

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Leiter: Univ.-Prof. Dr. Geerling

**Untersuchung des Glycerinbades als prädiktiver
Parameter für den Erfolg nach einer
Descemetmembran Endothelkeratoplastik (DMEK)**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der
Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Klara Charlotte Borgardts

2018

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Gerd Geerling

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Colin MacKenzie

Zusammenfassung

Die Descemetmembran Endothel Keratoplastik (DMEK) wird für den Austausch eines defekten Endothels der Hornhaut angewandt. Durch einen Endotheldefekt ist der Wasserhaushalt der Hornhaut gestört, was zu Wassereinlagerungen und Vernarbungen führen kann. Die DMEK führt idealerweise zu einer langfristigen Abnahme der Hornhautdicke und einer verbesserten Sehschärfe. Das Glycerinbad (GB) bewirkt durch seinen entquellenden Effekt eine kurzfristige Abnahme der Hornhautdicke. Ziel meiner Arbeit war es zu untersuchen, inwiefern sich durch das GB 1 Tag vor der Operation eine Voraussage für das Visus- und Pachymetrieergebnis nach der DMEK treffen lässt und ob es zukünftig als prognostischer Parameter für das Outcome der OP verwendet werden kann.

Patienten und Methoden: Es wurden 48 Patienten mit endothelialer Dysfunktion eingeschlossen, darunter 34 Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie (Fuchs-ED) und 14 Patienten mit pseudophakiebedingter bullöser Keratopathie (PBK). Alle Augen waren pseudophak. Vor und nach dem GB sowie 6 Wochen, 4-8 Monate und 1 Jahr nach der DMEK wurden die Oberflächenstippung modifiziert nach Oxford, die Hornhautdicke, der Visus in logMAR und die Endothelzellzahl bestimmt. Da nicht alle Patienten mit einer Visusverbesserung auf das GB reagierten, erfolgte eine Einteilung in die Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ und die Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ sowie gruppen- und indikationsgetrennte Analysen.

Ergebnisse: Das GB und die DMEK führten zu Hornhautdickenabnahmen ($P < 0,001$) mit Werten von $-115,3 \pm 66,2 \mu\text{m}$ durch das GB und $-131,7 \pm 68,1 \mu\text{m}$ durch die DMEK (1 Jahr postoperativ). Positive Korrelationen zwischen der Pachymetrieabnahme durch das GB und der OP (1 Jahr nach der DMEK) wurden anhand $p=0,039$ und $r=0,415$ deutlich. 1 Jahr postoperativ war der Visus hochsignifikant besser als präoperativ ($p < 0,001$). Die präoperative Pachymetrieabnahme durch das GB korrelierte bei einer Abnahme $\geq 100 \mu\text{m}$ positiv mit der postoperativen Visusverbesserung ($p=0,009$; $r=0,650$). Ebenso korrelierten die Pachymetrieabnahme durch die OP und der Visusgewinn positiv miteinander (4-8 Monate: $p=0,011$; $r=0,388$). Die Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ sowie die Gruppe der PBK-Patienten wiesen präoperativ im Vergleich zu der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ bzw. den Fuchs-ED-Patienten einen schlechteren Visus ($p < 0,001$; $p=0,011$), eine höhere initiale Pachymetrie ($p=0,008$; $p=0,004$) sowie stärkere Pachymetrieabnahmen durch die DMEK 4-8 Monate ($p=0,003$; $p=0,004$) postoperativ auf. Nach der DMEK wiesen die PBK-Patienten eine stärkere Visuszunahme als die Fuchs-ED-Patienten auf (12 Monate: $p=0,013$).

Schlussfolgerung: In dieser Studie zeigten alle Patienten eine deutliche Visusverbesserung nach DMEK, welche mit der Hornhautdickenabnahme korrelierte. Sowohl die DMEK als auch das GB induzierten eine signifikante Hornhautdickenabnahme. Zeigen Patienten eine Pachymetrieabnahme $\geq 100 \mu\text{m}$ durch das GB könnte dies ein prognostischer Marker für eine signifikante Visusverbesserung 1 Jahr postoperativ sein. PBK-Patienten zeigten auf lange Sicht einen deutlicheren Visusgewinn durch die Operation als Fuchs-ED-Patienten.

Summary

Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) is a method to replace dysfunctional corneal endothelium. In case of endothelial damage, corneal hydration will be disturbed, eventually leading to water retention and scarring. Ideally, DMEK decreases corneal pachymetry while increasing visual acuity in the long term. Application of glycerin-containing eye drops, hereafter referred to as glycerin bath (GB), can be used in order to reduce corneal pachymetry for a short period of time. The aim of this study was to examine if the GB may be used to predict the change in visual acuity and pachymetry after DMEK, and whether it can be used as a marker for surgical outcome in the future.

Patients and methods: We examined 48 patients with endothelial dysfunction, among which 34 patients with Fuchs' endothelial dystrophy (Fuchs' ED) and 14 patients with pseudophakic bullous keratopathy (PBK) underwent surgery. All eyes were pseudophakic. Patients received a single GB one day prior to DMEK surgery. Ocular surface staining, graded with a modified Oxford scheme, corneal thickness, visual acuity in logMAR, and endothelial cell density were examined before and after GB, 6 weeks, 4-8 months and 1 year after DMEK. Patients were divided in the groups of "increase in or steady visual acuity after GB" and "decrease in visual acuity after GB". We split the analysis between these two groups, and between the indications of Fuchs' ED and PBK.

Results: DMEK and GB caused a decrease in corneal thickness ($p < 0,001$) with $-115,3 \pm 66,2 \mu\text{m}$ after GB, and $-131,7 \pm 68,1 \mu\text{m}$ after DMEK (1 year postoperatively). Decrease in pachymetry after GB positively correlated with decrease in pachymetry after DMEK (1 year postoperatively; $p = 0,039$ and $r = 0,415$). One year after DMEK, visual acuity was increased compared to the preoperative visual acuity ($p < 0,001$). A decrease in pachymetry ($\geq 100 \mu\text{m}$) after GB positively correlated with the increase in visual acuity after DMEK ($p = 0,009$; $r = 0,650$). A decrease in pachymetry after DMEK positively correlated with a postoperative increase in visual acuity (4-8 months: $p = 0,011$; $r = 0,388$). Patients with an "increase in or steady visual acuity after GB", as well as patients with PBK, preoperatively presented with an inferior visual acuity compared to patients with "decrease in visual acuity after GB", and Fuchs-ED patients ($p < 0,001$; $p = 0,011$), also showing thicker corneas ($p = 0,008$; $p = 0,004$), and higher decrease in pachymetry after DMEK 4-8 months postoperatively ($p = 0,003$; $p = 0,004$). After DMEK, patients with PBK had a higher increase in visual acuity compared to patients with Fuchs' ED (12 months: $p = 0,013$).

Conclusion: All patients had better visual acuity after DMEK, positively correlating with the decrease in corneal thickness. DMEK and GB both caused a decrease in pachymetry. GB can be used to predict the increase in visual acuity 1 year after DMEK for Patients with a decrease in pachymetry $\geq 100 \mu\text{m}$ after GB. On the long term, patients with PBK had a higher increase in visual acuity after DMEK compared to patients with Fuchs' ED.

Abkürzungsverzeichnis

BCVA	best-corrected visual acuity (best-korrigierte dezimale Sehschärfe)
BSS	Balanced Salt Solution
DALK	Deep anterior lamellar keratoplasty (tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik)
DMEK	Descemet's membrane endothelial keratoplasty (Descemetmembran Endothel Keratoplastik)
DSAEK	Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (tiefe Keratoplastik)
Fuchs- ED	Fuchs-Endotheldystrophie
GB	Glycerinbad
PBK	pseudophakiebedingte bullöse Keratopathie

Der Einfachheit halber wird in diesem Text nur die männliche Form verwendet. Die weibliche Form ist immer mit eingeschlossen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Anatomie, Funktion und Defekte der Hornhaut	1
1.1.1 Anatomie	1
1.1.2 Funktion und Ernährung der Hornhaut	4
1.1.3 Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation und Keratopathia bullosa	6
1.2 Indikationen für eine Hornhauttransplantation (DMEK) und die epidemiologische Entwicklung	7
1.2.1 Fuchs-Endotheldystrophie	8
1.2.2 Pseudophakiebedingte bullöse Keratopathie	11
1.3 Transplantationsverfahren	12
1.3.1 Perforierende Keratoplastik	12
1.3.2 Lamellierende Verfahren	13
2. Material und Methoden	15
2.1 Patientenkohorte	15
2.2 Untersuchungen prä- und postoperativ	16
2.2.1 Refraktionsbestimmung und Prüfung der Sehschärfe	17
2.2.2 Pachymetrie	18
2.2.3 Vitalfärbung der Hornhautoberfläche und Oberflächenstippung modifiziert nach Oxford	19
2.2.4 Optische Kohärenztomografie	21
2.2.5 Messen der Hornhautendothelzellichte	22
2.2.6 Spaltlampenuntersuchung	22
2.3 Prozedur der Durchführung des Glycerinbades	23
2.4 Chirurgische Technik/Vorgehensweise bei der DMEK	24
2.5 Statistik	27
2.5.1 Statistische Erhebungen zu dem gesamten Patientenkollektiv	27
2.5.2 Gruppenspezifische Testung	28
2.5.3 Indikationsgetrennte Untersuchungen zu den Fuchs-Endotheldystrophie-Patienten und Patienten mit pseudophakiebedingter bullöser Keratopathie	30
2.5.4 Untersuchung und Bedeutung eines Cut-off-Wertes für die Pachymetrie	31
2.5.5 Vergleich mit einem zweiten Patientenkollektiv	31
3. Ergebnisse	32
3.1 Patienten	32
3.1.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs	32
3.1.2 Visusentwicklung in logMAR	34
3.1.3 Pachymetrie	36
3.1.4 Korrelationsanalyse zur Untersuchung der Pachymetrieränderung durch das Glycerinbad und durch die DMEK	37

3.1.5	Korrelationsanalysen zu Visus- und Pachymetriewerten	39
3.1.6	Untersuchung der Hornhäute auf zentrale Narben	40
3.2	Gruppenspezifische Analyse	41
3.2.1	Wilcoxon-Test zu der Visusveränderung in beiden Gruppen	41
3.2.2	Visusentwicklung nach der Operation in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“	42
3.2.3	Mann-Whitney-U-Tests oder t-Tests für unabhängige Stichproben zum Vergleich zwischen beiden Gruppen	42
3.2.4	Untersuchung der Pachymetrie und Visusveränderungen durch das GB und die OP im Hinblick auf die Imitationsmöglichkeit des GB	46
3.2.5	Untersuchung einer möglichen Korrelation zwischen der Pachymetrieabnahme durch das GB und durch die OP in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“	48
3.2.6	Untersuchung der Bedeutung des Stippungsgrades modifiziert nach Oxford für beide Gruppen	50
3.3	Indikationsgetrennte Untersuchung	53
3.3.1	Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich verschiedener Parameter	53
3.3.2	Überprüfung der Entwicklungen von Visus- und Pachymetriewerten sowie Veränderung der Oberflächenstippung pro Indikation	57
3.3.2.1	Fuchs-Endotheldystrophie-Patienten	57
3.3.2.2	Patienten mit pseudophakiebedingter bullöser Keratopathie	60
3.3.3	Korrelation zwischen der Visusverschlechterung und Zunahme der Oberflächenstippung durch das GB in der Gruppe der Fuchs-Endotheldystrophie-Patienten	63
3.4	Cut-off-Wert Pachymetrie	64
3.5	Vergleich der OP-Dauer mit einem gematchten Patientenkollektiv	65
4.	Diskussion	66
4.1	Kernpunkte und mögliche Zusammenhänge	66
4.2	Vergleich mit anderen Publikationen hinsichtlich Visus- und Pachymetrieergebnissen	70
4.3	Hornhautnarben als eine mögliche Einflussgröße	74
4.4	Erklärungsansatz für unterschiedliche OP-Dauern	75
4.5	Zusammenfassung und Ausblick	76
4.6	Limitationen dieser Arbeit	78
5.	Schlussfolgerung	79
6.	Literaturverzeichnis	81

1. Einleitung

1.1 Anatomie, Funktion und Defekte der Hornhaut

1.1.1 Anatomie

Die stark gewölbte, transparente Hornhaut (Kornea) ist durch eine Übergangszone, den Limbus corneae, von der weniger stark gewölbten Lederhaut (Sklera) getrennt [1-3, 5]. Hornhaut und Lederhaut stellen die festeren Bestandteile der äußeren Schale des Auges dar [1, 3, 5].

Die Form der Hornhaut ist meniskusartig [3], der Hornhautdurchmesser beträgt 10 bis 13 Millimeter bei einem Erwachsenen [1, 5] und 8 bis 10 mm bei einem Neugeborenen [3]. Der vertikale Durchmesser präsentiert sich in der Regel kleiner im Vergleich zum horizontalen Durchmesser der Hornhaut [3]. Die Hornhautdicke beträgt im Zentrum physiologischerweise 550 μm und in der Peripherie 700 μm [5].

Der histologische Aufbau des Hornhautgewebes ist fünfschichtig. Die Schichten werden von außen nach innen als Epithel, Bowman-Lamelle, Stroma, Descemetmembran und Endothel bezeichnet [1-3, 5] (siehe Abbildung 1).

Das mehrschichtige, nicht-verhornende Plattenepithel bildet somit die oberflächliche Schicht der Hornhaut und beträgt zirka zehn Prozent der Hornhautdicke [1-3]. Bei einem Epithelschaden in Folge einer Verletzung erfolgt in der Regel eine schnelle Regeneration innerhalb von Stunden bis Tagen [1, 5], bei der normalerweise keine narbigen Strukturveränderungen verbleiben [2]. Hingegen ist eine Narbenbildung bei einem Defekt im Stroma gesetzmäßig zu erwarten [2]. Das Epithel besteht von außen nach innen aus Oberflächenzellen, mittig gelegenen Flügelzellen und am weitesten innen gelegenen Basalzellen [2]. Im Bereich des Limbus corneae liegen Stammzellen, die für die Neubildung der Epithelzellen verantwortlich sind [1].

Die Bowman-Lamelle wird auch als Lamina limitans anterior bezeichnet und befindet sich als azelluläre Schicht oberhalb des Stromas [2, 3], durch eine Basalmembran mit den darüber lokalisierten Basalzellen der Epithelschicht fest

verbunden [1, 5]. Die aus kollagenem Bindegewebe bestehende Bowman-Lamelle ist eine widerstandsfähige Schicht, die sich bei Beschädigung nicht regenerieren kann [1-3, 5].

Das Hornhautstroma, auch als Substantia propria corneae bezeichnet, macht etwa 90 Prozent der Hornhautdicke aus und befindet sich zwischen der Bowman-Lamelle und der Descemetmembran [1-3, 5]. Es ist aus Kollagen Typ I und Typ III bildenden Hornhautzellen, beziehungsweise „Keratozyten“, regelmäßig angeordneten Kollagenfibrillen sowie der Grundsubstanz zusammengesetzt [1-3, 5]. Die gleich großen (25 bis 30 Nanometer dicken), parallel zueinander angeordneten Kollagenfibrillen bilden zusammen mehrere Hornhautlamellen, die etwa fünf bis sechs μm dick sind und mit zirka 100 bis 150 Lamellen das Hornhautstroma bilden [2, 3, 5]. Zwischen den Hornhautlamellen befinden sich die lang ausgezogenen Keratozyten, deren Fortsätze miteinander verbunden sind [2, 5] und die aus Mukoprotein und Proteoglykanen zusammengesetzte Grundsubstanz [2, 3]. Diese sorgt für einen konstanten Abstand zwischen den Kollagenfibrillen und ist in der Lage, Wasser zu binden [3]. Demnach handelt es sich bei dem hier beschriebenen Hornhautparenchym um eine regelmäßig angeordnete Schicht, die durch dieses Strukturmerkmal zusammen mit fehlenden Gefäßen und ihrer eher wasserarmen Beschaffenheit (zirka 75 Prozent) [2] eine optimale Transparenz sowie Festigkeit der Hornhaut gewährleistet [1-3, 5]. Das Fehlen von Blutgefäßen, auch als „Avaskularität“ bezeichnet, bedeutet für das Hornhautgewebe einen immunologischen Vorteil, der sich darin äußert, dass bei Hornhauttransplantationen in der Regel keine Gewebetypisierung im Vorfeld stattfinden muss und das Abstoßungsrisiko im Vergleich zu anderen Organtransplantationen geringer ausfällt [1, 2, 5]. Allerdings bedingt die Avaskularität einen langsamen Stoffwechsel des Hornhautstromas und damit eine langsame und unter Narbenbildung stattfindende Regeneration [3]. Eine nicht konstant bleibende Wassermenge führt zu einer reduzierten Transparenz der Hornhaut sowie einer Störung der regelmäßigen Anordnung der Kollagenfibrillen [2, 3].

Im Anschluss an das Hornhautparenchym ist die Descemetmembran, beziehungsweise Lamina limitans posterior, lokalisiert, die aus „gitterzaunartigen“ Kollagenfibrillen besteht [2] und durch eine hohe Widerstandsfähigkeit, Regenerationsfähigkeit und Elastizität gekennzeichnet ist [1, 3, 5]. Diese sind durch das Vorhandensein von Kollagen Typ VIII und Laminin bedingt [5]. Sie wird als eine dem Endothel zugehörige Basalmembran betrachtet [1, 2], die sich unter dem Elektronenmikroskop als eine Schicht mit zwei unterschiedlichen Bereichen präsentiert [2]. Laut Kanski (1987) ist der vordere Bereich der Descemetmembran durch eine gestreifte Struktur, die bereits vor der Geburt gebildet wird, und durch eine dahinter gelegene, ungestreifte Schicht gekennzeichnet, die sich erst später als ein Produkt des an der Descemetmembran anliegenden Endothels entwickelt.

Das einschichtige, nicht regenerationsfähige Hornhautendothel besteht aus hexagonalen Zellen und dient der Ernährung sowie der essentiellen, regelmäßigen Entquellung der Hornhaut [1-3, 5]. Diese gewährleistet unter anderem, neben der bereits angeführten Charakteristik des Hornhautstromas, die für den Visus essentielle Transparenz der Hornhaut [3, 5].



Abbildung 1: Anatomie der Hornhaut:

Die fünfschichtige Hornhaut setzt sich zusammen aus dem Epithel, der Bowman-Lamelle, dem Stroma, der Descemetmembran und dem Endothel [1-3].

Der Tränenfilm dient dem Schutz, der Ernährung und dem Aufrechterhalten der glatten Oberfläche der Hornhaut [1, 3], die Epithelschicht bildet eine Grenze zwischen der Hornhaut und der Umwelt [1, 3], das Stroma bietet durch eine gleichmäßig angeordnete Struktur eine gute Durchsichtigkeit [1-3] und das Endothel gewährleistet als Trennschicht zwischen der Hornhaut und dem in der Vorderkammer enthaltenen Kammerwasser einen Stoffaustausch [1-3].

1.1.2 Funktion und Ernährung der Hornhaut

Mit einer Brechkraft von etwa 43 Dioptrien trägt die menschliche Hornhaut den bedeutendsten Anteil an der Gesamtbrechkraft des Auges [1, 3, 5]. Eine regelmäßige Oberflächenstruktur und Transparenz der Hornhaut sind wesentliche Voraussetzungen für eine klare, deutliche Projektion der wahrgenommenen Umwelt auf die Netzhaut [5].

Abwehrmechanismen wie ein reflektorischer Lidschluss, der Spüleffekt der Tränenflüssigkeit, die durch das Enzym Lysozym antimikrobielle Wirkung der Tränenflüssigkeit, die schnelle Regenerationsfähigkeit des Epithels sowie die Diffusionsbarriere durch das hydrophobe Epithel schirmen die Hornhaut vor ständigem mikrobiellen Kontakt sowie vor Umweltreizen ab [1, 3, 5]. Demgegenüber hat besonders das Endothel eine bedeutende Funktion für die Entquellung der Hornhaut [2, 5].

Laut Grehn (2012) besteht die für die Entquellung des stromalen Gewebes der Hornhaut verantwortliche Pumpfunktion darin, das Wasser mittels aktiven Transportmechanismen von Natrium-, Kalium- sowie Hydrogenkarbonat-Ionen kontinuierlich aus dem Endothel in die Vorderkammer zu entfernen. Die sogenannten Zonulae occludentes oder auch „*tight Junctions*“ dichten die Hornhaut zusätzlich nach innen hin ab und bewahren somit das Stroma der Hornhaut vor dem Eindringen von Wasser [5].

Der stromale Wassergehalt der Hornhaut von etwa 70 Prozent wird dadurch im Gleichgewicht gehalten, dass das Hornhautepithel auf der einen Seite eine Abdichtung nach außen hin darstellt und auf der anderen Seite das Wasser innerhalb der Hornhaut mithilfe aktiver Ionenpumpen aus der Hornhaut heraus in die Vorderkammer befördert wird [1]. Gleichzeitig wird durch die Zonulae occludentes der Wassereinstrom verhindert [5]. Somit dienen sowohl das Hornhautepithel als auch das Endothel als Barriere und repräsentieren einen Regulationsmechanismus hinsichtlich des Stoffaustausches zwischen Hornhaut, Tränenflüssigkeit und Kammerwasser durch selektive Diffusionsvorgänge [1].

Wie in der Abbildung 2 zu erkennen ist, besteht das Endothel aus hexagonalen Zellen, die sich in einer Schicht befinden. Das Endothel ist nicht nur durch aktive, sondern auch durch passive metabolische Vorgänge, neben der bereits erwähnten Entquellung, auch für die Ernährung der Hornhaut verantwortlich [2].

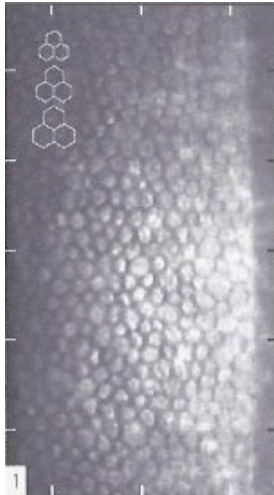


Abbildung 2: Endothel einer gesunden Person: Das von der Neuralleiste stammende Endothel weist eine hexagonale Anordnung der Endothelzellen auf und wurde hier mit einem Endothelmikroskop (Tomey EM-3000 Specular Microscope) abgebildet [2, 5].

Auch wenn die Dichte der Hornhautendothelzellen mit fortschreitendem Alter durchschnittlich um 0,6% pro Jahr abnimmt [6], beträgt diese im Normalfall im Erwachsenenalter zirka 2.500 bis 3000 Zellen pro Quadratmillimeter [7, 8]. Wenn die Endothelzellendichte, beispielsweise durch eine Verletzung oder Erkrankung der Hornhaut bedingt, auf unter 700 Endothelzellen pro Quadratmillimeter abgenommen hat, kann das sich im Stroma der Hornhaut befindende Wasser nicht mehr in ausreichender Menge durch die verbliebenden Endothelzellen in die Vorderkammer gepumpt werden [5]. Dies führt zu stromalen und epithelialen Wassereinlagerungen, was auch als „Endotheldekompensation“ bezeichnet wird [5, 6]. In diesem Zustand kann keine vollständig klare Sicht mehr durch die Hornhaut erfolgen.

Menschliche korneale Endothelzellen befinden sich im Erwachsenenalter in der sogenannten G1-Phase des Zellzyklus [9] und weisen somit eine reduzierte Mitoseaktivität auf [6]. Da das Endothel also nur bedingt regenerationsfähig ist [9], dehnen sich einerseits bei Beschädigung oder mangelhafter Funktion dieser Schicht die benachbarten Endothelzellen zur Füllung des Defektes aus [2], andererseits erfolgt zudem eine Zellmigration zur Defektdeckung [1, 6, 10].

Die Ernährung der Hornhaut mit Aminosäuren und Glucose erfolgt von außen durch den Tränenfilm sowie durch den Sauerstoffgehalt der Luft [1, 2, 5]. Von innen wird der Stoff- und Ionenaustausch durch das Kammerwasser gewährleistet und von der Seite ermöglicht eine geringfügige Diffusion aus dem Randschlingennetz der Bindehautgefäße die Versorgung der Hornhaut mit Nährstoffen [1, 2, 5].

1.1.3 Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation und Keratopathia bullosa

Die Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation (HEED) stellt eine der häufigsten Indikationen zur Hornhauttransplantation dar [1]. Es handelt sich um eine „ödematöse Hornhauteintrübung infolge eines Funktionsverlustes der Endothelzellen mit/ohne blasige Abhebung des Epithels“, die mit oder ohne eine Keratopathia bullosa vorliegen kann [1].

Mögliche Ursachen für eine korneale, endotheliale Dekompensation stellen laut Pires et al. (1999) Traumata, verschiedene intraokulare operative Eingriffe inklusive Kataraktoperationen sowie eine Fuchs-ED dar. Auch bei Entzündungen sowie beim Glaukom ist das Auftreten einer HEED mit möglicher bullöser Keratopathie nicht auszuschließen [1]. Der Funktionsverlust der Endothelzellen im Rahmen einer endothelialen Dekompensation kann also das Entstehen eines Hornhautödems bedingen und ruft somit neben einer kornealen Eintrübung auch sogenannte epitheliale „Bullae“ hervor [12].

Laut Khan et al. (2016) weisen die Patienten zu Beginn der bullösen Keratopathie normalerweise zunächst eine herabgesetzte Sehkraft auf. Bei der allmählich zunehmenden Sehverschlechterung ist die Sicht des Patienten typischerweise morgens schlechter als abends, was durch ein vermehrtes nächtliches Anschwellen der Hornhaut bei geschlossenen Lidern zu erklären ist [1]. Zu einem späteren Zeitpunkt folgen in der Regel Schmerzen, tränende Augen sowie eine Photophobie, bedingt durch rupturierte Bullae und eine Freilegung kornealer Nerven, was wiederum einen Visusverlust hervorruft [12].

Der Symptomkomplex im fortgeschrittenen Stadium der bullösen Keratopathie lässt sich demnach durch eine veränderte Struktur der Hornhaut erklären.

Die aufgeführten Veränderungen induzieren laut Pires et al. (1999) eine schwache epitheliale Adhäsion und wiederkehrende oder persistierende Erosionen, welche wiederum begünstigend für Komplikationen wie die infektiöse Keratitis oder Ulcera wirken.

Hinsichtlich des klinischen Befundes bei einer Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation zeigen sich in der Spaltlampen-Untersuchung eine Hornhautverdickung, ein Epithelödem und eventuell eine bullöse Abhebung des Hornhautepithels, sofern zusätzlich eine Keratopathia bullosa vorliegt [1].

Bei der Behandlung von Patienten mit einer bullösen Keratopathie erfolgt die symptomatische Therapie, solange lediglich zeitweilige Trübungsperioden vorkommen, in der Regel mit hyperosmolaren Augentropfen, um der Hornhaut Wasser zu entziehen und eine schärfere Sicht zu gewährleisten [1, 12]. Dazu können z.B. entquellende Natriumchlorid 5%-haltige Augentropfen verwendet werden, die nach Bedarf täglich appliziert werden. Diese Tropftherapie zur Entquellung von Hornhautödemen erfolgt bis zum Zeitpunkt der DMEK-Operation. Demgegenüber ermöglicht die Hornhauttransplantation als chirurgische Maßnahme bei Patienten mit einer guten visuellen Prognose und einem isolierten Hornhautschaden ein dauerhaft verbessertes visuelles Outcome [12].

1.2 Indikationen für eine Hornhauttransplantation (DMEK) und die epidemiologische Entwicklung

Die Descemetmembran Endothel Keratoplastik (DMEK) ist eine Methode um ein dysfunktionales korneales Endothel zu ersetzen. Die DMEK beinhaltet im Gegensatz zur früheren Standardmethode, der perforierenden Keratoplastik, nur den Austausch der Descemetmembran und des Endothels. Indikationen hierfür sind Keratopathien wie die Fuchs-ED und die durch die Katarakt-Operation inklusive Kunstlinsen-Implantation induzierten Hornhautendothelschäden bei einer PBK [1-3, 5, 13, 14].

Die posteriore, lamelläre Keratoplastik wird in der Behandlung korneal endothelialer Dysfunktionen als ein Fortschritt im Vergleich zur bislang durchgeführten perforierenden Keratoplastik betrachtet [15, 16]. Sie gilt als effektive Behandlungsmethode bei vorliegender bullöser Keratopathie und Fuchs-ED als Formen korneal endothelialer Dysfunktionen [5, 17, 18].

Laut de Sanctis et al. (2016) ging die früher häufiger angewandte perforierende Keratoplastik zu Gunsten der lamellären Keratoplastik zurück. 2002-2006 wurde sie in 92.4% durchgeführt, 2007-2011 lediglich in 57.2% [19]. Der Anteil der endothelialen Keratoplastik stieg von 1,2% bei Untersuchungsbeginn des Zehn-Jahres-Rückblicks auf 44% am Ende des Untersuchungszeitraumes an [19]. Auch die tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik wurde zwischen 2001-2006 seltener durchgeführt (7,2%) als 2007-2011 (12,6%) [19]. Der Vergleich der beiden untersuchten Zeiträume zeigt eine Veränderung der Hauptindikationen, was sich zum Ende des Untersuchungszeitraumes in häufiger operativ behandelten Fällen von PBK, Transplantatversagen und Fuchs-ED widerspiegelt [19]. Zudem wurden gegen Ende des Untersuchungszeitraumes Erkrankungen, wie der Keratokonus als eine formverändernde Hornhautdystrophie mit „kegelförmiger Vorwölbung der Hornhautmitte“ [1, 3, 5], seltener chirurgisch behandelt [19].

Der Acht-Jahres-Rückblick im Rahmen von Untersuchungen im Iran von Rezaei Kanavi et al. (2016) bestätigte einen ansteigenden Trend der Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK)-Operationen, während die perforierende Keratoplastik im Zeitraum zwischen 2006 und 2013 immer seltener durchgeführt wurde.

1.2.1 Fuchs-Endotheldystrophie

Die Fuchs-ED stellt eine meist beidseitig auftretende, langsam fortschreitende, asymmetrische, degenerative Erkrankung der Hornhaut dar, die überwiegend bei älteren Patienten auftritt und eine genetische Komponente aufweist [1, 2, 5, 21-23]. Sie wurde erstmals im Jahr 1910 von Ernst Fuchs beschrieben und ist durch eine frühzeitige Degeneration von Endothelzellen bedingt [24].

Das Resultat der endothelialen Dysfunktion zeigt sich in einer durch eine ödematös verdickte Hornhaut verringerten Sicht, was meist einer Hornhauttransplantation bedarf [25, 26].

Zudem ist die Fuchs-ED gekennzeichnet durch endotheliale Guttae, dies sind „warzenartige Verdickungen der Descemetmembran“, welche sich durch eine von pathologischen Endothelzellen gebildete Kollagenansammlung an der Rückseite der Descemet-Membran auszeichnen [2, 14] (siehe Abbildung 3). Die warzenartigen Verdickungen werden in der Endothelmikroskopie als „wassertröpfchenartige“ [3] dunkle Flecken dadurch sichtbar, dass die mosaikartige Struktur der Endothelzellschicht durch diese pathologischen Auswüchse aufgebrochen wird [2] (siehe Abbildung 4). Im späten Stadium kann eine „Endothelhämmerung, zum Teil mit Melaninablagerungen auf dem Endothel“ [2] vorliegen.

Die Fuchs-ED lässt sich häufig anhand verschiedener Strukturmerkmale in einzelne Stadien unterteilen, die auf dem Vorhandensein von Guttae, entweder mit oder ohne ödematöser Verdickung von Stroma oder Epithelschicht, basieren [2]. Demnach wird im klinischen Alltag vereinzelt zwischen der „Fuchs-Dystrophie“ und der „Cornea guttata“ unterschieden, wobei hier das Vorhandensein beziehungsweise die Abwesenheit des Hornhautödems eine zentrale Bedeutung hat [23, 27]. Die Cornea guttata ist durch frühe Endothelveränderungen ohne beteiligte Strukturveränderung der verbleibenden Hornhautanteile gekennzeichnet und manifestiert sich vor einer Hornhautdekompensation [2, 5, 13, 14]. Die Auswüchse im zentralen Bereich des Hornhautendothels können sich binnen mehrerer Jahre vermehren und sich auf periphere Hornhautbereiche ausbreiten [2].

Sobald der Zeitpunkt erreicht ist, an dem die noch funktionierenden Endothelzellen ihrer Funktion nicht länger ausreichend nachgehen können oder die Endothelzellzahl zu gering ist, entfällt eine adäquate Entwässerung des Hornhautstromas und das Stadium der Endotheldekompensation ist erreicht [2, 5,

14]. Dies führt zu einer visusreduzierenden Wassereinlagerung im Hornhautstroma und im Epithel [2, 5].

Im Spätstadium der bullösen Keratopathie, nach Verdickung des Stromas um etwa 30 Prozent [2], bilden sich neben einer Hornhaut- sowie Epithelquellung epitheliale Bullae in Form von blasenförmigen Abhebungen [2, 5, 27]. Diese können durch Aufplatzen Beschwerden und schmerzhafte Erosionen hervorrufen [2, 14, 27]. Komplikationen sind im fortgeschrittenen Stadium Hornhauttrübungen, die vaskularisieren können sowie eine durch „degenerativen Pannus“ gekennzeichnete Bowman-Lamelle und primäre Weitwinkelglaukome [2].

Neben einer bekannten genetischen Komponente im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Fuchs-ED sind bislang weder eine umweltbedingte Induktion der Hornhauterkrankung noch die Bedeutung systemischer Faktoren für die Entstehung einer Fuchs-ED ausreichend geklärt [1, 2, 5, 14]. Nach Eghrari und Gottsch (2010) ist die Auswirkung von UV-Strahlung im Rahmen der Pathogenese zwar noch nicht erforscht, jedoch weisen in einem interpalpebralen Verteilungsmuster vorkommende Guttae auf den möglichen Einfluss einer Umweltexposition hin. Die Analyse von Teilnehmern der „Reykjavik Eye Study“ ergab allerdings, dass während der dritten, vierten und fünften Lebensdekade kein signifikant erhöhtes Risiko bezüglich erhöhter UV-Lichtexposition besteht und ein erhöhter BMI eher mit einem geringeren Risiko für das Auftreten einer Cornea guttata einhergeht [29]. Es wurde eine erhöhte Prävalenz in der Bevölkerung von Singapur verglichen mit der japanischen Bevölkerung beobachtet, was wiederum anhand genetischer Unterschiede sowie durch unterschiedliche Umwelteinflüsse erklärt werden könnte [30].

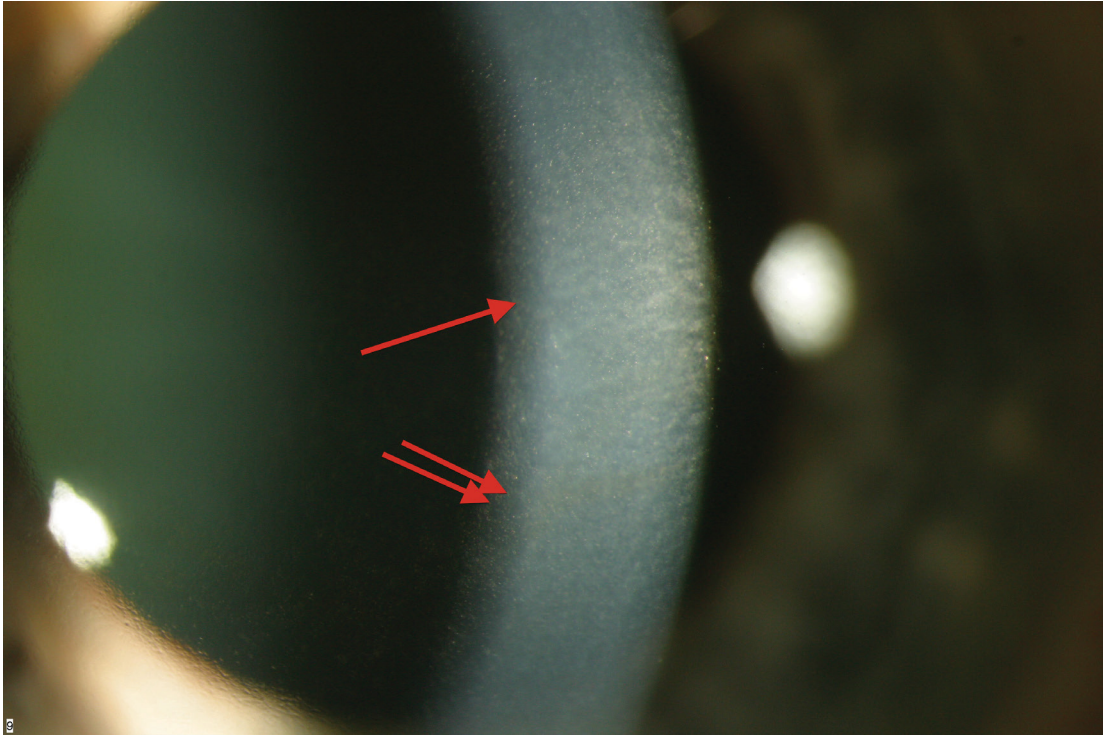


Abbildung 3: Cornea guttata: Diese Aufnahme einer Hornhaut mit dem Spaltlampenmikroskop zeigt Endothelveränderungen in Form von „wassertröpfchenartigen [3]“ Guttae, oder auch punktuellen „Auswüchsen [2]“ der Descemetmembran.

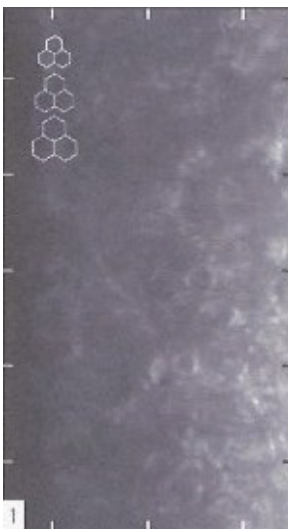


Abbildung 4: Cornea guttata bei Fuchs-Endotheldystrophie: Die hexagonale Anordnung der Endothelzellen ist nicht mehr erkennbar, die Zellen erscheinen aufgequollen und nicht mehr klar voneinander abgrenzbar.

1.2.2 Pseudophakiebedingte bullöse Keratopathie

Die PBK ist eine durch einen endothelialen Zell- und Funktionsverlust sowie eine korneale, endotheliale Dekompensation charakterisierte Erkrankung, die über ödematöse Strukturveränderungen und kornealen Transparenzverlust zu epithelialen Bullae führen kann [11, 12]. Sie wird als Folge einer Katarakt-Operation und Linsenoperation interpretiert [7, 11, 31].

Die Phakoemulsifikation als die Routine-Technik im Rahmen von Kataraktoperationen, repräsentiert einen Risikofaktor in Bezug auf die unmittelbare Entstehung eines persistierenden, kornealen Ödems nach einer Kataraktoperation [32].

1.3 Transplantationsverfahren

Bei einer Hornhauttransplantation kann zwischen der perforierenden Keratoplastik, bei der alle Schichten der Empfängerhornhaut ausgetauscht werden, und den sogenannten lamellierenden Verfahren, bei der nur selektive Schichten der Hornhaut ausgetauscht werden, unterschieden werden. Zu den lamellären Hornhauttransplantationsverfahren zählen die tiefe anteriore Keratoplastik (DALK), die Descemetmembran Endothel Keratoplastik (DMEK) und die Descemet's Stripping (Automated) Endothelial Keratoplasty" (DSAEK) [1, 3, 5]

1.3.1 Perforierende Keratoplastik

Bis vor nicht allzu langer Zeit repräsentierte die perforierende Keratoplastik als visusverbessernde Maßnahme den Goldstandard für Patienten mit korneal endothelialer Dysfunktion wie der Fuchs-ED [24, 33, 34]. Weitere Indikationen für die perforierende Keratoplastik stellen stromale Erkrankungen, wie ein Keratokonus oder Stromanarben dar [35-37]. Die perforierende Keratoplastik beinhaltet die Transplantation der Kornea und umfasst einen zentral zirkulären Ausschnitt in der Regel zwischen 7,00 und 8,50 mm im Durchschnitt, der am erkrankten Auge entnommen und anschließend durch ein passendes Hornhauttransplantat eines verstorbenen Spenders ersetzt wird [24].

Sie geht einher mit multiplen Nähten, einem relativ hohen Grad an chirurgisch induziertem Astigmatismus, einem erhöhten Risiko endothelialer Dysfunktionen aufgrund einer verringerten endothelialen Zelldichte sowie einem schlechten Langzeitüberleben des Transplantates besonders bei älteren Patienten [16, 38-42].

Laut Rajan (2014) limitieren diese Faktoren die Möglichkeit auf einen frühen Visusgewinn und können die visuelle Stabilität bei Patienten, die eine perforierende Keratoplastik erhielten, auf lange Sicht hin gefährden.

Da diese Umstände weitere chirurgische Eingriffe für die Patienten zur Folge haben können oder sie nach der Operation Kontaktlinsen tragen müssen [24], wurden unter anderem in den vergangenen Jahren einige technische Verbesserungen hinsichtlich verschiedener Operationstechniken entwickelt, um diese Limitationen zu umgehen [43].

1.3.2 Lamellierende Verfahren

Bei der tiefen anterioren lamellären Keratoplastik (DALK) werden die vorderen Gewebeschichten der Hornhaut bis vor die Descemetmembran, die mit dem Endothel im operierten Auge verbleibt, durch Spendergewebe ersetzt [1, 44].

Erkrankungen des vorderen Hornhautstromas wie beispielsweise der Keratokonus, bei denen in der Regel ein gesundes Endothel vorliegt, gelten als Hauptindikationen für die Durchführung einer tiefen anterioren lamellären Keratoplastik [45, 46]. Es besteht ein geringer endothelialer Zellverlust im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik [35, 47-51]. Trotz der filigranen Operationstechnik sind Komplikationen in Form von Mikroperforationen der Descemetmembran, die sich entweder während der Präparation der Empfängerhornhaut oder im Laufe des Transplantatvernähens ergeben können, nicht auszuschließen [45, 52, 53].

Im Rahmen der DSAEK wird eine etwa 130-240 μm messende [54], hintere Schicht der Spenderhornhaut transplantiert, wodurch eine selektive Verpflanzung von hinterem Hornhautstroma, der Descemetmembran sowie Endothel ermöglicht wird [34]. Dabei wird, nachdem die Spenderhornhaut durch ein automatisiertes Mikrokeratom lamellär separiert wurde, der transplantierte Bereich zunächst gefaltet und durch eine etwa 5 mm messende Inzision in die Vorderkammer gebracht [34]. Hier wird das Transplantat mithilfe einer Kanüle wieder entfaltet und anschließend durch eine injizierte Luftblase gegen das bestehende Empfängerhornhautstroma gedrückt und somit befestigt [34, 55]. Vor dem

Einsetzen des Transplantates wird eine sogenannte „Descemetorhexis“ durchgeführt. Dabei wird die Descemetmembran der Empfängerhornhaut zusammen mit dem pathologisch veränderten Endothel entfernt [56, 57].

Die DMEK beinhaltet ein selektives Ersetzen der Descemetmembran zusammen mit der daran anliegenden Endothelschicht [38, 55, 58]. Diese Operationstechnik wurde von Melles et al. (1999) zur Therapie kornealer endothelialer Dysfunktionen erstmals beschrieben. Nach der Descemetorhexis folgt das Einbringen des Transplantates mitsamt einer exakten Positionierung, Entrollung, Zentrierung und Fixierung der Spenderhornhaut [60]. Die 6-15 μm messende [61] Descemetmembran wird dabei zusammen mit dem dazugehörigen Spenderendothel durch eine schmale, meist ca. 2,8 mm messende korneale Inzision in das Empfängergeraue eingebracht [58].

Vorteile einer lamellären Keratoplastik sind eine frühe visuelle Rehabilitation, weniger chirurgisch induzierter Astigmatismus und eine bessere visuelle Langzeitstabilität [16, 18, 19, 34, 55, 58]. Neben einer frühen visuellen Rehabilitation und besser vorhersagbaren refraktiven Ergebnissen stellt auch ein unkomplizierteres postoperatives Management bei der endothelialen Keratoplastik einen Vorteil gegenüber der perforierenden Keratoplastik dar [15, 18, 19, 58, 62, 63]. Zu weiteren Vorteilen gegenüber der perforierenden Keratoplastik zählen z.B. reduzierte Transplantatabstoßungsreaktionen, ein herabgesetzter endothelialer Zellverlust sowie weniger intra- und postoperative Komplikationen [18, 35, 47-51, 64]. Zudem besteht nach einer lamellären Keratoplastik ein geringeres Risiko für Epitheldefekte, Ulcera oder eine infektiöse Keratitis [16, 62, 65]. Auch das Risiko einer suprachoroidalen Hämorrhagie ist im Rahmen lamellärer Verfahren geringer [16] .

2. Material und Methoden

Ein Ethikvotum liegt vor mit der Studiennummer 4908R (Registrierungs-ID: 2014112991, 23.03.2015).

2.1 Patientenkohorte

Es wurden 48 Patienten untersucht, die als operative Maßnahme eine lamelläre Keratoplastik erhielten. Alle Patienten waren pseudophak. In der hier untersuchten Kohorte erfolgte kein Ausschluss von Patienten mit visuellen Komorbiditäten. Einschlusskriterium war ein Transplantatüberleben zu allen postoperativen Untersuchungszeitpunkten.

Von 48 untersuchten Patienten waren 19 männlich (39,6 %) und 29 weiblich (60,4 %). Hinsichtlich der zwei verschiedenen Hauptindikationen präsentierten sich präoperativ 34 Patienten (70,8 %) mit einer Fuchs-ED und 14 Patienten (29,2 %), die an einer PBK litten. Das Durchschnittsalter betrug etwa 75 Jahre.

Da von dem GB nicht alle Patienten hinsichtlich des Visus profitierten, sondern einige Patienten eine Visusabnahme unmittelbar nach der Applikation der glycerinhaltigen Augentropfen zeigten, wurde das gesamte Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt („Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ und „Visusverschlechterung nach GB“).

Eine deskriptive Statistik wurde auch gruppenintern durchgeführt (siehe Abbildung 5). Die Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ beinhaltete 17 Patienten, von denen sechs männlich (35,3%) und elf weiblich (64,7%) waren. Von den hier angeführten Patienten stellten sich neun Patienten mit einer Fuchs-ED (52,9%) und acht Patienten mit einer PBK (47,1%) vor.

Die Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ bestand aus 31 Patienten, von denen 13 Männer (41,9%) und 18 Frauen (58,1%) waren. Eine Fuchs-ED wurde hier in 25 Fällen und somit in 80,6 % beobachtet, während die PBK mit einer Anzahl von sechs Patienten und 19,4 % repräsentiert wurde.

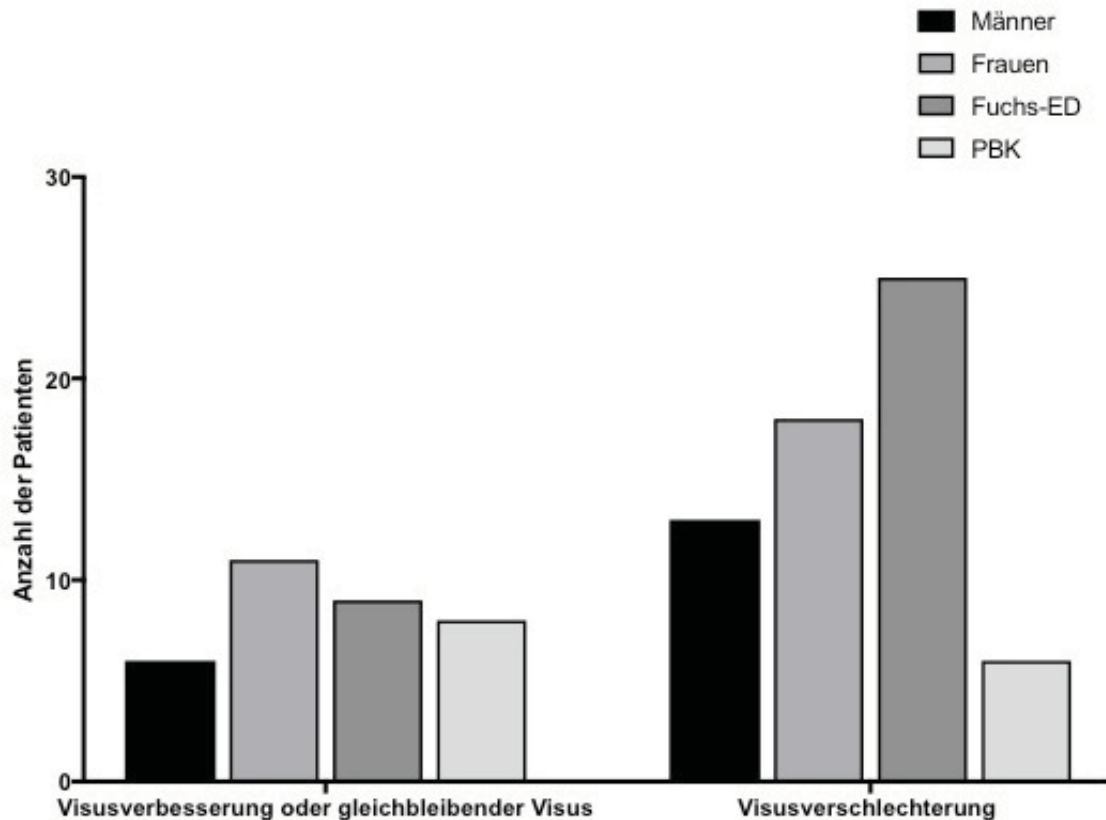


Abbildung 5: Übersicht über das Patientenkollektiv. Das Balkendiagramm zeigt die Geschlechterverteilung und die Anzahl der Patienten mit einer Fuchs-Endotheldystrophie (Fuchs-ED) und mit einer pseudophakiebedingten bullösen Keratopathie (PBK) in den zwei Gruppen („Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach Glycerinbad (GB)“ und „Visusverschlechterung nach GB“).

2.2 Untersuchungen prä- und postoperativ

Die Informationen des prospektiv erhobenen Datensatzes, welcher gewonnen wurde aus dem bestkorrigierten Visus, der zentralen kornealen Dicke und dem Ausmaß der Hornhautoberflächenbeschaffenheit (Grad der Hornhautstippung), wurden jeweils vor und nach dem GB analysiert. Außerdem wurden vor und nach der Applikation der glycerinhaltigen Augentropfen Aufnahmen des vorderen Augenabschnitts mittels der optischen Kohärenztomographie (OCT) aufgenommen. Die einzelnen Untersuchungen inklusive der Spaltlampenuntersuchung, zu denen präoperativ auch die Bestimmung der Endothelzelldicke gehörte, wurden sechs Wochen nach der Operation sowie vier bis acht und zwölf Monate postoperativ wiederholt. Demnach wurden die Patienten insgesamt vier Mal untersucht.

2.2.1 Refraktionsbestimmung und Prüfung der Sehschärfe

Bei der Refraktionsbestimmung wurde die best-korrigierte dezimale Sehschärfe gemessen. Die Visuswerte in dieser Dissertation basieren auf der subjektiven Refraktionsbestimmung. Diese diente der Verbesserung der einzelnen Refraktionswerte, welche bereits durch eine objektive Refraktometrie ermittelt wurden [5]. Im Rahmen dieser Dissertation wurde die objektive Refraktionsbestimmung demnach stets vor der subjektiven Refraktionsbestimmung durchgeführt. Bei der objektiven, automatischen Refraktometrie bildet ein Computer eine Abbildung auf der Netzhaut des Patienten ab und kann durch ein scharfes Einstellen der Figur die jeweiligen Refraktionswerte ermitteln [3, 5].

Die subjektive Refraktionsbestimmung erfolgte mithilfe schwarzer Sehzeichen, oder auch „Optotypen“, auf hellem Hintergrund, bei denen der Patient angab, ob ein Sehzeichen mit unterschiedlichen Gläsern jeweils besser, schlechter oder gleichbleibend erkannt wurde [1, 5]. Im Rahmen der Fernrefraktion wurden die Optotypen in vier bis sechs Meter Entfernung vom Patienten mit einem Sehzeichenprojektor angezeigt. Für die monokulare Refraktionsbestimmung bei der Visusmessung in der Ferne wurde jedes Auge getrennt voneinander und mit variierenden Gläsern im Hinblick auf die schärfste Sehkraft getestet [1, 3, 5]. Die variierende Gläserstärke erfolgte mithilfe eines Phoropters. Gemäß der optimalen Reihenfolge wurde zunächst ein sphärischer Abgleich durchgeführt, bevor anschließend der zylindrische Abgleich mit dem Abgleich der Zylinderachse folgte [1].

Die Sehleistung wurde zunächst vor der Sehschärfe gemessen, was bedeutet, dass der Patient zu Beginn der Untersuchung in Abwesenheit eines Korrekturglases die gesehenen Optotypen vorlas, bevor dies mit einer Sicht durch ein Korrekturglas erfolgte [3]. Der in der subjektiven Refraktionsbestimmung ermittelte (dezimale) Visus eines Patienten wird normalerweise zunächst als Bruch angegeben, dessen Zähler die Entfernung zu den projizierten Sehzeichen repräsentiert, wohingegen der Nenner die Sollentfernung eines Normalsichtigen angibt, dessen Visus den Wert eins annimmt [1, 5].

Für die statistischen Analysen dieser Dissertation wurden die Visuswerte in logMAR verwendet.

Falls die Sehkraft eines Patienten in einem solchen Ausmaß eingeschränkt war, dass die Sehzeichen in fünf Metern Entfernung nicht erkannt wurden, wurde dem Patienten in einem Meter Entfernung eine Sehzeichentafel vorgehalten, um den Visus ermitteln zu können [3]. Wenn bei weiterhin ausbleibendem Erkennen der Zeichen der Patient lediglich in der Lage war, in einem Meter Entfernung die vorgezeigte Fingeranzahl zu zählen, entsprach dies einem Visus von 1/50 [3]. Falls auch dies nicht erkannt wurde, erfolgte eine Visusprüfung in 30 Zentimeter Entfernung mit der Frage, ob der Patient die vom Untersucher ausgehenden Handbewegungen erkannte oder Licht mit korrekter Richtungsangabe wahrnahm [3]. Laut Lang (2015) wird im Rahmen dieser Sehschärfenprüfung stets die Ratewahrscheinlichkeit als Einflussfaktor beim richtigen Erkennen der Optotypen mit berücksichtigt.

2.2.2 Pachymetrie

Die Pachymetrie wurde mit der Pentacam HR, OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland bestimmt. Sie ist ein computergesteuertes Hornhauttopografie-System. Neben der Pachymetrie wurde die Hornhautoberfläche mit der Verteilung ihres Krümmungsgrades in diesem Prozess durch den Computer vermessen [1, 3]. Hierbei wurden aus einem erstellten Reflexbild der oberflächlichen Hornhaut Brechungswerte einzelner Hornhautareale berechnet, analysiert und je nach Dioptrienstärke unterschiedlich farbkodiert dargestellt [1, 3, 5].

Die Vermessung der Hornhautdicke lässt sich durch unterschiedliche Vorgehensweisen durchführen. Hierzu gehören z.B. die Pachymetriebestimmung mit der „Scheimpflug-Methode“ mit der Pentacam sowie die interferometrisch durchgeführte Vermessung der Hornhautdicke mittels Vorderabschnitts-OCT [1].

Für die Bewertung der Ergebnisse waren die Kenntnisse über eine normwertige Hornhautdicke von etwa 520 μm bedeutend, da die Dicke der Hornhaut in Korrelation mit den applanatorisch ermittelten Druckwerten steht [1, 14].

Die klinische Relevanz der Pachymetriebestimmung besteht demnach darin, dass bei einer zentralen Hornhautdicke, die oberhalb des Normbereichs liegt, der applikatorisch gemessene, intraokulare Druck zu hoch angegeben wird und je schmaler die Hornhaut ist, die Druckwerte dementsprechend geringer gemessen werden [1, 14].

Bei Wassereinlagerungen in der Hornhaut, wie es bei einer Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation vor Keratoplastiken vorkommen kann, gilt der umgekehrte Fall des soeben beschriebenen Prinzips, was sich in häufig falsch zu niedrig gemessenen Druckwerten widerspiegeln kann [1]. Die Pachymetrie spielte also zusätzlich zu der Darstellung der Hornhautdickenabnahme durch das GB oder die DMEK prä- sowie postoperativ eine wichtige Rolle für die richtige Einschätzung des Augeninnendruckes.

2.2.3 Vitalfärbung der Hornhautoberfläche und Oberflächenstippung modifiziert nach Oxford

Für die Diagnostik von Hornhautdefekten wurde die Vitalfärbung mit einer Fluoreszeinlösung verwendet. Bei der Keratoplastiknachsorge wurden mit der Spaltlampenuntersuchung (Haag-Streit, Bern, Schweiz) mit Fluoreszein und Blaulicht unter anderem postoperative Fadenlockerungen oder Erosionen sichtbar gemacht [1]. Durch das extrazellulär verbleibende Fluoreszein blieb eine Färbung des Schleims aus und es erfolgte eine Vermischung mit dem Tränenfilm, der sich in Hornhautepitheldefekten einlagerte ohne von dem intakten Epithel angenommen zu werden [1, 2, 5]. Mithilfe der Spaltlampenuntersuchung erschienen im blauen Licht korneale Defekte grüngelb, da sich der fluoreszierende Effekt verstärkte, und mit einem Kobaltblaufilter grün [1, 2, 14]. Fluoreszein dringt auch in Mikrozysten eines Epithelödems ein [2] und weist bei Erkrankungen wie der Keratitis punctata superficialis auf geringfügige Defekte der Hornhautoberfläche hin [1]. Kontraindikationen stellten weiche Kontaktlinsen dar, die erst nach einer Spülung und zirka nach einer Stunde wieder eingesetzt werden durften [14].

Die Bestimmung der Oberflächenstippung nach Oxford mithilfe einer Vitalfärbung der Hornhautoberfläche findet besonders im Rahmen der Diagnostik eines

trockenen Auges Anwendung und dient der detaillierteren Abschätzung von oberflächlich gelegenen Defekten [4]. Oberflächendefekte werden folglich anhand der Stippung, beziehungsweise des Stainings also der Anfärbung mit einem fluoreszeinhaltigen Tropfen, mithilfe standardisierter Tabellen in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt [4]. Das Einteilungsschema beruht auf dem Verteilungsmuster sowie der Häufigkeit von durch eine Anfärbung sichtbar gemachten, kleinen, punktuellen Strukturen, die sich von der umgebenden, gleichmäßigen Oberfläche abheben [4]. Demnach wird zwischen sechs unterschiedlichen Schweregraden (von Grad null bis Grad fünf) unterteilt, die jeweils von einer fehlenden Stippung bis hin zu einer Vielzahl jener punktuellen Strukturen eine weniger starke oder vorherrschende Oberflächenaufrauung repräsentieren [4]. Dabei wird die Bindehaut ebenso wie die Hornhaut im Bereich zwischen den Augenlidern bewertet, wobei die sichtbaren Pünktchen auf einer Skala angeordnet sind [4].

In dieser Studie wurde ein besonderes Augenmerk auf die Hornhaut und ihre veränderte Oberfläche durch das GB gelegt. Daher wurde eine modifizierte Gradeinteilung nach Oxford verwendet. Bei dieser Graduierung wurde nur die Hornhaut beurteilt und dem Stippungsgrad null bis drei zugeordnet. Grad null stellte dabei nach wie vor eine fehlende Stippung dar und Grad drei repräsentierte eine maximale Oberflächenaufrauung (siehe Abbildung 6). Es wurde jeweils der Stippungsgrad für den nasalen, zentralen und temporalen Bereich der Kornea angegeben.

Für die Erhebung des Stippungsgrades wurde Fluoreszein eingesetzt. Die Spaltlampe wurde nach dem Anfärben so positioniert, dass eine optimale Sicht auf das zu untersuchende Auge gewährleistet war, gefolgt von einer leichten Anhebung des oberen Augenlids, um die Augenoberfläche in ihrer Gesamtheit betrachten zu können [4]. Da Fluoreszein die Eigenschaft aufweist, innerhalb von relativ kurzer Zeit in das Gewebe einzuziehen und somit eine klare Beurteilung der punktuellen Unregelmäßigkeiten auf der Oberfläche erschwert, ist eine möglichst rasche Einschätzung der Stippung nach Anfärben wichtig [4].

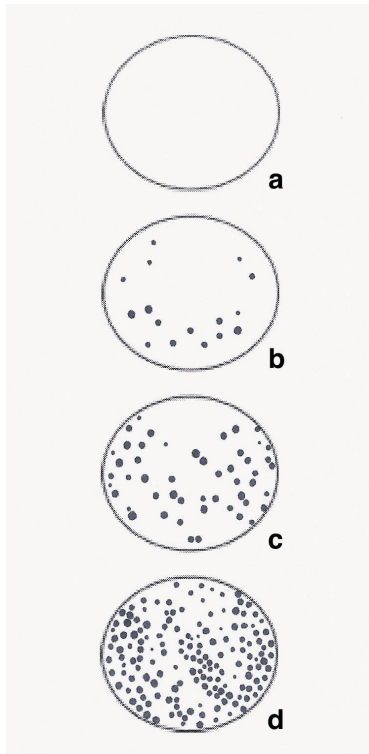


Abbildung 6: modifizierte Gradeinteilung der Hornhautoberflächenunruhe nach Oxford in Bezug auf den nasalen, zentralen und temporalen Bereich der Kornea: a) Grad 0 mit fehlender Oberflächenstippung, b) Grad 1 mit wenig Oberflächenstippung, c) Grad 2 mit moderat ausgeprägter Oberflächenstippung, d) Grad 3 mit starker Oberflächenstippung.

2.2.4 Optische Kohärenztomografie

Die OCT-Bilder des vorderen Augenabschnittes wurden mittels SPECTRALIS SD-OCT und einem Anterior Segment Modul aufgenommen.

Die optische Kohärenztomografie (OCT) ist ein Schnittbildverfahren, mit dem nichtinvasiv hochauflösende Querschnittsbilder des vorderen Augenabschnitts und der Netzhaut erzeugt werden können [1, 5, 14].

Bei diesem Verfahren werden interferometrische Abstandsmessungen mit Laserlicht geringer Kohärenzlänge, welches vom Gewebe als elektromagnetische Wellen reflektiert wird, durchgeführt [5, 14]. In einem A-Scan entlang der X-Achse werden die Messungen zunächst in axialer Schnittebene vollzogen, wohingegen der B-Scan als zweidimensionales Schnittbild das Ergebnis einer „linearen oder zirkulären Reihung von A-Scans“ widerspiegelt und im Endeffekt die Grundlage für einen dreidimensionalen Schnitt im Sinne eines „Volumenscans“ darstellt [14].

Mit durchschnittlich 25 000 A-Scans pro Sekunde und einer Auflösung von 3 μm ist das Spectral-Domain-OCT in der Lage, entweder die Hornhaut oder die Netzhaut hochauflösend darzustellen, wobei integrierte Eyetrackingsysteme zur Minimierung von Artefakten die Bewegungen des Auges während der Untersuchung korrigieren können [1, 14].

2.2.5 Messen der Hornhautendothelzelldichte

Das „Tomey EM-3000 Specular“ Mikroskop ermöglichte die Ermittlung der Endothelzellzahlen.

Durch dieses speziell entwickelte Hornhautendothelmikroskop, mit dem das Hornhautendothel beinahe in seinem gesamten Ausmaß erfasst und fotografiert werden kann, erfolgte die präzise Bestimmung der Zelldichte, der Zellzahl sowie eine genaue Beurteilung der Zellmorphologie [1, 3, 5].

Moderne Hornhautendothelmikroskope sind ebenso in der Lage, im Rahmen einer Kontakt- oder Nonkontaktmessung neben der Zelldichte und der Zellzahl auch Parameter wie das Zellvolumen, die physiologisch vorliegende Hexagonalität der Zellen, aber auch Pathologien wie den Polymorphismus sowie den Polymegatismus zu analysieren [1, 14].

Laut Burk (2014) liegt die normwertige Endothelzellzahl mit eineinhalb Jahren bei zirka 5000 Zellen pro Quadratmillimeter, bei jungen Menschen beträgt sie in etwa 4500 bis 2500 Zellen pro Quadratmillimeter und im höheren Alter zirka 2750 bis 1500 Zellen pro Quadratmillimeter, wobei man jedoch eine relativ hohe interindividuelle Variabilität nicht außer Acht lassen darf. Eine reduzierte Endothelzellzahl gilt in der Regel als pathologisch [5, 6, 54] .

2.2.6 Spaltlampenuntersuchung

Mit der Spaltlampenmikroskop-Untersuchung (Haag-Streit, Bern, Schweiz) erfolgte eine detailgenaue sowie dreidimensionale Beurteilung [3] verschiedener Abschnitte des Augapfels.

Die Spaltlampe besteht aus einem horizontal positionierten, binokularen Mikroskop und emittiert ein durch eine mit dem Spaltlampenmikroskop verbundene Beleuchtungseinrichtung spaltförmig begrenztes Lichtbündel [5, 14]. Die Beleuchtungseinrichtung lässt sich seitlich ausschwenken [5]. Die Lichtquelle, ein spaltförmig begrenztes Lichtbündel bestehend aus parallel verlaufenden Strahlen, lässt sich zu einem schmalen oder breiten Spalt verstellen [14]. Mit einer 8- bis 40-fachen Vergrößerung konnte im Lichtschnitt jede Schicht der Hornhaut untersucht werden [1].

Der von der mit dem binokularem Spaltlampenmikroskop verbundenen Beleuchtungseinrichtung ausgehende und variabel einzustellende Lichtspalt legt einen optischen Schnitt durch das lichtdurchlässige Augengewebe fest [5, 14]. Die parallel verlaufenden Lichtstrahlen wurden nicht nur in Breite und Höhe, sondern auch in Achsenlage je nach Belieben verstellt und wurden durch eine auf dem Schwenkarm angebrachte achromatische Linse auf das zu untersuchende Auge gelenkt [14].

Durch vielzählige Einstellungen und damit sich ergebende verschiedene Beobachtungswinkel der Spaltlampe konnte der verschiebbare Lichtspalt an unterschiedlichen Bereichen der Augenoberfläche positioniert werden, wodurch eine gute Übersicht erzielt wurde [5, 14]. Der vordere Augenabschnitt konnte somit inklusive Feinstruktur und Position veränderter Strukturen besser untersucht werden [5]. Scharfeinstellungen unterschiedlicher Bereiche des Auges erfolgten durch Vor- und Seitwärtsbewegungen der Lampe sowie durch eine steuerbare Höhenverstellung, während der Kopf des Patienten in einer Kinn- und Stirnstütze gelagert war [14].

2.3 Prozedur der Durchführung des Glycerinbades

Bevor die vordere korneale Oberfläche den Glycerin enthaltenden Augentropfen (85 % Glycerol) für eine Dauer von fünf Minuten ausgesetzt wurde (siehe Abbildung 7), erfolgte eine Applikation von 4,0 mg Oxybuprocainhydrochlorid. Im Anschluss an das GB folgte eine Spülung mit 20 ml NaCl 0,9%.



Abbildung 7: Glycerinbad: Applikation von Glycerin enthaltenden Augentropfen mithilfe einer Illig-schale.

2.4 Chirurgische Technik/Vorgehensweise bei der DMEK

Die DMEK-Operation erfolgt in der Universitätsaugenklinik der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf standardmäßig in Intubationsnarkose. Primär fand die Präparation der Descemet-Membran mittels der „no touch-Technik“ und einem Vitalfarbstoff statt, durch welche das Transplantat unbeschädigt gewonnen werden konnte [66].

Bevor als Zugangswege für die Operation kleine Schnitte durch die Hornhaut, sogenannte Parazentesen parallel zur Iris, durchgeführt wurden, erhielten die Patienten vor der Operation Pilocarpin-Augentropfen, ein direktes Parasympathomimetikum, um eine Miosis hervorzurufen. Die Parazentesen, also die vor dem Limbus corneae liegenden Schnitte durch die Hornhaut, wurden im Regelfall bei drei, sechs und neun Uhr durchgeführt. Zudem wurde ein Tunnel für einen vereinfachten Instrumentenzugang durch Leder- und Hornhaut bei ein Uhr geschaffen. Die durch die pilocarpinhaltigen Augentropfen ausgelöste Miosis ermöglichte und erleichterte eine periphere Iridektomie bei sechs Uhr, die nach der Schaffung der Zugangswege erfolgte. Die Iridektomie (eine chirurgisch hergestellte Öffnung in der Iris) ermöglichte den Kammerwasserabfluss von der Hinterkammer direkt in die Vorderkammer. Sie war zur Vorbeugung eines Pupillarblocks, ausgelöst durch die später injizierte Luftblase in die Vorderkammer, von großer Bedeutung [67].

Um eine bessere Orientierung zu erzielen, wurde in einem nächsten Schritt der Bereich, in dem später die Descemetmembran zirkulär von dem restlichen

Hornhautstroma abgelöst werden sollte, farblich mit einem „Covidien Devon Skin Marker“ oberflächlich markiert. Unter Lufteingabe in die Vorderkammer wurde nun eine Descemetorhexis, die Abschabung der Descemetmembran zusammen mit dem Endothel, mit Hilfe eines Price-Hakens und eines Spatels durchgeführt. Die abgetrennte Schicht betrug in der Regel 8,75 mm in ihrem Durchmesser. Auf eine komplette Entfernung der Descemetmembran wurde geachtet, da Rückstände einer Descemetmembran schwerwiegende Folgen haben können [68]. Dazu zählen beispielsweise ein nicht komplett anliegendes Transplantat sowie visusreduzierende Hornhautödeme und im schlimmsten Fall ein Transplantatversagen [68].

Bevor das Transplantat aufgenommen und in das Empfängerauge injiziert wurde, erfolgte zunächst ein dreimaliges Anfärben des Transplantates mit dem Farbstoff RS-Blue (0,05% Trypan blue, ALCHIMIA, 35020 Ponte S. Nicolò (PD), Italien), welcher als zeitweiliger Gewebefarbstoff während chirurgischer Verfahren fungiert, für jeweils 60 Sekunden. Währenddessen wurde die Hornhautoberfläche regelmäßig mit einer BSS (Balanced Salt Solution) Lösung benetzt (DISTRA-SOL Lösung, Ophcon GmbH & Co.KG, 44149 Dortmund, Deutschland).

Nach dem wiederholten Anfärben wurde das Spendertransplantat mithilfe einer Szurman-Kartusche aufgenommen und in die Vorderkammer eingebracht.

Der bei ein Uhr liegende Tunnel durch Leder- und Hornhaut wurde mit einem Faden aus Nylon 10.0 (RESORBA Medical GmbH, 90475 Nürnberg, Deutschland) durch eine Einzelknüpfnaht verschlossen, bevor das eingebrachte Transplantat ausgebreitet und zentriert wurde. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Transplantatrolle mit dem Endothel zur Iris ausgerichtet war.

Die Ausbreitung und Zentrierung erfolgte durch eine partielle Druckausübung auf die Hornhautoberfläche, wodurch die noch nicht vollständig entfaltete Transplantatrolle gezielter unter der bestehenden Empfängerhornhaut geglättet werden konnte.

Für die Stabilisierung des Transplantates wurde in einem letzten Schritt Luft in die Vorderkammer eingebracht, sodass das transplantierte Spendermaterial an das darüber liegende Gewebe der Empfängerhornhaut gedrückt wurde. Parallel dazu wurde die Vorderkammer abgeflacht, sodass dem Transplantat weniger freier Raum gegeben wurde. Somit wurde einer möglichen Transplantat-Dislozierung vorgebeugt. Die darauffolgende fünfminütige Trockenphase diente der verbesserten Anheftung des Transplantates.

Abschließend wurde die Luft in der Vorderkammer auf 90 Prozent der initial eingebrachten Menge reduziert und die physiologischen Druckverhältnisse wurden mittels BSS-Eingabe in die Vorderkammer wieder hergestellt. Mit dem Ziel, die postoperative inflammatorische Reaktion abzuschwächen, wurden zuletzt 4 mg Fortecortin unter die Bindehaut gespritzt, Dexagentamicin-Augensalbe (Dexamethason und Gentamicin, das zusätzlich antimikrobiell wirkt) appliziert sowie 250 mg Prednisolon intravenös gespritzt.

Zudem führten Spersacarpin-2%-haltige Augentropfen (OmniVision GmbH, 82178 Puchheim, Deutschland) zu einer Pupillenverengung, wodurch dem Entweichen der injizierten Luft hinter die Iris vorgebeugt werden sollte. Hiermit wurde das Risiko eines postoperativen Winkelblockglaukoms durch Verlegung des Kammerwinkels reduziert. Zudem wurden 500 mg Azetazolamid (Diamox®, Mercury Pharmaceuticals Ltd., London EC4N 7BL, Großbritannien) über den venösen Zugang systemisch verabreicht, wodurch prophylaktisch der intraokulare Druck gesenkt wurde.

Nach der Operation musste auf eine Rückenlagerung über mindestens 24 Stunden geachtet werden, sodass die Voraussetzungen für eine langfristige adäquate Anheftung und damit für ein zukünftig gut anliegendes Transplantat optimiert wurden.

2.5 Statistik

Alle Daten wurden mit dem Programm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 analysiert. Ergebnisse mit $p < 0,05$ wurden als signifikant erachtet. Bei allen parametrischen Tests wurde auf Normalverteilung der Daten geprüft. Normalverteilte, abhängige Daten wurden mittels t-Test für verbundene Stichproben und normalverteilte unabhängige mittels t-Test für nicht verbundene Stichproben untersucht. Nicht normalverteilte, abhängige Daten wurden mittels Wilcoxon-Test und nicht normalverteilte, unabhängige mittels Mann-Whitney-U Test ausgewertet. Im Falle multipler Testung erfolgte bei nicht vorliegender Normalverteilung ein Friedman-Test mit einer post-hoc-Testung mittels Wilcoxon-Tests. Eine Bonferroni-Korrektur des Signifikanzniveaus wurde in diesen Fällen außerdem vorgenommen. Bei Normalverteilung erfolgte die Durchführung einer einfaktoriellen Anova (within) mit einer post-hoc Testung unter Anpassung des Konfidenzintervalls mittels Bonferroni-Korrektur. Korrelationen wurden bei nicht normalverteilten Daten mittels Spearman-Korrelation und bei normalverteilten Daten mittels Pearson-Korrelation bestimmt. Zur Überprüfung signifikanter Unterschiede bei nominalskalierten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt.

2.5.1 Statistische Erhebungen zu dem gesamten Patientenkollektiv

Inwiefern sich das durchschnittliche Alter unterschied wurde anhand von t-Tests für unabhängige Variablen ermittelt.

Es wurde ein Friedman-Test mit Wilcoxon-Tests unter Anpassung des Konfidenzintervalls mittels Bonferroni-Korrektur des gesamten Patientenkollektivs sowohl zu der Pachymetrie, als auch zum Visus durchgeführt, mit dem Ziel, die entsprechenden Werte vor dem GB mit den postoperativen Werten zu vergleichen. Hierzu wurden die Patienten sechs Wochen, vier bis acht Monate sowie zwölf Monate nach der Operation untersucht.

Um herauszufinden, ob die Pachymetrieänderung durch das GB und die Pachymetrieänderung durch die Operation in einem Zusammenhang miteinander standen, wurden die erhobenen Daten mit Hilfe der Pearson-Korrelation sowie mit Hilfe der Spearman-Korrelation analysiert.

Für ein besseres Verständnis zu den Veränderungen von Visus und Pachymetrie prä- und postoperativ erfolgten mehrere Korrelationsanalysen. Diese wurden einerseits für das gesamte Patientenkollektiv und andererseits getrennt pro Indikation und für die Gruppen „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ sowie „Visusverschlechterung nach GB“ durchgeführt. Die einzelnen Korrelationen wurden für die Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen der Pachymetrieabnahme durch das GB und Visuszunahme durch die DMEK (zu allen drei Zeitpunkten postoperativ), dem Visusgewinn und der Pachymetrieabnahme durch die DMEK sowie dem Visusgewinn durch die DMEK und der absoluten Pachymetrie zu allen drei Zeitpunkten postoperativ durchgeführt. Zuletzt erfolgten mehrere Korrelationsanalysen für die Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen der Visusveränderung durch das GB und der Pachymetrieabnahme durch das GB sowie der Visusveränderung durch das GB und der absoluten Pachymetrie vor und nach dem GB. Bei normalverteilten Daten erfolgten Korrelationen nach Pearson und bei nicht normalverteilten Daten dementsprechend nach Spearman.

Die Hornhäute aller Patienten wurden mittels des Vorderabschnitts-OCTs auf zentrale Hornhautnarben hin untersucht.

2.5.2 Gruppenspezifische Testung

Basierend auf der ungleichmäßigen Auswirkung des GB auf den Visus, erfolgte eine gruppengetrennte Analyse für die Patienten mit einer Visusverbesserung oder einem gleichbleibenden Visus nach GB und für die Patienten mit einer Visusverschlechterung nach GB. Mithilfe des Wilcoxon-Tests in beiden Gruppen wurden die Visuswerte vor und nach dem GB miteinander verglichen.

Um zu überprüfen, ob auch die Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ einen verbesserten Visus postoperativ zeigte, erfolgte hier ein Friedman-Test mit einer post-hoc-Testung mittels Wilcoxon-Tests unter Anpassung des Konfidenzintervalls mittels Bonferroni-Korrektur.

Nachdem das Patientenkollektiv in die beiden Gruppen aufgeteilt worden war, wurde anhand eines t-Tests für unabhängige Stichproben sowie anhand des Mann-Whitney-U Tests bei nicht normalverteilten Daten ermittelt, ob und inwiefern die Visuswerte und die Pachymetriewerte beider Patientengruppen vor und nach dem GB sowie nach der Operation voneinander abwichen.

Des Weiteren erfolgte eine getrennte Mann-Whitney-U-Testung wie auch t-Tests für unabhängige Stichproben bei normalverteilten Daten zu der Hornhautdickenabnahme durch das GB sowie durch die Operation, um zu überprüfen, ob signifikante Unterschiede in der Hornhautdickenabnahme zwischen beiden Gruppen bestanden. Zusätzlich wurde der Mann-Whitney-U-Test zu den Parametern Endothelzellzahl und Operationsdauer (von Operationsschnitt bis Operationsnaht) durchgeführt, stets im Hinblick auf prä- und postoperative Ergebnisse der jeweiligen Untersuchungen.

Bezüglich eines möglichen Unterschiedes zwischen der Hornhautdickenabnahme durch das GB und durch die DMEK erfolgte für beide Gruppen eine Untersuchung der Daten mithilfe einer Friedman-Testung und Wilcoxon-Tests oder mithilfe einer einfaktoriellen Anova (within) mit einer post-hoc-Testung bei normalverteilten Daten unter Anpassung des Konfidenzintervalls mittels Bonferroni-Korrektur.

Mit Hilfe einer Pearson-Korrelation wurden innerhalb der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ die Parameter „Pachymetrieabnahme durch das GB“ und „Pachymetrieabnahme durch die Operation“ überprüft.

Um die Bedeutung der Oberflächenstippung zu ermitteln, erfolgten neben Mann-Whitney-U-Tests, um Zusammenhänge oder Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu ermitteln, ebenso Wilcoxon-Testungen zu den veränderten Stippungsgraden modifiziert nach Oxford.

2.5.3 Indikationsgetrennte Untersuchungen zu den Fuchs-Endotheldystrophie-Patienten und Patienten mit pseudophakiebedingter bullöser Keratopathie

Auch hier wurden Mann-Whitney-U-Tests zu den Parametern Pachymetrie, Visus, Operationsdauer (von Operationsschnitt bis Operationsnaht) und postoperative Endothelzellzahlen durchgeführt, um mögliche Unterschiede oder Gemeinsamkeiten zu detektieren.

Im Rahmen der indikationsgetrennten Analyse zu den drei Parametern Pachymetrie, Visus und Oberflächenstippung erfolgte bei multipler Testung die Durchführung eines Friedman-Tests mit einer post-hoc-Testung mittels Wilcoxon-Tests unter Anpassung des Konfidenzintervalls mittels Bonferroni-Korrektur und bei nicht multipler Testung der Oberflächenstippung eine Wilcoxon-Testung.

Im Zuge der Untersuchungen zu der Pachymetrieentwicklung sowie zur Veränderung des Visus wurde jeweils mit den Messwerten zu den Zeitpunkten vor und nach dem GB sowie sechs Wochen, vier bis acht Monate und zwölf Monate nach der Operation gerechnet. Im Hinblick auf einen möglichen unterschiedlichen Oberflächenstippungsgrad modifiziert nach Oxford erfolgten die Auswertungen mittels Wilcoxon-Tests indikationsgetrennt mit den Ergebnissen, die vor und nach Durchführung des GB verzeichnet wurden.

Zusätzlich erfolgte in der Gruppe der PBK-Patienten eine Korrelationsanalyse nach Spearman zu den Parametern Pachymetrieabnahme durch das GB und Pachymetrieabnahme durch die DMEK-Operation (sechs Wochen und vier bis acht Monate nach der OP).

Eine Korrelationsanalyse nach Pearson für die Gruppe der Fuchs-ED-Patienten wurde mit den Werten der Visusveränderung durch das GB und der Oberflächenstippungsveränderung durch das GB durchgeführt.

2.5.4 Untersuchung und Bedeutung eines Cut-off-Wertes für die Pachymetrie

Die Berechnung eines Cut-off-Wertes sollte Aufschluss darüber geben, ob sich ein bestimmter Wert für die Pachymetrieabnahme durch das GB ermitteln lässt, bei dem eine Korrelation zum Visus besteht.

Bei normalverteilten Daten erfolgten Korrelationen nach Pearson und bei nicht normalverteilten Daten nach Spearman. Die Korrelationsanalysen wurden für alle Patienten und jeweils getrennt pro Indikation und pro „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ sowie „Visusverschlechterung nach GB“ durchgeführt.

2.5.5 Vergleich mit einem zweiten Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv A (in dieser Dissertation analysiertes Kollektiv) wurde im Hinblick auf die Operationsdauer (von Operationsschnitt bis Operationsnaht) mit dem Patientenkollektiv B (kein präoperatives GB) verglichen. Im Rahmen der Überprüfung zu signifikanten Unterschieden bezüglich der Geschlechter, der Indikationen und des Alters zwischen diesen Patientenkollektiven wurde bei den nominalskalierten Variablen der Chi-Quadrat-Test angewandt. Bei intervallskalierten Daten erfolgte bei normalverteilten Daten ein t-Test für unabhängige Stichproben beziehungsweise ein Mann-Whitney-U-Test bei nicht normalverteilten Daten.

Die DMEK-Operationen der Patienten aus dem Kollektiv A lagen chronologisch betrachtet vor den DMEK-Operationen aus dem Patientenkollektiv B. Bis einschließlich Februar 2016 wurden Daten von Patienten aus dem Kollektiv A akquiriert. Die Daten von den Patienten aus dem Kollektiv B stammen von April 2016 bis Januar 2018.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

Neben einer separaten Analyse der Gruppen „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ und „Visusverschlechterung nach GB“ erfolgte auch eine indikationsgetrennte Prüfung des Patientenkollektivs.

3.1.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

Das Durchschnittsalter der gesamten Kohorte betrug 75 ± 7 Jahre. Die präoperativ sowie vor der Applikation der glycerinhaltigen Tropfen, durchgeführte Messung der Endothelzellzahl ergab einen durchschnittlichen Wert von $1920,5 \pm 320,2$.

Das durchschnittliche Alter in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ lag bei 77 ± 5 Jahren.

Ein Durchschnittsalter von 73 ± 7 Jahren wurde für die Patienten mit einer Visusverschlechterung nach dem GB ermittelt (siehe Abbildung 8).

Vier Patienten wiesen nach dem GB brennende Schmerzen auf, die sich vorübergehend zeigten und unter Tränenersatzmitteln, Conjucaïn EDO 0,4% Augentropfen und Bepanthen Augensalbe mit 5% Dexpanthenol im Zuge einer symptomatischen Therapie besserten. Bei diesen Patienten wurde eine Keratitis superficialis punctata beobachtet. Es entstanden keine Erosionen der Hornhaut.

In der Gruppe der 34 Patienten mit einer Fuchs-ED waren 13 männliche (38,2%) und 21 weibliche Patienten (61,8%). Das Durchschnittsalter lag bei den Fuchs-ED-Patienten bei etwa 73 ± 7 Jahren.

Die Gruppe der Patienten mit einer PBK bestand mit insgesamt 14 Patienten aus 6 Männern (42,9%) und 8 Frauen (57,1%), bei denen ein durchschnittliches Alter von etwa 78 ± 6 Jahren ermittelt wurde (siehe Abbildung 9).

Anhand der aufgeführten Informationen war die Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ gekennzeichnet durch signifikant ältere Patienten ($p=0,039$) sowie, rein deskriptiv betrachtet, prozentual und absolut gesehen durch

mehr Patienten, die aufgrund einer PBK operativ therapiert wurden (PBK n=8, 47,1 % versus PBK in der Gruppe Visusverschlechterung nach dem GB n=6, 19,4 %).

Im Zusammenhang damit wurde die Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ durch verhältnismäßig jüngere Patienten sowie absolut und relativ betrachtet durch eine höhere Anzahl von Fuchs-ED-Patienten repräsentiert. Das durchschnittliche Alter in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ stimmte mit 73 Jahren außerdem überein mit dem Durchschnittsalter der Fuchs-ED-Patienten.

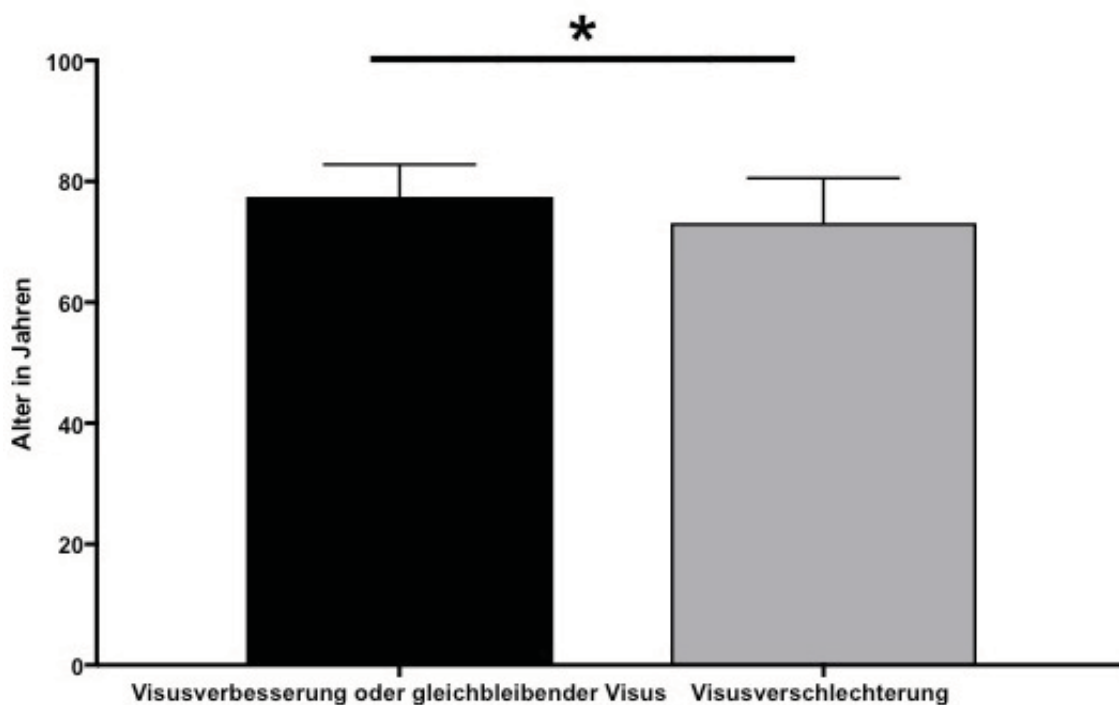


Abbildung 8: Durchschnittliches Alter in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach Glycerinbad (GB)“ und in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“. Signifikanzberechnung mittels t-Test für unabhängige Stichproben, * = $p < 0,05$. Das Balkendiagramm zeigt ein unterschiedlich hohes Alter ($p = 0,039$) in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ als in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“.

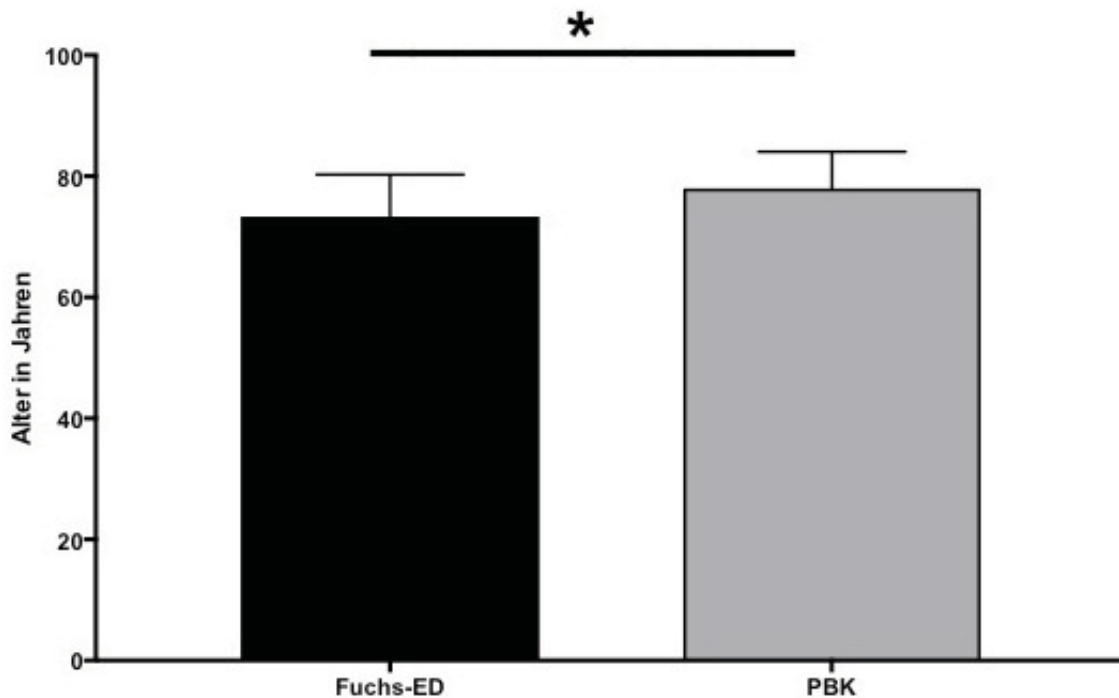


Abbildung 9: Durchschnittliches Alter in der Gruppe der Fuchs-Endotheldystrophie-Patienten (Fuchs-ED) und Patienten mit einer pseudophakiebedingten bullösen Keratopathie (PBK). Signifikanzberechnung mittels t-Test für unabhängige Stichproben, * = $p < 0,05$. Das Balkendiagramm zeigt ein unterschiedlich hohes Alter ($p = 0,033$) in der Gruppe der Fuchs-ED-Patienten als in der Gruppe der Patienten mit einer PBK.

3.1.2 Visusentwicklung in logMAR

Es fand sich zu allen drei Untersuchungszeitpunkten nach der DMEK eine signifikante Visusverbesserung ($p = 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Eine Friedman-Testung zeigte mit $H(3) = 60,7$, $p < 0,001$ diesen Visusgewinn. Im Mittel wurde vor der Operation ein Visus von $0,7 \pm 0,3$ verzeichnet, wohingegen postoperativ Visuswerte von $0,3 \pm 0,2$ (sechs Wochen postoperativ); von $0,2 \pm 0,1$ (vier bis acht Monate postoperativ) und von $0,1 \pm 0,1$ (zwölf Monate postoperativ) ermittelt wurden (siehe Abbildung 10). Somit zeigten alle Patienten eine Visusverbesserung durch die DMEK. Auch in dem Zeitraum zwischen der Sechs-Wochen-Kontrolle und der Zwölf-Monats-Kontrolle ($p = 0,011$) sowie zwischen der Vier- bis Acht-Monats-Kontrolle und der Zwölf-Monats-Kontrolle ($p = 0,003$) verbesserte sich der Visus signifikant.

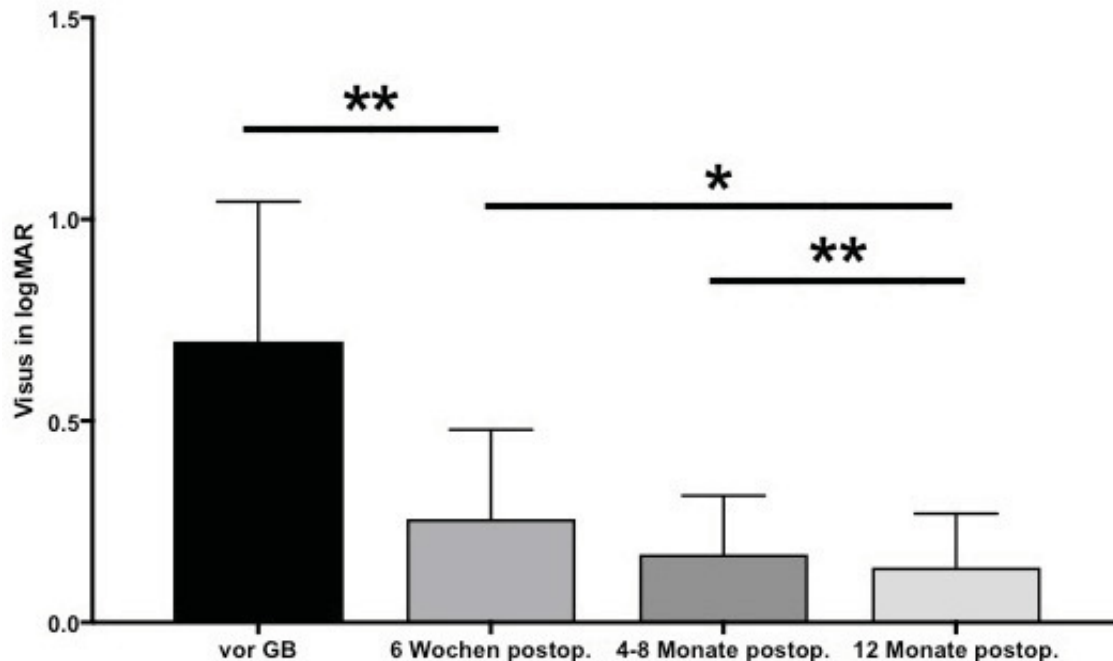


Abbildung 10: Durchschnittlicher Visus der operierten Augen zu den Untersuchungszeitpunkten vor dem Glycerinbad (GB), sechs Wochen postoperativ, vier bis acht Monate postoperativ, ein Jahr postoperativ. Signifikanzberechnung mittels Friedman-Test mit einer post-hoc-Testung in Form von Wilcoxon-Tests und Bonferroni-Korrektur des Signifikanzniveaus, * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$. Das Balkendiagramm zeigt vor dem GB signifikant schlechtere Visuswerte ($p = 0,001$) als sechs Wochen nach der Descemetmembran Endothel Keratoplastik (DMEK). Zwölf Monate postoperativ war der Visus signifikant besser als sechs Wochen postoperativ ($p = 0,011$) und auch signifikant besser als vier bis acht Monate postoperativ ($p = 0,003$).

Bezüglich des Visus zeigten sich in der hier vorliegenden Kohorte vier bis acht Monate nach DMEK in 95,3% der Fälle (41 von 43 Patienten) eine Verbesserung der bestkorrigierten dezimalen Sehschärfe (BCVA) und in 4,7% (2 von 43 Patienten) keine Veränderung im Vergleich zu der präoperativ ermittelten BCVA. Zudem wurden vier bis acht Monate postoperativ in 88,4% der Fälle (38 von 43 Patienten) ein dezimaler Visus $\geq 0,5$, in 53,5% der Fälle (23 von 43 Patienten) ein dezimaler Visus $\geq 0,8$ und in 23,3 % der Fälle (10 von 43 Patienten) ein dezimaler Visus $\geq 1,0$ verzeichnet. Von den 48 Patienten konnten 26 Patienten zu allen Nachuntersuchungen inklusive der Zwölf-Monats-Kontrolle erscheinen. Bei der Zwölf-Monats-Untersuchung sahen 25 von 26 Augen (96,2%) $\geq 0,5$; 16 von 26 Augen (61,5%) $\geq 0,8$ und 7 von 26 Augen (26,9%) sahen $\geq 1,0$. Alle Patienten zeigten eine Visusverbesserung im Vergleich zu dem präoperativen Befund.

3.1.3 Pachymetrie

Auch die Auswertung der Pachymetrieveränderung durch das GB sowie durch die Operation ergab jeweils eine hochsignifikante Pachymetrieabnahme (Friedman-Testung, $H(4)=51$, $p<0,001$). Im Mittel wurde vor Durchführung des GB eine Hornhautdicke von $636,4 \pm 82,3 \mu\text{m}$ diagnostiziert. Dem gegenüber stand eine hochsignifikant dünnere Hornhaut nach dem GB mit $521,1 \pm 69,8 \mu\text{m}$. Postoperativ beliefen sich die durchschnittlichen Pachymetriewerte auf $511,2 \pm 54,8 \mu\text{m}$ (sechs Wochen postoperativ); $490,6 \pm 41,0 \mu\text{m}$ (vier bis acht Monate postoperativ) und $500,6 \pm 40,9 \mu\text{m}$ (zwölf Monate postoperativ) (siehe Abbildung 11). Diese Daten zeigen den hornhautentquellenden Effekt des GB (siehe Abbildung 12 und 13) wie auch der OP.

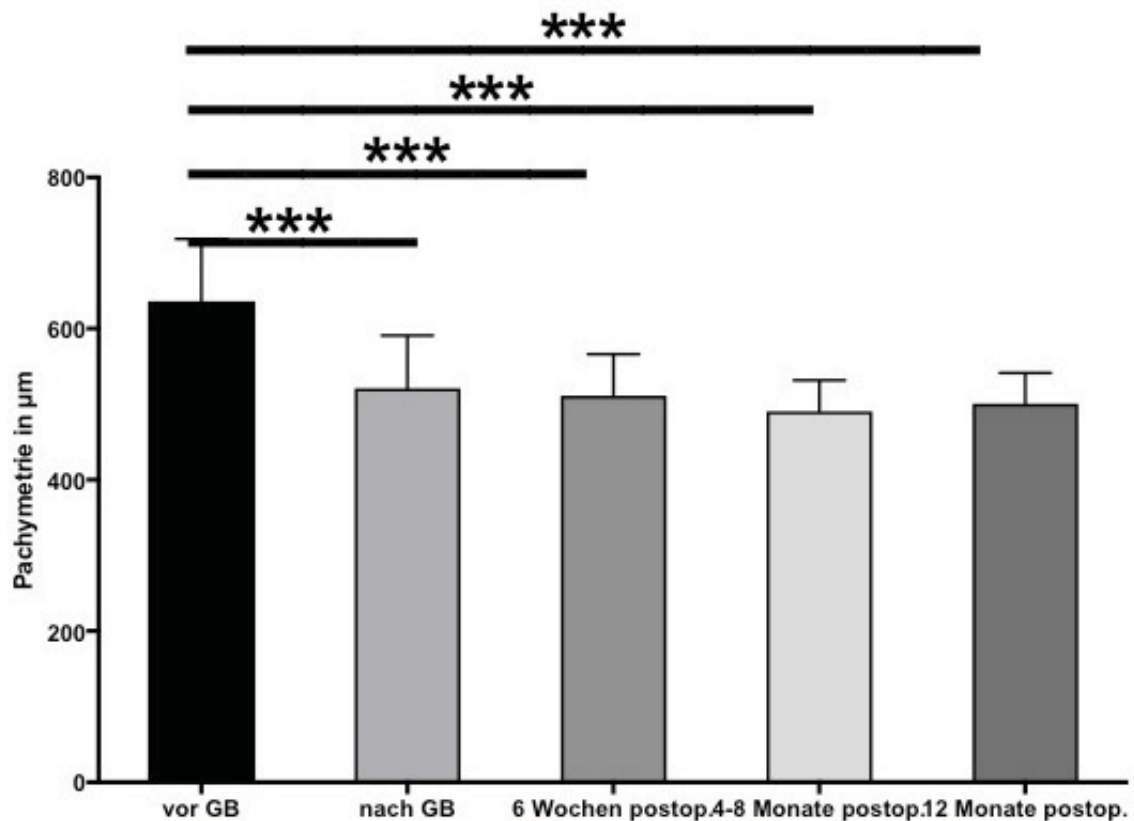


Abbildung 11: Durchschnittliche Pachymetriewerte der operierten Augen zu allen Untersuchungszeitpunkten: vor dem Glycerinbad (GB), nach dem GB, sechs Wochen postoperativ, vier bis acht Monate postoperativ, zwölf Monate postoperativ. Pachymetriebestimmung mittels Pentacam. Signifikanzberechnung mittels Friedman-Test mit einer post-hoc-Testung in Form von Wilcoxon-Tests und Bonferroni-Korrektur des Signifikanzniveaus, *** = $p<0,001$. Das Balkendiagramm zeigt vor dem GB hochsignifikant höhere Pachymetriewerte als nach dem GB, sechs Wochen postoperativ, vier bis acht Monate postoperativ, zwölf Monate postoperativ.

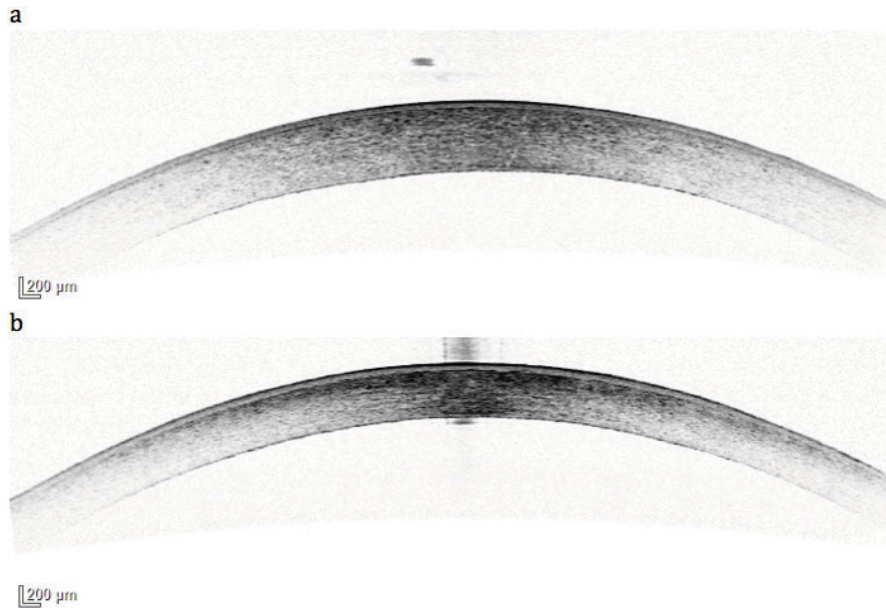


Abbildung 12: OCT-Bild des vorderen Augenabschnitts eines Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie jeweils vor und nach dem Glycerinbad (GB). a) Pachymetrie vor dem GB 617 μm , b) Pachymetrie nach dem GB 469 μm .

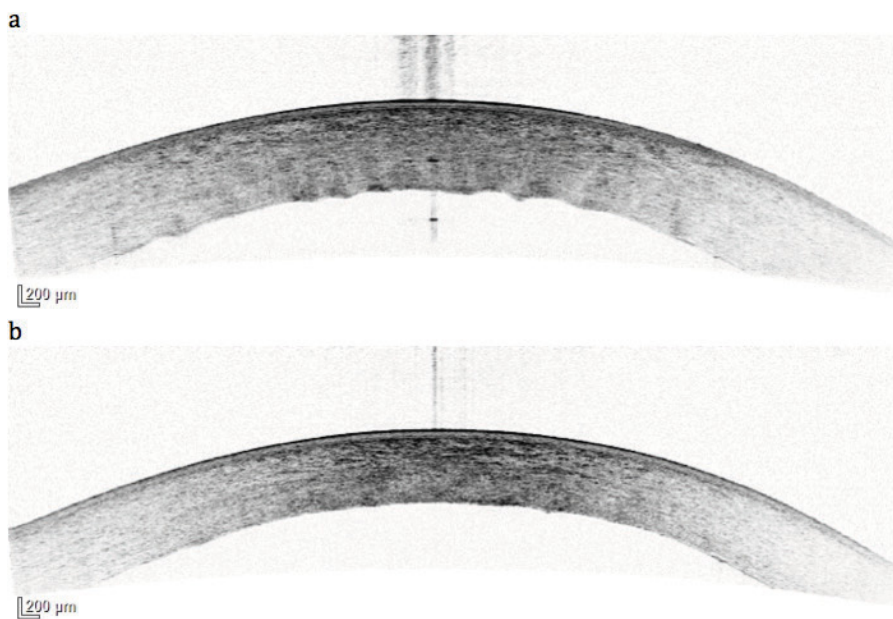


Abbildung 13: OCT-Bild des vorderen Augenabschnitts eines Patienten mit pseudophakiebedingter bullöser Keratopathie jeweils vor und nach dem Glycerinbad (GB). a) Pachymetrie vor dem GB 820 μm , b) Pachymetrie nach dem GB 644 μm .

3.1.4 Korrelationsanalyse zur Untersuchung der

Pachymetrieveränderung durch das Glycerinbad und durch die DMEK

Die Berechnung einer Pearson-Korrelation zu der Pachymetrieabnahme durch das GB und durch die DMEK-OP zum Untersuchungszeitpunkt zwölf Monate nach der OP zeigte eine signifikante Korrelation. Die Pachymetrieabnahme durch das GB

betrug im Durchschnitt $-115,3 \pm 66,2 \mu\text{m}$ und korrelierte positiv ($p=0,039$, $r=0,415$) mit der Pachymetrieabnahme durch die OP zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zwölf Monate nach der Operation (siehe Abbildung 14). Im Vergleich zum präoperativ gemessenen Pachymetriewert betrug die durchschnittliche Pachymetrieabnahme bis zwölf Monate nach der OP $-131,7 \pm 68,1 \mu\text{m}$.

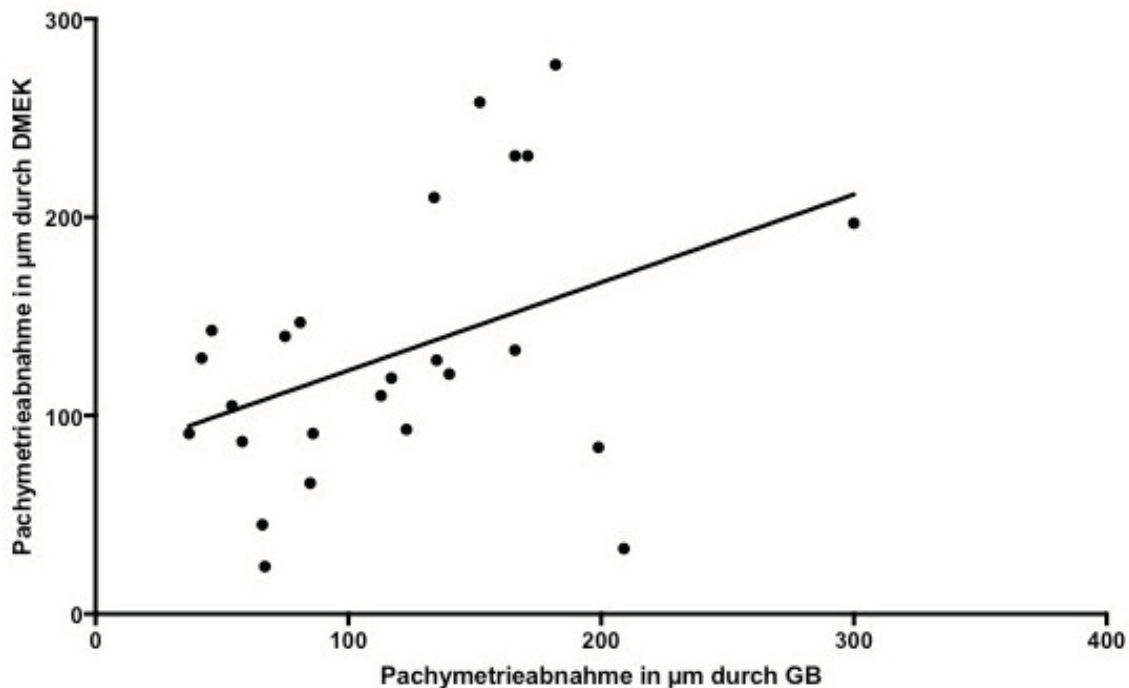


Abbildung 14: Korrelation zwischen der Pachymetrieabnahme durch die Operation (zwölf Monate nach der Descemetmembran Endothel Keratoplastik im Vergleich zu präoperativ) und der Pachymetrieabnahme durch das Glycerinbad (GB).

Pachymetriebestimmung mittels Pentacam. Berechnet mittels Pearson-Korrelation. Das Streudiagramm zu der Korrelationsanalyse zeigt mit $p=0,039$, $r=0,415$ eine positive Korrelation zwischen beiden Parametern in dem gesamten Patientenkollektiv.

Weitere Korrelationsanalysen für die Pachymetrieabnahme durch das GB und die Pachymetrieabnahme durch die Operation, gemessen nach sechs Wochen sowie nach vier bis acht Monaten, zeigten ebenfalls signifikante Resultate.

Bei der Untersuchung zur Pachymetrieabnahme durch das GB verglichen mit der Pachymetrieabnahme durch die OP zum Zeitpunkt der Sechs-Wochen-Kontrolle wurde eine hochsignifikante Korrelation ($p<0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,555$ berechnet, wobei die Abnahme der Hornhaut durch das GB ($-115,3 \pm 66,2 \mu\text{m}$) positiv mit der Abnahme der Hornhaut durch die DMEK-Operation ($-124,2 \pm 97,2 \mu\text{m}$) korrelierte.

Im Rahmen der Vier- bis Acht-Monats-Kontrolle ließ sich ebenfalls eine signifikante Korrelation ($p=0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,487$ verzeichnen. Hier korrelierte die Hornhautdickenabnahme durch das GB von $-115,3 \pm 66,2 \mu\text{m}$ positiv mit einer Hornhautdickenabnahme durch die OP von $-146,6 \pm 78,4 \mu\text{m}$.

3.1.5 Korrelationsanalysen zu Visus- und Pachymetriewerten

Die Analyse zu der Pachymetrieabnahme durch das GB und der Visuszunahme durch die DMEK (zu allen drei Zeitpunkten postoperativ) zeigte keine signifikanten Korrelationen. Sowohl die Untersuchung des gesamten Patientenkollektivs ($p=0,229$; $p=0,796$; $p=0,092$), als auch die getrennten Untersuchungen pro „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ ($p=0,121$; $p=0,172$; $p=0,074$), „Visusverschlechterung nach GB“ ($p=0,546$; $p=0,315$; $p=0,213$), Fuchs-ED-Patienten ($p=0,722$; $p=0,654$; $p=0,789$) und PBK-Patienten ($p=0,627$; $p=0,476$; $p=0,511$) wiesen keine Korrelationen zwischen der Pachymetrieabnahme durch das GB und der Visuszunahme durch die DMEK auf.

Die Untersuchungen zu möglichen Korrelationen zwischen dem Visusgewinn und der Pachymetrieabnahme durch die DMEK sowie dem Visusgewinn und der absoluten Pachymetrie zu allen drei Zeitpunkten postoperativ ergaben in Bezug auf die absoluten Pachymetriewerte keine signifikanten Ergebnisse.

Hinsichtlich der Korrelationen zwischen dem Visusgewinn und der Pachymetrieabnahme durch die DMEK jedoch wurden signifikante Ergebnisse für das gesamte Patientenkollektiv im Rahmen der Sechs-Wochen-Nachuntersuchung ($p=0,021$; $r=0,344$) und der Vier- bis Acht-Monats-Untersuchung ($p=0,011$; $r=0,388$) beobachtet (siehe Abbildung 15).

Die einzelnen Analysen pro „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ ($p=0,463$; $p=0,798$; $p=0,404$), „Visusverschlechterung nach GB“ ($p=0,742$; $p=0,415$; $p=0,089$), Fuchs-ED-Patienten ($p=0,890$; $p=0,650$; $p=0,103$) und PBK-Patienten ($p=0,117$; $p=0,533$; $p=0,673$) zeigten hingegen keine Korrelationen.

Insgesamt zeigten die Analysen zu der Visusveränderung durch das GB und der Pachymetrieabnahme durch das GB sowie zu der Visusveränderung durch das GB und der Pachymetrie vor und nach dem GB keine Korrelationen.

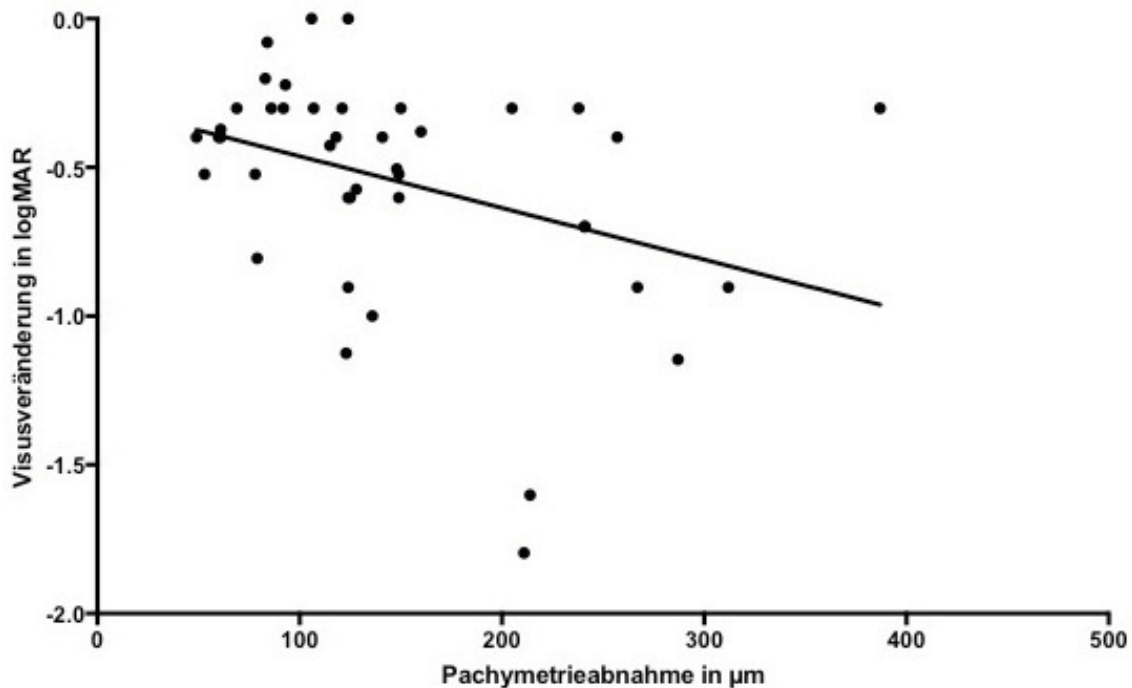


Abbildung 15: Korrelation zwischen der Pachymetrieabnahme durch die Operation (vier-acht Monate nach der Descemetmembran Endothel Keratoplastik (DMEK) im Vergleich zu präoperativ) und der Visusveränderung durch die DMEK (vier bis acht Monate postoperativ). Berechnet mittels Spearman-Korrelation. Das Streudiagramm zu der Korrelationsanalyse zeigt mit $p=0,011$, $r=0,388$ eine positive Korrelation zwischen beiden Parametern in dem gesamten Patientenkollektiv.

3.1.6 Untersuchung der Hornhäute auf zentrale Narben

Von den 48 Studienpatienten wurden bei 32 Patienten präoperativ OCT-Bilder aufgenommen. Zentrale Hornhautnarben, die einen Visusgewinn verhindern könnten, lagen bei drei Patienten vor. Von den drei Patienten wurden zwei aufgrund einer Fuchs-ED und einer aufgrund einer PBK operiert. Die zwei Fuchs-ED-Patienten mit zentralen Hornhautnarben wiesen nach dem GB einen verschlechterten Visus auf. Der Patient mit einer PBK konnte nach dem GB besser sehen.

3.2 Gruppenspezifische Analyse

Bereits vor der Operation traten grundlegende, visusspezifische Unterschiede bezüglich des GB auf. Dadurch erfolgte wie erwähnt eine Unterteilung in die zwei Gruppen „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ und „Visusverschlechterung nach GB“. Es erfolgten Tests zu Visus in logMAR, Pachymetrie, Endothelzellzahl, Operationsdauer sowie Oberflächenstippung.

3.2.1 Wilcoxon-Test zu der Visusveränderung in beiden Gruppen

Die bereits beobachtete Visusverbesserung beziehungsweise Visusverschlechterung durch das GB ließ sich gruppenspezifisch anhand des Wilcoxon-Tests verdeutlichen, bei dem in jeweils beiden Gruppen ein signifikanter Visusunterschied durch das GB vorlag. Die Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ wies mit einem vor dem GB festgestelltem Visus von $1,0 \pm 0,4$ einen schlechteren Visus ($p=0,001$) auf als mit $0,7 \pm 0,4$ nach dem GB (siehe Abbildung 16). In der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ hingegen wurde ein höherer Visus von $0,6 \pm 0,2$ ($p<0,001$) vor dem GB ermittelt. Nach dem GB betrug der durchschnittliche Wert $0,9 \pm 0,2$ (siehe Abbildung 17).

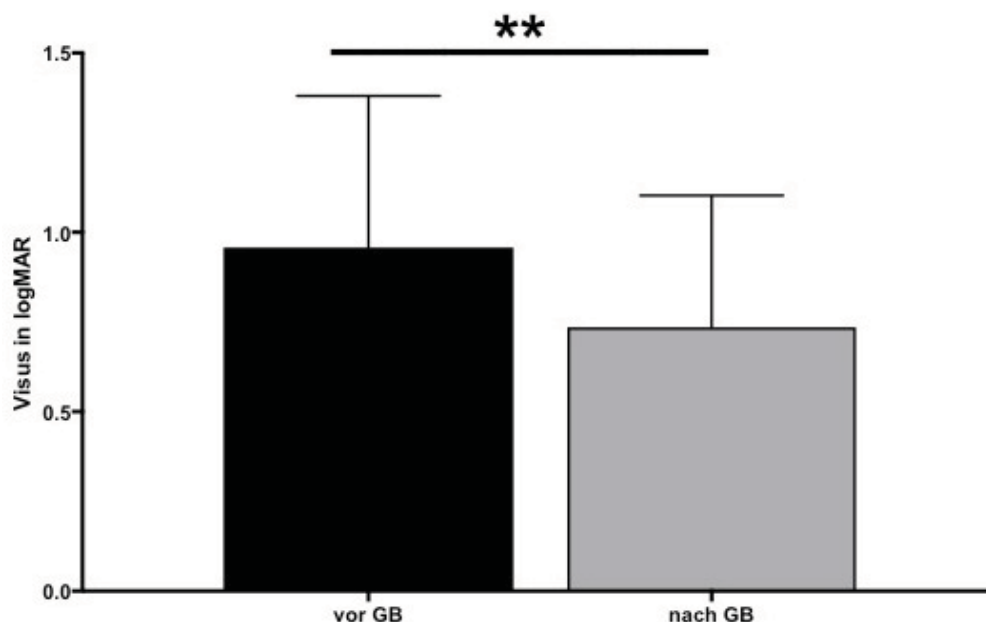


Abbildung 16: Durchschnittlicher Visus der operierten Augen in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach Glycerinbad (GB)“ vor und nach dem GB. Signifikanzberechnung mittels Wilcoxon-Test, ** = $p<0,01$. Das Balkendiagramm zeigt vor dem GB einen signifikant schlechteren Visus ($p=0,001$) als nach dem GB.

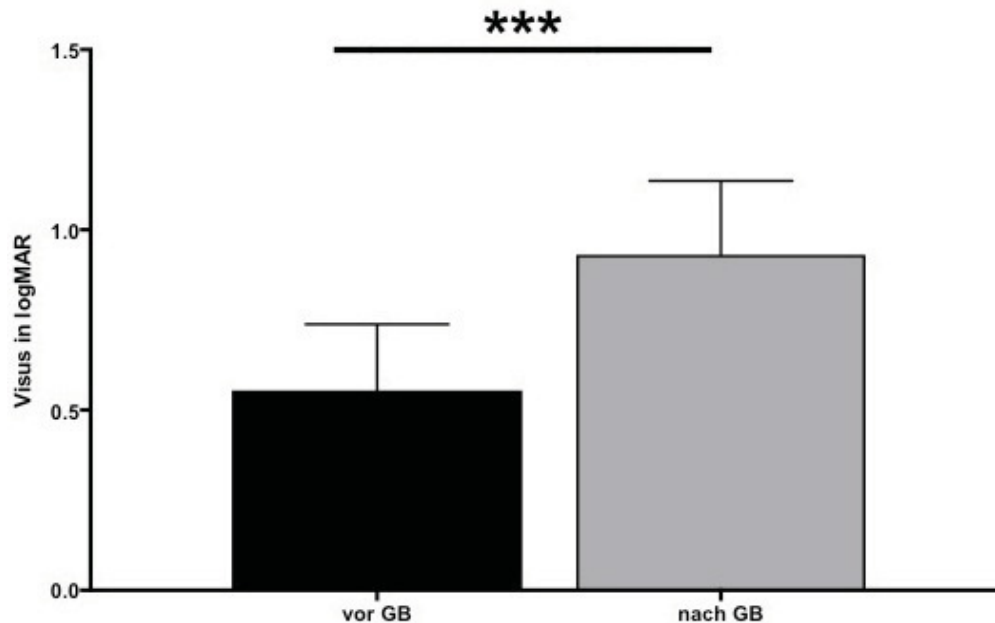


Abbildung 17: Durchschnittlicher Visus der operierten Augen in der Gruppe „Visusverschlechterung nach Glycerinbad (GB)“ vor und nach dem GB.

Signifikanzberechnung mittels Wilcoxon-Test, *** = $p < 0,001$. Das Balkendiagramm zeigt vor dem GB einen hochsignifikant besseren Visus als nach dem GB.

3.2.2 Visusentwicklung nach der Operation in der Gruppe

„Visusverschlechterung nach GB“

Das Ergebnis der statistischen Auswertung zu der Visusentwicklung in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ legte mit jeweils hochsignifikanten Daten ($p < 0,001$) zu den Untersuchungszeitpunkten vier bis acht Monate sowie zwölf Monate und einem signifikanten Unterschied ($p = 0,02$) sechs Wochen nach der Operation nahe, dass sich der Visus postoperativ im Vergleich zu präoperativ diagnostizierten Visuswerten auch in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ durch die DMEK verbesserte. Der vorher durchgeführte Friedman-Test ergab hier bereits ein hochsignifikantes Resultat mit $H(3) = 47,6$, $p < 0,001$. Somit stand der verschlechterte Visus durch das GB in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ in keinem Zusammenhang mit dem Outcome der OP.

3.2.3 Mann-Whitney-U-Tests oder t-Tests für unabhängige

Stichproben zum Vergleich zwischen beiden Gruppen

Im Hinblick auf die interspezifischen Visuswerte ließen sich signifikante Unterschiede im Zuge der zwei Untersuchungszeitpunkte vor der Operation durch

die Analyse mittels eines Mann-Whitney-U-Tests vermerken. Demnach unterschied sich der vor dem GB gemessene durchschnittliche Visus von $1,0 \pm 0,4$ in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ hochsignifikant von dem $0,6 \pm 0,2$ diagnostizierten Visus in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ ($p < 0,001$).

Die Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ zeigte demzufolge initial einen verhältnismäßig schlechteren Visus als die Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“. Mann-Whitney-U-Tests zu den nach dem GB vollzogenen Untersuchungen deckten signifikant abweichende Visuswerte auf. Hier wurden in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ mit $0,7 \pm 0,4$ höhere Visuswerte ($p = 0,040$) festgestellt als in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ ($0,9 \pm 0,2$).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Patienten, die sich durch einen verbesserten Visus durch das GB auszeichneten, nicht nur einen initial schlechteren Visus im Vergleich zu der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ aufwiesen, sondern auch nach dem GB höhere Visuswerte aufwiesen als die Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“. Nach der Operation wurden keine signifikanten Visusunterschiede zwischen beiden Gruppen beobachtet.

Die Pachymetriewerte beider Gruppen, die zum Zeitpunkt vor dem GB gemessen wurden, unterschieden sich den Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Tests zufolge signifikant ($p = 0,008$) voneinander.

Die Pachymetriewerte der Patienten beider Gruppen wurden nach dem GB, zum Sechs-Wochen-Termin sowie vier bis acht Monate nach der DMEK-Operation anhand mehrerer t-Tests für unabhängige Stichproben analysiert.

Die Tests ergaben signifikante Unterschiede ($p = 0,030$) zwischen den zwei Patientengruppen zu den Pachymetriewerten vor der Operation (nach Applikation der glycerinhaltigen Tropfen). Somit wichen die vor und nach dem GB verzeichneten Pachymetriewerte signifikant voneinander ab (siehe Abbildung 18). In der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ lag der durchschnittliche Wert vor dem GB mit $679,9 \pm 92,3 \mu\text{m}$ deutlich oberhalb des

Wertes in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ mit $612,5 \pm 66,4 \mu\text{m}$. Nach dem GB wies die Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ mit $550,4 \pm 59,7 \mu\text{m}$ einen höheren durchschnittlichen Pachymetriewert als die Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ mit $505,0 \pm 70,6 \mu\text{m}$ auf. Die nicht signifikant unterschiedlichen Pachymetriewerte sechs Wochen und vier bis acht Monate nach der Operation deuteten auf ähnlich dünne Hornhäute in Folge der Operation hin.

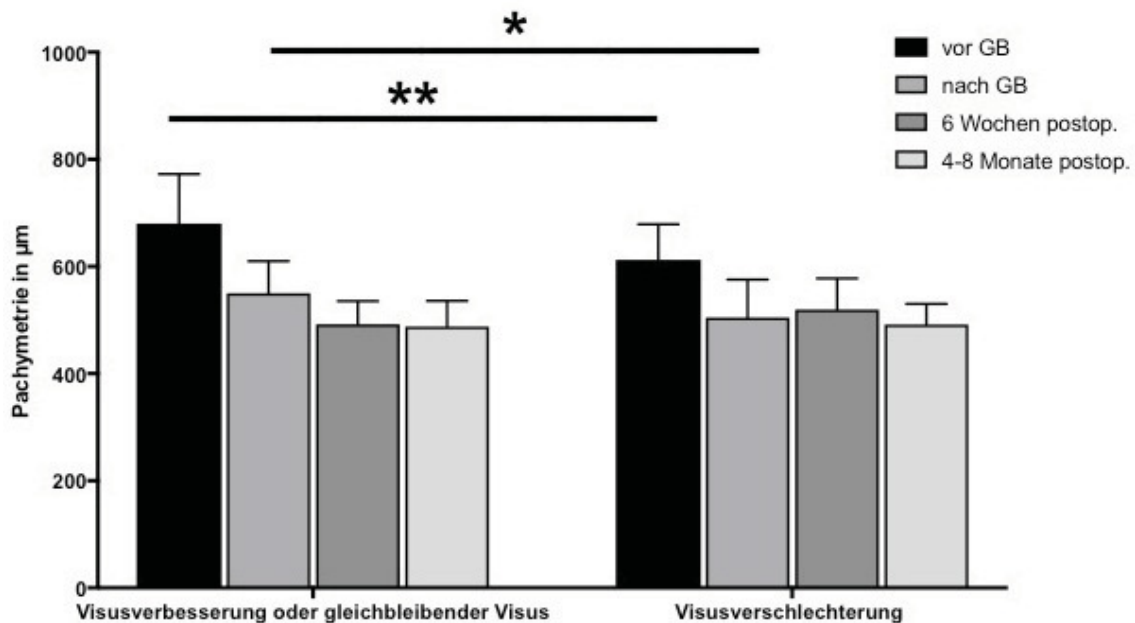


Abbildung 18: Gruppengetrennte Übersicht der Pachymetriewerte vor und nach dem Glycerinbad (GB) sowie sechs Wochen und vier bis acht Monate postoperativ.

Pachymetriebestimmung mittels Pentacam. Signifikanzberechnung mittels Mann-Whitney-U-Test und t-Tests für unabhängige Stichproben, * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$. Das Balkendiagramm zeigt signifikant höhere Pachymetriewerte vor dem GB ($p = 0,008$) und nach dem GB ($p = 0,030$) in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ verglichen mit der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“. Postoperativ wurden ähnlich dünne Hornhäute in beiden Gruppen beobachtet.

Die Pachymetrieabnahme durch das GB war in beiden Gruppen ähnlich stark ausgeprägt ($p = 0,272$). Im Gegensatz dazu kennzeichnete die Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ eine signifikant höhere Hornhautdickenabnahme durch die DMEK-Operation beim Vergleich der Pachymetriewerte der Sechs-Wochen-Nachuntersuchung mit den Pachymetriewerten vor der DMEK ($p = 0,001$). Auch bei der Vier- bis Acht-Monats-Kontrolle wurde eine stärkere Hornhautdickenabnahme durch die DMEK ($p = 0,003$) in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ beobachtet.

Die Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ wies bei der Sechs-Wochen-Kontrolle eine Hornhautdickenabnahme von $-194,1 \pm 97,0 \mu\text{m}$ auf und bei der Vier- bis Acht-Monats-Kontrolle eine Hornhautdickenabnahme von insgesamt $-203,1 \pm 94,3 \mu\text{m}$. In der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ betrugen diese Werte sechs Wochen nach der Operation $-92,7 \pm 80,4 \mu\text{m}$ und vier bis acht Monate nach der Operation $-121,2 \pm 55,2 \mu\text{m}$ (siehe Abbildung 19).

Zusammengefasst lässt sich also feststellen, dass die Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ nicht nur initial höhere Pachymetriewerte, sondern auch eine stärkere Hornhautdickenabnahme durch die Operation innerhalb des ersten halben Jahres nach dem Eingriff aufwies.

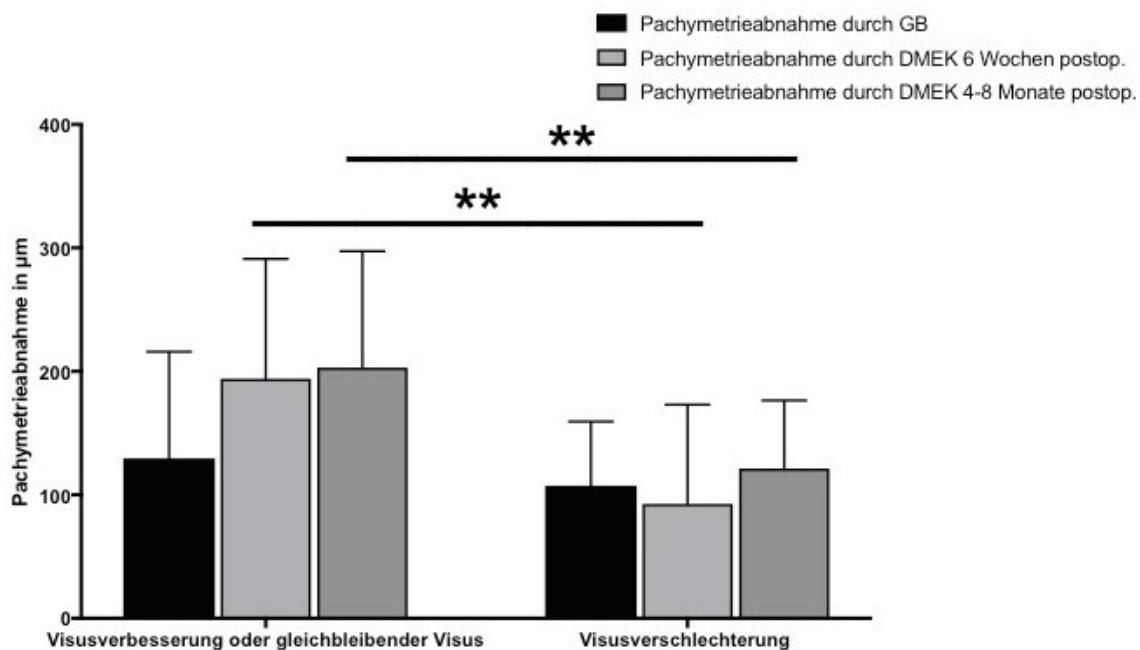


Abbildung 19: Gruppengetrennte Übersicht der Pachymetrieabnahmen durch das Glycerinbad (GB) und durch die Descemetmembran Endothel Keratoplastik (DMEK) sechs Wochen und vier bis acht Monate postoperativ. Pachymetriebestimmung mittels Pentacam. Signifikanzberechnung mittels Mann-Whitney-U-Test und t-Tests für unabhängige Stichproben, ** = $p < 0,01$. Das Balkendiagramm zeigt mit $p = 0,272$ keinen Unterschied in der Pachymetrieabnahme durch das GB. Die DMEK bedingt einen signifikanten Unterschied in der Pachymetrieabnahme sechs Wochen postoperativ ($p = 0,001$) sowie vier bis acht Monate postoperativ ($p = 0,003$).

Bei der Auswertung der einzelnen Endothelzellzahlen bestanden weder präoperativ noch postoperativ signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ und der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“. Die Berechnung der Endothelzellzahl in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ ergab vor dem GB einen Durchschnittswert von 2025 ± 296 .

Die Endothelzellzahl lag in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ vor dem GB im Durchschnitt bei $1892,3 \pm 326$. Sechs Wochen postoperativ lag die Endothelzellzahl in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ bei $1957,8 \pm 237,0$ und in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ bei $1888,8 \pm 366,6$. Vier bis acht Monate postoperativ lag der Wert in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ bei $1599,2 \pm 397,2$ und in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ bei $1726,7 \pm 230,8$. Zwölf Monate postoperativ belief sich die Endothelzellzahl in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ auf $1689,5 \pm 339,9$ und in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ auf $1926,1 \pm 337,3$. Die Tatsache, dass in der postoperativen Phase ähnliche Endothelzellzahlen gemessen wurden unterstützte die These, dass die Transplantate insgesamt eine ähnlich hohe Qualität hatten.

Die Operationsdauer in Minuten betrug im Durchschnitt bei allen Patienten $36,0 \pm 16,4$ Minuten, wobei auch hier mit $p=0,742$ kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der jeweiligen Operationsdauer vorlag.

3.2.4 Untersuchung der Pachymetrie und Visusveränderungen durch das GB und die OP im Hinblick auf die Imitationsmöglichkeit des GB

In einer gruppengetrenten Analyse wurde jeweils in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ und „Visusverschlechterung nach GB“ die Pachymetrieänderung durch das GB mit der gesamten Pachymetrieänderung durch die Operation verglichen. Ein Friedman-Test in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ zeigte mit $H(3)=3,8$, $p=0,281$ keinen signifikanten Unterschied zwischen der Pachymetrieänderung durch die OP (zu allen drei postoperativen Untersuchungszeitpunkten) und der Pachymetrieänderung durch das GB. Die Auswertung für die Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ deutete durch nicht signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Pachymetrieabnahmen auf den hornhautent quellenden Effekt des GB als Imitator des hornhautent quellenden Effektes der Operation hin.

Ein anderes Ergebnis zeigte sich für die Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“. Hier wurde bei dem Vergleich zwischen der Hornhautdickenabnahme durch das GB und der Hornhautdickenabnahme durch die Operation ein signifikanter Unterschied berechnet ($F(2;24)=6,9$, $p=0,004$). Besonders im Rahmen der Vier- bis Acht-Monats-Kontrolle wurden signifikant unterschiedliche Pachymetrieabnahmen im Vergleich zu der Pachymetrieabnahme durch das GB ermittelt ($p=0,018$).

Parallel zu den signifikanten Ergebnissen in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ zu der Pachymetrie, ergaben die Testresultate auch in diesem Fall signifikante Unterschiede ($H(2)=18,6$ mit $p<0,001$). Die Visusveränderung durch das GB unterschied sich hochsignifikant von der Visusveränderung durch die DMEK zum Zeitpunkt der Sechs-Wochen- und Vier- bis Acht-Monats-Kontrolle (jeweils $p<0,001$).

Die Pachymetrieänderung durch das GB belief sich in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ auf $-129,6 \pm 86,4 \mu\text{m}$. Durch die Operation nahm die Pachymetrie sechs Wochen nach dem Eingriff um $-194,1 \pm 97,0 \mu\text{m}$ und bis vier bis acht Monate nach der DMEK-Operation um $-203,1 \pm 94,3 \mu\text{m}$ ab (siehe Abbildung 20). Ähnliche Resultate ergaben die Untersuchungen zu den Visuswerten. Durch das GB nahm der Visus in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ um $-0,2 \pm 0,2$ zu und durch die Operation (zunächst zum Zeitpunkt der Sechs-Wochen-Kontrolle, gefolgt von der Vier- bis Acht-Monats-Kontrolle) um $-0,8 \pm 0,4$, beziehungsweise $-0,8 \pm 0,5$ (siehe Abbildung 21).

Das GB konnte also den hornhautentquellenden sowie den visusverbessernden Effekt der Operation in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ nicht vollständig imitieren. Die berechneten Werte zeigten, dass nach dem GB in dieser Gruppe die Hornhautentquellung und Visusverbesserung präoperativ nicht das Maß annahmen, wie es durch die Operation geschah. Die beiden Parameter veränderten sich also durch den operativen Eingriff deutlich stärker als durch das GB.

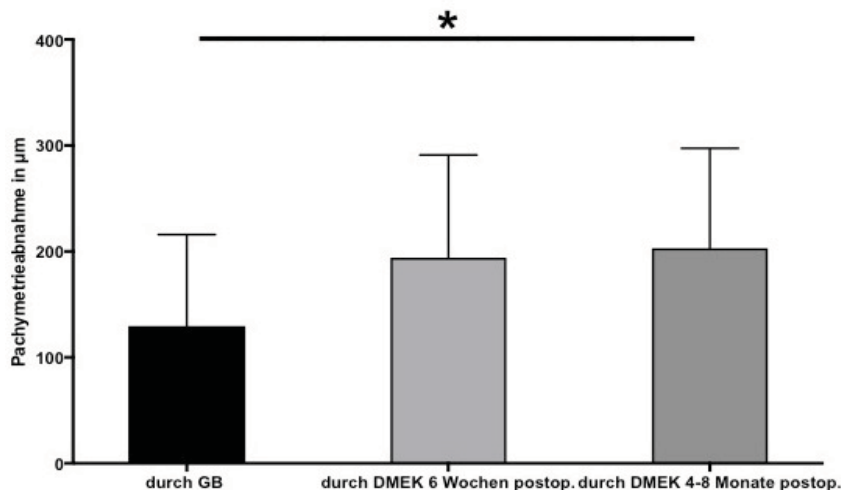


Abbildung 20: Pachymetrieabnahme durch das Glycerinbad (GB) und durch die Descemetmembran Endothel Keratoplastik (DMEK) in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“.

Pachymetriebestimmung mittels Pentacam. Signifikanzberechnung mittels einfaktorieller Anova (within) mit post-hoc-Testung unter Anpassung des Konfidenzintervalls mittels Bonferroni-Korrektur, * = $p < 0,05$. Das Balkendiagramm zeigt eine signifikant weniger starke Pachymetrieabnahme durch das GB als durch die DMEK vier bis acht Monate postoperativ ($p = 0,018$).

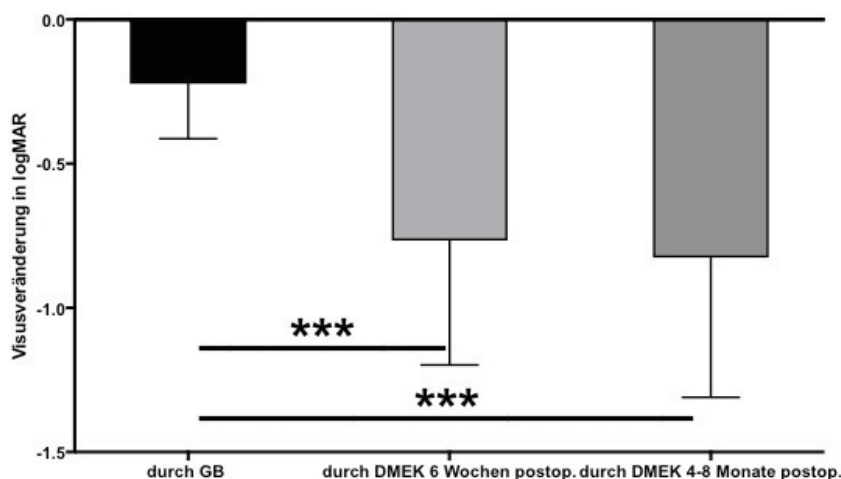


Abbildung 21: Visusveränderung durch das Glycerinbad (GB) und durch die Descemetmembran Endothel Keratoplastik (DMEK) in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“.

Signifikanzberechnung mittels Friedman-Test mit einer post-hoc-Testung mittels Wilcoxon-Tests unter Anpassung des Konfidenzintervalls mittels Bonferroni-Korrektur, *** = $p < 0,001$. Das Balkendiagramm zeigt eine hochsignifikant geringere Visuszunahme durch das GB als durch die DMEK sechs Wochen und vier bis acht Monate postoperativ.

3.2.5 Untersuchung einer möglichen Korrelation zwischen der Pachymetrieabnahme durch das GB und durch die OP in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“

Die Ergebnisse der Pearson-Korrelationen zeigten zu den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten nach der Operation (sechs Wochen und vier bis acht Monate nach dem Eingriff) signifikante Ergebnisse mit $p = 0,006$ und $p = 0,003$.

Die entsprechenden Korrelationskoeffizienten beliefen sich im Rahmen dessen auf $r=0,690$ und $r=0,752$ (siehe Abbildung 22 und 23). Damit bestand eine positive Korrelation zwischen der Pachymetrieabnahme durch das GB und durch die DMEK in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“.

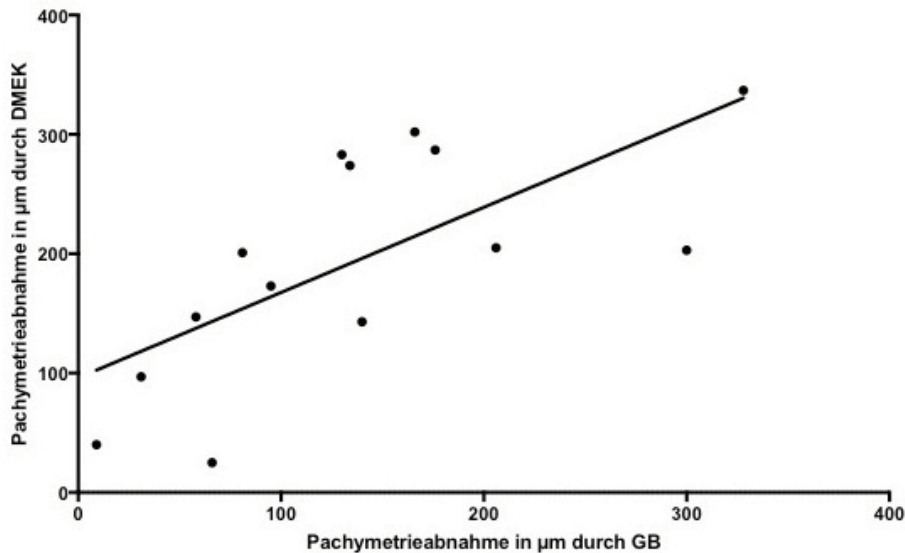


Abbildung 22: Korrelation zwischen der Pachymetrieabnahme durch das Glycerinbad (GB) und durch die Operation sechs Wochen postoperativ in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“.

Pachymetriebestimmung mittels Pentacam. Berechnung mittels Pearson-Korrelation. Das Streudiagramm zu der Korrelationsanalyse zeigt mit $p=0,006$ und $r=0,690$ eine positive Korrelation zwischen den beiden Parametern.

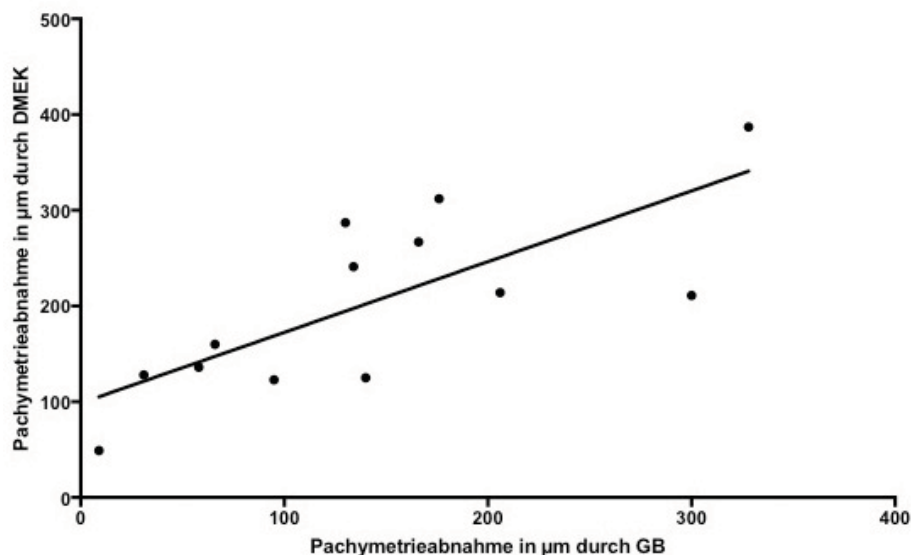


Abbildung 23: Korrelation zwischen der Pachymetrieabnahme durch das Glycerinbad (GB) und durch die Operation vier bis acht Monate postoperativ in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“.

Pachymetriebestimmung mittels Pentacam. Berechnung mittels Pearson-Korrelation. Das Streudiagramm zu der Korrelationsanalyse zeigt mit $p=0,003$ und $r=0,752$ eine positive Korrelation zwischen den beiden Parametern.

3.2.6 Untersuchung der Bedeutung des Stippungsgrades modifiziert nach Oxford für beide Gruppen

Als eine letzte gruppenspezifische Untersuchung wurde die Entwicklung der Oberflächenstippung modifiziert nach Oxford anhand von Mann-Whitney-U-Tests sowie Wilcoxon-Tests überprüft. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ und „Visusverschlechterung nach GB“ wurde beobachtet und wies vor dem GB mit $p=0,029$ auf eine höhere Stippung in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ hin ($6,0 \pm 3,3$, statt $2,4 \pm 1,6$ in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“). Die Oberflächenstippung unterschied sich zudem nach dem GB mit Werten von $8,0 \pm 1,6$ in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ signifikant von den in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ ermittelten Werten ($6,6 \pm 1,5$ mit $p=0,046$) (siehe Abbildung 24 a).

Ein weiterer signifikanter Unterschied ($p=0,045$) wurde bei der Stippungszunahme durch das GB verzeichnet. Die Stippungszunahme in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ war im Vergleich zu der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ höher ($4,2 \pm 2,4$ in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ statt $2,0 \pm 2,2$ in Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“) (siehe Abbildung 24 b). Dies sprach dafür, dass die Patienten mit einem Visusgewinn nach dem GB nur wenig von der Stippungszunahme beeinflusst wurden. Im Gegensatz dazu wiesen die Patienten in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ insgesamt geringere Stippungswerte vor der Applikation glycerinhaltiger Tropfen, so dass der schlechtere Visus nach dem GB durch die stärkere Zunahme der Oberflächenstippung bedingt gewesen sein könnte.

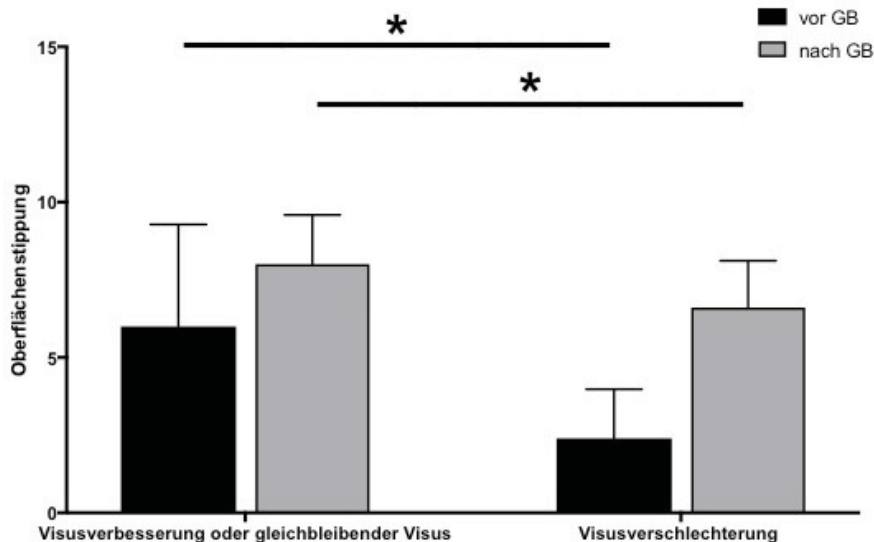


Abbildung 24 a: Gruppengetrennte Übersicht der Oberflächenstippung modifiziert nach Oxford vor und nach dem Glycerinbad (GB). Signifikanzberechnung mittels Mann-Whitney-U-Test, * = $p < 0,05$. Das Balkendiagramm zeigt eine signifikant höhere Stippung vor dem GB ($p = 0,029$) und nach dem GB ($p = 0,046$) in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ als in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“.

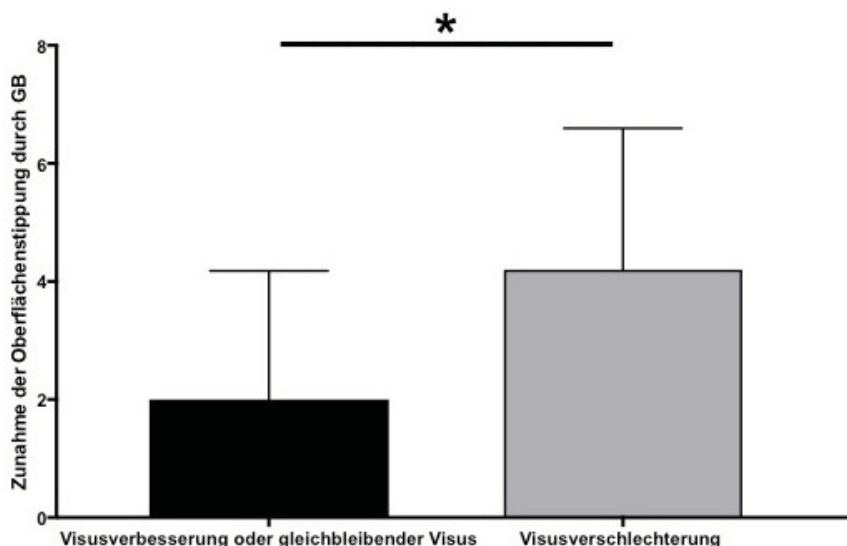


Abbildung 24 b: Gruppengetrennte Übersicht der Stippungszunahme modifiziert nach Oxford durch das Glycerinbad (GB). Signifikanzberechnung mittels Mann-Whitney-U-Test, * = $p < 0,05$. Die Zunahme der Oberflächenstippung durch das GB ist in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ signifikant höher ($p = 0,045$) als in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“.

In dem Patientenkollektiv bestand ein hochsignifikanter Unterschied der Stippungswerte vor und nach dem GB ($p < 0,001$). Im Mittel betrug die Stippung vor dem GB $4,1 \pm 3,1$ und $7,3 \pm 1,7$ nach dem GB (siehe Abbildung 25). Auch eine gruppengetrennte Berechnung bewies mit $p = 0,027$ in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ und $p = 0,005$ in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ signifikante Stippungszunahmen.

Abbildung 26 zeigt Aufnahmen der Oberflächenstippung bei einem Fuchs-ED-Patienten vor und nach dem GB.

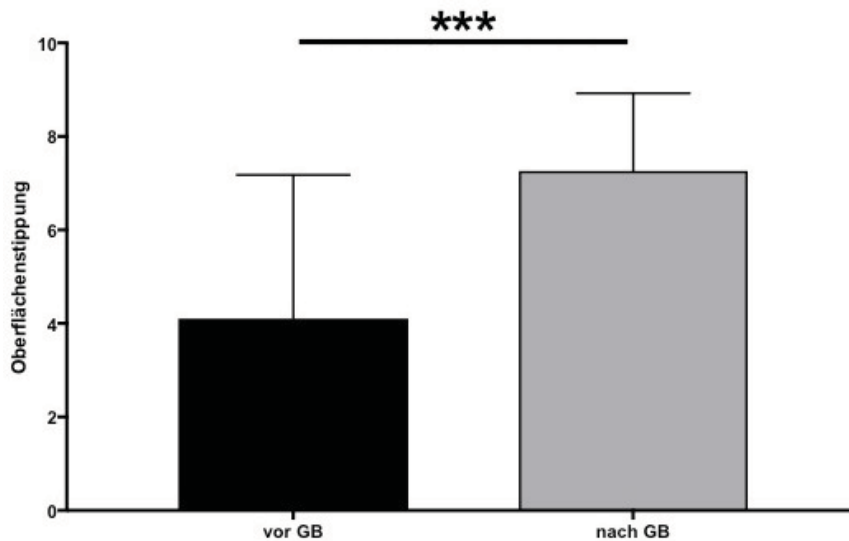
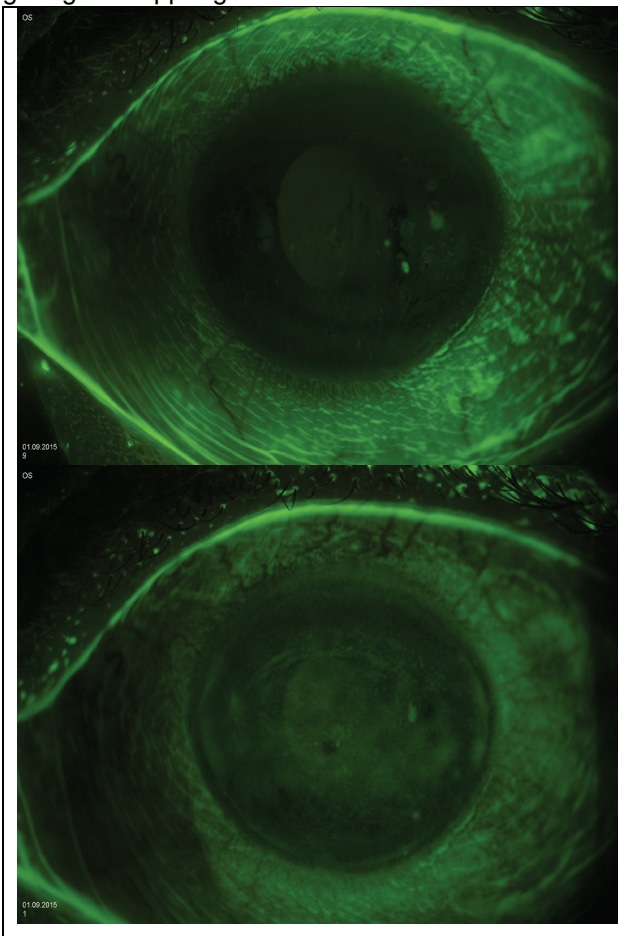


Abbildung 25: Oberflächenstippung (modifiziert nach Oxford) des gesamten Patientenkollektivs vor und nach dem Glycerinbad (GB). Signifikanzberechnung mittels Wilcoxon-Test, *** = $p < 0,001$. Das Balkendiagramm zeigt vor dem GB eine hochsignifikant geringere Stippung als nach dem GB.



**Fluoreszein-Bild
des linken Auges
jeweils vor und
nach dem GB**

**Oberflächenstippung
modifiziert nach Oxford
vor dem GB:**

- nasal: 1
- zentral: 2
- temporal: 1

**Oberflächenstippung
modifiziert nach Oxford
nach dem GB:**

- nasal: 2
- zentral: 3
- temporal: 2

Abbildung 26: Aufnahmen der Oberflächenstippung modifiziert nach Oxford mit fluoreszeinhaltigen Augentropfen gefärbter Oberfläche, jeweils vor und nach dem Glycerinbad, bei einem Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie.

3.3 Indikationsgetrennte Untersuchung

Neben einer gruppengetrennten Analyse erfolgte zudem eine indikationsspezifische Berechnung zu den Parametern Pachymetrie, Visus und Oberflächenstippung.

3.3.1 Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich verschiedener Parameter

Die Analysen zur Pachymetrie zeigten signifikante Unterschiede zwischen den gemessenen Werten vor dem GB ($p=0,004$) sowie der Pachymetrieabnahme durch das GB ($p=0,023$).

Die PBK-Patienten wiesen mit einem durchschnittlichen Wert von $695,3 \pm 93,7 \mu\text{m}$ initial eine deutlich dickere Hornhaut auf als die Fuchs-ED-Patienten mit $612,1 \pm 64,1 \mu\text{m}$ (siehe Abbildung 27 a). Außerdem wurden in der Gruppe der PBK-Patienten sowohl innerhalb der ersten sechs Wochen als auch innerhalb der ersten vier bis acht Monate nach der Operation signifikant höhere Pachymetrieabnahmen beobachtet als in der Gruppe der Fuchs-ED-Patienten ($p=0,002$; $p=0,004$).

Nach dem GB zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit einer PBK eine Hornhautdickenabnahme von $-154,9 \pm 90,1 \mu\text{m}$ und in der Gruppe der Fuchs-ED-Patienten von $-99,0 \pm 45,8 \mu\text{m}$. Im Rahmen der ersten Nachuntersuchung nahm die Pachymetrie der PBK-Patienten im Durchschnitt um $-197,6 \pm 97,6 \mu\text{m}$ ab. In der Gruppe der Fuchs-ED-Patienten belief sich diese Zahl auf $-91,1 \pm 77,9 \mu\text{m}$. Bei der zweiten Nachuntersuchung nach vier bis acht Monaten wurde bei den PBK-Patienten eine Abnahme von $-203,6 \pm 94,6 \mu\text{m}$ gemessen. Die Abnahme in der Gruppe der Fuchs-ED-Patienten lag bei $-118,1 \pm 50,0 \mu\text{m}$ (siehe Abbildung 27 b). Zusammengefasst zeigte die Gruppe der PBK-Patienten eine initial dicke Hornhaut sowie eine stärkere Pachymetrieabnahme durch das GB und die Operation.

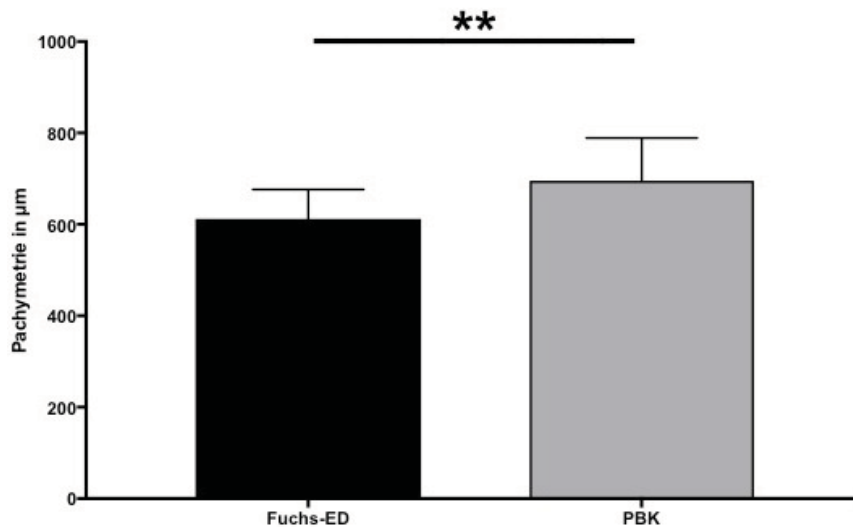


Abbildung 27 a: Indikationsgetrennte Übersicht der Pachymetriewerte vor dem Glycerinbad (GB). Pachymetriebestimmung mittels Pentacam. Signifikanzberechnung mittels Mann-Whitney-U-Test, ** = $p < 0,01$. Das Balkendiagramm zeigt vor dem GB eine signifikant dünnere Hornhaut ($p = 0,004$) der Fuchs-Endotheldystrophie(ED)-Patienten im Vergleich zu den Patienten mit einer pseudophakiebedingten bullösen Keratopathie (PBK).

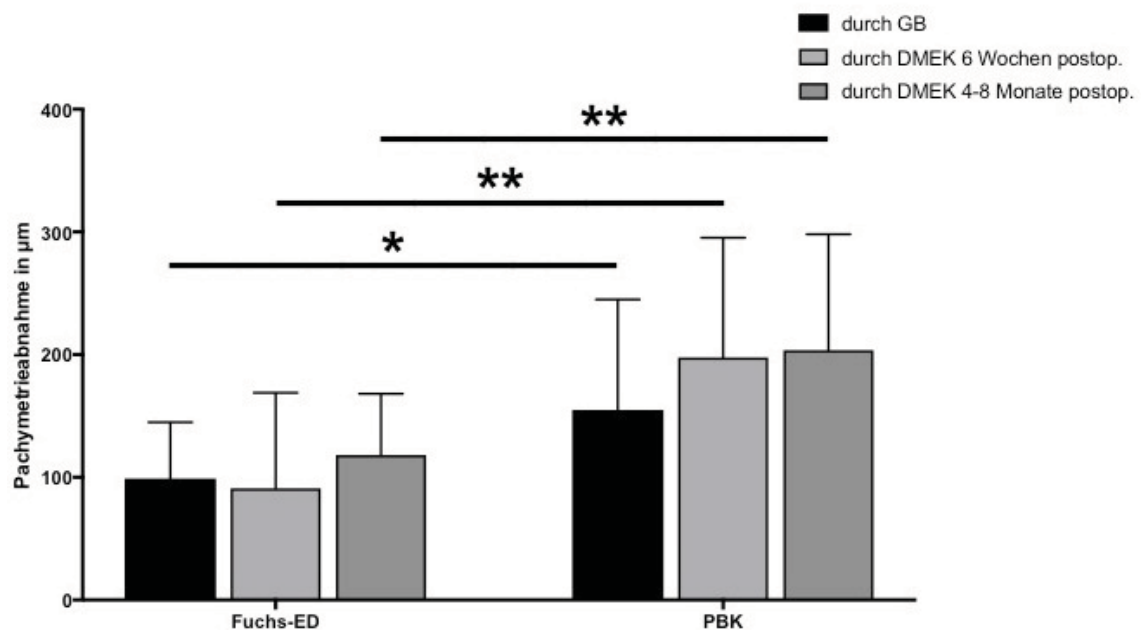


Abbildung 27 b: Indikationsgetrennte Übersicht der Abnahmen der Pachymetrie durch das Glycerinbad (GB) und durch die Descemetmembran Endothel Keratoplastik (DMEK) sechs Wochen und vier bis acht Monate postoperativ. Pachymetriebestimmung mittels Pentacam. Signifikanzberechnung mittels Mann-Whitney-U-Test, * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$. Patienten mit einer pseudophakiebedingten bullösen Keratopathie (PBK) nahmen durch das GB mit der Hornhaut signifikant stärker ab als die Fuchs-Endotheldystrophie(ED)-Patienten ($p = 0,023$). Auch die Hornhautdickenabnahme sechs Wochen und vier bis acht Monate nach der DMEK war bei den PBK-Patienten signifikant höher als bei den Fuchs-ED-Patienten ($p = 0,002$; $p = 0,004$).

Die Analysen zu der Visusentwicklung in beiden Gruppen erbrachten signifikante Unterschiede zu den vor dem GB ermittelten Visuswerten wie auch zu dem Visusgewinn durch die Operation.

Hier wurde mit den Werten gerechnet, die sechs Wochen ($p=0,012$), vier bis acht Monate ($p=0,012$) und zwölf Monate ($p=0,013$) nach dem operativen Eingriff gemessen wurden.

Bezüglich der Visuswerte vor der Applikation glycerinhaltiger Tropfen zeichnete sich die Gruppe der Fuchs-ED-Patienten (mit $0,6 \pm 0,2$) im Vergleich zu den PBK-Patienten ($1,0 \pm 0,5$) durch signifikant höhere Visuswerte aus ($p=0,011$) (siehe Abbildung 28 a).

Sechs Wochen nach der Operation zeichneten sich die PBK-Patienten mit einer Visuszunahme von $-0,6 \pm 0,6$ im Vergleich zu $-0,4 \pm 0,3$ in der Gruppe der Fuchs-ED-Patienten aus. Vier bis acht Monate nach der Operation lag diese Zahl bei $-0,8 \pm 0,5$ (PBK-Patienten) im Vergleich zu $-0,4 \pm 0,2$ (Fuchs-ED-Patienten) und zwölf Monate nach der Operation bei $-0,8 \pm 0,5$ (PBK-Patienten) im Vergleich zu $-0,4 \pm 0,2$ (Fuchs-ED-Patienten) (siehe Abbildung 28 b).

Zusammengefasst zeigte sich somit, dass die Patienten mit einer Fuchs-ED zwar vor der Operation einen höheren Visus aufwiesen, dafür die Patienten mit einer PBK aber insgesamt von der Operation mehr profitierten. Vier bis acht Monate sowie zwölf Monate postoperativ bestanden keine signifikanten Visusunterschiede (in logMAR) bezüglich der zwei verschiedenen Indikationen ($p=0,410$ und $p=0,066$). Vier bis acht Monate nach DMEK wurden die Ergebnisse von 29 Fuchs-ED-Patienten und 14 PBK-Patienten ausgewertet.

Der mittlere Visus der Fuchs-ED-Patienten betrug zu diesem Zeitpunkt $0,2 \pm 0,1$. Die PBK-Patienten wiesen vier bis acht Monate postoperativ durchschnittlich einen Visus von $0,2 \pm 0,2$ auf. Zwölf Monate nach DMEK wurden die Ergebnisse von 17 Fuchs-ED-Patienten und von 9 PBK-Patienten evaluiert. Es wurden Visusergebnisse von $0,2 \pm 0,1$ (Fuchs-ED-Patienten) und $0,1 \pm 0,2$ (PBK-Patienten) ermittelt.

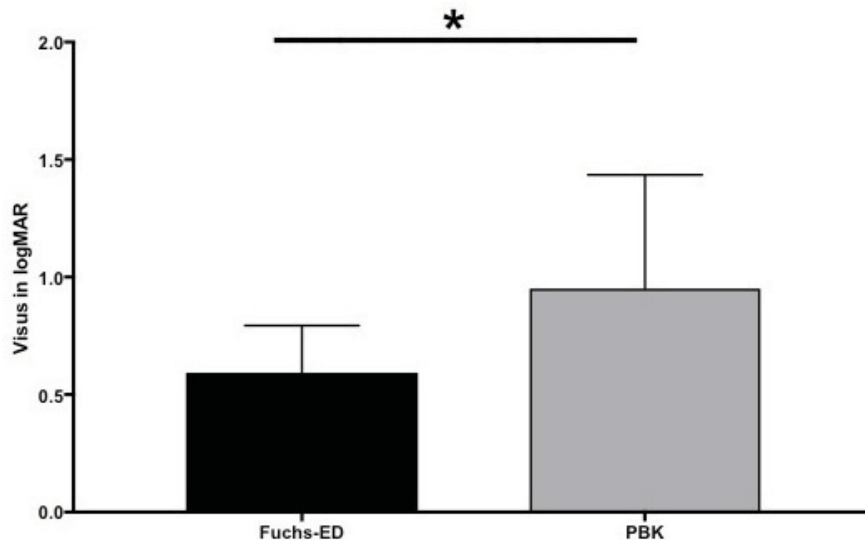


Abbildung 28 a: Indikationsgetrennte Übersicht der Visuswerte in logMAR vor dem Glycerinbad (GB). Signifikanzberechnung mittels Mann-Whitney-U-Test, * = $p < 0,05$. Die Fuchs-Endotheldystrophie(ED)-Patienten wiesen vor dem GB einen besseren Visus auf als die Patienten mit einer pseudophakiebedingten bullösen Keratopathie (PBK) ($p = 0,011$).

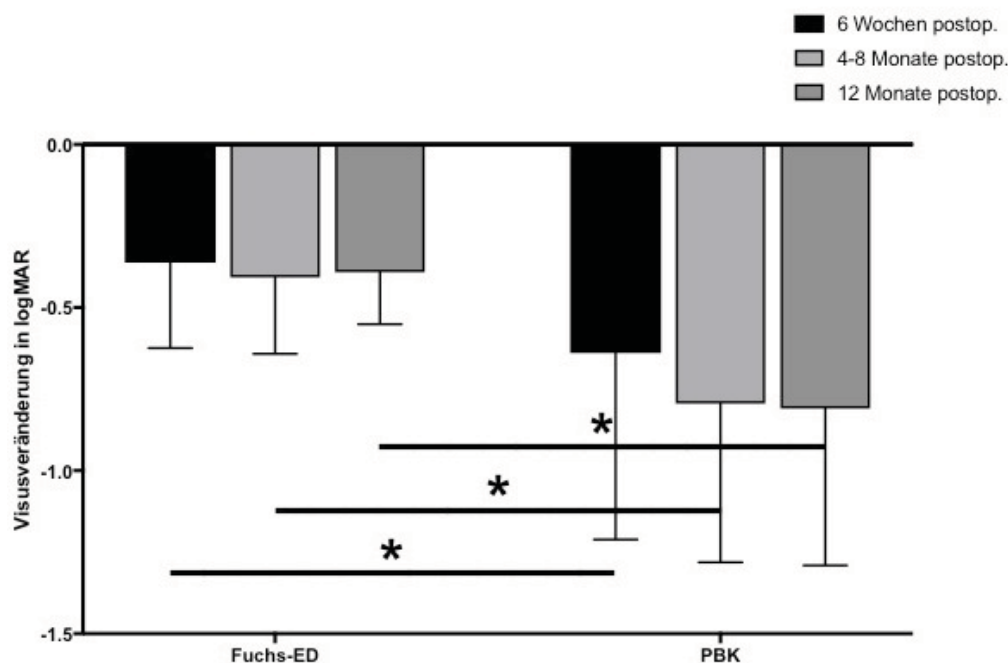


Abbildung 28 b: Indikationsgetrennte Übersicht der Visuszunahmen in logMAR durch die Descemetmembran Endothel Keratoplastik (DMEK) sechs Wochen, vier bis acht Monate und zwölf Monate postoperativ. Signifikanzberechnung mittels Mann-Whitney-U-Tests, * = $p < 0,05$. Die Visuszunahme stellte sich zu allen drei Zeitpunkten nach der DMEK in der Gruppe der PBK-Patienten signifikant stärker dar als in der Gruppe der Fuchs-ED-Patienten (sechs Wochen postoperativ: $p = 0,012$; vier bis acht Monate postoperativ: $p = 0,012$; zwölf Monate postoperativ: $p = 0,013$).

Die Analyse zu den unterschiedlichen Operationszeiten, gemessen in Minuten, erbrachte ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,034$). Die Patienten mit einer Fuchs-ED wurden mit $32,5 \pm 14,0$ Minuten kürzer als PBK-Patienten operiert ($44,9 \pm 19,4$ Minuten) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: unterschiedliche Operationszeiten getrennt pro Indikation

Indikation	Operationszeit in Minuten
Fuchs-ED-Patienten	32,5 ± 14,0
PBK-Patienten	44,9 ± 19,4

Fuchs-Endotheldystrophie(ED)-Patienten; Patienten mit einer pseudophakiebedingten bullösen Keratopathie (PBK)

Der durchschnittliche Wert der präoperativ ermittelten Endothelzellzahl betrug in der Gruppe der Fuchs-ED-Patienten $1969,8 \pm 337,8$ und in der Gruppe der PBK-Patienten $1766,4 \pm 203,7$ ($p=0,118$). Die postoperativ gemessenen Endothelzelldichten zum Zeitpunkt der Sechs-Wochen-Kontrolle ($p=0,641$), der Vier- bis Acht-Monats-Kontrolle ($p=0,655$) sowie der Zwölf-Monats-Kontrolle ($p=0,114$) waren nicht signifikant unterschiedlich.

3.3.2 Überprüfung der Entwicklungen von Visus- und Pachymetriewerten sowie Veränderung der Oberflächenstippung pro Indikation

Es erfolgte eine Analyse anhand Friedman- und Wilcoxon-Tests zu den Parametern Pachymetrie, Visus und Oxford Grading für die zwei unterschiedlichen Indikationen.

3.3.2.1 Fuchs-Endotheldystrophie-Patienten

Hinsichtlich der Pachymetrieentwicklung wurden hochsignifikant unterschiedliche Ergebnisse beobachtet ($H(4)=32,7$ und $p<0,001$). Die Pachymetrie verringerte sich von ursprünglich $612,1 \pm 64,1 \mu\text{m}$ vor dem GB auf $513,1 \pm 63,8 \mu\text{m}$ nach dem GB ($p<0,001$). Parallel dazu nahm die Hornhautdicke durch DMEK im Vergleich zu der mittleren Hornhautdicke vor dem GB ebenfalls hochsignifikant ab ($p<0,001$). Sechs Wochen nach der Operation betrug die durchschnittliche Hornhautdicke in der Gruppe der Fuchs-ED-Patienten $517,4 \pm 60,8 \mu\text{m}$, vier bis acht Monate nach der Operation $490,0 \pm 44,3 \mu\text{m}$ und zwölf Monate nach der Operation belief sich die mittlere Hornhautdicke in diesem Patientenkollektiv auf $491,8 \pm 43,9 \mu\text{m}$ (siehe Abbildung 29).

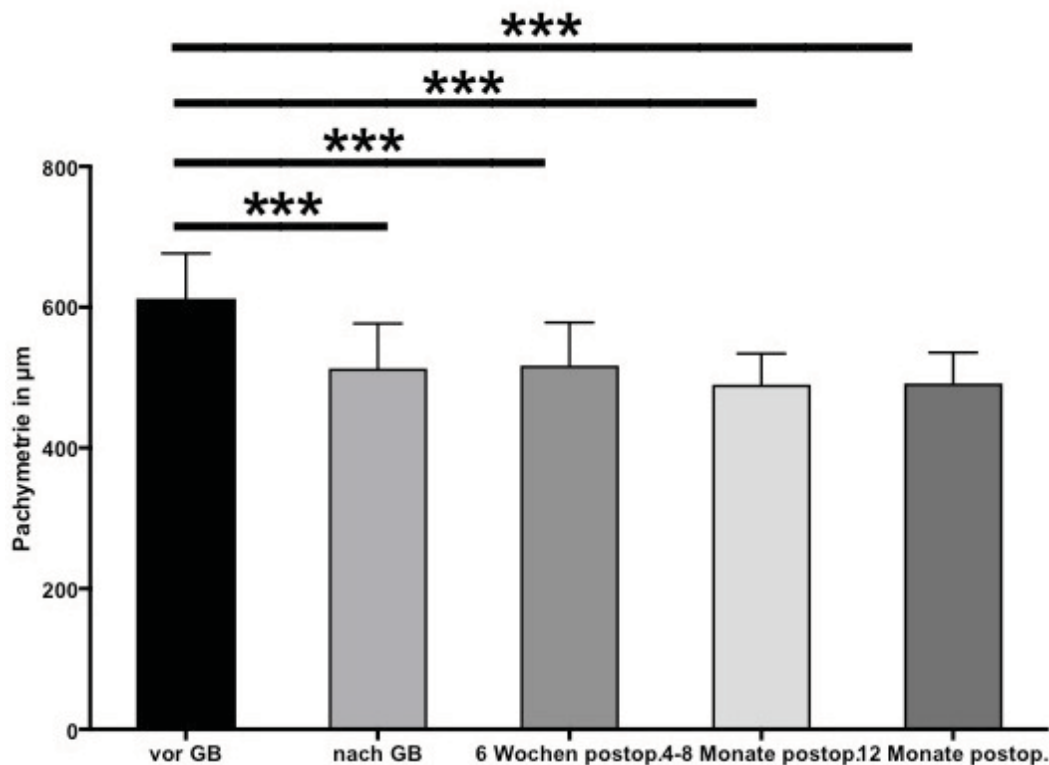


Abbildung 29: Entwicklung der Pachymetrie in μm in der Gruppe der Fuchs-Endotheldystrophie(ED)-Patienten nach dem Glycerinbad (GB) und nach der Descemetmembran Endothel Keratoplastik (DMEK). Pachymetriebestimmung mittels Pentacam. Signifikanzberechnung mittels Friedman-Test mit einer post-hoc-Testung mittels Wilcoxon-Tests unter Anpassung des Konfidenzintervalls mittels Bonferroni-Korrektur, *** = $p < 0,001$. Das Balkendiagramm zu den Fuchs-ED-Patienten zeigt nach dem GB, sechs Wochen nach der DMEK, vier bis acht Monate nach der DMEK und zwölf Monate nach der DMEK hochsignifikant dünnere Hornhäute als vor dem GB μm .

Es stellte sich für die Fuchs-ED-Patienten neben einer hochsignifikanten Pachymetrieabnahme durch das GB ein ebenfalls hochsignifikanter Visusunterschied ($H(4)=55,3$ und $p < 0,001$) heraus, der sich unter anderem darin bemerkbar machte, dass die Patienten initial mit einem durchschnittlichen Wert von $0,6 \pm 0,2$ eine höhere Sehkraft besaßen als mit $0,8 \pm 0,3$ nach dem GB ($p=0,005$).

Dem gegenüber stand eine hochsignifikante Zunahme des Visus durch die Operation ($p < 0,001$). Sechs Wochen nach der DMEK wiesen die Fuchs-ED-Patienten im Mittel einen Visus in logMAR von $0,2 \pm 0,2$ auf, zum Zeitpunkt der Vier- bis Acht-Monats-Kontrolle belief sich der durchschnittliche Wert auf $0,2 \pm 0,1$ und zwölf Monate nach der OP auf $0,2 \pm 0,1$ (siehe Abbildung 30).

Der Visus verbesserte sich signifikant in dem Zeitraum zwischen der Sechs-Wochen-Kontrolle und der Zwölf-Monats-Kontrolle ($p=0,010$) und zwischen der Vier- bis Acht-Monats-Kontrolle und der Zwölf-Monats-Kontrolle ($p=0,044$). Es bestand demnach ein ansteigender Trend postoperativ, auch wenn unmittelbar nach Applikation der glycerinhaltigen Tropfen keine Verbesserung des Visus vermerkt wurde.

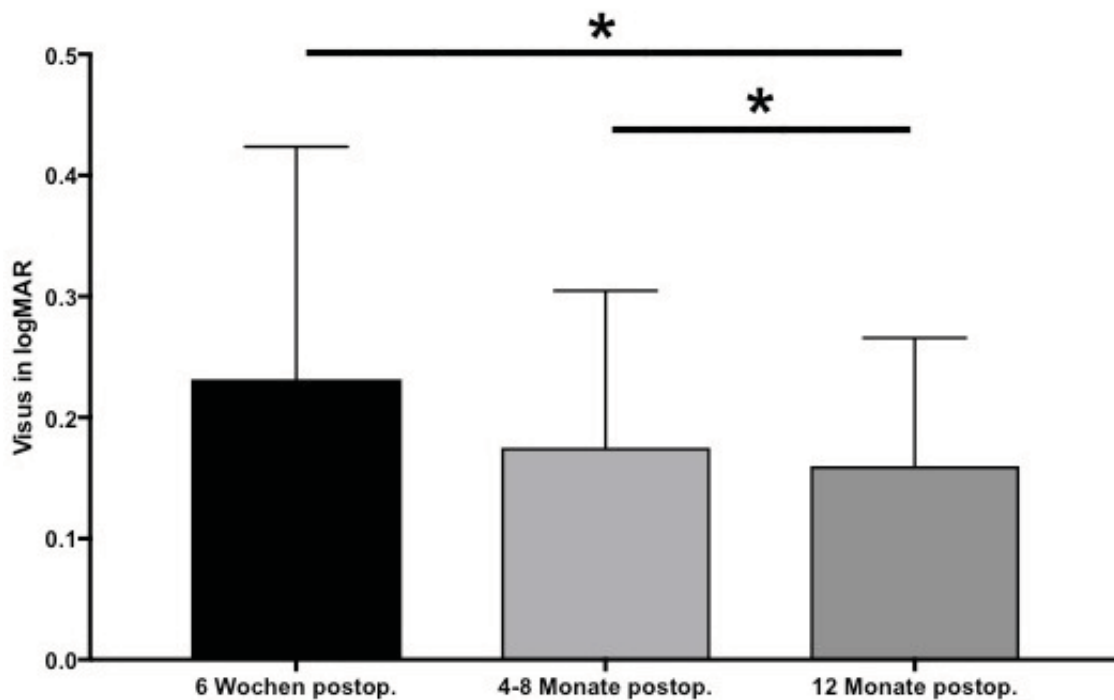


Abbildung 30: Entwicklung des Visus in logMAR in der Gruppe der Fuchs-Endotheldystrophie-Patienten nach der Descemetmembran Endothel Keratoplastik (DMEK). Signifikanzberechnung mittels Friedman-Test mit einer post-hoc-Testung mittels Wilcoxon-Tests unter Anpassung des Konfidenzintervalls mittels Bonferroni-Korrektur, * = $p<0,05$. Das Balkendiagramm zeigt sechs Wochen postoperativ, vier bis acht Monate postoperativ und ein Jahr nach der OP einen kontinuierlich ansteigenden Visus nach der Operation. Es wurde eine signifikante Verbesserung nach zwölf Monaten im Vergleich zu sechs Wochen postoperativ beobachtet ($p=0,010$). Auch im Vergleich zu der Vier- bis Acht-Monats-Kontrolle stieg der Visus zwölf Monate nach DMEK signifikant an ($p=0,044$).

Mit $3,5 \pm 2,9$ vor dem GB wiesen die Fuchs-ED-Patienten im Mittel eine signifikant geringere Oberflächenstippung modifiziert nach Oxford auf ($p=0,001$) als nach dem GB mit $6,9 \pm 1,6$ (siehe Abbildung 31).

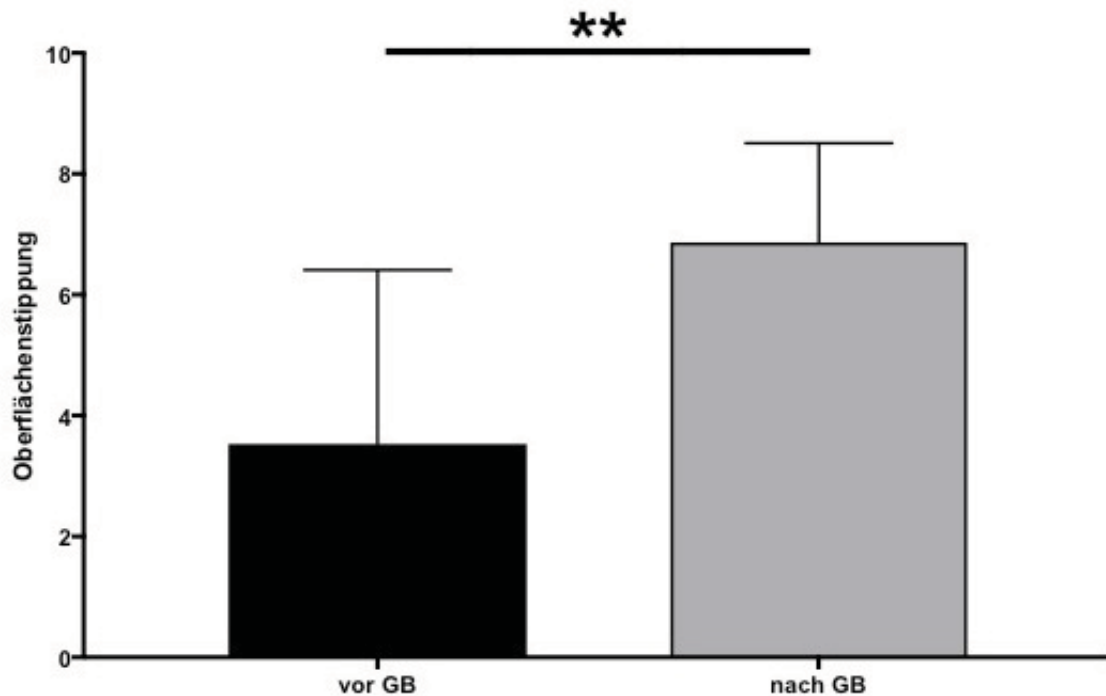


Abbildung 31: Entwicklung der Oberflächenstippung modifiziert nach Oxford in der Gruppe der Fuchs-Endotheldystrophie-Patienten nach dem Glycerinbad (GB).
Signifikanzberechnung mittels Wilcoxon-Test, ** = $p < 0,01$. Das Balkendiagramm zeigt vor dem GB eine signifikant geringere Stippung ($p = 0,001$) als nach dem GB.

3.3.2.2 Patienten mit pseudophakiebedingter bullöser Keratopathie

Dem gegenüber gestellt ist die Gruppe der PBK-Patienten, die ebenfalls signifikant unterschiedliche Pachymetriewerte aufwiesen ($H(4) = 19,6$ und $p = 0,001$). Mit $695,3 \pm 93,7 \mu\text{m}$ vor dem GB und $540,4 \pm 82,1 \mu\text{m}$ nach dem GB waren die Patienten durch eine signifikante Pachymetrieabnahme durch das GB gekennzeichnet ($p = 0,006$).

Auch nach der DMEK konnten im Vergleich zu den Werten, welche vor dem GB gemessen wurden, signifikant dünnere Hornhäute festgestellt werden. Somit belief sich sechs Wochen nach der Operation die mittlere Hornhautdicke auf $497,6 \pm 36,6 \mu\text{m}$ ($p = 0,004$), vier bis acht Monate nach der Operation auf $491,7 \pm 35,3 \mu\text{m}$ ($p = 0,001$) und zwölf Monate postoperativ auf $516,4 \pm 31,0 \mu\text{m}$ ($p = 0,004$) (siehe Abbildung 32). Die Durchführung einer Korrelationsanalyse nach Spearman ergab keine Korrelation zwischen der Pachymetrieabnahme durch das GB und der Pachymetrieabnahme durch die Operation zu dem Zeitpunkt der Sechs-Wochen- sowie der Vier- bis Acht-Monats-Kontrolle.

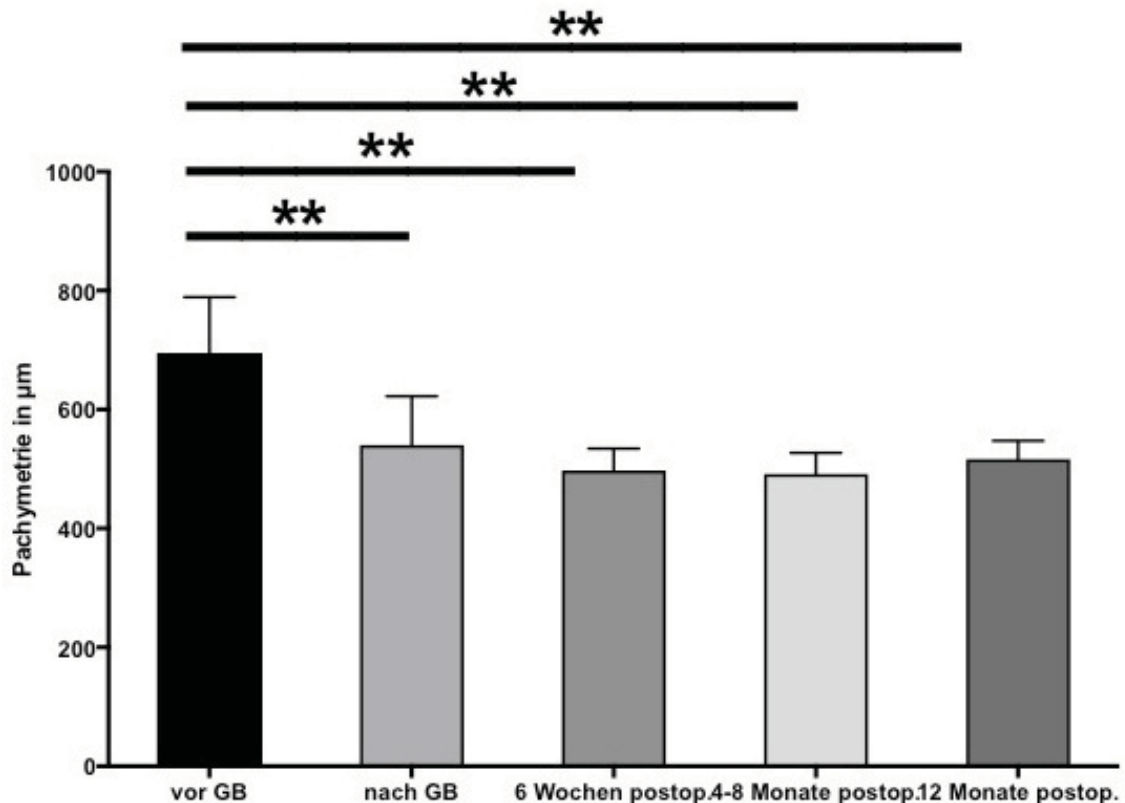


Abbildung 32: Entwicklung der Pachymetrie in μm in der Gruppe der Patienten mit einer pseudophakiebedingten Keratopathie nach dem Glycerinbad (GB) und nach der Descemetmembran Endothel Keratoplastik (DMEK). Pachymetriebestimmung mittels Pentacam. Signifikanzberechnung mittels Friedman-Test mit einer post-hoc-Testung mittels Wilcoxon-Tests unter Anpassung des Konfidenzintervalls mittels Bonferroni-Korrektur, ** = $p < 0,01$. Das Balkendiagramm zeigt nach dem GB ($p=0,006$), sechs Wochen nach der DMEK ($p=0,004$), vier-acht Monate nach der DMEK ($p=0,001$) und zwölf Monate nach der DMEK ($p=0,004$) jeweils signifikant dünnere Hornhäute als vor dem GB.

Hinsichtlich der Entwicklung des Visus nach der Operation war auch in diesem Patientenkollektiv eine signifikante Zunahme des Visus zu den Zeitpunkten der Vier- bis Acht-Monats- und Zwölf-Monats-Kontrolle nach der DMEK zu verzeichnen, wenn man diese Werte mit dem mittleren, präoperativ gemessenen Visus verglich. Der Visus in logMAR betrug somit im Durchschnitt vier bis acht Monate nach der OP $0,2 \pm 0,2$ ($p=0,015$) und zwölf Monate nach der OP $0,1 \pm 0,2$ ($p=0,010$). Bei der Sechs-Wochen-Kontrolle war der Visus mit $0,3 \pm 0,3$ zwar besser als der präoperativ gemessene Visus mit $1,0 \pm 0,5$, jedoch bestand bei einem Bonferroni-korrigierten α -Fehlerniveau mit $p=0,244$ kein signifikanter Unterschied. Zwischen den postoperativen Kontrollen wurden keine signifikanten Visusveränderungen beobachtet ($p=0,657$, $p=0,260$, $p=0,176$) (siehe Abbildung 33).

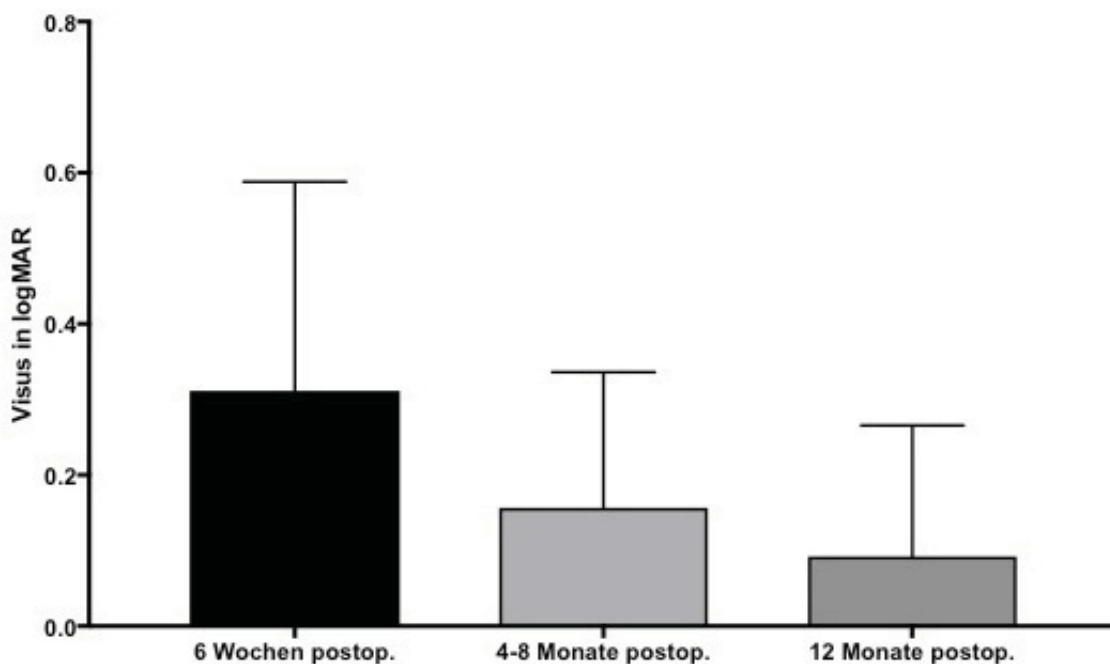


Abbildung 33: Entwicklung des Visus in logMAR in der Gruppe der Patienten mit einer pseudophakiebedingten Keratopathie nach der Descemetmembran Endothel Keratoplastik (DMEK). Das Balkendiagramm zeigt sechs Wochen postoperativ, vier bis acht Monate postoperativ und zwölf Monate postoperativ eine kontinuierliche, jedoch nicht signifikante Zunahme des Visus zu allen drei Zeitpunkten nach der DMEK ($p=0,657$; $p=0,260$; $p=0,176$).

Die Hornhautoberflächenstippung der PBK-Patienten wurde durch die Applikation der glycerinhaltigen Augentropfen nicht signifikant beeinflusst ($p=0,180$). Es zeigten sich rein deskriptiv betrachtet allerdings niedrigere Stippungswerte vor dem GB ($6,2 \pm 3,2$) als nach dem GB ($8,8 \pm 0,5$) (siehe Abbildung 34) sowie ein höherer Stippungsgrad nach dem GB im Vergleich zu den Fuchs-ED-Patienten ($p=0,042$, Mann-Whitney-U-Test).

Vor dem GB unterschied sich die Oberflächenstippung nicht signifikant von den gemessenen Werten der Fuchs-ED-Patienten, jedoch wurde deskriptiv betrachtet eine initial höhere Stippung ($6,2 \pm 3,2$) bei den PBK-Patienten beobachtet im Vergleich zu den Fuchs-ED-Patienten ($3,5 \pm 2,9$).

Die Stippungszunahme durch das GB bei den PBK-Patienten unterschied sich nicht signifikant von der Stippungszunahme der Fuchs-ED-Patienten ($p=0,507$, Mann-Whitney-U-Test). Aus deskriptiver Sicht zeigten die Fuchs-ED-Patienten jedoch eine höhere Stippungszunahme ($3,3 \pm 2,4$) im Vergleich zu den PBK-Patienten ($2,5 \pm 3,0$).

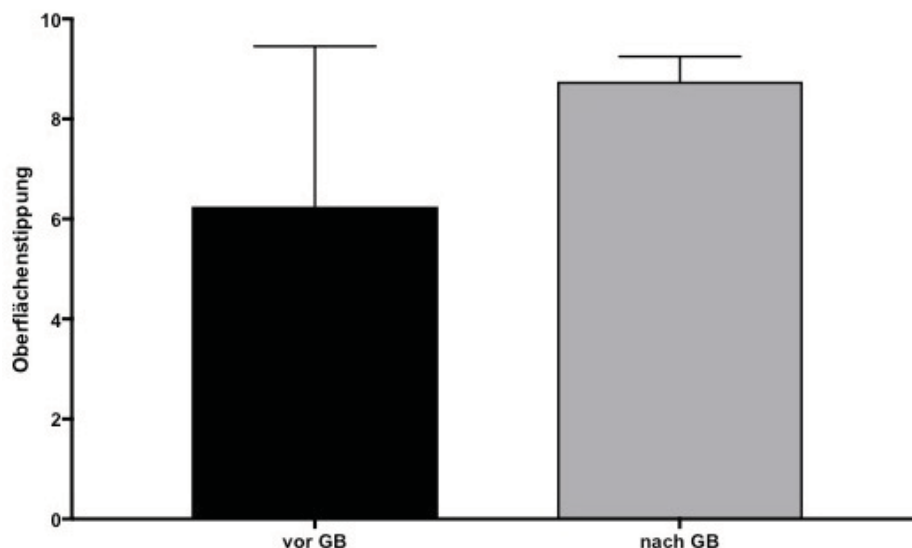


Abbildung 34: Entwicklung der Oberflächenstippung modifiziert nach Oxford in der Gruppe der Patienten mit einer pseudophakiebedingten Keratopathie nach dem Glycerinbad (GB). Signifikanzberechnung mittels Wilcoxon-Test. Das Balkendiagramm zeigt vor dem GB rein deskriptiv gesehen eine geringere Stippung als nach dem GB. Es besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,180$).

3.3.3 Korrelation zwischen der Visusverschlechterung und Zunahme der Oberflächenstippung durch das GB in der Gruppe der Fuchs-Endotheldystrophie-Patienten

In dem Zusammenhang „Visusverschlechterung und Zunahme der Oberflächenstippung durch das GB“ in der Gruppe der Fuchs-ED-Patienten zeigte die Pearson-Korrelation eine positive Korrelation ($p=0,026$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,573$ (siehe Abbildung 35).

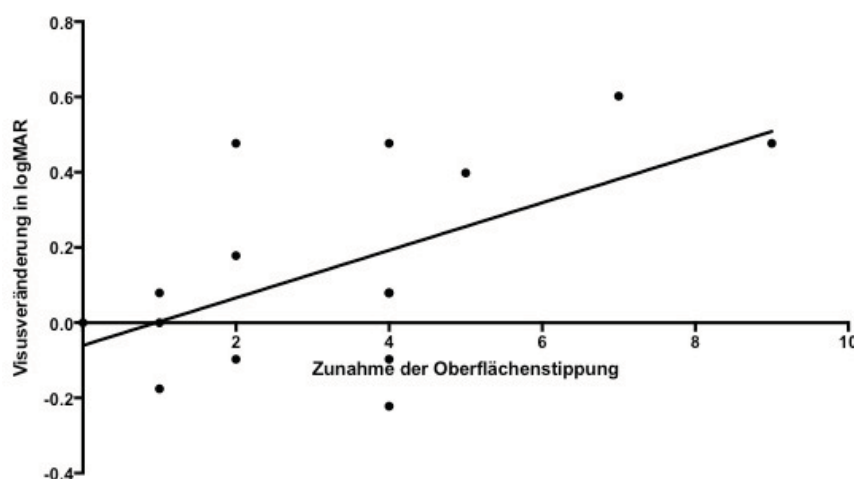


Abbildung 35: Korrelation zwischen der Stippungszunahme und der Visusveränderung durch das Glycerinbad (GB) in der Gruppe der Fuchs-Endotheldystrophie-Patienten. Berechnung mittels Pearson-Korrelation. Das Streudiagramm zu der Korrelationsanalyse zeigt mit $p=0,026$ und $r=0,573$ eine positive Korrelation zwischen beiden Parametern.

3.4 Cut-off-Wert Pachymetrie

Es wurde eine Pachymetrieabnahme durch das GB von $\geq 100 \mu\text{m}$ ermittelt, bei der eine positive Korrelation zwischen der Pachymetrieabnahme durch das GB und dem Visusgewinn durch die DMEK zwölf Monate postoperativ bestand ($p=0,009$; $r=0,650$) (siehe Abbildung 36). In diesem Zusammenhang wurden alle behandelten Patienten mit einbezogen. Sechs Wochen ($p=0,209$) sowie vier bis acht Monate ($p=0,164$) postoperativ bestanden keine Korrelationen zwischen den beiden Parametern „Pachymetrieabnahme durch das GB“ und „Visusgewinn durch die DMEK“.

Im Zuge der Korrelationsanalysen für die Gruppen „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“, „Visusverschlechterung nach GB“, Fuchs-ED-Patienten und PBK-Patienten wiesen lediglich die Patienten, die mit einer Visusverbesserung oder einem gleichbleibenden Visus auf das GB reagierten, ähnliche Ergebnisse auf. Das heißt die Pachymetrieabnahme dieser Patienten mit $\geq 100 \mu\text{m}$ Abnahme durch das GB korrelierte mit dem postoperativen Visusgewinn zwölf Monate nach DMEK ($p=0,002$; $r=0,985$).

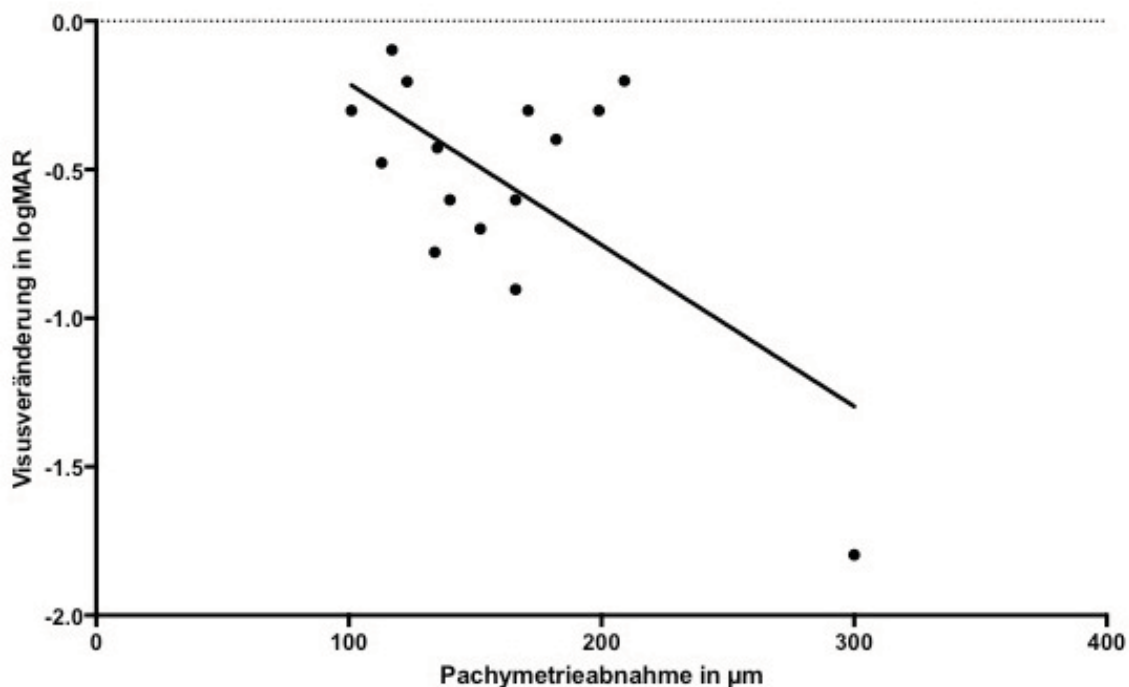


Abbildung 36: Korrelation zwischen der Pachymetrieabnahme ($\geq 100 \mu\text{m}$) durch das Glycerinbad und der Visusveränderung durch die Descemetmembran Endothel Keratoplastik zwölf Monate postoperativ. Berechnet mittels Pearson-Korrelation. Das Streudiagramm zu der Korrelationsanalyse zeigt mit $p=0,009$ und $r=0,650$ eine positive Korrelation zwischen beiden Parametern in der Gruppe der Patienten, die eine Pachymetrieabnahme durch das GB von $\geq 100 \mu\text{m}$ aufwiesen.

3.5 Vergleich der OP-Dauer mit einem gematchten Patientenkollektiv

Im Rahmen der hier durchgeführten Studie wurde unser Patientenkollektiv A mit einem zweiten Patientenkollektiv B ohne Anwendung des GB vor der DMEK im Hinblick auf die durchschnittliche OP-Dauer verglichen. Bei diesem zweiten gematchten Patientenkollektiv B handelte es sich um Patienten, die sich bezüglich des Geschlechts, der Indikationen und des Alters nicht signifikant von der Kohorte unterschied, die präoperativ das GB bekamen. Mit $\chi^2(1)=1,5$ und $p=0,219$ bezüglich der Geschlechter und $\chi^2(1)=1,4$ und $p=0,232$ bezüglich der Indikationen wurde erkennbar, dass die Kohorten sich diesbezüglich nicht signifikant voneinander unterschieden. In dem Patientenkollektiv B waren somit 25 Männer (52,1%) und 23 Frauen (47,9%) enthalten. Hier wurden 39 Patienten (81,3%) aufgrund einer Fuchs-ED operiert und 9 Patienten (18,8%) wiesen in dem Kollektiv B eine PBK auf. In der zweiten Kohorte B belief sich das durchschnittliche Alter auf 75 ± 9 Jahre statt 75 ± 7 Jahre in unserem Patientenkollektiv A und unterschied sich ebenfalls nicht signifikant von dem Kollektiv A ($p=0,855$).

Somit wurde weitgehend überprüft, ob sich unser Patientenkollektiv A mit dem Patientenkollektiv B bezüglich der OP-Dauer vergleichen lässt und keine groben Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung, der Indikationen und des Alters bestanden.

Die Berechnung der OP-Dauer ergab in dem Patientenkollektiv B im Mittel eine mit 8,5 Minuten signifikant kürzere Zeitspanne, in der die DMEK erfolgte ($p=0,010$). Im Gegensatz zu der durchschnittlichen Zeit (in Minuten) von $36,0 \pm 16,4$ in der von uns untersuchten Kohorte wies das Patientenkollektiv B eine Dauer von $27,4 \pm 8,7$ Minuten auf.

4. Diskussion

4.1 Kernpunkte und mögliche Zusammenhänge

Das GB als mögliche prädiktive Untersuchung für den Erfolg nach einer DMEK-Operation beeinflusste in Folge verschiedener statistischer Auswertungen besonders zwei Faktoren: den Visus und die Pachymetrie. Was die Pachymetrie betraf, so wurde ein imitierender Effekt des GB dadurch deutlich, dass sowohl das GB als auch die Operation hochsignifikante Hornhautdickenabnahmen verursachten. Zu diesem Ergebnis passten zudem die positiven Korrelationen zwischen der Pachymetrieabnahme durch das GB und der Pachymetrieabnahme durch die Operation zum Zeitpunkt aller drei postoperativ gemessenen Werte der Pachymetrieabnahme.

Was die Entwicklung des Visus in der hier ermittelten Patientenkohorte anging, ergaben sich während der Erhebung der Daten bereits unverkennbare Diskrepanzen. Daher wurden die Patienten in die Gruppen „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ und „Visusverschlechterung nach GB“ eingeteilt. Obwohl für die Patienten der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ bezüglich des Visus kein direkter Benefit bestand, profitierten alle 48 Patienten in dieser Kohorte von einem Visusgewinn nach DMEK.

Die Korrelationsanalysen zu den Veränderungen von Visus und Pachymetrie prä- und postoperativ zeigten, dass sich weder für die gesamte Kohorte, noch für die einzelnen Gruppen („Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“, „Visusverschlechterung nach GB“, Fuchs-ED-Patienten und PBK-Patienten) anhand der präoperativen Pachymetrieabnahme durch das GB ein Rückschluss auf den postoperativen Visusgewinn ziehen ließ.

Eine Ausnahme stellten jedoch positive Korrelationen zwischen der Pachymetrieabnahme durch das GB und dem Visusgewinn zwölf Monate postoperativ dar, nachdem ein Cut-off-Wert für die Pachymetrieabnahme durch das GB ermittelt wurde. Dementsprechend zeigten alle Patienten mit einer

Pachymetrieabnahme $\geq 100 \mu\text{m}$ durch das GB eine positive Korrelation zwischen beiden Parametern.

Zudem korrelierten über das gesamte Kollektiv der Visusgewinn und die Pachymetrieabnahme durch die DMEK (sechs Wochen sowie vier bis acht Monate) miteinander. Dadurch wurde die These „Visusverbesserung durch Pachymetrieabnahme“ unterstützt. Fehlende Korrelationen zwischen der Visusveränderung durch das GB und der Pachymetrieabnahme durch das GB sowie der Visusveränderung durch das GB und der Pachymetrie vor und nach dem GB deuteten auf nicht einheitliche Voraussetzungen im Patientenkollektiv hin.

Als Fazit gilt somit, dass die Pachymetrieabnahme durch das GB ein prädiktiver Marker für die spätere Pachymetrieabnahme durch die OP sein könnte. Allerdings scheint es kein guter Marker für die Vorrausage des postoperativen Visus zu sein.

Durch den nicht einheitlichen Verlauf der Visusveränderung erfolgten somit mehrere Untersuchungen, die neben gruppengetrennten Analysen auch indikationsspezifisch durchgeführt wurden. Hier zeigten sich einige deutliche Zusammenhänge.

Zunächst war auffällig, dass die Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ mehr PBK Patienten enthielt.

Zu verschiedenen Parallelen zwischen der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ und den PBK-Patienten zählten unter anderem ein schlechterer initialer Visus vor Applikation der glycerinhaltigen Tropfen in beiden Gruppen. Somit wiesen sowohl die Patienten, deren Visus sich durch das GB verbesserte oder gleich blieb, als auch die PBK-Patienten bezüglich des präoperativ gemessenen Visus eine schlechtere Ausgangssituation auf.

Weitere Parallelen fanden sich im Bezug auf die Pachymetriewerte. Die Pachymetrie wies vor Durchführung des GB in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ und in der Gruppe der PBK-Patienten im Mittel höhere Werte auf. Demnach waren die Hornhäute in der Gruppe

„Visusverschlechterung nach GB“ und in der Gruppe der Fuchs-ED-Patienten initial dünner.

Ähnlich verhielt sich das Ausmaß der Pachymetrieabnahme durch die Operation zu den Untersuchungszeitpunkten sechs Wochen sowie vier bis acht Monate nach der Operation. Die Pachymetrie nahm sowohl in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ als auch bei den Patienten mit einer PBK durch die Operation (sechs Wochen und vier bis acht Monate nach der DMEK) stärker ab als beispielsweise in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ oder in der Gruppe mit den Fuchs-ED-Patienten.

Eine weitere Parallele konnte in dem Verhalten der Oberflächenstippung gesehen werden. Eine stärkere absolute Stippungszunahme durch das GB wurde in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ beobachtet ($4,2 \pm 2,4$, $p=0,045$) sowie bei den Fuchs-ED-Patienten ($3,3 \pm 2,4$). Dahingegen war die Stippungszunahme in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ ($2,0 \pm 2,2$) und bei den PBK-Patienten ($2,5 \pm 3,0$) geringer. Die Oberflächenstippung war vor dem GB in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ höher als in der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ ($p=0,029$). Insgesamt zeigten die PBK-Patienten und die Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ initial einen höheren Stippungsgrad und eine geringere Stippungszunahme durch das GB als ihre Vergleichsgruppen.

Die fehlende Visusverbesserung bei Patienten mit einer Fuchs-ED nach dem GB konnte durch eine Zunahme der Oberflächenstippung erklärt werden. Der Zusammenhang wurde durch eine Korrelationsüberprüfung statistisch überprüft, die eine positive Korrelation zwischen der Visusveränderung durch das GB sowie Zunahme der Oberflächenstippung durch das GB darlegte.

Dementsprechend wurde die Hypothese bekräftigt, dass die Zunahme der Oberflächenstippung eine Visusverbesserung durch das GB verhinderte, obwohl das GB eine effektive Pachymetrieabnahme induzieren konnte.

Auch wenn die statistische Analyse eine signifikant höhere Pachymetrieabnahme durch das GB sowie durch die Operation in der Gruppe der PBK-Patienten im Vergleich zu den Fuchs-ED-Patienten zeigte, korrelierten in der Gruppe der PBK-Patienten die angeführten Parameter nicht miteinander. Diese nicht korrelierende Pachymetrieabnahme durch das GB und durch die Operation führt zu der Vermutung, dass die Pachymetrieabnahme durch das GB in diesem Fall nicht ausgeprägt genug gewesen sein könnte, um eine Visuszunahme durch eine Pachymetrieabnahme zu erzielen.

Ein weiterer Aspekt der fehlenden Visusverbesserung durch das GB könnte außerdem auf bestimmte Strukturmerkmale in den jeweiligen Hornhäuten der PBK-Patienten hinweisen, die eine rasche Visuszunahme eventuell negativ beeinflussten. Dazu zählen beispielsweise Hornhautnarben und bullöse Epithelödeme, die in dem hier angeführten Kontext zwar eine unmittelbare Verbesserung der Sehkraft durch das GB verhinderten, auf lange Sicht hin jedoch eine untergeordnete Rolle für eine anhaltende Visusverbesserung spielten.

Bezugnehmend auf die signifikant höhere Pachymetrieabnahme durch das GB sowie durch die Operation in der Gruppe der Patienten mit einer PBK könnte die bereits vor der Operation gemessene, deutlich stärkere Pachymetrieabnahme durch das GB ein prädiktiver Parameter für eine ebenso stärkere Pachymetrieabnahme durch die Operation sein.

Neben den bereits aufgezählten Parallelen zwischen der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ und den Patienten mit einer PBK, wurde unabhängig von dem ausbleibendem Visusgewinn nach dem GB in dieser Gruppe ein weiterer Aspekt beobachtet. Es zeigte sich, dass trotz ausbleibender Visusverbesserung durch das GB und nicht signifikanter Visuszunahme durch die OP sechs Wochen postoperativ die Patienten mit einer PBK langfristig einen deutlich höheren Benefit durch die DMEK-Operation erreichten. Sie zeigten bei den drei postoperativen Kontrolluntersuchungen eine durchschnittlich stärkere Visusverbesserung im Vergleich zu Fuchs-ED-Patienten.

4.2 Vergleich mit anderen Publikationen hinsichtlich Visus- und Pachymetrieergebnissen

Um die Ergebnisse der Visus- und Pachymetrieentwicklung unserer Kohorte besser mit den Resultaten anderer Publikationen vergleichen zu können, wird in diesem Abschnitt ein besonderes Augenmerk auf die Werte der Sechs-Monats-Untersuchungen (bzw. Vier- bis Acht-Monats-Untersuchung in unserer Studie) und zum Teil auch Zwölf-Monats-Untersuchungen gelegt.

In der retrospektiven Multi-Center-Studie eines klinischen Sechs-Monats-Outcomes nach DMEK beschrieben Oellerich et al. (2017) eine durchschnittliche Verbesserung der BCVA in 90,5% der Fälle, keine Veränderung der BCVA in 4,6% der Fälle und eine Verschlechterung der BCVA in 4,9% der Fälle (n=1936). In Bezug auf den postoperativen Visus sechs Monate nach DMEK wurden in der Multi-Center-Studie in 75,4% der Fälle ein dezimaler Visus $\geq 0,5$, in 45,4% der Fälle ein dezimaler Visus $\geq 0,8$ und in 25,8% der Fälle ein dezimaler Visus $\geq 1,0$ erzielt (n=1959) [69]. Verglichen mit unseren Daten bedeutet dies, dass vier bis acht Monate nach DMEK in unserer Kohorte prozentual gesehen mehr Patienten eine Visusverbesserung aufwiesen (95,3% statt 90,5%), etwa gleich viele Patienten einen unveränderten Visus hatten (4,7% in unserer Kohorte) und weniger Patienten einen verschlechterten Visus zeigten (0% statt 4,9%). Zudem war die Prozentzahl in unserer Studie bezüglich der dezimalen Visuswerte $\geq 0,5$ und $\geq 0,8$ höher (88,4% statt 75,4% und 53,5% statt 45,4%). Ein Unterschied besteht in dem Prozentsatz zu der Häufigkeit eines dezimalen Visus $\geq 1,0$, da in unserer Studie prozentual gesehen weniger Patienten diesen Visus erreichten (23,3% statt 25,8%).

Monnereau et al. (2014) gaben für ihre retrospektive Multi-Center-Studie an, dass sechs Monate nach DMEK 81,8% der Patienten $\geq 0,5$ gesehen haben, 43,8% der Patienten einen Visus $\geq 0,8$ zeigten, 18,8% der Patienten $\geq 1,0$ sahen und 1,7% der Patienten einen Visus $\geq 1,2$ aufwiesen. Die Ergebnisse beziehen sich hier jeweils auf die dezimalen Visuswerte. Im Vergleich zu unseren Resultaten war somit prozentual der Visusgewinn geringer (bis auf die Anzahl der Patienten mit

einem Visus $\geq 1,2$). Vier bis acht Monate postoperativ zeigten mehr Patienten aus unserer Kohorte dezimale Visuswerte $\geq 0,5$, $\geq 0,8$ und $\geq 1,0$ (88,4% versus 81,8%, 53,5% statt 43,8% und 23,3% statt 18,8%). Eine Abweichung lässt sich hier zu den Angaben des Visus $\geq 1,2$ finden, da keiner unserer Studienpatienten dadurch gekennzeichnet war. Dies lässt sich allerdings dadurch erklären, dass die subjektive Refraktion bei Erreichen von einem Visus von 1,0 beendet wurde.

In der retrospektiven Studie von Hamzaoglu et al. (2015) beziehen sich die Ergebnisse auf Patienten ohne visuslimitierende Komorbiditäten, wobei in unserer Kohorte kein konkreter Ausschluss von solchen Patienten erfolgte. Der mittlere Visus (in logMAR) in der Studie von Hamzaoglu et al. (2015) nahm von $0,27 \pm 0,11$ präoperativ auf $0,11 \pm 0,13$ sechs Monate nach DMEK hochsignifikant zu ($p < 0,001$). In unserer Kohorte beliefen sich diese Werte auf $0,70 \pm 0,35$ (Visus in logmar) präoperativ und $0,17 \pm 0,15$ (Visus in logmar) vier bis acht Monate postoperativ ($p < 0,001$). Zudem sahen in der Studie von Hamzaoglu et al. (2015) 94% der Augen $\geq 0,5$, 67% der Augen $\geq 0,8$ und 46% der Augen $\geq 1,0$ (dezimaler Visus). Somit war der Visusgewinn in beiden Kohorten hochsignifikant, allerdings lagen die prozentualen Anteile bei Hamzaoglu et al. (2015) über den jeweiligen von uns ermittelten Prozentsätzen (94% im Vergleich zu 88,4%, 67% im Vergleich zu 53,5% und 46% im Vergleich zu 23,3%). Dies könnte durch den Ausschluss von Patienten mit visuslimitierenden Komorbiditäten erklärt werden.

Auch Guerra et al. (2011) schlossen Patienten mit bereits existierenden okularen Komorbiditäten aus und berichteten in ihrer prospektiven Studie einen mittleren präoperativen bestkorrigierten Brillenvisus (in logMAR) von $0,51 \pm 0,44$. Nach einem Jahr betrug dieser Wert $0,07 \pm 0,09$ (Visus in logMAR) und verbesserte sich somit hochsignifikant ($p < 0,001$) [72]. Vergleichsweise dazu lag der Visus in unserer Kohorte ein Jahr nach DMEK bei $0,14 \pm 0,13$ (Visus in logMAR) und präoperativ bei $0,70 \pm 0,35$ (Visus in logmar) ($p < 0,001$), so dass unsere Kohorte zwar postoperativ einen schlechteren Visus zeigte aber auch mit einem um zwei Stufen schlechteren Visus startete. Zwölf Monate nach DMEK lag in 41 % der Fälle der dezimale Visus $\geq 1,0$ und in 80% der Fälle $\geq 0,8$ [72]. Wie bereits erwähnt lagen in unserer Kohorte die dezimalen Visuswerte ein Jahr nach der

Operation in 61,5% der Fälle $\geq 0,8$ und in 26,9% der Fälle $\geq 1,0$. Ähnlich wie die Ergebnisse von Hamzaoglu et al. (2015) können auch diese jeweils höheren Visusergebnisse prä- und postoperativ auf die Patientenauswahl zurückgeführt werden.

Die zentrale korneale Dicke in unserer Kohorte betrug präoperativ im Mittel $636,4 \pm 82,3 \mu\text{m}$ ($n=48$) und vier bis acht Monate nach DMEK $490,6 \pm 41,0 \mu\text{m}$ ($n=42$). Dazu unterscheiden sich die Ergebnisse von Tourtas et al. (2012), die präoperative Werte von $652 \pm 92 \mu\text{m}$ ($n=38$) und sechs Monate postoperativ von $517 \pm 45 \mu\text{m}$ ($n=38$) ermittelten. Sie verwendeten für die Analyse der zentralen kornealen Dicke Scheimpflugbilder (Pentacam; Oculus, Wetzlar, Germany) [73]. Die Hornhäute waren somit durchschnittlich zu beiden Zeitpunkten in unserer Kohorte dünner.

Bei Tourtas et al. (2012) wurden 34 Fuchs-ED-Patienten (89%) und 4 PBK-Patienten (11%) inkludiert. Im Gegensatz dazu stehen 34 Fuchs-ED-Patienten (70,8%) und 14 PBK-Patienten (29,2%), die in unserer Studie eingeschlossen waren. Aus prozentualer Sicht überwog somit bei Tourtas et al. (2012) der Anteil der Fuchs-ED-Patienten im Vergleich zu unserer Kohorte.

Bezüglich des Visus stellten Tourtas et al. (2012) einen Gewinn von $0,70 \pm 0,48$ (Visus in logMAR) vor der OP auf $0,17 \pm 0,12$ (Visus in logMAR) sechs Monate postoperativ fest. Unsere Studienpatienten zeigten einen Visus (in logMAR) von $0,70 \pm 0,35$ präoperativ und von $0,17 \pm 0,15$ vier bis acht Monate postoperativ. Diese Werte sind also in beiden Kohorten sehr ähnlich.

Nach sechs Monaten erreichten 95% der Augen einen dezimalen Visus von $\geq 0,5$ und 50% der Augen von $\geq 0,8$ [73]. In unserer Studie lagen diese Werte bei 88,4% der Fälle $\geq 0,5$ und 53,5% der Fälle $\geq 0,8$ vier bis acht Monate nach DMEK. Relativ gesehen konnten demnach sechs Monate postoperativ mehr Patienten aus der Kohorte von Tourtas et al. (2012) $\geq 0,5$ sehen, wobei mehr Patienten aus unserer Kohorte $\geq 0,8$ sahen verglichen mit den Studienpatienten von Tourtas et al. (2012).

In der retrospektiven Arbeit von Phillips et al. (2017) mit Ergebnissen von Augen ohne weitere Komorbiditäten erreichten 54,5% der Augen bei der Sechs-Monats-Untersuchung einen dezimalen Visus von $\geq 1,0$ und 97% der Augen $\geq 0,5$ (n=64). Im Vergleich dazu stellen die Prozentzahlen unserer Kohorte (vier bis acht Monate postoperativ: 23,3 % $\geq 1,0$ und 88,4% $\geq 0,5$) in diesem Zusammenhang insgesamt niedrigere Werte dar. Durchschnittlich betrug der Visus in logMAR sechs Monate nach DMEK in der retrospektiven Arbeit von Phillips et al. (2017) 0,08 im Vergleich zu $0,17 \pm 0,15$ in unserer Kohorte vier bis acht Monate postoperativ. Präoperativ lag der Visus in logMAR mit 0,29 [74] deutlich über dem mittleren Visuswert unserer Kohorte mit $0,70 \pm 0,35$.

Diese jeweils schlechteren Visuswerte unserer Kohorte vor und nach der DMEK-Operation sowie die in der Studie von Phillips et al. (2017) höheren Prozentsätze der Patienten, die dezimale Visuswerte $\geq 0,5$ und $\geq 1,0$ aufwiesen, könnte auch mit dem Ausschluss der Augen mit okularen Komorbiditäten erklärt werden. Vor der Operation belief sich die mittlere Pachymetrie (in mm) der von Phillips et al. (2017) untersuchten Patienten auf 0,603, wobei unsere Patienten präoperativ eine höhere Pachymetrie von $636,4 \pm 82,3 \mu\text{m}$ (also ca. 0,636 mm) aufwiesen.

Rodriguez-Calvo-de-Mora et al. (2015) berichteten mit einer Fallzahl von n=475 (bei der auch Augen mit okularen Komorbiditäten eingeschlossen wurden) bei einer Sechs-Monats-Kontrolle nach DMEK ein visuelles Outcome (mit Bezug auf die dezimalen Visuswerte) von 88% aller Augen $\geq 0,5$; 66% aller Augen $\geq 0,8$; 36% aller Augen $\geq 1,0$ und 11% aller Augen $\geq 1,2$. Unsere Kohorte zeigte vier bis acht Monate postoperativ bei 88,4% der Augen einen Visus von $\geq 0,5$, bei 53,5% aller Augen einen Visus von $\geq 0,8$ und bei 23,3 % aller Augen einen Visus von $\geq 1,0$. (n=43). Somit sind die prozentualen Anteile unserer viel kleineren Kohorte bezüglich des Visus $\geq 0,8$, $\geq 1,0$ und $\geq 1,2$ jeweils geringer.

Präoperativ betrug die Pachymetrie in der Analyse von Rodriguez-Calvo-de-Mora et al. (2015) $667 \pm 92 \mu\text{m}$ und sechs Monate postoperativ $525 \pm 46 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$). Die Analyse der zentralen kornealen Dicke erfolgte anhand von Scheimpflugbildern (Pentacam HR, Oculus, Wetzlar, Germany) [75]. Die Pachymetrie in unserer Kohorte nahm mit jeweils $636,4 \pm 82,3 \mu\text{m}$ vor der OP und

mit $490,6 \pm 41,0 \mu\text{m}$ vier bis acht Monate nach DMEK ebenfalls hochsignifikant ab ($p < 0,001$). Sowohl prä- als auch postoperativ waren demnach die Hornhäute unserer Studienpatienten im Durchschnitt dünner.

In der retrospektiven Arbeit von Ham et al. (2016) wurde sechs Monate nach DMEK in 73% der Fälle eine BCVA $\geq 0,8$ und in 44% der Fälle ein dezimaler Visus $\geq 1,0$ verzeichnet ($n=208$). Somit liegen diese Prozentangaben jeweils über den in unserer Kohorte ($n=42$) errechneten Werten. Die zentrale korneale Dicke nahm in der Kohorte von Ham et al. (2016) von $670 \pm 93 \mu\text{m}$ präoperativ ($n=190$) auf $527 \pm 51 \mu\text{m}$ sechs Monate nach DMEK ($n=189$) und $529 \pm 38 \mu\text{m}$ zwölf Monate nach DMEK ($n=188$) ab. Ermittelt wurden die Werte der zentralen kornealen Dicke mittels Scheimpflugbildern (Pentacam HR, Oculus GmbH, Wetzlar, Germany) [76]. Verglichen mit unserer Kohorte ist die Pachymetrie jeweils höher (in unserer Kohorte präoperativ mit $n=48$: $636,4 \pm 82,3 \mu\text{m}$, vier bis acht Monate postoperativ mit $n=42$: $490,6 \pm 41,0 \mu\text{m}$ und zwölf Monate postoperativ mit $n=25$: $500,6 \pm 40,9 \mu\text{m}$).

Ham et al. (2016) stellten in ihrer Studie außerdem fest, dass die OP-Indikation signifikant mit dem Outcome der BCVA assoziiert ist. Die von ihnen untersuchten Fuchs-ED-Patienten präsentierten einen signifikant besseren Visus als die Patienten mit einer bullösen Keratopathie (im Durchschnitt um 0,13 Punkte auf der logMAR-Skala, $SE=0,04$, $p=0,0016$) [76]. Dieses Erkenntnis unterscheidet sich deutlich von unseren Resultaten, da die von uns untersuchten Fuchs-ED-Patienten und PBK-Patienten weder vier bis acht Monate noch zwölf Monate postoperativ einen signifikanten Visusunterschied aufwiesen.

4.3 Hornhautnarben als eine mögliche Einflussgröße

Von den drei Patienten, die präoperativ eine zentrale Hornhautnarbe aufwiesen, wurden zwei Patienten aufgrund einer Fuchs-ED operiert. Diese zwei Patienten konnten unmittelbar nach dem GB schlechter sehen. Eine mögliche Ursache für den ausbleibenden Visusgewinn könnte hier neben der Stippungszunahme die zentrale Hornhautnarbe sein. Andererseits wies ein Patient mit einer PBK eine zentrale Hornhautnarbe auf, zeigte aber nach dem GB einen gesteigerten Visus.

In diesem Fall schien der entquellende Effekt des GB hinsichtlich einer Visuszunahme zu überwiegen. Das Hornhautödem spielte demnach möglicherweise eine weitaus bedeutendere Rolle hinsichtlich der Visuslimitation vor dem GB.

Somit wäre der Hauptnutzen bei PBK-Patienten mit fraglichen Hornhautnarben gegeben, bei denen noch unklar ist, ob sie visuslimitierend sind. Das GB wäre in diesem Fall präoperativ nützlich um diesen Patienten zu demonstrieren, wie sie möglicherweise nach der DMEK-Operation sehen können. Ängstliche Patienten könnte man hiermit vor der OP von dem guten postoperativen Outcome überzeugen.

4.4 Erklärungsansatz für unterschiedliche OP-Dauern

In dem zweiten Patientenkollektiv B in dem ein Tag vor der DMEK kein GB durchgeführt wurde zeigte sich eine signifikant kürzere OP-Dauer (8,5 Minuten kürzer als in dem Patientenkollektiv A mit präoperativem GB). Dies könnte möglicherweise durch einen schlechteren Einblick bei den Patienten mit präoperativem Glycerinbad erklärt werden, der durch die Aufrauung der Augenoberfläche durch die glycerinhaltigen Augentropfen bedingt war. Auf der anderen Seite wurden die Patienten aus dem Kollektiv B nach den Patienten aus dem Kollektiv A operiert, was eventuell mit den verbesserten praktischen Fertigkeiten der Operateure und somit mit kürzeren OP-Dauern zusammenhängen könnte.

Auch die PBK-Patienten wurden im Durchschnitt 12,4 Minuten länger operiert als die Fuchs-ED-Patienten. Dies könnte erklärt werden durch eine initial dickere Hornhaut und damit schlechteren Einblick oder erschwerte intraoperative Bedingungen durch bereits eine oder mehrere stattgehabte Operationen an diesem Auge.

4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Die Analysen zeigten zunächst, dass in der Gruppe „Visusverbesserung oder gleichbleibender Visus nach GB“ die durchschnittlich ermittelte Oberflächenbeschaffenheit günstigere Voraussetzungen für eine Verbesserung des Visus durch das GB schaffte. Dazu zählten eine bereits vor Applikation der glycerinhaltigen Tropfen erhöhte Aufräumung der Oberfläche sowie eine geringere Zunahme der Oberflächenstippung. Die Zunahme der Oberflächenstippung mit ausbleibendem Visusanstieg wurde besonders bei den Patienten aus der Gruppe „Visusverschlechterung nach GB“ deutlich.

Besonders die Patienten erlangten durch das GB eine kurzfristige Verbesserung ihrer Sehkraft, wenn sie bestimmte charakteristische Merkmale aufwiesen. Dazu zählte ein initial geringer Visus in logMAR ($1,0 \pm 0,4$), eine initial hohe Pachymetrie ($679,9 \pm 92,3 \mu\text{m}$) sowie eine bereits vor dem GB erhöhte Oberflächenstippung ($6,0 \pm 3,3$). Unter diesen Voraussetzungen ist die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, dass einerseits eine unmittelbare Visusverbesserung durch das GB beobachtet werden kann und andererseits ausgeprägtere Pachymetrieabnahmen durch die Operation gemessen werden.

Die höhere Pachymetrieabnahme durch die Operation in der Gruppe der Visusverbesserer stand nicht mit einer unterschiedlich langen Operationsdauer oder mit einer unterschiedlichen Transplantatqualität in Verbindung, da diverse Tests keine signifikanten Ergebnisse hervorbrachten.

Bereits Tung et al. (2012) beschrieben in der Studie zur „nichtinvasiven, objektiven, multimodalen Tränen Dynamik Evaluation“ über fünf verschiedene Augentropfen einen potentiell sehkraftverbessernden Effekt der Glycerin/Polysorbat-80 Augentropfen bei Patienten mit einem mangelhaft befeuchteten, trockenen Auge. Laut Tung et al. (2012) verbesserten diese Augentropfen besonders bei Patienten, die klinisch unter einem sehr trockenen Auge litten, in Kombination mit einem milden „Staining“, also einer milden Unruhe der Oberfläche, die Sehkraft, was besonders durch eine Glättung der Lipidschicht des Tränenfilms erklärt werden konnte.

Bisher gab es in der PBK-Gruppe keine signifikanten Resultate zu dem prädiktiven Wert des GB hinsichtlich der postoperativen Visusentwicklung. In einer größeren Kohorte müsste mit mehr PBK-Patienten die im Rahmen dieser Studie erfolgten Tests wiederholt werden. Zudem sollte innerhalb einer weiteren Testung überprüft werden, ob eine längere Einwirkzeit des Glycerins in der PBK-Gruppe eine klare Sehverbesserung mit sich bringen würde und wie lange das Glycerin in dem Fall einwirken müsste.

Der verlängerten Einwirkzeit des Glycerins von beispielsweise zehn statt fünf Minuten müsste dann eine anschließende Beobachtung des durch das GB veränderten Visus folgen. Wenn sich durch weitere zukünftige Studien eine optimale Dauer der Einwirkzeit des Glycerins vor Durchführung der DMEK-Operation bei Patienten mit einer PBK, in Kombination mit einer hohen initialen Pachymetrie, einem initial geringem Visus sowie einer hohen Oberflächenstippung ermitteln ließe, könnte dies eventuell einen therapeutischen Ansatz darstellen.

Den PBK-Patienten könnte man mit einer verlängerten Einwirkzeit des Glycerins eventuell zu einer präoperativen, kurzfristigen Visusverbesserung verhelfen. Dies wäre hilfreich bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf visuslimitierende Hornhautnarben besteht. Ein guter Visusanstieg nach GB wäre hier ein prädiktiver Marker für einen guten Visusanstieg nach DMEK.

Goswamy (1983) berichtete bereits über die Therapie chronischer, nicht regressiver, symptomatischer Hornhautödeme mit glycerinhaltigen Augentropfen. Die glycerinhaltigen Augentropfen wurden im Rahmen der Reduktion des Hornhautödems therapeutisch unter anderem bei Patienten mit einer PBK drei bis vier mal pro Tag, für einen Zeitraum zwischen vier Wochen und einem Jahr verabreicht, was wiederum zu einer verbesserten Symptomatik mit einem reduzierten Schmerzempfinden sowie weniger verschwommenem Sehen führte [78].

Das GB wirkte sich auch in der Gruppe der Fuchs-ED-Patienten nicht positiv auf den Visus aus. Die Fuchs-ED-Patienten zeigten eine mittlere Visusverschlechterung und eine weniger stark ausgeprägte Abnahme der

Hornhautdicke durch das GB im Vergleich zu den Patienten mit einer PBK. Zudem bestand in der Gruppe der Fuchs-ED-Patienten eine positive Korrelation zwischen der Visusabnahme und der Stippungszunahme durch das GB. Daraus lässt sich schließen, dass die Patienten mit einer Fuchs-ED in Zukunft nicht von einer präoperativen Behandlung mit glycerinhaltigen Augentropfen profitieren würden, da die Zunahme der Oberflächenstippung in Kombination mit der nicht ausreichenden kornealen Entquellung eher eine Visusverschlechterung als eine Verbesserung hervorrufen würde. Auch die Gabe von Tränenersatzmitteln nach dem GB führte zu keinem verbesserten Visus.

4.6 Limitationen dieser Arbeit

Bei einigen Patienten führte das GB zu einem schlechteren Visus und teilweise zu brennenden Schmerzen. Auch bei der Behandlung eines chronischen, symptomatischen Hornhautödems, verwies Goswamy (1983) auf eine generell gute Tolerierung der glycerinhaltigen Augentropfen, wobei wenige Patienten für einige Minuten ein gereiztes, tränendes Auge aufwiesen.

Wie aus den Analysen bereits hervorgeht, bewirkten die glycerinhaltigen Augentropfen bei allen Patienten eine Zunahme der Oberflächenstippung. Im Einklang damit sowie in wenigen Fällen mit einem Reizzustand des Auges sollte die Überlegung erfolgen, ob das Glycerin möglicherweise einen toxischen Effekt auf die Oberfläche des Auges ausüben könnte.

Sofern bei den vier Patienten mit Beschwerden nach dem GB keine rasche, selbstlimitierende Symptomatik eintraf, wurde neben Tränenersatzmitteln und Conjucaïn EDO 0,4% Augentropfen ebenfalls Bepanthen Augensalbe mit 5% Dexpanthenol im Zuge einer symptomatischen Therapie gegeben. Wie bereits erwähnt wurden keine durch das GB hervorgerufenen Erosionen beobachtet. Insgesamt ist bei dieser geringen Anzahl an Patienten mit brennenden Schmerzen nach dem GB, die an dem Tag der Operation nicht mehr vorhanden waren, zu überlegen, ob die Durchführung des GB bei allen Patienten vertretbar ist.

Als eine weitere Limitation dieser Arbeit ist die geringe Anzahl der Patienten zu nennen. Eine größere Studie würde demnach aussagekräftigere Daten liefern.

Da bis zu diesem Zeitpunkt noch keine weiteren Leitlinien für eine Therapie mit glycerinhaltigen Augentropfen bestehen und im Rahmen dieser Dissertation kein durch das GB erzielter Gewinn für die Patienten analysiert werden konnte, sollte weiterhin die präoperative Tropfentherapie mit den entquellenden Omni-Sorb Augentropfen, die drei bis fünf mal täglich appliziert werden, bis zu dem Zeitpunkt der DMEK erfolgen. Die zur Entquellung von Hornhautödemen verwendeten Omnisorb Augentropfen setzen sich aus Natriumchlorid 5%, Natriumacetat, Essigsäure, Trometamol, Methylhydroxypropylcellulose, Benzalkoniumchlorid 0,01% und Wasser für Injektionszwecke zusammen. Sie sind deutlich weniger reizend für das Auge, wirken aber auch weniger entquellend als das GB.

5. Schlussfolgerung

Alle Patienten in der hier beobachteten Kohorte zeigten eine reduzierte Pachymetrie sowohl nach Durchführung des GB als auch nach der lamellären Keratoplastik. Das GB konnte den hornhautentquellenden Effekt der DMEK-Operation imitieren. Die Pachymetrieabnahme durch das GB wies keinen prädiktiven Wert für die Visuszunahme durch die DMEK auf.

Jedoch könnte zukünftig eine Pachymetrieabnahme $\geq 100 \mu\text{m}$ durch das GB ein prognostischer Marker für den Visusgewinn in logMAR zwölf Monate postoperativ sein. Somit könnte man den Patienten, die mit einer Visusverbesserung oder einem gleichbleibenden Visus nach dem GB reagieren, den Visusgewinn zwölf Monate nach DMEK demonstrieren.

Die durchschnittlich dünneren Hornhäute nach der DMEK-Operation waren dabei durch die transplantierte, gut funktionierende Hornhautendothelzellschicht bedingt. Diese war auf lange Sicht hin für das Gleichgewicht des kornealen Wasserhaushaltes sowie für die Hornhautentquellung verantwortlich. Alle Patienten zeigten eine deutliche Visusverbesserung nach DMEK. Damit einher

ging der durch mehrere Korrelationen gezeigte Zusammenhang mit der Pachymetrieabnahme durch die DMEK.

Eine Erklärung für den ausbleibenden Visusgewinn nach dem GB, besonders in der Gruppe der Fuchs-ED-Patienten, lieferte die durch das GB verursachte Zunahme der Oberflächenstippung. Einen möglichen Grund für die damit zusammenhängende Visusverschlechterung stellte die veränderte korneale Struktur dar, die im Regelfall zu 65% bis 75% an der Lichtrefraktion beteiligt und somit ein wichtiger Bestandteil für die scharfe Bildeinstellung an der Retina ist [79]. Das einfallende Licht konnte demnach nicht mehr gleichmäßig gebrochen werden und somit ein weniger scharfes Bild auf der Netzhaut produzieren.

Die PBK-Patienten und Patienten mit einer Visusverbesserung oder einem gleichbleibendem Visus nach GB wiesen im Gegensatz zu ihren jeweiligen Vergleichsgruppen einen schlechteren initialen Visus, eine höhere initiale Hornhautdicke sowie stärkere Pachymetrieabnahmen durch die Operation auf. Die PBK-Patienten zeigten zudem stärkere Pachymetrieabnahmen durch das GB und stärkere Visusgewinne durch die Operation zu allen postoperativen Kontrollen im Vergleich zu den Fuchs-ED-Patienten.

Falls sich eine einheitliche präoperative Visusverbesserung durch das GB bei den PBK-Patienten in zukünftigen Erhebungen darlegen lassen sollte, könnte dem prädiktiven Nutzen des GB als Simulator für das Outcome nach der DMEK-OP in der Gruppe der PBK-Patienten eine reale, klinisch relevante Bedeutung zugeschrieben werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Lang, G.K.u.G.E., *Augenheilkunde Intensivkurs zur Weiterbildung*. 1. Auflage ed. 2015, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 553.
2. Kanski, J.J.S., Manfred; Göbbels, M.; Herrmann, R.; Oldendörp, J. ; Roggenkämper, P.; Rothe, R., *Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie*. 1987, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. 438.
3. Sachsenweger, M.K., Volker; Nasemann, Joachim; Ugi, Ian *Duale Reihe Augenheilkunde*. 2. Auflage ed. Duale Reihe Augenheilkunde, ed. D.m.K.B. Dr. med. Alexander Bob. 2003, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 443.
4. Bron, A.J., V.E. Evans, and J.A. Smith, *Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests*. *Cornea*, 2003. **22**(7): p. 640-50.
5. Grehn, P.D.m.D.h.c.F., *Augenheilkunde*. 31. Auflage ed. 2012, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH. 539.
6. Edelhauser, H.F., *The balance between corneal transparency and edema: the Proctor Lecture*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006. **47**(5): p. 1754-67.
7. Guell, J.L., et al., *Historical Review and Update of Surgical Treatment for Corneal Endothelial Diseases*. *Ophthalmol Ther*, 2014.
8. Bahn, C.F., et al., *Postnatal development of corneal endothelium*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1986. **27**(1): p. 44-51.
9. Joyce, N.C., *Proliferative capacity of the corneal endothelium*. *Prog Retin Eye Res*, 2003. **22**(3): p. 359-89.
10. Price, M.O. and F.W. Price, Jr., *Endothelial cell loss after descemet stripping with endothelial keratoplasty influencing factors and 2-year trend*. *Ophthalmology*, 2008. **115**(5): p. 857-65.
11. Pires, R.T., et al., *Amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy*. *Arch Ophthalmol*, 1999. **117**(10): p. 1291-7.
12. Khan, M.S., et al., *Corneal Collagen Cross Linking (CXL) in treatment of Pseudophakic Bullous Keratopathy*. *Pak J Med Sci*, 2016. **32**(4): p. 965-8.
13. Kanski, J.J., *Klinische Ophthalmologie Atlas für die Tasche*. 1. Auflage ed. 2005, München: Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag. 480.
14. Burk, A.u.R.O.W., *Checkliste Augenheilkunde*. 5. Auflage ed. 2014, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 620.
15. Gorovoy, M.S., *Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty*. *Cornea*, 2006. **25**(8): p. 886-9.
16. Price, F.W., Jr. and M.O. Price, *Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 200 eyes: Early challenges and techniques to enhance donor adherence*. *J Cataract Refract Surg*, 2006. **32**(3): p. 411-8.
17. Kobayashi, A., H. Yokogawa, and K. Sugiyama, *Descemet stripping with automated endothelial keratoplasty for bullous keratopathies secondary to argon laser iridotomy--preliminary results and usefulness of double-glide donor insertion technique*. *Cornea*, 2008. **27 Suppl 1**: p. S62-9.
18. Koenig, S.B., et al., *Visual acuity, refractive error, and endothelial cell density six months after Descemet stripping and automated endothelial keratoplasty (DSAEK)*. *Cornea*, 2007. **26**(6): p. 670-4.
19. de Sanctis, U., et al., *Changing trends in corneal graft surgery: a ten-year review*. *Int J Ophthalmol*, 2016. **9**(1): p. 48-52.

20. Rezaei Kanavi, M., et al., *Trends in Indications and Techniques of Corneal Transplantation in Iran from 2006 to 2013; an 8-year Review*. J Ophthalmic Vis Res, 2016. **11**(2): p. 146-52.
21. Friedenwald, H. and J.S. Friedenwald, *Epithelial Dystrophy of the Cornea*. Br J Ophthalmol, 1925. **9**(1): p. 14-20.
22. Knapp, A., *Dystrophia Epithelialis Corneae (Fuchs), with the Report of a Case*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1911. **12**(Pt 3): p. 745-7.
23. Chiou, A.G., et al., *Confocal microscopy in cornea guttata and Fuchs' endothelial dystrophy*. Br J Ophthalmol, 1999. **83**(2): p. 185-9.
24. Nanavaty, M.A., X. Wang, and A.J. Shortt, *Endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(2): p. CD008420.
25. Repp, D.J., et al., *Fuchs' endothelial corneal dystrophy: subjective grading versus objective grading based on the central-to-peripheral thickness ratio*. Ophthalmology, 2013. **120**(4): p. 687-94.
26. Wacker, K., et al., *Corneal Hydration Control in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016. **57**(11): p. 5060-5065.
27. Burns, R.R., W.M. Bourne, and R.F. Brubaker, *Endothelial function in patients with cornea guttata*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1981. **20**(1): p. 77-85.
28. Eghrari, A.O. and J.D. Gottsch, *Fuchs' corneal dystrophy*. Expert Rev Ophthalmol, 2010. **5**(2): p. 147-159.
29. Zoega, G.M., et al., *Prevalence and risk factors for cornea guttata in the Reykjavik Eye Study*. Ophthalmology, 2006. **113**(4): p. 565-9.
30. Kitagawa, K., et al., *Prevalence of primary cornea guttata and morphology of corneal endothelium in aging Japanese and Singaporean subjects*. Ophthalmic Res, 2002. **34**(3): p. 135-8.
31. Bourne, R.R., et al., *Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery*. Ophthalmology, 2004. **111**(4): p. 679-85.
32. Claesson, M., W.J. Armitage, and U. Stenevi, *Corneal oedema after cataract surgery: predisposing factors and corneal graft outcome*. Acta Ophthalmol, 2009. **87**(2): p. 154-9.
33. Keenan, T.D., et al., *Trends in corneal graft surgery in the UK*. Br J Ophthalmol, 2011. **95**(4): p. 468-72.
34. Fernandez, M.M. and N.A. Afshari, *Endothelial Keratoplasty: From DLEK to DMEK*. Middle East Afr J Ophthalmol, 2010. **17**(1): p. 5-8.
35. Kim, M.H., T.Y. Chung, and E.S. Chung, *A retrospective contralateral study comparing deep anterior lamellar keratoplasty with penetrating keratoplasty*. Cornea, 2013. **32**(4): p. 385-9.
36. Javadi, M.A., et al., *Outcomes of penetrating keratoplasty in keratoconus*. Cornea, 2005. **24**(8): p. 941-6.
37. Al-Yousuf, N., et al., *Penetrating keratoplasty: indications over a 10 year period*. Br J Ophthalmol, 2004. **88**(8): p. 998-1001.
38. Melles, G.R., *Posterior lamellar keratoplasty: DLEK to DSEK to DMEK*. Cornea, 2006. **25**(8): p. 879-81.

39. Han, D.C., et al., *Comparison of outcomes of lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in keratoconus*. Am J Ophthalmol, 2009. **148**(5): p. 744-751 e1.
40. Williams, K.A., et al., *Influence of advanced recipient and donor age on the outcome of corneal transplantation*. Australian Corneal Graft Registry. Br J Ophthalmol, 1997. **81**(10): p. 835-9.
41. Patel, S.V., D.O. Hodge, and W.M. Bourne, *Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty*. Am J Ophthalmol, 2005. **139**(2): p. 311-9.
42. Swinger, C.A., *Postoperative astigmatism*. Surv Ophthalmol, 1987. **31**(4): p. 219-48.
43. Rajan, M.S., *Surgical strategies to improve visual outcomes in corneal transplantation*. Eye (Lond), 2014. **28**(2): p. 196-201.
44. Melles, G.R., et al., *A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty*. Br J Ophthalmol, 1999. **83**(3): p. 327-33.
45. Khattak, A., F.R. Nakhli, and H.M. Abdullatif Abouollo, *Morphometric changes of corneal endothelial cells following intracameral air for micro perforation of the Descemet Membrane during big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty*. Saudi J Ophthalmol, 2016. **30**(2): p. 98-104.
46. Cursiefen, C. and L.M. Heindl, *[Perspectives of deep anterior lamellar keratoplasty]*. Ophthalmologe, 2011. **108**(9): p. 833-9.
47. Kubaloglu, A., et al., *Long-term results of deep anterior lamellar keratoplasty for the treatment of keratoconus*. Am J Ophthalmol, 2011. **151**(5): p. 760-767 e1.
48. Sogutlu Sari, E., et al., *Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for macular corneal dystrophy: a randomized trial*. Am J Ophthalmol, 2013. **156**(2): p. 267-274 e1.
49. Kubaloglu, A., et al., *Corneal endothelium after deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus: a four-year comparative study*. Indian J Ophthalmol, 2012. **60**(1): p. 35-40.
50. Romano, V., et al., *Long-term clinical outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty in patients with keratoconus*. Am J Ophthalmol, 2015. **159**(3): p. 505-11.
51. Borderie, V.M., et al., *Long-term results of deep anterior lamellar versus penetrating keratoplasty*. Ophthalmology, 2012. **119**(2): p. 249-55.
52. Zhang, Y.M., S.Q. Wu, and Y.F. Yao, *Long-term comparison of full-bed deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in treating keratoconus*. J Zhejiang Univ Sci B, 2013. **14**(5): p. 438-50.
53. Cheng, Y.Y., et al., *Endothelial cell loss and visual outcome of deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty: a randomized multicenter clinical trial*. Ophthalmology, 2011. **118**(2): p. 302-9.
54. Khan, S.N., P.S. Shiakolas, and V.V. Mootha, *Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty Tissue Insertion Devices*. J Ophthalmic Vis Res, 2015. **10**(4): p. 461-8.
55. Melles, G.R., F. Lander, and F.J. Rietveld, *Transplantation of Descemet's membrane carrying viable endothelium through a small scleral incision*. Cornea, 2002. **21**(4): p. 415-8.

56. Melles, G.R., R.H. Wijdh, and C.P. Nieuwendaal, *A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis)*. Cornea, 2004. **23**(3): p. 286-8.
57. Heindl, L.M., et al., *Histologic analysis of descemet stripping in posterior lamellar keratoplasty*. Arch Ophthalmol, 2008. **126**(4): p. 461-4.
58. Melles, G.R., et al., *Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK)*. Cornea, 2006. **25**(8): p. 987-90.
59. Melles, G.R., et al., *Posterior lamellar keratoplasty for a case of pseudophakic bullous keratopathy*. Am J Ophthalmol, 1999. **127**(3): p. 340-1.
60. Dapena, I., et al., *Standardized "no-touch" technique for descemet membrane endothelial keratoplasty*. Arch Ophthalmol, 2011. **129**(1): p. 88-94.
61. Deng, S.X., et al., *Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Safety and Outcomes: A Report by the American Academy of Ophthalmology*. Ophthalmology, 2018. **125**(2): p. 295-310.
62. Price, M.O. and F.W. Price, Jr., *Descemet's stripping with endothelial keratoplasty: comparative outcomes with microkeratome-dissected and manually dissected donor tissue*. Ophthalmology, 2006. **113**(11): p. 1936-42.
63. Melles, G.R., et al., *Preliminary clinical results of Descemet membrane endothelial keratoplasty*. Am J Ophthalmol, 2008. **145**(2): p. 222-227.
64. Cursiefen, C., F. Schaub, and B.O. Bachmann, *[Update Minimally Invasive Lamellar Keratoplasty: DMEK, DSAEK and DALK]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2016. **233**(9): p. 1033-42.
65. Terry, M.A. and P.J. Ousley, *Deep lamellar endothelial keratoplasty: early complications and their management*. Cornea, 2006. **25**(1): p. 37-43.
66. Groeneveld-van Beek, E.A., et al., *Standardized 'no-touch' donor tissue preparation for DALK and DMEK: harvesting undamaged anterior and posterior transplants from the same donor cornea*. Acta Ophthalmol, 2013. **91**(2): p. 145-50.
67. Luft, N., M. Dirisamer, and S. Priglinger, *[Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2017. **234**(3): p. 354-364.
68. Kymionis, G.D., et al., *Diagnosis of residual Descemet's membrane after Descemet's stripping endothelial keratoplasty with anterior segment optical coherence tomography*. J Cataract Refract Surg, 2007. **33**(7): p. 1322-4.
69. Oellerich, S., et al., *Multicenter Study of 6-Month Clinical Outcomes After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*. Cornea, 2017. **36**(12): p. 1467-1476.
70. Monnereau, C., et al., *Multicenter study of descemet membrane endothelial keratoplasty: first case series of 18 surgeons*. JAMA Ophthalmol, 2014. **132**(10): p. 1192-8.
71. Hamzaoglu, E.C., et al., *The First 100 Eyes of Standardized Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty versus Standardized Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*. Ophthalmology, 2015. **122**(11): p. 2193-9.

72. Guerra, F.P., et al., *Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss*. Ophthalmology, 2011. **118**(12): p. 2368-73.
73. Tourtas, T., et al., *Descemet membrane endothelial keratoplasty versus descemet stripping automated endothelial keratoplasty*. Am J Ophthalmol, 2012. **153**(6): p. 1082-90 e2.
74. Phillips, P.M., et al., *Experienced DSAEK Surgeon's Transition to DMEK: Outcomes Comparing the Last 100 DSAEK Surgeries With the First 100 DMEK Surgeries Exclusively Using Previously Published Techniques*. Cornea, 2017. **36**(3): p. 275-279.
75. Rodriguez-Calvo-de-Mora, M., et al., *Clinical outcome of 500 consecutive cases undergoing Descemet's membrane endothelial keratoplasty*. Ophthalmology, 2015. **122**(3): p. 464-70.
76. Ham, L., et al., *Midterm Results of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: 4 to 7 Years Clinical Outcome*. Am J Ophthalmol, 2016. **171**: p. 113-121.
77. Tung, C.I., et al., *Noninvasive, objective, multimodal tear dynamics evaluation of 5 over-the-counter tear drops in a randomized controlled trial*. Cornea, 2012. **31**(2): p. 108-14.
78. Goswamy, S., *Glycerine eye drops in keratopathy*. Indian J Ophthalmol, 1983. **31**(4): p. 389-90.
79. Ludwig, P.E. and S.C. Dulebohn, *Anatomy, Head, Eye, Cornea*, in *StatPearls*. 2017: Treasure Island (FL).

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Geerling für die Annahme als Doktorandin, die Überlassung des hier behandelten Themas sowie für seine Unterstützung.

Mein Dank gilt außerdem Frau Dr. med. Dr. rer. nat. Spaniol, die mir als Betreuerin meiner Dissertation tatkräftig zur Seite stand und mir jederzeit mit netten, konstruktiven Ratschlägen eine große Hilfe war sowie Frau Dr. med. Bramann und dem Team der Augenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, die mich im Rahmen meiner klinischen Datenerhebung stets unterstützten.

Ein besonderer Dank gilt zudem meinen Eltern Ines Höhne-Borgardts und Armin Borgardts, meiner Schwester Maria Borgardts und meinem Freund Fabian Ullrich, die mich in den letzten Jahren auf meinem Weg durch das Studium begleitet und unterstützt haben.

Danken möchte ich auch allen Teilnehmern dieser Studie.