

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Augenklinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lon.) Chr.-P. Lohmann)

**Akute Veränderungen des Hornhautstromas und der  
Hornhautkappe während der Laser-in-Situ-Keratomileusis wie sie  
mit der optischen online Kohärenzpachymetrie und der  
Ultraschallpachymetrie gemessen werden**

Charlotte A. E. Buchheim

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lon.)Chr.-P. Lohmann
2. Priv.-Doz. Dr. (Univ. Tel-Aviv med. Fac.) A. Wegner

Die Dissertation wurde am 09.09.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.11.2009 angenommen.

Meinen lieben Eltern

# **INHALTSVERZEICHNIS:**

<b><u>ZUSAMMENFASSUNG:</u></b> .....	<b>5</b>
<b>1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>2 EINLEITUNG</b> .....	<b>7</b>
2.1 Fragestellung und derzeitiger Wissensstand .....	7
2.2 Anatomie und Physiologie .....	8
2.2.1 Anatomie der Hornhaut.....	8
2.2.2 Refraktionsfehler.....	10
2.3 Refraktive Chirurgie: historische Aspekte .....	11
2.4 Komplikationen: Post-LASIK-Keratektasie.....	11
2.5 Messmethoden der Hornhautdicke .....	12
2.5.1 Die Bedeutung der Bestimmung der Hornhautdicke.....	12
2.5.2 Die Berechnung der Reststromadicke (RST) .....	13
2.5.3 Die Bedeutung des Messens der Hornhautdicke während der LASIK.....	14
2.5.3.1 Ultraschall-Pachymetrie .....	16
2.5.3.2 Optische Kohärenz-Pachymetrie .....	17
<b>3 MATERIAL UND METHODIK</b> .....	<b>20</b>
3.1 Material.....	20
3.1.1 IntraLase FS60 Laser .....	20
3.1.2 Schwind Esiris Excimer Laser .....	21
3.1.3 Tomey AL2000 Ultraschall Pachymeter.....	21
3.1.4 Heidelberg Engineering Online OCP .....	22
3.2 Patienten .....	24
3.2.1 Demographische und präoperative klinische Eigenschaften .....	24
3.2.2 Ein – und Ausschlußkriterien .....	26
3.3 Präoperative Untersuchungen .....	26
3.4 Operationstechnik und intraoperative Messungen.....	27
3.5 Postoperative Berechnungen.....	30
3.6 Statistische Verfahren.....	30
<b>4 ERGEBNISSE</b> .....	<b>32</b>
4.1 Die Präoperative Hornhautdicke.....	33
4.2 Die Kalibrierung der Optischen Online - Kohärenz - Pachymetrie auf die Ultraschall - Pachymetrie .....	34
4.3 Die Hornhautkappendicke .....	36
4.4 Korrelation der beiden Messmethoden nach dem Excimerlaser Abtrag.....	36
4.5 Die Abweichung der gemessenen von der errechneten stromalen Restdicke (RST).....	39

4.6	Der 250µm-Cutoff vor und nach Stromaspülung.....	39
4.7	Die Korrelation zwischen Rehydrierung des Stromas und Sphärischem Äquivalent.....	42
4.8	Die Rehydrierungskapazität der Hornhautkappe.....	49
4.9	Behandlungsdauer, Luftfeuchte und Temperatur .....	52
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>53</b>
5.1	Die Kalibrierung der OCP auf die USP .....	53
5.2	Die Abweichung der gemessenen von der errechneten RST .....	55
5.2.1	Der Excimer-Laser trägt mehr Gewebe ab als in den Nomogrammen vorgesehen.....	56
5.2.1.1	Nomogramabweichungen aufgrund der stromalen Gewebearchitektur .....	57
5.2.1.2	Fluenceschwankungen des Lasers und Laser-Gewebs-Wechselwirkungen.....	58
5.2.2	Austrocknung und Rehydration führen zu Messartefakten .....	58
5.2.2.1	Verdunstung durch Offenlegen des Stromas.....	58
5.2.2.2	Lasereffekte.....	59
5.2.2.3	Umgebungsfaktoren .....	60
5.2.2.4	Zellsterben/Ödembildung.....	60
5.2.3	Messartefakte durch Variablen der Messgerätenauigkeit und untersucherabhängige Faktoren.....	62
5.3	Das Schwellverhalten in den SphÄq-Gruppen.....	63
5.3.1	Das unterschiedliche Schwellverhalten des Reststromas .....	63
5.3.2	Das konstante Schwellverhalten der Hornhautkappe .....	65
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....</b>	<b>67</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>69</b>
7.1	Tabellenverzeichnis.....	69
7.2	Abbildungsverzeichnis.....	70
7.3	Literatur- und Quellenverzeichnis .....	72
	<b><u>DANKSAGUNG</u> .....</b>	<b>80</b>
	<b><u>ERKLÄRUNG</u>.....</b>	<b>81</b>
	<b><u>LEBENS LAUF</u> .....</b>	<b>82</b>

## **Zusammenfassung:**

**Absicht:** Die akuten Veränderungen der zentralen Hornhautdicke während der LASIK mit zwei verschiedenen Messgeräten zu evaluieren.

**Methoden:** In dieser nicht-randomisierten, prospektiven, interventionellen Fall-Studie wurde die zentrale Hornhautdicke von 369 Augen je mit Ultraschall-pachymetrie (Tomey, AL2000, Tomey Corp., Erlangen, Deutschland) und optischer online Kohärenzpachymetrie (Heidelberg Engineering Online OCP, Heidelberg, Deutschland) während der Hornhautkappenerstellung durch den Femtosekundenlaser (IntraLase FS60, Irvine, CA, USA), des Gewebeabtrags durch den Excimerlaser (Schwind Osiris Excimer Laser, Schwind Eye-tech-solutions, Aschaffenburg, Deutschland), der Rehydrierung des Reststromas und der Repositionierung der Hornhautkappe gemessen. Die Augen wurden hierbei in 3 Gruppen mit milder, mittlerer und hoher Myopie eingeteilt.

**Ergebnisse:** Die Messwerte beider Geräte korrelierten in allen Phasen der LASIK gut miteinander. Die mittlere, präoperative zentrale Hornhautdicke betrug  $535,4 \pm 34,5 \mu\text{m}$  mit optischer online Kohärenzpachymetrie (OCP) und  $536,1 \pm 34,3 \mu\text{m}$  mit Ultraschall-pachymetrie(USP). Die Hornhautkappendicke betrug  $106 \pm 11,9 \mu\text{m}$  (OCP). Nach dem Abtrag durch den Excimer-Laser betrug die zentrale Hornhautdicke im Mittel  $301,3 \pm 49,4 \mu\text{m}$  (OCP) und  $302,9 \pm 48,3 \mu\text{m}$ (USP). Dies entsprach einem um  $32,3 \pm 15 \mu\text{m}$  (OCP) bzw.  $31,4 \pm 17 \mu\text{m}$  (USP) höheren Abtrag, als von der Software des Excimer-Lasers vorhergesagt worden war. Nach der Rehydrierung des Reststromas wurde ein Anstieg der zentralen Hornhautdicke um im Mittel  $48,2 \pm 18,9 \mu\text{m}$  (OCP) bzw.  $38,9 \pm 14,6 \mu\text{m}$  (USP) beobachtet. Nach Repositionierung der Hornhautkappe konnte eine Schwellung der Hornhautkappe um im Mittel  $30,5 \pm 21,1 \mu\text{m}$  (OCP) bzw.  $39,2 \pm 23,8 \mu\text{m}$  (USP) errechnet werden.

In der Gruppe der Augen mit der hohen Myopie war die Schwellung des Reststromas bei der Rehydrierung höher als in den anderen beiden Gruppen. Die Schwellung der Hornhautkappe zeigte in allen 3 Gruppen konstante Werte.

**Folgerung:** Der individuelle Hydrationszustand einer jeden Hornhaut sowie die möglichen Einflussfaktoren auf die Dehydrierung während der Behandlung führen zu individuell starken Schwankungen des gemessenen Abtrags. Es ist wünschenswert, Geräte zur Hydrationsmessung des Hornhautgewebes weiterzuentwickeln und in Excimerlaser bei der LASIK zu integrieren.

## 1 Abkürzungsverzeichnis

ArF*	Argon-Fluorid
BSS	Balanced Salt Solution = isotonische Kochsalzlösung
CCT	Central Corneal Thickness = Zentrale Hornhautdicke
Dpt	Dioptrie(n)
et al.	und Mitarbeiter
GAG	Glukosaminoglykane
KRC	Kommission Refraktive Chirurgie
LASIK	Laser in Situ Keratomileusis
Max	Maximum
Min	Minimum
OCP= oOCP	Online optical coherence pachymetry = Optische online Kohärenzpachymetrie
OZ	Optische Zone
postop.	Postoperativ
präop.	Präoperativ
PRK	Photorefraktive Keratektomie
RI	Refraktiver Index
RST	Residual Stromal Thickness = Stromale Restdicke
SphÄq	Sphärisches Äquivalent
Stabw	Standardabweichung
USP	Ultrasound Pachymetry = Ultraschall-Pachymetrie
V	Visus

Im Duden definierte sprachliche Abkürzungen und international gebräuchliche SI-Einheiten sind nicht erklärt.

## 2 Einleitung

### 2.1 Fragestellung und derzeitiger Wissensstand

Die Laser – in – situ – keratomileusis (LASIK) hat sich in den vergangenen Jahrzehnten zu einem der weltweit häufigsten und sichersten Verfahren zur operativen Korrektur von Refraktionsfehlern des Auges entwickelt. Durch den Einsatz eines Lasers werden Hornhautschichten abgetragen und damit die Hornhaut stellenweise in ihrer Dicke und dadurch auch in ihrer Brechkraft verändert. Ziel eines jeden Laserchirurgen ist es, für den Patienten ein optimales optisches Ergebnis zu erzielen, d.h. die Refraktionsfehler weder über- noch unterzukorrigieren und potentielle Komplikationen des Eingriffs zu verhindern. Hierzu scheint es essentiell, neben der Anwendung höchster chirurgischer Sorgfalt und Expertise, alle möglichen Parameter zu erkennen und zu überwachen, welche Einfluss auf eine eventuelle Abweichung des geplanten Hornhautabtrags von dem tatsächlich erreichten haben. Es liegt nämlich in der Natur der Sache, dass es zwangsweise zu solchen Abweichungen kommt, wenn eine nach mehr oder weniger starren Nomogrammen arbeitende Maschine, wie es gegenwärtige Hornhautlaser (noch) sind, in ein biologisches System wie das Auge eingreift.

Wir haben es uns zu unserer Aufgabe gemacht, die Veränderungen dieses biologischen Systems und der Faktoren, welche diese Veränderungen bedingen, während der LASIK zu beobachten, indem wir die akuten Veränderungen der Zentralen Hornhautdicke (CCT) während der Erzeugung und Eröffnung der Hornhautkappe, des Laserabtrags, der Rehydrierung des Reststromas und der Hornhautkappe mit Hilfe der online optischen Kohärenzpachymetrie (online OCP) und Ultraschallpachymetrie (USP) gemessen haben. Die Dehydrierung der Hornhaut verursacht topographische Veränderungen (Ousley, 1996, S. 181-185) und experimentelle Studien deuten auf ein ungleichmäßiges Schwellverhalten des Hornhautstromas hin (Kikkawa, 1970, S. 735-741). Es gibt Hinweise, dass die spezifische Architektur des anterioren Stromas diese uneinheitliche De- und Rehydrierung der Hornhaut verursacht (Müller, 2001, S. 437-443) und es wurde gezeigt, dass verschiedene Hornhautschichten unterschiedliche refraktive Indices (RI) besitzen (Patel, 2008, S. 1077-1082). Es war unsere Intention, die beiden verschiedenen Methoden der Pachymetrie zu vergleichen, das Ausmaß der Hornhautrehydrierung in Relation zu dem vorgenommenen Gewebsabtrag zu analysieren und die potentiellen Einflussfaktoren zu diskutieren, welche zu Abweichungen von Messungen und Gewebsabtrag bei einer dynamischen Prozedur, wie sie die LASIK darstellt, führen. Nur wenn man diese kennt und es evtl. in ferner Zukunft versteht, den Operationslaser auf individuelle, dynamische Veränderungen während der LASIK reagieren zu lassen, um die Behandlung durch zeitnahe Feedback-Schaltungen an die Eigenarten jedes einzelnen Auges anzupassen, wird

ein Behandlungsplan ein noch optimaleres refraktives Behandlungsergebnis liefern können, als es derzeit schon möglich ist.

## **2.2 Anatomie und Physiologie**

### **2.2.1 Anatomie der Hornhaut**

Die Hornhaut (= Cornea), geht am Limbus corneae aus der Lederhaut (=Sklera), der weißen Augenhaut, hervor und bildet mit ihr zusammen die äußere Hülle des Augapfels (=Bulbus), wobei sie stärker gewölbt ist als dieser. Zusammen mit der Iris und Linse begrenzt sie die vordere Augenkammer. Die Hornhaut ist lichtdurchlässig, weil all ihre molekularen Bestandteile annähernd den gleichen Brechungsindex haben. Dadurch wird das Licht zwischen Vorderseite der Hornhaut und Vorderseite der Linse kaum abgelenkt. Es wird hingegen beim Übergang vom Medium Luft zur Hornhaut stark gebrochen (Lippert, 2000, S. 527). Von der Gesamtbrechkraft des Auges von ungefähr 65 Dioptrien entfallen so etwa 2/3 auf die Hornhaut (ca. 42 Dioptrien). Die Durchsichtigkeit hängt vom normalen Quellungszustand der gefäßlosen Hornhaut ab. Vorn wird sie durch die Tränenflüssigkeit, hinten durch das Kammerwasser befeuchtet. Ihr Durchmesser beträgt etwa 11,5 mm (Lippert, 2000, S. 527). Die Hornhautdicke ist nicht konstant und kann individuell verschieden sein. Die Hornhaut besteht aus mehreren Schichten und ist im Zentrum nur etwa 0,5 mm dick. Außen befindet sich nicht-verhornendes, mehrschichtiges Plattenepithel. Im Gegensatz zu Sauerstoff, können Flüssigkeiten oder Elektrolyte diese Zellbarriere nicht passieren. Das Epithel besitzt die Fähigkeit, sich durch die Produktion von neuen, epithelialen Basalzellen durch am Limbus lokalisierte Stammzellen zu regenerieren. Nach einer Grenzschicht, der Lamina limitans anterior, auch „Bowman Membran“ genannt, folgt die Substantia propria, das Stroma. Das Hornhautstroma macht ungefähr 90% der gesamten Hornhaut aus und besteht größtenteils aus Wasser (Hodson, 1997, S. 100). Weiter setzt es sich aus Kollagenfibrillen, Fibrozyten und einer amorphen, glukosaminoglykanreichen Grundsubstanz zusammen, die diesem Teil der Hornhaut einen hydrogelartigen Charakter verleihen (Müller, 2001, S. 437-443; Bron, 2001, S. 379-380). Die Kollagenfibrillen sind zu Kollagenlamellen organisiert, zwischen denen sich Keratozyten befinden. Die Kollagenfibrillen machen den Hauptanteil (89%) des Trockengewichts des Hornhautstromas aus und ihr Anteil ist im Gegensatz zum Wassergehalt wenig variabel. Die Zusammensetzung der Makromoleküle, welche die unlösliche Matrix des Stromas bilden, ist konstant. Eine erste näherungsweise Beschreibung des Stromas ist, dass seine Substruktur aus unlöslichen Kollagenfibrillen und stromaler Flüssigkeit besteht. Von einer Fibrille stehen sternförmig in regelmäßigen Abständen die Glykosaminoglykane Keratansulphat und Chondroitinsulphat ab (Hodson, 1997, S. 100). Die Kollagenfibrillen weisen einen geringen Durchmesser auf und liegen in regelmäßigen Abständen zueinander. Sie bestehen aus mehreren Einheiten von Tropokollagenen, die aus einer Helix mit je 3 Proteinketten bestehen. Die Tropokollagene werden zu Mikrofibrillen verbunden, welche wiederum zu Kollagenfibrillen verschnürt werden.



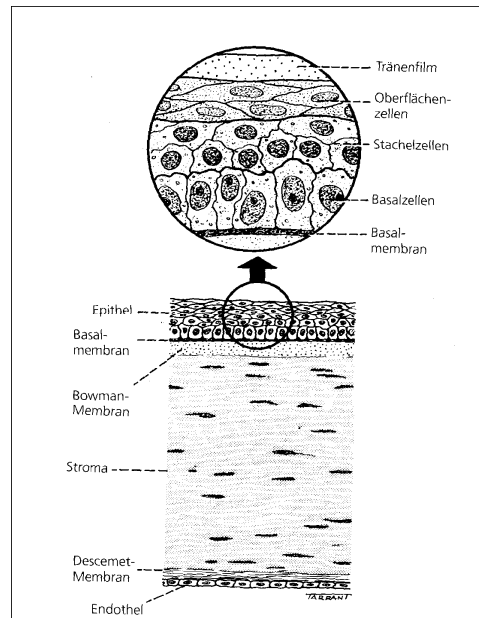
Der vorherrschende Kollagentyp in der Hornhaut ist Typ I und IV. Die Gleichförmigkeit und Anordnung der Kollagenfibrillen spielt eine große Rolle für die Aufrechterhaltung der kornealen Lichtdurchlässigkeit. Fibrillen innerhalb einer Lamelle befinden sich in paralleler Anordnung, außer wenn Aufzweigungen vorhanden sind. Aufzweigungen in der Horizontalebene kommen in der ganzen Hornhaut vor, wogegen anteroposteriore Aufzweigungen nur im vorderen Drittel zu finden sind (Komai, 1991, S. 2246). Das anteriore und posteriore Stroma unterscheiden sich auf spezielle Weise. Im Allgemeinen ist das posteriore Stroma hochstrukturierter (Freund, 1995, S. 1508-1523), besitzt einen höheren Wassergehalt (Castoro, 1988, S. 963-968), schwillt unter Laborbedingungen in Tier- und Kadaveraugen leichter an (Müller, 2001, S. 437,440,442) und hat einen geringeren Brechungsindex (Patel, 1995, S. 100-105) als das anteriore Stroma. Die posterioren Lamellen sind auch breiter und dicker (100-200µm breit und 1,0-2,5 µm dick) als die anterioren( 0,5-30µm breit und 0,2-1.2 µm dick) (Komai, 1991, S. 2245-2251). Es gibt auch Unterschiede in der Keratozytenmorphologie (Poole, 1993, S. 685-692). Es ist schon lange bekannt, dass die posterioren Lamellen des menschlichen Hornhautstromas parallel zur Ebene der Hornhautkrümmung angeordnet sind (Komai, 1991, S. 2247). Im anterioren Stroma besteht eine anteroposteriore Lamellenverflechtung, die als Eigenschaft der Hornhautarchitektur seit Anfang des letzten Jahrhunderts bekannt ist (Goldman, 1968, S. 501-519). Hier kreuzen manche Lamellen schräg von einer Schicht zur nächsten und durchqueren hierbei manchmal einige Lamellen (Komai, 1991, S. 2244-2247). Wahrscheinlich haben sie ihren peripheren Ursprung im Limbus, obwohl dies niemals wissenschaftlich nachgewiesen wurde.

Die Glukosaminoglykane (GAG) des Stromas sind Keratansulphat, Dermatansulphat und Chondroitinsulphat, wobei Keratansulphat ungefähr 50 % der GAGs der Hornhaut ausmacht (Bron, 2001, S. 380).

Eine weitere, wichtige Voraussetzung für die Lichtdurchlässigkeit der Hornhaut ist der annähernd konstante Wassergehalt dieser Schicht von 78%. Verantwortlich hierfür ist das auf die Lamina limitans posterior, auch Descemet-Membran genannt, folgende Hornhautendothel (Dikstein, 1972, S. 29-41; Waring, 1982, S. 531-590). Es bildet die Hinterwand der Hornhaut, ist kaum regenerationsfähig und beinhaltet zahlreiche Natrium-, Kalium und Hydrogenkarbonatpumpen. Über diese ist ein konstanter Wasserfluss aus dem Stroma in die Vorderkammer gewährleistet. Die Hydratation der Hornhaut resultiert aus einem Gleichgewicht zwischen der passiven Tendenz des Hornhautstromas, Flüssigkeit aufzunehmen und zu schwellen und dem stromalen Dehydrationsmechanismus im Endothel, der kontinuierlich Osmotika (in Form von Bikarbonationen) in die wässrige Lösung ausschleust.

Wenn Hornhäute ihres vielschichtigen Epithels, welches ihre anteriore Oberfläche auskleidet oder ihres einschichtigen Endothels, welches ihre posteriore Oberfläche bedeckt, entledigt werden, saugt das Stroma Flüssigkeit auf und schwillt. Wenn die Hornhaut weit über ihre physiologische Hydratation hinaus schwillt, beginnt sie, signifikante Mengen von Licht zu streuen und so ihre Transparenz zu verlieren (Hodson, 1997, S.100).

Die Hornhaut ist stark innerviert, aber frei von Gefäßen. Zusammenfassend beruht die refraktive Funktion und Transparenz der Hornhaut auf einem intakten Tränenfilm, einer ausreichenden Sauerstoffversorgung, ihrer regelmäßigen Form, der korrekten Anordnung der stromalen Kollagenbündel, der Entwässerung und der Gefäßlosigkeit (Maurice, 1957, 263-286).



**Abbildung 1: Der Hornhautquerschnitt aus Kanski J. J., Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1996, 2. Auflage**

### 2.2.2 Refraktionsfehler

Die Hauptgruppen der Ametropie (=“Refraktionsanomalien“, bzw. der Zustand, wenn ein Augapfel einen im Unendlichen liegenden Gegenstand bei entspannter Akkomodation nicht scharf auf die Netzhaut abbildet) sind die Myopie („Kurzichtigkeit“), die Hyperopie („Weitsichtigkeit“) und der Astigmatismus („Stabsichtigkeit“). Eine Ametropie liegt in fast allen Fällen als Längenametropie vor, d.h., das Auge ist bezogen auf seinen Brechwert zu kurz (Hyperopie) oder zu lang (Myopie). Hier entspricht ein Längenunterschied von 1 mm annähernd einem Brechwertunterschied von 3 dpt. Generell dient der Brechwertunterschied (in dpt) als Maß der Ametropie (Paul, 2003, S24-25). Ist die Anatomie des Augapfels unauffällig, die Hornhaut jedoch ungleichmäßig gekrümmt, spricht man vom Astigmatismus. Die Lichtstrahlen werden dann nicht wie im Normalfall zu einem Punkt, sondern zu einer strichförmigen Brechungsfigur vereinigt. In unserer Studie wurde der Brechkraftfehler als Sphärisches Äquivalent (SphÄq) angegeben, welches die Gesamtrefraktion eines Auges in einem Wert angibt. Der meist vorhandene Astigmatismus geht zur Hälfte in den Wert mit ein:  $\text{SphÄq [dpt]} = \text{Sphärische Korrektur [dpt]} + \frac{1}{2} * \text{Zylinderkorrektur [dpt]}$ .

### **2.3 Refraktive Chirurgie: historische Aspekte**

Der Einsatz der lamellären refraktiven Chirurgie, um die Brechkraft des Auges zu verändern und dadurch Brechungsfehler zu korrigieren, wurde größtenteils von José Barraquer (Barraquer, 1981, S. 701-708), mit seiner Myopen Keratomileusis (MKM) entwickelt. Hier wurde mit einem Mikrokeratom ein Lentikel aus der Hornhaut ausgeschnitten und in Gefiertechnik bearbeitet. Aufgrund technischer Schwierigkeiten wurde die Prozedur nicht von vielen Chirurgen übernommen, bis Ruiz das Barraquer-Krumeich Mikrokeratom modifizierte und den Automated corneal shaper (ACS) entwickelte. Dieser wurde für eine nicht-gefrierende Methode der automatischen lamellären Keratoplastie (ALK) benutzt, welche in Europa und Amerika mehrere Jahre für die Behandlung von Myopie (M-ALK) und Hyperopie (H-ALK) angewandt wurde und eine rein mechanische Schnitttechnik der refraktiven Hornhautchirurgie darstellt (Ruiz, 1988, S. 392; Lyle, 1998, S. 425–428). Bei dieser Technik wurde eine 160 µm dicke oberflächliche Kappe in die Hornhaut geschnitten, worauf ein zweiter refraktiver Schnitt im tieferen Stroma mit demselben Mikrokeratom und einer anderen Abstandsplatte im Keratom ausgeführt wurde. Diese relativ grobe Methode führte zu vielen Komplikationen, insbesondere die Entfernung von zu viel Hornhautgewebe mit einer daraus folgenden nicht angemessenen stromalen Restdicke und iatrogener Keratektasie.

Ein Durchbruch geschah durch die Erfindung des Excimer Lasers: nun konnten Brechungsfehler durch Oberflächentechniken wie der Photorefraktiven Keratektomie (PRK) korrigiert werden. Pallikaris et al. (Pallikaris, 1990, S. 463-468) berichteten zuerst über eine Studie an Hasen, bei denen der zweite Mikrokeratomschnitt durch den Excimerlaserschnitt ersetzt wurde. Buratto et al. (Buratto, 1992, 291-295) berichteten über die ersten Fälle, bei denen an Menschen diese Technik angewandt wurde. Pallikaris entwickelte in der Folgezeit die Technik einer scharnierartig zu öffnenden Hornhautkappe mit Anwendung des Lasers in dem stromalen Bett und taufte die Prozedur Laser in situ keratomileusis (LASIK). Mit dem neuesten Verfahren, der Femtosekunden-LASIK, kann die Hornhautkappe, die bei der konventionellen LASIK mit einem mechanischen Mikrokeratom aus dem Hornhautstroma geschnitten wird, durch Femtosekundenlasertechnik ultra dünn, mit hoher Sicherheit und Präzision erzeugt werden.

### **2.4 Komplikationen: Post-LASIK-Keratektasie**

Es sind eine Vielzahl von Komplikationen bei der LASIK beschrieben worden. Eine davon ist die sogenannte „iatrogenen Keratektasie“. Hiermit bezeichnet man einen fortschreitenden Prozess, bei der die Hornhaut - ähnlich wie beim natürlich vorkommenden Keratokonus – zunehmend dünner und steiler wird, was Myopie, unregelmäßigen Astigmatismus und eventuell den Verlust der besten korrigierten Sehschärfe (BSCV) hervorrufen kann (Binder, 2005, S. 749-752). Ektatische Hornhautstörungen (inklusive Keratokonus und Ektasie nach LASIK) sind die zweithäufigsten Indikationen für Keratoplastiken und für ca. 15 % aller

Hornhauttransplantationen in den USA verantwortlich. Epidemiologische Studien zeigen, dass die Inzidenz für Keratokonus ungefähr 1 von 2000 in der Normalbevölkerung beträgt (Kennedy, 1986, S. 267-273). Die Inzidenz von Ektasie nach LASIK ist unbekannt, da akkurate Daten fehlen. Bisher wurden nur ca. 180 Fälle von Keratektasie in der Literatur beschrieben (ASCRS Member survey, 2003; Binder, 2007, S. 1530). Die Ätiologie der Keratektasie ist noch nicht gänzlich verstanden. Dennoch gelten bestimmte Zustände als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Ektasie nach Laserbehandlung. Diese beinhalten eine hochgradige Myopie, verminderte präoperative Hornhautdicke, verminderte Reststromadicke nach Laserabtrag, asymmetrische Hornhautsteile wie beim „Forme fruste Keratokonus“ und Pellucide marginale Hornhautdegeneration (Binder, 2005, 749-752; Binder, 2007, S. 1535). Allerdings führt keines dieser Merkmale sicher vorhersagbar zur Entwicklung einer Ektasie (Randleman, 2003, S. 267-275). Ektasie kann sich auch in Augen ohne identifizierbare Risikofaktoren entwickeln.

## **2.5 Messmethoden der Hornhautdicke**

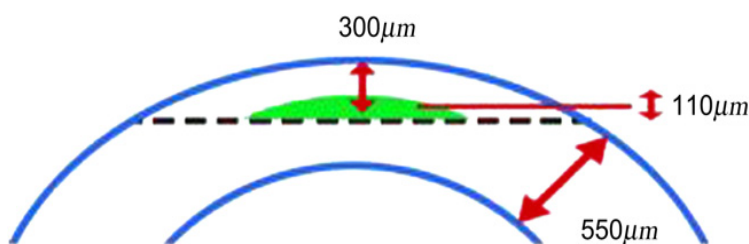
### **2.5.1 Die Bedeutung der Bestimmung der Hornhautdicke**

Ein wichtiger Faktor bei der präoperativen Einschätzung und der Op-Planung ist die Hornhautdicke. Diese wird generell präoperativ mit einem Ultraschall-Pachymeter über der Pupillenmitte zentriert an jedem Auge gemessen. Die Leitlinien der KRC (Kommission Refraktive Chirurgie, 1995, Kap. 1.2) geben vor, dass an Hornhäuten, welche bei dieser Messung dünner als 500µm sind, keine LASIK-Behandlung durchzuführen ist. In einigen Studien wurde eine präoperative Zentrale Hornhautdicke (CCT) von weniger als 500µm als Risikofaktor für die postoperative Entwicklung einer Keratektasie vorgeschlagen (Binder, 2007, S. 1535). Von dieser zentralen Hornhautdicke wird normalerweise die zu erwartende Hornhautkappendicke, d.h. die vom Hersteller angegebene Schneidedicke eines mechanischen Mikrokeratoms bzw. die mit einem Femtolaser zu erreichende Schnitttiefe, subtrahiert. Um die von der Laserbehandlung unberührt verbleibende Reststromadicke (RST) zu erhalten, wird von diesem Ergebnis die von der Lasersoftware prognostizierte Abtragstiefe subtrahiert (Probst, 1998, S. 194; Chang, 2003, S. 1204; Flanagan, 2003, S. 1674; Muallem, 2004, S. 2297; Randleman, 2005, S. 99; Reinstein, 2006, S. 851): Berechnete RST = präoperative CCT – erwartete Hornhautkappendicke – erwarteter Laserabtrag

Die Laserhersteller nehmen an, dass jeder Laserpuls eine konstante Menge Gewebe entfernt. Die benötigte Pulsanzahl für den Abtrag wird berechnet, indem die gewünschte Abtragstiefe durch die pro Puls entfernte Gewebemenge dividiert wird (Probst, 1998, S.191; Chang, 2003, S. 1206; Wirbelauer, 2006, S. 778). Ob diese theoretische Rechnung sich in etwa den Vorgängen nähert, die in Realität bei der LASIK geschehen, soll in unserer Arbeit diskutiert werden; allerdings stellt sie den klinischen und auch juristischen Goldstandard dar, um die Reststromadicke zu ermitteln, welche gemäß internationaler Leitlinien, die 250µm-Marke nicht unterschreiten sollte.

### 2.5.2 Die Berechnung der Reststromadicke (RST)

Historisch hat sich die Vorgabe entwickelt, dass nach dem Abtrag durch den Behandlungslaser eine minimale stromale Restdicke von  $250\mu\text{m}$  verbleiben muss, um die biomechanische Stabilität der Hornhaut nicht zu gefährden und dadurch eine iatrogene Keratektasie zu vermeiden: In den Anfängen der Myopen Keratomileusis, empfahl Barraquer (Barraquer, 1981, 701-708) indirekt eine Reststromadicke von  $250\mu\text{m}$  bei den  $300\mu\text{m}$  dicken Hornhautkappen und im Durchschnitt etwa  $550\mu\text{m}$  dicken Hornhäuten, die Tatsache berücksichtigend, dass der refraktive Schnitt auf der Rückseite der Hornhautkappe gemacht wurde und nicht auf der tiefen Stromaoberfläche:



**Abbildung 2: Der Refraktive Schnitt auf der Rückseite der Hornhautkappe bei der Myopen Keratomileus nach Barraquer (Condon, 2006, S.2128): Nach der Myopen Keratomileusis betrug die RST ca  $250\mu\text{m}$**

1991 demonstrierten Pallikaris et al. (Pallikaris, 1991, S. 1699-1702) an menschlichen Hornhäuten von blinden Augen, dass eine  $300\mu\text{m}$  dicke Hornhautkappe bei einer  $550\mu\text{m}$  dicken Hornhaut nicht Ektasie-gefährdet war (Condon, 2006, S. 2128).

Die absolute minimale RST, um Ektasie zu verhindern, bleibt unbestimmt und eine adäquate RST schützt nicht absolut vor der Entwicklung von Ektasie (Ou, 2002, S.771, 773). Dennoch wurde gezeigt, dass sich der Elastizitätsmodus einer ehemals normalen Hornhaut beim Ausdünnen dem einer Hornhaut mit Keratokonus angleicht (Andreassen, 1980, S. 435-441). Diese Information, verbunden mit den wiederholten, gleichlautenden Empfehlungen renommierter refraktiver Laserchirurgen (Seiler, 1998, S. 312-317), hat dazu geführt, dass die US Food and Drug Administration 1997 eine minimale Reststromadicke von  $250\mu\text{m}$  als Richtlinie für die LASIK festsetzte. In Deutschland gehört sie zu den Leitlinien der KRC (Kommission Refraktive Chirurgie, 1995, Kap. 1.2; Ophthalmic Devices Advisory Panel, 1997).

Nur 15% der refraktiven Chirurgen dokumentieren die gemessene RST (ASCRS Member survey, 2003). In der Regel wird die präoperative zentrale Hornhautdicke mit einem Ultraschall-Pachymeter gemessen und ein präoperativer Behandlungsplan erstellt, bei der die RST berechnet wird, indem die vom Mikrokeratom vorhergesagte Hornhautkappendicke sowie die von der Lasersoftware errechnete Abtragstiefe von der präoperativen CCT Messung subtrahiert werden (s. Kap. 2.5.1). Zur Einschätzung der Abtragstiefe benutzen die Nomogramme der Excimer-Laser die näherungsweise Munnerlyn Formel (Munnerlyn, 1988, 46-52; Probst, 1998):

Abtragstiefe  $\sim (OZ^2/3) * D$

(OZ = optische Zone in mm, D = erwünschte Korrektur in Dioptrien)

Die optische Zone ist ein kritischer Parameter: bei zu kleiner effektiver optischer Zone könnte es v.a. bei weiter Pupille zu einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des Kontrast- und des räumlichen Sehens kommen.

In die neueren Abtragsalgorithmen der Nomogramme fließen außerdem empirische Daten aus der Grundlagenforschung mit ein.

Ergibt die RST bei dieser Rechnung einen Wert von  $>250\mu\text{m}$  gilt die folgende LASIK-Behandlung als sicher und juristisch einwandfrei geplant, da dies dem Chirurgen die Möglichkeit bietet, eine unvorhergesehen niedrige RST zu vermeiden und dadurch theoretisch die Auftretenswahrscheinlichkeit der Keratektasie zu reduzieren. Daher ist die Entscheidungen, ob ein Patient für einen refraktiven Eingriff geeignet ist, oder nicht, meistens auf der aus geplanter Hornhautkappendicke und dem von der Lasersoftware kalkulierten Gewebsabtrag berechneten RST begründet und nicht auf tatsächlichen Messwerten.

### **2.5.3 Die Bedeutung des Messens der Hornhautdicke während der LASIK**

Bei der LASIK wird zur refraktiven Korrektur von Ametropien durch die Abtragung von Hornhautgewebe im Mikrometer-Bereich mit einem Excimer-Laser die Hornhaut bei Myopie zentral abgeflacht oder bei Hyperopie peripher steiler gemacht. Hierbei stellt die Hornhautdicke den limitierenden Faktor der Korrektur dar. Daher ist es essentiell, präoperativ die Hornhautdicke zu messen, um herauszufinden, ob die angestrebte Korrektur zu erreichen ist, ohne die biomechanische Stabilität und die optischen Eigenschaften der Hornhaut durch einen zu tiefen Abtrag zu gefährden.

Außerdem können die Ergebnisse der LASIK in geringem Maße variieren und die refraktive Korrektur ist v.a. bei höheren Ametropien nicht perfekt voraussagbar, da sie von vielen intraoperativen Variablen, welche Einfluss auf den Hornhautkappenschnitt und die Menge des Gewebeabtrags haben, abhängt. Bei der Erstellung der Hornhautkappe und dem Laserabtrag können Ungenauigkeiten auftreten, da die Hornhaut als biologisches System intra- und interindividuell unterschiedlich auf multiple äußere Einflüsse reagieren kann.

So kann die Hornhautkappendicke von der Mikrokeratomangabe um bis zu  $50\mu\text{m}$  abweichen (Durairaj, 2000, S. 2141; Liu, 2001, S. 924-927). Hier zeigt die Technik der Erzeugung einer Hornhautkappe mittels eines Femtosekundenlasers, die sogenannte Femto-LASIK, eine eindeutig höhere Präzision bei der geplanten Schnitttiefe und macht dadurch besser vorhersagbare Eingriffe möglich (Holzer, 2006, S. 2828-2831; Kezirian, 2004, S. 804-811; Tran, 2005, S. 97-105; Pfaeffl, 2008, S. 1872-1880).

Der Laserabtrag von Hornhautgewebe mit dem Excimer Laser ist sehr präzise, kann aber auch wichtige individuelle Variationen aufweisen (Dougherty, 1994, S. 169-176; Kim, 2001, S. 394 – 397; Seiler, 1990, S. 99-102). Diese können für Unter- oder

Überkorrekturen verantwortlich sein, die eine Nachoperation erforderlich machen könnten.

Man muss dabei auch bedenken, dass die Abtragsalgorithmen ursprünglich nur auf empirischen Studien basierten (Chang, 2003, S. 1207). In vielen Studien, bei denen mit unterschiedlichen Geräten gemessen wurde, zeigte sich der tatsächlich erreichte Abtrag meist höher als der von der Lasersoftware kalkulierte (Wirbelauer, 2004, S. 27; Durairaj, 2000, S. 2141; Pérez-Santonja, 1997, S. 377; Neuhann, 2008, S. 1276). Frühere Studien haben gezeigt, dass die Abtragstiefe mit den Raumbedingungen im Operationssaal, dem Feuchtigkeitsgehalt der Hornhaut, der Asphärizität der Hornhautkrümmung und den Lasereinstellungen variieren kann (Wirbelauer, 2006, S. 778).

Auf Grund all dieser Variablen, die in seltenen Fällen dazu führen können, dass die angestrebte Brechkraftkorrektur nicht erreicht wird, scheint es wünschenswert, die Hornhautdicke während der LASIK zu messen und zu überwachen. Nur wenn man die Veränderungen der Hornhautdicke während der LASIK kennt, kann man diese Faktoren charakterisieren und ggf. kontrollieren, sodass eine benutzerdefinierte LASIK-Behandlung möglich wird, bei der Über- und Unterkorrekturen sowie ernsthafte Komplikationen wie die Keratektasie vermieden werden können.

Alle Messverfahren bedienen sich verschiedener physikalischer Grundlagen, um auf „Umwegen“ durch die gemessene Reflexion von Schall- oder Lichtwellen an verschiedenen Hornhautgrenzschichten die reale, geometrische Dicke zu berechnen. Den Goldstandard stellt hierbei die Ultraschalltechnik dar, da sie historisch gesehen das zuerst verfügbare Verfahren war und mit ihr die meisten Erfahrungen und Studien vorliegen. Sie ist jedoch, wie alle anderen Messverfahren nicht ohne ihre spezifischen Probleme, wie beispielsweise die relativ niedrige Auflösung von Schall gegenüber Licht und der erforderliche Kontakt zur Ankopplung an die darzustellenden Gewebe. Daher wurden lichtoptische Verfahren entwickelt, welche einige Nachteile der Ultraschallpachymetrie beseitigen konnten, dafür aber ihre eigenen spezifischen Kritikpunkte aufwiesen. Hierzu gehören z.B. die Spaltlampen-Pachymetrie (Haag-Streit-System, Wedel, Deutschland) und die spaltlampen-gestützte Pachymetrie mit einem computerisierten System (Orbscan-System, Bausch&Lomb, Rochester, NY, USA), bei der aus 40 Spaltbildern die Hornhautdicke rekonstruiert und der Höhenunterschied zwischen Vorderfläche und Rückfläche der Hornhaut bestimmt wird.

Ein neueres, optisches Verfahren ist die sogenannte Optische Online Kohärenz-Pachymetrie (oOCP bzw. in unserer Arbeit kurz: OCP), die ein kontaktfreies Messen der zentralen Hornhautdicke in Echtzeit ermöglicht. Wir haben uns dieser Methode bedient und indem wir mit dem Goldstandard, der Ultraschallpachymetrie, gegengemessen haben, uns Fragen nach ihrer Validität und Kalibration gestellt. Ebenso konnten wir dadurch die Dickenveränderungen der Hornhaut während der LASIK „online“ verfolgen. Hier zeigten sich teilweise überraschende, in dieser Weise noch nie zuvor beschriebene Phänomene.

### 2.5.3.1 Ultraschall-Pachymetrie

Ein in der Augenheilkunde weit verbreitetes, bildgebendes Verfahren ist die Ultraschall-Untersuchung (Sonographie), deren Bedeutung durch die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten zu diagnostischen Zwecken in der Ophthalmologie in den letzten Jahren erheblich gewachsen ist. So wird auch für die intraoperativen Hornhautmessungen während der LASIK eine Messmethode mittels Ultraschall-technik, die sogenannte Ultraschall-Pachymetrie, weltweit als Goldstandard verwendet (Durairaj, 2000, S. 2141; Neuhann, 2008, S. 1276). Zu ihren Vorteilen zählen die in vielen Studien geprüfte Validität und Reproduzierbarkeit dieser Methode und die daraus resultierende bekannte Zuverlässigkeit, ihre einfache Anwendung und vergleichsweise geringen Kosten.

Die für die Diagnostik der Hornhaut verwendeten Ultraschallfrequenzen liegen meist zwischen 20 und 50 MHz, da die Auflösung mit zunehmender Hertzzahl steigt. Um Ultraschallwellen zu erzeugen und zu empfangen, wird ein piezoelektrischer Kristall verwendet, der in der Lage ist, elektrische Energie in Schallenergie zu verwandeln und das dazugehörige Echo zu messen. Ultraschall breitet sich in Form von Druck- oder Dichtewellen aus. Im Vergleich zu anderen elektromagnetischen Wellen, wie z.B. Licht, ist er an ein Medium (Gewebe) gebunden. Die Geschwindigkeit einer Schallwelle ist auch für das jeweilige Medium / Gewebe charakteristisch. Die höchsten Ausbreitungsgeschwindigkeiten finden sich in festen Körpern, die niedrigsten in Gasen. Der Anteil des ausgesendeten Ultraschalls, welcher als Echo immer dann an den Kristall zurückgesendet wird, wenn die Schallwellen über die Grenze zweier verschiedener Medien mit unterschiedlicher akustischer Impedanz laufen, kann analysiert werden: die akustische Impedanz eines Mediums hängt hierbei sowohl von seiner Dichte als auch von seiner Elastizität ab. Um quantitative Messungen durchzuführen, kann die jeweils gemessene Zeit, die die Ultraschallwellen für die Fortbewegung in dem jeweiligen Medium benötigen (Laufzeit), in eine geometrische Distanz umgerechnet werden. Allerdings muss man hierzu annehmen, dass das Medium Hornhaut, durch das sich der Ultraschall bewegt, näherungsweise homogen ist und dass die Schallgeschwindigkeit für das Medium bekannt ist (Chivers, 1984, S. 173-188). Um intraoperative Messungen durchführen zu können, muss man also davon ausgehen, dass die Geschwindigkeit des Ultraschalls im Medium Hornhaut und damit die Dichte und Elastizität der Hornhaut auch trotz der Einwirkung des BehandlungsLasers auf das Hornhautgewebe gleich bleiben. Für konventionelle Ultraschall-Pachymeter liegt die Reproduzierbarkeit bei  $\pm 2 \mu\text{m}$  bis  $\pm 7 \mu\text{m}$  und wird für klinische Anwendungen als ausreichend erachtet (Salz, 1983, S. 750-754). Allerdings wurde in klinischen Untersuchungen eine erhebliche Variabilität der einzelnen Geräte festgestellt, was auf die unterschiedlichen Einstellungen der Laufzeit des Schalls im Gewebe und interne Kalibrationsfaktoren der Ultraschall-Geräte zurückgeführt wurde (Salz, 1983, S. 750-754).

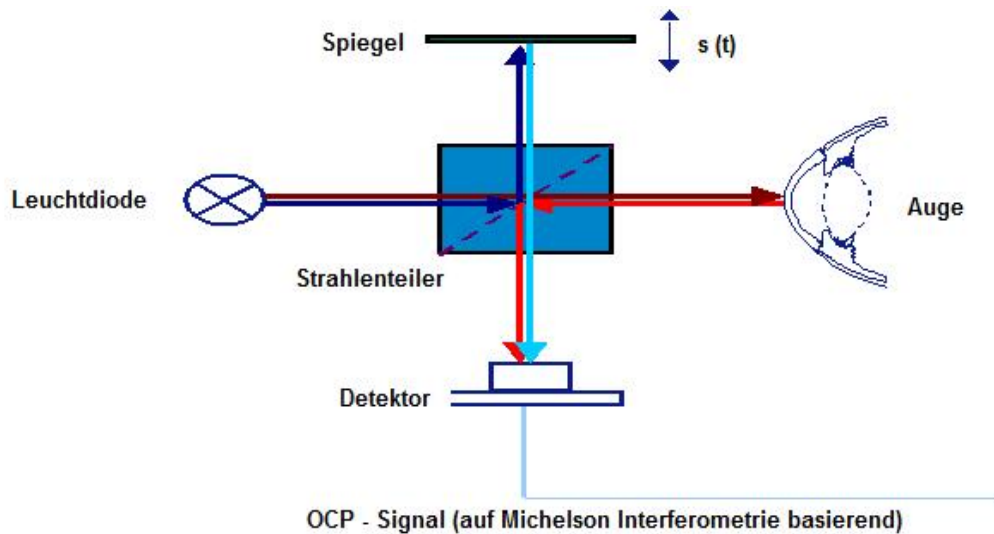


### 2.5.3.2 Optische Kohärenz-Pachymetrie

Die Optische online Kohärenz-Pachymetrie, nach der englischen Bezeichnung „Online Optical Coherence Pachymetry“ als Online OCP abgekürzt, ist ein neuartiges, optisches, nicht-invasives, in-vivo Diagnoseverfahren. Entwickelt wurde die Methode von einer Arbeitsgruppe verschiedener Universitäten, der Massachusetts Institute of Technology, Cambridge und der Bostons Tufts University. Sie stellt eine Weiterentwicklung des Messprinzips der kornealen optischen Kohärenz-Tomografie (OCT) dar, die früher schon für die Spaltlampen-adaptierte OCT ausgewertet wurde (Wirbelauer, 2000, S. 693-699; Wirbelauer, 2002, S. 444-450). Bei der OCT wird das menschliche Gewebe mittels eines Diodenlasers mit spektral breitbandigem, d.h. zeitlich kurzkohärentem Licht bestrahlt. Das vom Gewebe an Grenzschichten reflektierte Licht wird optisch in einem modifizierten Michelson-Interferometer verarbeitet. Dieser ist ein ursprünglich von A. A. Michelson (1852-1931) zum Nachweis der Bewegung der Erde gegen den hypothetischen Äther entworfenes Interferometer: das Licht wird an der einen unverspiegelten Fläche einer Trennplatte oder Teilungsplatte in einen reflektierten und einen hindurchgelassenen Anteil aufgespalten. Die beiden Anteile werden an ebenen Spiegeln reflektiert und gelangen nach Vereinigung an der Teilerplatte in den Ausgang des Interferometers, wo die Interferenzen registriert werden können (Paul, 2003, S. 13-14). Interferenz heißt die Erscheinung, dass die Intensität eines durch Überlagerung von zwei oder mehr Wellen gleicher Frequenz entstandenen Lichtfeldes sich räumlich periodisch ändert. Dabei ist die Intensität in den Maxima größer und in den Minima kleiner als die Summe der Intensitäten der einzelnen Wellen (Paul, 2003, S. 308). Bei dem modifizierten Michelson-Interferometer analysiert ein Detektor die Intensitätsverteilung des an einem Spiegel reflektierten Lichts des Referenzarmes mit bekanntem Weg, welches mit dem an Hornhautgrenzschichten reflektierten Licht des Messarmes vereinigt wurde (siehe Abbildung 3). Aus den Intensitätsunterschieden wird mit Hilfe des Gruppenbrechungsindex der Hornhaut ( $n=1,389$ ) die geometrische Entfernung zwischen Grenzschichten mit hoher Reflektivität innerhalb der Hornhaut berechnet. So können ortsabhängig tiefenaufgelöste Streuprofile gewonnen werden. Strukturen und Strukturübergänge innerhalb des Gewebes können durch axiale und laterale Abtastung in zwei- oder dreidimensionalen Tiefenschnittbildern mit hoher Messempfindlichkeit dargestellt werden. Diese Methode stellt bei zweidimensionaler Darstellung somit das optische Analogon der Ultraschall-Technik im B-Modus dar, wobei die Lichtquelle ein Diodenlaser mit einer Bandbreite von üblicherweise 20 bis 800 nm ist. Die Auflösung beträgt ca. 5 bis 12  $\mu\text{m}$  (Hacker, 2009, S. 33). Die gewonnenen Bilder haben dadurch eine etwa drei- bis zehnfach höhere Auflösung als die Bilder der in der Augenheilkunde bisher angewandten Ultraschallverfahren. Eine schnellere Abtastung ermöglichte es außerdem, eine größere Anzahl von Schnittbildern aufzunehmen.

Die optische online Kohärenz-Pachymetrie (online OCP) stellt nun eine auf ähnlichen Prinzipien beruhende zentrale, eindimensionale Dickenmessung der Hornhaut dar. Dazu wird die Intensität des an Hornhautgrenzschichten reflektierten Laserlichts

mittels eines Interferometers in farb-codierte Streubilder umgewandelt (Wirbelauer, 2004, S. 25).



**Abbildung 3: Schema der optischen online Kohärenz-Pachymetrie aus “ aus OCPonline Ver. B01, Online Optical Coherence Pachymeter Systembeschreibung, Heidelberg Engineering GmbH, September 2005, Revision 1.0**

Das von der Leuchtdiode ausgesandte Laserlicht bestimmter Wellenlänge durchläuft einen Strahlenteiler, der einen Teil des Strahls auf einen Spiegel, den anderen Teil auf das Auge lenkt. Das vom Spiegel reflektierte Licht durchläuft den Strahlenteiler erneut und trifft auf direktem Weg auf einen Detektor; der dabei vom Licht zurückgelegte Weg zwischen Spiegel und Detektor ist bekannt („ $s(t)$ “) und kann verändert werden und dient als Referenzweg für das an den Hornhautgrenzschichten reflektierte Licht, welches durch den Strahlenteiler ebenso zum Detektor geleitet wird und dort im Vergleich zum Referenzlicht phasenverschoben ankommt und registriert wird. Aus dieser Phasenverschiebung errechnet sich die Hornhautdicke mit Hilfe eines Brechungsindex (RI) für das Laserlicht im Hornhautgewebe, der für die gesamte Hornhaut überschlagsweise als konstant angenommen wird.

Die hohe Erfassungssensitivität wurde zunächst benutzt, um manuell die Entfernung zwischen den optischen Signalen mit der höchsten Reflektivität an den anterioren und posterioren Hornhautgrenzen zu messen. Die Werte der optischen Verzögerung wurden dann durch den Gruppenbrechungsindex der Hornhaut ( $n=1,389$ ) dividiert, um die geometrische Entfernung zwischen den Schnittebenen zu erhalten (Wirbelauer, 2000, S. 694; Wirbelauer, 2002, S. 446; Wirbelauer, 2003, S.374).

Die Bilder stellen nun einen einzelnen A-Scan der zentralen Hornhautdicke (CCT) dar, der mit einer Frequenz von 75 Hz, d.h. 75 Messungen pro Sekunde, während der gesamten Behandlung erfasst werden kann, ohne die Behandlung zu beeinflussen. Die Software mittelt mit Hilfe von Auswertungsalgorithmen jeweils 11

konsekutive Messungen mit einer adäquaten Reflektivität. So erhält man ein Interferenzprofil der Hornhautreflexionen.

Ein weiterer Vorteil ist der nicht erforderliche Kontakt zum untersuchten Gewebe. Dies ist u.a. eine Voraussetzung, um intraoperative Messungen ohne Kontaminationsrisiko während eines Eingriffs in Echtzeit durchführen zu können (s. Kap. 3.1.4).

## 3 Material und Methodik

### 3.1 Material

#### 3.1.1 IntraLase FS60 Laser

Zur Erzeugung der Hornhautkappe verwendeten wir anstelle eines mechanischen Mikrokeratoms den FS60 Laser von IntraLase (Irvine, CA, USA). Bei Verwendung von ultrakurzen Laserpulsen zur Durchführung eines Schnittes ermöglicht er ein direktes intrastromales Arbeiten ohne ein vorheriges Öffnen der Hornhaut. So erzielt er innerhalb des Gewebes einen Schneideeffekt und belässt gleichzeitig die vorderen Hornhautschichten intakt (Lubatschowski, 2000, S. 33). Der IntraLase Laser bedient sich einer Wellenlänge im nahe infraroten Bereich (1053nm), um 3  $\mu\text{m}$  große Kavitationsbläschen nah aneinanderzusetzen, die in einer vorgegebenen Tiefe fokussiert werden können, um innerhalb des Hornhautstromas durch Photodisruption einen Schnitt zu präformieren (Kezirian, 2004, S. 804). Das normalerweise transparente Material wird aufgrund von Multiphotonenabsorption ionisiert (Vogel, 1997, S. 895-912) und somit ein Mikroplasma im Inneren der Hornhaut gezündet. Indem das Plasma seine Energie durch Relaxation an die Ionen abgibt, bildet sich eine Kavitationsblase, die v.a. aus  $\text{CO}_2$ ,  $\text{N}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  besteht und innerhalb weniger Mikrosekunden aufschwingt und wieder kollabiert und so zu einer sichtbaren Trennung des Gewebes führt (Heisterkamp, 2001, S. 623). Aufgrund der kurzen Lebensdauer des Plasmas ist dessen Expansion als adiabatisch (d.h. ohne Wärmeaustausch mit der Umgebung) anzusehen. Thermische Nebeneffekte sind minimiert (Mrochen, 2006, S. 1006). Die Software des IntraLase Femtosekunden Lasers schafft eine kreisförmige Schnittfläche, indem der Laser an einer Seite der Hornhaut beginnt, Kavitationsblasen zu setzen, und dann in einem Rastermuster zum anderen Ende fortschreitet (Kezirian, 2004, S. 804). Die Tiefe der Schnittebene ist theoretisch bis auf  $\pm 4\mu\text{m}$  vorhersagbar. Die Laserpunkte werden 5 bis 12  $\mu\text{m}$  entfernt voneinander gesetzt und indem sich die Mikro kavitationsbläschen ausdehnen, verschmelzen die Punkte miteinander und formen so eine Schnittfläche (Kurtz, 1998, S. 541-548). Nachdem die horizontale Schnittfläche geschaffen wurde, ändert sich das Muster und ein vertikaler Schnitt in einem programmierbaren Winkel (Randschnittwinkel) wird gemacht, der durch die Bowman-Membran und das Epithel austritt und so die Hornhautkappenkante erzeugt. Ein vorgegebenes Stück des Randes wird nicht durchgeschnitten, um ein Scharnier zu bilden. Der ganze Prozess läuft durch eine Abflachungsplatte aus Glas ab, welche am Auge mit einem Saugring befestigt wird (Kezirian, 2004, S. 804-805).

Der Vorteil im Vergleich zu gebräuchlichen mechanischen Mikrokeratomen ist, dass die gewöhnlichen Komplikationen der LASIK Chirurgie wie das „Knopfloch“, freie Hornhautkappen oder eine hohe Variabilität in der Hornhautkappendicke vermieden werden können (Binder, 2004, S. 26; Binder, 2006, S. 963, 966-967) und die Form

der Hornhautkappe den Bedürfnissen des Patienten und des Chirurgen angepasst werden kann (Holzer, 2006, S. 2828-2831; Binder, 2006, S. 962-969).

Durch die mit dem Femtosekunden-Laser erzielbare Gleichartigkeit und Vorhersagbarkeit der Hornhautkappendicke kann das Risiko einer iatrogenen Keratektasie minimiert werden (Seiler, 1998, S. 312–317).

### **3.1.2 Schwind Esiris Excimer Laser**

Der Excimer Laser der Firma Schwind (Schwind Eye-tech-solutions, Aschaffenburg, Deutschland) ist ein „Flying-spot“-UV-Laser, d.h., dass die gleiche Stelle der Hornhaut vom Laserstrahl nicht zweimal hintereinander getroffen wird. Der Abtrag ist dadurch schonender. Die Wellenlänge des Lasers beträgt 193nm. Er emittiert Laserpulse im UV-Bereich in Nanosekundendauer. Die "Excimer-Photonen" sind Photonen einer bestimmten Wellenlänge, die bei dem Zerfall angeregter Dimere (excited dimers = excimers) entstehen. Die angeregten Dimere bestehen aus unterschiedlichen Atomen eines Edelgases-/Halogengemisches (ArF\*) und kommen nur in diesem angeregten Zustand vor. Die Absorption energiereicher Photonen im Hornhautgewebe führt zur Brechung von organischen Bindungen (Srinivisan, 1986, S. 559-565).

Dabei kann die Energie nicht im Gewebe fokussiert werden, d.h. es muss von außen abgetragen werden. Die Tiefe des Gewebeabtrags pro Puls wird von der Breite der Laserpulse und der Energiedichte des Lasers kontrolliert. Die Computersoftware der Excimer Laser besitzt interne Nomogramme, welche das Ausmaß der Laserbehandlung in Bezug zur angestrebten Brechkraftkorrektur vorschreiben. Die Laserhersteller gehen davon aus, dass pro Laserpuls eine bestimmte, konstante Gewebemenge abgetragen wird und dass der Abtrag einer bestimmten Gewebemenge zu einer konstanten Brechkraftveränderung führt (s. Kap. 2.5.1). Die Zentrierung des Schwind Esiris Excimer Lasers über der Pupillenmitte erfolgt durch ein aktives Blick-Verfolgungssystem, das sog. „Eye-Tracker“-System, welches die Augenbewegungen des Patienten verfolgt und die Behandlung automatisch unterbricht, wenn der Patient sich bzw. seine Augen bewegt und das System dadurch nicht mehr exakt fokussiert werden kann.

Mit dem Excimer Laser kann Hornhautgewebe mit unterhalb von Mikrometern liegender Genauigkeit abgetragen und dabei eine extrem glatte Oberfläche geschaffen werden ohne das umliegende Gewebe zu schädigen (Pallikaris, 1990, S. 463-468).

### **3.1.3 Tomey AL2000 Ultraschall Pachymeter**

Für diese Studie wurde ein Ultraschallgerät von Tomey, AL2000 (Tomey Corp., Erlangen, Deutschland) mit einer Frequenz von 20 MHz und einer Laufzeitgeschwindigkeit von 1640 m/s verwendet. Der Ultraschallfrequenzbereich von 20 MHz in der Ophthalmologie besitzt eine adäquate Eindringtiefe und eine gute Auflösung und eignet sich daher für Untersuchungen an der Hornhaut. Der Kontakt wird entweder präoperativ durch den Tränenfilm hergestellt oder nach Öffnen der

Hornhautkappe oder nach Abtrag durch den Excimerlaser ggf. durch isotonische Kochsalzlösung, die zur der Kopplung zwischen Sondenkopf und Gewebe beim Messen auf das trockene Stroma aufgebracht wird. Die Ultraschallpachymetrie besitzt so das potentielle Risiko eines Messfehlers: die Impression der Hornhaut durch den direkten Kontakt der Sonde und das Auftragen einer Kontaktflüssigkeit kann zu Messartefakten führen (s. Kap. 2.5.3.1).

### 3.1.4 Heidelberg Engineering Online OCP

Die Lichtquelle dieses Systems ist ein Halbleiter, der eher einer Lichtdiode als einem Laser entspricht und Superlumineszenzdiode (SLD-561; Superlum, Moskau, Russland) genannt wird. Sie hat eine Wellenlänge von 1310nm, eine Bandbreite von 50nm und eine Intensität des einfallenden Lichts von weniger als 200 $\mu$ W. Die hohe Wellenlänge bewirkt eine Reduktion der Streuung bei einer geringeren Eindringtiefe als bei niedrigeren Wellenlängen, die v.a. bei der Optischen Kohärenz-Tomographie (OCT) der Netzhaut zur Anwendung kommt. Im Heidelberg Engineering OCP wird ein modifizierter Interferometer verwendet (s. Kap. 2.5.3.2). Anstelle eines offenen Strahlengangs wird eine Faseroptik verwendet. Dadurch wird das Gerät robuster und unempfindlich gegenüber äußeren, mechanischen Einflüssen, da der Laserstrahl fiberoptisch in den Laserstrahl des Excimerlasers integriert wurde. Anstelle eines Strahlenteilers, wie im Michelson Interferometer, besitzt das OCP zwei Faserkoppler. Der Brennpunkt des optischen Pachymeters wurde mit dem des Excimerlasers gekoppelt und wie von Wirbelauer beschrieben auf den Apex der Cornea fokussiert (Wirbelauer, 2004, S. 25). Die Bilder stellen einen einzelnen zentralen A-Scan dar, der über die Zeit mit einer Frequenz von 75Hz aufgelöst und während der gesamten Behandlung in Echtzeit als farbcodiertes Streubild auf dem Bildschirm dargestellt wird.

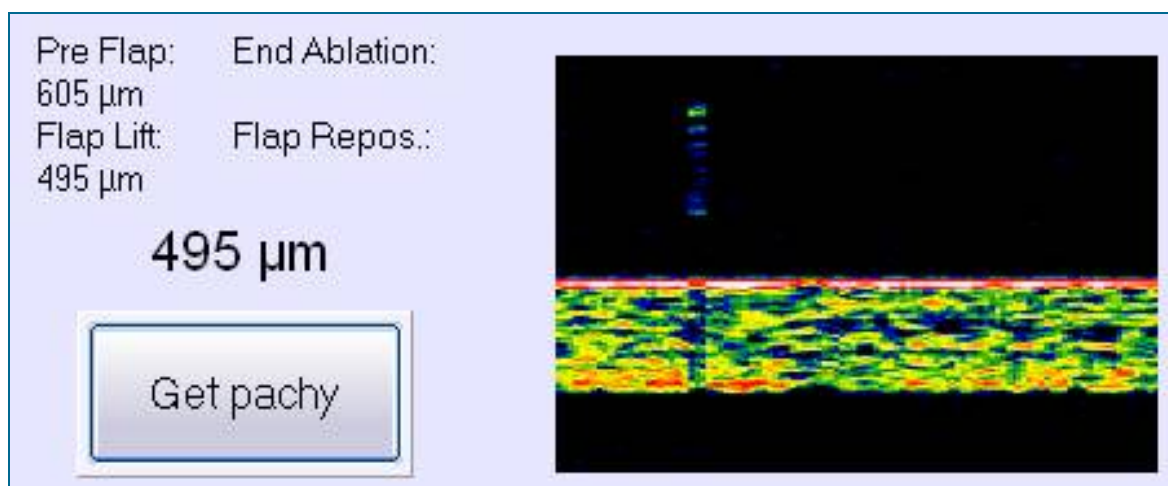
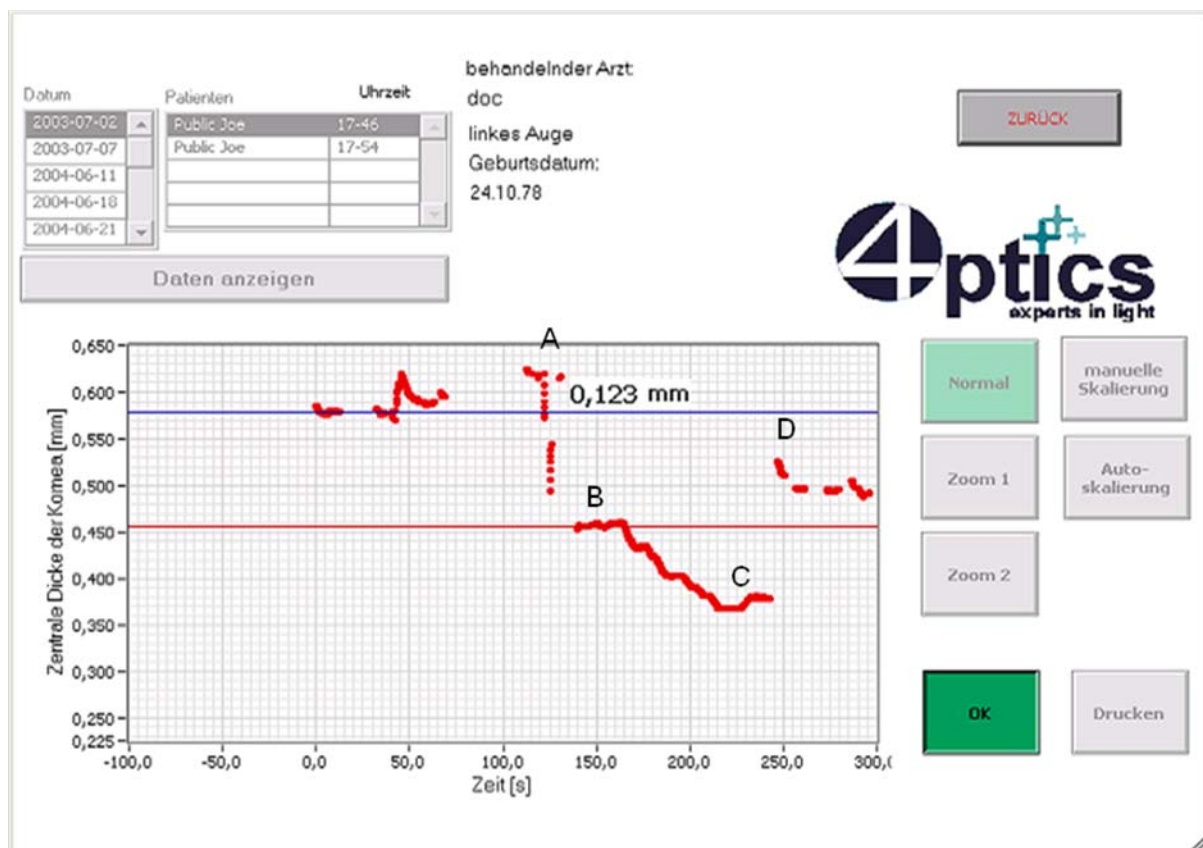


Abbildung 4: Farbcodiertes, über die Zeit aufgelöstes Streubild des Hornhautquerschnitts bei der online OCP“ aus OCPonline Ver. B01, Online Optical Coherence Pachymeter Systembeschreibung, Heidelberg Engineering GmbH, September 2005, Revision 1.0

Dadurch ist es möglich, 75 Messungen der zentralen Hornhautdicke pro Sekunde in einem Bereich von 0,5mm Abstand vom Apex durchzuführen, ohne den Eye-Tracker des Excimer-Lasers oder den Behandlungsablauf zu stören. Durch nachfolgende innere Rechnungsprozesse werden schließlich 11 Messungen/s gemittelt angegeben. So kann die CCT während der gesamten Behandlung auf dem Monitor verfolgt werden:



**Abbildung 5:** Die Veränderung der zentralen Hornhautdicke während der LASIK mit präoperativer Hornhautdicke (A), RST nach Eröffnung der Hornhautkappe (B), nach Excimer-Laser-Ablation (C) und Repositionierung der Hornhautkappe (D) (nach OCPonline Ver. B01, Online Optical Coherence Pachymeter Systembeschreibung, Heidelberg Engineering GmbH, September 2005, Revision 1.0)

Der Fokussdurchmesser des Strahlengangs liegt bei  $20\mu\text{m}$ , die Aufnahmetiefe in Luft bei  $2,9\text{mm}$ . Die erhaltenen Dickedarstellungen haben 360 Pixel mit einer axialen Digitalisierungsrate von  $5,2\mu\text{m}$  (Wirbelauer, 2004, S. 25). Die Präzision der Messungen kann durch eine beim Hersteller erhältliche Testmembran von bekannter Dicke vor jeder Behandlung geprüft werden.

Eine wichtige Rolle spielt die noch nicht standardisierte Kalibration des Geräts. Der Gruppenbrechungsindex der Hornhaut wird bei dem Schwind Esiris Excimer Laser

für die gesamte Behandlung als konstant mit  $n=1,389$  angenommen. Über ihn kann durch das Messen der Laufzeiten der Laserreflexionen im Hornhautgewebe dessen geometrische Dicke errechnet werden (s. Kap. 2.5.3.2). Verändert man den in der Werkseinstellung vorgegebenen Kalibrationswert für den optischen Index bei der Messung eines Punkts, so erhält man sich deutlich vom ursprünglichen Messwert unterscheidende Messergebnisse. Dies bietet z.B. die Möglichkeit, die Ausgangsmessung für die CCT präoperativ manuell auf die Messwerte, welche die USP liefert, einzustellen (s. Kap. 3.4).

## 3.2 Patienten

Alle Patienten erhielten ein ausführliches Beratungsgespräch und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung ab, dass sie über alle Vorhaben und Risiken des Eingriffs informiert wurden.

### 3.2.1 Demographische und präoperative klinische Eigenschaften

Diese prospektive, nicht-randomisierte, interventionelle Fallstudie schloss 383 Augen von 197 aufeinanderfolgenden Patienten ein (77 Männer und 120 Frauen), die alle von einem Chirurgen (W.P.) im Zeitraum von August 2006 bis Juli 2007 operiert wurden. Das gemittelte Patientenalter betrug 35,8 Jahre ( $\pm 10,3$  Jahre, Max:63 Jahre, Min:17 Jahre).

Die Geschlechtsverteilung der 197 ausgewerteten Patienten ist in der Abbildung 6 dargestellt:

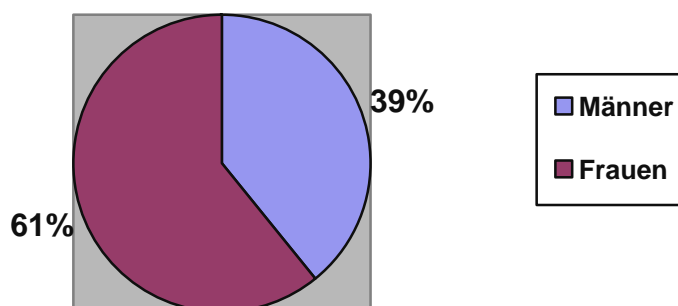


Abbildung 6: Geschlechtsverteilung in der Patientengruppe (eigene Abbildung)



Der Anteil der Frauen an der Gesamtheit der behandelten Patienten betrug 61%, der der Männer 39%.

Das Sphärische Äquivalent vor dem refraktiven Eingriff betrug  $-4,9$  ( $\pm 2,5$ , Max: $\pm 0,0$ , Min: $-11,0$ ), die zentrale Hornhautdicke (CCT) mit Ultraschall präoperativ gemessen im Mittel  $536,1\mu\text{m}$  ( $\pm 34,3\mu\text{m}$ , Min: $449\mu\text{m}$ , Max: $629\mu\text{m}$ ).

Die Augen wurden je nach angestrebter Brechkraftkorrektur in 3 Gruppen aufgeteilt: je eine Gruppe mit milder Myopie (Sphärisches Äquivalent (SphÄq)  $>-3$ ;  $n=84$ ), mittlerer Myopie (SphÄq von  $-3$  bis  $-6$ ;  $n=163$ ) und hoher Myopie (SphÄq  $<-6$ ;  $n=109$ ):

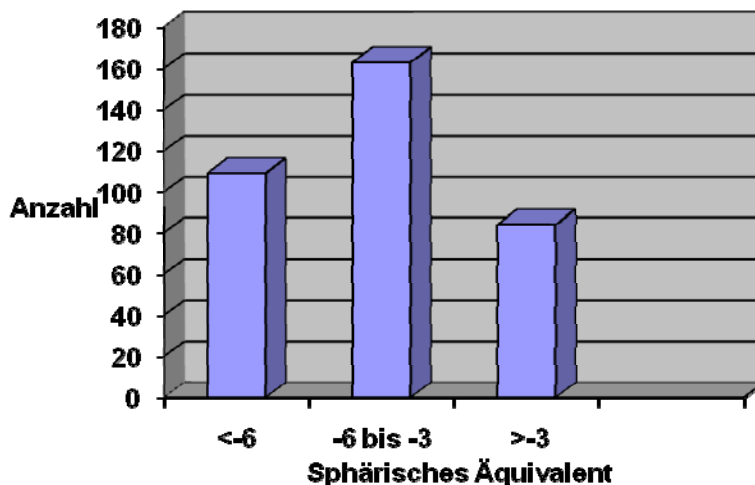


Abbildung 7: Verteilung des Sphärischen Äquivalents in der Patientengruppe (eigene Abbildung)

Tabelle 1 zeigt die Deskriptive Statistik der demographischen Werte, das SphÄq, sowie die Verteilung der Augen in den verschiedenen SphÄq-Gruppen mit z.T. jeweiligem Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum und 25- und 75-Perzentile:

	Statistiken								
	N		Mittelwert	Median	Stabw	Min	Max	Perzentile	
	Gültig	Fehlend						25	75
N	383	0							
Männer	77	0							
Frauen	120	0							
Alter [Jahre]	382	1	35,8	36	10,3	17	63	27	44
SphÄq	383	0	-4,9	-4,55	2,5	-11,00	,00	-6,55	-2,98
N in SphÄq-Gruppe >-3	98	0							
N in SphÄq-Gruppe -3 bis -6	172	0							
N in SphÄq-Gruppe <-6	113	0							

(N = Anzahl der Augen, SphÄq = Sphärisches Äquivalent, Stabw = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum)

**Tabelle 1: Deskriptive Statistik der demographischen Werte, des präoperativen SphÄq und der Verteilung der Augen in den SphÄq-Gruppen (Eigene Tabelle)**

### 3.2.2 Ein – und Ausschlußkriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die im Zeitraum vom August 2006 bis zum Juli 2007 von einem Chirurgen (W.P.) im Visumed Zentrum München mit einer Femtosekunden-LASIK behandelt wurden.

Einschlusskriterien für die Femto-LASIK waren Brechungsfehler, die eine klinische Indikation für eine Korrektur mit der Standard-LASIK darstellten.

Ausschlusskriterien waren eine instabile Refraktion, eine anormale Augenuntersuchung, ein topographischer Beweis eines Keratokonus, Verdacht auf Keratokonus bei der Videokeratografie, ein erhöhter Augeninnendruck, ein Glaukom, vorangegangene refraktive Eingriffe, aktive Augenerkrankungen, Bindehauterkrankungen, systemische Kollagenose/Vaskulitis in der Vorgeschichte, Schwangerschaft und die Einnahme systemischer Kortikosteroide und Zytostatika. Kontaktlinsen wurden mindestens 2 Wochen vor den präoperativen Messungen entfernt.

### 3.3 Präoperative Untersuchungen

Alle Patienten wurden prä – und postoperativ eingehend untersucht.

Zu den präoperativen Untersuchungen zählte die Bestimmung der besten korrigierten Sehschärfe mit Hilfe logarithmischer Sehtafeln in einem Abstand von 6 Metern, eine 80–gradige Gesichtsfeldmessung (Humphrey Field Analyser HFA 740, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA ), die objektive Refraktion in Zykloplegie (Humphrey Automated Refractor HAR 535, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), die Infrarot-Pupillometrie (Colvard Pupillometer, Oasis, Glendora, Cal.,USA), die Spaltlampen-Videokeratographie (OrbScan II; Bausch & Lomb, Rochester, NY, USA), die Wellenfront Analyse mit dem ORK-Wavefront Analyser (Schwind Eye-Tech-Solutions, Aschaffenburg, Deutschland), eine Ultraschall-Pachymetrie zur Bestimmung der zentralen Hornhautdicke (CCT) mit einer 20MHz-Einheit (AL-2000,

Tomey Corp., Erlangen, Deutschland) und sowohl eine komplette Spaltlampen-Biomikroskopie als auch eine komplette funduskopische Untersuchung bei erweiterter Pupille innerhalb von 6 Wochen vor dem Eingriff. Keratometrie Werte und White-to-White (=Irisdurchmesser)-Werte wurden den OrbScan-II-Messungen entnommen.

### **3.4 Operationstechnik und intraoperative Messungen**

Der Patient wurde auf der Behandlungsliege des Schwind Excimer Lasers positioniert, welche zwischen dem Excimer- und dem IntraLase- Laser schwenkbar war. Die Behandlungseinheit in den Räumen des Visumed Zentrum München zeigt Abb. 8:



**Abbildung 8: Die Behandlungseinheit mit IntraLase FS60 Femtosekunden-Laser (links) und schwenkbarer Liege des Schwind Esiris Excimer-Lasers (rechts) in den Räumen des Visumed Zentrum München (eigene Abbildung)**

Der IntraLase Laser wurde grob auf die Position des rechten Auges des Patienten voreingestellt. Wenn beide Augen operiert wurden, wurde i.d.R. mit dem rechten Auge begonnen. Das Auge wurde dann mit einem nur einmal verwendbaren Saug-Ring über der Hornhautmitte fixiert. Die Liege wurde dann nach links unter den IntraLase Laser geschwenkt und in ihrer Position eingerastet.

Der Computer wurde für jede Behandlung vorprogrammiert. Die Ausgangseinstellungen waren ein geplanter Hornhautkappendurchmesser von im Mittel  $9\mu\text{m}$  ( $\pm 0,2\mu\text{m}$ , Minimum: $8,3\mu\text{m}$ , Maximum: $9,5\mu\text{m}$ ), eine geplante Hornhautkappendicke von  $100\mu\text{m}$ , ein Schnittwinkel für die Hornhautkappe von  $60^\circ$ ,

ein Scharnierwinkel von  $45^\circ$ , eine Energie für die Schnittebene von 0,85 Mikrojoules ( $\mu\text{J}$ ), ein Laserpunktabstand von  $8\ \mu\text{m}$  auf  $8\ \mu\text{m}$  und eine Energie für den Randschnitt von  $1,05\ \mu\text{J}$ .

Die Hornhaut wurde mit einem nur einmal verwendbaren Kegel, an dessen Spitze eine gläserne Kontaktlinse saß und der am Laserarm des IntraLase Femtosekunden-Lasers befestigt worden war, abgeplattet: der Laser wurde in seine Position über dem Auge gebracht und so gesenkt, dass der Kontaktlinsenkegel in den Saug-Fixierungsring eintrat. Die beiden Teile wurden durch eine am Ring vorhandene Spange miteinander fest verbunden.

Der Laser fokussierte seinen Strahl in Relation zum Boden des Glaskegels. Die Abplattung wurde mit Hilfe eines Diagrammes auf dem Computerbildschirm oder durch die Laserokulare beobachtet. Nun konnte mit Hilfe der Software der geplante Hornhautkappendurchmesser auf der abgeflachten Hornhaut über der Pupille zentriert werden. Wurden die Einstellungen akzeptiert, wurde das Fußpedal gedrückt und der Femtosekunden-Laser begann, ausgehend vom Scharnier in einem Rastermuster, das sich in der Horizontalen hin und her bewegte, seine Kavitationsbläschen zu setzen (s. Kap. 3.1.1); der Strahl bewegte sich mit jedem horizontalen Schritt vom Scharnier weg. Die Position des Scharniers war superior. Der gesamte Prozess wurde vom Chirurgen überwacht. Sobald die Schnittebene vollendet war, machte der Laser einen vertikalen Hornhautkappenrandschnitt mit einem Anfangswinkel von  $60^\circ$ . Die Zeit vom Ansetzen des Fixierungsrings bis zum Lösen der Saugung am Ende der Prozedur wurde dokumentiert. Dieselbe Prozedur wurde am zweiten Auge durchgeführt.

Die Liege wurde nun unter den Excimer Laser geschwenkt und eingerastet und das zu operierende Auge, in den meisten Fällen zuerst das rechte, wurde mit einem sterilen Lochtuch abgedeckt. Die Wimpern wurden abgeklebt und ein Lidhalter eingeführt. Nun wurde mit der onlineOCP die präoperative CCT gemessen und dokumentiert („Präoperative OCP (Index=100%)“). Mit dem Ultraschall-Pachymeter wurde daraufhin ebenfalls die CCT gemessen. Es wurde das Mittel aus 3 aufeinanderfolgenden Messungen dokumentiert („Präoperative USP“). Es ist bekannt, dass die OCP die präoperative CCT im Mittel um etwa  $30\ \mu\text{m}$  dünner misst als die jeweils verwendeten Ultraschall-Pachymeter (Wirbelauer, 2004, S. 141; s. unsere Daten, Kap. 4.1). Daher wurde, nachdem die onlineOCP-Messungen einen stabilen Wert lieferten, durch Justierung des Optischen Index- Faktors nun der jeweilige OCP-Wert manuell so eingestellt, dass er dem Präoperativen USP-Wert weitestgehend entsprach. Der in den Werkseinstellungen vorgegebene Gruppenbrechungsindex der Hornhaut liegt bei  $n=1,389$  und kann manuell auf den jeweiligen USP-Wert kalibriert werden (s. Kap. 3.1.4). Diesen neuen, patienten- und auge-spezifischen Wert nannten wir „Präoperative OCP (index-kalibriert)“. Der jeweils veränderte Index-Faktor-Wert wurde ebenfalls notiert und in % angegeben („Index (%)“).

Nun wurde ein Seibel-IntraLasik Flap Lifter (Rhein Medical, Tampa, Florida, USA) mit dem kurzen-Haken- Ende zuerst in den vom Laser erstellten Hornhautkappenrandschnitt im inferioren Quadranten bei 3 oder 9 Uhr eingeführt.

Die Spitze wurde vertikal in den Randschnitt eingeführt, dann um 90° gedreht und in einem 180°-Bogen innerhalb des Randschnittes zur kontralateralen Seite geführt, um hier die Adhäsionen der Kollagenfasern zu lösen. Mit Hilfe einer Flaporex-Pinzette (Geuder, Heidelberg, Deutschland) wurde die Hornhautkappe an der 6-Uhr-Position gefasst und mit einem starken und bestimmten Zug in Richtung Scharnier geöffnet (Pfaeffl, 2008, S. 1874).

Sofort nach Eröffnung des stromalen Bettes wurde eine zentrale Dickenmessung mit dem justierten onlineOCP-Laser durch die Eintrittspupille durchgeführt. Durch Subtraktion dieses Wertes vom präoperativen, index-veränderten onlineOCP-Wert („Präoperative OCP (Index-kalibriert)“) ergab sich die gemessene Hornhautkappendicke („Hornhautkappendicke (OCP)“). Der Wert für die Hornhautkappe ist demnach kein direkter Messwert sondern errechnet sich durch Subtraktionspachymetrie. Die Hornhautkappendicke wurde nur mittels der onlineOCP-Werte und nicht durch USP-Messungen bestimmt, da eine direkte Messung des Stromas durch die Ultraschallsonde nach Eröffnung der Hornhautkappe als zu große potentielle Gefährdung für das Operationsergebnis eingeschätzt wurde. Durch den lokalen Druck der Sonde und die eingebrachte Kontaktflüssigkeit hätten die Hydrationsverhältnisse des Stromas und dadurch der Abtrag des Excimer-Lasers verändert werden können (Dougherty, 1994, S. 169-176; Kim, 2001, S. 394-397).

Der Abtrag des Excimer-Lasers fand stets nach demselben Protokoll unter konstanter Dickenmessung durch das onlineOCP in Echtzeit (s. Kap. 3.1.4, Abb.5) und ständiger Überwachung durch den Chirurgen statt. Durch jeweilige präoperative Berechnungen und Programmierung der Lasereinstellungen wurde sichergestellt, dass die errechnete stromale Restdicke (RST) nach der Photoablation 250µm nicht unterschritt: Von der jeweils präoperativ mit USP gemessenen CCT wurden die geplante Hornhautkappendicke (bei uns immer: 100µm) und der von der Lasersoftware mit Hilfe der näherungsweise Munnerlyn-Formel errechnete Abtrag (in µm) subtrahiert (s. Kap. 2.5.1 und 2.5.2). Die optische Zone (OZ) wurde bei uns auf Werte zwischen 6,5 und 7,25 mm eingestellt, angepasst an die Refraktion, die mit dem Alter (bzw. der Akkomodationsbreite) des Patienten variierte.

Da das Stroma nach der Hornhautkappenerstellung durch den Femtosekundenlaser als sehr trocken gewertet wird (Patel, 2008, S. 1079), - eine Erfahrung, die sich auch mit unserem persönlichen Eindruck deckt-, wurden ab dem Zeitpunkt der Stromaeröffnung bis zum Ende des Excimer-Laser-Abtrags nur onlineOCP- und keine USP-Messungen zugelassen, um durch den feuchten Kontaktpunkt der Ultraschallsonde keine evtl. lokalen Störungen des Excimer-Abtrags zu verursachen (s. Kap. 3.4.). Nach Beendigung des Abtrages wurde die RST zuerst mit der justierten („OCP (index-kalibriert) nach Photoablation“) gemessen und dokumentiert. Dann wurde die RST mit dem Ultraschall-Pachymeter („USP nach Photoablation“) gemessen, wobei jeweils die erste Messung dokumentiert wurde, da es durch den wiederholten Druck der Sonde und die Kontaktflüssigkeit zu lokalen Stromaschwellungen kommt, welche die Messungen zu höheren Werten hin verfälschen könnten. Die Zeit von Beginn bis Ende der Photoablation durch den Excimer-Laser inklusive aller evtl. Pausen (z.B. durch unruhige Fixation des

Patienten, Fokusverlust des Eye-trackers und Refokussierung) wurde als „Excimerzeit“ dokumentiert. Danach wurde das trockene Stroma mit isotoner Kochsalzlösung (Balanced Salt Solution = BSS) rehydriert. Die dadurch hervorgerufene Schwellung des Stromas wurde wieder zuerst mit der index-veränderten onlineOCP („OCP (index-kalibriert) nach Rehydrierung“), dann mit dem Ultraschall-pachymeter („USP nach Rehydrierung“) gemessen, wobei hier wieder ein Mittel aus drei Messungen gebildet wurde, da die Höhe der Rehydrierung als annähernd stabiler Zustand angenommen wurde. Daraufhin folgte die Repositionierung der Hornhautkappe: Mit einer gebogenen Kanüle wurde die Hornhautkappe unter Spülen mit Kochsalzlösung wieder an ihren Rändern adaptiert. 5 Minuten nach Repositionierung der Hornhautkappe wurden die justierte onlineOCP-Messung („Postoperative OCP (index-kalibriert“) und ein Mittel aus 3 USP-Messungen („Postoperative USP“) dokumentiert. Alle Messungen wurden während der Operation in einer Excel-Arbeitsmappe aufgezeichnet.

### **3.5 Postoperative Berechnungen**

Aus den jeweiligen Messwerten nach Spülen des Stromas („USP nach Rehydrierung“ bzw. „OCP (index-kalibriert) nach Rehydrierung“) erhielten wir durch Subtraktion der jeweiligen Messwerte der RST nach Photoablation („USP nach Photoablation“ bzw. „OCP (index-kalibriert) nach Photoablation“) einen jeweiligen Wert für die Stromaschwellung nach Spülen des trockenen Reststromas mit BSS:

Stromaschwellung = CCT nach Rehydrierung – CCT nach Photoablation

Die Schwellung der Hornhautkappe errechneten wir, indem wir vom je postoperativ nach Repositionierung der Hornhautkappe gemessenen Wert („Postoperative USP“ bzw. „Postoperative OCP (index-kalibriert“) je den Wert nach Rehydrierung und die errechnete Hornhautkappendicke (s.Kap. 3.4) subtrahierten:

Hornhautkappenschwellung= Postoperative CCT – CCT nach Rehydrierung - Hornhautkappendicke

### **3.6 Statistische Verfahren**

Alle Messdaten dieser Studie wurden von der Autorin erhoben und in einer Excel®-Arbeitsmappe (Microsoft Corporation, Redmont, WA, USA) während der Behandlung dokumentiert. Die Statistischen Analysen erfolgten mit freundlicher Unterstützung vom Institut für Biostatistik der Technischen Universität München und wurden mit der SSPS®-Software (SPSSInc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte innerhalb eines 95% Konfidenzintervalls mit Standardabweichung, Median und Wertebereich dargestellt. Kategorische Daten wurden in Zahlen und Prozentwerten dargestellt. Um bivariate Korrelationen zwischen den Abweichungen der CCT und kontinuierlichen Variablen zu untersuchen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) bzw. bei

entsprechenden Voraussetzungen (nicht-normalverteilte Merkmale bzw. nicht-lineare Zusammenhänge) der Korrelationskoeffizient nach Spearman ( $\rho$ ) berechnet. Der t-Test für unabhängige Stichproben wurde benutzt, um die mittlere CCT von zwei unabhängigen Untergruppen zu vergleichen.

Da eine Korrelation zwischen den Messungen auf den beiden Augen desselben Patienten zu berücksichtigen war, wurden die linearen Modelle um individuelle Zufallseffekte erweitert (Lineare gemischte Modelle), die eine austauschbare Korrelationsstruktur für dasselbe Individuum annehmen. Die statistischen Analysen wurden zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% durchgeführt. Um dem multiplen Testproblem (Inflation des Fehlers 1. Art durch zu viele Tests) entgegenzuwirken wurde zumindest in multiplen Gruppenvergleichen eine Bonferroni-Korrektur des Signifikanzniveaus für multiples Testen vorgenommen.

Um zu untersuchen, inwiefern die jeweilige Abweichung der beiden Messverfahren von der Hornhautdicke abhing, wurde eine Bland-Altman-Analyse vorgenommen. Bei dieser deskriptiven Analyse wird die Differenz von zwei Einzelmessungen jeweils dementsprechenden Mittelwert der Messwerte in einem Streudiagramm gegenüberstellt.

## 4 Ergebnisse

Die Messergebnisse wurden präoperativ, nach Öffnen der Hornhautkappe zur Berechnung der Hornhautkappendicke mittels Subtraktionspachymetrie, nach Photoablation des Excimer Lasers, nach Spülen des trockenen Reststromas mit isotoner Kochsalzlösung und nach Repositionierung der Hornhautkappe am Ende der Behandlung mit Optischer Online- Kohärenzpachymetrie und Ultraschallpachymetrie dokumentiert.

Hierbei stellt der erhaltene onlineOCP-Wert ein Mittel aus 40 Messungen, der Ultraschallwert ein Mittel aus 3 Messungen dar. Eine Ausnahme bildete hierbei die Ultraschallmessung nach dem Abtrag durch den Excimer-Laser, wo jeweils die erste Messung registriert wurde (s. Kap. 3.4).

Alle per onlineOCP erhobenen Daten tragen die Abkürzung „OCP“, die per USP erhobenen Daten die Abkürzung „USP“.

Berechnet wurden der vorhergesagte Laserabtrag, die zu erwartende RST (s.Kap2.5.1, 2.5.2 und 3.3), die Stroma-, sowie die Hornhautkappenschwellung (s.Kap. 3.5).

Tabelle 2 zeigt die Deskriptive Statistik aller relevanten prä-, intra- und postoperativen Messwerte, sowie der im Rahmen der Studie berechneten Werte (s.Kap. 3.3, 3.4 und 3.5) mit jeweiligem Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum und 25- und 75-Perzentile:



	Statistiken								
	N		Mittelwert	Median	Stabw	Min	Max	Perzentile	
	Gültig	Fehlend						25	75
Präoperative USP [ $\mu\text{m}$ ]	369	14	536,1	540	34,3	449	629	515	560
Präoperative OCP (Index=100%) [ $\mu\text{m}$ ]	157	226	515,4	518	34,1	429	595	492	540
Index [%]	369	14	95,8	96	1,7	91	100	95	97
Präoperative OCP (index-kalibriert) [ $\mu\text{m}$ ]	369	14	535,4	538	34,5	446	628	511	560
USP nach Photoablation [ $\mu\text{m}$ ]	361	22	302,6	304	47,7	185	421	267	337
OCP (Index=100%) nach Photoablation [ $\mu\text{m}$ ]	155	228	290,7	290	52,8	168	442	252	332
OCP (index-kalibriert) nach Photoablation [ $\mu\text{m}$ ]	369	14	301,1	300	49,2	174	424	264	339
USP nach Rehydrierung [ $\mu\text{m}$ ]	356	27	342,1	340	45,5	236	464	310	374
OCP (index - kalibriert) nach Rehydrierung [ $\mu\text{m}$ ]	369	14	349,5	349	46,9	238	480	314	383
Postoperative USP [ $\mu\text{m}$ ]	361	22	487,1	488	49,9	361	608	449	528
Postoperative OCP (index-kalibriert) [ $\mu\text{m}$ ]	367	16	486,3	487	48,6	367	611	452	522
Berechnete RST [ $\mu\text{m}$ ]	369	14	352,3	349	47,2	250	468	317	388
Hornhautkappendicke (OCP) [ $\mu\text{m}$ ]	369	14	106,0	106	11,9	70	151	98	113
Berechneter Abtrag [ $\mu\text{m}$ ]	371	12	95,8	94	36,0	19	161	67	127
Excimerzeit [s]	369	14	91,3	85	44,2	17	444	64	113
Stromaschwellung (USP) [ $\mu\text{m}$ ]	356	27	39,5	40	13,7	-10	123	31	47
Stromaschwellung (OCP index-kalibriert) [ $\mu\text{m}$ ]	369	14	48,4	48	18,2	4	124	36	60
Hornhautkappenschwellung (USP) [ $\mu\text{m}$ ]	356	27	39,4	39	22,9	-20	176	24	52
Hornhautkappenschwellung (OCP index-kalibriert) [ $\mu\text{m}$ ]	367	16	30,8	29	20,9	-31	101	17	45

(USP = Zentrale Hornhautdicke mit Ultraschallpachymetrie gemessen, OCP = Zentrale Hornhautdicke mit Optischer Online-Kohärenzpachymetrie gemessen, RST = Reststromadicke, N = Anzahl der Augen, Stabw = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum)

**Tabelle 2: Deskriptive Statistik aller relevanten prä-, intra- und postoperativen Messwerte und Berechnungen (eigene Tabelle)**

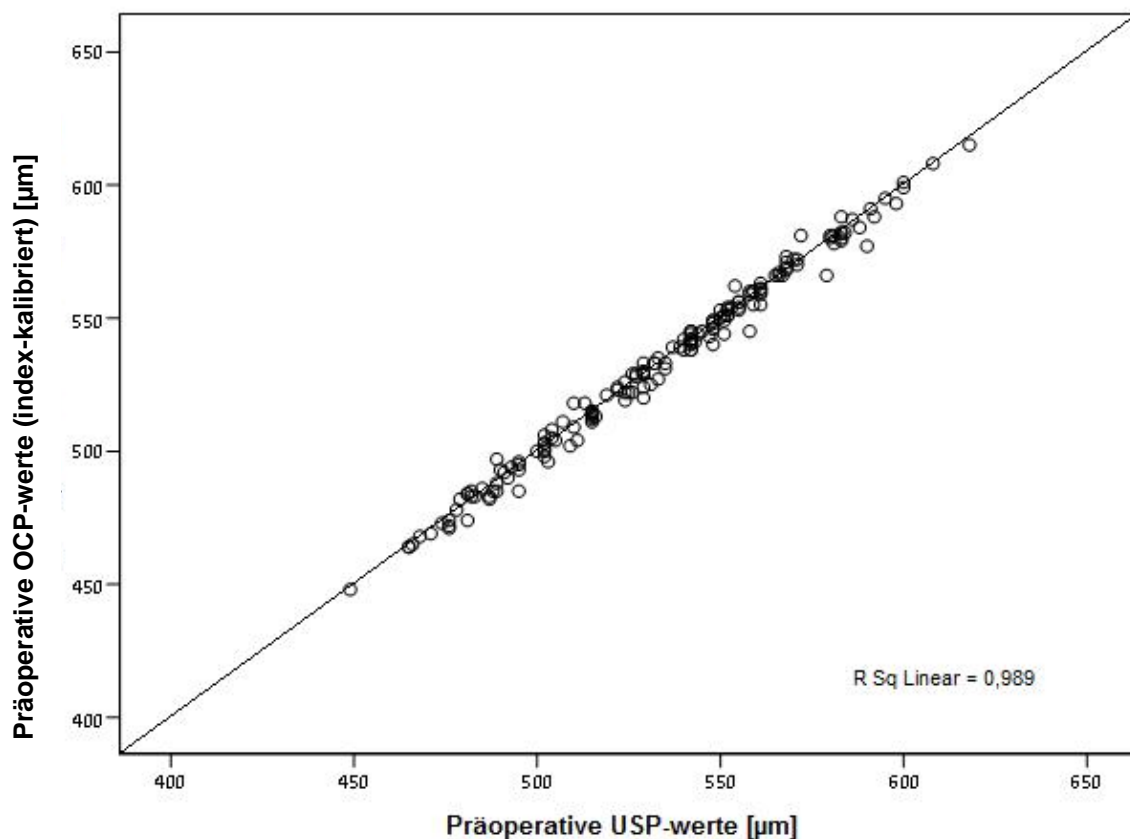
#### 4.1 Die Präoperative Hornhautdicke

Die gemittelte präoperative Hornhautdicke betrug mit dem Ultraschall-pachymeter gemessen  $536,1\mu\text{m}$  ( $\pm 34,3\mu\text{m}$ , Minimum:  $449\mu\text{m}$ , Maximum:  $629\mu\text{m}$ ). Mit dem OCP mit 100%-igem Optischen Index ergab sich ein Mittel von  $515,4\mu\text{m}$  ( $\pm 34,1\mu\text{m}$ , Minimum:  $429\mu\text{m}$ , Maximum:  $595\mu\text{m}$ ), was im Mittel einem um  $20,7\mu\text{m}$  niedrigeren Wert mit dem OCP entspricht. Hierbei wurden die ersten 154 Augen ausgewertet, da wir bei allen folgenden Augen nur noch die präoperative Ultraschallmessung und den indexveränderten, präoperativen OCP-Wert registrierten, der eine Kalibrierung der OCP auf die USP darstellte (s. Kap. 2.4 und Kap. 2.4).

#### 4.2 Die Kalibrierung der Optischen Online - Kohärenz - Pachymetrie auf die Ultraschall - Pachymetrie

Wir konnten die jeweiligen präoperativen OCP-Werte auf die des Ultraschalls manuell kalibrieren, indem wir den optischen Index des OCP individuell für jedes Auge veränderten. Um die Kalibrierung des OCP auf die USP zu ermöglichen, verwendet das Gerät einen internen Index-Faktor (s. Kap. 3.1.4 und 3.4). Diese Werte mit verändertem optischen Index-Faktor nannten wir „Präoperative OCP (index-kalibriert)“. Im Mittel ergaben die Ultraschallmessungen einen Wert von  $536,1\mu\text{m}$  ( $\pm 34,3\mu\text{m}$ , Maximum: $629\mu\text{m}$ , Minimum: $449\mu\text{m}$ ), die OCP-Messungen mit verändertem optischen Index  $535,4\mu\text{m}$  ( $\pm 34,5\mu\text{m}$ , Maximum: $628\mu\text{m}$ , Minimum: $446\mu\text{m}$ ).

Für den Index-Faktor, der benötigt wurde, um diese Kalibration zu erreichen, d.h. die präoperativen OCP-Messwerte an den Goldenen Standard Ultraschall zu adjustieren, ergab sich ein Mittelwert von  $95,8\%$  ( $\pm 1,7\%$ , Maximum: $100\%$ , Minimum: $91\%$ ):



(R Sq Linear = Spearman'scher Korrelationskoeffizient im Quadrat)

**Abbildung 9: Kalibrierung der OCP-Werte auf die Ultraschallwerte (eigene Abbildung)**

Visuell waren keine systematischen Abweichungen der Messverfahren zu erkennen.

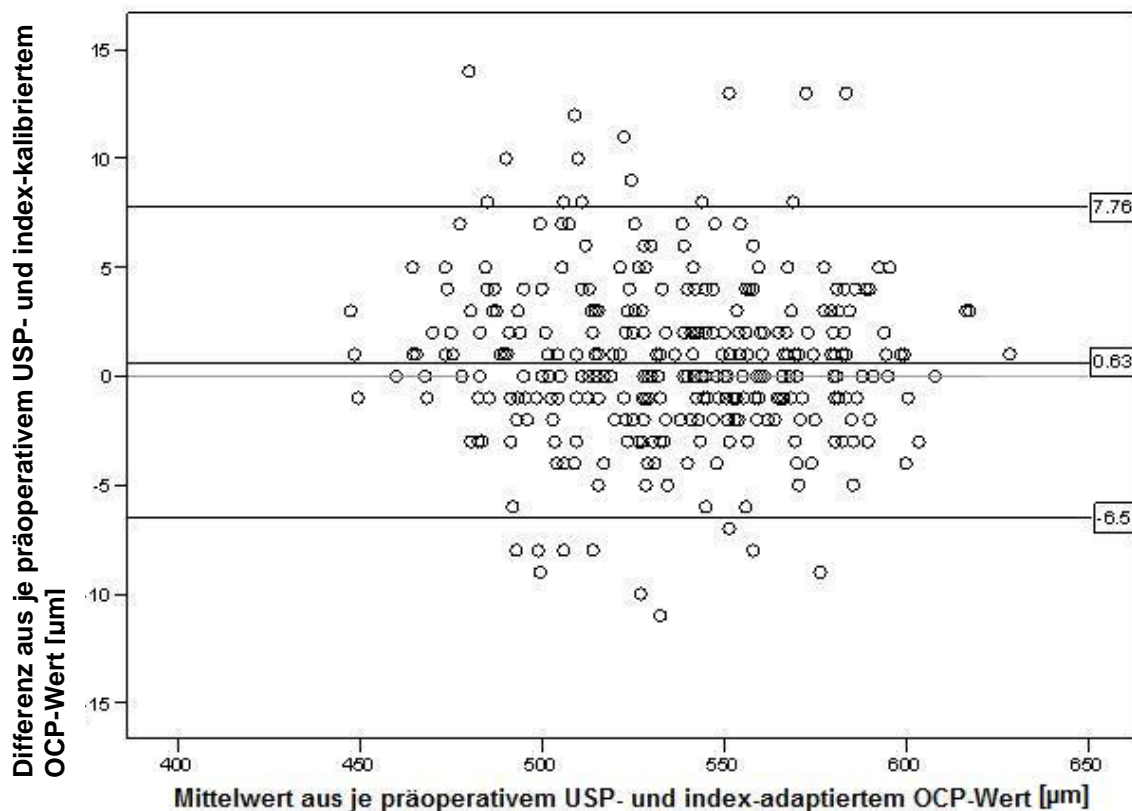
Wie zu erwarten gab es hier einen starken linearen Zusammenhang (Spearman'scher Korrelationskoeffizient  $r=0,994$ , Signifikanz  $p<0,001$ ):

			Präoperative OCP (index-kalibriert)
Spearman's rho	Präoperative USP	Korrelationskoeffizient	,994
		Sig.	<,001
		N	369

(Spearman's rho = Spearman'scher Korrelationskoeffizient, Sig. = Signifikanz, N = Anzahl der Augen)

**Tabelle 3: Spearman'scher Korrelationskoeffizient: Die Kalibrierung der präoperativen OCP- auf die USP-Werte (eigene Tabelle)**

Um zu untersuchen, ob es Unterschiede in der Höhe der eventuellen Abweichungen gab, je nachdem, ob man dicke oder dünne Hornhäute kalibrierte, bedienten wir uns einer Bland-Altman-Analyse. Hier wurde das Mittel aus der jeweiligen OCP- und der jeweiligen Ultraschallmessung je der Differenz der beiden Messwerte gegenüber gestellt, um die Abweichungen der beiden Messverfahren für dieselbe Messung am selben Auge zu visualisieren:



**Abbildung 10: Bland-Altman-Analyse: Die Präoperative Kalibrierung der jeweiligen OCP- auf die jeweiligen USP-Werte. 95% der beobachteten Abweichungen liegen in einem Intervall von [-6,5;7,7] (eigene Abbildung)**

N	Gültig	369
	Fehlend	14
Mittelwert		,63
Standardabweichung		3,62

**Tabelle 4: Die Differenz aus präoperativem USP- und OCP-Wert, Deskriptive Statistik (eigene Tabelle)**

Auf der X-Achse liegen die gemittelten Werte für ein Auge: der jeweilige präoperative Ultraschallwert + der jeweilige präoperative, index-kalibrierte OCP-wert / 2

Auf der Y-Achse ist die Differenz aus Ultraschall und OCPindexwert aufgetragen: der jeweilige Ultraschallwert – der jeweilige OCPindexwert

Wir fanden, dass 95% der beobachteten Abweichungen in einem Intervall von [-6,5 ; 7,8]µm liegen. Die mittlere Abweichung beträgt 0,63µm (±3,62µm). Die Abweichungen folgen keinem Trend für hohe oder niedrige Werte.

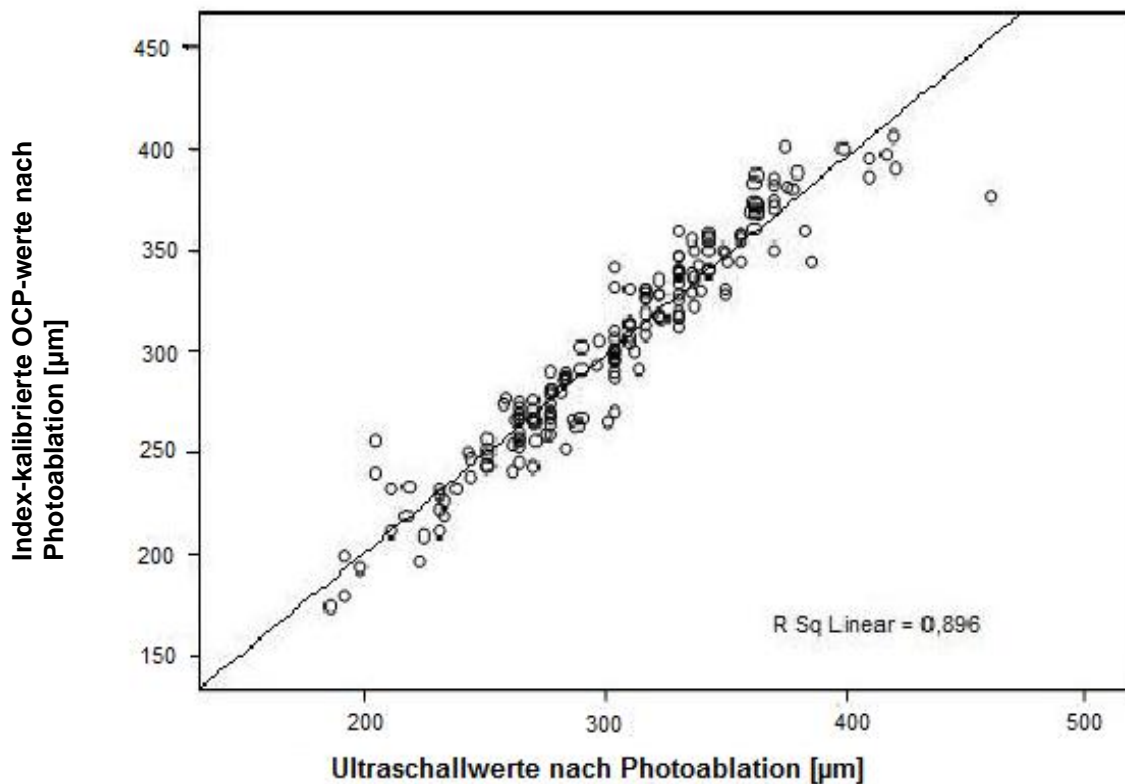
### **4.3 Die Hornhautkappendicke**

Die mittlere Hornhautkappendicke, welche durch Subtraktionspachymetrie der index-kalibrierten OCP-Werte der zentralen Hornhautdicke vor und nach der Hornhautkappenöffnung errechnet wurde (s. Kap 3.4), betrug im Mittel 106,0µm (±11,9µm, Maximum: 151µm, Minimum:70µm).

### **4.4 Korrelation der beiden Messmethoden nach dem Excimerlaser Abtrag**

Nach Photoablation des Excimer Lasers wurde im trockenen Restroma mit beiden Methoden wieder die zentrale Hornhautdicke (RST) gemessen. Dabei wurden die OCP-Messungen mit dem zu Beginn der Behandlung auf die Ultraschall-Messung eingestellten Index vorgenommen. Von der jeweiligen USP-Messung wurde je der erste Wert registriert (s. Kap. 3.4). Der Mittelwert der Ultraschallmessungen betrug 302,6µm (±47,7µm, Maximum:421µm, Minimum:185µm). Die index-adaptierte OCP-Messung lieferte ein Mittel von 301,1µm (±49,2µm, Maximum:424µm, Minimum: 174µm).

Es ergab sich folgender Zusammenhang:



(R Sq Linear = Spearman'scher Korrelationskoeffizient im Quadrat)

**Abbildung 11: Ultraschallwerte vs. kalibrierte OCP-Werte nach dem Laserabtrag (eigene Abbildung)**

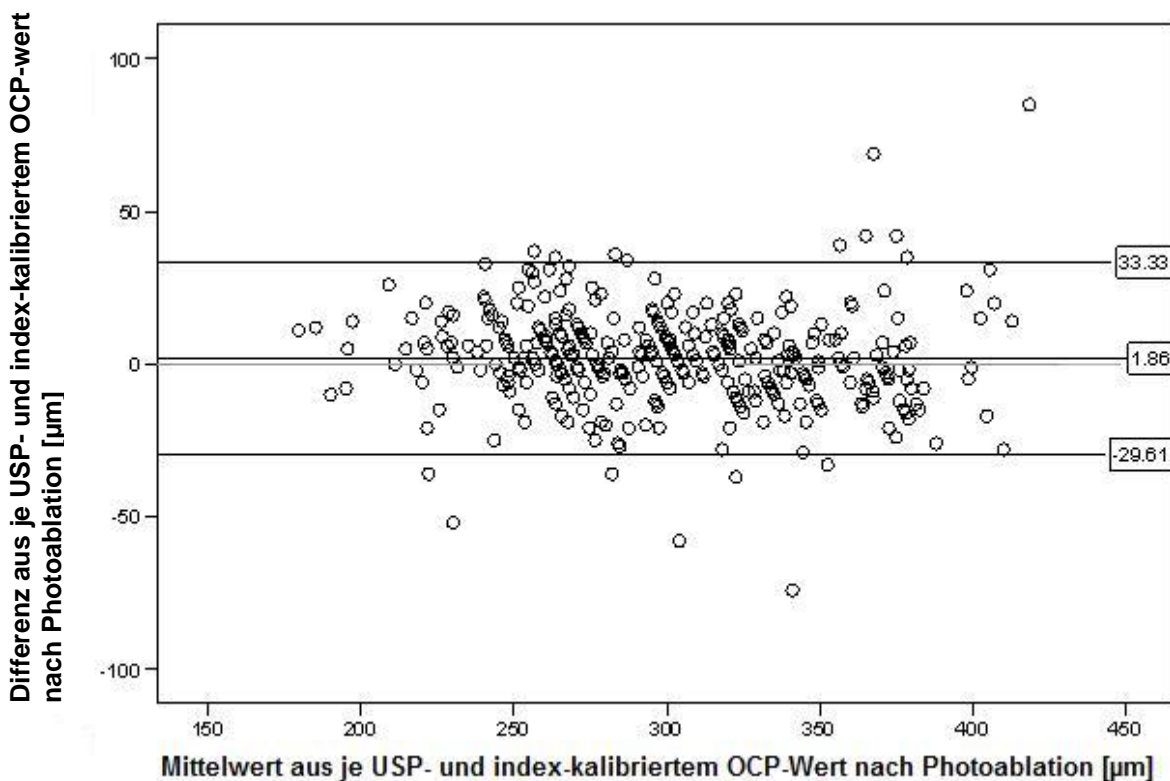
Es waren auch hier keine systematischen Abweichungen der Messverfahren zu erkennen. Es ergab sich ein starker linearer Zusammenhang ( $r=0,995$ ,  $p<0,001$ ):

			USP nach Photoablation
Spearman's rho	OCP nach Photoablation	Korrelationskoeffizient	,955
		Sig. (2-tailed)	,000
		N	361

(Spearman's rho = Spearman'scher Korrelationskoeffizient, Sig. = Signifikanz, N = Anzahl der Augen)

**Tabelle 5: Spearman'scher Korrelationskoeffizient: OCP vs. USP nach Photoablation (eigene Tabelle)**

Wir führten eine Bland-Altman-Analyse durch, um die Abweichungen der Einzelmessungen zu quantifizieren:



**Abbildung 12: Bland-Altman-Analyse: Mittelwert vs. Differenz der USP- und OCP-Werte nach dem Laserabtrag (eigene Abbildung)**

Auf der X-Achse wurde wieder das jeweilige Mittel aus den Messungen des jeweiligen Ultraschall- und index-kalibriertem OCP-wertes, auf der Y-Achse die dazugehörige Differenz aus beiden Werten, nach Photoablation des Excimer Lasers aufgetragen.

Hier lagen 95% der Abweichungen in einem Intervall von  $[-29,6; 33,3]\mu\text{m}$ . Für den Einzelfall ergibt sich also eine potentielle Abweichung von bis zu  $62,9\mu\text{m}$  und mehr.

Die mittlere Abweichung im Kollektiv beträgt  $1,9\mu\text{m}$ , was beiden Messverfahren eine hohe Genauigkeit und Korrelation miteinander zuspricht.

Die OCP-Messung mit unverstelltem, 100%-igem Index im Stroma ergab einen Mittelwert von  $290,7\mu\text{m}$  ( $\pm 52,8\mu\text{m}$ , Maximum: $442\mu\text{m}$ , Minimum:  $168\mu\text{m}$ ) und lag damit im Mittel um  $10,4\mu\text{m}$  unterhalb der OCPindex-Messung. Durch die Einführung des Index wird die Korrelation zwischen beiden Verfahren also von  $10,5\mu\text{m}$  auf  $1,9\mu\text{m}$  Abweichung verbessert.

#### 4.5 Die Abweichung der gemessenen von der errechneten stromalen Restdicke (RST)

Die mittels präoperativer Berechnungen ermittelte RST (s. Kap. 2.5.1 und 2.5.2) betrug im Mittel  $352,3\mu\text{m}$  ( $\pm 47,4\mu\text{m}$ , Maximum:  $468\mu\text{m}$ , Minimum:  $250\mu\text{m}$ ). Mit USP erhielten wir nach der Photoablation durch den Excimer Laser eine RST von im Mittel  $302,6\mu\text{m}$  ( $\pm 47,7\mu\text{m}$ , Maximum:  $421\mu\text{m}$ , Minimum:  $185\mu\text{m}$ ), mit OCP-Index-Messungen im Mittel  $301,1\mu\text{m}$  ( $\pm 49,2\mu\text{m}$ , Maximum:  $424\mu\text{m}$ , Minimum:  $174\mu\text{m}$ ), was einer mittleren Abweichung von  $-49,7\mu\text{m}$  (USP) bzw.  $-51,2\mu\text{m}$  (OCPindex) entspricht.

#### 4.6 Der $250\mu\text{m}$ -Cutoff vor und nach Stromaspülung

Nach der Spülung mit der BSS betrug der Mittelwert der Ultraschall-Messungen  $342,1\mu\text{m}$  ( $\pm 45,5\mu\text{m}$ , Maximum:  $464\mu\text{m}$ , Minimum:  $236\mu\text{m}$ ). Für die OCP-Messungen ergab sich ein Mittel von  $349,5\mu\text{m}$  ( $\pm 46,9\mu\text{m}$ , Maximum:  $480\mu\text{m}$ , Minimum:  $238\mu\text{m}$ ).

Trägt man nun die Werte für die Messungen nach dem Spülen und die für die Messungen nach dem Laserabtrag im trockenen Reststroma gegeneinander auf, erhält man folgende Grafik:

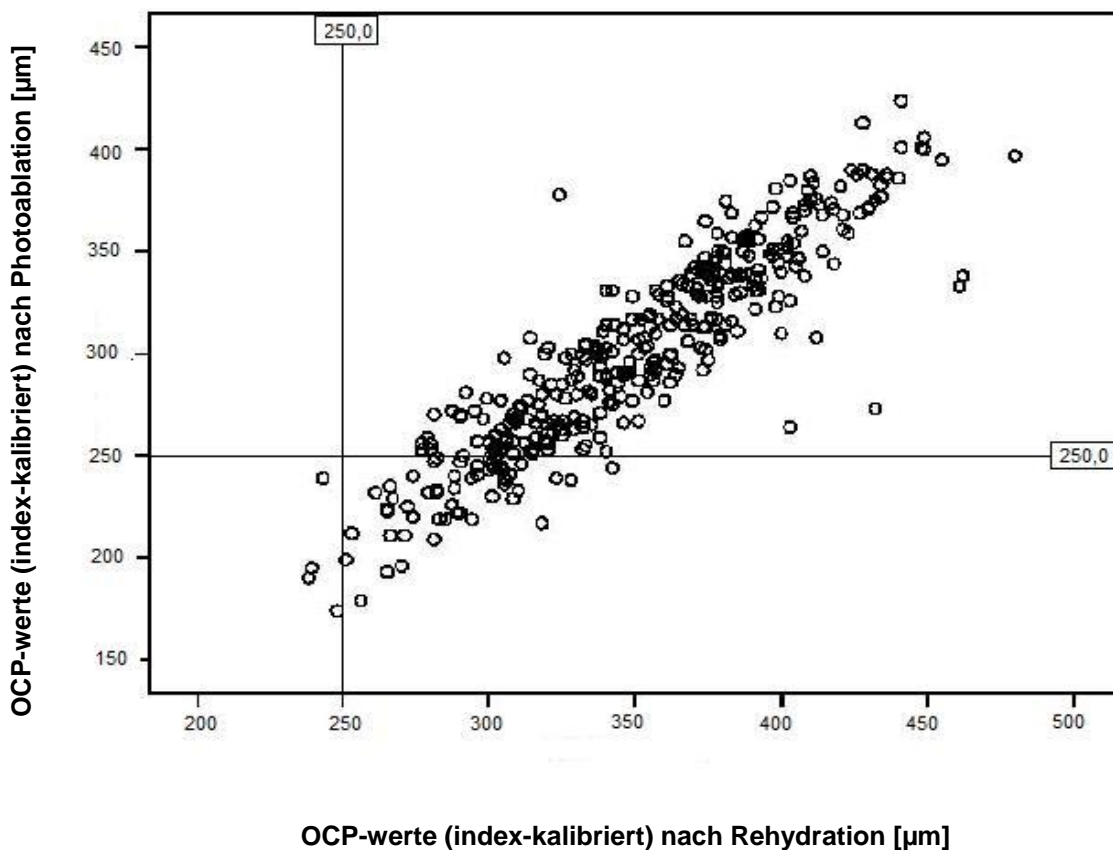


Abbildung 13: Die  $250\mu\text{m}$  - Marke nach der Photoablation vs. die  $250\mu\text{m}$ -Marke nach der Rehydration des Stromas mit OCP (index-kalibriert) gemessen (eigene Abbildung)

Wir zeichneten die Marke von 250µm in die Grafik ein, um zu veranschaulichen, wie viele Augen nach dem Laserabtrag unterhalb dieser Marke gemessen wurden und wieviele selbst nach Rehydrierung des trockenen Stromas noch unterhalb dieser Marke lagen.

In untenstehender Kreuztabelle sind die Absolutwerte ablesbar:

		OCP nach Rehydrierung < 250		Gesamt
		nein	ja	
OCP nach Photoablation < 250	nein	314 100,0%	0 ,0%	314 100,0%
		86,0%	,0%	85,1%
	ja	51 92,7%	4 7,3%	55 100%
		14,0%	100,0%	14,9%
Total		365 98,9%	4 1,1%	369 100,0%
		100,0%	100,0%	100,0%

**Tabelle 6: Kreuztabelle der 250µm-Marke nach der Photoablation und nach der Rehydrierung des Stromas mit OCP gemessen (eigene Tabelle)**

Von 369 Augen wurden 55 Augen (=14,9%) nach Abtrag des Hornhautgewebes durch den Excimer Laser mit der OCP unterhalb von 250µm gemessen. Nach Spülen und folgender Schwellung des Stromas durch Rehydrierung lagen nur noch 4 Augen (=1,1%) unterhalb von 250µm.

Wenn man in gleicher Weise die Werte der Ultraschall-messungen gegeneinander aufträgt, erhält man eine ähnliche Darstellung:



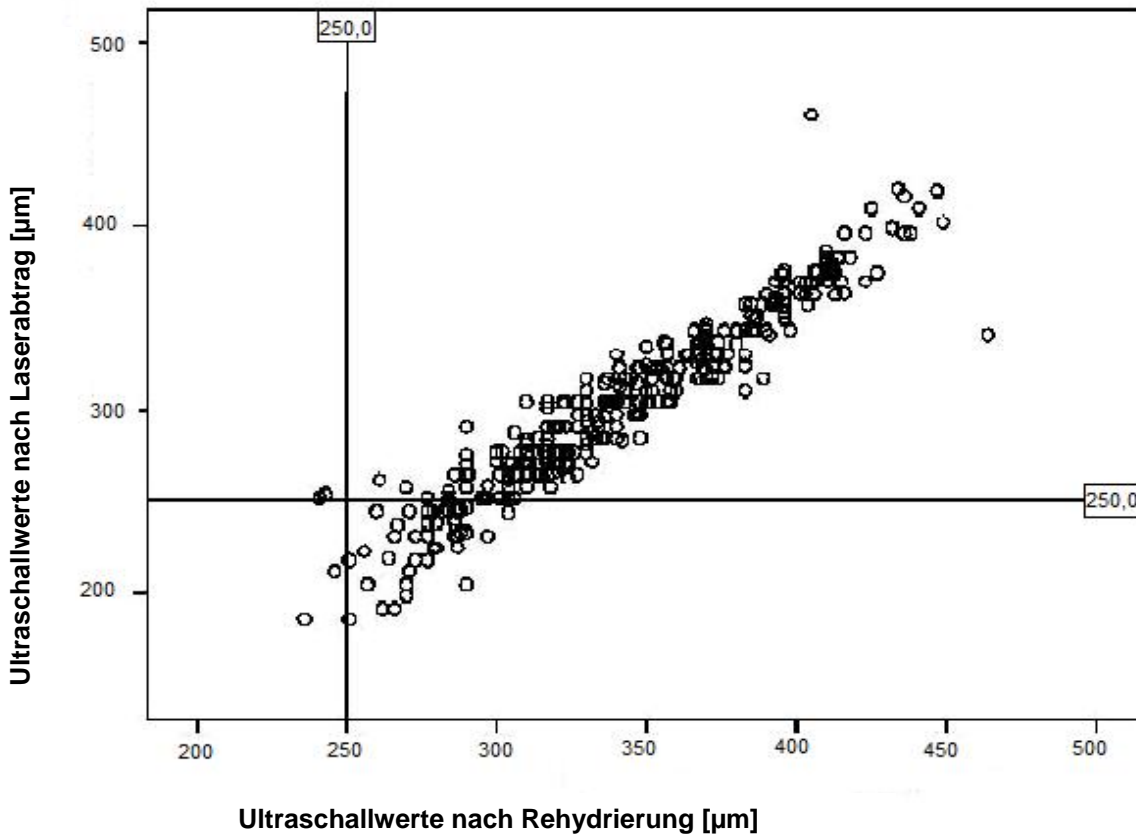


Abbildung 14: Die 250µm - Marke nach der Photoablation vs. die 250µm-Marke nach der Rehydratation des Stromas mit Ultraschall gemessen (eigene Abbildung)

		USP nach Rehydratierung < 250		Gesamt
		nein	ja	
USP nach Photoablation < 250	nein	312	2	314
		99,4%	,6%	100,0%
	ja	40	2	42
		95,2%	4,8%	100,0%
		11,4%	50,0%	11,8%
		352	4	356
		98,9%	1,1%	100,0%
		100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 7: Kreuztabelle der 250µm-Marke nach der Photoablation und nach der Rehydratierung des Stromas mit USP gemessen (eigene Tabelle)

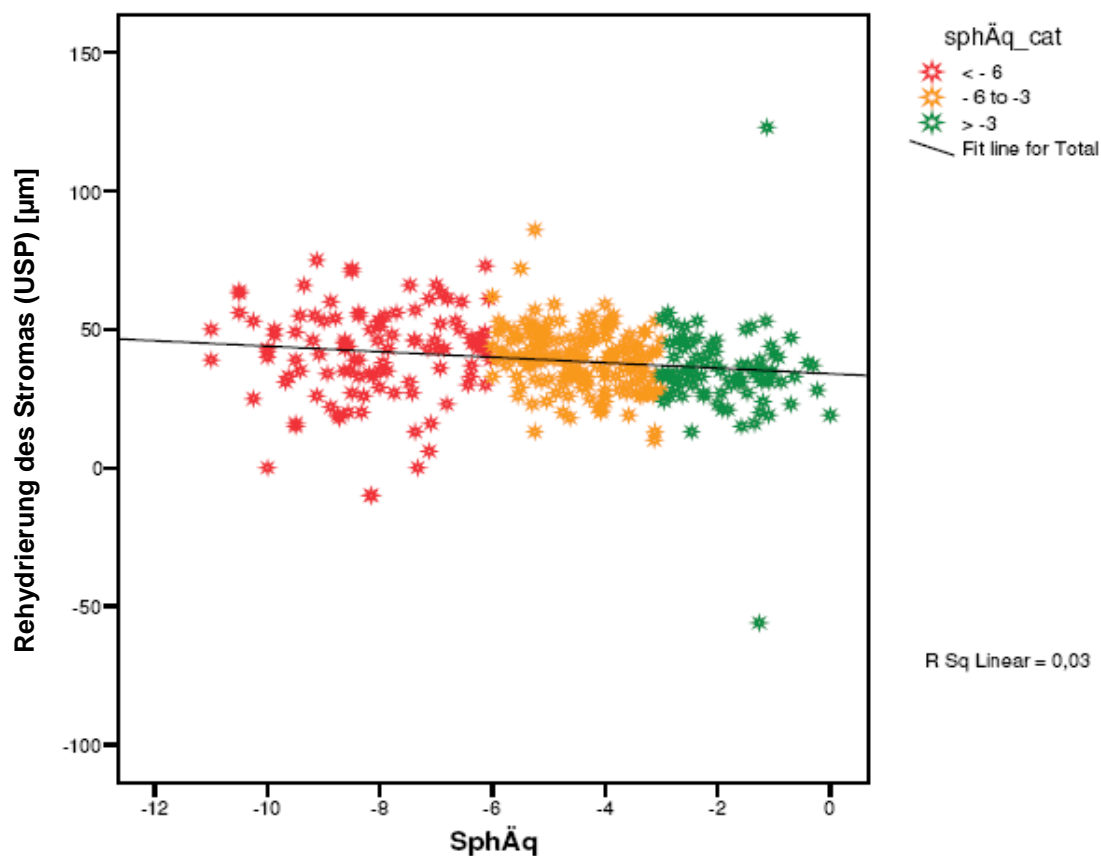
42 Augen befanden sich nach dem Laserabtrag mit USP gemessen unterhalb von 250µm (= 11,8%). Nach der Rehydratierung waren es nur noch 4 (=1,1%).

2 der 4 Augen, welche auch nach der Stromaspülung unterhalb von 250µm lagen, wurden sowohl mit USP als auch mit OCP (index-adaptiert) unterhalb von 250µm gemessen.

#### 4.7 Die Korrelation zwischen Rehydrierung des Stromas und Sphärischem Äquivalent

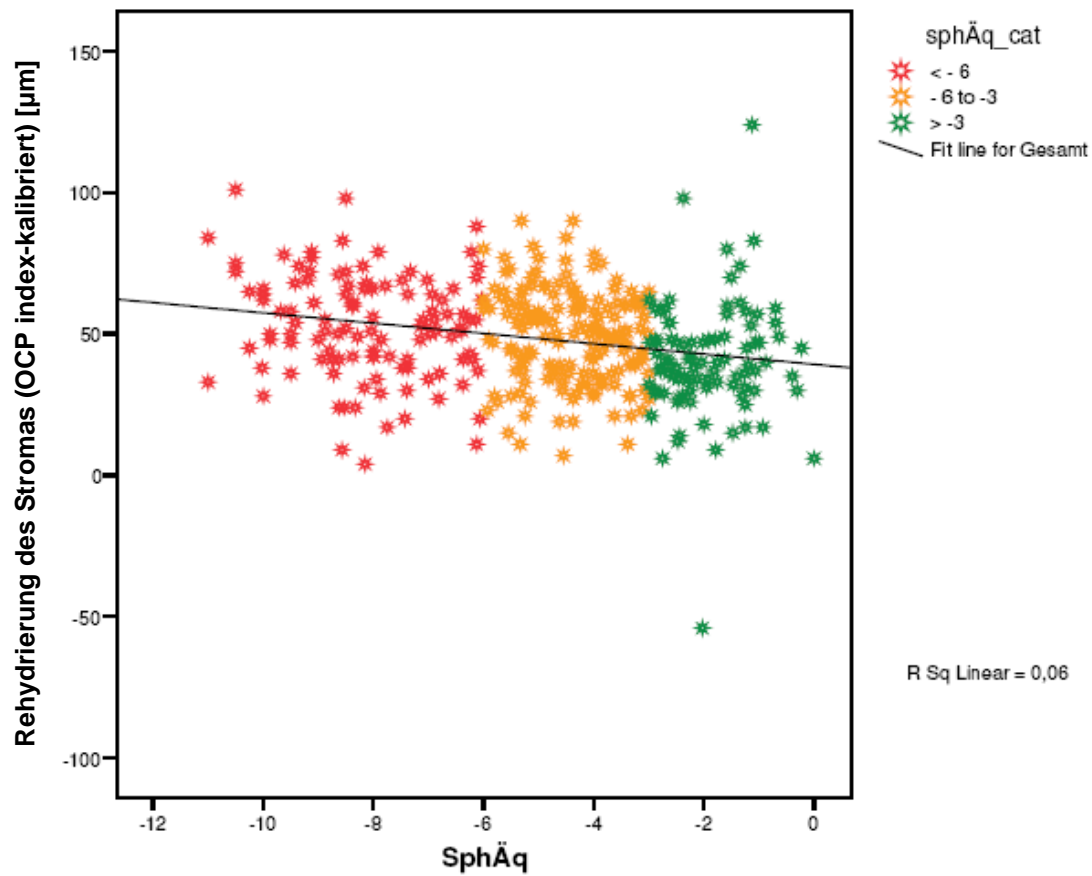
Man erhielt einen absoluten Wert für die Schwellung bzw. Rehydrierung des Stromas in µm („Stromaschwellung (USP)“, bzw. „Stromaschwellung (OCP index-kalibriert)“), indem je von dem Messwert der CCT nach Spülen des Stromas mit BSS („USP nach Rehydrierung“ bzw. „OCP (index-kalibriert) nach Rehydrierung“) je der Messwert nach Abtrag des Excimer-Lasers („USP nach Photoablation“ bzw. „OCP (index-kalibriert) nach Photoablation“) subtrahiert wurde. Dieser betrug mit USP gemessen im Mittel 39,2µm (±13,7µm, Maximum:123,0µm, Minimum:-10,0µm), mit OCP (index-kalibriert) gemessen 48,4µm (±18,2µm, Maximum:124,0µm, Minimum:4,0µm).

Betrachtet man das Ausmaß der Schwellung des Stromas durch Rehydrierung nach dem Excimerlaser-Abtrag („Stromaschwellung (USP)“ bzw. „Stromaschwellug (OCP index-kalibriert)“) in Relation zum präoperativen Sphärischen Äquivalent („SphÄq“), so zeigt sich eine signifikante, negative Korrelation:



(SphÄq = Sphärisches Äquivalent, sphÄq\_cat = 3 Gruppen, nach Höhe der Myopie eingeteilt, Fit line for Total = Regressionsgerade, R Sq Linear = Pearson'scher Korrelationskoeffizient im Quadrat)

**Abbildung 15: Die Rehydrierung des Stromas vs. Sphärisches Äquivalent (SphÄq) mit USP gemessen (eigene Abbildung)**



(SphÄq = Sphärisches Äquivalent, sphÄq\_cat = 3 Gruppen, nach Höhe der Myopie eingeteilt, Fit line for Total = Regressionsgerade, R Sq Linear = Pearson'scher Korrelationskoeffizient im Quadrat)

**Abbildung 16: Die Rehydrierung des Stromas vs. Sphärisches Äquivalent (SphÄq) mit OCP gemessen (eigene Abbildung)**

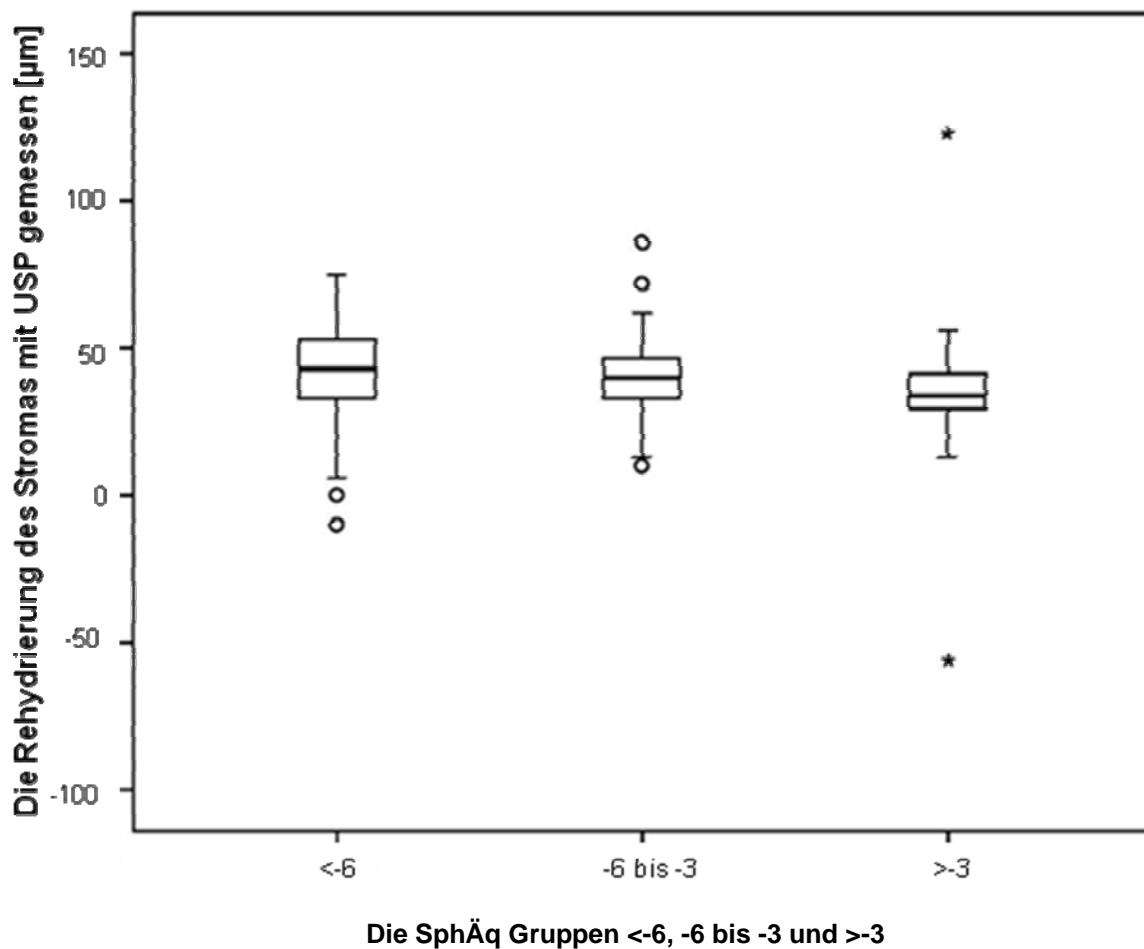
Folgende Tabelle zeigt die Korrelationen nach Pearson für beide Messverfahren und die jeweiligen Signifikanzen:

		SphÄq
Stromaschwellung (USP)	Korrelation nach Pearson	-,172
	Signifikanz (2-seitig)	,001
	N	356
Stromaschwellung (OCP Index-kalibriert)	Korrelation nach Pearson	-,245
	Signifikanz (2-seitig)	,000
	N	369

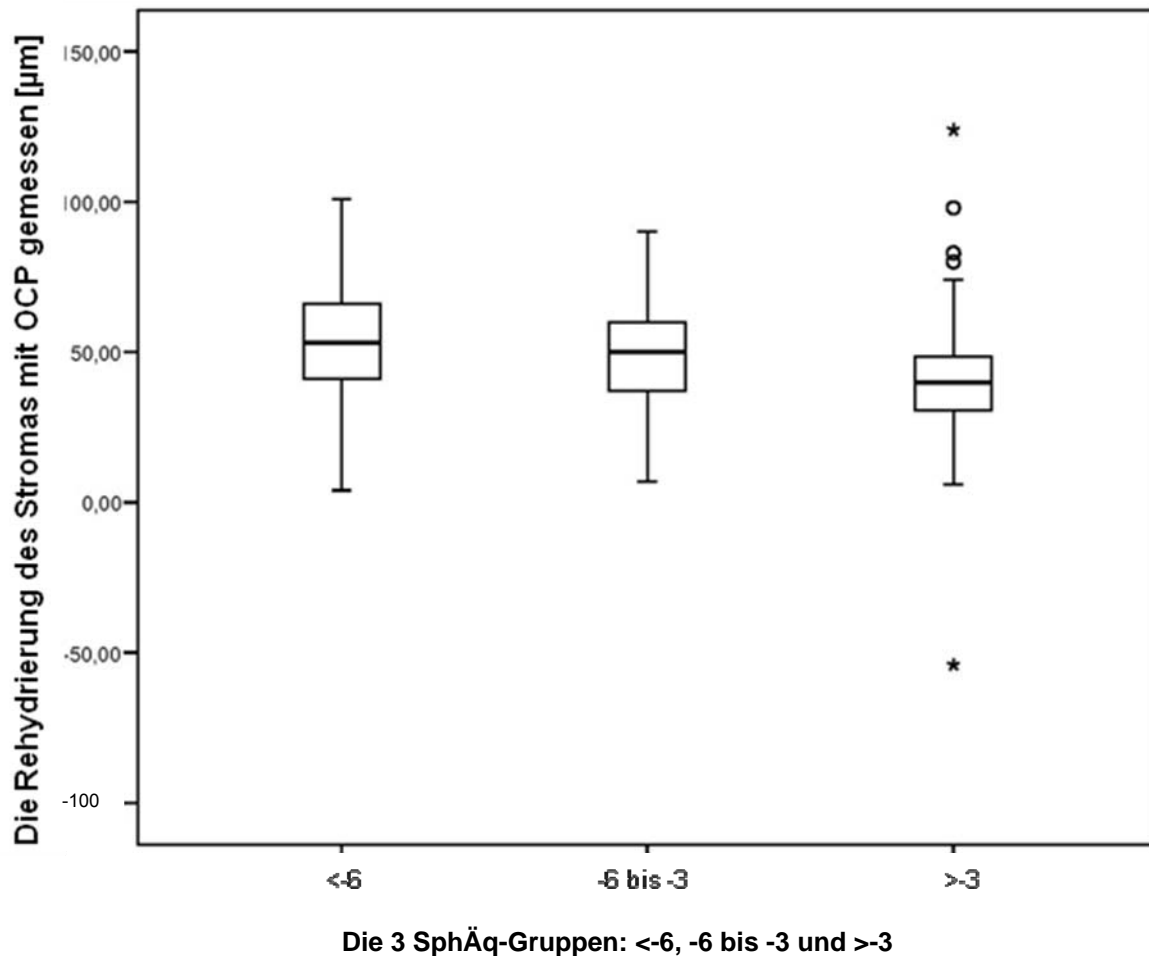
(SphÄq = Sphärisches Äquivalent, N = Anzahl der Augen)

**Tabelle 8: Die Korrelation der Stromaschwellung (USP und OCP) mit der Höhe des Sphärischen Äquivalents (eigene Tabelle)**

Um das Rehydrierungsverhalten besser quantifizieren zu können, teilten wir die Patienten in 3 Sphärische-Äquivalent-Gruppen ein: <-6, -6 bis -3, >-3.



**Abbildung 17: Die Rehydrierung des Stromas in den 3 Sphärische-Äquivalent-Gruppen mit USP gemessen (eigene Abbildung)**



**Abbildung 18:** Die Rehydrierung des Stromas in den 3 Sphärische-Äquivalent-Gruppen mit OCP gemessen (eigene Abbildung)

Die Box-Plot-Diagramme zeigen jeweils die Mediane, Standardabweichungen, 95%-Konfidenintervalle, sowie Ausreißer der Stromaschwellung je in den 3 Sphärische-Äquivalent-Gruppen mit USP bzw. OCP gemessen.

Um herauszufinden, ob die Unterschiede in den Schwellverhalten in den Gruppen zueinander signifikant waren, bedienten wir uns eines Bonferroni-Mehrfachvergleiches. Hier sieht man signifikante Unterschiede in den <-6 -Gruppen zu den >-3 -Gruppen, wobei die -6 bis -3 -Gruppe zu den Gruppen mit der jeweils höheren bzw. niedrigeren Myopie kein signifikant unterschiedliches Rehydrierungsverhalten zeigt:

Abhängige Variable	(I) sphÄq_cat	(J) sphÄq_cat	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
						Untergrenze	Obergrenze
Die Rehydrierung des Stromas mit USP gemessen	< - 6	- 6 to -3	2,00	1,79	,792	-2,30	6,30
		> -3	6,31*	2,10	,008	1,27	11,36
	- 6 to -3	< - 6	-2,00	1,79	,792	-6,30	2,30
		> -3	4,31	1,94	,080	-,35	8,98
	> -3	< - 6	-6,31*	2,10	,008	-11,36	-1,27
		- 6 to -3	-4,31	1,94	,080	-8,98	,35
Die Rehydrierung des Stromas mit OCP gemessen	< - 6	- 6 to -3	3,58	2,24	,333	-1,81	8,97
		> -3	12,04*	2,58	,000	5,82	18,25
	- 6 to -3	< - 6	-3,58	2,24	,333	-8,97	1,81
		> -3	8,46*	2,40	,001	2,70	14,22
	> -3	< - 6	-12,04*	2,58	,000	-18,25	-5,82
		- 6 to -3	-8,46*	2,40	,001	-14,22	-2,70

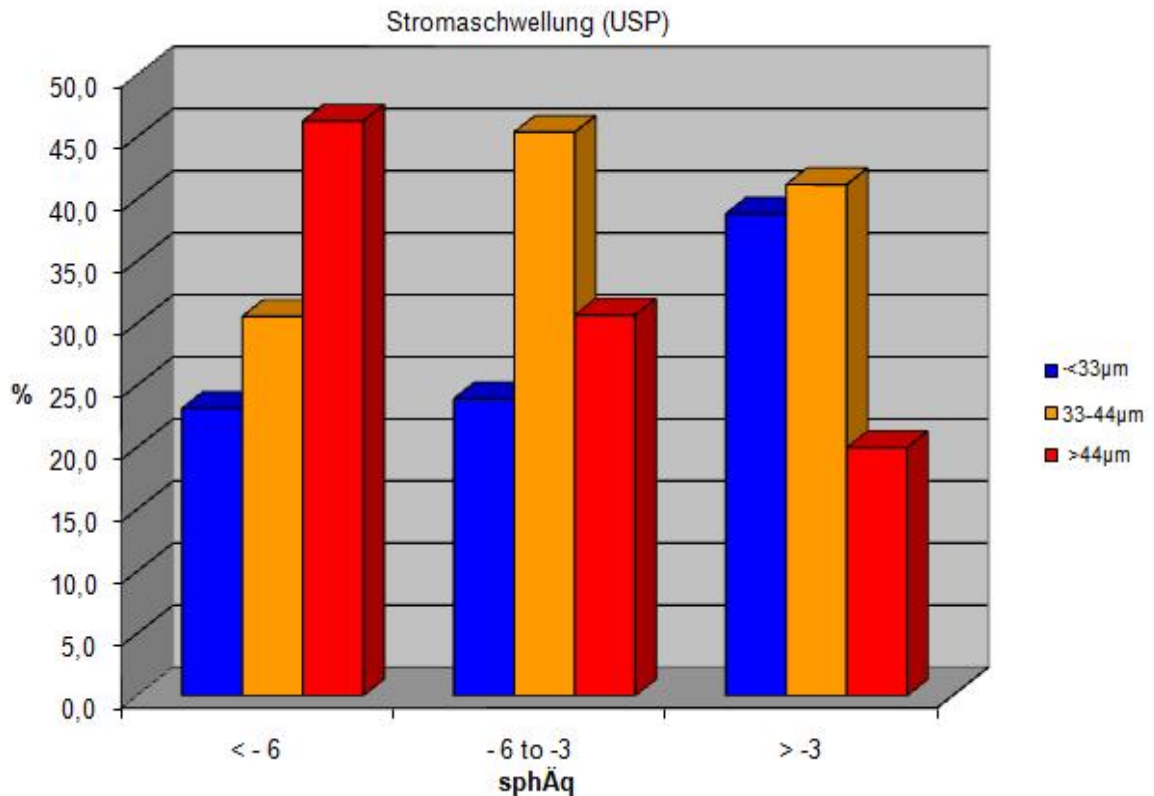
\*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau .05 signifikant.

(sphÄq\_cat = 3 Gruppen, nach Höhe der Myopie eingeteilt)

**Tabelle 9: Bonferroni-Mehrfachvergleiche der unterschiedlichen Rehydrierungsverhalten in den unterschiedlichen SphÄq-Gruppen mit je USP und OCP gemessen (eigene Tabelle). Signifikante Unterschiede je in den <-6 im Vergleich mit den >-3 -Gruppen**

Zur Visualisierung der Unterschiede teilten wir die Rehydrierung in 3 gleich große Gruppen (jeweils bis zur 33., von der 33. bis zur 66. und ab der 66. Perzentile der Gesamtrehydrierung) ein. Bei der USP ergab diese Einteilung die „Rehydrierungs-Gruppen“ von <33µm, 33µm bis 44µm und >44µm. Bei der OCP erhielten wir Gruppen von <40µm, 40µm bis 57µm und >57µm.

Die folgenden Balkendiagramme zeigen die jeweilige prozentuale Verteilung pro Rehydrierungsgruppe je gegen die SphÄq-Gruppen:



**Abbildung 19: Die prozentuale Verteilung der Rehydrierung in den 3 SphÄq-Gruppen mit USP gemessen; die Rehydrierung wurde ebenfalls in 3 Gruppen unterteilt: Rehydrierung <33µm, 33-44µm und >44µm (eigene Abbildung)**

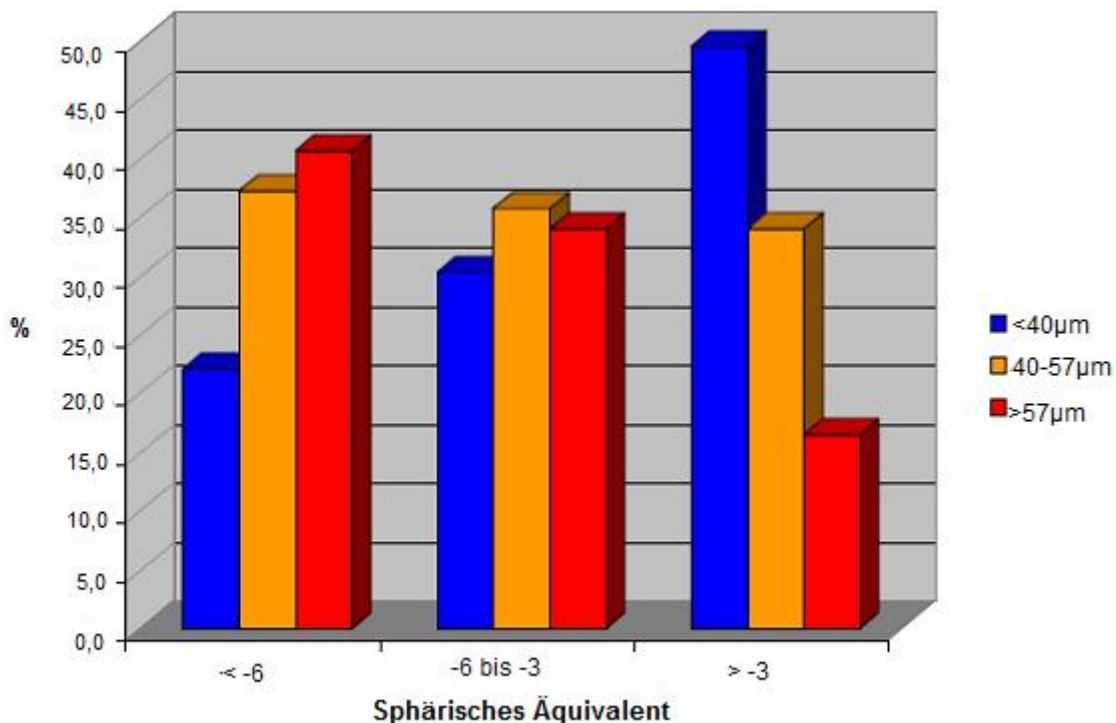
Es zeigt sich, dass es bei Augen, welche präoperativ einen hohen myopen Brechungsfehler hatten (SphÄq <-6), in einer großen Zahl der Fälle zu einer stärkeren Schwellung des Reststromas durch Rehydrierung kam, als bei den Augen mit niedrigerem myopen Brechungsfehler (SphÄq >-3). In folgender Kreuztabelle lassen sich die genauen Prozentverteilungen für das Ausmaß der Schwellung in den verschiedenen SphÄq-Gruppen ablesen. Links aufgetragen ist die Rehydratation in µm („Stromaschwellung USP“), oben dazu die SphÄq-Gruppen („SphÄq-Gruppen“):

		SphÄq - Gruppen			Gesamt
		< - 6	- 6 to -3	> -3	
Stromaschwellung (USP)	<33µm	25 23,1%	39 23,9%	33 38,8%	97 27,2%
	33-44µm	33 30,6%	74 45,4%	35 41,2%	142 39,9%
	>44µm	50 46,3%	50 30,7%	17 20,0%	117 32,9%
Gesamt		108 100%	163 100%	85 100%	356 100%

**Tabelle 10: Kreuztabelle des unterschiedlichen Schwellungsverhaltens in den 3 SphÄq-Gruppen mit USP gemessen (eigene Tabelle)**

In der sphÄq-Gruppe von <-6 kam es demnach in nur 23,1% der Fälle zu einer weniger als 33µm betragenden Schwellung, jedoch in 46,3% zu einer Schwellung, die mehr als 44µm maß. Im Gegensatz dazu kam es in der Gruppe von >-3 in 38,8% zu einer weniger als 33µm messenden Rehydrierung, allerdings in nur 20,0% zu einer mehr als 44µm betragenden Schwellung. Je höher also der Brechungsfehler war, desto größer war die Stromaschwellung bei der Rehydrierung.

Ähnliches zeigte sich erwartungsgemäß bei der OCP, wobei das unterschiedliche Schwellverhalten noch deutlicher wurde: wir unterteilten die Dickenzunahme des Stromas in <40µm, 40µm bis 57µm und >57µm:



**Abbildung 20: Die prozentuale Verteilung der Rehydrierung des Stromas in den 3 SphÄq-Gruppen mit OCP gemessen; die Rehydrierung wurde ebenfalls in 3 Gruppen unterteilt: Rehydrierung <40µm, 40-57µm und >57µm (eigene Abbildung)**



Hier kam es in der <-6-Gruppe in nur 22,1% zu einer Rehydrierung, die geringer als 40µm war, in 40,7% zu einer Rehydrierung über 57µm. In der >-3-Gruppe kam es in 49,5% zu einer Schwellung, die weniger als 40µm betrug und in nur 16,5% zu einer über 57µm messenden Schwellung:

		SphÄq-Gruppen			Gesamt
		< - 6	- 6 to -3	> -3	
Stromaschwellung (OCP index-kalibriert)	<40µm	25 22,1%	50 30,3%	45 49,5%	120 32,5%
	40-57µm	42 37,2%	59 35,8%	31 34,1%	132 35,8%
	>57µm	46 40,7%	56 33,9%	15 16,5%	117 31,7%
Gesamt		113 100%	165 100%	91 100%	369 100%

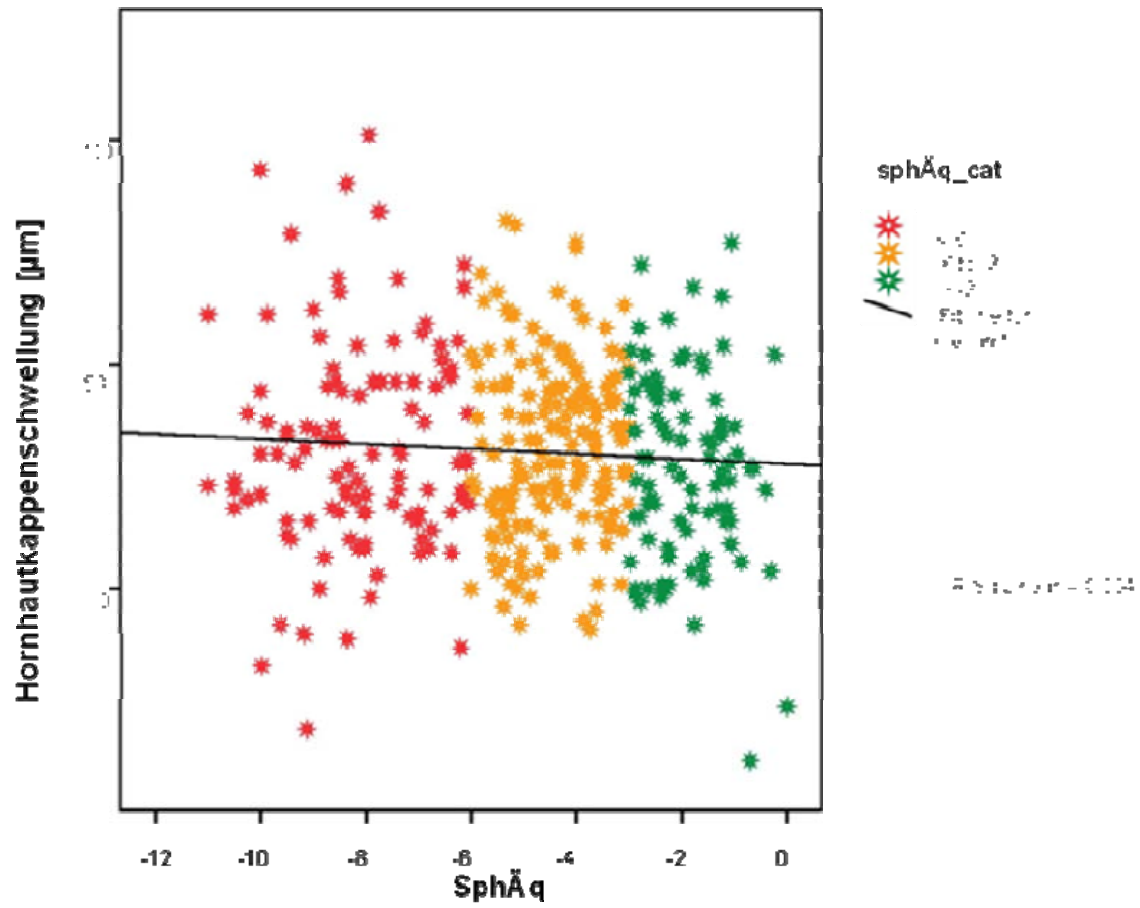
**Tabelle 11: Kreuztabelle des unterschiedlichen Schwellungsverhaltens in den 3 SphÄq-Gruppen mit OCP gemessen (eigene Tabelle)**

#### **4.8 Die Rehydrierungskapazität der Hornhautkappe**

Nach Repositionierung der Hornhautkappe betrug die zentrale Hornhautdicke mit USP gemessen im Mittel 487,1µm (±49,9µm, Maximum:608µm, Minimum:361µm) („Postoperative USP“), mit OCP gemessen 486,3µm (±48,6µm, Maximum:611µm, Minimum:367µm) („Postoperative OCP (index-kalibriert“).

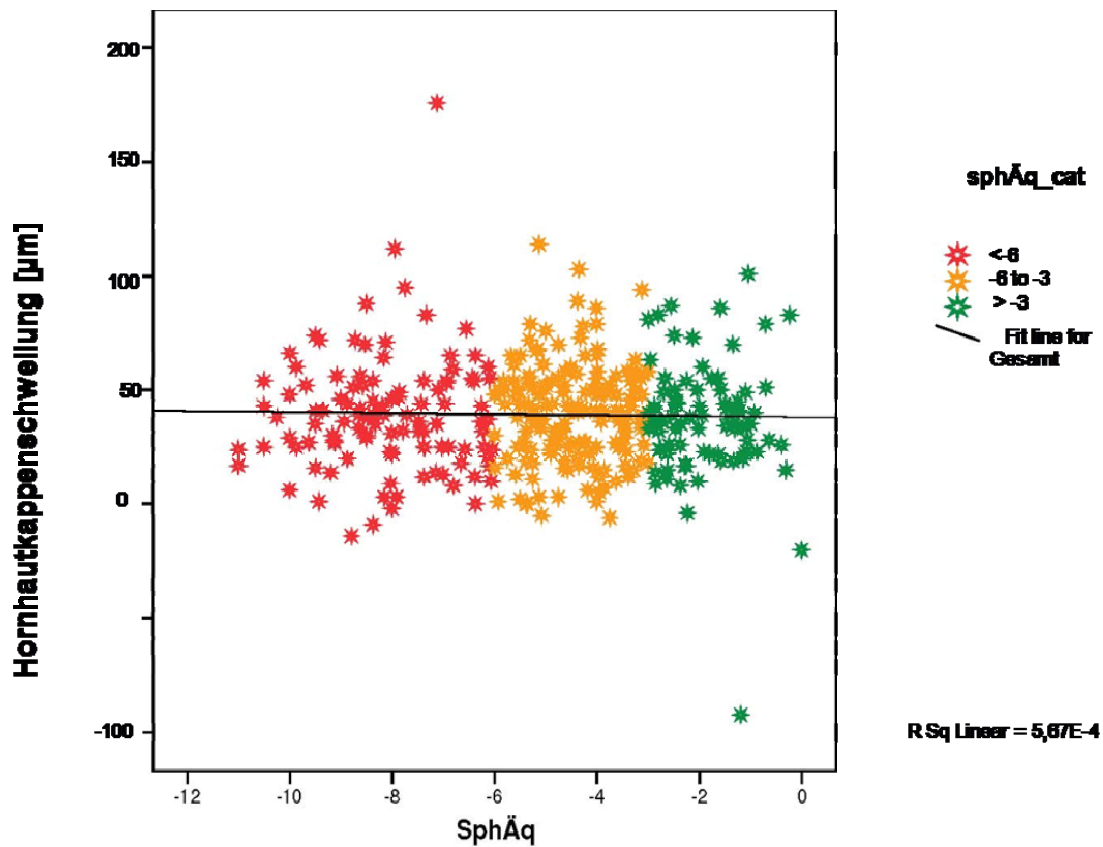
Die Schwellung der Hornhautkappe wurde errechnet, indem je vom postoperativen CCT-Wert („Postoperative USP“ bzw. „postoperative OCP (index-kalibriert“)) der jeweilige CCT-Wert nach Rehydrierung („USP nach Rehydrierung“ bzw. „OCP (index-kalibriert) nach Rehydrierung“) und die nach Eröffnung gemessene Hornhautkappendicke („Hornhautkappendicke (OCP“) subtrahiert wurden: Hornhautkappenschwellung = Postoperative USP bzw OCP – USP bzw. OCP nach Rehydrierung – Hornhautkappendicke (OCP). Sie betrug im Mittel mit USP gemessen 39,4µm (±22,9µm, Maximum:176,0µm, Minimum:-20,0µm), mit OCP gemessen 30,8µm (±20,9µm, Maximum:101,0µm, Minimum: -31,0µm). Negative Werte für die Rehydrierung sind durch Schwankungen der Messwerte im Einzelfall zu erklären (s.Kap. 5.1 und 5.2)

Setzt man wieder das Sphärische Äquivalent (sphÄq) gegen die Rehydrierung („Hornhautkappenschwellung (USP“) zeigt sich, dass es keine Korrelation zwischen der Schwellung der Hornhautkappe und dem präoperativen SphÄq gibt:



(sphÄq\_cat = 3 Gruppen, nach Höhe der Myopie eingeteilt, Fit line for Gesamt = Regressionsgerade, R Sq Linear = Pearson'scher Korrelationskoeffizient im Quadrat, SphÄq = Sphärisches Äquivalent)

**Abbildung 21: Die Rehydrierung der Hornhautkappe vs. Sphärisches Äquivalent (SphÄq) mit USP gemessen (eigene Abbildung)**



(sphÄq\_cat = 3 Gruppen, nach Höhe der Myopie eingeteilt, Fit line for Gesamt = Regressionsgerade, R Sq Linear = Pearson'scher Korrelationskoeffizient im Quadrat, SphÄq = Sphärisches Äquivalent)

**Abbildung 22: Die Rehydrierung der Hornhautkappe vs. SphÄq mit OCP (index-kalibriert) gemessen (eigene Abbildung)**

		SphÄq
Hornhautkappenschwellung (USP)	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	-,024 ,654 356
Hornhautkappenschwellung (OCP index-kalibriert)	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) N	-,065 ,211 367

**Tabelle 12: Korrelation zwischen der Hornhautkappenschwellung (mit USP und OCP (index-kalibriert) gemessen) und dem Sphärischen Äquivalent (eigene Tabelle)**

Es bestehen sowohl bei der USP als auch bei der OCP keine signifikanten Korrelationen zwischen Sphärischem Äquivalent und Schwellung der Hornhautkappe, d.h. die Hornhautkappendicke wuchs durch Rehydrierung bei den Behandlungen unabhängig von der präoperativen Refraktion im Mittel um 39,4 $\mu$ m (USP) und 30,8 $\mu$ m (OCP).

#### **4.9 *Behandlungsdauer, Luftfeuchte und Temperatur***

Die Behandlungsdauer durch den Excimer-Laser, d.h. vom ersten bis zum letzten Laserimpuls inklusive aller evtl. Pausen betrug im Mittel 91,3s ( $\pm$ 44,2s, Maximum:444s, Minimum:17s) („Excimerzeit“).

Die mittlere Luftfeuchte betrug 34,7g/cm ( $\pm$ 5,9g/cm, Maximum: 52g/cm, Minimum: 20g/cm), die Temperatur betrug 21,6°C ( $\pm$ 1,3°C, Maximum: 28°C, Minimum: 19°C).

## 5 Diskussion

Die Messung der Hornhautdicke und ihrer Veränderung während der LASIK, insbesondere während des Gewebsabtrags durch den Excimer Laser, mittels online OCP beseitigt im Vergleich zur konventionellen Ultraschall-Pachymetrie die beiden gravierendsten Nachteile dieser Methode: die Behandlung muss zur Messung nicht unterbrochen werden und es besteht weder ein Kontaminations- noch ein Risiko der lokalen Stromaveränderung durch eine direkt aufs Hornhautgewebe aufgesetzte Messsonde. Gleichzeitig ist sie in der Lage, denselben, dringenden Fragen mit hoher Präzision, Auflösung und Reproduzierbarkeit (Thompson, 2003, S. 507-515; Wirbelauer, 2004, S. 24-30; Wirbelauer, 2004, S. 140-145) nachzugehen: Inwieweit entspricht der tatsächliche Gewebsabtrag dem von der Software des Excimer-Lasers vorhergesagten und sind die Nomogramme des Lasers optimierbar? Ist die Laserablation sicher, d.h. wird eine genügend dicke stromale Restdicke „übrig“ gelassen, um das Risiko einer iatrogen induzierten Keratektasie zu minimieren bzw. was sind die Kriterien eines „sicheren“ Eingriffs? Wird eine auch juristisch einwandfreie Behandlung durchgeführt, indem die internationale Leitlinie für eine minimale Reststromadicke von 250µm nicht unterschritten wird? Darüber hinaus können durch sie neue physikalisch-physiologische Erkenntnisse über Veränderungen der Elastizität, Hydratation, Brechungsindex, Dichte und Fibrillenanzordnung durch die Excimer-Laser Ablation gewonnen werden.

### 5.1 Die Kalibrierung der OCP auf die USP

Bei unserer gegenwärtigen Studie an 369 Augen lagen die OCP-Werte präoperativ um 20,7µm niedriger als die USP-Werte. Die optischen Pachymetrieverfahren liefern präoperativ kleinere Werte für die CCT als die USP (s. Kap. 3.4.; Thompson, 2003, S.513; Wirbelauer, 2004, S. 141; Wirbelauer, 2004, S. 26; Li, 2006, S. 795). Die Abweichungen lagen hierbei je nach Studie im Mittel zwischen -6,4µm (Li, 2006, S. 795) und -31µm (Wirbelauer, 2004, S. 141). Die beiden Messmethoden korrelierten signifikant miteinander (Wirbelauer, 2004, S. 26). Beide Messverfahren bedienen sich bei Kenntnis der Laufzeiten von Licht bzw. Schall im Hornhautgewebe der Messungen ihrer Reflexionen an Hornhautgrenzschichten, um die geometrische Länge zu berechnen (s. Kap. 2.5.3). Wirbelauer schlägt vor, dass obwohl die Abweichung durch unterschiedliche Messtechniken bei optischen und akustischen Verfahren zustande kommen könnte, die niedrigere Auflösung der Ultraschall-Pachymetrie berücksichtigt werden muss. Die schwer ermittelbare hintere Grenzfläche der Hornhaut befindet sich bei den akustischen Verfahren im Bereich zwischen Descemet-Membran und vorderer Augenkammer und verursache dadurch höhere Dickenmessungen. Bei der höheren Auflösung der optischen Verfahren werde die Rückfläche genauer erkannt und dadurch auch eine verhältnismäßig dünnere Hornhautdicke ermittelt. Außerdem sei die Ausbreitungsgeschwindigkeit des Ultraschalls im Gewebe in verschiedenen Hornhautschichten unterschiedlich. Zusammenfassend überschätze die USP die tatsächliche Hornhautdicke, während

die optische Methode die wahre Hornhautdicke genauer bestimmen könne (Wirbelauer, 2002, S. 444, 449).

Die USP stellt heutzutage noch den Goldstandard für Dickemessungen der Hornhaut dar, an der sich die präoperativen Berechnungen für ein optimales refraktives Ergebnis, die Lasernomogramme der Excimer-Laser und die Grenzwertempfehlungen orientieren. Um die Messgenauigkeit der beiden Messverfahren näher aneinander heranzuführen, stellten wir präoperativ durch den in der Lasersoftware vorgesehenen Korrekturfaktor für den Optischen Index, der im von uns verwendeten Gerät standardmäßig 1,389 betrug und über den aus Laufzeitunterschieden die geometrische Dicke berechnet wird (s. Kap. 2.5.3 und 3.1.4), die jeweilige präoperative OCP-Messung auf den jeweiligen aus 3 konsekutiven Messungen gemittelten USP-Wert ein. Der dazu benötigte Korrekturfaktor für den Refraktiven Index lag bei uns im Mittel bei 95,8% (s. Kap. 4.2). Dadurch konnten wir präoperativ die OCP-Messung auf ein Mittel von 535,4 $\mu\text{m}$  mit einem gemittelten präoperativen Zielwert der USP von 536,1 $\mu\text{m}$  einstellen. Die Abweichung betrug also  $-0,7\mu\text{m}$ . Nach Ablation durch den Excimer-Laser lag sie bei einem mittleren USP-Wert von 302,9 $\mu\text{m}$  und einem mittleren OCP-Wert von 301,2 $\mu\text{m}$  bei  $-1,7\mu\text{m}$ . Nach Repositionierung der Hornhautkappe wich die mittlere OCP-Messung mit 386,1 $\mu\text{m}$  um  $-0,7\mu\text{m}$  von der mittleren USP-Messung von 386,8 $\mu\text{m}$  ab. Wir dürfen also feststellen, dass sich bei einem großen Patientenkollektiv durch die zu Anfang einer Behandlung einmalig durchgeführte Kalibration die OCP im Mittel für die gesamte Behandlung gut auf die USP einstellen lässt.

Betrachtet man unsere für die je präoperative und nach Excimer-Ablation durchgeführte Bland-Altman-Analyse (Kap 4.2 und 4.4) muss man diese Aussage jedoch spezifizieren: denn obwohl die mittlere Abweichung bei beiden Messpunkten nicht höher als 2 $\mu\text{m}$  war, lagen präoperativ 95% der beobachteten Einzelabweichungen in einem Intervall von  $-6,5\mu\text{m}$  und 7,8 $\mu\text{m}$ ; nach der Excimer-Ablation reichte das 95%-Konfidenzintervall jedoch von  $-29,6\mu\text{m}$  bis 33,3 $\mu\text{m}$ . Dies stellt vor allem die Möglichkeiten beider Methoden als Überwachungsinstrumente für die Sicherheit jeder Einzelbehandlung in Frage. Beide Verfahren leiden unter einer starken individuellen Standardabweichung der Einzelmessung durch die während der Behandlung auf das Stroma einwirkenden Einflussgrößen (s. Kap. 5.2.1 und 5.2.2). Daher erreichen sie zwar als wissenschaftliches Instrument bei großen Kollektiven exzellente Korrelationen, allerdings ist im individuellen Einzelfall keine juristisch relevante Aussage möglich. Für die Zukunft bieten sich neue Möglichkeiten der Kalibrierung der online OCP auf den Hydrationszustand jeder individuellen Hornhaut: die Analyse des zurückgestreuten Lichts der Hornhaut, welches sich während der Veränderung der Hydratation im Gewebe verändert, könnte eine Möglichkeit darstellen, die Aussagefähigkeit der OCP zu verbessern (Wang, 2004, S. 3493-3498; Hosseini, 2004, S. 2561). Seit neuestem steht ein Refraktometer zur Verfügung, welches intraoperativ am Ende der Photoablation den RI und den Hydrationszustand der Hornhaut messen könnte und dadurch zur Einschätzung der Fehlerabweichung des OCPs von der tatsächlichen Dickenmessung benutzt werden könnte (Patel, 2008, S. 1042-1049).

## **5.2 Die Abweichung der gemessenen von der errechneten RST**

In unserer Studie betrug die mittlere Abweichung vom errechneten Abtragswert mit USP gemessen  $-31,7\mu\text{m}$ , mit OCPindex gemessen  $-32,5\mu\text{m}$ . Das heißt, dass die stromale Restdicke im Allgemeinen sowohl mit USP als auch mit OCP niedriger gemessen wurde, als präoperativ im Behandlungsplan errechnet worden war. Daher unterschritten beim Messen einige Augen die kritische RST von  $250\mu\text{m}$ , obwohl präoperativ eine einwandfreie Berechnung durchgeführt worden war: die Spannbreite der errechneten RST reichte in unserer Studie von  $250\mu\text{m}$  bis  $468\mu\text{m}$ . Dennoch wurden nach Abtrag des Hornhautgewebes durch den Excimer Laser 55 von 369 Augen (=14,9%) mit der OCP unterhalb von  $250\mu\text{m}$  gemessen. 42 Augen lagen nach dem Laserabtrag bei der Messung mit der USP unterhalb von  $250\mu\text{m}$  (= 11,8%) (s.Kap. 4.6). Vor jeder LASIK-Behandlung wird bei Kenntnis der präoperativen CCT, der zu erwartenden Hornhautkappendicke und der von der Lasersoftware ermittelten Abtragtiefe die voraussichtliche stromale Restdicke berechnet (s. Kap. 2.5.2). Beträgt diese weniger als  $250\mu\text{m}$ , wird von einer Behandlung abgesehen. Die international anerkannte Empfehlung, eine minimale Reststromadicke von  $250\mu\text{m}$  nach dem Excimer-Abtrag zu belassen, um die Entwicklung einer iatrogenen Keratektasie zu vermeiden, stammt aus den 60er Jahren und wurde 1996 von der US Food and Drug Administration als Richtlinie festgelegt (s.Kap. 2.4 und 2.5.2; Ophthalmic Devices Advisory Panel, 1997). Die Ätiologie der Keratektasie ist noch nicht gänzlich verstanden. Da jedoch der natürlich vorkommende Keratokonus, - ein progressives Dünnen- u Steilerwerden der Hornhaut wie bei der Post-LASIK-Keratektasie -, auch ohne einen vorherigen refraktiven Eingriff auftritt, kann ein Kausalzusammenhang zwischen vorangegangener LASIK und Neuauftreten eines Keratokonus nicht gestellt werden (Binder, 2005, S. 750). Wang et al. berichten z.B. von einem Fall von bilateraler Ektasie nach unilateraler LASIK, wo eine Keratektasie 20 Monate postoperativ auf beiden Augen, -also sowohl auf dem operierten als auch auf dem nicht-operierten Auge-, auftrat (Wang, 2003, S. 2015-2018). Dies spricht für eine genetische Disposition für Keratokonus.

Auch ist die Inzidenz von Ektasie nach LASIK unbekannt, da akkurate Daten fehlen. Bis 2003 wurden nur ca. 180 Fälle von Keratektasie in der Literatur beschrieben (ASCRS Member Survey, 2003). Angesichts der Tatsache, dass weltweit schon über 17 Millionen LASIK-Operation durchgeführt wurden, ist es interessant, dass relativ wenige berichtet Fälle von post-LASIK Ektasie vorliegen (Condon, 2005, S. 2126). Dies könnte damit zusammenhängen, dass eine steigende Anzahl von refraktiven Operateuren in kommerziellen Laserzentren arbeitet, deren Komplikationsrate in großen Studien nicht erfasst wird.

Die Dicke der Hornhaut ist jedenfalls ein limitierender Faktor der LASIK und anderer refraktiver Eingriffe, welche zur Herbeiführung einer Brechkraftänderung Hornhautgewebe schichtweise entfernen. Ein unbefriedigendes refraktives Ergebnis oder gar die Entwicklung einer Keratektasie nach einer LASIK-Operation wäre derzeit juristisch als Behandlungsfehler zu werten, falls der präoperative Behandlungsplan eine RST von weniger als  $250\mu\text{m}$  vorausgesagt hätte. Die meisten refraktiven Chirurgen beschränken sich auf die präoperative, theoretische Berechnung der RST,

ohne diese intraoperativ nachzuprüfen. Es besteht dabei die Gefahr, dass die Hornhautkappe dicker als erwartet erstellt wird und daher der folgende Laserabtrag tiefer als vorgesehen ins Gewebe eindringt oder der Laserabtrag selbst zu hoch ausfällt (Condon, 2005, S. 2128). Die Hornhautkappendicke kann bei der mechanischen Keratom-LASIK von der Mikrokeratomangabe um bis zu 50µm abweichen (Durairaj, 2000, S. 2141; Liu, 2001, S. 924-927). Der in unserer Studie verwendete Femto-Laser erstellt Hornhautkappen mit höherer Präzision und Vorhersagbarkeit (Kezirian, 2004, S. 804-811; Stonecipher, 2006, S. 368-372) als mechanische Mikrokeratome. Die von uns eingesetzte online OCP-Technik ermöglicht erstmals die berührungsfreie Überwachung der zentralen Hornhautdicke, die es dem Chirurgen evtl. in Zukunft ermöglichen könnte, noch während der laufenden Operation die Abtragsparameter so zu modellieren, dass eine Behandlung auf das Hydrationsniveau jeder einzelnen Hornhaut und die individuellen Reaktionen des Gewebes auf die Lasereinwirkung eingestellt werden könnte, so dass Über- und Unterkorrekturen sowie die Stabilität und Biomechanik der Hornhaut gefährdende Eingriffe vermieden werden könnten. Wenn man eine akkurate Beurteilung der stromalen Restdicke machen könnte, wäre dies außerdem für spätere Entscheidungen über die Sicherheit eventuell nötiger Nachoperationen hilfreich (Thompson, 2003, S. 513).

Leider haben heutzutage alle Messmethoden noch ihre Schwächen und man kann im Einzelfall nicht sicher sagen, dass die gemessene stromale Restdicke der tatsächlichen entspricht. Wie schon vielfach in der Literatur beschrieben wurde, ist die tatsächlich gemessene Abtragstiefe sowohl bei der Ultraschall-Pachymetrie (Durairaj, 2000, S.2141; Flanagan, 2003, S. 1678), als auch bei optischen Pachymetrierverfahren (Wirbelauer, 2000, S. 695; Maldonado, 2000, S. 84; Wirbelauer, 2004, S. 27; Wirbelauer, 2004, S. 2563; Wirbelauer, 2006, S. 777) gewöhnlich höher als präoperativ vorhergesagt. Die durchschnittlichen Abweichungen zwischen der berechneten und der gemessenen Laserresektion bewegen sich hier zwischen 14 und 40µm. Es stellt sich die Frage, ob die Nomogramme des Excimer-Lasers mehr Gewebe abtragen, als sie errechnen oder ob die Messinstrumente Einflussfaktoren unterliegen, welche zu einer Verschiebung der Messgenauigkeit führen. Wir untersuchten mit Hilfe der Literatur einige Hypothesen zur Begründung, warum sich die errechnete von der gemessenen stromalen Restdicke unterscheiden könnte:

### **5.2.1 Der Excimer-Laser trägt mehr Gewebe ab als in den Nomogrammen vorgesehen**

Die Excimer Laser besitzen interne Nomogramme, die die Menge der Laserbehandlung in Bezug zur angestrebten Brechkorrektur vorschreiben. Momentan nehmen die meisten Laserhersteller an, dass jeder Laserpuls eine konstante Gewebemenge entfernt. Die Abtragstiefe wird dadurch berechnet, indem die Anzahl der Pulse mit der pro Puls entfernten Gewebemenge multipliziert wird (s. Kap. 2.5.1). Die gängigen Algorithmen basieren größtenteils auf empirischen Studien und vernachlässigen individuelle intraoperative Variablen. Die refraktiven Chirurgen



modulieren daher die präoperativen Berechnungen durch individuelle Zuschläge oder Abzüge je nach Alter und Höhe des Brechungsfehlers. Davon abgesehen gibt es bisher keine Möglichkeit der benutzerdefinierten Einstellung der refraktiven Behandlungsalgorithmen während der OP.

Allerdings wird diskutiert, dass die pro Puls entfernte Gewebsmenge von multiplen Faktoren beeinflusst wird, z.B. von der Hydratation der Hornhaut und der Asphärität ihrer Geometrie, der Gewebsentfernung und –kompression durch das Mikrokeratom, den atmosphärischen Gegebenheiten, der Temperatur und der Luftfeuchte im Operationssaal, dem Abtragsprofil und den Laserparametern und anderen patienten- und operateur-spezifischen Faktoren (Kim, 2001, S. 394-397; Chang, 2003, S. 1204, 1206).

### 5.2.1.1 Nomogramabweichungen aufgrund der stromalen Gewebearchitektur

Die pro Laserpuls entfernte Gewebsmenge und die Abtragsraten der Excimer-laser könnten durch die unterschiedliche Hydratation der verschiedenen Hornhautschichten beeinflusst werden. Diese beruht v.a. auf der Stromaarchitektur, denn die anterioren und posterioren Teile des Stromas unterscheiden sich in ihren Schwellungseigenschaften, ihrer Hydratation, ihrer Mukopolysaccharidverteilung und der Kollagenfibrillenstruktur (Kikkawa, 1970, S. 735-741; Van Horn, 1975, S. 275-277; Lee, 1981, S. 457-461; Komai, 1991, S. 2246-2247; Müller, 2001, S.437,440,442; Bron, 2001, 379-383; Wang, 2004, S. 3496; s. Kap. 2.2.1) Das anteriore Stroma scheint weniger hydriert und gegen einen Wasserfluss resistenter zu sein als das posteriore. Unregelmäßigkeiten der stromalen Ablationsrate in den verschiedenen Schichten sind bekannt (Seiler, 1990, S. 99-102). Flanagan et al. zeigten 2006, dass es nach dicken Hornhautkappenschnitten zu einer Unterkorrektur des sphärischen oder sphärozyklischen Fehlers kam, da der Gewebsabtrag hier im posterioren, höher hydrierten Stroma stattfand und geringer war als nach dünnen Hornhautkappenschnitten im anterioren Stroma (Flanagan, 2006, S. 1138). Dougherty et al. berichteten außerdem, dass während der Excimer Laserbehandlung eine Dehydratation des kornealen Stromas stattfindet und dass dies die Menge des abgetragenen Gewebes beeinflussen kann (Dougherty, 1994, S. 169-176). Kim et al. zeigten 2001, dass ein Aufsaugen von überschüssiger Flüssigkeit und dadurch Trockenhalten des Stromas während der Op zu leichten Überkorrekturen führt (Kim, 2001, S. 394-397). Dieser Effekt könnte mit dem Phänomen in Verbindung stehen, dass bei erhöhter Luftfeuchtigkeit die Effektivität des Laserabtrags herabgesetzt sein kann. Die Abtragsrate des trockenen Stromamaterials steigt, wenn die stromale Hydratation sinkt (Dougherty, 1994, S. 169-176; Lyle, 2000, S. 658; Kim, 2001, S. 396). Daher wird eine größere Menge Kollagen und Glukosaminoglykane entfernt, wenn weniger Wasser präsent ist und umgekehrt. Auf die Gründe für eine Dehydratation des Hornhautstromas während der LASIK wird unten weiter eingegangen. Es sei festgestellt, dass es zu einem solchen Wasserverlust während der Behandlung kommt und dass daher in einem dehydrierten Stroma pro Laserpuls mehr Kollagen und Grundsubstanz entfernt

werden als bei einer normal hydrierten Hornhaut. Daher wird die dehydrierte Hornhaut eine stärkere myope Korrektur als eine normal hydrierte aufweisen, wenn nach der Operation der Hydrationszustand auf ein normales physiologisches Niveau zurückkehrt (Kim, 2001, S. 394). Daher wäre es wichtig, die individuelle Hydratation jeder Hornhaut zu kennen und die Hydrationsveränderungen während und durch die LASIK zu messen, um den Gewebeabtrag zu optimieren.

### **5.2.1.2 Fluenceschwankungen des Lasers und Laser-Gewebs-Wechselwirkungen**

Gründe für einen ungleichmäßigem Gewebsabtrag können außerdem bei der Inhomogenität, d.h. Energiedichteschwankungen des Excimerlasers oder anderer Laser-Gewebs-Wechselwirkungen (Photochemischer Prozess (Srinivisan, 1986, S 559-565), der Schockwellendynamik (Puliafito, 1987, S. 1255-1259; Krueger, 1993, S. 330–334) und dem Temperaturanstieg (Bende, 1988, S. 277-280), die während des Laserabtrags vorkommen, gesucht werden. Außerdem wurde herausgefunden, dass sich Umweltfaktoren wie z.B. die Raumtemperatur und relative Luftfeuchtigkeit, auf die Rate von notwendigen Nachoperationen auswirkten (Walter, 2004, S. 798-803). Hier führte eine erhöhte Luftfeuchtigkeit zu einer geringeren Absorption der Laserenergie durch das Stroma und damit zu suboptimalen Gewebsabträgen, d.h. Unterkorrekturen.

Allerdings haben frühere Studien eine signifikante Korrelation zwischen der gemessenen und der berechneten Abtragtiefe bei der PRK und der LASIK festgestellt (Pérez-Santonja, 1997, S. 377-378; Durairaj, 2000, S. 2141; Wirbelauer, 2000, S. 695; Wirbelauer, 2004, S. 2563; Flanagan, 2005, S. 25). Trotz aller Einflussfaktoren auf die Abtragsrate im biologischen System Hornhautstroma während des Eingriffs, bestätigt der Erfolg der LASIK mit geringen postoperativen Abweichungen der angestrebten Brechkraftkorrektur die Zuverlässigkeit der Nomogramme. Wirbelauer et al. konnten 2006 mittels OCP zeigen, dass bei 45 myopen Behandlungen ein linearer Abtragsprozess mit einer mittleren Abtragsrate von  $0,59 \pm 0,17 \mu\text{m}$  pro Schicht,  $1,45 \pm 0,48 \mu\text{m}$  pro Sekunde und  $24,63 \pm 7,81 \mu\text{m}$  pro korrigierter Dioptrie stattfand. Diese Werte waren zwar um 28,7% bis 29,6% höher als die berechneten Werte; es gab aber eine signifikante Korrelation für die Abtragsrate pro Schicht ( $r=0,823$ ), pro Sekunde ( $r=0,869$ ) und pro korrigierter Dioptrie ( $r=0,892$ ) (Wirbelauer, 2006, S.777).

### **5.2.2 Austrocknung und Rehydration führen zu Messartefakten**

Während der LASIK kommt es aufgrund verschiedener Faktoren zu einer Hydrationsveränderung des Hornhautstromas:

#### **5.2.2.1 Verdunstung durch Offenlegen des Stromas**

Wie Aurich et al. 2006 beschrieben haben (Aurich, 2006, S. 182-184), kommt es allein durch Einsetzen eines Lidhalters in normale, nicht-operierte Augen zu einem Dünnerwerden der Hornhaut bei der OCP. Innerhalb von 5 Minuten wurde die

Hornhaut im Mittel um  $55\mu\text{m}$  ( $=10,2\%$ ) dünner. Dies könnte bis zu einem gewissen Grade durch die Luftexposition mit resultierender Tränenverdunstung verursacht werden (O'Neal, 1985, S. 849,854). Das Dünnerwerden der Hornhaut reichte bei anderen Autoren bei der USP in normalen, epithelialisierten Hornhäuten von 10 bis 13 % innerhalb von 10 Minuten (Bolton, 1986, S. 221-222; Villasenor, 1981, S. 341-342) und bis zu 28,5% nach 50 bis 60 Minuten (Terry, 1994, S. 538-543; Böhnke, 1998, S. 140-146): mit einem optischen Messgerät wurde eine fast lineare Dehydrationsrate der Hornhaut von  $1\text{-}5\mu\text{m}/\text{min}$  mit unterschiedlichem Dünnerwerden der Hornhaut gefunden: 10% Dünnerwerden bei intaktem Epithel, 25% bei Hornhäuten mit entferntem Epithel und 28,5% bei Hornhäuten nach einer anterioren Keratektomie von  $90\mu\text{m}$  mit einem Excimer Laser in den ersten 15 Minuten. Die Verdünnungsrate hing also vom Zustand von Epithel und Stroma ab, wobei sie bei intaktem Epithel am niedrigsten und bei exponiertem Stroma am höchsten war. Da auch bei der LASIK das Epithel zusammen mit dem anterioren Stroma in einer Hornhautkappe aufgeklappt wird, könnte die Veränderung der Hydratation vom Offenlegen dieser Schichten herrühren.

Außerdem beobachteten Wirbelauer et al. bei hyperopen Korrekturen ebenfalls ein Dünnerwerden der CCT: die zentrale Stromadicke nahm hier um durchschnittlich  $21,35\mu\text{m}$  in einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 91,4 Sekunden ab. Da die zentrale Hornhaut während einer hyperopen Korrektur unbehandelt bleibt, deuten die Dickenveränderungen mögliche Dehydrationsprozesse des exponierten Hornhautgewebes an (Wirbelauer, 2004, S. 2563-2564). Von diesen Veränderungen konnte eine mittlere Dehydrationsrate von  $0,23\mu\text{m}$  pro Sekunde abgeleitet werden. Nicht nur durch Offenlegen des Stromas kommt es zu einer Verdunstung von stromaler Flüssigkeit. Andere Faktoren haben ebenfalls einen Einfluss auf die Dehydratation bei der LASIK:

### 5.2.2.2 Lasereffekte

Andere komplexe Faktoren, welche die stromale Hydratation beeinflussen, werden durch die Eigenschaften und die Anordnung der Kollagenfibrillen bedingt (Maurice, 1957, S. 263-286). So haben Müller et al. herausgefunden, dass das anteriore Stroma ( $=\text{bis } 100\text{-}120\mu\text{m}$  unterhalb der Bowman Membran), wo die Kollagenbündel wellenförmig verlaufen und antero-posterior miteinander verflochten sind (Komai, 1991, S. 2245-2248; s.Kap. 2.2.1), ein geringeres Schwellungspotential als das posteriore Stroma aufweist, wo die Kollagenfibrillen orthogonal angeordnet sind (Müller, 2001, S. 437-440). Zusätzlich bewirkt der höhere Anteil an Keratansulphat im posterioren Stroma (Bron, 2001, S. 380) hier eine höhere Wasseraffinität als im anterioren Stroma. Jede Durchtrennung und Veränderung des stromalen Kollagens und der Mukopolysaccharidverteilung, wie sie bei einer Excimer-Laser-Behandlung vorkommen, haben daher das Potential, die stromale Hydratation zu beeinflussen (Kikkawa, 1970, S. 735-741). Außerdem kommt es während der Behandlung auch zu einer signifikanten Temperaturerhöhung in der Hornhaut (Bende, 1988, S. 276-279;

Maldonado-Codina, 2001, S. 509-515), welche wohl zu weiterem Wasserverlust durch Verdunstung aus dem stromalen Bett führt. Unterstützt wird diese Annahme auch durch eine Studie von Flanagan et al., bei der die Reststromadicke mit der Ultraschall-Pachymetrie nach Abtrag des Excimer-Lasers und nach Wiedereröffnung der Hornhautkappe an 647 Augen, welche einer Nach-operation bedurften, gemessen wurde. Die RST war bei Erstoperationen um 6,1% dünner als bei Nachoperationen (gemessen direkt nach der Wiedereröffnung der Hornhautkappe). Theoretisch sollten diese beiden Messungen dieselben Messwerte ergeben. Die dünneren RST-Werte bei der Erstoperation waren wohl v.a. durch die Dehydration des posterioren Stromas im Lauf der ersten Laserablation zu erklären. Flanagan et al. folgerten, dass die Ultraschallmessung der Reststromadicke am Ende des Laserabtrags den Laserabtrag aufgrund der vom Laser hervorgerufenen Dehydration überschätzt (Flanagan, 2003, S. 1674-1683).

### 5.2.2.3 Umgebungsfaktoren

Verschiedene Studien beschäftigten sich mit dem Einfluss von Umweltfaktoren auf die Hornhauthydratation: Cohen et al. zeigten 1990, dass Veränderungen in der relativen Luftfeuchte von 30% über 52% auf 97% die Osmolarität des Tränenfilms stark genug beeinträchtigen, um den Zustand der Hornhauthydratation zu beeinflussen (Cohen, 1990, S. 1282-1287). Walter et al. konnten 2004 zeigen, dass jede Steigerung der Luftfeuchte um 1% bei der LASIK die Chancen für eine Nachoperation wegen Unterkorrektur um 9,3% erhöhte (Walter, 2004, S. 801). Sie folgerten, dass die Hornhäute evtl. durch die erhöhte Luftfeuchte auch hydrierter werden, was zu einem suboptimalen Gewebsabtrag führen könnte. Außerdem korrelierte die Umgebungstemperatur negativ mit der Nachoperationsrate.

### 5.2.2.4 Zellsterben/Ödembildung

Sowohl durch die Erstellung der Hornhautkappe als auch durch den Laserabtrag kommt es zu einem Zellsterben und einer direkt darauf folgenden Ödembildung, welche als Teil des sofort einsetzenden Wundheilungsprozesses zu sehen sind (Thomas, 2006, S. 676). Roberts erklärt, dass es durch einen Einschnitt in die Hornhaut zu einer sofortigen Retraktion und Schwellung der peripheren limbusnahen Lamellen, verknüpft mit einer Einlagerung von Flüssigkeit in die peripheren Hornhautanteile, kommt (Roberts, 2000, S. 407-413).

Man sieht, dass es durch verschiedene, hornhaut-, laser-, umwelt-, und patienten-abhängige Faktoren zu Hydrationsveränderungen im Hornhautstroma während der LASIK kommen kann. Kim und Dougherty (Dougherty, 1994, S.169-176; Kim, 2001, S. 394-397) fanden heraus, dass ein veränderter Wassergehalt des Hornhautstromas zu veränderten Abtragsraten des Excimer-Lasers führt (s. Kap. 5.2.1.1).

Ebenso hat die Hydratation einen Einfluss auf die Messergebnisse sowohl bei der USP als auch bei der OCP, da sowohl die Laufzeit des Ultraschalls im Gewebe als auch

der Brechungsindex des Hornhautstromas von der Hydratation abhängen (Meek, 2003, S. 2205-2212; Patel, 2004, S. 3523-3530; Wang, 2004, S.3496; Thomas, 2006, S. 676).

Der Brechungsindex des anterioren Stromas ist höher als der des posterioren Stromas. Patel et al. bestimmten den Brechungsindex des kornealen Epithels in vivo und der anterioren und posterioren Stromaoberfläche ex vivo mittels eines per-Handgehaltenen modifizierten Abbé-Refraktometers und zeigten einen Abfall von 1,401 (Epithel) über 1,380 (anteriores Stroma) auf 1,373 (posteriore Stroma) (Patel, 1995, S. 100-105). Sie schlugen vor, dass der refraktive Index mit der Hornhauttiefe variiert und höchstwahrscheinlich eine Funktion der lokalen Hydratation darstellt. 2004 konnten sie zeigen, dass der Brechungsindex des Rinderhornhautstromas signifikant mit der Hydratation verknüpft war und dass die Photoablation von menschlichem Hornhautgewebe durch einen Excimer Laser signifikant den Brechungsindex des Stromas erhöhte (Patel, 2004, S. 3523-3530). 2008 verwendeten sie ein neues Gerät zur Messung des optischen Index und des prozentualen Wassergehalts der Hornhaut in vivo, das VCH-1 (Index Instruments, Huntigton, Cambridgeshire, Großbritannien), ein sog. „Kritisches-Winkel-Refraktometer“. Sie maßen damit u.a. den Brechungsindex der Hornhaut von 30 Augen vor der LASIK, nach Eröffnung der Hornhautkappe und nach der Photoablation des Excimer-Lasers und fanden, dass sich der Refraktive Index des Stromas durch die Photoablation signifikant von 1,369 auf 1,385 erhöhte, was einer Hydrationsveränderung von 83% auf 74% entspräche (Patel, 2008, S. 1045).

In der Theorie existiert eine lineare Beziehung zwischen dem refraktiven Index und der Hydratation des Stromas (Fatt, 1973, S. 383-386). Die Erklärung dieser Modelle für den Brechungsindex stammt aus dem Gladstone-Dale'schen Gesetz (Gladstone, 1863, S. 317-337), das den Brechungsindex einer flüssigen Mischung als die Teilsumme der refraktiven Indices ihrer Bestandteile darstellt, wobei jeder Bestandteil nach der von ihm eingenommenen Volumenfraktion gewichtet wird. Der Brechungsindex des Stromas ist hier eine Funktion der Gewebshydratation: je höher die Hydratation ist, desto kleiner ist der Brechungsindex (Meek, 2003, S. 2207-2208).

Wang et al. (Wang, 2002, S. 93–98) spekulieren, dass die optischen Messverfahren die Hornhautdicke während einer Hornhautschwellung überschätzen könnten. Sie haben vorgeschlagen, dass hierbei die Veränderung des Brechungsindex der Hornhaut durch die Schwellung eine Rolle spielen könnte. Allerdings hätten diese Schwellungsveränderungen einen ähnlichen Einfluss auf die Ultraschall-Pachymetrie-Messungen, da die Laufgeschwindigkeit des Ultraschalls im Gewebe durch eine Schwellung verändert werden und so systematische Fehler hervorrufen könnte (Thomas, 2006, S. 676). Beide physikalische Größen, sowohl der Gruppenbrechungsindex der Hornhaut bei der OCP, als auch die Laufgeschwindigkeit des Ultraschalls im Hornhautgewebe bei der USP, werden als konstant angenommen und dienen als feste Größen dem jeweiligen Funktionsprinzip des Messgeräts (s. Kap 2.5.3). Dies mag in einem annähernd statischen System, wie es bei der Öffnung der Hornhautkappe vorliegt, keine Messprobleme verursachen, könnte aber in einem dynamischen System, wie bei der Photoablation durch den Excimer Laser, zu einem systematischen Fehler oder Messungenauigkeiten führen,

da hier das Zusammenspiel von verschiedenen hydrierten stromalen Schichten und Dehydrationseffekten, welche den optischen Index und die Dichte des Gewebes verändern, eine große Rolle spielen könnte. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die mittlere Abweichung der Messwerte bei der USP zu denen bei der indexadaptierten OCP im Reststroma nur  $1,7\mu\text{m}$  betrug. Falls es durch die variablen Einflussfaktoren während des Excimer-Laser-Abtrags zu einem systematischen Fehler beim Messen kommt, handelt es sich also um Phänomene, die bei beiden Messverfahren im Mittel eine ähnliche Abweichung verursachen. Erklärbar wäre dies dadurch, dass eine Dehydration sowohl die akustische Impedanz als auch den Brechungsindex des Hornhautgewebes gleichsam und in ähnlicher Größenordnung verändert.

Die Unterschreitung der minimalen stromalen Restdicke, wie sie in unserer Studie bei einigen Behandlungen registriert wurde (s. Kap. 4.4 und 4.6) könnte durch Hydrationsveränderungen der Hornhaut bedingt sein. Diese Werte könnten teilweise durch einen systematischen Fehler der OCP und der USP zustande gekommen sein und nicht der tatsächlichen Hornhautdicke entsprechen. Nach Spülen mit isotonischer Kochsalzlösung kam es durch Rehydrierung zu einer Schwellung des Stromas um im Mittel  $39,2\mu\text{m}$  bei der USP und  $48,9\mu\text{m}$  bei der OCP. Danach lagen bei der OCP nur noch 4 Augen ( $=1,1\%$ ) und bei der USP ebenfalls noch 4 Augen ( $=1,1\%$ ) unterhalb von  $250\mu\text{m}$ . Es ist anzunehmen, dass es sich hierbei teilweise um eine echte Schwellung des zuvor durch die LASIK dehydrierten Stromas handelt. Allerdings könnte es auch sein, dass sich durch die Rehydrierung der Brechungsindex und die akustische Impedanz des Gewebes wieder dem normal hydrierten Ausgangszustand näherten, sodass die Messinstrumente wieder Werte für einen annähernd normalen Hydrationszustand des Stromas lieferten. Die Abweichung der Werte für das rehydrierte Stroma wichen bei der USP im Mittel nur noch um  $10,2\mu\text{m}$ , bei der OCP nur noch um  $2,2\mu\text{m}$  von der zu Anfang der Behandlung theoretisch errechneten RST ab. Die Messwerte nach Rehydrierung des Stromas scheinen eher den tatsächlichen Dickeverhältnissen zu entsprechen als die Messwerte im trockenen, dehydrierten Reststroma, da nach der Photoablation der in den Geräten verwendete Brechungsindex bzw. der fixe Wert für die Laufzeit von Ultraschall im Gewebe nicht mehr mit den durch Dehydration veränderten Werten für diese physikalischen Größen übereinzustimmen scheinen.

Auch Wirbelauer et al. bemerkten 2004, dass bei Messungen eines Excimer Laserabtrags in Kunststoff (PMMA) mit zwei verschiedenen Messverfahren, und zwar Spektrophotometrie und OCP, wesentlich bessere Messverhältnisse als an der lebenden Hornhaut herrschten (Wirbelauer, 2004, S. 28). Dies könnte ebenfalls durch die Veränderung des Optischen Index und dem damit induzierten systematischen Fehler bei den Messungen in vivo zu erklären sein.

### **5.2.3 Messartefakte durch Variablen der Messgerätgenauigkeit und untersucherabhängige Faktoren**

Die gängige Ultraschall-Pachymetrie wird bei verschiedenen Messungen am gleichen Auge mit einem Fehler von  $\pm 5 - 10 \mu\text{m}$  und bei verschiedenen

Messenden einem Fehler durch die von Hand gehaltene US-Sonde von +/- 5 µm assoziiert (Salz, 1983, S. 750-754; Marsich, 2000, S. 792-795). Wenn diese potentiellen Messfehler für hunderte von LASIK Augen angewandt werden, kann die Standardabweichung der Messungen bis auf +/- 50 µm ansteigen (Flanagan, 2003, S. 1681).

Der in unserer Studie verwendete Ultraschallpachymeter (AL-2000, Tomey Corp., Erlangen, Deutschland) ist nach Herstellerangaben in einem Bereich von +/- 5 µm genau.

Die Ultraschall-Pachymetrie erfordert einen direkten Kontakt der Sonde mit der zentralen Hornhautoberfläche. Die Messung der Hornhautkappendicke nach dem Schnitt mit einem mechanischen Mikrokeratom mittels Subtraktions-pachymetrie ist relativ unproblematisch, da meistens ein feuchtes Stroma vorliegt. Nach der Erzeugung der Hornhautkappe durch einen Femtosekundenlaser ist das Stroma allerdings trocken. Daher benötigt man zur Überbrückung zwischen Sonde und Stroma eine Kontaktflüssigkeit, die den Feuchtigkeitsgehalt des Stromas lokal verändern könnte und dadurch zu Messartefakten am darunterliegenden Gewebe führen könnte, da die Hydratation einen Einfluss auf die Dickenmessung des USP hat (s. Kap. 5.2.2).

Auch für die optischen Pachymetrieverfahren wurde in früheren Studien eine Ungenauigkeit von +/- 2 µm (Li, 2006, S. 795) beschrieben.

### **5.3 Das Schwellverhalten in den SphÄq-Gruppen**

Um die Vorgänge bei De- und Rehydratation in unserer Studie detaillierter beschreiben zu können, teilten wir die Hornhäute je nach präoperativer Stärke des Brechungsfehlers in 3 Gruppen ein: eine Gruppe mit milder Myopie (bis -3 SphÄq), eine mit mittelgradiger (-3 bis -6 SphÄq) und eine mit hoher Myopie (mehr als -6 SphÄq). Denn Augen mit höherem Brechungsfehler erhielten naturgemäß im Mittel eine längere Behandlung, da mehr Gewebe abgetragen werden musste, um die gewünschte Brechkraftkorrektur zu erreichen. Die Excimer Laser entfernen eine bestimmte Menge Gewebe pro Puls und so sind zu einem höheren Abtrag mehr Laserpulse nötig (s. Kap. 5.2.1). So wirken alle Faktoren, die zu Hydrationsveränderungen während der LASIK führen können, während unterschiedlich langen Behandlungen unterschiedlich stark auf die Hornhaut ein.

#### **5.3.1 Das unterschiedliche Schwellverhalten des Reststromas**

Nach der Photoablation durch den Excimer-Laser wurde das trockene Reststroma mit BSS (Balanced Salt Solution) rehydriert. Hierbei kam es in unserer Studie zu einem signifikant unterschiedlichen Schwellungsverhalten in den drei SphÄq-Gruppen (s. Kap. 4.7): je höher der Brechungsfehler und damit der Gewebsabtrag waren, desto höher war die Fähigkeit des Reststromas, bei der Rehydrierung zu schwellen. So wuchs die RST durch Rehydrierung bei der OCP in der Gruppe mit einem präoperativen Sphärischen Äquivalent von <-6 in über 40% der Fälle um mehr

als 57µm. In nur 22% kam es hier zu einer Schwellung, die kleiner als 40µm war. Im Gegensatz dazu kam es in der >-3-Gruppe in fast 50% zu einer Schwellung, die weniger als 40µm betrug und in nur 16,5% zu einer mehr als 57µm messenden Schwellung. Ein ähnliches, mit dem Brechungsfehler korrelierendes Schwellungsverhalten zeigte sich bei der USP. Deutlicher ausgeprägt war dieser Effekt bei der OCP (vgl. Tabelle 8 und 9). Die Schwellung des Hornhautstromas ist in einem Nicht-Nähr-Medium, bei Raumtemperatur, wo es keine Zellgrenzen und keine lebenden Zellen gibt, welche die Abschwellung des Stromas verursachen könnten (wie die Endothelzellen *in vivo*), fast gänzlich durch den Geldruck der stromalen Proteoglykane, die wie ein polyelektrolythaltiges Gel wirken, verursacht (Hodson, 1997, S. 115). Geldruck kann man sich als die Kraft vorstellen, die Flüssigkeit in das Gel zieht, da das Gel versucht, sein elektrostatisches Potential zu minimieren. Er entsteht durch die elektrostatische Abstoßung zwischen den festen negativen Ladungen der Glykosaminoglykan-Komponenten der Proteoglykane und verursacht ein Ungleichgewicht vom Donnan-Typ, das sich entweder als elektrochemisches oder als osmotisches Ungleichgewicht manifestiert, oder als Kombination aus beiden. In der lebenden Hornhaut manifestiert es sich wohl als Bikarbonationen-Ungleichgewicht, welches Bikarbonat auf parazellulärem Weg durch das Endothel ins Stroma treibt. Dieser passive Einwärtsfluss wird durch die auswärts gerichtete Bikarbonationen-Pumpe des Endothels ausgeglichen (Hodson, 1976, S. 563-577; Hodson, 1997, S. 109, 114-115). Die Beobachtung, dass Hornhäute mit größerer vorgenommener Brechkraftveränderung und höherem Gewebsabtrag bei Rehydrierung mehr schwellen als Hornhäute mit geringerem Gewebsabtrag, könnte mit der spezifischen Stromaarchitektur zusammenhängen, die sich im posterioren Teil in wichtigen Qualitäten vom anterioren Teil unterscheidet (s. Kap. 2.2.1 und 5.2.1.1). Ein hoher Abtrag schließt ja bei annähernd gleicher Hornhautkappendicke weiter posterior gelegene Stromaanteile in die Behandlung mit ein, als eine niedrige Ablation. Hier stützen unsere Daten die licht- und elektronenmikroskopischen Beobachtungen von Müller et al. (Müller, 2001, S. 439-440), welche dem posterioren Stroma eine höhere Schwellfähigkeit als dem anterioren zuschreiben: sie zeigten auf ultrastruktureller Ebene, dass das menschliche anteriore Stroma bedeutend weniger als das posteriore anschwillt, wenn man die Hornhäute für eine längere Zeit in deionisiertes Wasser und isotonische Salzlösung legt. Viele Studien, die sich mit dem Schwellverhalten der Hornhaut beschäftigten, haben eine graduelle Abnahme der Schwellungsfähigkeit von posterior nach anterior bemerkt (Van Horn, 1975, S. 275-277; Castoro, 1988, S. 963-968). Für diesen Prozess wurden v.a. die Anordnung der Kollagenlamellen und die unterschiedliche Proteoglykanverteilung verantwortlich gemacht. Die Lamellen im posterioren Stroma sind parallel zur Ebene der Hornhautkrümmung angeordnet. Die Kollagenfibrillen innerhalb einer Kollagenlamelle befinden sich in paralleler Anordnung, außer wenn Aufzweigungen vorhanden sind. Aufzweigungen in der Horizontalebene kommen in der ganzen Hornhaut vor, wogegen anteroposteriore Aufzweigungen nur im vorderen Drittel des Stromas zu finden sind. Müller et al. schlagen vor, dass die Verflechtung im anterioren Stroma der architektonische Hauptfaktor ist, der das unterschiedliche Schwellverhalten der Hornhaut bedingt (Müller, 2001, S. 442). Die



Glukosaminoglykane (GAG) des Stromas sind Keratansulphat, Dermatansulphat und Chondroitinsulphat, wobei Keratansulphat ungefähr 50 % der GAGs der Hornhaut ausmacht. Im Hornhautstroma von Kühen ist das Keratansulphat/Chondroitin-4-sulphat Verhältnis posterior höher als anterior (Bettelheim, 1975, S. 203-214; Castoro, 1988, S. 963-968). Bron schlägt vor, dass falls dies bei menschlichen Hornhäuten ebenso der Fall sein sollte, dies zum Teil das größere Schwellvermögen des posterioren Stromas erklären könnte, da Keratansulphat eine höhere Wasseraffinität als Chondroitin-4-sulphat aufweist (Bron, 2001, S. 380). Bei der LASIK kam es bei höheren Brechungsfehlern auch zu längeren Behandlungszeiten und damit zu länger auf die Hornhaut einwirkenden Lasereffekten (s. Kap. 5.2.2). Dadurch könnte dem Restgewebe mehr Feuchtigkeit durch Verdunstung und obengenannte Effekte entzogen worden sein als bei kürzer dauernden Behandlungen. Bei der Rehydrierung nach dem Ende der Photoablation könnte nun durch das Bikarbonationenungleichgewicht mehr Feuchtigkeit wieder aufgenommen worden sein, um die Hornhaut in einen annähernd stabilen, physiologischen Hydrationszustand zurückzuführen, was die stärkere Schwellung bei höherem Brechungsfehler erklären könnte. Zusammenfassend stellen wir fest, dass das unterschiedliche Schwellungsverhalten entsprechend der Abtragstiefe durch die spezifische Stromaarchitektur, die physikalischen Eigenschaften des Stromas und die Zusammensetzung seiner Bestandteile erklärt werden könnte.

### **5.3.2 Das konstante Schwellverhalten der Hornhautkappe**

Wir beobachteten, dass im Gegensatz zu dem Schwellungsvermögen des posterioren Stromas, das Schwellungsvermögen der Hornhautkappe nicht mit der Höhe der Brechkraftkorrektur korreliert war (Kap. 4.8). Die Hornhautkappe zeigte im Mittel eine konstante Schwellung in allen drei SphÄq-Gruppen. Die Hornhautkappendicke wuchs durch Rehydrierung bei allen Behandlungen unabhängig von der präoperativen Refraktion im Mittel um 39,2µm (USP) und 30,5µm (OCP). Diese Ergebnisse stützen wiederum die experimentellen Beobachtungen von Müller et al. (Müller, 2001, S.439-440), die an Spenderhornhäuten ex vivo erkannten, dass der vorderste Teil des anterioren Stromas (bis 100-120µm unterhalb der Bowman Membran) nach Einlegen der Hornhäute in deionisiertes Wasser und isotonische Kochsalzlösung im Gegensatz zum stark schwellenden posterioren Stroma relativ unbeeinträchtigt von der extremen Schwellung (bis 1200µm Gesamthornhautdicke nach Schwellung) war. Sie folgerten, dass die eng verflochtenen anterioren Lamellen gegenüber extremen, nicht-physiologischen Hydrationszuständen resistent sind. Unsere Beobachtungen an lebenden Hornhäuten bestätigen ein ähnliches Schwellungsverhalten in vivo und lassen Rückschlüsse auf die Biomechanik der Hornhaut und ihre Veränderung während der LASIK zu: das in der Hornhautkappe enthaltene anteriore Stroma zeigt eine geringere Schwellung (vgl. Stromaschwellung mit OCP gemessen: 48,4µm im Mittel, Hornhautkappenschwellung mit OCP gemessen: 30,8µm im Mittel, Kap. 4.7. und 4.8), die nicht von der Höhe des Refraktionsfehlers und der Behandlungsdauer

abhängig ist. Daher könnte es maßgeblich für die Stabilität der Hornhautkrümmung und die Transparenz und Lichtbrechung verantwortlich sein.

Es stellt sich hier natürlich wiederum die Frage, inwieweit die beobachteten Phänomene eine echte Schwellung darstellen und inwieweit sie die Veränderungen der Dichte und des Brechungsindex des Stromas während der LASIK widerspiegeln (s. Kap. 5.2.2). Ohne diese Frage konkret beantworten zu können, ergibt sich aus unserer Arbeit dennoch, dass das posteriore Stroma ein unterschiedliches Schwellverhalten als das anteriore zeigt.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass sich die OCP zu Beginn einer jeden Behandlung individuell auf den Goldenen Standard der USP einstellen lässt, indem sie durch einen Faktor auf den optischen Index des jeweiligen Hydrationsniveau der zu behandelnden Hornhaut kalibriert wurde. Denn der Brechungsindex ist eine Funktion der Gewebshydratation. Im Mittel stellte sich heraus, dass beide Messverfahren im Patientenkollektiv auch nach der Photoablation durch einen Excimer-Laser sehr gut miteinander korrelierten. Da während der Behandlung verschiedene Faktoren die Hydratation der Hornhaut beeinflussen können, ist im Einzelfall jedoch keine eindeutige Aussage über die tatsächliche Hornhautdicke möglich, da beide Messverfahren im Reststroma um bis zu 60µm voneinander abweichende Werte liefern können. Es ist derzeit nicht mit Sicherheit festzustellen, ob gelegentlich gemessene Unterschreitungen der 250µm-Richtlinie für das Reststroma dem tatsächlichen, physiologischen Zustand entsprechen. Grund dafür sind durch Hydrationsveränderungen herbeigeführte Dichteveränderungen des Gewebes, welchen ein messgerätemanenter, starrer Wert für die Laufzeit von Schall im Gewebe bzw. für den Brechungsindex nicht gerecht wird. Dieses Problem wird sich erst lösen lassen, wenn es möglich sein wird, die Hydrationsveränderungen einer jeden Hornhaut während der Operation zu quantifizieren und die Geräte dementsprechend zu programmieren. Um Über- und Unterkorrekturen zu vermeiden und das Risiko einer post-LASIK Keratektasie zu minimieren, wäre es wichtig, bei jedem Auge die individuelle Hydratation zu kennen und die Hydrationsveränderungen während der LASIK messen zu können. Bis heute wird bei einer weniger hydrierten Hornhaut mehr Kollagen und Grundsubstanz pro Laserpuls abgetragen als bei einer hydrierteren (s.Kap 5.2.1). Patel et al. geben an, die Veränderung des refraktiven Index des Stromas während der LASIK mit Hilfe eines Refraktometers gemessen zu haben (s.Kap. 5.1). Es sind weitere Studien nötig, um die Veränderungen von Brechungsindex und Hydratation quantifizieren zu können. Teilweise wurden diese durch Aufnahme statistisch gemittelter Dickemessungen in die gängigen Lasernomogramme bereits empirisch implementiert. Da jede Hornhaut jedoch unterschiedlich auf die Einflüsse während der LASIK reagiert, wäre es wünschenswert, die Excimer-Laser mit einem Messgerät für die Hydratation bzw. den Brechungsindex der Hornhaut auszustatten, um jede Photoablation auf die individuellen Charakteristika jedes einzelnen Auges einstellen zu können. Dies könnte dazu beitragen, die LASIK als benutzerdefiniertes Verfahren in ihrer Genauigkeit zu verbessern.

Wir beobachteten, dass die gängigen Messgeräte der zentralen Hornhautdicke nach dem Laserabtrag in 15 (OCP) bzw. 12 (USP) % der Fälle, -trotz einwandfreier, präoperativer Berechnungen-, eine stromale Restdicke von weniger als 250µm registriert wurde. Der Versuch der Qualitätssicherung könnte also für jeden Operateur zu juristisch verhänglichen Situationen führen. In den internationalen Leitlinien ist weder definiert, mit welchem Gerät man die Hornhautdicke messen soll,

noch ob die Marke für den Messwert oder für die präoperativen Berechnungen gilt. Es erscheint sinnvoll, die Leitlinie der 250µm-Marke für die minimale stromale Restdicke eindeutig für das Ergebnis der präoperativen Berechnungen aus präoperativ gemessener zentraler Hornhautdicke, erwarteter Hornhautkappendicke und erwartetem Laserabtrag festzulegen. Im Einzelfall kann noch keine sichere Messung der zentralen Hornhautdicke nach Photoablation stattfinden, da es, -wie wir zeigen konnten-, bei beiden Messverfahren zu individuellen Schwankungen bis zu über 60µm kommen kann. Nach Rehydrierung des Stromas mit isotoner Kochsalzlösung fanden sich nur noch in je 1% der Fälle Werte, welche die stromale Restdicke unter 250µm angaben. Unserer Ansicht nach könnte der gemessene, rehydrierte Zustand eventuell eher der tatsächlichen Hornhautdicke entsprechen, da es wahrscheinlich durch die Rehydrierung zu einer Annäherung des durch die Behandlung veränderten Brechungsindex bzw. der akustischen Impedanz des Hornhautgewebes an den Ausgangszustand dieser Größen kam. Wir konnten zeigen, dass das Schwellungsverhalten des Reststromas bei der Rehydrierung mit dem Sphärischen Äquivalent, - und dadurch auch mit der Höhe des Excimer-abtrags, der Behandlungsdauer und der Dauer des Einwirkens verschiedener Einflussfaktoren auf den Hydrationszustand der Hornhaut-, korreliert war. Hornnhäute mit höherem präoperativem sphärischen Äquivalent zeigten nach der Photoablation durch den Excimer-Laser eine stärkere Rehydrierung als solche mit geringeren Brechungsfehlern. Es erscheint wichtig, weitere Studien zur spezifischen Stromaaarchitektur, Hydratation und Hydrationsveränderung während der LASIK durchzuführen. Die Technik der OCP könnte hier wichtige Erkenntnisse bringen, falls es gelingt, die Veränderung des optischen Index des Hornhautstromas während der LASIK in die Geräteweiterentwicklung mit einzubeziehen. Die LASIK stellt neben der PRK das bis dato erfolgreichste Verfahren in der refraktiven Chirurgie dar und es wäre wünschenswert, ihre Genauigkeit in der Zukunft noch weiter zu verbessern.

## 7 Anhang

### 7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Deskriptive Statistik der demographischen Werte, des präoperativen SphÄq und der Verteilung der Augen in den SphÄq-Gruppen, eigene Tabelle.....	S.26
Tabelle 2:	Deskriptive Statistik aller relevanten prä-, intra- und postoperativen Messwerte und Berechnungen, eigene Tabelle.....	S.33
Tabelle 3:	Spearman`scher Korrelationskoeffizient: Die Kalibrierung der präoperativen OCP- auf die USP-Werte, eigene Tabelle.	S.35
Tabelle 4:	Die Differenz aus präoperativem USP- und OCP-Wert, Deskriptive Statistik, eigene Tabelle.....	S.36
Tabelle 5:	Spearman`scher Korrelationskoeffizient: OCP vs. USP nach Photoablation, eigene Tabelle .....	S.37
Tabelle 6:	Kreuztabelle der 250µm-Marke nach der Photoablation und nach der Rehydrierung des Stromas mit OCP gemessen, eigene Tabelle .....	S.40
Tabelle 7:	Kreuztabelle der 250µm-Marke nach der Photoablation und nach der Rehydrierung des Stromas mit USP gemessen, eigene Tabelle.....	S.41
Tabelle 8:	Die Korrelation der Stromaschwellung (USP und OCP) mit der Höhe des Sphärischen Äquivalents, eigene Tabelle.....	S.44
Tabelle 9:	Bonferroni-Mehrfachvergleiche der unterschiedlichen Rehydrierungsverhalten in den unterschiedlichen SphÄq-Gruppen mit je USP und OCP gemessen (eigene Tabelle). Signifikante Unterschiede je in den <-6 im Vergleich mit den >-3 –Gruppen.....	S.46
Tabelle 10	Kreuztabelle des unterschiedlichen Schwellungsverhaltens in den 3 SphÄq-Gruppen mit USP gemessen, eigene Tabelle.....	S.48
Tabelle 11:	Kreuztabelle des unterschiedlichen Schwellungsverhaltens in den 3 SphÄq-Gruppen mit OCP gemessen, eigene Tabelle.....	S.49
Tabelle 12:	Korrelationen zwischen der Hornhautkappenschwellung (mit USP und OCP gemessen) und dem SphÄq, eigene Tabelle..	S.51

## 7.2 *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1:	„Der Hornhautquerschnitt“ aus Kanski J. J., Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1996, 2. Auflage.....	S.10
Abbildung 2:	„Der Refraktive Schnitt auf der Rückseite der Hornhautkappe bei der Myopen Keratomileus nach Barraquer“ aus Condon, P. I. 2005 ESCRS Ridley Medal Lecture Will keratectasia be a major complication for LASIK in the long term?. J Cataract Refract Surg 32 (2006) 2124–2132.....	S.13
Abbildung 3:	„Schema der optischen online Kohärenz-Pachymetrie“ aus OCPonline Ver. B01, Online Optical Coherence Pachymeter Systembeschreibung, Heidelberg Engineering GmbH, September 2005, Revision 1.0.....	S.18
Abbildung 4:	„Farbcodiertes, über die Zeit aufgelöstes Streubild des Hornhautquerschnitts bei der online OCP“ aus OCPonline Ver. B01, Online Optical Coherence Pachymeter Systembeschreibung, Heidelberg Engineering GmbH, September 2005, Revision 1.0.....	S.22
Abbildung 5:	„Die Veränderung der zentralen Hornhautdicke während der LASIK mit präoperativer Hornhautdicke, Eröffnung der Hornhautkappe, Excimer-Laser-Ablation und Repositionierung der Hornhautkappe“ aus OCPonline Ver. B01, Online Optical Coherence Pachymeter Systembeschreibung, Heidelberg Engineering GmbH, September 2005, Revision 1.0.....	S.23
Abbildung 6:	„Geschlechtsverteilung in der Patientengruppe“, eigene Abbildung.....	S.24
Abbildung 7:	„Verteilung des Sphärischen Äquivalents in der Patientengruppe“, eigene Abbildung.....	S.25
Abbildung 8:	„Die Behandlungseinheit mit IntraLase FS60 Femtosekunden-Laser (links) und schwenkbarer Liege des Schwind Esiris Excimer-Lasers (rechts) in den Räumen des Visumed Zentrum München“, eigene Abbildung.....	S.27
Abbildung 9:	„Die Kalibrierung der OCP-Werte auf die Ultraschallwerte“, eigene Abbildung.....	S.34
Abbildung 10:	„Bland-Altman-Analyse: Die präoperative Kalibrierung der OCP- auf die USP-Werte“, eigene Abbildung.....	S.35
Abbildung 11:	„Ultraschallwerte vs. kalibrierte OCP-Werte nach dem Laserabtrag“, eigene Abbildung.....	S.37
Abbildung 12:	„Bland-Altman-Analyse: Mittelwert vs. Differenz der USP- und OCP-Werte nach dem Laserabtrag“, eigene Abbildung...	S.38

Abbildung 13:	„Die 250µm - Marke nach der Photoablation vs. die 250µm-Marke nach der Rehydratation des Stromas mit OCP (indexkalibriert) gemessen“, eigene Abbildung.....	S.39
Abbildung 14:	„Die 250µm - Marke nach der Photoablation vs die 250µm-Marke nach der Rehydratation des Stromas mit Ultraschall gemessen“, eigene Abbildung.....	S.41
Abbildung 15:	„Die Rehydrierung des Stromas vs. Sphärisches Äquivalent (SphÄq) mit USP gemessen“, eigene Abbildung.....	S.42
Abbildung 16:	„Die Rehydrierung des Stromas vs. Sphärisches Äquivalent (SphÄq) mit OCP gemessen“, eigene Abbildung.....	S.43
Abbildung 17:	Die Rehydrierung des Stromas in den 3 Sphärische-Äquivalent-Gruppen mit USP gemessen, eigene Abbildung...	S.44
Abbildung 18:	Die Rehydrierung des Stromas in den 3 Sphärische-Äquivalent-Gruppen mit OCP gemessen, eigene Abbildung..	S.45
Abbildung 19:	„Die prozentuale Verteilung der Rehydrierung in den 3 SphÄq-Gruppen mit USP gemessen; die Rehydrierung wurde ebenfalls in 3 Gruppen unterteilt: Rehydrierung <33µm, 33-44µm und >44µm“, eigene Abbildung.....	S.47
Abbildung 20:	Die prozentuale Verteilung der Rehydrierung des Stromas in den 3 SphÄq-Gruppen mit OCP gemessen; die Rehydrierung wurde ebenfalls in 3 Gruppen unterteilt: Rehydrierung <40µm, 40-57µm und >57µm.....	S.48
Abbildung 21:	“Die Rehydrierung der Hornhautkappe vs. Sphärisches Äquivalent (SphÄq) mit USP gemessen“, eigene Abbildung..	S.50
Abbildung 22:	“Die Rehydrierung der Hornhautkappe vs. Sphärisches Äquivalent (SphÄq) mit OCP (index-kalibriert) gemessen“, eigene Abbildung.....	S.51

### 7.3 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Andreassen, T. T., Simonsen, A. H., Oxlund, H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res* 31 (1980) 435-441
2. ASCRS Member survey. „Post LASIK Ectasia“. April 13, 2003, San Francisco, Calif.
3. Aurich, H., Wirbelauer, C., Jaroszewski, J., Hartmann, C., Pham, D. T. Continuous Measurement of Corneal Dehydration With Online Optical Coherence Pachymetry. *Cornea* 25 (2006) 182–184
4. Barraquer, J. I. Keratomileusis for myopia and aphakia. *Ophthalmology* 88 (1981) 701-708
5. Bende, T., Seiler, T., Wollensack, J. Side effects in excimer corneal surgery. Corneal thermal gradients. *Graefe`s Arch Clin Exp Ophthalmol* 226 (1988) 277-280
6. Bettelheim, F. A., Plessy, B. The hydration of proteoglycans of bovine cornea. *Biochem Biophys Acta* 381 (1975) 203-214
7. Binder, P. S. Analysis of ectasia after laser in situ keratomileusis: Risk factors. *J Cataract Refract Surg* 33 (2007) 1530–1538
8. Binder, P. S. Flap dimensions created with the IntraLase FS laser. *J Cataract Refract Surg* 30 (2004) 26–32
9. Binder, P. S. One thousand consecutive IntraLase laser in situ keratomileusis flaps. *J Cataract Refract Surg* 32 (2006) 962–969
10. Binder, P. S., Lindstrom, R. L., Stulting, R. D., Donnenfeld, E., Wu, H., McDonnell, P., Rabinowitz, Y. Keratokonus and Corneal Ectasia After LASIK. *J Refract Surg* 21 (2005) 749–752
11. Böhnke, M., Chavanne, P., Gianotti, R., Salathé, R. P. Continuous non-contact corneal pachymetry with a high-speed reflectometer. *J Refract Surg* 14 (1998) 140-146
12. Bolton, C., Herman, W. Corneal thickness changes during ultrasound pachymetry for radial keratotomy. *J Refract Surg* 2 (1986) 221-222
13. Bron, A. J. The architecture of the corneal stroma. *Br J Ophthalmol* 85 (2001) 379–383
14. Buratto, L., Ferrari, M., Rama, P. Excimer laser intrastromal keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 113 (1992) 291-295
15. Castoro, J. A., Bettelheim, A. A., Bettelheim, F. A. Water gradients across bovine cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29 (1988) 963–968
16. Chang, A. W., Tsang, A. C., Contreras, J. E., Huynh, P. D., Calvano, C. J., Crnic-Rein, T. C., Thall, E. H. Corneal tissue ablation depth and the Munnerlyn formula. *J Cataract Refract Surg* 29 (2003) 1204–1210



17. Chivers, R. C., Rounds, W. H., Zieniuk, J. K. Investigation of Ultrasound axially traversing the human eye. *Ultrasound Med Biol* 10 (1984) 173-188
18. Cohen, S. R., Polse, K. A., Brand, R. J., Mandell, R. B. Humidity effects on corneal hydration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31 (1990) 1282–1287
19. Condon, P. I. 2005 ESCRS Ridley Medal Lecture Will keratectasia be a major complication for LASIK in the long term?. *J Cataract Refract Surg* 32 (2006) 2124–2132
20. Dikstein S, Maurice DM. The metabolic basis to the fluid pump in the cornea. *J Physiol.* 221 (1972) 29–41
21. Dougherty, P. J., Wellish, K. L., Maloney, R. K. Excimer laser ablation rate and corneal hydration. *Am J Ophthalmol* 118 (1994) 169-176
22. Durairaj, V. D., Balentine, J., Kouyoumdjian, G., Tooze, J.A., Young, D., Spivak, L., Taravella, M. J. The Predictability of Corneal Flap Thickness and Tissue Laser Ablation in Laser In Situ Keratomileusis. *Ophthalmology* 107 (2000) 2140–2143
23. Fatt, I., Harris, M. G. Refractive index of the cornea as a function of its thickness. *Am J Optom Arch Am Acad Optom.* 50 (1973) 383-386
24. Flanagan, G. W., Binder, P. S. Role of flap thickness in laser in situ keratomileusis enhancement for refractive undercorrection. *J Cataract Refract Surg* 32 (2006) 1129–1141
25. Flanagan, G. W., Binder, P. S. The Theoretical vs. Measured Laser Resection for Laser in situ Keratomileusis. *J Refract Surg* 21 (2005) 18-27
26. Flanagan, G., Binder, P. S. Estimating residual stromal thickness before and after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 29 (2003) 1674–1683
27. Freund, D. E., McCally, R. L., Farrell, R. A., Cristol, S. M., L'Hernault, N. L., Edelhauser, H. F. Ultrastructure in anterior and posterior stroma of perfused human and rabbit corneas. Relation of transparency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36 (1995) 1508-1523
28. Gladstone, J. H., Dale, T. P. Researches on the refraction, dispersion and sensitiveness of liquids. *Phil Trans R Soc Lond* 153 (1863) 317-343
29. Goldman, J. N., Benedek, G. B., Dohlman, C. H., Kravitt, B. Structural Alterations Affecting Transparency in Swollen Human Corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 7 (1968) 501–519
30. Hacker, M., Kempe, M. Tief in die Augen geschaut. *Physik Journal* 8 (2009) 31-36
31. Heisterkamp, A., Ripken, T., Lütkefels, E., Drommer, W., Lubatschowski, H., Welling, H., Ertmer, W. Optimierung der Laserparameter für die intrastromale Schnittführung mittels ultrakurzer Laserpulse. *Ophthalmologe* 98 (2001) 623-628
32. Hodson, S., Miller, F. The bicarbonate ion pump in the endothelium which regulates the hydration of rabbit cornea. *J Physiol* 263 (1976) 563-577
33. Hodson, S. A. Corneal stromal swelling. *Prog Retinal Eye Res* 16 (1997) 99-116

34. Holzer, M. P., Rabsilber, T. M., Auffarth, G. U. Femtosecond Laser-Assisted Corneal Flap Cuts: Morphology, Accuracy, and Histopathology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 (2006) 2828–2831
35. Hosseini, K., Kholodnykh, A. I., Petrova, I. Y., Esenaliev, R. O., Hendrikse, F., Motamedi, M. Monitoring of Rabbit Cornea Response to Dehydration Stress by Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 (2004) 2555–2562
36. Kennedy, R. H., Bourne, W. M., Dyer, J. A. A 48-year clinical and epidemiologic study of Keratoconus. *Am J Ophthalmol* 101 (1986) 267-273
37. Kezirian, G. M., Stonecipher, K. G. Comparison of the IntraLase femtosecond laser and mechanical keratomes for laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 30 (2004) 804–811
38. Kikkawa, Y., Hirayama, K. Uneven swelling of the corneal stroma. *Invest Ophthalmol* 9 (1970) 735–741
39. Kim, W.-S., Jo, J.-M. Corneal Hydration Affects Ablation During Laser In Situ Keratomileusis Surgery. *Cornea* 20 (2001) 394–397
40. Komai, Y., Ushiki, T. The Three-dimensional Organization of Collagen Fibrils in the Human Cornea and Sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32 (1991) 2244-2258
41. Kommission Refraktive Chirurgie. Bewertung und Qualitätssicherung refraktiv-chirurgischer Eingriffe durch die DOG und den BVA. *Der Augenarzt* 3 (1995) 77-80
42. Krueger, R. R., Krasinki, J. S., Radzewicz, C., Stonecipher, K. G., Rowsey, J. J. Photography of shock waves during excimer laser ablation of the cornea. Effect of helium gas on propagation velocity. *Cornea* 12 (1993) 330–334
43. Kurtz, R. M., Horvath, C., Liu, H.-H., Krueger, R. R., Juhasz, T. Lamellar refractive surgery with scanned picosecond and femtosecond laser pulses. *J Refract Surg* 14 (1998) 541-548
44. Lee, D., Wilson, G. Non-uniform swelling properties of the corneal stroma. *Curr Eye Res* 1 (1981) 457-461
45. Li, Y., Shekhar, R., Huang, D. Corneal Pachymetry Mapping with High-speed Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 113 (2006) 792–799
46. Lippert, H. *Lehrbuch Anatomie*, Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2000, 5.Auflage
47. Liu, K. Y., Lam, D. S. Direct measurement of microkeratome gap width by electron microscopy. *J Cataract Refract Surg*. 27 (2001) 924-927
48. Lubatschowski, H., Maatz, G., Heisterkamp, A., Hetzel, U., Drommer, W., Welling, H., Ertmer, W. Application of ultrashort laser pulses for intrastromal refractive surgery. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 238 (2000) 33–39
49. Lyle, W. A., Jin, G. J. C. Automated lamellar keratoplasty: complications and visual results. *Arch Ophthalmol* 116 (1998) 425-428

50. Lyle, W. A., Jin, G. J. C. Retreatment after initial laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 26 (2000) 650-659
51. Maldonado, M. J., Ruiz-Oblitas, L., Munuera, J. M., Aliseda, D., García-Layana, A., Moreno-Montanés, J. Optical Coherence Tomography Evaluation of the Corneal Cap and Stromal Bed Features after Laser In Situ Keratomileusis for High Myopia and Astigmatism. *Ophthalmology* 107 (2000) 81–88
52. Maldonado-Codina, C., Morgan, P. B., Efron, N. Thermal consequences of photorefractive keratectomy. *Cornea* 20 (2001) 509-515
53. Marsich, M. M., Bullimore, M. A. The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea* 19 (2000) 792-795
54. Maurice D.M. The structure and transparency of the cornea, *J. Physiol* 136 (1957) 263-286
55. Meek, K. M., Dennis, S., Khan, S. Changes in the Refractive Index of the Stroma and Its Extrafibrillar Matrix When the Cornea Swells. *Biophys J* 85 (2003) 2205–2212
56. Mrochen, M., Donges, A., Korn, G. Femtosekundenlaser für die refraktive Hornhautchirurgie, Grundlagen, Wirkungsweise und klinische Anwendungen. *Ophthalmologe* 103 (2006) 1005–1013
57. Muallem, M. S., Yoo, S., Romano, A. C., Marangon, F. B., Schiffman, J. C., Culbertson, W. W. Flap and stromal bed thickness in laser in situ keratomileusis enhancement. *J Cataract Refract Surg* 30 (2004) 2295–2302
58. Müller, L. J., Pels, E., Vrensen, G. F. J. M. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol* 85 (2001) 437–443
59. Munnerlyn, C. R., Koons, S. J., Marshall, J. Photorefractive keratectomy: a technique for laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 14 (1988) 46-52
60. Neuhann, I. M., Lege, B. A. M., Bauer, M., Hassel, J. M., Hilger, A., Neuhann, T. F. Online optical coherence pachymetry as a safety measure for laser in situ keratomileusis treatment in 1859 cases. *J Cataract Refract Surg* 34 (2008) 1273-1279
61. O'Neal, M. R., Polse, K. A. In Vivo Assessment of Mechanisms Controlling Corneal Hydration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26 (1985) 849-856
62. Ophthalmic Devices Advisory Panel, Food and Drug Administration. Checklist of information usually submitted in an investigational device exemption (IDE) application for refractive surgery lasers. *J Refract Surg* 13 (1997) 579-588
63. Ou, R. J., Shaw, E. L., Glasgow, B. J. Keratectasia After Laser In Situ Keratomileusis (LASIK): Evaluation of the Calculated Residual Stromal Bed Thickness. *Am J Ophthalmol* 134 (2002) 771-773

64. Ousley PJ, Terry MA, Hydration effects on corneal topography. *Arch Ophthalmol* 114 (1996) 181-185
65. Pallikaris, I. G., Papatzanaki, M. E., Evdokia, Z. S., Frenschok, O., Georgiadis, A. Laser In Situ Keratomileusis. *Lasers Surg Med* (1990) 463-468
66. Pallikaris, I. G., Papatzanaki, M. E., Siganos, D. S., Tsilimbaris, M. K. A corneal flap technique for laser in situ keratomileusis. Human studies. *Arch Ophthalmol* 109 (1991) 1699-1702
67. Patel, S., Alió, J. L., Artola, A. Changes in the refractive index of the human corneal stroma during laser in situ keratomileusis. Effects of exposure time and method used to create the flap. *J Cataract Refract Surg* 34 (2008) 1077-1082
68. Patel, S., Alió, J. L., Javaloy, J., Perez-Santonja, J. J., Artola, A., Rodriguez-Prats, J. Human Cornea Before and After Refractive Surgery Using a New Device: VCH-1. *Cornea* 27 (2008) 1042-1049
69. Patel, S., Alió, J. L., Pérez-Santonja, J. J. Refractive Index Change in Bovine and Human Corneal Stroma before and after LASIK: A Study of untreated and Re-treated Corneas Implicating Stromal Hydration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 (2004) 3523 – 3530
70. Patel, S., Marshall, J., Fitzke, F. W. III. Refractive index of the human corneal epithelium and stroma. *J Refract Surg* 11 (1995) 100-105
71. Paul, H. (Hrsg.) *Lexikon der Optik*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg-Berlin, 2003, 2. Auflage
72. Pérez-Santonja, J. J., Bellot, J., Claramonte, P., Ismail, M., Alió, J. L. Laser in situ keratomileusis to correct high myopia. *J Cataract Refract Surg* 23 (1997) 372-385
73. Pfaeffl, W. A., Kunze, M., Zenk, U., Pfaeffl, M. B., Schuster, T., Lohmann, C. Predictive factors of femtosecond laser flap thickness measured by online optical coherence pachymetry subtraction in sub-Bowman keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 34 (2008) 1872-1880
74. Poole, C. A., Brookes, N. H., Clover, G. M. Keratocyte networks visualized in the living cornea using vital dyes. *J Cell Sci* 106(Pt 2) (1993) 685-691
75. Probst, L. E., Machat, J. J. Mathematics of laser in situ keratomileusis for high myopia. *J Cataract Refract Surg* 24 (1998) 190-195
76. Puliafito, C. A., Stern, D., Krueger, R.R., Mandel, E. R. High-speed photography of excimer laser ablation of the cornea. *Arch Ophthalmol* 105 (1987) 1255-1259
77. Randleman, J. B., Hewitt, S. M., Lynn, M. J., Stulting, R.D. A Comparison of 2 Methods for Estimating Residual Stromal Bed Thickness before Repeat LASIK. *Ophthalmology* 112 (2005) 98–103
78. Randleman, J. B., Russell, B., Ward, M. A., Thompson, K. P., Stulting, R. D. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology* 110 (2003) 267-275

79. Reinstein, D. Z., Srivannaboon, S., Archer, T. J., Silverman, R. H., Sutton, H., Coleman, D. J. Probability Model of the Inaccuracy of Residual Stromal Thickness Prediction to Reduce the Risk of Ectasia After LASIK Part I: Quantifying Individual Risk. *J Refract Surg* 22 (2006) 851–860
80. Roberts, C. The cornea is not a piece of plastic [editorial]. *J Refract Surg* 16 (2000) 407-413
81. Ruiz, L. A., Rowsey, J. J. In situ keratomileusis. ARVO abstract 55. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29(suppl) (1988) 392
82. Salz, J. J., Azen, S. P., Berstein, J., Caroline, P., Villasenor, R. A., Schanzlin, D. J. Evaluation and comparison of sources of variability in the measurement of corneal thickness with ultrasonic and optical pachymeters. *Ophthalmic Surg Lasers* 14 (1983) 750-754
83. Seiler, T., Koufala, K., Richter, G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 14 (1998) 312-317
84. Seiler, T., Kriegerowski, M., Schnoy, N., Bende, T. Ablation rate of the corneal epithelium and Bowman's layer with the excimer laser (193nm). *Refract Corneal Surg* 6 (1990) 99-102
85. Shah S., Chatterjee A., Mathai M., Kelly, S. P., Kwartz, J., Henson, D., McLeod, D. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic, *Ophthalmology* 106 (1999) 2154-2160
86. Srinivasan R. Ablation of polymers and biological tissue by ultraviolet lasers. *Science* 234 (1986) 559-565
87. Stonecipher, K., Ignacio, T. S., Stonecipher, M. Advances in refractive surgery: microkeratome and femtosecond laser flap creation in relation to safety, efficacy, predictability, and biomechanical stability. *Curr Opin Ophthalmol* 17 (2006) 368–372
88. Terry, M. A., Ousley, P.J., Zjhra, M. L. Hydration changes in cadaver eyes prepared for practice and experimental surgery. *Arch Ophthalmol* 112 (1994) 538-543
89. Thomas, J., Wang, J., Rollins, A. M., Sturm, J. Comparison of Corneal Thickness measured with Optical Coherence Tomography, Ultrasonic Pachymetry, and a Scanning Slit Method. *J Refract Surg* 22 (2006) 671–678
90. Thompson, R. W., Choi, D. M., Price, M. O., Potrzebowski, L., Price, F. W. Jr. Noncontact Optical Coherence Tomography for Measurement of Corneal Flap and Residual Stromal Bed Thickness After Laser in situ Keratomileusis. *J Refract Surg* 19 (2003) 507–515
91. Tran, D. B., Sarayba, M. A., Bor, Z., Garufis, C., Duh, Y.-J., Soltes, C. R., Juhasz, T., Kurtz, R. M. Randomized prospective clinical study comparing induced aberrations with IntraLase and Hansatome flap creation in fellow eyes Potential

- impact on wavefront-guided laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 31 (2005) 97–105
92. Van Horn, D. L., Doughman, D. J., Harris, J. E., Miller, G. E., Lindstrom, R., Good, R. A. Ultrastructure of human organ-cultured cornea. II. Stroma and epithelium. *Arch Ophthalmol* 93 (1975) 275–277
  93. Villasenor, R., Salz, J., Steel, D., Krasnow, M. A. Changes in corneal Thickness during radial keratotomy. *Ophthalmic Surg* 12 (1981) 341-342
  94. Vogel, A. Nonlinear absorption: intraocular microsurgery and laser lithotripsy. *Phys Med Biol* 42 (1997) 895-912
  95. Walter, K. A., Stevenson, A. W. Effect of environmental factors on myopic LASIK enhancement rates. *J Cataract Refract Surg* 30 (2004) 798 – 803
  96. Wang, J. C., Hufnagel, T. J., Buxton, D. F. Bilateral keratectasia after unilateral laser in situ keratomileusis: a retrospective diagnosis of ectatic corneal disorder. *J Cataract Refract Surg* 29 (2003) 2015-2018
  97. Wang, J., Simpson, T.L., Fonn, D. Objective Measurements of Corneal Light-Backscatter during Corneal Swelling, by Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 (2004) 3493 – 3498
  98. Wang, J., Fonn, D., Simpson, T. L., Jones, L. Relation between optical coherence tomography and optical pachymetry measurements of corneal swelling induced by hypoxia. *Am J Ophthalmol* 134 (2002) 93 – 98
  99. Waring G. O. III., Bourne W. M., Edelhauser H. F., Kenyon K.R. The corneal endothelium, Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology* 89 (1982) 531-590
  100. Wirbelauer, C. Die Entwicklung der Optischen Kohärenz-Tomographie (OCT) der Hornhaut. Habilitationsschrift (2006) 1-138
  101. Wirbelauer, C., Aurich, H., Jaroszewski, J., Hartmann, C., Pham, D. T. Experimental evaluation of online optical coherence pachymetry for corneal refractive surgery. *Graefe`s Arch Clin Exp Ophthalmol* 242 (2004) 24 – 30
  102. Wirbelauer, C., Aurich, H., Pham, D. T. Online optical coherence pachymetry to evaluate intraoperative ablation parameters in LASIK. *Graefe`s Arch Clin Exp Ophthalmol* 245 (2007) 775-781
  103. Wirbelauer, C., Häberle, H., Pham, D. T. Optische Online-Pachymetrie bei Laser-in-situ-Keratomlieusis. *Ophthalmologe* 101 (2004) 140-145
  104. Wirbelauer, C., Pham, D. T. Continuous monitoring of corneal thickness changes during LASIK with online optical coherence pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 30 (2004) 2559 – 2568
  105. Wirbelauer, C., Pham, D. T. Intraoperative Optical Coherence Pachymetry during Laser in situ Keratomileusis – First Clinical Experience. *J Refract Surg* 19 (2003) 372-377

106. Wirbelauer, C., Scholz, C., Hoerauf, H., Engelhardt, R., Birngruber, R., Laqua, H. Corneal Optical Coherence Tomography Before and Immediately After Excimer Laser Photorefractive Keratectomy. *Am Journal Ophthalmol* 130 (2000) 693 – 699
107. Wirbelauer, C., Scholz, C., Hoerauf, H., Pham, D. T., Laqua, H., Birngruber, R. Noncontact corneal pachymetry with slitlamp-adapted optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 133 (2002) 444-450

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Dr. Chris P. Lohmann danke ich für die Überlassung des Themas und seine jederzeit gewährte Unterstützung bei der Erarbeitung der Dissertation.

Herrn Dr. Wolfgang Pfäffl danke ich für seine intensive Betreuung der Dissertation und meines beruflichen sowie menschlichen Werdeganges und seiner Familie für ihre Geduld und Toleranz gegenüber sonntäglichen workshops.

Herrn Tibor Schuster gilt Dank und Anerkennung für die statistische Betreuung des Themas und aller folgender Vorträge/Publicationen.

Danke auch an alle Mitarbeiter des Visumed Zentrum München für ihre freundliche Einarbeitung und Hilfe während der Datenerfassung.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre konstruktiven Ratschläge sowie ihre persönliche Unterstützung.



## **Erklärung**

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel: „Akute Veränderungen des Hornhautstromas und der Hornhautkappe während der Laser-in-Situ-Keratomileusis wie sie mit der optischen online Kohärenzpachymetrie und der Ultraschallpachymetrie gemessen werden“ in der Augenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München im Klinikum rechts der Isar unter der Anleitung und Betreuung durch Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lond.) Chr.-P. Lohmann ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß §6 Abs.5 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

- ( ) Ich habe die Dissertation in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt
- ( ) Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Die Promotionsordnung der Technischen Universität München ist mir bekannt.

München, den 09.09.2009

.....

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Charlotte Buchheim  
 Seeseiten 2  
 82402 Seeshaupt  
 Tel.: 0174-3078861  
 e-mail: charlotte.buchheim@gmx.de

### **Persönliche Daten:**

Geburtsdatum: 22.09.1981  
 Geburtsort: Starnberg  
 Familienstand: ledig  
 Staatsangehörigkeit: deutsch

### **Beruflicher Werdegang:**

Seit 15.4.2009: Weiterbildungsassistentin in der Inneren Medizin im KKH Bad Reichenhall, akademisches Lehrkrankenhaus der LMU München

### **Ausbildung:**

04/2002-12/2008: Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians Universität München, Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 4.12.08 bestanden (Abschlussnote: 2,0)  
 10/2001-03/2002: Studium der Biomedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
 04/2001-08/2001: Studium der Logik und Wissenschaftstheorie an der LMU München  
 09/2000-03/2001: Studium der Literatur und Philosophie am Institut Catholique de Paris, Frankreich  
 09/1991-06/2000: Neusprachliches Gymnasium Tutzing (Abitur im Juni 2000, Abschlussnote:1,0)  
 09/1987-07/1991: Grundschule Seeshaupt

### **Famulaturen/Praktisches Jahr:**

03/2005-04/2005: Famulatur in der Abteilung für Unfallchirurgie im BKH St.Johann in Tirol, Österreich  
 08/2005-09/2005: Famulatur in der Augenklinik Starnberg  
 09/2005-10/2005: Famulatur in der Klinik für Psychiatrie im AKH Wien, Österreich  
 03/2006-04/2006: Famulatur bei Dr. Sauckel, Facharzt für Plastische Chirurgie, Wolfratshausen

- 08/2007-10/2007: PJ in der Abteilung für Plastische Chirurgie im Princess Alexandra Hospital, Brisbane, QLD, Australien
- 10/2007-12/2007: PJ in der Abteilung für Viszeralchirurgie im Launceston General Hospital, Launceston, TAS, Australien
- 12/2007- 03/2008: PJ in der Medizinischen Klinik I (Kardiologie, Pulmonologie, Nephrologie) und II (Gastroenterologie/Hepatologie, Endokrinologie) im Klinikum Großhadern, München
- 03/2008-07/2008: PJ in der Klinik für Hals – Nasen – Ohrenheilkunde im Klinikum Großhadern, München

### **Vorträge/ Publikationen:**

Pfaeffl W, Buchheim C, Zenk U, Pfaeffl M, Schuster T, Lohmann CP. Acute changes of Corneal Stroma and Flap During SBK-LASIK Monitored by Online Optical Coherence Pachymetry and Ultrasound. ASCRS Symposium & Congress, April 4-9, 2008, Chicago, Illinois

Pfäffl W, Buchheim C, Zenk U, Pfäffl M, Schuster T, Lohmann CP. Validierung der Echtzeit-Überwachung der stromalen Restdicke in der refraktiven Laserchirurgie mittels online OCP und Ultraschall. 21. Internationaler Kongress der Deutschen Ophthalmochirurgen, 12.-15. Juni 2008, Nürnberg

Pfäffl W, Buchheim C, Zenk U, Pfäffl M, Schuster T, Lohmann CP. Die intraoperative stromale Restdicke der Hornhaut bei der Sub-Bowman`s Keratomileusis (SBK) vor und nach Rehydrierung überwacht mit online OCP und Ultraschall-Pachymetrie. 21. Internationaler Kongress der Deutschen Ophthalmochirurgen, 12.-15. Juni 2008, Nürnberg

Pfaeffl W, Buchheim C, Zenk U, Mohrenfels C, Schuster T, Lohmann Ch. Differential Swelling of corneal stroma and flap during SBK-LASIK monitored by online optical coherence subtraction pachymetry and ultrasound. Zur Veröffentlichung eingereicht bei: Journal of Cataract and Refractive Surgery im April 09

