

Aus der
Augenklinik des Klinikums der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Siegfried Priglinger

**Evaluation eines neuen niedrig-Energie
Femtosekundenlasers im Rahmen der
Kataraktchirurgie und der Descemet-Membran-
Endothelkeratoplastik**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Lukas Feldhaus

aus Essen

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: apl. Prof. Dr. med. Wolfgang J. Mayer

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Carlo Lackerbauer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Christian Wertheimer

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Femtosekundenlaser-Technologie	1
1.1.1 Lasertypen	4
1.2 Anwendungsbereiche des Femtosekundenlasers	5
1.2.1 Forschungsstandpunkt FLACS	7
1.2.2 Off-Label-Studieneinsatz: DMEK	11
2. Zielsetzung	14
2.1 Fragestellung dieser Arbeit	14
2.2 Primäre und sekundäre Zielparameter	16
2.3 Relevanz der Fragestellung	17
3. Material und Methoden	19
3.1 FLACS-Studie	19
3.1.1 Studientyp und Patientenkollektiv	19
3.1.2 Studienablauf	20
3.1.2.1 Präoperativer Ablauf	20
3.1.2.2 Operation	20
3.1.2.3 Operation mittels konventioneller Methode	20
3.1.2.4 Operation mittels Femtosekundenlaser	21
3.1.2.5 Medikamentöse Behandlung postoperativ	22
3.1.2.6 Postoperative Nachuntersuchungen	23
3.1.3 Materialien	23
3.1.4 Geräte / Untersuchungstechniken	24
3.1.4.1 Femtosekundenlaser LDV Z8 der Firma Ziemer	24
3.1.4.2 Phakoemulsifikationsgerät	24
3.1.4.3 Effektive Phakozeit (EPT)	24
3.1.4.4 Refraktionsbestimmung	25
3.1.4.5 Visusbestimmung	25
3.1.4.6 Topographie der Hornhaut mittels Scheimpflugverfahren	26
3.1.4.7 Biometrie	26
3.1.4.8 OCT	26
3.1.4.9 Endothelzellmessung	27
3.1.5 Methodik	28
3.1.5.1 Statistische Auswertung	28
3.1.5.2 Verwendete Software	29
3.2 DMEK-Studie	30
3.2.1 Chemikalien, Geräte und Software	30
3.2.2 Methoden	31
3.2.2.1 Spenderhornhäute	31
3.2.2.2 Versuchsaufbau	31
3.2.2.3 Mikroskopie	33
3.2.2.4 Färbungen	33
3.2.2.5 Rasterelektronenmikroskopie (REM)	36
4. Ergebnisse	37
4.1 FLACS-Studie	37
4.1.1 Patientenkollektiv	37
4.1.2 Primärer klinischer Endpunkt: Visusentwicklung	39

4.1.3 Sekundäre klinische Endpunkte	43
4.1.3.1 Refraktion (Sphärisches Äquivalent)	43
4.1.3.2 Hornhautendothelzellzahl.....	44
4.1.3.3 Pachymetrie (Hornhautdicke)	47
4.1.3.4 Zentrales Makulavolumen, Min. und Max. Makuladicke	49
4.1.3.5 Effektive Phakoemulsifikationszeit (EPT)	50
4.1.4 Zusammenhang zwischen EPT und bestkorrigiertem Fernvisus	53
4.2 DMEK-Studie	55
5. Diskussion.....	61
5.1 FLACS-Studie.....	61
5.2 DMEK-Studie	74
5.3 Zukunftsaussichten	82
5.4 Conclusio	87
6. Zusammenfassung	89
7. Summary	90
8. Literaturverzeichnis	91
9. Danksagung.....	96

1. Einleitung

1.1 Femtosekundenlaser-Technologie

Die Femtosekundenlaser-Technologie wurde erstmals im Jahre 2001 im Bereich der Hornhautchirurgie zur Korrektur von Fehlsichtigkeiten eingesetzt. Seit 2009 sind Lasersysteme auf dem Markt, welche ebenfalls in der Linsen Chirurgie eingesetzt werden können.¹

Die aktuellen Femtosekundenlaser-Systeme benutzen Licht mit einer Wellenlänge von 1053 nm, welches sich annähernd im Infrarotbereich befindet (neodymium:glass 1053 nm). Dadurch wird es möglich, das Licht auf eine Spotgröße von 3 µm zu fokussieren. Durch die sehr schnelle Pulsfolge im Femtosekunden Bereich ($1 \text{ fs} = 10^{-15} \text{ s}$) wird, im Vergleich zu anderen Lasersystemen, der Kollateralschaden für umgebendes Gewebe und auch die Wärmeentwicklung nahezu eliminiert. [23] [40]

Der Mechanismus auf der die Femtosekundenlaser-Technologie beruht, ist das Prinzip der Photodisruption. Dabei bezeichnet dieser Begriff die Umwandlung von Laserenergie in mechanische Energie.

Voraussetzung für das physikalische Prinzip der Photodisruption sind Lichtintensitäten oberhalb von 10^{11} W/cm^2 . Oberhalb dieser Intensitäten kommt es, besonders in transparenten Medien, zu einem sehr starken Anstieg der Absorption von Licht. Infolgedessen vereinigen sich energiearme zu energiereichen Photonen und setzen damit eine Art „Lawine“ in Gang. Dieser Prozess findet solange statt, bis sich Plasma gebildet hat. [45, 72]

Dieses dabei entstehende Plasma, welches vorwiegend aus freien Elektronen und anderen ionisierenden Molekülen besteht, breitet sich schlagartig aus und erzeugt Kavitationsblasen. Durch diese schnelle Expansion wird das Gewebe voneinander separiert.[45]

Bei diesem Prozess spielt die Laserpulsenergie eine entscheidende Rolle, denn es gilt: Je höher die Energie, desto größer die Kavitationsblase und somit ihr gewebezerreißender Effekt. Die Laserpulsenergie wiederum ist abhängig von der Dauer des Laserpulses, da die Dauer des Pules mit der Höhe der freigesetzten Energie korreliert, also die Energie umso geringer ist, je kürzer

des Laserpuls. Reiht man tausender solcher kurzen Laserpulse dicht aneinander entstehen durch die dadurch erzeugten Kavitationsblase eine durchgehende Präparationsebene. [45, 52]

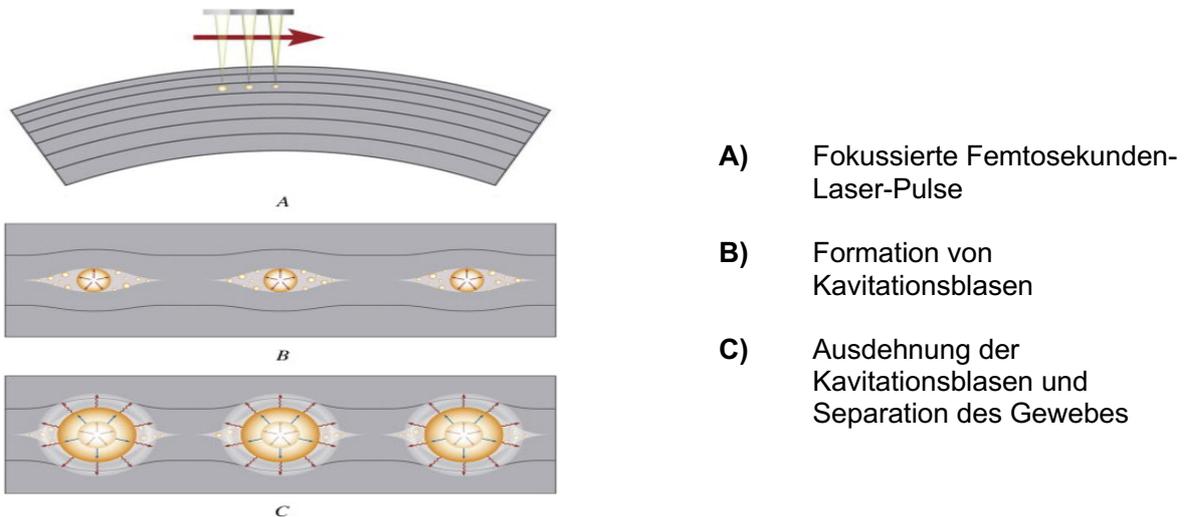


Abbildung 1: Der Femtosekundenlaser generiert Plasma, welches expandiert, eine Kavitationsblase erzeugt und das Zielgewebe separiert. Quelle: (Kendall et al, Femtosecond laser-assisted cataract surgery. Journal of Cataract & Refractive Surgery 2013.)

Die Schneidequalität wird jedoch wesentlich von drei Faktoren beeinflusst: Die Pulsdauer, die numerische Apertur sowie die Pulsenergie.

Wie bereits angeführt, führt eine verkürzte Pulsdauer bei gleichbleibender Intensität zu einer geringeren Pulsenergie. Durch die verminderte Pulsenergie können präzisere und gewebeschonendere Schnitte durchgeführt werden.[72] Es bestehen jedoch Limitationen hinsichtlich der Pulsdauer, sodass man diese nicht beliebig weit reduzieren kann. Einerseits erhöht sich zunehmend der Aufwand solch kurze Pulse zu erzeugen, wodurch die Kosten überproportional steigen. Dies führt dazu, dass ein Laser mit entsprechenden technischen Voraussetzungen aus wirtschaftlicher Sicht uninteressant wäre. Dem gegenüber stehen zudem physikalische Limitationen, da mit zunehmender Verkürzung der Pulsdauer optische Effekte entstehen, welche keine effiziente und präzise Photodisruption mehr ermöglichen. Auf Grundlage verschiedener experimenteller Untersuchungen geht man aktuell davon aus, dass die optimale Pulsdauer im Bereich um die 200 fs liegt. [45]

Ein zusätzlich entscheidender Faktor hinsichtlich der Präzision eines Lasers ist die Größe des Laserfokus. Es gilt nämlich folgendes Prinzip: Je größer das Volumen, welches vom Laser fokussiert wird, desto höher ist die Energie, die notwendig ist, um die Intensitätsschwelle des Gewebes zur Photodisruption zu überwinden. Je höher die notwendige Energie, desto höher ist dann wiederum der Kollateralschaden auf die umgebenden Zellen. [45]

Entscheidend für die Größe des adressierten Volumens ist die numerische Apertur eines Lasersystems. Umso höher die numerische Apertur eines Lasers, desto kleiner ist das Fokusvolumen und dementsprechend geringer ist die notwendige Energie, um die Photodisruption in dem Gewebe zu erreichen. Abhängig vom Einsatzgebiet des Lasers bestehen jedoch unterschiedliche Anforderungen an den Laser. Bei der Linsen Chirurgie spielt die Präzision eine geringere Rolle, weshalb man den Anforderungen der Kataraktchirurgie am besten gerecht wird, indem man eine kleine numerische Apertur und dafür eine höhere Pulsenergie wählt. Dadurch, dass die getrübbte Linse die Lichtstrahlen des Lasers stark streuen kann, ist hier eine höhere Pulsenergie notwendig, um eine verlässliche Schnitfführung zu garantieren. Im Gegensatz dazu ist in der Hornhautchirurgie höchste Präzision gefragt. Bei diesem Einsatzgebiet wählt man daher eine höhere numerische Apertur und eine geringe Pulsenergie.[45][52]

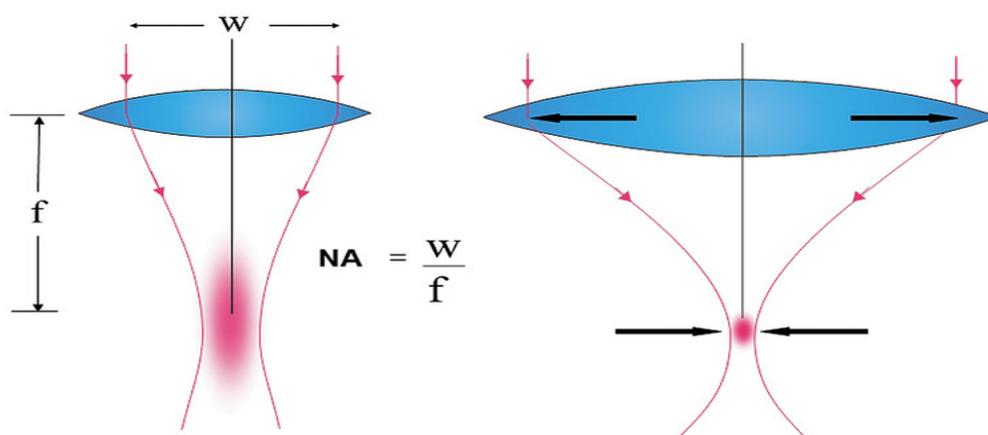


Abbildung 2: Numerische Apertur (NA) = Verhältnis des Durchmessers der Linse (W) zur Brennweite (f) Quelle: (Lubatschowski H. [Update on fs Laser Technology Ophthalmology]. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2013;230)

1.1.1 Lasertypen

Einen Überblick über die wichtigsten, derzeit kommerziell erhältlichen Femtosekundenlasersysteme für die Linsen Chirurgie zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht und Charakteristika der verschiedenen Femtosekundenlaser für die Kataraktchirurgie (Quellen beziehen sich auf Herstellerangaben)

Lasersystem	LenSx	CATALYS	LENSAR	Victus	Ziemer LDV
Docking	Applanierend : gekrümmte Kontaktlinse	Nicht-Applanierend : flüssigkeitsgefülltes Interface	Nicht-Applanierend : 2-Teilig-flüssigkeitsgefüllt	Applanierend : gekrümmtes, flüssigkeitsgefülltes Interface	Nicht-Applanierend: flüssigkeitsgefüllt (Kapsulotomie u. Linsenfragm.), gekrümmtes Interface (Korn. Schnitte)
Bildgebung	SD-OCT (Wellenlänge : 820-880 nm)	SD-OCT (Wellenlänge : 820-920 nm)	3D-Bildgebung inkl. Biometrie, Scheimpflug	Swept-Source OCT	SD-OCT
Merkmal				Live-OCT	Automatisierte Kantenerkennung
Kapsulotomie	Min. 200 µm	200 – 1.000 µm	400 – 1500 µm	400 – 1500 µm	
Grundfläche	152x183 cm	115x164x87 cm	81x152x145 cm	210x83x167 cm	101x70x76 cm
Integr. Bett	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Max. Pulsenergie	15 µJ	10 µJ	15 µJ	>10 µJ	2,5 µJ
Wellenlänge	1.030 nm	1,030 nm	1030 nm	1040 nm	1020-1060 nm
Laserpuls (fs)	600-800 fs	<600 fs		290-550 fs	200-350 fs

1.2 Anwendungsbereiche des Femtosekundenlasers

Im Bereich der refraktiven Hornhautchirurgie gibt es mittlerweile die größte klinische Erfahrung und das breiteste Anwendungsspektrum mit dem Laser.

Die Laser-in-situ Keratomileusis (LASIK) stellt momentan mit Abstand die häufigste Anwendung des Femtosekundenlasers dar.

Die LASIK ist ein Verfahren, das zur Korrektur von Fehlsichtigkeiten an der Hornhaut dient, indem mittels einer Gewebeabtragung an der Hornhaut die Brechkraft geändert wird.

Dabei wird zunächst ein sog. „Flap“ in die oberste Hornhautschicht geschnitten, wobei anschließend dieser zur Seite geklappt wird und mit Hilfe eines Excimerlasers ein Teil des Hornhautstromas abgetragen wird.

Die resultierende Änderung der Hornhautkrümmung korrigiert die Fehlsichtigkeit. [38]

Dieser Flapschnitt kann einerseits durch ein Mikrokeratom (mechanisches Schneidewerkzeug) oder eben durch Hilfe des Femtosekundenlasers erzeugt werden. [52]

Bei der neuesten Entwicklung der refraktiven Hornhautchirurgie, dem sogenannten „SMILE“-Verfahren (Small Incision Lenticule Extraction), wird ein linsenförmiges Stück Gewebe (sog. Lentikel) innerhalb des Hornhautstromas geschnitten. Dieses Verfahren lässt die oberste Hornhautschicht und v.a. die Bowman-Membran nahezu intakt, wodurch eine höhere mechanische Stabilität der Hornhaut erreicht wird. [67]

Auch im Bereich der Hornhauttransplantation (Keratoplastik) nimmt der Femtosekundenlaser eine immer größere Rolle ein.

Bei der Hornhauttransplantation unterscheidet man zwischen einer perforierenden und einer lamellären Keratoplastik. Je nachdem ob die komplette Hornhaut oder nur bestimmte Schichten ausgetauscht werden.

In beiden Fällen ermöglicht der Femtosekundenlaser eine bisher unerreichte Schnittpräzision, sowie Schnittprofile, die in einer engen Verzahnung der Wundränder von Transplantat und Empfängerhornhaut („Nut-und-Feder-Prinzip“) und damit in einer schnelleren Wundheilung resultieren. [56]

Die Schwierigkeit in der Behandlung von Hornhaut und Linse mit einem einzigen Gerät liegt in der Fokussieroptik, die in den verschiedenen Bereichen unterschiedlich hohen Anforderungen gerecht werden muss.

Bei Eingriffen an der Hornhaut, z.B. dem Präparieren von „Flaps“, muss der Laser eine gut adaptierbare und glatte Schnittfläche hinterlassen. Dies beeinflusst neben optischen Eigenschaften, also einer optimalen Lichtbrechung, auch die zu erwartende Wundreaktion, welche möglichst gering ausfallen sollte. Bei solchen Schnitten ist entscheidend, dass die Präzision über eine weite laterale Ausdehnung aufrechterhalten wird, wobei die Ausdehnung in die Tiefe möglichst gering ausfallen soll, damit bei dem Schneideprozess so wenig Substanz wie möglich verloren geht.

Wie bereits vorher beschrieben, wird man diesen Anforderungen am besten gerecht, indem man eine hohe numerische Apertur und eine geringe Pulsenergie wählt[45]

Bei der Fragmentierung der Linse hingegen ist es nicht erforderlich, eine möglichst hohe Präzision mit dem Lasersystem zu erzeugen, sondern ein großes Volumen zu adressieren. Selbst bei der Kapsulotomie und den Inzisionen der Hornhaut ist der Anspruch an eine hohe Präzision weitaus geringer, als dies bei der Korrektur von Fehlsichtigkeiten der Fall wäre. [45]

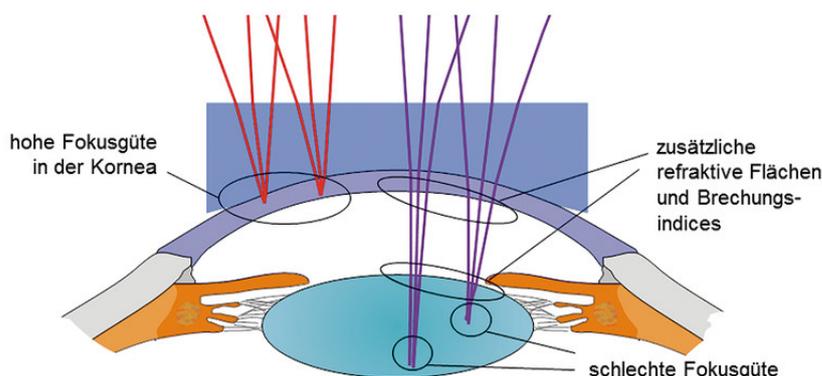


Abbildung 3: Verschiedene Einsatzbereiche des Femtosekundenlasers

Quelle: (Lubatschowski H. [Update on fs Laser Technology

Ophthalmology]. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2013;230)

1.2.1 Forschungsstandpunkt FLACS

Seit Einführung des ersten Femtosekundenlaser-Systems im Jahr 2009 durch Zoltan Nagy wurden bereits viele Studien veröffentlicht, die die Anwendungsmöglichkeiten, die Sicherheit und das Ergebnis der Femtosekundenlaser-Assistierten Kataraktchirurgie mit der konventionellen Methode mittels Phakoemulsifikationstechnik verglichen haben.

Eine der wichtigsten Schritte in der Kataraktchirurgie ist die Kapsulotomie. Im konventionellen Operationsverfahren wird die Öffnung der Vorderkapsel mittels manueller Kapsulorrhexis durchgeführt. Das Ergebnis und die Genauigkeit hängen dabei stark von der Erfahrung des Operateurs ab. Im Gegenzug liefert die Öffnung der Vorderkapsel mittels Laser durchweg sehr präzise, geometrisch runde und reproduzierbare Ergebnisse, welche eine genauere Zentrierung der eingesetzten Kunstlinse ermöglichen. [51] [30]

Eine Komplikation bei der Eröffnung der Vorderkapsel stellt der radiäre Einriss dar, bei der sich die Öffnung nicht kreisrund durchzieht, sondern an manchen Stellen einreißt. Obwohl die Komplikation bei der konventionellen Methode mit 2,32 % bereits relativ gering war, konnte die Rate auf 0,43 % reduziert werden. [28, 66]

Je schneller sich der Durchmesser des verbliebenen Kapselsacks einstellt und es zu keinen weiteren Einziehungen kommt, desto besser ist auch die Vorhersagbarkeit über das visuelle und refraktive Ergebnis, das sich aufgrund von Änderungen der Linsenposition ergeben könnte.

In verschiedenen Studien konnte zwar dargelegt werden, dass sich der Kapselsack nach Femtosekundenlaser-Behandlung früher stabilisiert, das visuelle Ergebnis auf längere Sicht gesehen aber keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur konventionellen Kataraktbehandlung aufweist. [17] [9]

Eine große Rolle in der Bewertung von neuen Operationsverfahren spielt ebenfalls der Sicherheitsaspekt.

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die Hornhautschnitte, die

mittels Femtosekundenlaser durchgeführt wurden, deutlich gewebeschonender waren, weniger Entzündungsreaktionen aufwiesen und generell einen höheren Sicherheitsstandard darstellten.

Vorne voran konnten Takács et al in einer prospektiv, randomisierten Studie darlegen, dass die Hornhautinzisionen, die mittels Femtosekundenlaser durchgeführt wurden, weniger Gewebeswellungen aufwiesen und auf lange Sicht stabiler waren. Durch die extrem präzisen Schnitte auf Mikrometerebene konnten kaum lokale Entzündungsreaktionen nachgewiesen werden. [69]

Zur Beurteilung des Sicherheitsaspektes bei Kataraktoperationen stellt die Endothelzellzahl bzw. dessen Veränderung im operativen Verlauf einen entscheidenden Parameter dar.

Der Einsatz von Ultraschallenergie ist ein essenzieller Schritt in der konventionellen Kataraktoperation mittels Phakoemulsifikation.

Es ist jedoch bekannt, dass der Einsatz von Ultraschallenergie zum einen zu Endothelzellschäden führt und zum anderen das Auftreten eines cystischen Makulaödems (CMÖ) begünstigt. Dies geschieht einerseits durch mechanische Traumata, direkt bedingt durch die Ultraschallwellen, und andererseits aufgrund von Wärmeentwicklung, die zu Zellschäden führt. [24, 73]

Die Forschungsgruppe um Dick et al konnte den Einsatz von Ultraschallenergie, nach Vorbehandlung mithilfe eines Femtosekundenlasers, in höhergradigen Katarakten drastisch reduzieren und bei Grad-2-Katarakten sogar komplett darauf verzichten, da sich die zertrümmerte Linse meist problemlos ohne weitere Ultraschallenergie absaugen lässt. [21]

Wie zu erwarten, zeigte sich in einigen Studienergebnissen, dass durch den geringeren Einsatz von Ultraschallenergie auch der Endothelzellverlust signifikant niedriger war, als in der konventionell behandelten Gruppe.

Dies spielt vor allem eine Rolle bei Patienten, die bereits an der Hornhaut erkrankt sind (z.B. Cornea guttata oder Fuchs-Dystrophie) und Endothelzellschäden vorweisen. Diese Patienten gelten sonst als Hochrisikopatienten für die konventionelle Behandlung. [8]

Dies ist von immenser Bedeutung, da die Endothelzellen, im Gegensatz zum Epithel und Stroma, nicht in der Lage sind, durch Mitose zu regenerieren.

Gehen Zellen zugrunde, müssen sich die verbliebenen Zellen vergrößern und

die Funktion der geschädigten Zellen kompensieren, wobei die kompensatorische Grenze bei 500-600 Zellen / mm^2 liegt. [8]

Letztendlich spielt der Laser ebenfalls eine große Rolle in der Behandlung von komplizierten Kataraktformen. Dazu zählen zum einen alle pädiatrischen Eingriffe, da im jungen Alter der Kapselsack noch sehr elastisch ist und es eine große Herausforderung darstellt, eine geometrisch kreisrunde und nicht zu große Kapsulorrhexis durchzuführen. Auf der anderen Seite stehen alle weit fortgeschrittenen Kataraktformen, die aufgrund der veränderten Linsenzusammensetzung unter Spannung stehen und intraoperative Komplikationen auslösen können. [5]

Burk et al konnten zeigen, dass sich in beiden Fällen der Femtosekundenlaser als hervorragendes Hilfsmittel erweist.[19]

Bei weit fortgeschrittenen Katarakten konnten ebenfalls sehr zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden. In solchen Fällen wird, bei Anwendung der konventionellen Behandlungsmethode, eine deutlich höhere effektive Phakozeit (EPT) benötigt, um die Linse zu fragmentieren.

Durch die vorherige Fragmentierung mittels Laser konnte die EPT deutlich gesenkt und in vielen Fällen sogar auf null reduziert werden.

Bei geschwollen Linsen, die stark unter Druck stehen, wurde zunächst eine kleine Kapsulotomie durchgeführt, um den Druck entweichen zu lassen, woraufhin das Auge im nächsten Schritt wieder an den Laser angedockt wurde und eine ausreichend große Kapsulotomie durchgeführt wurde. [11]

Abschließend müssen jedoch auch die Kontraindikationen aufgeführt werden, die gegen eine Behandlung mittels Femtosekundenlaser sprechen.

Diese sind hauptsächlich anatomischer Natur, da es in jedem Fall notwendig ist, das nötige Interface am Patientenauge zu koppeln, um die Behandlung durchzuführen.

Bei Patienten mit eingefallenen Augen (Endophtalmus), Missbildungen oder traumatischen Veränderungen im Gesichtsbereich, kann das Behandlungsinterface und der Laser womöglich nicht richtig angedockt werden. Bei Lasersystemen, die über ein integriertes Operationsbett verfügen, können ebenfalls stark adipöse und skoliotische Patienten nicht behandelt werden.

Ebenfalls sollte der Laser nicht bei bestehendem Glaukom oder vorherigen Hornhautoperation eingesetzt werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Effektivität, die Sicherheitsaspekte und die Anwendungsmöglichkeiten des Femtosekundenlasers

	Vorteil	Nachteil
Effektivität	Sehr präzise, reproduzierbare Kapsulotomien Weniger Kapseleinziehungen Weniger höhergradige Aberrationen Frühere postoperative Stabilisierung der refraktiven Ergebnisse	Kein Unterschied im refraktiven Ergebnis auf lange Sicht gesehen Kein Unterschied im unkorrigierten und korrigierten Visus auf lange Sicht gesehen
Sicherheitsaspekt	Höherer Sicherheitsstandard Präzise Schnitte und weniger Entzündungsreaktionen im Gewebe Geringerer Endothelzellzahlverlust Weniger/Kein Einsatz von Ultraschallenergie notwendig	Höhere Freisetzung von Prostaglandinen (Vorbeugung mittels NSAR's)
Anwendungsmöglichkeit	Vereinfachte/Erweiterte Operationsmöglichkeiten bei pädiatrischen und sehr weit fortgeschrittenen Katarakten	Kontraindikation bei gewissen anatomischen Schwierigkeiten Sollte nicht bei Glaukom und bereits an der Hornhaut operierten Patienten durchgeführt werden
Sonstiges		Sehr hohe Anschaffungskosten

1.2.2 Off-Label-Studieneinsatz: DMEK

Wie bereits erwähnt, besteht die größte klinische Erfahrung mit dem Femtosekundenlaser im Bereich der Hornhautchirurgie.

Dort hat sich der Laser sowohl auf dem Gebiet der refraktiven Chirurgie (LASIK, ReLEx®-SMILE) als auch der Hornhauttransplantation (perforierende und lamelläre Keratoplastik) bewährt (s. „Anwendungsbereiche des Femtosekundenlasers“)

Das neueste Operationsverfahren im Bereich der Hornhauttransplantation, die Descemet-Membran-Endothelkeratoplastik (DMEK) bietet ebenfalls das Potenzial, die Eigenschaften des Femtosekundenlasers zu nutzen, um dieses noch relativ neue Operationsverfahren zu verbessern bzw. um ein wichtiges Einsatzspektrum zu erweitern.

Die DMEK stellt mittlerweile den Goldstandard in der Behandlung isolierter Hornhautendothel-Erkrankungen, v.a. der Fuchs-Endotheldystrophie, dar. [49]
Die DMEK ist eine Weiterentwicklung der „Descemet stripping endothelial keratoplasty“ (DSEK), einer Form der posterioren lamellären Keratoplastik.

Bei beiden Verfahren wird mittels „Descemetorhexis“ am Empfängerauge lediglich die Descemet-Membran mitsamt Endothel entfernt und durch ein Transplantat ersetzt.

DSEK und DMEK unterscheiden sich im Verlauf in der Art, wie die Spenderhornhaut am Spenderauge präpariert wird.

Bei der DSEK wird am Spenderauge, mittels eines Mikrokeratoms, eine standardisierte Gewebsscheibe, bestehend aus Endothel, Descemetmembran und Stromaanteil heraus präpariert.

Bei der DMEK hingegen wird jedoch nur ein Transplantat, bestehend aus Descemet-Membran samt intaktem Endothel gewonnen, ohne dass Anteile vom Hornhautstroma des Spenderauges vorliegen.[49]

Es gibt verschiedene Techniken, um das Hornhautpräparat vom Spendergewebe zu gewinnen, wobei das Abziehen („Peeling“) des Descemet-Endothel-Transplantats das beliebteste Verfahren darstellt.

Bei diesem Verfahren präpariert man zunächst die Descemet-Membran in der Peripherie mit Hilfe eines Hockey-Messers vom Stroma ab, woraufhin ein Teil der Descemetmembran mittels Pinzette abgezogen wird. Im nächsten Schritt präpariert man mittels Trepan das Transplantat zirkulär, um es anschließend mit der Pinzette komplett vom Stroma ablösen zu können[49]

Alternativ zu diesem Verfahren kann man die Descemet-Membran bereits zu Beginn komplett vom Stroma ablösen und mit der Pinzette abziehen, bevor dieses anschließend mit dem Trepan kreisrund zugeschnitten wird.

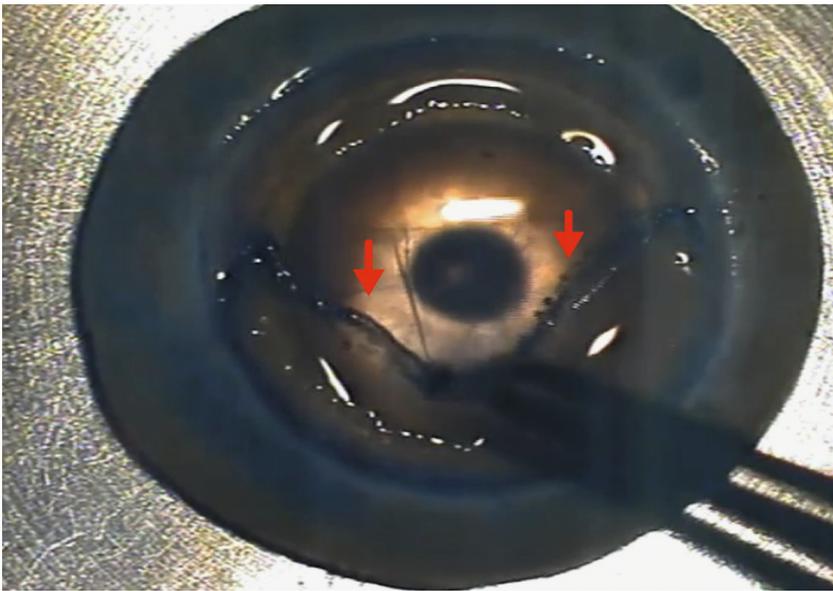


Abbildung 6: Hier dargestellt ist das „Peeling“ der Descemet-Membran mit der Pinzette, nachdem diese mit Trypanblau angefärbt wurde
Quelle: Luft et al. Descemet-Membran-Endothelkeratoplastik.
Klinisch Monatsblätter für Augenheilkunde 2017; 234 (345-364)

Das oben beschriebene Verfahren der „Descemetorhexis“, also das kreisrunde Einschneiden des Endothels mitsamt Descemetmembran, welches als Ganzes vom Stroma gelöst wird, stellt einen der entscheidenden Schritte in der DMEK-Operation dar.

Wichtig für eine erfolgreiche Descemetorhexis ist einerseits die komplette Entfernung der Descemetmembran, da sog. „Descemet-Inseln“, also beim Empfänger noch vorhandene Descemet-Membran-Reste, mit einem höheren Risiko für Transplantatablösungen im Verlauf behaftet sind.[15]

Ebenfalls entscheidend für das Operationsergebnis ist die korrekte Dimensionierung der Descemetorhexis, da es zu einem erhöhten Risiko einer Ablösung des Transplants kommt, wenn die Empfänger-, und Spender-Descemet-Membran übereinander lappen. [49, 70]

Bei dieser Arbeit wird der Ansatz, die Descemetorhexis sowohl bei Spender-, als auch Empfängerauge mittels Femtosekundenlaser durchzuführen, in einer experimentellen Studie verfolgt und anhand von Versuchen an Schweineaugen erprobt.

Bei dieser experimentellen Studie handelt es sich jedoch um einen Off-Label-Studieneinsatz des Lasers, in welchem der Niedrig-Energie-Laser noch erprobt wird.

Die Idee dahinter ist es, mittels Femtosekundenlaser eine gezielte Descemetorhexis durchzuführen, bei der ein exakterer Schnitt erfolgt und somit passgenauere Transplantate präpariert werden können.

Ein anderer Ansatz ist die Idee, lediglich erkrankte Hornhautbereiche zu entfernen und mittels Teiltransplantat abzudecken. Da in diesen Fällen häufig nur ein kleinerer Defekt mittels Transplantat abgedeckt werden müsste, könnte man mehrere kleine Teiltransplantate aus einem großen kreisförmigen Descemet-Membranpräparat gewinnen.

Den Hintergrund für diesen Gedanken bildet eine prospektiv angelegte Studie von Lam et al, in der bei drei Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie gezeigt werden konnte, dass eine sog. „hemi-DMEK-Operation“, also das Verwenden eines halbmondförmigen, „halben“ Transplantats zu vergleichbar gutem Ergebnis führt, wie das Verwenden eines Descemet-Membran-Volltransplantats.. [43]

Die Patienten wurden über 12 Monaten hinweg beobachtet und bei allen klarte die Hornhaut innerhalb von sechs Monaten auf. [44]

Dadurch könnte der Knappheit an DMEK-Transplantaten entgegengewirkt werden (zwei hemi-DMEK Transplantate können aus einer Spenderhornhaut gewonnen werden) und andererseits reproduzierbarere Ergebnisse.

2. Zielsetzung

2.1 Fragestellung dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluierung eines neuen Niedrigenergielasers mit hoher Pulsfrequenz (Femto LDV Z8, Ziemer Ophthalmology, Schweiz). Im Vergleich zu den konventionellen Lasersystemen auf dem Markt arbeitet dieser Femtosekundenlaser mit einer geringeren Pulsabfolge und einer deutlich geringeren Pulsenergie. Der LDV Z8 benutzt eine Hochleistungs-Mikroskoptlinse, die im Handstück des Gerätes integriert ist und ist in der Lage ist, eine Spotgröße von $<2 \mu\text{m}$ und einer Pulsenergie von wenigen hundert Nano-Joule zu erzeugen. Konventionelle Femtosekundenlaser-Systeme hingegen erzeugen Spotgrößen von $>5 \mu\text{m}$ und benötigen eine Pulsenergie im Mikro-Joule Bereich.

Aufgrund dieser einzigartigen Eigenschaften wird erwartet, dass die Laserschnitte zum einen präziser und zum anderen schonender für das Gewebe und daraus folgend die funktionellen Ergebnisse besser als die konventionellen Operationsverfahren sind.

Dafür werden in dieser Arbeit zwei konkrete Fragestellungen bearbeitet:

Das erste Thema dieses Forschungsprojektes befasst sich mit der Evaluierung der Femtosekundenlaser-assistierten Kataraktchirurgie mit dem Hochfrequenz Laser LDV Z8 der Firma Ziemer. Primäres Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Femtosekundenlasers hinsichtlich der verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten, dem klinischen Outcome sowie der Sicherheit. Die Kataraktoperation ist nicht nur in Deutschland, sondern weltweit gesehen die häufigste Operation und verspricht bereits sehr hohe Erfolgsraten. Probleme bei der geometrisch exakten Kapsulorrhexis, also dem Eröffnen der Vorderkapsel, stellen nach wie vor eine der größten Hürden in der konventionellen Kataraktchirurgie dar. Physikalisch bedingte Traumata durch die Phakoemulsifikation zum Verflüssigen und anschließenden Absaugen der Linse, sowie manipulationsbedingte Schäden durch die intraokulare Bedienung der Instrumente führen ebenfalls zu Problemen beim Heilungsverlauf und der schnellen Wiederherstellung der visuellen Funktion des Auges.

In dem vorliegenden Forschungsprojekt wird die Kapsulorrhexis und die

Zertrümmerung der Linse von dem Femtosekundenlaser LDV Z8 von Ziemer übernommen. Dabei wird diese Methode mit der konventionellen Operationsmethode verglichen, bei der die Eröffnung der Linsenvorderkapsel (Kapsulorhexis) sowie die anschließende Zertrümmerung der Linse mithilfe eines Phakoemulsifikationsgerätes vom Chirurgen manuell durchgeführt wird. Ziel dieser Studie ist der Vergleich des klinischen Ergebnisses der Femtosekundenlaser-assistierten Kataraktchirurgie gegenüber der Standardoperationsmethode mittels Phakoemulsifikation. Die Unterschiede zwischen beiden Operationsmethoden werden anhand von vorher definierten Parametern verglichen und im postoperativen Verlauf evaluiert. Von besonderer Bedeutung ist dabei die postoperative Entwicklung der individuellen Sehschärfe. Grundlage bildet die Hypothese, dass der Femtosekundenlaser durch seine höhere Präzision und den Einsatz von Niedrigenergie-Pulsen noch gewebeschonender und sicherer arbeitet und dass die Sehschärfe (Visus) nach der Femtosekundenlaser-assistierten Kataraktchirurgie mindestens genauso schnell höhere Werte erreicht, wie die Gruppe, die mittels konventioneller Methode operiert wurde.

Ebenso wurden sphärisches Äquivalent, Hornhautendothelzellzahl, Pachymetrie, zentrales Volumen und Dicke der Netzhaut sowie effektive Phakoemulsifikationszeit in beiden Gruppen untersucht, um die Aspekte der Sicherheit und postoperativen Komplikationen zu evaluieren.

Das zweite Thema dieser Arbeit untersucht in einer experimentellen Studie das Schnittprofil des LDV Z8 bei der Femtosekundenlaser-assistierten Descemetorrhexis. Also dem Zerschneiden der Descemetmembran samt Endothelzellen mit anschließender Entfernung der Descemetmembran vom darunterliegenden Stroma.

Dabei handelt es sich jedoch um einen Off-Label-Studieneinsatz des Lasers, in welchem der Laser noch erprobt wird. Bisher gibt es für diesen Ansatz noch keine klinische Zulassung.

Dafür wird in dieser Arbeit das Schnittprofil des LDV Z8 im Hinblick auf Genauigkeit und Sicherheit evaluiert. Dafür erfolgten hochauflösende Aufnahmen des Schnittes mittels Rasterelektronenmikroskopie und

verschiedene Färbungen, die die Vitalität bzw. Avitalität der umgebenden Zellen im Bereich des Schnittes darstellen.

Es wird erwartet, dass der neue Hochfrequenzlaser sehr genaue und reproduzierbare Ergebnisse liefert und aufgrund seiner geringen Pulsenergie sehr gewebeschonende Ergebnisse liefert, die wenig Kollateralschäden aufweisen.

2.2 Primäre und sekundäre Zielparameter

Der primäre Zielparameter innerhalb der FLACS Studie stellt den Verlauf der individuellen Sehschärfe (Visus) im postoperativen Verlauf dar. Sowohl in der konventionellen Gruppe, als auch in der FLACS-Gruppe wurden präoperativ der unkorrigierte sowie der mittels objektiver Refraktion korrigierte Fernvisus ermittelt. Im weiteren Verlauf wurde der Visus bei beiden Gruppen in zwei postoperativen Kontrollen bestimmt. Dabei wurde zunächst innerhalb der ersten sieben Tage postoperativ und dann erneut nach sechs bis acht Wochen postoperativ der Visus ermittelt. In beiden Fällen wurde, wie präoperativ, der unkorrigierte, sowie der objektiv bestkorrigierte Fernvisus bestimmt.

Als sekundäre Zielparameter wurden in beiden Gruppen das sphärische Äquivalent, die Hornhautendothelzellzahl, die Pachymetrie, das zentrale Netzhautvolumen, die Dicke der Netzhaut, sowie die effektive Phakoemulsifikationszeit festgelegt. Diese Parameter wurden ebenfalls innerhalb der ersten sieben Tage postoperativ sowie in einer abschließenden Langzeitkontrolle nach sechs bis zwölf Wochen ermittelt.

Der DMEK-Studie wird das „Proof of Concept“ zugrunde gelegt. Dabei wird von einer Methode bzw. Idee ausgegangen, an der die prinzipielle Durchführbarkeit eines Vorhabens belegt ist.

Im Vordergrund stand dabei, dass der Hochfrequenz-Laser überhaupt reproduzierbare Schnitte im Bereich der Descemetmembran umsetzen kann. Als objektivierbare Parameter für die Genauigkeit und die Sicherheit dieser Anwendungsmöglichkeit zogen wir Analysen der Schnittmorphologie im Vergleich zur manuellen Rhexis heran und zeigten Anhand von Live-Dead-Essays durch spezielle Färbungen den Einfluss des Lasers im Bereich der Schnittkante auf die umliegenden Endothelzellen.

2.3 Relevanz der Fragestellung

Die Entwicklung der Linsentrübung stellt eine der häufigsten Erkrankungen des Auges dar. In der Bevölkerungsgruppe der über 65-Jährigen lässt sich bereits bei über 90% eine sichtbare Linsentrübung feststellen, wobei in etwa die Hälfte von Ihnen in ihrer Seh-, und Lebensqualität subjektiv eingeschränkt sind.

Bei Vorliegen einer Linsentrübung besteht die einzige kausale Therapie in der operativen Entfernung der Linse und dem anschließenden Austausch der eigenen, eigentrübten Linse mit einer Kunstlinse. Dabei stellt die Kataraktoperative die weltweit mit Abstand am häufigsten durchgeführte Operation dar. In Deutschland wird die Kataraktoperation mittlerweile annähernd eine Million mal im Jahr durchgeführt. Ein großer Teil davon erfolgt stationär. In den USA sind es sogar weit mehr als 2 Millionen Operationen im Jahr.

Durch die alternde Bevölkerung in unserem Land und die zunehmende Lebenserwartung ist eine progrediente Tendenz zu verzeichnen.

Dadurch, dass momentan die Kataraktchirurgie den einzigen kausalen Ansatz in der Behandlung des Grauen Stars darstellt, kann man die Situation auch wie folgt umschreiben: Wird man nur alt genug, so entwickelt fast jeder ab einem gewissen Punkt einen behandlungsbedürftigen Grauen Star. Anhand dieser Zahlen wird die überaus hohe Bedeutung der Kataraktchirurgie deutlich.

Durch die Einführung des Femtosekundenlasers wurde die Linsenchirurgie um eine weitere Technik erweitert. Viele Studien bestätigten bereits den hohen Nutzen und die Sicherheit des Femtosekundenlasers, sowohl in der Hornhautchirurgie, als auch in der Kataraktchirurgie.

Die neueste technische Entwicklung stellt der in dieser Arbeit evaluierte Hochfrequenzlaser LDV Z8 aus dem Hause Ziemer dar. Die Besonderheit bei diesem Gerät ist die Einsatzmöglichkeit sowohl in der Hornhautchirurgie, der refraktiven Chirurgie, als auch in der Kataraktchirurgie.

Der LDV Z8 nutzt als einziges derzeit bestehendes Lasersystem das Konzept der Niedrigenergie-Laserpulse im Nano-Joule Bereich. Dieses Konzept wurde von der Firma Ziemer ursprünglich für die Hornhautchirurgie entwickelt, jedoch später in der Kataraktchirurgie adaptiert.

Durch diese Arbeit soll einerseits dargelegt werden, dass die funktionellen Ergebnisse der Kataraktoperation mit Unterstützung des Z8 zumindest gleichwertig oder besser sind und diese Technik eine sichere und schonende Operationsvariante darstellt.

Andererseits soll mittels der DMEK-Studie ein weiteres, bisher nicht beschriebenes Einsatzgebiet des Lasers evaluiert und das breite Anwendungsspektrum des Femtosekundenlasers LDV Z8 von Ziemer verdeutlicht werden.

Dadurch, dass sich die DMEK bereits jetzt als Goldstandard in der Behandlung isolierter Hornhautendothel-Erkrankungen etabliert hat, werden die Fallzahlen dieser Operationsmethode in Zukunft aller Voraussicht nach weiter steigen.

Durch den Ansatz, dass man durch den Femtosekundenlaser lokale Defekte mittels Teiltransplantat versorgen könnte, soll eine Möglichkeit aufgezeigt werden, der Knappheit an Transplanten entgegenzuwirken.

Zum anderen könnte die DMEK-Studie ein erster Schritt sein das noch relativ junge Operationsverfahren der DMEK, zu standardisieren, sowie reproduzierbarer und sicherer zu machen.

Es ist sehr wichtig, dass die bestehenden Systeme fortlaufend optimiert und die Grenzen dieser Technik klinisch erprobt werden. Durch ein größeres Einsatzspektrum des Lasers wird dieser attraktiver und lukrativer für viele Ärzte. Dies würde sich vermutlich langfristig in höheren Verkaufszahlen und damit hoffentlich zu erwartenden Preissenkungen widerspiegeln.

Nur dadurch lässt sich diese Technik eines Tages unter Umständen umfassend nutzen, sodass jeder der betroffenen Patienten weltweit von dieser Technologie profitiert.

3. Material und Methoden

3.1 FLACS-Studie

3.1.1 Studientyp und Patientenkollektiv

Die Studie umfasst insgesamt 87 Augen, an denen von Oktober 2016 bis August 2018 aufgrund einer altersbedingten Linsentrübung, eine Kataraktoperation durchgeführt wurde.

Es wurden zwei Gruppen gebildet in denen die Patienten entweder nach der Methode der Femtolaser-assistierten Kataraktoperation (FLACS-Gruppe) oder nach der Standard-Operationsmethode mittels Phakoemulsifikation (Kontrollgruppe) behandelt wurden.

In die FLACS-Gruppe wurden 37 Augen eingeschlossen. Die Kontrollgruppe umfasste 50 Augen. Die Kontrollgruppe diente dazu, die vorab festgelegten Zielparameter, wie der Entwicklung der Sehschärfe im postoperativen Verlauf mit der bisher weltweit etablierten Standardoperationsmethode mittels Phakoemulsifikation zu vergleichen. Voraussetzung in beiden Gruppen war zum einen die Notwendigkeit einer Kataraktoperation bei gesichertem Vorliegen einer altersbedingten Linsentrübung sowie das schriftliche Einverständnis des Patienten, sich der Operation zu unterziehen.

Für die FLACS-Gruppe galten zusätzliche Ausschlusskriterien, die vorab festgestellt werden mussten, wie z.B. anatomische Voraussetzungen, um den Patienten der Laserbehandlung überhaupt unterziehen zu können (z.B. normale Lage des Bulbus in der Augenhöhle und andere Voraussetzungen, die das Andocken des Lasers und die korrekte Lagerung des Patienten unter dem Laser hätten verhindern können). Weitere Ausschlusskriterien beinhalteten Erkrankungen der Hornhaut, wie z.B. Hornhautnarben-, oder Trübungen, die die Behandlung mittels Laser verhindert hätten, weil dadurch die Gefahr von Verzerrungen der Laserstrahlen bestanden hätte. Zusätzliche Ausschlusskriterien waren Synechierungen der Linse mit der Iris, Pupillenanomalien, aktive intraokulare Entzündungen, Tumore oder das Vorhandensein eines Glaukoms.

3.1.2 Studienablauf

3.1.2.1 Präoperativer Ablauf

Präoperativ wurden alle Augen gründlich einer biomikroskopischen Untersuchung mittels Spaltlampe unterzogen. Der unkorrigierte und objektiv korrigierte Fernvisus, die biometrischen Daten des Auges sowie der Augeninnendruck wurden standardmäßig erfasst. Die biometrischen Daten des Auges wurde mittels Zeiss IOL-Master® erhoben und die notwendige Linsenstärke der zu implantierenden Kunstlinse berechnet.

Zudem erfolgte bei jedem Patienten nach medikamentöser Dilatation der Pupille eine sorgfältige Untersuchung des Augenhintergrunds auf pathologische Veränderungen, sofern die Einsicht bei Vorliegen eines grauen Stars gegeben war.

3.1.2.2 Operation

Alle Femtolaser-Assistierten Kataraktoperationen wurden in der Universitäts-Augenklinik der LMU München in der Mathildenstraße 8 von Prof. Dr. med. S. Priglinger und Prof. Dr. med. W. Mayer durchgeführt.

Die Kataraktoperationen mittels konventioneller Methode wurden ebenfalls in der Universitäts-Augenklinik der LMU München in der Mathildenstraße 8 von Prof. Dr. med. W. Mayer durchgeführt.

3.1.2.3 Operation mittels konventioneller Methode

Standardmäßig wurde das Operationsgebiet sorgfältig mittels Jod desinfiziert, dieses anschließend mit einem Lochtuch abgedeckt und die Lider mittels Lidsperrer während der Dauer des Operationseingriffes offen gehalten. Bei der konventionellen Operatiomethode erfolgten zunächst ein Hauptschnitt von etwa 2,5mm Länge bei 12 Uhr, sowie zwei weitere Schnitte für die Instrumente von etwa 1mm Länge, temporal und medial des Hauptschnittes. Als nächster Schritt wurde zur Stabilisierung der Vorderkammer und zum Schutz des Endothels ein Viskoelastikum in die Vorderkammer gegeben und anschließend die vordere Kapsulorhexis durchgeführt. Anschließend wurde der

Linsenkern von dem Cortex mittels Hydrodissektion getrennt, woraufhin mittels Phakoemulsifikation der Linsenkern zertrümmert wurde. Dafür wurde das Örtli OS4 Phakosystem von Örtli Instruments verwendet. Das Setting des Phakosystems wurde wie folgt festgelegt: 50 cm³/min, Vakuum: 480 mmHg, Höhe der Flasche: 110 cm im Mittel. Der zertrümmerte Linsenkern wurde abschließend durch das Irrigations-Aspirationssystem abgesaugt. Der leere Kapselsack wurde daraufhin poliert, um den Kapselsack von letzten Zell-, und Kortexresten zu befreien.

Im Anschluss wurde die zuvor gefaltete Kunstlinse in das Auge implantiert, wobei sich die Kunstlinse selbständig entfaltete und mithilfe ihrer Haptiken im Kapselsack selbständig fixierte und zentrierte. Durch die selbstabdichtenden Hornhautschnitte war anschließend keine Hornhautnaht notwendig.

Abschließend erfolgte die Applikation von Dexamethason Augensalbe auf das Auge und das Anlegen eines Augenverbandes, welcher bis zum nächsten Morgen auf dem Auge belassen werden sollte.

3.1.2.4 Operation mittels Femtosekundenlaser

Der LDV Z8 Femtosekundenlaser von Ziemer ist ein mobiles Laser-System, welches im sterilen Operationssaal verwendet werden kann. Das Lasersystem besteht aus dem Femtosekundenlaser, einem integrierten Okulären-Kohärenz-Tomographie-System (OCT-System), einem integrierten Computer und einer Touchscreen-Bedienoberfläche zur manuellen Steuerung und Veränderung einzelner Parameter. Alle Operationen wurden unter sterilen Bedingungen im OP-Saal unter dem Mikroskop durchgeführt und kein Patient wurde während der Behandlung in oder aus dem OP-Saal heraus bewegt.

Zur präoperativen Anwendung des Lasers wurde ein Einweg-Interface mit Ansaugvorrichtung benutzt. Dieses System verwendet ein Liquid-Interface, wobei ein Ansaugring zentral am Auge des Patienten fixiert wurde. Nachdem die Ansaugvorrichtung ein Vakuum von 400 mbar erreicht hatte, wurde das Interface mit einer balancierten Salzlösung (BSS) gefüllt. Anschließend wurde das Handstück des Lasers, welches an einem beweglichen Arm des Gerätes befestigt ist, von oben an dem angesaugten Interface angedockt. Dieses Handstück beinhaltet eine Farbkamera und ein integriertes OCT-System. Unter

Zuhilfenahme der Farbkamera wurde das Auge unter dem Laser positioniert und optimal zentriert. Anschließend wurde mithilfe des OCT-Systems eine sagittale und axiale Schnittbildaufnahme des Auges angefertigt, welche auf der Bedienoberfläche des Lasersystems angezeigt wurden.

Durch eine automatische Pupillenerkennung und voreingestellte Parameter wurden der Bereich der Kapsulotomie und Linsenfragmentierung in die OCT-Schnittbildaufnahmen projiziert. Im Anschluss konnten über den Touchscreen weitere Einstellungen vorgenommen und der Laser optimal auf die anatomischen Gegebenheiten des einzelnen Patienten eingestellt werden. Nach Freigabe des Lasers wurden die einzelnen Schritte der Laserbehandlung automatisch durchgeführt. Zunächst erfolgte die Zerkleinerung der Linse und im Anschluss die Eröffnung der Vorderkapsel. Abschließend wurde der Laser vom Interface entkoppelt und die Ansaugvorrichtung vom Patientenauge entfernt. Damit war die Vorbehandlung mit dem Femtosekundenlaser abgeschlossen.

Anschließend erfolgten, wie bei der konventionellen Methode, ein Hauptschnitt von etwa 2,5 mm Länge bei 12 Uhr, sowie zwei weitere Hornhautschnitte medial und temporal des Hauptschnittes.

Je nach Patient konnte anschließend die, mittels Laser zertrümmerte Linse, mit geringem bzw. ohne jeglichen Einsatz der Phakoemulsifikation abgesaugt werden. Das Linsenmaterial wurde daraufhin mithilfe des Irrigations-Aspirationssystem über die beiden kornealen Parazentesen abgesaugt. Die letzten beide Schritte der Femtosekundenlaser-assistierten-Katarakt Operation, also dem Entfernen der letzten Kortex-, und Zellreste sowie die Injektion der Kunstlinse, unterschieden sich im Ablauf nicht von der konventionellen Methode.

3.1.2.5 Medikamentöse Behandlung postoperativ

Postoperativ erhielt jeder Patient Tobradex Augentropfen 6x täglich für eine Woche und Ketovision Augentropfen 3x täglich für 4 Wochen.

3.1.2.6 Postoperative Nachuntersuchungen

Die postoperativen Nachuntersuchungen erfolgten in der FLACS-Gruppe zu zwei Terminen. Zunächst innerhalb der ersten sieben Tage postoperativ sowie erneut sechs bis acht Wochen postoperativ. Dabei wurden die unkorrigierte und objektiv korrigierte Sehschärfe und die Endothelzellzahl bestimmt. Zudem erfolgten bei allen Untersuchungen Aufnahmen mittels Pentacam® zur Bestimmung der Hornhauttopographie sowie OCT-Aufnahmen um die Netzhautdicke bestimmen zu können.

3.1.3 Materialien

In beiden Gruppen wurde nach erfolgter Kataraktoperation eine Intraokularlinse eingesetzt. Dafür wurden Linsen verschiedener Hersteller verwendet. Die Linse CT Asphina 409 der Firma Zeiss dient in diesem Fall als Beispiellinse, da es eine häufig implantierte Linse war und sich die meisten Standardlinsen in ihren Eigenschaften und der Art der Implantation nicht wesentlich unterscheiden. Die Intraokularlinse CT Asphina 409M ist eine einteilige, asphärisch monofokale Kunstlinse. Sie besteht aus hydrophilem Acrylat. Durch das asphärische Design werden keine sphärischen Aberrationen induziert, was für eine verbesserte Sehqualität sorgt. Der Durchmesser beträgt 11,00 mm, wobei der optische Teil 6,0 mm einnimmt und die Haptiken zur Positionierung im Kapselsack jeweils eine Länge von 2,5 mm aufweisen. Die Linse ist in verschiedenen Stärken (gemessen in Dioptrien) erhältlich. So erhält man die Kunstlinse im Bereich von 0,0 – 10,00 Dioptrien in Abstufungen von 1,0 Dioptrien sowie im Bereich von 10,00 – 30,00 Dioptrien in Abstufungen von 0,5 Dioptrien. Die Kunstlinse kann mit Hilfe eines speziellen Injektors über den Hauptschnitt in den leeren Kapselsack implantiert werden. (Quelle: Produktinformation Zeiss GmbH)



Abbildung 7: CT ASPHINA 409M der Firma Zeiss
(Quelle: Produktinformation Zeiss GmbH)

3.1.4 Geräte / Untersuchungstechniken

3.1.4.1 Femtosekundenlaser LDV Z8 der Firma Ziemer

Der LDV Z8 Femtosekundenlaser von Ziemer ist ein mobiles Laser-System, welches ein nicht-applanierendes, flüssigkeitsgefülltes Interface und Licht mit einer Wellenlänge von 1020-1060 nm verwendet. Die Pulsenergie rangiert von 50 nJ bis 25 µJ und die Laserpulse rangieren von 200 bis 350 fs.

Der Laser erhielt die „Conformité Européenne“-Erlaubnis in Europa im Mai 2014. Für die intraoperative Bildgebung wird ein Spectral-Domain-OCT (SD-OCT) verwendet, welches Schnittbilder in zwei Ebenen (axial und sagittal) anfertigen kann. Das System verwendet eine adaptive Puls-Management-Technologie, welche es erlaubt, dass die Laserpulsenergie individuell auf das Fragmentationsmuster und den Grad der Linsentrübung eingestellt werden kann, sodass die notwendige Energie auf ein Minimum reduziert wird.

Das Gerät ist für folgende Anwendungen konzipiert: Intrakorneale Ringe, intrastromale Taschen, lamelläre Hornhautplastiken, perforierende Hornhautplastiken, korneale Schnitte, Flap-Schnitte für LASIK, vordere Kapsulotomie und Linsenfragmentation. [30]

3.1.4.2 Phakoemulsifikationsgerät

Das in der Studie verwendete Phakoemulsifikationsgerät war das Örtli OS4 Phakosystem (Örtli Instruments, Schweiz).

3.1.4.3 Effektive Phakozeit (EPT)

Während jeder Operation wurde die EPT (In Sekunden) von dem Phakosystem OS4 Örtli aufgezeichnet. Die effektive Phakoemulsifikationszeit lässt sich durch die Multiplikation der totalen Phakoemulsifikationszeit mit der Phakoemulsifikationsleistung berechnen. Die Phakoemulsifikationsleistung lässt sich individuell an jedem Gerät einstellen. Die EPT gibt an, wie lang die Phakoemulsifikationszeit bei einer Leistung von 100% wäre und wird automatisch berechnet. Dadurch lassen sich die Phakoemulsifikationszeiten von verschiedenen Systemen leicht vergleichen.

3.1.4.4 Refraktionsbestimmung

Die Messung der objektiven Refraktion erfolgte mittels VISUREF 100 von ZEISS®

3.1.4.5 Visusbestimmung

Die Sehschärfe (Visus) wurde sowohl präoperativ, als auch bei den beiden postoperativen Nachuntersuchungen erhoben. Dabei wurde einerseits der unkorrigierte Fernvisus, als auch der mittels objektiver Refraktion korrigierte Fernvisus bestimmt. Zur Bestimmung des Fernvisus diente der Sehzeichenprojektor Oculus Nidek RT-1200S Refractor, welcher Zahlen in einer Standardentfernung von 5m an eine Wand projiziert. Um die erhobenen Visuswerte postoperativ intraindividuell analysieren zu können, wurde die gemessene Sehschärfe in ein metrisches Systems umgeschrieben.

Tabelle 3: Darstellung der Visuswerte in metrisch kodierten Stufen

Stufe	Visus
1	0,05
2	0,1
3	0,125
4	0,16
5	0,2
6	0,25
7	0,32
8	0,4
9	0,5
10	0,63
11	0,8
12	1,0
13	1,25

3.1.4.6 Topographie der Hornhaut mittels Scheimpflugverfahren

Die Pentacam® ist ein Gerät mit dessen Hilfe der vordere Augenabschnitt vermessen und dargestellt wird. Das grundlegende Funktionsprinzip dahinter ist der Einsatz der Scheimpflugkamera. Mithilfe der Pentacam® kann sowohl die Dicke der Hornhaut (Pachymetrie), die Topographie der Hornhaut Vor-, und Rückfläche, die Kammertiefe, das Kammervolumen, sowie die Beschaffenheit des Kammerwinkels berechnet werden. Diese Daten kann das Gerät als übersichtliches 3-D-Modell darstellen.

3.1.4.7 Biometrie

Mithilfe des IOL-Master® von der Firma Zeiss wurden die notwendigen Parameter zur Berechnung der Brechkraft der einzusetzenden Intraokularlinse berechnet. Dafür wurden sowohl Achslänge, die Vorderkammertiefe, als auch die verschiedenen Radien der Hornhaut gemessen. Grundlegendes Prinzip dahinter ist die partielle Kohärenzinterferometrie. Die genaue Stärke kann mit verschiedenen Formeln berechnet werden. Mit dem IOL-Master können somit alle notwendigen Daten zu Errechnung der Linsenstärke berechnet werden.

3.1.4.8 OCT

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ermöglicht die Entfernungsmessung von streuenden Materialien. Im Grunde genommen funktioniert das OCT ähnlich wie ein Ultraschall, wobei dem OCT das Prinzip der Weißlichtinterferometrie zugrunde liegt. Ein in das Objekt gerichteter Messstrahl wird mit einem Messstrahl bekannter optischer Länge mittels Interferometer verglichen. Durch die Intefferenz der beiden Messstrahlen wird ein Muster erzeugt, welcher die relative Weglänge der beiden unterschiedlichen Strahlen widerspiegelt. Dadurch, dass der Messstrahl anschließend transversal in verschiedene Richtungen geführt wird, ist es möglich ein dreidimensionelles Bild zu erstellen, wodurch eine Auflösung von bis zu 5 µm möglich ist. Das OCT-Verfahren findet in der Augenheilkunde vornehmlich in der Darstellung des Augenhintergrundes ihren Platz. Es bietet die Möglichkeit

Erkrankungen der Netzhaut wie z.B. Flüssigkeitseinlagerungen, Ablagerungen und andere Veränderungen zu erkennen. Mittels OCT können in der Augenheilkunde jedoch auch hochauflösende Aufnahmen des vorderen Augenabschnittes erzeugt werden.

Das in dieser Studie verwendete Gerät war das Cirrus HD-OCT der Firma Zeiss.

3.1.4.9 Endothelzellmessung

Aufgrund verschiedener Hornhauterkrankungen, sowohl degenerativer, als auch infektiöser Genese sowie durch mechanische Manipulation, wie z.B. bei Operationen am Auge, können Schäden am Hornhautendothel entstehen und die Zellen untergehen. Im Gegensatz zum Hornhautepithel-, und Stroma sind die Endothelzellen nicht in der Lage sich zu regenerieren und durch Zellteilung Defekte zu beheben. Kommt es zu Verlusten der Endothelzellzahlen müssen die verbliebenen Endothelzellen die Funktion übernehmen und die Rückfläche der Hornhaut durch kompensatorische Vergrößerung abdecken.

Zur Bestimmung der Endothelzellzahl wird mithilfe einer Spaltlampe Licht auf die Hornhaut projiziert. Dadurch, dass dieses Licht sowohl an der Hornhautvorderfläche, als auch an dem Endothel reflektiert wird, entstehen unterschiedlich reflektierte Lichtstrahlen. Lichtstrahlen, die auf glatte Flächen, wie z.B. der Zellrückfläche treffen, werden gleichmäßig reflektiert und von der Software hell dargestellt, wohingegen Lichtstrahlen an Grenzflächen gestreut werden und von der Software dunkler dargestellt werden. Dadurch lassen sich Bilder zusammensetzen, die die Hornhautendothelzellen voneinander abgrenzen können.

Die Untersuchung des Hornhautendothel erfolgte mithilfe des Gerätes EM-3000 der Firma Tomey. Dabei erfolgten die Aufnahmen ohne direkten Augenkontakt, wobei sowohl die Ausrichtung als auch die Aufnahmen automatisch vom Gerät ausgeführt wurden. Das Gerät misst in verschiedenen Messbereichen bis zu 300 Zellen, welche hinsichtlich Zellgröße und Zellmorphologie analysiert werden. Neben Aufnahmen im Hornhautzentrum werden an mehreren peripheren Stellen Aufnahmen durchgeführt und die Zellen analysiert. Neben

der Zellzahl- und Morphologie bestimmt das Gerät zudem die Pachymetrie (Dicke der Hornhaut). Der integrierte Touchscreen des EM-3000 dient einerseits als Monitor, als auch als Bedieneroberfläche für den Benutzer.

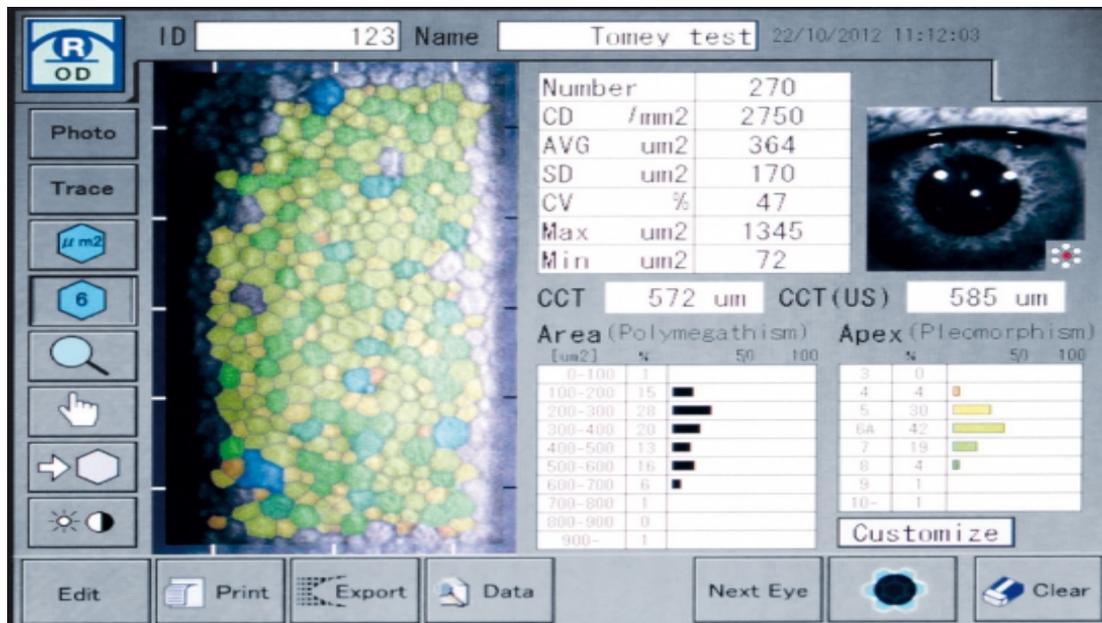


Abbildung 8: „Colour-Analysis-Mode“ – Darstellung über das Interface des Tomey EM-3000 (Quelle: <http://www.skymed.co.il/upload/document/front-section-diagnostics/EM-3000.pdf>)

Gut zu erkennen sind die hexagonalen Endothelzellen, welche im „Colour-Analysis-Mode“ unterschiedlich, je nach Morphologie, angefärbt sind.

3.1.5 Methodik

3.1.5.1 Statistische Auswertung

Die Ausarbeitung und Darstellung der Daten erfolgte abhängig vom jeweiligen Skalenniveau, wobei stetige Endpunkte durch Mediane und Quartile, kategoriale Daten mittels relativer und absoluter Häufigkeiten repräsentiert wurden. Die Daten wurden graphisch mithilfe von Boxplots dargestellt. Zur Analyse von kategorialen Daten wurde der exakte Test nach Fisher herangezogen. Die Ergebnisse wurden mittels p-Werte dargestellt. Darüber hinaus wurde zur Ermittlung einer Korrelation der Korrelationskoeffizient

mittels der nichtparametrischen Korrelation nach Spearman bestimmt. Das Signifikanzniveau wurde zuvor auf 5% festgelegt, womit ein p-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen wurde.

3.1.5.2 Verwendete Software

Der Text und die Tabellen in dieser Arbeit wurden mittels Microsoft Word® 2018 für MacOS erstellt. Mit Hilfe von SPSS® Version 25.0 von IBM für MacOS wurde sowohl die statistische Auswertung der Daten vorgenommen, als auch die Boxplots, Liniendiagramme, Histogramme und Streudiagramme erstellt. Das Literaturverzeichnis wurde mit Hilfe von EndNote® X8 Version 8.20 für MacOS erstellt und verwaltet.

3.2 DMEK-Studie

3.2.1 Chemikalien, Geräte und Software

Tabelle 4: Verwendete Chemikalien

Produkte	Hersteller
Propidium Iodide	Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA
Hoechst 33342	Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA
PAS	Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA
TUNEL	Roche In Situ Cell Death Detection Kit, POD

Tabelle 5: Verwendete Geräte und Software

Produkte	Hersteller
Leica DM 2500	Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany
Zeiss Stemi 508	Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Deutschland
Rasterelektronenmikroskop	
ProgRes® CapturePro (Mikroskopiersoftware)	JENOPTIK AG, Jena, Deutschland
ZEISS ZEN (Version 2.2.8) (Mikroskopiersoftware)	Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Deutschland

3.2.2 Methoden

3.2.2.1 Spenderhornhäute

Alle für die Studie verwendeten Hornhäute waren humane Spenderhornhäute, die für eine Transplantation nicht in Frage gekommen sind.

Die Transplante wurde von der Hornhautbank der LMU München bezogen, wobei die Entnahme und alle Arbeitsschritte nach strengen Vorschriften, entsprechend eines sog. Qualitätsmanagementhandbuchs (nach ISO 9001), erfolgten. Eine Einwilligung über eine Entnahme der Hornhäute bei den Spendern für Forschungszwecke lag ebenfalls vor.

3.2.2.2 Versuchsaufbau

Im Rahmen der Studie wurde insgesamt an vier Hornhäuten mittels Femtosekundenlaser ein kreisrunder Schnitt durch Endothel, Descemetmembran und einen Teil des Stromas durchgeführt.

Dabei wurden folgende Einstellungen festgelegt:

Hornhaut 1: Durchmesser des Schnittes: 6mm; Schnitttiefe: 200 µm

Hornhaut 2: Durchmesser des Schnittes: 6mm; Schnitttiefe: 400 µm

Hornhaut 3: Durchmesser des Schnittes: 4mm; Schnitttiefe: 200 µm

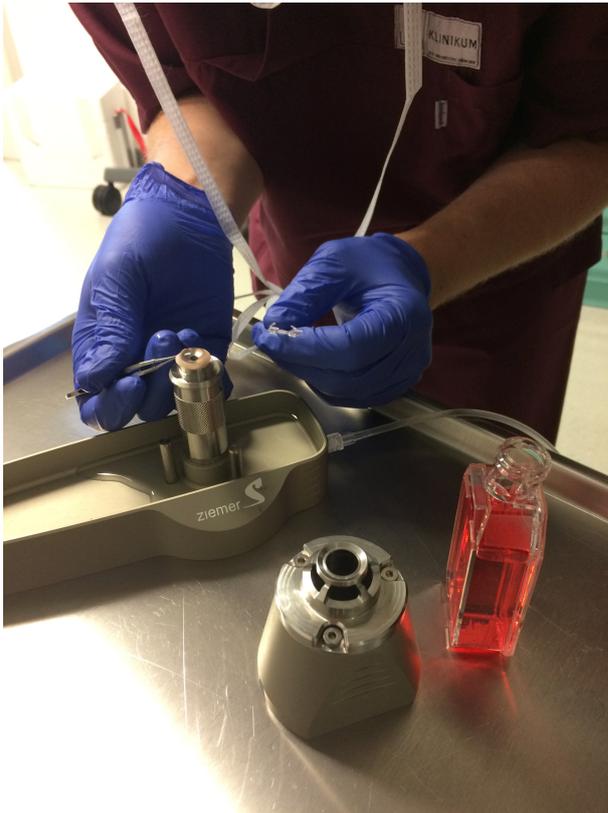
Hornhaut 4: Durchmesser des Schnittes: 4mm; Schnitttiefe: 400 µm

Die Spenderhornhäute wurden dafür auf ein eigens von Ziemer entwickeltes „Vorderkammermodell“ aufgelegt. Das Interface des Lasers wurde auf der Hornhaut fixiert und die anschließende Schnitfführung über die integrierte Bedienungsfläche des Femtosekundenlasers Z8 der Firma Ziemer gesteuert.

Nach dem erfolgten Schnitt wurden die Hornhäute sofort in ein Kulturmedium übertragen.

An zwei der Hornhäute wurde nach dem Schnitt mittels Femtosekundenlaser die Descemetmembran samt Endothel entfernt.

Die beiden anderen Hornhäute wurden im Zustand nach dem Schnitt mit Descemetmembran samt Endothel belassen.



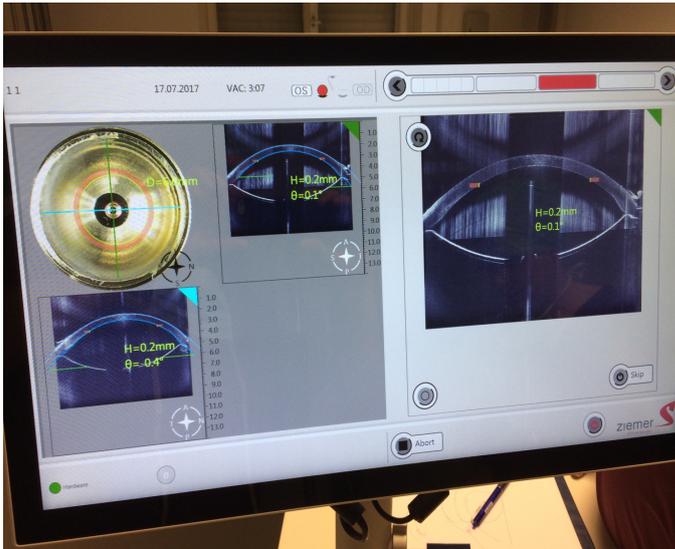
Die Spenderhornhäute werden aus dem Kulturmedium direkt auf das „Vorderkammermodell“ übertragen.
 Die Hornhaut wird von unten mit NaCl unterspült und im nachfolgenden fixiert, sodass ein künstlicher Augeninnendruck nachgebildet wird um das kollabieren der Hornhaut zu verhindern.
 Dafür wird eine Flasche NaCl in ca. 1,50m Höhe aufgehängt und mit dem Vorderkammermodell verbunden.

Abbildung 9: Auflegen der Hornhaut auf das „Vorderkammermodell“



Nach der Fixierung der Hornhaut auf dem Vorderkammermodell wird das Interface des Lasers auf der Hornhaut aufgebracht, welches anschließend mit BSS gefüllt wird.
 Auf das Interface wird der bewegliche Arm des Gerätes mit dem integrierten Laser angebracht.
 Durch die integrierte Farbkamera des Z8 lässt sich der Laser problemlos auf dem Interface anbringen.
 Ein anschließender automatischer OCT-Scan überträgt die Bilder auf die Bedienungsfläche des Lasersystems.

Abbildung 10: Anbringen des Interface und des Lasers auf der Hornhaut



Über die Bedienungsoberfläche des Z8 lassen sich alle Einstellungen des Lasers vornehmen. Hier wurde eine Schnittführung mit einem Durchmesser von 6mm und einer Schnitttiefe von 200µm eingestellt.

Abbildung 11: Ansicht der Bedienungsoberfläche des Z8 der Firma Zeiss

3.2.2.3 Mikroskopie

Anschließende Übersichtsaufnahmen der Hornhäute und der Schnitte erfolgten mittels Phasenkontrastmikroskopie.

Im Gegensatz zur Darstellung von gefärbten Objekten wird hierbei das Licht nicht absorbiert. Bei diesem Verfahren durchdringt das Licht das zu untersuchende Objekt, wobei, je nach Dicke und Dichte des Objektes, eine Phasenverschiebung der Lichtwellen erfolgt. Diese Phasenverschiebung wird so umgewandelt, dass sie als Bildkontraste dargestellt werden können. [74] Die Aufnahmen erfolgten mit Hilfe der Mikroskope Leica DM 2500 (Software: ProgRes® CapturePro) und Zeiss Stemi 508 (Software: ZEN Zeiss).

3.2.2.4 Färbungen

Propidiumiodid-Färbung

Zur Darstellung von avitalen Zellen im Hornhautpräparat erfolgte eine Färbung mittels Propidiumiodid der Firma Thermo Fisher Scientific.

„Das Propidiumjodid (PI) ist eine häufig verwendete, rot fluoreszierende nukleäre und Chromosom-Gegenfärbung. Da das Propidiumjodid lebende Zellen nicht durchdringt, wird es häufig auch zur Detektion von toten Zellen in einer Population verwendet.“

PI bindet sich an die DNA durch Interkalation zwischen den Basen mit wenig oder ohne Sequenzpräferenzen. In wässriger Lösung liegt die maximale Anregung bzw. Emission des Farbstoffs bei 493/636 nm. Sobald der Farbstoff gebunden ist, wird die Fluoreszenz um das 20 bis 30-fache gesteigert, die maximale Fluoreszenzanregung verschiebt sich auf ~30 bis 40 nm zu Rot und die maximale Fluoreszenzemission auf ~15 nm zu Blau. Daraus ergibt sich ein Anregungsmaximum von 535 nm und ein Fluoreszenzemissionsmaximum von 617 nm.“ (Herstellerangaben der Firma Thermo Fisher Scientific)

Tabelle 6: Protokoll zur Färbung in der Fluoreszenzmikroskopie mit Propidiumiod (Herstellerangabe der Firma Thermo Fisher Scientific)

Schritt 1	Zur Herstellung der Propidiumiodid-Färbelösung 10mg Propidiumiodid in 10 ml destilliertes Wasser geben, um eine 1 mg / ml (1,5 mM) Lösung herzustellen
Schritt 2	Äquilibrieren der Probe in 2x SSC (0,3 M NaCl; 0,03 M Natriumcitrat; pH 7,0)
Schritt 3	Inkubieren der Probe in 100 µg / ml DNase-freie RNase in 2x SSC für 20 Minuten bei 37°C
Schritt 4	Spülen der Probe 3x hintereinander mit SSC

Hoechst 33342-Färbung

Zur Darstellung von vitalen Zellen im Hornhautpräparat erfolgte eine Färbung mittels Hoechst 33342 der Firma Thermo Fisher Scientific.

Der Fluoreszenz-Farbstoff Hoechst 33342 (bisBenzimid) wird zur Anfärbung von DNA und Darstellung vitaler Zellen verwendet. Der Farbstoff penetriert die Zellmembran und bindet an A/T-reiche dsDNA Sequenzen.

An die DNA gebunden, wird der Farbstoff bei einer Wellenlänge von ca. 350 nm maximal angeregt und emittiert Licht im Spektrum von Blau bis Cyan bei etwa 465 nm. (Herstellerangaben der Firma Thermo Fisher Scientific)

Tabelle 7: Protokoll zur Färbung in der Fluoreszenzmikroskopie mit Hoechst 33342 (Herstellerangabe der Firma Thermo Fisher Scientific)

Schritt 1	Zur Herstellung der Hoechst-Färbelösung 100 mg Hoechst 33342 in 10 ml destilliertes Wasser geben, um eine 10 mg /ml (16,23 mM) Lösung herzustellen
Schritt 2	Kultivieren der Zellen / des Präparates in einem geeigneten Nährmedium für die Fluoreszenzmikroskopie
Schritt 3	Verdünnen der Hoechst-Färbelösung im Verhältnis 1:2000 mit PBS
Schritt 4	Entfernen des Nährmediums
Schritt 5	Bedecken der Zellen / des Präparates mit genügend verdünnter Hoechst-Färbelösung
Schritt 6	Inkubation für 5-10 Minuten
Schritt 7	Entfernen der Färbelösung
Schritt 8	Spülen der Zellen / des Präparates 3x hintereinander mit PBS

TUNEL-Färbung

In einer Sagittalschnitt-Aufnahme der Hornhaut wurde ebenfalls eine TUNEL-Färbung zum Nachweis von apoptotischen Zellen angefertigt, um mögliche Auswirkungen des Laserschnitts auf Nachbarzellen zu detektieren.

Die TUNEL-Färbung (Abk. für *terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated dUTP nick end labeling*) dient dem Nachweis von apoptotischen Zellen. Ein Markenzeichen der Apoptose, also dem programmierten Zelltod, ist die DNA-Fragmentierung durch Nukleasen. Diese Enzyme werden von Caspasen aktiviert, die die Apoptose ausführen.

Durch diese Färbetechnik werden markierte X-dUTP-Moleküle (X= Fluorescein, Biotin oder Digoxigenin) enzymatisch an an freie 3'-OH-Enden angehängt.

Durch diese Methode können hochselektiv DNA-Bruchstücke detektiert werden, indem in einem nächsten Schritt die Markierungsmoleküle in einer Antigen-Antikörper-Reaktion oder, im Falle von Fluorescein, direkt fluoreszenzmikroskopisch nachgewiesen werden. [14]

Tabelle 8: Protokoll für TUNEL-Färbung
(Herstellerangabe der Firma Roche)

Schritt 1	1:10 Verdünnung TUNEL-Reaktionsmix mit Enzyme Solution
Schritt 2	10 µl TUNEL-Reaktionsmix auftragen
Schritt 3	Inkubation der Objektträger für eine Stunde bei 37°C in der Feuchtkammer
Schritt 4	Spülen der Zellen / des Präparates 3x hintereinander mit PBS
Schritt 5	Auftragen von 10 µl Converter-POD
Schritt 6	Inkubation der Objektträger für 30 Minuten bei 37°C in der Feuchtkammer
Schritt 7	Spülen der Zellen / des Präparates 3x hintereinander mit PBS
Schritt 8	Auftragen von 30 µl DAB-Substrat-Lösung
Schritt 9	Die Farbreaktion wird nach 10-15 Minuten durch Absaugen des Substrates und dreimaligem Waschen mit PBS gestoppt

3.2.2.5 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Für hochauflösende Detailaufnahmen wurden schließlich noch REM-Aufnahmen angefertigt. Bei der REM wird der zu untersuchende Gegenstand rasterförmig mit Elektronen beschossen. Dabei werden wiederum sekundäre Elektronen freigesetzt, die von einem Detektor aufgefangen und durch komplexe Berechnungen in ein Bild umgewandelt werden können. Das Besondere an der REM ist die extrem hohe Auflösungsfähigkeit. Durch die sehr viel kürzere Wellenlänge von Elektronenstrahlung ist es möglich, Strukturen von bis zu 0,1 nm Länge betrachten. Damit ist das Auflösungsvermögen dieser Methode knapp 1000fach höher als das einer gewöhnlichen Lichtmikroskops. [61]

4. Ergebnisse

4.1 FLACS-Studie

4.1.1 Patientenkollektiv

Die Ergebnisse in dieser Studie beruhen auf insgesamt 84 in dieser Studie eingeschlossenen Patienten. Davon waren 45 Männer und 39 Frauen. Von diesen insgesamt 84 eingeschlossenen Patienten fallen 34 Patienten in die Femto-Gruppe, wobei dort ein Männeranteil von 45% und ein Frauenanteil von 55% vorlag. Die Datenerhebung innerhalb der Femto-Gruppe erfolgte im Zeitraum von Januar 2017 bis einschließlich August 2018.

Die Kontrollgruppe stellte das Patientenkollektiv dar, welches mittels konventioneller Operationsmethode behandelt wurde. In diese Gruppe wurden insgesamt 50 Patienten eingeschlossen, wobei dort ein Männeranteil von 60% und ein Frauenanteil von 40% vorlag. Die Datenerhebung innerhalb der Kontrollgruppe erfolgte von Juni 2016 bis Februar 2018.

Unabdingbare Voraussetzungen für beide Vergleichsgruppen waren das Vorhandensein einer altersbedingten Katarakt bei den Patienten sowie der Ausschluss von Kontraindikationen, wie dem Vorhandensein von PEX (Pseudoexfoliation), Hornhauterkrankungen, dem Vorliegen eines Glaukoms, Netzhauterkrankungen oder vorausgegangenen Operationen am Auge.

Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs in der Femtogruppe betrug 67 Jahre, das der konventionellen Gruppe 74 Jahre. Hinsichtlich des präoperativ gemessenen subjektiv korrigierten und unkorrigierten Fernvisus gab es in beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied (vgl. 0,39 s.c. / 0,58 c.c. zu 0,32 s.c. / 0,58 c.c.). Das sphärische Äquivalent betrug in der Femto-Gruppe im Mittel -2,95 dpt und in der konventionellen Gruppe -2,63 dpt, wobei sich die Werte mit einem p-Wert von 0,814 nicht signifikant voneinander unterschieden.

In Bezug auf die Endothelzellzahl (vgl. 2508 Zellen/mm² zu 2503 Zellen/mm²) und die Pachymetrie (vgl. 558 µm zu 553 µm) wiesen beide Gruppen präoperativ keinen signifikanten Unterschied auf.

Ebenfalls in den präoperativen Bezugsgrößen des zentralen Makulavolumens

(vgl. 8,60 μm^3 zu 8,66 μm^3), der minimalen Makuladicke (vgl. 239 μm zu 243 μm) und der maximalen Makuladicke (vgl. 333 μm zu 340 μm) war in beiden Gruppen keine statistische Signifikanz gegeben. Hinsichtlich der Effektiven Phakozeit (EPT) konnte jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (vgl. 0,32 Sekunden zu 2,91 Sekunden).

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die präoperativ bestimmten Parameter der beiden Vergleichsgruppen.

Tabelle 9: Ausgangssituation beider Vergleichsgruppen präoperativ

Parameter (Präoperativ bestimmt)	Femtogruppe	Phakogruppe	Signifikanz p-Wert
Mittelwert \pm Standardabweichung	(n=34)	(n=50)	(T-Test)
Patientenalter (in Jahren)	67 \pm 11	74 \pm 10	
Patientengeschlecht (%)			
Männlich	45	60	
Weiblich	55	40	
EPT (Sekunden)	0,32 \pm 0,48	2,91 \pm 1,47	< 0,001
Visus			
s.c.	0,39 \pm 0,2	0,32 \pm 0,17	0,104
c.c.	0,58 \pm 0,19	0,58 \pm 0,19	0,968
Sphärisches Äquivalent	-2,95 \pm 7,05	-2,63 \pm 4,23	0,814
Endothelzellzahl (Zellen/mm ²)	2508 \pm 251	2503 \pm 214	0,924
Pachymetrie (μm)	558 \pm 26	553 \pm 30	0,409
Centrales Makulavol. (μm^3)	8,60 \pm 0,69	8,66 \pm 0,60	0,691
Min. Makuladicke (μm)	239 \pm 37	243 \pm 33	0,194
Max. Makuladicke (μm)	333 \pm 39	340 \pm 38	0,467

4.1.2 Primärer klinischer Endpunkt: Visusentwicklung

Der präoperativ festgelegte primäre Zielparameter war die Sehschärfe (Fernvisus), sowohl als unkorrigierter Fernvisus (Visus s.c.), als auch als mittels objektiver Refraktion bestimmter korrigierter Fernvisus (Visus c.c.).

Der Visus wurde zu verschiedenen Zeitpunkt erhoben. Zunächst als Ausgangvisus präoperativ und dann zu zwei weiteren Zeitpunkten postoperativ, einmal eine Woche postoperativ und dann erneut sechs bis acht Wochen postoperativ. In der Femto-Gruppe lies sich ein Anstieg des Visus von 0,4 s.c. auf 0,8 s.c. sowie von 0,63 c.c. auf 1,0 c.c. feststellen. In der konventionellen Gruppe hingegen konnte eine Verbesserung des unkorrigierten Fernvisus von 0,32 s.c. auf 0,7 s.c., sowie eine Verbesserung des objektiv korrigierten Fernvisus von 0,63 c.c. auf 1,0 c.c. verzeichnet werden. Zwischen den beiden Gruppen lies sich hinsichtlich des präoperativ bestimmten Ausgangvisus ($p=0,074$ bzw. $0,829$) kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Die beiden postoperativen Kontrolluntersuchungen lassen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied erkennen: Post-Op 1 Woche, $p= 0,481$ bzw. $0,342$ und Post-Op 6-8 Wochen, $p= 0,144$ bzw. $0,512$.

Graphisch ist die Visusveränderung s.c. in Abbildung 12 und die Visusveränderung c.c. in Abbildung 13 dargestellt.

Tabelle 10: Änderung des unkorrigierten (Visus s.c.) und korrigierten (Visus c.c.) Fernvisus im Verlauf

Gruppe	Prä-Op	Post-Op 1 Woche	Post-Op 6-8 Wochen
Femto			
Median (Q1-Q3)			
s.c.	0,4 (0,32-0,5)	0,8 (0,63-0,8)	0,8 (0,63-1,0)
c.c.	0,63 (0,5-0,8)	1,0 (0,8-1,0)	1,0 (0,8-1,0)
Phako			
Median (Q1-Q3)			
s.c.	0,32 (0,2-0,4)	0,63 (0,5-0,8)	0,7 (0,5-0,8)
c.c.	0,63 (0,5-0,8)	1,0 (0,8-1,0)	1,0 (0,8-1,0)
p-Wert (Mann-Whitney)			
s.c.	0,074	0,481	0,144
c.c.	0,829	0,342	0,512

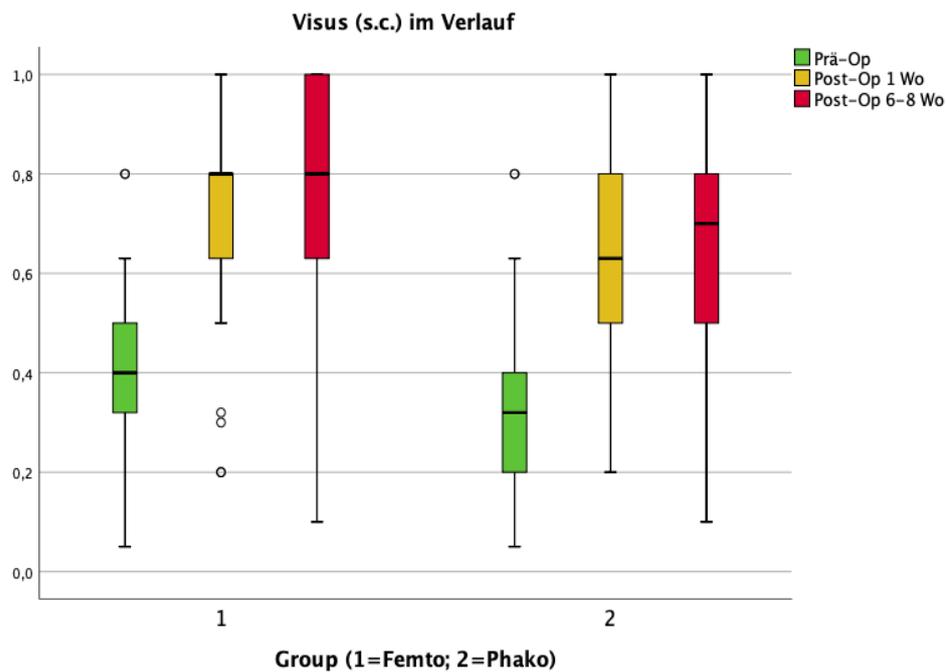


Abbildung 12: Boxplots zur graphischen Darstellung des postoperativen Verlaufs in beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich des unkorrigierten Fernvisus (Visus s.c.) (Mediane und Quartile entsprechen den Horizontalen Linien, statistische Ausreisser werden als Kreise dargestellt)

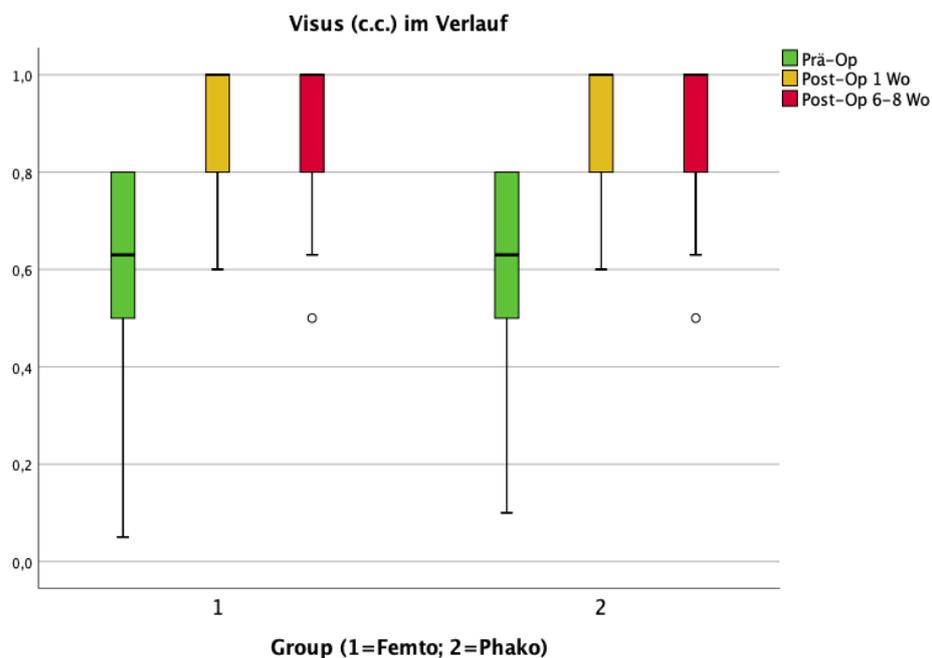


Abbildung 13: Boxplots zur graphischen Darstellung des postoperativen Verlaufs in beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich des korrigierten Fernvisus (Visus c.c.) (Mediane und Quartile entsprechen den Horizontalen Linien, statistische Ausreisser werden als Kreise dargestellt)

Hinsichtlich der intraindividuellen Verläufe des Fernvisus kann man jedoch feststellen, dass vorwiegend innerhalb der ersten Woche nach der Operation die Sehschärfe ansteigt.

Der unkorrigierte Fernvisus (Visus s.c.) stieg in Median bei der Femto-Gruppe innerhalb der ersten Woche um drei Visusstufen, der korrigierte Fernvisus (Visus c.c.) um zwei Stufen.

Innerhalb der ersten Woche verbesserte sich der unkorrigierte Fernvisus (Visus s.c.) in der Phakogruppe ebenfalls um drei Visusstufen, wohingegen der korrigierte Fernvisus (Visus c.c.) lediglich um eine Visusstufe anstieg.

Betrachtet man den Zeitraum zwischen der Messung eine Woche postoperativ und der zweiten postoperativen Messung nach etwa acht Wochen lässt sich in beiden Gruppen im Median kein Anstieg der Visusstufen feststellen.

Dies wird in den Abbildungen 14 und 15 graphisch dargestellt.

Tabelle 11: Intraindividuelle Änderung der Visusstufen (metrisch kodiert)
 Dif_V1: Erster postoperativer Visus (7 Tage) – Präoperativer Visus
 Dif_V2: Zweiter postoperativer Visus (6-8 Wochen) – Erster postoperativer Visus (7 Tage)

Gruppe	Dif_V1	Dif_V2
Femto		
Median (Q1-Q3)		
s.c.	3 (1,25 – 4,75)	0 (-0,75 – 1,00)
c.c.	2 (1,00 – 3,00)	0 (0,00 – 0,00)
Phako		
Median (Q1-Q3)		
s.c.	3 (1,00 – 6,00)	0 (-1,00 – 1,00)
c.c.	1 (0,25 – 3,00)	0 (0,00 – 1,00)

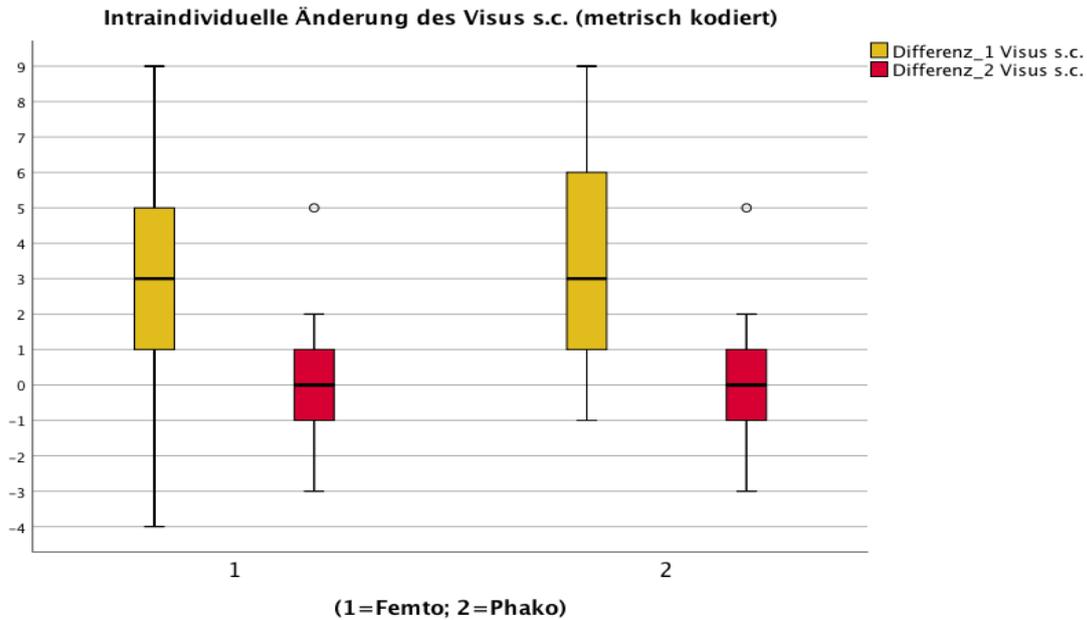


Abbildung 14: Boxplots zur graphischen Darstellung des intraindividuellen postoperativen Verlaufs in beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich des unkorrigierten Fernvisus (Visus s.c.) (Mediane und Quartile entsprechen den Horizontalen Linien, statistische Ausreisser werden als Kreise dargestellt)

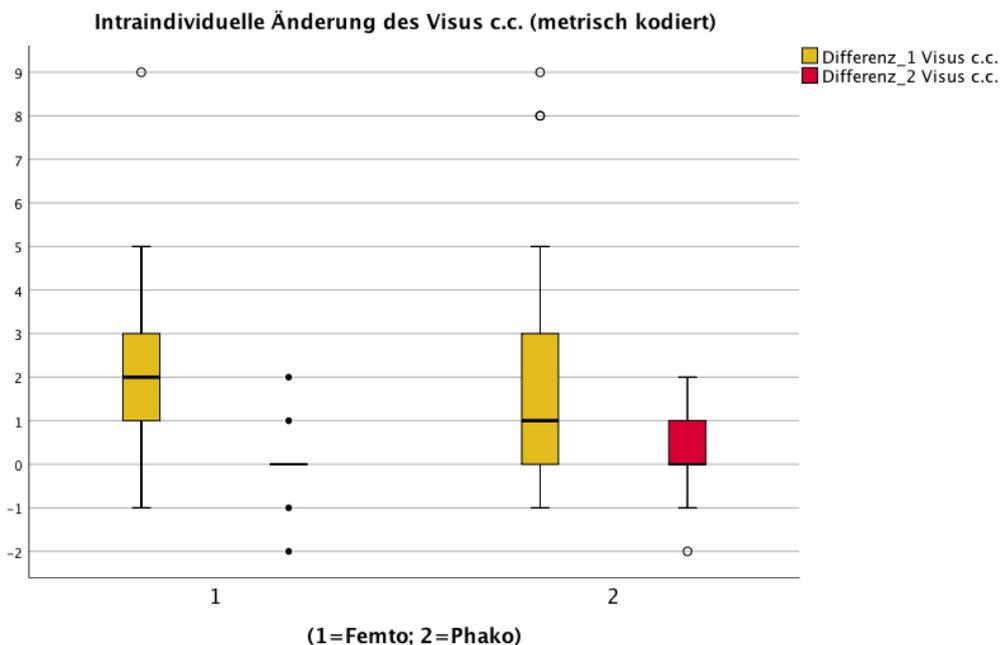


Abbildung 15: Boxplots zur graphischen Darstellung des intraindividuellen postoperativen Verlaufs in beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich des korrigierten Fernvisus (Visus c.c.) (Mediane und Quartile entsprechen den Horizontalen Linien, statistische Ausreisser werden als Kreise dargestellt)

4.1.3 Sekundäre klinische Endpunkte

4.1.3.1 Refraktion (Sphärisches Äquivalent)

Das sphärische Äquivalent konnte anhand der Werte, die mittels Autorefraktometer (VISUREF 100 von Zeiss) sowohl prä-, als auch postoperativ bestimmt wurden, berechnet werden. Die nachfolgende Tabelle stellt übersichtlich die Verteilung der Messwerte in beiden Gruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten dar. Wie Tabelle 12 erkennen lässt, lies sich zu keinem der Messzeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen darstellen ($p=0,348$, $p=0,619$, $p=0,956$). Abbildung 16 stellt die ermittelten Ergebnisse graphisch als Boxplot dar.

Tabelle 12: Übersicht über die Lagemaße des Sphärischen Äquivalents (Median und Interquartilsabstände Q1/Q3) für beide Vergleichsgruppen.

Gruppe	Prä-Op	Post-Op 1 Woche	Post-Op 6-8 Wochen
Femto Median (Q1-Q3)	-0,25 (-3,34 – 1,49)	-0,38 (-0,97 – -0,13)	-0,13 (-0,63 – 0,00)
Phako Median (Q1-Q3)	-1,57 (-5,91 – 0,88)	-0,50 (-0,97 – -0,13)	-0,13 (-0,72 – 0,00)
p-Wert (Mann-Whitney)	0,348	0,619	0,956

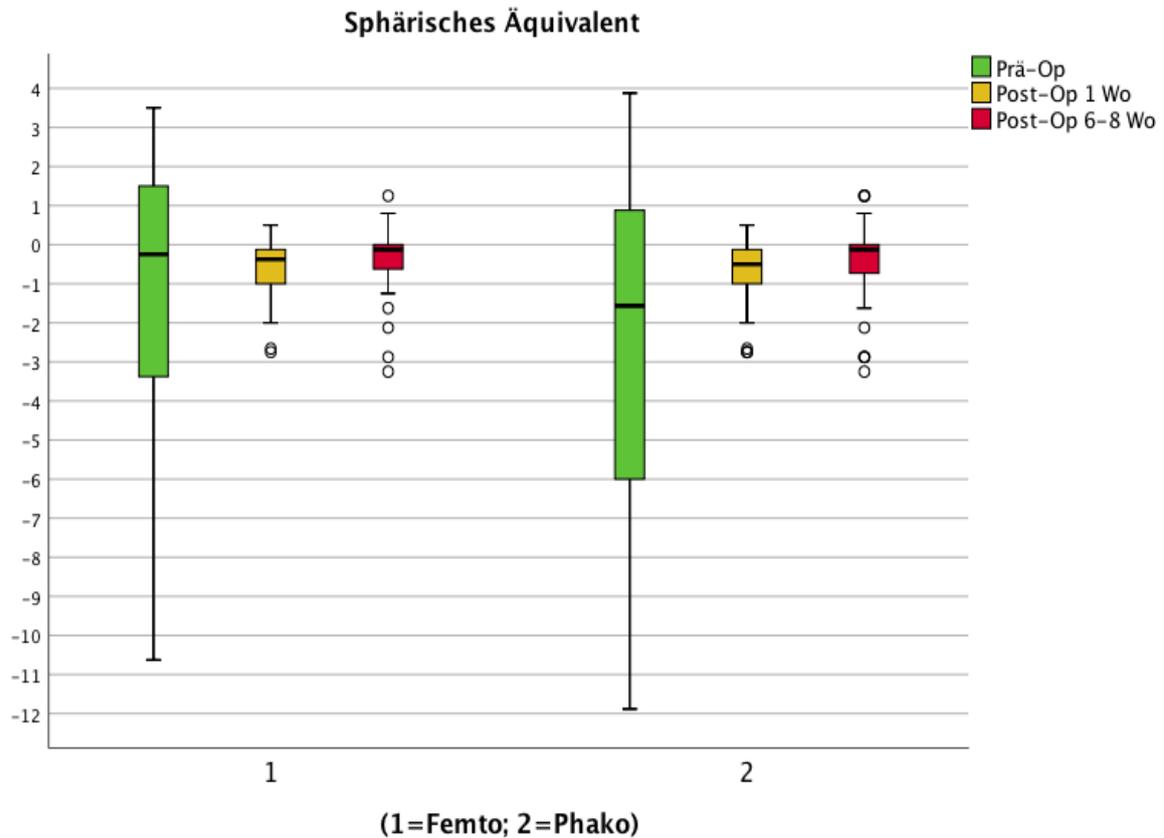


Abbildung 16: Boxplots zur graphischen Darstellung der Lagemaße des Sphärischen Äquivalents in beiden Vergleichsgruppen (Mediane und Quartile entsprechen den Horizontalen Linien, statistische Ausreisser werden als Kreise dargestellt)

4.1.3.2 Hornhautendothelzellzahl

Das Hornhautendothel bzw. die Hornhautendothelzellzahl wurde mittels EM-3000 der Firma Tomey bestimmt. Dabei fanden die Messungen, wie auch bei den anderen Parameter, zunächst präoperativ und dann zu zwei weiteren Zeitpunkten (1 Woche und 6-8 Wochen) postoperativ statt.

Innerhalb der Femto-Gruppe lies sich im Median eine Endothelzelldichte von 2543 Zellen/mm² und innerhalb der konventionellen Phako-Gruppe eine Endothelzelldichte von 2537 Zellen/mm² feststellen. Zu keinem der insgesamt drei Messzeitpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der folgenden Abbildung 17 wird dies noch einmal graphisch anhand von Boxplots dargestellt.

Tabelle 13: Übersicht über die Lagemaße der Endothelzellzahl (Median und Interquartilsabstände Q1/Q3) für beide Vergleichsgruppen.

Gruppe	Prä-Op	Post-Op 1 Woche	Post-Op 6-8 Wochen
Femto Median (Q1-Q3)	2543 (2400-2674)	2477 (2354-2600)	2428 (2246-2588)
Phako Median (Q1-Q3)	2537 (2351-2645)	2413 (2284-2600)	2420 (2225-2577)
p-Wert (Mann-Whitney)	0,726	0,323	0,566

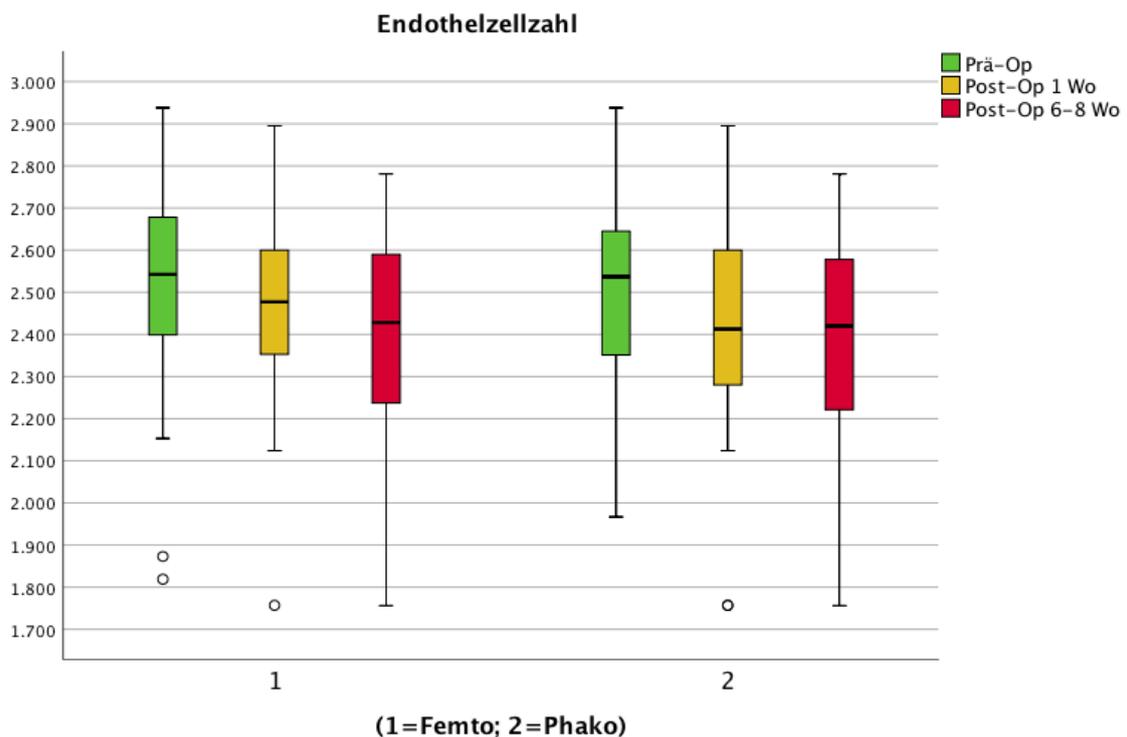


Abbildung 17: Boxplots zur graphischen Darstellung der Lagemaße der Endothelzellzahlen in beiden Vergleichsgruppen (Mediane und Quartile entsprechen den Horizontalen Linien, statistische Ausreisser werden als Kreise dargestellt)

Der Endothelzellverlust entspricht der Differenz zwischen Prä-, und Postoperativ gemessener Zelldichte dividiert durch die Präoperativ gemessene Endothelzellendichte.

Demnach entspricht der Endothelzellverlust in der Femtogruppe nach 8 Wochen im direkten Vergleich zur präoperativen Messung 4,0%.

Bei der Phakogruppe lies sich ein ähnlich hoher Verlust von -4,2% im Median feststellen. In absoluten Zahlen entsprach das einem Verlust von 98 Zellen im Median innerhalb der Femtogruppe, sowie einem Verlust von 104 Zellen im Median innerhalb der Phako-Gruppe.

Vergleicht man beide Gruppen hinsichtlich der intraindividuell gemessenen Endothelzellzahlverluste, kann kein statistisch signifikanter Unterschied ausgemacht werden ($p= 0,563$)

Tabelle 14: Übersicht über die Lagemaße hinsichtlich des intraindividuellen Verlusts der Hornhautendothelzellzahlen(Median und Interquartilsabstände Q1/Q3) für beide Vergleichsgruppen

Gruppe	Intraindividueller Endothelzellzahlverlust nach 8 Wochen
Femto Median (Q1-Q3) Prozentangabe	-98 (-125 – -43) - 4,0%
Phako Median (Q1-Q3) Prozentangabe	-104 (-233 – -17) - 4,2%
p-Wert (Mann-Whitney)	0,563

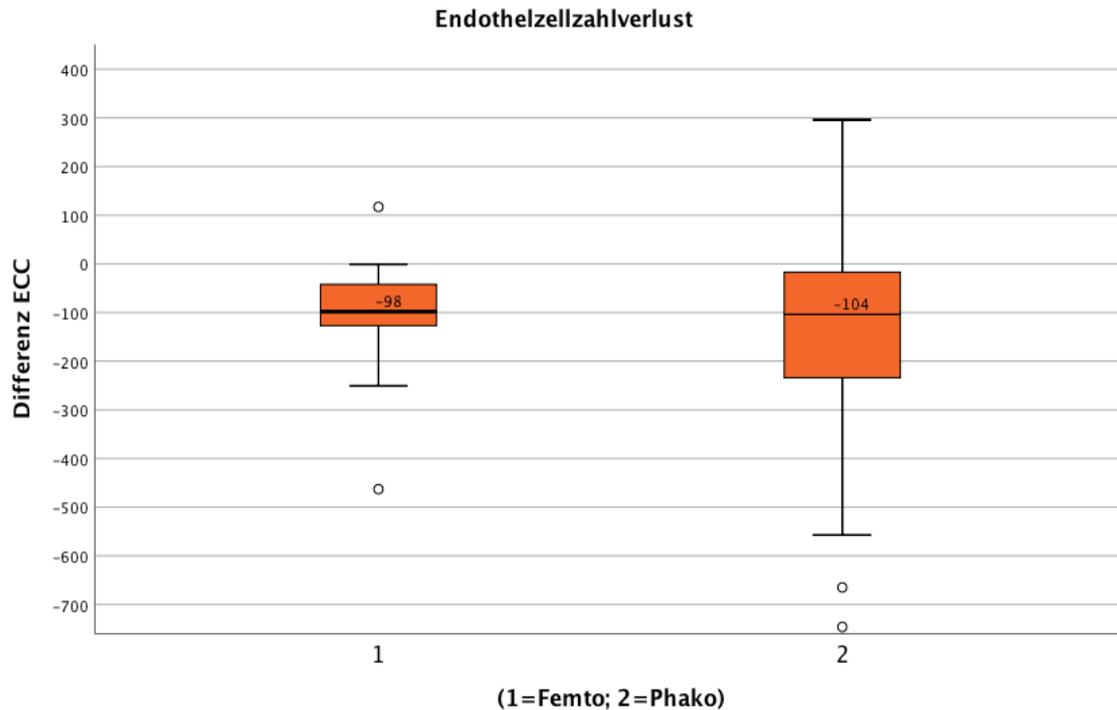


Abbildung 18: Boxplots zur graphischen Darstellung der intraindividuellen Änderung der Hornhautendothelzellzahlen in beiden Vergleichsgruppen (Mediane und Quartile entsprechen den Horizontalen Linien, statistische Ausreisser werden als Kreise dargestellt)

4.1.3.3 Pachymetrie (Hornhautdicke)

Die Messungen der Hornhautdicke (Pachymetrie) wurden mittels Pentacam® durchgeführt. Dabei wurden in beiden Patientengruppen die Daten präoperativ, eine Woche postoperativ und abschließend 6-8 Wochen postoperativ erhoben. Im Median lag die Pachymetrie präoperativ in der Femto-Gruppe bei 559 μm und in der Phako-Gruppe bei 558 μm . Wie Tabelle 15 erkennen lässt, unterscheiden sich die Werte hinsichtlich der Hornhautdicke sowohl präoperativ, als auch im postoperativen Verlauf nicht signifikant voneinander.

Tabelle 15: Übersicht über die Lagemaße hinsichtlich der Pachymetrie (Median und Interquartilsabstände Q1/Q3) für beide Vergleichsgruppen.

Gruppe	Prä-Op	Post-Op 1 Woche	Post-Op 6-8 Wochen
Femto Median (Q1-Q3)	559 (548 - 579)	568 (549 - 587)	562 (539 - 579)
Phako Median (Q1-Q3)	558 (538 - 577)	556 (536 - 577)	553 (530 - 567)
p-Wert (Mann-Whitney)	0,511	0,093	0,119

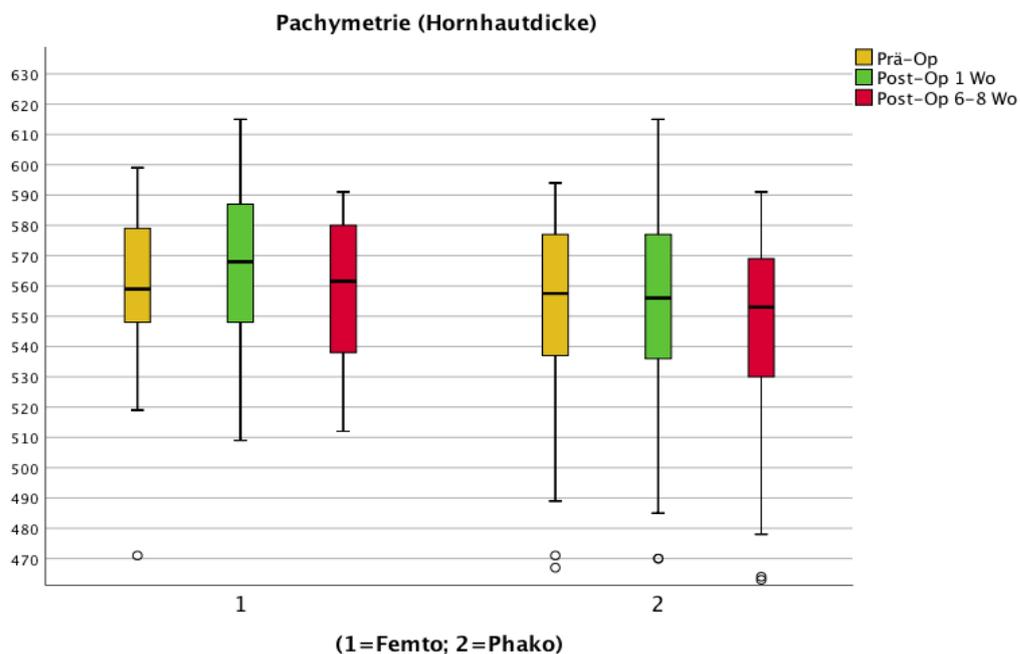


Abbildung 19: Boxplots zur graphischen Darstellung der Pachymetrie in beiden Vergleichsgruppen (Mediane und Quartile entsprechen den Horizontalen Linien, statistische Ausreisser werden als Kreise dargestellt)

4.1.3.4 Zentrales Makulavolumen, Min. und Max. Makuladicke

Die Untersuchungen an der Netzhaut zur Bestimmung des zentralen Makulavolumens und der Makuladicke wurden mittels Cirrus HD-OCT der Firma Zeiss durchgeführt.

Dafür wurden die Werte Präoperativ und an einem Kontrolltermin 6-8 Wochen postoperativ bestimmt.

Die Tabelle 16 legt dar, dass bei gleichen medianen Ausgangswerten des zentralen Makulavolumens (8,50 μm^3 in beiden Gruppen), das mediane Volumen in der Femto-Gruppe postoperativ bei 8,60 μm^3 und in der Phako-Gruppe bei 8,44 μm^3 liegt. Diese Messungen weisen jedoch keine statistische Signifikanz auf ($p= 0,635$, $p= 0,166$). Ebenfalls die Werte der minimalen und der maximalen Makuladicke unterliegen keiner statistischen Signifikanz.

In Abbildung 20 wird dies zusätzlich graphisch dargestellt.

Tabelle 16: Übersicht über die Lagemaße hinsichtlich des zentralen Makulavolumens, der Min. Makuladicke und der Max. Makuladicke (Median und Interquartilsabstände Q1/Q3) für beide Vergleichsgruppen.

Gruppe	Zentrales Makulavolumen		Min. Makuladicke		Max. Makuladicke	
	Prä-Op	Post-Op	Prä-Op	Post-Op	Prä-Op	Post-Op
Femto Median (Q1-Q3)	8,50 (8,21-8,71)	8,60 (8,32-8,84)	225 (215-254)	226 (211-252)	326 (310-344)	325 (311-350)
Phako Median (Q1-Q3)	8,50 (8,26-8,71)	8,44 (8,21-8,61)	236 (220-257)	234 (218-257)	333 (313-361)	335 (319-353)
p-Wert (Mann-Whitney)	0,635	0,166	0,301	0,117	0,455	0,538

Der Übersichtshalber beschränkt sich die Darstellung lediglich auf das zentrale Makulavolumen, welches repräsentativ für die postoperative Änderung der Dickenzunahme (In Form eines möglichen CMÖ) steht.

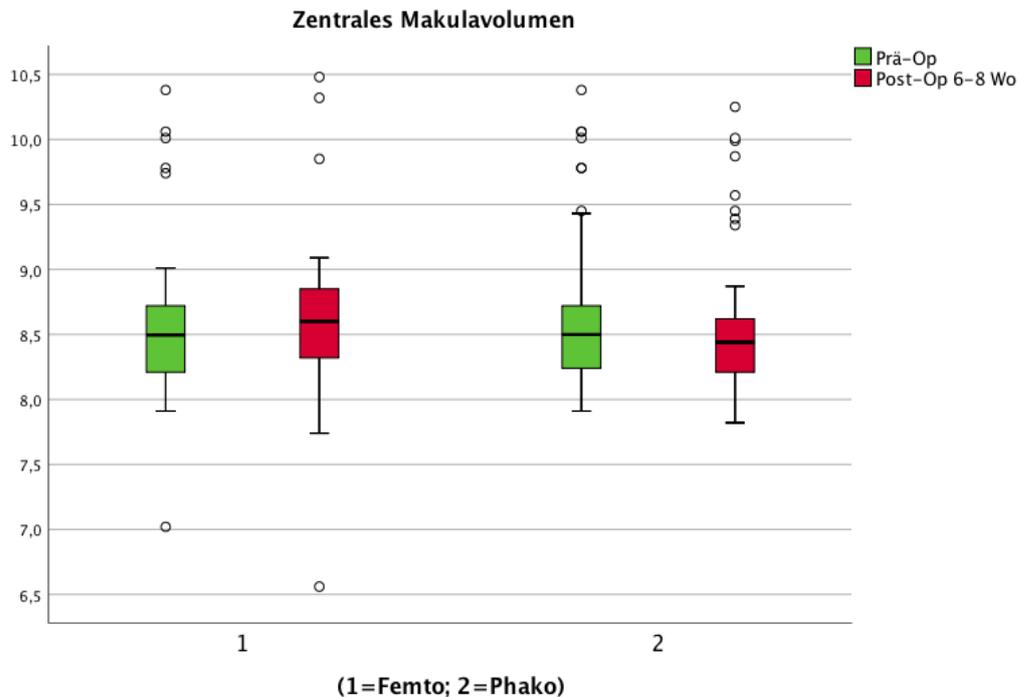


Abbildung 20: Boxplots zur graphischen Darstellung des zentralen Makulavolumens in beiden Vergleichsgruppen (Mediane und Quartile entsprechen den Horizontalen Linien, statistische Ausreisser werden als Kreise dargestellt)

4.1.3.5 Effektive Phakoemulsifikationszeit (EPT)

Zur Aufzeichnung der intraoperativen Phakoemulsifikationsdauer diente das Phakosystem OS4 Örtli von Örtli Instruments.

Zusätzlich wurde die mediane effektive Phakoemulsifikationszeit nach Ausschluss von harten Kerntypen bestimmt. Dadurch, dass sehr fortgeschrittene Katarakte bzw. sehr harte Linsenkerne eine überdurchschnittlich hohe EPT zur Folge haben und somit die Ergebnisse verzerren können, wurden mature, intumescende und brunescende Kataraktformen (Bestimmung mittels LOCS 3 vor der Operation) aus der Statistik ausgeschlossen, damit eine bessere Vergleichbarkeit zwischen beiden Operationsformen geschaffen werden kann.

Die Mediane Effektive Phakoemulsifikationszeit (EPT) betrug in der Femto-Gruppe 0,20 Sekunden und in der Phako-Gruppe 2,85 Sekunden. Nach Ausschluss harter Katarakte liegt die mediane EPT in der Femto-Gruppe unverändert bei 0,20 Sekunden, bei der Phako-Gruppe jedoch nur noch bei 2,30 Sekunden. Dabei zeigte sich zwischen beiden Gruppen, sowohl für die unkorrigierte, als auch für die korrigierte EPT, ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = < 0,0001$).

Die Abbildungen 21 und 22 stellen dies graphisch dar. In Abbildung 22 ist gut zu erkennen, dass die korrigierte EPT nach Ausschluss harter Kerntypen nun mehr der Normalverteilung folgt als zuvor.

Tabelle 17: Übersicht über die Lagemaße hinsichtlich der effektiven Phakoemulsifikationszeit (Median und Interquartilsabstände Q1/Q3) für beide Vergleichsgruppen.

Gruppe	Effektive Phakoemulsifikationszeit (EPT)	EPT korrigiert nach Ausschluss harter Kerntypen
Femto Median (Q1-Q3)	0,20 (0,10 – 0,30)	0,20 (0,10 – 0,30)
Phako Median (Q1-Q3)	2,85 (1,93 – 3,98)	2,30 (1,45 – 2,90)
p-Wert (Mann-Whitney)	< 0,001	< 0,001

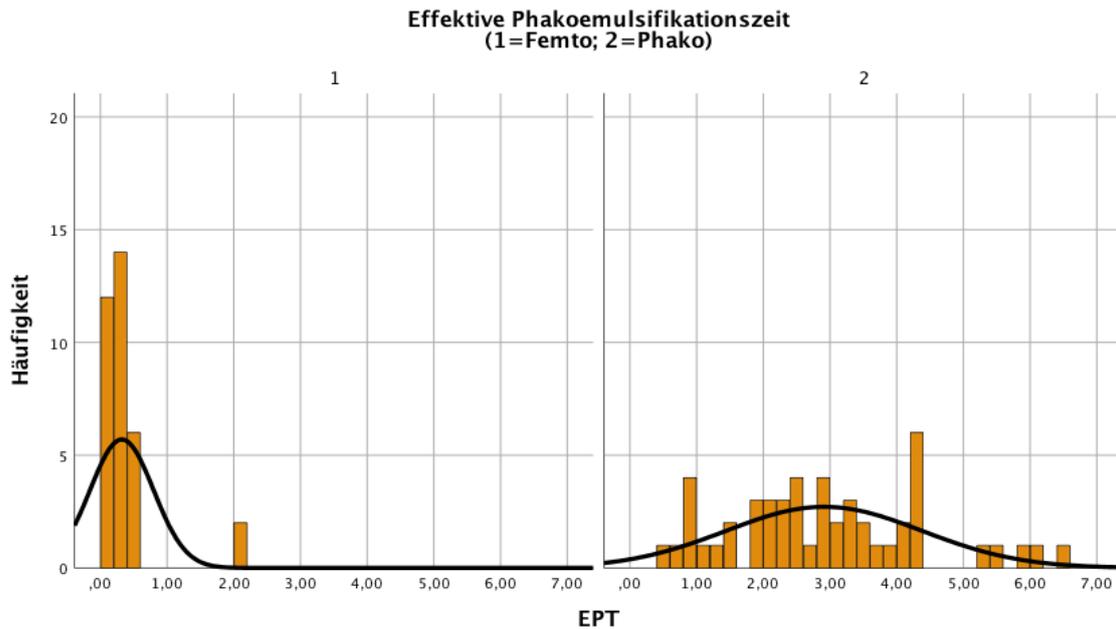


Abbildung 21: Histogramm zur Darstellung der Verteilung der Häufigkeiten der EPT in beiden Gruppen. Zusätzlich eingezeichnet als dicke schwarze Linie ist die Normalverteilungskurve.

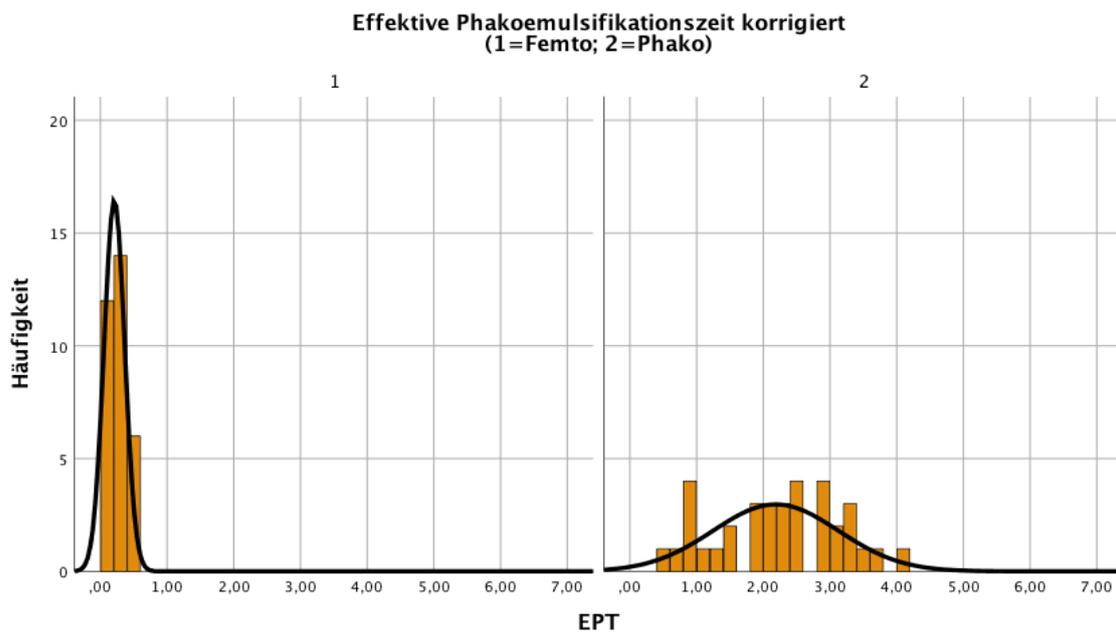


Abbildung 22: Histogramm zur Darstellung der Verteilung der Häufigkeiten der EPT nach Ausschluss harter Kerntypen in beiden Gruppen. Zusätzlich eingezeichnet als dicke schwarze Linie ist die Normalverteilungskurve.

4.1.4 Zusammenhang zwischen EPT und bestkorrigiertem Fernvisus

Da die Effektive Phakoemulsifikationszeit einen wichtigen Parameter hinsichtlich der intraoperativen Belastung des Auges und somit einen entscheidenden Faktor für den postoperativen Verlauf darstellt, wurde mittels Regressions-, und Korrelationsanalyse versucht, einen Zusammenhang zwischen der EPT und der postoperativen Entwicklung des bestkorrigierten Fernvisus aufzuzeigen.

Tabelle 18: Korrelation zwischen EPT und bestkorrigiertem Fernvisus dargestellt durch den Regressionskoeffizienten sowie dem p-Wert

	Regressionskoeffizient	p-Wert
Effektive Phakoemulsifikationszeit (EPT)		
1 Woche Post-Op	0,095	0,388
6-8 Wochen Post-Op	0,032	0,390

Die Berechnung anhand der linearen Regression (Tabelle 18) zeigt auf, dass in diesem Fall keine statistisch signifikante Assoziation hinsichtlich der Dauer der Phakoemulsifikation mit der Entwicklung mit des Fernvisus besteht. Darüber hinaus wurde der Korrelationskoeffizient mittels der nichtparametrischen Korrelation nach Spearman bestimmt (Tabelle 19).

Tabelle 19: Korrelation zwischen EPT und bestkorrigiertem Fernvisus dargestellt durch den Korrelationskoeffizienten sowie dem p-Wert

	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Effektive Phakoemulsifikationszeit (EPT)		
1 Woche Post-Op	0,107	0,333
6-8 Wochen Post-Op	0,066	0,553

Auch der Korrelationskoeffizient nach Spearman zeigt, dass keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der EPT und dem postoperativen Visusverlauf besteht ($p=0,333$ und $p=0,553$).

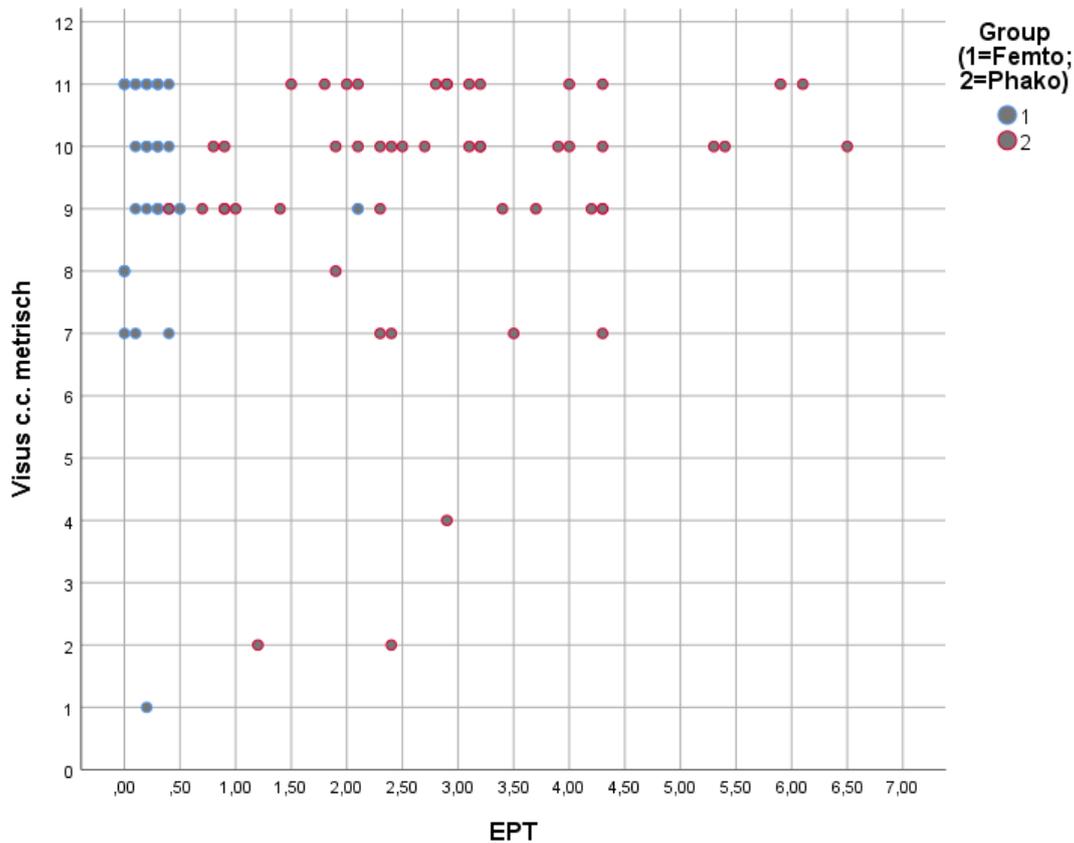


Abbildung 23: Streudiagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der EPT und des bestkorrigierten Fernvisus (Visus c.c.) nach 6-8 Wochen

In Abbildung 23 ist noch einmal anhand eines Streudiagramms graphisch der Zusammenhang zwischen EPT und dem bestkorrigierten Fernvisus (metrisch kodiert) nach 6-8 Wochen dargestellt.

Anhand der linearen Regression und der Korrelation nach Spearman wurde zwar gezeigt, dass keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der EPT und dem postoperativen Visusverlauf besteht, die Abbildung 23 stellt jedoch graphisch das sehr gute postoperative Ergebnis in beiden Gruppen dar.

Bis auf einige wenige Ausreißer, bewegen fast alle Patienten hinsichtlich ihres Visus in einem sehr hohen Bereich.

4.2 DMEK-Studie

Der DMEK-Studie wird das „Proof of Concept“ zugrunde gelegt. Dabei wird von einer Methode bzw. Idee ausgegangen, an der die prinzipielle Durchführbarkeit eines Vorhabens belegt ist.

Dafür werden in dieser Arbeit verschiedene histologische Bilder anhand unterschiedlicher Färbungen zunächst einer deskriptiven Analyse unterzogen und anschließend im Gesamtkontext interpretiert.

Im Folgenden sind die histologischen Bilder dargestellt, anhand derer die Ergebnisse beschrieben werden.

Im Vordergrund standen dabei zum einen die Analyse des Schnittprofils und die Frage, ob der Laser reproduzierbare und genaue Schnittprofile umsetzen kann. Zum anderen beschäftigte uns die Frage, inwieweit der Laser sichere und gewebeschonende Schnitte durchführt. Daher wurden mittels histologischer Färbungen Live-Dead-Essays angefertigt, die hinsichtlich vitaler bzw. avitaler Zellen analysiert wurden.

In jeder Abbildung sind mehrere histologische Bilder zusammengefasst, wobei jede Abbildung das gleiche Hornhautpräparat darstellt.

Die ersten beiden Abbildungen zeigen jeweils ein Hornhautpräparat anhand einer bzw. zwei Phasenkontrastaufnahme(n), einer Propidiumiodid-Färbung, sowie einer Hoechst-33342-Färbung.

Darauf folgen zwei weitere Abbildungen, die anhand von Phasenkontrastaufnahmen, sowie Rasterelektronenmikroskopischen Bildern in verschiedenen Vergrößerungen vor allem hinsichtlich der Schnittmorphologie beschrieben werden.

Zuletzt erfolgt die Analyse eines Hornhautpräparates in sagittaler Ansicht anhand einer PAS-, sowie einer TUNEL-Färbung.

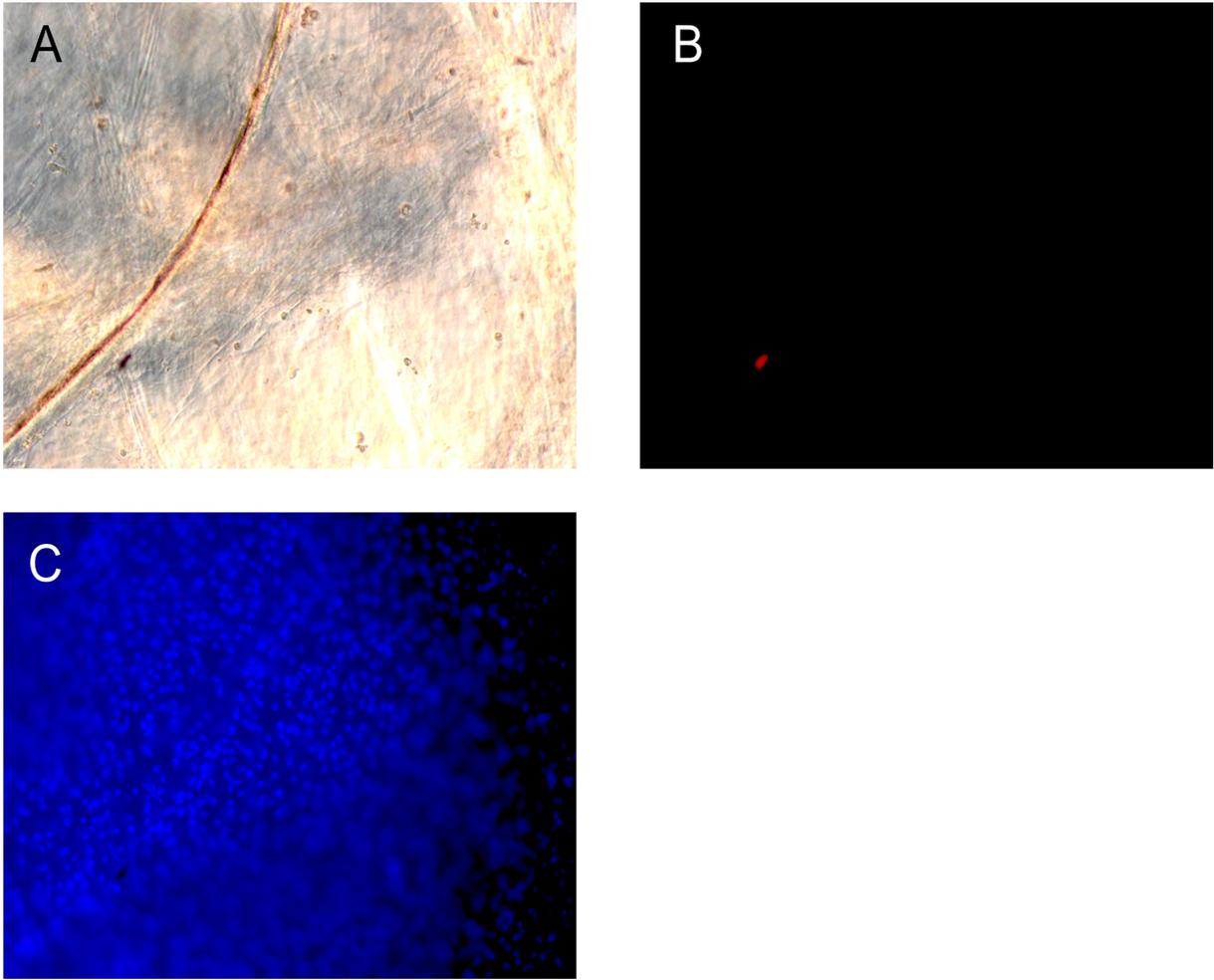


Abbildung 24: Hornhautschnitt mit 0,2mm Schnitttiefe *ohne* Descemet-Stripping

- A)** Phasenkontrastaufnahme des Hornhautschnittes mit den angrenzenden Schnittflächen. Zu erkennen ist ein Teilausschnitt des zirkulären, durchgängigen Schnittes.
- B)** Gleiches Präparat mit Propidiumiodid-Färbung zur Darstellung von avitalen Zellen des Hornhautendothels und des angrenzenden Stromas. Zu erkennen ist eine einzelne, avitale stromale Zelle (rot angefärbt) im Bereich des Schnittes.
- C)** Gleiches Präparat mit Hoechst-33342-Färbung zur Darstellung von vitalen Zellen des Hornhautendothels. Deutlich zu erkennen in der Aufnahme ist die Schnittführung des Femtosekundenlasers. Die dem Schnitt angrenzenden Endothelzellen sind vital.

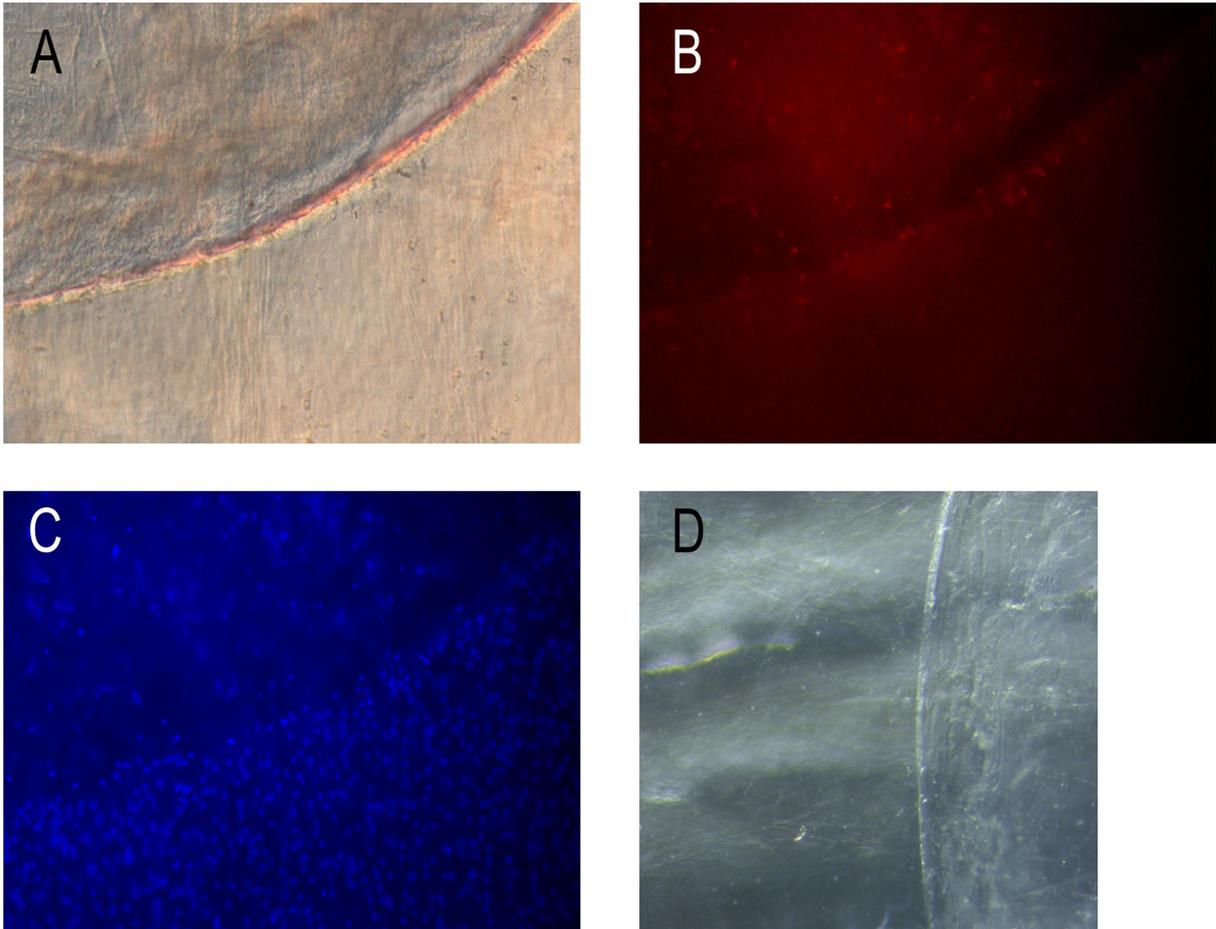


Abbildung 25: Hornhautschnitt mit 0,2mm Schnitttiefe *nach* Descemet-Stripping

- A)** Phasenkontrastaufnahme des Hornhautschnittes mit den angrenzenden Schnittflächen. Man erkennt einen Teilausschnitt des zirkulären, durchgängigen Schnittes. Unterhalb des Schnittes befindet sich das nicht gestrippte Areal mit Hornhautendothel. Oberhalb des Schnittes ist das freiliegende Stroma, nach Entfernung der Descemetmembran zu erkennen.
- B)** Gleiches Präparat mit Propidiumiodid-Färbung zur Darstellung von avitalen Zellen des Hornhautendothels und des angrenzenden Stromas. Im Bereich des Schnittes und des freiliegenden Stromas finden sich avitale Flügelzellen.
- C)** Gleiches Präparat mit Hoechst-33342-Färbung zur Darstellung von vitalen Zellen des Hornhautendothels. Im nicht gestripten Areal ist eine normale Anzahl von vitalen Endothelzellen zu erkennen, die bis zur Schnittkante reicht.
- D)** Phasenkontrastaufnahme in einer kleineren Vergrößerung. Links des Schnittes befindet sich das nicht gestrippte Areal mit Endothelzellen. Rechts des Schnittes ist das freiliegende Stroma zu erkennen, welches nach dem Stripping aufgequollen ist.

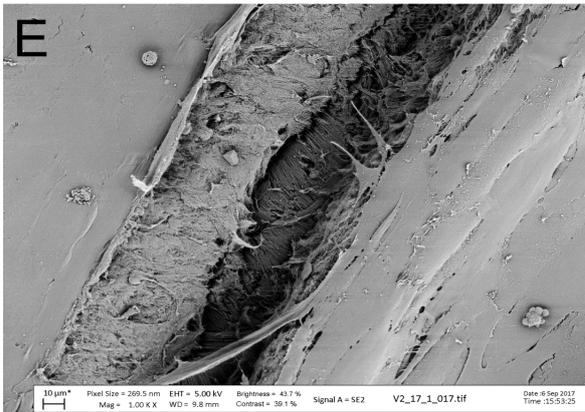
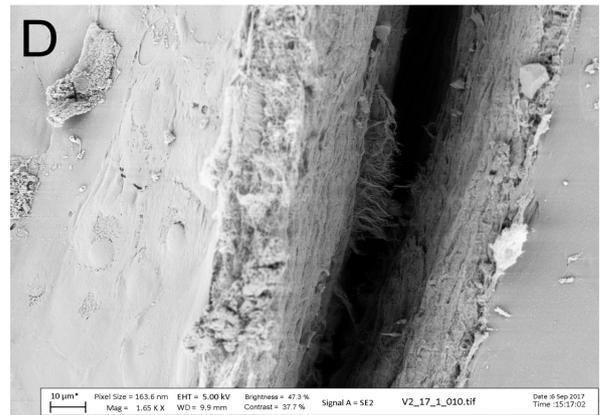
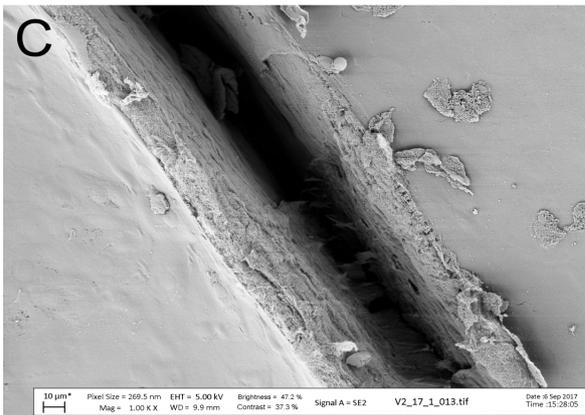
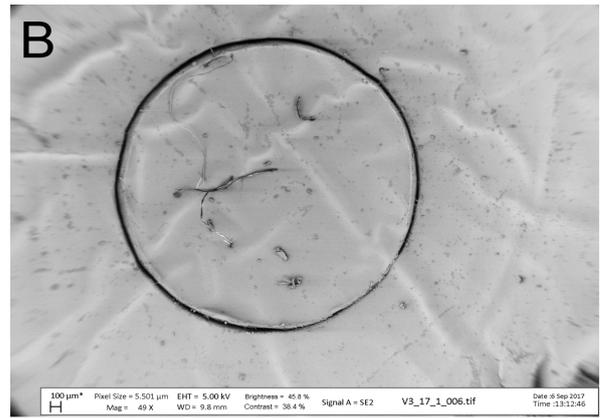
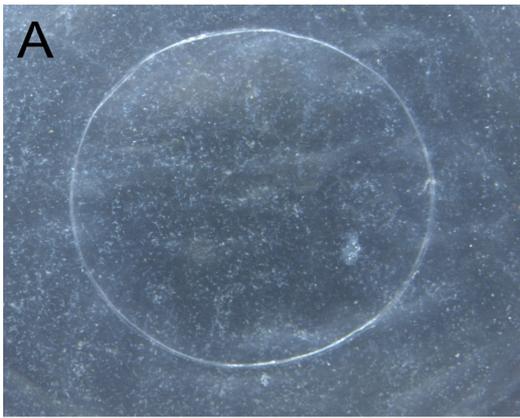


Abbildung 26: Hornhautschnitt mit 0,4mm Schnitttiefe *ohne* Descemet-Stripping

- A)** Übersichtsaufnahme mittels Phasenkontrastmikroskopie. Der kreisrunde, durchgängige Schnitt hebt sich deutlich hervor.
- B)** Übersichtsaufnahme mittels Rasterelektronenmikroskopie (49fache Vergrößerung).
- C)-E)** Detailaufnahme des Schnittes. Durchgängige, sehr glatte Schnittebene ohne oberflächliche stromale Gewebebrücken. Diese finden sich nur vereinzelt in der Tiefe. Das, an den Schnitt angrenzende, Hornhautendothel wird durch den Laser nicht beeinträchtigt. Man erkennt in der Tiefe die Grenzen des Schnittes anhand der durchgängigen stromalen Verbindung (E). Das unmittelbar angrenzende Hornhautendothel hat die Tendenz sich leicht einzurollen (C-E). (C: 1000fache- ; D: 1650fache- ; E: 1000fache Vergrößerung)

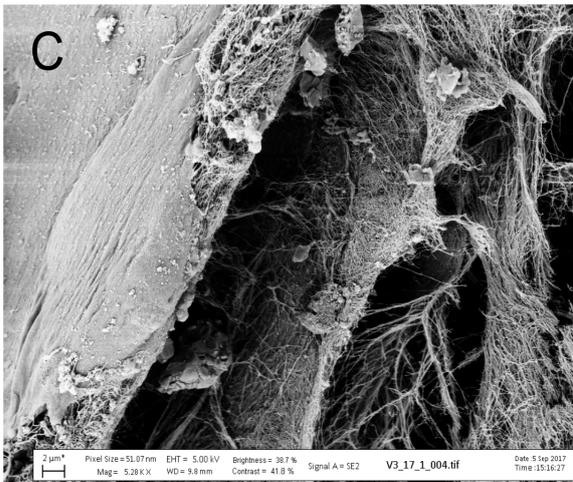
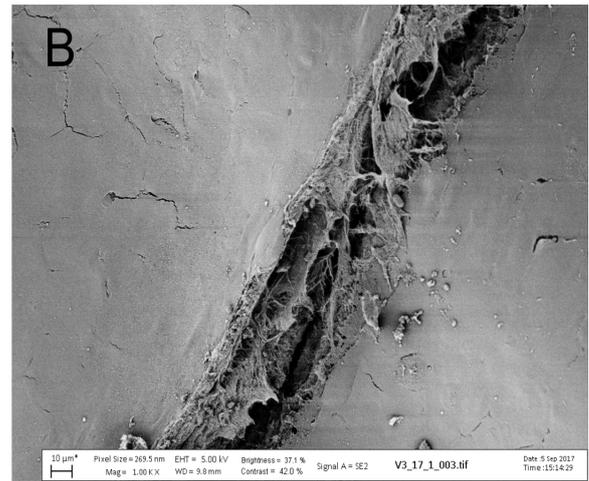
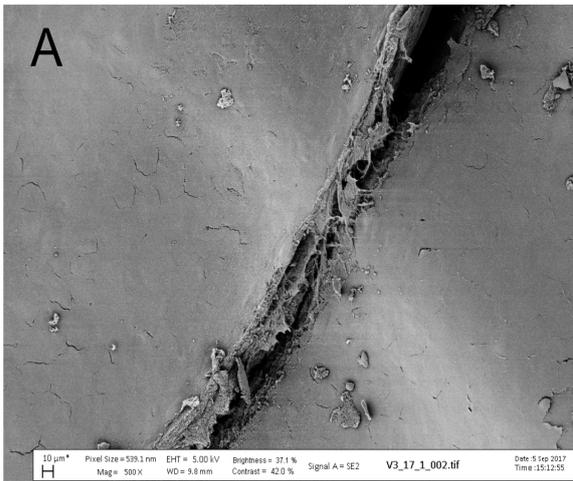


Abbildung 27: Hornhautschnitt mit 0,4mm Schnitttiefe *ohne* Descemet-Stripping mit Schnitt durch Descemetfalte

- A)** Aufnahme des Gewebeschnittes im Bereich einer Descemetfalte mittels Rasterelektronenmikroskopie. Das Hornhautendothel ist im Bereich des Schnittes zwar durchtrennt, es zeigen sich aber vereinzelt kollagene Gewebebrücken, da die Präparationsebene aufgrund der Faltenbildung außerhalb des Arbeits,- bzw. Wirkungsbereiches des Lasers liegt (500fache Vergrößerung).
- B)** Detailaufnahme des Schnittes in höherer Vergrößerung. Auf dieser Aufnahme sind die kollagenen Gewebebrücken noch besser zu erkennen (1000fache Vergrößerung).
- C)** Stark vergrößerte Detailaufnahme der Gewebebrücken. In dieser Aufnahme sind die einzelnen Kollagenstrukturen sehr deutlich zu erkennen (5280fache Vergrößerung).

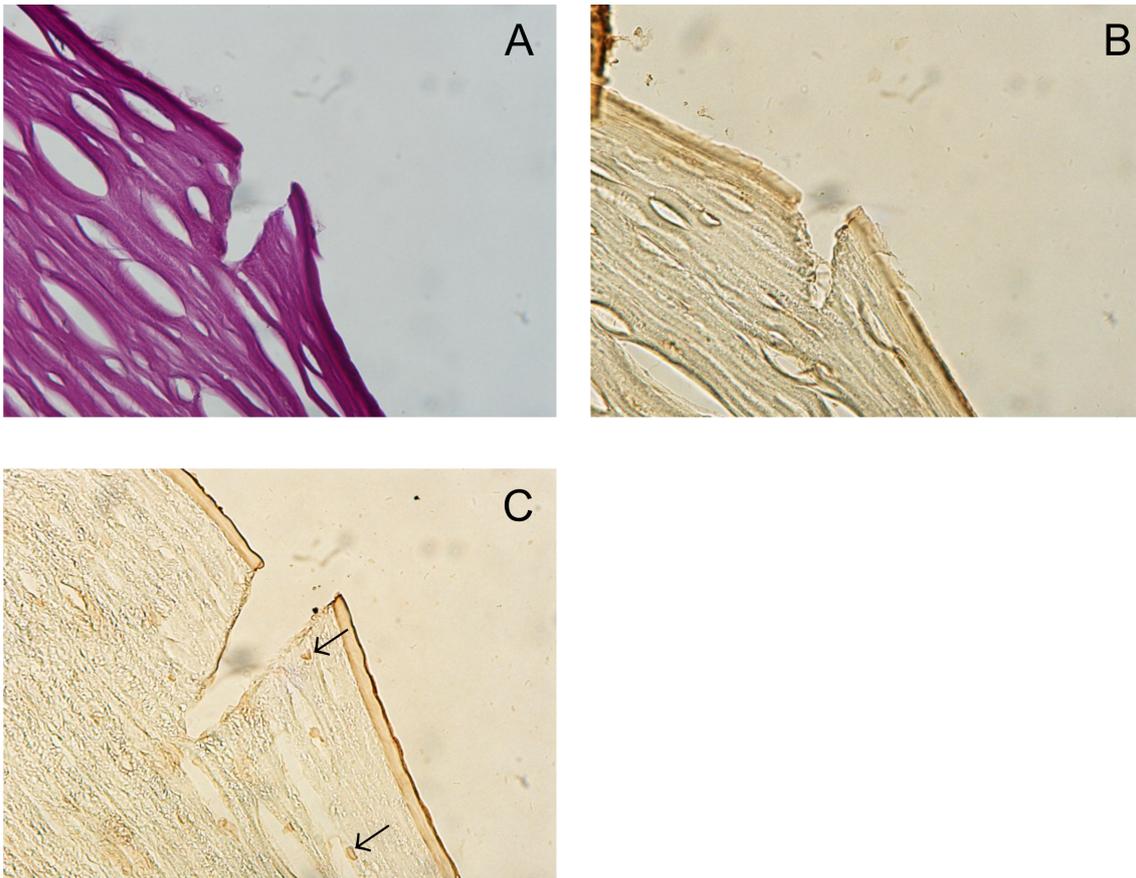


Abbildung 28: Sagittale Ansicht eines Hornhautpräparates mit Schnitt durch Endothel und Descemetmembran bis ins Stroma

- A)** PAS-Färbung des Hornhautpräparates. Von oben nach unten erkennt man folgende Strukturen: Endothel, Descemetmembran und einen Teil des Stromas. Endothel und Descemetmembran sind glatt durchtrennt, wobei der Schnitt bis in das Stroma hineinreicht.
- B)** TUNEL-Färbung des Hornhautschnitts. Man erkennt in der Umgebung des Schnittes keine apoptotischen Keratozyten (diese wären bräunlich angefärbt).
- C)** Positivkontrolle der TUNEL-Färbung. Man erkennt zwei apoptotische Keratocyten (siehe Pfeile).

5. Diskussion

5.1 FLACS-Studie

Die Femtosekundenlaser-assistierte Kataraktchirurgie als neuestes mikrochirurgisches Verfahren im Bereich der Linsen Chirurgie wurde in den letzten Jahren stetig weiterentwickelt und hat bereits bei vielen Operateuren Akzeptanz erfahren.

Durch die Besonderheit des Ziemer LDV Z8, dass dieser Laser sowohl im Bereich der Hornhaut-, als auch Linsen Chirurgie eingesetzt werden kann, wird dieser besonders hinsichtlich ökonomischer Aspekte interessanter.

Das Ziel des Femtosekundenlasers im Bereich der Kataraktchirurgie ist es, die Operationsschritte der Capsulorrhexis, der Linsenfragmentation und der Inzisionen der Hornhaut zu übernehmen. Dadurch verspricht man sich ein schonenderes und zugleich reproduzierbareres Ergebnis im Vergleich zur konventionellen Operationsmethode mittels Phakoemulsifikation.

In dieser Arbeit wurden daher die Möglichkeiten des Z8 von zwei Seiten betrachtet:

Einerseits wurde die Methode der Femtosekundenlaser-assistierten Kataraktchirurgie mit der konventionellen Operationsmethode anhand von vorab festgelegten Parametern im postoperativen Verlauf miteinander verglichen. Zum anderen wurden anhand ausgewählter Schnitttechniken und histologisch aufbereiteter Bilder der Hornhaut, die Möglichkeiten und die Präzision des Lasers im Bereich der Hornhautchirurgie aufgezeigt.

Der primäre Zielparameter in der FLACS-Studie bestand in der Entwicklung der individuellen Sehschärfe. Weitere wichtige Zielparameter wie die Entwicklung der Endothelzellzahl, der Hornhautdicke, der Refraktiven Werte sowie der Makuladicke werden ausführlich diskutiert und dabei stets die eigenen Ergebnisse mit weiteren Studien verglichen.

Visusentwicklung

In unserer Studie lag bei beiden Gruppen der bestkorrigierte Fernvisus (Visus c.c.) präoperativ bei 0,63 im Median.

Dieser entwickelte sich bei beiden Gruppen stetig weiter und erreichte bereits zum ersten Kontrollpunkt eine Woche postoperativ einen Wert von 1,0 im Median bei beiden Gruppen. Der Visus von 1,0 blieb auch bei der zweiten postoperativen Kontrollmessung nach 6-8 Wochen bestehen.

Unterteilt man den bestkorrigierten Visus jedoch in drei Unterkategorien ($< 0,5$; $\geq 0,5$ und $\geq 0,8$) so erkennt man einen Unterschied zwischen beiden Gruppen. Der Anteil der Patienten mit einem Visus $< 0,5$ lag präoperativ in der Femto-Gruppe (20,6%) höher als in der Phako-Gruppe (16,0%). Der Anteil der Patienten, die einen Visus von $\geq 0,8$ eine Woche postoperativ erreichten, bemisst sich auf 88,2 %, wohingegen der Anteil in der Phakogruppe mit 76,0 % geringer ausfällt.

Zum Zeitpunkt der zweiten Kontrollmessung nach 6-8 Wochen war der Anteil der Patienten mit einem Visus $\geq 0,8$ bei beiden Gruppen annähernd gleich (94,1 % vs. 92,0%). Auf den ersten Blick scheint sich der Visus bei der Femto-Gruppe schneller zu erholen. Zwischen beiden Gruppen besteht jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 20: Visusentwicklung (Visus c.c) nach Femtolaser-assistierter Kataraktchirurgie und nach konventioneller Methode mittels Phakoemulsifikation

	Femto-Gruppe	Phako-Gruppe
Bestkorrigierter Fernvisus (Visus c.c.)		
Präoperativ		
< 0,5	20,6 %	16,0 %
0,5 - 0,63	47,1 %	58,0 %
≥ 0,8	32,3 %	26,0 %
Post-Op 1 Woche		
< 0,5	00,0 %	00,0 %
0,5 - 0,63	11,8 %	24,0 %
≥ 0,8	88,2 %	76,0 %
Post-Op 6-8 Wochen		
< 0,5	00,0 %	00,0 %
0,5 - 0,63	5,9 %	8,0 %
≥ 0,8	94,1 %	92,0 %

Trotzdessen, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht, so muss trotzdem hervorgehoben werden, dass im Gesamtkontext gesehen, die Visusentwicklung in beiden Gruppen sehr gut ist und in beiden Patientengruppen ein Visus von 1,0 im Median erreicht wurde. Ebenfalls hervorzuheben ist die Tatsache, dass bei keinem Patienten, sowohl in der Femto,- als auch in der Phakogruppe an beiden postoperativen Kontrollterminen, ein Visus von < 0,5 Visus besteht. Dies spricht dafür, dass es bei keinem der operierten Patienten zu größeren Komplikationen kam, die zu einer Einschränkung der Sehschärfe führten.

In einer Studie von Kránitz et al wurden 20 Patienten, die mit dem Femtosekundenlaser LenSx behandelt wurden, mit einem Patientenkollektiv von 25 Personen, die mittels konventioneller Phakoemulsifikation behandelt wurden, gegenüber gestellt und deren Ergebnisse miteinander verglichen.[41]

Deren Studie wies einen statistisch signifikanten Unterschied im postoperativen Verlauf hinsichtlich des bestkorrigierten Visus auf. Der bestkorrigierte Fernvisus lag nach einem Monat in der Femto-Gruppe bei $0,94 \pm 0,11$ und bei der Phako-Gruppe bei $0,84 \pm 0,16$, wobei sich der Unterschied statistisch signifikant voneinander unterschied ($p= 0,03$).[41]

Nach einer zweiten Kontrollmessung ein Jahr postoperativ gab es immer noch einen statistisch signifikanten Unterschied ($0,97 \pm 0,06$ vs. $0,92 \pm 0,09$, $p= 0,038$).

Eine andere Studie von Roberts et al hingegen konnte in einer prospektiven Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Visusentwicklung feststellen. In der Studie wurden 113 mittels Femtosekundenlaser und 105 mittels Phakoemulsifikation behandelte Patienten miteinander verglichen. [62]

In einer groß angelegten Metaanalyse von Popovic et al., bei der 15 randomisierte kontrollierte Studien und 22 Kohortenstudien und damit insgesamt 14567 Augen eingeschlossen wurden, kommt man ebenfalls zu dem Ergebnis, dass kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des unkorrigierten Fernvisus (WMD, -0.02 ; 95% CI, -0.04 bis 0.01 ; $p= 0.19$) und korrigierten Fernvisus (WMD, -0.01 ; 95% CI, -0.02 bis 0.01 ; $p= 0.26$) zwischen der Femtosekundenlaser-assistierten Kataraktchirurgie und der manuellen Kataraktchirurgie besteht. [59]

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass sich der Visus in beiden Gruppen im operativen Verlauf sehr gut entwickelt hat, jedoch kein signifikanter Unterschied besteht.

Sphärisches Äquivalent

Als Maßstab für die refraktive Stabilität wurde das Sphärische Äquivalent herangezogen. Im Median lag dieser präoperativ bei $-0,25$ in der Femtogruppe und bei $-1,57$ in der Phakogruppe, was für eine stabilere refraktive Ausgangslage in der Femtogruppe spricht.

Das sphärische Äquivalent betrug nach 1 Woche -0,38 in der Femto-Gruppe und -0,50 in der Phakogruppe. Zum Zeitpunkt der letzten Messung nach 6-8 Wochen lag das sphärische Äquivalent bei beiden Gruppen bei -0,13.

In einer Vergleichsstudie von Kanellopoulos et al wurde das sphärische Äquivalent in einer Vergleichsstudie zwischen Femtolaser-assistierter Kataraktchirurgie und konventioneller Operationsmethode ebenfalls postoperativ bestimmt.

Dort betrug das sphärische Äquivalent in der Phako-Gruppe nach 12 Monaten $-0,51 \pm 0,37$ und in der Femtogruppe $-0,16 \pm 0,13$ bei einem statistisch signifikanten Unterschied ($p= 0,037$). [37]

Popovic et al. konnten in ihrer Metaanalyse keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des mittleren absoluten Fehlers (Mean Absolute Error, MAE) des sphärischen Äquivalents (WMD, -0.02; 95% CI -0.07 bis 0.04; $p= 0.57$) feststellen. [59]

Da das refraktive Ergebnis jedoch von verschiedenen Faktoren abhängt, wurden in dieser Metanalyse darüber hinaus weitere Parameter betrachtet. So kommen Popovic et al. zu dem Ergebnis, dass die FLACS-Patienten statistisch signifikant besser zentrierte IOL's postoperativ aufwiesen, ausgehend davon, dass dies auf eine genauer zentrierte und kreisründere Kapsulotomie zurückzuführen ist. [59]

Auch andere Autoren wie Roberts et al. beteuern, dass die Femtosekundenlaser-assistierte Kataraktchirurgie eine genauere und präzisere Kapsulotomie garantiert, welche in der Konsequenz eine genauere Vorhersagekraft der Linsenposition ermöglicht und somit zu besseren visuellen und refraktiven Ergebnissen führt. [62]

Dass dies jedoch umstritten ist, zeigt eine Beobachtungsstudie von Okada et al., welche keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich Form und Zentrierung des Kapsulotomie und des sphärischen Äquivalents einen Monat und ein Jahr postoperativ erkennen lässt. [57]

Nicht signifikante Ergebnisse können jedoch auf verschiedene Fehlerquellen, wie beispielsweise unterschiedliche präoperative Messmethoden, die Wahl der Formel zur IOL-Berechnung und Methoden zur Beurteilung und Vorhersagefehlern zurückzuführen sein, welche einen tatsächlichen

Unterschied verbergen könnten, die bei einer konsistenten Kapsulotomie bestehen. [59]

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass in dieser Studie sowohl bei der Femto-, als auch bei der Phakogruppe sehr stabile refraktive Werte erreicht wurden. Diese Ergebnisse lassen zwischen beiden Gruppen jedoch keinen signifikanten Unterschied erkennen ($p= 0,969$).

Darüber hinaus müssen die Ergebnisse mit Vorsicht genossen werden, da refraktive Ergebnisse, wie oben erwähnt, von verschiedenen Parametern und Fehlerquellen abhängen, die das Ergebnis, trotz möglicher signifikanter Unterschiede beeinflussen.

Endothelzellzahl

Als wichtige Maß-, und Messgröße für die Sicherheit der Operationsmethode bei der Kataraktchirurgie lässt sich die Endothelzellzahl anführen.

Manipulation an der Hornhaut, der Einsatz von Ultraschallenergie und das Freiwerden von Entzündungszellen sorgen für einen Untergang von Endothelzellen, die sehr wichtig für Homöostase der Hornhaut sind.

Im Vergleich beider Gruppen lag die präoperativ gemessene Endothelzelldichte im gleichen Bereich (2543 vs. 2537 Zellen/mm²). Bei der Femto-Gruppe lag der mediane Endothelzellverlust bei -98 Zellen (- 4,0%) und bei der Phakogruppe bei -102 Zellen (- 4,2%). Bei einem p-Wert von 0,563 konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Vergleicht man diese Messergebnisse mit denen anderer Studien, fällt der Endothelzellverlust in dieser Studie grundsätzlich sehr gering aus.

Conrad-Hengerer et al führten eine prospektiv randomisierte Studie an 150 Augen durch und berichteten über einen durchschnittlichen Endothelzellverlust nach drei Monaten postoperativ von 8,1 % \pm 8,1 % in der Femto-Gruppe und 13,7% \pm 8,4% in der Phakogruppe. Diese Ergebnisse waren mit einem p-Wert von $p= < 0,001$ statistisch signifikant. [8]

Krarup et al konnten ihrerseits jedoch nach drei Monaten postoperativ keinen Unterschied bezüglich des Endothelzellverlusts feststellen (11,4% vs. 13,9%, $p= 0,3$). [42]

Tabelle 21: Endothelzellverlust im Vergleich in verschiedenen Studien

Autor	Studiendesign	Zeitpunkt d. Messung	Femto	Phako	p-Wert
Congrad-Hengerer et al [8]	Prospektiv (Prozent)	3 Monate	8,1 ± 8,1 %	13,7 ± 8,4 %	< 0,001
Krarp et al [42]	Prospektiv (Prozent)	3 Monate	11,4 %	13,9 %	0,3
Abell et al [4]	Prospektiv (Zellen/mm ²)	3 Monate	-143 ± 208,3	-224,9 ± 188,95	0,022
Takács et al [69]	Prospektiv (Zellen/mm ²)	1 Monat	-123	-299	Nicht signifikant
Abell et al [2]	Prospektiv (Zellen/mm ²)	3 Wochen	-103 ± 208	-138 ± 189	0,04

Die Metanalyse von Popovic et al. demonstriert, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Endothelzellverlusts zu Gunsten der Femtosekundenlaser-assistierte Kataraktchirurgie gibt (WMD, -55.43; 95% CI, -95.18 bis -15.69; p= 0.006). [59]

Es ist jedoch unklar, ob die Differenz von 55.43 Zellen/mm² eine klinische Signifikanz besitzt. Zum Beispiel kann aufgrund der Messinstrumente fehlerbehaftet sein, da die Spiegelmikroskopie zur Bestimmung der Endothelzellzahl eine schlechte Reproduzierbarkeit aufweist. [59]
Studien von Munoz et al, sowie Smith et al, die den Einfluss des Femtosekundenlasers auf das Endothel evaluiert haben, kommen zu dem Ergebnis, dass diese Technik sicher für das Endothel ist. [68] [54]

Im Gegensatz dazu wird in einer Studie von Abell et al beschrieben, dass Patienten, welche sich einer Femtosekundenlaser-assistierte Kataraktoperation unterzogen und dabei die Hornhautinzisionen von dem Femtosekundenlaser übernommen wurden, einen größeren Endothelzellverlust hatten, als Patienten, welche sich ebenfalls der Femtosekundenlaser-assistierte Kataraktoperation unterzogen, aber manuelle Hornhautinzisionen vorgenommen wurden (p= <0.001). [2]

Zusammenfassend kann für die Studie festgehalten werden, dass der Endothelzellverlust sowohl in der Femto-Gruppe, als auch in der Phako-Gruppe in der gleichen Größenordnung anzusiedeln ist.

Im Vergleich zu anderen Vergleichsstudien scheint in diesem Fall der Endothelzellverlust insgesamt sehr gering, was einerseits durch die kleine Studiengruppe und einer zu geringen Repräsentanz bedingt sein kann oder andererseits durch die insgesamt hohe Qualität und Sorgfalt des Operateurs (gleicher Operateur für beide Operationsverfahren in dieser Studie).

Pachymetrie (Hornhautdicke)

Die mediane Hornhautdicke war bei beiden Gruppen präoperativ annähernd identisch (559 μm vs. 558 μm). Nach 8 Wochen lag die mediane Hornhautdicke bei der Femto-Gruppe bei 562 μm und bei der Phako-Gruppe bei 553 μm . Bei der Femtgruppe kam es also zu einer leichten Zunahme der Hornhautdicke, bei der Phakogruppe zu einer leichten Abnahme. Insgesamt spricht der Vergleich der postoperativen Messungen im Vergleich zu den Ausgangswerten jedoch für einen sehr geringen Unterschied. Zwischen diesen Werten bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied ($p= 0,119$).

Kanellopoulos et al beobachteten in einer prospektiv ausgelegten Studie den Verlauf der Hornhautdicke insgesamt über 6 Monate. Dabei wurde der präoperative Ausgangswert bestimmt und postoperative Kontrollmessungen zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten (1 Tag, 1 Woche, 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate) durchgeführt. [37]

In deren Studie gab es einen statistisch signifikanten Unterschied am ersten postoperativen Tag (579,45 μm vs. 601,68 μm ; $p= 0,045$).

Für alle anderen postoperativen Kontrollen bestand keine statistische Signifikanz mehr.

Tabelle 22: Prä-, und Postoperative Hornhautdicke (alle Werte in μm) einer Studie von Kanellopoulos et al [37]

	Prä-Op	1 Tag	1 Woche	1 Monat	3 Monate	6 Monate
Phako-Gruppe						
Mittelwert	543,89	579,45	551,96	541,05	537,51	536,72
Standardabweichung	36,68	54,23	43,2	38,54	37,22	37,14
Min.	445	480	469	463	450	448
Max.	647	720	714	692	654	650
Dif. Zur Baseline	-	44,56	17,07	6,16	2,62	1,83
Femto-Gruppe						
Mittelwert	535,71	601,68	553,89	539,54	538,21	537,92
Standardabweichung	42,49	69,22	57,98	51,15	49,43	46,6
Min.	465	520	474	470	465	462
Max.	654	766	712	654	654	654
Dif. Zur Baseline	-	65,97	18,18	3,82	2,5	2,21
p-Wert	0,883	0,045	0,815	0,735	0,855	0,882

Anhand der Werte aus Tabelle 22 kann man gut erkennen, dass es bei beiden Gruppen zu einer vorübergehenden Schwellung der Hornhaut gekommen ist, diese jedoch bei der Femto-Gruppe stärker ausgeprägt war als bei der Phako-Gruppe. Im weiteren postoperativen Verlauf geht die Schwellung der Hornhaut jedoch konstant zurück und lässt 6 Monate postoperativ kaum noch einen Unterschied im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten erkennen.

Da in der Studie dieser Arbeit die Hornhautdicke nur eine Woche und 6-8 Wochen postoperativ bestimmt wurden, lässt sich kein direkter Vergleich zu den Werten der Studie von Kanellopoulos et al ziehen, da die transiente Hornhautschwellung in dieser Arbeit unter Umständen unbemerkt blieb.

Auf die lange Sicht hingegen nahm jedoch auch bei dieser Studie die Hornhaut annähernd die Ursprungswerte an. Dies spricht dafür, dass es langfristig keinen Unterschied zwischen Femto-, und Phako-Gruppe hinsichtlich einer möglichen Veränderung der Hornhautdicke gibt.

Demgegenüber steht eine Metanalyse von Popovic et al., in der konträr dazu ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der zentralen Hornhautdicke

zu Gunsten der Femtosekundenlaser-assistierten Kataraktchirurgie mit einem Unterschied von $6.37 \mu\text{m}$ ($p= 0.02$) im postoperativen Verlauf bestand. [59]

Somit lässt sich zumindest anhand der Ergebnisse dieser Arbeit und der Studien von Popovic et al. und Kanellopoulos et al festhalten, dass auf lange Sicht gesehen die Hornhautschwellung in der FLACS-Gruppe gleich stark oder geringer ausgeprägt ist, als dies in der konventionellen Gruppe der Fall ist.

Netzhautdicke

Eine relativ bekannte postoperative Komplikation der Kataraktchirurgie ist das zentrale Makulaödem (CMÖ). Dieses, so wird vermutet, entsteht aufgrund einer Entzündungsreaktion, die durch die mechanische Manipulation und den Einsatz der Phakoemulsifikation im Auge entsteht. Als Messgröße der möglichen Komplikation eines CMÖ haben wir uns in dieser Studie auf die Bestimmung der Werte des zentralen Netzhautvolumens, der minimalen und der maximalen Hornhautdicke konzentriert. Weitere Messungen, wie die quantitative Bestimmung von Entzündungszellen im Auge wurde nicht vorgenommen. In dieser Studie lagen die medianen Volumina der zentralen Netzhaut bei beiden Gruppen bei $8,50 \mu\text{m}^3$. Zum Zeitpunkt der postoperativen Kontrolle nach 6-8 Wochen lag das mediane Volumen der zentralen Netzhaut bei der Femto-Gruppe jedoch mit $8,60 \mu\text{m}^3$ etwas höher als bei der Phakogruppe mit $8,44 \mu\text{m}^3$.

Dies lässt die Annahme zu, dass die postoperative Entzündungsreaktion, die zu einer Schwellung der Netzhaut führt, in der Femto-Gruppe minimal höher ausgeprägt war als in der konventionellen Vergleichsgruppe. Dabei muss jedoch Erwähnung finden, dass diese Werte statistisch nicht signifikant miteinander korrelieren und die Abweichung vom Ausgangswert insgesamt sehr gering ist.

Schultz et al konnten in einer prospektiven Studie demonstrieren, dass die Prostaglandinlevel im Kammerwasser bei Patienten, die mittels Femtosekundenlaser operiert wurden, höher lagen als bei der Phako-Gruppe. [63]

Die Konzentration war signifikant höher ($182,1 \pm 38,1$ pg/ml vs. $17,3 \pm 4,0$ pg/ml; $p= 0,0001$).[63] In dieser Studie wurden jedoch nicht die Netzhautdicke und das zentrale Netzhautvolumen gemessen, weshalb man nur vermuten kann, dass in der Studie von Schultz et al das Risiko einer CMÖ aufgrund der höheren Konzentration an Entzündungszellen höher war. Ein kausaler Zusammenhang lässt sich daraus jedoch nicht ziehen.

Congrad-Hengerer et al konnten in einer anderen Studie jedoch keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Netzhautdicke feststellen. So wurden in einer prospektiv randomisiert angelegten Studie 104 Patienten an einem Auge unter Zuhilfenahme eines Femtosekundenlasers und an dem anderen mittels Phakoemulsifikation behandelt. Postoperativ stellten sie fest, dass die zentrale Netzhautdicke 4 Tage postoperativ bei beiden Gruppen gleich war. [10]

Abschließend ist es schwierig einen kausalen Zusammenhang zwischen Operationsmethode und Risiko eines CMÖ zu ziehen. In dem Fall dieser Arbeit, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Parameter zur Beschreibung der Netzhaut wie das zentrale Netzhautvolumen, die minimale Netzhautdicke und die maximale Netzhautdicke wiesen nur minimale Unterschiede im Vergleich zu den Ausgangswerten auf, was generell für ein geringes Risiko eines CMÖ spricht. Darüber hinaus sind die Ergebnisse von anderen Studien ebenfalls nicht einheitlich und teils widersprüchlich.

Effektive Phakoemulsifikationszeit

Die effektive Phakoemulsifikationszeit (EPT) wird folgendermaßen definiert: Man multipliziert die totale Phakoemulsifikationszeit mit der durchschnittlichen Phakoleistung (Angabe in %). Das Produkt repräsentiert, wie lange die Phakoemulsifikationszeit bei einer Phakoleistung von 100% wäre und macht es somit möglich, verschiedene Phako-Systeme und unterschiedliche Phakoleistungen untereinander zu vergleichen. [26]

In unserem Fall lag die mediane EPT bei der Femto-Gruppe bei 0,20 und bei der Phako-Gruppe bei 2,85 (korrigiert bei 2,30). Diese Werte korrelierten statistisch signifikant miteinander ($p = <0,001$).

Die Werte für die EPT variieren in der Literatur teils sehr stark und sind ebenfalls abhängig vom eingesetzten System des Femtosekundenlasers. In der aktuellen Literatur gibt es jedoch kaum Daten zum Ziemer Z8. Vergleicht man die EPT dieser Arbeit mit denen anderer Studien, so gibt es nur eine Studie von Conrad-Hengerer et al, in der die durchschnittliche EPT bei 0,00 und damit unterhalb der in dieser Arbeit gemessenen EPT lag. Bei der Studie wurde der Catalys als Lasersystem verwendet. Vergleicht man jedoch die Werte anderer Studien bei denen der Catalys als Lasersystem verwendet wurde, so gibt es teilweise große Unterschiede und die Werte bewegen sich zwischen 0,00 und 4,30. Dies lässt die Frage offen, ob die EPT in diesen Fällen mit dem Lasersystem oder dem Operateur zusammenhängen.

Generell ist jedoch leicht zu erkennen, dass die durchschnittliche EPT in allen Fällen, bei denen der Femtosekundenlaser zum Einsatz kam, signifikant niedriger ist.

Der Vergleich der verschiedenen Studien hinsichtlich der EPT bei Einsatz in der Femtolaser-assistierten Kataraktchirurgie und der konventionellen Methode mittels Phakoemulsifikation sind übersichtlich in Tabelle 23 dargestellt.

Auch die Metaanalyse von Popovic et al. bestätigt, dass es in der FLACS-Gruppe zu einer signifikant kürzeren effektiven Phakoemulsifikationszeit kam, welche eine niedrigere Gesamtenergie bedeutet, welcher das Auge während der Operation ausgesetzt ist. [59] [12]

In vielen Studien wird eine Korrelation zwischen EPT und der postoperativen Visusentwicklung beschrieben. Demnach korreliert eine niedrige EPT häufig mit einem höheren postoperativen Visus.

Um einen Zusammenhang zwischen der postoperativen Entwicklung des Visus und der EPT darzustellen, führten wir eine Regressions-, und Korrelationsanalyse der EPT mit dem, beim zweiten Messzeitpunkt 6-8 Wochen postoperativ bestimmten, Fernvisus (Visus c.c.) durch. Anhand der logistischen Regression ($r = 0,012$) konnte dargelegt werden, dass in diesem Fall zwischen

der Entwicklung des bestkorrigierten Fernvisus und der Dauer der Phakoemulsifikation keine statistisch signifikante Korrelation besteht.

Tabelle 23: Vergleich verschiedener Studien hinsichtlich der EPT bei Einsatz in der Femtolaser-assistierten Kataraktchirurgie und der konventionellen Methode mittels Phakoemulsifikation (Daten aus der Metaanalyse von Popovic et al) [59]

Studie	Studiendesign	Platform	Femto	Phako	p-Wert
Daya et al [16]	Prospektiv	Victus	0,57 ± 0,51	0,87 ± 0,85	0,002
Abell et al [4]	Prospektiv	Catalys	2,33 ± 2,28	14,24 ± 10,9	< 0,0001
Krarup et al [42]	Prospektiv	Lensar	3,78 ± 5,10	5,45 ± 4,60	< 0,0001
Abell et al [1]	Prospektiv	Catalys	1,99 ± 5,24	8,69 ± 7,47	< 0,001
Abell et al [3]	Prospektiv	Catalys	4,30	14,30	< 0,0001
Mayer et al [53]	Retrospektiv	LenSx	1,58 ± 1,02	4,17 ± 2,06	0,001
Reddy et al [60]	Prospektiv	Victus	5,20 ± 5,70	7,70 ± 6,00	0,025
Conrad-Hengerer et al [8]	Prospektiv	Catalys	0,00 ± 0,10	1,40 ± 0,10	< 0,05
Conrad-Hengerer et al [13]	Prospektiv	Catalys	0,16 ± 0,21	4,07 ± 3,14	< 0,05
Chang et al [7]	Retrospektiv	Lensar	8,95 ± 9,94	9,89 ± 7,93	-

5.2 DMEK-Studie

Die DMEK als neuestes Verfahren der Hornhauttransplantationen nimmt im klinischen Alltag eine immer bedeutendere Rolle ein. Dabei hat es sich mittlerweile als Verfahren zur Behandlung von Hornhautendothelerkrankungen als Goldstandard etabliert.

Die Präparierung des Spendertransplantats und die Entfernung der Descemetmembran samt Hornhautendothel sind noch nicht einheitlich standardisiert und hängen maßgeblich vom Können und der klinischen Erfahrung des Operateurs ab.

Die Idee zur Weiterentwicklung des Operationsverfahrens gründet auf zwei wesentlichen Punkten. Einerseits ist es der Wunsch nach der Etablierung eines standardisierten und reproduzierbaren Operationsergebnisses. Andererseits die Hoffnung, dass in Zukunft nicht jede Operation die Präparation der gesamten Descemetmembran samt Hornhautendothel sowohl an Spender-, als auch Empfängerauge notwendig macht, sondern lediglich der erkrankte Endothelbereich entfernt und ersetzt wird. Da dies manuell jedoch bisher nicht möglich ist, resultierte die Idee, den Femtosekundenlaser als präzises Schneidewerkzeug an dem Hornhautendothel einzusetzen. Als erster Schritt auf dem Weg zu diesem Ziel wurde in dieser Doktorarbeit das Schnittprofil an der Hornhaut evaluiert. Dies soll den Grundbaustein für weitere Studien ermöglichen und andererseits dazu anregen, an weiteren Einsatzmöglichkeiten des Femtosekundenlasers zu forschen.

Schnittprofile von Femtosekundenlaser-Systemen wurden bisher vornehmlich anhand der Vorderkapsel evaluiert. Die Kapsulorhexis als wichtiger Schritt in der Kataraktchirurgie ist für die Zentrierung der Kunstlinsen und das visuelle klinische Ergebnis von Bedeutung. Es ist mittlerweile gut untersucht, dass der Femtosekundenlaser einen geometrisch besseren und kreisrunden Schnitt ermöglicht als dies mittels manueller Kapsulorhexis möglich ist. [50]

Vor dem Hintergrund eines möglichen Einsatzes des Femtosekundenlasers im Bereich der Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik wurde das Schnittprofil des Ziemer Z8 anhand verschiedener Hornhautschnitte evaluiert.

Im Hinblick auf das Schnittprofil bei einer möglichen DMEK stand in dieser Studie vornehmlich jedoch der Sicherheitsaspekt im Vordergrund.

Die Phasenkontrastaufnahmen in den Abbildungen 24 und 25 zeigen auch in dem Bereich des Hornhautendothels einen durchgehenden, kreisrunden Schnitt. Mittels Propidiumiodid-Färbung und Hoechst-33342-Färbung sollte jedoch die Vitalität bzw. Avitalität des unmittelbar an den Schnitt angrenzenden Gewebes evaluiert werden.

Erfreulicherweise ist in Abbildung 24 zu erkennen, dass unmittelbar nach dem Schnitt, vor Entfernung der Descemetmembran, lediglich eine avitale stromale Zelle nachgewiesen werden kann. Die Hornhautendothelzellen sind bis an die Schnittkante angrenzend vital.

Nach Entfernung der Descemetmembran lassen sich zwar einige avitale Flügelzellen im Bereich des Schnittes und des freiliegenden Stromas nachweisen, die Gegenbetrachtung mittels Hoechst-Färbung lassen jedoch eine normale Anzahl von vitalen Endothelzellen erkennen, die bis an die Schnittkante reichen.

Die Abbildung 28 legt mittels TUNEL-Färbung in einer sagittalen Ansicht eines Hornhautpräparates mit Schnitt durch Endothel und Descemetmembran ebenfalls dar, dass in der Umgebung des Schnittes keine apoptotischen Keratozyten erkennbar sind.

Die Abbildungen 26 und 27 zeigen detaillierte Aufnahmen des Schnittprofils mittels Rasterelektronenmikroskopie an zwei Hornhautschnitten. In Abbildung 26 lässt sich eine durchgängige, sehr glatte Schnittebene ohne stromale Gewebebrücken erkennen. Das Hornhautendothel scheint durch den Laser nicht beeinträchtigt. Die Grenzen des Schnittes sind in der Tiefe durch die durchgängige stromale Verbindung erkennbar.

In Abbildung 27 wird die Schnittführung mit den gleichen Systemeinstellungen durch eine Descemetfalte betrachtet. Im Gegensatz zum durchgängigen, glattrandigen Schnittprofil, welches in Abbildung 26 zu erkennen ist, bestehen hier im Bereich der Descemetfalte vereinzelte stromale Gewebebrücken, da die

Präparationsebene aufgrund der Faltenbildung außerhalb des Arbeits-, bzw. Wirkungsbereiches des Lasers liegt. Trotzdem ist das Hornhautendothel im Bereich des Schnittes durchtrennt.

In allen Fällen war es sehr leicht die Descemetmembran nach vorangegangenem Laserschnitt manuell zu entfernen. Dies spricht auch in der praktischen Handhabung für eine saubere Präparation ohne wesentliche Gewebebrücken.

Erste In-Vivo-Studien belegen bereits den Nutzen der Femtosekundenlaser-assistierten DMEK (FE-DMEK) gegenüber der manuellen DMEK (M-DMEK).

Eine der ersten Arbeiten zu diesem Thema stammt von A. Einan-Liftshitz et al., bei der anhand einer retrospektiven Studie zwei Patientengruppen verglichen wurden, die sich einer kombinierten DMEK und Kataraktoperation aufgrund einer Fuchs-Endotheldystrophie unterzogen haben. Davon wurden 17 Patienten mittels FE-DMEK und 89 Patienten mittels M-DMEK behandelt. Als primäre Zielparameter wurden der bestkorrigierte Visus (BCVA), die Endothelzelldichte, sowie die Rate der Transplantatablösungen festgelegt. [25]

Tabelle 24 stellt das postoperative Ergebnis der Studie von A. Einan-Liftshitz et al. nach sechs Monaten dar:

Tabelle 24: Postoperatives Ergebnis nach 6 Monaten

Quelle: „Comparison of Femtosecond Laser-Enabled Descemetorhexis and Manual Descemetorhexis in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty,” A. Einan-Liftshitz et al, Cornea (Vol. 36) p. 767-770

	FE-DMEK	M-DMEK	p-Wert
Ø BCVA (logMAR) (SD)	0.19 (0.13)	0.35 (0.48)	0.218
Ø Verbesserung des BCVA (SD)	0.27 (0.20)	0.24 ± 0.47	0.094
Ø Endothelzelldichte (SD) Zellen/mm ²	2105 (285)	1990 (599)	0.579
Ø Endothelzellverlust	24%	28%	0.534
Anzahl der Transplantatablösungen (%)	0 (0)	4 (5)	0.041

Die Resultate nach sechs Monaten zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des bestkorrigierten Visus, der Endothelzellichte, sowie des Endothelzellverlustes. Schaut man sich jedoch die Anzahl der Transplantatablösungen an, so kam es in der M-DMEK zu insgesamt 4 postoperativen Transplantatablösungen, in der FE-DMEK zu keiner ($p=0.041$). Die postoperative Transplantatablösung ist die häufigste Komplikation nach der DMEK, welche häufig weitere Injektionen von Luft in die Vorderkammer notwendig machen (sog. „Rebubbling“). [31] [32]

Als eine mögliche Erklärung wird die höhere Präzision des Schnittes und die damit einhergehende verbesserte Passgenauigkeit des Transplantats am Patientenaug diskutierte. [25]

Bisherige Studien konnten bereits zeigen, dass eine schlechte Passgenauigkeit des Transplantats und eine Überlagerung des Transplantats mit dem verbliebenen Endothel am Patientenaug ein Risikofaktor für Transplantatablösungen darstellt. [6] [70]

Generell wird daher empfohlen eine Descemetorhexis am Patientenaug durchzuführen, welche über die Größe des Transplantats hinausgeht. [71]

Eine aktuellere Studie von D. Pilger et al. führte ebenfalls eine DMEK-Vergleichsstudie an insgesamt 22 Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie durch. Bei der einen Hälfte erfolgte die DMEK mittels FE-DMEK, bei der anderen mittels M-DMEK.

Im Vordergrund der Studie stand die Analyse der postoperativen Präzision der Descemetorhexis, sowie die Fläche der Endothel-Denudierung. Zudem wurden drei Monate postoperativ der Endothelzellverlust und der bestkorrigierte Visus (BCVA) bestimmt. [58]

Die Einstellungen des Femtosekundenlasers wurden wie folgt festgelegt: Die Tiefe des zylindrischen Schnittes wurde auf 100 μm in die Vorderkammer festgelegt. Die Tiefe des Schnittes in das Hornhautstroma hat variiert. Bei sechs Patienten wurde die Schnitttiefe auf 100 μm , bei drei Patienten auf 75 μm und bei zwei Patienten auf 60 μm festgelegt. Der Durchmesser der Descemetorhexis war bei allen Patienten auf 8,0 mm, dem maximal möglichen Durchmesser des Lasersystems, festgelegt. [58]

Untersuchungen an der Spaltlampe ergaben ein Wellenmuster des Transplantats für die M-DMEK (Abbildung 29A und 30A), für die FE-DMEK einen präzisen Schnitt und eine parallele Anlagerung des Transplantats an die Descemetorhexis (Abbildung 29B und 30B). [58]

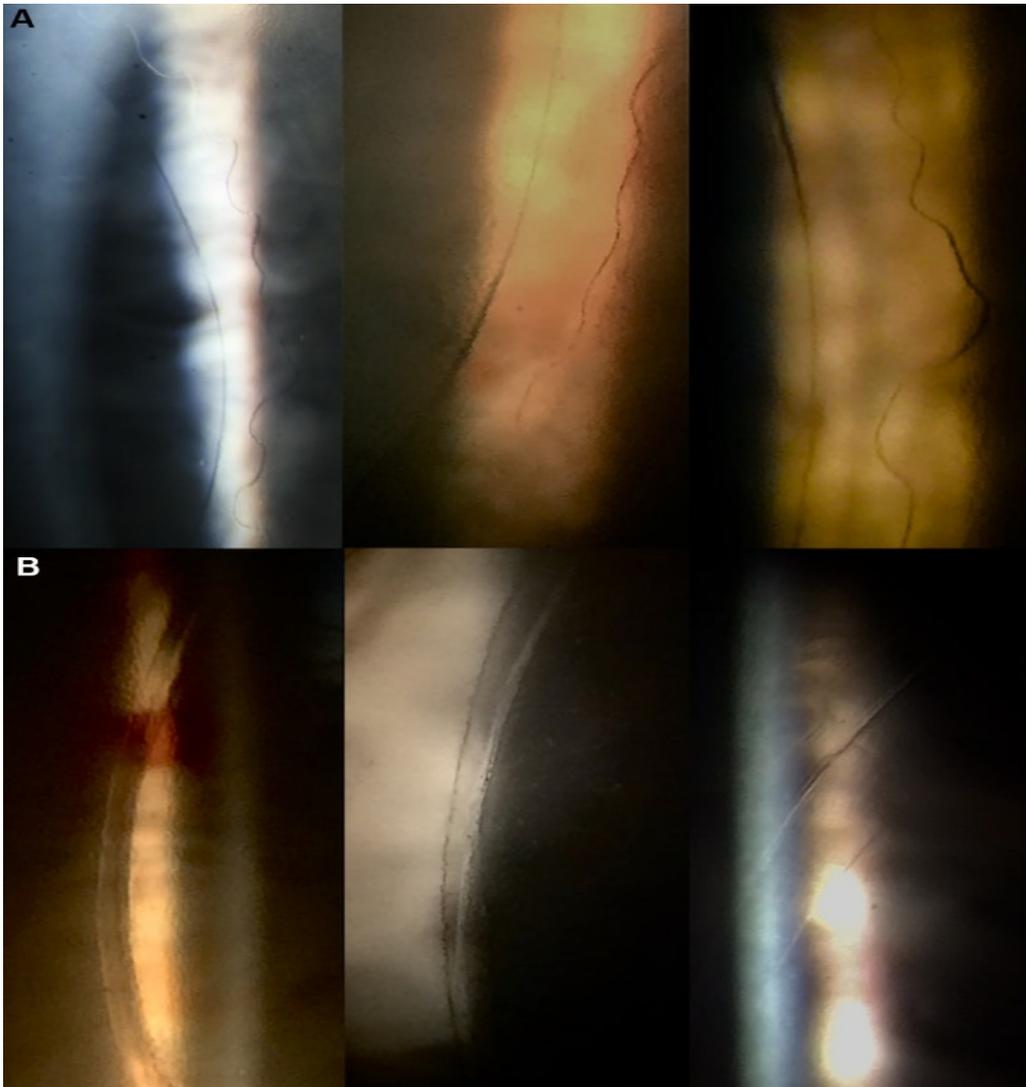


Abbildung 29: Spaltlampenuntersuchung bei Patienten mit (A) M-DMEK und (B) FE-DMEK

Quelle: Pilger D., et al. British Medical Journal 2018;3

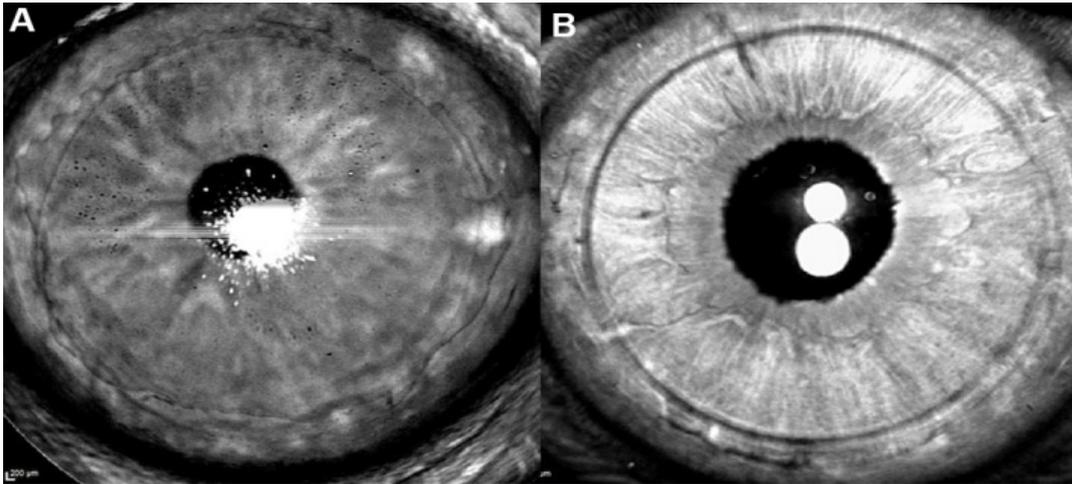


Abbildung 30: OCT-Bilder bei Patienten mit (A) M-DMEK und (B) FE-DMEK
 Quelle: Pilger D., et al. British Medical Journal 2018;3

OCT-Bilder zeigten jedoch lediglich bei fünf Patienten (bei allen war die Schnitttiefe auf 100 μm festgelegt) mit FE-DMEK eine saubere Schnittkante. Bei den anderen Patienten konnten die OCT-Bilder eine diskontinuierliche Präparationsebene nachweisen. Bei diesen Patienten verblieben nach der FE-DMEK Gewebebrücken, welche zu kleineren radiären Rissen bei der manuellen Entfernung der Descemetmembran führten (Abbildung 31). [58]

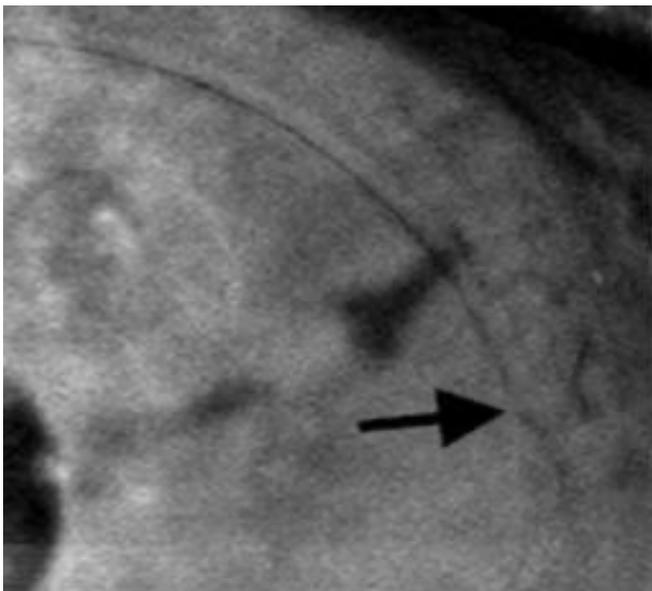


Abbildung 31: OCT-Bild bei inkompletter FE-DMEK. Pfeil zeigt radiären Einriss.
 Quelle: Pilger D., et al. British Medical Journal 2018;3

Der Durchmesser der Descemetorhexis bei der M-DMEK zeigte jedoch eine sehr große Varianz im Vergleich zur FE-DMEK, bei der der Durchmesser der Descemetorhexis annähernd der eingestellten 8,0 mm entsprach. In Folge dessen kam es jedoch bei der FE-DMEK Gruppe häufiger zu einer Überlagerung des Transplantats mit dem gesunden Endothel. Andererseits betrug die Fläche der Endothel-denudierten Bereiche in der FE-DMEK Gruppe lediglich 2,5 (1,2-5,9) mm². Im Vergleich dazu lag diese Fläche bei der M-DMEK Gruppe bei 11,6 (7,6-18,0) mm² (p= <0.001).

In der M-DMEK Gruppe benötigten drei Patienten ein „Rebubbling“ aufgrund einer postoperativen Transplantatablösung. Im Gegensatz dazu kam es nur bei einem Patienten in der FE-DMEK Gruppe zu einer Transplantatablösung. Der bestkorrigierte Visus unterschied sich postoperativ in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Der Endothelzellverlust war bei der M-DMEK etwas höher (21%; 5%-78%) im Vergleich zur FE-DMEK (17%; 6%-38%), jedoch statistisch nicht signifikant (p=0.351). [58]

Betrachtet man die Ergebnisse der DMEK-Studie in dieser Arbeit und die Ergebnisse der beiden oben aufgeführten Studien, in denen der Femtosekundenlaser bereits klinisch in der DMEK eingesetzt wurde, lässt sich feststellen, dass der Laser sehr präzise und reproduzierbare Ergebnisse liefert. Die beiden oben angeführten Studien zeigen zwar postoperativ keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich klinischer Parameter wie der Entwicklung des bestkorrigierten Visus oder des Endothelzellverlusts, können aber ebenfalls die hohe Präzision und Reproduzierbarkeit der Schnittprofile bestätigen.

Probleme entstanden in der Studie von Pilger et al. vor allem wenn die Schnitttiefe in das Stroma unter 100 µm betrug. In Folge dessen kam es bei einigen Patienten zu einer diskontinuierlichen Präparationsebene und bei der anschließenden manuellen Entfernung der Descemetmembran zu radiären Einrissen in das gesunde Endothel. Hingegen war der Bereich von denudiertem Endothel in der FE-DMEK deutlich kleiner.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Femtosekundenlaser Z8 von Ziemer sehr gewebeschonend und präzise arbeitet. Er bietet zumindest in der Theorie eine sehr gute und vor allem reproduzierbare Grundlage zur

Entfernung der Descemetmembran von Spender-, und Empfängerauge.
Die Ergebnisse dieser Arbeit untermauern hinsichtlich Präzision und Reproduzierbarkeit die Ergebnisse anderer Studien.

In weiteren Studien müsste evaluiert werden, mit welcher Einstellung des Lasersystems optimale Ergebnisse erreicht werden können. Zum einen spielt es eine wichtige Rolle, die Schnitttiefe in das Stroma einerseits tief genug anzusetzen, um eine durchgehende Schnittebene zu erreichen und somit Komplikationen wie radiäre Einrisse zu vermeiden. Andererseits sollte der Schnitt nicht zu tief ins Stroma hineinragen, um das Trauma und somit auch die Entzündungsreaktion so gering wie möglich zu halten.

Eine große Rolle spielt ebenfalls der eingestellte Durchmesser der Descemetorhexis. Dieser sollte groß genug sein, um eine Überlagerung des Transplantats mit dem gesunden Endothel zu vermeiden und somit das Risiko einer Transplantatablösung zu minimieren. Andererseits sollte der Durchmesser bestenfalls nicht zu groß sein, um denudierte Endothelbereiche zu vermeiden. Da Endothelzellen zu den denudierten Bereichen migrieren, könnten kleinere denudierte Bereiche zu einer erhöhten Endothelzelldichte führen. [35] [36]

Zumindest wecken bisherige Ergebnisse die Hoffnung, dass der Femtosekundenlaser in Zukunft in einem weiteren Bereich der Ophthalmochirurgie Einzug findet und einen wichtigen Operationsschritt standardisiert und somit langfristig die DMEK verbessert.

5.3 Zukunftsaussichten

„Die beste Art, die Zukunft vorauszusagen, ist, die Zukunft zu erfinden“.

(Zitat von Alan Kay, Informatiker“)

In vielen Bereichen konnte sich der Einsatz des Femtosekundenlasers bereits etablieren. Zahlreiche Studien haben erwiesen, dass der Femtosekundenlaser geometrisch rundere, präzisere und reproduzierbarere Ergebnisse liefert als dies, selbst von erfahrenen Chirurgen, mittels manueller Technik möglich wäre. [50] [55]

Besondere Bedeutung erfahren diese Ergebnisse bei der Entwicklung neuer Intraokularlinsen. Die sehr genaue intraoperative Fixierung und Zentrierung ist essentiell beim Einsatz torischer, multifokaler und aspherischer Linsen.

In einer kleineren Studie von Dick und Schultz wurde eine neue Kapsel fixierte Linse (90F IOL von Morcher GmbH, Stuttgart, Germany) nach vorderer Kapseleröffnung mittels Femtosekundenlaser eingesetzt und evaluiert. Die Linse verfügt über acht Haptiken, von denen vier vor und vier hinter der eröffneten Vorderkapsel fixiert werden. Die ersten Ergebnisse zeigten im postoperativen Verlauf zwischen einer Woche und einem Monat nur geringfügige Änderungen des sphärischen Äquivalents, welche eine hohe refraktive Stabilität darlegen. Ebenfalls kam es zu keinen Komplikationen (z.B. Dislokationen und Rotation der Linse, Ruptur des Kapselsacks oder inflammatorische Ereignisse). [20]

Trotz der geringen Studiengröße von 6 Augen, lässt dieses neue Linsendesign auf stabilere und vorhersehbarere refraktive Ergebnisse und weniger Rotation der eingesetzten IOL hoffen. Voraussetzung für die Weiterentwicklung dieser Technik ist jedoch eine exakt reproduzierbare Kapsulotomie, welche momentan nur die Femtosekundenlasertechnologie liefern kann. Weitere prospektive klinische Studien mit einer größeren Anzahl an Patienten sind jedoch notwendig, um diese ersten Ergebnisse zu bestätigen.

Einer besonderen Bedeutung wird der Kapsulorrhexis darüber hinaus vor allem bei pädiatrischen Kataraktoperationen zuteil. Anders als bei Erwachsenen ist der Kapselsack bei Kindern deutlich elastischer und dementsprechend

schwieriger zu handhaben während der Kataraktoperation. Als Resultat kommt es häufig zu radiären Einrissen, sowie zur Ruptur des Kapselapparates.

Darüber hinaus muss Bedacht werden, dass es bei nahezu 100% der jungen Patienten (0-7 Jahre) zu einem Nachstar kommt (PCO = Posterior capsular opacification), sofern die Hinterkapsel nicht entfernt wird und intakt bleibt. [5]

Aus diesem Grund ist es sinnvoll die Hinterkapsel während der Kataraktoperation mit zu entfernen. Dies ist jedoch aufgrund der anatomischen Eigenschaften des pädiatrischen Kapselapparates und der Nähe zur vorderen Glaskörpergrenzmembran sehr kompliziert und häufig mit Komplikationen behaftet.

Aktuell gibt es einige Berichte, die Femtosekundenlaser als „off-label“-Verfahren bei pädiatrischen Kataraktoperationen beschreiben. In einer aktuellen Studie wurde der Laser sowohl zur vorderen als auch hinteren Kapsulotomie verwendet. Nach der vorderen Kapsulotomie wurde die Linse entfernt, die kornealen Inzisionen verschlossen, der Laser erneut angedockt und die hintere Kapsulotomie durchgeführt. Die hintere Kapsulotomie wurde in Relation zur vorderen Kapseleröffnung zentriert. Die Ergebnisse zeigten sehr gut zentrierte und runde Kapseleröffnungen. Die vorderen und hinteren „Scheiben“ der Kapsel konnten einfach entfernt werden und es wurden keine Komplikationen wie radiäre Einrisse beschrieben. [19]

In einer Studie untersuchten Dick et al den Durchmesser der Kapsulotomie im postoperativen Verlauf und konnten feststellen, dass der Durchmesser unmittelbar nach Einsatz des Femtosekundenlasers anstieg. Die Höhe der Durchmesserzunahme korrelierte statistisch signifikant mit dem Alter. Mittels linearer bivalenter Regressionsanalyse konnten Burk et al jedoch eine altersadaptierte Formel für pädiatrische Femtosekundenlaser-Kapsulotomien entwickeln, um die Abweichung des Durchmessers von der ursprünglichen Zielgröße zu minimieren. [18]

Aus dem Grund, dass der Femtosekundenlaser die Fähigkeit besitzt einen sehr schwierigen und entscheidenden Operationsschritt in einfacher Weise zu übernehmen, besitzt er das Potenzial die Genauigkeit und Sicherheit der pädiatrischen Kataraktoperation zu verbessern. Für genauere Aussagen müssen jedoch die Langzeitdaten aktueller Studien abgewartet werden. Darüber hinaus müssten die Hersteller jedoch auch ihre Interfaces anpassen.

Eine generelle Schwierigkeit bei der Anwendbarkeit des Femtosekundenlasers bei Kindern besteht darin, dass das System primär für die Anatomie und die Größe erwachsener Augen konzipiert wurde. Als erster Hersteller hat CATALYS ein 12-mm-Interface auf den Markt gebracht, welches für kleinere Lidöffnungen, wie z.B. bei asiatischen Patienten, gedacht ist, jedoch auch bei pädiatrischen Patienten funktioniert.

Auf ähnliche Art und Weise findet der Laser seinen Einsatz bei der „Primären posterioren Laser-assistierten Kapsulotomie (PLC)“, einer neuen Technik, welche vor nicht allzu langer Zeit von Dick et al beschrieben wurde.

Nach den bekannten Schritten der Femtosekundenlaser-assistierten Kataraktchirurgie wird die Kunstlinse eingesetzt, das Auge am Lasersystem erneut angedockt und mit Hilfe des integrierten OCT-Systems visualisiert. Dick et al machten dabei die Beobachtung, dass die Fossa Hyaloidea, auch Berger-Raum genannt, nach Austausch der eigenen Linse mit einer Kunstlinse deutlich größer erscheint als vor Entfernung der Linse und dadurch eine klarere Darstellung der Hinterkapsel zum Glaskörper ermöglicht. [22]

Der Berger-Raum beschreibt den Raum zwischen der vorderen Glaskörpergrenzmembran und der Hinterkapsel. Die „Vergrößerung“ dieser anatomischen Struktur ist vermutlich darauf zurück zu führen, dass die eingesetzte Kunstlinse deutlich schmaler als die eigene Linse ist und somit weniger Druck auf die Hinterkapsel ausübt und andererseits dadurch, dass der Glaskörper in liegender Position des Patienten während der Operation und der Visualisierung mittels OCT in gewissem Umfang kollabiert. Diese Eigenschaft machten sich Dick et al zunutze um eine primäre hintere Kapsulotomie durchzuführen. Durch den vergrößerten Berger-Raum bestand genügend Abstand zur vorderen Glaskörpergrenzmembran, wodurch es in keinem der über 100 behandelten Fälle zu einer Zerstörung der Glaskörpergrenzmembran mit Vorfall des Glaskörpers kam. Im Großteil der Fälle wurde die Beobachtung gemacht, dass sich die Hinterkapsel von alleine zusammenrollte und aus der Sichtachse verschwand, wodurch diese nicht aktiv entfernt werden musste und keinen weiteren intraokularen Eingriff notwendig machte. Möglicherweise bietet diese Technik die Chance, künftig dem Nachstar effektiv vorzubeugen, in dem standardmäßig die Hinterkapsel bei der Kataraktoperation mitentfernt wird. [22]

Es muss jedoch beachtet werden, dass momentan keines der derzeit verfügbaren Lasersysteme programmiert ist, diesen Schritt durchzuführen und daher ebenfalls als „off-Label“ anzusehen ist. Diese Funktion kann jedoch ohne größere technische Schwierigkeiten von den Herstellern zukünftig integriert werden. Bevor dieses Verfahren standardmäßig in die Lasersysteme integriert wird, sollten jedoch weitere Langzeitstudien abgewartet werden und der Einfluss dieser Technik hinsichtlich der Entwicklung eines Nachstars evaluiert werden.

Darüber hinaus beschäftigen sich viele Arbeitsgruppen mit der Entwicklung völlig neuer Anwendungen des Femtosekundenlasers.

Das Laser Zentrum Hannover befasst sich mit der Aufgabe, bei Linsen in presbyopen Augen, die Akkommodationsamplitude zu erhöhen. Dafür wurden mittels Femtosekundenlaser sogenannte Gleitebenen in die Linse „geschnitten“, welche für eine Verringerung der inneren Reibung sorgen und letztlich die Linse wieder flexibler machen. Ex-vivo- Untersuchungen konnten bereits erste Nachweise für die Wirksamkeit der Methode erbringen. [48] [65]

In tierexperimentellen Studien konnte die von Experten geäußerte Befürchtung, dass durch den Eingriff eine Katarakt induziert würde, widerlegt werden. [46] [64]

Die Arbeitsgruppe um Wayne Knox beschäftigt sich mit der Frage, wie mit Hilfe des Femtosekundenlasers die Brechungseigenschaften der Hornhaut und der Linse so verändert werden können, dass damit Fehlsichtigkeiten korrigiert werden können. Dafür wird versucht den Femtosekundenlaser mit einer Intensität laufen zu lassen, dass die Schwelle zur Photodisruption nicht überschritten wird. In einem erstem Tierexperiment konnte bereits eine dauerhaft stabile Veränderung des Brechungsindex von Hornhaut und Linse erreicht werden. [45]

Auf der gleichen Idee beruhen die Arbeiten von Josef Bille, in denen er versucht, mit Hilfe des Femtosekundenlasers gezielt die Brechkraft an eingesetzten Intraokularlinsen zu verändern, um somit im Nachhinein refraktive Fehler korrigieren zu können. [45]

Ebenfalls am Laser Zentrum Hannover begannen erste Versuche den Einsatzbereich des Femtosekundenlasers auf Anwendungsbereiche tiefer im Auge zu erweitern. So wird versucht das Prinzip der Photodisruption dazu genutzt zu werden um Bindegewebsmembranen zu schneiden und kondensierte Kollagenfibrillen im Glaskörper aufzulösen. [45]

Sieht man einmal von den technischen Möglichkeiten und den vielfältigen Einsatzbereichen des Femtosekundenlasers ab und betrachtet die Technologie aus wirtschaftlicher Sicht, so stolpert man immer wieder über das aktuell größte Problem: Die hohen Anschaffungskosten.

Eine Umfrage von Dalton [23] an 1047 Augenärzten ergab, dass 72% der befragten Ärzte finanzielle Gründe als vordergründiges Hindernis angaben, wenn es um die Implementierung dieses Systems in den eigenen Praxisalltag geht. Geringere Effizienz, veränderte Arbeitsabläufe und erhöhte Erwartungshaltungen der Patienten wurden ebenfalls als wichtige Hindernisse genannt.

Der durchschnittliche Laser kostet zwischen 350.000 – 500.000€. Hinzu kommen jährliche Wartungsgebühren, welche sich im Preisrahmen von 35.000 – 40.000€ bewegen. Die hohen Kosten für die Einmal-Interfaces zur Applanation sind da noch gar nicht mit eingerechnet. [23]

Es bleibt jedoch zu hoffen, dass die hohe Anzahl an verschiedenen Anbietern auf dem Markt sowie die weiter foranschreitende technische Entwicklung der Femtosekundenlaser-Technologie eine Abnahme der Anschaffungskosten bewirkt. Man darf jedoch vermuten, dass die Entwicklung in der Femtosekundenlaser-Technologie einen ähnlichen Verlauf nimmt wie in der Computerbranche, wo die Leistung der Systeme stets in höherem Maße ansteigt, als dass die Preise im gleichen Verhältnis fallen würden. Aus diesem Grund bleibt es wahrscheinlich eine Zukunftsvision, auf einen Femtosekundenlaser zu hoffen, der in dem Preissegment einer konventionellen Phakoemulsifikationsmaschine liegt. [45]

Aus dem Grund wird es in Zukunft vor allem darum gehen müssen, wie man die Technologie möglichst effizient einsetzt. Der Femtosekundenlaser Z8 von Ziemer legt mit ihrem System den Grundstein für die richtige Entwicklung. Mit ihrem mobilen System, welches sowohl für die Hornhaut-, als auch Linsen Chirurgie eingesetzt werden kann, ermöglicht es Höchstmaß an

Flexibilität und Kosteneffizienz. Dadurch ließen sich unter Umständen Kosten für zwei verschiedene Geräte vermeiden, was vor allem für kleinere Kliniken mit geringeren Fallzahlen von Interesse ist.

In der refraktiven Hornhautchirurgie wird der Laser in den meisten Fällen bereits sehr effizient genutzt. Hinsichtlich des Einsatzes des Femtosekundenlasers wäre ein Szenario denkbar, in dem sich mehrere Ärzte bzw. Operateure den Laser teilen. Der Laser könnte in einer Art „Clean Room“ außerhalb des OP stehen und geschultes Personal könnte in hoher Frequenz die Patienten für die eigentliche Kataraktoperation „vorbereiten“.

Dies erfordert jedoch neue Praxisstrukturen, die in den Alltag integriert werden müssen, bereitwillige Kollegen und unter Umständen geschultes Personal, welches den Laser bedienen kann.

So bleibt zunächst erst einmal abzuwarten in wie weit sich das Preisniveau der Femtosekundenlaser-Systeme entwickelt. Dann wird sich zeigen ob die Technik für alle chirurgischen Augenärzte interessant wird oder weiterhin vor allem größeren Zentren vorenthalten bleibt.

5.4 Conclusio

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der FLACS-Studie, bis auf die Effektive Phakoemulsifikationszeit, zwischen beiden Operationsmethoden keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der vorher festgelegten Zielparameter bestehen.

Dies spricht jedoch keineswegs gegen die Femtosekundenlasertechnologie im Allgemeinen und insbesondere nicht gegen das Modell Z8 der Firma Ziemer. Die Ergebnisse müssen zunächst losgelöst vom Vergleich der beiden Operationsmethoden betrachtet werden. Aus dieser Perspektive liefern sowohl die Behandlung mittels Femtosekundenlaser, als auch die konventionelle Behandlungsmethode im Vergleich zu anderen Studien sehr gute postoperative Ergebnisse.

Vor dem Hintergrund, dass beide Verfahren vom gleichen Operateur durchgeführt wurden, jedoch deutlich mehr Erfahrung mit der konventionellen

Kataraktchirurgie vorlag, kann zumindest dem Femtosekundenlaserverfahren ein zumindest gleich gutes Operationsergebnis zugesprochen werden.

Darüber hinaus zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf die EPT. Obwohl innerhalb dieser Studie kein Zusammenhang zwischen EPT, dem klinischen Ergebnis und möglichen Komplikationen festgestellt wurde, so bleiben diese Ergebnisse vor dem Hintergrund der vergleichsweise kleinen Studienpopulation mit Vorsicht zu genießen.

In vielen anderen Studien konnte gezeigt werden, dass eine geringere EPT mit einer schnelleren Visusrehabilitation und geringeren Komplikationen wie dem Hornhautendothelzellverlust einherging. Da die EPT des Z8 in dieser Studie im Vergleich zu der EPT anderer Lasersysteme in anderen Studien im unteren Bereich anzusiedeln ist, spricht dies zumindest für den Z8 der Firma Ziemer.

Legt man den Fokus jedoch auf weitere Therapieoptionen und sozioökonomische Aspekte, so werden schnell die Vorteile des Z8 deutlich.

Der Z8 von Ziemer ist als erstes und momentan einziges zugelassenes System in der Lage sowohl in der Hornhaut-, als auch im Bereich der Linse sehr präzise zu arbeiten und dabei in Form eines sehr kompakten und mobilen Systems sehr flexibel einsetzbar zu sein.

Die hohen Investitionskosten sind bei vielen Augenärzten nach wie vor eine der Hauptgründe gegen den Einsatz eines solchen Systems. In der Hinsicht hat der Z8, zumindest anderen Systemen gegenüber, den großen Vorteil, eine Vielzahl von Therapiemöglichkeiten mit einem Gerät abzudecken. Viele Studien konnten den Vorteil des Femtosekundenlasers in verschiedenen Bereichen, wie z.B. beim Einsatz pädiatrischer und weit fortgeschrittener Katarakte bereits bestätigen.

Daher sollte der Einsatz des Femtosekundenlasers nicht als Ersatz zur herkömmlichen Phakoemulsifikationstechnik, sondern als wertvolle Ergänzung zu den vielfältigen Herausforderungen im klinischen Alltag betrachtet werden.

6. Zusammenfassung

Die Femtosekundenlaser-Technologie revolutioniert die ophthalmologische Mikrochirurgie. Ziel dieser Arbeit ist die Evaluierung eines neuen Niedrigenergielasers (Femto LDV Z8, Ziemer Ophthalmology), der im Vergleich zu konventionellen Lasersystemen mit höherer Pulsfrequenz und niedrigerer Pulsenergie arbeitet. Evaluiert wird der Einsatz des Femtosekundenlasers einerseits in einer klinischen Studie im Rahmen der Femtosekundenlaser-assistierten Kataraktchirurgie (FLACS-Studie) sowie als Off-Label-Einsatz in der Descemet-Membran-Endothelkeratoplastik (DMEK-Studie).

Die FLACS-Studie basiert auf Untersuchungen an insgesamt 87 Augen, die entweder nach der Methode der Femtosekundenlaser-assistierten Kataraktoperation oder nach der konventionellen Operationsmethode mittels manueller Phakoemulsifikation behandelt wurden. Im Vordergrund stand dabei die Änderung des Visus im postoperativen Verlauf als Hauptzielgröße. Als weitere Zielparameter dienten das sphärische Äquivalent, die Pachymetrie, das zentrale Volumen der Netzhaut, sowie die effektive Phakoemulsifikationszeit. Bei der DMEK-Studie wurden die Schnitteigenschaften des Lasers im Bereich der Descemetmembran anhand von histologischen Vitalfärbungen sowie Rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen analysiert.

In der FLACS-Studie verzeichnete zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Visuentwicklung keine statistisch signifikante Differenz ($p=0,144$). Einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen gab es hinsichtlich der effektiven Phakoemulsifikationszeit (Femto 0,20 vs. Phako 2,85; $p<0,001$). Die reduzierte Phakoemulsifikationszeit trägt maßgeblich zu der Schonung des Gewebes am Auge und insbesondere der des Hornhautendothels bei. Die DMEK-Studie zeigt, dass der Laser im Bereich der Descemet-Membran sehr gewebeschonend und präzise arbeitet.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Femtosekundenlaser Z8 von Ziemer gegenüber der manuellen konventionellen Kataraktoperation sowohl das Hornhaut-, als auch das Linsengewebe schonender behandelt und dabei sichere und reproduzierbare Ergebnisse liefert.

7. Summary

The femtosecond laser technology is on its way to revolutionize the microsurgery of the eye. Aim of this work, was the evaluation of a new low energy laser (Femto LDV Z8, Ziemer Ophthalmology), which, compared to conventional laser systems, works with a higher frequency and a lower pulse energy. The femtosecond laser on the one hand is being evaluated in a clinical study within the femtosecond laser-assisted-cataract surgery (FLACS-Study) and on the other hand as an off-label-use in the descemet-membrane endothelial keratoplasty (DMEK-Study).

The FLACS-Study is based on examinations on a total of 87 eyes, which were either treated with the the femtosecond laser-assisted-cataract surgery or with the conventional method of manual phacoemulsification.

The central aim parameter was defined by the development of the visual acuity in the postoperative progress. Further parameters were the spherical equivalent, the pachymetry, the central volume of the retina and the effective phacoemulsification time. In the DMEK-Study the incision characteristics of the laser within the area of the Descemet membrane were analyzed based on histological stainings as well as scanning electron microscope images.

The FLACS-Study showed no significant difference regarding the development of the visual acuity in both groups ($p=0,144$). However, there was a significant difference in both groups regarding the effective phacoemulsification time (femto 0,20 vs. phako 2,85; $p<0,001$).

The reduced phacoemulsification time contributes significantly to the protection of the tissue of the eye and especially of the corneal endothelium.

The DMEK-Study shows that the laser works precisely and spares healthy tissue within the area of the Descemet-membrane.

In summary, it can be stated that the femtosecond laser Z8 by Ziemer, compared to the manual conventional cataract surgery, causes in both the corneal and the lens tissue less damage and at the same time provides safe and reproducible results.

8. Literaturverzeichnis

1. Abell, R.G., A.R. Howie, and B.J. Vote, *Lateral canthotomy for femtosecond laser-assisted cataract surgery in infants*. J Cataract Refract Surg, 2014. **40**(1): p. 167-8.
2. Abell, R.G., N.M. Kerr, A.R. Howie, M.A. Mustaffa Kamal, P.L. Allen, and B.J. Vote, *Effect of femtosecond laser-assisted cataract surgery on the corneal endothelium*. J Cataract Refract Surg, 2014. **40**(11): p. 1777-83.
3. Abell, R.G., N.M. Kerr, and B.J. Vote, *Femtosecond laser-assisted cataract surgery compared with conventional cataract surgery*. Clin Exp Ophthalmol, 2013. **41**(5): p. 455-62.
4. Abell, R.G., N.M. Kerr, and B.J. Vote, *Toward zero effective phacoemulsification time using femtosecond laser pretreatment*. Ophthalmology, 2013. **120**(5): p. 942-8.
5. BenEzra, D. and E. Cohen, *Posterior capsulectomy in pediatric cataract surgery: the necessity of a choice*. Ophthalmology, 1997. **104**(12): p. 2168-74.
6. Brockmann, T., C. Brockmann, A.K. Maier, J. Schroeter, U. Pleyer, E. Bertelmann, A.M. Jousseaume, and N. Torun, *Clinicopathology of graft detachment after Descemet's membrane endothelial keratoplasty*. Acta Ophthalmol, 2014. **92**(7): p. e556-61.
7. Chang, J.S., I.N. Chen, W.M. Chan, J.C. Ng, V.K. Chan, and A.K. Law, *Initial evaluation of a femtosecond laser system in cataract surgery*. J Cataract Refract Surg, 2014. **40**(1): p. 29-36.
8. Conrad-Hengerer, I., M. Al Juburi, T. Schultz, F.H. Hengerer, and H.B. Dick, *Corneal endothelial cell loss and corneal thickness in conventional compared with femtosecond laser-assisted cataract surgery: three-month follow-up*. J Cataract Refract Surg, 2013. **39**(9): p. 1307-13.
9. Conrad-Hengerer, I., M. Al Sheikh, F.H. Hengerer, T. Schultz, and H.B. Dick, *Comparison of visual recovery and refractive stability between femtosecond laser-assisted cataract surgery and standard phacoemulsification: six-month follow-up*. J Cataract Refract Surg, 2015. **41**(7): p. 1356-64.
10. Conrad-Hengerer, I., H.B. Dick, T. Schultz, and F.H. Hengerer, *Femtosecond laser-assisted capsulotomy after penetrating injury of the cornea and lens capsule*. J Cataract Refract Surg, 2014. **40**(1): p. 153-6.
11. Conrad-Hengerer, I., F.H. Hengerer, S.C. Joachim, T. Schultz, and H.B. Dick, *Femtosecond laser-assisted cataract surgery in intumescent white cataracts*. J Cataract Refract Surg, 2014. **40**(1): p. 44-50.
12. Conrad-Hengerer, I., F.H. Hengerer, T. Schultz, and H.B. Dick, *Effect of femtosecond laser fragmentation of the nucleus with different softening grid sizes on effective phaco time in cataract surgery*. J Cataract Refract Surg, 2012. **38**(11): p. 1888-94.
13. Conrad-Hengerer, I., F.H. Hengerer, T. Schultz, and H.B. Dick, *Effect of femtosecond laser fragmentation on effective phacoemulsification time in cataract surgery*. J Refract Surg, 2012. **28**(12): p. 879-83.
14. Crowley, L.C., B.J. Marfell, and N.J. Waterhouse, *Detection of DNA Fragmentation in Apoptotic Cells by TUNEL*. Cold Spring Harb Protoc, 2016. **2016**(10): p. pdb prot087221.
15. Dapena, I., L. Ham, K. Moutsouris, and G.R. Melles, *Incidence of recipient Descemet membrane remnants at the donor-to-stromal interface after*

- descemetorhexis in endothelial keratoplasty*. Br J Ophthalmol, 2010. **94**(12): p. 1689-90.
16. Daya, S.M., M.A. Nanavaty, and M.M. Espinosa-Lagana, *Translenticular hydrodissection, lens fragmentation, and influence on ultrasound power in femtosecond laser-assisted cataract surgery and refractive lens exchange*. J Cataract Refract Surg, 2014. **40**(1): p. 37-43.
 17. Dick, H.B., I. Conrad-Hengerer, and T. Schultz, *Intraindividual capsular bag shrinkage comparing standard and laser-assisted cataract surgery*. J Refract Surg, 2014. **30**(4): p. 228-33.
 18. Dick, H.B., D. Schelenz, and T. Schultz, *Femtosecond laser-assisted pediatric cataract surgery: Bochum formula*. J Cataract Refract Surg, 2015. **41**(4): p. 821-6.
 19. Dick, H.B. and T. Schultz, *Femtosecond laser-assisted cataract surgery in infants*. J Cataract Refract Surg, 2013. **39**(5): p. 665-8.
 20. Dick, H.B. and T. Schultz, *Intraocular lens fixated in the anterior capsulotomy created in the line of sight by a femtosecond laser*. J Refract Surg, 2014. **30**(3): p. 198-201.
 21. Dick, H.B. and T. Schultz, *On the way to zero phaco*. J Cataract Refract Surg, 2013. **39**(9): p. 1442-4.
 22. Dick, H.B. and T. Schultz, *Primary posterior laser-assisted capsulotomy*. J Refract Surg, 2014. **30**(2): p. 128-33.
 23. Donaldson, K.E., R. Braga-Mele, F. Cabot, R. Davidson, D.K. Dhaliwal, R. Hamilton, M. Jackson, L. Patterson, K. Stonecipher, S.H. Yoo, and A.R.C.S. Subcommittee, *Femtosecond laser-assisted cataract surgery*. J Cataract Refract Surg, 2013. **39**(11): p. 1753-63.
 24. Ecsedy, M., K. Mihaltz, I. Kovacs, A. Takacs, T. Filkorn, and Z.Z. Nagy, *Effect of femtosecond laser cataract surgery on the macula*. J Refract Surg, 2011. **27**(10): p. 717-22.
 25. Einan-Lifshitz, A., N. Sorokin, T. Boutin, M. Showail, A. Borovik, M. Alobthani, C.C. Chan, and D.S. Rootman, *Comparison of Femtosecond Laser-Enabled Descemetorhexis and Manual Descemetorhexis in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*. Cornea, 2017. **36**(7): p. 767-770.
 26. Fine, I.H., M. Packer, and R.S. Hoffman, *Power modulations in new phacoemulsification technology: improved outcomes*. J Cataract Refract Surg, 2004. **30**(5): p. 1014-9.
 27. Fjodorow, S.N., *Implantation einer künstlichen Augenlinse*. Vol. 1. Auflage. 1991, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
 28. Gerten, G., M. Schultz, and U. Oberheide, *Treating capsule contraction syndrome with a femtosecond laser*. J Cataract Refract Surg, 2016. **42**(9): p. 1255-1261.
 29. Grehn, F., *Augenheilkunde*. Vol. 30. 2007, Würzburg: Springer Medizin Verlag. 504.
 30. Grewal, D.S., T. Schultz, S. Basti, and H.B. Dick, *Femtosecond laser-assisted cataract surgery--current status and future directions*. Surv Ophthalmol, 2016. **61**(2): p. 103-31.
 31. Guerra, F.P., A. Anshu, M.O. Price, A.W. Giebel, and F.W. Price, *Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss*. Ophthalmology, 2011. **118**(12): p. 2368-73.
 32. Ham, L., I. Dapena, C. van Luijk, J. van der Wees, and G.R. Melles, *Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) for Fuchs endothelial dystrophy: review of the first 50 consecutive cases*. Eye (Lond), 2009. **23**(10): p. 1990-8.

33. Hansen, L.e.a., *Augenheilkunde systematisch*. 2007, Bremen: UNI-MED Verlag. 396.
34. Hengerer, F.H., H.B. Dick, S. Buchwald, W.W. Hutz, and I. Conrad-Hengerer, *Evaluation of corneal endothelial cell loss and corneal thickness after cataract removal with light-adjustable intraocular lens implantation: 12-month follow-up*. J Cataract Refract Surg, 2011. **37**(12): p. 2095-100.
35. Hos, D., L.M. Heindl, F. Bucher, and C. Cursiefen, *Evidence of donor corneal endothelial cell migration from immune reactions occurring after descemet membrane endothelial keratoplasty*. Cornea, 2014. **33**(4): p. 331-4.
36. Jacobi, C., A. Zhivov, J. Korbmayer, K. Falke, R. Guthoff, U. Schlotzer-Schrehardt, C. Cursiefen, and F.E. Kruse, *Evidence of endothelial cell migration after descemet membrane endothelial keratoplasty*. Am J Ophthalmol, 2011. **152**(4): p. 537-542 e2.
37. Kanellopoulos, A.J. and G. Asimellis, *Standard manual capsulorhexis / Ultrasound phacoemulsification compared to femtosecond laser-assisted capsulorhexis and lens fragmentation in clear cornea small incision cataract surgery*. Eye Vis (Lond), 2016. **3**: p. 20.
38. Kanski, J.J., *Klinische Ophthalmologie: Lehrbuch und Atlas*. Vol. 5. 2004: Urban und Fischer.
39. Koelbing, H.M., *Kühnheit und Umsicht: Jaques Daviels Weg zu Star-Extraktion (1745-1752)*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 1985. **186**: p. 235-238.
40. Kohnen, T., *Refraktive Chirurgie*. Vol. 1. 2011, Heidelberg: Springer. 284.
41. Kranitz, K., K. Mihaltz, G.L. Sandor, A. Takacs, M.C. Knorz, and Z.Z. Nagy, *Intraocular lens tilt and decentration measured by Scheimpflug camera following manual or femtosecond laser-created continuous circular capsulotomy*. J Refract Surg, 2012. **28**(4): p. 259-63.
42. Krarup, T., L.M. Holm, M. la Cour, and H. Kjaerbo, *Endothelial cell loss and refractive predictability in femtosecond laser-assisted cataract surgery compared with conventional cataract surgery*. Acta Ophthalmol, 2014. **92**(7): p. 617-22.
43. Lam, F.C., L. Baydoun, M. Dirisamer, J. Lie, I. Dapena, and G.R. Melles, *Hemi-Descemet membrane endothelial keratoplasty transplantation: a potential method for increasing the pool of endothelial graft tissue*. JAMA Ophthalmol, 2014. **132**(12): p. 1469-73.
44. Lam, F.C., L. Baydoun, M. Satue, M. Dirisamer, L. Ham, and G.R. Melles, *One year outcome of hemi-Descemet membrane endothelial keratoplasty*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2015. **253**(11): p. 1955-8.
45. Lubatschowski, H., *[Update on fs laser technology in ophthalmology]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2013. **230**(12): p. 1207-12.
46. Lubatschowski, H., S. Schumacher, M. Fromm, A. Wegener, H. Hoffmann, U. Oberheide, and G. Gerten, *Femtosecond lentotomy: generating gliding planes inside the crystalline lens to regain accommodation ability*. J Biophotonics, 2010. **3**(5-6): p. 265-8.
47. Lubatschowski, H.S., S.; Wegener, A., *Lentotomie mittels fs-Laserpulsen: Behandlung der Presbyopie durch Erzeugen von Gleitebenen in der Linse*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2009(226): p. 984-990.
48. Lubatschowski, H.S., S.; Wegener, A. et al, *Lentotomie mittels fs-Laserpulsen: Behandlung der Presbyopie durch Erzeugung von Gleitebenen in der Linse*. Klin Monbl Augenheilkd, 2009. **226**: p. 984-990.
49. Luft, N.D., M.; Priglinger, S.; , *Descemet-Membran-Endothelkeratoplastik (DMEK)*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2017. **234**(03): p. 354-364.

50. Mastropasqua, L., L. Toto, R. Calienno, P.A. Mattei, A. Mastropasqua, L. Vecchiarino, and D. Di Iorio, *Scanning electron microscopy evaluation of capsulorhexis in femtosecond laser-assisted cataract surgery*. J Cataract Refract Surg, 2013. **39**(10): p. 1581-6.
51. Mastropasqua, L.T., L.; Calienno, R. et al, *Scanning electron microscopy evaluation of capsulorhexis in femtosecond laser-assisted cataract surgery*. Journal of Cataract and Refractive Surgery, 2013. **39**: p. 1581-1586.
52. Mayer, W.J., *EVALUATION VON GEWEBEREAKTION UND KLINIK NACH FEMTOSEKUNDENLASER-GESTÜTZTER CHIRURGIE IM VORDEREN AUGENABSCHNITT*. 2014, Ludwig-Maximilians-Universität: München. p. 99.
53. Mayer, W.J., O.K. Klapproth, F.H. Hengerer, and T. Kohnen, *Impact of crystalline lens opacification on effective phacoemulsification time in femtosecond laser-assisted cataract surgery*. Am J Ophthalmol, 2014. **157**(2): p. 426-432 e1.
54. Munoz, G., C. Albarran-Diego, H.F. Sakla, T. Ferrer-Blasco, and J. Javaloy, *Effects of LASIK on corneal endothelium using the 15-kHz IntraLase femtosecond laser*. J Refract Surg, 2011. **27**(9): p. 672-7.
55. Nagy, Z., A. Takacs, T. Filkorn, and M. Sarayba, *Initial clinical evaluation of an intraocular femtosecond laser in cataract surgery*. J Refract Surg, 2009. **25**(12): p. 1053-60.
56. Neuhann, T. *Femtolaserasistierte Augenoperationen*. [Webpage] 2016 [cited 2018 15.03.2018]; Available from: <https://www.neuhann.de/femtolaser/>.
57. Okada, M., D. Hersh, E. Paul, and D. van der Straaten, *Effect of centration and circularity of manual capsulorrhexis on cataract surgery refractive outcomes*. Ophthalmology, 2014. **121**(3): p. 763-70.
58. Pilger, D., C. von Sonnleithner, E. Bertelmann, A.B. Maier, A.M. Jousen, and N. Torun, *Exploring the precision of femtosecond laser-assisted descemetorhexis in Descemet membrane endothelial keratoplasty*. BMJ Open Ophthalmol, 2018. **3**(1): p. e000148.
59. Popovic, M., X. Campos-Moller, M.B. Schlenker, and Ahmed, II, *Efficacy and Safety of Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery Compared with Manual Cataract Surgery: A Meta-Analysis of 14 567 Eyes*. Ophthalmology, 2016. **123**(10): p. 2113-26.
60. Reddy, K.P., J. Kandulla, and G.U. Auffarth, *Effectiveness and safety of femtosecond laser-assisted lens fragmentation and anterior capsulotomy versus the manual technique in cataract surgery*. J Cataract Refract Surg, 2013. **39**(9): p. 1297-306.
61. Reimer, L., *Scanning Electron Microscopy. Physics of Image Formation and Microanalysis*. Vol. 2. 1998: Springer.
62. Roberts, T.V., M. Lawless, S.J. Bali, C. Hodge, and G. Sutton, *Surgical outcomes and safety of femtosecond laser cataract surgery: a prospective study of 1500 consecutive cases*. Ophthalmology, 2013. **120**(2): p. 227-33.
63. Schultz, T., S.C. Joachim, M. Kuehn, and H.B. Dick, *Changes in prostaglandin levels in patients undergoing femtosecond laser-assisted cataract surgery*. J Refract Surg, 2013. **29**(11): p. 742-7.
64. Schumacher, S., M. Fromm, U. Oberheide, G. Gerten, A. Wegener, and H. Lubatschowski, *In vivo application and imaging of intralenticular femtosecond laser pulses for the restoration of accommodation*. J Refract Surg, 2008. **24**(9): p. 991-5.
65. Schumacher, S., U. Oberheide, M. Fromm, T. Ripken, W. Ertmer, G. Gerten, A. Wegener, and H. Lubatschowski, *Femtosecond laser induced flexibility change of human donor lenses*. Vision Res, 2009. **49**(14): p. 1853-9.

66. Scott, W.J., *Re: Abell et al.: anterior capsulotomy integrity after femtosecond laser-assisted cataract surgery (ophthalmology 2014;121:17-24)*. *Ophthalmology*, 2014. **121**(7): p. e35-6.
67. Sekundo, W., *Small Incision Lenticule Extraction (SMILE): principles, techniques, complication management, and future Concepts*. Vol. 1. 2015: Springer. 246.
68. Smith, R.T., G.O.t. Waring, D.S. Durrie, J.E. Stahl, and P. Thomas, *Corneal endothelial cell density after femtosecond thin-flap LASIK and PRK for myopia: a contralateral eye study*. *J Refract Surg*, 2009. **25**(12): p. 1098-102.
69. Takacs, A.I., I. Kovacs, K. Mihaltz, T. Filkorn, M.C. Knorz, and Z.Z. Nagy, *Central corneal volume and endothelial cell count following femtosecond laser-assisted refractive cataract surgery compared to conventional phacoemulsification*. *J Refract Surg*, 2012. **28**(6): p. 387-91.
70. Tourtas, T., J. Schlomberg, and J. Wessel, *Graft adhesion in descemet memrbane endothelial keratoplasty dependent on size of removal of host's descemet membrane*. *JAMA Ophthalmol*, 2014. **132**: p. 155-161.
71. Tourtas, T., J.M. Weller, B.O. Bachmann, and F.E. Kruse, *Larger Descemetorhexis to Improve Graft Adhesion in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Does Not Cause Postoperative Peripheral Corneal Edema*. *Eye Contact Lens*, 2015. **41**(6): p. 344-8.
72. Vogel, A., J. Noack, G. Hüttman, and G. Paltauf, *Mechanisms of femtosecond laser nanosurgery of cells and tissues*. *Applied Physics B*, 2005. **81**(8): p. 1015-1047.
73. Walkow, T., N. Anders, and S. Klebe, *Endothelial cell loss after phacoemulsification: relation to preoperative and intraoperative parameters*. *J Cataract Refract Surg*, 2000. **26**(5): p. 727-32.
74. Wanka, K. *Phasenkontrastmikroskopie*. 2016 [cited 2016 19.01.]; Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Phasenkontrastmikroskopie>.

9. Danksagung

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen hätte diese Dissertation in der Form nicht realisiert werden können. Für die vielfältig erfahrene Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. W. Mayer für die Vergabe des Themas und seine außerordentlich gute und hilfreiche Betreuung. Seine konstruktiven Anregungen sowie die ständige Gesprächsbereitschaft waren besonders wertvoll.

Für die Hilfe im Rahmen der Einarbeitung und die anfängliche Betreuung der Doktorarbeit möchte ich mich bei Dr. med. C. Wertheimer bedanken.

Einen herzlichen Dank möchte ich Frau S. Süß aussprechen, die mich hinsichtlich der Koordinierung und Planung der Nachkontrollen der Patienten sehr stark unterstützt und darüber hinaus jederzeit ein offenes Ohr für Probleme hatte.

Ein großer Dank gilt ebenfalls PD Dr. med. A. Ohlmann, der für die Ausarbeitung der histologischen Hornhautbilder verantwortlich ist und ohne den die experimentelle Teilstudie nicht möglich gewesen wäre.

Dr. med. M. Shajari danke ich für seine Beratung und Unterstützung in Fragen der Statistik gegen Ende der Dissertation.

Ich danke ebenfalls allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Augenklinik der Universität München, die mich in meiner Arbeit unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt schließlich neben vielen Freunden und Verwandten meinen Eltern. Ohne deren unermüdliche Unterstützung während des Studiums, sowie deren unerschütterliches Vertrauen in meine Arbeit wäre die vorliegende Dissertation nicht möglich gewesen. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Evaluation eines neuen niedrig-Energie Femtosekundenlasers im Rahmen der Kataraktchirurgie und der Descemet-Membran-Endothelkeratoplastik“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 16.12.2020

Ort, Datum

Lukas Feldhaus

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

(Vorname, Name)

