

Aus dem Medizinischen Laserzentrum Lübeck
Forschungsleiter und Geschäftsführer: Prof. Dr. R. Birngruber
und der Klinik für Augenheilkunde
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. H. Laqua

**Auswirkungen der Laserparameter und
Koagulationsmuster der
Laserthermokeratoplastik mit dem
Diodenlaser auf Struktur und
Brechungseigenschaften der Hornhaut**

Eine *ex-vivo*-Studie an Schweineaugen

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Clemens Flamm
aus Hamburg

Lübeck 2007

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. G. Geerling

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. rer. nat. A. Vogel

Tag der mündlichen Prüfung:

25.03.2008

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 25.03.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
-Dekan der Medizinischen Fakultät-

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 Einleitung	7
1.1 Geschichtlicher Rückblick.....	9
1.2 Optische Eigenschaften des Auges.....	10
1.2.1 Optisches System Auge.....	10
1.2.2 Brechungseigenschaften der Kornea.....	10
1.3 Histologischer Aufbau der Kornea.....	13
1.4 Vergleich der Anatomie humaner Augen mit der des Hausschweins	14
1.5 Hyperopie und Astigmatismus	15
1.5.1 Definition	15
1.5.2 Konservative Methoden des Refraktionsausgleichs.....	17
1.5.3 Operative Methoden zur Korrektur der Ametropie	18
1.6 Laserthermokeratoplastik (LTK)	20
1.6.1 Prinzip der LTK	20
1.6.2 Thermische Denaturierung von Kollagenfibrillen.....	24
1.6.3 Laser	26
1.6.4 Applikationssystem	28
1.7 Fragestellung.....	29
2 Material und Methoden	31
2.1 Untersuchungsmaterial.....	31
2.2 Laser und Applikationssystem	32
2.3 Hornhaut-Topographie-System	37
2.4 Auflichtmikroskop	38
2.5 Histologische Untersuchung der Kornea	39
2.5.1 Färbung und Fixierung.....	39
2.5.2 Polarisations-Mikroskopie	39
2.6 Experimentelle Randbedingungen.....	40
2.6.1 Einfluss des Augendrucks.....	40

2.6.2	Einfluss der Saugmaske	41
2.6.3	Einfluss des Tränenfilms	41
2.7	Vermessung der Koagulationsgrößen mit der Auflichtmikroskopie	41
2.7.1	Wellenlänge und Koagulationsgröße	42
2.7.2	Applikationszeit und Koagulationsgröße	42
2.7.3	Laserleistung und Koagulationsgröße	43
2.8	Beurteilung der Koagulationsqualität in histologischen Schnitten	43
2.9	Änderungen der Hornhauttopographie	43
2.9.1	Sphärische Einzel- und Doppelring-Applikation	43
2.9.2	Astigmatische Koagulationsmuster	46
3	Ergebnisse	51
3.1	Experimentelle Randbedingungen	51
3.1.1	Augendruck	51
3.1.2	Auswirkungen der Saugmaske	51
3.1.3	Oberflächenglättung durch Tränenersatzflüssigkeit	52
3.2	Ergebnisse der Auflichtmikroskopie	52
3.2.1	Koagulationsgrößen in Abhängigkeit von der Wellenlänge	53
3.2.2	Koagulationsgrößen in Abhängigkeit von der Applikationszeit	54
3.2.3	Koagulationsgrößen in Abhängigkeit von der Laserleistung	55
3.3	Ergebnisse der Histologie	57
3.3.1	Oberflächenstruktur bei 1 min Applikationszeit 85mW, 120mW und 160mW im Vergleich	57
3.3.2	Denaturierungszonen der Koagulation in der Polarisationsmikroskopie	58
3.4	Änderung der Hornhauttopographie	61
3.4.1	Ringapplikation zur sphärischen Brechkraftänderung	61
3.4.2	Applikationsmuster zur astigmatischen und sphärischen Brechkraftänderung	63
4	Diskussion	66
4.1	Experimentelle Randbedingungen	67
4.1.1	Einfluss des Augeninnendrucks	68
4.1.2	Auswirkungen der Saugmaske und der Tränenersatzflüssigkeit auf die Refraktion	68

4.2	Koagulationsgrößen in der Auflichtmikroskopie.....	69
4.2.1	Einfluss der Wellenlänge	70
4.2.2	Einfluss der Applikationszeit	70
4.2.3	Einfluss der Laserleistung	71
4.3	Histologische Analyse der Koagulationen	71
4.4	Untersuchung der Hornhauttopographie	73
4.4.1	Sphärische Brechkraftänderungen.....	73
4.4.2	Astigmatische Brechkraftänderungen	78
4.5	Ausblick	83
4.6	Schlussfolgerungen	85
5	Zusammenfassung	87
6	Literaturverzeichnis	89
7	Anhang.....	100
8	Danksagung.....	101
9	Lebenslauf	102

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µm	Mikrometer
Abb.	Abbildung
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
cm	Zentimeter
Dpt	Dioptrie
et al.	et alii
IR	Infrarot
LASeK	Laserassistierte subepitheliale Keratektomie
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LASIK	Laser-in situ-Keratomileusis
LTK	Laserthermokeratoplastik
mAst	Mittelwert des Astigmatismus
min	Minute
MLL	Medizinisches Laserzentrum Lübeck
mm	Millimeter
msphÄ	mittleres sphärisches Äquivalent
mW	Milliwatt
n	Anzahl
NaCl	Natrium-Chlorid
Nd:YAG	Neodym-Yttrium-Aluminium-Granat
PRK	Photorefraktive Keratektomie
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
sphä	sphärisch
Tab	Tabelle
TAPO	Technischer Ausschuss für Brillenoptik

1 Einleitung

Die Laserthermokeratoplastik (LTK) ist eine lasergestützte minimalinvasive operative Methode zur Behandlung der Hyperopie (Weitsichtigkeit) und des Astigmatismus (Hornhautverkrümmung), die sich seit Anfang der 1990er Jahre im klinischen Einsatz in der Augenheilkunde befindet. Durch laserinduzierte punktuelle thermische Denaturierung und der damit verbundenen Schrumpfung des Gewebes der Kornea (Hornhaut) kann die Krümmung der Kornea in Abhängigkeit der applizierten Koagulationsmuster verändert werden. Diese Veränderung wirkt sich auf das Brechungsverhalten des Auges aus und kann genutzt werden, um einen bestehenden Brechungsfehler des Auges auszugleichen. Durch das Auftragen von kreisförmig angeordneten Koagulationen um das optische Zentrum der Kornea kommt es zu einer Verringerung des Krümmungsradius innerhalb des Koagulationsringes. Die Brechung wird damit verstärkt. Daher eignet sich die Methode besonders zur Behandlung der Hyperopie. Bei geeigneter Musterapplikation kann ein bestehender Astigmatismus oder die Kombination von Hyperopie und Astigmatismus reduziert werden.

Ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördertes Projekt (Fördernummer 13N6080) am Medizinischen Laserzentrum Lübeck befasst sich seit 1995 mit der Realisierbarkeit eines LTK-Systems. Verschiedene Laser und Applikationssysteme wurden konstruiert, optimiert und getestet. Die optischen und biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut wurden untersucht. Durch die Einbeziehung von Untersuchungen über die Eigenschaften hitzedenaturierter Proteine und Kollagene und der Biomechanik der Kornea ergeben sich neue Fragestellungen in Bezug auf die günstigsten Laserparameter und Applikationsmuster, um die Effekte der LTK zu erklären und zu beschreiben [52].

Nach ersten tierexperimentellen und klinischen Auswertungen zeigte sich eine deutliche Regression der primär induzierten Effekte [24] [45] [57] [70] [117].

In dieser Arbeit wurden die Laserparameter Wellenlänge, Applikationsdauer und Applikationsleistung mit einem vom Medizinischen Laserzentrum Lübeck (MLL) entwickelten Laserapplikationssystem in Bezug auf Veränderungen der Kornea lichtmikroskopisch und auch histologisch untersucht. Es sollten geeignete Laserparameter gefunden werden, die initial eine hohe Wirkung auf die Steigerung der Hornhautkrümmung besitzen aber den geringsten Schaden an der Hornhaut erzeugen.

Die durch verschiedene Applikationsmuster verursachte Veränderung der Hornhauttopographie wurden mittels Computerkeratometer ausgewertet, um die Möglichkeiten zu untersuchen, mit der LTK - Methode die sphärische Krümmung und den Astigmatismus des Auges zu beeinflussen. Insbesondere wurden die Kombinationen beider Effekte untersucht. Diese Studie wurde ex-vivo an frischen enukleierten Schweineaugen durchgeführt.

1.1 Geschichtlicher Rückblick

Die Ametropie (Fehlsichtigkeit) ist schon seit Jahrtausenden ein bekanntes Phänomen. Steintafeln der ägyptischen Kultur bilden Sterne als fünfstrahligen Körper ab. Dieses deutet auf eine Fehlsichtigkeit des Betrachters hin. Durch mathematische Berechnungen von A. G. Kästner, einem Mathematiker aus Leipzig, wurde 1755 erstmals die Möglichkeit einer regelmäßig in der Bevölkerung vorkommenden Hyperopie vermutet, die 1807 durch T. Young bestätigt wurde [47]. Im Gegensatz zur Myopie, die bereits von Aristoteles vermutet wurde, ist die Hyperopie somit eine relativ späte Entdeckung [47]. Der Begriff Astigmatismus wurde von W. Wehrwell im Jahre 1849 das erste Mal geprägt als *„den Zustand des Auges, bei welchem das von einem leuchtenden Punkt ausgehende und auf das Auge fallende Strahlenbündel nicht wieder zu einem Punkt im Innern des Auges sich vereinigt“*. Erstmals wurde das Phänomen der asphärischen Brechung des Auges von T. Young 1800 beschrieben [47].

Im Altertum war eine Verbesserung der Ametropie nicht bekannt oder möglich. Der Ausgleich von Fehlsichtigkeit durch Sammellinsen ist erstmals 1299 dokumentiert. Als Erfinder der Brille gilt Salvino von Armato aus Florenz 1280 und Alexander von Spira 1313 in Pisa. Die Brille für Kurzsichtige ist erst im Jahre 1517 durch den Arzt Hollerius in Paris verordnet worden. Die Hornhautverkrümmung (Astigmatismus) konnte erst mit Hilfe von zylindrischen Gläsern Mitte des 19. Jahrhunderts korrigiert werden [29].

Die Kontaktlinsen, zum Ausgleich einer Fehlsichtigkeit, wurden noch zunächst aus Glas von einem nicht namentlich bekannten deutschen Glasbläser 1887 und die ersten Kontaktlinsen aus Plexiglas als sklerale Kontaktlinsen von den Amerikanern T. Obring und F. Muller 1938 entwickelt. Die korneale Kontaktlinse wurde von dem Amerikaner K. Tuohy 1948 eingeführt [34]. Operative Methoden der Fehlsichtigkeit sind seit 1786 von Desmonceaux durch die Entfernung der Augenlinse eingesetzt worden [47]. Die ersten Operationen bei Hyperopie wurden durch perforierende Inzisionen der Hornhaut von Schioetz 1884 zur Verringerung eines durch Voroperation verursachten Astigmatismus durchgeführt.

Erst seit Erfindung des Augenspiegels 1851, durch H. Helmholtz, konnten die verschiedenen Brechungsmedien des Auges genauer studiert werden [47]. Diese Untersuchungen bilden heute die Grundlage der modernen Augenheilkunde, welche im nächsten Kapitel genauer dargestellt werden.

1.2 Optische Eigenschaften des Auges

1.2.1 Optisches System Auge

Das optische System Auge besteht aus dem Zusammenspiel von Kornea, Kammerwasser, Pupille, Linse und Glaskörper.

Alle an der Brechung des Lichtes beteiligten Strukturen wirken zusammen wie eine Sammellinse, die das Abbild der Umgebung als umgekehrtes und verkleinertes Bild auf die Netzhaut projizieren.

Die Gesamtbrechkraft des Auges beträgt im Mittel +58,6dpt. Davon hat der Übergang von Luft, auf die mit einem Tränenfilm bedeckte Kornea, einen Anteil von +48,8dpt. Am Übergang von der Kornea auf das Kammerwasser wird das Lichtbündel mit -5,9dpt gestreut. Die Linse weist eine mittlere Brechkraft von +19,1dpt auf [78].

Die Kornea hat den größten Anteil an der Gesamtbrechkraft des Auges und soll im folgenden Absatz beschrieben werden.

1.2.2 Brechungseigenschaften der Kornea

Die Brechungsgesetze der geometrischen Optik wurden von Snellius im 16. Jahrhundert entdeckt. Sie besagen, dass ein Lichtstrahl, der von einem optisch dünneren Medium, wie zum Beispiel Luft, in ein optisch dichteres Medium, wie zum Beispiel Wasser, einfällt und schräg auf die Grenzfläche auftritt, seine Richtung ändert und zum Lot hin gebrochen wird [67].

Es gilt hierbei:

$$\frac{\sin \alpha}{\sin \beta} = \frac{n_2}{n_1}$$

α = Einfallswinkel

β = Austrittswinkel

n_1 = Brechzahl des optisch dünneren Mediums

n_2 = Brechzahl des optisch dichteren Mediums

Entscheidend für die optischen Eigenschaften eines brechenden Mediums ist hierbei die Differenz optischer Dichten (n_1 ; n_2).

Ein weiterer Faktor kommt aber hinzu, welcher die Brechkraft eines Systems mitbestimmt. Es ist der Krümmungsradius r der Grenzfläche - der Flächenbrechwert.

Der Flächenbrechwert ist folgendermaßen definiert:

$$D_{FL} = \frac{n - n'}{r_{FL}}$$

D_{FL} = Brechwert der sphärischen Grenzfläche [dpt]

n' = Brechzahl des Materials vor der Grenzfläche

n = Brechzahl des Materials hinter der Grenzfläche

r_{FL} = Krümmungsradius der Grenzfläche

Beim Übergang vom optisch dünneren Medium (Luft) in ein konvex gekrümmtes dichteres Medium (Kornea) sammeln sich parallele Strahlen in einem Brennpunkt (F). Der Abstand zwischen Brechungsmedium und Brennpunkt ist die Brennweite.

Die Brennweite ist definiert als:

$$D = 1/f \text{ [dpt]}$$

Die Brechkraft errechnet sich dann mit der Gullstrandformel:

$$D = D_1 + D_2 - \frac{d}{n} \cdot D_1 \cdot D_2$$

D_1 = Brechwert der Linsenforderfläche [dpt]

D_2 = Brechwert der Linsenrückfläche [dpt]

d = Mitteldicke der Linse [m]

n = Brechzahl des Linsenmaterials

Die objektseitige Brennweite der Kornea f_c lässt sich nun errechnen, wenn man die notwendigen Werte einsetzt.

$$f_c = \frac{n' \cdot r_c}{n_c - n'} = \frac{7,7}{0,376} = 20,5 [mm]$$

n' = Brechzahl von Luft (1,0)

n_c = Brechzahl der Kornea (1,376)

r_c = Krümmungsradius der Hornhautvorderfläche (7,7mm)

Man erhält damit eine Brechkraft der Korneavorderfläche von:

$$D_c = \frac{1,0}{0,0205} = 48,8 [dpt]$$

Will man nun die gesamte Brechkraft der Kornea berechnen, muss die zerstreue Wirkung der Kornearückfläche noch berücksichtigt werden. Diese kann nach der oben genannten Formel berechnet werden und liegt bei -5,9dpt. Nach der Gullstrandschen Formel ergibt sich dann, bei einer Korneadicke von 550 μ m, eine Gesamtbrechskraft der Kornea von +43dpt [67].

Die Brechkraft der Kornea ist also entscheidend abhängig von ihrem Brechungsradius.

1.3 Histologischer Aufbau der Kornea

Die Kornea des Menschen hat im Mittel einen Durchmesser von 11,6mm. Ihre Dicke misst im Zentrum circa 520µm, die zum Limbus, dem Übergang von der Kornea zur Sklera, auf circa 670µm zunimmt. Der Krümmungsradius der Hornhaut beträgt im Mittel 7,7mm [69][84][112].

Man unterscheidet verschiedene Schichten der Kornea:

Die Oberfläche der Kornea ist vom **Tränenfilm** bedeckt. Dieser schützt das darunter liegende **Hornhautepithel** vor dem Austrocknen. Das unverhornte sehr gleichmäßig angeordnete Epithel besitzt 5-6 Zelllagen und ist 50µm dick. Es zeichnet sich durch seine besonders rasche Regenerationsfähigkeit aus [48][69][84].

Das Epithel liegt auf der 5-14µm dicken **Bowman-Lamelle**, die überwiegend aus dünnen Kollagenfibrillen und Glucosaminoglykanen besteht [69][84][112].

Das darauf folgende **Stroma** hat eine Dicke von bis zu 500µm zentral, das zum Limbus corneae hin zunimmt. Es macht somit etwa 95% des Volumens der Kornea aus. Aufbau und Eigenschaften des Stromas haben daher den größten Einfluss auf die thermischen Veränderungen der Kornea [48][69][112].

Es besteht zu 77% seiner Trockenmasse aus Kollagen, welches mit den Proteoglykanen Dermatan-sulfat, Chondroitin-sulfat und Keratan-sulfat das mechanische Grundgerüst der Kornea bildet [86].

Es handelt sich hierbei zu 90% um Kollagen Typ I, sowie aus Typ II, III, V, VI und IX. [27][77][84][100].

Die Kollagenlamellen von etwa 30nm Durchmesser sind nahezu im 90° Winkel zueinander angeordnet [120]. Sie besitzen eine Länge von 300nm und besteht aus einer rechts gewundenen Tripelhelixstruktur aus drei links gewundenen alpha - Helices. Die einzelnen Kollagenmoleküle sind durch intermolekulare Bindungen miteinander verbunden und bilden eine höchst parallel angeordnete

Kollagenfibrille. Diese hohe Ordnung der Kollagenfibrillen ist für die optische Klarheit des Gewebes verantwortlich.

Das Stroma wird nach innen von der **Descemet-Membran**, einer vom Endothel gebildeten, extrem dicken Basalmembran, abgegrenzt.

Zur Vorderkammer wird die Kornea durch das einlagige hexagonale etwa 4-6µm dicke **Endothel** abgegrenzt, welches im Gegensatz zum Epithel nicht regenerationsfähig ist, auf thermische und mechanische Manipulation sehr empfindlich reagiert und für den Hydratationszustand der Kornea durch seine Pumpfunktion verantwortlich ist. [69].

1.4 Vergleich der Anatomie humaner Augen mit der des Hausschweins

Die in den Experimenten dieser Arbeit untersuchten Augen von Hausschweinen haben ähnliche Größenverhältnisse und Eigenschaften wie menschliche Augen.

Das Auge des Hausschweins hat einen transversalen Außendurchmesser von 26-27mm Dicke und einen vertikalen Außendurchmesser von 25mm. Die Augachse misst 24,6mm und der Krümmungsradius der Kornea beträgt transversal 11,0mm und horizontal 10,6mm. Die Dicke der Kornea wird mit 0,5-1,2mm angegeben [87]. Der Limbus der Kornea, der Übergang von der Kornea zur Sklera, ist beim Schwein leicht oval. Der horizontale Durchmesser ist größer als der senkrechte. Die Iris des Schweineauges ist überwiegend braun pigmentiert; es gibt aber auch Augen mit blauer Iris [21] [32].

Der Außendurchmesser des menschlichen Auges beträgt 24,14mm transversal und 23,48mm vertikal, die Augachse 24,4mm und der Krümmungsradius 7,8mm [72][69]. Die Hornhaut des Schweins ist also im Vergleich zur menschlichen Hornhaut weniger stark gekrümmt bei insgesamt etwas längerer Augenachse. Eine relativ große Übereinstimmung der Größenverhältnisse lässt vergleichbare Ergebnisse der Experimente auch am menschlichen Auge erwarten. Daher eignen sich Schweineaugen sehr gut als Modell für Studien refraktiver Hornhauteingriffe. Eine große Anzahl von menschlichen Bulbi für Experimente zu verwenden ist nicht

nur schwierig, sondern auch ethisch nicht vertretbar. Die Möglichkeit Augen von Schweinen, die für die Lebensmittelindustrie geschlachtet werden aus dem Schlachthof zu erhalten, ist für diese Art von Experimenten sehr sinnvoll und ethisch vertretbar.

1.5 Hyperopie und Astigmatismus

1.5.1 Definition

Die Refraktionsanomalie, also die Abweichung von der Normalsichtigkeit (Abb. 1a), kann in eine sphärische Form (Abb.1b/c) und einer asphärischen Form (Abb.1d) unterschieden werden, wobei meist Kombinationen aus beiden Formen vorliegen.

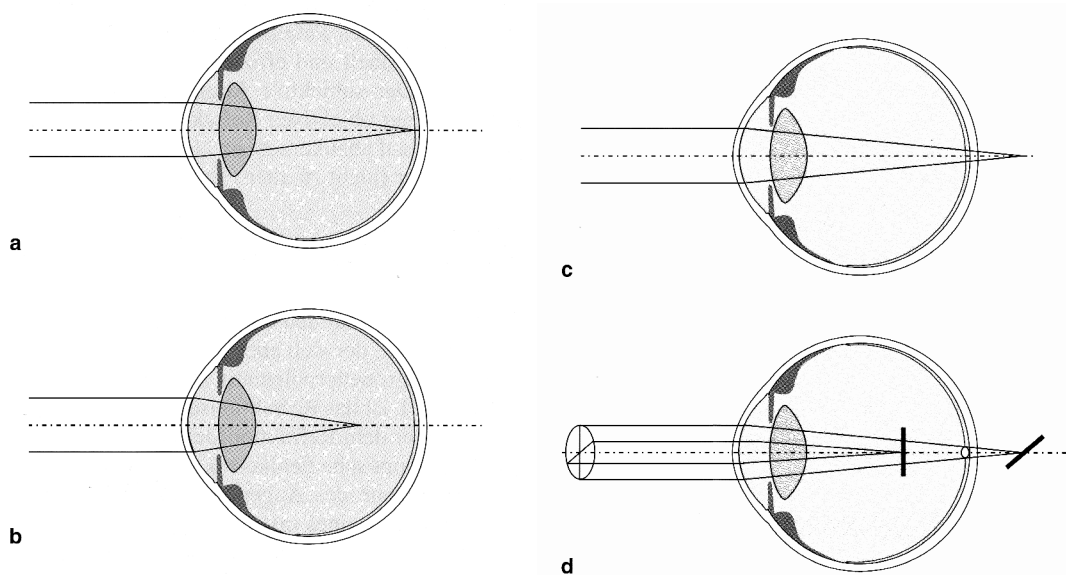


Abbildung 1 *a: Emetropie, b: Hyperopie, c: Myopie d: Astigmatismus*
(aus [67])

Zu den sphärischen Refraktionsanomalien zählt die Myopie (Kurzsichtigkeit): Der Zustand des Auges, in dem der Brennpunkt des gebrochenen Lichtes vor der

Retina liegt. Sie kommt bei Nordeuropäern bei etwa 35% der Erwachsenen vor [79][102]. Die Baulänge des Auges, also der Abstand zwischen Hornhautscheitel und Retina, ist dabei länger als der hintere Brennpunkt der brechenden Medien im Auge (Abb.1b). Ein parallel einfallendes Lichtbündel kann ohne Hilfsmittel nicht scharf auf der Retina abgebildet werden. Je nach Stärke der Myopie kann ein Gegenstand nur in einer kurzen Entfernung vor dem Auge scharf abgebildet werden, daher der Begriff der Kurzsichtigkeit.

Die Hyperopie (Weitsichtigkeit) ist dadurch gekennzeichnet, dass der Brennpunkt des gebrochenen Lichtes hinter der Retina liegt. Das Licht wird im Verhältnis zur Baulänge des Auges zu schwach gebrochen (Abb.1c). 17,4% aller nordeuropäischen Erwachsenen sind hyperop [79][82][102]. Bei hoher Hyperopie kann ein parallel einfallendes Lichtbündel ohne Hilfsmittel ebenfalls nicht scharf abgebildet werden. Auch in der Nähe zum Auge liegende Gegenstände können nicht scharf abgebildet werden. Je nach Stärke der Hyperopie kann der Brennpunkt durch Akkommodation, der durch Anspannung der Ziliarmuskulatur hervorgerufenen Verstärkung der Linsenbrechung, auf die Retina verlegt werden. Ein Zustand, der dauernde Anspannung erfordert und auf Dauer Beschwerden in Form von Kopfschmerzen, Augenbrennen und Augentränen hervorrufen kann (asthenopische Beschwerden).

Die asphärische, zylindrische Refraktionsanomalie wird als Astigmatismus bezeichnet. Im Gegensatz zu sphärischen Linsen, deren Krümmungsradius rotationssymmetrisch ist, sind Zylinderlinsen nur in eine Richtung gekrümmt. Sie besitzen keinen Brennpunkt, sondern eine Brennlinie. Parallel einfallendes Licht, welches durch die Zylinderachse geht, wird nicht gebrochen. Ein einfallendes Lichtbündel, welches senkrecht zur Zylinderachse einfällt, wird in einem Brennpunkt vereint. Eine ganze Reihe von solchen gedachten Lichtbündeln übereinander angeordnet, senkrecht zur Zylinderachse ausgerichtet, ordnen sich als Brennpunkte zu einer Brennlinie. In der Natur kommt es nicht zu einer rein zylindrischen Brechung, sondern zu Ebenen, die stärker Licht brechen und Ebenen, die das Licht schwächer brechen (Abb. 1d). Dieser Astigmatismus kann durch die Hornhautkrümmung bedingt sein (Hornhautastigmatismus), durch die

nicht rotationssymmetrische Form der Augenlinse (Linsenastigmatismus) oder durch die Gesamtgeometrie des Auges (innerer Astigmatismus) [67][54][104].

Der Astigmatismus am Auge wird üblicherweise in Minus-Zylindern bestimmt. Die Achse des Astigmatismus wird nach dem **TABO**-Schema (**T**echnischer **A**usschuss für **B**rillenoptik) in Grad angegeben, wobei 0° die horizontale und 90° die senkrechte Achse genannt wird [67] (Abb.2).

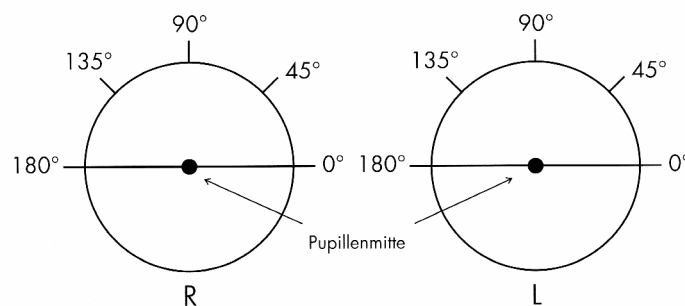


Abbildung 2 Das TABO-Schema (aus [67])

Der Astigmatismus des Auges wird als *Astigmatismus regularis* bezeichnet, wenn die zueinander senkrecht stehenden Hauptschnittlagen in zwei Brennlinien dargestellt werden und als *Astigmatismus irregularis*, wenn verschiedene Brennlinien unterschiedlich im Raum verteilt sind.

1.5.2 Konservative Methoden des Refraktionsausgleichs

Seit nun mehr als 600 Jahren gehört die Brille zur Standardkorrektur von Refraktionsfehlern. Mit heutiger Technik kann bei der Bestimmung des Refraktionsfehlers und der Brillenanpassung das Auge auf 0,25dpt genau korrigiert werden. Bei einem astigmatischen Refraktionsfehler wird der Achsenwinkel auf ein Grad genau vermessen. Durch die Korrektur einer Ametropie mit einer Brille können aber einige Nachteile oder Komplikationen entstehen. Durch die Größe der Gläser ist das Gesichtsfeld eingeschränkt. Die sphärische und chromatische Aberration (Licht wird je nach Wellenlänge und Durchtrittsstelle unterschiedlich stark gebrochen) beeinträchtigt die

Abbildungsqualität beim Blick durch die Gläser außerhalb des Zentrums. Durch den hohen Abstand zwischen Brillenglas und Hornhautscheitel (Hornhautscheitelabstand) ist der Vergrößerungseffekt bei Plus-Linsen bzw. der Verkleinerungseffekt bei Minus-Linsen größer als bei hornhautnaher Korrektur. Dieser Effekt ist besonders bei seitendifferenten Refraktionsfehlern der Augen von Nachteil, da es zu unterschiedlich großen Abbildungen auf beiden Netzhäuten kommt und das Gehirn aus diesen beiden Informationen kein Gesamtbild mehr formen kann (Aniseikonie).

Durch die Verwendung von Bifokalgläsern und Gleitsichtbrillen kann der Komfort (aber auch die Schwierigkeiten) der Brille über verschiedene Entfernungsbereiche innerhalb eines Brillenglases erweitert werden.

Seit Erfindung der Kontaktlinsen gibt es eine weitere Möglichkeit der konservativen Korrektur der Ametropie. Auch mit Kontaktlinsen kann eine Korrektur der Hyperopie und Myopie auf 0,25dpt und eine Korrektur des Astigmatismus je nach Lage gut ausgeführt werden. Formstabile und weiche Kontaktlinsen gibt es derzeit auf dem Markt; unterschiedliche Tragesysteme werden angeboten. Von täglich erneuerbaren Ein-Tageslinsen bis hin zu Linsen, die bis zu einem Monat durchgehend getragen werden können. Hinzu kommen so genannte orthokeratologische Linsensysteme, die nur nachts getragen werden und die Hornhauttopographie so nachhaltig verändern, dass am Tag keine Linsen getragen werden müssen. Nachteile der Kontaktlinsen sind die begrenzte Verträglichkeit und bei jahrzehntelanger Versorgung, der hohe Preis.

1.5.3 Operative Methoden zur Korrektur der Ametropie

Seit Mitte des vorigen Jahrhunderts wurde eine Vielzahl von Methoden untersucht, angewendet und wieder verlassen. Es soll hier nur ein kurzer Überblick über die noch zum Teil in der klinischen Anwendung befindlichen Methoden gegeben werden [15][80][103].

Verschiedene Ansatzpunkte am Auge werden und wurden dabei manipuliert:

1. Die Veränderung der zentralen Hornhautgeometrie:

Radiäre Keratotomie (RK): Nicht perforierende Schnitte werden zur Reduktion der Hyperopie mit dem Diamantmesser zirkulär in die Hornhaut eingeritzt.

Limbus parallele Keratotomie: Nicht perforierende Entlastungsschnitte werden zur Reduktion des Astigmatismus mit dem Diamantmesser entlang des Limbus in die Hornhaut eingeritzt.

Refraktive lamelläre Keratoplastik: Nicht perforierende Präparation von peripheren Lamellen der Hornhaut mit dem Diamantmesser .

Epikeratophakie: Aufnähen von Spenderhornhaut auf die unveränderte eigene Hornhaut.

Homoplastische Keratomileusis: Entnahme von Hornhautgewebe; Modulation im gefrorenen Zustand und Reimplantation.

Intrakorneale Implantate, Hydrogelkeratophakie: Eingabe von Volumen vergrößernden Substanzen in die optische Mitte des kornealen Stromas.

Intrakornealer Ring (ICR, Intrac): Durch die Implantation eines Kunststoffringes oder mehrerer Ringsegmente um die optische Mitte der Kornea, in das Stroma der Hornhaut, wird deren Geometrie verändert.

Skleraimplantate: Durch die Implantation von Volumen vergrößernden Substanzen in die Sklera nahe des Limbus, wird die Geometrie der Hornhaut verändert.

Laser-In-Situ-Keratomileusis (LASIK): Stroma-Ablation mit dem Excimer-Laser nach Präparation eines bis in das Stroma hineinreichenden Deckels der oberflächlichen Hornhautschicht.

Laserassistierte subepitheliale Keratektomie (LASEK): Stroma-Ablation mit dem Excimer-Laser nach Ablösen eines Epitheldeckels mittels alkoholischer Lösung.

Photorefraktive Keratektomie (PRK): Ablation von Epithel und Stroma zur Verringerung der Hornhautoberflächenkrümmung im Zentrum der Hornhaut.

Konduktive Keratoplastik: Induktion eines zylinderförmigen Koagulationsringes durch elektromagnetische Wellen.

Laserthermokeratoplastik (LTK): Induktion einer ringförmigen Kollagenverkürzung in der mittleren Peripherie und damit Aufteilung der Hornhautmitte (siehe Kap. 1.6)

2. Implantation einer Intraokularlinse in das phake Auge (**phake IOL**)
3. Entfernung der kristallinen Linse aus dem Auge mit oder ohne Implantation einer IOL (**clear lens exchange, CLE**)

1.6 Laserthermokeratoplastik (LTK)

1.6.1 Prinzip der LTK

Die Laserthermokeratoplastik (LTK) gehört zur Gruppe der minimal invasiven, lasergestützten refraktiven Operationsmethoden, mit dem Angriffspunkt Kornea.

Die LTK beruht auf dem von Lanz 1898 beschriebenen Prinzip durch nicht perforierende Punktionen mit heißen Nadeln am Kornearand, Refraktionsänderungen zu erzeugen [68]. Hierbei wird durch Denaturierung von Kollagen das Gewebe punktuell geschrumpft. Durch die kreisförmige Anordnung von Koagulationspunkten auf der Hornhaut, kommt es zu einer ringförmigen Kollagenverkürzung, die die Krümmung der umschlossenen Hornhautmitte verstärkt und die Brechkraft damit erhöht [68].

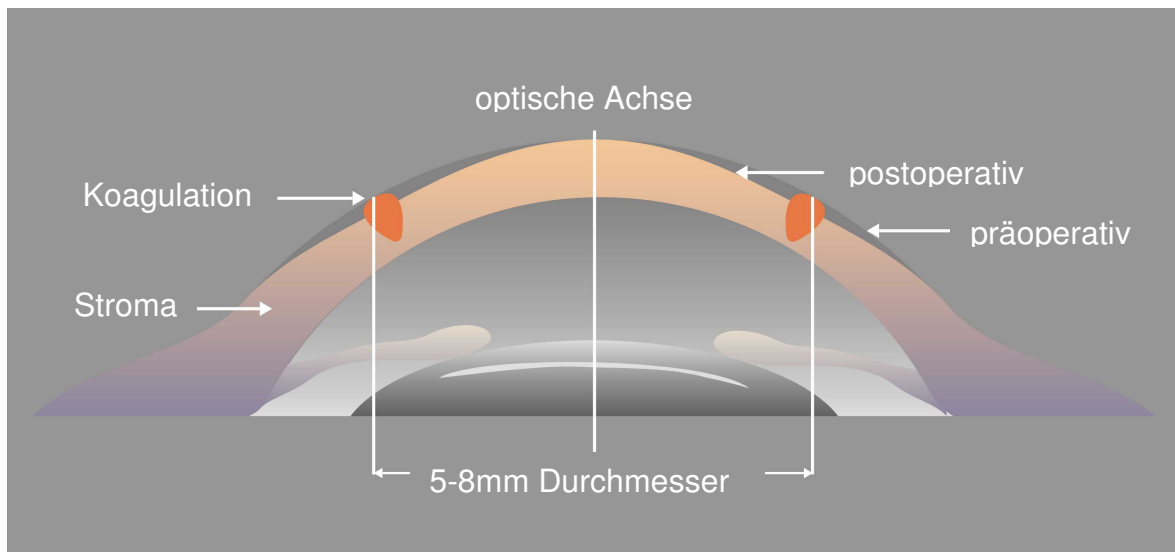


Abbildung 3 Schematische Darstellung des Prinzips der LTK
(Graphik MLL)

Das Licht wird durch diesen Effekt stärker gebrochen und es kommt zu der gewünschten Verschiebung des inneren Brennpunktes in Richtung Brennebene (siehe Kapitel 1.2.2).

Durch die Einführung des Lasers in die Medizin können die Denaturierungsprozesse berührungsfrei und gezielt durchgeführt werden. Verschiedene Laser wurden zu diesem Zweck in den letzten Jahrzehnten eingesetzt. Mit dem Diodenlaser steht der Medizin ein kompakter und kostengünstiger Laser zur Verfügung, der in verschiedenen Bereichen eingesetzt werden kann [91].

Für die Folge der Einwirkung von Laserstrahlung auf biologisches Gewebe sind vor allem vier Parameter von Bedeutung:

1. Die Wellenlänge und die damit verbundene Absorption im Gewebe
2. Die Expositionszeit
3. Die Bestrahlungsstärke
4. Die Fokussierung

Je nach Kombination der verschiedenen Parameter kommt es zu unterschiedlichen Effekten im Gewebe:

- **Photodisruption:** Zerreißen von Gewebe

- **Photoablation:** Abtragung von Gewebe
- **Vaporisation:** Verdampfung von Gewebe
- **Koagulation:** Veränderung der Molekularstruktur des Gewebes
- **Photochemische Reaktion:** Stimulation von chemisch-enzymatischen Prozessen im Gewebe

Für die LTK wurden die Laserparameter so gewählt, dass überwiegend die Effekte der Koagulation ausgenutzt werden. Neben den geeigneten Laserparametern spielt auch das Applikationssystem eine entscheidende Rolle auf die Veränderungen im Korneagewebe. Durch die kontaktfreie und fokussierte Applikation des Laserlichtes kann eine gezielte Energieverteilung erreicht werden, die einen möglichst günstigen Effekt für die LTK erzielt.

Zunächst wurde angenommen, dass durch den so genannten Korbeffekt der Koagulation die Schrumpfung des Gewebes erfolgt. Beim Korbeffekt handelt es sich um eine Kombination von Gewebsverdampfung im Inneren der Koagulation und eine Schrumpfung durch Kollagenumbau in den Außenbezirken der Koagulation, so dass insgesamt das Volumen der Hornhaut an dieser Stelle verringert wird. Durch die Untersuchungen von Radt und Kampmeier konnte dieser Effekt aber nicht bestätigt werden, so dass davon ausgegangen werden muss, dass nur im Temperaturbereich von 55-90°C eine Gewebsverkürzung eintritt [53].

Um die Isothermen in einer Koagulation zu bestimmen, wurde von Brinkmann et al. aus dem MLL ein Rechenmodell entwickelt, welches Aufschluss über die Verteilung der Temperatur im belichteten Bereich und dessen Umgebung gibt [20]. Dieses Rechenmodell simuliert die Wärmeverteilung in der Kornea. Bei der Optimierung der Parameter wurde darauf geachtet, dass die Temperatur in einem Bereich von 75° bis 90°Celsius liegt (Siehe Kapitel 1.6.2).

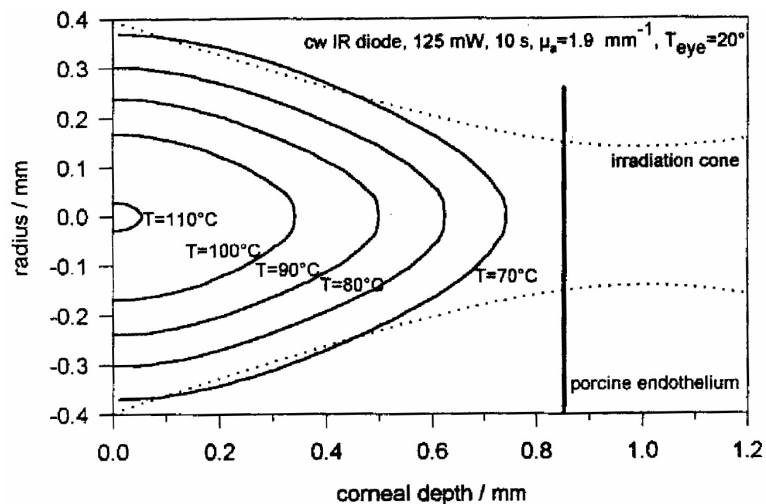


Abbildung 4 Rechenmodell der Temperaturverteilung in der Kornea nach einer 10s Koagulation mit 125mW einer Fokustiefe von $1100\mu\text{m}$ [20].

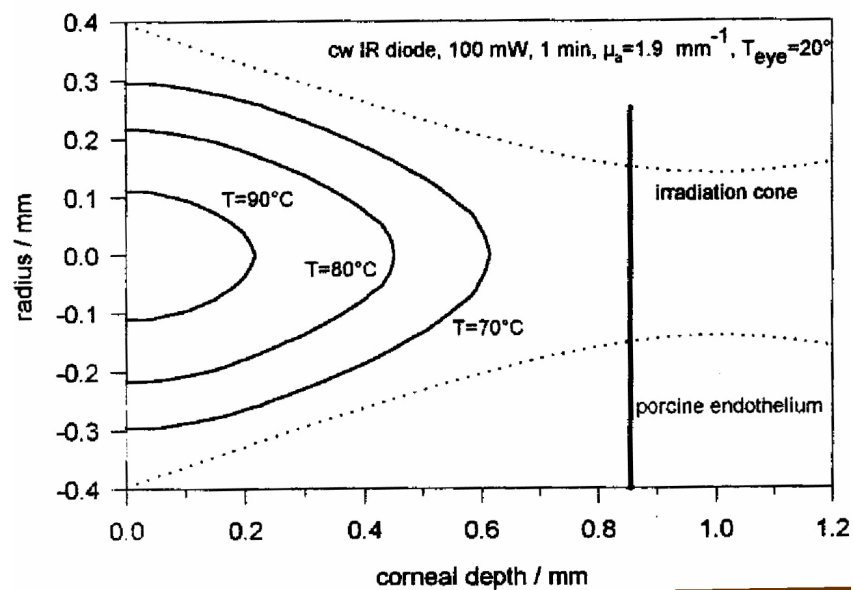


Abbildung 5 Darstellung der Temperaturverteilung in der Kornea. Die gepunkteten Linien beschreiben die Belichtungszone durch den auf $1100\mu\text{m}$ fokussierten Laser bei 100mW Leistung und 60s Expositionszeit. Der Bereich zwischen den Isothermen von 70-90°C nimmt ein großes Volumen der Koagulation ein und erzeugt den größten Schrumpfeffekt [20].

In der vergleichenden Darstellung der berechneten Isothermen einer 10s Applikation mit 125mW (Abb. 7) und der Isothermen nach einer 60s Applikation mit 100mW (Abb. 8) macht deutlich, wie stark die Temperaturverteilung durch die Zeit der Applikation beeinflusst werden kann. Nach diesem Rechenmodell führt eine kurze Applikationszeit zu einem deutlich steileren Temperaturgradienten in der Koagulation als bei der 60s Applikation, in der eine homogenere Temperaturverteilung vorliegt.

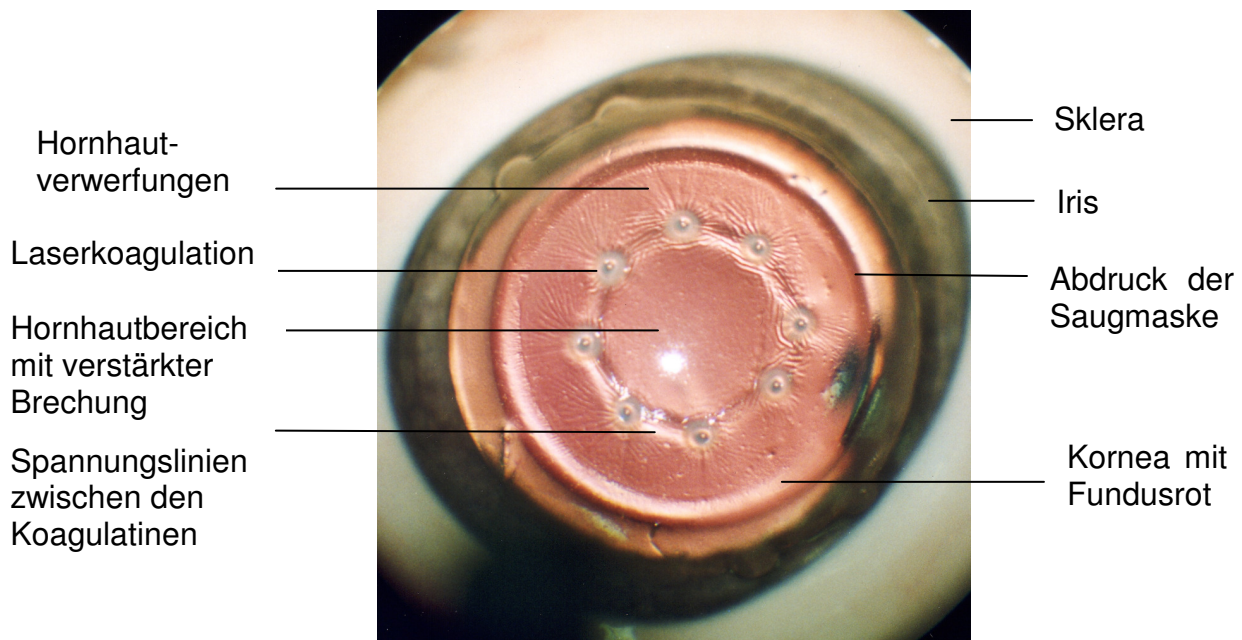


Abbildung 6 Aufsicht auf ein Schweineauge in vitro nach LTK (Ring von 8 Einzelkoagulationen mit 5mm Ringdurchmesser) im regredientem Licht (Foto: C. Flamm)

1.6.2 Thermische Denaturierung von Kollagenfibrillen

Die elastischen und thermischen Eigenschaften der Kornea werden überwiegend durch das Kollagen des Stromas bestimmt. Die Hornhaut besitzt etwa 90%

Kollagen Typ I, welches aus 2 Ketten $\alpha 1$ und $\alpha 2$ zusammengesetzt ist. Das Kollagen wird aus der spontanen Aggregation von drei Prokollagenen zu einer 300nm langen α -Helix gebildet. (siehe Kapitel 1.3)

Die thermischen und elastischen Eigenschaften der Kornea wurden bereits von anderen Arbeitsgruppen untersucht [3][113][94]. Fast alle Proteine denaturieren bei Erhitzung. Die Denaturierung ist eine Strukturveränderung des Proteins, bei der sich die biologischen, chemischen und physikalischen Eigenschaften radikal ändern. Die Denaturierung entspricht dem Übergang vom hoch geordneten in einen ungeordneten Zustand, in dem die Trippel-Helixstruktur des Kollagens schließlich in einem Knäuel aus zufällig angeordneten Faltungen in so genannten random coils endet.

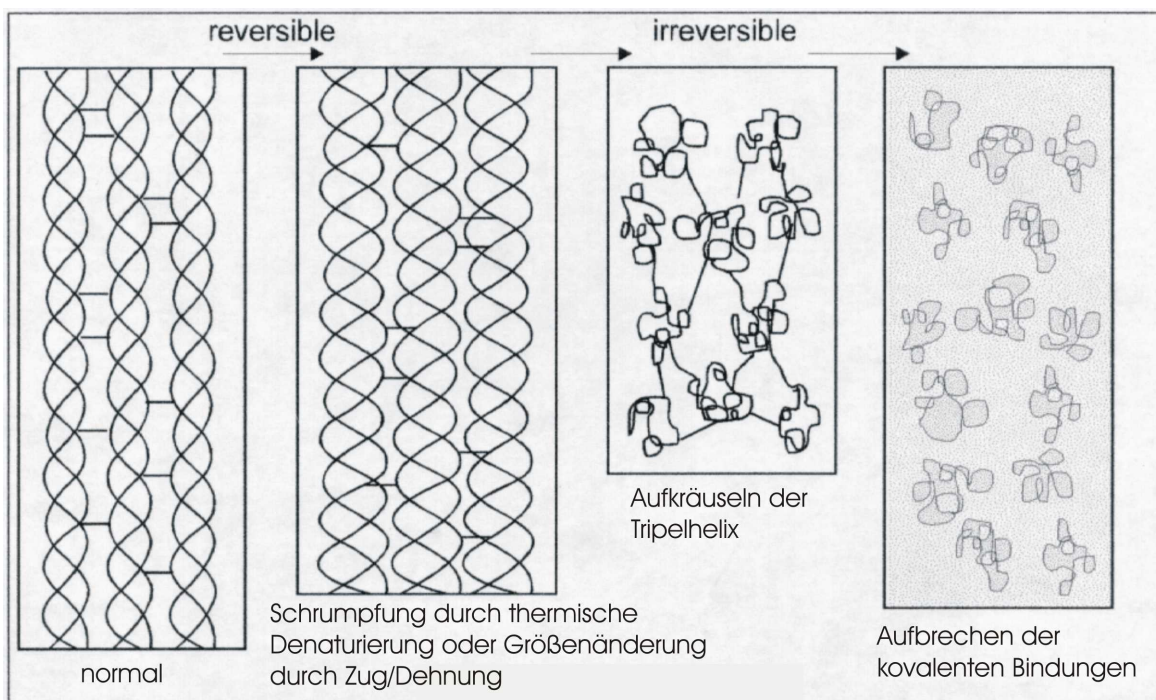


Abbildung 7 Veränderung der Helixstruktur des Kollagens durch Denaturierung (Graphik: MLL)

In einem schmalen Temperaturbereich von 50-90°C kommt es zur Schrumpfung des Korneakollagens [23][98]. Dieser Prozess erfolgt in Raten. Diese Raten beschreiben verschiedene Veränderungen in der Molekülstruktur. Angefangen vom Lösen einiger weniger Verbindungen zwischen den Kollagenfibrillen, den cross links, die noch nicht zu einem Kollaps der Helixstruktur sondern lediglich zu

einer Verkürzung führen, bis zum Aufbrechen weiterer cross-links und Entstehung der random coils bei weiterer Erhitzung [3][114]. Die Schrumpfung der Kollagenstruktur ist die Basis der Wirkprinzipien der LTK. Wird das Gewebe über 90° erwärmt, kommt es zur Verdampfung und zum Zerreißen des Gewebes ohne Kollagenschrumpfung. Diese Effekte sind bei der LTK nicht erwünscht.

1.6.3 Laser

Die Anwendungsmöglichkeiten eines Lasers allgemein beruhen auf folgenden physikalischen Effekten von elektromagnetischer Energie auf das Gewebe:

- 1. Reflexion:** Das Laserlicht wird an einer Grenzfläche (Luft zu Gewebe) zurückgespiegelt.
- 2. Transmission:** Das Laserlicht wird durch das Gewebe hindurchgeführt.
- 3. Streuung:** Das Laserlicht wird von den Molekülen im Gewebe in verschiedene Richtungen abgelenkt.
- 4. Absorption:** Das Laserlicht wird im Gewebe in Wärme umgewandelt.
- 5. Remittierung:** Aktivierte Elektronen der Atome des Gewebes, die durch das Laserlicht auf ein höheres Energieniveau gebracht worden sind, fallen zurück und geben dabei ein Photon ab.

Wird die Wellenlänge des Lasers so gewählt, dass ausreichend elektromagnetische Energie vom Gewebe absorbiert und in thermische Energie umgewandelt wird, kommt es zur Erwärmung des Gewebes. Bei einer Wellenlänge von 1,9µm wird ein großer Teil der Energie vom Wasser absorbiert. Es kommt also in einem stark wasserhaltigen Gewebe zur Erwärmung. Diese Wärme kann ab einer bestimmten Temperatur zu Veränderungen in der Struktur des Gewebes führen (Siehe Kapitel 1.6.2).

Die Hornhaut besitzt einen Wasseranteil von ca. 78% [13][35]. Die Protein- und Kollagenstruktur der Hornhaut wird indirekt durch die Erwärmung von Wasser selbst erhitzt. Will man diesen Effekt nun zur Veränderung der Kollagenstruktur ausnutzen, sollte die Wellenlänge des Lasers so gelegt werden, dass die Absorption im Gewebe einen möglichst hohen Anteil hat, um die ungewünschten

Effekte des Laserlichtes möglichst gering zu halten. Wie in Abbildung 6 graphisch dargestellt, ist die Absorption von Laserlicht in der Hornhaut (hier des Rhesusaffen) von der Wellenlänge des Laserlichtes abhängig mit der sie bestrahlt wird. Die größtmögliche Absorption wird wegen des hohen Wasseranteiles bei einer Wellenlänge von $1,9\mu\text{m}$ erreicht. In diesem Wellenlängenbereich kann also der größte Teil des applizierten Laserlichtes in Wärme umgewandelt werden. Dies bedeutete aber, dass die meiste Energie bereits an der oberflächlichen Schicht der Hornhaut absorbiert wird. Dadurch würde es zu einer starken Erwärmung oberflächlicher Strukturen kommen und weniger Energie tiefer in das Gewebe eindringen. Entscheidend für einen großen Effekt einer Bestrahlung, also einen möglichst großen Bereich in dem die ideale Temperatur zur Schrumpfung des Gewebes erzielt wird ist, dass ein Teil des Lichtes tiefer in das Gewebe eindringen kann. Gefährlich für die hinter der Kornea liegenden Strukturen wäre aber ein zu großer Durchtritt von Laserlicht durch die Kornea. Die ideale Absorption liegt daher zwischen $0,8\text{mm}^{-1}$ und $1,9\text{mm}^{-1}$. Dieses entspricht einer Eindringtiefe von etwa $2/3$ der Korneadicke bei geeigneter Laserleistung. Es wird also ein großer Teil der elektromagnetischen Energie im Stroma der Kornea in Wärme umgewandelt.

Die Wellenlänge des in dieser Arbeit verwendeten IR-Diodenlasers wurde so gewählt, dass eine Absorption zwischen $0,8\text{mm}^{-1}$ und $1,9\text{mm}^{-1}$ erzielt wird. Dies entspricht einer Wellenlänge von $1,842\mu\text{m}$ und $1,866\mu\text{m}$.

Neben den geeigneten Laserparametern ist das Applikationssystem entscheidend für die Energieverteilung in der Koagulation.

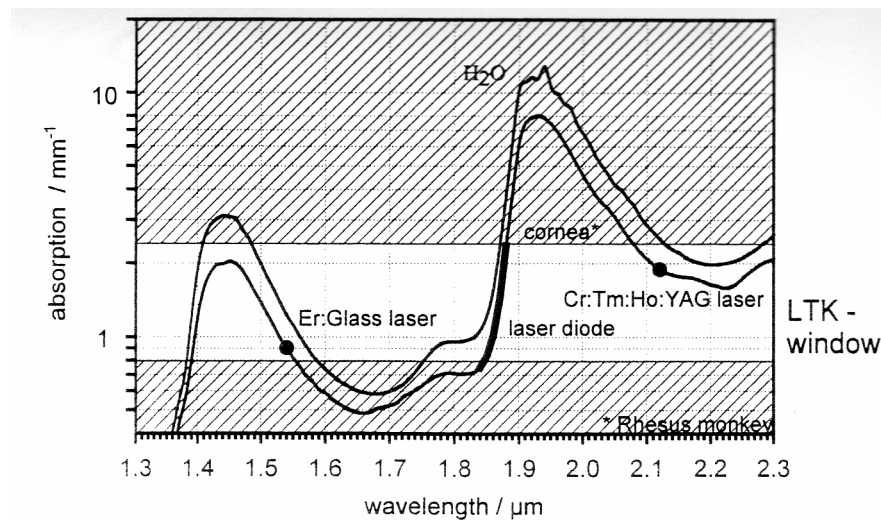


Abbildung 8 Darstellung des Absorptionsverhaltens der Kornea des Rhesusaffen in Abhängigkeit der Wellenlänge des Lasers. Die weiße Fläche beschreibt die Wellenlänge zwischen 0.8mm^{-1} und 3mm^{-1} , die für die LTK geeignet ist. Die breitere schwarze Linie zeigt den Wellenlängenbereich des Diodenlasers. (Graphik [73])

1.6.4 Applikationssystem

Verschiedene LTK-Systeme sind in experimenteller und klinischer Erprobung, sowie im kommerziellen Einsatz. Die Anwendung von Lasern in der refraktiven Chirurgie haben gegenüber anderen Methoden Vorteile: Diese liegen einerseits in der Verringerung der Infektionsgefahr, da kein direkter Kontakt zur Kornea erforderlich ist, andererseits in der Präzision und der Variationsmöglichkeit des induzierten Laserlichtes.

Neben dem in dieser Arbeit verwendeten IR-Diodenlaser-Systems wurden Versuche mit dem gepulsten Holmium:YAG Laser und unterschiedlichen Applikationssystemen beschrieben [2] [5] [7] [13] [19] [22] [24] [31] [45] [49] [57] [61] [66] [70] [83] [85] [90] [99] [105] [107] [116].

Das Prinzip der ringförmigen Anordnung einer Koagulationszone um die optische Achse ist bei allen Applikationssystemen gleich. Einige Arbeitsgruppen verwenden einzelne Koagulationen in unterschiedlicher Anzahl, andere einen ringförmigen

Koagulationsstreifen durch Rotation des Lasers um die optische Achse unter kontinuierlicher Laserbestrahlung. Weiterhin sind die Applikationsparameter wie Wellenlänge, Fokussierung und Energie des Lasers variabel.

Die Vorteile des hier verwendeten IR-Diodenlasers, liegen in der Variabilität der Wellenlänge und der kontinuierlichen Immission des Laserlichtes [94][73].

Ein weiterer Vorteil des Diodenlasers ist seine sehr kompakte luftgekühlte Bauweise und seine verhältnismäßig niedrigen Anschaffungskosten.

Das erste kommerzielle IR-Diodenlaser LTK System wurde 1997 von der Firma Rodenstock vorgestellt. Auch andere Firmen haben ähnliche Lasersysteme entwickelt. Das in dieser Arbeit genutzte Applikationssystem wurde vom MLL selbst entwickelt und wird in Kapitel 2.2 ausführlich beschrieben. Es bietet die Möglichkeit, verschiedene Muster von Koagulationen in verschiedenen Durchmessern auf die Kornea aufzutragen.

Das Applikationssystem besteht aus einem Handstück, in dem das Licht durch zwei Kugellinsen auf einen Brennpunkt von 1100 μ m fokussiert wird, um die Energie und die damit verbundene Erwärmung des Gewebes möglichst gleichmäßig zu verteilen (Siehe Kapitel 2.2.).

1.7 Fragestellung

Im ersten Teil, der hier vorliegenden Arbeit, wurden die Eigenschaften der Koagulation untersucht. Hierfür wurden Koagulationsreihen erstellt, in denen jeweils ein Parameter verändert wurde: Die Wellenlänge, die Applikationszeit oder die Energie des Lasers. Es wurden der Durchmesser und die Tiefe der Koagulation vermessen, sowie histologische Schnitte der Kornea angefertigt und der Versuch unternommen, die verschiedenen Stufen der Kollagenveränderungen in der Polarisationsmikroskopie darzustellen.

Die gewebsspezifischen Veränderungen durch die Koagulation bringen aber noch keinen Aufschluss über die Möglichkeit, Refraktionsänderungen der Hornhaut zu erzielen. Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden Koagulationsmuster entwickelt, die sowohl sphärische als auch zylindrische Änderungen der Hornhautoberfläche

induzieren. Diese Änderungen und die daraus resultierenden Refraktionsänderungen des Auges wurden anschließend durch die Auswertung von Computerkeratometer gestützten Hornhauttopographien, die vor und nach der Applikation dieser Koagulationsmuster angefertigt wurden, gemessen.

Es sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- 1. Entsprechen Form und Ausdehnung der Koagulationen biomikroskopisch und histologisch den Berechnungen über die thermischen Veränderungen der Kornea (siehe Kapitel 1.6)?**
- 2. Welche Parameter kommen den Anforderungen an die LTK, maximale Kollagenverkürzung in der Koagulation, ohne Endothelschaden und Stromaneekrose am nächsten?**
- 3. Welche Refraktionsänderungen können durch verschiedene Einzelring- und Doppelring-Koagulationsmuster erzielt werden?**
- 4. Mit welchen Koagulationsmustern kann eine Astigmatismuskorrektur möglichst Achsen-genau durchgeführt werden?**

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungsmaterial

Für diese Arbeit war eine große Anzahl von Augen erforderlich. Insgesamt wurden für die Versuche circa 500 Augen untersucht. Da in Lübeck und wahrscheinlich auch an den meisten anderen Orten eine so große Anzahl humaner Bulbi nicht für die Forschung zur Verfügung stehen, wurden die Versuche an enukleierten Augen des Hausschweins durchgeführt. Die porkinen Bulbi wurden vom Untersucher eigenständig im Schlachthof Lübeck enukleiert. Es wurde darauf geachtet, dass die Schweine möglichst einer Rasse angehörten. Dunkelpigmentierte und gefleckte Schweine wurden nicht ausgewählt. Die Vergleichbarkeit von porkinen und humanen Augen wurde in Kapitel 1.4 bereits erläutert.

Die Bulbi wurden durch einen Rundschnitt durch die Orbita in möglichst großer Entfernung vom Bulbus ohne Zug herausgetrennt.

Um zu gewährleisten, dass die Kornea möglichst klar und normohydriert ist, wurden die Augen unmittelbar post mortem herauspräpariert und in eine physiologische Kochsalzlösung gegeben, noch bevor die Schweine in die Waschstraße und in die Abflammung gerieten. Dieses erforderte, dass die Bulbi vom Autor selbst enukleiert werden mussten.

Nach dem Transport ins Labor in 0,9% NaCl- Lösung, wurden die Augen mit einer Präparationsschere von den Augenmuskeln und der Konjunktiva abpräpariert und erneut in frische NaCl- Lösung gelegt, um entstandene Verunreinigungen durch Orbitafett und Blutreste zu entfernen.

Zur Untersuchung wurden die Augen in eine Halterung eingespannt, wobei möglichst wenig Druck auf den Bulbus ausgeübt werden durfte. Die Halterung bestand aus zwei halbkugelförmigen Schalen, die das Auge nach dem Zusammenschrauben beider Halbschalen vollständig umschlossen. Sie besaßen eine Öffnung von 11mm Durchmesser, in der die Kornea frei zur Präparation blieb. Die Halbkugeln wurden ineinander geschoben und mit einer Schraube

fixiert. Es wurde darauf geachtet, dass das Auge nun nicht mehr beweglich war und auch kein Druck darauf ausgeübt wurde.

Anschließend wurden die Bulbi durch die Injektion mit einer Infusionsnadel am hinteren Augenpol an ein Infusionssystem mit physiologischer NaCl-Lösung angeschlossen. Diese Infusionslösung wurde auf 20 cm Höhenunterschied zum Bulbus installiert, um einen Augeninnendruck von ca. 15mmHg zu simulieren.

Zur Untersuchung wurde die Kornea mit einem dünnen Film künstlicher Tränenflüssigkeit, einem 2%-igen Cabomer (Vidisc®; Fa. Mann) benetzt, um das Epithel zu schonen und eine physiologisch glatte Oberfläche zu schaffen.

Die maximale Zeit zwischen der Eukleation und den Versuchen betrug vier Stunden. Der Hydratationszustand der Kornea, das Verhältnis von Kollagen und Wasser, stand durch die Pumpfunktion des Endothels in einem sensiblen Gleichgewicht. Ohne die Funktion des Endothels nimmt die Hornhaut deutlich mehr Wasser auf, verliert ihre Klarheit und damit auch ihre optisch-physikalischen Eigenschaften und nimmt an Volumen zu. Dieses hätte einen elementaren Einfluss auf die Untersuchung, da diese auf der normalen Hornhautdicke und der Absorption der Kornea von ihrem Hydratationszustand beeinflusst wird. Die Endothelfunktion der Kornea post mortem bleibt circa vier Stunden in ausreichender Höhe erhalten [94]. Nach diesem Zeitraum wurde keine Hornhaut mehr für die ex-vivo Versuche verwendet.

2.2 Laser und Applikationssystem

Die experimentelle Apparatur bestand aus einer IR-Diode (SDL 6432-P2, Spektra Diod Lab.) und einem Diodenlaser mit einer Wellenlänge von $\lambda=1,870\mu\text{m}$ bei 25°C Diodentemperatur. Durch Temperaturänderung der Laserdiode konnte die Wellenlänge des emittierten Lichtes zwischen einer Wellenlänge von 1,842 μm und 1,870 μm variiert werden.

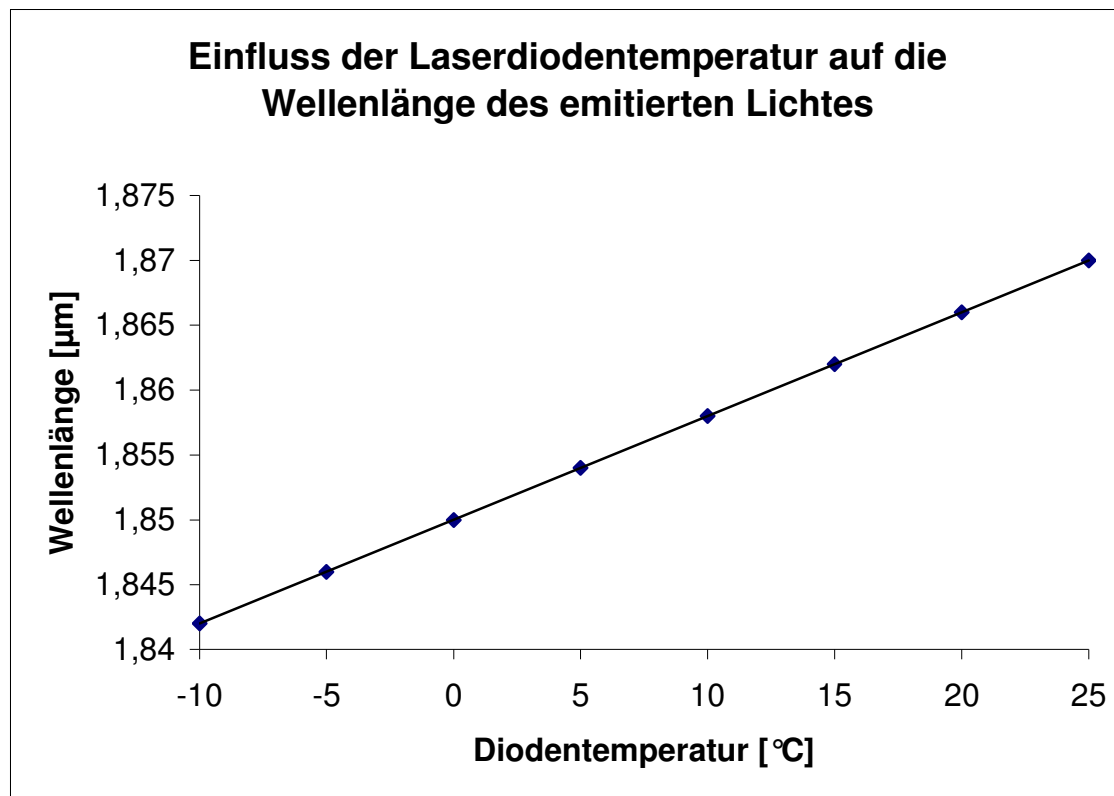


Abbildung 9 Einfluss der Laserdiodentemperatur auf die Wellenlänge des emittierten Lichtes (nach E. F. Maher).

Die Laserdiode besaß eine Leistung von bis zu 300mW für eine 200μm dicke Laserfaser.

Ein Standarddiodentreiber (SDL 820, Spektra Diod Lab.) steuerte die Leistung und die Wellenlänge des Lasers durch die Stabilisierung der Spannung und der Steuerung der Diodentemperatur. Über einen gerollten Glasfaserleiter von 400μm Durchmesser wurde die Laserstrahlung auf ein Applikationssystem geleitet, das vom Medizinischen Laserzentrum Lübeck entwickelt wurde [16][17][18].

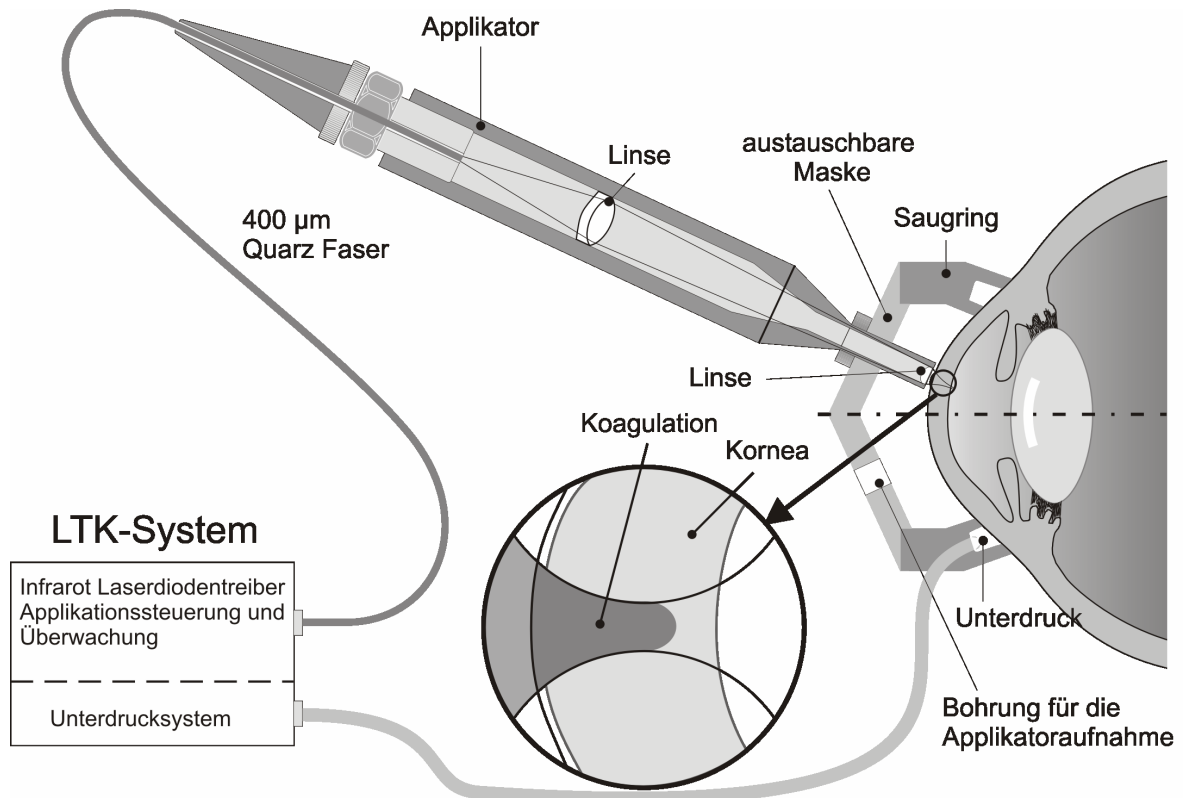


Abbildung 10 Schemazeichnung des Applikationssystems (Graphik: MLL)

Das Applikationssystem beinhaltet verschiedene Funktionen:

1. Die Applikationszeit wird gesteuert.
Durch einen mit einer Stoppuhr gesteuerten Laserstrahlunterbrecher wird das Laserlicht zur Applikation in der gewünschten Zeit freigegeben und wieder unterbrochen.
2. Durch die Einbindung eines Ziellasers im sichtbaren roten Bereich wird der Bestrahlungsbereich sichtbar gemacht.
3. Eine Vakuumpumpe steuert den Druck in einem Saugring, der zur Fixation der Applikationsmaske auf die Hornhaut aufgesetzt wird. Auf dieser Saugmaske konnten dann Schablonen mit verschiedenen Applikationsmustern befestigt werden (Abb.12).
4. Das Handstück des Applikationssystems fokussiert den Laserstrahl durch ein Linsensystem auf einen Brennpunkt bei 1100µm und bleibt ohne Kontakt zur Hornhaut (Abb.11).

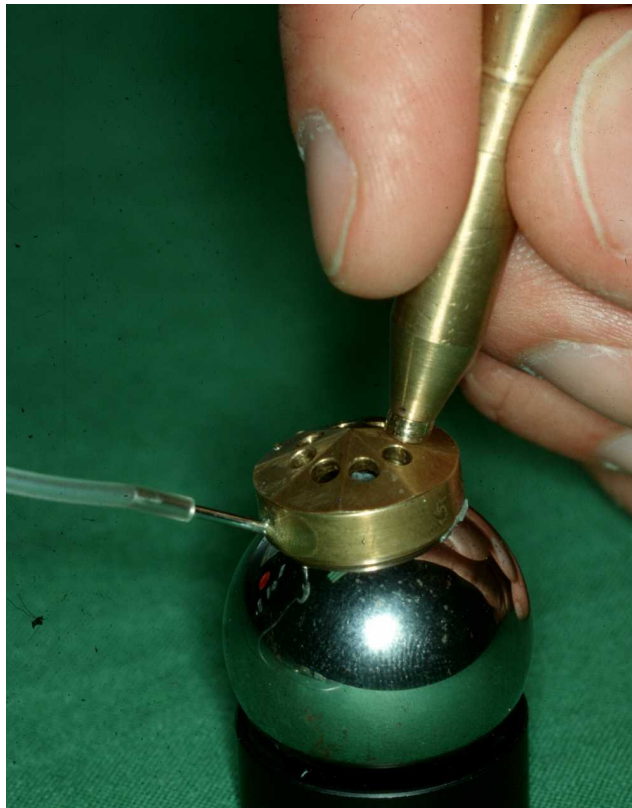


Abbildung 11 Handstück und Saugmaske mit Applikationsmaske auf einer Metallkugel (Foto: MLL)

Vor jeder Laserapplikation wurde die emittierte Energie aus dem Ende der Laserfaser durch eine Photozelle der Firma Sientech gemessen und gegebenenfalls die Leistung noch einmal korrigiert.

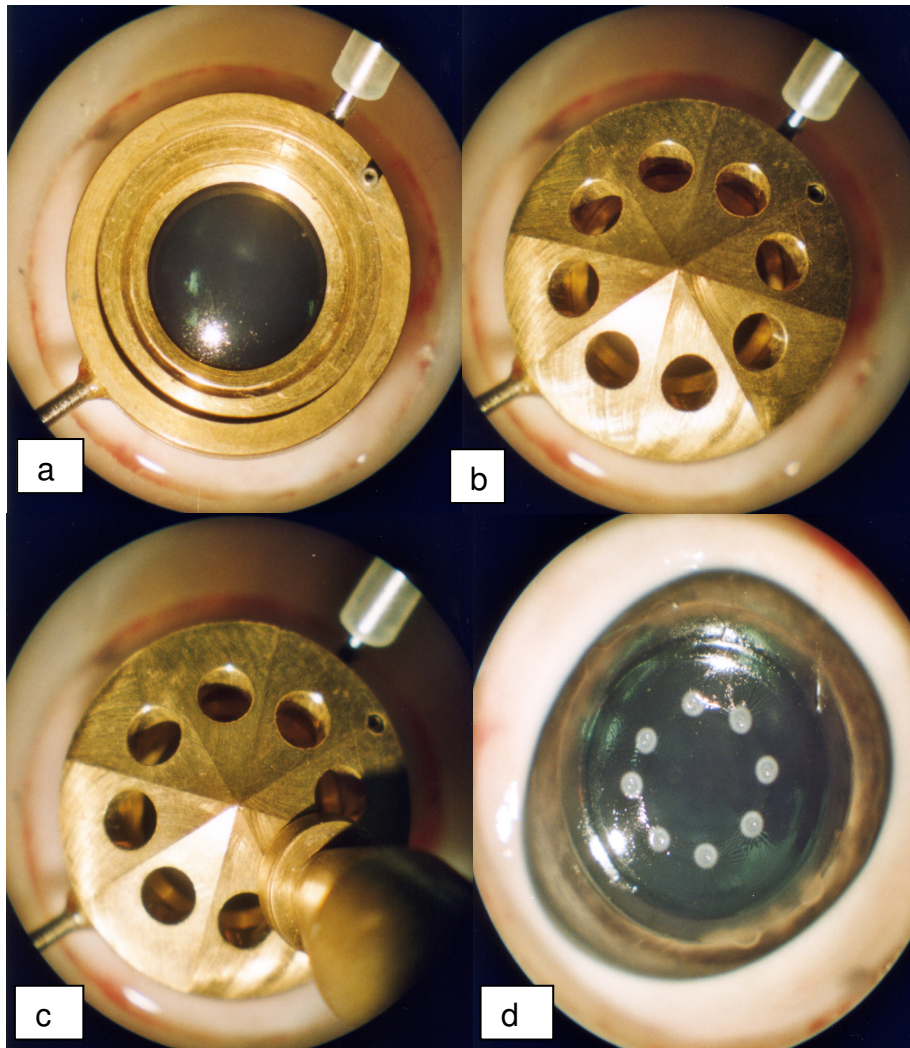


Abbildung 12 *Das Prinzip der LTK und das Applikationssystem*
(Foto: C. Flamm)

- a: Der Saugring und die Halterung für die Applikationsmaske, vakuumfixiert auf einem Schweinebulbus*
- b: Die Applikationsmaske (hier 6mm Ringdurchmesser) aufgesetzt auf den Saugring*
- c: Das Ende des Handstücks in einem Loch der Applikationsmaske*
- d: Das applizierte Muster auf der Kornea (8 Koagulationen)*

2.3 Hornhaut-Topographie-System

Zur Messung der induzierten Refraktionsänderungen wurde die Kornea mit dem computergestützten Video-Topographiesystem - Eye Map EH-270 der Firma Alcon - vermessen.

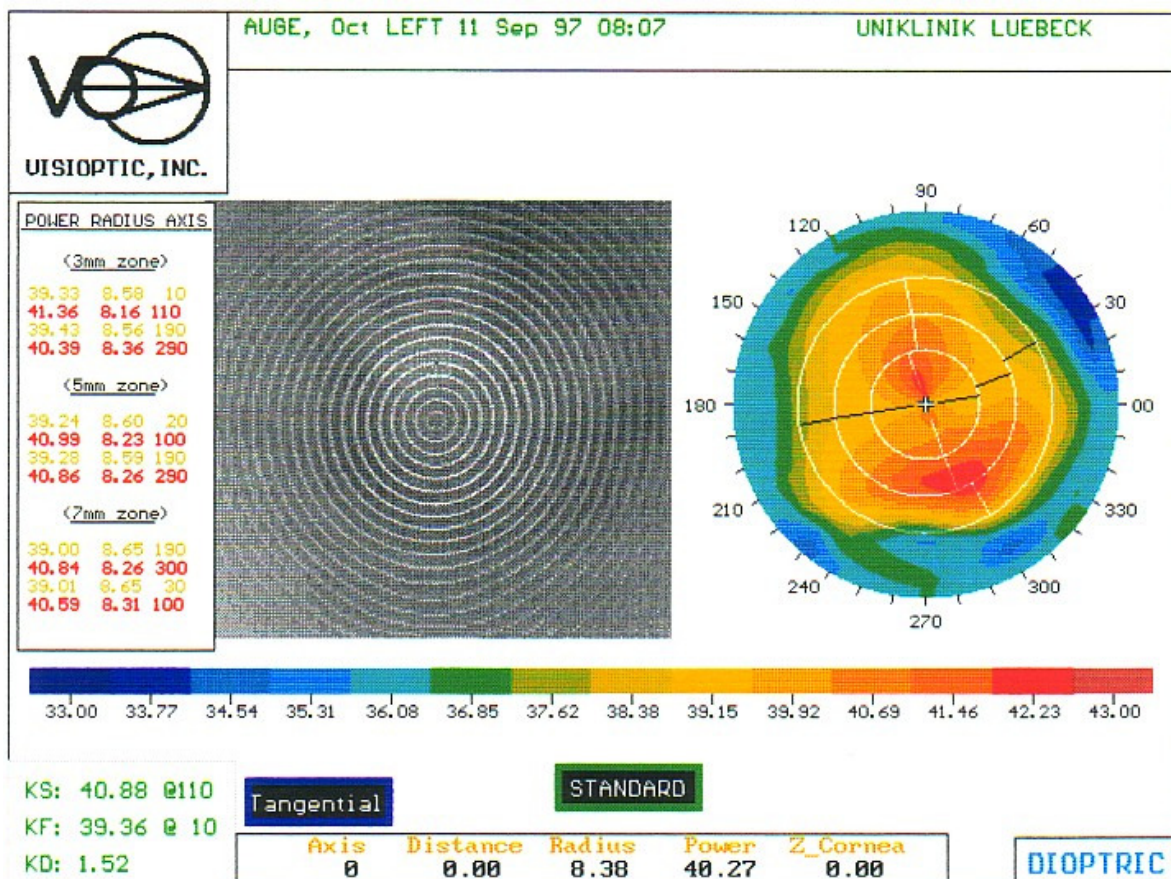


Abbildung 13 Beispiel einer Computerkeratometrie eines Auges. Das linke Zahlenfeld gibt den Hornhautradius in vier Achsen an und unterscheidet die Messzonen. Das linke Videobild zeigt die auf die Hornhaut projizierten konzentrischen Linien. Im rechten Bild wird die Topographie der Hornhaut in einer Falschfarbendarstellung gezeigt. (Foto: C. Flamm)

Das Prinzip dieses Keratometers beruht auf der Projektion von ringförmigen Lichtreflexen auf die Kornea, die von einer Videokamera erfasst und vom Computer ausgewertet wird. Durch Form und Abstand der konzentrischen

Lichtreflexe auf der Kornea kann dann ein genaues Topogramm, ein Oberflächenrelief der Kornea, erstellt werden [4]. Mit Hilfe einer Software kann die Brechkraft der Hornhaut abhängig von ihrer Topographie bestimmt werden [11].

Die Hornhautbrechkraft wurde vor und nach der Laser-Applikation gemessen. Die Differenz der Brechkräfte wurde aus diesen beiden Messungen berechnet. Das Topographie-System berechnete die Brechkraft der Hornhaut auf drei konzentrischen Durchmessern um die optische Achse der Hornhaut (3 / 5+7mm), für die jeweils höchste und niedrigste Hornhautradien bzw. Keratometriewerte angegeben wurden.

War die Messung im 5mm Bereich nicht möglich, wurde nur der 3mm Bereich verglichen. Gleichzeitig wurde der prä- und postoperative Astigmatismus aus der Differenz kleinster und größter Brechkraft errechnet.

2.4 Auflichtmikroskop

Die Koagulationen wurden unter dem Auflichtmikroskop unmittelbar postoperativ gemessen.

Bei einer 6-fachen Vergrößerung wurde mittels Strichmikrometerplatte im Objektiv der Durchmesser der Koagulation auf der Hornhautoberfläche jeweils zweimal vermessen (2. Messung um 90° versetzt) und ein Mittelwert aus diesen Messungen errechnet, wobei eine Stricheinheit 0,4mm entsprach.

Die Hornhaut wurde in der Mitte einer Koagulation mit einem Skalpell durchtrennt, um so die Tiefe und Form der Koagulation zu bestimmen. Um einen mittigen Schnitt sicherzustellen, wurden nach der Durchtrennung beide Hälften erneut vermessen. Es wurden nur Schnitte ausgewertet, bei denen die Größenverhältnisse beider Schnittflächen gleich waren. Die Ergebnisse wurden tabellarisch erfasst und teilweise durch Fotografien dokumentiert.

Der Vorteil der unfixierten und ungefärbten sofortigen Mikroskopie ist mit den exakten Größenverhältnissen zu begründen, da durch die verschiedenen Vorgänge bei der Präparatherstellung die Größen nur noch relativ zur Kornea vermessen werden können.

2.5 Histologische Untersuchung der Kornea

2.5.1 Färbung und Fixierung

Zur Untersuchung der Koagulationsform und Koagulationszonen innerhalb einer Koagulation wurden histologische Schnitte der Kornea angefertigt.

Nach Behandlung der Augen wurden diese in 4,5% neutral gepufferte Formalinlösung für 24 Stunden fixiert.

Anschließend wurden die Präparate in Paraplast, einer Paraffinlösung, eingebettet.

Im Mikrotom wurden dann durch die Koagulationen 6µm dicke Schnitte angefertigt und auf einen Objektträger aufgebracht.

Anschließend wurden diese Präparate mit der Sirius red F3BA Färbung angefärbt: Zunächst wurden die Schnitte in Xylol 3 x 5min entparaffinisiert. Anschließend wurde eine Hydrierungsreihe durchgeführt mit

3 x 5 min 100% Ethanol

5 min 95% Ethanol

5 min 90% Ethanol

5 min 80% Ethanol

4 min 70% Ethanol

3 min Aqua dest.

Es folgte die Einlage in Sirius red 0,1% für 60 - 90 min.

Nach Abschluss der Färbung mussten die Präparate wieder dehydriert werden. Dieser Schritt erfolgte durch 4 x 5 min 100% Ethanol und 3 x 5 min Xylol.

Nun wurden die Präparate noch eingedeckt und konnten unter dem Mikroskop betrachtet werden.

2.5.2 Polarisations-Mikroskopie

Die Polarisationsmikroskopie ermöglicht die Darstellung von doppelt brechenden Medien wie das Kollagen. Polarisationsfilter lassen nur Licht einer bestimmten Orientierung passieren. Es entsteht hinter einem Polarisationsfilter ein Lichtbündel

mit einer Orientierung. Werden zwei Polarisationsfilter im 90° Winkel stehend jeweils vor und hinter das Objekt gelegt, wird das direkt einfallende Licht vollständig ausgelöscht. Sichtbar werden nur Strukturen, die selbst das Licht brechen und durch die Verschiebung der Polarisation das Licht wieder sichtbar werden lassen.

Bei einer Positionierung des Objektes im 45° Winkel zu beiden Filtern, können die längs zur Korneaoberfläche verlaufenden parallel angeordneten Kollagenlamellen durch ihre Brechungseigenschaften am besten dargestellt werden. Das Licht wird beim Auftreffen auf den Kollagenstrang in ein elliptisch orientiertes Licht umgewandelt, welches für den Polarisationsfilter durchgängig ist [8][9].

2.6 Experimentelle Randbedingungen

Zur Standardisierung und Optimierung der experimentellen Randbedingungen wurden verschiedene Einflussmöglichkeiten untersucht. Der Hydratationszustand des untersuchten Gewebes und das Computerkeratometer wurden bereits in anderen Arbeiten analysiert und daher hier nicht erneut untersucht [64] [94] [112].

2.6.1 Einfluss des Augendrucks

Durch eine Versuchsreihe von Bulbi mit unterschiedlichem Infusionsdruck konnte der Einfluss des Augendrucks untersucht werden. Die untersuchten Bulbi wurden mit einer Injektion von NaCl-Lösung am hinteren Augenpol tonisiert.

Es wurden jeweils 10 Augen mit verschiedenem Infusionsdruck gemessen:

- Ohne Infusion
- Mit Infusion bei 20cm Wassersäule, etwa einem normalen Augendruck von 15mmHg entsprechend
- Mit 50cm Wassersäule.

2.6.2 Einfluss der Saugmaske

Die Saugmaske, die zur Fixierung der Koagulationsschablone auf die Kornea aufgebracht werden muss, haftet durch einen Unterdruck von ca. 300mbar. Es sollte in diesem Versuchsaufbau untersucht werden, welchen Einfluss die Maske auf die Oberflächenform der Kornea ausübt. Hierbei wurde ein Auge jeweils vor dem Aufsetzen der Maske durch das Hornhaut-Topographie-System und nach einer einminütigen Fixierung der Saugmaske mit einem Vakuumdruck von ca. 300mbar und anschließender Entfernung untersucht.

2.6.3 Einfluss des Tränenfilms

Vor jeder Untersuchung und Behandlung des Auges wurde ein Tränenfilm auf die Hornhaut aufgetragen. Dieses erfolgte, um möglichst ähnliche Bedingungen am Versuchsauge herzustellen, wie an dem ständig mit Tränenfilm benetzten menschlichen Auge. Weiterhin war eine Messung am Computerkeratometer erst möglich, als durch den gleichmäßigen Tränenfilm auf der Hornhaut ein Reflexbild der Placidoscheibe generiert werden konnte. Es wurde bei allen Untersuchungen ein künstlicher Tränenfilm, mit dem handelsüblichen Tränenersatzmittel Vidisic® (Fa. Mann) ein 2%-iges Cabomer, produziert. Da die Vidisic® Augentropfen relativ hoch viskös sind, kann auf der Korneaoberfläche durch Tropfenbildung ein ungewünschter Nebeneffekt entstehen. Um den Einfluss des Tränenfilms zu untersuchen, wurde eine kleine Anzahl von Augen mehrfach hintereinander mit dem Computerkeratometer gemessen und erneut benetzt.

2.7 Vermessung der Koagulationsgrößen mit der Auflichtmikroskopie

In drei verschiedenen Versuchsreihen wurde die Koagulationsgröße auf der Stromaoberfläche in Abhängigkeit von Wellenlänge, Laserleistung und

Applikationszeit bestimmt. Es wurde eine Anzahl von je zwanzig Koagulationen pro Parameter mit dem Auflichtmikroskop direkt nach der Behandlung anhand einer Mikrometerplatte vermessen. Das Epithel wurde vor der Messung vorsichtig mit einem Skalpell entfernt, um einen besseren Einblick auf das Stroma zu erhalten. Das Kriterium der Koagulationsgröße war die farbliche Veränderung des Stromas von durchsichtig klar, bis hin zu einer weißlichen Verfärbung. Auch die Oberflächenstruktur - wie Kraterbildung - wurde ausgewertet. Eine qualitative Aussage über die verschiedenen Stufen der thermischen Veränderungen des Hornhautstromas konnten allerdings mit dieser Methode nicht getroffen werden. Deshalb wurden von ausgewählten Koagulationen histologische Schnitte angefertigt und in der Polarisationsmikroskopie ausgewertet.

2.7.1 Wellenlänge und Koagulationsgröße

Der Absorptionskoeffizient der Kornea liegt, im untersuchten Wellenlängenbereich des emittierten Lichtes aus der Laserfaser von 1.842 bis 1.866 μm , bei 0,86 mm^{-1} bis 1,9 mm^{-1} [73]. Mit ansteigender Wellenlänge erhöhen sich die Absorption und die damit verbundenen thermischen Effekte.

Zur Untersuchung des Einflusses der Wellenlänge auf die Koagulationsgröße wurde eine Messreihe von -10°C Diodentemperatur, also 1,842 μm Wellenlänge bis $+20^{\circ}\text{C}$ Diodentemperatur, also einer Wellenlänge von 1,866 μm in 5°C Schritten durchgeführt.

2.7.2 Applikationszeit und Koagulationsgröße

Der Einfluss der Applikationszeit wurde zwischen 0,1 und 60s untersucht. Auch hier lagen die Messintervalle unterhalb der Schwelle zur ersten sichtbaren Koagulation 0,1s. Ab einer Applikationszeit von 0,5s bis 10s wurde das Messintervall auf 1,0s vergrößert. Schließlich wurde noch ein Wert nach 60s Applikationszeit bestimmt. Die Laserleistung betrug konstant 180mW. Es wurde eine Diodentemperatur von $-5,0^{\circ}\text{C}$ gewählt.

2.7.3 Laserleistung und Koagulationsgröße

Die Abhängigkeit der Koagulationsgröße und Form von der applizierten Laserleistung bei dem vom Laserzentrum entwickelten Applikationssystem wurde durch eine Messreihe von Koagulationen von 25 bis 180 mW untersucht. Hierbei wurden die Untersuchungsintervalle so gelegt, dass zunächst die Schwelle der Energie, an der die ersten Veränderungen an der Hornhaut auftraten, ermittelt werden konnten. Hier lagen die Messintervalle bei 5mW. Ab 80mW wurden die Messintervalle auf 20mW erhöht.

2.8 Beurteilung der Koagulationsqualität in histologischen Schnitten

Um eine Aussage über die Qualität der Denaturierung des Kollagens in den Koagulationen zu treffen, wurden einige histologische Schnitte in Sirius Rotfärbung angefertigt und in der Polarisationsmikroskopie analysiert. Hierbei wurde insbesondere darauf geachtet, ob die verschiedenen Bereiche unterschiedlicher Polarisationsmuster den Zonen der berechneten Temperaturen in der Koagulation und deren Denaturierungsstadien zugeordnet werden können.

2.9 Änderungen der Hornhauttopographie

2.9.1 Sphärische Einzel- und Doppelring-Applikation

In diesem Kapitel werden die Veränderungen der Korneaoberfläche untersucht, die durch ein Muster mehrerer Koagulationen auf der Hornhaut induziert wurden. Die Koagulationsmuster verändern die Brechungseigenschaften der Kornea.

Verschiedene Kombinationen von Applikationsmustern wurden zur Veränderung der sphärischen Brechkraft der Hornhaut gegenübergestellt.

Nach Fixierung des Auges vor dem Computerkeratometer wurde die erste präoperative Messung der Hornhautoberflächenkontur durchgeführt. Das Auge wurde anschließend mit einem Tropfen künstlicher Tränenflüssigkeit benetzt. Nach dem mittigen Aufsetzen der Saugmaske auf die Kornea wurden die verschiedenen Schablonen der Koagulationsmuster fixiert und die Laserapplikation durchgeführt. Die Zentrierung des Saugringes beruhte alleine auf anatomischen Begebenheiten. Es wurde die geometrische Mitte der Hornhaut als Zentrierung gewählt. Jede Koagulation von 10s, 160mW wurde einzeln durch die Lochmaske des Musteraufsatzes appliziert. Nach Beendigung der Laserapplikation wurde die Saugmaske vom Auge entfernt, das Auge erneut mit künstlicher Tränenflüssigkeit benetzt und erneut vom Computerkeratometer vermessen.

Die Mittelwerte der postoperativen Messung mit dem Computerkeratometer in der 5mm bzw. 3mm Zone wurden von den Mittelwerten der präoperativen Messung subtrahiert. Die Differenz ergab dann die induzierte Brechkraftänderung der Hornhaut. Die Differenz von maximaler und minimaler Brechkraft unterschiedlicher Achsen ergab den Astigmatismus. Dieser wurde auch prä- und postoperativ ermittelt. Der induzierte Astigmatismus wurde mit Hilfe der im Kapitel 2.10 dargestellten Vektoranalyse berechnet.

Die Ergebnisse wurden mittels Wilcoxon-Test auf ihre Signifikanz überprüft. Der Wilcoxon-Test ist ein statistischer Test für die Häufigkeitsverteilung gepaarter Stichproben. Dieser Test berücksichtigt nicht nur die Richtung der Differenzen, sondern auch die Stärke der Differenzen zwischen zwei gepaarten Stichproben. Er ist unabhängig vom Verteilungstyp und wird daher als nichtparametrischer Test bezeichnet. Der Wilcoxon-Test ist besonders bei kleinen Stichproben-Umfängen geeignet. Bei einem p-Wert kleiner 0,05 kann auf eine Signifikanz der Ergebnisse geschossen werden[109]. Daher ist der Wilcoxon-Test zur Untersuchung der Signifikanz der Ergebnisse dieser Arbeit durch das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Medizinischen Universität zu Lübeck empfohlen worden.

Das Muster der Koagulation ist in Abb. 14 und Abb. 15 dargestellt: 8 Koagulationen auf einem konzentrischen Kreis im Abstand von 45°. Es konnten zwei konzentrische Kreise mit jeweils 8 Koagulationen auf der Kornea kombiniert werden.

Kombinationen von 5mm mit 6mm, 5mm mit 8mm und 6mm mit 8mm Ringdurchmesser wurden miteinander verglichen. Diese wurden einer Einzelringapplikation von 5mm gegenübergestellt.

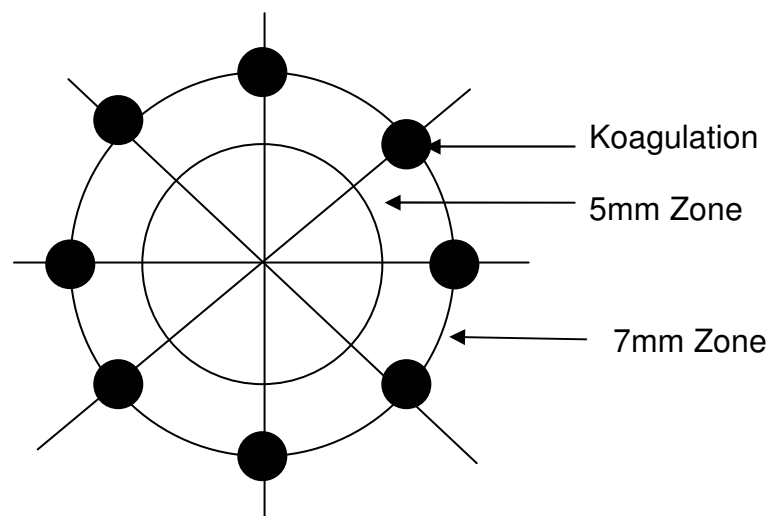


Abbildung 14 *Der einfache Applikationsring mit acht Koagulationen*
(Graphik: C. Flamm)

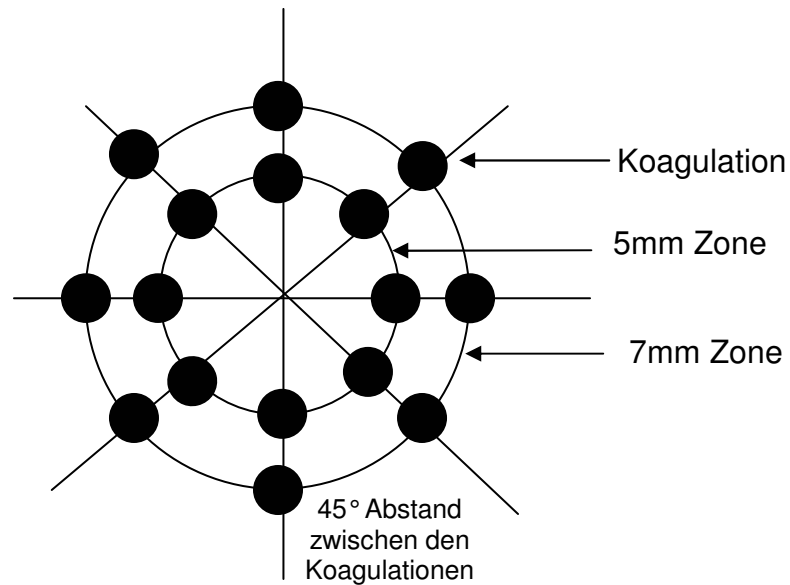


Abbildung 15 Der Doppelring mit zweimal acht Koagulationen
(Graphik: C. Flamm)

2.9.2 Astigmatische Koagulationsmuster

Der Einfluss von unterschiedlichen Applikationsmustern zur Astigmatismuskorrektur bzw. Astigmatismusinduktion auf die Hornhauttopographie wurde wie im Kapitel 2.9 beschrieben untersucht.

Die untersuchten Bulbi besaßen zum Teil bereits einen Astigmatismus vor der LTK. Dieser Astigmatismus muss bei der Bestimmung des induzierten Astigmatismus in seiner Größe und Achsenlage berücksichtigt werden [60][106]. Daher wurde zur Berechnung der induzierten Astigmatismen das lineare Vektormodell von Cravy angewendet [25] [50].

$$\Delta A = \sqrt{(K_2 \cdot \cos k_2 - K_1 \cdot \cos k_1)^2 + (K_2 \cdot \sin k_2 - K_1 \cdot \sin k_1)^2}$$

K_1 = präop. Astigmatismus, K_2 postop. Astigmatismus

k_1 = präop. Achse k_2 postop. Achse

Diese Formel hat den Vorteil, dass nur die Änderung des Astigmatismus berechnet wird und die Änderung des sphärischen Äquivalentes getrennt betrachtet werden kann. Die häufige Anwendung dieser Formel in der Literatur lässt eine Vergleichbarkeit dieser Arbeit zu.

Neben der Größe des induzierten Astigmatismus wurde auch die Achse ermittelt, in der die größte Brechung liegt, also die Plus-Achse des Astigmatismus. Betrachtet man die folgenden Muster so wird ersichtlich, dass diese Achse stets bei 0° liegen sollte (Ausnahme: Muster 9 und 10), denn durch die Anordnung der Koagulationen wird die größte Brechung dort erwartet, wo die meisten Koagulationsherde liegen. In der Auswertung der postoperativen Achslage zeigte sich aber bei allen Mustern die Möglichkeit einer Abweichung zu dieser vom Muster vorgegebenen Achse. Diese Abweichung von der vom Muster vorgegebenen Achse von der tatsächlich induzierten Achse wurde zusätzlich gemessen.

Alle Untersuchungen mit den verschiedenen Applikationsmustern wurden mit 160mW Laserleistung, 10s Koagulationszeit und mit einer Fokustiefe von $1100\mu\text{m}$ durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit dem Wilcoxon-Test auf ihre Signifikanz überprüft (siehe Seite 44).

Folgende Applikationsmuster wurden auf diese Weise untersucht:

1. Auf einem Ring von 7mm Durchmesser wurden jeweils zwei Koagulationen im Abstand von 45° zueinander auf die Hornhaut aufgebracht (**Muster 1**). Zusätzlich wurde als Ergänzung dieses Musters ein weiterer 5mm Ring im gleichen Winkel appliziert, um die Eigenschaften einer Einzelringkoagulation und einer Doppelringkoagulation in Bezug auf ihre Brechungseigenschaften zu untersuchen (**Muster 2**).

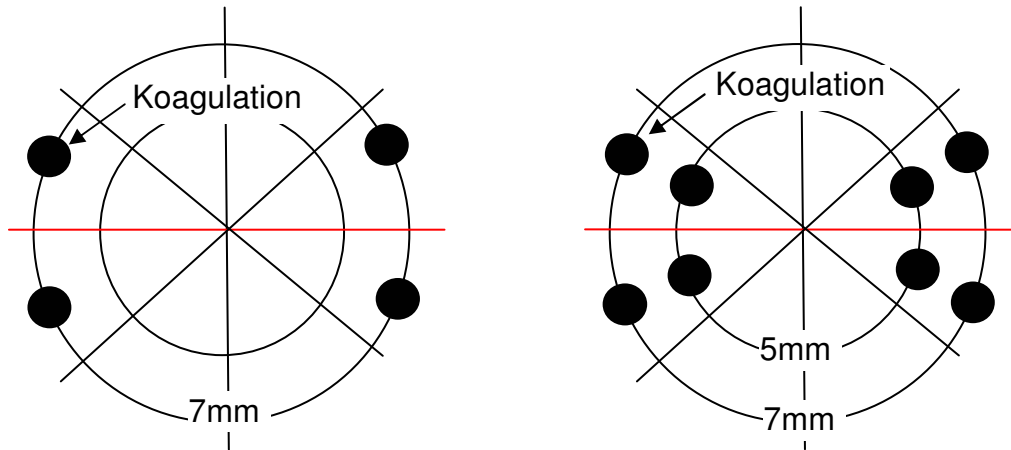


Abbildung 16 **Muster 1 und Muster 2** zur Induktion astigmatischer Brechkraftänderungen. Die rote Linie zeigt die erwartete Plus-Achse des zu induzierenden Astigmatismus. (Graphik: C. Flamm)

2. In einer weiteren Untersuchung wurde auf die gleiche Weise ein Koagulationsmuster mit jeweils drei Koagulationen im Abstand von 45° zueinander appliziert (**Muster 3**). Die Einzelringkoagulation in der 7mm-Zone wurde auch hier mit einer Doppelringformation aus der 5- und 7mm-Zone verglichen (**Muster 4**).

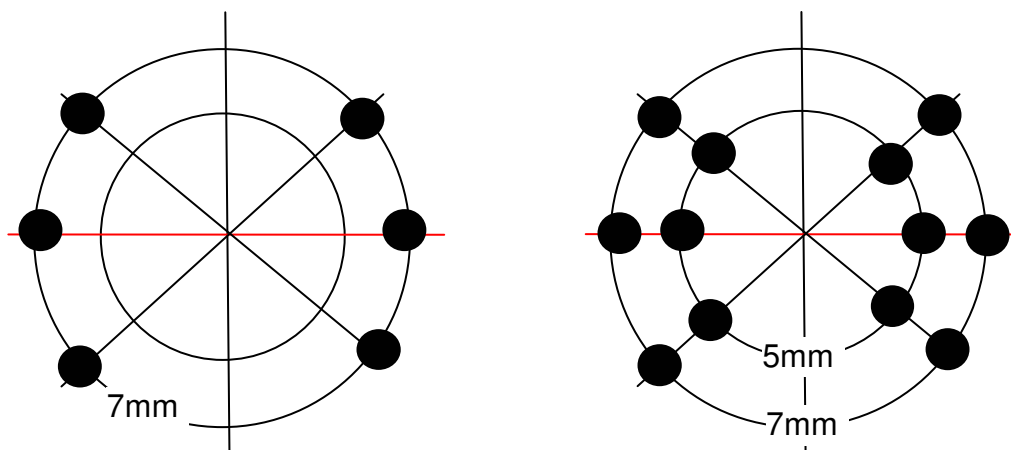


Abbildung 17 **Muster 3 und Muster 4** zur Induktion bzw. Reduktion astigmatischer Brechkraftänderungen

3. In einer dritten Versuchsreihe wurden die Abstände zwischen den Koagulationen auf $22,5^\circ$ halbiert. Das Muster von jeweils drei

Koagulationen pro Seite wurde im 7mm Ring (**Muster 5**) beibehalten. Auch hier wurde ein Vergleich zwischen einer einfachen 7mm-Zone und einer Doppelringkoagulation in der 5mm- und 7mm- Zone durchgeführt (**Muster 6**).

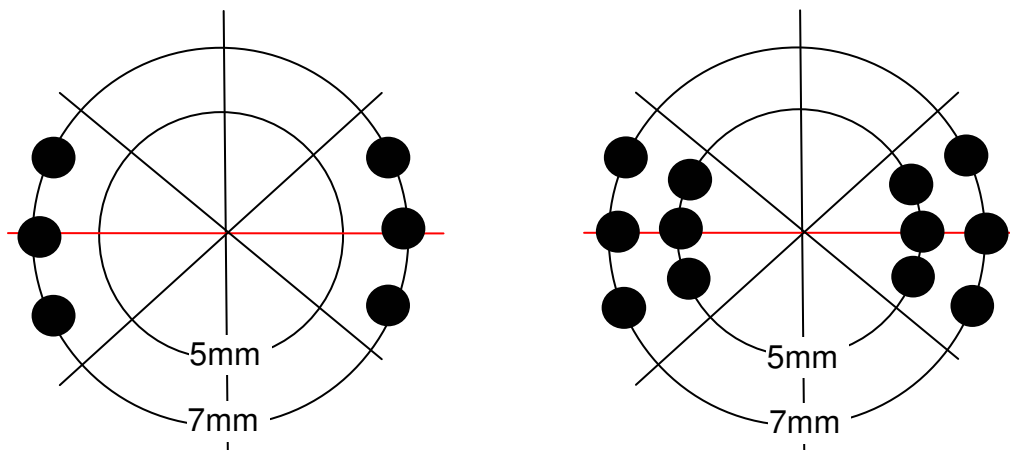


Abbildung 18 **Muster 5 und Muster 6** zur Induktion astigmatischer Brechkraftänderungen

4. In einer vierten Gruppe wurden Muster untersucht, die eine Kombination aus Steigerung der sphärischen Brechkraft und einem Astigmatismus erzeugen sollten. Die Anordnung der Koagulationen ist in Abbildung 19 und Abbildung 20 dargestellt. **Muster 7** besteht aus einem Ring aus 8 Koagulationen in der 5mm-Zone und 2x3 zusätzlichen Koagulationen in der 7mm-Zone. **Muster 8** besteht aus 2x3 Koagulationen im 5mm-Bereich (**Muster 8a**) bzw. in der 6mm-Zone (**Muster 8b**) und einem Ring von 8 Koagulationen in der 7mm-Zone (**Muster 8a**) bzw. in der 8mm-Zone (**Muster 8b**).

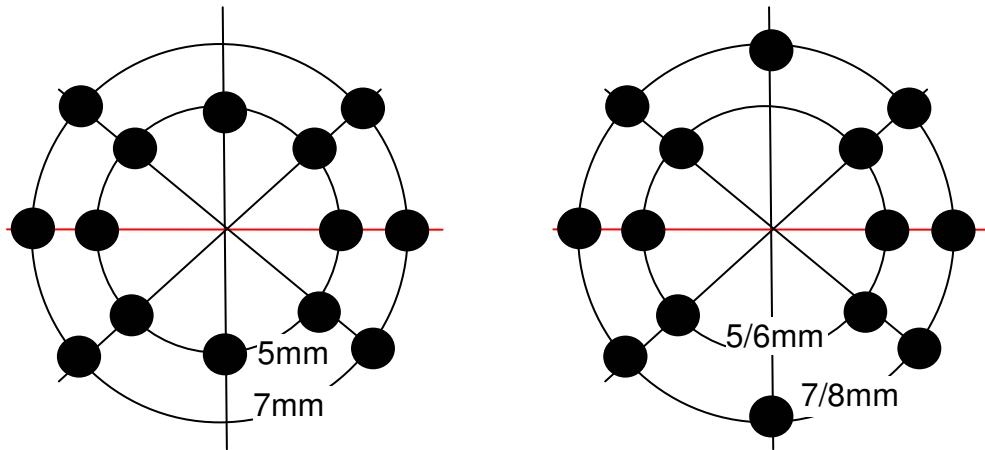


Abbildung 19 **Muster 7 und Muster 8a/b** zur kombinierten sphärozyklrischen Brechkraftänderung.

Muster 9 besteht wie **Muster 7** aus 8 Koagulationen in der 5mm-Zone (**Muster 9a**) bzw in der 6mm-Zone (**Muster 9b**) und 2x2 zusätzlichen Koagulationen im 7mm Ring (**Muster 9a**) bzw. in der 8mm Zone (**Muster 9b**). **Muster 10** besitzt 2x2 Koagulationen in der 5mm-Zone und 8 Koagulationen in der 7mm Zone.

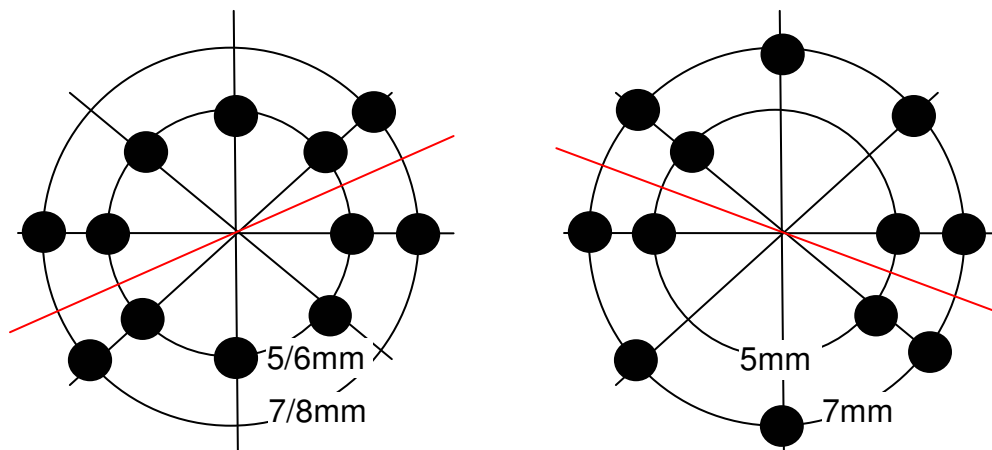


Abbildung 20 **Muster 9a/b** und **Muster 10** zur kombinierten sphärozyklrischen Brechkraftänderung. Die rote Linie zeigt die erwartete Plus-Achse des Astigmatismus.

3 Ergebnisse

3.1 Experimentelle Randbedingungen

Zunächst wurde die Beeinflussung der Ergebnisse durch den Augeninnendruck, der Saugmaske und der Benetzungsflüssigkeit untersucht.

3.1.1 Augendruck

Um einen möglichst physiologischen Zustand des Auges herzustellen, ist ein konstanter Augeninnendruck zwischen 10mmHg und 20mmHg erforderlich. Der Augeninnendruck wurde mit einem Schiötztonometer ohne Infusion und nach Tonisierung mit physiologischer Kochsalzlösung von 20cm bzw. 50cm Wassersäule gemessen:

1. Ohne Infusion lag der Augeninnendruck im Mittel bei 10,8mm Hg. (SD 2,4; N=10)
2. Bei einer Wassersäule von 20 cm lag der Augeninnendruck bei 14,8mmHg (SD 1,8; n=10).
3. Bei einer Wassersäule von 50cm lag der Augeninnendruck bei 34 mmHg. (SD 2,5; n=10)

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die Bulbi für alle Untersuchungen der Hornhauttopographie dieser Arbeit mit 20cm Infusionsdruck tonisiert.

3.1.2 Auswirkungen der Saugmaske

Die Saugmaske führt auf dem Auge außer zu einer geringfügigen Stromaquellung im Vakuumbereich zu folgenden Änderungen der Hornhauttopographie:

Vor Applikation der Saugmaske lag die Brechkraft bei +40,47dpt (n=5; SD=1,25). Nach einminütiger Positionierung der Saugmaske ist die mittlere Brechkraft der Hornhaut in der 3mm-Zone mit +40,61dpt (n=5, SD=1,32) gemessen worden. Daraus ergibt sich eine Hyperopisierung durch die Saugmaske von 0,14dpt. Aufgrund des p-Wertes von 0,078 kann nicht auf eine signifikante Veränderung geschlossen werden. Der Astigmatismus betrug vor der Saugmaskenapplikation 2,16dpt (n=5; SD=0,91) und nachher 1,51dpt (n=5; SD=0,98). Der induzierte Astigmatismus betrug 1,13dpt unter Berücksichtigung der Achsenlage mit der Formel von Carvy. Diese Veränderung des Astigmatismus war signifikant (p=0,049).

3.1.3 Oberflächenglättung durch Tränenersatzflüssigkeit

Es trat eine deutliche astigmatische, tropfenförmige Zunahme der Brechkraft unmittelbar nach Applikation von Vidisic® im Bereich des abfließenden Tränenfilms auf. Auf der Placidoscheibe zeigte sich ein Bild wie bei einem Keratokonus. Dieser Effekt wurde nicht quantitativ ausgewertet. Um Verfälschungen der Ergebnisse durch diesen systematischen Fehler zu vermeiden, wurde nach der Applikation von Tränenersatzmittel 10s gewartet, bevor eine Messung am Computerkeratometer durchgeführt wurde.

3.2 Ergebnisse der Auflichtmikroskopie

Abbildung 21 zeigt eine typische Veränderung der Hornhaut nach Applikation des Laserlichts mit dem LTK-Applikationssystem mit folgenden Parametern: 160mW Laserleistung, 10s Applikationszeit und 1100µm Fokustiefe. Das in Abbildung 21a zu erkennende Epithel wurde nach der Applikation mit dem Skalpell vorsichtig entfernt, um den Blick auf das Stroma frei zu geben. Es zeigt sich eine deutliche Weißfärbung des Stromas. Auf der Hornhautoberfläche ist im Zentrum der Koagulation eine Kraterbildung zu erkennen. Der Außenbereich der Koagulation bildet einen über das Hornhautniveau hinausragenden Wall. Im Querschnitt der Koagulation ist die Tiefe und Form der Koagulation durch die weißliche

Verfärbung gut zu erkennen. Auch hier sind die zentrale Vertiefung und die Wallbildung auf der Hornhautoberfläche zu sehen. Die Tiefe der Koagulation entspricht etwa 2/3 der Hornhautdicke.

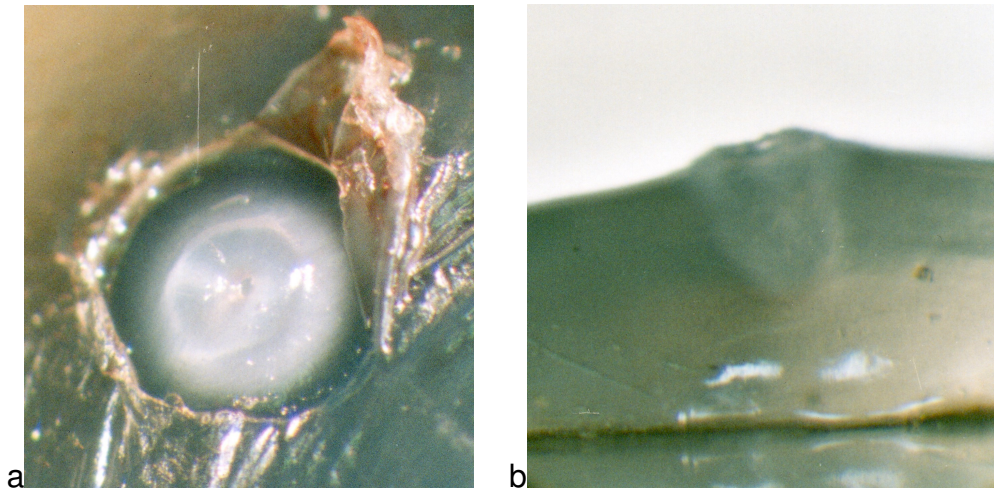


Abbildung 21 Auflichtmikroskopische Fotos einer Koagulation: 11.a von oben mit nachträglich mechanisch entferntem Epithel zur Beurteilung der stromalen Verfärbung und 11.b nach senkrechten Schnitt durch die Koagulation (Foto: C. Flamm).

3.2.1 Koagulationsgrößen in Abhängigkeit von der Wellenlänge

Bei einer Diodentemperatur von -10°C , also einer Wellenlänge von $1,842\mu\text{m}$, konnte eine Koagulationsgröße von $0,24\text{mm}$ ($\text{SD}=0,03$) gemessen werden.

Bei $-5,0^{\circ}\text{C}$ ($1,846\mu\text{m}$) lag die Größe der Koagulation bei $0,29\text{mm}$ ($\text{SD}=0,03$). Es kommt zu einer weiteren Größenzunahme der Koagulation im Bereich von 0°C auf $0,34\text{mm}$ ($\text{SD}=0,03$), bei $+5,0^{\circ}\text{C}$ ($1,856\mu\text{m}$) auf $0,40\text{mm}$ ($\text{SD}=0,06$), bei $+10^{\circ}\text{C}$ ($1,858\mu\text{m}$) auf $0,49\text{mm}$ ($\text{SD}=0,05$), bei 15°C ($1,862\mu\text{m}$) auf $0,55\text{mm}$ ($\text{SD}=0,05$) und bei $+20^{\circ}\text{C}$ ($1,866\mu\text{m}$) auf eine Größe von $0,61\text{mm}$ ($\text{SD}=0,06$) im Durchmesser an der Stromaoberfläche. Es ergibt sich in diesem Bereich ein linearer Zusammenhang von Wellenlänge und Koagulationsgröße.

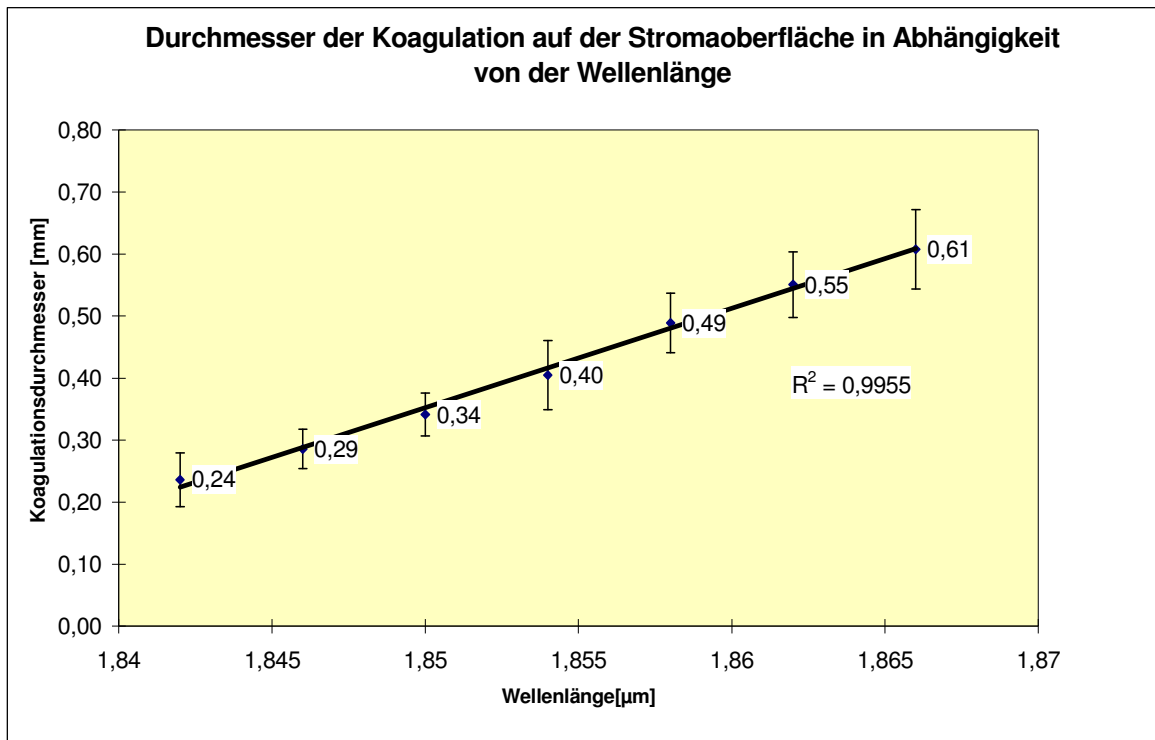


Abbildung 22 *Oberflächlicher Durchmesser der Koagulationen in Abhängigkeit von der Wellenlänge des Lasers bei 150mW Laserleistung, 10s Applikationszeit und 1100μm Focustiefe (n=10 pro Wellenlänge).*

3.2.2 Koagulationsgrößen in Abhängigkeit von der Applikationszeit

Abbildung 23 zeigt die Abhängigkeit von der Applikationszeit bei 180mW Laserleistung, 1,846μm Wellenlänge und 1100μm Fokustiefe (n=20).

Die Schwelle bei der die ersten thermischen Veränderungen entstehen liegt zwischen 0,2s und 0,5s. Bei einer Applikationszeit von 0,2s sind noch keine Veränderungen an der Stromaoberfläche zu erkennen. Bei einer Bestrahlungszeit von 0,5s misst die Koagulation 0,17mm (SD=0,07) im Durchmesser; nach 1s Koagulationszeit ist die Koagulation 0,41mm (SD=0,04); bei 2s 0,60mm (SD=0,08); bei 5s 0,87mm (SD=0,09); bei 10s 0,96mm (SD=0,07) und bei 60s 1,2mm (SD=0,07). Es kommt zu einer raschen Steigerung der Koagulationsgröße bis 5s. Es folgt eine deutliche Abflachung der Kurve bis zu 10s. Zwischen 10s und

60s kommt es nur noch zu einer geringen Vergrößerung des Koagulationsdurchmessers.

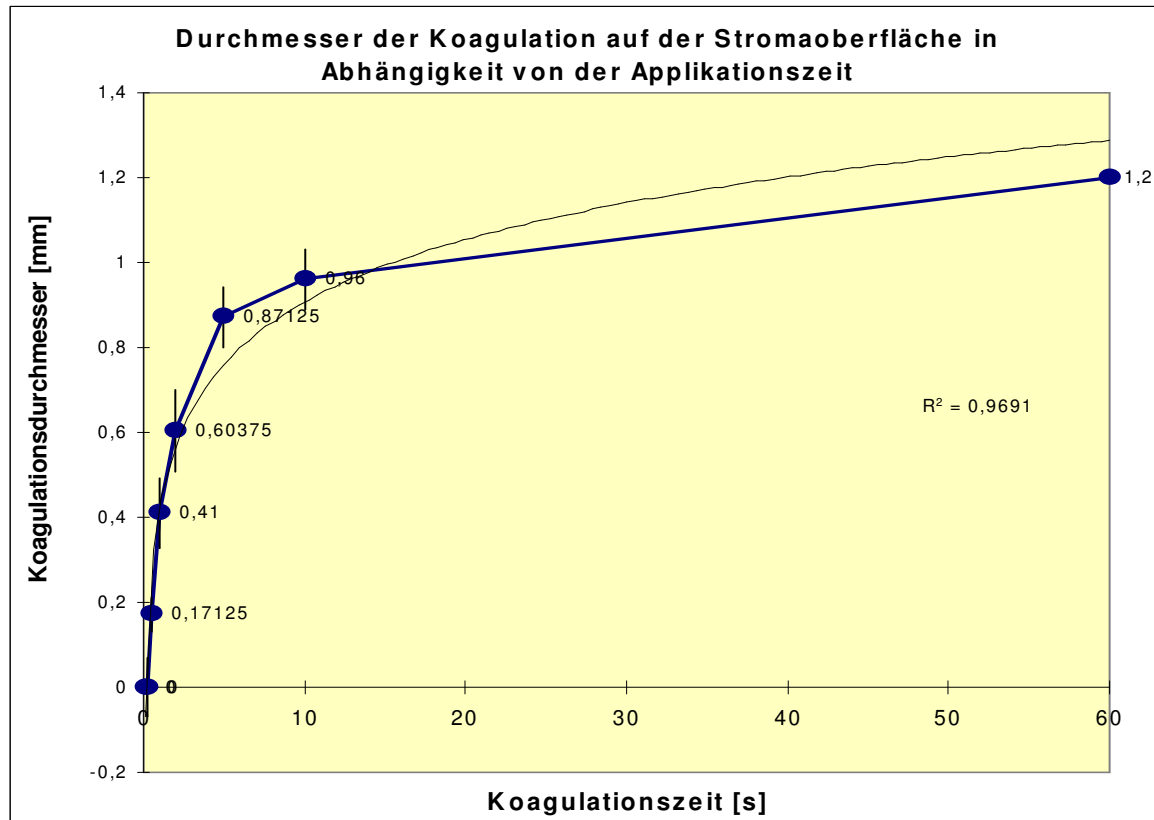


Abbildung 23 Durchmesser der Koagulation auf der Stromaoberfläche in Abhängigkeit von der Koagulationszeit bei 180 mW Laserleistung, 1,846µm Wellenlänge und 1100µm Fokustiefe (n=20).

3.2.3 Koagulationsgrößen in Abhängigkeit von der Laserleistung

In dieser Messreihe wurde die Abhängigkeit der Laserleistung auf die Koagulationsgröße bestimmt. Exemplarisch wurde eine Applikationszeit von 10s festgelegt und eine Wellenlänge von 1,846µm gewählt.

Bei einer Laserleistung von 25 mW zeigte sich an der Hornhautoberfläche noch keine sichtbare Veränderung. Ab 30 mW wächst die Koagulation von 0,04mm (SD=0,04) auf 0,18mm (SD=0,04) bei 35mW, 0,27mm (SD=0,03) bei 40 mW,

0,36mm (SD=0,03) bei 45mW, 0,4mm (SD=0,02 bei 50mW und 0,59mm (SD=0,11) bei 80mW. Bei einer Laserleistung von 100mW war die Koagulation 0,76mm im Durchmesser (SD=0,14); bei 120 mW betrug der Durchmesser der Koagulation 0,92mm (SD=0,17); bei 140mW 1,05mm (SD=0,19). Die Koagulationsgröße bei einer Laserleistung von 160mW betrug 1,15mm (SD=0,21) und bei 180mW 1,22mm (SD=0,22).

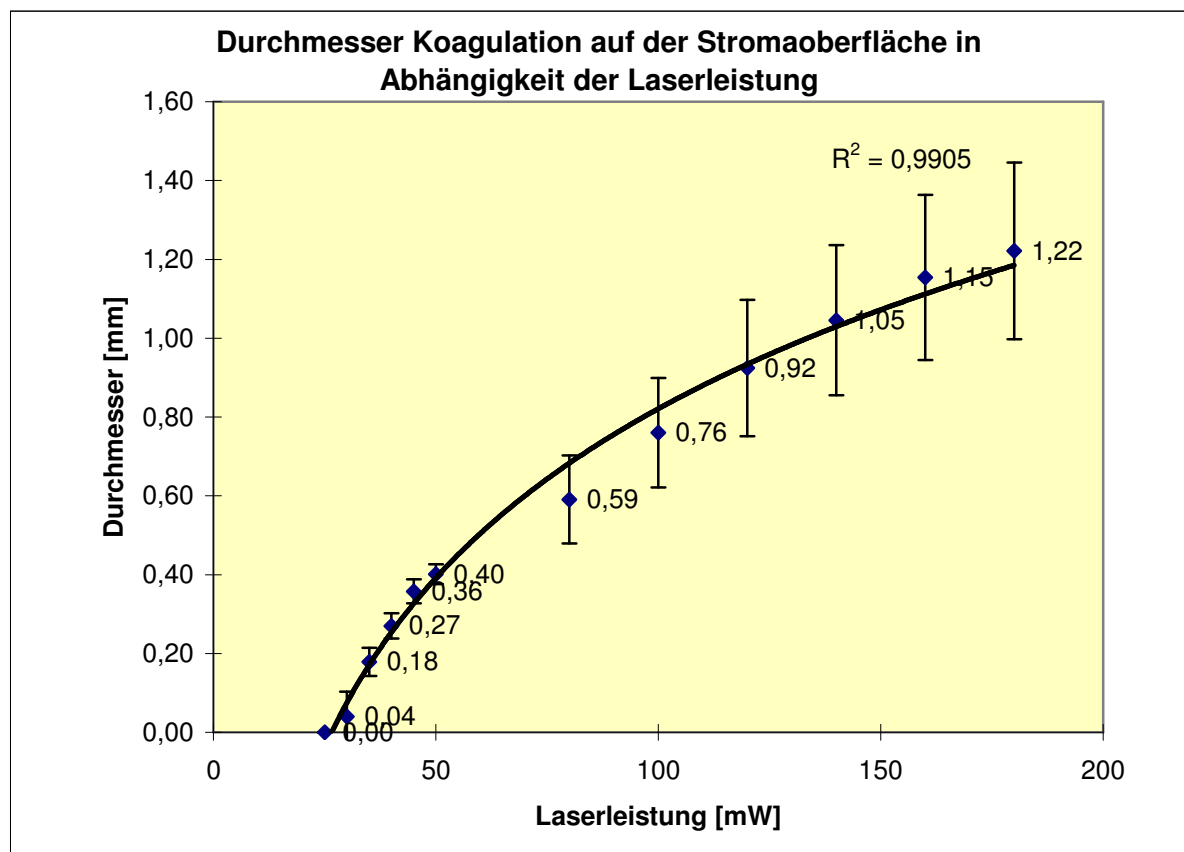


Abbildung 24 Durchmesser der Koagulation auf der Stromaoberfläche in Abhängigkeit von der Laserleistung [mW] bei 10s Applikationszeit, 1,846 μ m Wellenlänge und 1100 μ m Fokustiefe (n=32).

3.3 Ergebnisse der Histologie

In der histologischen Untersuchung soll nicht die Größe der Koagulation untersucht werden, sondern ihre Qualität. Der Einfluss unterschiedlicher Laserenergien auf die Hornhautoberfläche wurde mit histologischen Schnitten untersucht. In Kapitel 3.3.1 werden die Veränderungen der Hornhaut bei einer 1min Koagulation unterschiedlicher Gesamtenergie dargestellt (Abb.25).

In Kapitel 3.3.2 werden die verschiedenen thermischen Denaturierungszonen im Stroma mit der Polarisationsmikroskopie dargestellt. Exemplarisch wurden hier zwei Koagulationen mit unterschiedlichen Koagulationszeiten bei gleicher Gesamtenergie untersucht (Abb. 26 u.27).

3.3.1 Oberflächenstruktur bei 1min Applikationszeit 85mW, 120mW und 160mW im Vergleich

Diese histologischen Schnitte in Abb. 25 zeigen in der Ausleuchtung ohne polarisiertes Licht den Unterschied in der Oberflächenstruktur der Koagulationen. Bei niedriger Energie kommt es zu einer Koagulationszone ohne zentrale Vertiefung. Bei 100mW kommt es bereits zu einer deutlichen Einkerbung der Oberflächenstruktur. Wenn 160mW 1min auf das Gewebe einwirken, vergrößert sich nicht nur die Koagulationszone bis in die Nähe des Endothels, sondern auch die zentrale Vertiefung auf der Oberfläche wird erheblich größer.

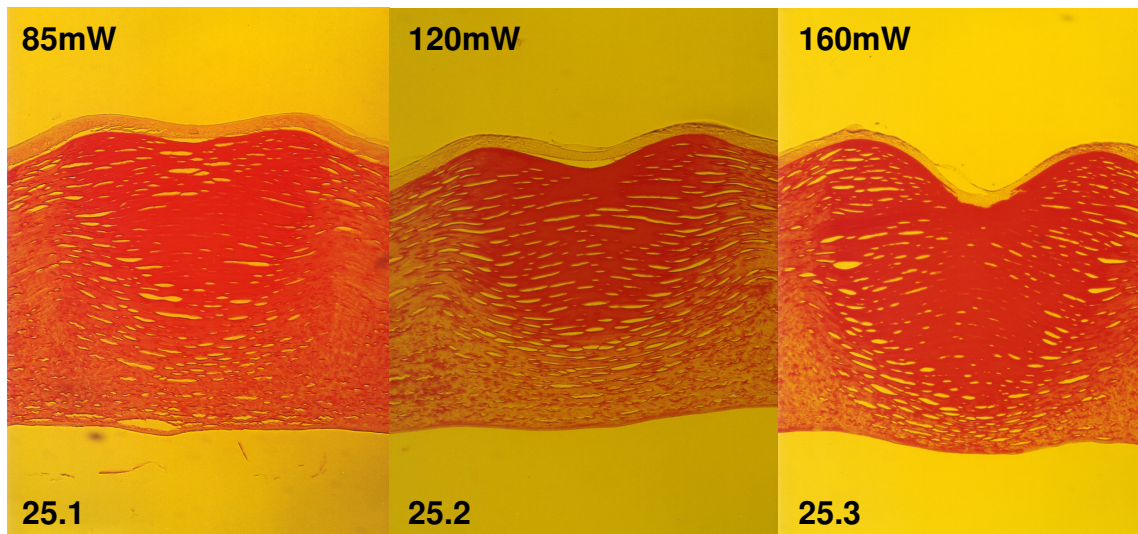


Abbildung 25 *Histologische Schnitte durch eine Koagulation der Hornhaut in Sirius Rot Färbung. 25.1: 85mW Laserenergie; 25.2 120mW Laserleistung; 25.3 160mW Laserleistung in 60x Vergrößerung (Foto: C. Flamm)*

3.3.2 Denaturierungszonen der Koagulation in der Polarisationsmikroskopie

In den histologischen Aufnahmen, im doppelt polarisiertem Licht der Abbildung 26 können unterschiedlich Zonen der Koagulation dargestellt werden. Drei Zonen lassen sich voneinander abgrenzen. Die erste zeigt im oberen Bereich eine deutliche Zerreißung und Verdünnung des Gewebes sowie eine deutliche Vertiefung im Bereich des Epithels, welches die Koagulationszone immer noch bedeckt. Sie zeigt sich in einem dunkelroten Farbton mit deutlichen Gewebsunterbrechungen die sich schwarz darstellen. Dieser Bereich liegt in den berechneten Isothermen von 110-100 °C (weiße Linien)

Der zweite Bereich ist durch kontinuierlich durchgehende Kollagenstrukturen gekennzeichnet, die in einem helleren Rot scheinen. Diese Zone liegt in den berechneten Isothermen von 90-80 °C, also im Bereich der maximalen Verkürzung des Kollagens.

Die dritte Zone ist grünlich-gelb und ist durch eine deutlich unruhigere Gewebsstruktur gegenüber dem nicht erwärmten Gewebe zu erkennen. Hier liegt

die errechnete Isotherme von 70°C und einer beginnenden Verkürzung des Gewebes.

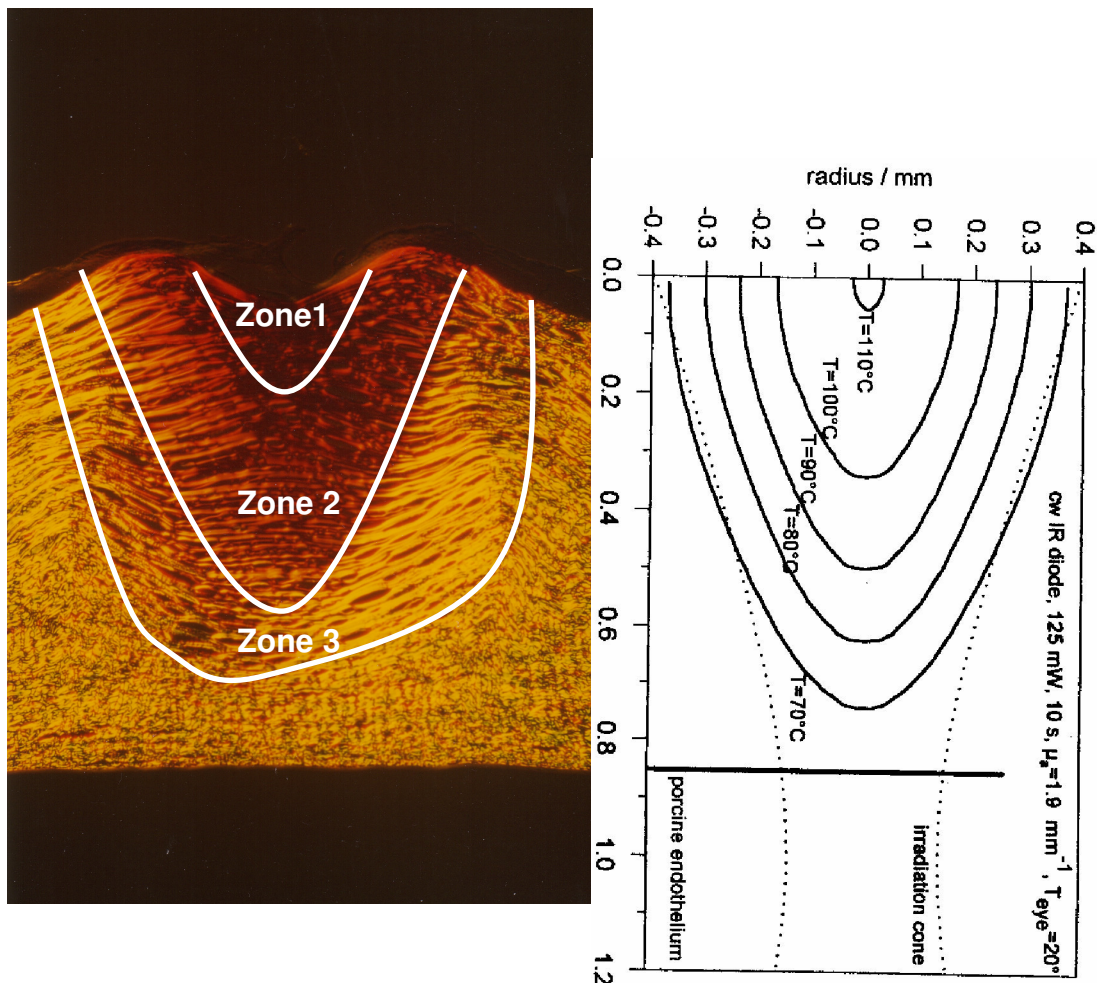


Abbildung 26 Koagulation der Hornhaut mit 10 s Applikationszeit 125mW, Fokus $1100\mu\text{m}$, Absorption $1,9/\text{mm}$ in der Polarisationsmikroskopie. Im Vergleich zur Histologie sind die Isothermen des Rechenmodells dargestellt. (C. Flamm)

Vergleicht man die Koagulationen von 10s Applikationszeit mit der 60s Koagulation zeigt sich ein deutlicher Unterschied: Zunächst erscheinen die Übergänge zwischen den Zonen weicher, und die Zentrale Zone 1 mit den Gewebszerreißen und der Vertiefung ist deutlich kleiner und flacher. Diese entspricht nach dem Rechenmodell dem Temperaturbereich von über 90°C , der deutlich kleiner ist als bei der 10s Koagulation. Die Zone 2, also die der

3.4 Änderung der Hornhauttopographie

3.4.1 Ringapplikation zur sphärischen Brechkraftänderung

Die Ergebnisse der Einzel- und Doppelringkoagulation werden in den folgenden Graphiken und Tabellen dargestellt. Alle Koagulationsmuster dieser Untersuchung wurden mit den folgenden Parametern durchgeführt: Die Leistung betrug 130mW bei einer Applikationszeit von 10 s und einer Diodentemperatur von +15°C, welches einer Wellenlänge von 1,862µm entspricht. Es wurde ein Muster mit 8 Koagulationen auf einem oder zwei Ringen mit 5mm, 5mm und 7mm, 5mm und 8mm, sowie 6mm und 8mm appliziert. Untersucht wurden jeweils 10 Augen pro Muster.

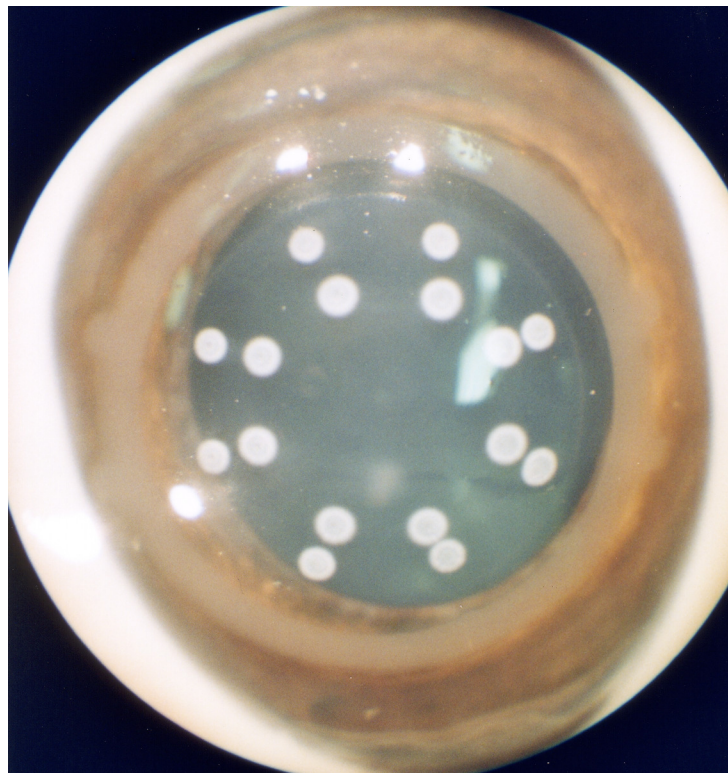


Abbildung 28

Doppelringkoagulation mit 5mm- und 7mm- Ring (Foto: C. Flamm)

Tabelle 1: Refraktionsänderung nach LTK mit Einfach- und Doppelringkoagulation (130mW, 10s, 1,862µm)

Ringdurchmesser	5mm (n=10)	5+7mm (n=10)	5+8mm (n=10)	6+8mm (n=10)
Sphärisches Äquivalent Prae-OP (dpt)	40,03 (SD=0,77)	40,17 (SD=1,27)	40,07 (SD=1,28)	39,88 (SD=1,47)
Astigmatismus Prae-OP (dpt)	1,71 (0,55)	1,51 (0,48)	1,93 (0,49)	1,79 (0,44)
Sphärisches Äquivalent Post-OP (dpt)	45,75 (1,31)	46,63(1,74)	46,26 (1,69)	43,10 (2,36)
Astigmatismus Post-OP (dpt)	3,22 (1,44)	3,73 (1,08)	3,80 (1,03)	3,09 (0,86)
Änderung der Refraktion im sph. Äquivalent	+5,71 (1,4) p=0.005	+6,46 (0,75) p=0,005	+6,19 (0,83) p=0,005	+3,2 (2,0) p=0,005
Induzierter Astigmatismus (nach Carvy)	2,39 (1,4) p=0,059	2,50 (0,99) p=0,005	2,69 (1,56) p=0,005	1,96 (0,81) p=0,005

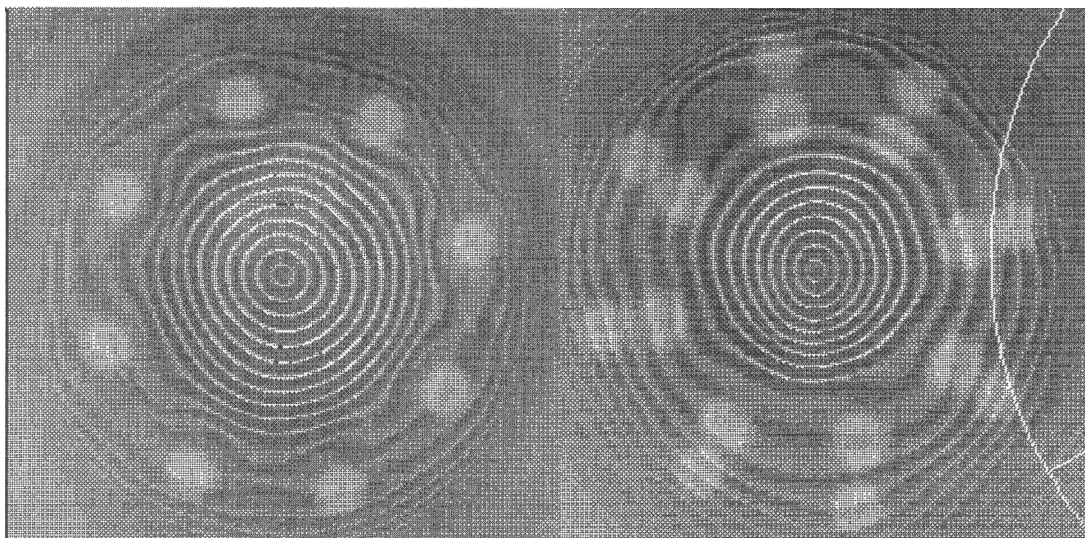


Abbildung 29

Foto des Computerkeratometers von einer Einzelring- und einer Doppelringkoagulation (C. Flamm)

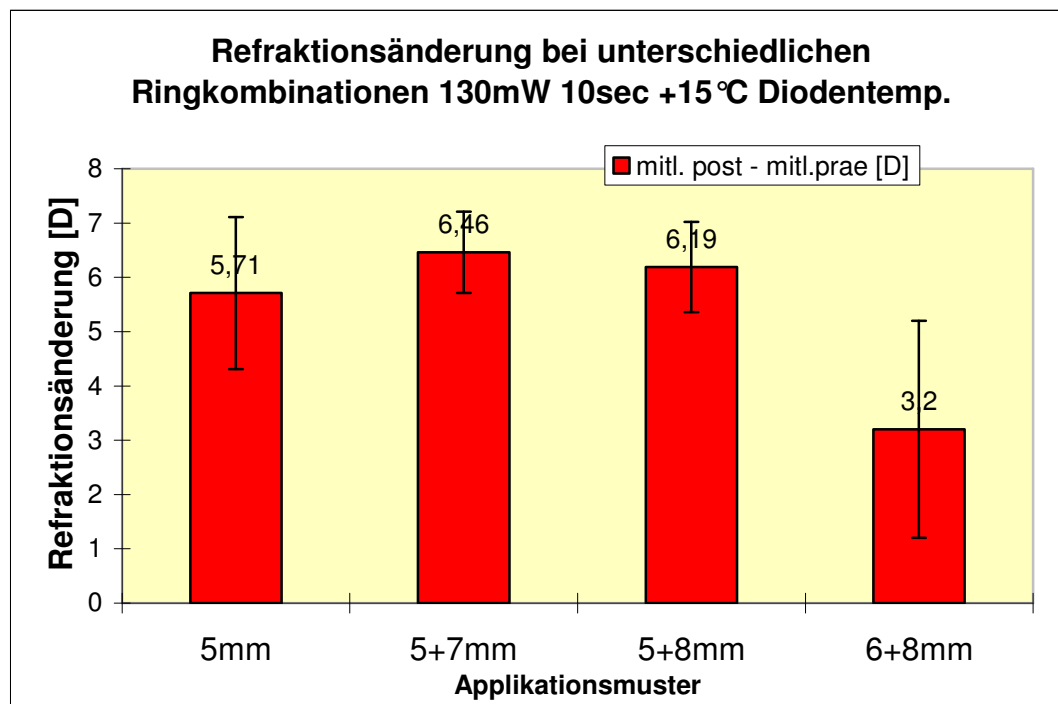


Abbildung 30 Refraktionsänderungen nach Einzel- und Doppelringkoagulation [dpt]

Die größte statistisch signifikante sphärische Brechkraftänderung von $6,46 \pm 0,75$ ($p=0,005$) wurde mit einer Doppelringkoagulation mit 5+7mm Durchmesser induziert. Die Refraktionsänderung durch den Doppelring mit 6+8mm Durchmesser war signifikant ($p<0,01$) geringer als die der anderen Muster. Zwischen dem 5mm Einzelring und den 5+8mm und dem 5+6mm Doppelringen konnte keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Der geringste Astigmatismus wurde mit der 6+8mm Doppelringkoagulation mit 1,96dpt (SD: 0,8; $p=0,005$) induziert.

3.4.2 Applikationsmuster zur astigmatischen und sphärischen Brechkraftänderung

Unterschiedliche Muster wurden auf die Induktion eines Astigmatismus und die Änderung der Gesamtbrechkraft untersucht. Die Ergebnisse der einzelnen Muster werden in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse der sphärischen und sphärozyklindrischen Brechkraftänderung der Hornhaut nach Applikation der Muster 1-7


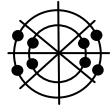

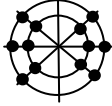
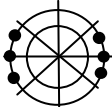
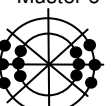
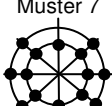
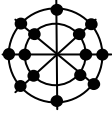
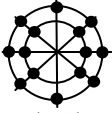
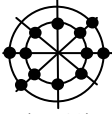


Mittelwerte Muster	prä-OP sphärisches Äquivalent	prä-OP Asti	Post-OP Sph. Äqui.	Post-OP Asti.	Induzierter Asti. (nach Carvy)	Änderung des sph. Äqui.	Winkel- Abweichung vom Muster
Muster 1  (n=10)	39,35 (SD:1,16)	1,98 (SD:0,9)	39,91 (SD:1,52)	8,06 (SD:2,12)	+7,77 (SD:1,98) p= 0,005	+0,56 (SD:1,36) p=0,203	8,5° (SD:9,36)
Muster 2  (n=10)	39,71 (SD:1,62)	2,1 (SD:0,6)	37,35 (SD:3,01)	13,57 (SD:4,09)	+13,57 (SD:4,1) p=0,005	-2,36 (SD:1,80) p=0,13	9,5° (SD:6,69)
Muster 3  (n=10)	40,44 (SD:0,47)	2,07 (SD:0,2)	44,68 (SD:1,29)	5,10 (SD:1,63)	+5,08 (SD:2,09) p=0,005	+4,24 (SD:1,29) p=0,005	14,0° (SD:10,68)
Muster 4  (n=11)	39,23 (SD:0,69)	1,55 (SD:1,1)	44,76 (SD:2,12)	8,36 (SD:3,16)	+8,29 (SD:3,01) p=0,003	+5,50 (SD:1,71) p=0,003	14,44° (SD:13,83)
Muster 5  (n=10)	38,53 (SD:0,63)	2,56 (SD:1,0)	39,05 (SD:1,33)	8,69 (SD:1,78)	+8,91 (SD:1,68) p=0,005	+0,53 (SD:0,98) p=0,169	4,50° (SD:5,89)
Muster 6  (n=10)	38,78 (SD:1,06)	2,39 (SD:0,8)	35,81 (SD:1,64)	18,11 (SD:1,55)	+17,88 (SD:1,84) p=0,005	-2,96 (SD:1,59) p=0,005	4,50° (SD:4,97)
Muster 7  (n=10)	40,58 (SD:1,37)	1,91 (SD:0,6)	53,22 (SD:4,11)	5,55 (SD:1,38)	+6,42 (SD:1,97) p=0,005	+12,65 (SD:3,22) p=0,005	40,50° (SD:28,72)

Tabelle 3: Ergebnisse der sphärischen und sphärozyklischen Brechkraftänderung der Hornhaut nach Applikation der Muster 8a-10

Mittelwerte Muster	prä-OP Sphärisches Äquivalent	prä-OP Asti	Post-OP Sph. Äqui	Post-OP Asti	induzierter Asti. (nach Carvy)	Änderung des sph. Äquival.	Winkel- Abweichung vom Muster
Muster 8a  (n=10)	39,56 (SD:1,04)	2,59 (SD:1,0)	48,37 (SD:2,99)	7,40 (SD:1,64)	+7,17 (SD:2,49) p=0,005	+8,82 (SD:2,44) p=0,005	12,00° (SD:8,72)
Muster 8b  (n=9)	39,81 (SD:1,19)	2,11 (SD:0,7)	46,15 (SD:1,78)	5,21 (SD:1,65)	+5,28 (SD:2,22) p=0,011	+6,34 (SD:1,20) P=0.008	17,78° (SD:14,78)
Muster 9a  (n=10)	40,09 (SD:0,78)	1,97 (SD:0,6)	48,09 (SD:3,27)	5,09 (SD:2,77)	+5,92 (SD:2,93) p=0,022	+8,00 (SD:3,37) p=0,005	26,05° (SD:22,86)
Muster 9b  (n=13)	40,30 (SD:1,30)	1,93 (SD:0,5)	46,63 (SD:2,60)	5,73 (SD:2,52)	+6,02 (SD:2,57) p=0,001	+6,34 (SD:1,78) p=0,001	15,38° (SD:18,24)
Muster 10  (n=12)	39,57 (SD:1,13)	2,55 (SD:0,9)	42,06 (SD:3,0)	14,07 (SD:3,26)	+14,05 (SD:3,93) p=0,002	+2,49 (SD:2,48) p=0,,015	5,00° (SD:6,44)

Der größten Astigmatismen konnten statistisch signifikant ($p=0,005$) mit dem **Muster 6** ($17,8\text{dpt} \pm 1,84$), **Muster 10** ($14,05\text{dpt} \pm 3,93$) und **Muster 3** ($13,12\text{dpt} \pm 4,0$) induziert werden. Die geringsten Winkelabweichungen von der gewünschten Achse des Astigmatismus wurde bei **Muster 5** ($4,5^\circ \pm 5,89$), **Muster 6** ($4,5^\circ \pm 4,97$) und **Muster 10** ($5,0^\circ \pm 6,44$) gemessen. Das sphärische Äquivalent wurde am stärksten von **Muster 7** mit $+12,65\text{dpt} \pm 3,22$ ($p=0,005$) in die Hyperopie, und von **Muster 6** mit $-2,96 \pm 1,95$ ($p=0,005$) statistisch signifikant in die Myopie verschoben.

4 Diskussion

Die Laserthermokeratoplastik (LTK) ist eine operative Methode zur Behandlung der Hyperopie und des Astigmatismus. Das Ziel dieser Operation ist es, eine bekannte, messbare Refraktionsanomalie präzise und langfristig auszugleichen und dabei ein geringes Maß an Komplikationen und unerwünschten Nebeneffekten zu generieren. Das Ergebnis einer LTK-Behandlung muss sich mit den konservativen Methoden des Refraktionsausgleichs und den anderen gängigen operativen Methoden der refraktiven Chirurgie messen lassen, um eine Berechtigung im täglichen klinischen Einsatz zu erlangen.

Eine größere Anzahl unterschiedlicher operativer Methoden ist ebenfalls von einigen Autoren zur Korrektur der Hyperopie und zum Teil auch zur Korrektur des Astigmatismus empfohlen worden [108]. Die häufigste operative Methode zur Behandlung der Fehlsichtigkeit in Deutschland ist zurzeit die Laser in-situ-Keratomileusis (LASIK). Diese Methode ist ursprünglich für die Myopie entwickelt worden und eignet sich nur bedingt zur Korrektur der Hyperopie [26][28][41][62][115]. Die Grenzen dieser photoablativen Methode liegen in der maximalen Tiefe der Abtragung und eine damit verbundene Verringerung der Hornhautdicke, sowie im Durchmesser der Abtragungsfläche. Neben den Eingriffen bei hohen Brechungsfehlern bei der zusätzlich zur natürlichen Augenlinse eine Kunstlinse in die Vorder- bzw. Hinterkammer eingesetzt wird und verschiedenen chirurgischen Eingriffen an der Kornea, ist die LTK primär zur Behandlung der Hyperopie entwickelt worden.

Zurzeit ist die LTK für eine Hyperopiekorrektur bis +4dpt, in den Empfehlungen der Kommission der refraktiven Chirurgie Deutschland enthalten [33]. Die Korrektur des Astigmatismus wird dabei aber in den Richtlinien zur LTK nicht mit berücksichtigt.

Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass der langfristige Effekt der LTK von der Größe des initialen Effektes abhängig ist [24][57][61]. Je größer die initiale Brechkraftänderung, desto größer ist vermutlich auch der langfristige Effekt der LTK.

In Studien verschiedener Arbeitsgruppen wurden Ergebnisse präsentiert, die die Schwierigkeiten, insbesondere die hohe Regression der induzierten Effekte, dieser Methode aufzeigen [12][24][57][101][116]. Die Komplikationsraten und Probleme bei Denaturierung von Hornhautgewebe durch Wärmeapplikation, wurden bereits in den 1970er Jahren beschrieben. Gasset et. al., Keates et. al. und Aquavella, konnten rezidivierende Hornhauterosionen, Stromanekrosen, Hornhautvaskularisationen nach Thermokeratoplastiken ohne Laser beobachten [6][37][55].

Es erschien daher sinnvoll, die Laserparameter im Hinblick auf ihre Veränderungen im Gewebe und ihre initiale Wirkung zu untersuchen. Ziel dieser Arbeit war es die Laserparameter zu optimieren und den Einfluss verschiedener Koagulationsmuster auf die sphärischen und astigmatischen Brechungseigenschaften der Kornea zu untersuchen. Hierbei handelte es sich bei allen Versuchen um *ex-vivo* Versuche, die den initialen Effekt der LTK untersuchen. Veränderungen über die postoperative Zeit konnten nicht erhoben werden und bleiben tierexperimentellen oder klinischen Studien vorbehalten.

4.1 Experimentelle Randbedingungen

Die experimentellen Randbedingungen können nur eine Annäherung an den Zustand der Realität sein. Der Unterschied zwischen den Augen des Schweines und denen des Menschen, lässt nur eine eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse zu. Das porcine Auge ist allerdings dem humanen Auge ähnlich, in großer Anzahl durch die Nahrungsmittelindustrie vorhanden und somit für eine tierexperimentelle Untersuchung besonders gut geeignet ist. Im Hinblick auf die knappen Ressourcen humaner Hornhautbanken wären diese Untersuchungen ohne dieses Tiermodell nicht möglich gewesen.

4.1.1 Einfluss des Augeninnendrucks

Der Augeninnendruck konnte durch die gewählte Versuchsanordnung mit einem Infusionssystem konstant gehalten werden, wobei der gemessene Augeninnendruck eindeutig von der Höhe der Infusion abhängig war. Augen ohne Infusion zeigen zwar einen mittleren Augeninnendruck von 10,8mmHg, aber auch eine deutlich höhere Standardabweichung von 2,4 gegenüber den Augen mit einer Infusion von 20cm Wassersäule (Standardabweichung 1,8) die einen mittleren Augeninnendruck von 14,8mmHg aufwiesen.

Während der Untersuchungen wurde eine zusätzlich Kompression des Bulbus durch die Haltevorrichtung vermieden. Auf eine Augeninnendruckmessung vor und nach jeder Laserapplikation wurde zur Schonung des Epithels und um einen Einfluss auf der Hornhautgeometrie zu vermeiden, verzichtet. Über Augeninnendrucksteigerungen durch die hier verwendete Saugmaske können daher keine Aussagen gemacht werden. Aus der Literatur ist jedoch bekannt, dass ein Saugring, wie er bei der LASIK ebenfalls verwendet wird, den Augeninnendruck so stark anheben kann, dass es zum Zentralvenenverschluss kommen kann [76]. Dieses sollte bei eventuell am Menschen erfolgenden Anwendungen der in dieser Arbeit verwendeten Saugmaske beachtet und gegebenenfalls untersucht werden.

4.1.2 Auswirkungen der Saugmaske und der Tränenersatzflüssigkeit auf die Refraktion

Das nach dem Abnehmen der Saugmaske beobachtete Stromaödem führt zu einer geringen Refraktionsänderung von 0,14dpt in die Hyperopie. Es kann aber aufgrund des p-Wertes von 0,074 nicht auf eine signifikante Veränderung geschlossen werden. Auch der Astigmatismus wurde durch die Saugmaske beeinflusst, wobei keine Achsenlage bevorzugt wurde. Die zwar signifikante Änderung von 1,13dpt ($p=0,049$) sollte aufgrund der wechselnden Achsenlage aber keinen systematischen Fehler der weiteren Untersuchungen hervorrufen, vergrößert aber die Streuung der Ergebnisse.

Diese Effekte, die vermutlich durch das Ödem der Hornhaut hervorgerufen werden, sind bei intakter Endothelfunktion vermutlich schnell reversibel. Die Saugmaske hat daher sicherlich keinen langfristigen Einfluss auf die Refraktion.

Die Applikation von künstlicher Tränenflüssigkeit birgt ein gewisses Risiko der Ergebnis-Verfälschung. Durch das langsame Abfließen und durch Tropfenbildung konnten erhebliche Veränderungen auf der Placidoscheibe des Computerkeratometers beobachtet werden. Diese Effekte dauerten jedoch nur wenige Sekunden. Anschließend stabilisierte sich das Bild der Placidoscheibe schnell und es konnte keine Veränderung mehr beobachtet werden. Durch die ausreichende Wartezeit zwischen Applikation der Tränenflüssigkeit und der Messung am Computerkeratometer von 10sec konnte der Einfluss dieses Effektes vermieden werden.

4.2 Koagulationsgrößen in der Auflichtmikroskopie

Um die Eigenschaften der Laserthermokeratoplastik auf das Hornhautgewebe besser zu verstehen, wurden Koagulationsgröße und -form in Abhängigkeit von Wellenlänge, Applikationszeit und Laserleistung ermittelt. Diese Ergebnisse sind stark von dem verwendeten Laser-Applikationssystem abhängig. Die Daten dieser Arbeit sind daher mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen nur schwer vergleichbar. Es kann das Fenster der noch zu tolerierenden thermischen Schäden an der Hornhaut mit Parametern großer Leistung und der kleinste überhaupt einsetzbare Effekt nur für das in dieser Arbeit verwendete Applikationssystem dargestellt werden. Die Tendenz der Größenentwicklung der Koagulation, sowie die Qualität der Gewebsveränderung sind aber mit den aus der Literatur bekannten Ergebnissen vergleichbar:

Smithpeter et al. untersuchten den Einfluss des Holmium:YAG Lasers auf das Korneagewebe. Sie unterschieden hierbei gepulste und kontinuierlich emittierende Laserstrahlung. Es konnte gezeigt werden, dass der oberflächliche stromale Schaden beim gepulsten Laser deutlich höher ist als beim kontinuierlich emittierenden Laser. Weiterhin wurde die Kontakapplikation mit der Nicht-

Kontaktapplikation verglichen. Auch in dieser Untersuchung konnte ein Vorteil in Hinblick auf den Oberflächenschaden der Nicht-Kontaktapplikation gezeigt werden [111]. Die Schlussfolgerung von Smithpeter, dass ein kontinuierlich emitierender Laser mit einer Nicht-Kontaktapplikation besser geeignet für die LTK sei, zeigt die Vorteile des Diodenlasers und des in dieser Arbeit verwendeten Applikationssystems, das diese Voraussetzungen erfüllt.

4.2.1 Einfluss der Wellenlänge

In der Untersuchung der Abhängigkeit der Größe der Koagulation von der Wellenlänge des Lasers und der damit verbundenen Absorption im Gewebe, zeigt sich eine lineare Abhängigkeit zwischen einer Wellenlänge von 1,842 μ m bis 1,866 μ m mit einer Steigerung der Koagulationsgröße von 0,24mm auf 0,61mm. Dieses Ergebnis kommt vermutlich daher zustande, dass der Wellenlängenbereich, der verwendeten Laserdiode genau im Bereich des steilen, fast linearen Anstiegs der Absorptionskurve von Korneagewebe (Abb.8) liegt [73].

4.2.2 Einfluss der Applikationszeit

Die Untersuchung der Applikationszeit zeigt eine Kurve mit raschem Anstieg. Nach etwa 10s erreicht die Kurve ein Plateau bei einer Koagulationsgröße von etwa 0,96mm. Dieses Niveau erfährt nur noch eine geringe Steigung auf 1,2mm bei 60s Applikationszeit. Diese Effekte sind thermodynamisch erklärbar, da die Fläche auf der Energie zugeführt wird gleich bleibt, die Ableitungsfläche der Wärme aber immer größer wird. Bei längeren Koagulationszeiten ändert sich nur noch die Qualität der Koagulation, wie in der Untersuchung mit der Polarisationsmikroskopie gezeigt werden konnte. Eine ausführliche Temperaturkalkulation wurde bereits von Brinkmann et al 1994 veröffentlicht und entspricht etwa den Ergebnissen dieser Messungen [16]. Ein direkter Vergleich konnte im Kap.2.8 gezeigt werden.

4.2.3 Einfluss der Laserleistung

Da die Leistung des Lasers nicht nur von der Applikationszeit sondern auch von der abgestrahlten Energie abhängig ist, verhält sich die Kurve, aufgetragen nach der Laserenergie, bei gleicher Koagulationszeit und Wellenlänge ähnlich der Kurve in Abhängigkeit von der Applikationszeit. Einem raschen Anstieg, ab einer Leistung von 35mW bis auf 120mW, mit einer Koagulationsgröße von 0,76mm, folgt eine geringe Steigung auf 1,22mm bei bis zu 200 mW Laserenergie.

Der günstigste Parameter für dieses Applikationssystem liegt am Ende des steilen Anstiegs. Dieses entspricht etwa den Parametern von 130mW und 10 s, die auch für die Versuche in Kap. 2.9.1 verwendet wurden. Auch von anderen Arbeitsgruppen wurden die morphologischen Veränderungen in Abhängigkeit von der Leistung des Lasers untersucht. Die Vergleichbarkeit ist allerdings bei unterschiedlichen Lasern und Applikationssystemen schwierig [5][6][99][101][111].

4.3 Histologische Analyse der Koagulationen

Durch die Anfertigung von histologischen Schnitten, konnten die verschiedenen Zonen unterschiedlicher Reaktionen des Gewebes auf die Laserapplikation untersucht werden. In Kapitel 1.6.2 wurde der Prozess beschrieben, wie sich das Kollagen der Kornea bei verschiedenen hohen Temperaturen verändert. Diese Umwandlung der Kollagenstruktur vollzieht sich nach Radt in einem Ratenprozess in 3 Stufen (siehe Abb.5) [94]. In der Polarisationsmikroskopie konnten in Abb. 26 und 27 drei Zonen unterschiedlicher Lichtbrechung dargestellt werden. Es liegt nahe, dass diese Zonen den verschiedenen Stadien der Kollagendenaturierung entsprechen. Durch den Vergleich der Koagulationen mit den Berechnungen von Brinkmann et al. konnte auf die Wärmeverteilung in einer Koagulation geschlossen werden. Kommt es in einem Temperaturbereich von 50-90°C tatsächlich zur maximalen Schrumpfung des Kollagens wie es von Radt angenommen wird, nahm dieser Temperaturbereich in den Koagulationen ein großes Volumen ein. Vergleicht man die beiden Koagulationen von 10s und 60s miteinander, erscheint die Temperaturverteilung in der 60s Koagulation noch

günstiger. Der Temperaturunterschied innerhalb der Koagulation ist sehr viel geringer als in der 10s-Koagulation. Dies ist an den weiter auseinander liegenden Isothermen in der 60s-Koagulation zu erkennen. In der 10s-Koagulation hingegen liegen die Isothermen dichter beieinander und der ideale Temperaturbereich ist schmaler. Das diese günstige Temperaturverteilung in der Koagulation und die damit erwartete maximale Verkürzung des Kollagens auch einen positiven Einfluss auf die Refraktionsänderung bei der LTK hat, konnte in einer Untersuchung von Brinkmann et al. gezeigt werden [20]. Bis zu dieser Untersuchung wurde vermutet, dass der sog. Korbeffekt, eine Eindellung auf der Hornhautoberfläche in der Koagulation, die Schrumpfung des Gewebes erklärt. Dieses scheint aber nicht richtig zu sein, da die Eindellung auf der Koagulationsoberfläche bei der 60s-Koagulation deutlich kleiner ist als bei der 10s Koagulation, hat aber einen größeren Effekt. Dieser Teilaspekt der vorliegenden Arbeit wurde bereits in der zitierten Arbeit veröffentlicht [20].

Weitere histologische Studien zeigten den Einfluss der Dioden-LTK in der Polarisationsmikroskopie auf die Hornhaut. Auch hier konnten die typischen Veränderungen der Kollagenfasern nachgewiesen werden, wobei die Applikationszeit nicht länger als 10s betrug. [8][9][12][40].

Die histologisch günstigen Bedingungen einer 60s-Koagulation stehen aber technischen Problemen des Applikationssystems gegenüber. Folgende Gründe sprechen gegen eine lange Applikationszeit:

1. Das Applikationssystem mit Saugring, hätte bei einer Doppelringapplikation mit insgesamt 16 Herden, eine Auflagezeit auf dem Auge von über 16min. Das Problem, dass die Vakuumpumpe den Augeninnendruck stark erhöhen kann, ist bereits oben diskutiert worden. Ein längerer Zeitraum einer venösen Stase der retinalen Gefäße, durch die massive Erhöhung des Augeninnendrucks, birgt die Gefahr einer Thrombose. Da der okuläre arterielle Perfusionsdruck nahe dem systemischen diastolischen venösen Blutdruck liegt, bestünde sogar die Gefahr einer akuten Ischämie der Netzhaut. Ein irreversibler Schaden der Sehnervenfasern wäre möglich.

2. Das Saugsystem bietet keine absolute stabile Position auf der Hornhaut. Je länger das System auf der Hornhaut verweilt, desto größer ist auch die Gefahr einer ungewollten Positionsänderung des Applikationsringes. Diese könnte zu unvorhersehbaren irregulären Veränderungen der Refraktion durch ein ungleichmäßiges LTK-Muster führen.

Aufgrund dieser Überlegungen wurden die Untersuchungen der sphärischen und sphärozyklischen Brechkraftänderungen mit einer 10s-Koagulation durchgeführt.

4.4 Untersuchung der Hornhauttopographie

4.4.1 Sphärische Brechkraftänderungen

In allen vier Versuchsreihen zur sphärischen Brechkraftänderung konnten deutliche Steigerungen der Refraktion erzielt werden. Den größte Effekt mit +6,46dpt erreichte die Doppelringkoagulation im 5+7mm Ring, gefolgt von der 5+8mm Doppelringapplikation. Deutlich niedriger waren die Refraktionsänderungen mit der einfachen 5mm Koagulation (+5,71dpt) und +3,2dpt mit der Doppelringkoagulation im 6+8mm Ring. Alle Koagulationsmuster wiesen die unerwünschte Induktion eines Astigmatismus zwischen 2,0dpt und 2,7dpt auf.

Die Anfänge der LTK mit dem Holmium:YAG Laser 1990, wurden mit direktem Kontakt der Laserfaser mit der Hornhaut durchgeführt [30][105][31][107][116]. Es wurden hierbei ein Holmium:YAG Laser mit einer Wellenlänge von 2,06µm, eine Pulsfrequenz von 15Hz und jeweils 2 Pulse mit bis zu 475mJ verwendet. Die unfokussierte Laserfaser, direkt auf das Epithel aufgesetzt, benötigte eine sehr viel höhere Energie. Dieses führte zu einer ungünstigen Energieverteilung in der Hornhaut und insbesondere dem Endothel. Auch mit dem Co:MgF₂-Laser (1,65-2,25µm) wurden Versuche zur LTK durchgeführt [49]. Koch et al. berichteten 1996 in einer klinischen Studie, mit einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren, über den Effekt einer Holmium:YAG LTK (10 Pulse bei 5-Hz Frequenz mit jeweils 159-

199 mJ) mit 8 Koagulationen auf einem 6mm Ring. Es konnte initial eine Refraktionsänderung im sphärischen Äquivalent von +1,43 dpt (SD=0,88) am ersten postoperativen Tag erzielt werden. Nach 2 Jahren war dieser Effekt auf +0,79dpt (SD=0,74) reduziert [57][58][59]. Kohnen et al. veröffentlichten 1996 eine Studie, in der eine 6mm Einzelringkoagulation einer Doppelringkoagulation bei 6mm und 7mm, mit jeweils 8 gegeneinander versetzten Koagulationen gegenübergestellt wurden. Kohnen führte diese Untersuchung ebenfalls mit einem gepulsten Holmium:YAG Laser und einer Faser von 560µm Durchmesser ohne Kontakt der Kornea und ohne Fokussierung bei 2,13µm Wellenlänge, 224-240mJ Laserenergie durch. Es konnte eine Refraktionsänderung am 1. postoperativen Tag im Einzelring von +1,05dpt (SD=0,63) in der 5mm Zone und bei der Doppelringkoagulation von +3,37dpt (SD=1,03) gemessen werden. Über einen Zeitraum von einem Jahr kam es zu einer Regression der Effekte auf +0,1dpt (SD=0,19) bzw. +1,11dpt (SD=1,08)[61][63]. Simon et al. zeigte 1994 den Einfluss vom Durchmesser des Koagulationringes und der Anzahl der Koagulationen. Hierfür benutzte er einen Holmium:YAG Laser mit einer Wellenlänge von 2,10µm. Koagulationsringe mit einem Durchmesser von 3mm flachten die Kornea ab, und es kam zu einer Myopisierung von bis zu -3,5dpt. Der 4mm Ring erzeugte kaum Refraktionsänderungen. Der 5mm und 6mm Ring führte zu einer deutlichen Steigerung der Refraktion bei 8, 16 und 32 Koagulationen bis zu +4,0dpt [110]. In einer Untersuchung von Alió et. al. 1997 konnte ein initialer Effekt nach Holmium:YAG-LTK mit einer Energie von 215-255mJ an 57 Probanden von bis zu +6,0dpt erzielt werden. 15 Monate postoperativ war der Effekt bei 31,5% der Probanden vollständig rückläufig, und die mittlere Reduktion des Refraktionsfehlers betrug +2,8dpt [1][2]. Seiler et al. konnten 1992 durch Einfach- und Doppelringkoagulationen kurzfristige Steigerungen der Refraktion um +2.0 bis +4.0dpt erzielen. Es kam zu einer Regression auf +1.0dpt nach 6 Monaten [107]. Cavanaugh und Durrie veröffentlichten 1996 eine klinische Studie über die Holmium:YAG-Laser Thermokeratoplastik. Die verwendeten Parameter des Holmium:YAG-Lasers der Firma Summit Technology waren: 2,06µm Wellenlänge, 300 ms Pulslänge, 15Hz Wiederholungsrate, 25 Pulse pro Laserherd, 19mJ Pulsenergie. Es konnte eine initiale Steigerung der Brechkraft um bis zu +6.0dpt erreicht werden. Hierzu wurde

eine Kombination aus einem 6,5mm - Ring und einem 9mm – Ring mit jeweils 8 Koagulationen, sowie eine Kombination aus 7mm- und 9mm-Ring gewählt [22]. Am MLL durchgeführte Studien an Minischweinen und erste klinische Studien mit einem Diodenlaser mit ähnlichem Applikationssystem (Fokustiefe 400-1000µm; 100-180mW; Wellenlänge 1,854-1,870µm), konnten Geerling et al. initial Effekte von bis zu +4,9dpt, mit einer 6mm Einzelringkoagulation mit 8 Herden und +6,8dpt mit einer Doppelringkoagulation von 16 Herden im 6 - und 8mm - Ring erzielen. Nach 12 Monaten lag die Refraktionsdifferenz zur präoperativen Refraktion jedoch nur bei +0,6 bis +1,5dpt bzw. bei +0,9 bis +1,6dpt [39][38]. In einer klinischen Studie aus dem Jahre 2004 konnten Rehaný et. al. mit einer 18 monatigen Verlaufsbeobachtung eine Steigerung der Brechkraft der Hornhaut um 5dpt (SD 0,38) mit einer Doppelringkoagulation von jeweils 12 Koagulationen im 6mm und 7mm Radius erreichen [96].

Die unterschiedlichen Studiendesigns machen eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse schwierig. Die klinischen Studien mit längerfristigem Verlauf zeigen alle eine Regression. Je höher die initialen Brechkraftänderungen, desto größer sind jedoch die langfristigen Effekte der LTK.

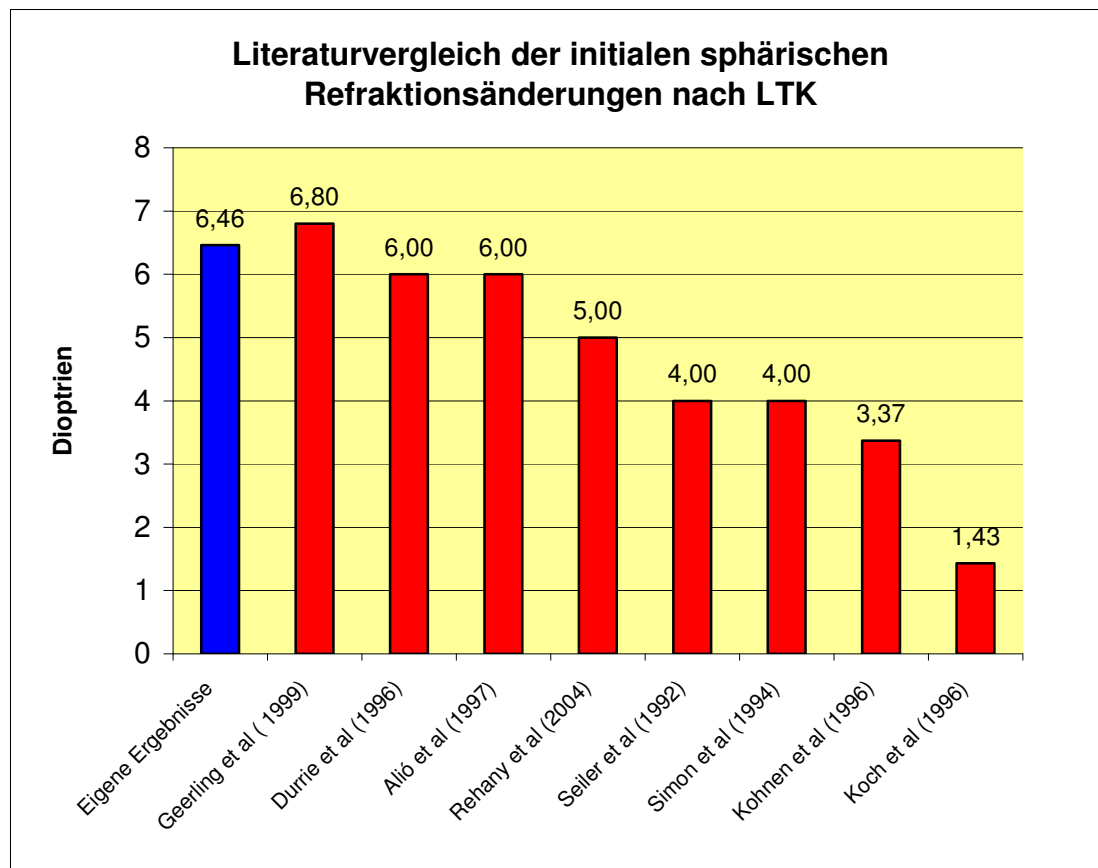


Abbildung 31 Literaturvergleich der Ergebnisse der initialen Brechkraftsteigerung nach LTK unterschiedlicher Systeme und Studiendesigns

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen besonders in den Doppelringkoagulationen einen hohen initialen Effekt, der, verglichen mit den aufgeführten Studien, am oberen Ende liegt. Es ist also zu vermuten, dass auch trotz zu erwartender Regression der Effekte, eine Steigerung der Hornhautbrechkraft langfristig möglich ist. Die Ergebnisse der 5 und 7mm Doppelringkoagulation mit +6,46dpt und der 5 und 8mm Doppelringkoagulation mit +6,2dpt liegen im Literaturvergleich am oberen Ende der erzielten Brechkraftänderungen. Das Ergebnis der Einzelringkoagulation von 8 Koagulationen im 5mm Ring ist mit +5,7dpt höher als die Ergebnisse der Holmium:YAG-LTK anderer Autoren. Die Kombination von 6 und 8mm Ring liegt allerdings eher am unteren Ende im Literaturvergleich und erscheint ungünstiger. Der 5mm Ring alleine zeigt also einen sehr hohen Effekt. Dieses wäre auch mit

den Ergebnissen von Simon et al. übereinstimmend, der verschiedene Ringdurchmesser auf deren Brechkraftsteigerung untersucht hat. [110]. Die Potenz der LTK zur Brechkraftsteigerung scheint mit Vergrößerung des Ringdurchmessers wieder abzunehmen, wie der Doppelring mit 6 und 8mm zeigt. Nachteil des kleinen Ringdurchmessers ist der kleine optische Bereich und die damit verbundenen möglichen Verschlechterungen der optischen Eigenschaften der Hornhaut bei weiter Pupille. Die auch durch die LASIK bekannten Blendungseffekte und irregulären Astigmatismen im Übergangsbereich vom abgetragenen Gewebe zur ursprünglichen, unbehandelten Hornhaut können bereits bei einer kleineren Behandlungszone als 6mm zu erheblichen Problemen führen, die abhängig von der Pupillengröße meist bei Dämmerung entstehen. Untersuchungen zu anderen unerwünschten Effekten der LTK, wie die des Endothelschadens, wurden bereits veröffentlicht [65][94][36][43][118][119]. Kritisch zu bewerten ist auch ein induzierter Astigmatismus von 2dpt bis 2,7dpt der in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, da er erhebliche Beeinträchtigungen des unkorrigierten Visus erwarten lässt. Ob dieser hohe Astigmatismus im postoperativen Verlauf rasch abnimmt, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Eine weitere Methode zur Korrektur geringer und mittlerer Hyperopie die sich die Effekte der durch Wärme induzierte Schrumpfung des Gewebes - wie bei der LTK - zu nutze macht, ist die konduktiven Keratoplastik. Bei diesem Verfahren wird durch hochfrequente, elektromagnetische Wellen die Kornea zirkulär oder punktuell auf einem Ringmuster von 5-7mm erwärmt und ebenfalls ein Schrumpfring erzeugt, der zu einer Aufsteilung der Hornhautmitte führt. Erste Studien zeigen gegenüber der LTK einen stabileren Ein-Jahresverlauf [75], sowie einen 2-Jahresverlauf mit einer Regression von 0,024 D pro Monat [71]. Erste Langzeitergebnisse über 30 Monate mit einem stabilen sphärischen Äquivalent liegen vor [88][89]. Im Vergleich zur LTK ist die konduktive Keratoplastik im derzeitigen Verfahren nicht berührungsfrei. Es wird eine Sonde in das Stroma der Kornea eingeführt. Erst dann wird die Energie in das Gewebe appliziert. Möglicherweise liegen die relativ stabilen Refraktionswerte an einer günstigeren Energieverteilung im Stroma gegenüber den bisherigen klinischen Studien der

LTK. Ob die in dieser Arbeit untersuchten Laserparameter ebenfalls einen günstigen Langzeitverlauf zeigen, bleibt weiteren klinischen Studien vorbehalten.

4.4.2 Astigmatische Brechkraftänderungen

Verschiedene Arbeitsgruppen haben die Erfahrungen zur chirurgischen Astigmatismus-Korrektur an der Hornhaut veröffentlicht. Diese Untersuchungen wurden nicht mit dem Diodenlaser, sondern alle mit dem Holmium:YAG Laser oder mit anderen operativen Methoden der refraktiven Chirurgie durchgeführt. Klinische Studien haben zwar über den Einfluss von zusätzlichen Koagulationen bei Hyperopie und Astigmatismus in der Ausgangsrefraktion der Probanden berichtet, es wurde aber keine systematische Suche nach einem geeigneten Koagulationsmuster mit dem Diodenlaser veröffentlicht [14]. Die Ergebnisse der eigenen Arbeit mit Diodenlaser-LTK zu den verschiedenen Koagulationsmustern sind somit neu. Die Vorteile des Diodenlasers wurden schon an anderer Stelle dargestellt.

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 12 verschiedene Koagulationsmuster auf ihren initialen refraktiven Effekt untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass diese Muster einen Astigmatismus von +5,1dpt bis +17,9dpt erzielen konnten. Die Änderung des sphärischen Äquivalentes lag zwischen -2,9dpt und +12,65dpt. Weiterhin wurde die Winkelabweichung von der durch das Muster vorgegebenen und erwarteten Achse zur tatsächlich induzierten Achse des Astigmatismus untersucht. Hierbei konnten Winkelabweichungen zwischen 4,5° bis zu 40° gemessen werden.

Thomson et al. diskutierte 1993 erstmals über die Möglichkeiten einer Reduktion des Astigmatismus durch 2-4 Koagulationen mit dem Holmium/YAG auf jeder Seite der flacheren Achse in unterschiedlichen Durchmessern [116]. In einer klinischen Studie an 12 Augen konnte der gleiche Autor 1994 erste Ergebnisse mit dem Holmium/YAG-Laser präsentieren. Auf einer 8,5mm Zone wurden primär 2x2 Koagulationen appliziert. Es konnte der bestehende Astigmatismus im Mittel um 1,5dpt reduziert werden [117].

Bei den von Simon 1994 durchgeführten ex-vivo Experimenten an humanen Bulbi mit der sukzessiven Laserkoagulation im Bereich der flachen Achse - eines vorher durch radiäre Inzisionen induzierten Astigmatismus von 10dpt - konnte eine initiale Reduktion nach 2x1 Koagulation im 6mm Bereich auf 4dpt, mit einer 2x2 Koagulation im 6mm Bereich von 2,5mm und mit einer 3-fachen Koagulation mit 2x2 im 6mm und 2x1 im 7mm Bereich auf 0,5dpt erzielt werden [110]. Experimentelle oder klinische Studien mit postoperativem Langzeit-Verlauf wurden von dieser Arbeitsgruppe nicht veröffentlicht.

In einer 1995 veröffentlichten klinischen Studie an 39 Augen berichtete Cherry et al. über die Effekte verschiedener Koagulationsmuster mit dem Holmium:YAG Laser (300ms Pulslänge, 15Hz Wiederholungsfrequenz, 25 Pulse pro Koagulation), mit Mustern von 4-16 Herden in unterschiedlichen Durchmessern von 6,5-7,5mm. Auch Cherry applizierte 2x2 Koagulationen auf der flachen Achse des Astigmatismus. Es wurde je nach Größe des präoperativen Astigmatismus ein unterschiedlicher Durchmesser gewählt: 7,5mm bei einem Astigmatismus von 1,5-2,9dpt, 7,0mm bei 3,0-3,9 und 6,5mm bei einem präoperativen Astigmatismus von 4dpt und größer. Maximal induzierte Astigmatismen nach einem Monat post OP lagen bei +8 bis +9dpt. Es zeigt sich, dass der Effekt im Zusammenhang mit der Größe der Ringdurchmesser steht. Es konnten größere Effekte bei kleinerem Ringdurchmesser erzielt werden. Winkelabweichungen von bis zu 45° wurden beobachtet. Nach 12 Monaten konnten 9 Augen erneut untersucht werden. Die mittlere induzierte Refraktionsänderung des Astigmatismus lag noch bei etwa 2dpt. Ein längerer postoperativer Verlauf wurde nicht veröffentlicht. [24].

Hennekes et. al. konnten mit einer klinischen LTK-Behandlung an bereits vorbehandelten humanen Augen (Zustand nach Katarakt-OP, perforierender Keratoplastik und Z.n. PRK) Astigmatismen von 7dpt bei einem Koagulationsmuster von 2x2 Koagulationen im 180° Winkel auf einem Radius von 7mm und einer Doppelringkoagulation in der 7 und 8,5mm Zone mit 2x4 Koagulationen einen postoperativen Astigmatismus von bis zu +18dpt induzieren. Im weiteren postoperativen Verlauf konnte eine starke Regression auf 0-5dpt nach 6 bzw. 8 Monaten beobachtet werden [45]. Ein längerer postoperativer Verlauf wurde nicht veröffentlicht.

Lim et al. führten eine tierexperimentelle Studie an Kaninchenaugen durch. Mit dem Holmium:YAG-Laser wurden 3 verschiedene Koagulationsmuster, mit bis zu 2x8 Koagulationen auf einer Achse, zur Induktion eines Astigmatismus appliziert (300ms, 15Hz, 18mJ). Es konnte ein Astigmatismus von +1,25dpt bis zu +4dpt im ersten Monat postoperativ erzielt werden. Im weiteren Verlauf bis zum 4. postoperativen Monat reduzierte sich der induzierte Astigmatismus auf 1-3dpt. Das sphärische Äquivalent stieg 1 Monat postoperativ auf +0,75dpt bis +2,25dpt [70]. Ergebnisse eines weiteren postoperativen Verlaufes wurden auch von dieser Arbeitsgruppe nicht veröffentlicht.

Weitere Studien von Koch et al und Kohnen et al. untersuchten auch den Astigmatismus vor und nach LTK, haben aber keine gezielte Veränderungen des Koagulationsmusters vorgenommen.

Koch et al. führten 1995 eine Holmium:YAG LTK mit 8x6 Koagulationen durch und erreichten einen postoperativen Astigmatismus von 1,96dpt, der sich im Verlauf eines Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren auf 0,53dpt reduzierte [57].

Kohnen et al. zeigten 1996 Untersuchungen mit 1x8 Koagulationen in einem 6mm Ring und 2x8 Koagulationen im 6 und 7mm Ring. Es konnten Astigmatismen nach einem Jahr von 0,6-1,5dpt induziert werden [61].

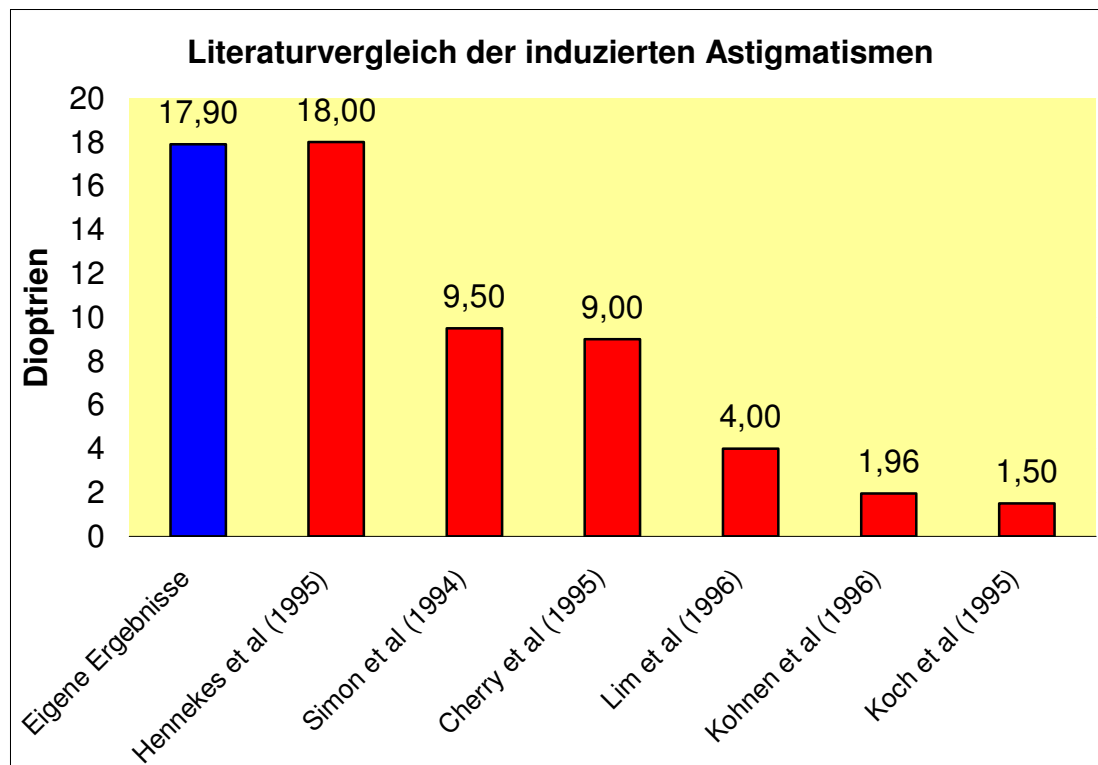


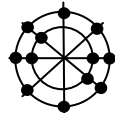
Abbildung 32 Literaturvergleich des maximal induzierten Astigmatismus nach LTK verschiedener Arbeitsgruppen und Methoden

Die in der hier vorliegenden Arbeit untersuchten Koagulationsmuster konnten sowohl im Bereich der astigmatischen als auch in der Kombination von sphärischen und astigmatischen Refraktionsänderungen im Vergleich zu anderen Arbeitsgruppen einen sehr hohen initialen Effekt erzielen. Die Effektivität und die Genauigkeit in der Vorhersage der induzierten Achse des Astigmatismus sind für die klinische Einsetzbarkeit eine wichtige Rolle. Besonders hervorzuheben sind die unterschiedlichen Einsatzbereiche einzelner Koagulationsmuster. Liegt das sphärische Äquivalent nicht in der Hyperopie, so sind diejenigen Muster sinnvoll, die wenig Veränderungen im sphärischen Äquivalent erzeugen.

Ein weiterer Aspekt dieser Studie liegt in der Untersuchung der Winkelabweichung zwischen der gewünschten Achse des Astigmatismus und der wirklich induzierten. Auch in dieser Hinsicht gibt es geeignete und ungeeignete Applikationsmuster. Ein hoher induzierter Astigmatismus hat wenig Sinn, wenn die Achse des induzierten Effektes nicht vorhersagbar ist.

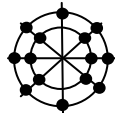
Werden diese 3 Aspekte nun zusammengefasst beurteilt ergeben sich verschiedene Applikationsmuster die sinnvoll erscheinen:

1. Wenig Änderung des sphärischen Äquivalentes, hohe Astigmatismuskorrektur von bis zu 14dpt bei geringer Winkelabweichung von 5° mit geringen Standardabweichungen:



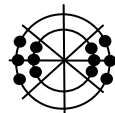
2x2 Koagulationen im 5mm Ring und 8 Koagulationen im 7mm Ring.

2. Hohe Hyperopie bis 8,8dpt und hohe Astigmatismuskorrektur von bis zu 7dpt bei geringer Winkelabweichung:



3x3 Koagulationen im 5mm Radius (45°) und 8 Koagulationen im 7mm Radius.

3. Myopie von 2,9dpt und hohe Astigmatismuskorrektur von bis zu 17,8dpt bei geringer Winkelabweichung:



3x3 Koagulationen im 5mm Ring ($22,5^\circ$ Abstand) und 3x3 Koagulationen im 7mm Ring ($22,5^\circ$ Abstand).

4.5 Ausblick

Im Vergleich zur vorliegenden Literatur konnte mit neuen Parametern und unterschiedlichen Koagulationsmustern in der hier vorliegenden Arbeit eine erhebliche Verbesserung der initialen Effekte der LTK erzielt werden, sodass auch im Langzeitverlauf ein verbessertes LTK-Ergebnis erwartet werden darf. Dieses zu bestätigen bleibt weiteren in-vivo-Untersuchungen vorbehalten.

Durch die erheblichen Vorteile der Vorhersagbarkeit der Effekte und der Stabilität der Ergebnisse der LASIK, LASEK und PRK, hat die LTK in den letzten Jahren an Bedeutung verloren, ist aber immer noch eine anerkannte und genutzte Methode in der refraktiven Chirurgie [46][62][97]. Verschiedene Studien haben in den letzten Jahren gezeigt, dass der erzielte Effekt einer Korrektur der Hyperopie und des Astigmatismus bei Hyperopie nach LASIK sehr stabil, sicher und gut vorhersagbar ist [28][41][62][95][115][121].

Im Gegensatz zur LASIK oder PRK bleibt die optische Mitte der Hornhaut bei der LTK unberührt, die Fläche des manipulierten Hornhautgewebes ist sehr gering, und auch die postoperative Komplikationsrate ist niedrig. Eine Behandlung der Kornea durch LASIK nach vorheriger LTK ist möglich [92]. Rad at al. nennt die LTK sicher und effektiv [93]. Auch bei der Überkorrektur nach PRK wurde die LTK erprobt [42][56]. Zur Verbesserung der Vorhersagbarkeit und Qualitätssicherung der refraktiven Chirurgie wurde von Mirshahi et al. ein Computerprogramm (Datagraph med(R)) vorgestellt, in dem die Daten verschiedener Zentren erfasst werden [81]. Durch das Zusammentragen einer großen Anzahl von LTK-Operationen, besteht eventuell die Möglichkeit ein Normogramm für die Laserparameter und den Applikationsmustern für verschiedene Ausgangssituationen zur erarbeiten.

Hohe Astigmatismen werden nach perforierender Keratoplastik häufig beobachtet. Auch bestehende Astigmatismen vor Kataraktoperation oder durch diese induzierte Astigmatismen können durch einen radiäre Keratotomie reduziert werden. Die Möglichkeit der LTK in diesem Einsatzbereich sollte untersucht werden.

Möglicherweise bieten die nachgewiesenen Altersveränderungen in der Wundheilung der Hornhaut noch andere Aspekte bei der Regression der Effekte, die sich positiv auf die Ergebnisse der LTK auswirken könnten [44]. So müssen zum Beispiel weitere Untersuchungen zeigen, ob die hohe Regression der LTK-Ergebnisse bei älteren Patienten nicht deutlich niedriger ist, und ob die veränderten Wundheilungsprozesse einen besseren Langzeiteffekt der LTK ermöglichen. Für Patientengruppen, bei denen andere Methoden der refraktiven Chirurgie nicht möglich sind, bietet die LTK eventuell eine Alternative. Hierzu sind weitere klinische Studien erforderlich.

Neben allen bereits erwähnten Schwierigkeiten der LTK konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass zumindest bei den initialen Effekten der LTK, sowohl bei Hyperopie mit der Doppelringkoagulation als auch bei den sphärozyklischen Refraktionsanomalien durch, die in dieser Arbeit vorgestellten, geeigneten Koagulationsmuster noch erhebliches Potenzial in der LTK liegt, das durch weitere klinische Langzeitstudien untersucht werden sollte.

4.6 Schlussfolgerungen

Aus der hier vorliegenden Arbeit können die eingangs gestellten Fragen wie folgt beantwortet werden:

1. Entsprechen Form und Ausdehnung der Koagulationen biomikroskopisch und histologisch den Berechnungen über die thermischen Veränderungen der Kornea?

Es konnte mit den histologischen Schnitten in der Polarisationsmikroskopie gezeigt werden, dass die Isothermen des Rechenmodells zur Temperaturverteilung in der Koagulation mit den histologischen Veränderungen der Kollagenstruktur weitgehend übereinstimmen.

2. Welche Parameter kommen den Anforderungen an die LTK, maximale Kollagenverkürzung in der Koagulation, ohne Endothelschaden und Stromaneurose am nächsten?

Im Vergleich zur 10s Koagulation ist bei der 60s Koagulation, bei gleicher Gesamtenergie, der Temperaturbereich der maximalen Verkürzung des Kollagens deutlich größer.

3. Welche Refraktionsänderungen können durch verschiedene Einzelring- und Doppelring-Koagulationsmuster erzielt werden?

Die größte Refraktionsänderung von +6,46dpt konnte mit einer Doppelringkoagulation mit jeweils 8 Koagulationen im 5+7mm Ring erzeugt werden, +6,19dpt konnten im 5+8mm Ring induziert werden. Die Einzelringkoagulation im 5mm Ring war mit +5,71dpt dem Doppelring im 6+8mm Ring mit +3,2dpt überlegen.

4. Mit welchen Koagulationsmustern kann eine Astigmatismuskorrektur möglichst Achsen-genau durchgeführt werden?

Es konnten drei Muster zur Induktion eines Astigmatismus mit initial hohem Effekt, geringer Winkelabweichung von der gewünschten Achse und gezielter,

beziehungsweise geringer Veränderung des sphärischen Äquivalentes gefunden werden:

- a. wenig Änderung im sphärischen Äquivalent und einen induzierten Astigmatismus von 14dpt (Muster 10),



- b. Myopisierung um 8,8dpt und Induktion eines Astigmatismus von 7dpt (Muster 8a).



- c. Hyperopisierung von 2,9dpt und Induktion eines Astigmatismus von 17,8dpt (Muster 6).



5 Zusammenfassung

Einleitung: In zunehmendem Maße besteht der Wunsch, eine Fehlsichtigkeit des Auges ohne dauerhafte Hilfsmittel, langfristig und sicher auszugleichen. Die Laserthermokeratoplastik ist eine minimalinvasive Methode, mit einzelnen Laserkoagulationen auf der Kornea, zur Behandlung der Hyperopie und des Astigmatismus. Gesucht wurden in dieser Arbeit Laserparameter und Applikationsmuster der LTK, die einen hohen Astigmatismus reduzieren und dabei eine möglichst genaue Vorhersagbarkeit dessen Achse ermöglichen, und das sphärische Äquivalent entweder kaum, oder gezielt in die Hyperopie bzw. Myopie zu verschieben. Die histologischen Veränderungen in der Koagulation wurden mit einem Rechenmodell zur Temperaturverteilung verglichen.

Material und Methoden: An enukleierten Scheineaugen wurde eine LTK unterschiedlicher Wellenlänge, Applikationszeit und Laserenergie mit einem im MLL entwickelten Diodenlaser-LTK-System durchgeführt. Anschließend wurden die Koagulationen vermessen und in der Polarisationsmikroskopie histologisch untersucht. Doppelringmustern von jeweils 8 Koagulationen vom 5-8mm Durchmesser und 12 verschiedenen Mustern zur Induktion von sphärischen und sphärozyklischen Refraktionsänderungen wurden daraufhin oberflächentopographisch mittels Computerkeratometrie untersucht.

Ergebnisse: In der Polarisationsmikroskopie konnten Regionen unterschiedlicher Kollagenveränderungen gefunden werden. Diese stimmen mit einem Rechenmodell der Temperaturverteilung und der daraus resultierenden Hitzedenaturierung des Kollagens weitgehend überein. Die Doppelringkoagulation im 5 und 7mm Bereich erreichten mit einer Steigerung des sphärischen Äquivalentes von +6,46dpt die höchsten Änderungen. Von den 12 untersuchten Koagulationsmustern konnten 3 Muster gefunden werden, die jeweils einen hohen Astigmatismus von 7-17dpt induzieren, das sphärische Äquivalent kaum (+0,53dpt), in die Myopie (-3,0 dpt) oder in die Hyperopie (+8,82dpt) verschieben, bei Winkelabweichungen von der erwarteten Achse von 5°-12°.

Fazit: Da der initiale Effekt einen großen Einfluss auf den Langzeitverlauf und der Regression zu haben scheint, ist zu vermuten, dass die in der vorliegenden Arbeit

dargestellten Ergebnisse zur verbesserten Anwendung der LTK beitragen können. Durch Optimierung der Laserparameter und der Applikationsmuster konnte eine Verstärkung der initialen Effekte und ein gezielter Einsatz für spezielle Hornhauttopographien erarbeitet werden. Klinische Studien müssen diese Schlussfolgerungen allerdings noch bestätigen, um weitere Möglichkeiten und Grenzen der LTK zu zeigen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Alió JL, Ismaili M, Artola A, Pego LS; Correction of hyperopia induced by photorefractive keratectomie using non-contact Ho:YAG laser thermal keratoplasty J Refract Surg 1997; 13: 13-16
- [2] Alió JL, Ismaili M, Pego LS; Correction of hyperopia with noncontact Ho:YAG laser thermal keratoplasty J Refract Surg 1997; 13: 17-22
- [3] Allain JC, Le Lous M, Cohen Solal L, Bazin S, Marotheaux P ; Isometric Tensions Developed During the Hydrothermal Swelling of the Rat Skin ; Connect Tissue Res 1980; 7: 127-133
- [4] Anderson J, Koch-Jensen P, Østerby O; Corneal topography: Image processing and numerical analysis of keratoscopy; ACTA ophthalmol 1993; 71: 151-159
- [5] Aquavella JV; Thermokeratoplasty; Ophthalmic Surg 1974; 5(1) 39-47
- [6] Aquavella JV, Smith R, Shaw EL; Alterations in Corneal Morphology Following Thermokeratoplasty; Arch Ophthalmol 1976; 94 2082-2085
- [7] Ariyasu RG, Sand B, Menefee, Hennings D, Rose C, Berry M, Garbus JJ, McDonnell PJ; Holmium laser thermal keratoplasty of 10 poorly sighted eyes; J Refract Surg 1995; 11: 358-365
- [8] Asiyovogel M, Brinkmann R, Notbohm H, Eggers R, Lubatschowski, Laqua H, Vogel A; Histologic analysis of thermal effects of laser thermokeratoplasty and corneal ablation using Sirius-red polarisation microscopy; J Cataract Refract Surg 1997; 23: 525-526
- [9] Asiyovogel MN, Koop N, Brinkmann R, Engelhardt R, Eggers R, Birngruber R, Vogel A; Darstellung von LTK-Läsionen durch optische Kohärenztomographie (OCT) und Polarisationsmikroskopie nach Sirius-Rot-Färbung; Ophthalmologe 1997; 7: 487-491
- [10] Attia W, Perez-Santonja JJ, Alio JL; Laser in situ keratomileusis for recurrent folowing laser thermal keratoplastik; J Refract Surg 2000 Mar-Apr; 16(2): 163-9

- [11] Bafna S, Kohnen T, Koch DD; Axial instantaneous, and refractive formulas in computerized videokeratography of normal corneas, J Cataract Refract Surg 1998; 24:1184-1190
- [12] Bende T, Jean B, Oltrup T; Laser thermal keratoplasty using a continuous wave diode laser; J Refract Surg 1999; 15(2): 154-158
- [13] Benedek GB; Theory of Transparency of the Eye, Applied Optics 1971;10 (3): 459-473
- [14] Berret R, Jean B, Bende T; Diode laser thermal keratoplasty for hyperopia and hyperopic astigmatism in patients younger than 40 years; J Refract Surg 2004; 20(2):155-161
- [15] Bower KS, Weichel ED, Kim TJ; Overview of refractive surgery; Am Fam Physician 2001; 64(7):1183-1190
- [16] Brinkmann R, Dröge G, Koop N, Wördemann A, Schirner G, Birngruber R; Investigation on laser thermokeratoplastik; Lasers Light Ophthalmol; 1994; 6(4): 259-270
- [17] Brinkmann R, Kampmeier J, Grotehusmann U, Vogel A, Koop N, Asiyo-Vogel M, Birngruber R; Corneal collagen denaturation in laserthermokeratoplasty; Proc. SPIE Ophthalmic Technol VII 1996; 2681: 56-63
- [18] Brinkmann R, Koop N, Geerling G, Kampmeier J, Borcharding S, Kamm K, Birngruber R; Diode laser thermokeratoplasty; application strategy and dosimetry; J Cataract Refract Surg. 1998 Sep;24(9):1195-1207
- [19] Brinkmann R, Koop N, Kamm K, Geerling G, Kampmeier J, Birngruber R; Laser thermokeratoplasty: An in vitro and in vivo study by means of a cw mid-IR laser diode; Lasermedizin 1996; 12: 179-186
- [20] Brinkmann R, Radt B, Flamm C, Kampmeier J, Koop N, Birngruber R; Influence of temperature and time on thermally induced forces in corneal collagen and the effect on laser thermokeratoplasty; J Cataract Refract Surg; 2000; 26(5):744-754
- [21] Camber O, Rehbinder C; Nikkila T, Edman P; Morphologie of the Pig Cornea in Normal Conditions and after Incubation in a Perfusion Apparatus; Acta Vet Scand 1987;28: 127-134

- [22] Cavanaugh TB, Durrie DS; Holmium Yag Laser Thermokeratoplasty: Synopsis of Clinical Experience; Seminar ophthalmol 1994; 9(2): 110-116
- [23] Chang J, Söderberg, Denham D, Nose I, Parel J M; Quantification of temperature-induced corneal shrinkage; Invest Ophthalmol Vis Sic, 1996; 37:65
- [24] Cherry PMH; Holmium:YAG laser to treat astigmatism associated with myopia or hyperopia; J Cataract Refract Surg. 1995; 11: 349-357
- [25] Cravy TV; Calculation of the change in corneal astigmatism following cataract extraction; Ophthalmic Surg; 1979 10(1): 38-49
- [26] Dausch D, Smecka Z, Klein R, Schröder E, Kirchner S; Eximer laser photorefractive keratectomy for hyperopia; J Cataract Refract Surg 1997; 23: 169-176
- [27] Daxer A, Fratzl P; Collagen Fibril Orientation in the Human Corneal Stroma and Its Implication in Keratoconus; Invest Ophthalmol 1997; 38(1): 121-129
- [28] Ditzen K, Huschka H, Pieger S, Laser in situ keratomileusis for hyperopia, J Cataract Refract Surg, 1998; 24:42-47
- [29] Dollfus M-A, Rullière R, Muller P, Hartemann J, Dufour A, Burgun R, Laugier P, Basset A; Illustrierte Geschichte der Medizin; Andreas & Andreas Verlagsbuchhandel Salzburg 1981; Bd.4:1229-1230
- [30] Durrie DS, Schumer DJ, Cavanaugh TB; Holmium:YAG laser Thermokeratoplasty for hyperopia; J Refract Corneal Surg 1994; 10: 277-280
- [31] Durrie DS, Seiler T, King MC, Sacharoff AC, Hunkeler JD, Muller DF; Application of the holmium:YAG laser for refractive surgery
- [32] Ellenberg F, Braun A; Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere; Springer Verlag Berlin Heidelberg New-York 1974; 18.Aufl.:345-348
- [33] Empfehlungen der Gesellschaft für Refraktive Chirurgie Deutschland (Kongressbeitrag AAD Düsseldorf 2005)
- [34] Encyclopedia Americana International Edition; Americana Cooperation New York 1975; Bd.7: 685-686

- [35] Farrell RA, Bargeron CB, Green WR, McCally; Colloborative Biomedical Research on Corneal Structure, John Hopkins ALP Techn Digest 1983;4(2):65-79
- [36] Flache S; Untersuchung verschiedener Methoden zur Deformationsmessung für die biomechanische Charakterisierung der Kornea und die Betrachtung IR-Laserinduzierter kollagener Kontraktionsprozesse; Diplomarbeit an der Universität Kiel durchgeführt am MLL, 1997
- [37] Gasset AR, Kaufmann HE, Thermokeratoplasty in the treatment of Keratoconus; Am J Ophthalmol 1975; 79:226-232
- [38] Geerling G, Brinkmann R, Koop N, Klingemann I, Laqua H, Birngruber R; Laser thermokeratoplasty – experimental study in minipigs with a CW-IR-laser diode; Invest Ophthalmol Vis Sic 1996; 37:65
- [39] Geerling G, Koop N, Tüngler A, Brinkmann R, Wirbelauer C, Birngruber R, Laqua H; Dioden-Laserthermokeratoplastik- Erste klinische Erfahrungen; Ophthalmologe 1999; 96:306-311
- [40] Geerling G, Vogel A, El-Hifnawi E, Birngruber R, Brinkmann R; Morphological and biomorphological observations on laser thermokeratoplasty; German J Ophthalmol 1996, 5:84-91
- [41] Göker S, Er H, Kahavecioglu C, Laser in situ keratomileusis to correct hyperopia from +4,25 to +8,0 diopters; J Refract Surg; 1998; 14:26-30
- [42] Gozum N, Ayoglu B, Gezer A, Goker S, Gucukoglu A; Holmium laser thermal keratoplasty for hyperopia in eyes overcorrected with laser in situ keratomileusis for myopia; J Refract Surg 2004; 20(3): 253-257
- [43] Grothehusmann U; Messung von hornhautspezifischen Parametern zur Unterstützung der IR-Laserthermokeratoplastik Diplomarbeit an der Fachhochschule Lübeck durchgeführt am MLL, 1995
- [44] Hayashi K, Hayashi H, Hyashi F; Topographic Analysis of the Changes in Corneal Shape Due to Aging; Cornea 1995; 14(5): 527-532
- [45] Hennekes R; Holmium:YAG laser thermokeratoplasty for correction of astigmatism; J Cataract Refract Surg 1995; 11: 358-360

- [46] Hill JC; Treatment of simple hyperopia: comparison of laser in situ keratomileusis and laser thermal keratoplasty; J Cataract Refract Surg 2003; 29(5): 912-917
- [47] Hirschberg J; Geschichte der Augenheilkunde; Georg Olms Verlag Hildesheim, New-York 1977; Bd.VI:185-196
- [48] Hitzenberger CK; Measurement of corneal thickness by low-coherent interferometry; Applied optics 1992; 31(31): 6637-6642
- [49] Horn G, Speaes KG, Lopes O, Lewicky A, Yang X, Riaz M, Wang R, Silva D, Seratin J; New refractive method for laser thermal keratoplasty with the Co:MgF₂ laser; J Cataract Refract Surg 1990; 16:611-616
- [50] Jaffe NS, Clayman HM; The pathology of corneal astigmatism after cataract extraction; Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1975; 101:615-630
- [51] Kamm, K; Laserthermokeratoplastik mit einer bei 1,8µm emittierenden Laserdiode am Modell enukleierter Schweineaugen; Med. Diss. Lübeck , 2004
- [52] Kampmeier J, Brinkmann R, Pleiderer M, Schneider E, Birngruber R; Laser Thermokeratoplasty (LTK): A Finite Element Model of the Cornea; Invest Ophthalmol Vis Sci 1997; 38 (4): 541
- [53] Kampmeier J, Radt B; Birngruber R; Brinkmann R; Thermal and Biomechanical Parameters of Porcine Cornea; Cornea, 2000; 19(3):355-363
- [54] Kaufmann H (Hrsg.), Decker W de; Strabologie 2. Aufl.; Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1995,
- [55] Keates RH, Dingle J, Thermokeratoplasty for keratoconus; Ophthalmic Surg 1975; 6(3):89-92
- [56] Kliger CH; Laser thermal keratoplasty for PRK overcorrection; Ophthalmology 1998; 105(12): 2165-2167
- [57] Koch DD, Abarca A, Villareal R, Menefee R, Kohnen T, Vassilsadis A, Berry M; Hyperopia correction by noncontact Holmium:YAG laser thermal Keratoplastiy, clinical study with two-years follow-up; Ophthalmology 1996; 103(5): 732-740

- [58] Koch DD, Kohnen T, Anderson JA, Binder PS, Moore MN, Menefee RF, Valderammer GL, Berry MJ; Histologic Changes and Wound Healing Responce Following 10-Puls Noncontact Holmium:YAG Laser Thermal Keratoplasty; J Refractiv Surg 1996; 12: 623-634
- [59] Koch DD, Kohnen, McDonnell PJ, Menefee RF, Berry MJ; Hyperopia Correction by Noncontact Holmium:YAG Laser Thermal Keratoplasty; United States Phase IIA Clinical Study with a 1-year Follow-up; Ophthalmology 1996; 103(10): 1525-1536
- [60] Koch DD; How should we analyze astigmatic data? J Cataract Refract Surg 2001; 27(1):1-3
- [61] Kohnen T, Husain S, Koch DD; Corneal topographic changes after noncontact holmium:YAG laser thermal keratoplasty to correct hyperopia; J Cataract Refract Surg. 1996; 22: 427-435
- [62] Kohnen T, Mirshahi A, Cichocki M, Bühren J, Steinkamp GWK; Laser-in-situ-Keratomileusis zur Korrektur von Hyperopie und hyperopem Astigmatismus mit Scanning-Spot-Eximer-Laser; Ophthalmologe, 2003; 100:1071-1078
- [63] Kohnen T, Villarreal R, Menefee R, Berry M, Koch DD; Hyperopia correction by noncontact holmium:YAG Laser thermal keratoplasty: five pulse treatments with 1-year follow-up Graefes Arch Ophthalmol 1997; 235: 702-708
- [64] Koop N, Langholz M, Birngruber R, Geerling G, Bastian G-O; Vergleichende Untersuchung verschiedener kornealer Topographiemeßgeräte; Ophthalmologe 1997; 94: 120-126
- [65] Koop N, Wirbelauer C, Tüngler A, Geerling G, Bastian G-O, Brinkmann R; Thermische Schädigung des Hornhautendothels bei der Dioden-Laserthermokeratoplastik; Ophthalmologe 1999; 96:392-397
- [66] Kriegerowski M, Rassmann K, Oltrup T, Bende T, Jean B; Holmium:YAG thermokeratoplasty – treatment parameters for the correction of astigmatism based upon enucleated human eyes using an application mask; Proc. SPIE Ophthalmic Technol V 1995; 2393: 78-84

- [67] Lachenmayr B, Friedburg D, Hartmann E; Auge-Brille-Refraktion Begleitheft zum >>Schober-Kurs<< ;Ferdinand Enke Verlag Stuttgart; 1999
- [68] Lanz LJ; Experimentelle Untersuchungen über Entstehung von Astigmatismus durch nichtperforierende Corneawunden; Albrecht Graefes Arch Ophthalmol 1898; 45: 117-152
- [69] Leonhardt H, Töndury G, Zilles K (Hrsg.); Rauber/Kopsch Anatomie des Menschen; Georg Thieme Verlag; Stuttgart New York 1987; Band III
- [70] Lim KH, Kim WJ, Wee WR, Shin DE, Lee JH, Chang BL; Holmium:YAG Laser Thermokeratoplasty for Astigmatism in Rabbit; J Refract Surg 1996; 12: 190-193
- [71] Lin DY, Manche EF; Two-year results of conductive keratoplasty for the correction of low to moderate hyperopia; J Cataract Refract Surg 2003; 29:2339-2350
- [72] Loewenstein MA, Bettelheim FA; Comparative Rheology of Cornea; Comp Biochem Physiol 1976; 55:363-365
- [73] Maher EF; Transmission and absorption coefficients for ocular media of the Rhesus monkey, USAF school of aerospace medicine 1978;78:32
- [74] Manns F, Borja D, Parel JM, Smiddy W, Culbertson W; Semianalytical thermal model for subablative laser heating of homogeneous nonperfused biological tissue: application to laser thermokeratoplasty; J Biomed Opt 2003; 8(2):288-297
- [75] McDonald MB, Davidorf J, Maloney RK, Manche EE, Hersh P; Conductive keratoplasty for the correction of low to moderate hyperopia: 1-year results on the first 54 eyes; Ophthalmology 2002; 109(4):637-649
- [76] McDonnell PJ, Moreira H, Trokel S; Clapham TN, D'Arcy J, Grabus; Intraocular pressure changes due to vacuum fixation ring during excimer laser corneal surgery; Arch Ophthalmol 1991; 109(9):1175-1209
- [77] Meek KM, Leonard DW; Ultrastructure of the corneal stroma: a comparative study; Biophys J 1993;64: 273-280
- [78] Michels, D D; Visual Optics and Refraktion; Saunders Company Pennsylvania 1985, 256-285

- [79] Midelfart A, Kinge B, Midelfart S, Lydersen S; Prevalence of refractive errors in young and middle-aged adults in Norway; *Acta Ophthalmol Scand.* 2002, 80(5):501-505
- [80] Milder L, Smith S; Refractive surgery: an overview; *Insight* 2002;27(4):46-49
- [81] Mirshahi A, Kohnen T; Wissenschaftliche Auswertung und Qualitätssicherung bei refraktiv-chirurgischen Eingriffen; *Ophthalmologe* 2002; 99: 629-635
- [82] Montes-Mico R, Ferrer-Blasco T; Distribution of refractive errors in Spain; *Doc Ophthalmol*; 2000; 101(1):25-33
- [83] Moreira H; Campos M, Sawusch MR, McDonnell JM, Sand B, McDonnell PJ; Holmium laser thermokeratoplasty; *Ophthalmology* 1993; 100: 752-761
- [84] Naumann GOH; *Pathologie des Auges I*, Springer-Verlag, Berlin; 1997, S.24-27
- [85] Neumann AC, Sanders DR, Salz JJ, Bessinger DJ, Raanan MG, van der Karr M; Effect of thermokeratoplasty on corneal curvature; *J Cataract Refract Surg* 1990; 16: 727-731
- [86] Newsome AD, Gross J; Human corneal stroma contains three distinct collagens; *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982; 22: 376-381
- [87] Nickel R, Schummer A, Seiferle; *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*; Verlag Paul Parey; Berlin und Hamburg 1975; Band IV: 999-1000
- [88] Pallikaris IG, Naoumidi TL, Astyrakakis NI, Long-term results of conductive keratoplasty for low and moderate hyperopia; *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:1520-1529
- [89] Papadopoulos NT; Balidis M, Brazitikos PD, Androudi S, Fotiadis K, Kalinderis KA, Stangos NT; Non-contact holmium:YAG laser thermal keratoplasty for hyperopia: two-years follow-up; *J Refract Surg* 2005; 21(1): 82-86
- [90] Parel J-M, Ren Q, Simon G; Nonkontakt laser photothermal keratoplasty I: Biophysical principles and laser beam delivery system; *J Cataract Refract Surg.* 1994 ;10: 511-518

- [91] Park CY, Ji YH, Chung ES; Changes in keratometric corneal power and refractive error after laser thermal keratoplasty; J Cataract Refract Surg 2004; 30:867-872
- [92] Portellinha W, Nakano K, Oliveira M Simoccli R; Laser in situ keratomileusis for hyperopia after thermal keratoplasty; J Refract Surg 1999; 15: 218-220
- [93] Rad AS, Jabbarvand M, Farahvash MM, Kheradvar A; Laser in situ keratomileusis and diode thermal keratoplasty for correction of hyperopia forom +5.00 to +10.00 diopters; Refract Surg 2002; 18(3):318-320
- [94] Radt B; Untersuchung IR-Laserinduzierter kollagener Kontraktionsprozesse und die Bestimmung biomechanischer Materialparameter der Kornea; Diplomarbeit an der Universität Hamburg, durchgeführt am MLL, 1997
- [95] Rashad KM; Laser in situ keratomileusis for the correction of hyperopia from +1.25 to +5.00 diopters with the Technolas Keratocor 117C laser; J Refract Surg; 2001; 17:113-122
- [96] Rehany U, Landa E; Diode thermal keratoplasty to correct hyperopia; J Refract Surg, 2004; 20(1):53-61
- [97] Ren Q, Hill RA, Berns MW; Laser refractive surgery: a review and current status; Opt Eng 1995; 34(3): 642-660
- [98] Ren Q, Simon G, Parel J-M, Shen J, Laser induced scleral shrinkage for refractiv surgery; Proc. SPIE Ophthalmic Technol IV 1994 2126 34-39
- [99] Ren Q, Simon G, Parel J-M; Noncontact laser photothermal keratoplasty III: Histological study in animals eyes; J Cataract Refract Surg. 1994 ;10: 529-539
- [100] Robert L, Legeais JM, Robert AM, Renard G; Corneal collagens; Pathol Biol (Paris) 2001;49(4):353-363
- [101] Rossi F, Pini R, Menabuoni L, Menecucci R, Menchini U, Ambrosini S, Vannelli G; Experimental study on the healing process following laser welding of the cornea; J Biomed Opt 2005;10(2): 24-27
- [102] Saunders H; Age-dependence of human refractive error; Ophthalmic Physiol Opt; 1981; 1(3):159-174

- [103]Schachar RA; Radial Thermokeratoplastiy Int Ophthalmol Clin 1991, 31(1):47-57
- [104]Schmidt R F, Thews G (Hrsg.) Physiologie des Menschen; 25. Auflage Springer Verlag; Berlin Heidelberg 1993;
- [105]Seiler T, Matallana M, Bende T; Laser thermokeratoplasty by means of pulsed holmium:YAG laser for hyperopic correction; Refract Corneal Surg 1990; 6:335-339
- [106]Seiler T, Wollensak J; Über die mathematische Darstellung des postoperativen regulären Hornhautastigmatismus; Klin Monatsbl Augenheilkd 1993; 203: 70-76
- [107]Seiler T; Ho:Yag Laser Thermokeratoplasty for Hyperopia; Ophthalmol clinics north america 1992; 5(4): 773-780
- [108]Sher NA; Hyperopic refractive surgery; Curr Opin Ophthalmol 2001; 12(4):304-308
- [109]Siegel S; Nichtparametrische statistische Methoden; Verlag Dietmar Klotz; Eschborn b. Frankfurt a.M.;2001
- [110]Simon G, Ren Q, Parel J-M; Noncontact photothermal keratoplasty II: refractive effects and treatment parameters in cadaver eyes; J Cataract Refract Surg. 1995; 10: 519-528
- [111]Smithpeter C, Chan E, Thomsen S, Rylander HG, Welch AJ; Corneal photokoagulation with continuous wave and pulsed holmium:YAG radiation; J Cataract Refract Surg; 1995; 21: 258-267
- [112]Smolin G, Thoft R A ; The Cornea; Scientific Foundations and Clinicie Practice; Little, Brown and Company, Boston/Toronto 1983; S.3-39
- [113]Soergel F, Jean B, Seiler T, Bende T, Mücke S; Dynamic Mechanical Spectroscopy of the Cornea for Measurements of Viscoelastic Properties in Vitro; German J Ophthalmol 1995;4:151-156
- [114]Stringer H, Parr J; Shrinkage temperature of eye collagen; Nature 1964; 204: 1307
- [115]Tabbara KF, Sheikh HF; Islam SM; Laser in situ keratomileusis for the correction of hyperopia from +0,50 to +11,50 diopters with the Keracor 117C laser; J Refract Surg; 2001; 17:123-128

- [116]Thompson VM, Seiler T, Durrie DS, Cavanaugh TB; Holmium: YAG laser thermokeratoplasty for hyperopia and Astigmatism: an overview; Refract Corneal Surg (suppl) 1993 Apr; 9: 134-137
- [117]Thompson VM; The surgical correction of myopic and hyperopic astigmatism; Int Ophthalmol Clin 1994; 34(4):87-96
- [118]Tüngler A; Akuter Hornhautendothelschaden nach Dioden-Laserthermokeratoplastik: Eine experimentelle Untersuchung an Schweineaugen; Med. Diss; Lübeck, 2004
- [119]Wirbelauer C, Koop N, Tuengler A, Geerling G, Birngruber R, Laqua H, Brinkmann R; Corneal endothelial cell damage after experimental diode laser thermal keratoplasty; J Refract Surg. 2000; 16(3):323-329
- [120]Yamamoto S, Hitomi J, Sawaguchi S, Abe H, Shigeno M, Ushiki T; Observation of human corneal and scleral collagen fibrils by atomic force microscopy; Jpn JOphthalmol 2002; 46(5):496-501
- [121]Zadok D, Maskaleris G, Montes M; Hyperopic laser in situ keratomileusis with the Nidek EC-5000 eximer laser; Ophthalmology; 2000; 107:1132-1137

Teile dieser vorliegenden Doktorarbeit wurden in einem vom Autor mitverfassten Artikel bereits veröffentlicht:

Brinkmann R, Radt B, Flamm C, Kampmeier J, Koop N; Birngruber R; Influence of temperature and time on thermally induced forces in corneal collagen and the effect on laser thermokeratoplasty; J Cataract Refract Surg; 2000; 26(5):744-754

7 Anhang

Tabellen: siehe CD-Rom

8 Danksagung

Für die Vergabe des Themas danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. G. Geerling sowie Prof. Dr. R. Birngruber als Forschungsleiter und Geschäftsführer des MLL, und Prof. Dr. H. Laqua als Direktor der Augenklinik der Medizinischen Universität zu Lübeck herzlich. Ich danke Ralf Brinkmann und Norbert Koop für die thematische Betreuung und die Einarbeitung in den Versuchsaufbau meiner Experimente im Labor des MLL und Barbara Flucke für die Anfertigung der histologischen Schnitte, sowie Herrn Igl aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik für die Beratung bei der schließenden Statistik.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Frau Sabine, die mich immer wieder bei meiner Arbeit unterstützt haben.

9 Lebenslauf

Geboren:

12.07.1971 in Hamburg

Schulausbildung:

1977-1982 Kath. Grundschule Eberhofweg in Hamburg

1982-1992 Kath. Gymnasium St.-Ansgar-Schule in Hamburg

1992 Abitur

Studium:

1992-1995 Studium der Humanmedizin an der
Universität Rostock;

1995 Physikum

1995-1999 Studium der Humanmedizin an der
Medizinischen Universität zu Lübeck;

1996 1. Staatsexamen

1998 2. Staatsexamen

1999 3. Staatsexamen

1996-1998 Durchführung der experimentellen
Untersuchungen der vorliegenden Promotion

2000 Veröffentlichung von Teilen der Ergebnisse der
Promotionsarbeit

Beruf:

2000-2003 AiP und Assistenzarzt in der Augenabteilung des
Klinikum Nord/Heidberg in Hamburg

2001 Approbation zum Arzt

2003-2004 Assistenzarzt in der
Augenarztpraxis Dr. W. Kröncke/ A. Zwick in Bremerhaven

2005 Facharztprüfung zum Facharzt für Augenheilkunde

Seit 2005 Niedergelassener Augenarzt in Hamburg und Belegarzt in
der Facharztklinik Hamburg