

## 2. Eigene Arbeiten

Die eigenen Untersuchungen beschäftigten sich mit der Entwicklung, Analyse und Etablierung eines OCT-Systems von einem experimentellen Prototypen zu einem für die verbesserte Diagnostik der Hornhaut klinisch nutzbaren Gerät. Weitere zentrale Untersuchungen dieser Habilitationsschrift galten der Analyse der intraoperativen Veränderungen der Hornhaut im Rahmen von refraktiven Eingriffen.

Neben experimentellen Ergebnissen konnten klinische Erkenntnisse und mögliche diagnostische Ansätze zur Erkennung und Therapie von Hornhauterkrankungen gewonnen werden.

Die eigenen Arbeiten trugen wesentlich zur Etablierung eines OCT-Gerätes zur Untersuchung der Hornhaut und der vorderen Augenabschnitte bei. Sie werden im Folgenden mit Verweisen auf die relevanten Publikationen vorgestellt.

Die in Kapitel 2.1. bis 2.2.2.2.1. vorgestellten Arbeiten wurden während der Zeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter der Augenklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, unter der Leitung von Prof. Dr. H. Laqua und dem Medizinischen Laserzentrum Lübeck (MLL) unter der Leitung von Prof. Dr. R. Birngruber durchgeführt.

Alle weiteren Arbeiten (Kapitel 2.2.2.2.2. bis 2.3.2.) wurden an der Klinik für Augenheilkunde, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, unter der Leitung von Prof. Dr. D.T. Pham durchgeführt.

Diese Untersuchungen wurden durch die Forschungsförderung des Medizinischen Laserzentrums in Lübeck sowie der Herbert Funke-Stiftung in Berlin unterstützt.

Außerdem bestand eine enge Kooperation auf dem Gebiet der OCT der vorderen Augenabschnitte mit der Firma 4Optics AG, Lübeck, die zur Entwicklung eines kliniktauglichen und marktreifen OCT-Gerätes geführt hat.

Insgesamt wurden im Rahmen der publizierten Arbeiten 477 Patienten (554 Augen) untersucht.

## 2.1. Grundlagenuntersuchungen der OCT als Untersuchungsmethode der Hornhaut und der vorderen Augenabschnitte

In folgenden Untersuchungen wurden die Grundlagen und erste Anwendungen der OCT-Methode für die Diagnostik im Bereich der vorderen Augenabschnitte und der Hornhaut in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe der Universitäts-Augenklinik und dem MLL in Lübeck überprüft.

Die Untersuchung der Hornhaut mit der spaltlampen-adaptierten OCT erfolgte zunächst mit einem Prototyp (MLL) und führte zur Weiterentwicklung eines klinischen Untersuchungsgerätes (AS-OCT, 4Optics AG, Lübeck). Das System konnte durch diesen Aufbau leicht und zuverlässig auf die interessierenden Strukturen eingestellt werden.

In einer initialen Arbeit wurde die erste Entwicklung der Einkopplung des OCT-Prinzips in eine übliche Spaltlampe vorgestellt, um dem Augenarzt die Möglichkeit zu geben, während der klinischen Untersuchung entsprechende Schnittbilder aufzunehmen [Hoerauf 2000a]. Hervorzuheben sind in dieser Arbeit die Untersuchung des Kammerwinkels, der Iris, des Ziliarkörpers sowie der Vorderkammer.

Im Rahmen der weiteren Entwicklung gelang die Erstellung eines Gerätes zur verbesserten klinischen Diagnostik im Bereich der Hornhaut [Wirbelauer 2000b, 2001a]. Später konnte die Darstellung der Hornhaut durch eine veränderte Wellenlänge bei 1310 nm weiter optimiert werden [Wirbelauer 2003a]. In weiteren Untersuchungen wurden mögliche Darstellungsweisen der Hornhaut überprüft. Schwerpunkte dieses Themenkomplexes waren erste morphologische Unterscheidungen im Vergleich zum klinischen Bild, die Messung der Hornhautdicke und die Bestimmung der Brechkraft über eine Profilbeurteilung [Wirbelauer 2001a].

- Hoerauf H, **Wirbelauer C**, Scholz C, Engelhardt R, Koch P, Laqua H, Birngruber R. Slitlamp-adapted optical coherence tomography of the anterior segment. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2000; 238:8-18 (**1.279**)
- **Wirbelauer C**, Scholz C, Hoerauf H, Bastian GO, Engelhardt R, Birngruber R, Laqua H. Untersuchungen der Hornhaut mittels optischer Kohärenztomographie. Ophthalmologe 2001; 98:151-156 (**0.508**)

### **2.1.1. Histopathologische Korrelation der OCT der Hornhaut zur in-vivo Morphometrie**

Die Frage der Darstellung der Hornhautmorphologie mittels OCT zur quantitativen Biomorphometrie bei Hornhauterkrankungen wurde in einer Vergleichsstudie an 6 Patienten unmittelbar vor einer geplanten Keratoplastik mit der OCT-Methode untersucht [Wirbelauer 2002c]. Die Präparate wurden nach Hornhautentnahme fixiert, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt und lichtmikroskopisch untersucht. Neben dem direkten morphologischen Vergleich erfolgte eine morphometrische Analyse. Bei der OCT wurden im Wesentlichen Reflektivitäten des Hornhautgewebes dargestellt, die bei Grenzschichten auch von der Höhe der Differenz der Brechungsindices abhängig waren. Die morphologische Beurteilung von Hornhautveränderungen erfolgte einerseits durch die Unterscheidung von hyperreflektiven Strukturen, wie bei Unregelmäßigkeiten der kornealen Lamellen, Narben und Ablagerungen von Basalmembranmaterial [Wirbelauer 2002c]. Andererseits durch Unterscheidung von hyporeflektiven Anteilen, wie sie bei der Einlagerung von Flüssigkeit, Zystenbildung sowie Abschattungen entstehen [Wirbelauer 2001a, 2002c]. Ein besonderer Vorteil stellte hierbei die Objektivierung von Veränderungen des Hornhautstromas oder retrokornealer Umbauvorgänge dar.

Durch diese Untersuchungen konnten Erkenntnisse über die Licht-Gewebe-Interaktion der OCT bei unterschiedlichen Befunden der Hornhaut gewonnen werden. Mit der kornealen OCT konnten weiterhin quantitative Bestimmungen der Höhe des Reflexionssignals und der optischen Distanz von Reflexionsmaxima erfolgen. Neben dem direkten morphologischen Vergleich wurde deshalb eine morphometrische Analyse durchgeführt und mittels OCT ergaben sich pathologisch veränderte Bereiche von 31 bis 902  $\mu\text{m}$ . Hierbei konnte ein signifikanter Zusammenhang ( $r=0,94$ ;  $P<0,001$ ) zwischen kornealer OCT und histologischem Korrelat festgestellt werden [Wirbelauer 2002c]. Alle gemessenen Strukturen der Hornhaut zeigten eine hohe Korrelation mit dem lichtmikroskopischen Befund, wobei die Epitheldicke die schwächste Korrelation ( $r=0,47$ ,  $P=0,037$ ) zeigte. Problematisch bei dem Vergleich mit histologischen Befunden stellten Schrumpfungsvorgänge bei der Präparation dar, die im Durchschnitt zu etwa 9% niedrigeren morphometrischen Werten führten

[Wirbelauer 2002c]. Dies könnte in zukünftigen Untersuchungen durch eine modifizierte Präparation eventuell vermieden werden.

Diese Ergebnisse zeigten, dass mit dem OCT-Verfahren eine hochauflösende optische Biopsie im Sinne einer nicht-invasiven und präzisen Darstellung von Tiefe und Ausdehnung von pathologischen Veränderungen bei Hornhauterkrankungen möglich war.

- **Wirbelauer C**, Winkler J, Bastian GO, Häberle H, Pham DT. Histopathological correlation of corneal diseases with optical coherence tomography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2002; 240:727-734 (1.279)

### 2.1.2. Bestimmung der Hornhautdicke mit dem OCT-Verfahren

Die Hornhautdicke ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Hornhautphysiologie und der Endothelfunktion (siehe Kapitel 1.1.2.). Die mit der OCT bestimmte Hornhautdicke (OCT-Pachymetrie) war bei allen untersuchten Patienten reproduzierbar und problemlos zu erheben [Wirbelauer 2001a, 2002a, 2004c].

Zur Validierung der Messung der Hornhautdicke erfolgte zunächst eine Kalibrierung an Glasplättchen (Deckglas, Menzel Gläser, Braunschweig, Germany) mit bekannten optischen Eigenschaften, d.h. einer Dicke von  $t=148\ \mu\text{m}$  und einem Brechungsindex von  $n=1,51$ . Nach Aufnahme der Schnittbilder erfolgte die Einstellung an den Grenzschichten des Luft-Glas-Übergangs. Dadurch konnte eine Kalibration des Systems erfolgen und mögliche Schwankungen konnten im Verlauf überprüft werden. Im weiteren wurde die erste Validierung an einem Kunststoffblock aus Polyethylen mit einer bekannten absoluten Dicke von  $885\ \mu\text{m}$  bei  $22\ ^\circ\text{C}$ , gemessen mit einer Feinstellschraube und einer Auflösung von  $\pm 10\ \mu\text{m}$  (M310-25, Mitutoyo, Kawasaki, Japan), durchgeführt [Wirbelauer 2002a]. Zur Messung der Dicke wurden die Konstanten Brechungsindex ( $n=1,571$ ) und Schallgeschwindigkeit ( $1950\ \text{ms}^{-1}$ ) für Polyethylen eingestellt. Es ergaben sich für die OCT mittlere Werte von  $871\pm 6,7\ \mu\text{m}$  (Variationskoeffizient 0,77%) und für Ultraschall von  $864\pm 14,3\ \mu\text{m}$  (Variationskoeffizient 1,66%) [Wirbelauer 2002a]. Dies bestätigte, dass beide Verfahren die wahre Dicke in einem Bereich von  $20\ \mu\text{m}$  erkannten.

Bei klinischen Vergleichsmessungen an 108 Patienten lag die mittlere zentrale Hornhautdicke mit der OCT-Pachymetrie ( $830\ \text{nm}$ ) bei  $541\pm 43\ \mu\text{m}$  und mit der

Ultraschallpachymetrie bei  $549 \pm 44 \mu\text{m}$  [Wirbelauer 2002a]. Es konnte eine sehr gute Übereinstimmung beider Meßmethoden mit einer mittleren Differenz von  $7,9 \mu\text{m}$  (1,45%), einem relativen Fehler von  $8,7 \mu\text{m}$  (1,6%) und einer Äquivalenz im 5% Bereich festgestellt werden [Wirbelauer 2002a]. Die Reproduzierbarkeit lag hierbei mit der kornealen OCT bei  $\pm 5,8 \mu\text{m}$  (Variationskoeffizient 1,08%) [Wirbelauer 2002a].

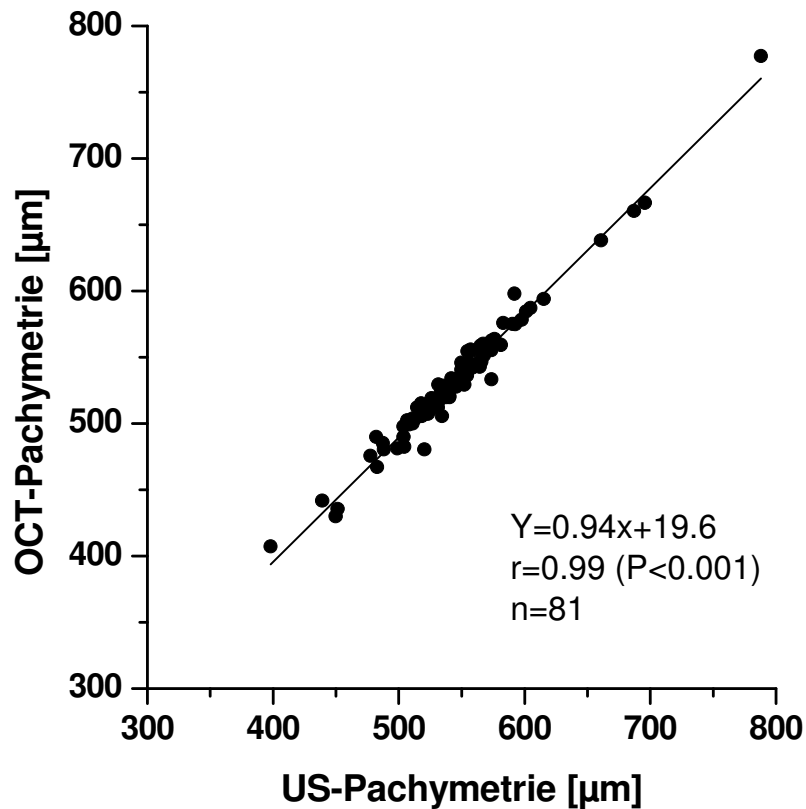
Durch die zweidimensionale Darstellung ermöglichte die korneale OCT zusätzlich eine Quantifizierung an beliebigen Stellen des Hornhautquerschnitts. Diese, für die weiteren Untersuchungen richtungsweisenden Beobachtungen, zeigten eine bedeutende Rolle der kontaktfreien OCT-Pachymetrie bei intra- und postoperativen Messungen (siehe Kapitel 2.2.2.1., 2.2.2.4. und 2.2.2.5.) [Wirbelauer 2000b, 2003b, 2004c, 2004d], insbesondere in solchen Situationen, in denen bisher Untersuchungen mit der konventionellen Ultraschall-Sonde im Kontaktverfahren problematisch oder nicht möglich waren.

- **Wirbelauer C**, Scholz C, Hoerauf H, Pham DT, Laqua H, Birngruber R. Noncontact corneal pachymetry with slitlamp-adapted optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2002; 133:444-450 (2.258)

### **2.1.2.1. OCT-Pachymetrie mit einer Wellenlänge von 1310 nm**

Zur Bestimmung der Hornhautdicke mit einer Wellenlänge von 1310 nm wurde eine weitere klinische Untersuchung an 81 Patienten durchgeführt (Abbildung 2). Hierbei wurde der kürzlich ermittelte Gruppen-Brechungsindex von 1,389 für die Umrechnung in geometrischen Werten bei dieser Wellenlänge angewandt [Lin 2004].

Obwohl sich eine signifikante Korrelation zwischen beiden Methoden zeigte, wurde die Hornhautdicke bei gleichen Untersuchungsbedingungen mit dem optischen Verfahren um etwa  $13 \mu\text{m}$  ( $P < 0,001$ ) geringer gegenüber dem Ultraschall-Verfahren gemessen (noch unveröffentlichte Ergebnisse) (Abbildung 2).



**Abbildung 2.** Vergleich der zentralen Ultraschall (US)- und OCT-Pachymetrie (1310 nm).

Eine Änderung der Wellenlänge führte somit auch zu Änderungen der Messeigenschaften, wobei die Trennschärfe der vorderen und hinteren Grenzflächen der Hornhaut sich durch eine höhere Wellenlänge verbesserte und somit geringere Werte erzielt wurden (siehe Kapitel 4.3.).

Zusätzlich wurde in dieser nachfolgenden Untersuchung auch eine Bestimmung der Epithel- und Hornhautdicke in der mittleren Peripherie in einem Durchmesser von 4 mm durchgeführt (Tabelle 1, noch unveröffentlichte Ergebnisse).

Es zeigte sich für alle Quadranten eine positive Korrelation mit der akustischen Pachymetrie und bestätigte, dass eine Messung der Hornhautdicke mittels OCT an beliebigen Stellen des Querschnitts erfolgen konnte. Durch weitere Entwicklungen der Auswertungsprogramme könnte dadurch eine topographische Karte der gesamten Hornhautdicke erfolgen.

	<b>US-Pachymetrie</b>	<b>OCT-Pachymetrie</b>	<b>r*</b>
<b>Zentral</b>	546±55	533±52	0,99
<b>Nasal</b>	570±51	563±54	0,93
<b>Inferior</b>	561±57	555±59	0,97
<b>Temporal</b>	566±58	553±53	0,97
<b>Superior</b>	578±54	577±51	0,93

**Tabelle 1.** Zentrale und periphere Pachymetrie ( $\mu\text{m}$ ) mittels Ultraschall (20 MHz) und OCT (1310 nm). Alle Werte in  $\mu\text{m}$ , r entspricht dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson, \* entspricht  $P < 0,05$ .

### **2.1.3. Biomorphometrie des Hornhautepithels mit dem OCT-Verfahren**

Die Biomorphometrie des Hornhautepithels ist ein wichtiger und bisher schwer ermittelbarer Parameter bei therapeutischen Eingriffen an der Hornhautoberfläche. Mittels spaltlampen-adaptierter OCT konnte das Hornhautepithel durch die stärksten Reflexionen im Strahlverlauf beim Übergang Luft-Tränenfilm und Übergang Epithel-Bowman-Membran gut abgegrenzt werden [Wirbelauer 2001b, 2002b]. Als Nachweis der epithelialen Auflösung war nach einer therapeutischen Abrasio corneae bei 15 Patienten die erste äußere hyperreflektive Lichtstreuung nicht mehr darstellbar [Wirbelauer 2001b]. Die optischen Weglängendifferenzen wurden, um die geometrische Distanz zu erhalten, durch den Brechungsindex des Tränenfilms ( $n=1,3375$ ) [Patel 1997, Prydal 1997, Simon 1993], den Gruppen-Brechungsindex der Hornhaut ( $n=1,3853$ ) [Hitzenberger 1994] sowie den epithelialen Brechungsindex ( $n=1,49$ ) [Wilson 1983] geteilt. Diese Ergebnisse wurden auch den Veränderungen der direkten Bestimmung der gesamten Hornhautdicke ( $n=1,3853$ ) gegenübergestellt [Wirbelauer 2001b]. In Abhängigkeit des angewandten Brechungsindex lag die mit der OCT bestimmte mittlere zentrale Epitheldicke zwischen  $65 \pm 12 \mu\text{m}$  und  $72 \pm 14 \mu\text{m}$  (Bereich 45 - 92  $\mu\text{m}$ ). Allerdings kam es bei der Bestimmung der Epitheldicke mittels OCT zu einer anteiligen optischen Erfassung des präkornealen Tränenfilms und der Bowman-Membran [Wirbelauer 2001b, 2002b].

Die Reproduzierbarkeit der zentralen Epithelbestimmung entsprach  $\pm 9 \mu\text{m}$  (Variationskoeffizient 13%) [Wirbelauer 2001b, Wirbelauer 2002b] und konnte

durch die spätere Anwendung einer Wellenlänge bei 1310 nm auf  $\pm 4,99 \mu\text{m}$  (Variationskoeffizient 8,57%) verbessert werden [Wirbelauer 2004c].

Mit gewissen Einschränkungen konnte somit die Biomorphometrie des Hornhautepithels mittels spaltlampen-adaptierter OCT wichtige Informationen für therapeutische und refraktive Eingriffe der Hornhaut liefern.

- **Wirbelauer C**, Scholz C, Engelhardt R, Laqua H, Pham DT. Biomorphometrie des Hornhautepithels mittels spaltlampenadaptierter optischer Kohärenztomographie. Ophthalmologie 2001; 98:848-852 (**0.508**)
- **Wirbelauer C**, Scholz C, Häberle H, Laqua H, Pham DT. Corneal optical coherence tomography before and after excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent epithelial erosions. J Cataract Refract Surg 2002; 28:1631-1637 (**1.897**)

#### 2.1.4. Beurteilung des Hornhautprofils mit dem OCT-Verfahren

Durch die zweidimensionale Darstellung konnte mit der kornealen OCT auch das Hornhautprofil analysiert und die korneale Brechkraft ermittelt werden. Zur Profilbeurteilung wurden die vorderen Grenzflächensignale untersucht und die sphärische Hornhautkontur rekonstruiert [Wirbelauer 2000b, 2001a]. Die Radiuswerte wurden zur Hornhautbrechkraft über die sphärische Refraktionsformel des schematischen Auges  $P = (n - 1) / r$  berechnet, bei der  $n$  der keratometrische Brechungsindex ( $n=1,3375$ ) über eine Oberfläche eines Radius  $r$  ist. Die Brechkraftbestimmung über eine Triangulation erfolgte nach Kalibration an normierten Stahlkugeln und zeigte eine sehr gute Korrelation im Bereich von 22 bis 85 Dioptrien ( $r=0,99$ ;  $P<0,00001$ ) [Wirbelauer 2001a]. Die Analyse der äußeren Konvexität der Hornhaut war mit diesem System im Verlauf möglich und konnte eine Abflachung der Krümmung unmittelbar nach photorefraktiver Keratektomie (PRK) nachweisen [Wirbelauer 2000b]. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten und Meßabweichungen wurde zur Bestimmung der Krümmung durch die Verringerung der lateralen Abtastungen die Aufnahmedauer auf unter eine Sekunde verringert, wobei die Reproduzierbarkeit und die Meßgenauigkeit derzeit noch Gegenstand weiterer Untersuchungen sind.

- **Wirbelauer C**, Scholz C, Hoerauf H, Bastian GO, Engelhardt R, Birngruber R, Laqua H. Untersuchungen der Hornhaut mittels optischer Kohärenztomographie. Ophthalmologie 2001; 98:151-156 (**0.508**)
- **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 (**2.258**)



## **2.2. Klinische Anwendungsgebiete der OCT der Hornhaut**

Die direkte Darstellung der kornealen Strukturen durch die spaltlampen-adaptierte Optische Kohärenz-Tomographie (OCT) wurde bei therapeutischen und refraktiven Eingriffen der Hornhaut überprüft. Deshalb wurden vergleichende qualitative und quantitative Untersuchungen durchgeführt. Die peri- und intraoperative hochauflösende Quantifizierung der kornealen Schnittbilder stellte sich als besonderer Vorteil der kontaktfreien OCT-Methode heraus. Dadurch konnten präzise Informationen zur Epithel- und Hornhautdicke sowie zum kornealen Profil bei phototherapeutischen und photorefraktiven Eingriffen mittels Excimer-Laser gewonnen werden. Die Ausdehnung der hyperreflektiven intrastromalen Koagulationen nach Laser-Thermokeratoplastik (LTK) zur Behandlung der Hyperopie und die genaue stromale Positionierung der hyporeflektiven intrakornealen Ringsegmente zur Myopiekorrektur waren ebenfalls möglich. Die Bestimmung der Tiefe der kornealen Inzisionen bei Keratotomien oder der Lentikeldicke nach der Anwendung eines Mikrokeratoms im Rahmen der LASIK konnten durch Modifikationen der Wellenlänge optimiert werden. Darüberhinaus wurde das OCT-Verfahren für eine kontinuierliche intraoperative Messung bei refraktiven Eingriffen, als optische Online-Pachymetrie, weiterentwickelt.

Die zweidimensionale Darstellung der kornealen Konfiguration mittels OCT stellte somit eine sinnvolle ergänzende Untersuchungsmethode vor, während und nach therapeutischen und refraktiven Eingriffen der Hornhaut dar, die einfach, kontaktfrei und mit hoher Auflösung durchgeführt werden konnte.

### **2.2.1. Die korneale OCT bei therapeutischen Eingriffen der Hornhaut**

Der Einsatz der kornealen OCT zur optischen Diagnostik bei therapeutischen Eingriffen der Hornhaut wurde repräsentativ bei der bandförmigen Keratopathie (Kapitel 2.2.1.1.) und bei der rezidivierenden Erosio corneae (Kapitel 2.2.1.2.) untersucht.

#### **2.2.1.1. Bandförmige Keratopathie**

Die optische Diagnostik mittels OCT ermöglichte eine genaue Untersuchung der einzelnen Hornhautanteile und es konnte in vorangehenden Arbeiten eine positive

Korrelation der optischen Veränderungen mit dem histologischen Befund gezeigt werden [Wirbelauer 2001b, 2002c, 2003a].

Kalzifikationen der Hornhaut spiegeln degenerative Veränderungen der Hornhaut wider und können nach einer Vielzahl von okulären oder systemischen Erkrankungen auftreten [Holbach 1997, Starck 2000]. In den meisten Fällen dieser Form der Biomineralisation beginnen die Veränderungen in der Peripherie der Hornhaut und breiten sich im Zentrum im interpalpebralen Bereich aus. Histologisch finden sich in diesen Hydroxyapatit-Ablagerungen und Kalziumcarbonat Kristalle in der epithelialen Basalmembran, in der Bowman-Membran und in dem vorderen Stroma. Diese können in ihrer Umgebung zu einer hyalinen Degeneration oder Vernarbung des Gewebes führen [Holbach 1997, Starck 2000]. Obwohl die Ausprägung und die Symptome der bandförmigen Degeneration klinisch untersucht wurden, war eine exakte Quantifizierung und Bestimmung der Tiefe bisher an der Spaltlampe schwierig.

Bei vierzehn Patienten (15 Augen) mit einer bandförmigen Keratopathie konnte die Hornhaut in einer prospektiven Studie untersucht werden. Bei 6 Patienten erfolgte eine Behandlung der Kalzifikationen wegen persistierender Schmerzen oder einer funktionellen Verschlechterung mit einer EDTA-Abrasio und in einzelnen Fällen auch durch eine phototherapeutische Keratektomie (PTK) mit dem Excimer-Laser. Neben Epitheldicke, Hornhautdicke und dem klaren, nicht-betroffenen Stroma wurde die Tiefe der Kalzifikationen gemessen [Wirbelauer 2004e].

In der kornealen OCT zeigte sich eine erhöhte Reflektivität im Bereich der Kalzifikationen, die teilweise auch zu einer Abschattung der dahinterliegenden Strukturen führte. Ebenso führten hypertrophe Vernarbungen zu Hyperreflexionen im Gewebe, die auch histologisch nachgewiesen werden konnten [Wirbelauer 2004e]. Die durchschnittliche Epitheldicke lag bei  $47 \pm 9,7 \mu\text{m}$ , die Hornhautdicke bei  $739 \pm 285 \mu\text{m}$  und das klare posteriore Stroma bei  $604 \pm 259 \mu\text{m}$ . Die Tiefe der Kalzifikationen lag im Mittel bei  $98 \pm 80 \mu\text{m}$ , welches  $12,5 \pm 6,7 \%$  der Gesamtdicke der Hornhaut entsprach [Wirbelauer 2004e].

- **Wirbelauer C**, Pham DT. Imaging and quantification of calcified corneal lesions with optical coherence tomography. Cornea 2004; 23:439-442 (1.517)

### 2.2.1.2. Rezidivierende Erosio corneae

In einer weiteren Untersuchung an 14 Patienten (15 Augen) wurden Veränderungen des Hornhautepithels bei der rezidivierenden Erosio corneae, einer sehr schmerzhaften und schwer zu behandelnden Erkrankung der Hornhautoberfläche, überprüft. In der durchgeführten Arbeit wurden neben Epithel- und Hornhautdicke auch Wundheilungsreaktionen im vorderen Hornhautstroma nach einer phototherapeutischen Keratektomie (PTK) analysiert [Wirbelauer 2002b].

Nach oberflächlicher PTK mit dem Excimer-Laser besserten sich die Symptome bei allen Patienten ohne Verlust der best-korrigierten Sehschärfe oder der Blendungs- bzw. Niedrigkontrastsehschärfe [Wirbelauer 2002b]. Die zentrale Hornhautdicke veränderte sich von  $540\pm 28$   $\mu\text{m}$  präoperativ auf  $492\pm 36$   $\mu\text{m}$  nach Abrasio und PTK, welches einer signifikanten Verringerung um  $48\pm 19$   $\mu\text{m}$  entsprach ( $P < 0,01$ ). Nach 7 Wochen erholten sich die Werte auf  $519\pm 25$   $\mu\text{m}$ , wobei diese Werte niedriger ( $P < 0,01$ ) als präoperativ waren. Die mittlere Epitheldicke lag präoperativ bei  $70\pm 13$   $\mu\text{m}$  und 7 Wochen postoperativ bei  $60\pm 7$   $\mu\text{m}$  ( $P > 0,01$ ). Das hyperreflektive Epithel konnte unmittelbar postoperativ nicht mehr dargestellt werden und bestätigte somit die epitheliale Darstellbarkeit mit dem OCT-Verfahren [Wirbelauer 2001b, 2002b]. Die Veränderungen der Streueigenschaften des vorderen subepithelialen Hornhautstroma zeigten einen Bereich mit Erhöhung der Reflektivität mit einer mittleren Dicke von  $46\pm 13$   $\mu\text{m}$  nach 7 Wochen. Dieses entsprach klinisch einer milden subepithelialen Trübung mit einer mittleren klinischen Einteilung an der Spaltlampe von  $1,25\pm 0,72$ , wobei 67% der Fälle Werte von 1,0 und niedriger aufwiesen [Wirbelauer 2002b]. Die Messung der subepithelialen stromalen Trübungen mit dem OCT-Verfahren zeigte auch eine stärkere Variabilität mit einer Genauigkeit von  $\pm 9$   $\mu\text{m}$  (Variationskoeffizient 19,2%) [Wirbelauer 2002b].

- **Wirbelauer C**, Scholz C, Häberle H, Laqua H, Pham DT. Corneal optical coherence tomography before and after excimer laser phototherapeutic keratectomy for recurrent epithelial erosions. J Cataract Refract Surg 2002; 28:1631-1637 (1.897)

## 2.2.2. Die korneale OCT bei refraktiven Eingriffen der Hornhaut

### 2.2.2.1. Photorefraktive Keratektomie (PRK)

Die kontaktfreie Bestimmung der Epithel- und Hornhautdicke wurde bei photorefraktiven Eingriffen mittels Excimer-Laser klinisch angewandt [Wirbelauer 2000b, 2002b]. Die einfache Handhabung durch die im Alltag gebräuchliche Spaltlampe war ein wesentlicher Vorteil gegenüber anderen bildgebenden Verfahren der Hornhaut. Bei der photorefraktiven Keratektomie (PRK) wurde bei 24 Patienten mit mittlerer und hoher Myopie sowie myopem Astigmatismus in einer klinischen Studie eine gute Korrelation zwischen der theoretisch berechneten und der mittels OCT unmittelbar postoperativ ermittelten Ablationstiefe ( $r=0,88$ ;  $P<0,001$ ) festgestellt [Wirbelauer 2000b]. Es zeigte sich aber ein signifikanter Unterschied zwischen der berechneten Ablationstiefe von  $91\pm 38 \mu\text{m}$  und der mittels OCT unmittelbar postoperativ gemessenen Ablationstiefe von  $118\pm 45 \mu\text{m}$  [Wirbelauer 2000b].

Die quantitative Profilbeurteilung der Oberflächendaten mit der geplanten Abflachung der Hornhautkontur zeigte ebenfalls eine positive Korrelation ( $r=0,82$ ;  $P<0,001$ ) [Wirbelauer 2000b]. Eine Abflachung des kornealen Profils konnte in allen untersuchten Fällen bestätigt werden.

Auch Heilungsverläufe des Hornhautepithels oder des vorderen Stromas konnten mit gewissen Einschränkungen mittels OCT beurteilt werden [Wirbelauer 2002b]. Dies ist, aufgrund der individuell unterschiedlichen Heilungsvorgänge in Epithel und Stroma, zur Verlaufskontrolle der Stabilität des refraktiven Ergebnisses und bezüglich der Vorhersagbarkeit relevant.

Besonders vorteilhaft scheint der Einsatz der kontaktfreien OCT-Pachymetrie bei intra- und früh-postoperativen Messungen, d.h. in Fällen, bei denen bisher Untersuchungen mit der Ultraschall-Sonde nicht möglich waren (siehe Kapitel 2.2.2.4. und 2.2.2.5.).

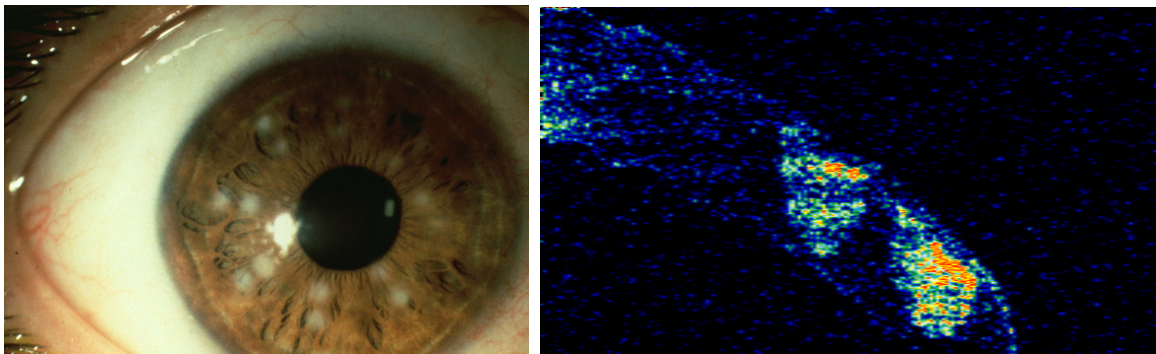
- **Wirbelauer C**, Scholz C, Hoerauf H, Engelhardt R, Birngruber R, Laqua H. Corneal optical coherence tomography before and immediately after excimer laser photorefractive keratectomy. Am J Ophthalmol 2000; 130:693-699 (**2.258**)

### 2.2.2.2. Intrastromale Eingriffe

Durch die Querschnittsdarstellung waren intrastromale refraktive Eingriffe mit der kornealen OCT gut zu erkennen [Wirbelauer 2001c, 2003a]. Diese konnten in hyper- und hyporeflektiven Veränderungen unterschieden werden.

#### 2.2.2.2.1. Laser-Thermokeratoplastik (LTK)

Bei der Laser-Thermokeratoplastik (LTK) zur Hyperopie-Korrektur konnten durch das OCT-Verfahren nach Wärmeeinwirkung mittels Diodenlaser, bedingt durch eine Schrumpfung des stromalen kollagenen Gewebes, tiefe hyperreflektive kegelförmige Läsionen dargestellt werden (Abbildung 3).



**Abbildung 3.** Intrastromale kegelförmige Koagulationen nach LTK. Links klinisches Bild und rechts korneale OCT.

Neben der konzentrischen Anordnung war für den thermomechanischen Effekt zur Korrektur von schwachen Hyperopien die Koagulationstiefe entscheidend [Wirbelauer 2000a]. Diese konnten mit Hilfe der OCT ebenfalls gut dargestellt werden [Wirbelauer 2001c]. Die Dosierung der Koagulationstiefe war für den refraktiven Effekt bei der LTK, aber auch für einen möglichen Schaden des Hornhautendothels relevant [Wirbelauer 2000a].

- **Wirbelauer C**, Koop N, Tuengler A, Geerling G, Birngruber R, Laqua H, Brinkmann R. Corneal endothelial cell damage after experimental diode laser thermal keratoplasty. J Refract Surg 2000; 16:323-329 (**1.877**)
- **Wirbelauer C**, Scholz C, Winkler J, Häberle H, Pham DT. Korneale optische Kohärenztomographie bei refraktiven Eingriffen der Hornhaut. In: Demeler U, Völcker HE, Auffarth GU (Hrsg) 15. Kongreß der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und refraktive Chirurgie, Biermann, Köln. 2001; S. 221-226

#### **2.2.2.2. Intrakorneale Ringsegmente**

Bei der Implantation der intrakornealen Ringsegmente zur Behandlung von niedrigen Myopien verdrängten die implantierten Kunststoff-Segmente unterschiedlicher Dicke die kollagenen Lamellen und führten zu einer Abflachung des optischen Zentrums. In vorklinischen, experimentellen Versuchen an Schweinehornhäuten zeigte sich, dass neben der Bestimmung der genauen Positionierung der hyporeflektiven hexagonalen Ringsegmente, auch Veränderungen des umgebenden stromalen Gewebes möglich waren [Wirbelauer 2003a].

Die optischen Ergebnisse wurden mit den lichtmikroskopischen Befunden der histologischen Präparate verglichen [Wirbelauer 2003a]. Die Implantationstiefe der Segmente lag bei den durchgeführten Untersuchungen im Durchschnitt bei 246 µm in der kornealen OCT und bei 232 µm in der lichtmikroskopischen Bewertung mit einer positiven Korrelation ( $r=0,91$ ,  $P=0,013$ ). Die optische Dicke der Ringsegmente lag bei 348 µm [Wirbelauer 2003a].

Darüberhinaus ermöglichte die OCT eine genaue Bestimmung der Tiefe der kornealen Inzisionen bei der Implantation. Die optische Tiefe der Inzisionen lag in den durchgeführten experimentellen Versuchen im Mittel bei 414 µm und stimmte gut mit der geplanten Schnitttiefe von 430 µm überein [Wirbelauer 2003a].

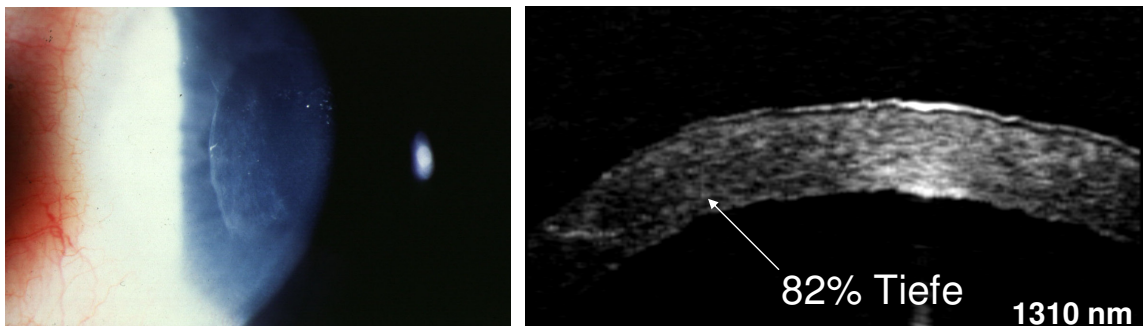
- **Wirbelauer C**, Winkler J, Scholz C, Häberle H, Pham DT. Experimental imaging of intracorneal ring segments with optical coherence tomography. J Refract Surg 2003; 19:367-371 (1.877)

#### **2.2.2.3. Korneale Inzisionen und lamellierende Hornhauteingriffe**

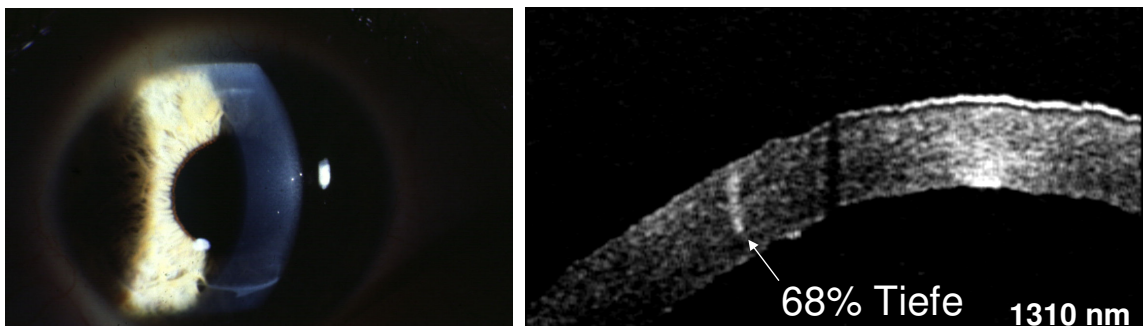
Korneale Inzisionen werden in einer Vielzahl von klinischen Situationen durchgeführt. Sie konnten aber mit einem optischen Verfahren, wie der OCT, nur sichtbar werden, wenn Unterschiede im Brechungsindex oder Änderungen der Streuungseigenschaften des Hornhautgewebes stattfinden. So war unmittelbar nach Kataraktoperation durch das lokalisierte Ödem im Bereich der kornealen Inzision eine gute Abgrenzung des Schnittes möglich [Wirbelauer 2001c]. Allerdings war die Darstellung von intrastromalen Keratotomien durch die optisch schwach streuende Hornhaut mit der konventionellen OCT bei 830 nm insgesamt limitiert. Die Tiefenbeurteilung von refraktiven Hornhautschnitten war aber, unter anderem zur Abschätzung der Wirkung, von großer Bedeutung. Durch

Anwendung einer Lichtquelle im langwelligem Infrarot-Spektrum bei einer Wellenlänge von 1310 nm, konnten schwach streuende Gewebe, wie die Hornhaut, durch günstigere Streueigenschaften besser dargestellt werden [Wirbelauer 2003a]. Dies war somit ein Vorteil bei lamellierenden Hornhauteingriffen oder bei limbusparallelen und radiären Inzisionen (Abbildung 4).

### Lamellierende Keratotomie



### T-Inzision



**Abbildung 4.** Bestimmung der Inzisionstiefe bei der inzisionalen Astigmatismuskorrektur. Oben – lamellierende Keratotomie, unten – limbusparallele T-Inzision. Links - klinisches Bild; rechts – korneale OCT.

Um den Einfluß der peripheren Hornhautdicke auf die Astigmatismuskorrektur bei der lamellierenden Keratotomie im Rahmen der Kataraktoperation zu überprüfen, wurde diese bei 19 Patienten in einer prospektiven klinischen Untersuchung vor dem Eingriff bestimmt [Wirbelauer 2005b]. Die periphere Hornhautdicke lag im Mittel bei  $684 \pm 100 \mu\text{m}$  (Bereich 502 bis  $845 \mu\text{m}$ ) [Wirbelauer 2005b]. Es konnte allerdings kein signifikanter Bezug ( $r = -0,089$ ,  $P = 0,716$ ) zwischen der peripheren Hornhautdicke und dem chirurgisch-induzierten Astigmatismus festgestellt werden [Wirbelauer 2005b].

- **Wirbelauer C**, Scholz C, Winkler J, Häberle H, Pham DT. Korneale optische Kohärenztomographie bei refraktiven Eingriffen der Hornhaut. In: Demeler U, Völcker HE, Auffarth GU (Hrsg) 15. Kongreß der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und refraktive Chirurgie, Biermann, Köln. 2001; S. 221-226
- **Wirbelauer C**, Böhm T, Häberle H, Pham DT. Lamellar keratotomy to correct astigmatism in cataract surgery. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2005; 243: 243-249 (**1.279**)

#### **2.2.2.4. Korneale OCT bei der Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK)**

Die Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) ist der häufigste refraktive Eingriff und stellt die Therapie der Wahl zur Behandlung von schwachen und mittleren Myopien dar. Im Rahmen der LASIK wird zunächst ein oberflächenparalleler Lentikel mit einem Mikrokeratom geschnitten, umgeklappt und anschließend das freiwerdende Stroma mit dem Excimer-Laser behandelt. Da der Schnitt jedoch eine gewisse Variabilität hat, sind Messungen der Lentikeldicke sowie der stromalen Restdicke zur Sicherung der kornealen Biomechanik wünschenswert. Die OCT bei 830 oder 1310 nm ist das einzige Verfahren mit dem der oberflächenparallele Mikrokeratom-Schnitt nicht-invasiv, d.h. kontaktfrei, beurteilt werden konnte [Wirbelauer 2002d, 2004c].

Die Möglichkeit zur Darstellung des oberflächenparallelen Lentikels wurde zunächst im experimentellen Aufbau mit einem OCT-Prototypen (Wellenlänge 1310 nm) überprüft. An jeweils 10 Schweinehornhäuten (unveröffentlichte Ergebnisse) wurde mit 2 unterschiedlichen Mikrokeratom-Köpfen (Kopf 130 und 150) mit einer geplanten Schnitttiefe von 160 und 180  $\mu\text{m}$  gearbeitet. Im Schnittbereich zeigte sich ein optischer Übergang, der durch leichte Rauigkeiten verursacht wurde [Wirbelauer 2001c, 2002d, 2004c]. Hierbei konnte eine Darstellung des Schnittbereiches bei allen Proben erreicht und auch histologisch bestätigt werden. Die zentrale Inzisionstiefe lag bei  $187 \pm 29 \mu\text{m}$  (Bereich 149-225  $\mu\text{m}$ ) für eine geplante Schnitttiefe von 160  $\mu\text{m}$  und bei  $220 \pm 12 \mu\text{m}$  (Bereich 199-233  $\mu\text{m}$ ) für eine geplante Schnitttiefe von 180  $\mu\text{m}$ . Die Lentikeldicke war somit in diesen experimentellen Untersuchungen im Durchschnitt um 27  $\mu\text{m}$  bzw. 40  $\mu\text{m}$  höher als die geplante Schnitttiefe. Es zeigte sich somit in diesen Voruntersuchungen, dass die Änderungen der Lichtstreuung im Schnittbereich zwar unterschiedlich ausgeprägt sein können, aber erstmals eine nicht-invasive,



optische Darstellung der Lentikeldicke und der stromalen Restdicke ermöglichten [Wirbelauer 2001c, 2002d].

Die Ergebnisse einer prospektiven klinischen Untersuchung bei 25 Behandlungen ergaben eine postoperative Darstellung des hyperreflektiven Schnittbereiches in allen untersuchten Fällen bis nach 15 Monaten [Wirbelauer 2004c]. Die für die LASIK wesentlichen Strukturen wurden bestimmt, d.h. die Hornhautdicke, die Epitheldicke, die Lentikeldicke sowie die absolute und relative stromale Restdicke. Um die zeitlichen Veränderungen im Rahmen der LASIK zu erfassen, wurden serielle Aufnahmen durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten präoperativ, nach etwa 35 Minuten bei der Überprüfung der Lentikelposition an der Spaltlampe, am 1. postoperativen Tag, nach 1 Woche, nach 4 Wochen und im Durchschnitt nach 5 Monaten [Wirbelauer 2004c].

Die zentrale Hornhautdicke verdünnte sich von präoperativ  $516 \pm 26 \mu\text{m}$  zu postoperativ  $453 \pm 40 \mu\text{m}$  ( $P < 0,001$ ). Die Epitheldicke nahm im gleichen Zeitraum von  $57 \pm 7,7 \mu\text{m}$  auf  $61 \pm 7,5 \mu\text{m}$  zu ( $P = 0,04$ ). Die zentrale mittlere Lentikel- bzw. stromale Restdicke lag nach 35 Minuten bei  $211 \pm 28 \mu\text{m}$  bzw.  $344 \pm 48 \mu\text{m}$  und am 1. postoperativen Tag bei  $164 \pm 21 \mu\text{m}$  ( $P < 0,001$ ) bzw.  $284 \pm 32 \mu\text{m}$  ( $P < 0,001$ ). Diese Werte blieben im weiteren Verlauf weitestgehend konstant [Wirbelauer 2004c].

Weiterhin ergaben sich aus den gewonnenen Daten mögliche Risikofaktoren für eine überhöhte Verdünnung der Hornhaut. Patienten mit einer präoperativen Hornhautdicke unter  $500 \mu\text{m}$  hatten ein 56 bis 86%iges Risiko, eine Verdünnung der stromalen Restdicke unter  $250 \mu\text{m}$  zu erreichen, obwohl nur 29% der Patienten Korrekturen über 8 Dioptrien erhielten [Wirbelauer 2004c].

Die Reproduzierbarkeit der Messung der unterschiedlichen Strukturen der Hornhaut im Rahmen der LASIK zeigte Werte von  $\pm 4,50 \mu\text{m}$  (Variationskoeffizient 0,94%) für die zentrale Hornhautdicke,  $\pm 4,99 \mu\text{m}$  (Variationskoeffizient 8,57%) für die Epitheldicke,  $\pm 6,25 \mu\text{m}$  (Variationskoeffizient 3,55%) für die Lentikeldicke und  $\pm 7,09 \mu\text{m}$  (Variationskoeffizient 2,42%) für die stromale Restdicke [Wirbelauer 2004c].

Die bisherigen Untersuchungen zeigten, dass die korneale OCT durch die kontaktfreie Bestimmung der variablen Hornhautdicke, Epitheldicke, Lentikel- und der stromalen Restdicke wesentlich zur Sicherung der Qualität bei der LASIK beitragen konnte. Insbesondere bei dünnen Hornhäuten, höhergradigen

Korrekturen und Nachbehandlungen könnte eine korneale OCT zur Erhaltung der Biomechanik der Hornhaut durchgeführt werden.

- **Wirbelauer C**, Häberle H, Pham DT. Korneale optische Kohärenztomographie bei Laser in situ Keratomileusis. In: Auffarth GU, Völcker HE, Kohnen T, Demeler U (Hrsg) 16. Kongreß der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation und refraktive Chirurgie, Biermann, Köln. 2002; S. 401-406
- **Wirbelauer C**, Pham DT. Monitoring of corneal structures with slitlamp-adapted optical coherence tomography in laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg 2004; 30:1851-1860 (**1.897**)

### 2.2.2.5. Optische Online-Pachymetrie bei der LASIK

Die optische Online-Pachymetrie stellte eine Weiterentwicklung des interferometrischen Meßprinzips der kornealen OCT dar [Wirbelauer 2000b, 2001a, 2002a]. In Zusammenarbeit mit der Firma 4Optics AG, Lübeck, wurde eine bildgebende Superlumineszenzdiode (SLD) mit einer Wellenlänge von 1310 nm und einer Messfrequenz von 74 Hz, welche über ein Glasfaser-System direkt in den Strahlengang eines klinischen Excimer-Laser (Esiris, Schwind, Kleinostheim) eingekoppelt war, entwickelt [Wirbelauer 2004a]. Eine kontinuierliche, zeitlich aufgelöste Aufzeichnung des zentralen Hornhautquerschnitts ermöglichte erstmals bei der LASIK eine intraoperative Überprüfung der Unsicherheitsfaktoren der Lentikeldicke und der stromalen Restdicke [Wirbelauer 2002e, 2003b, 2004b, 2004d].

In experimentellen (Kapitel 2.2.2.5.1.) [Wirbelauer 2004a] und klinischen (Kapitel 2.2.2.5.2.) [Wirbelauer 2003b, 2004b, 2004d] Anwendungen konnte mit der optischen Online-Pachymetrie intraoperativ die Hornhautdicke, die Lentikeldicke nach dem Mikrokeratom-Schnitt, der zeitlich aufgelöste Ablationsvorgang und die stromale Restdicke dargestellt und vermessen werden. Weiterhin konnten wichtige physiologische Erkenntnisse zu den intraoperativen Vorgängen im Hornhautgewebe während refraktiven Eingriffen gewonnen werden [Wirbelauer 2003b, 2004d]. Hervorzuheben ist die Feststellung einer Gewebekompression nach dem Mikrokeratomschnitt und einer Dehydratation von etwa 0,2 µm pro Sekunde während des Ablationsvorganges [Wirbelauer 2003b, 2004d].

Mit der Entwicklung der optischen Online-Pachymetrie konnte somit eine wesentliche Optimierung der chirurgischen Vorgehensweise erreicht und zur

Verbesserung der intraoperativen Sicherheit bei der LASIK beigetragen werden [Wirbelauer 2003b, 2004b, 2004d].

### **2.2.2.5.1. Experimentelle Untersuchungen der optischen Online-Pachymetrie**

In experimentellen, vorklinischen Untersuchungen wurde die Validität der optischen Online-Pachymetrie für den klinischen Gebrauch im Bereich der refraktiven Chirurgie überprüft. In diesen Untersuchungen wurden zur Messung der Ablationstiefe nicht-transplantierbare Hornhäute (n=12) und Kunststoffplättchen aus Polymethylmethacrylat (PMMA) mit einer definierten Dicke (n=18) angewandt. Außerdem wurde an 16 Patienten die Hornhautdicke mit der Ultraschall-Pachymetrie verglichen [Wirbelauer 2004a].

Mit der Online-Pachymetrie waren Messungen bei allen überprüften Untersuchungsbedingungen möglich. Die mittlere Hornhautdicke lag bei  $537 \pm 31$   $\mu\text{m}$  mit der Online-Pachymetrie und bei  $546 \pm 33$   $\mu\text{m}$  mit der Ultraschall-Pachymetrie [Wirbelauer 2004a]. Die Reproduzierbarkeit der Online-Pachymetrie lag bei  $\pm 1,0$   $\mu\text{m}$  (Variationskoeffizient 0,16%) für PMMA-Plättchen und bei  $\pm 4,3$   $\mu\text{m}$  (Variationskoeffizient 0,8%) für Hornhautgewebe [Wirbelauer 2004a]. Obwohl es einen guten Zusammenhang zwischen Online-Pachymetrie und Ultraschall-Pachymetrie gab ( $r=0,93$ ,  $P<0,001$ ), war der Unterschied von  $9,1$   $\mu\text{m}$  (1,69%) signifikant ( $P=0,01$ ). Die Grenzen der Übereinstimmung (95% Konfidenzintervall) lagen zwischen  $-15$   $\mu\text{m}$  und  $33$   $\mu\text{m}$  [Wirbelauer 2004a].

In diesen Untersuchungen zeigte sich ein linearer Zusammenhang ( $r = 0,95$ ;  $p<0,001$ ) zwischen berechneter und optisch ermittelter Ablationstiefe im Hornhautgewebe [Wirbelauer 2004a]. Auch die Ablationstiefe in PMMA korrelierte positiv mit spektrometrischen Messungen ( $r = 0,98$ ;  $P<0,001$ ) [Wirbelauer 2004a]. Im Mittel war der Unterschied zwischen spektrometrischen und optischen Messungen lediglich  $0,9$   $\mu\text{m}$  ( $P=0,07$ ) [Wirbelauer 2004a]. Dies bestätigte, dass durch die Online-Pachymetrie Veränderungen durch die Ablation sehr präzise ermittelt werden konnten.

In diesen experimentellen Untersuchungen konnte somit die Online-Pachymetrie als ein sehr präzises und reproduzierbares Verfahren, zur intraoperativen Messung der zentralen Hornhautdicke und deren Veränderungen, validiert werden. Dies scheint für eine verbesserte Überprüfung der Veränderungen bei

refraktiven Hornhauteingriffen, wie die PRK oder LASIK, von erheblichem Vorteil zu sein und wurde deshalb in weitergehenden klinischen Untersuchungen evaluiert (Kapitel 2.2.2.5.2.).

- **Wirbelauer C**, Aurich H, Jaroszewski J, Hartmann C, Pham DT. Experimental evaluation of online optical coherence pachymetry for corneal refractive surgery. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242:24-30 (1.279)

### **2.2.2.5.2. Klinische Untersuchungen der optischen Online-Pachymetrie bei der LASIK**

Im Rahmen der LASIK konnten bisher der Mikrokeratom-Schnitt, die Ablationstiefe und die stromale Restdicke nicht ohne weiteres vorhergesehen werden. Durch die optische Online-Pachymetrie, als hochauflösendes und kontaktfreies Verfahren, konnten diese Unsicherheitsfaktoren intraoperativ überprüft werden [Wirbelauer 2003b, 2004b, 2004d].

In einer ersten Pilotuntersuchung wurden bei 3 Patienten die Hornhautveränderungen bei der LASIK mit der optischen Online-Pachymetrie untersucht. Nach Fokussierung des zeitlich aufgelösten, zentralen A-Scans, welche mit dem Excimer-Laser gekoppelt war, konnten Änderungen der zentralen Hornhautdicke am Patienten gemessen werden. Die Vorteile dieser optischen Methode waren die hohe Auflösung von etwa 10 µm und der nicht erforderliche Kontakt zum untersuchten Gewebe [Wirbelauer 2000b, 2002a]. Dies war, unter anderem, eine Voraussetzung, um intraoperative Messungen ohne Kontaminationsrisiko während eines Eingriffs durchführen zu können [Wirbelauer 2003b, 2004b, 2004d].

Das untersuchte System ermöglichte 74 Messungen pro Sekunde, ohne den Eye-Tracker oder den Behandlungsablauf zu stören. Durch nachfolgende interne Rechenprozesse wurden schließlich 11 Messungen pro Sekunde angegeben [Wirbelauer 2004b]. Zur Bestimmung der kontinuierlichen Veränderungen der Hornhautdicke wurde weiterhin ein spezielles Programm zur automatischen Signalanalyse des Reflexionsprofils der Hornhaut entwickelt (PachyLASIK, 4Optics AG, Lübeck) [Wirbelauer 2004b, 2004d]. Dies war ausschlaggebend, um möglichst zeitnah eine intraoperative Messung zu ermöglichen, ohne dabei den Behandlungsablauf zu beeinflussen. Hierzu wurden spezielle Algorithmen zur Erkennung der vorderen und hinteren Grenzfläche der Hornhaut anhand der

Maximalwerte des Reflexionssignals im Interferenzen-Profil angewandt [Wirbelauer 2000b, 2001a, 2002a].

Folgende für die LASIK wichtigen Parameter wurden intraoperativ bestimmt: Zentrale Hornhautdicke vor und nach dem Mikrokeratomschnitt, Lentikeldicke, stromale Restdicke nach Hebung des oberflächenparallelen Lentikels, Ablationstiefe, stromale Restdicke am Ende der Laserablation sowie Hornhautdicke nach Reposition des Lentikels. Die Lentikeldicke wurde durch Subtraktion der stromalen Restdicke nach dem Umschlag von der zentralen Hornhautdicke abgeleitet. Die Reproduzierbarkeit der automatischen Erhebung wurde gegenüber einer manuellen Messung verglichen [Wirbelauer 2004b].

Prospektiv wurden in unterschiedlichen klinischen Studienabschnitten [Wirbelauer 2003b, 2004b, 2004d] insgesamt 47 LASIK-Behandlungen wegen einer Myopie, eines myopen Astigmatismus oder einer Hyperopie mit der Online-Pachymetrie untersucht. Wegen der höheren Aussagekraft wurden im folgenden die Ergebnisse der letzten klinischen Untersuchung [Wirbelauer 2004d] zusammengefasst:

Die intraoperative optische Online-Pachymetrie ermöglichte es bei allen Patienten, Änderungen der Hornhautdicke kontinuierlich während der LASIK zu beurteilen. Hierbei wurden bei jeder Behandlung im Mittel  $3628 \pm 2142$  (966-7735) Meßpunkte erhoben. Präoperativ lag die mittlere optische Hornhautdicke bei  $524 \pm 39$   $\mu\text{m}$  (436-601  $\mu\text{m}$ ). Nach dem Mikrokeratom-Schnitt konnten geringfügige Änderungen der Lichtstreuung im Schnittbereich beobachtet werden, aber es kam zu keiner signifikanten Änderung der Hornhautdicke ( $P=0,11$ ) mit Werten von  $529 \pm 42$   $\mu\text{m}$  (429-592  $\mu\text{m}$ ). Nach Umschlagen des oberflächenparallelen Lentikels verringerte sich die Hornhautdicke ( $P<0,001$ ) auf  $389 \pm 32$   $\mu\text{m}$  (318-479  $\mu\text{m}$ ), was einer abgeleiteten Lentikeldicke von  $135 \pm 38$   $\mu\text{m}$  (69-223  $\mu\text{m}$ ) entsprach. Es zeigte sich also, dass die intraoperative optische Lentikeldicke in den meisten Fällen dünner war als die geplante Dicke von 160  $\mu\text{m}$ .

Die mittlere berechnete myope Ablationstiefe lag bei  $90 \pm 27$   $\mu\text{m}$  (40-131  $\mu\text{m}$ ) mit  $246 \pm 86$  Ebenen (114-401 Ebenen). Während der myopen Ablationsphase wurde ein lineares Abtragverhalten gemessen ( $r=-0,984$ ) mit einem mittleren Abtrag von 1,13 bis 1,77  $\mu\text{m}$  pro Sekunde. Die optisch ermittelte Ablationstiefe betrug  $118 \pm 37$   $\mu\text{m}$  (45-174  $\mu\text{m}$ ) und war somit um durchschnittlich  $28 \pm 14$   $\mu\text{m}$  (5-52  $\mu\text{m}$ ) höher als

die berechnete Ablationstiefe. Obwohl es eine positive Korrelation von 0,95 ( $P < 0,001$ ) gab, war dieser Unterschied signifikant ( $P < 0,001$ ).

Am Ende der Laserablation lag die optische stromale Restdicke bei  $286 \pm 59 \mu\text{m}$  ( $171\text{-}430 \mu\text{m}$ ) oder  $55 \pm 11\%$  ( $39\text{-}77\%$ ) der präoperativen Hornhautdicke. Alle Fälle mit einer stromalen Restdicke unter  $250 \mu\text{m}$  ( $28\%$ ) waren in der myopen Behandlungsgruppe.

Nach Reposition, Unterspülung und Glättung des Lentikels kam es schließlich zu einer Zunahme der mittleren Hornhautdicke auf  $553 \pm 49 \mu\text{m}$  ( $455\text{-}662 \mu\text{m}$ ). Dies entsprach einer durchschnittlichen prozentualen Zunahme um  $5,7\%$  ( $P = 0,001$ ) im Vergleich zu den präoperativen Werten mit einer maximalen Schwellung von  $28\%$ . Bei hyperopen Behandlungen kam es im Durchschnitt zu einer Verringerung der stromalen Restdicke um  $21,35 \mu\text{m}$  bei einer mittleren Behandlungsdauer von  $91,4$  Sekunden [Wirbelauer 2004d]. Da die zentrale Hornhaut bei der Hyperopie-Korrektur unbehandelt blieb, spiegelten diese Veränderungen mögliche Austrocknungsprozesse des freigelegten Hornhautgewebes wieder. Aus diesen Veränderungen konnte eine mittlere Dehydratationsrate von  $0,23 \mu\text{m}$  pro Sekunde abgeleitet werden [Wirbelauer 2004d], was gut mit anderen Untersuchungen zur Dehydratation der zentralen Hornhaut übereinstimmte (siehe auch Kapitel 2.2.2.5.3.).

Um diese möglichen intraoperativen Hydratationsveränderungen des Hornhautgewebes weiter zu überprüfen, wurde zusätzlich die Aussagekraft der unterschiedlichen intraoperativen Parameter nach einer Stabilisierungsphase mit den Messungen mit der spaltlampen-adaptierten OCT der Hornhaut am ersten postoperativen Tag verglichen [Wirbelauer 2004c, 2004d]. Hierbei konnte eine mittlere Differenz von  $43,7 \mu\text{m}$  ( $P < 0,001$ ) für die Lentikeldicke und von  $15,4 \mu\text{m}$  ( $P = 0,005$ ) für die stromale Restdicke festgestellt werden [Wirbelauer 2004d]. Die stromale Restdicke war somit verlässlicher zu erheben als die Lentikeldicke, was sich in einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,79$  ( $P < 0,001$ ) bzw.  $r = 0,88$  ( $P < 0,001$ ) widerspiegelte [Wirbelauer 2004d].

Um die Verlässlichkeit der intraoperativen Messungen zu ermitteln, wurde die Reproduzierbarkeit mit der Berechnung des Variationskoeffizienten zu den verschiedenen Meßzeitpunkten untersucht. Für die optische Online-Pachymetrie ergaben sich Werte zwischen  $0,87\%$  und  $1,71\%$  bei der automatischen Analyse und zwischen  $0,68\%$  und  $1,73\%$  für die manuelle Auswertung [Wirbelauer 2004b].

Dies zeigte, dass die optische Online-Pachymetrie sehr reproduzierbar war, wobei während der Ablationsphase etwas größere Ungenauigkeiten festgestellt wurden. Die automatische Signalanalyse hatte eine zuverlässige Reproduzierbarkeit im Vergleich zu der manuellen Auswertung. Allerdings war in der ersten Entwicklungsstufe eine automatische Analyse bei 7% der ausgewerteten Meßpunkte nicht möglich [Wirbelauer 2004b]. Dies führte zu weiteren Verbesserungen der automatischen Auswertungsvorgänge und in der letzten Version konnte eine mittlere Reproduzierbarkeit von  $1,69 \pm 0,28 \mu\text{m}$  (Bereich 1,09 bis  $2,02 \mu\text{m}$ ), entsprechend einem Variationskoeffizienten von 0,32%, für alle Abschnitte der LASIK-Behandlung erreicht werden [Wirbelauer 2004d].

Die durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass im Rahmen der LASIK die Lentikeldicke und die stromale Restdicke intraoperativ durch die optische Online-Pachymetrie ermittelt werden konnten. Außerdem konnte das individuell unterschiedliche Ablationsverhalten und eine mögliche Dehydratation der Hornhaut kontinuierlich überprüft werden. Durch intraoperative Veränderungen des Hydratationszustandes der Hornhaut während der LASIK hatten aber nicht alle erhobenen Parameter die gleiche Aussagekraft. Für die Lentikeldicke zeigte sich durch die Kompression nach dem Mikrokeratom-Schnitt eine größere Abweichung und eine schwächere Korrelation als für die Bestimmung der stromalen Restdicke. Auch bei der Beurteilung der Ablationstiefe verursachte die Dehydratation des Gewebes während der Laserablation eine Überschätzung. Zur Verbesserung der intraoperativen Sicherheit und zum Erhalt der kornealen Biomechanik war insbesondere die Bestimmung der stromalen Restdicke, die geringeren Schwankungen unterlag, geeignet [Wirbelauer 2004d].

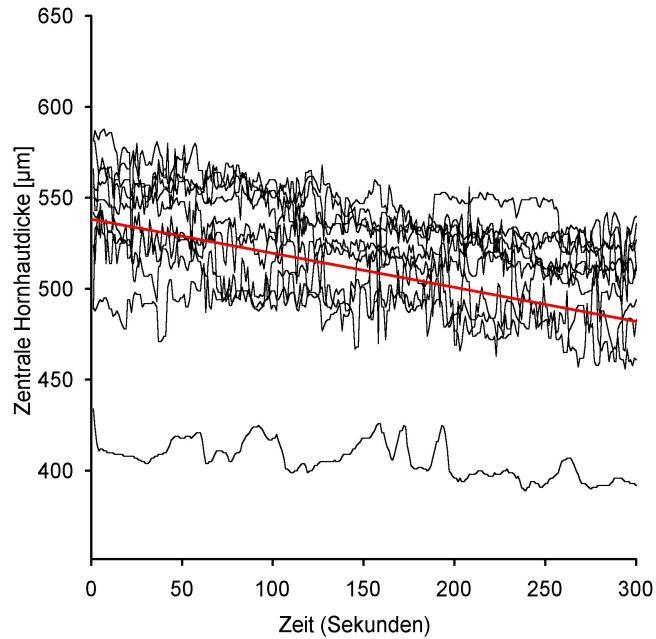
- **Wirbelauer C**, Pham DT. Intraoperative optical coherence pachymetry during laser in situ keratomileusis - first clinical experience. J Refract Surg 2003; 19:372-377 **(1.877)**
- **Wirbelauer C**, Häberle H, Pham DT. Optische Online-Pachymetrie bei Laser-in-situ-Keratomileusis. Ophthalmologe 2004; 101:140-145 **(0.508)**
- **Wirbelauer C**, Pham DT. Continuous monitoring of corneal thickness changes during LASIK with online optical coherence pachymetry. J Cataract Refract Surg 2004; 30:2559-2568 **(1.897)**

### **2.2.2.5.3. Messung der Dehydratation der Hornhaut mittels optischer Online-Pachymetrie**

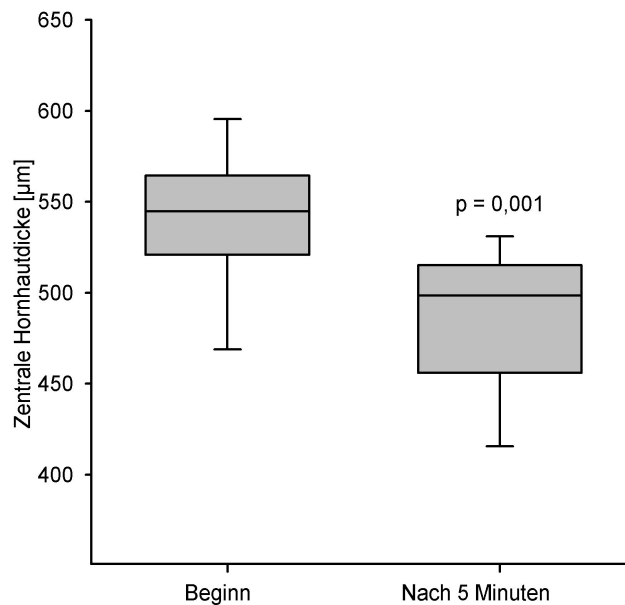
In klinischen Untersuchungen konnte im Rahmen der LASIK gezeigt werden, dass bei der intraoperativen Erhebung der Hornhautdicke deutliche Veränderungen des Hydratationszustandes auftraten [Wirbelauer 2003b, 2004b, 2004d]. Deshalb wurden bei einer Gruppe von 11 Patienten (12 Augen) mit einem mittleren Alter von  $58 \pm 7$  Jahren, nach entsprechender Einwilligung, die Veränderungen der Hornhautdicke vor einer geplanten phototherapeutischen Keratektomie (PTK) mit dem Excimer-Laser nach Pterygium-Exzision überprüft (noch unveröffentlichte Ergebnisse). Kein Patient hatte klinische Hinweise für eine weitere Hornhauterkrankung oder einen Endothelschaden. Während der Untersuchungen wurden die Umgebungswerte in einem klimatisierten Raum mit einer Temperatur von  $22^\circ\text{C}$  und einer relativen Luftfeuchtigkeit zwischen 35 und 40% konstant gehalten. Nach örtlicher Betäubung mit Augentropfen (0.4% Oxybuprocain-HCl, Novesine, Ciba Vision, Großostheim) wurde ein Lidsperrer eingesetzt und die Patienten wurden gebeten, in Richtung des Fixationslichtes des Excimer-Lasers zu sehen. Nach 15 Sekunden wurde überschüssige Tränenflüssigkeit mit einem Tupfer entfernt und die kontinuierliche Messung der zentralen Hornhautdicke mittels optischer Online-Pachymetrie begonnen [Wirbelauer 2003b, 2004b, 2004d]. Die Messungen wurden für 5 Minuten (300 Sekunden) ohne weitere Benetzung fortgesetzt. Die Veränderungen wurden zu Beginn und am Ende über einen Zeitraum von 3 Sekunden verglichen, und es zeigte sich eine lineare Verringerung der Hornhautdicke innerhalb der Untersuchungszeit (Abbildung 5).

Die initiale Hornhautdicke lag bei  $538 \pm 48 \mu\text{m}$  (Bereich 419 bis  $621 \mu\text{m}$ ) und verringerte sich signifikant ( $p=0,001$ ) auf  $483 \pm 43 \mu\text{m}$  (Bereich 385 bis  $532 \mu\text{m}$ ) nach 5 Minuten (Abbildung 6). Die durchschnittliche Abnahme betrug  $55 \pm 4 \mu\text{m}$  und entsprach etwa 10 % der anfänglichen Hornhautdicke. Die mittlere Dehydratationsrate betrug  $0,19 \mu\text{m}$  pro Sekunde (noch unveröffentlichte Ergebnisse).





**Abbildung 5.** Kontinuierliche Änderungen der zentralen Hornhautdicke durch Verdunstung bei Exposition zur Raumluft. Jede Kurve repräsentierte die jeweiligen Veränderungen über einen Zeitraum von 5 Minuten. Die mittlere Dehydratationsrate betrug 0,19 µm pro Sekunde (Linie).



**Abbildung 6.** Graphische Darstellung der mittleren Veränderungen der zentralen Hornhautdicke durch eine Dehydratation. Boxplot mit Median (mittlere Linie), 25 und 75 Perzentilen (Box) und 5 bzw. 95 Perzentilen (Fehlerbalken).

## **2.3. Weitere Anwendungsgebiete des OCT-Verfahrens im Bereich der vorderen Augenabschnitte**

### **2.3.1. Untersuchungen des Kammerwinkels mittels OCT**

Zur Validierung der Meßmethode im Bereich des Kammerwinkels (OCT-Goniometrie) wurde prospektiv der Kammerwinkel von 109 Patienten (138 Augen) mit der spaltlampen-adaptierten OCT untersucht [Wirbelauer 2005a]. Die Darstellung des Kammerwinkels und die Objektivierung der Kammerwinkelweite im Rahmen der Glaukomdiagnostik bildeten die Schwerpunkte. Zusätzlich zu den Parametern der OCT-Goniometrie wurden weitere klinische Befunde erhoben und mit den OCT-Werten verglichen [Wirbelauer 2005a].

Die mittels OCT-Goniometrie erhobenen Daten betragen für den Kammerwinkel  $28\pm 16^\circ$  und für die Kammerwinkelweite  $381\pm 234\ \mu\text{m}$ . Diese korrelierten signifikant mit den klinisch erhobenen Befunden der Gonioskopie, der peripheren Vorderkammertiefe nach Van Herick, der mittels Ultraschallbiometrie ermittelten zentralen Vorderkammertiefe und des Bulbuslängen-Linsenquotienten. Die Sensitivität und Spezifität der OCT-Goniometrie zur Ermittlung verschlussgefährdeter Augen betrug 85-86% bzw. 90-95% [Wirbelauer 2005a].

In anderen Untersuchungen der Arbeitsgruppe konnte eine hohe Reproduzierbarkeit mit einem Variationskoeffizienten zwischen 3,5 und 11,7 % bei einem ICC von 0,95-0,99 festgestellt werden [Karandish 2004]. Dies entsprach dem Toleranzbereich und zeigte, dass Änderungen in der OCT-Goniometrie von mehr als  $3^\circ$  bzw.  $45\ \mu\text{m}$  nicht methodenabhängig waren, sondern tatsächliche Änderungen widerspiegelten. Um die Zuverlässigkeit der Ergebnisse zu erhöhen und die Streuung zu minimieren, wurde deshalb bei klinischen Untersuchungen eine Mittelung aus Mehrfachmessungen empfohlen [Karandish 2004, Wirbelauer 2005a].

Neben der Validierung der OCT-Goniometrie konnte der Nachweis und die klinische Beurteilung von Kammerwinkelveränderungen nach chirurgischen Eingriffen, wie beispielsweise bei der Entwicklung eines malignen Glaukoms nach fistulierenden Eingriffen, nichtinvasiv, objektiv und quantitativ erfolgen [Wirbelauer 2003d, 2005a]. Dies bestätigte weiterhin die klinische Relevanz und Praktikabilität des OCT-Verfahrens für die Glaukomdiagnostik.

- **Wirbelauer C**, Karandish A, Häberle H, Pham DT. Noncontact gonimetry with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2005; 123:179-185 **(3.203)**
- **Wirbelauer C**, Karandish A, Häberle H, Pham DT. Optical coherence tomography in malignant glaucoma following filtration surgery. Br J Ophthalmol 2003; 87:952-955 **(2.099)**

### 2.3.2. Untersuchungen der Sklera mittels OCT

Die Untersuchung der Sklera mittels OCT erfolgte im Rahmen der Glaukomdiagnostik und im Bereich des Sklerasporns lag die durchschnittliche Dicke bei  $943 \pm 148 \mu\text{m}$  [Wirbelauer 2005a].

Weiterhin konnte die Ausmessung und Dokumentation der Ausdehnung von Implantaten in der Sklera, die kürzlich zur Presbyopie-Korrektur eingesetzt wurden, mit der OCT als kontaktfreie Untersuchung erfolgen [Wirbelauer 2003c]. Anhand dieser klinischen Anwendung wurde die Bestimmung der Skleradicke an unterschiedlichen Abschnitten mittels OCT weiter demonstriert.

Zusätzlich ermöglichte das OCT-Verfahren durch die zweidimensionale Darstellung eine genaue Analyse der Beziehung der implantierten Kunststoffsegmente zum Kammerwinkel [Wirbelauer 2003c].

- **Wirbelauer C**, Karandish A, Häberle H, Pham DT. Noncontact gonimetry with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2005; 123:179-185 **(3.203)**
- **Wirbelauer C**, Karandish A, Aurich H, Pham DT. Imaging of scleral expansion bands for presbyopia with optical coherence tomography. J Cataract Refract Surg. 2003; 29:2435-2438 **(1.897)**