

4. Diskussion

In eigenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das Verfahren der Optischen Kohärenz-Tomographie (OCT) eine Vielzahl von diagnostischen Anwendungen im Bereich der Hornhaut und der vorderen Augenabschnitte ermöglichte. Neben der kontaktfreien und hochauflösenden Darstellung der Hornhaut bestand die Möglichkeit auch intrastromale Veränderungen, wie Vernarbungen, Implantate oder Schnitte, präzise zu quantifizieren. Die durchgeführten Untersuchungen konnten zeigen, dass sowohl morphologische Untersuchungen im Sinne einer optischen Biopsie als auch quantitative Analysen zur Bestimmung der unterschiedlichen Hornhautanteile mit dem OCT-Verfahren möglich waren. Eine weitere aktuelle Entwicklung ermöglichte erstmals auch eine intraoperative kontinuierliche Beurteilung der Veränderungen des Hornhautgewebes, welche neue physiologische Erkenntnisse und vor allem auch eine Verbesserung der Sicherheit bei refraktiven Eingriffen erlaubte.

Die in dieser Reihe von experimentellen und klinischen Arbeiten gewonnenen Erkenntnisse werden im Weiteren nach bearbeitetem Themengebiet besprochen.

4.1. Darstellung des Hornhautquerschnitts mittels OCT

Bei der OCT-Methode konnten die Lichtreflexionen aus unterschiedlichen Schichten der Hornhaut dargestellt werden und ermöglichten dadurch in Querschnittsbildern eine Charakterisierung der inneren Strukturen zur genauen Morphometrie [Wirbelauer 2000b, 2001a].

In ersten Untersuchungen wurde das Potential der OCT-Methode für den klinischen Einsatz zur Darstellung der Hornhaut evaluiert [Hoerauf 2000a, Wirbelauer 2000b, 2001a]. Die vorgestellte OCT-Methode ermöglichte eine einfach durchzuführende und nicht-invasive hochauflösende Gewebeuntersuchung der Hornhaut mit vertrauter Untersuchungstechnik bei simultaner biomikroskopischer Betrachtung durch die Spaltlampe. Zur Beurteilung der Strukturen des vorderen Augenabschnitts wurde bereits experimentell eine hohe axiale Auflösung von 10 bis 15 μm nachgewiesen [Huang 1991, Izatt 1994, Koop 1997].

Klinisch konnte bestätigt werden, dass die korneale OCT das Epithel oder die inneren Hornhautschichten auflösen konnte [Wirbelauer 2001a, 2002a, 2002b,

2002c]. Ein Vorteil der OCT-Methode lag in der Objektivierung der Befunde bei Hornhautveränderungen, und deshalb konnte dieses Verfahren die Diagnose und klinische Verlaufsbeurteilung von Hornhauterkrankungen verbessern [Wirbelauer 2002b, 2004e].

Die durchgeführten experimentellen und klinischen Arbeiten verdeutlichten, dass sowohl eine morphologische Beurteilung als auch quantitative Messungen der Hornhautdicke sowie eine Profildarstellung ohne direkten Kontakt zum Gewebe mit hoher Präzision möglich waren [Wirbelauer 2000b, 2001a, 2002a, 2003a]. Dies war ein erheblicher Vorteil gegenüber den bisherigen Ultraschall-Verfahren oder den spekularen bzw. konfokalen Mikroskopen, welche insbesondere durch den erforderlichen direkten Gewebe-Kontakt in ihrer Anwendung eingeschränkt waren [Guthoff 1997, 1999, Kaufman 2004, Petroll 1998, Reader 1987, Reinstein 1994a, 1994b].

Experimentelle Untersuchungen konnten durch die OCT das Epithel, die Bowman-Membran, das Stroma, die Descemet-Membran sowie das Endothel unterscheiden [Izatt 1994]. Im klinischen Gebrauch wurden die Hauptschichten Epithel und Stroma gut unterschieden [Wirbelauer 2001a, 2001b, 2002b]. Die Vorderfläche des Auges und das Epithel der Hornhaut zeigten die stärksten Reflexionen, gefolgt vom Stroma, denn bei der OCT wurden im Wesentlichen Reflektivitäten dargestellt und diese waren bei Grenzschichten auch von der Höhe der Differenz der Brechungsindices und dem Einfluß der Gewebeoptik [Podoleanu 2004] abhängig. So konnte in histopathologischen Korrelationen an explantiertem Hornhautgewebe festgestellt werden, dass morphologische Gewebeveränderungen bezüglich ihrer räumlichen Ausdehnung und Form gut dargestellt werden konnten, jedoch nur begrenzte Informationen über die genaue Beschaffenheit des Gewebes vorlagen [Wirbelauer 2002c]. Im Vergleich zu anderen Ultraschallverfahren war die Auflösung aber deutlich höher [Pavlin 1992, Reader 1987, Reinstein 1994a, 1994b].

Die untersuchten OCT-Systeme mit einer Wellenlänge von 830 nm oder 1310 nm hatten eine zusammengesetzte Auflösung im Gewebe von 11 µm axial und 28 µm lateral. Bei den erhaltenen Bildern erfolgte somit eine mittlere Aufnahmezeit, um die Aufnahmezeit zu verkürzen und einen möglichst großen Bildausschnitt zu ermöglichen [Wirbelauer 2000b, 2001a, 2003a]. Eine Erhöhung der Auflösung zur morphologischen Beurteilung konnte bei dem OCT-Verfahren durch Erhöhung der

Anzahl der Einzelaufnahmen und somit der Digitalisierungsrate erfolgen [Gurses-Ozden 1999]. Dies führte aber gleichzeitig zu einer entsprechenden Verlängerung der Aufnahmedauer ohne eine zelluläre Darstellung bei dieser spektralen Bandbreite zu ermöglichen [Wirbelauer 2001a, 2002c]. Eine Bildgebung der kornealen Zellen in-vivo bleibt bisher eine Domäne der in Immersionstechnik durchgeführten konfokalen Mikroskopie, die mit einer vergleichbaren axialen Auflösung von 3 bis 10 μm durch die unterschiedliche Aufnahmetechnik eine genaue Beurteilung der Epithelzellen, der Keratozyten und des Endothels ermöglichte (siehe Kapitel 1.1.3.4.) [Guthoff 1997, 1999, Kaufman 2004, Petroll 1998].

Der zusätzliche Vorteil der kornealen OCT lag in der zweidimensionalen Darstellung der Hornhautquerschnitts [Wirbelauer 2000b, 2001a]. Dadurch konnte im Vergleich zu anderen Systemen [Böhnke 1998, Hitzenberger 1994, Wälti 1998] auch das Profil analysiert und die korneale Brechkraft ermittelt werden [Wirbelauer 2000b, 2001a]. Ein weiterer wesentlicher Vorteil des vorgestellten Systems war, dass die digitalisierten Daten abgespeichert wurden und zur weiteren Bearbeitung jederzeit abrufbar waren.

4.2. Biomorphometrie der Hornhaut mittels OCT

In ersten klinischen Vergleichen wurden die Veränderungen der Hornhaut mit dem biomikroskopischen Befund an der Spaltlampe und dem OCT-Verfahren verglichen [Hirano 2001, Wirbelauer 2001]. Obwohl klinische Vergleiche der morphologischen Veränderungen bekannter Pathologien der Netzhaut im Bereich der hinteren Augenabschnitte in früheren Untersuchungen erfolgten [Hee 1995, Puliafito 1995], wurden histologische Vergleiche bisher nur in-vitro [Huang 1991] oder experimentell an Tieren durchgeführt [Chauhan 1999, Huang 1998, Li 2001, Toth 1997]. Um eine adäquate Interpretation der OCT-Bilder zu ermöglichen war es also notwendig, durch Korrelation von OCT-Schnittbildern mit histologischen Präparaten Anhaltspunkte für die Auflösungs- und Detektionsgrenzen dieses neuen Diagnoseverfahrens zu gewinnen.

Bei anderen morphologischen Untersuchungen wurde ein Zusammenhang zwischen den farbkodierten und den zellulären Schichten der Hornhaut oder der Netzhaut angenommen, da die örtliche Verteilung der farbkodierten Abschnitte ähnlich einem histologischen Schnitt war [Hee 1995, Hirano 2001, Huang 1991b,

Izatt 1994, Puliafito 1995, Wirbelauer 2001a]. Allerdings war der klinische Vergleich des OCT-Befundes mit der Spaltlampe, mit der Fundusphotographie oder der Fluoresceinangiographie [Hee 1995, Puliafito 1995] nur beschränkt für morphologische Vergleichsuntersuchungen aussagekräftig, da die Darstellung von Geweben mit unterschiedlichen Reflexions- oder Streuungsmustern nicht unbedingt die unterschiedlichen Gewebeeigenschaften widerspiegeln.

Deshalb wurde in weiteren eigenen Arbeiten eine histopathologische Korrelation der OCT-Befunde der Hornhaut zur verbesserten Erkennung der anatomischen Merkmale durchgeführt [Wirbelauer 2002c]. Es konnte gezeigt werden, dass die korneale OCT eine direkte klinisch-pathologische Korrelation im Sinne einer optischen Biopsie ermöglichte, da sich eine gute Übereinstimmung zwischen der Darstellung der optischen Eigenschaften der Gewebe und des histologischen Präparates ergab [Wirbelauer 2002c]. Die Schnittbilder der OCT waren das Ergebnis der Interaktion zwischen einem niedrig-kohärenten infraroten Lichtstrahl und der Beschaffenheit des Hornhautgewebes. Der optische Kontrast war somit von der Reflektivität, aber auch von der relativen Dichte der Gewebe abhängig [Wirbelauer 2002c].

Die beobachteten Reflexionen in normalem Hornhautgewebe entsprachen der Vorderfläche der Hornhaut, dem Übergang Epithel-Stroma und der Rückfläche der Hornhaut. Obwohl relativ kleine Veränderungen dargestellt werden konnten, reichte die Auflösung nicht, um die Bowman- oder Descemet-Membran, die eine Dicke von 10 bis 15 μm hatten, darzustellen [Wirbelauer 2002c, 2004c, 2004e]. Die Vorderfläche der Hornhaut war der Ort des größten Unterschieds im Brechungsindex und entsprach auch der stärksten Lichtreflexion. Das äußere OCT-Signal war aber nicht spezifisch für das Epithel und schloß teilweise den Tränenfilm und das Oberflächensignal vom Übergang Luft-Tränenfilm mit ein [Wirbelauer 2001b, 2002b]. Es konnte bestätigt werden, dass die beiden höchsten OCT-Signale die Hornhautoberfläche und den inneren Übergang zu der Vorderkammer darstellen, welches eine genaue Messung der Hornhautdicke ermöglichte [Wirbelauer 2001a, 2002a].

Die morphologische Beurteilung von Hornhautveränderungen mit der kornealen OCT erfolgte durch die Unterscheidung von hyperreflektiven, d.h. hellen, oder hyporeflektiven, also dunklen, Strukturen. Die deutlichsten Befunde wurden hierbei durch narbiges, ödematöses oder zystisch verändertes Gewebe verursacht

[Wirbelauer 2001a, 2002b, 2002c]. Feine intrakorneale Veränderungen waren schwieriger zu diskriminieren [Wirbelauer 2001b, 2002b, 2002c], wobei dies durch die relativ kleinen und heterogenen intrakornealen Veränderungen der Brechungsindices und der Streuungskoeffizienten bedingt war.

Die Analyse der unterschiedlichen Streuungseigenschaften der Hornhaut zeigte meist eine Zunahme der Streuung im zentralen hinteren Bereich der Hornhaut [Wirbelauer 2002c]. Dies konnte auf die unterschiedlichen Eigenschaften des vorderen und hinteren Hornhautstromas zurückgeführt werden [Bron 2001]. In anderen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das hintere Stroma ultrastrukturell geordneter war, mit breiteren und dickeren kornealen Lamellen [Komai 1991], stärker hydriert und leichter schwellbar war [Müller 2001], einen niedrigeren Brechungsindex aufwies [Patel 1995] und schließlich auch andere Streuungseigenschaften als das vordere Stroma hatte [Freund 1995]. Obwohl das vordere Stroma aufgrund seiner fibrillären Zusammensetzung und der Dichte der kollagenen Fibrillen unabhängig von der Wellenlänge eine doppelt so starke Streuung verursachte [Freund 1995], führten die ultrastrukturellen und optischen Unterschiede zu einer Zunahme der Reflektivität in der OCT im hinteren Stroma [Wirbelauer 2002c]. Diese Zunahme der hinteren Streuungseigenschaften wurde zum größten Teil von einem höheren Wassergehalt des hinteren Stromas und dessen Einfluß auf das reflektierte infrarote Licht zurückgeführt [Wirbelauer 2002c]. Diese Annahme wurde kürzlich in experimentellen OCT-Untersuchungen zur Schwellung der Hornhaut bestätigt [Wang 2004b].

Die korneale OCT ermöglichte weiterhin eine quantitative Analyse der Höhe der Reflexionen und der optischen Abstände zwischen den Signalmaxima [Wirbelauer 2001a, 2002c]. Es zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang mit den beobachteten klinischen Veränderungen und dem lichtmikroskopischen Befund [Wirbelauer 2002c]. Obwohl die Dickenwerte der OCT um 9% ($P=0,014$) höher waren als die lichtmikroskopischen Werte, gab es eine signifikante Korrelation ($r=0,94$; $P<0,001$) zwischen kornealer OCT und histologischem Bild in der Lichtmikroskopie [Wirbelauer 2002c]. Die Abweichungen bei den morphometrischen Messungen wurden überwiegend durch Schrumpfungsvorgänge der Gewebemorphologie bei der histologischen Präparation verursacht, wobei die größten Veränderungen durch die Dehydratation mit Ethanol und die Paraffineinbettung hervorgerufen wurden [Iwadare 1984]. Deshalb wurde ein

Korrekturfaktor von 10% für die lichtmikroskopische Bestimmung angewandt [Freund 1995, Iwadare 1984, Patel 1999]. Allerdings zeigten Gewebe mit hohem Wassergehalt auch stärkere Schrumpfungen [Stiekland 1975] und in experimentellen Untersuchungen an Schweinehornhäuten konnte ein mittlerer Schrumpfungseffekt von etwa 25% festgestellt werden (unveröffentlichte eigene Ergebnisse). Auch in experimentellen Untersuchungen der Netzhaut wurde eine positive Korrelation zwischen OCT und histologischer Netzhautdicke festgestellt, aber der mittlere Unterschied lag sogar bei 30 bis 45% [Chauhan 1999, Li 2001]. Dagegen zeigte eine andere Untersuchung, dass die histologischen Schnitte der Netzhaut im Mittel um 4 bis 12% größer waren als die entsprechenden OCT-Werte [Toth 1997]. Dies schränkte die Ergebnisse der konventionellen OCT im Vergleich zum histologischen Befund ein und methodische Verbesserungen wurden inzwischen vorgestellt [Drexler 2001, 2004, Huang 1998].

Weitere noch anstehende klinische Untersuchungsgebiete, die sich in Bearbeitung befinden, sind die genaue Bestimmung der Veränderungen bei Patienten mit einem Keratokonus oder trophischen Störungen der Hornhaut, die teilweise zu erheblichen Verdünnungen und Vernarbungen des Hornhautgewebes führen können. Zusätzliche Untersuchungen mit optischen Gewebemodellen mit einfachen oder komplexen Streuungseigenschaften sowie unterschiedlichen Anordnungen der Streuer werden das Verständnis der Mechanismen des Bildkontrastes in der OCT-Morphologie weiter verbessern.

Die durchgeführten eigenen Untersuchungen zur Biomorphometrie der Hornhaut mittels OCT konnten zum weiteren Verständnis der Interaktionen zwischen infrarotes Licht und Hornhautgewebe beitragen. Die OCT der Hornhaut ermöglichte eine Korrelation zwischen optischen Reflexionsunterschieden und morphologischen Veränderungen, und somit eine kontaktfreie Biomorphometrie der kornealen Strukturen bei Hornhauterkrankungen [Wirbelauer 2001a, 2002c]. Allerdings repräsentierten die OCT-Bilder nur die optischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes, die nicht unbedingt in allen Bereichen dem histologischen Befund entsprachen. Mit diesen Einschränkungen konnte die OCT eine kontaktfreie optische Biopsie der kornealen Strukturen ermöglichen und somit bei der Untersuchung, Diagnose und Behandlung von Hornhauterkrankungen eingesetzt werden.

4.3. Bestimmung der Hornhautdicke mittels OCT

Die Messung der Hornhautdicke ist ein wichtiger Teil der ophthalmologischen Untersuchung und besonders für den Bereich der refraktiven Chirurgie relevant (siehe Kapitel 1.1.2.). Die erhaltenen Ergebnisse an über 300 Patienten zeigten, dass eine OCT-Messung der Hornhautdicke bei einer Vielzahl von Ausgangsbefunden möglich war. In einer ersten Vergleichsuntersuchung mit der Ultraschall-Pachymetrie bei 20 MHz bei 108 Patienten lag der relative Fehler bei $8,7 \mu\text{m}$ (1,6%) [Wirbelauer 2002a]. Die mittlere Reproduzierbarkeit der kornealen OCT lag bei $\pm 5,8 \mu\text{m}$ (Variationskoeffizient 1,08%) und zeigte eine sehr gute Präzision [Wirbelauer 2002a]. Eine andere, vorläufige klinische Untersuchung bei 10 Patienten mit einem retinalen OCT und einem normalen Hornhautbefund ergab eine Reproduzierbarkeit von $\pm 4,86 \mu\text{m}$ (Variationskoeffizient 0,85%) [Maldonado 2000] und in einer weiteren klinischen Untersuchung bei 14 Probanden lag die mittlere Reproduzierbarkeit bei $\pm 5,45 \mu\text{m}$ (Variationskoeffizient 1,11%) [Muscat 2002]. Ähnliche interferometrische Techniken erreichten in experimentellen Untersuchungen eine Genauigkeit von $\pm 0,3 \mu\text{m}$ bis $\pm 2 \mu\text{m}$ (Variationskoeffizient 0,05-0,3%) [Drexler 1997, Hitzenberger 1992, 1994]. Auch mit der Reflektometrie lag die Reproduzierbarkeit in vorklinischen Untersuchungen bei $\pm 1 \mu\text{m}$ bis $\pm 3,4 \mu\text{m}$ (Variationskoeffizient 0,19-0,64%) [Böhnke 1998, Wälti 1998]. Durch Erhöhung der Digitalisierungsrate und durch die Anwendung automatisierter Maximalwertbestimmungen der Reflexionssignale konnte die Präzision im experimentellen Aufbau auf bis zu $1 \mu\text{m}$ weiter verbessert werden [Drexler 1997, Hitzenberger 1994, Huang 1991, Wälti 1998, Wirbelauer 2004a].

Die erhobenen Werte für die mittlere zentrale Hornhautdicke lagen bei $541 \mu\text{m}$ (830 nm) [Wirbelauer 2002a] und $533 \mu\text{m}$ (1310 nm) (noch unveröffentlichte Ergebnisse). Bei einer Wellenlänge von 830 nm gab es eine gute Übereinstimmung [Bland 1986] mit dem Verfahren der Ultraschall-Pachymetrie und es zeigte sich somit, dass die OCT-Pachymetrie klinisch relevante Veränderungen darstellen konnte. Bei der Vermessung der Hornhautdicke konnte eine mittlere zentrale Abweichung von $7,9 \mu\text{m}$ (1,45%) gegenüber der Ultraschallpachymetrie festgestellt werden, wobei die OCT-Werte tendenziell niedriger waren ($P > 0,05$) [Wirbelauer 2002a]. Bei der Anwendung einer Wellenlänge von 1310 nm lagen die OCT-Werte um $13 \mu\text{m}$ niedriger ($P < 0,05$) (s. Kapitel 2.1.2.1.). Bei der später entwickelten optischen Online-Pachymetrie gab es

ebenfalls einen geringen, aber signifikanten Unterschied ($P < 0,05$) in der Messung der zentralen Hornhautdicke von $9,1 \mu\text{m}$ (1,69%) im Vergleich zur Ultraschall-Pachymetrie, wobei die Grenzen der Übereinstimmung bei $6,2\%$ ($\pm 33 \mu\text{m}$) lagen [Wirbelauer 2004a].

Diese Werte stimmten gut mit den in Tabelle 2 zusammengefassten Angaben aus anderen Vergleichsuntersuchungen überein, die Werte von 502 bis $538 \mu\text{m}$ ergaben. Diese wurden mit verschiedenen OCT-Systemen, aber vorwiegend mit einem retinalen OCT (830 nm), durchgeführt [Bechmann 2001, Böhnke 1999, Drexler 1997, Genth 2002, Hitzenberger 1994, Maldonado 2000, Muscat 2002, Rainer 2002, 2004, Sobottka 2001, Wälti 1998, Wirtitsch 2003, Wong 2002].

OCT-System	Autor	Wellenlänge (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
Retinales 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 2002	830	1,3853	108	541
	Wirbelauer 2004	1310	1,3853	25	516
	Wirbelauer 2005**	1310	1,389	81	533
Übergreifender Durchschnittswert (insgesamt 622 Augen)					530

Tabelle 2. Vergleich der publizierten Mittelwerte der mittels OCT erhobenen zentralen Hornhautdicke (OCT-Pachymetrie). *N=Anzahl der Augen, PCI=Partielle-Kohärenz-Interferometrie, k.A.=keine Angaben; **noch unveröffentlichte Daten (siehe Kapitel 2.1.2.1.).

Da die optische Hornhautdicke im allgemeinen geringer war als die akustischen Werte (siehe Tabelle 2), scheint es, dass die Ultraschallgeräte die Hornhautdicke in der Regel geringfügig überschätzten [Azen 1979, Doughty 2000, Salz 1983].

Dies ist auf die größere Winkeltoleranz, die größere Sondenspitze, die Mittelungsprogramme, ein Epithelödem von der örtlichen Betäubung [Herse 1992] und vor allem von der internen Kalibrierung sowie die Einstellung der Schallgeschwindigkeit der Hornhaut zurückzuführen [Doughty 2000, Reader 1987]. Da der Tränenfilm bei der kontaktfreien OCT mitbestimmt, aber bei der Ultraschall-Pachymetrie komprimiert wurde, war der Unterschied zwischen beiden Verfahren vermutlich noch größer.

Die Unterschiede zwischen optischen und akustischen Verfahren scheinen also vorwiegend methodenabhängig zu sein, da auch eine deutliche Streuung der Werte durch Ultraschall-Geräte bekannt ist [Azen 1979, Reader 1987, Salz 1983]. Weiterhin spielte die unterschiedliche Auflösung beim Vergleich von akustischen und optischen Methoden eine Rolle (Abbildung 7). Während bei der klinischen OCT die Auflösung im Gewebe bei 10 μm lag, war für die Ultraschallpachymetrie bei 20 MHz die Auflösung 82 μm . Somit kam es bei den akustischen Verfahren zu einer schlechteren Trennschärfe der Signale der Hornhaurückfläche, und bei den akustischen Werten lag der hintere Wert in einem Bereich zwischen Descemet-Membran und vorderer Augenkammer. Bei der höheren Auflösung der OCT-Methode wurde die Rückfläche genauer erkannt und dadurch auch eine verhältnismäßig dünnere Hornhautdicke ermittelt (Abbildung 7).

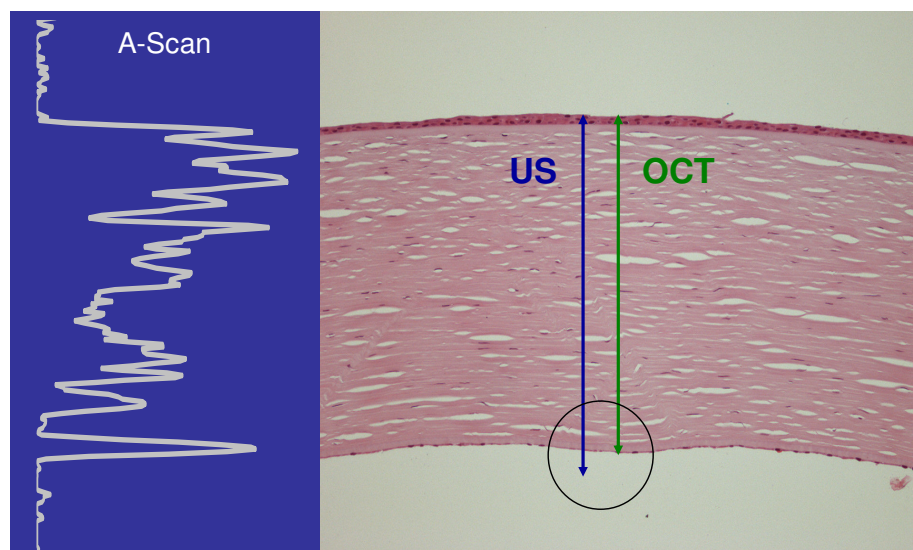


Abbildung 7. Einfluß der Auflösung auf die optische und akustische Bestimmung der Hornhautdicke. Durch die höhere Auflösung wurde beim OCT-Verfahren die hintere Grenzfläche (Kreis) präziser erkannt.

Diese Annahmen wurden auch in einer umfassenden Metaanalyse zur Messung der Hornhautdicke bestätigt [Doughty 2000]. Für ultraschall-basierte Geräte konnte eine mittlere Dicke von 544 μm und für optische Verfahren konnten in der Regel dünnere Werte um 530 μm festgestellt werden. Der daraus ermittelte Normwert lag bei 535 μm mit einem Konfidenzintervall zwischen 473 und 597 μm [Doughty 2000]. Diese Werte können zum jetzigen Standpunkt als die beste Annäherung an die absolute mittlere zentrale Hornhautdicke angesehen werden [Doughty 2000].

Die Limitierungen der Ultraschall-Pachymetrie wurden auch in früheren Untersuchungen an Testblöcken definierter Dicke festgestellt [Wheeler 1992]. Diese konnten zeigen, dass einige Geräte die Dicke um bis zu 50% überschätzten [Wheeler 1992]. Auf der anderen Seite konnten in den eigenen Untersuchungen mit dem OCT-Verfahren nur geringe Abweichungen von der tatsächlichen Dicke von Testblöcken festgestellt werden [Wirbelauer 2002a]. Dies bestätigte, dass die OCT-Methode die wahre Hornhautdicke genauer bestimmen konnte.

Für die laser-basierte OCT-Technologie war die Bestimmung der vorderen und hinteren Grenzflächen insbesondere abhängig von den optischen Eigenschaften der Hornhaut, der angewandten Lichtquelle und dessen Kohärenzlänge sowie der Digitalisierungsrate. Um die Bestimmung zu verbessern, sollten die Maximalwerte nicht im Sättigungsbereich liegen und einen steilen Ausschlag haben [Wirbelauer 2002a, 2002e]. Durch die Anwendung automatisierter Maximalwertbestimmungen der Reflexionssignale konnte die Präzision im experimentellen Aufbau weiter verbessert werden [Hitzenberger 1994, Huang 1991, Wälti 1998, Wirbelauer 2004a]. Dieses erwies sich für den klinischen Gebrauch als eine erhebliche Erleichterung und hat sich im praktischen Klinikalltag, vor allem bei intraoperativen Messungen (siehe Kapitel 4.7.5.), sehr bewährt [Wirbelauer 2004b, 2004c, 2004d]. Inzwischen sind auch kompakte Geräte mit optimierter Optik sowie eine integrierte automatische Signalanalyse zur einfachen und schnellen Messung der Hornhautdicke in der klinischen Praxis entwickelt worden.

In den bisherigen Untersuchungen wurde insbesondere die zentrale Hornhautdicke geprüft [Wirbelauer 2002a, 2004c]. Die OCT der Hornhaut ermöglichte durch die Querschnittsdarstellung aber auch periphere Messungen und noch unveröffentlichte Ergebnisse zeigten verlässliche Werte (siehe Kapitel

2.1.2.1). Dadurch wurde in anderen Untersuchungen eine topographische Karte über die Flächenverteilung der Hornhautdicke erstellt [Wang 2003a, 2003c], wobei sich die Variabilität in den peripheren Bereichen erhöhen könnte, da der Radius der Hornhautkrümmung oder der refraktive Fehler einen Einfluß haben [Drexler 1997, Hitzenberger 1994, Podoleanu 2004].

Insgesamt konnten die durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass die OCT-Pachymetrie eine kontaktfreie und genaue Messung der Hornhautdicke ermöglichte. Die OCT-Pachymetrie scheint deshalb eine vielversprechende diagnostische Methode, insbesondere in der Behandlung des Glaukoms, der Anpassung von Kontaktlinsen, der Beurteilung von Keratoplastik-Patienten, der Erkennung eines Keratokonus und im Bereich der refraktiven Chirurgie zu sein.

4.3.1. Der Einfluss des Brechungsindex der Hornhaut auf die Berechnung von optischen zu geometrischen OCT-Werten

Mögliche systematische Abweichungen der Methoden waren auf die Anwendung von Konstanten, wie des Brechungsindex oder der Schallgeschwindigkeit, zurückzuführen. Diese Konstanten waren bei der Umrechnung von optischen oder akustischen Werten in geometrische Werte erforderlich.

Da der Gruppen-Brechungsindex auch von der Wellenlänge abhängig war (siehe auch Tabelle 2) und besonders für pathologisch verändertes Gewebe nicht sicher ermittelt werden konnte [Wirbelauer 2001a, 2002a, 2002c, 2004e], wurde in den durchgeführten Untersuchungen der Gruppen-Brechungsindex der Hornhaut von 1,3853 für eine infrarote Wellenlänge von 830 nm [Hitzenberger 1992, 1994] und für eine Wellenlänge von 1310 nm ein Wert von 1,389 [Lin 2004] angenommen.

Zu bemerken ist, dass in der Hornhaut die wichtigsten Änderungen des empirisch abgeleiteten Brechungsindex im Bereich des Epithels ($n=1,401$) und des hinteren Stromas ($n=1,373$) [Patel 1995] vorlagen. Allerdings konnte es in pathologisch verändertem Gewebe durch Vernarbungen und Ödeme zu deutlichen intraindividuellen und lokalen Abweichungen des Brechungsindex durch Dispersionseffekte kommen [Drexler 1998]. Dies könnte einen deutlichen Einfluß auf die Ausbreitung des Lichtes durch die unterschiedlichen Hornhautanteile haben. Getrocknetes Kollagen besaß beispielweise einen Brechungsindex von 1,547, die kornealen Fibrillen von 1,47 und die Grundsubstanz hatte einen Wert von 1,35 [Maurice 1957]. Eine Erhöhung der Hydratation, d.h. des Wassergehaltes

durch einströmende Kammerwasserflüssigkeit, würde zu einer Absenkung des Brechungsindex auf Werte um 1,336 führen [Maurice 1957]. Dagegen würde eine Dehydratation eine Erhöhung des Brechungsindex verursachen [Kim 2004]. Auch für den Brechungsindex des Epithels wurden sehr abweichende Werte von 1,3375 [Patel 1995, Prydal 1992, 1997, Simon 1983] bis 1,49 [Wilson 1983] angenommen.

Tatsächlich gibt es eine Kontroverse über den wahren Brechungsindex der einzelnen Hornhautanteile und Werte von 1,3375 für den Tränenfilm [Huebscher 1996], von 1,376 als optische Konstante für das Hornhautstroma [Sampson 1979, Mandell 1994] oder von 1,401 als refraktiver Index der epithelialen Oberfläche [Patel 1995] wurden vorgeschlagen. Die dargestellten Annahmen würden insgesamt zu einer Zunahme um bis zu 3,6% oder einer Abnahme um bis zu 1,1% der mittels OCT gemessenen Hornhautdicke führen. Allerdings scheinen im klinischen Alltag die Änderungen des Brechungsindex der Hornhaut nur geringe physiologische Änderungen von unter 2% in der Messung der Hornhautdicke zu haben [Olsen 1980].

In diesem Zusammenhang ist zu bemerken, dass auch für Ultraschall-Verfahren die jeweiligen Einstellungen der Schallgeschwindigkeit des Augengewebes von Bedeutung waren und systematische Fehler verursachen konnten [Chivers 1984, Coleman 1977, Reader 1987, Salz 1983]. Erste Untersuchungen gaben für die menschliche Hornhaut Schallgeschwindigkeiten von 1610 ms^{-1} bis 1639 ms^{-1} bei einer Sondenfrequenz von 12 MHz und einer Temperatur von 37°C an [Coleman 1977]. Allerdings wurden diese Werte als noch unzureichend gewertet [Reader 1987], da weitere experimentelle Untersuchungen der exakten Schallgeschwindigkeit im menschlichen Hornhautgewebe fehlten [Chivers 1984]. In den eigenen Untersuchungen wurde eine Schallgeschwindigkeit von 1640 ms^{-1} angewandt, um einen Vergleich mit anderen Studien zu ermöglichen [Reader 1987, Reinstein 1994a, 1994b, Roth 1994, Salz 1983].

4.4. Bestimmung des Hornhautepithels mittels OCT

Das Hornhautepithel hat wesentliche physiologische Funktionen und dient dem Stoffwechsel, dem Ionentransport, der Hydratation, der Transparenz und dem Schutz der Kornea. Pathologische Veränderungen der Epitheldicke, wie bei Epitheldystrophien, chronischen Heilungsstörungen oder einem Epithelödem nach

Tragen von Kontaktlinsen bzw. der Applikation von topischen Pharmaka, sind von klinischer Relevanz. Weiterhin ist die Darstellung des Epithels sowie die genaue Bestimmung der Epitheldicke für therapeutische und refraktive Eingriffe der Hornhaut von Bedeutung. Die transepitheliale phototherapeutische Keratektomie (PTK), die refraktive Behandlung der Hornhaut durch die Präparation eines Epithellentikels (LASEK), die Refraktionsänderungen durch Epithelhyperplasie nach PRK und LASIK oder die Tiefeneinstellung der epithelialen Vorinzisionen bei Keratotomien sind nur einige mögliche Anwendungsgebiete.

Im vorderen Bereich der Hornhaut konnte mittels OCT eine klar abgrenzbare hyperreflektive, optische Schicht dargestellt werden [Wirbelauer 2000b, 2001b, 2002b, 2002c, 2004c, 2004e]. Um die Kenntnisse der Biomorphometrie der kornealen Teilabschnitte zu erweitern, erfolgte in klinischen Untersuchungen ein direkter Nachweis der epithelialen Darstellung mittels OCT vor und nach einer therapeutischen Abrasio corneae [Wirbelauer 2001b, 2002b]. Die epitheliale Darstellung wurde mittels OCT auch in anderen experimentellen [Feng 2001] und klinischen Untersuchungen [Wang 2002b, 2003a, 2003c] nachgewiesen.

Die Reproduzierbarkeit der epithelialen Vermessung mittels OCT lag zwischen $\pm 8,4$ und $\pm 9,3$ μm für die unterschiedlichen Brechungsindices und somit im Bereich der maximalen axialen Auflösung [Wirbelauer 2001b]. Durch Verbesserungen des untersuchten OCT-Systems konnte bei einer Wellenlänge von 1310 nm eine Reproduzierbarkeit von $\pm 4,99$ μm erreicht werden [Wirbelauer 2004c]. Allerdings entsprach dies einem Variationskoeffizienten von 8,57% bis 13% und war deutlich höher als bei der Bestimmung der gesamten Hornhautdicke [Wirbelauer 2001a, 2002a, 2004c]. Im Vergleich erreichte bei der Bestimmung der Epitheldicke die im Kontaktverfahren durchgeführte konfokale Mikroskopie mit einer axialen Auflösung von 9 μm eine Reproduzierbarkeit von $\pm 3,2$ μm (VK 5,9%) [Li 1997] und die hochfrequente UBM mit einer Auflösung von 25 μm und zusätzlicher digitaler Signalverstärkung eine epitheliale Reproduzierbarkeit von bis zu 0,61 μm [Reinstein 1994a, 2000]. Trotz einer höheren axialen Auflösung von 10 bis 15 μm erreichte die spaltlampen-adaptierte OCT bei der manuellen Bestimmung des Epithels somit eine gute, aber schwächere Reproduzierbarkeit.

Die mit der spaltlampen-adaptierten OCT direkt ermittelte mittlere geometrische Epitheldicke lag zwischen 65 und 72 μm [Wirbelauer 2001b, 2002b]. In anderen Untersuchungen wurde bei 10 gesunden Probanden mittels OCT eine

durchschnittliche Dicke von 62 μm ermittelt [Feng 2001] und in Untersuchungen zum Einfluß einer hypoxischen Hornhautschwellung wurde eine mittlere Dicke von 58 μm gemessen [Wang 2002b]. Diese Werte liegen höher als die mit der Lichtmikroskopie an histologischen Schnitten ermittelten Werte für das menschliche Epithel von 30 bis 40 μm [Ehlers 1970]. Eine in-vivo Bestimmung mittels konfokaler Mikroskopie ergab im Kontaktverfahren Werte zwischen 38 bis 53 μm [Li 1997, Møller-Pedersen 1997, Prydal 1997] und bei der UBM bei 60 MHz im Immersionsbad und digitaler Signalverstärkung ergaben sich Werte von 41 bis 55 μm [Reinstein 1994a, 2000]. Diese Unterschiede bestätigten auch die beobachtete Abweichung von 17 bis 24 μm im Vergleich zu der indirekten Bestimmung der Epitheldicke mittels OCT aus der Differenz von prä- und postoperativer Hornhautdicke [Wirbelauer 2001b].

Da die Darstellung mittels OCT auf unterschiedlichen optischen Streuungseigenschaften und Änderungen des refraktiven Index der untersuchten okulären Gewebe beruhte, beeinflusste die Trennschärfe der optischen Grenzflächen die Messung der kornealen Teilabschnitte. Mit dem kontaktfreien OCT-Verfahren wurden der Tränenfilm, der subepitheliale Nervenplexus und die Bowman-Membran zumindest teilweise mitgemessen. Wie auch andere OCT-Untersuchungen zeigten, könnte der präkorneale Tränenfilm mit einer Dicke von 6 bis 9 μm zu dieser Überschätzung beitragen [Wang 2003b]. Mittels Laserinterferometrie wurde weiterhin eine muköse Schicht über dem Epithel der Dicke 41 bis 46 μm nachgewiesen, die vereinzelt zu höheren Abweichungen führen konnte [Prydal 1992]. Die Bowman-Membran besaß zwar eine hohe akustische Reflektivität [Reinstein 1993, 1994a], aber mit dem derzeitigen technischen Möglichkeiten der OCT war eine genaue optische Abgrenzung dieser Schicht nicht möglich. Somit musste bei einer Bestimmung der zweiten Lichtreflexion die Dicke der Bowman-Membran von 8 bis 17 μm bei der direkten OCT-Bestimmung der Epitheldicke mitberücksichtigt werden [Li 1997]. Die genaue Erkennung der kornealen Teilabschnitte anhand der Reflexionsmaxima beim OCT-Verfahren war trotz hoher Auflösung durch eine ungenügende Trennschärfe und der optischen Erfassung des präkornealen Tränenfilms sowie der Bowman-Membran teilweise eingeschränkt [Wirbelauer 2001b, 2002b]. Trotzdem konnte das OCT-Verfahren durch die nicht-invasive und hochauflösende Untersuchung des Epithels eine weitere Überprüfung der Rolle des Hornhautepithels bei

therapeutischen und refraktiven Eingriffen ermöglichen [Wirbelauer 2000b, 2002b, 2002c, 2004c, 2004e].

4.5. Beurteilung des Hornhautprofils mittels OCT

Im Vergleich zu anderen interferometrischen Systemen [Böhnke 1997, 1998, Drexler 1997, Hitzenberger 1994, Wälti 1998] ermöglichte eine zusätzliche zweidimensionale Darstellung der Hornhaut mittels kornealer OCT auch eine Evaluation des Profils der vorderen und hinteren Hornhautkrümmung [Wirbelauer 2000b, 2001a]. Bei perioperativen Messungen im Rahmen der photorefraktiven Keratektomie (PRK) mit dem Excimer-Laser konnte dadurch neben der Messung der Hornhautdicke auch die Änderung der Krümmung bestimmt werden, und es zeigte sich eine positive Korrelation der Änderungen der Krümmung mit der geplanten refraktiven Korrektur [Wirbelauer 2000b]. Bei der Beurteilung des Hornhautprofils war eine schnellere Abtastung vorteilhaft, da dadurch Bewegungsartefakte vermieden werden konnten. Allerdings gab es Schwierigkeiten bei der Kalibrierung des OCT-Systems an die asphärische Hornhautoberfläche zur genauen Messung des Hornhauradius [Wirbelauer 2000b, 2001a].

Für die präoperative Diagnostik stellte das OCT-Verfahren keinen wesentlichen Vorteil dar, da zur Zeit sehr genaue und erprobte Verfahren zur Messung der Hornhautbrechkraft vorliegen, wie die manuelle Keratometrie oder die korneale Topographie nach dem Placido-Verfahren [Wirbelauer 1997b, 1998b]. Eventuelle Vorteile könnten im Bereich der refraktiven Chirurgie bei einer intraoperativen Bestimmung der Veränderungen des Hornhautprofils und der postoperativen Änderungen der Hornhaurückfläche [Lee 2003, Miyata 2004, Rami 2002] liegen. Allerdings stellt diese Anwendungsmöglichkeit noch weiterzuentwickelnde apparative und methodische Anforderungen dar.

4.6. Therapeutische Eingriffe der Hornhaut

Die Untersuchung der Hornhaut ist vor und nach therapeutischen Eingriffen entscheidend. Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es deshalb, mögliche Anwendungsgebiete dieser diagnostischen Methode bei ausgewählten therapeutischen Eingriffen der Hornhaut, wie bei der bandförmigen Keratopathie (Kapitel 4.6.1.) und der rezidivierenden Erosio corneae (Kapitel 4.6.2.), vorzustellen.

4.6.1. Bandförmige Keratopathie

Kalzifikationen der Hornhaut stellen schwerwiegende okuläre oder systemische Störungen dar und können von unterschiedlicher Genese sein [Holbach 1997, Starck 2000]. Obwohl die Untersuchung mit der Spaltlampe ausreichend war, um eine klinische Diagnose zu stellen, war eine präzise Quantifikation der Tiefe dieser Einlagerungen schwieriger. Das OCT-Verfahren ermöglichte eine Darstellung dieser Kalzifikationen [Wirbelauer 2004e] und es zeigte sich eine gute Übereinstimmung mit den bisherigen klinischen und morphologischen Untersuchungen dieser kornealen Pathologie [Wirbelauer 2001a, 2002c, 2004e]. Auch in akustischen Untersuchungen mit der UBM wurde eine gute Darstellung von Trübungen oder Vernarbungen ermöglicht [Pavlin 1994, Nischal 2000].

In den durchgeführten Untersuchungen zeigten die Kalkeinlagerungen und die veränderten kornealen Lamellen im vorderen Stroma eine Erhöhung der Reflektivität in den Querschnittsbildern [Wirbelauer 2004e]. Diese Änderungen der Lichtstreuung waren auch mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankungen assoziiert, und in einigen Fällen waren die Einlagerungen so dicht, dass eine partielle oder komplette Abschattung der dahinterliegenden Strukturen auftrat [Wirbelauer 2004e]. Die kontaktfreie Quantifizierung der Kalzifikationen zeigte unterschiedliche Ausprägungen mit einer Dicke von bis zu 344 μm [Wirbelauer 2004e], wobei der Einfluß auf den Brechungsindex noch ungeklärt bleibt (siehe Kapitel 4.3.1.).

Zu bemerken ist, dass das Epithel bei Patienten mit einer bandförmigen Keratopathie dünner war als in früheren OCT-Untersuchungen [Wirbelauer 2001b, 2002b]. Dies könnte auf einen chronischen Schaden der Epithelzellen mit der Ausbildung von Unregelmäßigkeiten zurückzuführen sein [Holbach 1997]. Da die Bestimmung der Epitheldicke mittels OCT einen optischen Komplex aus Tränenfilm, Epithel und Bowman-Membran miterfasste [Wirbelauer 2001b, 2002b], könnten die Messungen aber auch durch einen schärferen optischen Kontrast durch die subepitheliale Kalzifizierung der Bowman-Membran verursacht werden (siehe Kapitel 4.4.).

Die Querschnittsdarstellung der Hornhaut mittels OCT war bei der bandförmigen Keratopathie besonders hilfreich, um das Ausmaß der Trübungen in der präoperativen Abklärung festzustellen [Campos 1993, Förster 1997]. Auf der anderen Seite bestätigte die postoperative Untersuchung die vollständige

Entfernung der Kalzium-Ablagerungen mit einer deutlichen Verbesserung des Hornhautbefundes [Wirbelauer 2004e]. Die durchgeführten Arbeiten konnten zeigen, dass die OCT der Hornhaut zur Diagnostik von Hornhauttrübungen [Wirbelauer 2001a] oder Kalzifikationen der Hornhaut [Wirbelauer 2004e] angewendet werden konnte und in der Beurteilung einer Progression oder möglicher Behandlungsstrategien hilfreich war.

4.6.2. Rezidivierende Erosio corneae

Die phototherapeutische Keratektomie (PTK) mit dem Excimer-Laser ist eine wichtige Behandlungsmöglichkeit bei oberflächlichen Hornhauterkrankungen [Amm 1997, Förster 1997, Hersh 1996, O'Brart 1994]. Insbesondere die Behandlung der rezidivierenden Erosio corneae mittels PTK hat sich als sicher und effektiv erwiesen [Cavanaugh 1999, Dausch 1993, Förster 1997, O'Brart 1994]. Nach der Regeneration des Epithels der Hornhaut zeigte sich nach PTK im Heilungsverlauf eine Verbesserung des Zustandes der Basalmembran mit den Hemidesmosomen und den Verankerungsfilamenten der Adhäsionskomplexe [Marshall 1988, Stock 1992].

In einer weiteren klinischen Untersuchung wurden deshalb die Veränderungen der Epithel- und Hornhautdicke sowie die Heilungsvorgänge bei Patienten mit einer rezidivierenden Erosio corneae, die sich einer Abrasio corneae und anschließender PTK unterzogen, untersucht [Wirbelauer 2002b]. Obwohl es eine Reihe von anderen akustischen oder optischen Untersuchungsverfahren der Hornhaut gibt [Allemann 1993, Braunstein 1996, Cherny 1994, Gauthier 1996, Møller-Pedersen 1997, Pavlin 1994], hatte die OCT der Hornhaut eindeutige Vorteile. Durch die hohe Auflösung konnten Veränderungen der Epitheldicke und Heilungsvorgänge im vorderen Stroma nach PTK beobachtet werden und durch den nicht erforderlichen Kontakt konnte eine Beurteilung schon unmittelbar nach dem Eingriff erfolgen [Wirbelauer 2000b, 2002b]. Die vorgestellten Ergebnisse konnten dadurch wichtige Informationen zur Behandlung von oberflächlichen Hornhauterkrankungen liefern [Wirbelauer 2002b].

Die Ergebnisse der OCT-Messungen zeigten in einer klinischen Untersuchung nach PTK, dass die Hornhautdicke nach 7 Wochen signifikant um 21 μm abgenommen hatte [Wirbelauer 2002b], wobei auch die Epitheldicke dünner wurde, ohne jedoch eine Signifikanz aufzuweisen [Wirbelauer 2002b]. Diese

quantitativen Veränderungen zeigten, dass bei dieser Hornhauterkrankung das Epithel vor dem Eingriff unregelmäßig verdickt und teilweise ödematös war oder dass bei einigen Patienten eine multilamelläre Basalmembran vorlag [Aitken 1995].

Mittels OCT wurden nach PTK durch den kornealen Heilungsprozess auch leichte Eintrübungen im vorderen Stroma nachgewiesen [Wirbelauer 2002b]. Diese Eintrübungen wurden durch eine erhöhte Aktivität der Keratozyten, durch subepitheliale Ablagerungen, die Bildung von Kollagenfibrillen, durch die Synthese von Glykosamino-Glykanen mit Änderungen des Hydratationszustandes der Hornhaut sowie durch andere biochemische und ultrastrukturelle Veränderungen verursacht [Aitken 1995, Marshall 1988, Stock 1992]. Frühere Untersuchungen konnten hierbei einen Zusammenhang zwischen einer objektiven Quantifizierung dieser Eintrübungen und der Ablationstiefe sowie der postoperativen Sehkraft feststellen [Braunstein 1996, Lohmann 1992, Maldonado 1996, Møller-Pedersen 2000]. Auch mit akustischen Verfahren zeigte sich eine Korrelation zwischen einer Zunahme der Streuung und den histologischen Veränderungen in Hornhäuten von Kaninchen [Allemann 1993]. Allerdings zeigte sich nach PRK nur eine geringe Korrelation zwischen der densitometrischen Bestimmung der Trübungen und der subjektiven Einteilung [Cherny 1994] oder der geplanten Ablationstiefe mit dem Excimer-Laser [Maldonado 1996]. Mittels konfokaler Mikroskopie konnte dagegen eine signifikante Korrelation zwischen der optischen und subjektiven postoperativen Einschätzung der Hornhauttrübungen nach PRK mit dem Excimer-Laser beobachtet werden [Møller-Pedersen 1997]. Die durchgeführten Untersuchungen ergaben, dass auch mittels OCT eine objektive Bestimmung und Darstellung der Tiefe von Hornhauttrübungen möglich war [Wirbelauer 2001a, 2002b, 2002c, 2004e].

Diese Arbeiten konnten somit zeigen, dass die korneale OCT eine genaue Beurteilung der Veränderungen der Epithelschicht und des vorderen Stroma bei Hornhauttrübungen, bei der rezidivierenden Erosio corneae und im Rahmen der PTK ermöglichte [Wirbelauer 2001a, 2002b, 2004e].

4.7. Refraktive Eingriffe der Hornhaut

4.7.1. Photorefraktive Keratektomie (PRK)

Die Untersuchung der Hornhautdicke ist im Bereich der refraktiven Chirurgie essentiell, da diese der limitierende Faktor bei der Behandlung, insbesondere bei der Myopie-Korrektur, ist und bekanntlich eine hohe Variabilität besitzt [Price 1999].

Obwohl bei der photorefraktiven Keratektomie (PRK) mit dem Excimer-Laser eine präzise Abtragung von Gewebe möglich war, konnte in bestimmten Fällen die Ablationstiefe unregelmäßig und unvorhersehbar sein [Böhnke 1997, Huebscher 1996, Sabetti 1994, Seiler 1990]. Es ist daher von grundlegender Bedeutung, die individuelle tolerierbare Behandlungstiefe zu berechnen.

In den durchgeführten klinischen Untersuchungen wurde eine direkte Darstellung und Vermessung der kornealen Strukturen durch die OCT vor und direkt nach PRK überprüft [Wirbelauer 2000b], und es konnte eine gute Korrelation zwischen der theoretisch berechneten und der mittels OCT unmittelbar postoperativ ermittelten Ablationstiefe sowie der quantitativen Profilbeurteilung der Oberflächendaten mit der geplanten Abflachung der Hornhautkontur festgestellt werden [Wirbelauer 2000b]. Dies war ein erheblicher Vorteil gegenüber der US-Pachymetrie oder der UBM, welche durch den erforderlichen direkten Gewebekontakt in ihrer Anwendung eingeschränkt waren [Pavlin 1994, Reinstein 1993, 1994a, 1994b, Sabetti 1994]. Obwohl die Scheimpflug-Videographie als optisches Verfahren die Möglichkeit bot, ohne Kontakt mit einer Genauigkeit von etwa 10 µm sowohl die Hornhautdicke, die Brechkraft als auch das Profil nach Photoablation darzustellen [Huebscher 1996, Wirbelauer 1997a], kam es durch die erforderliche schräge Beleuchtungseinrichtung bei 45° zu optischen Verzerrungen, die eine quantitative Analyse einschränkten [Binder 1996, Huebscher 1996, Richards 1988].

Trotz eines deutlichen Zusammenhangs zwischen der theoretischen Ablation und der mit der OCT gemessenen Abtragung waren die mittels OCT gemessenen Werte im Durchschnitt um 28 µm höher als die berechneten Werte [Wirbelauer 2000b]. Dieses konnte teilweise auf die präoperativ, d.h. vor Abrasio und PRK, mitbestimmte Epitheldicke zurückgeführt werden. Allerdings müssen auch Schwankungen in der stromalen Ablation berücksichtigt werden [Böhnke 1997, Huebscher 1996, Sabetti 1994, Seiler 1990], und die sehr präzise Abtragung von

Hornhautgewebe mit dem Excimer-Laser konnte von zusätzlichen individuellen Faktoren abhängen (siehe Kapitel 4.7.5.3.) [Wirbelauer 2004a].

Der zusätzliche Vorteil der kornealen OCT lag in der hochauflösenden zweidimensionalen Darstellung, so dass das Profil analysiert und die korneale Brechkraft ermittelt werden konnte (siehe Kapitel 4.5.). Durch die hohe optische Sensitivität des OCT-Verfahrens, auch bei einer niedrigen Oberflächenstreuung und unregelmäßigen Oberflächen, konnten Messungen unmittelbar nach dem Eingriff erfolgen [Wirbelauer 2000b]. Dies war ein erheblicher Vorteil gegenüber dem Keratometer oder der kornealen Topographie nach dem Placido-Prinzip, da diese von einer regelmäßigen und spiegelnden Oberfläche abhängig waren [Wirbelauer 1997b, 1999b]. Nach PRK konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der angestrebten Korrektur und der Änderung der vorderen Hornhautkrümmung festgestellt werden [Wirbelauer 2000b]. Obwohl erstmals gezeigt wurde, dass eine Analyse der Krümmung der Hornhaut mit diesem System im Verlauf möglich war [Wirbelauer 2000b], waren die quantitativen Daten nach PRK nur eingeschränkt verwertbar, da die Hornhautoberfläche an ein Kreisprofil angenähert und postoperativ an einer epithelfreien Hornhaut gemessen wurde [Wirbelauer 2000b].

4.7.2. Intrastromale Eingriffe der Hornhaut

Das OCT-Verfahren konnte durch die hohe Querschnittsauflösung und die zweidimensionale Darstellung des reflektierten Lichtes auch die Veränderungen im mittleren Hornhautstroma visualisieren [Wirbelauer 2001a, 2002c, 2003a, 2004c]. Deshalb konnte die korneale OCT bei intrastromalen Eingriffen der Hornhaut wichtige Informationen zur Planung und Durchführung liefern. So wurden bei der Thermokeratoplastik nach Wärmeeinwirkung mittels Diodenlaser, durch eine Schrumpfung des stromalen kollagenen Gewebes, tiefe hyperreflektive kegelförmige Läsionen dargestellt (siehe Kapitel 2.2.2.2.1.). Neben der konzentrischen Anordnung war für den thermomechanischen Effekt zur Korrektur von schwachen Hyperopien die Koagulationstiefe entscheidend [Asiyo-Vogel 1997, Birngruber 1999, Koop 1997, Wirbelauer 2000a] und die OCT-Methode lieferte eine nicht-invasive Darstellungsmöglichkeit am Patienten [Wirbelauer 2001c].

In weiteren experimentellen Untersuchungen wurde das OCT-Verfahren zur Messung der zentralen und peripheren Hornhautdicke bei der Implantation von intrakornealen Ringsegmenten zur Behandlung von niedrigen Myopien überprüft [Wirbelauer 2003a]. Die implantierten Kunststoff-Segmente unterschiedlicher Dicke verdrängten die kollagenen Lamellen der Hornhaut und führten zu einer Abflachung des optischen Zentrums [Schanzlin 1997]. Diese Segmente wurden auch zur Behandlung einer Destabilisierung der Hornhaut beim Keratokonus angewandt [Colin 2000]. In den durchgeführten Versuchen an Schweinehornhäuten zeigte sich, dass neben der primären Schnitttiefe und der Bestimmung der genauen Positionierung und Lage der hyporeflektiven hexagonalen Ringsegmente, auch Veränderungen des umgebenden stromalen Gewebes möglich waren [Wirbelauer 2003a]. Umbauvorgänge im Stroma, die für eine Regression des refraktiven Effektes verantwortlich waren [Hartmann 2000], postoperative Verkippungen der Segmente [Cochener 2000] und die häufig beobachteten Eintrübungen in der Umgebung der Segmente durch Epitheleinwachsungen im Schnittbereich oder durch Ablagerungen im Bereich der Segmentspitzen oder Positionierungslöcher als Folge eines gestörten Hornhautstoffwechsels [Schanzlin 1997, Ruckhofer 2000a, 2000b, Reinstein 2001], könnten mit dem OCT-Verfahren im klinischen Verlauf präzise beurteilt werden [Wirbelauer 2003a].

Die durchgeführten vorklinischen Untersuchungen zeigten somit, dass die OCT der Hornhaut bei intrastromalen Eingriffen wichtige objektive Informationen der stromalen Veränderungen liefern konnte [Wirbelauer 2001c, 2003a].

4.7.3. Korneale Inzisionen und lamellierende Hornhauteingriffe

Korneale Inzisionen werden in einer Vielzahl von klinischen Situationen durchgeführt. Sie können aber mit einem optischen Verfahren, wie der OCT, nur sichtbar werden, wenn Unterschiede im Brechungsindex oder Änderungen der Streuungseigenschaften des Hornhautgewebes stattfinden [Wirbelauer 2001a, 2002c]. Unmittelbar nach Kataraktoperation war durch das lokalisierte Ödem im Bereich der kornealen Inzision eine gute Abgrenzung des Schnittes möglich. Deshalb konnte die OCT-Methode in experimentellen Untersuchungen zur Wundkonstruktion der kornealen Inzisionen bei der Kataraktchirurgie angewandt werden [McDonnell 2003]. Allerdings war die Darstellung von intrastromalen

Keratotomien durch die optisch schwach streuende Hornhaut mit der konventionellen OCT bei 830 nm insgesamt limitiert [Wirbelauer 2001a]. Die Tiefenbeurteilung von refraktiven Hornhautschnitten war aber, unter anderem zur Abschätzung der Wirkung, von großer Bedeutung. Durch die Anwendung einer Lichtquelle im langwelligen Infrarot-Spektrum bei einer Wellenlänge von 1310 nm [Hoerauf 2000b, 2002, Wirbelauer 2003a], konnte das schwach streuende Gewebe der Hornhaut besser dargestellt werden. Dies war somit ein Vorteil bei lamellierenden Hornhauteingriffen, wobei limbusparallele Inzisionen auf ähnliche Weise beurteilt werden konnten [Wirbelauer 2001c].

Die durchgeführten Untersuchungen bei der lamellierenden Keratotomie zur Astigmatismuskorrektur zeigten eine unterschiedliche Darstellbarkeit der intrastromalen Reflektivität der Tiefenausdehnung [Wirbelauer 2005b]. Es konnte allerdings keine Korrelation zwischen peripherer Hornhautdicke und dem chirurgisch-induzierten Astigmatismus festgestellt werden [Wirbelauer 2005b]. Im Prinzip war eine Messung von tiefen Hornhautschnitten mittels OCT möglich [Wirbelauer 2001c, 2005b], wobei langfristige systematische Untersuchungen zu diesem Themenkomplex noch durchgeführt werden müssen, um zu zeigen, ob eine genaue Steuerung des refraktiven Effekts anhand von anderen biometrischen Daten möglich sein wird.

Im nächsten Kapitel (4.7.4.) wird auf die Darstellung des oberflächenparallelen Lentikels im Rahmen der LASIK eingegangen.

4.7.4. OCT der Hornhaut bei der Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK)

Die Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) ist derzeit der häufigste refraktive Eingriff und ist ein sicheres und bewährtes Verfahren [Sugar 2002]. Obwohl Komplikationen selten sind, müssen dennoch schwerwiegende Folgen durch diesen elektiven Eingriff möglichst vermieden werden [Melki 2001, Stulting 1999, Sugar 2002]. Hierbei spielt die genaue Untersuchung der Hornhautdicke eine wesentliche Rolle [Price 1999], insbesondere um die Stabilität der Hornhaut zu erhalten und um eine nachfolgende iatrogene Keratektasie, als eine relativ seltene, aber gefürchtete und verheerende anatomische Komplikation bei der LASIK mit erheblicher Sehverschlechterung, zu vermeiden [Holland 2000, Kohnen 2002, Pallikaris 2001, Probst 1998, Seiler 1998a, 1998b].

Allerdings bestand durch die anatomische und gerätespezifische Variabilität ein großer Unsicherheitsfaktor nach dem Schnitt des Lentikels mit dem Mikrokeratom [Durairaj 2000, Giledi 2004, Muallem 2004, Pérez-Santonja 1997, Shemesh 2002, Solomon 2004, Spadea 2002, Yildirim 2002]. Das Ausmaß der möglichen Korrektur war aber unter anderem von der Hornhautdicke und der am Ende der Behandlung verbliebenen stromalen Restdicke abhängig [Probst 1998, Seiler 1998a, 1998b]. Aufgrund der bestehenden Variabilität der Hornhautstrukturen war allerdings die ausschließliche Berechnung der stromalen Restdicke aus der präoperativen Hornhautdicke und der angenommenen Schnitttiefe unzureichend, um ein ausreichendes Reststroma am Ende der Behandlung zu gewährleisten [Holland 2000, Stulting 1999, Sugar 2002].

Die Darstellung des Hornhautquerschnitts bei der LASIK erfolgte in früheren Untersuchungen mit hochauflösenden Ultraschall-Verfahren, wie der UBM [Reinstein 2000], oder optischen Verfahren, wie der konfokalen Mikroskopie [Erie 2002, Gokmen 2002, Pisella 2001, Slowik 1997, Vesaluoma 2000]. Allerdings waren diese Verfahren relativ invasiv und benötigten zur Ankopplung ein Kontaktgel oder sogar ein Immersionsbad mit möglichen Einflüssen auf die Hornhaut durch Kompression oder Schwellung.

Die seit 1998 durchgeführten klinischen Untersuchungen zeigten, dass die korneale OCT durch die kontaktfreie und präzise zweidimensionale Darstellung der kornealen Konfiguration zur Sicherung der Qualität bei der PRK und LASIK beitragen konnte [Wirbelauer 2000b, 2002d, 2004c]. Neben der Hornhaut- und Epitheldicke konnte die Lentikel- und stromale Restdicke beurteilt und es konnten sowohl physiologische Veränderungen wie auch Heilungsvorgänge bei der LASIK genauer untersucht werden [Wirbelauer 2002d, 2004c].

Im Rahmen der LASIK [Wirbelauer 2004c] konnte für das untersuchte OCT-System bei 1310 nm eine ähnliche oder bessere Reproduzierbarkeit im Vergleich zu früheren Untersuchungen bei 830 nm festgestellt werden [Wirbelauer 2001a, 2001b, 2002a, 2002b].

Die kontaktfreie Bestimmung der variablen Lentikel- und der stromalen Restdicke erwies sich bei der Wahl der Ablationsgrenze und der Vermeidung einer Keratektasie, insbesondere bei dünnen Hornhäuten, höheren Korrekturen und Nachbehandlungen, von Bedeutung [Wirbelauer 2002d, 2004c]. Besondere Anwendungsgebiete dieses kontaktfreien optischen Systems werden deshalb

auch die Überprüfung der erreichten Lentikeldicke am Patienten zur klinischen Evaluation von neuen Entwicklungen der konventionellen und laser-gestützten Mikrokeratome sein [Kezirian 2004, Tran 2005]. Durch eine aktuelle Weiterentwicklung dieses optischen Meßprinzips und einer Einkopplung in den Strahlengang eines Excimer-Lasers konnte die korneale OCT auch auf kontinuierliche intraoperative Bestimmungen der Änderungen des Hornhautquerschnitts ergänzt werden (Kapitel 4.7.5.) [Wirbelauer 2003b, 2004b, 2004d].

4.7.4.1. Optische Darstellung des Hornhautquerschnitts bei der LASIK

Zur Evaluierung des klinischen Einsatzes des OCT-Verfahrens für die LASIK wurden zunächst experimentelle Untersuchungen an Schweinehornhäuten durchgeführt [Wirbelauer 2001c, 2004c]. Eine Wellenlänge bei 1310 nm ergab eine verbesserte Gewebeauflösung bei der LASIK [Wirbelauer 2004c], da schwach streuendes Gewebe, wie die Hornhaut, besser dargestellt wurde [Wirbelauer 2003a]. Obwohl die quantitativen experimentellen Ergebnisse nur mit Einschränkungen auf die klinische Anwendung übertragen werden konnten [Behrens 2000], konnte die kontaktfreie Darstellung des intrastromalen Schnittbereiches bestätigt werden [Wirbelauer 2002d, 2004c]. Dies zeigten auch andere Untersuchungen mit einem retinalen OCT bei 820-840 nm [Maldonado 2000, Thompson 2003, Ustundag 2000] sowie neuere Arbeiten mit einem anderen OCT-System bei 1310 nm [Wang 2004a]. Das mitentwickelte spaltlampen-adaptierte OCT-System [Wirbelauer 2003a, 2004c] ermöglichte einen größeren lateralen Bildausschnitt von 6,0 mm im Vergleich zu den retinalen OCT-Systemen mit einem Ausschnitt von 1,0 bis 3,8 mm [Maldonado 2000, Thompson 2003, Ustundag 2000]. Dadurch konnten auch periphere Messungen der Hornhaut durchgeführt werden und neben dem oberflächenparallelen Mikrokeratom-Schnitt waren auch der stufenlose Übergang beim schrägen Einschnitt und der Gewebesteg („Hinge“) zum Umschlagen des Lentikels erkennbar [Wirbelauer 2004c].

Die klinischen Ergebnisse nach myoper LASIK zeigten, dass die Erkennung des Schnittbereiches und die Entwicklung der Dicke des Lentikels und des Reststromas, als relevante Parameter zur Sicherung der kornealen Biomechanik, bis nach 15 Monaten möglich waren [Wirbelauer 2004c]. Der optische Übergang

im Schnittbereich war in den meisten Fällen nur leicht ausgeprägt und für die Glätte des Schnittes bezeichnend [Wilhelm 2000], denn eine Darstellung mittels OCT war bei der LASIK nur durch leichte Rauigkeiten im Interface möglich, die dann zu einer entsprechenden Änderung der Lichtstreuung führten [Wirbelauer 2004c]. Diese Veränderungen im Schnittbereich waren durch Unregelmäßigkeiten durch die oszillierenden Bewegungen der Metallklinge, durch die ultrastrukturellen Veränderungen und eine erhöhte Lichtstreuung durch irreguläre kollagene Fibrillen und Fragmente verursacht [Anderson 2002, Behrens 2000, Hamill 2002, Rumelt 2001, Wilhelm 2000]. Auch Mikrofalten der Bowman-Membran und eine Erhöhung der streuenden Partikel wurden in der konfokalen Mikroskopie bestätigt [Erie 2002, Gokmen 2002, Javaloy 2004, Pisella 2001, Slowik 1997, Vesaluoma 2000]. Die späteren Darstellungseigenschaften nach LASIK wurden durch Heilungsvorgänge mit einer Aktivierung der Keratozyten im Wundbereich und der Ablagerung von extrazellulärer Matrix im Schnittbereich verursacht [Erie 2002, Gokmen 2002, Javaloy 2004, Pisella 2001, Vesaluoma 2000]. Nach neuesten Erkenntnissen unterliegt hierbei der intrastromale Schnitt optisch nur geringen Veränderungen mit nur einer minimalen stromalen Umverteilung und Wundheilung an den Rändern [Amm 1996, Park 1999, Philipp 2003, Rumelt 2001] und konnte die Erkennung durch eine variable Lichtstreuung erschweren [Maldonado 2000, Wirbelauer 2004c]. Auf der anderen Seite konnten mit der kornealen OCT auch pathologische Veränderungen im Schnittbereich, wie die Einlagerung von Flüssigkeiten, überprüft werden [Wirbelauer 2005c].

Neben diesen Untersuchungen zur Möglichkeit der Darstellung der einzelnen Hornhautstrukturen wurden spezielle Auswertungen der Lentikel- und Epitheldicke, der postoperativen Schwellung der Hornhaut, dem Ausmaß der Hornhautabtragung und der stromalen Restdicke durchgeführt, die in den Kapiteln 4.7.4.2. bis 4.7.4.5. besprochen werden [Wirbelauer 2002b, 2004c].

4.7.4.2. Messung der Lentikeldicke mittels OCT

In den durchgeführten Untersuchungen lag die mittlere Lentikeldicke mittels kornealer OCT am ersten postoperativen Tag bei 164 ± 21 μm und stimmte gut mit der geplanten Schnitttiefe von 160 μm überein [Wirbelauer 2004c]. Allerdings lag der Maximalwert bei 223 μm , wobei die tatsächliche Lentikeldicke in Abhängigkeit des angewandten Mikrokeratoms erheblich variieren konnte [Durairaj 2000, Giledi

2004, Muallem 2004, Pérez-Santonja 1997, Shemesh 2002, Solomon 2004, Spadea 2002, Yildirim 2000]. Dies untermauerte die Annahme, dass eine alleinige Berechnung der Lentikeldicke anhand vorgegebener Herstellerdaten zu starken Abweichungen führen konnte. Obwohl intraoperative Untersuchungen mit Ultraschall-Geräten eine geringere Lentikeldicke als geplant feststellen konnten [Durairaj 2000, Pérez-Santonja 1997, Shemesh 2002, Spadea 2002, Yi 1999, Yildirim 2000], zeigten andere Untersuchungen mit der konfokalen Mikroskopie höhere Werte für die gleichen Mikrokeratome bei Messungen im postoperativen Verlauf [Gokmen 2002, Vesaluoma 2000]. Dies zeigte, dass deutliche Unterschiede zwischen den intraoperativen und den postoperativen Messungen vorliegen konnten [Durairaj 2000, Lee 2003, Pérez-Santonja 1997, Shemesh 2002, Spadea 2002, Yildirim 2000]. Anscheinend führte eine Kompression des Gewebes während der Ansaugung und des Schnittvorgangs zu einer geringeren intraoperativen Lentikeldicke [Kasetuwan 2001, Kohnen 2004, Wirbelauer 2004b, 2004d]. Bei intraoperativen Untersuchungen mit der optischen Online-Pachymetrie konnte dieser Sachverhalt bei der Anwendung des gleichen Mikrokeratom bestätigt werden (siehe Kapitel 4.7.5.) [Wirbelauer 2003b, 2004b, 2004d].

4.7.4.3. Messung der Epitheldicke bei der LASIK

Die Epitheldicke zeigte mittels kornealer OCT nach LASIK eine leichte, aber signifikante Zunahme nach 5 Monaten [Wirbelauer 2004]. Eine Verdickung der Epithelschicht nach LASIK wurde auch in anderen Untersuchungen mit der konfokalen Mikroskopie [Gokmen 2002] oder hoch-auflösenden akustischen Messungen [Reinstein 2000, Spadea 2000] nachgewiesen. Obwohl die beobachtete Verdickung des Epithels geringer war als nach einer oberflächlichen Behandlung mit der PRK [Gauthier 1996, Lohmann 1999], könnte die korneale OCT ein wichtiges Verfahren sein, um die epithelialen und stromalen Veränderungen bei der refraktiven Regression nach LASIK zu überprüfen. Weiterhin könnten mit dem OCT-Verfahren andere intrastromale Veränderungen im Schnittbereich oder auftretende Komplikationen, wie die diffuse lamelläre Keratitis (DLK), Flüssigkeitseinlagerungen, Epitheleinwachsungen oder Trübungen, untersucht werden [Wirbelauer 2002b, 2005c].

4.7.4.4. Einfluß des postoperativen Hornhautödems bei der LASIK

In den durchgeführten Untersuchungen konnten mit dem OCT-Verfahren erstmals kontaktfrei die frühen Veränderungen der Hornhaut unmittelbar nach der LASIK dargestellt und quantifiziert werden [Wirbelauer 2002d, 2004c]. Es konnte gezeigt werden, dass nach LASIK eine deutliche Schwellung der Hornhaut durch die chirurgischen Manipulationen und den abschließenden Spülvorgang auftrat [Wirbelauer 2002d, 2003b, 2004c, 2004d]. Allerdings konnte auch eine schnelle und vollständige Erholung der Werte am ersten postoperativen Tag beobachtet werden [Wirbelauer 2002d, 2004c]. Dies zeigten auch Untersuchungen nach dem Tragen von Kontaktlinsen mit einer Abschwellung der Hornhaut mit einer Rate von etwa 5,6% pro Stunde [Wang 2002a] und einer 8,2%igen Abnahme eines zentralen Ödems nach 12 Stunden [Holden 1983]. Obwohl Änderungen des Wassergehaltes der Hornhaut auch einen Einfluss auf den Brechungsindex [Patel 2000] und die Messungen im postoperativen Verlauf hatten, waren die OCT-Werte nach dem ersten postoperativen Tag langfristig stabil und ermöglichten eine sehr verlässliche Messung der Hornhautstrukturen [Wirbelauer 2004c].

4.7.4.5. Ermittlung der Hornhautabtragung nach LASIK

Mit der kornealen OCT konnte auch das Ausmaß der Hornhautabtragung im Verlauf bestimmt werden [Wirbelauer 2004c]. Die mit der OCT gemessene myope Ablationstiefe war am ersten postoperativen Tag um durchschnittlich 26 µm signifikant geringer als die berechnete Tiefe [Wirbelauer 2004c]. Obwohl die nominelle Ablationstiefe mit dem Excimer-Laser variabel sein konnte, standen diese Werte im Gegensatz zu den intraoperativen Ergebnissen [Wirbelauer 2003b, 2004d] oder den OCT-Werten unmittelbar nach myoper PRK [Wirbelauer 2000b], bei denen die gemessene Ablationstiefe höher war als die berechnete Ablationstiefe. Die postoperativen OCT-Ergebnisse zeigten, dass die angenommene berechnete Ablationstiefe anscheinend geringer war als die tatsächlich abgetragene. Dies bestätigte auch die Unterschiede der berechneten Änderungen der Hornhautbrechkraft und den tatsächlichen Refraktionsänderungen [Hugger 2000, Patel 2000].

4.7.4.6. Messung der stromalen Restdicke bei der LASIK

Eine iatrogen induzierte Keratektasie nach LASIK [Kohnen 2002, Probst 1998, Seiler 1998a, 1998b] verursacht einen keratokonus-ähnlichen Zustand mit progressiver Verdünnung und Aufsteilung der Hornhaut mit nachfolgender erheblicher Sehbeeinträchtigung, der nur durch harte Kontaktlinsen oder eine Hornhauttransplantation behandelt werden kann. Obwohl noch nicht alle Einflußfaktoren geklärt sind [Comaish 2002, Twa 2004], scheint eine zu starke Verdünnung der Hornhaut mit einem ungenügendem Reststroma hauptsächlich für die Keratektasie nach LASIK verantwortlich zu sein [Kohnen 2002, Pallikaris 2001, Probst 1998, Seiler 1998a, 1998b, Twa 2004] und kann auch bei relativ geringen Ablationstiefen bei prädisponierten Patienten auftreten [Amoils 2000, Argento 2001, Geggel 1999, Holland 2000, Joo 2000, Melki 2001, Pallikaris 2001, Probst 1998, Randleman 2003, Seiler 1998a, 1998b]. Obwohl ein multifaktorieller Prozeß mit zusätzlichen gewebeabhängigen Faktoren und metabolischen Prozessen vermutet wird [Comaish 2002], deuten die bisherigen klinischen Hinweise darauf hin, dass zum Erhalt der kornealen Biomechanik ein gewisser Anteil der Hornhaut unbehandelt bleiben sollte [Probst 1998, Seiler 1998a, 1998b, Shimmura 1997]. Histologische Untersuchungen konnten bestätigen, dass die Keratektasie durch eine zu starke Abtragung der Hornhaut verursacht wurde [Argento 2001, Geggel 1999, Jabbur 2001, Philipp 2003]. Um diese verheerende Entwicklung zu vermeiden, wurde empfohlen, mindestens 250 µm des Stromas oder 50% der präoperativen Hornhautdicke unbehandelt zu lassen [Probst 1998, Seiler 1998a, 1998b]. Es zeigte sich weiterhin, dass Patienten mit einer intraoperativ gemessenen geringeren stromalen Restdicke auch eine stärkere Vorwölbung der Hornhaut nach höheren Abtragungen [Miyata 2004] und bei Nachbehandlungen aufwiesen [Rami 2002]. Insbesondere Nachbehandlungen wegen einer residuellen Myopie sollten deshalb mit größter Vorsicht bezüglich des Reststromas durchgeführt werden, um eine zu starke Verdünnung der Hornhaut zu vermeiden [Pérez-Santonja 1999, Probst 1998].

Allerdings sind alle bisher veröffentlichten Arbeiten einer progressiven LASIK-induzierten Keratektasie lediglich von berechneten und mathematisch abgeleiteten Werten für die Lentikeldicke und das Reststroma ausgegangen [Amoils 2000, Argento 2001, Geggel 1999, Holland 2000, Joo 2000, Pallikaris 2001, Seiler 1998a, 1998b, Twa 2004]. Durch die hohe Variabilität der Behandlungsfaktoren

waren aber solche Berechnungen nicht ausreichend [Reinstein 1999b, Randleman 2005]. Wie in Kapitel 4.7.4.1. beschrieben, konnte das OCT-Verfahren eine direkte Beurteilung der stromalen Restdicke ermöglichen [Wirbelauer 2004c]. Die mittels OCT gemessene postoperative stromale Restdicke nach LASIK lag in den durchgeführten Untersuchungen im Mittel bei $284 \pm 32 \mu\text{m}$ ohne relevante Änderungen im weiteren postoperativen Verlauf [Wirbelauer 2004c]. Die größten Risikofaktoren, die die korneale Stabilität beeinflussten, waren eine präoperativ zu dünne Hornhaut unter $500 \mu\text{m}$, eine zu hohe Lentikeldicke nach dem Mikrokeratom-Schnitt, eine postoperative Hornhautdicke unter $430 \mu\text{m}$ und stärkere myope Korrekturen von über 8 Dioptrien [Amoils 2000, Argento 2001, Geggel 1999, Lee 2003, Pallikaris 2001, Probst 1998, Randleman 2003, Seiler 1998a, Seiler 1998b, Twa 2004]. In den durchgeführten Verlaufsuntersuchungen mit dem OCT-Verfahren konnten als Risikofaktoren für eine stromale Restdicke von unter $250 \mu\text{m}$ insbesondere eine präoperative Hornhautdicke von unter $500 \mu\text{m}$ (86% der Fälle) und eine postoperative Hornhautdicke von unter $430 \mu\text{m}$ (91% der Fälle) bestätigt werden [Wirbelauer 2004c]. Es konnte somit nachgewiesen werden, dass eine stromale Restdicke von unter $250 \mu\text{m}$ in anatomisch prädisponierten Augen häufiger auftrat als bisher angenommen wurde [Wirbelauer 2004c]. Dies unterstreicht die Bedeutung einer gründlichen präoperativen Untersuchung, aber auch einer intraoperativen kontinuierlichen Bestimmung der Veränderungen der Hornhautdicke während der LASIK, um eine zu starke Verdünnung zu vermeiden [Wirbelauer 2003b, 2004d]. Schließlich werden nur langfristige Untersuchungen der unterschiedlichen Hornhautschichten in Verbindung mit Messungen der Hornhautbrechkraft, der Hornhautform und der postoperativen Refraktion bestimmen können, welche stromale Restdicke nach der LASIK erforderlich sein wird, um die korneale Stabilität zu erhalten [Waring 1999].

4.7.5. Optische Online-Pachymetrie bei der LASIK

Die refraktive Behandlung mit dem Excimer-Laser ermöglichte eine sehr präzise Abtragung von Hornhautgewebe über eine energiereiche, photochemische Interaktion von Laserstrahl und Gewebe [Srinivisan 1986, Trokel 1983].

Obwohl die Ablationstiefe über Modifikationen der Munnerlyn-Formel zur Bestimmung des Ausmaß der Gewebeabtragung für die geplante

Refraktionsänderung berechnet wurde [Munnerlyn 1988], war die Ablationsrate in den unterschiedlichen Hornhautgeweben nicht gleichmäßig [Huebscher 1996, Seiler 1990]. Weiterhin stellte die Keratektasie eine schwere anatomische Komplikation bei refraktiven Eingriffen dar und trat besonders bei höheren Abtragungen mit ungenügender stromaler Restdicke auf (siehe Kapitel 4.7.4.6.). Eine Überwachung der intraoperativen Veränderungen der Hornhautdicke bei refraktiven Eingriffen war bisher nur eingeschränkt möglich [Kohnen 2000]. Die konventionelle Ultraschall-Technologie wurde für intraoperative Messungen vorgeschlagen, hatte aber den Nachteil des direkten Gewebekontaktes, einer geringen Auflösung und einer hohen Variabilität (siehe Kapitel 4.3.). Insbesondere durch den erforderlichen Kontakt bestand beim Ultraschallverfahren das Risiko der Kontamination sowie der Beeinflussung der stromalen Hydrierung mit möglichen Auswirkungen auf das Ablationsverhalten [Stulting 1999, Waring 1999]. Perioperative optische Messungen der Hornhautdicke, basierend auf kontaktfreien interferometrischen Verfahren mit einer höheren Auflösung, wurden bereits in experimentellen [Böhnke 1997, 1998, Ediger 1993] und klinischen Studien [Böhnke 1999, Wirbelauer 2000b, 2002b, 2004c] vorgestellt. Kürzlich konnte das OCT-Verfahren durch entsprechende Weiterentwicklungen, als optische Online-Pachymetrie, in einen Excimer-Laser integriert werden, um kontinuierliche Messungen der zentralen Hornhautdicke während der Behandlung durchzuführen [Wirbelauer 2003b, 2004a, 2004b, 2004d].

4.7.5.1. Experimentelle Untersuchungen der optischen Online-Pachymetrie

In ersten experimentellen Untersuchungen wurde das Verfahren der optischen Online-Pachymetrie zur Messung der Hornhaut und deren Veränderungen während der Laserablation überprüft [Wirbelauer 2004a]. Für die optische Online-Pachymetrie konnte eine hohe Reproduzierbarkeit zur Messung der Hornhautdicke und der Veränderungen bei der Ablation mit dem Excimer-Laser im experimentellen Aufbau festgestellt werden [Wirbelauer 2004a]. Ähnliche laser-gestützte optische Pachymeter konnten ebenfalls in experimentellen Untersuchungen [Böhnke 1997, 1998, 1999a, 1999b] und bei der PRK [Böhnke 2001] angewandt werden. Durch die hohe optische Sensitivität des OCT-Verfahrens waren auch bei der LASIK intraoperative Messungen der Hornhautdicke

möglich [Genth 2002, Wirbelauer 2003b]. In den durchgeführten experimentellen Untersuchungen zeigte sich eine signifikante positive Korrelation der optischen Online-Pachymetrie mit den akustischen Werten der Ultraschall-Pachymetrie [Wirbelauer 2004a].

Bei myopen Laserablationen wurde mit der Online-Pachymetrie eine progressive Verdünnung der Hornhaut bestätigt und es gab eine signifikante Korrelation der optisch gemessenen zentralen Ablationstiefe und der berechneten Ablationstiefe [Wirbelauer 2004a]. Dies wurde auch in anderen experimentellen Untersuchungen mit der konventionellen Ultraschall-Pachymetrie bei Schweineaugen festgestellt [Kubota 1992]. Obwohl auch andere Methoden zur Messung der Ablationstiefe nach der Behandlung mit dem Excimer-Laser vorgestellt wurden, waren diese für eine intraoperative Überwachung des Ablationsprofils ungeeignet und wurden nur zu Kalibrationszwecken angewandt [Bachmann 1992, Gottsch 1996].

In den eigenen experimentellen Untersuchungen an menschlichen Hornhäuten konnte allerdings auch festgestellt werden, dass die optisch gemessene Ablationstiefe signifikant höher war als die berechnete Ablationstiefe [Wirbelauer 2004a]. Auch mit Ultraschall [Durairaj 2000, Pérez-Santonja 1997] und optisch [Böhnke 2001, Maldonado 2000, Wirbelauer 2000b, 2004b, 2004d] zeigte sich ein signifikant höherer Gewebeabtrag als berechnet, wobei eine Dehydratation des Hornhautstromas [Böhnke 2001, Dougherty 1994, Sher 1991] oder andere dynamische Laser-Gewebe-Interaktionen [Bende 1988, Krueger 1985] durch den photochemischen Prozeß [Srinivisan 1986], Schockwellen [Puliafito 1987] oder eine Temperaturerhöhung im Gewebe [Bende 1988] während der Ablation mit dem Excimer-Laser dafür verantwortlich waren. Insbesondere eine Dehydratation des Hornhautgewebes scheint durch eine Exposition zur Raumluft eine erhebliche Verdunstung und Verdünnung der Hornhaut nach sich zu ziehen [Böhnke 1998, 2001, Bolton 1986, Terry 1994, Villasenor 1981]. Bei humanen Hornhäuten war die Variabilität bei geringen Ablationstiefen am größten [Wirbelauer 2004a], während andere bei Schweinehornhäuten die größte Variabilität bei höheren Ablationstiefen finden konnten [Böhnke 1997]. Der größte Unterschied lag experimentell bei 28 μm [Wirbelauer 2004a] und stimmte gut mit den klinischen Ergebnissen an 3 Patienten mit einer PRK überein, bei denen die stärkste Verdünnung bei 25 μm lag [Böhnke 2001]. Obwohl korneosklerale Scheiben aus Spendergewebe ein gutes und stabiles experimentelles Modell für refraktive

Eingriffe der Hornhaut lieferten, konnten Veränderungen der Hydratation durch ein Dextran-induziertes intrazelluläres Ödem der Keratozyten nicht ausgeschlossen werden [Redbrake 1997, Terry 1994].

Andere Untersuchungen erfolgten mit dem Kunststoff Polymethylmethacrylat (PMMA) [Wirbelauer 2004a], welcher auch in anderen Arbeiten zur Bestimmung der Ablationscharakteristiken des Excimer-Lasers eingesetzt wurde [Anschutz 1999, Böhnke 1999, Srinivisan 1986]. In PMMA-Proben korrelierte die gemessene Ablationstiefe mit der Online-Pachymetrie signifikant mit den Messungen eines hochauflösenden Spektrophotometer und es gab keine Differenz in der mittleren Ablationstiefe [Wirbelauer 2004a]. Diese Ergebnisse bestätigten, dass die Online-Pachymetrie die zentralen Veränderungen durch den Ablationsprozess gut wiedergeben konnte. Die geringere Variabilität in den Kunststoffproben zeigte auch, dass die Voraussetzungen für konstante Messungen besser waren als in Hornhautgewebe [Wirbelauer 2004a].

4.7.5.2. Klinische Untersuchungen der optischen Online-Pachymetrie bei der LASIK

Die Problematik der Veränderungen der Hornhautdicke bei der LASIK, insbesondere des Lentikels und des Reststromas, wurden bereits ausführlich in Kapitel 4.7.4. erläutert.

Bisherige intraoperative Untersuchungen während der LASIK wurden, trotz erheblicher Limitierungen, mit der Ultraschall-Pachymetrie durchgeführt [Durairaj 2000, Giledi 2004, Holland 2000, Lee 2003, Melki 2001, Miranda 2003, Muallem 2004, Pallikaris 2001, Pérez-Santonja 1997, Shemesh 2002, Spadea 2002, Solomon 2004, Thompson 2003, Yi 1999, Yildirim 2000].

In eigenen klinischen Untersuchungen wurde die intraoperative Anwendung der optischen Online-Pachymetrie zur kontinuierlichen Bestimmung der Hornhautdicke während der LASIK überprüft [Wirbelauer 2003b, 2004b, 2004d]. Die Vorteile der hohen Auflösung und der nicht erforderliche Kontakt zum untersuchten Gewebe waren eine wichtige Voraussetzung, um am Patienten intraoperative Messungen ohne Kontaminationsrisiko während eines Eingriffs durchzuführen [Wirbelauer 2003b]. Das angewandte Verfahren erwies sich im klinischen Betrieb als zuverlässig und ließ den Ablauf der Behandlung unbeeinflusst [Wirbelauer 2004b, 2004d]. Dadurch konnten zeitliche Veränderungen der Abnahme der zentralen

Hornhautdicke nach dem Umschlagen des Lentikels und während der Laserablation ermittelt werden [Wirbelauer 2004b, 2004d]. Andererseits konnte eine deutliche Schwellung der Hornhaut am Ende des LASIK-Eingriffs um im Mittel 5,7% beobachtet werden [Wirbelauer 2004d]. In weiteren Untersuchungen konnte auch gezeigt werden, dass diese vorübergehende, ödembedingte Zunahme sich bereits am ersten postoperativen Tag zurückbildete [Wirbelauer 2004c] und bestätigte, welchen bedeutenden Einfluß die stromale Hydrierung auf die Hornhautdicke hatte.

Die angewandte automatische Signalanalyse verbesserte entscheidend die intraoperative Handhabung und war eine wichtige Voraussetzung für kontinuierliche Messungen [Wirbelauer 2004b]. Mittlerweile konnten weitere technische Verbesserungen die Reproduzierbarkeit von 4 bis 5 μm auf 1 bis 2 μm für alle Abschnitte der LASIK-Behandlung erhöhen [Wirbelauer 2004d].

In den durchgeführten klinischen Untersuchungen ergab die optische Online-Pachymetrie Hornhautwerte, die intraoperativ im Mittel um 31 μm niedriger lagen als die präoperativen Werte mit der Ultraschall-Pachymetrie [Wirbelauer 2004d]. Auch in einer anderen intraoperativen Ermittlung wurde ein mittlerer Unterschied von 25 μm zwischen einem ähnlichen Reflektometer und der Ultraschall-Pachymetrie festgestellt [Genth 2002]. Neben methodischen Unterschieden [Wirbelauer 2002a] wurde die beobachtete Abweichung auch auf andere intraoperative Veränderungen der Hornhautdicke bei refraktiven Eingriffen zurückgeführt (siehe auch Kapitel 4.7.5.3.) [Casebeer 1994, Villasenor 1986].

In weiteren eigenen Untersuchungen wurde die Validität der intraoperativen Messparameter überprüft [Wirbelauer 2004b, 2004d]. Die Lentikeldicke, die stromale Restdicke sowie die myope Ablationstiefe wurden mit der kornealen OCT nach einer Stabilisierungsphase der Hornhaut am ersten postoperativen Tag (Kapitel 4.7.4.) und der berechneten Ablationstiefe verglichen [Wirbelauer 2002d, 2004c]. Die abgeleitete, intraoperative Lentikeldicke lag um durchschnittlich 25 μm niedriger als die geplante Schnitttiefe von 160 μm [Wirbelauer 2004d]. Insgesamt war auch die Schnittvariabilität des angewandten Mikrokeratoms (Supratome) höher als für Mikrokeratome mit zwei getrennten Motoren für Oszillation und Vorschub [Miranda 2003]. Im Vergleich zu den postoperativen OCT-Werten konnte auch eine höhere Abweichung und eine geringere Korrelation als bei der Bestimmung der stromalen Restdicke festgestellt werden. Die Abweichung

gegenüber den postoperativen Werten entsprach 45,3 μm für die Lentikeldicke und 15,7 μm für die stromale Restdicke bei einer Korrelation von 0,79 bzw. 0,88 [Wirbelauer 2004d]. Im Vergleich zwischen intraoperativen akustischen Messungen und postoperativen Messungen am 1. postoperativen Tag mit dem OCT-Verfahren zeigten sich in anderen Arbeiten auch signifikante Abweichungen [Thompson 2003]. In weiteren Untersuchungen mit einer ähnlichen optischen Messung wurde die mittlere intraoperative Lentikeldicke mit dem gleichen Mikrokeratom ebenfalls um 30 μm niedriger gemessen [Genth 2002] und bei intraoperativen Untersuchungen mittels Ultraschall-Pachymetrie wurden im Durchschnitt geringere Lentikeldicken beobachtet [Durairaj 2000, Giledi 2004, Lee 2003, Miranda 2003, Muallem 2004, Pérez-Santonja 1997, Shemesh 2002, Solomon 2004, Spadea 2002, Yi 1999, Yildirim 2000]. Ursächlich dafür scheint zu sein, dass bei konventionellen Mikrokeratomen während des Schnittes eine walzenförmige Eindellung der Hornhaut quer zur Vorwärtsbewegung des Schnittkopfes erfolgte und eine Kompression und Deformation des Hornhautgewebes durch den Ansaug- und Schnittvorgang verursachte [Kasetsuwan 2001, Kohnen 2004]. Auf diese Kompressionskräfte weisen auch experimentelle Untersuchungen mit beträchtlichen Veränderungen der okulären Strukturen während des Saugvorgangs hin [Chen 2002]. Die Veränderungen durch Kompression und die auftretenden Hydratationsänderungen nach Hebung des Lentikels führten zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Dicke und limitierten somit die intraoperative Bestimmung [Flanagan 2002, Waring 1999]. Eine zuverlässige Ableitung der Lentikeldicke während der LASIK scheint dadurch erschwert zu sein und sollte bei der endgültigen Bewertung der kornealen Teilstrecken berücksichtigt werden.

Intraoperativ gab es dagegen für die stromale Restdicke eine bessere Korrelation mit den postoperativen Werten [Wirbelauer 2004d]. Dies konnte auch in anderen Untersuchungen bei Patienten, die eine Nachbehandlung ohne erneuten Schnittvorgang erhielten, nachgewiesen werden [Flanagan 2002, Muallem 2004]. Kontinuierliche Messungen der stromalen Restdicke ermöglichten eine bessere Sicherung der kornealen Biomechanik, da diese zuverlässiger ermittelt werden konnte [Wirbelauer 2004d]. Hierbei konnte bei den meisten Patienten unmittelbar während der Behandlung eine ausreichende stromale Restdicke bestätigt werden, aber bei 28% der Patienten mit einer Korrektur von maximal -10 Dioptrien war die

stromale Restdicke weniger als 250 μm [Wirbelauer 2004b, 2004d]. In einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung an 363 Augen mit myopen Korrekturen bis zu -12 Dioptrien war die akustische stromale Restdicke bei 40% der Fälle unter 250 μm und korrelierte mit einer postoperativen Vorwölbung der hinteren Hornhaurückfläche [Lee 2003]. Dies unterstreicht die Problematik einer Ableitung der stromalen Restdicke lediglich aus den berechneten Lentikel- und Ablationswerten [Flanagan 2002, Miyata 2004, Muallem 2004] und zeigt, dass eine niedrige stromale Restdicke wahrscheinlich häufiger auftritt als bisher angenommen wurde [Wirbelauer 2004c]. Aufgrund der bisherigen Erfahrungen der optischen Werte mit dem OCT-Verfahren am ersten postoperativen Tag [Wirbelauer 2004c] und des Einflusses der behandlungs-induzierten Dehydratation [Wirbelauer 2004d] sollte der intraoperativ gemessene Abtrag auf eine stromale Restdicke von maximal 230 μm begrenzt werden [Wirbelauer 2004b, 2004d]. Um eine endgültige Bestimmung der Lentikel- und stromalen Restdicke zu ermöglichen, scheinen Untersuchungen nach der Stabilisierung des Hydratationszustandes ab dem ersten postoperativen Tag mit der kornealen OCT verlässlicher zu sein (siehe Kapitel 4.7.4.) [Wirbelauer 2004c].

Durch die kontinuierliche Abbildung im zeitlichen Verlauf ermöglichte die optische Online-Pachymetrie auch eine Überwachung der individuell variablen Ablationstiefe und eine Beurteilung der beeinflussenden Faktoren [Wirbelauer 2003b, 2004b, 2004d]. Bei allen Patienten konnte ein lineares Abtragverhalten während der myopen Laserbehandlung festgestellt werden, wobei sich eine signifikante Korrelation mit der berechneten Ablationstiefe bestätigte [Wirbelauer 2000b, 2004d]. Obwohl es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der geplanten und der erreichten refraktiven Korrektur gab, lag die intraoperativ optisch gemessene stromale Ablationstiefe um durchschnittlich 30% höher als die theoretisch berechnete [Wirbelauer 2004d]. Auch mit der Ultraschall-Pachymetrie [Durairaj 2000, Pérez-Santonja 1997] sowie der Reflektometrie [Böhnke 1997, 2001] oder der kornealen OCT bei der PRK (siehe Kapitel 4.7.1.) [Wirbelauer 2000b] zeigte sich eine signifikant höhere Abtragung als die erwartete, was vermutlich auf einer Dehydratation des Hornhautstromas während der Laserablation beruhte (siehe Kapitel 4.7.5.3.) [Dougherty 1994, Wirbelauer 2004d]. Da die Ablationsrate unregelmäßig sein konnte [Huebscher 1996, Seiler 1990], ermöglichte das mitentwickelte Verfahren der Online-Pachymetrie eine

genaue Messung der Ablationsparameter und könnte auch eine Perforation der Hornhaut durch eine übermäßige Abtragung verhindern [Imamura 2003]. Weiterhin könnte durch weitere Entwicklungen und Untersuchungen die Online-Pachymetrie in Zukunft die mathematischen Modelle zur Berechnung der Ablationstiefe ergänzen [Chang 2003, Gatinel 2002], eine Beurteilung der kornealen Hydrierung und des individuellen Ablationsverhaltens ermöglichen und somit die refraktiven Chirurgen in der weiteren Verbesserung der Vorhersagbarkeit der photoablativen Nomogramme unterstützen.

Zusammenfassend zeigten die durchgeführten klinischen Untersuchungen, dass die intraoperative optische Online-Pachymetrie einen vielfältigen Erkenntnisgewinn der Hornhautveränderungen bei der LASIK-Behandlung ermöglichte [Wirbelauer 2003b, 2004b, 2004d]. In den eigenen Arbeiten konnten die Voraussetzungen für den breiteren klinischen Einsatz dieses Verfahrens gestellt werden [Wirbelauer 2004a, 2004b, 2004d]. Durch die präzise und kontinuierliche Aufzeichnung des zeitlichen Hornhautquerschnitts während der LASIK konnte eine präoperative kontaktfreie Pachymetrie durchgeführt, die Lentikeldicke ermittelt, die Ablationstiefe überprüft, das Reststroma vermessen und schließlich der Einfluß der Hydrierung am Ende des Eingriffs festgestellt werden [Wirbelauer 2003b, 2004b, 2004d]. Intraoperative Gewebeveränderungen durch die Ansaugung, die Kompression und eine Dehydratation führten dazu, dass nicht alle Parameter die gleiche Aussagekraft hatten, wobei die kontaktfreie Bestimmung der stromalen Restdicke zur Wahl der Ablationsgrenze und zur Sicherung der kornealen Biomechanik bei der LASIK zuverlässig ermittelt werden konnte [Wirbelauer 2004d]. Die optische Online-Pachymetrie konnte dadurch die intraoperative Sicherheit für den Patienten bei der LASIK-Behandlung wesentlich verbessern [Wirbelauer 2003b, 2004b, 2004d].

4.7.5.3 Messung der Dehydratation der Hornhaut mittels optischer Online-Pachymetrie

Die korneale Hydratation, d.h. der Wassergehalt der Hornhaut, zeigte sich als wichtiger Faktor bei der Bestimmung der Hornhautdicke und bei der präzisen Abtragung von Hornhautgewebe bei refraktiven Eingriffen [Dougherty 1994, Sher 1991]. Auf der anderen Seite erfolgte bei der Laserablation des Hornhautgewebes mit dem Excimer-Laser bisher keine genaue Kontrolle der Hydratation der

Hornhaut, der biologischen Reaktionen oder der Einflüsse anderer Umgebungsfaktoren, wie beispielsweise der Luftfeuchtigkeit oder der Raumtemperatur [Walter 2004].

Obwohl andere experimentelle Methoden die Hydratation der Hornhaut messen konnten [Feng 2001, Fisher 2003, Olsen 1982, Pallikaris 1998], ermöglichte die optische Online-Pachymetrie als kontaktfreies Verfahren, die zentrale Hornhautdicke kontinuierlich über die Zeit zu messen und hatte den Vorteil, mittlerweile in einen klinischen Excimer-Laser integriert zu sein [Wirbelauer 2003b, 2004b, 2004d].

Die durchgeführten Untersuchungen zur Ablation der Hornhaut mit dem OCT-Verfahren konnten zeigen, dass bei der LASIK die intraoperativ gemessene stromale Ablationstiefe höher war als die vom Excimer-Laser berechnete Ablationstiefe [Wirbelauer 2004b, 2004d]. Auch in anderen experimentellen [Böhnke 1997] und klinischen Untersuchungen bei der PRK [Böhnke 2001, Wirbelauer 2000b] wurden tiefere Ablationen als die berechneten festgestellt (siehe Kapitel 4.7.5.2.). Dies wurde auf eine Dehydratation des Hornhautgewebes während des Eingriffs zurückgeführt [Böhnke 1997, 2001, Dougherty 1994, Sher 1991, Wirbelauer 2000b, 2004d] und konnte die Ablationsrate beeinflussen [Kim 2001]. In einem Fall wurde sogar von einer Perforation der Hornhaut durch eine übermäßige Dehydratation durch das Licht des Operationsmikroskops berichtet [Joo 1999].

Die Dehydratation der Hornhaut bei einer Luft-Exposition wurde hauptsächlich als Ergebnis einer Verdunstung gewertet [Fisher 2003, Holden 1983, O'Neal 1985], wobei die aktive Pumpfunktion der Endothelzellen auch einen Einfluß hatte [Bourassa 1991, Klyce 1997]. Die Verdünnung der Hornhaut zeigte sich hierbei in klinischen [Bolten 1986, Villasenor 1981] und experimentellen [Böhnke 1998, Fisher 2003, Hosseini 2004, Terry 1994] Untersuchungen als erheblich. In ergänzenden, noch unveröffentlichten, Ergebnissen konnte durch die Online-Pachymetrie bei einer Exposition des Auges zur Raumluft eine kontinuierliche Abnahme der Hornhautdicke mit einer Dehydratationsrate von durchschnittlich 0,19 µm pro Sekunde festgestellt werden (siehe Kapitel 2.2.2.5.3.). Diese Wirkung der Verdunstung konnte auch bei der LASIK beobachtet werden [Wirbelauer 2003b, 2004b, 2004d]. In Untersuchungen bei Patienten mit einer hyperopen LASIK, bei denen im Hornhautzentrum keine Ablation erfolgte, lag die zentrale

stromale Dehydratationsrate im Mittel bei 0,23 μm pro Sekunde [Wirbelauer 2004d]. In einer anderen Arbeit zur Veränderung der Hornhautdicke bei Exposition des Auges zur Raumluft im Rahmen der Tonometrie wurden sehr ähnliche Werte mit einer mittleren Dehydratationsrate von 0,3 μm pro Sekunde beobachtet [Dayanir 2004]. Es scheint also, dass die korneale Verdunstung überwiegend zu einer stromalen Verdünnung führte, wobei sich das Epithel nur geringfügig veränderte [Wang 2002b, 2003c]. Dies bestätigten auch Untersuchungen zur Bestimmung der Hornhautdicke im Wachzustand oder im Schlaf mit geschlossenen Lidern [Mandell 1965] und die durchgeführten eigenen Untersuchungen bei Patienten unmittelbar nach LASIK [Wirbelauer 2004c].

Neben einer kontinuierlichen Überwachung der Änderungen der Hornhautdicke könnte das vorgestellte OCT-Verfahren auch die Beurteilung von Veränderungen der Reflektivität der Hornhaut [Wang 2004b] und der Änderungen des Brechungsindex [Kim 2004] ermöglichen. Dies könnte in zukünftigen Untersuchungen zum besseren physiologischen Verständnis der Interaktion von Laserstrahl und Hornhautgewebe und der individuellen Variabilität der Ablationrate bei refraktiven Eingriffen führen.

4.8. Weitere Anwendungen des OCT-Verfahrens im Bereich der vorderen Augenabschnitte

Die zweidimensionalen Schnittbilder des interferometrischen Nachweisprinzips der OCT-Technik ermöglichten es auch, stark streuende Strukturen im Bereich der vorderen Augenabschnitte, wie Kammerwinkel, Iris und Sklera bis zu einer Eindringtiefe von einigen Millimetern darzustellen [Hoerauf 2002, Wirbelauer 2003c, 2003d, 2005a].

Die Vorteile der OCT-Methode waren die kontaktfreie Untersuchung, die bessere axiale und laterale Gewebeauflösung im Bereich der vorderen Augenabschnitte im Vergleich zu den akustischen Verfahren, sowie die einfachere Handhabung durch die Kopplung an einer Spaltlampe [Hoerauf 2000a, Wirbelauer 2000b]. Durch die Anwendung einer Wellenlänge bei 1310 nm konnten im Vergleich zu der OCT bei 830 nm die Messung und Darstellung des Kammerwinkels verbessert werden [Hoerauf 2000b, 2002, Wirbelauer 2003d, 2005a].

In einer klinischen Untersuchung konnte die OCT-Goniometrie zur Darstellung des Kammerwinkels und zur Objektivierung der Kammerwinkelweite im Rahmen der Glaukomdiagnostik validiert werden [Wirbelauer 2005a]. Die mittels OCT-Goniometrie erhobenen Daten korrelierten signifikant mit den klinisch erhobenen Befunden der Gonioskopie, der peripheren Vorderkammertiefe, der mittels Ultraschallbiometrie ermittelten zentralen Vorderkammertiefe und dem Bulbuslängen-Linsenquotienten [Wirbelauer 2005a]. Die hohe Reproduzierbarkeit ermöglichte es relativ kleine Veränderungen von 3° bzw. 45 µm zuverlässig zu ermitteln. Weiterhin erwies die OCT-Goniometrie eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Erkennung verschlussgefährdeter Augen [Wirbelauer 2005a] und ermöglichte die Beurteilung von Kammerwinkelveränderungen unmittelbar nach chirurgischen Eingriffen. Dadurch konnte beispielsweise die Entwicklung eines malignen Glaukoms nach fistulierenden Eingriffen frühzeitig erkannt werden [Wirbelauer 2003d]. Somit stellte die OCT-Goniometrie eine wertvolle Ergänzung zur Gonioskopie, besonders an Augen mit einem engen Kammerwinkel [Wirbelauer 2005a].

Auch die Messung der Skleradicke am Sklerasporn und die Untersuchungen von skleralen Veränderungen bei der Presbyopie-Korrektur durch die Implantation von Kunststoff-Segmenten waren mittels OCT möglich [Wirbelauer 2003c, 2005a].

Die durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass mit der OCT am vorderen Augenabschnitt eine objektive Methode zur Darstellung, Messung und Dokumentation des Kammerwinkels, der peripheren Vorderkammer und der Sklera, insbesondere nach therapeutischen Maßnahmen, zur Verfügung stand.

4.9. Weiterentwicklungen des OCT-Verfahrens und Ausblick

Das Verfahren der Optischen Kohärenz-Tomographie (OCT) wurde vor etwa 15 Jahren ins Leben gerufen [Fercher 1988, 1993, Huang 1991]. Aufgrund der hohen medizinischen Nachfrage ist es in der Zwischenzeit von einem experimentellen Laborverfahren mit der Anwendung von Prototypen für den klinischen Einsatz mit seriengefertigten Geräten weiterentwickelt worden. Für den Bereich der Hornhaut und der vorderen Augenabschnitte ist bereits die 3. Generation an Geräten auf dem Markt gekommen. Die technischen Bausteine, insbesondere die Lichtquellen und Glasfaserkabel, wurden hierbei von unterschiedlichen Schlüsseltechnologien in den Bereichen der optischen Industrie und der Telekommunikation immer weiter verbessert. So kann durch diese technischen Innovationen und die Verbesserung im Bereich der digitalen Bildverarbeitung in Zukunft mit immer leistungsfähigeren, kompakteren, aber auch in der Anschaffung günstigeren Geräten gerechnet werden. Diese werden auch dem harten klinischen Alltag mit seinen Anforderungen an Zuverlässigkeit und Einfachheit der Bedienung genügen und bisherige Systeme langfristig ergänzen und ablösen. Während am Anfang der Untersuchungen noch ein eigenständiger Gerätewagen für die einzelnen Komponenten erforderlich war, konnte das gesamte OCT-System inzwischen auf die Größe eines DIN-A4 Blattes und eine Höhe von etwa 10 Zentimetern komprimiert werden.

Bei den für die OCT eingesetzten Lichtquellen stellten bisher Superlumineszenz-dioden (SLD) mit einer spektralen Bandbreite um 50 nm einen akzeptablen Kompromiss in Bezug auf Leistung und Kosten dar. Mit einem noch sehr teuren Femtosekunden-Laser wurde allerdings schon ein Auflösungsvermögen von 2 μm realisiert [Drexler 2001, 2003, 2004]. Weitere Entwicklungen zur Verbesserung der Tiefenauflösung erfolgte auch über die sogenannte „Spektral-Domain“-OCT oder Spektralradar, bei der auf einen faseroptischen Referenzarm verzichtet werden konnte [Choma 2003]. Insbesondere werden auch weitere technische Verbesserungen mit der Verringerung von Dispersions- und Polarisierungseffekten zu einer zusätzlichen Erhöhung der Auflösung führen können.

Im Speziellen werden Erweiterungen der Aufnahmeeigenschaften der OCT mit kürzeren Kohärenzlängen, breiteren Bandbreiten (auf bis zu 150 nm) und einer Erhöhung der Leistung der Lichtquelle zu einer weiteren Verbesserung der Auflösung auf bis zu 1 μm führen können [Baumgartner 2000, Drexler 2001,

Grieve 2004]. Erste OCT-Prototypen der 4. Generation wurden bereits zur Diagnostik der Netzhaut erfolgreich eingesetzt [Drexler 2003, 2004, Grieve 2004, Ko 2004]. Obwohl im Bereich der Netzhaut zelluläre Veränderungen im Bereich der Photorezeptoren [Drexler 2003, Ko 2004] und im Bereich der Hornhaut die Bowman-Membran [Drexler 2001, Grieve 2004] dokumentiert werden konnten, sind diese experimentellen Systeme durch die technische Komplexität und die enormen Kosten noch limitiert. In Kombination mit weiterentwickelten Abtastvorrichtungen [Rhadakrishnan 2001] könnte aber eine präzisere Darstellung der mikrostrukturellen Details und der zellulären Schichten realisiert und dadurch eine nicht-invasive morphologische Beurteilung ohne chirurgische Gewebeentnahme ermöglicht werden [Fujimoto 1995].

Aktuell werden weitere Optimierungen des Systems für die Darstellung der Hornhaut und der vorderen Augenabschnitte, die nicht Teil dieser Habilitationsschrift sind, überprüft. Neue Softwareentwicklungen und Gerätemodifikationen sollen die Untersuchung mit dem OCT-Verfahren beschleunigen und weiter vereinfachen. Für leistungsfähigere Geräte im Bereich der vorderen Augenabschnitte wurde inzwischen die Leistung der Lichtquelle von 1 mW auf 8 mW, die Frequenz von 70 auf 200 Hz und der Bereich der Rasterabtastung durch eine erhöhte Abtastrate von 7 auf 14 mm erhöht.

Durch einen größeren Bildausschnitt geht ein Bereich der Entwicklung in eine Darstellung der gesamten vorderen Augenkammer über [Baikoff 2004]. Dadurch können weitere Parameter, wie beispielsweise die Vorderkammertiefe oder der horizontale Kammerwinkelabstand ermittelt und ergänzende dynamische Untersuchungen zur Akkommodation der menschlichen Linse verfolgt werden [Baikoff 2004]. Diese Werte werden in Zukunft zur genauen Biometrie vor der Implantation von phaken Intraokularlinsen zur Korrektur von refraktiven Fehlern von Bedeutung sein.

Für die Untersuchung der Hornhautdicke stehen neben der weiteren Automatisierung der Erhebungen auch eine Verbindung der Höhenprofile der Hornhautdicke zur Erstellung einer zwei- oder dreidimensionalen topographischen Karte der Dickenwerte im Mittelpunkt. Dadurch könnten in der präoperativen Diagnostik atypische dünne Stellen in der Peripherie der Hornhaut besser erkannt werden.

Neben diesen diagnostischen Möglichkeiten werden aber auch weitere Streuungseigenschaften von Geweben und Flüssigkeiten untersucht. So scheint es prinzipiell möglich zu sein auch bestimmte Inhaltsstoffe durch Spektralanalysen für eine sogenannte Optophysiologie durchzuführen [Drexler 2004]. Bei ersten Laboruntersuchungen mit der spektral aufgelösten OCT gelang durch die Anwendung von unterschiedlichen Wellenlängen und die Messung der jeweiligen Intensitäten der Nachweis von Hämoglobin, Sauerstoff oder Pigmenten in der Netzhaut [Drexler 2004].

Die Integration von unterschiedlichen optischen und akustischen Untersuchungsverfahren stellt einen weiteren Bereich dar, wobei durch eine Bildfusion der akustischen und optischen Charakteristiken eine verbesserte Differenzierung der Gewebe erfolgen könnte, um dadurch zusätzliche diagnostische Hinweise zu erhalten [Coleman 2004].

Schließlich werden weitere Anwendungsgebiete der optischen Diagnostik mittels OCT in der Medizin im Bereich der Dermatologie (Evaluierung der Hornschichtquellung, Untersuchung der Wundheilung), der Urologie (Tumoren des Urothels der Harnblase), der Gynäkologie (Tumorvorstadien der Portio uteri) und der Neurochirurgie (Resektion von Gehirntumoren) erprobt.