

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut an der
Klinik für Augenheilkunde
Direktor: Prof. Dr. Thomas Kohnen

**Refraktive und korneale Veränderungen nach Descemet membrane
endothelial keratoplasty bei pseudophaken Patienten**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Nura Ahmad

aus Erlangen

Frankfurt am Main, 2022

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent/in:	PD Dr. Ingo Schmack
Korreferent/in:	Professor Dr. Ralf Brandes
Tag der mündlichen Prüfung:	12.10.2022

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
1 Einleitung.....	10
1.1 Hinführung zum Thema	10
1.1.1 Anatomie der Hornhaut	10
1.1.2 Funktionen des Hornhautendothels	12
1.2 Erkrankungen des Hornhautendothels	12
1.2.1 Fuchs Hornhautendotheldystrophie	13
1.2.1.1 Pathogenese und Risikofaktoren	14
1.2.1.2 Pathologische Veränderungen am Hornhautendothel	16
1.2.1.3 Therapie	18
1.2.2 Pseudophake bullöse Keratopathie	19
1.3 Operative Therapie endothelialer Hornhauterkrankungen.....	20
1.3.1 Entwicklung der Keratoplastik	20
1.3.2 Die lamelläre Keratoplastik	21
1.3.2.1 DLEK.....	21
1.3.2.2 DSEK und DSAEK.....	21
1.3.2.3 DMEK und Triple- DMEK.....	22
1.4 DMEK.....	23
1.4.1 Allgemeine Komplikationen.....	23
1.4.2 Refraktive Veränderungen.....	25
1.5 Zielsetzung.....	27
2 Material und Methoden.....	28
2.1 Definition der Zielgröße.....	28
2.2 Patientenkollektiv	29
2.3 DMEK-Operation.....	29
2.4 Refraktionsbestimmung.....	30
2.4.1 Objektive Refraktionsbestimmung.....	31
2.4.2 Subjektive Refraktionsbestimmung.....	31

2.5	Visusbestimmung	32
2.6	3D-Scheimpflug-Tomographie	33
2.7	Endothelzellmikroskopie	33
2.8	Statistische Analysen	34
3	Ergebnisse	35
3.1	Patientenkollektiv	35
3.2	Sphärisches Äquivalent	40
3.2.1	Sphärisches Äquivalent im Gesamtkollektiv.....	40
3.2.2	Sphärisches Äquivalent in der Subgruppe.....	40
3.3	Korrigierter Visus	43
3.3.1	Visus im Gesamtkollektiv	43
3.3.2	Visus in der Subgruppe.....	43
3.4	Endothelzellzahl	46
3.4.1	Endothelzellzahl im Gesamtkollektiv.....	46
3.5	Zentrale Hornhautdicke	48
3.5.1	Zentrale Hornhautdicke im Gesamtkollektiv	48
3.5.2	Zentrale Hornhautdicke in der Subgruppe.....	48
3.6	Scheimpflug Parameter	51
3.6.1	Astigmatismus	54
3.6.1.1	Kornealer Astigmatismus im Gesamtkollektiv.....	54
3.6.1.2	Kornealer Astigmatismus in der Subgruppe.....	54
3.6.1.3	Simulierter keratometrischer Astigmatismus	55
3.6.2	Hornhautvolumen	55
3.6.3	Vorderkammervolumen.....	55
3.6.4	Vorderkammertiefe.....	56
3.6.5	Korneale Densitometrie.....	56
3.6.6	Keratometrie der Hornhautvorder- und rückfläche	57
4	Diskussion	58
4.1	Zusammenfassung der Studienergebnisse	58
4.2	Refraktive Veränderungen	59
4.3	Veränderungen des Hornhautprofils	62

4.4	Visuelle Ergebnisse	63
4.5	Veränderungen der den Visus potentiell beeinflussenden kornealen Parameter	65
4.5.1	Veränderungen der Endothelzellzahl.....	65
4.5.2	Veränderungen der zentralen Hornhautdicke	67
4.5.3	Veränderungen der kornealen Densitometrie	69
4.6	Limitationen der Untersuchung	72
5	Zusammenfassung und Summary	73
5.1	Zusammenfassung	73
5.2	Summary	75
6	Literaturverzeichnis	77
7	Danksagung	84
8	Lebenslauf	85
9	Schriftliche Erklärung	88

Abkürzungsverzeichnis

ACD:	Vorderkammertiefe
ACV:	Vorderkammervolumen
Ast ant.:	vorderer kornealer Astigmatismus
Ast post.:	hinterer kornealer Astigmatismus
BSS:	Balanced saline solution
CCT:	zentrale Hornhautdicke
CD:	korneale Densitometrie
CV:	Hornhautvolumen
D:	Dioptrien
DLEK:	Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty
DM:	Descemet- Membran
DMEK:	Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty
DSAEK:	Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty
ECD:	Endothelzellzahl
FECD:	Fuchs- Hornhautendotheldystrophie
HD:	Hornhautdystrophie
IOL:	Intraokularlinse
KmB:	durchschnittliche Keratometriemesswerte der Hinterfläche
KmF:	durchschnittliche Keratometriemesswerte der Vorderfläche
Max:	Maximum
Min:	Minimum
MW:	Mittelwert
PBK:	pseudophake bullöse Keratopathie
PK:	perforierende Keratoplastik
SD:	Standardabweichung
SEQ:	Sphärisches Äquivalent

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Postoperative Entwicklung des Sphärischen Äquivalents (D).....	41
Abbildung 2: Postoperative Entwicklung des korrigierten Visus (logMAR)	44
Abbildung 3: Postoperative Entwicklung der Endothelzellzahl (ECD)	47
Abbildung 4: Postoperative Entwicklung der zentralen Hornhautdicke (CCT).....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Präoperative klinische und tomographische Daten des Gesamtkollektiv ...	35
Tabelle 2: Postoperative Entwicklung der Endpunkte in der Subgruppe „vollständige Kontrollen“	38
Tabelle 3: Postoperative Entwicklung der Endpunkte im Gesamtkollektiv	39
Tabelle 4: Postoperative Entwicklung des Sphärischen Äquivalents (D) über die Zeit in der Subgruppe „vollständige Kontrollen“	42
Tabelle 5: Vergleichende Gegenüberstellung der postoperativen Entwicklung des sphärischen Äquivalents (D) zwischen den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Gesamtkollektiv	42
Tabelle 6: Postoperative Entwicklung des korrigierten Visus (logMAR) über die Zeit in der Subgruppe „vollständige Kontrollen“	45
Tabelle 7: Vergleichende Gegenüberstellung der postoperativen Entwicklung des korrigierten Visus (logMAR) zwischen den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Gesamtkollektiv	45
Tabelle 8: Vergleichende Gegenüberstellung der postoperativen Entwicklung der Endothelzellzahl (Zellen/mm²) zwischen den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Gesamtkollektiv	48
Tabelle 9: Postoperative Entwicklung der zentralen Hornhautdicke (µm) über die Zeit in der Subgruppe „vollständige Kontrollen“	50
Tabelle 10: Vergleichende Gegenüberstellung der postoperativen Entwicklung der zentralen Hornhautdicke (µm) zwischen den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Gesamtkollektiv	50
Tabelle 11: Postoperative Entwicklung der Scheimpflug Parameter in der Subgruppe „vollständige Kontrollen“	51
Tabelle 12: Vergleichende Gegenüberstellung der postoperativen Entwicklung der Scheimpflug Parameter zwischen den Untersuchungszeitpunkten im Gesamtkollektiv	52

1 Einleitung

1.1 Hinführung zum Thema

Die Hornhaut ist ein transparentes Gewebe, wodurch ein klarer Einblick auf die dahinterliegenden Strukturen innerhalb des Auges ermöglicht wird. Sie wird daher auch als optisches Fenster des Auges bezeichnet. Insgesamt hat sie aufgrund Ihrer Brechungseigenschaften eine herausragende Bedeutung für die Sehfähigkeit des menschlichen Auges. Pathologien wie dystrophe Veränderungen des Hornhautgewebes, die die Transparenz der Hornhaut einschränken, können zu gravierenden Einschränkungen des Sehvermögens, bis hin zur Erblindung führen.^{1,2} Besonders die endothelialen Hornhautdystrophien (HD), zu denen die Fuchs- Hornhautendotheldystrophie (FECD) zählt, können durch hervorgerufene Funktionsstörungen des Endothels gravierende Auswirkungen auf die Sehfähigkeit haben. Da ein Großteil unseres untersuchten Patientenkollektivs von der FECD betroffen ist, wird in dieser Arbeit ein Schwerpunkt auf der Erkrankung sowie dem Hornhautendothel und dessen Pathologien liegen. Außerdem stellen die hereditären HD den weltweit häufigsten Grund für Hornhauttransplantationen dar und sind gleichzeitig die häufigste Indikation für die in dieser Arbeit begutachtete DMEK Operation.³

1.1.1 Anatomie der Hornhaut

Die transparente Hornhaut, die am Limbus corneae in die schwächer gewölbte Sklera übergeht, stellt das optische Fenster des menschlichen Auges dar und ist ein wesentlicher Bestandteil des dioptrischen Apparates des Auges.² Mit einer Brechkraft von 43 Dioptrien (D) leistet die Hornhaut den stärksten Anteil an der Gesamtbrechkraft. Dies liegt an den stark voneinander divergierenden Brechungsindices von Luft (1,0) und Hornhaut (1,33) sowie der kornealen Wölbung.¹ Ihre dichte sensible Innervation wird durch freie Nervenendigungen des ersten Trigeminusasts gewährleistet. Diese Nervenendigungen sorgen bei Verletzungen jeglicher Art für den reflektorischen Lidschluss und somit für den Schutz der Hornhaut.^{1,2}

Die Hornhaut des menschlichen Auges mit einem durchschnittlichen Durchmesser von ca. 11,5 mm gliedert sich in fünf Schichten, denen jeweils unterschiedlich Funktionen zukommen.²

- 1) Hornhautepithel (Epithelium anterius)
- 2) Bowman-Lamelle (Lamina limitans anterior)
- 3) Hornhautstroma (Substantia propria)
- 4) Descemet-Membran (Lamina limitans posterior)
- 5) Hornhautendothel (Epithelium posterius)

Die Oberfläche der Hornhaut wird von einem mehrschichtigen, nicht verhornenden Plattenepithel gebildet, dessen Intaktheit besonders zum Abwehren von Keimen sowie zur Abdichtung und Konstanthaltung des Wassergehalts im Hornhautstroma eine entscheidende Rolle spielt.² Bei Defekten ist das Hornhautepithel dazu in der Lage sich aus Limbusstammzellen, die im Bereich des Limbus corneae angesiedelt sind zu regenerieren.² Nach Innen sind die Basalzellen des Epithels über eine Basalmembran mit der Bowman-Lamelle (Lamina limitans anterior) aus kollagenem Bindegewebe verbunden.^{1,2} Die nächste von innen an die Bowman-Lamelle angrenzende Schicht ist das Hornhautstroma. Dieses besteht aus Schichten von Kollagenlamellen, die sich wiederum aus regelmäßig angeordneten Kollagenfibrillen zusammensetzen. Das Hornhautstroma ist frei von Gefäßen. Daher regeneriert es sich nur langsam.¹ Die nächste weiter innenliegende Schicht der Hornhaut ist die aus elastischen Fasern bestehende Descemet-Membran (DM), die sehr widerstandsfähig ist. Der DM, bei der es sich um eine modifizierte Basalmembran des Hornhautendothels handelt, liegt das einschichtige Hornhautendothel an, welches im Gegensatz zum Hornhautepithel beim Menschen bislang als nicht regenerationsfähig gilt.¹ Es gibt jedoch neuere Erkenntnisse, dass eine mögliche regenerative Zone im menschlichen Hornhautendothel existiert. Ausgehend von Stammzellen, die im hinteren Limbus angesiedelt sind, könnten möglicherweise bei Verletzungen der Hornhaut endotheliale Reparaturprozesse eingeleitet werden.^{4,5}

Ein positiver Effekt der Gefäßfreiheit des Hornhautstromas ist die daraus resultierende immunologische Privilegierung, von der man insbesondere bei Hornhauttransplantationen profitiert.² So kann anlässlich einer Routinetransplantation die Hornhaut eines Spenders prinzipiell ohne vorausgehende Gewebetypisierung transplantiert werden. Bei einer starken Vaskularisation der Empfängerhornhaut ist dahingegen im vermehrten Maße mit

Komplikationen im Sinne einer erhöhten Abstoßungsreaktion zu rechnen (Hochrisiko-Keratoplastik).² Die Transparenz der Hornhaut ist, neben dem Fehlen von Blutgefäßen, zudem durch die beschriebene gleichmäßige Anordnung der Kollagenfibrillen und einen idealen konstanten Wassergehalt von etwa 78% im menschlichen Auge bedingt.⁶ Alle die genannten Faktoren tragen zu einer scharfen Abbildung von Objekten auf der Netzhaut bei.^{1,2}

1.1.2 Funktionen des Hornhautendothels

Das Hornhautendothel hat, in Abhängigkeit des Alters, eine durchschnittliche Dicke von 4 bis 15 μm sowie eine durchschnittliche Dichte von 2400 bis 4000 Zellen/ mm^2 .^{1,2,7} Das Endothel spielt eine wesentliche Rolle bei der Erhaltung der Hornhauttransparenz. Eine aktive Natrium-Kalium-Ionenpumpe im Endothel gewährleistet den kontinuierlichen Abtransport von Wasser aus dem Hornhautstroma.² Kommt es zu einem Verlust von Endothelzellen, können die hexagonalen Zellen des Endothels diesen teilweise durch Zellvergrößerung und Migration ausgleichen.² Gewährleistet ist die Pumpfunktion jedoch nur bis zu einer minimalen Endothelzellzahl von ca. 600-700 Zellen/ mm^2 . Bei niedrigeren Endothelzellzahlen reichen die Kompensationsmechanismen des Endothels nicht mehr aus und es kommt zu einer signifikanten Schwellung der Hornhaut sowie zu ödematösen Veränderungen des Hornhautstromas und des Epithels, was schließlich mit Visuseinschränkungen und Verschwommensehen sowie Lichtempfindlichkeit einhergeht. Ab einer Zahl von 300-400 Zellen/ mm^2 kann man eine vollständige Dekompensation der Hornhaut beobachten.⁷ Zusätzlich besitzt das Hornhautendothel gemeinsam mit dem Hornhautepithel eine Barrierefunktion und reguliert den Stoffaustausch zwischen posteriorem Hornhautstroma, Tränenflüssigkeit und Kammerwasser durch selektive Diffusion.²

1.2 Erkrankungen des Hornhautendothels

Störungen in den oben beschriebenen Mechanismen durch Erkrankungen des Hornhautendothels können über Hornhauttrübungen bis zur Erblindung führen.² Umso wichtiger ist das genaue Verständnis der Pathogenese, um die Funktionseinschränkungen frühzeitig zu erkennen, den Krankheitsprogress zu verlangsamen oder sogar aufhalten zu können und die Therapieoptionen durch gezieltes Eingreifen in die pathologischen Prozesse

zu optimieren. Die häufigste primäre Ursache für eine Dysfunktion des Hornhautendothels ist die FECD, die zur Gruppe der endothelialen HD zählt.⁸⁻¹⁰ Während die häufigste sekundäre Ursache die pseudophake bullöse Keratopathie (PBK) ist, was unmittelbar mit der steigenden Popularität der Kataraktchirurgie innerhalb der letzten 20 bis 30 Jahre zusammenhängt.¹¹

Bei den HD handelt es sich um hereditäre Fehlfunktionen des zellulären Stoffwechsels, die in ihrer Konsequenz zu einer grundsätzlich bilateralen, wenn auch häufig seitendifferenten Trübung der unterschiedlichen Hornhautschichten und somit zu einer Verminderung der Sehschärfe führen können.^{1,2} Eingeteilt werden HD je nach Schicht und Zellstruktur in epitheliale, stromale und endotheliale HD, wobei stromale HD insgesamt am häufigsten auftreten.^{1,2} Zu den endothelialen HD zählen die kongenitale hereditäre endotheliale Dystrophie (CHED), die hintere polymorphe Hornhautdystrophie (PPCD), die X-gebundene Endothel-Hornhautdystrophie (XECD) sowie die FECD, auf die wir im Folgenden genauer eingehen, da sie im Mittelpunkt der modernen endothelialen Keratoplastik-Techniken steht.^{12,13}

1.2.1 Fuchs Hornhautendotheldystrophie

Die FECD wurde zum ersten Mal im Jahr 1910 vom Wiener Augenarzt Prof. Dr. Ernst Fuchs als „Dystrophia epithelialis corneae“ beschrieben.¹⁴ Anhand seiner Beobachtungen stellte er fest, dass es sich um eine degenerative Erkrankung der Hornhaut handelt, die durch die folgenden Symptome gekennzeichnet war: eine Abnahme der Empfindlichkeit der Hornhautoberfläche, eine im Tagesverlauf abnehmende Trübung der Hornhaut sowie Sehstörungen.¹⁴⁻¹⁸

Die Ursache und eine wirksame Therapie der Erkrankung kannte der namensgebende Entdecker zum damaligen Zeitpunkt noch nicht. Seither konnten jedoch eine Vielzahl neuer Erkenntnisse gewonnen werden. Es verbesserte sich insbesondere das Verständnis der den Erkrankungen zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse. Dieses Verständnis ist essenziell hinsichtlich der Einführung neuer Therapieansätze und der Optimierung bereits etablierter Therapien. Das übergeordnete Ziel der Therapie ist es, dem Verlust der

Sehfähigkeit in fortgeschrittenen Krankheitsstadien der FECD vorzubeugen und somit die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern.^{14,17} Bislang stellt die Hornhauttransplantation die einzige kausale Therapieform zur Behandlung der FECD dar.¹⁹

Mit einer Prävalenz von weltweit 4% in der Bevölkerung von über 40 Jahren handelt es sich bei der FECD um die häufigste Erkrankung aus der Gruppe der endothelialen Hornhautdystrophien. Im weltweiten Vergleich weist Europa die höchste Inzidenz der Erkrankung auf.^{16,20,21} Heutzutage stellt die FECD die primäre Indikation für posteriore lamelläre Hornhauttransplantation auf der Welt dar.³ In den USA wurden nach Angaben der Eye Bank Association of America im Jahr 2019 17.417 Hornhauttransplantationen bei Patienten, die von FECD betroffen waren, durchgeführt. Dies entspricht einem Anteil von 36% aller Keratoplastiken.³ Hierbei handelte es sich bei 95,6% um endothelialen und bei 4,4% um perforierenden Hornhauttransplantationen³.

1.2.1.1 Pathogenese und Risikofaktoren

Die Ätiologie der Erkrankung basiert auf einem komplexen Zusammenspiel von Umweltfaktoren und genetischen Faktoren. Die genauen Mechanismen sind jedoch noch nicht vollständig verstanden.²² Man unterscheidet bei der FECD zwischen der early-onset und der late-onset Form. Erstere manifestiert sich innerhalb des ersten Lebensjahrzehntes und weist ein Verhältnis von 1:1 zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht auf.^{22,23} Dieser selteneren, in den meisten Fällen familiären Form liegt überwiegend ein autosomal dominanter Erbgang zu Grunde und sie steht unter anderem in Verbindung mit L450W, einer Punktmutation im COL8A2 Gen, das für die α -2 Kette von Kollagen Typ VIII, einer Hauptkomponente der DM, kodiert.²³ Die weitaus häufigere late-onset Form manifestiert sich überwiegend im fünften Lebensjahrzehnt mit einem Krankheitsprogress über zwei bis drei Jahrzehnte und folgt nach aktuellem Kenntnisstand einem autosomal-dominanten Erbgang mit unvollständiger Penetranz und schwankender Expressivität. Hier tritt eine familiäre Häufung mit ca. 50% jedoch deutlich seltener auf als bei der early-onset Form. Des Weiteren besteht eine höhere genetische Heterogenität bei der late-onset Form.^{16,22-26} Die für die late-onset Form verantwortlichen Mutationen wurden auf den loci FECD1, FECD2, FECD3 und FECD4 auf Chromosom 13,18,5 sowie 9 gefunden.²⁵

Neben einer genetischen Disposition scheinen Alter und Geschlecht die führenden Risikofaktoren für die Entwicklung der FECD zu sein. In einer Studie von Zhang et al.²⁷ mit 2044 FECD Patienten wurde gezeigt, dass insbesondere Menschen über 40 Jahren, mit einem führenden Anteil des weiblichen Geschlechtes, von der Krankheit betroffen sind. Außerdem wurden weitere Risikofaktoren wie Zigarettenrauchen und Diabetes mellitus und deren Zusammenhang auf die Entstehung sowie den Progress der FECD untersucht. Dabei zeigte sich, dass Raucher mehr Guttae in der Hornhaut aufwiesen und Rauchen bei Patienten mit weiblichem Geschlecht das Risiko für das Erreichen eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums erhöhte. Außerdem konnte in der Untersuchung gezeigt werden, dass Diabetiker unabhängig von dem Krankheitsstadium der FECD eine Zunahme in der zentralen kornealen Dicke (CCT) zeigten.²⁷ In einer weiteren Studie mit 27 Patienten konnte ein signifikant häufigeres Auftreten von Myokardinfarkten, Angina pectoris sowie kardialer Insuffizienz, die medikamentös behandelt werden mussten, bei Patienten mit FECD beobachtet werden, als in der Kontrollgruppe.²⁸ Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass möglicherweise gemeinsame genetische Faktoren existieren, die an der Bildung von kornealen Hornhautendotheldystrophien und arteriosklerotischer Läsionen beteiligt sind.²⁸

Eine weitere signifikante Rolle für die Entstehung und den Krankheitsprogress der FECD scheint oxidativer Stress zu spielen.²⁹ In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass, verglichen mit gesundem Gewebe, an FECD erkrankte Hornhäute eine Ansammlung mit Produkten von reaktiven Sauerstoffspezies und reaktiven Nitrogen Spezies zeigten, die bei gesunden Hornhäuten nicht nachgewiesen werden konnten. Verglichen mit gesundem Gewebe zeigte sich außerdem, ein erhöhtes Vorkommen der nitric oxid synthase.³⁰ Außerdem konnten eine verminderte Zahl an nicht enzymatischen Antioxidantien festgestellt werden und eine verminderte Expression von Genen, die für antioxidative Enzyme, wie unter anderem Glutathion S-transferase, ALDH3A1 und Ferritin, kodieren. Zudem lassen sich bei an FECD erkrankten Patienten, insbesondere in der mitochondrialen DNA (mtDNA), ein höheres Maß an oxidativen DNA Schäden ausmachen.^{23,31} Diese pathologischen Veränderungen hinsichtlich des Auftreten reaktiver Sauerstoffspezies und deren Elimination könnten einen Störfaktor für die Gewebshämostase darstellen und nachfolgend die Aktivierung der Apoptose einleiten, die zum Endothelzellverlust führt.^{23,30,31} Die Vielfalt der

aufgeführten Risikofaktoren zeigt, dass sich die Entwicklung der FECD aus einem komplexen Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren ergibt, deren Details und jeweiligen Auswirkungen auf die Pathogenese noch immer nicht gänzlich verstanden und geklärt sind.

1.2.1.2 Pathologische Veränderungen am Hornhautendothel

Charakteristisch für die FECD ist das Auftreten einer verminderten Zahl von Hornhautendothelzellen und eine Störung der Integrität der Endothelzellschicht. Dies wird durch die Akkumulation von pathologischen Abbauprodukten hervorgerufen.³² Meist kommt es durch die beschriebenen Vorgänge bereits vor Symptombeginn zur Ausbildung einer sogenannten Cornea guttata. Die als „Guttae“ bezeichneten warzenförmigen Auflagerungen an der endothelialen Seite der DM unterscheiden sich zwischen den beiden Manifestationsformen der FECD in ihrer Form und Anordnung. Während es bei der early-onset Form zur Bildung von runden, kleinen Guttae mit Lokalisation im Zentrum der Zelle kommt, findet man bei der late-onset Form scharf zugespitzte Guttae am Zellrand.^{12,23} Der damit kausal im Zusammenhang stehende Zelluntergang und die pathologischen Umbauprozesse des Hornhautendothels führen zum Verlust der endothelialen Barrierefunktion gegenüber der Vorderkammer und zur Abnahme der Pumpfunktion des Endothels. Gemeinsam führt dies zur Ausbildung eines Hornhautödems, das für die führenden Symptome der FECD verantwortlich ist.^{33,34} Im Verlauf der Erkrankung kommt es durch die Hornhautschwellung zu Schäden am Hornhautepithel und zur Ausbildung von wassergefüllten intra- und subepithelialen Blasen (Bullae) und einer unregelmäßigen Hornhautoberfläche (bullöse Keratopathie).³²

Das charakteristische Symptom der Erkrankung ist der sich im Tagesverlauf verbessernde Visus der Patienten, da sich die Hornhaut morgens auf Grund der über Nacht geschlossenen Lider vermehrt angeschwollen zeigt. Im Tagesverlauf kommt es zur Dehydratation der Hornhaut und somit zur Visusverbesserung.² Bei Ruptur der epithelialen Bullae berichten die Patienten über starke Schmerzen. Außerdem kommt es im Verlauf zur zunehmenden Visusverschlechterung durch Vernarbungsprozesse am Hornhautstroma. Der schleichende

Krankheitsprogress erstreckt sich in der Regel über zwei bis drei Jahrzehnte und wird in 4 Stadien unterteilt^{12,16,17,24,35}:

- 1. Stadium:** asymptomatisch, nicht konfluierende Guttae in der Spaltlampenmikroskopie.
- 2. Stadium:** Verschwommensehen und Lichtempfindlichkeit, Verschmelzung der Guttae und zunehmende Variation in Größe (Polymegathismus) und Form (Pleomorphismus) mit Funktionsverlust der Endothelzellen, Beginn der Ausbildung des Hornhautödems.
- 3. Stadium:** fortschreitende Beeinträchtigung des Sehvermögens, Beeinträchtigung der Pumpfunktion der Endothelzellen mit Ausbildung eines klinisch sichtbaren Hornhautödems bis in epitheliale Hornhautschichten, bei vielen Patienten besteht die Indikation zur Hornhauttransplantation auf Grund ausgeprägter Symptomatik.
- 4. Stadium:** deutliche Beeinträchtigung des Sehvermögens, Hornhauttrübungen und Narben durch lang bestehendes Hornhautödem.

Eine weitere Klassifikation zur Beurteilung von an FECD erkrankten Augen wurde von Sun et. al³⁶ vorgeschlagen. Diese Einteilung konzentriert sich auf das Hornhautödem und erfordert eine Bildgebung mittels Scheimpflug- Fotografie. Sun et. al³⁶ unterscheiden die 3 folgenden Zustände:

- 1. Zustand:** klinisch bestehendes Hornhautödem, basierend auf der Spaltlampenuntersuchung.
- 2. Zustand:** subklinisch bestehende Hornhautödem, basierend auf tomographischen Merkmalen in der Scheimpflug- Fotografie ohne klinisch nachgewiesene Ödeme.
- 3. Zustand:** keine Hornhautödeme, weder in der Spaltlampenuntersuchung noch in der Scheimpflug- Fotografie bestehende Hinweise auf Ödeme.

Bei den angesprochenen tomographischen Merkmalen in der Scheimpflug- Fotografie handelt es sich um den Verlust der regulär parallel angeordneten Linien gleicher

Hornhautdicke („isopachs“), die Verlagerung des Punktes der geringsten Hornhautdicke aus dem inferior-temporalen Quadranten hinaus und die fokale Depression der Hornhaurückfläche.³⁶ Diese Merkmale eignen sich neben der Beurteilung eines subklinischen Hornhautödems auch zur postoperativen Abschätzung der Ab- bzw. Zunahme des Hornhautödems.³⁶

1.2.1.3 Therapie

Es existieren verschiedene Ansätze zur Therapie der FECD. In den Anfangsstadien der Erkrankung steht die symptomlindernde, unterstützende Therapie im Vordergrund. Ziel ist es Schmerzen zu lindern und das Verschwommensehen zu vermindern. Hierzu werden hyperosmolare Augentropfen und Salben zur Dehydratation der Hornhaut eingesetzt. Hierdurch kann eine temporäre Visusverbesserung erzielt werden. Zur Schmerzlinderung können schützende Kontaktlinsen getragen werden, um einer Ruptur der Bullae vorzubeugen.^{24,37,38}

Weitere Therapieansätze beschäftigen sich mit dem Einsatz von phototherapeutischer Keratektomie, Amnionmembrantransplantaten und anteriorer Stroma-Punktion. Abhängig vom Ausprägungsgrad und Schwere des kornealen Ödems und der Symptomatik können auch Kombinationen der genannten Verfahren in Erwägung gezogen werden.^{24,38} Neuere, experimentelle Therapieansätze beschäftigen sich mit nicht chirurgischen Maßnahmen zur definitiven Therapie der FECD. Hierzu zählt der (ROCK) Inhibitor Y-27632, der in die Adhäsion, Proliferation und Apoptose von Endothelzellen eingreift sowie das Kollagen Cross-linking (CXL). Die Sicherheit und der Therapieerfolg dieser Methoden bedürfen jedoch weiterer Untersuchungen mittels klinischer Studien und sind aktuell noch nicht ausreichend belegt.^{24,39}

Einen weiteren Ausblick bieten vorläufige Forschungen mit dem Einsatz von Lithium, N-Acetylcystein und Sulforaphane. Außerdem sind Ansätze der Gentherapie, wie Adenovirus Vektoren Therapie und CRISPR Gen- Editierung Gegenstand aktueller Forschungen und könnten künftig in der Therapie eine Rolle spielen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt konnte

jedoch noch kein ausreichender Therapieerfolg mit diesen Methoden erzielt werden, sodass die chirurgischen Therapieoptionen gegenwärtig weiterhin das Mittel der Wahl darstellen.²²

Bei der Diagnose FECD kommen therapeutisch die perforierende Keratoplastik (PK), Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty, Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSEK/DSAEK), Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty (DLEK) sowie die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) zum Einsatz. Die PK, die seit 1950 in der Therapie der FECD verwendet wurde, verliert auf Grund der Vielzahl an potentiellen Komplikationen, wie beispielsweise eines hohen postoperativen Astigmatismus und einer verlängerten visuellen Rehabilitation, zunehmend an Bedeutung.^{15,18,24} Auf einige ausgewählte dieser aufgeführten Verfahren sowie deren Vor- und Nachteile wird im Folgenden genauer eingegangen.

1.2.2 Pseudophake bullöse Keratopathie

Die bullöse Keratopathie im Allgemeinen bezeichnet die Folge einer Dekompensation des Hornhautendothels. Ursächlich hierfür kann ein vorangegangener operativer Eingriff mit Endothelzellverlust sein oder auch die FECD.^{2,40} Namensgebend und kennzeichnend für die bullöse Keratopathie ist die Hornhauteintrübung durch die Schädigung und anschließende Dekompensation des Hornhautendothels mit blasiger Abhebung des Hornhautepithels. Die Symptome, die die Patienten beschreiben, reichen von Lichtempfindlichkeit über Verschwommensehen bis zu starken Schmerzen und massiver Beeinträchtigung des Sehens.²

Bei der PBK kommt es als Folge der Kataraktchirurgie und dem Einsatz einer Kunstlinse zu einer Schädigung des Hornhautendothels mit Endothelzellverlust auf Grund apoptotischer Degeneration der Zellen.² Trotz vieler Weiterentwicklungen in der Kataraktchirurgie, wie beispielsweise der Phakoemulsifikation, die das Risiko der Entwicklung eines postoperativen Hornhautödems gesenkt haben, liegt das Risiko für die Entwicklung einer PBK nach Kataraktchirurgie noch immer bei 1-2%.⁴¹ Verstärkt kann es zum Auftreten von PBK auch bei Verwendung von bestimmten Intraokularlinsen (IOL), wie der winkelgestützten Vorderkammerlinse, kommen. Ursächlich hierfür werden der direkter Kontakt zwischen IOL und Hornhautendothel sowie chronische Entzündungsvorgänge diskutiert.^{42,43} Heute ist die

PBK neben der FECD eine der häufigsten Indikationen für die Durchführung einer lamellären Keratoplastik. Finden sich jedoch zum Operationszeitpunkt bereits tiefe Stromanarben, wird die Versorgung mittels PK notwendig. Im Allgemeinen werden Augen mit PBK gegenwärtig noch öfter mittels PK versorgt, als dies bei der FECD der Fall ist.^{44,45}

1.3 Operative Therapie endothelialer Hornhauterkrankungen

Die Hornhauttrübung ist eine der führenden globalen Ursachen für Erblindung. Sie steht auf Platz 5 der Erblindungsursachen weltweit.⁴⁶ Im Gegensatz zu anderen Ursachen, die zu einer Erblindung führen, hat man mit der Etablierung der Hornhauttransplantation eine im Allgemeinen erfolgsversprechende Methode gefunden, um Trübungen der einzelnen Hornhautschichten zu therapieren und eine begleitende Visusminderung vielfach zu verhindern. Hierin begründet sich die außerordentliche Relevanz dieses Therapieverfahrens.⁴⁷

1.3.1 Entwicklung der Keratoplastik

Die erste erfolgreiche Hornhauttransplantation mit humaner Spenderhornhaut wurde 1905 von Eduard Zirm durchgeführt.⁴⁸ Seit der Durchführung der ersten Keratoplastik vor über 100 Jahr gab es im Bereich der Operationstechniken sowie der Medizintechnologie wegweisende Fortschritte und Vereinfachungen, die die Hornhautchirurgie zum Teil revolutioniert haben. Neben der Weiterentwicklung von chirurgischen Methoden und Instrumenten hat auch das bessere Verständnis der Hornhautanatomie dazu beigetragen, dass die Hornhauttransplantation heute als die am häufigsten durchgeführte und gleichzeitig erfolgreichste Transplantation auf der Welt gilt.⁴⁷ In den 50er Jahren des vorigen Jahrhunderts etablierte sich das Verfahren der PK.^{24,49} Der Ersatz der Hornhaut in ihrer kompletten Dicke zeigte im Laufe der Zeit jedoch einige unerwünschte Nebeneffekte. Hierzu zählen unter anderem eine verlängerte visuelle Rehabilitationszeit und die häufig auftretende Entwicklung eines hohen postoperativen Astigmatismus.⁵⁰

1.3.2 Die lamelläre Keratoplastik

Während die PK per definitionem einen durchgreifenden Ersatz eines zentralen Hornhautscheibchens umfasst, zielen die jüngeren Entwicklungen auf einen selektiven Austausch der primär pathologisch veränderten Hornhautschichten. Somit soll weiterhin die strukturelle Integrität der Hornhaut gewährleistet werden und schwerwiegende Komplikationen, wie expulsive Blutungen und Aderhautablösungen im Zusammenhang mit Eingriffen am offenen Bulbus, vermieden werden.^{47,51} Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Abstoßungsrisiko mit verminderter der Dicke der zu transplantierenden Gewebeschicht abnimmt. In Deutschland konnte seit 2006 ein Trend zum vermehrten Einsatz von posterioren lamellären Keratoplastiken beobachtet werden. Seit 2014 haben diese Verfahren die PK hinsichtlich der Einsatzhäufigkeit überholt.⁵²

1.3.2.1 DLEK

Das Bemühen hin zu schonenderen Operationsmethoden brachte eine Reihe von neuen chirurgischen Therapieansätzen hervor. 1998 wurde von Melles et al.⁵³ die Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty (DLEK) beschrieben.⁵³ Bei der DLEK entfernt man die erkrankte Hornhautschicht über einen 8 mm breiten limbalen Zugang und führt anschließend das Transplantat über diesen in das Auge ein.⁵³ Hierbei wurde erstmals der Ansatz verfolgt nicht die komplette Hornhaut zu ersetzen, sondern selektiv nur den erkrankten Hornhautbereich. Somit war die posteriore lamelläre Keratoplastik begründet.^{49,53} Diese Form der posterioren lamellären Keratoplastik eignet sich insbesondere zur Behandlung von endothelialen Pathologien, ohne gleichzeitiges Vorhandensein von irreversiblen Trübungen des Hornhautstromas. Neben den in dieser Arbeit betrachteten Erkrankungen FECD und PBK, zählen zu den Indikationen für die DLEK außerdem die hintere polymorphe Hornhautdystrophie (PPCD) sowie die kongenitale hereditäre Hornhautendotheldystrophie (CHED).^{49,54}

1.3.2.2 DSEK und DSAEK

Als Weiterentwicklung der DLEK stellten Melles et al 2004 die Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty (DSEK) vor.⁵⁵ Bei diesem Verfahren wird eine Descemetorhexis, also eine kreisförmige Inzision von Hornhautendothel und DM durchgeführt und beides aus

dem Auge entfernt. Anschließend wird eine vom Durchmesser her passende Hornhautscheibe des Spenders bestehend aus Endothel, DM und posteriorem Hornhautstroma in das Patientenauge implantiert. Die Fixation des Spendergewebes am Empfängerstroma wird mittels intrakameraler Luft-/Gaseingabe erreicht. Der Vorteil gegenüber den vorherigen Methoden liegt vor allem in der geringeren Invasivität des Verfahrens und einer reibungsloseren Schnittstelle des Empfängergewebes mit dem Transplantat.⁵⁵

Weiterentwickelt wurde die DSEK 2006 durch Gorovoy et al.⁵⁶ zur Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK). Das hier verwendete Mikrokeratom trennt die hinteren Schichten des Spendergewebes mechanisch von den anterioren Stromaschichten ab. Durch die Verwendung des Instruments erhält man eine glattere Oberfläche der Spenderhornhaut im Gegensatz zur rein manuellen Präparation bei der DSEK. Außerdem zeigt sich eine steilere Lernkurve bei dem Verfahren. Zusammen führt dies zu einem besseren visuellen Ergebnis, weshalb die DSAEK heutzutage gegenüber der DSEK präferiert wird.⁵⁵⁻

58

1.3.2.3 DMEK und Triple- DMEK

Die innovative Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) ist die neueste Entwicklung der lamellären posterioren Keratoplastik und wurde 2006 ebenfalls von Melles und Kollegen vorgestellt.⁵⁹ Bei diesem Verfahren werden lediglich die erkrankte Endothelzellschicht und die angrenzende DM durch eine gesunde Spenderlamelle ersetzt.⁵⁹^{47,60} Die Spenderlamelle besteht nur aus DM und Endothelzellen und hat in der Regel eine mittlere Dicke von ungefähr 15 µm.⁶¹ Die Hauptindikation für das Verfahren ist eine Hornhautendotheldekompensation im Rahmen einer FECD, PBK, oder eines Transplantatversagens nach perforierender sowie posteriorer lamellärer Keratoplastik.^{49,59,62}

Die Triple- DMEK kombiniert das DMEK- Verfahren mit der Kataraktoperation. Das simultane Vorliegen einer Katarakt und einer FECD stellt eine Indikation für die Triple-DMEK dar. Da die Ergebnisse unserer Studie auch für das Triple- DMEK Verfahren hinsichtlich der einer bestmöglichen IOL-Kalkulation relevant sind und die Unterschiede in den postoperativen Refraktionsänderungen zwischen Triple- DMEK und DMEK ebenfalls

von uns betrachtet wurden, soll an dieser Stelle kurz auf das Verfahren eingegangen werden.^{63,64} Die vorbereitenden präoperativen Maßnahmen und die intraokularen Zugänge sind bei der isolierten DMEK und Triple- DMEK identisch. Bei der Triple-DMEK wird jedoch zunächst eine standardisierte, ultraschall-gestützte Kataraktoperation (Phakoemulsifikation) einschließlich Kapsulorhexis (Eröffnen der Linsenvorderkapsel), Hydrodissektion (Separation von Linse und Kapsel), Fragmentierung (Zerkleinerung) des Linsenkerns und Implantation einer zumeist monofokalen IOL durchgeführt.⁶⁴

Die wichtigsten Vorteile der DMEK gegenüber den zuvor genannten Transplantationsverfahren liegen insbesondere in der schnellen visuellen Rehabilitation, den minimalen astigmatischen Refraktionsänderungen, der geringen Anzahl an induzierten Aberrationen höherer Ordnung, dem geringeren Endothelzellverlust und einer niedrigeren Abstoßungsrate verglichen mit vorherigen Verfahren.^{49,59,62,65} Ein weiterer Vorteil gegenüber dem DSAEK Verfahren besteht darin, dass kein spezielles Equipment, wie beispielsweise ein Mikrokeratom für die Durchführung notwendig ist, was zu einer Einsparung von Kosten und Ressourcen führt.⁶⁶ Ein bisher ungelöstes Problem stellt jedoch nach wie vor der postoperativ auftretende „hyperopen shift“ dar, der sich bisher trotz aufwendiger präoperativer Berechnungen nicht befriedigend voraussagen lässt.⁶⁶

1.4 DMEK

1.4.1 Allgemeine Komplikationen

Die entscheidenden Vorteile, die alle lamellären Verfahren gegenüber der PK gemein haben, sind die geringere Invasivität, das Fehlen nahtassoziierter Komplikationen, der geringerer postoperative Astigmatismus und die schnellere Visusrehabilitation. Jedoch haben auch diese Verfahren Nachteile, auf die im Folgenden gemeinsam mit noch offenen Fragen, besonders für die DMEK, eingegangen wird.^{49,67,68} Postoperative Komplikationen nach DMEK können sehr vielseitig sein. Es handelt sich hierbei unter anderem um Transplantat-Dehiszenzen, primäres Transplantat-Versagen, Transplantat- Abstoßung, Entwicklung eines Pupillenblocks mit Erhöhung des Augeninnendrucks durch die Lufteingabe.⁶⁹

Die Transplantat-Dehiszenz ist die am häufigsten beobachtete Komplikation nach DMEK.⁶⁹ Diese tritt im Gegensatz zur DSAEK gehäuft auf, da die bei der DSAEK mittransplantierten hinteren Stromalamellen aufgrund der damit einhergehenden geringeren Transplantatelastizität für ein besseres Anhaften des Transplantats an der Hornhaurückfläche des Empfängers sorgen. Im Gegensatz dazu neigt die DM verstärkt dazu, bedingt durch die elastischen Eigenschaften der Descemetmembran, sich an den Seiten einzurollen. Sofern die Abhebung ein gewisses Ausmaß erreicht, bei dem es erfahrungsgemäß selten zu einer spontanen Anheftung kommt, wird bei inkompletten Ablösungen oftmals ein Rebubbling, das heißt eine erneute Luft- oder Gaseingabe in die Vorderkammer erforderlich.⁶⁹

Beim primären Transplantatversagen wird die Pumpfunktion der transplantierten Endothelzellen bereits initial nicht vollumfänglich aufgenommen. Die Häufigkeit dieser Komplikation wird in Studien zwischen 0-29% bei endothelialen Hornhauttransplantation und unter 1% bei PK angegeben.⁶⁹⁻⁷¹ Das gehäufte Vorkommen dieser Komplikation bei den endothelialen Keratoplastiken scheint im Wesentlichen mit dem erhöhten perioperativen Trauma bei der Präparation und der intraoperativen Manipulation zusammenzuhängen. Im Allgemeinen ist davon auszugehen, dass sich die Qualität der Spenderhornhäute zwischen den unterschiedlichen Verfahren nicht unterscheidet. Somit ist der Unterschied im Auftreten der Komplikation zwischen PK und DMEK auf den Eingriff selbst zurückzuführen. Damit in Einklang steht die Beobachtung, dass das primäre Transplantatversagen gehäuft bei Chirurgen mit geringer operativer Erfahrung im Zusammenhang mit einer DMEK vorkommt und gleichzeitig mit fortschreitender Lernkurve abnimmt. Auch die Implementierung von standardisierten Verfahren (z.B. vorpräparierte Transplantate) und der daraus resultierenden Vereinfachung der Operation für die durchführenden Chirurgen wirkt dem Auftreten des primären Transplantatversagens entgegen.^{65,69,72}

Intraoperativ kann es darüber hinaus zur Ausbildung eines Hyphämas, einer Einblutung in die vordere Augenkammer, kommen. Das Risiko hierfür besteht insbesondere bei der Kombination der DMEK mit der Kataraktchirurgie, der Triple- DMEK. Signifikant nachteilige Effekte von Hyphämata auf das postoperative Visusergebnis, den

Endothelzellverlust oder die Rebubbling- Rate konnten bisher allerdings nicht festgestellt werden.⁷³

Die immunologische Transplantatabstoßung zählt ebenfalls zu den häufig zu beobachtenden postoperativen Komplikationen nach Hornhauttransplantationen. Abstoßungen treten bei endothelialen Hornhauttransplantationen, insbesondere bei der DMEK jedoch signifikant seltener auf, als bei der PK infolge des Fehlens von intrastromal gelegenen antigenpräsentierenden Zellen.^{74,75 74,76} Erhöhungen des intraokularen Drucks sind in der frühen postoperativen Phase vorwiegend auf eine retroiridale Verlagerung des intraoperative Luft-/Gas-Gemisches (Pupillarblock) sowie mit einer zeitlichen Verzögerung von meistens wenigen Wochen auf die postoperative Verwendung von topischen Steroiden (Steroidresponse) zurückzuführen.⁷⁶ Ansätze zur Prävention der intraokularen Druckerhöhung wurden in mehreren Studien durch Reduzierung der postoperativen Steroiddosis, ohne das Transplantatabstoßungsrisiko zu erhöhen, beschrieben. Außerdem zeigte sich die Anlage einer präoperativen YAG- Iridotomie oder einer intraoperativen basalen Iridektomie und das Verzichten auf eine komplette Luft-/Gas-Endotamponade vorteilhaft im Hinblick auf Auftretenswahrscheinlichkeit eines postoperativen Pupillarblocks.^{75,77}

1.4.2 Refraktive Veränderungen

Die refraktive Unvorhersagbarkeit nach Keratoplastik im Allgemeinen gilt weiterhin als eine der größten Herausforderungen für den Chirurgen. Auch bei der DMEK ist die exakte Vorhersage des postoperativen Refraktionsergebnisses nach wie vor ein ungelöstes Problem⁷⁸. Vor allem im Zusammenhang mit dem Triple- DMEK Verfahren wird immer wieder über hyperope Verschiebungen der angestrebten Zielrefraktion berichtet.⁷⁹⁻⁸¹ In der Literatur herrscht jedoch ein Konsens darüber, dass die Veränderungen des sphärischen Äquivalents (SEQ) und des postoperativen Astigmatismus bei der posterioren lamellären Keratoplastik insgesamt geringer ausfallen, als bei der PK.^{57,58,82} Bei der PK kommt es vor allem nach Entfernung des Nahtmaterials zu nur unzureichend vorhersagbaren refraktiven Schwankungen.^{83,84} Ursächlich für den hohen postoperativen Astigmatismus und die nicht vorhersagbare Änderung der Refraktion können bei der PK unter anderem die inkongruenten

Schnitttränder von Spender- und Wirtsgewebe, eine ungleichförmige Fadenspannung, eine dezentrierte Trepanation oder Spannungsänderungen bei Fadenlockerung oder Nahtentfernung sein.^{85,86}

Anders als bei der PK wird bei der posterior lamellären Keratoplastik die Hornhautoberfläche des Empfängers bis auf den ca. 2,75 mm breiten Tunnelschnitt und zwei Parazentesen nicht verletzt. Durch den Wegfall von Hornhauttrepanation, größeren Hornhauteinschnitten und Hornhautnähten bei der posterior lamellären Keratoplastik kommt es zu keiner nennenswerten Beeinflussung der Hornhautoberflächenkrümmung.^{81,85,86} Dennoch kommt es, wie oben beschrieben, auch bei diesen Verfahren zu unzureichend vorhersagbaren postoperativen Refraktionsänderungen. Als Ursachen für einen hyperopen Refraktionsfehler nach DSEK/DSAEK diskutiert man das Hinzufügen von in der Peripherie dickerem Stromagewebe, das dann wie eine negative Linse fungiert.^{81,87,88} Bei der DMEK kann dieser Effekt nicht ursächlich für refraktive Veränderungen sein, da hier kein Stromagewebe transplantiert wird. Ursächlich für refraktive Veränderungen nach DMEK scheint die postoperative Abnahme der präoperativ meist zentral betonten Schwellung auf Grund des pathologischen Hornhautödems und der somit zentral höheren Brechkraft zu sein.^{75,81,89}

Der gegenteilige Effekt einer postoperativen Myopisierung lässt sich ebenfalls durch Änderungen des präoperativen stromalen Schwellungszustandes erklären. Bei den betrachteten Augen bestand vor dem Eingriff ein geringeres zentrales Hornhautödem. Dementsprechend wurde durch die geringere Reduktion an Hornhautdicke eine weniger steile hintere Hornhautkrümmung erzeugt. Somit kann es neben einem „hyperopen shift“ auch zu einem „myopen shift“ nach DMEK kommen.⁸¹

Trotz all dieser theoretischen Überlegungen ist es immer noch nicht möglich eine adäquate Vorhersage über die zu erwartenden refraktiven Veränderungen auf Grundlage von postoperativen Veränderungen der Hornhauttopographie nach DMEK zu treffen. Besonders das hintere Hornhautprofil scheint nach neuen Erkenntnissen für eine exakte Voraussage der refraktiven Veränderungen und somit beispielsweise auch für die IOL Kalkulation eine entscheidende Rolle zu spielen.⁹⁰

1.5 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die refraktiven und kornealen Veränderungen nach DMEK bei pseudophaken Patienten, die sich auf Grund einer endothelialen Hornhauterkrankung behandeln ließen, zu untersuchen. Von besonderem Interesse war diese Fragestellung unter anderem, da insbesondere an tertiären Referenzzentren viele Patienten, die für eine Behandlung mittels DMEK evaluiert werden, bereits pseudophakisiert wurden. Außerdem handelt es sich bei der DMEK um ein innovatives und vielversprechendes Verfahren zur kurativen Behandlung endothelialer Hornhauterkrankungen, weshalb es von großer Relevanz ist, das Verfahren weiter zu untersuchen und die postoperativen Veränderungen für die Behandler und somit für den Therapieerfolg der Patienten besser sichtbar und abschätzbar zu machen. Durch unsere einheitlich pseudophake Patientenkohorte wollten wir untersuchen, ob sich, sofern nachweisbar, die refraktiven Veränderungen nach DMEK an pseudophaken Augen von den bereits bekannten Änderungen nach Triple- DMEK unterscheiden.^{91,92} Hierdurch sollen nach Möglichkeit zusätzliche Rückschlüsse darauf gezogen werden, ob refraktive Veränderungen (z.B. „hyperoper shift“) mit dem DMEK Verfahren isoliert zusammenhängen oder, ob beispielsweise die simultan durchgeführte Kataraktoperation mitverantwortlich für die Veränderungen sein kann. Des Weiteren war es Ziel der Studie die Unsicherheit in der Berechnung der Kunstlinsenstärke, beispielsweise im Rahmen einer Triple- DMEK, oder auch bei sequentiell durchgeführter Katarakt Operation und DMEK Operation durch das Auffüllen bestehender Erkenntnisse in der Literatur hinsichtlich refraktiver Veränderungen durch unsere Erkenntnisse bei bereits pseudophaken Patienten zu optimieren.⁹⁰ Denn das Treffen einer verlässlichen Aussage dahingehend ist bislang noch nicht möglich und der Trend nur eingeschränkt beurteilbar.⁹⁰

Obwohl unsere Ergebnisse unmittelbar für Hornhautchirurgen und Fachpersonal der Augenheilkunde von Relevanz sein können, um künftige Therapien zu planen, mögen unsere Erkenntnisse hoffentlich langfristig auch für Menschen außerhalb des Gesundheitssektors von Relevanz sein, da die Hornhauttrübung zu den führenden globalen Ursachen für Erblindung zählt und somit jeder Betroffene ein persönliches Interesse daran hat, bestmöglich behandelt zu werden. Da die DMEK große Erfolge in der Therapie potentiell reversibler Hornhauttrübungen durch endotheliale Hornhauterkrankungen verzeichnet, ist es

essentiell dieses Verfahren auch hinsichtlich postoperativ zu erwartenden Entwicklungen zu untersuchen.

2 Material und Methoden

2.1 Definition der Zielgröße

Bei der hier vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Studie an 109 Augen von 95 Patienten.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die

- Postoperative Veränderungen der subjektiven Refraktion bei pseudophaken Augen nach DMEK

Die Änderungen wurden anhand der Daten für Sphäre (S) und Zylinder (Zyl) aus den Patientenakten beurteilt. Die Daten waren nach standardisiertem Ablauf durch den jeweiligen Untersucher mittels subjektiver Refraktion bestimmt worden. Aus den vorliegenden Daten für Sphäre und den Zylinder errechneten wir das SEQ mittels folgender Formel:

$$SEQ = S + \frac{1}{2} Zyl$$

Die Erhebung der Daten aus den Patientenakten erfolgte zu vier verschiedenen Zeitpunkten bezogen auf den Zeitpunkt der DMEK:

- Präoperativ
- Nach 4 Wochen
- Nach 3 Monaten
- Nach 12 Monaten

Es wurden folgende weitere Parameter aus den Patientenakten erfasst:

- Demographische Daten
- Unkorrigierter Visus/ korrigierter Visus s.c. Visus/ c.c. Visus
- Zentrale Hornhautdicke (CCT)

- Endothelzelldicke (ECD)
- Okuläre Komorbiditäten

Folgende Parameter wurden basierend auf der Scheimpflug- Tomographie (Pentacam® AXL, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) ausgewertet:

- Korneale Densitometrie (CD)
- Vorderer und hinterer kornealer Astigmatismus (CA_{ant} und CA_{post})
- Mittlerer Keratometerwert der Vorder- und Rückfläche der Hornhaut (KmF, KmB)
- Vorderkammertiefe (ACD)
- Vorderkammervolumen (ACV)
- Hornhautvolumen (CV)

2.2 Patientenkollektiv

In dieser monozentrischen, retrospektiven Studie wurden alle pseudophaken Patienten eingeschlossen, die in der Augenklinik der Goethe Universität in Frankfurt am Main mittels DMEK im Zeitraum von Februar 2015 bis Dezember 2018 behandelt wurden und auf die, die im Ergebnisteil erläuterten Einschlusskriterien, zutrafen.

2.3 DMEK-Operation

In unserer Klinik erfolgte die DMEK- Operation jeweils nach einem im Folgenden geschilderten, standardisierten Schema. Die Eingriffe wurden von zwei Hornhautchirurgen unseres Zentrums durchgeführt.

Vor der eigentlichen DMEK- Operation wird die Pupille mittels Pilocarpin 2% Augentropfen enggestellt. Nach der Desinfektion und dem sterilen Abdecken des Operationsfeldes sowie dem Aufschneiden der Abdeckfolie wird ein steriler Lidsperrer eingesetzt. Im Anschluss wird die Bindehaut erneut mittels PVP- Iods desinfiziert und Proparacain Augentropfen zur Oberflächenanästhesie verabreicht. Anschließend erfolgt die Farbmarkierung der Augenoberfläche mittels Hornhautmarkeur nach Thomas Neuhann (9,0 mm Durchmesser). Im nächsten Schritt führt der Operateur eine basale Iridektomie bei 6 Uhr durch und legt

anschließend zwei Parazentesen bei 7 Uhr und 11 Uhr (rechtes Auge) bzw. bei 1 Uhr und 5 Uhr (linkes Auge) an. Nun folgt die Eingabe gefilterter Luft in die vordere Augenkammer bis zu einer Füllung von 90-100%. Die Descemetorhexis wird mittels Price-Haken im Empfängerraum über einen Durchmesser von 9,0 mm ausgeführt. Zur anschließenden Entfernung der erkrankten DM verwenden wir den Price-Haken sowie bei Bedarf einen Scraper. Die während der Manipulation aus der Vorderkammer entweichende Luft wird bedarfsweise nachgegeben. Die präparierte Descemetmembran wird über die im Anschluss angelegte, 2,75 mm messende korneosklerale Hautinzision, die sich je nach Lokalisation bei 9 Uhr (rechtes Auge) bzw. bei 3 Uhr (linkes Auge) befindet, aus der Vorderkammer entfernt. Das DMEK- Transplantat mit einem Durchmesser zwischen 7,75 und 8,0 mm wird nun mittels Geuder Glaskartusche in das Empfängerraum eingebracht. Durch wiederholtes Stellen und Abflachen der Vorderkammer mit Balanced saline solution (BSS) und externe Manipulation mittels Phakospatel auf der Hornhautoberfläche wird die DMEK-Lamelle entfaltet und positioniert. Nach Zentrierung der ausgebreiteten Lamelle über der Pupille wird über eine Luftkanüle 20% Schwefelhexafluorid- Gas (SF₆-Gas) in die Vorderkammer bis zu einer Füllung von 80-90% eingebracht. Im Anschluss erfolgt die Hydrierung der Zugänge und Tonisierung des Bulbus im oberen Normbereich mit BSS. Daraufhin wird der Bindehautsack erneut desinfiziert, gespült und Ofloxacin Augentropfen appliziert. Zusätzlich werden eine Verbandskontaktlinse und ein Lochkapselverband angelegt. Postoperativ müssen die Patienten für 4-5 Tage eine strenge Rückenlage einhalten. Eine erste Augendruckkontrolle wird nach ein bis zwei Stunden vorgenommen.

2.4 Refraktionsbestimmung

Der Begriff Refraktion bezeichnet in der Augenheilkunde die Brechkraft, die das Auge benötigt, um ein scharfes Bild auf der Netzhaut zu erzeugen. Von Rechtsichtigkeit oder Emmetropie spricht man bei einem Wert für die Refraktion von Null. Weicht der Wert von Null und somit dem Normalzustand ab, spricht man von einer Ametropie. Hierbei unterscheidet man Achsenlängenametropie, die sich je nach Bulbuslänge in Hyperopie (Über- bzw. Weitsichtigkeit) und Myopie (Kurzsichtigkeit) gliedert, Brechungsametropie und Astigmatismus bzw. Stabsichtigkeit. Weitere Refraktionsfehler sind die Presbyopie (Alterssichtigkeit) sowie die Anisometropie, also ein signifikanter Refraktionsunterschied

zwischen beiden Augen. Der Brechwert eines korrigierenden Glases wird in D angegeben. Zur Bestimmung der Refraktion, also der benötigten Brechwerte, um ein scharfes Bild auf der Netzhaut zu erstellen, existieren unterschiedliche Verfahren, die im Folgenden kurz dargestellt werden.¹

2.4.1 Objektive Refraktionsbestimmung

Die objektive Refraktion, die unter anderem mittels Autorefraktor bestimmt werden kann, dient als Ausgangspunkt für die subjektive Refraktionsbestimmung zur Ermittlung der Stärke einer individuell anzupassenden Sehhilfe (z.B. Brille). Bei Kleinkindern oder Patienten, bei denen aufgrund physischer oder intellektueller Einschränkungen keine subjektive Refraktionserhebung möglich ist, kann neben der Skiaskopie auch die automatische Refraktion zur Refraktionsbestimmung genutzt werden. Der Autorefraktor verfügt über einen Lichtdetektor sowie eine Recheneinheit. Das Gerät projiziert ein Bild auf die Netzhaut des Patienten und ermittelt anschließend anhand der Abbildungsqualität selbstständig, welche Korrekturwerte zur Scharfstellung des Bildes im Patientenfundus nötig sind. Aus mindestens drei aufeinanderfolgend durchgeführten gültigen Messungen wird dann ein Mittelwert gebildet, auf dessen Grundlage die Recheneinheit alle benötigten Linsenwerte, also Sphäre, Zylinder und Achslage berechnet.¹

2.4.2 Subjektive Refraktionsbestimmung

Die subjektive Refraktionsbestimmung dient zum Feinabgleich der Brillenstärke. Den Ausgangswert für dieses Verfahren liefert das Ergebnis der objektiven Refraktionsbestimmung. Hierauf basierend wird die Gläserstärke durch den Untersucher mittels Phoropter oder Probiertestell systematisch optimiert. Das Verfahren setzt die Kooperationsfähigkeit des Patienten voraus. Der Patient muss für die wechselnden Korrekturwerte angeben, ob sich seine Sicht bei Betrachtung der dargebotenen Sehzeichen verbessert oder verschlechtert.^{1,93} Der Phoropter fungiert wie eine Brille, mittels welchem man beliebige Refraktionswerte testen kann. Ausgehend vom Mittelwert aus der objektiven Refraktionsbestimmung kann so die Feinadjustierung erfolgen. Die einzelnen Werte werden in Stufen von 0,25 D für die Sphäre und den Zylinder getestet sowie in 1 Grad-Schritten zwischen 0-180 Grad für die Achslage.¹

2.5 Visusbestimmung

Der Visus, Synonym für Sehschärfe, gibt den Wert an, bei dem zwei Punkte durch das Auge gerade noch getrennt voneinander wahrgenommen werden können (*minimum separabile*). Der Unkorrigierter Visus (s.c. Visus bzw. *sine correctione*) bezeichnet die Sehleistung, die ohne Hinzunahme von Hilfsmitteln erreicht wird. Davon abzugrenzen ist der korrigierte Visus (c.c. Visus bzw. *cum correctione*). Er gibt die maximale Sehleistung auf einem Auge an, die unter Verwendung der individuell optimalen Korrekturwerte erzielt werden kann. Bei Vorliegen von Brechkraftfehlern ist für gewöhnlich davon auszugehen, dass der s.c. Visus geringer ausfällt als der c.c. Visus. Berechnet wird die Sehschärfe durch den Kehrwert des Schwinkels in Winkelminuten, der gerade noch vom Auge aufgelöst werden kann.¹

$$Visus = \frac{1}{\text{Grenzwinkel } \alpha}$$

Ein Visus von 1,0 bezeichnet somit das richtige Erkennen eines Optotypen (Testsehzeichen), dessen Zwischenräume bzw. Lücken und Strichstärke unter einem Schwinkel von 1 Winkelminute liegen¹. Als Testsehzeichen dienen typischerweise, Zahlen, Buchstaben oder Landolt Ringe.¹ Die Bestimmung des Visus erfolgt einmal in der Ferne, typischerweise mit einer Prüferentfernung von 6 m. Anschließend wird die Sehschärfe in der Nähe bestimmt. Hier beträgt die typische Prüferentfernung 33cm oder 40 cm.¹

In unserer Untersuchung wurde der korrigierte Visus, also nach Korrektur von Refraktionsfehlern betrachtet. Der korrigierte Visus ist geeignet das Outcome für diesen Parameter unabhängig von der Refraktion darzustellen, weshalb wir uns im Folgenden auf den korrigierten Visus beschränken. Es erfolgte die Umrechnung der aus den Akten zusammengetragenen Dezimalwerte in logarithmische Werte (logMAR).

$$Visus [\log MAR] = \log\left(\frac{1}{\text{Dezimalvisus}}\right)$$

2.6 3D-Scheimpflug-Tomographie

Die computergesteuerte Hornhauttomographie ermöglicht es, die unterschiedlichen Hornhautflächen (Vorder- und Rückfläche) und -bereiche (u.a. zentral, mittelperipher, peripher) abzubilden und beispielsweise vorhandene Irregularitäten anhand von Höhendaten und Brechkraftunterschieden zu graduieren.^{94,95} Darüber hinaus ist es möglich mit Hilfe des Scheimpflugverfahrens die Hornhautdicke (Pachymetrie) und -dichte (Densitometrie) zu bestimmen und die vordere Augenkammer zu analysieren. Die Durchführung erfolgt in unserer Klinik mit der Pentacam® AXL Scheimpflug Kamera (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland). Mittels Pentacam® erhoben wir Werte für den kornealen Astigmatismus (CA_{ant} und CA_{post}), die simulierte Keratometrie (SimK A), durchschnittliche Keratometrie Messwerte der Hornhautvorder- und hinterfläche (KmF, KmB), korneale Densitometrie, Hornhautvolumen (CV), Vorderkammervolumen (ACV) und Vorderkammertiefe (ACD).

Die Pentacam® besteht aus einer Scheimpflug Kamera, einer Spaltlampe, einer Messeinheit und einem Computer mit integrierter Auswertungssoftware. Der Patient wird zur Untersuchung vor der Kamera positioniert. Der Untersucher muss nun die Pentacam® so ausrichten, dass das Gerät automatisch auslöst. Geleitet wird der Untersucher dabei von der integrierten Software, die mittels optischer Zeichen (Pfeile) anzeigt, wie die Lage des Patientenauges zum Geräte optimiert werden muss. Eine Lampe dient als interne Lichtquelle und ist auf die Hornhaut ausgerichtet. Das von der Hornhaut gestreute und reflektierte Licht erzeugt ein Schnittbild des vorderen Augenabschnittes, welcher von der Scheimpflug Kamera aufgenommen wird. Bei jedem Patienten wird anschließend mittels Auswertungssystem aus den 50 aufgenommenen Schnittbildern unter Korrektur ein dreidimensionales Modell erstellt.^{94,95}

2.7 Endothelzelmikroskopie

Die Endothelzelmikroskopie dient der Beurteilung des Hornhautendothels einschließlich dessen Zelldichte pro mm². In unserer Klinik verwenden wir das Endothelmikroskop CEM-530 der Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland.⁹⁶ Durch dieses spezialisierte Endothelmikroskop wird eine vollautomatische Analyse des Hornhautendothels

durchgeführt. Es werden automatisiert die Zellgrenzen erkannt und die Endothelzellen gezählt. Nach einer groben Einstellung auf einen der 15 möglichen Fixationspunkte durch den Untersucher fokussiert das Endothelzellmikroskop selbstständig auf die Endothelzellschicht. Das Gerät erstellt insgesamt 16 Bilder und wählt unter diesen automatisch ein für die Auswertung als optimal angesehenes Bild aus. In diesem Bild wird über Auszählung der Zellen in einem repräsentativen Bereich die Zelldichte pro mm^2 berechnet. Außerdem bestimmt das Gerät bei jeder Messung kontaktlos die zentrale Hornhautdicke (CCT). Für unsere Auswertungen sammelten wir die ausgedruckten Ergebnisse des Endothelmikroskops in den Patientenakten. Insgesamt bestand hinsichtlich einer statistischen Auswertung eine unzureichende Datenmenge bezogen auf die Endothelzellmikroskopie. Diese lückenhafte Dokumentation insbesondere der präoperativen Werte lag vielfach an der eingeschränkten Aufnahmequalität. Außerdem kam es zu einem Verlust von Daten dadurch, dass Ausdrucke nicht in den Akten abgeheftet wurden.^{1,96}

2.8 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit Excel für Mac (Version 15.37, Microsoft, Inc., Redmond, WA, USA) und SPSS Version 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Getestet wurde auf das Vorhandensein einer Normalverteilung mittels Kolmogorow-Smirnow-Test und Shapiro-Wilk. Zur Abschätzung der Effekte der DMEK auf die einzelnen abhängigen Variablen wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Test verwendet. Dieses nicht-parametrische Verfahren kam zum Einsatz, da substantielle Abweichungen der Voraussetzung für parametrische Verfahren gegeben waren, die mittels visueller Inspektion, als auch teststatistischer Verfahren zur Normalverteilung geprüft wurden. Der Friedman-Test wurde verwendet, um statistisch signifikante Unterschiede innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes zu finden. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt und p-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Tabelle 1: Präoperative klinische und tomographische Daten des Gesamtkollektiv

Variable	präoperativ			
	n	MW	SD	Spannweite
S (D)	109	0,83	1,81	-4,00 - 5,75
Zyl (D)	92	-1,34	1,18	-5,5 - 1,5
SEQ (D)	109	0,25	1,88	-5,5 - 5,75
unkorrigierter Visus (logMAR)	98	0,85	0,58	0,22 - 3
korrigierter Visus (logMAR)	99	0,64	0,49	0,1 - 3
CCT (µm)	71	658,69	76,48	537 - 912
ECD (Zellen/ mm ²)	7	2533,71	1143,80	1425 - 4809
CD (zone)				
0-2 mm	69	28,98	10,12	14,8 - 62,8
2-6 mm	69	26,03	9,47	14,1 - 65,9
6-10 mm	69	32,42	11,70	7,4 - 56,1
Ast ant (D)	69	1,44	1,20	0,1 - 5,3
Ast post (D)	69	0,74	0,74	0 - 4
SimK A (D)	69	1,44	1,20	0,1 - 5,3
KmF (D)	69	43,20	1,80	39,6 - 48,8
KmB (D)	69	-5,88	1,06	-8,5 - -2,6
CV (mm ³)	69	67,10	12,43	55,7 - 114
ACV (mm ³)	69	167,28	40,37	51 - 249
ACD (mm)	66	3,58	0,86	1,41 - 5,52

Legende: S = Kugel; Zyl = Zylinder; SEQ = Kugelfachwert; unkorrigierter Visus = Visus sine correctione; korrigierter Visus = Visus cum correctione; CCT = zentrale Hornhautdicke; ECD = Endothelzellzahl; CD = korneale Densitometrie (gesamte Hornhautdicke); Ast ant = vorderer kornealer Astigmatismus; Ast post = hinterer kornealer Astigmatismus; SimK A = simulierter keratometrischer Astigmatismus; KmF = durchschnittliche Keratometriemesswerte der Vorderfläche; KmB = durchschnittliche Keratometriemesswerte der Hinterfläche; CV = Hornhautvolumen; ACV = Vorderkammervolumen; ACD = Vorderkammertiefe; D = Dioptrien; n= Anzahl der Augen; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung.

Die im Folgenden betrachteten Daten wurden zum einen aus Patientenakten zusammengetragen, zum anderen wurden digital gespeicherte Daten der Pentacam®

ausgewertet. Aus den Papierakten wurden Informationen zu Sphäre, Zylinder, unkorrigierter Visus, korrigierter Visus, zentraler Hornhautdicke (CCT) und Endothelzellzahl (ECD) zusammengetragen. Mittels Pentacam® wurden Daten bezüglich kornealer Densitometrie (CD) in konzentrischen Zonen (0-2 mm, 2-6 mm, 6-10 mm), vorderem und hinterem Astigmatismus (Ast ant und Ast post), simulierter Keratometrie (SimK A), durchschnittlicher Keratometrie der Hornhautvorder- und hinterfläche (KmF, KmB), Hornhautvolumen (CV), Vorderkammervolumen (ACV) und Vorderkammertiefe (ACD) ausgewertet. Tabelle 1 zeigt alle im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten zum Zeitpunkt 0, also vor DMEK (präoperativ).

Die Einschlusskriterien wurden insgesamt von 109 Augen von 95 Patienten erfüllt. Davon stammten 66 Augen (60,6%) von weiblichen und 43 Augen (39,4%) von männlichen Patienten. Es handelte sich in 48 (44%) Fällen um rechte Augen und in 61 Fällen (56%) um linke Augen. Bei 101 Augen war die Operationsindikation für die DMEK eine FED und bei 8 Augen eine PBK. Die Patienten waren zwischen 20 und 91 Jahre alt. Das mittlere Alter (\pm Standardabweichung) zum OP Zeitpunkt betrug 71,9 Jahre (\pm 10,2). Der Altersmittelwert der Männer lag bei 70,4 Jahren (SD 11,2, Altersspanne: 20-84 Jahre) und bei Frauen bei 72,9 Jahren (SD 9,5, Altersspanne: 47-91 Jahre). Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 10,5 Monate (SD 6,8, Altersspanne: 1-28 Monate).

Die Veränderung der Sphäre, beziehungsweise des SEQ stellten den primären Endpunkt dieser Studie dar. Daher wurden nur Augen eingeschlossen, die zum Zeitpunkt 0 einen dokumentierten Wert für das SEQ aufwiesen. Folglich beruhen die Analysen für das SEQ auf der größten Anzahl von Patienten. Die Analysen für die weiteren Endpunkte (unkorrigierter Visus, korrigierter Visus, CCT, ECD, CD, Ast ant, Ast post, SimK A, KmF, KmB, CV, ACV, ACD) stützen sich auf Grund unvollständiger Kontrollen teilweise eine deutlich geringere Anzahl von Augen als die Analysen für das SEQ. Aufgrund des unterschiedlichen „lost-to-follow-up“ führten wir für jeden betrachteten Endpunkt zusätzlich eine weitere Subgruppenanalyse durch, die sich nur auf Augen bezog, für die zu jedem Zeitpunkt Werte für den entsprechenden Endpunkt dokumentiert waren. Diese Kohorte bezeichnen wir im Folgenden jeweils als Subgruppe „vollständige Kontrollen“. Hierdurch

soll die Vergleichbarkeit des analysierten Patientenkollektivs zwischen den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten gewährleistet werden. Außerdem führten wir noch paarweise Analysen zwischen jeweils zwei Untersuchungszeitpunkten durch, die sich nur auf Augen bezogen, bei denen zu beiden betrachteten Zeitpunkten Werte für den betrachteten Endpunkt dokumentiert waren.

Tabelle 2: Postoperative Entwicklung der Endpunkte in der Subgruppe „vollständige Kontrollen“

Variable	n	präoperativ			1 Monat postoperativ			3 Monate postoperativ			12 Monate postoperativ			p-Wert
		MW	SD	Spannweite	MW	SD	Spannweite	MW	SD	Spannweite	MW	SD	Spannweite	
S (D)	32	1,28	2,18	-2 - 5,75	0,88	1,51	-2,5 - 5	1	1,64	-2,5 - 5	0,76	1,77	-2,5 - 5	0,328
Zyl (D)	21	-1,1	1,39	-5,5 - 1,5	-0,63	1,82	-3,5 - 5,5	-1,31	1,66	-6 - 1,5	-1,32	1,61	-6,5 - 1,5	0,865
SEQ (D)	32	0,81	2,4	-4,75 - 5,75	0,54	1,46	-2,75 - 3,5	0,54	1,64	-3,75 - 4	0,18	1,84	-4,75 - 4,25	0,069
unkorrigierter Visus (logMAR)	28	0,90	0,58	0,22 - 3	0,65	0,13	0,1 - 1,4	0,59	0,31	0,1 - 1,22	0,56	0,4	0,1 - 1,54	<0,001
korrigierter Visus (logMAR)	30	0,7	0,59	0,1 - 3,0	0,54	0,49	0 - 2,52	0,35	0,28	0 - 1,22	0,32	0,35	0 - 1,54	<0,001
CCT (µm)	6	633,67	51,94	585 - 734	519,17	61,11	419 - 579	505	52,31	418 - 553	510,17	55,08	419 - 559	<0,001
CD (zone)														
0-2 mm	18	29,89	12,62	15,7 - 57,7	23,97	11,45	13,7 - 53,6	24,71	13,11	15,1 - 60,3	21,37	10,74	13,2 - 56,8	0,002
2-6 mm	18	26,27	9,61	14,9 - 52,6	22,15	7,57	12,3 - 41,9	22,93	10,2	14,3 - 54,1	20,23	9,78	8,4 - 51,6	0,006
6-10 mm	18	32,31	11,14	15,3 - 52,0	30,96	11,05	14,8 - 52,6	31,79	10,28	12,8 - 54,5	30,75	11,21	13,7 - 49,4	0,3
Ast ant (D)	18	1,47	1,33	0,2 - 4,3	2,04	1,69	0,4 - 5,7	1,72	1,77	0,3 - 6,5	2,02	1,93	0,5 - 6,8	0,01
Ast post (D)	18	0,67	0,51	0,2 - 2,2	0,56	0,49	0,1 - 1,7	0,61	0,79	0,1 - 3,6	0,46	0,29	0,1 - 1,1	0,01
SimK A (D)	18	1,47	1,33	0,2 - 4,3	2,04	1,69	0,4 - 5,7	1,72	1,77	0,3 - 6,5	2,02	1,93	0,5 - 6,8	0,01
KmF (D)	17	43,68	2,21	40,2 - 48,8	42,91	1,66	40,2 - 46,7	43,4	1,57	40,5 - 47,0	43,22	1,83	40,2 - 47,1	0,006
KmB (D)	17	-5,97	0,70	-8,1 - -4,9	-6,67	0,44	-7,3 - -5,8	-6,27	0,41	-6,9 - 5,4	-6,36	0,44	-7,2 - -5,7	0,003
CV (mm ³)	18	67,72	15,74	56,1 - 114	65	7,83	53,7 - 85	59,77	8,83	37,7 - 77,8	61,4	9,39	52,7 - 89,6	<0,001
ACV (mm ³)	17	169,41	49,65	51 - 249	177,71	30,79	119 - 234	186,35	31,02	135 - 254	172,24	28,17	120 - 212	0,214
ACD (mm)	15	3,57	1,14	1,41 - 5,52	3,86	0,60	2,66 - 5,05	4,13	0,62	2,68 - 5,25	3,99	0,65	2,66 - 5,18	0,029

Legende: Zeitliche Entwicklung der Endpunkte für die Augen, die zu allen postoperativen Kontrollen nach 1 Monat, 3 Monaten und 12 Monaten dokumentierte Werte aufwiesen. n= Anzahl der Augen; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; statistisch signifikante Werte sind fett hervorgehoben.

Tabelle 3: Postoperative Entwicklung der Endpunkte im Gesamtkollektiv

Variable	präoperativ				1 Monat postoperativ				3 Monate postoperativ				12 Monate postoperativ			
	n	MW	SD	Spannweite	n	MW	SD	Spannweite	n	MW	SD	Spannweite	n	MW	SD	Spannweite
S (D)	109	0,83	1,81	-4,00 - 5,75	94	0,77	1,61	3,5 - 6	76	0,67	1,88	-4 - 6	43	0,93	1,96	-2,5 - 6
Zyl (D)	92	-1,34	1,18	-5,5 - 1,5	80	-1,32	1,35	-5,0 - 5,5	72	-1,26	1,17	-6 - 1,5	36	-1,43	1,48	-6,5 - 1,5
SEQ (D)	109	0,25	1,88	-5,5 - 5,75	94	0,21	1,57	-4,37 - 5,25	76	0,12	1,87	-4 - 5	43	0,35	2,00	-4,75 - 6
unkorrigierter Visus (logMAR)	98	0,85	0,58	0,22 - 3	90	0,61	0,35	0,1 - 1,55	76	0,6	0,44	0,1 - 3,0	43	0,57	0,44	0,1 - 1,7
korrigierter Visus (logMAR)	99	0,64	0,49	0,1 - 3	91	0,44	0,37	0,0 - 2,52	78	0,38	4,2	0 - 3,0	44	0,37	0,42	0,0 - 1,7
CCT (µm)	71	658,69	76,48	537 - 912	69	528,71	63,8	400 - 725	61	511,77	49,86	418 - 677	28	533,21	60,45	419 - 712
ECD (Zellen/ mm ²)	7	2533,71	1143,80	1425 - 4809	60	2032,42	598,75	14 - 3242	54	1862,13	776,02	16 - 5336	25	1467,72	507,93	556 - 2301
CD (zone)																
0-2 mm	69	28,98	10,12	14,8 - 62,8	47	24	8,54	13,7 - 53,6	55	21,64	8,49	14,5 - 60,3	31	21,31	8,68	13,2 - 56,8
2-6 mm	69	26,03	9,47	14,1 - 65,9	47	22,66	6,44	12,3 - 42,5	55	20,98	7,2	13,7 - 54,1	31	20,35	7,91	8,4 - 51,6
6-10 mm	69	32,42	11,70	7,4 - 56,1	47	31,82	9,4	14,8 - 52,6	55	31,24	9,65	12,8 - 57,7	31	30,72	9,9	13,7 - 49,4
Ast ant (D)	69	1,44	1,20	0,1 - 5,3	47	1,65	1,31	0,3 - 5,7	55	1,52	1,31	0,2 - 6,5	31	1,84	1,6	0,4 - 6,8
Ast post (D)	69	0,74	0,74	0 - 4	47	0,53	0,47	0,1 - 1,1	55	0,56	1,01	0 - 7	31	0,42	0,23	0,1 - 1,1
SimK A (D)	69	1,44	1,20	0,1 - 5,3	47	1,65	1,31	0,3 - 5,7	55	1,52	1,31	0,2 - 6,5	31	1,84	1,6	0,4 - 6,8
KmF (D)	69	43,20	1,80	39,6 - 48,8	47	42,72	1,85	37,4 - 46,7	54	42,93	1,59	40 - 47	31	43,1	2	39,1 - 47,1
KmB (D)	69	-5,88	1,06	-8,5 - -2,6	47	-6,33	0,47	-7,3 - -4,5	54	-6,19	0,71	-6,9 - -1,5	31	-6,3	0,38	-7,2 - -5,6
CV (mm ³)	69	67,10	12,43	55,7 - 114	47	63,9	7,44	52,7 - 87,5	55	59,44	6,7	37,7 - 77,8	31	60,16	7,52	52,5 - 89,6
ACV (mm ³)	69	167,28	40,37	51 - 249	47	173,3	33,25	96 - 248	55	186,22	61,29	19 - 554	30	183,17	31,27	120 - 238
ACD (mm)	66	3,58	0,86	1,41 - 5,52	45	3,92	0,55	2,66 - 5,36	51	4,14	0,49	2,68 - 5,25	28	4,03	0,55	2,66 - 5,18

Legende: Zeitliche Entwicklung der Endpunkte aus allen erhobenen Werten; n= Anzahl der Augen; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung

3.2 Sphärisches Äquivalent

3.2.1 Sphärisches Äquivalent im Gesamtkollektiv

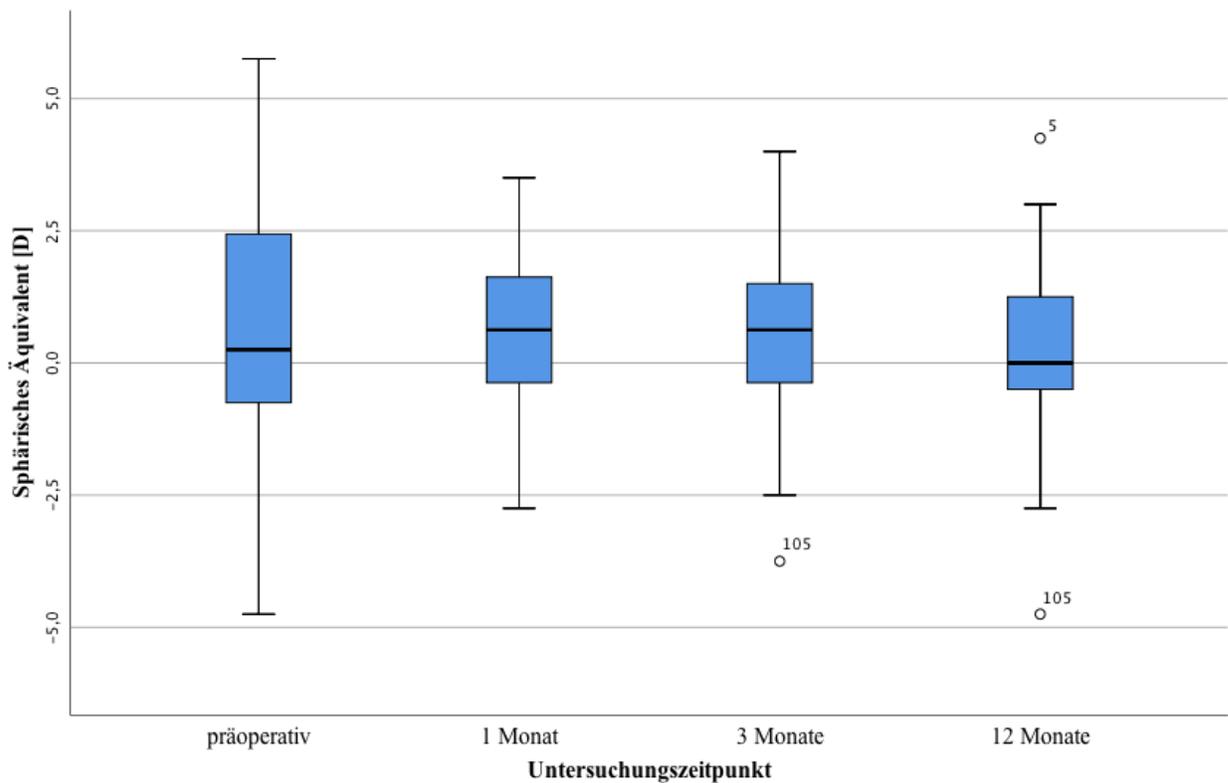
Präoperativ wiesen 109 Augen ein SEQ von im Mittel $0,25 \pm 1,88$ D auf. Nach der operativen Versorgung änderte sich das SEQ auf $0,21 \pm 1,57$ D nach 4 Wochen bei 94 Augen, auf $0,12 \pm 1,87$ D bei 76 untersuchten Augen nach 3 Monaten sowie auf $0,35 \pm 2,00$ D bei 43 untersuchten Augen nach 12 Monaten. Im Gesamtkollektiv zeigte sich also eine leichte hyperope Tendenz nach 12 Monaten verglichen zum Ausgangswert.

Beim direkten Vergleich der einzelnen Untersuchungszeitpunkte zeigt sich eine signifikante Abnahme des sphärischen Äquivalents im Vergleich der 1-Monats- mit der 12-Monatskontrolle sowie zwischen der 3-Monats- und 12-Monatskontrolle (siehe Tab. 5).

3.2.2 Sphärisches Äquivalent in der Subgruppe

Bei Betrachtung der 32 Augen, die zusätzlich zur präoperativen Kontrolle bei allen 3 postoperativen Kontrollen untersucht wurden, zeigte sich präoperativ ein mittleres SEQ von $0,81 \pm 2,4$ D. In der Kontrolle nach 1 Monat ergab sich in der gleichen Gruppe ein Mittelwert von $0,54 \pm 1,46$ D, nach 3 Monaten $0,54 \pm 1,64$ D sowie $0,18 \pm 1,84$ D nach einem Jahr (Tab. 2).

Abbildung 1: Postoperative Entwicklung des Sphärischen Äquivalents (D)



Legende: Zeitliche Änderungen des Sphärischen Äquivalent (SEQ) über den Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten in der Subgruppe „vollständige Kontrollen“. Das SEQ (y-Achse) ist hier zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten (präoperativ, 1 Monat, 3 Monate, 12 Monate postoperativ; x-Achse) dargestellt. Das Symbol „○“ zeigt Extremwerte mit der zugehörigen Probandennummer an; n=32

Insgesamt zeigt sich bei der Betrachtung der Subgruppe über alle Zeitpunkte hinweg eine Tendenz zur Abnahme des SEQ, diese wurde mittels Friedman Test als nicht statistisch signifikant identifiziert (siehe Tab. 4).

Tabelle 4: Postoperative Entwicklung des Sphärischen Äquivalents (D) über die Zeit in der Subgruppe „vollständige Kontrollen“

Zeitpunkt	MW	SD	p- Wert
präoperativ	0,81	2,4	
1 Monat postoperativ	0,54	1,46	0,07
3 Monate postoperativ	0,54	1,64	
12 Monate postoperativ	0,18	1,84	

Legende: Verlauf des SEQ über alle Untersuchungszeitpunkte für die Augen, bei denen zu jedem Zeitpunkt Daten für das SEQ vorlagen (n = 32). Es zeigte sich keine statistisch signifikante Änderung mittels Friedman Test (p = 0,07). MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung.

Tabelle 5: Vergleichende Gegenüberstellung der postoperativen Entwicklung des sphärischen Äquivalents (D) zwischen den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Gesamtkollektiv

Zeitpunkt	n	MW	p- Wert
präoperativ vs. 1 Monat postoperativ	94	0,23 ; 0,21	0,79
präoperativ vs. 3 Monate postoperativ	76	0,33 ; 0,12	0,53
präoperativ vs. 12 Monate postoperativ	43	0,47 ; 0,35	0,58
1 Monat postoperativ vs. 3 Monate postoperativ	64	0,26 ; 0,14	0,52
1 Monat postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	39	0,46 ; 0,10	0,01
3 Monate postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	36	0,65 ; 0,47	0,024

Legende: Vergleich des SEQ mittels Wilcoxon- Test bei gepaarten Stichproben.; n= Anzahl der Augen; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; statistisch signifikante Werte sind fett hervorgehoben.

3.3 Korrigierter Visus

3.3.1 Visus im Gesamtkollektiv

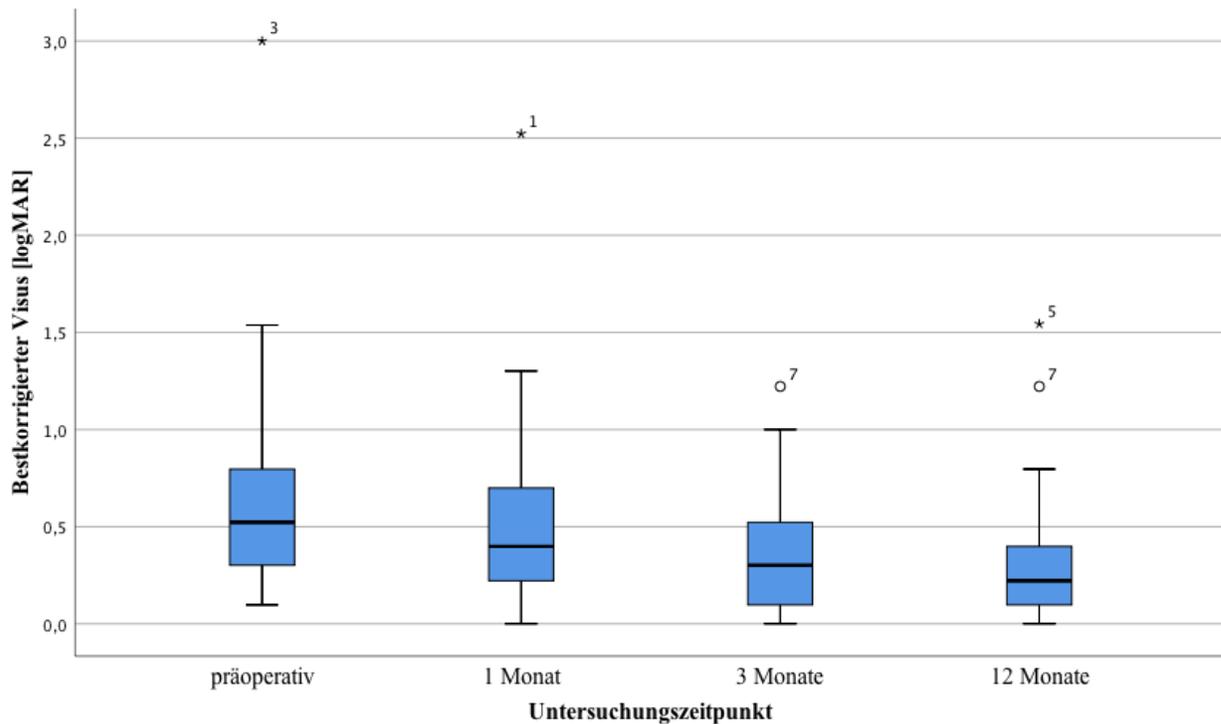
In den präoperativen Untersuchungen vor DMEK, wiesen die 99 untersuchten Augen einen korrigierten Visus von $0,64 \pm 0,49$ logMAR auf. Nach der operativen Versorgung verbesserte sich der korrigierte Visus stetig. In der ersten Verlaufskontrolle nach 4 Wochen verbesserte sich der korrigierte Visus bei 91 untersuchten Augen auf $0,44 \pm 0,37$ logMAR, nach 3 Monaten betrug der korrigierte Visus bei 78 untersuchten Augen $0,38 \pm 0,42$ logMAR, sowie $0,37 \pm 0,42$ logMAR 12 Monate nach DMEK bei 44 untersuchten Augen.

In den paarweisen Vergleichen zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten mittels Wilcoxon Test zeigte sich eine signifikante Visusverbesserung in 4 von 5 durchgeführten paarweisen Vergleichen zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (Tab. 7). Beim Vergleich der 3- Monatskontrolle mit der 12- Monatskontrolle zeigte sich der Visus statistisch stabil und änderte sich nicht signifikant (Tab. 7).

3.3.2 Visus in der Subgruppe

Auch in der Subgruppe „vollständige Kontrollen“, zeigte sich eine stetige Verbesserung des korrigierten Visus. Präoperativ betrug der korrigierte Visus bei 30 eingeschlossenen Augen $0,7 \pm 0,59$ logMAR. Der korrigierte Visus verbesserte sich auf $0,54 \pm 0,49$ logMAR nach 4 Wochen, $0,35 \pm 0,28$ logMAR nach 3 Monaten sowie $0,32 \pm 0,35$ logMAR nach 12 Monaten (Tab. 2).

Abbildung 2: Postoperative Entwicklung des korrigierten Visus (logMAR)



Legende: Zeitliche Änderung des korrigierten Visus (bestkorrigierter Visus) in logMAR über den Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten in der Subgruppe „vollständige Kontrollen“. Der korrigierte Visus (y-Achse) ist zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten (präoperativ, 1 Monat, 3 Monate, 12 Monate postoperativ; x-Achse) dargestellt. Das Symbol „o“ zeigt Extremwerte, das Symbol „*“ Ausreißer mit jeweils der zugehörigen Probandennummer an; n= 30.

Insgesamt zeigte sich bei der Betrachtung der Gruppe über alle Zeitpunkte hinweg eine statistisch signifikante Visusverbesserung mittels Friedmann Test ($p < 0,001$) (Tab. 6).

Tabelle 6: Postoperative Entwicklung des korrigierten Visus (logMAR) über die Zeit in der Subgruppe „vollständige Kontrollen“

Zeitpunkt	MW	SD	p- Wert
präoperativ	0,7	0,59	
1 Monat postoperativ	0,54	0,49	<0,001
3 Monate postoperativ	0,35	0,28	
12 Monate postoperativ	0,32	0,35	

Legende: Verlauf des korrigierten Visus in logMAR über alle Untersuchungszeitpunkte für die Augen, bei denen zu jedem Zeitpunkt Daten für den korrigierten Visus vorlagen (n = 30). Es zeigte sich eine statistisch signifikante Änderung mittels Friedman Test (p< 0,001). MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung.

Tabelle 7: Vergleichende Gegenüberstellung der postoperativen Entwicklung des korrigierten Visus (logMAR) zwischen den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Gesamtkollektiv.

Zeitpunkt	n	MW	p- Wert
präoperativ vs. 1 Monat postoperativ	86	0,62 ; 0,42	<0,001
präoperativ vs. 3 Monate postoperativ	73	0,65 ; 0,34	<0,001
präoperativ vs. 12 Monate postoperativ	41	0,68 ; 0,35	<0,001
1 Monat postoperativ vs. 3 Monate postoperativ	67	0,47 ; 0,37	<0,001
1 Monat postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	38	0,51 ; 0,33	<0,001
3 Monate postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	38	0,39 ; 0,39	0,64

Legende: Vergleich des korrigierten Visus in logMAR mittels Wilcoxon- Test bei gepaarten Stichproben; n= Anzahl der Augen; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; statistisch signifikante Werte sind fett hervorgehoben.

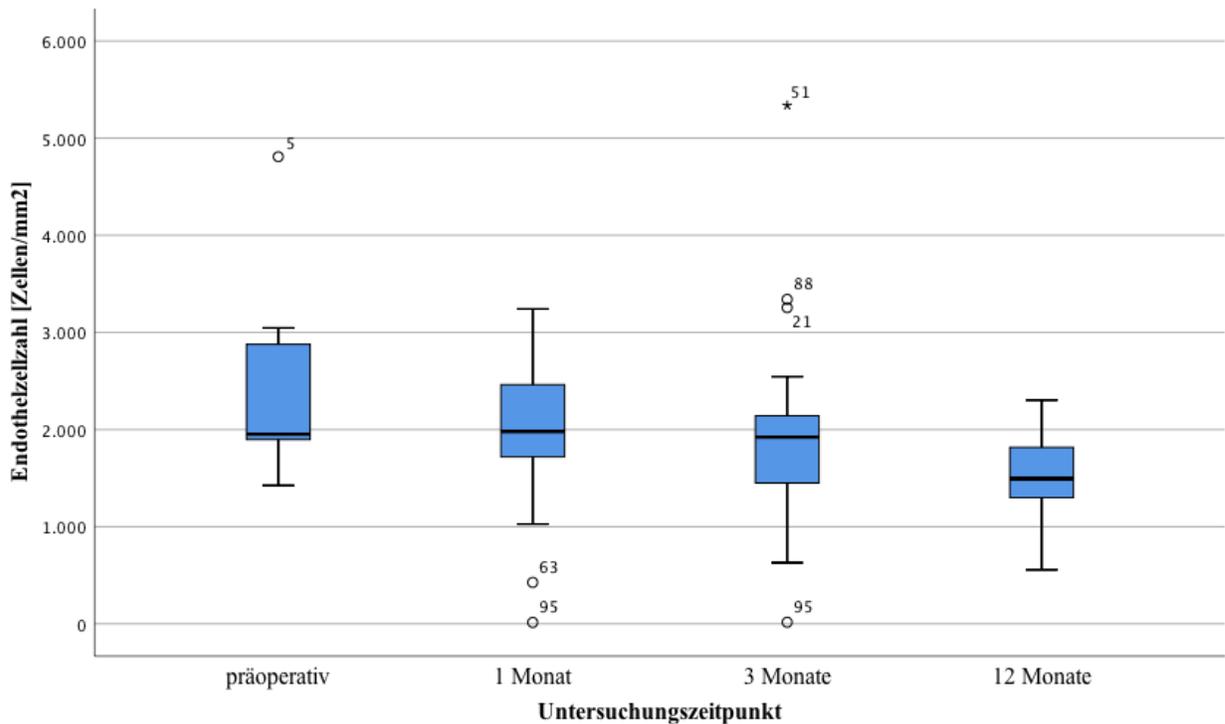
3.4 Endothelzellzahl

3.4.1 Endothelzellzahl im Gesamtkollektiv

Die Endothelzellzahl (ECD) gemessen in Zellen/mm² der 7 untersuchten Augen betrug vor der DMEK $2533,71 \pm 1143,80$ Zellen/mm² (Min: 1425,00; Max: 4809,00). Vier Wochen nach DMEK fiel die ECD bei 60 untersuchten Augen auf $2032,42 \pm 598,75$ Zellen/mm² (Min: 1026,00; Max: 3242) ab. Nach 3 Monaten fiel die ECD auf $1862,13 \pm 776,02$ Zellen/mm² (Min: 629,00, Max: 3340) bei 54 untersuchten Augen sowie auf $1467,72 \pm 507,93$ Zellen/mm² (Min: 556,00; Max: 2301) bei 25 untersuchten Augen nach 12 Monaten (Abb.3). In den paarweisen Vergleichen konnte jeweils ein signifikanter Abfall der Endothelzellzahl zwischen dem 1. und 12. Monat ($p < 0,001$) sowie dem 3. und 12. Monat ($p < 0,001$) postoperativ nachgewiesen werden (Tab. 8).

Aufgrund der insbesondere präoperativ, aber auch postoperativ lückenhaften Dokumentation konnten keine interferenzstatistischen Tests durchgeführt werden und keine Subgruppe „vollständige Kontrollen“ für die ECD gebildet werden. Deshalb werden die Ergebnisse hier nur deskriptiv dargestellt.

Abbildung 3: Postoperative Entwicklung der Endothelzellzahl (Zellen/mm²)



Legende: Zeitliche Änderung der Endothelzellzahl (ECD) über den Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten im Gesamtkollektiv. Die ECD (y-Achse) ist zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten (präoperativ, 1 Monat, 3 Monate, 12 Monate postoperativ; x-Achse) dargestellt. Das Symbol „○“ zeigt Extremwerte, das Symbol „*“ Ausreißer mit jeweils der zugehörigen Probandennummer an.

Tabelle 8: Vergleichende Gegenüberstellung der postoperativen Entwicklung der Endothelzellzahl (Zellen/mm²) zwischen den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Gesamtkollektiv

Zeitpunkt	n	MW
präoperativ vs. 1 Monat postoperativ	3	2562,67 ; 1980,33
präoperativ vs. 3 Monate postoperativ	4	2278,25 ; 1976,25
präoperativ vs. 12 Monate postoperativ	2	3117 ; 1934
1 Monat postoperativ vs. 3 Monate postoperativ	41	1995,83 ; 1879,17
1 Monat postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	15	2005,93 ; 1388,93
3 Monate postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	14	1765,93 ; 1438,86

Legende: Vergleich der ECD mittels Wilcoxon- Test bei gepaarten Stichproben. n = Anzahl der Augen; MW= Mittelwert.

3.5 Zentrale Hornhautdicke

3.5.1 Zentrale Hornhautdicke im Gesamtkollektiv

Präoperativ betrug die CCT in μm gemessen, die bei 71 Augen bestimmt wurde, $658,69 \pm 76,48 \mu\text{m}$ (Min: 537,00; Max: 912,00). Nach 4 Wochen sank der Wert auf $528,71 \pm 63,8 \mu\text{m}$ (Min: 400,00; Max: 725,00) bei 69 untersuchten Augen ab. Nach 3 Monaten sank der Wert weiter auf $511,77 \pm 49,86 \mu\text{m}$ (Min: 418,00; Max: 677,00) bei 61 untersuchten Augen. 12 Monate nach DMEK zeigte sich ein leichter Anstieg des Wertes auf $533,21 \pm 60,45 \mu\text{m}$ (Min: 419,00; Max: 738,00) bei 28 untersuchten Augen.

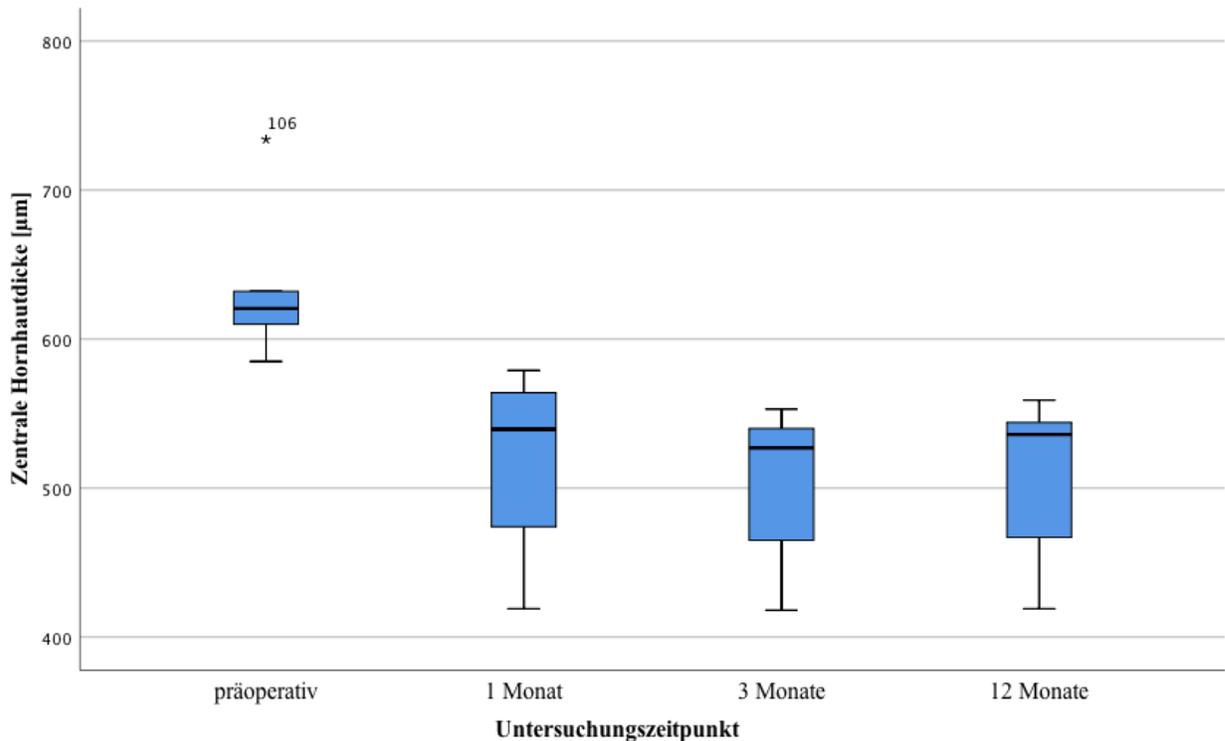
In den paarweisen Vergleichen fand sich zu allen Untersuchungszeitpunkten eine signifikante Abnahme der CCT gegenüber der präoperativen Messung. Demgegenüber war eine statistisch signifikante Zunahme der CCT zwischen dem 3. und 12. postoperativen Monat nachweisbar ($p < 0,01$) (Tab. 10).

3.5.2 Zentrale Hornhautdicke in der Subgruppe

In die Subgruppe „vollständige Kontrollen“ für die zentrale Hornhautdicke konnten 6 Augen eingeschlossen werden. Vor DMEK betrug die zentrale Hornhautdicke $633,67 \pm 51,94 \mu\text{m}$ (Min: 585,00; Max: 734,00). Der Wert sank in der ersten postoperativen Kontrolle nach 1 Monat auf $519,17 \pm 61,11 \mu\text{m}$ (Min: 419,00; Max: 579,00) und weiter auf $505 \pm 52,31 \mu\text{m}$ (Min: 418,00; Max: 553,00) nach 3 Monaten. Nach 12 Monaten zeigte sich ein leichter

Anstieg zum vorherigen Untersuchungszeitpunkt nach 3 Monaten auf $510,17 \pm 55,08 \mu\text{m}$ (Min: 419,00; Max: 589,00).

Abbildung 4: Postoperative Entwicklung der zentralen Hornhautdicke (μm)



Legende: Zeitliche Änderung der zentralen Hornhautdicke (CCT) über den Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten in der Subgruppe „vollständige Kontrollen“. Die CCT (y-Achse) ist hier zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten (präoperativ, 1 Monat, 3 Monate, 12 Monate postoperativ; x-Achse) dargestellt. Das Symbol „*“ zeigt einen Ausreißer mit der zugehörigen Probandennummer an; n=6.

Insgesamt zeigte sich, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungszeitpunkten bestand (Tab. 9).

Tabelle 9: Postoperative Entwicklung der zentralen Hornhautdicke (μm) über die Zeit in der Subgruppe „vollständige Kontrollen“

Zeitpunkt	MW	SD	p- Wert
präoperativ	633,67	51,94	
1 Monat postoperativ	519,17	61,11	0,001
3 Monate postoperativ	505	52,31	
12 Monate postoperativ	510,17	55,08	

Legende: Verlauf der CCT über alle Untersuchungszeitpunkte für die Augen, bei denen zu jedem Zeitpunkt Daten für die CCT vorlagen (n = 6). Es zeigte sich eine statistisch signifikante Änderung mittels Friedman Test (p = 0,001). MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung.

Tabelle 10: Vergleichende Gegenüberstellung der postoperativen Entwicklung der zentralen Hornhautdicke (μm) zwischen den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Gesamtkollektiv

Zeitpunkt	n	MW	p- Wert
präoperativ vs. 1 Monat postoperativ	50	655,38 ; 521,56	<0,001
präoperativ vs. 3 Monate postoperativ	44	644,34 ; 504,55	<0,001
präoperativ vs. 12 Monate postoperativ	17	656,71 ; 514,24	<0,001
1 Monat postoperativ vs. 3 Monate postoperativ	43	521,86 ; 511,53	0,013
1 Monat postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	21	541,62 ; 532,24	0,432
3 Monate postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	18	522,22 ; 538,28	<0,001

Legende: Vergleich der CCT mittels Wilcoxon- Test bei gepaarten Stichproben; n= Anzahl der Augen; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; statistisch signifikante Werte sind fett hervorgehoben.

3.6 Scheimpflug Parameter

Tabelle 11: Postoperative Entwicklung der Scheimpflug Parameter in der Subgruppe „vollständige Kontrollen“

Variable	n	präoperativ			1 Monat postoperativ			3 Monate postoperativ			12 Monate postoperativ			p-Wert
		MW	SD	Spannweite	MW	SD	Spannweite	MW	SD	Spannweite	MW	SD	Spannweite	
CD (zone)														
0-2 mm	18	29,89	12,62	15,7 - 57,7	23,97	11,45	13,7 - 53,6	24,71	13,11	15,1 - 60,3	21,37	10,74	13,2 - 56,8	0,002
2-6 mm	18	26,27	9,61	14,9 - 52,6	22,15	7,57	12,3 - 41,9	22,93	10,2	14,3 - 54,1	20,23	9,78	8,4 - 51,6	0,006
6-10 mm	18	32,31	11,14	15,3 - 52,0	30,96	11,05	14,8 - 52,6	317,9	10,28	12,8 - 54,5	30,75	11,21	13,7 - 49,4	0,3
Ast ant (D)	18	1,47	1,33	0,2 - 4,3	2,04	1,69	0,4 - 5,7	1,72	1,77	0,3 - 6,5	2,02	1,93	0,5 - 6,8	0,01
Ast post (D)	18	0,67	0,51	0,2 - 2,2	0,56	0,49	0,1 - 1,7	0,61	0,79	0,1 - 3,6	0,46	0,29	0,1 - 1,1	0,01
SimK A (D)	18	1,47	1,33	0,2 - 4,3	2,04	1,69	0,4 - 5,7	1,72	1,77	0,3 - 6,5	2,02	1,93	0,5 - 6,8	0,01
KmF (D)	17	43,68	2,21	40,2 - 48,8	42,91	1,66	40,2 - 46,7	43,4	1,57	40,5 - 47,0	43,22	1,83	40,2 - 47,1	0,006
KmB (D)	17	-5,97	0,70	-8,1 - -4,9	-6,67	0,44	-7,3 - -5,8	-6,27	0,41	-6,9 - 5,4	-6,36	0,44	-7,2 - -5,7	0,003
CV (mm ³)	18	67,72	15,74	56,1 - 114	65	7,83	53,7 - 85	59,77	8,83	37,7 - 77,8	61,4	9,39	52,7 - 89,6	<0,001
ACV (mm ³)	17	169,41	49,65	51 - 249	177,71	30,79	119 - 234	186,35	31,02	135 - 254	172,24	28,17	120 - 212	0,214
ACD (mm)	15	3,57	1,14	1,41 - 5,52	3,86	0,60	2,66 - 5,05	4,13	0,62	2,68 - 5,25	3,99	0,65	2,66 - 5,18	0,029

Legende: Zeitliche Entwicklung der Scheimpflug Parameter, für die Augen, die zu allen postoperativen Kontrollen nach 1 Monat, 3 Monaten und 12 Monaten dokumentierte Werte aufwiesen. n= Anzahl der Augen; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; statistisch signifikante Werte sind fett hervorgehoben.

Tabelle 12: Vergleichende Gegenüberstellung der postoperativen Entwicklung der Scheimpflug Parameter zwischen den Untersuchungszeitpunkten im Gesamtkollektiv

Zeitpunkt	n	MW	p- Wert
0-2 mm (GSU)			
präoperativ vs. 1 Monat postoperativ	47	28,54 ; 24,01	<0,001
präoperativ vs. 3 Monate postoperativ	55	28,97 ; 21,64	<0,001
präoperativ vs. 12 Monate postoperativ	31	20,95 ; 21,31	<0,001
1 Monat postoperativ vs. 3 Monate postoperativ	39	23,08 ; 21,39	0,015
1 Monat postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	20	24,25 ; 21,33	0,024
3 Monate postoperativ vs.12 Monate postoperativ	25	21,63 ; 21,33	0,04
2-6 mm (GSU)			
präoperativ vs. 1 Monat postoperativ	47	25,17 ; 22,66	0,025
präoperativ vs. 3 Monate postoperativ	55	25,66 ; 20,98	<0,001
präoperativ vs. 12 Monate postoperativ	31	27,64 ; 20,35	0,001
1 Monat postoperativ vs. 3 Monate postoperativ	39	21,69 ; 20,44	0,031
1 Monat postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	20	22,43 ; 20,19	0,014
3 Monate postoperativ vs.12 Monate postoperativ	25	22,72 ; 20,28	0,011
6-10 mm (GSU)			
präoperativ vs. 1 Monat postoperativ	47	31,62 ; 31,82	0,35
präoperativ vs. 3 Monate postoperativ	55	31,86 ; 31,24	0,7
präoperativ vs. 12 Monate postoperativ	31	32,02 ; 30,72	0,31
1 Monat postoperativ vs. 3 Monate postoperativ	39	31,0 ; 30,35	0,11
1 Monat postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	20	30,62 ; 30,52	0,37
3 Monate postoperativ vs.12 Monate postoperativ	25	31,34 ; 30,33	0,13
Ast ant (D)			
präoperativ vs. 1 Monat postoperativ	47	1,4 ; 1,65	0,15
präoperativ vs. 3 Monate postoperativ	55	1,3 ; 1,52	0,228
präoperativ vs. 12 Monate postoperativ	31	1,89 ; 1,84	0,434
1 Monat postoperativ vs. 3 Monate postoperativ	39	1,6 ; 1,56	0,209
1 Monat postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	20	2,19 ; 2,09	0,432
3 Monate postoperativ vs.12 Monate postoperativ	25	1,7 ; 1,78	0,8
Ast post (D)			
präoperativ vs. 1 Monat postoperativ	47	0,74 ; 0,53	0,06
präoperativ vs. 3 Monate postoperativ	55	0,64 ; 0,56	0,007
präoperativ vs. 12 Monate postoperativ	31	0,77 ; 0,42	0,01
1 Monat postoperativ vs. 3 Monate postoperativ	39	0,52 ; 0,66	0,82
1 Monat postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	20	0,57 ; 0,44	0,082
3 Monate postoperativ vs.12 Monate postoperativ	25	0,52 ; 0,44	0,929

Fortführung Tabelle 12 auf folgender Seite.

Simk A (D)			
präoperativ vs. 1 Monat postoperativ	47	1,4 ; 1,65	0,151
präoperativ vs. 3 Monate postoperativ	55	1,3 ; 1,52	0,228
präoperativ vs. 12 Monate postoperativ	31	1,89 ; 1,84	0,434
1 Monat postoperativ vs. 3 Monate postoperativ	39	1,6 ; 1,56	0,209
1 Monat postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	20	2,19 ; 2,09	0,432
3 Monate postoperativ vs.12 Monate postoperativ	25	1,7 ; 1,78	0,8
KmF (D)			
präoperativ vs. 1 Monat postoperativ	47	43,25 ; 42,72	0,009
präoperativ vs. 3 Monate postoperativ	55	42,16 ; 42,93	0,06
präoperativ vs. 12 Monate postoperativ	31	43,42 ; 43,07	0,173
1 Monat postoperativ vs. 3 Monate postoperativ	38	42,60 ; 42,96	0,006
1 Monat postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	20	43,11 ; 43,53	0,025
3 Monate postoperativ vs.12 Monate postoperativ	24	43,24 ; 43,08	0,436
KmB (D)			
präoperativ vs. 1 Monat postoperativ	47	-5,87 ; -6,33	0,001
präoperativ vs. 3 Monate postoperativ	54	-5,88 ; -6,19	0,002
präoperativ vs. 12 Monate postoperativ	31	-5,92 ; -6,3	0,017
1 Monat postoperativ vs. 3 Monate postoperativ	38	-6,33 ; -6,14	0,024
1 Monat postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	20	-6,5 ; -6,38	0,043
3 Monate postoperativ vs.12 Monate postoperativ	24	-6,28 ; -6,35	0,876
CV (mm³)			
präoperativ vs. 1 Monat postoperativ	47	68,07 ; 63,90	0,044
präoperativ vs. 3 Monate postoperativ	55	66,31 ; 59,44	<0,001
präoperativ vs. 12 Monate postoperativ	31	66,85 ; 60,16	<0,001
1 Monat postoperativ vs. 3 Monate postoperativ	39	63,76 ; 59,62	<0,001
1 Monat postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	20	64,65 ; 61,2	0,001
3 Monate postoperativ vs.12 Monate postoperativ	25	59,12 ; 60,73	0,397
ACV (mm³)			
präoperativ vs. 1 Monat postoperativ	47	162,32 ; 173,30	0,325
präoperativ vs. 3 Monate postoperativ	55	167,20 ; 186,22	0,001
präoperativ vs. 12 Monate postoperativ	30	170,80 ; 175,72	0,043
1 Monat postoperativ vs. 3 Monate postoperativ	39	175,72 ; 182,31	0,004
1 Monat postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	19	174,00 ; 171,00	0,679
3 Monate postoperativ vs.12 Monate postoperativ	24	202,38 ; 178,08	0,067
ACD (mm)			
präoperativ vs. 1 Monat postoperativ	42	3,56 ; 3,96	0,005
präoperativ vs. 3 Monate postoperativ	50	3,63 ; 4,13	<0,001
präoperativ vs. 12 Monate postoperativ	27	3,61 ; 4,05	0,027
1 Monat postoperativ vs. 3 Monate postoperativ	37	4,0 ; 4,14	0,187
1 Monat postoperativ vs. 12 Monate postoperativ	17	3,81 ; 3,95	0,115
3 Monate postoperativ vs.12 Monate postoperativ	22	4,13 ; 3,98	0,079

Legende: Vergleich der Scheimpflug Parameter mittels Wilcoxon-Test bei gepaarten

Stichproben; n = Anzahl der Augen; MW= Mittelwert; statistisch signifikante Werte sind

fett hervorgehoben.

3.6.1 Astigmatismus

3.6.1.1 Kornealer Astigmatismus im Gesamtkollektiv

Präoperativ betrug der vordere Astigmatismus $1,44 \pm 1,20$ D (n=69 Augen). Nach 4 Wochen betrug der Wert bei 47 Augen $1,65 \pm 1,31$ D. Nach 3 Monaten zeigte sich eine Abnahme des vorderen Astigmatismus auf $1,52 \pm 1,31$ D (n=55 Augen) und auf $1,84 \pm 1,6$ D nach 12 Monaten (n= 31 Augen). In den paarweisen Vergleichen mittels Wilcoxon Test konnten keine signifikanten Änderungen festgestellt werden (Tab. 12)

Der hintere Astigmatismus betrug präoperativ $0,74 \pm 0,74$ D (n=69 Augen). Nach 4 Wochen sank der hintere Astigmatismus auf $0,53 \pm 0,47$ D (n=47 Augen). Nach 3 Monaten ergab sich bei 55 untersuchten Augen ein Wert von $0,56 \pm 1,01$ D. Nach 12 Monaten zeigte sich eine weitere Abnahme des Mittelwertes auf $0,42 \pm 0,23$ D (n=31 Augen).

Die paarweisen Vergleiche zeigten eine signifikante Abnahme des hinteren Astigmatismus zwischen dem präoperativen Zeitpunkt und der Kontrolle nach 3 Monaten und zwischen dem präoperativen Zeitpunkt und dem Zeitpunkt nach 12 Monaten (Tab. 12).

3.6.1.2 Kornealer Astigmatismus in der Subgruppe

In die Subgruppe „vollständige Kontrollen“ der vollständigen Messungen des vorderen sowie des hinteren Astigmatismus konnten jeweils 18 Augen eingeschlossen werden.

Der vordere Astigmatismus betrug vor DMEK in dieser Subgruppe $1,47 \pm 1,33$ D. Nach 1 Monat $2,04 \pm 1,69$ D, nach 3 Monaten $1,72 \pm 1,77$ D sowie $2,02 \pm 1,93$ D bei der letzten Kontrolle nach 12 Monaten. Der Friedmann Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Messzeitpunkten an ($p= 0,01$) (Tab.11). Der hintere Astigmatismus betrug vor DMEK in der Subgruppe $0,67 \pm 0,51$ D. Nach 1 Monat $0,56 \pm 0,49$ D, nach 3 Monaten $0,61 \pm 0,79$ D und $0,46 \pm 0,29$ D bei der letzten Kontrolle nach 12 Monaten. Der Friedmann Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Messzeitpunkten an ($p= 0,01$) (Tab. 11).

3.6.1.3 Simulierter keratometrischer Astigmatismus

Präoperativ betrug der Mittelwert des simulierten keratometrischen Astigmatismus (Simk A) $1,44 \pm 1,20$ D bei 69 untersuchten Augen, $1,65 \pm 1,31$ D nach 1 Monat bei 47 untersuchten Augen, $1,52 \pm 1,31$ D nach 3 Monaten bei 55 untersuchten Augen und $1,84 \pm 1,6$ D nach 12 Monaten bei 31 untersuchten Augen. Der Friedman Test zeigte einen signifikanten Unterschied ($p= 0,01$) zwischen den Messzeitpunkten an, wobei in den paarweisen Vergleichen mittels Wilcoxon Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten gefunden werden konnten (Tabelle 11 und 12).

3.6.2 Hornhautvolumen

Präoperativ betrug das Hornhautvolumen (CV), das bei 69 Augen bestimmt werden konnte, $67,1 \pm 12,43$ mm³. Nach 4 Wochen betrug es $63,9 \pm 7,44$ mm³ bei 47 untersuchten Augen. Nach 3 Monaten sank das Volumen weiter auf $59,44 \pm 6,7$ mm³ (n=55 Augen). Nach 12 Monaten ergab sich ein Wert von $60,16 \pm 7,52$ mm³ bei 31 untersuchten Augen. Der Friedman Test zeigte einen signifikanten Unterschied ($p< 0,001$) zwischen den Messzeitpunkten an, wobei beim paarweisen Vergleich durch den Wilcoxon Test eine signifikante Abnahme des Hornhautvolumens zwischen dem präoperativen Zeitpunkt zu dem Untersuchungszeitpunkt nach 1 Monat ($p= 0,044$) sowie jeweils zum Zeitpunkt nach 3 Monaten ($p< 0,001$) und 12 Monaten ($p< 0,001$) gezeigt werden konnte. Zusätzlich zeigte der paarweise Vergleich zwischen den Untersuchungszeitpunkten nach 1 Monat und 3 Monaten ($p< 0,001$) sowie zwischen 1 Monat und 12 Monaten ($p= 0,001$) eine signifikante Abnahme des Hornhautvolumens (Tabelle 11 und 12).

3.6.3 Vorderkammervolumen

Präoperativ betrug das Vorderkammervolumen bei 69 Augen $167,28 \pm 40,37$ mm³. Nach 4 Wochen stieg das Volumen auf $173,3 \pm 33,25$ mm³ (n=47 Augen) an. Nach 3 Monaten stieg das Volumen weiter auf $186,22 \pm 61,29$ mm³ (55 Augen). Nach einem Jahr ergab sich ein Wert von $183,17 \pm 31,27$ mm³ (30 Augen). Zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p= 0,21$), wobei bei den paarweisen Vergleichen ein signifikanter Anstieg des Vorderkammervolumens zwischen dem präoperativen Zeitpunkt und dem Zeitpunkt nach 3 Monaten ($p= 0,001$) und 12 Monaten

($p=0,043$) gezeigt werden konnte. Zusätzlich zeigte der paarweise Vergleich zwischen dem Untersuchungszeitpunkt nach 1 Monat und nach 3 Monaten einen signifikanten Anstieg des Vorderkammervolumens ($p=0,004$) (Tab. 11 und 12).

3.6.4 Vorderkammertiefe

Präoperativ betrug die Vorderkammertiefe (ACD), die bei 66 Augen bestimmt wurde, $3,58 \pm 0,86$ mm. Nach 4 Wochen stieg der Wert auf $3,92 \pm 0,55$ mm an ($n=45$ Augen). Nach 3 Monaten stieg die ACD weiter auf $4,14 \pm 0,49$ mm ($n=51$ Augen). Nach einem Jahr ergab sich bei 28 untersuchten Augen ein Wert von $4,03 \pm 0,55$ mm. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten, als auch die Vergleiche zwischen dem präoperativen Ausgangswert und den nach 1, 3 und 12 gemessenen Werten, waren jeweils statistisch signifikant (Tab. 11 und 12).

3.6.5 Korneale Densitometrie

In unserer Untersuchung beurteilten wir die korneale Densitometrie (CD) in den verschiedenen konzentrischen Zonen jeweils für die gesamte Hornhautdicke (total layer). Es ergab sich für die zentrale 0-2-mm- Zone ein präoperativer Wert von $28,98 \pm 10,12$ GSU ($n=69$ Augen). Zu den Untersuchungszeitpunkten 1 Monat, 3 Monate und 12 Monate postoperativ betrug die korneale Densitometrie $24,0 \pm 8,54$ GSU ($n=47$ Augen), $21,64 \pm 8,49$ GSU ($n=55$ Augen) und $21,31 \pm 8,68$ GSU ($n=31$ Augen). Der Friedmann Test zeigte für die 0-2-mm- Zone einen signifikanten Unterschied ($p=0,002$) zwischen den Messzeitpunkten an. In allen paarweisen Vergleichen mit dem Wilcoxon Test zeigte sich eine signifikante Abnahme der CD, außer beim Vergleich zwischen dem präoperativen Zeitpunkt und dem Zeitpunkt nach 12 Monaten, bei dem sich eine Zunahme der CD offenbarte (Tab. 11 und 12).

Für die 2-6-mm-Zone ergab sich ein präoperativer Wert von $26,03 \pm 9,47$ GSU ($n=69$ Augen). Zu den Untersuchungszeitpunkten 1 Monat, 3 Monate und 12 Monate postoperativ betrug die korneale Densitometrie $22,66 \pm 6,44$ GSU ($n=47$ Augen), $20,98 \pm 7,2$ GSU ($n=55$ Augen) und $20,35 \pm 7,91$ GSU ($n=31$ Augen). Der Friedmann Test zeigte für die 2-6 mm Zone einen signifikanten Unterschied ($p=0,006$) zwischen den Messzeitpunkten an. Bei allen

paarweisen Vergleichen mit dem Wilcoxon Test zeigte sich eine signifikante Abnahme der CD für die 2-6 mm- Zone (Tab.11 und 12).

Für die 6- 10-mm- Zone ergab sich ein präoperativer Wert von $32,42 \pm 11,70$ GSU (n= 69 Augen). Zu den Untersuchungszeitpunkten 1 Monat, 3 Monate und 12 Monate postoperativ betrug die korneale Densitometrie $31,82 \pm 9,4$ GSU (n= 47 Augen), $31,24 \pm 9,65$ GSU (n= 55 Augen) und $30,72 \pm 9,9$ GSU (n= 31 Augen). Der Friedmann Test zeigte für die 6-10 mm keinen signifikanten Unterschied (p= 0,029) zwischen den Messzeitpunkten. Auch beim paarweisen Vergleich mittels Wilcoxon Test konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tab. 11 und 12).

3.6.6 Keratometrie der Hornhautvorder- und rückfläche

Präoperativ betragen die mittleren Keratometriewerte der Hornhautvorderfläche (KmF) bei 69 Augen $43,20 \pm 1,80$ D. Nach 4 Wochen $42,72 \pm 1,85$ D bei 47 untersuchten Augen. Nach 3 Monaten $42,93 \pm 1,59$ D bei 54 untersuchten Augen und $43,1 \pm 2$ D nach einem Jahr bei 31 untersuchten Augen. Der Friedmann Test zeigte einen signifikanten Unterschied (p= 0,006) zwischen den Messzeitpunkten. Bei den paarweisen Vergleichen durch den Wilcoxon Test zeigte sich eine signifikante Abnahme des KmF von der präoperativen Kontrolle zur 1-Monatskontrolle sowie von der 1- Monats- zur 12- Monatskontrolle, ebenso von der 3-Monats- zur 12 Monatskontrolle. Beim paarweisen Vergleich zwischen der Kontrolle nach 1 Monat und 3 Monaten zeigte sich eine signifikante Zunahme für KmF (Tab. 11 und 12).

Präoperativ betragen die mittleren Keratometriewerte der Hornhauthinterfläche (KmB) $-5,88 \pm 1,06$ D bei 69 Augen, nach 4 Wochen $-6,33 \pm 0,47$ D bei 47 untersuchten Augen. Nach 3 Monaten $-6,19 \pm 0,71$ D bei 54 untersuchten Augen und $-6,3 \pm 0,38$ D nach einem Jahr bei 31 untersuchten Augen. Der Friedmann Test zeigte einen signifikanten Unterschied (p= 0,003) zwischen den Messzeitpunkten an, wobei bei den paarweisen Vergleichen durch den Wilcoxon Test eine signifikante Abnahme von KmB zwischen dem präoperativen Zeitpunkt gegenüber 1 Monat, 3 Monaten sowie 12 Monaten gezeigt werden konnte. Beim paarweisen Vergleich der 1- Monats- zur 3- Monatskontrolle sowie zur 12- Monatskontrolle zeigte sich eine Abnahme von KmB (Tab. 11 und 12).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Mit unserer Studie zur Bewertung der postoperativen Veränderungen von refraktiven und kornealen Parametern nach DMEK bei pseudophaken Augen mit einer vorbestehenden Erkrankung des Hornhautendothels, wurde ein retrospektiver Ansatz zur Untersuchung des Hornhauttransplantationsverfahrens mit noch geringer Datenlage für die genannten postoperativen Veränderungen verfolgt. Das Ziel dieser Untersuchung ist die zukünftig bessere Einschätzung von insbesondere der Entwicklung der postoperativen Refraktion bei bereits pseudophaken Patienten. Insgesamt gingen aus den Untersuchungen Daten von 109 Augen von 95 Patienten mit einem Alter zwischen 20 bis 91 Jahren hervor.

Für das Sphärische Äquivalent (SEQ) konnte bei Betrachtung aller ausgewerteten Daten postoperativ eine leichte Refraktionsänderung in Richtung einer Hyperopisierung des Auges „hyperoper shift“ mit einer mittleren Veränderung des SEQ von +0,1 D gezeigt werden. Eine statistische Signifikanz lag dabei jedoch nicht vor. Zwischenzeitlich kam es im Nachbeobachtungszeitraum zu einer klaren Tendenz hinsichtlich einer Myopisierung bei Betrachtung aller ausgewerteten Daten. Der „hyperope shift“ konnte erst am Ende der Studie, nach Auswertung aller erhobenen Daten, möglicherweise infolge einer deutlich reduzierten Patientenzahl beobachtet werden. In der Subgruppe „vollständige Kontrollen“ zeigte sich dahingegen gegenüber dem präoperativen Ausgangsbefund eine diskrete Abnahme des SEQ, die jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant war und auf Grund der geringen Gruppengröße (n=32) von begrenzter Aussagekraft ist. In unserer Kohorte konnte somit keine eindeutige Tendenz für die postoperative Entwicklung des SEQ in Richtung einer Hyperopisierung bzw. Myopisierung herausgestellt werden. Aufgrund der nur geringen Änderungen können wir indirekt schlussfolgern, dass bereits pseudophakisierte Patienten keine signifikanten Refraktionsänderungen nach erfolgreicher DMEK zu erwarten haben.

Für den vorderen Astigmatismus und den simulierten keratometrischen Astigmatismus konnten in den paarweisen Vergleichen keine signifikanten Unterschiede im Nachbeobachtungszeitraum festgestellt werden. Der hintere Astigmatismus zeigte dahingegen eine signifikante Abnahme nach 12 Monaten gegenüber dem Ausgangswert.

Neben einer ebenfalls vorgefundenen, signifikanten Verbesserung der Sehschärfe zeigte sich zudem, verglichen mit den präoperativen Ausgangswerten, jeweils eine statistisch signifikante Abnahme der kornealen Densitometrie für die 2-6 mm Zone, des Hornhautvolumens und der zentralen Hornhautdicke in der letzten Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten. Bei Betrachtung der kornealen Densitometrie für die 0-2 mm Zone fand sich in 4 von 5 paarweisen Vergleichen zunächst ebenfalls eine signifikante Abnahme. Bei der abschließenden 12-Monatskontrolle war diese jedoch nicht mehr nachweisbar. Vielmehr fiel eine gegenüber dem präoperativen Ausgangswert zwar geringfügige, jedoch insgesamt statistisch signifikante Zunahme der kornealen Densitometrie auf, weshalb keine eindeutige Aussage über die Entwicklung dieses Endpunktes in unserem Patientenkollektiv getroffen werden kann. Das Vorderkammervolumen und die Vorderkammertiefe stiegen kontinuierlich gegenüber dem Ausgangswert an.

4.2 Refraktive Veränderungen

In der Literatur besteht ein Konsens darüber, dass endotheliale Keratoplastiken, die nur die hinteren Anteile der Hornhaut (Endothel, Descemetmembran und posteriore Stromaschichten) ersetzen, im Gegensatz zur PK, bei der die vorderen Hornhautanteile mit eingeschlossen werden, zu besser vorhersagbaren refraktiven Ergebnissen und stabileren Hornhautparametern im postoperativen Verlauf führen.^{57,58,75} Insgesamt hat sich gezeigt, dass für die refraktiven Veränderungen nach DSEK/ DSAEK hauptsächlich die Form des Transplantats, das präparationsbedingt zur Peripherie hin dicker wird und dem daraus resultierenden „negative lenticule effect“, bedingt sind. Bei der DMEK werden demgegenüber keine Anteile des posterioren Hornhautstromas transplantiert, sondern ausschließlich die Descemetmembran mit dem daran anhaftenden Endothel. Die daraufhin eintretenden refraktiven Veränderungen im Sinne eines „hyperopen shifts“ sind in erster Linie auf ein Anschwellen der, bei dekompensierten endothelialen Hornhauterkrankungen typischerweise ödematös verdickten Hornhaut und den damit einhergehenden Änderungen des refraktiven Index und der Hornhautkrümmung, zurückzuführen. Von den Auswirkungen der Veränderungen sind im Wesentlichen Patienten betroffen, bei denen ein kombiniertes Vorgehen gewählt wird. Das Problem stellt hierbei die unzureichende Berechenbarkeit der IOL- Stärke dar.^{81,87,92,97-99}

In unserer Untersuchung konnten wir anhand von pseudophaken Augen im Anschluss an eine erfolgreich durchgeführte DMEK keine gravierende, signifikante Änderung des SEQ feststellen. Es waren sowohl Verschiebungen in Richtung Myopie als auch Hyperopie nachweisbar, je nach berücksichtigter Untersuchungsgruppe. Der 12 Monate postoperativ im Vergleich zum Ausgangswert zu beobachtende „hyperope shift“ innerhalb des Gesamtkollektivs war dabei statistisch nicht signifikant. Die gemessene mittlere Veränderung des sphärischen Äquivalents von + 0,1 D war ähnlich mit der einer Studie von Dijk et al.¹⁰⁰ aus dem Jahr 2016, in der die Daten von 67 pseudophakisierten Patienten ausgewertet wurden. Außerdem zeigten sich, ebenfalls übereinstimmend mit der Studie von Dijk et al.¹⁰⁰, auch in unserem Patientenkollektiv, trotz der relativ stabilen mittleren refraktiven Veränderungen, große Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten. Hier gab es, wie auch in unserem Patientenkollektiv, sowohl Veränderungen im Sinne eines myopen, als auch im Sinne eines „hyperopen shifts“.¹⁰⁰ Eine weitere Studie, die das Ergebnis von 108 sequentiellen Triple-DMEK Verfahren untersuchte, zeigte eine mittlere refraktive Verschiebung von 0,43 D.⁹¹ Zur Untersuchung von refraktiven Veränderungen nach DMEK in phaken Augen wurde eine Untersuchung mit 52 Augen durchgeführt und ein „hyperoper shift“ von im Mittel 0,75 D beobachtet.⁹²

Unter Berücksichtigung der drei möglichen Szenarien – phake Augen ohne und mit intraoperativem Linsenaustausch sowie pseudophake Augen – bei denen prinzipiell eine DMEK durchgeführt werden kann, legen die oben genannten Studien und die in unserer Studie erhobenen Daten nahe, dass hyperope Veränderungen nach DMEK bei pseudophaken Augen im Vergleich zu den beiden anderen Szenarien am wenigsten ausgeprägt zu sein scheinen. Dieses Erkenntnis ist nicht zuletzt daher von klinischer Relevanz, da insbesondere an tertiären Referenzzentren viele Patienten, die für eine Behandlung mittels DMEK evaluiert werden, bereits pseudophak sind. Präoperativ können somit die Patienten darauf verwiesen werden, dass infolge der DMEK keine relevanten Refraktionsänderungen zu erwarten sind, was sowohl für den Operateur als auch den Patienten beruhigend wirken kann. In den paarweisen Vergleichen des SEQ innerhalb des Gesamtkollektivs zeigten sich in unserer Studie zwischen den Untersuchungen nach 1 Monat und 12 Monaten ($p=0,01$), sowie 3 und 12 Monaten ($p=0,024$) signifikante Abnahmen des SEQ von 0,46 D auf 0,10 D bzw.

von 0,65 D auf 0,47 D. Allerdings konnte dieser Trend beim abschließenden Vergleich zu den präoperativen Werten (präoperativ versus 12 Monate postoperativ) nicht aufrechterhalten werden. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass eine weite Streuung der Werte innerhalb des Gesamtkollektivs vorlag und zudem nach 12 Monaten nur noch auf Daten von 39% (n=43 Augen) zurückgegriffen werden konnte. Da bei den paarweisen Vergleichen jeweils nur Augen von Patienten eingeschlossen wurden, die sich zu beiden Zeitpunkten zur Kontrolle der jeweiligen Endpunkte vorstellten, spiegeln deren Augen nicht die eigentliche Stichprobengesamtheit wider und können daher nur einen nicht repräsentativen Trend anzeigen. Insbesondere bei den oben genannten paarweisen Vergleichen, in denen sich eine signifikante Abnahme des SEQ zeigte, war die Zahl der eingeschlossenen Augen mit n= 39 (1 Monat versus 12 Monate postoperativ) sowie n= 36 (3 Monate versus 12 Monate postoperativ) geringer als in den übrigen paarweisen Vergleichen. Eine weitere Theorie, für die in die Richtung eines „myopen shifts“ gehenden Veränderungen könnte sein, dass die speziell in diesen Analysen betrachteten Augen präoperativ ein geringeres Hornhautödem aufwiesen. Die Abnahme des zentralen Hornhautödems fällt somit verhältnismäßig geringer aus und es kommt zur Ausbildung einer flacheren hinteren Hornhautkrümmung, die mit einer Änderung der Refraktion in Richtung eines „myopen shifts“ einhergeht.⁸¹ Innerhalb der Subgruppe „vollständige Kontrollen“ zeigte sich ebenfalls, gegensätzlich zum Trend im Gesamtkollektiv, ein Abfall des SEQ von 0,81 D auf 0,54 D nach 1 Monat bzw. 3 Monaten sowie auf 0,18 D nach 12 Monaten. Diese Veränderungen waren jedoch nicht statistisch signifikant und sind auf Grund der geringen Stichprobengröße (n= 32) von eingeschränkter Aussagekraft. Insgesamt kann die Veränderung des SEQ in unserer Kohorte als stabil, mit einem leichten Trend hinsichtlich einer hyperopen Verschiebung im Gesamtkollektiv, angesehen werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die DMEK im Gegensatz zu den hochgradigen Veränderungen des SEQ nach PK, für eine besser refraktive Stabilität sorgt und keine klinisch relevanten Veränderungen hinsichtlich eines postoperativen „hyperopen shifts“ zu erwarten sind. Zurückzuführen ist dies unserer Einschätzung nach in erster Linie auf die unterschiedliche Invasivität beider Verfahren, insbesondere im Hinblick auf die Induktion

eines postoperativen Astigmatismus, der bei einer PK aufgrund der fehlenden Kongruenz der Schnittflächen, der Transplantatgröße und der Nahtführung sehr ausgeprägt sein kann.⁹⁷

4.3 Veränderungen des Hornhautprofils

Das vordere Hornhautprofil hat sich in Bezug auf topographische Veränderungen nach DMEK als weitgehend stabil erwiesen. Insofern scheinen die Gründe für postoperativ auftretende hyperope Veränderungen zusätzlich zur oben beschriebenen Anschwellung mit Veränderungen des hinteren Hornhautprofils selbst zusammenhängen.^{97,101} Diesbezüglich zeigten sich in unseren Untersuchungen signifikante Veränderungen der Keratometriewerte der Hornhautrückfläche (KmB).

Die Ergebnisse unserer Untersuchung bezüglich des Hornhautastigmatismus bei pseudophaken Patienten, die sich einer DMEK auf Grund von endothelialen Hornhauterkrankungen unterziehen, untermauern übereinstimmend die genannte Hypothese. Demnach fanden sich hauptsächlich Änderungen des Astigmatismus an der Hornhautrückfläche innerhalb unseres Patientenkollektivs. Der vordere korneale Astigmatismus und die KmF änderten sich über den gesamten Untersuchungszeitraum dahingegen nicht signifikant. Die Ergebnisse decken sich mit denen einer Studie von Yokogawa et al.¹⁰², die ebenfalls keinen Unterschied zwischen dem prä- und postoperativen Ausmaß des vorderen kornealen Astigmatismus nachweisen konnte. Im Gegensatz dazu wies der mittlere hintere Hornhautastigmatismus in unserer Studie nach 12 Monaten eine signifikante Abnahme im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert auf. Auch die Abnahme zwischen dem präoperativ erhobenen Wert und dem Zeitpunkt 3 Monate nach DMEK war signifikant. Diese Ergebnisse fügen sich gut in die bestehende Literatur ein, wonach man davon ausgeht, dass die Änderungen des Hornhautastigmatismus nach DMEK eher den hinteren, als den vorderen Astigmatismus betreffen.^{63,97}

Auf Grund der Relevanz des hinteren Hornhautastigmatismus für das refraktive Ergebnis nach Katarakt- Operationen, erscheint es auch bei phaken DMEK-Patienten für die IOL Kalkulation von besonderer Relevanz, nicht nur die Hornhautvorderfläche sorgfältig zu betrachten, sondern, wie in der moderenen Kataraktchirurgie üblich, umfangreiche

biometrische Daten der gesamten Hornhaut zu gewinnen und das Ausmaß eines gemessenen posterioren Hornhautastigmatismus bei der Planung einer Triple-DMEK mit zu berücksichtigen. IOL Berechnungen, die nur die Krümmung der vorderen Hornhaut berücksichtigen, führen zu einer fehlerhaften Bewertung des totalen kornealen Astigmatismus im Sinne einer Über- oder Unterschätzung, wie in vorangehenden Studien eindeutig gezeigt werden konnte.^{90,103-105} Jedoch bedarf es zukünftig weiterer prospektiver Studien mit einer größeren Patientenzahl, in der detailliert auf die Veränderungen des hinteren Hornhautastigmatismus nach DMEK geachtet wird, um die Auswahl der „richtigen“ IOL zu verbessern und somit das refraktive Ergebnis der Triple- DMEK zu optimieren.

4.4 Visuelle Ergebnisse

Es gibt eine Reihe von Studien, die die Überlegenheit der DMEK hinsichtlich einer schnelleren und qualitativ überlegenen Visusrehabilitation gegenüber der PK und anderen lamellierenden Transplantationsverfahren, wie z.B. der DSAEK, gezeigt haben.^{65,106-109} Auch in unseren Untersuchungen zeigten sich sehr gute Ergebnisse hinsichtlich des postoperativen Visusanstieges. Es konnte gezeigt werden, dass sich der korrigierte Visus nach der operativen Versorgung über den Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten stetig verbesserte. Ab der ersten Verlaufskontrolle nach 4 Wochen verbesserte sich der Visus im Gesamtkollektiv stetig bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt nach 12 Monaten. Sowohl die Analysen der Subgruppe „vollständige Kontrollen“ mit 30 Augen, als auch die Untersuchungen im Gesamtkollektiv wiesen stets eine Verbesserung des Visus während des postoperativen Verlaufs nach. Die Verbesserung des Visus war in 4 von 5 paarweisen Vergleichen statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Diese Ergebnisse fügen sich gut in die bestehende Literatur ein. In einer retrospektiv angelegten Studie von Droutsas et al.¹⁰⁶ an jeweils 25 Augen, die entweder mittels DMEK oder DSAEK behandelt wurden und zuvor hinsichtlich des präoperativen Ausgangsvisus paarweise aufeinander angestimmt wurden, konnte für beide Verfahren eine kontinuierliche, postoperative Visusverbesserung nachgewiesen werden. Der korrigierte präoperative Visus betrug im Patientenkollektiv der Studie im Median 0,7 logMAR, wohingegen sich die Ausgangswerte unseres Gesamtkollektivs mit 0,53 logMAR und unserer Subgruppe „vollständige Kontrollen“ mit 0,52 logMAR geringfügig besser darstellten. Jedoch zeigten sich in der Studie von Droutsas

et al.¹⁰⁶ nach 12 Monaten im Median bessere Visuswerte von 0,00 logMAR. In unserem Patientenkollektiv wurde dahingegen nach 12 Monaten im Median ein Visus von 0,22 im Gesamtkollektiv bzw. von 0,22 in der Subgruppe erzielt. Die gefunden Unterschiede können zum einen darauf beruhen, dass in der referierten Studie von Droutsas und Kollegen nur Patienten eingeschlossen wurden, die sich einer Transplantation auf Grund von FECD unterzogen, während in unserem Patientenkollektiv auch Patienten mit PBK eingeschlossen waren. Bei an einer PBK erkrankten Augen ist davon auszugehen, dass aufgrund der vorhandenen „Bullae“ bereits eine schwerwiegende Hornhautdekomensation vorliegt und vermutlich zum Operationszeitpunkt bereits visuslimitierende Vernarbungen im oberflächlichen Stroma vorhanden sein können. Außerdem wurden in der Studie von Droutsas et al.¹⁰⁶ nur Fälle mit einem unkomplizierten chirurgischen Prozedere, bei ansonst gesunden Augen, eingeschlossen. Somit wurden prinzipiell alle Augen ausgeschlossen, bei denen zusätzliche, potentiell visuslimitierende okuläre Komorbiditäten, wie beispielsweise ein Glaukom oder Ambyopie, vorlagen. Diese können jedoch ebenfalls großen Einfluss auf das Visusergebnis haben. Eine derartige Selektion erfolgte in unserer Studie nicht und könnte somit den im Vergleich zu der Studie von Droutsas et al. schlechteren postoperativen Visus unseres Kollektivs erklären. Es besteht des Weiteren die Möglichkeit, dass sich zum Untersuchungszeitpunkt nach 12 Monaten in unserer Studie insbesondere Patienten vorstellten, die unter Beschwerden oder kornealen Komplikationen litten und somit ein schlechteres visuelles Ergebnis aufwiesen, als der Durchschnitt aller zu Beginn eingeschlossenen Augen. Hierdurch könnte ein schlechteres visuelles Ergebnis im Vergleich zu anderen vorliegenden Studien erklärbar sein.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das hier untersuchte Patientenkollektiv eine hoch signifikante Verbesserung des korrigierten Visus erzielte. Außerdem scheint die DMEK hinsichtlich der visuellen Rehabilitation anderen Verfahren, wie der DSAEK oder der PK, überlegen zu sein.^{107,109-111} Hierzu verglichen beispielsweise Tourtas et al.¹⁰⁹ in einer Studie die visuellen Ergebnisse nach 73 konsekutiven DMEK sowie DSAEK Prozeduren. Nach einem Follow-up von 6 Monaten zeigte sich eine Verbesserung des korrigierten Visus von 0,7 logMAR auf 0,1 logMAR in der DMEK Gruppe gegenüber 0,75 logMar auf 0,36 logMar in der DSAEK Gruppe.¹⁰⁹ Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da die DMEK auf Grund

dieser Ergebnisse als präferiertes Verfahren hinsichtlich der Behandlung von endothelialen Hornhauterkrankungen, insbesondere der FECD, in Erwägung gezogen werden sollte. Die visuelle Beeinträchtigung ist oft das führende Symptom der Patienten, die von einer endothelialen Hornhauterkrankung betroffen sind. Somit kann durch eine schnellere und qualitativ hochwertige Wiederherstellung des Visus eine hohe Patientenzufriedenheit und ein guter Therapieerfolg erzielt werden.¹⁰⁶

4.5 Veränderungen der den Visus potentiell beeinflussenden kornealen

Parameter

4.5.1 Veränderungen der Endothelzellzahl

Sowohl die Endothelzellzahl, als auch die zentrale Hornhautdicke und die Densitometrie lassen indirekte Rückschlüsse auf den Schädigungsgrad der Hornhaut zu. Einerseits erlauben sie Aussagen über das Krankheitsstadium, andererseits drückt sich in ihnen das Ausmaß der Hornhautschwellung (korneales Ödem) und der damit einhergehenden Transparenzminderung aus. Daher ist der postoperative Verlauf der Anzahl der Endothelzellen, der zentralen Hornhautdicke und der Densitometrie von bedeutender Aussagekraft hinsichtlich des Abschwellens der Hornhaut und des Therapieerfolges. In unserer Studie zeigte sich ein kontinuierlicher Endothelzellverlust vom präoperativen Ausgangswert der Spenderhornhäute bis zum letzten Kontrollzeitpunkt nach 12 Monaten. Im untersuchten Gesamtkollektiv zeigte sich nach 4 Wochen und 3 Monaten ein Endothelzellverlust von 19,8% beziehungsweise 26,5% zum Ausgangswert. Im Langzeitverlauf nach 1 Jahr betrug der Endothelzellverlust 57,9% zum Ausgangswert.

Die Werte für den postoperativen Endothelzellverlust variieren in der Literatur. Sowohl nach 3 Monaten, als auch nach 6 Monaten wird die Spannweite für den postoperativen Endothelzellverlust mit 27-40% nach DMEK angegeben.^{75,112-116} Bei längerer Betrachtung der Entwicklung finden sich Angaben zum Endothelzellverlust von 19-38% nach 1 Jahr.^{113,114,116,117} Baydoun et al.¹¹⁶ berichteten über einen Endothelzellverlust von 35 % (254 Augen) nach 6 Monaten, 38 % nach einem Jahr (234 Augen), 43 % nach zwei Jahren (130 Augen) und 55 % nach 5 Jahren (9 Augen). Ein deutlich geringerer Endothelzellverlust wurde in einer Studie von Feng et al.¹¹³ beschrieben. Sie konnten einem Endothelzellverlust

von 27 % nach einem Jahr (548 Augen), von 28 % nach zwei Jahren (254 Augen) und 38 % nach 5 Jahren (28 Augen) aufzeigen.¹¹³ Die Ergebnisse in unserem Gesamtkollektiv mit einem steilen Endothelzellverlust in den ersten 3 Monaten fügen sich gut in die bestehende Literatur ein, sind jedoch mit einem Abfall von 19,8% beziehungsweise 26,5% nach 1 Monat beziehungsweise nach 3 Monaten niedriger als die in der Literatur genannten Prozentangaben von 27% bis 40%.^{75,112-116} Stellt man die präoperative ECD unseres Kollektivs von im Mittel $2533,71 \pm 1143,80$ Zellen/mm² anderen Kollektiven, wie beispielsweise von Gorovoy et al.¹¹⁷, die eine im Mittel sehr hohe präoperativen ECD von 2740 ± 210 Zellen/mm² angeben, gegenüber, so fällt auf, dass unsere anfänglichen Zellzahlen im Durchschnitt deutlich niedriger lagen.

Über die Zeit wiesen unsere Ergebnisse auf einen gegenüber der Literatur höheren postoperativen Verlust der EZZ hin. Der Abfall in der Endothelzellichte von 57,9% war in unserer Studie nach 1 Jahr deutlich höher als in der Studie von Baydoun et al.¹¹⁶, die mit 38 % nach einem Jahr den steilsten Abfall verzeichnete. Ähnlich wie schon bei vorherigen Analysen beschrieben, könnte dies verursacht sein durch die geringere Stichprobengröße, die sich bei der letzten Kontrolle ergab. Der Mittelwert für die ECD zum Zeitpunkt nach 12 Monaten könnte ebenfalls verzerrt worden sein aufgrund der Tatsache, dass sich möglicherweise Patienten mit Problemen im postoperativen Verlauf auch nach einem längeren Zeitraum überproportional häufig vorstellen, als solche mit einem unproblematischen postoperativen Verlauf. Unterstützend zeigt sich dies im paarweisen Vergleich, der diese mögliche Verzerrung umgeht und einen Abfall der ECD von 40,0% aufzeigt. Dieses Ergebnis ist somit vergleichbar mit der Studie von Baydoun et al.¹¹⁶, jedoch immer noch deutlich höher, im Vergleich zu der Mehrzahl der oben beschriebenen Studien.^{113,114,116}

Die inhomogenen Ergebnisse für den ECD-Verlust können im Allgemeinen bedingt sein durch Unterschiede in einer unterschiedlich traumatischen Präparationstechnik und intraoperativen Manipulation zwischen den Institutionen, als auch in der unterschiedlichen Zusammensetzung der Patientenkollektive hinsichtlich der Indikation für die DMEK. Unser Patientenkollektiv und das von Baydoun et al.¹¹⁶ zeigten ähnlich hohe Werte hinsichtlich des

Endothelzellverlustes im Langzeitverlauf auf. Beide Patientenkollektive bezogen sich auf Patienten, die sich auf Grund von FECD oder PBK einer DMEK unterzogen. Hingegen schlossen andere Studien, wie die von Feng et al.¹¹³ Patienten ein, die sich der DMEK neben einer FECD und PBK auch auf Grund eines Hornhauttransplantatversagens unterzogen. Daher könnte, wenn auch geringer, theoretischer ein Zusammenhang zwischen dem Krankheitsbild und dem erwarteten postoperativen ECD- Abfall bestehen.^{113,116}

Die ECD ist eine wichtige Messgröße für das präparations- und operationsbedingte Trauma im Zusammenhang mit der posterior lamellierenden Hornhautchirurgie. Daher sollte in weiteren Studien der Zusammenhang zwischen der Entwicklung der ECD und der Aufklärung des Hornhautstromas sowie dem Ödemrückgang und schließlich der postoperativen Visusentwicklung untersucht werden. Außerdem gilt es die Determinanten für einen schnellen postoperativen Endothelzellverlust und die möglichen Auswirkungen eines solchen auf eine Hornhauttransplantatdekompensation und Notwendigkeit der nachfolgend erforderlichen Re-Transplantation zu untersuchen.

4.5.2 Veränderungen der zentralen Hornhautdicke

In der Literatur herrscht Konsens über die postoperative Abnahme der Hornhautdicke nach endothelialer Keratoplastik zur Behandlung von Krankheitszuständen mit Hornhautödem, wie es beispielsweise bei einer dekompensierten FECD vorliegt. Zurückzuführen kann man dies auf zwei wesentliche Aspekte. Zum einen führt die durch die Transplantation wiederhergestellte Pumpfunktion des Hornhautendothels zum Entquellen des Hornhautgewebes. Zum anderen weist die DM der Spenderhornhaut im Gegensatz zur pathologischen Empfängerhornhaut in aller Regel keine fokalen Verdickungen und strukturellen Irregularitäten auf. Diese Mechanismen führen gemeinsam zur postoperativen Hornhautdickenabnahme und der mit der Entquellung oftmals einhergehenden Visusverbesserung.¹¹⁸⁻¹²⁰

In unseren Untersuchungen zeigte sich eine signifikante Abnahme der CCT beim Vergleich zwischen den präoperativen Werten und den Werten der letzten Kontrolle nach 12 Monaten von initial 656,71 μm auf abschließend 514,24 μm . Dies bedeutet eine prozentuale Abnahme

von 21,7. Dieses Ergebnis fügt sich gut in eine Studie von Rodríguez-Calvo-de-Mora et al.¹¹⁸ ein, die über eine durchschnittliche postoperative Abnahme der CCT von 20% bei 500 untersuchten Augen berichtete. Die Einschlusskriterien in die oben genannte Studie waren vergleichbar mit unseren Einschlusskriterien. Zusätzlich wurden in die Studie von Rodríguez-Calvo-de-Mora et al.¹¹⁸ Patienten eingeschlossen, die aufgrund eines Hornhauttransplantatversagens ebenfalls einer DMEK unterzogen wurden. Die sehr ähnlichen Ergebnisse in der genannten Studie mit hohen Fallzahlen (n=200) sprechen für die Plausibilität unserer Ergebnisse, wenngleich wir in unserer Untersuchung nur auf deutlich niedrigere Fallzahlen zurückgreifen konnten.¹¹⁸

Gegenüber der 3 Monatskontrolle fand sich in unserer Studie nach 12 Monaten ein leichter, statistisch signifikanter Anstieg der CCT (522,22 μm versus 538,28 μm). Der Mittelwert nach 12 Monaten war jedoch immer noch deutlich niedriger als der präoperative Ausgangswert mit 658,69 \pm 76,48 μm (p<0,001) und steht damit im Einklang zur Annahmen der postoperativen Anschwellung der Hornhaut.¹¹⁸⁻¹²⁰ Der leichte Anstieg im postoperativen Verlauf ist eventuell durch die bereits angesprochene Verzerrung der Messdaten infolge einer vermehrten Drop-out Rate und die Tatsache, dass es sich hierbei um kumulative Werte aus dem Gesamtkollektiv handelt zu erklären. Ein intraindividuellem Vergleich konnte angesichts der geringen Fallzahl in der Untergruppe „vollständige Kontrollen“ nicht durchgeführt werden. Darüber hinaus ist es denkbar, dass das selektive Patientengut, welches aufgrund von visuellen Beschwerden auch zur Abschlusskontrolle erschien, die Ergebnisse nachteilig beeinflusst hat. Ferner erscheint es uns erwähnenswert, dass in den paarweisen Vergleich zwischen der 3 Monatskontrolle zur 12 Monatskontrolle lediglich 38 Augen eingeschlossen werden konnten, während hingegen die Vergleiche von präoperativ zu den Untersuchungszeitpunkten nach 1 Monat, 3 Monaten und 12 Monaten, die alle eine statistisch signifikante Abnahme belegten, deutlich höhere Zahlen an untersuchten Augen mit n=86, n=73 und n=41 aufwiesen. Ein möglicher negativer Einfluss des über die Zeit stetig zunehmenden Endothelzellverlustes ist bei dem erneuten Anstieg der CCT ebenfalls mit in Betracht zu ziehen.

4.5.3 Veränderungen der kornealen Densitometrie

Im gesunden Auge sind die zellulären Strukturen des Hornhautepithels und -endothel hauptverantwortlich für die Rückstreuung von Licht innerhalb der Hornhaut. Bei endothelialen Hornhauterkrankungen, wie der FECD, die im Verlauf zu einem Hornhautödem und somit zur Beeinträchtigung der regelrechten Anordnung der Kollagenfibrillen und der Organisation der Extrazellulärmatrix führen können, kommt es unweigerlich zu einer Zunahme an zurückgestreutem Licht.¹²¹⁻¹²³

Die Quantifizierung der kornealen Streueffekte geschieht mittels Messung der kornealen Densitometrie basierend auf der Scheimpflug-Messung. Da sich gezeigt hat, dass insbesondere nach Keratoplastik-Verfahren die Sehschärfe negativ mit der kornealen Streuung korreliert, erwies sich dieses Verfahren in Studien als nützlich zur objektiven Quantifizierung des Ergebnisses von posterioren lamellären Keratoplastiken, unabhängig des ansonsten zur Quantifizierung herangezogenen postoperativen Visus und der zentralen Hornhautdicke.¹²⁴⁻¹²⁶

In einer Studie von Alnawaiseh et al.¹²⁴ wurden 27 Augen, von denen 11 einer DSAEK und 16 einer DMEK aufgrund einer FECD unterzogen wurden, untersucht. Ausgeschlossen wurden Augen mit jeglicher Art von okulären Traumata, kornealen Infektionen oder intraokularen Entzündungen in der Vorgeschichte. In diesem Patientenkollektiv zeigte sich eine signifikante Abnahme der Streulichte effekte in den zwei zentralen Zonen der Hornhaut (0-2 mm und 2-6 mm) bei Betrachtung der gesamten Hornhautdicke in der DMEK Gruppe sowie eine signifikante Abnahme in der zentralen 0-2 mm Zone in der DSAEK-Gruppe.¹²⁴ In einer weiteren Studie von Schaub et al.¹²⁵, die die bisher größte Untersuchung zur Beurteilung der postoperativen Veränderungen der Densitometrie darstellt, wurden Daten von 160 Augen, die sich einer DMEK aufgrund von FECD unterzogen, hinsichtlich einer möglichen Korrelation zwischen postoperativer Densitometrie und postoperativem Visus untersucht. Darin konnten die Autoren zeigen, dass es postoperativ zu einer signifikanten Abnahme der Streulichte effekte in der zentralen 0-2 mm Zone kam. Zudem war die Abnahme im Zentrum (0-2 mm) signifikant höher als in der Peripherie (2-10 mm).¹²⁵

Diese Erkenntnisse stehen in Einklang mit den Ergebnissen unserer Untersuchungen, bei der die korneale Densitometrie für die gesamte Dicke der Hornhaut in der 2-6 mm Zone

signifikant nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert abnahm. Vergleichbare Befunde fanden sich bereits nach 1 Monat und 3 Monaten gegenüber dem Ausgangswert innerhalb der zentralen 0-2 mm Zone.

In der 6-10 mm Zone waren in unserer Studie dahingegen keine signifikanten Veränderungen nachweisbar. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Befunden von Alnawaiseh et al.¹²⁴, die ebenfalls keine signifikanten Veränderungen in der Gesamtdicke innerhalb der 6-10 mm Zone feststellen konnten. Auch Schaub et al.¹²⁵ berichteten von einer Betonung der Abnahme der kornealen Densitometrie in der zentralen Zone. Inwiefern die Daten der peripheren Zone verwertbar sind, ist noch ungeklärt. In einer normativen Studie konnte gezeigt werden, dass die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in dieser Region am schwächsten ausgeprägt ist.¹²⁷

Da die zentrale Zone und deren optische Qualität den Haupteffekt auf den Visus ausübt, ist diese Zone von übergeordneter Bedeutung für das visuelle Endresultat. Faktoren, die zu den Unterschieden zwischen der peripheren und zentralen Rückstreuung von Licht führen, könnten beispielsweise die Hornhautinzisionen, die im Zuge der DEMK gemacht werden, oder auch die unterschiedliche Anordnung der Kollagenlamellen in den zentralen und peripheren Abschnitten der Hornhaut sein. Des Weiteren könnte die zunehmende Dicke des Hornhautstromas zur Peripherie hin dabei eine Rolle spielen.

In der Studie von Schaub et al.¹²⁵ korreliert zudem der korrigierte Visus moderat mit der Densitometrie für die gesamte Dicke in der 0–2 mm Zone ($P= 0,026$; $r= 0,449$) und ebenso der 2–10mm Zone ($P= 0,001$; $r= 0,585$) jeweils nach 12 Monaten. Im längeren Follow up bis 24 Monaten kam es trotz einer weiteren Verbesserung der kornealen Densitometrie jedoch zu keiner damit einhergehenden Visusverbesserung. Indirekt lässt sich daraus schließen, dass die Visuserholung nach DMEK nach einem Jahr im Wesentlichen abgeschlossen ist und danach weitestgehend stabil bleibt.¹²⁵

In unserer Studie beobachteten wir innerhalb von 12 Monaten einen signifikanten Anstieg der kornealen Densitometrie beim Vergleich des Ausgangswerts bezogen auf die 0-2 mm

Zone. Demgegenüber zeigte der Vergleich der 1- und 3-Monatsdaten eine signifikante Abnahme zum Ausgangswert. Insgesamt sollte man die Zunahme bei der 12 Monatskontrolle kritisch betrachten hinsichtlich einer damit verbundenen Abnahme der Fallzahl.

Neben der Quantifizierung des Therapieerfolges und der objektiven Überwachung der Hornhauttransparenz scheint die Densitometrie auch von Bedeutung hinsichtlich der Vorhersage der zu erwartenden visuellen Rehabilitation zu sein. So konnten Schaub et al.¹²⁶ in ihrer Untersuchung zeigen, dass ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen präoperativen Rückstreuung von Licht und der postoperativen Sehschärfe nach DMEK zu bestehen scheint. Die Ergebnisse von Schaub et al.¹²⁶ deuten darauf hin, dass es für das funktionelle Outcome von Vorteil sein kann, wenn man frühzeitig interveniert, noch bevor Hornhautnarben durch ein chronisches Hornhautödem entstehen können. Somit kann die Densitometrie möglicherweise als eine Entscheidungshilfe hinsichtlich des optimalen Operationszeitpunkts für eine DMEK bei endothelialen Hornhauterkrankungen herangezogen werden. Bisher besteht, trotz vorhandener subjektiver und objektiver Klassifikationssysteme, kein eindeutiger Konsens in Bezug auf die Wahl des optimalen Zeitpunktes.^{126,128}

Zusammenfassend können wir sagen, dass die korneale Densitometrie eine sinnvolle Methode ist, die optische Qualität der Hornhaut zu überprüfen. In der Literatur herrscht Übereinstimmung darüber, dass es nach DMEK zu einer signifikanten Reduktion der kornealen Densitometrie und somit der kornealen Lichtrückstreuung kommt. Dies ließ sich in allen Studien, wie auch in der unserigen, bezogen auf die zentrale 0-2 mm Zone, feststellen. Gleichfalls scheint die Densitometrie umgekehrt proportional mit der postoperativen Visusverbesserung, zumindest innerhalb des ersten Jahres nach DMEK zu sein.¹²⁴⁻¹²⁶ Es bedarf weiterer Studien mit großen Fallzahlen und einem langem Follow-up, um die gefundenen Resultate weiter zu überprüfen. Insbesondere die Korrelation der präoperativen Densitometrie mit den Ergebnissen für die postoperative Sehschärfe bedürfen weiterer Untersuchungen, da hierdurch eine wegweisende Hilfe für Hornhautchirurgen gefunden werden könnte, um den optimalen Zeitpunkt für die DMEK Therapie einzugrenzen und somit optimale Ergebnisse für die Patienten zu erzielen.

4.6 Limitationen der Untersuchung

Faktoren wie das retrospektive Design, die heterogenen Zeitabstände zwischen Kataraktoperation und DMEK und die über die Zeit abnehmende Patientenzahl, die einen intraindividuellen Vergleich erschwerte, stellen wesentliche Limitationen unserer Studie dar. Auf Grund der Tatsache, dass bei den in unsere Studie eingeschlossenen Patienten primär eine Katarakt-Operation und kein kombiniertes operatives Vorgehen gewählt wurde, kann rückwirkend davon geschlussfolgert werden, dass zum Zeitpunkt der IOL-Berechnung und der Kataraktoperation keine schweren ödematösen Veränderungen bei den Patienten vorhanden waren.

Der retrospektive Charakter der Studie zieht ein uneinheitliches Vor- und Nachuntersuchungsprogramm und somit einen lückenhaften Patientendatensatz nach sich. Nach Erhebung der Daten wurden diese dennoch gewissenhaft durchgesehen und auf Plausibilität und Vollständigkeit geprüft. Nicht bei allen Patienten konnten stets alle Parameter erhoben werden, so dass trotz Bemühung um Vollständigkeit, die Daten vereinzelt Lücken aufwiesen. Nach einer Analyse der Daten wurde auf dieser Basis eine Auswahl von geeigneten Tests zur statistischen Auswertung getroffen. Aufgrund lückenhafter Datensätze wurden weitere Subgruppenanalysen für Patienten mit vollständigen Daten durchgeführt. Diese sind jedoch nicht immer zweifelsfrei repräsentativ für das Gesamtkollektiv.

Außerdem war die Gesamtzahl der in unserer Studie berücksichtigten Augen mit $n=109$ Augen im Vergleich zu großen Multicenterstudien relativ gering. Dennoch zeigten sich die in dieser Studie gefundenen Signifikanzen und Tendenzen überwiegend kohärent mit den Ergebnissen großer Multicenterstudien, was wiederum indirekt auf eine repräsentative Kohorte unserer Patienten schließen lässt.

Ein möglicher weiterer, wenn auch insgesamt als weitestgehend vernachlässigbar anzusehender Aspekt ist darin zu sehen, dass sich der Einschluss der Patienten über einen relativ langen Zeitraum von 4 Jahren hinzog und die Operateure in dieser Zeit zunehmende Erfahrung mit der noch relativ neuen Methode der DMEK sammeln konnten. Patienten, die zu Beginn der Untersuchung operiert wurden, konnten noch nicht zwangsläufig von der

zunehmenden Erfahrung der Operateure bei diesem Operationsverfahren profitieren. Somit ist die Vergleichbarkeit zwischen Patienten, die zu Beginn der Untersuchung operiert wurden und denen, die am Ende operiert wurden theoretisch eingeschränkt möglich. Jedoch wurde die DMEK in unserem Zentrum von ausschließlich 2 Operateuren durchgeführt.

5 Zusammenfassung und Summary

5.1 Zusammenfassung

Ziel unserer retrospektiven Studie war es, die refraktiven und kornealen Veränderungen nach DMEK bei pseudophaken Patienten, die sich auf Grund einer endothelialen Hornhauterkrankung behandeln ließen, zu untersuchen. Durch unsere einheitlich pseudophake Patientenkohorte wollten wir untersuchen, ob sich die refraktiven Veränderungen nach DMEK von den bereits bekannten Änderungen bei einer simultan durchgeführten Katarakt- und DMEK-Operation sogenannte „Triple“-DMEK unterscheiden.^{91,92} Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung der Refraktion unter besonderer Berücksichtigung des sphärischen Äquivalents (SEQ) des jeweiligen pseudophaken Auges nach DMEK. Sekundäre Endpunkte umfassten die Entwicklung des Visus, der CCT, der ECD und verschiedener kornealer Parameter, die mittels Scheimpflug-Tomographie ermittelt wurden.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte hierzu die retrospektive Analyse von Daten, die in den Patientenakten dokumentiert und digital gespeichert waren (Pentacam® HR). Es wurden 109 Augen von 95 Patienten, die sich im Zeitraum von Februar 2015 bis Dezember 2018 mittels DMEK in unserem Zentrum behandeln ließen, in die Studie eingeschlossen. Davon stammten 66 Augen (61%) von weiblichen und 43 Augen (39%) von männlichen Patienten. Es handelte sich bei 61 Augen (56%) um ein linkes und bei 48 Augen (44 %) um ein rechtes Auge. Die Patienten waren 20 bis 91 Jahre alt. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der DMEK-Operation betrug 71,9 Jahre (SD ±10,23). Der Altersmittelwert der Männer lag bei 70,4 Jahren (SD 11,23, Spannweite: 20-84) und der der Frauen bei 72,9 Jahren (SD 9,49, Spannweite: 47-91). Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 10,47 Monate (SD 6,78, Spannweite: 1-28 Monate).

Für das SEQ konnte bei Betrachtung aller ausgewerteten Daten eine leichte Tendenz in Richtung eines „hyperopen shifts“ mit einer mittleren Veränderung des SEQ von + 0,1 D gezeigt werden, die jedoch nicht statistisch signifikant war. Zwischenzeitlich kam es im Nachbeobachtungszeitraum zu einer klaren Tendenz hinsichtlich einer Myopisierung bei Betrachtung aller ausgewerteten Daten. Der „hyperope shift“ konnte erst am Ende, möglicherweise infolge einer deutlich reduzierten Patientenzahl, beobachtet werden. In der Subgruppe „vollständige Kontrollen“ für das SEQ zeigte sich eine Tendenz hinsichtlich einer leichten Abnahme des SEQ, die jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant war und aufgrund der geringen Gruppengröße (n=32) kritisch betrachtet werden sollte. In unserer Kohorte konnte somit keine eindeutige Aussage über eine postoperative Änderung des SEQ in Richtung eines „hyperopen shifts“ oder „myopen shifts“ gemacht werden. Die Refraktion verhielt sich in unserem Patientenkollektiv nach DMEK insgesamt weitestgehend stabil. Insofern sind refraktive "Überraschungen", wie sie weiterhin häufig nach "Triple"-DMEK zu beobachten sind, bei zuvor pseudophakisierten Patienten in einem weitaus geringeren Maße zu erwarten. Unter den mittels Scheimpflug-Technologie untersuchten kornealen Parametern wies lediglich der posteriore Astigmatismus signifikante Veränderungen im Sinne einer Reduktion der kornealen Krümmung auf. Indirekt heben unsere Ergebnisse damit die Bedeutung des posterioren Hornhautprofils auf die postoperative Refraktionsentwicklung und somit auch auf die IOL-Kalkulation bei "Triple"-DMEK-Prozeduren hervor. Außerdem scheint der postoperative Anstieg der Sehschärfe mit den gleichfalls signifikanten Änderungen der kornealen Densitometrie in der 2-6 mm Zone, des Hornhautvolumens und der zentralen Hornhautdicke umgekehrt korreliert zu sein.

Darüber hinaus lässt sich festhalten, dass auch unsere Untersuchung in einem gewissen Maße die Überlegenheit der DMEK gegenüber etablierten Techniken, wie beispielsweise der PK verdeutlicht. Sowohl anhand der refraktiven Stabilität als auch der Visusergebnisse konnten wir belegen, dass das DMEK-Verfahren nach der anfänglichen Lernkurve die wohl besten funktionellen Ergebnisse in der Behandlung von Patienten mit endothelialen Hornhauterkrankungen liefert. Besonders bei bereits pseudophaken Patienten weist die DMEK durch die zu erwartende hohe postoperative refraktive Stabilität viele Vorteile auf

und erscheint insbesondere hinsichtlich der Vorhersagbarkeit des postoperativen refraktiven Ergebnisses der „Triple“- DMEK überlegen.

5.2 Summary

The aim of our retrospective study was to evaluate the refractive and corneal changes after DMEK in pseudophakic patients who underwent treatment for endothelial corneal disease. Through our uniformly pseudophakic patient cohort, we aimed to investigate whether refractive changes after DMEK differ from those already known to occur with simultaneous cataract and DMEK surgery so-called "triple" DMEK.^{91,92} The primary endpoint was the refractive outcome of the respective pseudophakic eye after DMEK. Secondary endpoints were changes in visual acuity, CCT, ECD, and various corneal parameters obtained by Scheimpflug imaging technology.

In the present study, we performed a retrospective analysis of data obtained from patient records and digitally stored Scheimpflug data (Pentacam® HR). Overall, 109 eyes of 95 patients who underwent DMEK treatment in our center between February 2015 and December 2018 were included in our study. Among those, 66 eyes (61%) belonged to female and 43 eyes (39%) to male patients. The study consisted of 61 left (56%) and 48 right eyes (44%). Patients' age ranged from 20 to 91 years. The mean age at the time of DMEK surgery was 71.9 years (SD 10.23). Males were on average 2 years younger than females (70.4 years versus 72.9 years). Mean follow up time was 10.5 months (SD 6.78, range 1-28 months).

For the SEQ, a slight tendency towards a "hyperopic shift" with a mean change in SEQ of + 0.1 D was shown when considering all evaluated data. Although there was a tendency towards additional hyperopia after DMEK, the difference was statistically not significant. In the meantime, during the follow-up period, there was a clear tendency regarding myopization when considering all evaluated data. The "hyperopic shift" could only be observed at the end, possibly due to a significantly reduced number of patients. In the subgroup "complete controls" for the SEQ, a tendency with regard to a slight decrease of the SEQ was shown, which, however, was also not statistically significant and was of limited significance due to the small group size (N=32). Thus, in our cohort no clear statement could be made about the

postoperative change of the SEQ. The refraction in our patient population after DMEK remained overall stable. In this respect, refractive "surprises", as still frequently observed after "triple" DMEK, are to be expected to a much lesser extent in previously pseudophakicized patients. Among the corneal parameters assessed by Scheimpflug technology, only posterior astigmatism showed significant changes in terms of reduction of corneal curvature. Indirectly, our results thus highlight the importance of the posterior corneal profile on the postoperative refractive development and thus on the IOL calculation in "triple" DMEK procedures. Furthermore, the postoperative increase in visual acuity seems to be inversely correlated with the equally significant changes in corneal densitometry in the 2-6 mm zone, corneal volume, and central corneal thickness.

Furthermore our study was also able to highlight the superiority of DMEK over currently established keratoplasty procedures like PK with respect to several endpoints, such as refractive stability as well as visual outcome. Thus, after a initial learning curve, the procedure probably provides currently the best functional results in the treatment of endothelial corneal disease. Especially in pseudophakic patients DMEK provides many advantages due to the expected postoperative refractive stability and seems to be superior to triple DMEK regarding the predictability of the postoperative refractive outcome.

6 Literaturverzeichnis

1. Grehn F. *Augenheilkunde*. 32 ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019.
2. Lang GK. *Augenheilkunde*. 5 ed. Stuttgart: Thieme; 2014.
3. America EBAAo. 2019 Analysis of Surgical Use and Indications for Corneal Transplant. 2020. <https://restoresight.org/wp-content/uploads/2020/04/2019-EBAA-Stat-Report-FINAL.pdf>
4. Amann J, Holley GP, Lee SB, Edelhauser HF. Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. *Am J Ophthalmol*. May 2003;135(5):584-90.
5. McGowan SL, Edelhauser HF, Pfister RR, Whikehart DR. Stem cell markers in the human posterior limbus and corneal endothelium of unwounded and wounded corneas. *Mol Vis*. Oct 18 2007;13:1984-2000.
6. Edelhauser HF. The balance between corneal transparency and edema: the Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. May 2006;47(5):1754-67.
7. Mishima S. Clinical investigations on the corneal endothelium. *Ophthalmology*. Jun 1982;89(6):525-30.
8. Zoega GM, Fujisawa A, Sasaki H, et al. Prevalence and risk factors for cornea guttata in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology*. Apr 2006;113(4):565-9.
9. Higa A, Sakai H, Sawaguchi S, et al. Prevalence of and risk factors for cornea guttata in a population-based study in a southwestern island of Japan: the Kumejima study. *Arch Ophthalmol*. Mar 2011;129(3):332-6.
10. Darlington JK, Adrean SD, Schwab IR. Trends of penetrating keratoplasty in the United States from 1980 to 2004. *Ophthalmology*. Dec 2006;113(12):2171-5.
11. Arentsen JJ, Donoso R, Laibson PR, Cohen EJ. Penetrating keratoplasty for the treatment of pseudophakic corneal edema associated with posterior chamber lens implantation. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1987;85:393-404.
12. Schmedt T, Silva MM, Ziaei A, Jurkunas U. Molecular bases of corneal endothelial dystrophies. *Exp Eye Res*. Feb 2012;95(1):24-34.
13. Lisch W, Seitz B. [New international classification of corneal dystrophies (CD)]. *Ophthalmologe*. Sep 2011;108(9):883-96; quiz 897. Neue internationale Klassifikation der Hornhautdystrophien.
14. Fuchs E. Dystrophia epithelialis corneae. *Albr von Graefe's Arch für Ophthalmol*. 1910;76:478-508.
15. Vedana G, Villarreal G, Jr., Jun AS. Fuchs endothelial corneal dystrophy: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:321-30.
16. Moshirfar M, Somani AN, Vaidyanathan U, Patel BC. Fuchs Endothelial Dystrophy (FECD). *StatPearls*. 2020.
17. Hamill CE, Schmedt T, Jurkunas U. Fuchs endothelial cornea dystrophy: a review of the genetics behind disease development. *Semin Ophthalmol*. Sep-Nov 2013;28(5-6):281-6.
18. Nanda GG, Alone DP. REVIEW: Current understanding of the pathogenesis of Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Mol Vis*. 2019;25:295-310.
19. Stuart AJ, Romano V, Virgili G, Shortt AJ. Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK) versus Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) for corneal endothelial failure. *Cochrane Database Syst Rev*. Jun 25 2018;6:CD012097.
20. Thalamuthu A, Khor CC, Venkataraman D, et al. Association of TCF4 gene polymorphisms with Fuchs' corneal dystrophy in the Chinese. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jul 29 2011;52(8):5573-8.
21. Krachmer JH, Purcell JJ, Jr., Young CW, Bucher KD. Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. *Arch Ophthalmol*. Nov 1978;96(11):2036-9.
22. Sarnicola C, Farooq AV, Colby K. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Update on Pathogenesis and Future Directions. *Eye Contact Lens*. Jan 2019;45(1):1-10.

23. Gottsch JD, Sundin OH, Liu SH, et al. Inheritance of a novel COL8A2 mutation defines a distinct early-onset subtype of fuchs corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jun 2005;46(6):1934-9.
24. Feizi S. Corneal endothelial cell dysfunction: etiologies and management. *Ther Adv Ophthalmol*. Jan-Dec 2018;10:2515841418815802.
25. Riazuddin SA, Zaghoul NA, Al-Saif A, et al. Missense mutations in TCF8 cause late-onset Fuchs corneal dystrophy and interact with FCD4 on chromosome 9p. *Am J Hum Genet*. Jan 2010;86(1):45-53.
26. Sundin OH, Jun AS, Broman KW, et al. Linkage of late-onset Fuchs corneal dystrophy to a novel locus at 13pTel-13q12.13. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jan 2006;47(1):140-5.
27. Zhang X, Igo RP, Jr., Fondran J, et al. Association of smoking and other risk factors with Fuchs' endothelial corneal dystrophy severity and corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Aug 27 2013;54(8):5829-35.
28. Olsen T. Is there an association between Fuchs' endothelial dystrophy and cardiovascular disease? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1984;221(5):239-40.
29. Wojcik KA, Kaminska A, Blasiak J, Szaflik J, Szaflik JP. Oxidative stress in the pathogenesis of keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Int J Mol Sci*. Sep 23 2013;14(9):19294-308.
30. Buddi R, Lin B, Atilano SR, Zorapapel NC, Kenney MC, Brown DJ. Evidence of oxidative stress in human corneal diseases. *J Histochem Cytochem*. Mar 2002;50(3):341-51.
31. Jurkunas UV, Rawe I, Bitar MS, et al. Decreased expression of peroxiredoxins in Fuchs' endothelial dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jul 2008;49(7):2956-63.
32. Iwamoto T, DeVoe AG. Electron microscopic studies on Fuchs' combined dystrophy. I. Posterior portion of the cornea. *Invest Ophthalmol*. Jan 1971;10(1):9-28.
33. Burns RR, Bourne WM, Brubaker RF. Endothelial function in patients with cornea guttata. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jan 1981;20(1):77-85.
34. Wilson SE, Bourne WM, O'Brien PC, Brubaker RF. Endothelial function and aqueous humor flow rate in patients with Fuchs' dystrophy. *Am J Ophthalmol*. Sep 15 1988;106(3):270-8.
35. Adamis AP, Filatov V, Tripathi BJ, Tripathi RC. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Surv Ophthalmol*. Sep-Oct 1993;38(2):149-68.
36. Sun SY, Wacker K, Baratz KH, Patel SV. Determining Subclinical Edema in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Revised Classification using Scheimpflug Tomography for Preoperative Assessment. *Ophthalmology*. Feb 2019;126(2):195-204.
37. Nanavaty MA, Wang X, Shortt AJ. Endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. Feb 14 2014;(2):CD008420.
38. Eghrari AO, Gottsch JD. Fuchs' corneal dystrophy. *Expert Rev Ophthalmol*. Apr 2010;5(2):147-159.
39. Koizumi N, Okumura N, Ueno M, Kinoshita S. New therapeutic modality for corneal endothelial disease using Rho-associated kinase inhibitor eye drops. *Cornea*. Nov 2014;33 Suppl 11:S25-31.
40. Rapuano CJ, Cohen EJ, Brady SE, Arentsen JJ, Laibson PR. Indications for and outcomes of repeat penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. Jun 15 1990;109(6):689-95.
41. Claesson M, Armitage WJ, Stenevi U. Corneal oedema after cataract surgery: predisposing factors and corneal graft outcome. *Acta Ophthalmol*. Mar 2009;87(2):154-9.
42. Taylor DM, Atlas BF, Romanchuk KG, Stern AL. Pseudophakic bullous keratopathy. *Ophthalmology*. Jan 1983;90(1):19-24.
43. Hara T, Hara T. Ten-year results of anterior chamber fixation of the posterior chamber intraocular lens. *Arch Ophthalmol*. Aug 2004;122(8):1112-6.
44. Liu T, Xu Y, Sun D, Xie L. Histological evaluation of corneal scar formation in pseudophakic bullous keratopathy. *PLoS One*. 2012;7(6):e39201.
45. Park CY, Lee JK, Gore PK, Lim CY, Chuck RS. Keratoplasty in the United States: A 10-Year Review from 2005 through 2014. *Ophthalmology*. Dec 2015;122(12):2432-42.

46. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. Dec 2017;5(12):e1221-e1234.
47. Singh R, Gupta N, Vanathi M, Tandon R. Corneal transplantation in the modern era. *Indian J Med Res*. Jul 2019;150(1):7-22.
48. Zirm EK. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik (A successful total keratoplasty). 1906. *Refract Corneal Surg*. Jul-Aug 1989;5(4):258-61.
49. Melles GR. Posterior lamellar keratoplasty: DLEK to DSEK to DMEK. *Cornea*. Sep 2006;25(8):879-81.
50. Claesson M, Armitage WJ, Fagerholm P, Stenevi U. Visual outcome in corneal grafts: a preliminary analysis of the Swedish Corneal Transplant Register. *Br J Ophthalmol*. Feb 2002;86(2):174-80.
51. Gain P, Jullienne R, He Z, et al. Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. *JAMA Ophthalmol*. Feb 2016;134(2):167-73.
52. Flockerzi E, Maier P, Bohringer D, et al. Trends in Corneal Transplantation from 2001 to 2016 in Germany: A Report of the DOG-Section Cornea and its Keratoplasty Registry. *Am J Ophthalmol*. Apr 2018;188:91-98.
53. Melles GR, Eggink FA, Lander F, et al. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea*. Nov 1998;17(6):618-26.
54. Maghsoudlou P, Sood G, Akhondi H. Cornea Transplantation. *StatPearls*. 2020.
55. Melles GR, Wijdh RH, Nieuwendaal CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea*. Apr 2004;23(3):286-8.
56. Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*. Sep 2006;25(8):886-9.
57. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Slomovic A, Rootman D. Comparison of posterior lamellar keratoplasty techniques to penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. Sep 2008;115(9):1525-33.
58. Dapena I, Ham L, Melles GR. Endothelial keratoplasty: DSEK/DSAEK or DMEK--the thinner the better? *Curr Opin Ophthalmol*. Jul 2009;20(4):299-307.
59. Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea*. Sep 2006;25(8):987-90.
60. Tillett CW. Posterior lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. Mar 1956;41(3):530-3.
61. Schlotzer-Schrehardt U, Bachmann BO, Laaser K, Cursiefen C, Kruse FE. Characterization of the cleavage plane in Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. Oct 2011;118(10):1950-7.
62. Chen SY, Terry MA. Step-by-step Descemet's membrane endothelial keratoplasty surgery. *Taiwan J Ophthalmol*. Jan-Mar 2019;9(1):18-26.
63. Alnawaiseh M, Zumhagen L, Rosentreter A, Eter N. Changes in Anterior, Posterior, and Total Corneal Astigmatism after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *J Ophthalmol*. 2017;2017:4068963.
64. Messmer EM, Dotse S, Muller A, Kampik A. [Triple surgery. Keratoplasty combined with cataract extraction and intraocular lens implantation]. *Ophthalmologe*. Jun 2004;101(6):549-53. Triple-Operation. Keratoplastik kombiniert mit Kataraktextraktion und Hinterkammerlinsenimplantation.
65. Hamzaoglu EC, Straiko MD, Mayko ZM, Sales CS, Terry MA. The First 100 Eyes of Standardized Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty versus Standardized Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology*. Nov 2015;122(11):2193-9.
66. Melles GR, Lander F, Rietveld FJ. Transplantation of Descemet's membrane carrying viable endothelium through a small scleral incision. *Cornea*. May 2002;21(4):415-8.
67. Kymionis GD, Mikropoulos DG, Portaliou DM, et al. New perspectives on lamellar keratoplasty. *Adv Ther*. May 2014;31(5):494-511.

68. Lichtinger A, Yeung SN, Kim P, Amiran MD, Rootman DS. The era of lamellar keratoplasty, evolving surgical techniques in corneal transplantation: the University of Toronto experience. *Can J Ophthalmol*. Jun 2012;47(3):287-90.
69. Price MO, Gupta P, Lass J, Price FW, Jr. EK (DLEK, DSEK, DMEK): New Frontier in Cornea Surgery. *Annu Rev Vis Sci*. Sep 15 2017;3:69-90.
70. Lee WB, Jacobs DS, Musch DC, Kaufman SC, Reinhart WJ, Shtein RM. Descemet's stripping endothelial keratoplasty: safety and outcomes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. Sep 2009;116(9):1818-30.
71. Cornea Donor Study Investigator G, Gal RL, Dontchev M, et al. The effect of donor age on corneal transplantation outcome results of the cornea donor study. *Ophthalmology*. Apr 2008;115(4):620-626 e6.
72. Ang M, Htoon HM, Cajucom-Uy HY, Tan D, Mehta JS. Donor and surgical risk factors for primary graft failure following Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty in Asian eyes. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1503-8.
73. Crews JW, Price MO, Lautert J, Feng MT, Price FW, Jr. Intraoperative hyphema in Descemet membrane endothelial keratoplasty alone or combined with phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg*. Feb 2018;44(2):198-201.
74. Dapena I, Ham L, Netukova M, van der Wees J, Melles GR. Incidence of early allograft rejection after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. Dec 2011;30(12):1341-5.
75. Price MO, Giebel AW, Fairchild KM, Price FW, Jr. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival. *Ophthalmology*. Dec 2009;116(12):2361-8.
76. Anshu A, Price MO, Price FW, Jr. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. Mar 2012;119(3):536-40.
77. Hos D, Matthaei M, Bock F, et al. Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res*. Nov 2019;73:100768.
78. Price FW, Jr., Price MO. Combined Cataract/DSEK/DMEK: Changing Expectations. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. Jul-Aug 2017;6(4):388-392.
79. Terry MA, Shamie N, Chen ES, et al. Endothelial keratoplasty for Fuchs' dystrophy with cataract: complications and clinical results with the new triple procedure. *Ophthalmology*. Apr 2009;116(4):631-9.
80. Laaser K, Bachmann BO, Horn FK, Cursiefen C, Kruse FE. Descemet membrane endothelial keratoplasty combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation: advanced triple procedure. *Am J Ophthalmol*. Jul 2012;154(1):47-55 e2.
81. Rock T, Bartz-Schmidt KU, Rock D, Yoeuek E. [Refractive changes after Descemet membrane endothelial keratoplasty]. *Ophthalmologe*. 2014;111(7):649-53. Refraktionsänderung nach der Descemet-Membran-Endothelkeratoplastik.
82. Price MO, Price FW. Descemet's stripping endothelial keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol*. Jul 2007;18(4):290-4.
83. Riddle HK, Jr., Parker DA, Price FW, Jr. Management of postkeratoplasty astigmatism. *Curr Opin Ophthalmol*. Aug 1998;9(4):15-28.
84. Davis EA, Azar DT, Jakobs FM, Stark WJ. Refractive and keratometric results after the triple procedure: experience with early and late suture removal. *Ophthalmology*. Apr 1998;105(4):624-30.
85. Frost NA, Wu J, Lai TF, Coster DJ. A review of randomized controlled trials of penetrating keratoplasty techniques. *Ophthalmology*. Jun 2006;113(6):942-9.
86. Seitz B, Langenbucher A, Meiller R, Kus MM. [Decentration of donor cornea in mechanical and excimer laser trephination for penetrating keratoplasty]. *Klin Monbl Augenheilkd*. Sep 2000;217(3):144-51. Dezentrierung der Spenderhornhaut bei mechanischer und Excimerlaser Trepanation für die perforierende Keratoplastik.

87. Rao SK, Leung CK, Cheung CY, et al. Descemet stripping endothelial keratoplasty: effect of the surgical procedure on corneal optics. *Am J Ophthalmol*. Jun 2008;145(6):991-6.
88. Dupps WJ, Jr., Qian Y, Meisler DM. Multivariate model of refractive shift in Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. Apr 2008;34(4):578-84.
89. Ham L, Dapena I, van Luijk C, van der Wees J, Melles GR. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) for Fuchs endothelial dystrophy: review of the first 50 consecutive cases. *Eye (Lond)*. Oct 2009;23(10):1990-8.
90. Alnawaiseh M, Zumhagen L, Rosentreter A, Eter N. Intraocular lens power calculation using standard formulas and ray tracing after DMEK in patients with Fuchs endothelial dystrophy. *BMC Ophthalmol*. Aug 23 2017;17(1):152.
91. Schoenberg ED, Price FW, Jr., Miller J, McKee Y, Price MO. Refractive outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty triple procedures (combined with cataract surgery). *J Cataract Refract Surg*. Jun 2015;41(6):1182-9.
92. Parker J, Dirisamer M, Naveiras M, et al. Outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty in phakic eyes. *J Cataract Refract Surg*. May 2012;38(5):871-7.
93. Burk AB, Reinhard. Checkliste Augenheilkunde. 2014:40-47; 50-63.
94. Kohnen T. *Refraktive Chirurgie*. 1 ed. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg; 2011.
95. Lackner B, Schmidinger G, Pieh S, Funovics MA, Skorpik C. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. *Optom Vis Sci*. Oct 2005;82(10):892-9.
96. GmbH OO. OCULUS/NIDEK CEM-530, Vollautomatische Analyse des Hornhautendothels. 03.02., 2021. Accessed 22.04, 2021. https://www.ocus.de/de/produkte/tomographie/cem-530/highlights/#produkte_navi
97. Ham L, Dapena I, Moutsouris K, et al. Refractive change and stability after Descemet membrane endothelial keratoplasty. Effect of corneal dehydration-induced hyperopic shift on intraocular lens power calculation. *J Cataract Refract Surg*. Aug 2011;37(8):1455-64.
98. Holz HA, Meyer JJ, Espandar L, Tabin GC, Mifflin MD, Moshirfar M. Corneal profile analysis after Descemet stripping endothelial keratoplasty and its relationship to postoperative hyperopic shift. *J Cataract Refract Surg*. Feb 2008;34(2):211-4.
99. van Dijk K, Ham L, Tse WH, et al. Near complete visual recovery and refractive stability in modern corneal transplantation: Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cont Lens Anterior Eye*. Feb 2013;36(1):13-21.
100. van Dijk K, Rodriguez-Calvo-de-Mora M, van Esch H, et al. Two-Year Refractive Outcomes After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. Dec 2016;35(12):1548-1555.
101. Wacker K, McLaren JW, Patel SV. Directional Posterior Corneal Profile Changes in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Sep 2015;56(10):5904-11.
102. Yokogawa H, Sanchez PJ, Mayko ZM, Straiko MD, Terry MA. Corneal Astigmatism Stability in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Corneal Dystrophy. *Cornea*. Jul 2016;35(7):932-7.
103. Ho JD, Tsai CY, Liou SW. Accuracy of corneal astigmatism estimation by neglecting the posterior corneal surface measurement. *Am J Ophthalmol*. May 2009;147(5):788-95, 795 e1-2.
104. Preussner PR, Hoffmann P, Wahl J. Impact of Posterior Corneal Surface on Toric Intraocular Lens (IOL) Calculation. *Curr Eye Res*. 2015;40(8):809-14.
105. Hoffmann PC, Wahl J, Hutz WW, Preussner PR. A ray tracing approach to calculate toric intraocular lenses. *J Refract Surg*. Jun 2013;29(6):402-8.
106. Droutsas K, Lazaridis A, Papaconstantinou D, et al. Visual Outcomes After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty-Comparison of Specific Matched Pairs. *Cornea*. Jun 2016;35(6):765-71.
107. Goldich Y, Showail M, Avni-Zauberman N, et al. Contralateral eye comparison of descemet membrane endothelial keratoplasty and descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. Jan 2015;159(1):155-9 e1.

108. Heinzlmann S, Bohringer D, Eberwein P, Reinhard T, Maier P. Outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty, Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty from a single centre study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Mar 2016;254(3):515-22.
109. Tourtas T, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Kruse FE. Descemet membrane endothelial keratoplasty versus descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. Jun 2012;153(6):1082-90 e2.
110. Guerra FP, Anshu A, Price MO, Price FW. Endothelial keratoplasty: fellow eyes comparison of Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. Dec 2011;30(12):1382-6.
111. Maier AK, Gundlach E, Gonnermann J, et al. Retrospective contralateral study comparing Descemet membrane endothelial keratoplasty with Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Eye (Lond)*. Mar 2015;29(3):327-32.
112. Dirisamer M, Ham L, Dapena I, et al. Efficacy of descemet membrane endothelial keratoplasty: clinical outcome of 200 consecutive cases after a learning curve of 25 cases. *Arch Ophthalmol*. Nov 2011;129(11):1435-43.
113. Feng MT, Price MO, Miller JM, Price FW, Jr. Air reinjection and endothelial cell density in Descemet membrane endothelial keratoplasty: five-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. Jul 2014;40(7):1116-21.
114. Guerra FP, Anshu A, Price MO, Giebel AW, Price FW. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss. *Ophthalmology*. Dec 2011;118(12):2368-73.
115. Satue M, Rodriguez-Calvo-de-Mora M, Naveiras M, Cabrerizo J, Dapena I, Melles GR. Standardization of the Descemet membrane endothelial keratoplasty technique: Outcomes of the first 450 consecutive cases. *Arch Soc Esp Oftalmol*. Aug 2015;90(8):356-64.
116. Baydoun L, Tong CM, Tse WW, et al. Endothelial cell density after descemet membrane endothelial keratoplasty: 1 to 5-year follow-up. *Am J Ophthalmol*. Oct 2012;154(4):762-3.
117. Gorovoy IR, Gorovoy MS. Descemet membrane endothelial keratoplasty postoperative year 1 endothelial cell counts. *Am J Ophthalmol*. Mar 2015;159(3):597-600 e2.
118. Rodriguez-Calvo-de-Mora M, Quilendrin R, Ham L, et al. Clinical outcome of 500 consecutive cases undergoing Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. Mar 2015;122(3):464-70.
119. Satue M, Idoipe M, Gavin A, et al. Early Changes in Visual Quality and Corneal Structure after DMEK: Does DMEK Approach Optical Quality of a Healthy Cornea? *J Ophthalmol*. 2018;2018:2012560.
120. Hindman HB, Huxlin KR, Pantanelli SM, et al. Post-DSAEK optical changes: a comprehensive prospective analysis on the role of ocular wavefront aberrations, haze, and corneal thickness. *Cornea*. Dec 2013;32(12):1567-77.
121. Otri AM, Fares U, Al-Aqaba MA, Dua HS. Corneal densitometry as an indicator of corneal health. *Ophthalmology*. Mar 2012;119(3):501-8.
122. Wegener A, Laser-Junga H. Photography of the anterior eye segment according to Scheimpflug's principle: options and limitations - a review. *Clin Exp Ophthalmol*. Jan 2009;37(1):144-54.
123. Alnawaiseh M, Zumhagen L, Wirths G, Eveslage M, Eter N, Rosentreter A. Corneal Densitometry, Central Corneal Thickness, and Corneal Central-to-Peripheral Thickness Ratio in Patients With Fuchs Endothelial Dystrophy. *Cornea*. Mar 2016;35(3):358-62.
124. Alnawaiseh M, Rosentreter A, Prokosch V, Eveslage M, Eter N, Zumhagen L. Changes in Corneal Densitometry in Patients with Fuchs Endothelial Dystrophy after Endothelial Keratoplasty. *Curr Eye Res*. Feb 2017;42(2):163-167.

125. Schaub F, Enders P, Bluhm C, Bachmann BO, Cursiefen C, Heindl LM. Two-Year Course of Corneal Densitometry After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. Mar 2017;175:60-67.
126. Schaub F, Gerber F, Adler W, et al. Corneal Densitometry as a Predictive Diagnostic Tool for Visual Acuity Results After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. Feb 2019;198:124-129.
127. Ni Dhubhghaill S, Rozema JJ, Jongenelen S, Ruiz Hidalgo I, Zakaria N, Tassignon MJ. Normative values for corneal densitometry analysis by Scheimpflug optical assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Jan 7 2014;55(1):162-8.
128. Repp DJ, Hodge DO, Baratz KH, McLaren JW, Patel SV. Fuchs' endothelial corneal dystrophy: subjective grading versus objective grading based on the central-to-peripheral thickness ratio. *Ophthalmology*. Apr 2013;120(4):687-94.

9 Schriftliche Erklärung

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Refraktive und korneale Veränderungen nach Descemet membrane endothelial keratoplasty bei pseudophaken Patienten“

in der Klinik für Augenheilkunde unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Ingo Schmack mit Unterstützung durch Dr. Bishr Agha ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht: [Bishr Agha, Nura Ahmad, Daniel G Dawson, Thomas Kohlen, Ingo Schmack, Refractive outcome and tomographic changes after Descemet membrane endothelial keratoplasty in pseudophakic eyes with Fuchs' endothelial dystrophy, International Ophthalmology, 41(8), 2897-2904, 2021]

(Ort, Datum)

(Unterschrift)