

## 1. Einleitung

Die menschliche Hornhaut ist eine elliptische Scheibe, die im Zentrum dünner ist als in der Peripherie, wobei die strukturelle Integrität der Hornhaut für den Schutz des Auges und das Sehvermögen gleichermaßen essenziell ist. Die Hornhaut besitzt als vorderste lichtbrechende Struktur im optischen System Auge die stärkste Brechkraft von etwa 45 Dioptrien und ist für die optische Qualität des Netzhautbildes von entscheidender Bedeutung. Deshalb erfolgen an der Hornhaut eine Vielzahl von refraktiven Eingriffen durch Einschnitte, Koagulationen oder Gewebeabtragungen. Weiterhin gibt es schwere Erkrankungen der Hornhaut durch Entzündungen, Ablagerungen oder Eintrübungen, die zu einer Sehverschlechterung bis hin zur Erblindung führen können. Da die mehrschichtige Hornhaut im Zentrum nur etwa 0,5 mm dick ist, sind genaue Untersuchungen im klinischen Alltag von großer Bedeutung.

Die Diagnostik der menschlichen Organe hat in den vergangenen Jahren erhebliche Fortschritte erfahren. Die Ultraschalluntersuchung ist das in der Augenheilkunde am verbreitetsten diagnostische Verfahren und wurde zur Darstellung und Messung der Hornhaut seit vielen Jahren eingesetzt [Guthoff 1999, Reader 1987, Reinstein 1993, 1994a, Roth 1994, Pavlin 1994]. Allerdings bestehen einige Nachteile dieser akustischen Verfahren, wie beispielsweise die relativ niedrige Auflösung von Schall gegenüber Licht und der erforderliche Kontakt zur Anklopfung an die darzustellenden Gewebe.

Mit großer Geschwindigkeit haben neue, hochauflösende Technologien und innovative Verfahren Eingang in die ophthalmologische Diagnostik gefunden [Guthoff 1999]. Die Anwendung von Licht in der Medizin, oft durch Laserverfahren generiert, umschließt hierbei ein weites Feld von Techniken für die Diagnose und Therapie. Da die Geschwindigkeit von elektromagnetischen Lichtwellen um ein Vielfaches schneller ist als Schall können optische Verfahren, die auf Licht zur Bildgebung von Strukturen zurückgreifen, eine erheblich schnellere und präzisere Darstellung ergeben. Optische Verfahren zur Diagnostik der Hornhaut konnten technisch weiterentwickelt werden und gewinnen durch neue Licht- und Laserquellen immer mehr an Bedeutung.

Ziel und Aufgabe dieser Arbeit war es, das diagnostische Verfahren der Optischen Kohärenz-Tomographie (OCT) zur Untersuchung der Hornhaut und der vorderen Augenabschnitte von einem experimentellen Prototypen zu einem für die Klinik nutzbaren Gerät zu entwickeln.

In den nächsten Kapiteln werden, nach einigen anatomischen Vorbemerkungen (Kapitel 1.1.1.), die bisher zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden der Hornhaut, insbesondere zur Untersuchung des Hornhautquerschnitts, vorgestellt (Kapitel 1.1). Der Schwerpunkt wurde auf optische (Kapitel 1.1.3.) und ultraschallbasierte (Kapitel 1.1.4.) Verfahren zur Bestimmung der Hornhautdicke gelegt. In einem weiteren Kapitel wurde gezielt auf die Entwicklung des OCT-Verfahrens zur verbesserten Diagnostik in der Augenheilkunde eingegangen (Kapitel 1.2).

## **1.1. Untersuchungsmethoden der Hornhaut**

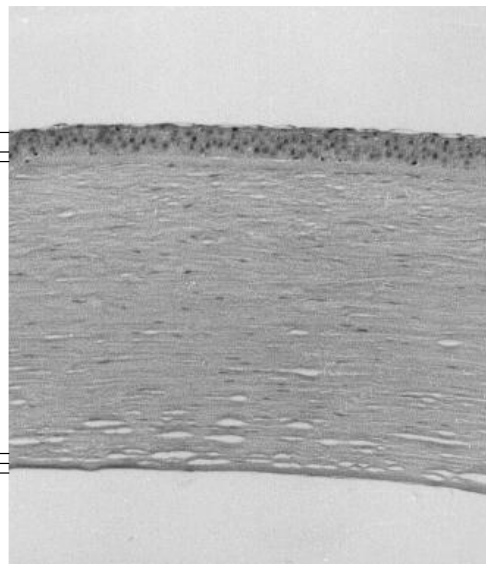
### **1.1.1. Anatomische Vorbemerkungen**

Die transparente Hornhaut besteht aus 5 Schichten (Abbildung 1): Diese sind das Epithel, die Bowman-Membran, das Stroma, die Descemet-Membran und das Endothel [Funk 1997].

**Epithel**  
**Bowman-Membran**

**Stroma**

**Descemet-Membran**  
**Endothel**



**Abbildung 1.** Histologischer Schnitt durch die Hornhaut zur Darstellung des Schichtenaufbaus.

Die vorderste Schicht ist das Epithel, ein nicht verhornendes Plattenepithel, mit einer Dicke von etwa 50 bis 60  $\mu\text{m}$ , welches aus fünf bis sechs Zellschichten und einer Basalmembran besteht (Abbildung 1). Das Epithel wird von dem 10 bis 15  $\mu\text{m}$  dicken Tränenfilm bedeckt und hat eine sehr hohe Mitoserate. Darunter liegt die zellfreie Bowman-Membran, die ausschließlich aus kollagenen Fasern und einer Grundsubstanz besteht und eine Dicke von 10 bis 16  $\mu\text{m}$  hat. Das Stroma nimmt etwa 90% des gesamten Hornhautvolumens ein und besteht zu 95% aus einer amorphen Grundsubstanz (Keratansulfat, Chondroitinsulfat, Glykoproteine und Glykosaminoglykane) und Kollagenfasern. Etwa 5% des Stromavolumens werden von den zellulären Strukturen, vornehmlich den Keratozyten, eingenommen. Im Stroma sind die kollagenen Fibrillen mit einem Durchmesser von 25 bis 35 nm in Lamellen von etwa 2  $\mu\text{m}$  Dicke angeordnet. Innerhalb dieser Lamellen liegen die Fibrillen parallel und in gleichen Abständen bei gleichem Durchmesser. Diese Regelmäßigkeit ist eine der wichtigsten Voraussetzungen für die Transparenz der Hornhaut [Komai 1991, Maurice 1957], wobei der Abstand zwischen zwei lichtstreuenden Faserelementen die Hälfte der Wellenlänge des Lichts nicht überschreiten darf.

Die Descemet-Membran, die als Basalmembran des Endothels aufzufassen ist und sich mit zunehmendem Alter verdickt, besteht aus Kollagen, Heparansulfat und elastischen Fasern und hat eine Dicke von 6 bis 10  $\mu\text{m}$  (Abbildung 1). Das einschichtige Endothel ist die innerste Schicht und besteht aus etwa 500.000 hexagonalen Zellen mit einem Durchmesser von 20  $\mu\text{m}$  und einer Dicke von 4 bis 6  $\mu\text{m}$ . Die hohe Konzentration an Zellorganellen im Endothel weist auf einen sehr intensiven Stoffwechsel hin.

Die refraktive Funktion und die Transparenz der Kornea beruhen auf der regelmäßigen Form, der Abmessung und Anordnung der Kollagenbündel im transparenten Stroma, der Entwässerung durch eine aktive Pumpfunktion des Endothels an der Rückfläche, der Gefäßlosigkeit und der Regelmäßigkeit der Oberfläche durch eine gleichmäßige epitheliale Oberfläche und einen intakten dreilagigen Tränenfilm [Funk 1997]. Die eine Fläche von nur etwa 120  $\text{mm}^2$  einnehmende Hornhaut wird deshalb auch als das spezialisierteste Gewebe der menschlichen Körperoberfläche bezeichnet.

Die Hornhautdicke ist nicht konstant und kann individuell unterschiedlich sein. Zentral beträgt sie 0,52 mm und verdickt sich nach peripher auf Werte von bis zu

0,67 mm [Funk 1997]. Um die Funktion der Hornhaut zu erfassen, war bei den optischen und akustischen Untersuchungsmethoden besonders die Bestimmung der Hornhautdicke von klinischer Relevanz und deren Bedeutung wurde deshalb in Kapitel 1.1.2. vorgestellt.

### **1.1.2. Die Bedeutung der Bestimmung der Hornhautdicke**

Die Hornhautdicke ist ein wichtiger Indikator der kornealen Funktion und wird in verschiedenen klinischen Situationen routinemäßig gemessen [Roth 1994]. Diese spiegelt unter anderem die Funktion des Hornhautendothels wider [Klyce 1996] und ermöglicht die Überprüfung von Veränderungen durch das Tragen von Kontaktlinsen [Holden 1983, Roth 1994]. Außerdem hat die Hornhautdicke postoperativ eine prognostische Bedeutung nach perforierender Keratoplastik [McDonnell 1993] und kann lokale oder systemische metabolische Störungen erkennen lassen [Larsson 1996]. Schließlich spielt die Messung der Hornhautdicke eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Patienten mit Glaukom, da die Messung des Augeninnendruckes mit der Applanationstonometrie von dieser abhängig ist [Aghaian 2004, Herndon 1997, 2004, Whitacre 1993]. Darüberhinaus konnte eine geringere zentrale Hornhautdicke mit einem schlechterem Glaukomverlauf assoziiert werden und erwies sich als wichtiger klinischer Faktor bei der Identifizierung von Glaukompatienten mit hohem Progressionsrisiko [Aghaian 2004, Herndon 2004].

Die Untersuchung der Hornhaut ist besonders im Bereich der refraktiven Chirurgie zur Korrektur von Ametropien wesentlich, da das Ausmaß der Korrektur von der vorhandenen Hornhautdicke limitiert wird. Die sehr präzise Abtragung von Hornhautgewebe im Mikrometer-Bereich mit dem Excimer-Laser bei 193 Nanometern (nm) ermöglicht eine Behandlung, wodurch sich die Brechkraft des Auges verändern lässt. Durch die verursachte Abflachung oder Aufsteilung der Hornhaut kann sicher und effektiv eine niedrige bis mittlere Myopie oder Hyperopie sowie ein Astigmatismus korrigiert werden [AAO 1999, Rojan 2004, Sugar 2002, Varley 2004]. Die Messung der Hornhautdicke sollte deshalb in der präoperativen Diagnostik zur Ermittlung des unteren Grenzwertes einer möglichen Korrekturbehandlung, aber auch zur Überprüfung der erreichten Korrektur und vor Nachbehandlungen eingesetzt werden [AAO 1999, Price 1999].

Obwohl die Bestimmung der Hornhautdicke bereits Ende des 19. Jahrhunderts gelang, wurde sie mit Hilfe von optischen Methoden erstmals 1948 an einem größeren Patientengut gemessen [Bahr 1948]. Maurice und Giardini verbesserten die Methode, indem das Messgerät direkt an eine handelsübliche Spaltlampe montiert wurde [Maurice 1951]. Allerdings hatte dieses, auf der Spalttechnik beruhende Verfahren, eine große Fehlerbreite und war sehr vom Untersucher abhängig (siehe Kapitel 1.1.3.). Kremer und Mitarbeiter [Kremer 1985] berichteten erstmals über die Messung der Hornhautdicke mit einem Ultraschall-Pachymeter, wodurch die Messung in experimentellen und klinischen Untersuchungen wesentlich erleichtert wurde [Reader 1987, Pavlin 1992]. Die Ultraschall-Pachymetrie (Kapitel 1.1.4.1.) ermöglichte eine Messung der Dicke und war leicht zu gebrauchen. Dieses Verfahren gilt gegenwärtig im klinischen Alltag als Standard, da für die Messung nur eine geringe Mitarbeit des Patienten notwendig ist und die Ergebnisse leicht zu interpretieren sind. Allerdings erfordert das Ultraschallverfahren einen direkten Kontakt zur Hornhaut, um die Schallwellen anzukoppeln und ist methodisch bedingt in der Auflösung limitiert (siehe Kapitel 1.1.4.).

### **1.1.3. Spaltlampen-Biomikroskopie und bisherige optische Verfahren**

Die Spaltlampe ist die übliche klinische Untersuchungsmethode, die dem Augenarzt ermöglicht, die anatomischen Strukturen des Auges und mögliche Veränderungen zu untersuchen [Müller 1976]. Allerdings war zu der Zeit, als neue Untersuchungsmethoden mit der Anwendung spaltförmigen Lichts aufkamen, eine objektive Abbildung der Befunde noch nicht gegeben und die zeichnerische Dokumentation war zunächst die einzige Möglichkeit, die erhobenen Befunde festzuhalten [Müller 1976].

Erst 20 Jahre nach der Demonstration der ersten Spaltlampe wurden die ersten Fotografien des optischen Schnittes gezeigt [Müller 1976]. Weitere Modifikationen ermöglichten auch eine objektive Messung und mit zunehmender Vergrößerung konnten auch feinere Details erkannt werden. Zur objektiven Befunddokumentation wurden Spaltlichtfotos auch zu Messzwecken genutzt.

Diese Verfahren erforderten aber viel Erfahrung bei der Anwendung. Die Bestimmung der Hornhautdicke mit der Spaltlampen-Pachymetrie (Haag-Streit-System) hatte deshalb eine relativ geringe Reproduzierbarkeit durch

Einstellungsprobleme und optische Verzerrungen bei einer schrägen Beleuchtungseinrichtung [Olsen 1980]. Für dieses Pachymeter wurde eine Reproduzierbarkeit von nur  $\pm 12\mu\text{m}$  bis  $\pm 19\mu\text{m}$  (Variationskoeffizient  $\sim 2-3,5\%$ ) festgestellt [Azen 1979, Giasson 1992, Salz 1983]. Diese hohe Streuung wurde als besondere Einschränkung für die klinische Anwendung angesehen, und das Verfahren wurde zur Messung später wieder verlassen [Azen 1979, Giasson 1992, Olsen 1980, Salz 1983].

### **1.1.3.1. Spaltlampen-gestützte Pachymetrie (Orbscan-System)**

Die spaltlampen-gestützte Pachymetrie mit einem computerisierten System (Orbscan-System, Bausch&Lomb) ermöglichte eine kontaktfreie Messung der Hornhautdicke [Cairns 2005, Lattimore 1999, Lin 1998, Yaylali 1997]. Durch die Kombination mit einem Placido-System konnte mit diesem Verfahren auch eine topographische Analyse der Hornhautoberfläche erfolgen [Cairns 2005]. Zur Messung wurden 40 Spaltbilder in einem Winkel von  $45^\circ$  zur Augenoberfläche aufgenommen [Cairns 2005]. Aus diesen Bildern wurde über eine Triangulation und mittels der Ray-Tracing-Technologie die Dicke rekonstruiert und der Höhenunterschied zwischen Vorderfläche und Rückfläche der Hornhaut bestimmt. Klinisch lag die zentrale Genauigkeit zwischen  $\pm 5\mu\text{m}$  und  $\pm 8,42\mu\text{m}$  (Variationskoeffizient  $\sim 1,5\%$ ) [Lattimore 1999, Yaylali 1997]. Allerdings waren die Messungen der Hornhautdicke mit anderen Geräten nicht übereinstimmend und im Vergleich zur Ultraschall-Pachymetrie wurden die Werte um durchschnittlich etwa  $30\mu\text{m}$  höher gemessen [Liu 1999, Módis 2001a, Yaylali 1997]. Die Ableitung aus den Spaltbildern mit einer Trennschärfe von  $\pm 20\mu\text{m}$  und die erforderlichen aufwendigen Berechnungen führten zu weiteren Fehlerquellen [Cairns 2005]. Deshalb wurde auch vom Hersteller ein akustischer Ausgleichsfaktor eingebaut, der diese Überschätzung mathematisch zurückrechnen konnte.

### **1.1.3.2. Scheimpflug-Photographie**

Die Anwendung des Scheimpflug-Prinzips brachte einen weiteren Fortschritt in der Messung der Vorderkammertiefe und Linsendicke sowie zur Messung von Krümmungen, vorwiegend der Hornhautvorderfläche, Linsenvorder- und -hinterfläche und der Densitometrie der Linse [Müller 1976].

Diese Technik wurde auch als kontaktfreies optisches Verfahren zur Darstellung der Hornhaut mit einer Auflösung von etwa 10 bis 20  $\mu\text{m}$ , welches Querschnittsbilder ermöglichte, weiterentwickelt [Binder 1996, Huebscher 1996, Wirbelauer 1997]. Die Reproduzierbarkeit lag bei  $\pm 9 \mu\text{m}$  (Variationskoeffizient  $\sim 1,7\%$ ) [Binder 1996, Huebscher 1996]. Allerdings wurden die Messungen durch optische Verzerrungen erheblich beeinflusst [Richards 1988].

### **1.1.3.3. Spekulare Mikroskopie**

Ein weiteres optisches Verfahren zur Untersuchung der Hornhaut stellte die spekulare Mikroskopie dar [Azen 1979, Bovelle 1999, Wheeler 1992]. Mit diesem Verfahren konnte das Hornhautendothel unter klinischen Bedingungen genau untersucht und bestimmt werden [Wirbelauer 1998a]. Für die Messung der Hornhautdicke wurde eine Reproduzierbarkeit von  $\pm 8 \mu\text{m}$  (Variationskoeffizient  $\sim 1,5\%$ ) festgestellt [Azen 1979, Bovelle 1999, Wheeler 1992]. Allerdings gab es auch große Unterschiede um bis zu 100  $\mu\text{m}$  zwischen den Verfahren mit oder ohne Kontakt [Módís 2001b, 2002]. Eine Bestimmung wurde deshalb nur bei einer gleichzeitigen Untersuchung der Endothelzellen empfohlen.

### **1.1.3.4. Konfokale Mikroskopie**

Mit dem konfokalen Mikroskop, auch als Spaltleuchten- oder Spiegel-Mikroskop bezeichnet, konnten sehr genaue Schichtaufnahmen der Hornhaut mit einer mikroskopischen Auflösung der oberflächenparallelen Schichten auf zellulärer Ebene erfolgen [Guthoff 1997, 1999, Kaufman 2004, Lemp 1986, Petroll 1998]. Dieses optische Verfahren wies je nach verwendetem Objektiv eine Auflösung von 3 bis 10  $\mu\text{m}$  bei einer Reproduzierbarkeit von  $\pm 10 \mu\text{m}$  (Variationskoeffizient 1,6%) und ermöglichte eine Visualisierung der zellulären Komponenten der Hornhaut bei einer Invasivität ähnlich der des Ultraschall-Verfahrens (Kapitel 1.1.4.) [Guthoff 1997, 1999, Kaufman 2004, Li 1997]. Inzwischen wurde auch ein digitalisiertes System zur dreidimensionalen Darstellung der Hornhaut entwickelt [Stave 2002]. Beim Spaltleuchtenmikroskop lagen aber Limitierungen durch Streulicht aus der Umgebung vor, wodurch ein direkter Kontakt zu dem zu untersuchenden Gewebe durch Ankopplung mit einem Immersionsgel und eine konfokale Blende erforderlich waren. Durch den erheblichen Aufwand bei der Untersuchung war das

konfokale Mikroskop daher insbesondere speziellen wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten [Guthoff 1997, 1999, Kaufman 2004].

#### **1.1.4. Ultraschallverfahren in der Augenheilkunde**

Das am weitesten verbreitete bildgebende Verfahren in der Augenheilkunde ist die Ultraschall-Untersuchung (Sonographie), und in den letzten Jahren ist die Anwendung der verschiedenen Ultraschalltechniken zu diagnostischen Zwecken in der Ophthalmologie erheblich gewachsen [Guthoff 1999]. Ultraschall ist hierbei ein genereller Begriff für Druckwellen, die in einem materiellen Medium übertragen werden. Die Frequenzen dieser Wellen liegen dabei oberhalb derer, die für den Menschen hörbar sind.

Die für die Diagnostik der Hornhaut verwendeten Ultraschallfrequenzen lagen meist zwischen 10 und 100 MHz. Höhere Frequenzen wurden benutzt, wenn eine höhere Auflösung gewünscht wurde. Um Ultraschallwellen zu erzeugen, wurde ein Ultraschallübermittler benötigt. Der Übermittler selbst wurde aus einem speziellen Typ eines Kristalls, einem piezoelektrischen Kristall, hergestellt. Dieser Kristall besaß die Fähigkeit, Ultraschallwellen zu generieren und zu empfangen. Hierbei wurde elektrische Energie in Schallenergie umgewandelt. Der Anteil des ausgesendeten Ultraschalls, welcher an den Übermittler zurückgesendet wurde, konnte analysiert werden. Ein Echo wurde immer dann produziert, wenn die Schallwellen über die Grenze zweier verschiedener Medien mit unterschiedlicher akustischer Impedanz kamen. Die akustische Impedanz eines Mediums war hierbei sowohl von seiner Dichte als auch von seiner Elastizität abhängig. Um quantitative Messungen durchzuführen, konnte die jeweils gemessene Zeit, die die Ultraschallwellen für die Fortbewegung in dem jeweiligen Medium benötigten, in eine Distanz umgerechnet werden. Allerdings setzte dies voraus, dass das Medium, durch das sich der Ultraschall bewegte, homogen war und dass die Schallgeschwindigkeit für das Medium bekannt war [Chivers 1984, Coleman 1977]. Obwohl eine genaue quantitative Beurteilung möglich war, erwies sich die Physik und Biologie der Gewebereflexionen als sehr komplex, so dass die Gewinnung von Informationen über das Gewebe aus den Echo-Charakteristiken generell sehr schwer war.



#### **1.1.4.1. Ultraschall-Pachymetrie**

In der klinischen Routine wurden zur Messung der Hornhautdicke insbesondere Ultraschall-Pachymeter mit einer Sondenfrequenz von 10 bis 50 MHz angewandt [Reader 1987]. Die Auflösung war hierbei abhängig von dieser Frequenz sowie der eingestellten Schallgeschwindigkeit und entsprach bei 20 MHz einer Auflösung von lediglich 82  $\mu\text{m}$  und bei 50 MHz einem Wert von 33  $\mu\text{m}$ . Für konventionelle Ultraschall-Pachymeter lag die Reproduzierbarkeit bei  $\pm 2 \mu\text{m}$  bis  $\pm 7 \mu\text{m}$  (Variationskoeffizient  $\sim 0,37-1,3\%$ ) und wurde für klinische Anwendungen als ausreichend erachtet [Giasson 1992, Reader 1987, Salz 1983, Yaylali 1997]. Allerdings wurde in klinischen Untersuchungen eine erhebliche Variabilität der einzelnen Geräte festgestellt [Reader 1987, Salz 1983, Wheeler 1992]. Dies wurde auf die unterschiedlichen Einstellungen und interne Kalibrationsfaktoren der Ultraschall-Geräte zurückgeführt [Reader 1987, Salz 1983].

#### **1.1.4.2. Ultraschall-Biomikroskopie (UBM)**

In den letzten Jahren wurde die Technologie für die Ultraschall-Biomikroskopie (UBM) mit hohen Ultraschallfrequenzen von bis zu 100 MHz mit zusätzlicher digitaler Signalverstärkung entwickelt [Guthoff 1999, Pavlin 1994, Reinstein 1994a, 1994b]. Die UBM eignete sich hauptsächlich zur Diagnostik des Bulbusvorderabschnittes, da, methodisch bedingt, die Eindringtiefe bei 3 bis 8 mm lag. Dieses Verfahren hatte eine hohe Ortsauflösung von bis zu 25  $\mu\text{m}$ , erforderte aber ein flüssiges Ankopplungsmedium (Immersionstechnik), bei der ein flüssigkeitsgefüllter offener Trichter von 18 bis 22 mm Durchmesser nach Lokalanästhesie auf die Augenoberfläche gesetzt wurde. Aufgrund dieser Immersionsmethode musste die Untersuchung im Liegen durchgeführt werden. Neben diesem relativ invasivem Kontaktverfahren waren auch die langen Aufnahmezeiten limitierend [Reinstein 1994a, 1994b, 1999a]. Die laterale Ortsauflösung erreichte bei diesen hohen echographischen Untersuchungsfrequenzen 50  $\mu\text{m}$ , war aber technisch durch die laterale Abtastrate auf 120 bis 250  $\mu\text{m}$  limitiert [Reinstein 1994b]. Eine dreidimensionale Darstellung konnte die räumliche Analyse aber deutlich verbessern [Kirchhoff 2001, Stachs 2002].

In zahlreichen Studien konnte die korrekte Wiedergabe der Strukturen des Auges und die gute Übereinstimmung der UBM-Bilder mit den klinischen Befunden nachgewiesen werden [Guthoff 1999, Pavlin 1994, Reinstein 1994a, 1994b]. Durch die digitale Verarbeitung der Signale konnte eine Reproduzierbarkeit von bis zu  $\pm 5 \mu\text{m}$  (Variationskoeffizient 1,02%) für die Messung der Hornhautdicke erreicht werden [Reinstein 1999a].

In klinischen Untersuchungen der Hornhaut konnte das Epithel abgebildet [Reinstein 1993], eine topographische Karte der Hornhautdicke angefertigt [Reinstein 1994a] und Befunde nach lamellierenden Eingriffen einschließlich der LASIK [Reinstein 1999a, 1999b, 2000] und der Implantation von intrakornealen Ringsegmenten [Reinstein 2001] erhoben werden.

## **1.2. Die Optische Kohärenz-Tomographie (OCT) im Bereich der Augenheilkunde**

Die Optische Kohärenz-Tomographie, nach der englischen Bezeichnung „Optical Coherence Tomography“ als OCT abgekürzt, ist ein neuartiges, nicht-invasives, in-vivo Diagnoseverfahren. Dabei wird das menschliche Gewebe mit infrarotem Licht bestrahlt. Das vom Gewebe zurückkommende Licht wird optisch in einem Interferometer verarbeitet, so dass, ähnlich wie bei der Sonographie, Strukturen und Strukturübergänge innerhalb des Gewebes in zwei- oder dreidimensionalen Tiefenschnittbildern dargestellt werden können. Diese Methode stellt somit das optische Analogon der Ultraschall-Technik im B-Modus dar, wobei die Lichtquelle ein Diodenlaser mit einer Bandbreite von üblicherweise 30 bis 50 nm ist. Die Auflösung konnte durch das OCT-Verfahren auf 10 bis 15  $\mu\text{m}$  verbessert werden. Die gewonnenen Bilder hatten dadurch eine etwa drei- bis zehnfach höhere Auflösung als die Bilder der in der Augenheilkunde bisher angewandten Ultraschallverfahren, und eine schnellere Abtastung ermöglichte es außerdem, eine größere Anzahl von Schnittbildern aufzunehmen.

Das OCT-Verfahren wurde in den letzten Jahren, basierend auf ersten prinzipiellen Untersuchungen durch Fercher und Mitarbeiter in Wien [Fercher 1988], von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe des Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, und der Tufts University, Boston, entwickelt und erstmals zur Untersuchung okulärer Gewebe angewandt [Huang 1991]. Die wesentlichen Vorteile des OCT-Verfahrens gegenüber den bisherigen diagnostischen Mitteln

war die Vereinigung einer hohen Auflösung, der Darstellung des Querschnitts und der geringen Invasivität durch den nicht erforderlichen Kontakt. Die physikalischen Grundlagen der OCT-Methode wurden in Kapitel 7 als Anhang zusammengefasst. Von unterschiedlichen Arbeitsgruppen wurde gleichzeitig die partielle Kohärenz-Interferometrie (PCI) [Drexler 1997, Fercher 1993, Hitzenberger 1992, 1994], die niedrig-kohärente Reflektometrie [Böhnke 1998, Wälti 1998] und die OCT [Huang 1991, Izatt 1994, Puliafito 1996] weiterentwickelt. Von den möglichen Interaktionen zwischen Laser und Gewebe, d.h. Reflexion des Laserstrahls, Streustrahlung, Transmission und Adsorption war aus diagnostischer Sicht besonders die Reflexion der Strahlung relevant. Die unterschiedlichen Gewebe wurden deshalb bei der OCT aufgrund der optischen Inhomogenität und der Reflektivität von Licht charakterisiert.

Die OCT-Methode ermöglichte neben einer hochauflösenden morphologischen Betrachtung von Gewebestrukturen auch eine präzise quantitative Biomorphometrie, ähnlich wie bei einem histologischen Schnitt [Birngruber 1999, Hoerauf 2000a, Huang 1991, Izatt 1994, Puliafito 1996, Wirbelauer 2000b, 2002c]. Zunächst konnte in ersten vorklinischen, experimentellen Untersuchungen mit einer Wellenlänge von 800 bis 840 nm eine optische Darstellung und Messung von okulären Strukturen erreicht werden [Fercher 1993, Fujimoto 1995, Huang 1991, Izatt 1994]. Durch die Kopplung an zweidimensionale Abtastvorrichtungen konnten erste Querschnittsbilder des Augengewebes entstehen. Allerdings waren diese ersten Prototypen nur bedingt für den klinischen Gebrauch geeignet, und der Schwerpunkt der Anwendungen lag vorwiegend im Bereich der Netzhaut- und Glaukomdiagnostik [Hee 1995, 1998, Gaudric 1999, Puliafito 1995, 1996, Schuman 1995]. Erste Anwendungen zur Erlangung von in-vivo Schichtaufnahmen am hinteren Augenpol erfolgten 1991 [Huang 1991] und führten zu methodischen Weiterentwicklungen mit besserer Auflösung und Anwendbarkeit für die klinische Routine [Hee 1995, Puliafito 1996]. Hierbei fand die OCT zur Beurteilung von Makulaveränderungen sehr rasch und berechtigt eine große Verbreitung [Puliafito 1996]. Eine wesentliche Domäne der OCT wurde die klinische Darstellung des Makulaödems unterschiedlichster Ätiologie und das Makulaforamen [Gaudric 1999, Hee 1998, Puliafito 1996].

### **1.2.1. Die Entwicklung der OCT für die Darstellung der Hornhaut und der vorderen Augenabschnitte**

Durch die 3 bis 10 fach bessere Auflösung gegenüber Ultraschallverfahren und den nicht erforderlichen Kontakt ergaben sich durch das OCT-Verfahren auch für die Diagnostik im Bereich der Hornhaut und der vorderen Augenabschnitte erhebliche Vorteile. Deshalb wurden auch weitere Anwendungen im Bereich der vorderen Augenabschnitte, zunächst mit speziellen Prototypen, überprüft [Böhnke 1998, Drexler 1995, Hitzemberger 1994, Huang 1991, Izatt 1994, Wälti 1998]. Experimentell konnte zur qualitativen und quantitativen Beurteilung eine hohe Auflösung der Strukturen des vorderen Augenabschnitts nachgewiesen werden [Huang 1991, Izatt 1994, Koop 1997].

Mit einer neuartigen Weiterentwicklung der OCT-Methode wurde auch eine kontaktfreie Darstellung des vorderen Augenabschnitts an einer Spaltlampe möglich und es gelang dadurch eine breitere klinische Anwendung [Hoerauf 2000a, Wirbelauer 2000b, 2001a, 2002a]. Erste Versuche zeigten [Hoerauf 2000a, Wirbelauer 2000b, 2001a], dass die OCT durch die exaktere Darstellung des Hornhautquerschnitts für eine genaue Untersuchung bei kornealen Erkrankungen und besonders im Bereich der refraktiven Chirurgie eine bedeutende Rolle spielen konnte.

Die Zielsetzung der durchgeführten experimentellen und klinischen Arbeiten war die Weiterentwicklung und Evaluierung der neuartigen OCT-Technik zur Darstellung und Vermessung der Hornhaut und die Bewertung als Hilfsmittel für die Hornhautdiagnostik. Zu Beginn der Entwicklung und der eigenen Untersuchungen gab es 1998 noch keine relevanten Arbeiten zu dem Gebiet der OCT im Bereich der Hornhaut und der vorderen Augenabschnitte. Im weiteren Verlauf der durchgeführten Untersuchungen folgten technische Verbesserungen mit der Anwendung einer Wellenlänge bei 1310 nm [Hoerauf 2002, Wirbelauer 2003a]. Neben der zweidimensionalen Morphologie zur Hornhautdiagnostik waren die Schwerpunkte des Themenkomplexes die Messung der Hornhautdicke und Untersuchungen der Hornhaut in der refraktiven Chirurgie. Durch die zusätzliche Einbindung in einen Excimer-Laser konnten erstmals auch kontinuierliche Veränderungen der Hornhaut während refraktiver Eingriffe erfolgen [Wirbelauer

2003b, 2004b, 2004d]. Auch weitere Anwendungsgebiete, wie die Darstellung und Vermessung des Kammerwinkels und der Sklera, wurden überprüft.

Die eigenen Arbeiten werden in den folgenden Kapiteln vorgestellt.