	Brechungsindex
bzw.	beziehungsweise
D	Dioptrien
EDTA	Ethylene Diamine Tetra-Acetate
ff.	und folgende
ICRS	intrakorneale Ringsegmente
IOD	Intraokulärer Druck
IOL	Intraokularlinse
IQR	Interquartilsbereich
KI	Konfidenzintervall
λ	Lambda, Symbol der Wellenlänge
Kap.	Kapitel
LASIK	Laser-In-Situ-Keratomileusis
LDI	Laser-Doppler-Interferometrie
LTK	Laser-Thermokeratoplastik
MHz	Mega-Hertz, Einheit der Frequenz
μm	Mikrometer (1/1000 Milimeter)
N	Brechungsindex oder Anzahl einer Beobachtungseinheit
nm	Nanometer (1/1000 Mikrometer) Einheit der Wellenlänge

OCP	Optische Kohärenz-Pachymetrie
OCT	Optische Kohärenz-Tomographie
P	Signifikanzniveau
PCI	Partielle Kohärenz-Interferometrie
PEX	Pseudoexfoliationssyndrom
PKP	Perforierende Keratoplastik
PRK	Photorefraktive Keratektomie
PTK	Phototherapeutische Keratektomie
r	Konkordanz-Korrelations-Koeffizient
r_p	Korrelationskoeffizient nach Pearson
r_p^2	Bestimmtheitsmass
RF	Relativer Fehler
SD	Standardabweichung
SLD	Superlumineszenzdiode
SL-OCT	Spaltlampen-adaptierte Optische Kohärenz-Tomographie
s.	siehe
sog.	so genannte/r/s/n
Tab.	Tabelle
UBM	Ultraschallbiomikroskopie mit hohen Frequenzen (50-100 MHz)
US	Ultraschall
US 20	Ultraschallpachymeter mit einer Frequenz von 20 MHz
US 50	Ultraschallpachymeter mit einer Frequenz von 50 MHz
VK	Variationskoeffizient
X_M	Mittlung aller Werte der Abszisse
Y_M	Mittlung aller Werte der Ordinate

Genehmigungen und CE-Zertifizierung

Das klinischen System mit einer Wellenlänge von 1310 nm wurde nach den Normen der CE-Zertifizierung angefertigt. Die OCT-Einheit (CE-Kennzeichen Sirius 713-A01-00010501, Sirius 212-00010501) wurde an eine klinische Spaltlampe (SL-3C; Topcon, Tokyo, Japan) integriert (CE-Kennzeichen: Topcon SL-3C#639838). Das OCT-Basisgerät Sirius 713 in Verbindung mit dem Computermodul Sirius 212 und einer Spaltlampe der Firma TopCon wurde nach folgenden Vorschriften und Normen angefertigt:

DIN EN 60601-1, DIN EN 60601-1-1, Richtlinie 93/42/EGW, DIN EN ISO 13485, DIN EN 1041, DIN EN 540, DIN EN ISO 14971.

Die Netzspannung betrug 230V AC/ 50 Hz mit einer Leistungsaufnahme von 150W bei einem Temperaturbereich von 15-25°C.

Die speziellen Computerprogramme OCT LabWiz 1.0 und OCTeval 1.0 (4Optics AG) ermöglichten die Auswertung der aufgenommenen Bilder.

Erklärung

„Ich, Carsten Lutzian Thannhäuser, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: *Messung der Hornhautdicke mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT)* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 28.Mai 2008

Carsten Lutzian Thannhäuser

Danksagung

Herrn PD Dr. med. Christopher Wirbelauer danke ich herzlichst für seine jederzeit verfügbare Unterstützung als Doktorvater, die zahlreichen Anregungen bei praktischen wie theoretischen Fragestellungen sowie die hervorragende und motivierende Betreuung über den gesamten Zeitraum der Entstehung dieser Arbeit.

Des Weiteren danke ich Klinikdirektor Herrn Prof. Dr. med. D.T. Pham für seine großzügige Unterstützung, anregende fachliche Beiträge und für die Schaffung optimaler Arbeitsbedingungen.

Für einen reibungslosen Ablauf während der Datenerhebung bedanke ich mich bei allen Klinikkollegen wie Mitarbeitern der Klinik für Augenheilkunde des Vivantes-Klinikums Neukölln, Berlin.

Bedanken möchte ich mich auch bei der Firma 4Optics-AG bzw. Heidelberg Engineering Lübeck, die durch die Bereitstellung der OCT bzw. OCP-Technologie die Grundlage für diese wissenschaftlichen Untersuchungen schufen.

Ein ganz herzlicher und besonderer Dank geht an dieser Stelle an meine Eltern, Edelgard Thannhäuser sowie Lutzian Thannhäuser, die mich stets förderten, mir Mut machten und mir jederzeit mit einem hohen Mass an Motivation und Geduld zur Seite standen.

Curriculum vitae

Aus Datenschutzgründen hier nicht aufgeführt.