

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

**Einfluss von Hornhautnarben auf den Visus nach Descemet-
Membran-Endothel-Keratoplastik und deren Therapie mittels
phototherapeutischer Keratektomie**

Dissertation

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

vorgelegt von

Lorena Stollenwerk

2025

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

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Johannes Menzel-Severing

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Meiner Großmutter Helga Schmidt in liebevoller Erinnerung gewidmet

Zusammenfassung

Die Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik (DMEK) gilt als Goldstandard in der Therapie von Hornhautendothelerkrankungen wie der Fuchs-Endotheldystrophie (FED) und der bullösen Keratopathie (BK), da sie im Vergleich zu alternativen Transplantationstechniken eine schnellere und bessere Visusrehabilitation ermöglicht⁶⁶. Dennoch fehlen in der Literatur Studien, die die Ursachen für einen unzureichenden Visusanstieg nach DMEK identifizieren^{48,53}. Diese Studie untersucht anteriore Hornhautnarben als möglichen Erklärungsansatz: Wie häufig stellen anteriore Hornhautnarben eine Ursache für eine reduzierte Sehschärfe nach DMEK bei Patienten mit FED oder BK dar? Und lässt sich bei ausgewählten Patienten durch eine Therapie der Vernarbungen mittels phototherapeutischer Keratektomie (PTK) eine Visussteigerung erzielen?

Im ersten Studienteil wurden 420 Patienten eingeschlossen, die aufgrund einer FED oder BK eine DMEK im Zeitraum zwischen März 2014 und Dezember 2020 an der Universitäts-Augenklinik Düsseldorf erhalten haben. Diese Patienten wurden basierend auf ihrem zuletzt gemessenen bestkorrigierten Visus (BCVA, Snellen) in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 mit einem BCVA von $\leq 0,7$ und Gruppe 2 mit einem BCVA von $\geq 0,8$. Die Gruppen wurden hinsichtlich verschiedener Parameter miteinander verglichen. Im zweiten Studienteil wurden die Ergebnisse der jährlichen Verlaufskontrollen der DMEK-Patienten der Gruppe 1 im Zeitraum von Januar 2021 bis Februar 2022 ausgewertet. Drei Patienten dieser Gruppe erhielten aufgrund einer visuslimitierenden Hornhautnarbe eine PTK an der Uniklinik Düsseldorf. Die prä- und postoperativen Daten der Patienten wurden retrospektiv analysiert, insbesondere im Hinblick auf die erreichte Visusrehabilitation.

Die Ergebnisse des ersten Studienteils zeigten eine statistisch signifikante Assoziation zwischen reduziertem Visus nach DMEK und der Prävalenz von Hornhautnarben ($X^2 < 0,01$, $\Phi = 0,27$). Der Anteil der Hornhautnarben lag in Gruppe 1 bei 25 % (29/116) und in Gruppe 2 bei 6 % (18/304). Weitere negative Einflussfaktoren auf den Visus waren ein höheres Patientenalter sowie eine kürzere Nachbeobachtungszeit. Insgesamt erreichten 72,4 % der Augen nach DMEK einen BCVA (Snellen) von $\geq 0,8$, 31,7 % von 1,0 und 27,6 % von $\leq 0,7$. Im zweiten Studienteil kam es bei allen Patienten nach PTK zu einer vollständigen Rückbildung der Vernarbung in der Bildgebung sowie zu einer Steigerung des Visus. Sechs Monate nach PTK betrug der BCVA bei allen Patienten 1,0 (Snellen). Zusätzlich verbesserten sich die Hornhautregularität, der Astigmatismus und der Wellenfrontfehler, während die Hornhautdicke abnahm.

Auf Basis dieser Ergebnisse gehen wir davon aus, dass anteriore Hornhautnarben eine relevante Ursache für einen reduzierten Visus bei ansonsten gesunden Augen nach DMEK darstellen und diese durch eine PTK erfolgreich behandelt werden können. Wir schließen daraus, dass im klinischen Alltag Patienten mit reduzierter Sehschärfe nach DMEK auf Hornhautnarben als therapierbares Substrat der Visuslimitation untersucht werden sollten.

Abstract

Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK) is considered the gold standard in the treatment of corneal endothelial diseases, such as Fuchs endothelial dystrophy (FED) and bullous keratopathy (BK), as it enables faster and more effective visual rehabilitation compared to alternative transplantation techniques⁶⁶. However, there is a lack of studies in the literature that identify the causes of insufficient visual improvement after DMEK^{48,53}. This study examines anterior corneal scars as a possible cause: How often are anterior corneal scars a reason for reduced visual acuity after DMEK in patients with FED or BK? And can an improvement in visual acuity be achieved in selected patients by treating the scarring with phototherapeutic keratectomy (PTK)?

In the first part of the study, 420 patients who underwent DMEK at the University Hospital of Ophthalmology Düsseldorf between March 2014 and December 2020 due to FED or BK were included. These patients were divided into two groups based on their last measured best corrected visual acuity (BCVA, Snellen): Group 1 with a BCVA of ≤ 0.7 and Group 2 with a BCVA of ≥ 0.8 . The groups were compared with each other in terms of various parameters.

In the second part of the study, the results of the annual follow-ups of DMEK patients in group 1 were analysed in the period from January 2021 to February 2022.

Three patients in this group underwent PTK at Düsseldorf University Hospital due to a visual acuity-limiting corneal scar. The patients' pre- and postoperative data were analysed retrospectively, particularly with regard to the visual rehabilitation achieved.

The results of the first part of the study showed a statistically significant association between reduced visual acuity after DMEK and the prevalence of corneal scars ($X^2 < 0.01$, $\Phi = 0.27$). The proportion of corneal scars was 25 % (29/116) in group 1 and 6 % (18/304) in group 2. Other negative factors influencing visual acuity were a higher patient age and a shorter follow-up period. Overall, 72.4 % of eyes after DMEK achieved a BCVA (Snellen) of ≥ 0.8 , 31.7 % achieved a BCVA of 1.0, and 27.6 % achieved a BCVA of ≤ 0.7 . In the second part of the study, all patients who underwent PTK showed a complete regression of scarring on imaging and an increase in visual acuity. Six months after PTK, the BCVA was 1.0 in all patients (Snellen). In addition, corneal regularity, astigmatism and wavefront error improved, while corneal thickness decreased.

Based on these results, we assume that anterior corneal scars are a relevant cause of reduced visual acuity after DMEK and can be successfully treated with PTK. We conclude that in clinical practice, patients with reduced visual acuity after DMEK should be examined for corneal scars as a treatable cause of visual acuity limitation.

Abkürzungsverzeichnis

Asti	Astigmatismus (dpt)
AT (max.)	maximale Ablationstiefe (μm)
AT (min.)	minimale Ablationstiefe (μm)
AT (zen.)	zentrale Ablationstiefe (μm)
AV	Ablationsvolumen (nl)
BCVA	bestkorrigierter Visus
BCVA (LogMAR)	logarithmierter bestkorrigierter Visus
BK	Pseudophakiebedingte bullöse Keratopathie
DM	Descemet-Membran
DMEK	Descemet-Membran Endothel Keratoplastik
dpt	Dioptrien
DSAEK	Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty
FED	Fuchs-Endotheldystrophie
HOAs	Aberrationen höherer Ordnung
LOAs	Aberrationen niederer Ordnung
MMC	Mitomycin C
n	Anzahl der Patientenaugen
N	Anzahl der Patienten
OZ	optische Zone (mm)
Pachy	Pachymetrie (μm)
pKp	perforierende Keratoplastik
PLK	posteriore lamelläre Keratoplastik
postOp	postoperativ
präOp	präoperativ
PRK	photorefraktive Keratektomie
PTK	phototherapeutische Keratektomie
Ref	Refraktion (dpt)
RLS	refraktive Laserkorrektion (dpt)
TAZ	Ablationszone (mm)
VAA-OCT	optische Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnittes
Z3, +1	horizontales Coma
Z3, -1	vertikales Coma
Z4, 0	sphärische Aberration

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Aufbau und Physiologie der Hornhaut.....	1
1.2	Fuchs-Endotheldystrophie.....	4
1.3	Pseudophakie bedingte bullöse Keratopathie.....	7
1.4	Descemet-Membran Endothel Keratoplastik.....	7
1.5	Scheimpflugkamera (Pentacam®).....	9
1.6	Optische Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts.....	10
1.7	Phototherapeutische Keratektomie.....	10
1.8	Ziele und Relevanz der Arbeit.....	11
2	Patienten und Methoden im ersten Studienteil	13
2.1	Descemet-Membran Endothel Keratoplastik-Operation.....	13
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	15
2.3	Visus der Studienkohorte mit Einteilung in Gruppe 1 und Gruppe 2.....	16
2.4	Demographie der Studiengruppen.....	16
2.5	Prävalenz von Hornhautnarben.....	17
3	Patienten und Methoden im zweiten Studienteil	18
3.1	Verlaufskontrollen der Gruppe 1 und Möglichkeit der PTK.....	18
3.2	Verlaufskontrollen: Demographie teilnehmender und nicht teilnehmender Patienten.....	18
3.3	Untersuchungen der Verlaufskontrollen.....	19
3.4	Auswertung der Verlaufskontrollen.....	19
3.5	Indikationsstellung und Durchführung der PTK.....	20
3.6	Demographie der PTK-Patienten.....	20
3.7	Präoperative ophthalmologische Untersuchungen.....	21
3.8	Bildgebende Verfahren.....	21
3.8.1	Optische Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts.....	21
3.8.2	Scheimpflugkamera Pentacam®.....	22
3.9	Durchführung der phototherapeutischen Keratektomie.....	23
3.9.1	Phototherapeutische Keratektomie-Operation.....	23
3.9.2	Postoperatives Management.....	24
3.10	Statistische Auswertung.....	25
4	Ergebnisse des ersten Studienteils	27
4.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	27
4.2	Visus der Studienkohorte.....	28
4.3	Demographie der Studiengruppen.....	30
4.4	Prävalenz von Hornhautnarben.....	31
4.5	Nachbeobachtungszeit der einzelnen Visusklassen.....	34

5	Ergebnisse des zweiten Studienteils	36
5.1	Teilnahme der Gruppe 1 an den Verlaufskontrollen.....	36
5.2	Verlaufskontrollen: Demographie teilnehmender und nicht teilnehmender Patienten	36
5.3	Verlaufskontrollen.....	37
5.3.1	Visusmessung (BCVA).....	37
5.3.2	Anteriore Hornhautnarben.....	39
5.3.3	Visus und anteriore Hornhautnarbe.....	39
5.4	Indikationsstellung der phototherapeutischen Keratektomie	40
5.5	Demographie der PTK-Patienten	40
5.6	Durchführung der PTK	42
5.7	Visus nach PTK.....	43
5.8	Optische Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts.....	43
5.9	Scheimpflugkamera (Pentacam®)	47
5.10	Sekundäre Studienergebnisse, Wellenfrontfehler	50
6	Diskussion des ersten Studienteils	55
6.1	Zusammenfassung der Studienergebnisse.....	55
6.2	Ein- und Ausschlusskriterien	55
6.3	Visus nach DMEK	56
6.4	Demographie der Studiengruppen.....	57
6.5	Hornhautnarben.....	60
7	Diskussion des zweiten Studienteils	62
7.1	Zusammenfassung der Studienergebnisse.....	62
7.2	Teilnahme der Gruppe 1 an den Verlaufskontrollen.....	62
7.3	Visusmessung (BCVA).....	63
7.4	Anteriore Hornhautnarben	64
7.5	Indikationsstellung der PTK	64
7.6	PTK-Patienten.....	65
7.7	Sekundäre Studienergebnisse der PTK	70
8	Limitationen	71
9	Zusammenfassung und Schlussfolgerung.....	72
10	Literaturverzeichnis	73
11	Anhang.....	78

1 Einleitung

1.1 Aufbau und Physiologie der Hornhaut

Die Hornhaut (lat. *Cornea*) grenzt das menschliche Auge zur Außenwelt hin ab. Das spezielle Bindegewebe der Hornhaut ist transparent und nicht vaskularisiert. Einerseits hat sie eine Barrierefunktion für das Auge, andererseits bildet sie gemeinsam mit dem Tränenfilm die wichtigste Komponente der visuellen Refraktion. Die Brechkraft der Hornhaut beträgt 43 Dioptrien, womit sie den größten Anteil an der Gesamtbrechkraft des Auges (60-70 Dioptrien) besitzt. (1-3) Die Hornhaut ist asphärisch und besitzt eine prolate Form, welche durch eine flache Hornhautperipherie und ein, in Relation dazu, steiles Hornhautzentrum zustande kommt (4). Die zentrale Hornhaut hat eine Dicke von etwa 550 µm, in der Peripherie ist diese mit etwa 700 µm größer. Der Durchmesser der adulten Hornhaut beträgt in etwa 11-12 mm horizontal sowie 9-11 mm vertikal. (1-3)

Präcornealer Tränenfilm

Der präcorneale Tränenfilm benetzt die Hornhaut und stellt eine Schutzschicht gegenüber der Umwelt dar. Das im Tränenfilm enthaltene Bakterizid 'Lysozym' schützt das Auge vor dem Eindringen von Bakterien. Zudem glättet der Tränenfilm die Hornhaut und gleicht kleine Unebenheiten der Hornhaut aus, was für die visuelle Refraktion des Auges von Bedeutung ist. Eine weitere Funktion des Tränenfilms ist die Versorgung der Hornhaut mit Nährstoffen, welche aus der Blutbahn über den Tränenfilm an die Hornhaut abgegeben werden können. (2, 3) Der Tränenfilm besteht aus drei Schichten: Die äußerste Schicht ist die Lipidschicht, welche von den Meibomdrüsen gebildet wird. Die Lipide reduzieren die Verdunstung des Tränenfilms. Die wässrige Schicht befindet sich mittig und wird durch die Tränendrüse des Auges produziert; sie macht den Großteil des Tränenfilms aus. Die Muzinschicht wird durch die Becherzellen gebildet und stellt die innerste Schicht dar. Sie bewirkt eine bessere Haftung des Tränenfilms am Hornhautepithel. (2, 4)

Die Hornhaut besteht aus fünf Schichten (Abb. 1):

1. Hornhautepithel
2. Bowman-Schicht
3. Hornhautstroma
4. Descemet-Membran
5. Hornhautendothel (1)

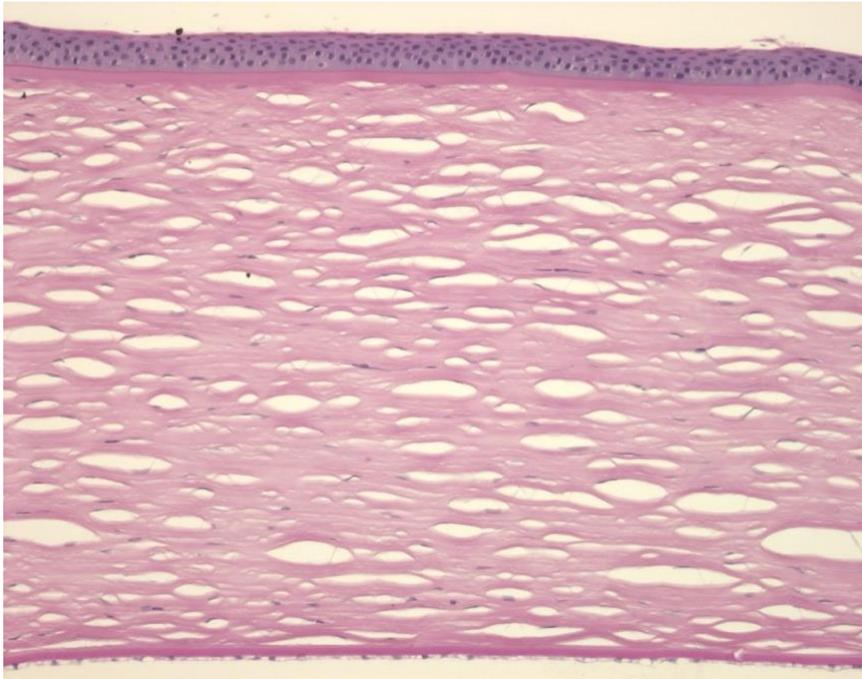


Abb. 1: **Mikroskopisches Bild der Cornea** in 10-facher Vergrößerung (Bildquelle: zur Verfügung gestellt von PD Dr. med. Johannes Menzel-Severing).

1. Hornhautepithel

Beim Hornhautepithel handelt es sich um ein mehrschichtiges, nicht-verhornendes Plattenepithel mit fünf bis sechs Zellschichten. Das Epithel schützt das darunterliegende Auge vor eindringenden Bakterien, Noxen und Fremdkörpern. (1, 3) Die Basalzellen bilden die unterste Schicht des Epithels und sitzen der Basalmembran direkt auf. Die Basalzellen sind in begrenztem Maße zur Mitose fähig und tragen somit zur Regeneration des Epithels bei. Im Falle einer Schädigung kann das Epithel innerhalb weniger Tage wieder neu aufgebaut werden. Darüber hinaus befinden sich Stammzellen in der Limbusregion. Diese Reserve ermöglicht ebenfalls eine Epithelregeneration bei Defekten mit Einbezug der Basalzellen. (2, 3) Den Abschluss des Epithels bildet die Basalmembran (lat. *Lamina limitans anterior*); sie besteht aus festem kollagenem Bindegewebe (Kollagen IV) und Laminin. (4)

2. Bowman-Schicht

Die Bowman-Schicht befindet sich unterhalb der Basalmembran, dabei handelt es sich um eine spezialisierte Schicht des Hornhautstromas. Sie enthält keine zellulären Bestandteile, sondern besteht größtenteils aus Kollagenfibrillen (Kollagen Typen I, III, V und VII). (5) An der Grenze zum Hornhautepithel legen sich die Kollagenfibrillen der unregelmäßigen Oberfläche der Basalmembran an. Der Übergang zum Hornhautstroma ist fließend; die Kollagenfibrillen organisieren sich zunehmend in regelmäßigen Bündeln. (6) Die Bowman-Schicht ist derb und stabilisiert die Form der Hornhaut, bei Beschädigung ist diese nicht regenerationsfähig. (1, 4)

3. Hornhautstroma

Das Stroma bildet mit rund 90 % den Hauptanteil der Hornhautdicke (3). Es setzt sich aus eng angeordneten Kollagenfibrillen, die in einem gitterförmigen Muster organisiert sind, sowie Proteoglykanen zusammen. Die Kollagenfibrillen werden aufgrund ihrer Anordnung auch Hornhautlamellen genannt und bestehen aus Typ-I- und Typ-V-Kollagen. Das Hornhautstroma ist zellarm, sodass vereinzelt vorkommende Keratozyten nur 2-3 % des Gesamtvolumens ausmachen. Der spezielle Aufbau des Stromas ermöglicht einerseits die Transparenz und hohe Festigkeit der Hornhaut, andererseits aber auch die Reduktion der Lichtstreuung bei Durchtritt der Lichtstrahlen. (2-4)

4. Descemet-Membran

Die Descemet-Membran (lat. *Lamina limitans posterior*) liegt unterhalb des Hornhautstromas und enthält insbesondere die Kollagen Typen IV und VIII (7). Die Membran enthält elastische Fasern, welche entscheidend zur Widerstandsfähigkeit der Hornhaut beitragen. Zur Vorderkammer des Auges hin wird die Descemet-Membran durch das Hornhautendothel begrenzt. (1, 2)

5. Hornhautendothel

Das Hornhautendothel ist einschichtig und dichtet als innerste Schicht die Hornhaut gegenüber dem Kammerwasser ab. Die Schlüsselaufgabe des Endothels ist die Dehydrierung des Stromas. Die Endothelzellen besitzen eine hohe Dichte an Natrium-Kalium-ATPasen, welche einen osmotischen Gradienten aufbauen, indem sie Elektrolyte aus der Hornhaut (relativ hypoosmotisch) ins Kammerwasser (relativ hyperosmotisch) transportieren. Der resultierende osmotische Gradient bewirkt einen Wasserausstrom aus

dem Hornhautstroma in die Vorderkammer. Gleichzeitig verhindert eine Vielzahl von Adhäsionsproteinen (lat. *Zonulae occludentes*) den Einstrom von Flüssigkeit in die Hornhaut. Durch diese Mechanismen sorgen die Endothelzellen für eine Entquellung und somit für die Aufrechterhaltung der cornealen Transparenz. (1, 2) Das Hornhautendothel ist nicht regenerationsfähig, sodass es im Laufe des Lebens zu einer Reduktion der Endothelzelldichte kommt. Zu Beginn des Lebens hat der Mensch eine Endothelzelldichte von etwa 3000-4000/ mm², die pro Jahr um 0,6 % abnimmt. (4) Bei einer Schädigung des Endothels resultiert ein gesteigerter Verlust von Endothelzellen, sodass die verbleibenden Zellen den Ausfall kompensieren müssen. In diesem Fall können sich die verbleibenden Endothelzellen „ausstrecken“, um die Lücken im Endothel zu schließen. Dies geht jedoch mit einer Größenzunahme (lat. *Polymegathismus*) und Formveränderung (lat. *Pleomorphismus*) einher, was in einer gestörten Pumpfunktion resultiert. (4) Eine verminderte Anzahl oder eine gestörte Funktion der Endothelzellen haben eine unzureichende Dehydrierung der Hornhaut und somit die Ausbildung eines Hornhautödems mit resultierender Visusminderung zur Folge. (1-4)

Innervation der Hornhaut

Die Hornhaut wird sensibel durch den *Nervus nasociliaris* versorgt, welcher dem ersten Trigeminusast (*Nervus ophthalmicus*) entspringt. Die Hornhaut gehört zu den am dichtesten sensibel innervierten Geweben des menschlichen Körpers. Daher sind jegliche Verletzungen oder Entzündungen der Hornhaut äußerst schmerzhaft und führen zu einem Blepharospasmus mit vermehrter Tränensekretion (griech. *Epiphora*). (2, 4)

1.2 Fuchs-Endotheldystrophie

Epidemiologie

Diese Studie untersucht Patienten, die an einer Fuchs-Endotheldystrophie (FED) erkrankt sind. Bei der FED handelt es sich um eine primäre, chronische Endotheldysfunktion der Hornhaut, welche weltweit auftritt und einem autosomal-dominanten Erbgang folgt. Meistens sind beide Augen der Patienten betroffen, wobei die FED bei Frauen geringfügig häufiger vorkommt als bei Männern. (8, 9) Die Erkrankung tritt überwiegend bei älteren Menschen auf und entwickelt sich in der Regel im vierten oder fünften Lebensjahrzehnt, wobei die ersten visuellen Beschwerden typischerweise eine Dekade später einsetzen. (10) Im Jahr 1967 untersuchten Lorenzetti und Kollegen das Vorkommen von zentralen,

cornealen *Guttae*, ein frühes klinisches Zeichen der FED, an 2002 Patientenaugen; 31 % der Patientenaugen zwischen 20 und 30 Jahren und sogar 70 % der Patientenaugen über 40 Jahren wiesen zentrale *Guttae* der Hornhaut auf (11). Folglich ist ein wesentlicher Anteil der älteren Bevölkerung betroffen, weshalb die FED, insbesondere im Kontext des demographischen Wandels und einer zunehmend alternden Gesellschaft, epidemiologisch an Bedeutung gewinnt. (9-11)

Symptomatologie

Die FED führt im fortgeschrittenen Stadium zu erheblichen Einschränkungen im Alltag der Betroffenen (12). Die ersten Symptome sind eine erhöhte Blendeempfindlichkeit sowie ein Verschwommensehen nach dem Aufwachen. Im Verlauf kommt es zur Abnahme der Sehschärfe bis im Endstadium nur noch Handbewegungen erkennbar sein können. Es bilden sich epitheliale und subepitheliale *Bullae* der Hornhaut, welche im Spätstadium aufreißen und zu episodischen Schmerzattacken führen können. (9, 13) Zudem zeigten Studien ein gehäuftes, gleichzeitiges Auftreten der FED mit anderen Erkrankungen wie Glaukom, Keratokonus sowie kardio-vaskulären Erkrankungen. (9)

Pathophysiologie

Pathophysiologisch verursacht ein beschleunigter Untergang der Endothelzellen eine reduzierte Endothelzellfunktion. Diese hat eine gestörte Entquellung der Hornhaut mit Zunahme der Hornhautdicke sowie der Ausbildung eines Hornhautödems zur Folge (vergleiche Abb. 2). (8, 12) Diagnostisch werden in der Spaltlampenuntersuchung *Guttae* sichtbar, dabei handelt es sich um zentrale Kollagenausbuchtungen der Descemet-Membran zwischen den Endothelzellen. Gleichzeitig nimmt die Dicke der Descemet-Membran, insbesondere der zentralen Anteile, durch die Bildung von zusätzlichen, kollagen Schichten zu. (9, 12)

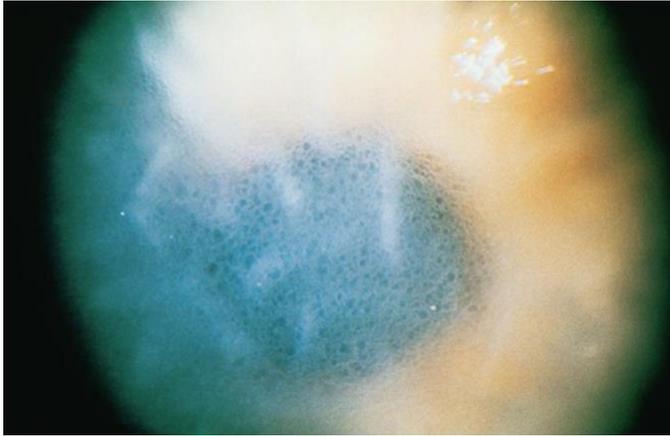


Abb. 2: Ausgeprägtes Hornhautödem infolge einer Fuchs-Endotheldystrophie (14).

Diagnostik

Die Diagnose der FED kann bei Vorliegen von beidseitigen, zentralen *Guttae* und gleichzeitigem Fehlen von Entzündungszeichen gestellt werden. Diese anatomischen Veränderungen der Hornhaut können mithilfe einer Spaltlampenuntersuchung nicht invasiv und frühzeitig erfasst werden. (12) Die FED kann nach Krachmer anhand dieser strukturellen Hornhautveränderungen in sechs Schweregrade eingeteilt werden. Bei niedrigen Graden (1 und 2) treten dabei nur vereinzelte *Guttae* auf, bei ansteigendem Schweregrad nimmt der Durchmesser der konfluierenden *Guttae* zu. Sobald ein Hornhautödem vorliegt, wird die FED dem höchsten Schweregrad (Grad 6) zugeteilt. (15) Heutzutage gilt die Einteilung der FED allein anhand der strukturellen Veränderungen als überholt und es werden zusätzlich die optischen Eigenschaften der Hornhaut und die subjektive Beeinträchtigung des Patienten miteinbezogen. Zentrale Elemente der Diagnostik sind somit regelmäßige Visus- und Refraktionsmessungen sowie standardisierte Fragebögen zur individuellen Beeinträchtigung durch die FED, wie z. B. der V-FUCHS Test (16). Darüber hinaus ist die Messung der effektiven Endothelzellichte von Bedeutung: Durch die Rausrechnung der von *Guttae* überlagerten Endothelzellen, ermöglicht diese Methode eine reliable Messung der Endothelzellzahl. Im Rahmen der Verlaufsbeobachtung wird mehrmalig die zentrale Dicke der Hornhaut bestimmt, z. B. mittels Scheimpflugkamera. (12)

Klinik und Therapie

Bedingt durch die oben genannten Prozesse kommt es im Verlauf der Erkrankung nicht nur zu Veränderungen der Hornhaurückfläche, sondern auch zu sekundären Veränderungen der gesamten Hornhaut (17). So können Veränderungen der Gesamtbrechkraft der Hornhaut entstehen, welche in einer Abnahme der Sehschärfe resultieren. Zudem sind eine Reduktion der Kontrastwahrnehmung und des Farbsehens sowie eine verstärkte Blendeempfindlichkeit möglich. (12) Im fortgeschrittenen Verlauf der FED kann es infolge eines chronischen Hornhautödems zur Bildung von subepithelialen und stromalen Hornhautnarben kommen (18). Die genannten Symptome können die Lebensqualität der Patienten einschränken und eine therapeutische Intervention erforderlich machen. Die Therapieindikation richtet sich dabei nach der Ausprägung der Hornhautveränderungen, der Abnahme des optischen Visus und der subjektiven Beeinträchtigung der Patienten. (12, 16)

1.3 Pseudophakie bedingte bullöse Keratopathie

Auslöser einer Pseudophakie bedingten bullösen Keratopathie (BK) ist ein chirurgisches Trauma, meist im Rahmen einer Kataraktoperation (19). Bedingt durch eine intraoperative Schädigung des Hornhautendothels kommt es zu einem Zerfall von Endothelzellen und damit einhergehend zur endothelialen Dekompensation mit Ausbildung eines chronischen Hornhautödems. Die Patienten leiden an Visusminderung, Augenschmerzen sowie vermehrter *Epiphora*. (20) Im Gegensatz zur FED sind histopathologisch keine *Guttae*, sondern subepitheliale und epitheliale *Bullae* zu finden (19). Die BK tritt als Komplikation bei etwa 1-2 % der Kataraktoperationen auf, was in Anbetracht der 20 Millionen an Katarakt Erkrankten ein nicht zu vernachlässigendes Krankheitsbild darstellt. Der Goldstandard in der Therapie der BK ist die Hornhauttransplantation, welche eine Visusrehabilitation sowie eine Symptomlinderung bewirkt. (20)

1.4 Descemet-Membran Endothel Keratoplastik

Vergleich der Hornhauttransplantationstechniken

Die Hornhauttransplantation ist derzeit die einzige kurative Therapie der FED, welche ihrerseits die Hauptindikation für eine Hornhauttransplantation darstellt (12). Im Fachbereich der Hornhauttransplantation existieren verschiedene Operationstechniken, welche in den letzten Jahren kontinuierlich weiterentwickelt wurden. Die älteste

Hornhauttransplantationstechnik ist die perforierende Keratoplastik (pKp), bei der alle Hornhautschichten transplantiert werden. Aufgrund stärker ausgeprägter postoperativer Astigmatismen und eines längeren Heilungsverlaufs wurde die pKp als Therapie für endotheliale Hornhauterkrankungen weitgehend von der posterioren lamellären Keratoplastik (PLK) abgelöst. Bei letzterer erfolgt eine selektive Transplantation der hinteren Hornhautanteile. Zur PLK gehören die *Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty* (DSAEK) und ihr Nachfolger, die Descemet-Membran Endothel Keratoplastik (DMEK). Bei der DSAEK werden das Hornhautendothel mit Descemet-Membran und die hinteren Anteile des Hornhautstromas transplantiert. Nachteile dieser Technik sind postoperative Veränderungen der physiologischen Hornhautanatomie und das vermehrte Auftreten von Rückflächenastigmatismen. (21, 22) Derzeitiger Goldstandard in der Therapie einer Vielzahl endothelialer Hornhauterkrankungen, darunter auch der FED und BK, ist die DMEK. (23) Diese ermöglicht eine selektive Transplantation des erkrankten Hornhautendothels inklusive Descemet-Membran ohne stromale Anteile. Im Gegensatz zur DSAEK kann die physiologische Hornhautanatomie wiederhergestellt bzw. erhalten werden. (21)

Indikationen und Komplikationen der DMEK

Indikationen für die DMEK sind Hornhautendothelerkrankungen ohne irreversible Trübung des Hornhautstromas. Dazu gehören die FED, die BK und das Transplantatversagen nach Hornhauttransplantation. (22) Obwohl die DMEK als etabliertes und minimalinvasives Verfahren gilt, kann es zu Komplikationen kommen. Die häufigste Komplikation ist die Transplantat-Dehiszenz, welche oftmals durch eine erneute Luft- oder Gasinjektion (engl. *Rebubbling*) therapiert werden kann (24-26). Bei kleinen Dehiszenzen kann zunächst eine spontane Wiederanlage des Transplantats abgewartet werden. Eine konsequente Rückenlage nach der Operation sowie die Verwendung von Schwefelhexafluorid (SF₆) anstelle von Luft, reduzieren das Risiko einer Transplantat-Dehiszenz. (27) Das Risiko einer Immunreaktion bzw. Transplantatabstoßung ist bei der DMEK geringer als bei anderen Transplantationsverfahren, was am ehesten auf die geringere Menge an Transplantatmaterial zurückzuführen ist (27-29). Das Makulaödem stellt eine weitere Komplikation dar und geht mit einer Reduktion des postoperativen Visus einher. Die Entwicklung eines Makulaödems soll postoperativ durch routinemäßige, optische Kohärenztomographien (OCT) frühzeitig erkannt werden. (24, 27, 30) Eine postoperative, intraokuläre Druckerhöhung bis hin zum Glaukom tritt bei der

DMEK ebenfalls seltener auf als bei der pKp oder DSAEK. Die Druckerhöhungen sind häufig steroidinduziert und sollen durch regelmäßige Augeninnendruckmessungen rechtzeitig erkannt werden. Insgesamt sind insbesondere schwere Komplikationen bei der DMEK seltener als bei ihren Vorgängern DSAEK und pKp. Diese Komplikationen sollen durch sorgfältige Untersuchungen des Spendergewebes und des potenziellen Empfängers minimiert werden. (24, 27)

Ergebnisse der DMEK

Die Überlegenheit der DMEK in der FED-Therapie gegenüber DSAEK und pKp spiegelt sich auch in deren postoperativen Ergebnissen wider: So verzeichnet die DMEK eine schnellere, postoperative Wundheilung und Visusrehabilitation. (21, 29) In Relation zu DSAEK und pKp führt die DMEK bei der Mehrzahl der FED-Patienten zu einem höheren, bestkorrigierten Visus (BCVA). (22, 29, 31, 32) Die prospektive PRICE-Studie aus den USA untersuchte im Jahr 2011 den post-DMEK Visus (Snellen) bei FED-Patienten: 98 % hatten 12 Monaten nach DMEK einen BCVA von $\geq 0,67$, 80 % der Augen hatten einen BCVA von $\geq 0,8$ und bei 41 % der Augen betrug der BCVA sogar $\geq 1,0$. (25) Abschließend lässt sich festhalten, dass sich die DMEK aufgrund einer geringeren Komplikationsrate und herausragenden Visusergebnissen als neuer Goldstandard in der Therapie von Hornhautendothelerkrankungen, darunter der FED und BK, etabliert hat. (21-23, 29)

1.5 Scheimpflugkamera (Pentacam®)

Das Vorliegen und die Ausprägung von stromalen und subepithelialen Hornhautnarben kann mithilfe verschiedener Methoden analysiert und quantifiziert werden. Dafür eignet sich neben der Betrachtung an der Spaltlampe unter anderem eine Hornhauttopographie bzw. -tomographie mittels Pentacam®. Diese ermöglicht eine kontaktlose, diagnostische Bildgebung des vorderen Augensegments. (33, 34) Die Messeinheit des Geräts besteht aus einer Scheimpflugkamera, kombiniert mit einer Spaltbeleuchtung, welche sich gemeinsam um das Auge drehen (35). Die Pentacam® produziert in wenigen Sekunden zahlreiche scharfe Aufnahmen von Hornhaut, Linse und Vorderkammer, die von einem angeschlossenen Computersystem ausgewertet werden. Augenbewegungen werden korrigiert, sodass ein dreidimensionales Bild des vorderen Augenabschnitts rekonstruiert werden kann. (33, 36) Mithilfe dieser Scheimpflugkamera können zahlreiche Parameter, darunter Kammerwinkel, Kammervolumen, Zentralradien, Linsendicke, und

Densitogramm (Linsen- oder Hornhauttrübung) erhoben werden. Zusätzlich erfolgt mithilfe der Pentacam® eine Messung der Hornhautdicke (Pachymetrie) sowie eine Bestimmung des Gesamtbrechwerts der Cornea. (33) Auch Vernarbungen der Hornhaut können analysiert werden, dabei kann sowohl die Ausbreitung der Narbe in die Tiefe als auch deren Effekt auf die Sehschärfe beurteilt werden. Die Hornhautnarben können mithilfe der Pentacam® bildlich dargestellt und topographisch eingeordnet werden. Durch die aufgeführten Aspekte trägt die Pentacamuntersuchung maßgeblich zur Beurteilung der individuellen Therapiebedürftigkeit von Hornhautnarben bei. (34)

1.6 Optische Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts

Die optische Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts (VAA-OCT) ist ein bildgebendes, nicht-invasives, diagnostisches Verfahren und ermöglicht eine reproduzierbare, detaillierte Darstellung aller Hornhautschichten und morphologischen Strukturen des vorderen Augensegments (37). So ist die VAA-OCT auch in Diagnostik und Therapie der FED von Bedeutung; mithilfe der VAA-OCT können pathologische Veränderungen oft frühzeitig erkannt werden, so werden die für die FED charakteristischen *Guttae* mittels VAA-OCT in der Regel früher sichtbar als in der herkömmlichen Spaltlampenuntersuchung. Auch postoperativ wird die VAA-OCT zur Überwachung des Therapieerfolgs der DMEK sowie der Transplantatadhäsion eingesetzt. (38, 39) Neben Pathologien, die das Hornhautendothels betreffen kann die VAA-OCT zudem zur Diagnostik von anterioren Hornhauterkrankungen verwendet werden. So können stromale und subepitheliale Vernarbungen der Hornhaut mithilfe der VAA-OCT diagnostiziert, sowie deren genaue Tomografie beurteilt werden. Insgesamt verfügt die VAA-OCT über ein breites Anwendungsspektrum und stellt neben der Pentacam® eine weitere Möglichkeit zur Analyse von Vernarbungen der Hornhaut dar. (37, 38)

1.7 Phototherapeutische Keratektomie

Die phototherapeutische Keratektomie (PTK) ist ein chirurgisches Verfahren und wird zur Behandlung von verschiedenen Hornhauterkrankungen genutzt. Bei der PTK wird ein Excimer-Laser verwendet, welcher, durch den Einsatz von ultraviolettem Licht, eine Gewebeabtragung im Mikrometerbereich ermöglicht. Diese Lasertechnik wurde initial für die refraktive Chirurgie entwickelt und kam erst später in der therapeutischen Hornhautchirurgie zum Einsatz. (40, 41) Mithilfe der PTK können Pathologien der

anterioren Hornhaut therapiert werden, zu denen neben Dystrophien, rezidivierenden Erosionen und oberflächlichen Trübungen auch anteriore Vernarbungen der Hornhaut gehören (40). Mittels PTK können solche visuslimitierenden Hornhautnarben entfernt und in der Folge eine Visusverbesserung realisiert werden. (40, 42)

Komplikationen und Kontraindikationen

Die PTK birgt allgemeine, operationsbedingte Risiken, darunter Wundheilungsstörungen, Infektionen, Entzündungen und Rezidive einer bestehenden Grunderkrankung. Eine spezifische Komplikation der PTK ist die unerwünschte Induktion von Brechkraftänderungen der Hornhaut, welche insbesondere eine Hyperopisierung sowie einen irregulären Astigmatismus bedingen können. Darüber hinaus kann es in seltenen Fällen zu transienten, subepithelialen Trübungen (engl. *Haze*) oder zur Reaktivierung einer herpetischen Keratitis kommen. (41) Relative Kontraindikation der PTK sind systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen und Virusinfektionen innerhalb der letzten sechs Monate (43). Die Einsatzmöglichkeiten der PTK werden jedoch auch durch die Tiefe der Läsion limitiert: In der Regel können nur oberflächliche Narben mittels PTK therapiert werden, eine zu hohe Eindringtiefe der Narbe stellt eine Kontraindikation dar. (43, 44)

1.8 Ziele und Relevanz der Arbeit

In der Literatur gibt es eine Vielzahl an Studien die den Erfolg sowie die schnellere und bessere Visusrehabilitation der DMEK, insbesondere im Vergleich zu alternativen Operationstechniken wie der DSAEK und der pKp, aufzeigen (45-47). Es mangelt jedoch weiterhin an Studien, welche Gründe für einen ausbleibenden Visusanstieg nach DMEK aufdecken. Bereits untersuchte Einflussfaktoren auf einen reduzierten post-DMEK-Visus sind Aberrationen höherer Ordnung (HOAs) (48-50), ein präoperativ niedriger Visus (51, 52), ein hohes Patientenalter zum Operationszeitpunkt (52) sowie ein präoperativ lange bestehendes Stromaödem (53). In dieser Dissertation wird ein weiterer Erklärungsansatz für die Diskrepanz zwischen präoperativen Erwartungen und dem post-DMEK-Visus untersucht: Der Einfluss von anterioren Hornhautnarben auf den Visus nach DMEK. Hornhautnarben können sich in fortgeschrittenen Stadien der FED infolge eines chronischen Stroma- oder Epithelödems bilden (18) und bleiben bei der DMEK unbeeinflusst, da hierbei selektiv nur das erkrankte Hornhautendothel zusammen mit der Descemet-Membran entfernt werden (21). In dieser Studie soll quantitativ erfasst werden,

inwieweit anteriore Hornhautnarben eine mögliche Ursache für eine reduzierte Sehschärfe nach DMEK sein können.

Die PTK bietet eine exzellente Möglichkeit Pathologien der anterioren Hornhaut, darunter auch stromale und subepitheliale Hornhautnarben, zu behandeln und dadurch eine Visusverbesserung zu realisieren (40, 43, 54). In der Literatur mangelt es jedoch an Studien über die PTK bei bereits transplantierten Augen nach DSAEK und insbesondere nach DMEK (42, 55-58). Somit sollen im zweiten Studienteil die Daten von DMEK-Patienten, welche aufgrund einer visuslimitierenden Hornhautnarbe eine PTK am Universitätsklinikum Düsseldorf erhalten haben, retrospektiv analysiert werden. Es soll eruiert werden, ob eine strukturierte und standardmäßige Suche nach anterioren Hornhautnarben in der DMEK-Nachsorge erforderlich ist, um residuale Visusbeeinträchtigungen erkennen und behandeln zu können.

Studienziele

1. Erster Studienteil: Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Prävalenz von Hornhautnarben und der Sehschärfe nach DMEK bei Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie oder bullöser Keratopathie.
2. Zweiter Studienteil: Analyse der demographischen und klinischen Daten sowie Evaluierung der erreichten Visusrehabilitation durch die phototherapeutische Keratektomie bei DMEK-Patienten mit visuslimitierender, anteriorer Hornhautnarbe.

2 Patienten und Methoden im ersten Studienteil

2.1 Descemet-Membran Endothel Keratoplastik-Operation

Aufbereitung des Spendergewebes

Aus den Leichnamen der Hornhautspender wurden zunächst Korneoskleralscheiben gewonnen und in der Hornhautbank kultiviert, gemäß der Richtlinie zum Führen einer Hornhautbank der Bundesärztekammer (59). Nach erfolgter Evaluation der Endothelzellichte und -morphologie wurden die Hornhäute zur Präparation freigegeben. Die nächsten Schritte der Präparation erfolgten im Operationssaal durch den Operateur unter Anwendung der von Dapena et al. erstmals beschriebenen *No-touch-Technik*. (21, 60) Hierfür wurden die Korneoskleralscheiben zunächst auf einem speziellen Halteapparat montiert, wobei das Endothel nach oben zeigte. Im Rahmen der *No-touch-Technik* kamen nun ein scharfes, sogenanntes 'Tunnelmesser', und eine Pinzette zum Einsatz. Mit Hilfe dieser Instrumente wurde die Descemet-Membran (DM) mit angrenzendem Trabekelmaschenwerk von der restlichen Hornhaut abgelöst. Das Verfahren trägt den Namen *No-touch*, weil nur der Trabekelmaschenwerkkring und der periphere Rand der DM, nicht jedoch die später transplantierte DM mit Endothel, direkt berührt und damit manipuliert werden (21, 60). Das Transplantat wurde nun mit Trepan trepaniert und anschließend wurden der periphere Rand der DM sowie das Trabekelmaschengewebe entfernt. Eine Spülung mit Kochsalzlösung führte zur Bildung der Descemet-Rolle: Das Transplantat rollt sich ein, wobei das Endothel nach außen zeigt. Abschließend wurde das Transplantat mit 0,04 %iger Trypanblau-Lösung mehrmals angefärbt, um eine bessere Visualisierung des Transplantats, während der DMEK-Operation zu erreichen (60, 61).

Implantation des Transplantats in das Empfängerauge

Präoperativ wurde bei allen Patienten eine periphere YAG-Laser-Iridotomie (kleine Iris-Perforation mittels Laser, sogenannter 'Luftblock') durchgeführt, um einer Erhöhung des Augeninnendrucks intra- und postoperativ vorzubeugen (27). Zu Beginn der DMEK-Operation wurden eine Hauptinzision bei 12 Uhr sowie zwei Parazentesen bei drei und neun Uhr am Patientenauge vorgenommen. Anschließend wurde über eine der Parazentesen die Vorderkammer mit Luft gefüllt. Im nächsten Schritt folgte die Durchführung einer Descemetorhexis, wodurch die erkrankte DM mitsamt des Endothels des Empfängerauges entfernt wurde. Übrig gebliebene DM-Reste, sogenannte „DM-

Inseln“, wurden anschließend gründlich entfernt, da sie die postoperative Sehschärfe und die Transplantatadhärenz beeinträchtigen können (21, 61). Als nächstes erfolgte die Insertion des Transplantats. Hierfür wurde das eingerollte und angefärbte DMEK-Transplantat über die Hauptinzision mittels Glaspipette in das Empfängerauge injiziert. Um die korrekte Pumprichtung der Endothelzellen zu erreichen und somit einer frühen Transplantatablösung vorzubeugen, ist die präzise Ausrichtung des Transplantats entscheidend. Diese ist gegeben, wenn das Endothel des Transplantats der Iris des Empfängerauges zugewandt ist (61). Das Transplantat wurde durch vorsichtige Streichbewegungen der Kanüle auf der äußeren Hornhaut entfaltet. Die korrekte Position des Transplantats wurde durch gezieltes Eindrücken der Hornhautoberfläche (van Dijk-Technik) erreicht. Periphere Faltenbildungen des Transplantates wurden mithilfe des *Bubble-Bumping* Manövers geglättet: Mit der Kanüle wurde auf die äußere Hornhaut oberhalb der Transplantatfalte geklopft, sodass diese verschwand. Alternativ konnten gezielt eingebrachte, kleine Luftblasen die eingerollten Ränder wieder entfalten. (61) Bei Vorliegen eines vollständig aufgeklappten und korrekt positionierten Transplantats wurde abschließend eine Tamponade mit 20 %igem Schwefel-Hexafluorid (SF₆)-Gas in das Empfängerauge eingebracht.

Postoperative Patientenversorgung

Die Patienten verblieben postoperativ für ca. 72 Stunden in Rückenlage. Ziel der konsequenten Rückenlagerung ist die Verhinderung einer Transplantatablösung (21, 61). Die Patienten blieben bei täglicher Befundkontrolle durchschnittlich fünf Tage in stationärer Behandlung, Kontrolltermine wurden planmäßig nach einer Woche, einem Monat, sechs Monaten, einem Jahr und anschließend im Jahresintervall durchgeführt. Im Zuge der DMEK-Kontrollen fanden eine Visusmessung, eine ausführliche ophthalmologische Anamnese sowie eine Transplantatkontrolle mittels Spaltlampenuntersuchung und ggfs. VAA-OCT statt. Darüber hinaus wurden weitere Kontrolltermine bei einem niedergelassenen Augenarzt mit kürzeren Vorstellungsintervallen empfohlen.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In dieser monozentrischen Studie wurden zunächst retrospektiv die klinischen Daten aller Patienten untersucht, welche sich im Zeitraum zwischen März 2014 und Dezember 2020 einer DMEK-Operation in der ophthalmologischen Abteilung der Uniklinik Düsseldorf unterzogen haben (Ethiknummer 2021-1387, Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität). In die Studie wurden DMEK-Operationen als primäre DMEK, Re-DMEK nach Transplantatversagen sowie Triple-DMEK (DMEK kombiniert mit einer Kataraktoperation) eingeschlossen. Die Grundleiden der Patienten waren eine Fuchs-Endotheldystrophie oder eine bullöse Keratopathie nach Pseudophakisierung. Andere DMEK-Indikationen wurden von der Studie ausgeschlossen, um eine bessere Vergleichbarkeit der Patientengruppen zu erreichen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine fehlende Wiedervorstellung der Patienten in der Klinik: Es musste mindestens eine postoperative Visusbestimmung nach Entlassung vorliegen. Zusätzlich wurden Patienten mit visusreduzierenden Begleiterkrankungen ausgeschlossen, da bei Vorliegen solcher Komorbiditäten Veränderungen des postoperativen Visus nicht eindeutig auf den Einfluss der Hornhautnarbe zurückgeführt werden können.

Auflistung der ausgeschlossenen Begleiterkrankungen:

- Makuladegeneration (trocken oder exsudativ)
- Glaukom
- Z. n. Amotio retinae
- Amblyopie
- Irvine Gass Syndrom/ chronisches zystoides Makulaödem
- Diabetische Retinopathie
- Epiretinale Gliose
- Makulaforamen
- Transplantat-/ Hornhautdekomensation
- Z. n. anteriorer ischämischer Optikusneuropathie
- Z. n. Herpesinfektion/ herpetischer Keratitis
- Veränderungen von Iris oder Linse (IOL-Dislokation, Nachstar, Z. n. Irisplastik, Kapselphimose, dezentrierte Pupille)
- Z. n. Hornhautulkus
- Epitheliale Basalmembrandystrophie
- Sonstige großflächige Hornhauttrübung mit Transparenzminderung
- Limbusstammzellinsuffizienz
- Keratokonus

2.3 Visus der Studienkohorte mit Einteilung in Gruppe 1 und Gruppe 2

Bei den eingeschlossenen Patienten wurde der Visus retrospektiv erhoben und somit zunächst die Visusergebnisse der gesamten Studienkohorte analysiert. Es wurde stets der im Rahmen der letzten Wiedervorstellung gemessene, bestkorrigierte Visus (BCVA) beurteilt. Im Falle des Vorliegens von mehreren Visusmessungen zu diesem Zeitpunkt, wurde der höchste Visuswert berücksichtigt, unabhängig von der Methode der Refraktionsbestimmung. Anschließend wurden die Patienten in Abhängigkeit ihres BCVAs in zwei Gruppen aufgeteilt. In Gruppe 1 wurden alle Patienten mit einem zuletzt gemessenen BCVA von kleiner oder gleich 0,7 (Snellen) eingeschlossen, die Patienten mit einem BCVA von 0,8 bis 1,0 (Snellen) wurden Gruppe 2 zugeteilt.

2.4 Demographie der Studiengruppen

Für die vorliegende retrospektive Studie wurden die Krankenakten der DMEK-Patienten im Krankenhausinformationsprogramm Medico gesichtet. Dieses Programm wird standardmäßig im Universitätsklinikum Düsseldorf zur Patientendokumentation verwendet.

Folgende Patientendaten wurden erfasst:

- Biologisches Geschlecht (männlich/ weiblich)
- Augenseite (rechts/ links)
- Alter (zum Operationszeitpunkt)
- Grunderkrankungen (FED/ BK)
- Nachbeobachtungszeit nach DMEK
- Zuletzt gemessener, bestkorrigierter Visus (BCVA)
- Ggfs. vorbeschriebene Hornhautnarbe

Anschließend wurden die beiden Gruppen hinsichtlich der aufgeführten Parameter verglichen. Ziel war die Herausstellung von Unterschieden, welche, neben dem Vorliegen anteriorer Hornhautnarben, möglicherweise ebenfalls einen signifikanten Effekt auf den postoperativen Visus besitzen. Darüber hinaus wird durch die Erhebung der genannten Patientendaten ein Vergleich der Struktur des Patientenkollektivs mit anderen Studiengruppen ermöglicht.

2.5 Prävalenz von Hornhautnarben

Die Patientenakten wurden auf das Vorliegen von stromalen und subepithelialen Hornhautnarben gescreent, die als anteriore Vernarbungen klassifiziert werden. Dokumentierte *Haze*, sonstige Trübungen sowie Interface-Narben der Hornhaut blieben unberücksichtigt. Es wurde erfasst, ob eine Hornhautnarbe in den Patientenakten vorbeschrieben ist oder nicht. Eine weitergehende Klassifikation der Hornhautnarben nach ihrer Lage, Ausbreitung oder Tiefe fand dabei nicht statt. Anschließend wurde die Prävalenz von Hornhautnarben sowohl für Gruppe 1 und Gruppe 2 als auch für die gesamten Studienkohorte sowie separat für die einzelnen Visusklassen ermittelt. In Abb. 3 wird der Ablauf des Einschlussprozesses sowie die Gruppenzuteilung veranschaulicht.

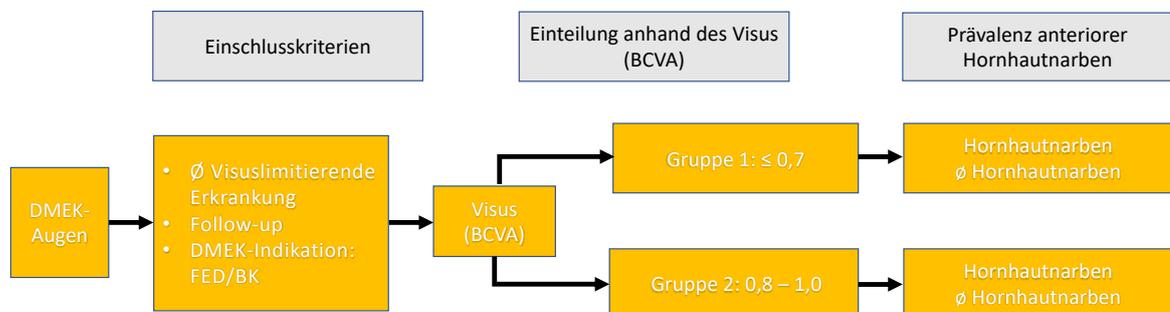


Abb. 3: Flussdiagramm zur Veranschaulichung des Ablaufes der Einteilung in die Kohorte sowie nachfolgend in Gruppe 1 und Gruppe 2:

1. Festlegung der Patientenkohorte mittels Einschlusskriterien:

Ausschluss visuslimitierender Erkrankungen: Siehe Auflistung, Follow-up: Mindestens eine postoperative Visusmessung im Rahmen eines ambulanten Kontrolltermins, FED = Fuchs Endotheliale Hornhautdystrophie, BK = bullöse Keratopathie, DMEK= Descemet-Membran Endothel Keratoplastik

2. Aufteilung der Patientenkohorte in Gruppe 1 und 2 anhand des zuletzt gemessenen bestkorrigierten Visus (BCVA, Snellen)

3. Screening der Patientenakten auf vorbeschriebene Hornhautnarben.

3 Patienten und Methoden im zweiten Studienteil

3.1 Verlaufskontrollen der Gruppe 1 und Möglichkeit der PTK

Patienten, die sich einer DMEK am Universitätsklinikum Düsseldorf unterzogen haben, werden im Rahmen der Routineversorgung zu jährlichen Verlaufskontrollen einbestellt. Seit 2020/2021 ermöglicht die Anschaffung eines Excimer-Lasers sowie die Einstellung qualifizierten ärztlichen Personals (Priv.-Doz. Dr. med. Seiler, Augen Chirurg) die Durchführung von phototherapeutischen Keratektomien (PTK) am Universitätsklinikum. Im zweiten Studienteil wurden zunächst retrospektiv die klinischen Daten der jährlichen Verlaufskontrollen der Patienten aus Gruppe 1 (Patienten mit reduziertem Visus im ersten Studienteil) für den Zeitraum von Januar 2021 bis Februar 2022 analysiert. Dieser Zeitraum wurde separat untersucht, da ab Beginn dieses Zeitraums die wellenfrontgeführte PTK als Standardbehandlung am Universitätsklinikum Düsseldorf etabliert wurde. Wurde bei den DMEK-Verlaufskontrollen eine anteriore Hornhautnarbe durch die behandelnden Ärzte als visuslimitierend eingestuft, konnte im Einzelfall eine PTK angeboten und bei entsprechendem Wunsch der Patienten durchgeführt werden. Der prä- und postoperative Verlauf der DMEK-Patienten aus Gruppe 1, die sich einer PTK unterzogen, wurde aus den klinischen Unterlagen extrahiert und strukturiert analysiert (Ethiknummer: 2024-2946, Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität).

3.2 Verlaufskontrollen: Demographie teilnehmender und nicht teilnehmender Patienten

Im nächsten Schritt wurden die demographischen Daten der an den Routinekontrollen teilnehmenden und nicht teilnehmenden Patienten der Gruppe 1 verglichen. Ziel war die Detektion möglicher Unterschiede und damit potenzieller Ursachen für die unterschiedliche Teilnahmebereitschaft der Patienten. Für den Vergleich wurden die gleichen Parameter herangezogen, die bereits im ersten Studienteil erhoben wurden:

- Biologisches Geschlecht (männlich/ weiblich)
- Augenseite (rechts/ links)
- Alter (zum Operationszeitpunkt)
- Nachbeobachtungszeit nach DMEK
- Grunderkrankungen (FED/ BK)
- Zuletzt gemessener, bestkorrigierter Visus (BCVA)
- Ggfs. vorbeschriebene Hornhautnarbe

3.3 Untersuchungen der Verlaufskontrollen

Im Rahmen der Verlaufskontrollen der DMEK-Patienten wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Ophthalmologische Anamnese
- Visusmessung (BCVA)
- Vollständige klinische (Spaltlampen-)Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts

Mittels Spaltlampenuntersuchung wurden die Patienten neben anderen pathologischen Befunden auch auf das Vorliegen von Hornhautnarben hin überprüft. Patienten mit subepithelialer und stromaler Hornhautnarbe wurden hinsichtlich einer bestehenden Visuslimitation durch die Hornhautnarbe sowie der Möglichkeit einer phototherapeutischen Keratektomie hin untersucht. Der Ablauf der Verlaufskontrollen sowie die Diagnostik möglicher PTK-Patienten wird in Abb. 4 dargestellt.

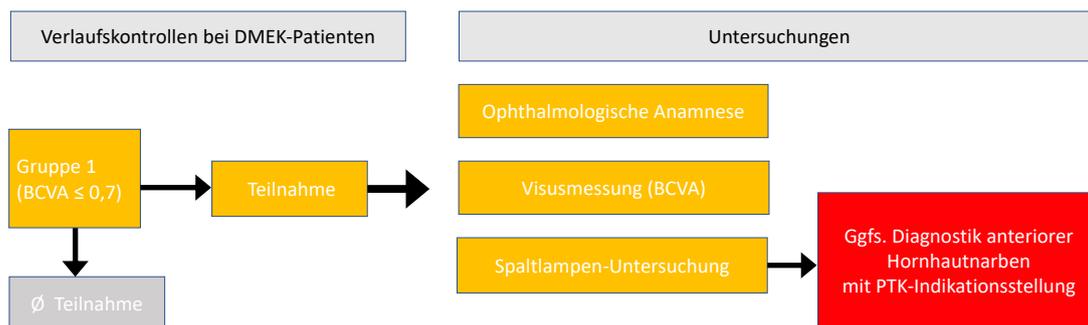


Abb. 4: Flussdiagramm zur Veranschaulichung des Ablaufs der Verlaufskontrollen der Gruppe 1 und Diagnostik anteriorer Hornhautnarben mit möglicher PTK-Indikation.

Gruppe 1 = vordokumentierter BCVA von kleiner oder gleich 0,7 (Snellen) im ersten Studienteil, BCVA = bestkorrigierter Visus.

3.4 Auswertung der Verlaufskontrollen

In dieser Arbeit wurden die im Rahmen der routinemäßigen Verlaufskontrollen der Gruppe 1 erhobenen Befunde retrospektiv analysiert. Hierfür wurden zunächst die Visusergebnisse, die während des Kontrolltermins ermittelt wurden, mit den Ergebnissen derselben Patientengruppe aus dem ersten Studienteil zu einem früheren Zeitpunkt verglichen und analysiert. Es wurde ermittelt, inwiefern die zuvor beschriebenen Hornhautnarben in der aktuellen Verlaufskontrolle verifiziert werden konnten, ob neue

Hornhautnarben erstmalig festgestellt wurden oder ob bereits diagnostizierte Hornhautnarben nicht mehr nachweisbar waren. Zuletzt wurden die beiden Faktoren anteriore Hornhautnarbe und der BCVA der Patienten gemeinsam ausgewertet. Hierfür wurden die Patientenaugen in folgende vier Subgruppen eingeteilt:

- Hoher Visus ($\geq 0,8$, Snellen) mit Hornhautnarbe
- Hoher Visus ($\geq 0,8$, Snellen) ohne Hornhautnarbe
- Reduzierter Visus ($\leq 0,7$, Snellen) mit Hornhautnarbe
- Reduzierter Visus ($\leq 0,7$, Snellen) ohne Hornhautnarbe

3.5 Indikationsstellung und Durchführung der PTK

Im Rahmen der Verlaufskontrollen nach DMEK wurden bei Patienten mit verifizierter, anteriorer Hornhautnarbe die Indikation zur PTK geprüft sowie mögliche Kontraindikationen ausgeschlossen. Besonderes Augenmerk lag auf der Eruiierung der durch die Hornhautnarbe bedingten, subjektiven Beeinträchtigung der Patienten. Hierbei wurde gezielt nach einer erhöhten Blendeempfindlichkeit sowie einer Reduktion der Kontrastsensitivität gefragt. Wurde die Hornhautnarbe abschließend als visuslimitierend eingestuft und bestand darüber hinaus ein Behandlungswunsch seitens der Patienten, so wurde eine PTK angeboten und im Bedarfsfall durchgeführt.

3.6 Demographie der PTK-Patienten

Im Rahmen eines präoperativen Anamnesegesprächs wurden demographische Daten der PTK-Patienten ermittelt. Diese ermöglichen eine bessere Vergleichbarkeit der Patienten, sowohl untereinander als auch zu anderen Studiengruppen.

Auflistung der demographischen Patientendaten:

- Biologisches Geschlecht (männlich/ weiblich)
- Geburtsjahr
- Augenseite (rechts/ links)
- Alter (zum Operationszeitpunkt der DMEK und der PTK)
- Grunderkrankungen (FED/ BK)
- Ophthalmologische Erkrankungen
- Somatische Erkrankungen
- Medikamenteneinnahme

3.7 Präoperative ophthalmologische Untersuchungen

Die PTK-Patienten wurden präoperativ ophthalmologisch voruntersucht, um bestehende, aber bisher unerkannte Pathologien auszuschließen. Solche Pathologien können sowohl eine Visusreduktion mitverursachen als auch das postoperative PTK-Ergebnis beeinträchtigen.

Auflistung der präoperativen ophthalmologischen Untersuchungen:

- Aktuelle Visusmessung (BCVA)
- Augeninnendruckmessung nach Goldmann
- Schirmer-Test
- Sensibilität der Hornhaut
- Pachymetrie der Hornhaut
- Endothelzellzahl der Hornhaut
- VAA-OCT
- Scheimpflugkamera

Im Rahmen der Untersuchung wurde erneut der bestkorrigierte Visus (BCVA) gemessen, um einen aktuellen und möglichst genauen Referenzwert zu ermitteln. Des Weiteren wurde bei den PTK-Patienten eine Augeninnendruckmessung nach Goldmann durchgeführt. Ziel dieser Untersuchung ist die Detektion eines erhöhten intraokulären Drucks, welcher als Warnzeichen für glaukomatöse Veränderungen gilt. Der Schirmer-Test stellt einen weiteren präoperativen Test dar, durch den insbesondere eine Störung der Tränensekretion detektiert wird, ein Leitsymptom der hyposekretorischen *Keratokonjunktivitis sicca*. Zudem wurde mittels Pachymetrie die Dicke der Hornhaut ermittelt. Diese ist von Bedeutung, da die PTK zu einer Reduktion der Hornhautdicke führen kann. Zuletzt wurde neben der Prüfung der Hornhautsensibilität auch eine Ermittlung der Endothelzellzahl durchgeführt.

3.8 Bildgebende Verfahren

3.8.1 Optische Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts

Bei den PTK-Patienten wurde prä- und postoperativ eine optische Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts (VAA-OCT) durchgeführt, wofür das Gerät SPECTRALIS® der Firma Heidelberg Engineering verwendet wurde. Um eine optimale, ruhige Aufnahmeposition zu gewährleisten, wurden für Kinn und Stirn der Patienten

entsprechenden Stützen vorbehalten. Anschließend wurden die Patienten dazu aufgefordert einen Punkt mit beiden Augen konstant zu fixieren, möglichst ohne eine Veränderung der Augen -oder Kopfposition und möglichst ohne Blinzeln. Mithilfe eines Joysticks konnte der Untersucher die Position der VAA-OCT verändern, bis Cornea und Linse vollständig im Akquisitionsfenster abgebildet waren und sich deren Lichtreflektion mittig im Zentrum des Auges befand. Nach Auffinden der korrekten OCT-Position konnte die OCT-Untersuchung durchgeführt werden, wobei Aufnahmen von schlechter Qualität, durch Blinzeln oder spontane Augenbewegungen, wiederholt wurden. Das verwendete Anterior-Segment-Modul der SPECTRALIS® ermöglicht, neben der Darstellung von Sklera und Kammerwinkel, auch die hochauflösende Abbildung der Cornea. Die Abb. 5 zeigt die beispielhafte VAA-OCT-Aufnahme eines gesunden Auges. Durch den Vergleich der VAA-OCT-Aufnahmen prä- und post-PTK kann ein Schwund der Hornhautnarben und damit der Erfolg des Eingriffs beurteilt werden.

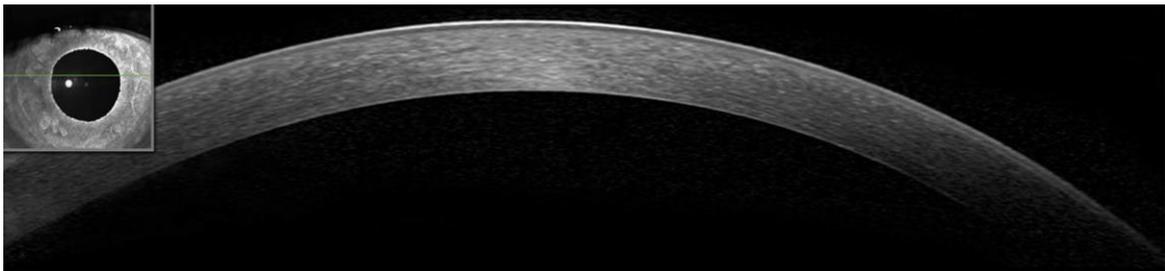


Abb. 5: OCT-Aufnahme der Cornea im Anterior-Segment-Modul eines gesunden Auges. Obere linke Ecke = Infrarotbild des vorderen Augenabschnitts (die grüne Linie zeigt die Position des OCT-Scans) (Bildquelle: Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland).

3.8.2 Scheimpflugkamera Pentacam®

Im Rahmen der PTK-Behandlung wurde bei den Patienten zusätzlich eine Aberrometrie sowie eine corneale Topographie und Tomographie mithilfe der Pentacam® des Herstellers OCULUS Optikgeräte GmbH in Wetzlar durchgeführt. Die Untersuchung findet im Sitzen statt, erneut wurden Kinn und Stirn durch entsprechende Vorrichtungen stabilisiert. Anschließend wird der Patient vom Untersucher dazu aufgefordert, einen schwarzen Ring in einem blauen Balken mit den Augen zu fixieren. Sobald der Untersucher die Idealposition des Messkopfes gefunden hat, wird die Messung automatisch durchgeführt. In Abb. 6 wird die verwendete Pentacam® dargestellt.



Abb. 6: **Bild der Pentacam® Scheimpflugkamera** (Bildquelle: OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland).

Folgende Daten können von der Pentacam® u. a. angezeigt werden:

- Keratometerwerte (K-Werte): Verschiedene Brechkraftwerte im Hornhautzentrum
- Radienwerte (R-Werte): Verschiedene Krümmungsradien im Hornhautzentrum
- Astigmatismus (Asti): Astigmatismus im Hornhautzentrum (Vorder- und Rückseite)
- Achse (Ach): Achse des Astigmatismus
- Asphärizität (Q): Asphärizität der Hornhaut
- Pachymetrie (Pachy): Hornhautdicke an folgenden Messorten; Pupillenzentrum, Apex und die dünnste Stelle der Hornhaut

Mithilfe der Pentacam® kann eine Vielzahl cornealer Parametern analysiert werden. Neben der VAA-OCT stellt die Pentacam® ein weiteres, aussagekräftiges, bildgebendes Verfahren dar, um den Erfolg der PTK präzise eruieren zu können.

3.9 Durchführung der phototherapeutischen Keratektomie

3.9.1 Phototherapeutische Keratektomie-Operation

Bei den Patienten wurde eine wellenfrontgeführte, transepitheliale, phototherapeutische Keratektomie durchgeführt. Hierfür wurde zu Beginn im Rahmen der Tropfanästhesie Oxybuprocainhydrochlorid 4 mg/ml Augentropfen (Conjuncain® EDO, Bausch & Lomb) auf die Hornhaut appliziert. Danach wurde eine Hautdesinfektion unter Verwendung eines jodhaltigen Antiseptikums durchgeführt. Anschließend erfolgte die PTK in einem Bereich von 7,3–8,0 mm durch den Excimer-Laser Schwind Amaris 1050 (Schwind eye-tech-

solutions GmbH, Kleinostheim, Deutschland, siehe Abb. 7). Die maximale Ablationstiefe wurde dabei im Vorhinein anhand der cornealen Bildgebung (Scheimpfluganalyse mittels Pentacam® und Sirius®) berechnet, unter Berücksichtigung der Ausprägung der subepithelialen bzw. stromalen Narbe sowie der Epitheldicke der Hornhaut. Als Nächstes wurde Mitomycin C 0,02 % auf die Hornhaut appliziert und nach 120 Sekunden mit Kochsalzlösung abgespült. Abschließend wurde das Auge mit einer therapeutischen Kontaktlinse versorgt.



Abb. 7: **Bild des Excimer-Laser Schwind Amaris 1050** (Bildquelle: SCHWIND eye-tech-solutions GmbH, Kleinostheim, Deutschland).

3.9.2 Postoperatives Management

Als standardisierte, postoperative Therapie wurden in der ersten Woche folgende Medikamente verordnet: Dexamethason-haltige Augentropfen dreimal täglich (Monodex®), antibiotische Augentropfen viermal täglich (Floaxal-EDO®) sowie pflegende und befeuchtende Augentropfen stündlich (Hylo-Comod®). Die therapeutische Kontaktlinse konnte nach Epithelschluss meist am siebten postoperativen Tag im Rahmen einer erneuten Wiedervorstellung entfernt werden. Anschließend wurde die Therapie mit Monodex®, bei monatlicher Reduktion um einen Augentropfen pro Tag, fortgeführt. Die Monodex®-Therapie mit einem Augentropfen pro Tag soll, unabhängig von der PTK, lebenslang weitergeführt werden, um das Risiko einer Transplantatabstoßung nach DMEK zu reduzieren.

Regelmäßige Verlaufskontrollen in der Klinik fanden bis zu einem Zeitpunkt von sechs Monaten postoperativ statt. Hierbei wurden neben Visusmessungen (BCVA) auch corneale Topographien sowie Aberrometriemessungen durchgeführt. Der Fokus lag auf der frühzeitigen Erkennung von Komplikationen, darunter insbesondere Wundheilungsstörungen, Rezidive oder Entzündungen. In Abb. 8 ist der Ablauf von Indikationsstellung, Planung, Durchführung und postoperativem Management der PTK dargestellt.



Abb. 8: Schema zur Veranschaulichung des Ablaufs der phototherapeutischen Keratektomie mit Indikationsprüfung, Planung, Durchführung und postoperativem Management. BCVA = bestkorrigierter Visus, „adverse events“ = unerwartete und unerwünschte Ereignisse mit negativem Einfluss auf das postoperative PTK-Ergebnis.

3.10 Statistische Auswertung

Für die Erfassung der Daten und die statistische Analyse wurde Microsoft Excel[®] (Microsoft Corporation, Version 16.55) genutzt. Die Messwerte des Snellen-Visus wurden zur statistischen Auswertung log-transformiert (Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels, LogMAR, siehe Tabelle 1). Für die statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $\leq 0,05$ definiert. Die deskriptive Analyse umfasste die Berechnung von Minimum, Maximum, Mittelwert mit Standardabweichung und des Medians. Der Vergleich zwischen zwei Gruppen hinsichtlich der Prävalenz von vorbeschriebenen Hornhautnarben erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test (kategoriale Variable in zwei unabhängigen Gruppen), wobei für die Ermittlung der Effektstärke Phi ϕ verwendet wurde. Für den Vergleich zweier Gruppen miteinander (Gruppe 1 und Gruppe 2; Teilnahme und keine Teilnahme an den Verlaufskontrollen) wurde jeweils der unabhängige t-Test verwendet. Dieser Test wurde bei binären Variablen (Geschlecht, Grundleiden, Augenseite) sowie bei metrischen Variablen (logarithmierter BCVA,

Nachbeobachtungszeit, Alter zum Operationszeitpunkt) angewendet. Darüber hinaus wurde zum Vergleich von Parametern innerhalb einer Gruppe (prä- und postoperativ, BCVA des ersten Studienteil und zweiten Studienteils) jeweils der abhängige t-Test verwendet. Hierbei wurden die Variablen logarithmierter BCVA, Pachymetrie und Astigmatismus berücksichtigt.

Tabelle 1: **Visusumrechnungstabelle**; Konvertierung der einzelnen, aufsteigenden Visusstufen aus der Dezimalform (Snellen) in seine logarithmische Form (LogMAR).

Dezimal (Snellen) →	LogMAR	Dezimal (Snellen) →	LogMAR
0,10	1,00	0,40	0,40
0,125	0,90	0,50	0,30
0,20	0,70	0,63	0,20
0,25	0,60	0,80	0,10
0,32	0,50	1,00	0,00

4 Ergebnisse des ersten Studienteils

4.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Insgesamt erfolgte im Zeitraum zwischen März 2014 und Dezember 2020 bei 760 Patientenaugen eine DMEK an der Uniklinik Düsseldorf. Für die vorliegende Studie erfüllten 420 dieser Augen die Einschlusskriterien. Ausgeschlossen anhand der Patientenakte wurden 340 Patientenaugen (siehe Tabelle 2). Der Großteil dieser Augen (n = 255) wurde aufgrund einer, neben der FED oder BK bestehenden, okulären Erkrankung mit möglicher Visusreduktion ausgeschlossen (siehe Tabelle 3). Weitere 58 Patientenaugen wurden aufgrund eines fehlenden Follow-ups (d. h. keine ambulante Wiedervorstellung in der Klinik postoperativ) ausgeschlossen. Eine andere Indikation für die Durchführung der DMEK (n = 18), neben der FED oder BK, stellte ein weiteres Ausschlusskriterium dar. Abschließend wurden weitere 9 Patientenaugen ausgeschlossen, da diese bereits einer perforierenden Keratoplastik unterzogen worden waren.

Tabelle 2: **Differenzierung der ausgeschlossenen Patientenaugen nach ursächlichem Ausschlusskriterium.** FED = Fuchs Endotheliale Hornhautdystrophie, BK = bullöse Keratopathie, pKp = perforierende Keratoplastik.

Ausschlusskriterium	Anzahl Patientenaugen (n = 340)
Visuslimitierende Erkrankung	255
Kein Follow-up	58
Keine FED/ BK	18
Z. n. pKp	9

Tabelle 3: Differenzierung der visuslimitierenden Begleiterkrankungen, die zum Studienausschluss führten.

Visuslimitierende Begleiterkrankung	Anzahl Patientenaugen (n = 255)
Altersbedingte Makuladegeneration (trocken/ exsudativ)	52
Glaukom	49
Z. n. <i>Amotio retinae</i>	15
Ambyopie	14
<i>Irvine-Gass-Syndrom/ chronisches zystoides Makulaödem</i>	29
Diabetische Retinopathie	10
Epiretinale Gliose	21
Makulaforamen	9
Transplantat-/ Hornhautdekomensation	22
Z. n. anteriorer ischämischer Optikusneuropathie	2
Z. n. Herpesinfektion/ <i>herpetischer Keratitis</i>	2
Veränderungen von Iris oder Linse (IOL-Dislokation, Nachstar, Z. n. Irisplastik, Kapselphimose, dezentrierte Pupille)	21
Z. n. tiefem Hornhautulkus	1
<i>Epitheliale Basalmembrandystrophie</i>	2
Sonstige, großflächige Hornhauttrübung mit Transparenzminderung	3
Limbusstammzellinsuffizienz	1
Keratokonus	2

4.2 Visus der Studienkohorte

Bei 304 von insgesamt 420 Augen der Studienkohorte wurde ein bestkorrigierter Visus (BCVA) von $\leq 0,1$ (LogMAR) erreicht, was einem prozentualen Anteil von 72,38 % entspricht. Einen BCVA von 0 (LogMAR) wurde bei 31,67 % (133/420) der Patientenaugen gemessen, während 27,62 % (116/420) einen BCVA von $\geq 0,15$ (LogMAR) erreichten. 25,71 % (108/420) der Augen wiesen einen BCVA zwischen 0,15 - 0,4 (LogMAR) auf, und nur 1,9 % (8/420) einen BCVA $\geq 0,49$ (LogMAR). Abb. 9 und Abb. 10 veranschaulichen die Verteilung des BCVA nach DMEK in der Studienkohorte.

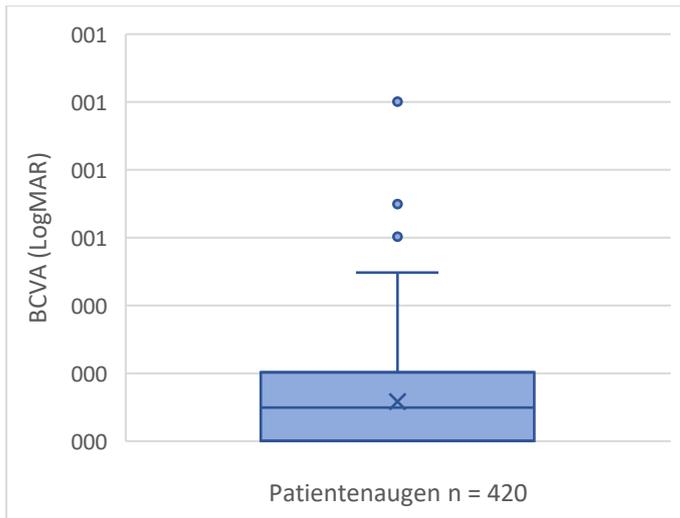


Abb. 9: **Boxplot des visuellen Outcomes der Studienkohorte nach Descemet-Membran Endothel Keratoplastik.** x- Achse = Anzahl der Patientenaugen n, y- Achse = ansteigender, logarithmierter Visus als BCVA, BCVA = bestkorrigierter Visus, Boxplot: Punkte = Ausreißer (Werte außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstands), Whisker = Werte innerhalb eines Bereichs des 1,5-fachen Interquartilsabstands, Box = Interquartilsabstand (Differenz zwischen dem ersten und dritten Quartil), horizontale Linie innerhalb der Box = Median des BCVAs (LogMAR), X = Mittelwerte des BCVAs (LogMAR).

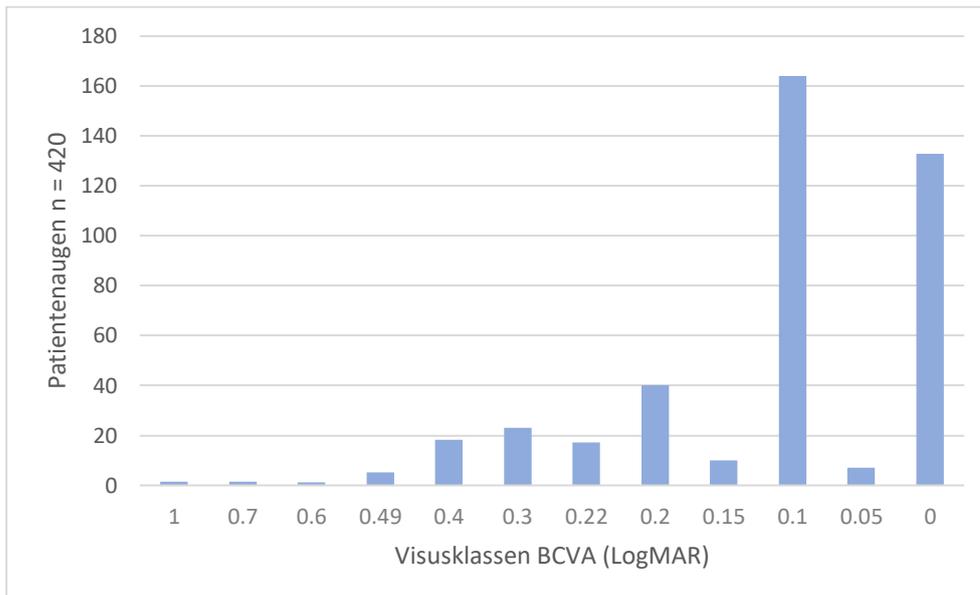


Abb. 10: **Histogramm des visuellen Outcomes der Studienkohorte nach Descemet-Membran Endothel Keratoplastik.** x- Achse = ansteigende Visusklassen als logarithmierter BCVA, BCVA = bestkorrigierter Visus, y- Achse = Anzahl der Patientenaugen n (insgesamt 420).

Aufteilung der Studienkohorte in Gruppe 1 und Gruppe 2

Die eingeschlossenen Patienten wurden nun anhand ihres zuletzt gemessenen BCVA in die beiden Gruppen eingeteilt. Der Gruppe 1 ($BCVA \leq 0,7$, Snellen) wurden 116 Patientenaugen (97 Patienten) zugeteilt, die Gruppe 2 ($BCVA \geq 0,8$, Snellen) setzte sich aus 304 Patientenaugen (232 Patienten) zusammen.

4.3 Demographie der Studiengruppen

Tabelle 4 fasst die demographischen und klinischen Daten der beiden Gruppen zusammen. Im Hinblick auf die Geschlechterverteilung unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander ($p = 0,14$). Auch bezüglich der Verteilung der Augenseite bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,72$). Das rechte Auge wurde in beiden Gruppen um 1-2 % häufiger in die Studie eingeschlossen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand im Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt. Das Durchschnittsalter der Gruppe 1 lag mit 74 Jahren signifikant über dem der Gruppe 2 mit 69 Jahren ($p < 0,01$), bei vergleichbaren Standardabweichungen. Darüber hinaus unterschieden sich die Gruppen statistisch signifikant hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit ($p < 0,01$), während im Hinblick auf das Grundleiden (FED und BK) kein signifikanter Unterschied vorlag ($p = 0,7$). Es lässt sich zusammenfassen, dass sich Gruppe 1 und Gruppe 2 nicht signifikant im Hinblick auf Geschlecht, Augenseite und dem Grundleiden voneinander unterschieden. Statistisch signifikante Unterschiede lagen hingegen bezüglich des Alters zum Operationszeitpunkt sowie der Nachbeobachtungszeit vor.

Tabelle 4: **Demographische und klinische Daten der Gruppe 1 und Gruppe 2:** n = Anzahl der Patientenaugen, N = Anzahl der Patienten, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, Mdn = Median, Min = Minimum, Max = Maximum, w = weiblich, m = männlich, FED = Fuchs Endotheliale Hornhautdystrophie, BK = bullöse Keratopathie.

	Gruppe 1	Gruppe 2	p- Wert (t-Test)
Augen, n (Patienten, N)	116 (97)	304 (232)	
Geschlecht, n (%) (w/m)	w = 79 (68,1) m = 37 (31,9)	w = 183 (60,2) m = 121 (39,8)	0,14
Augenseite rechtes Auge, n (%) linkes Auge, n (%)	61 (52,6) 55 (47,4)	154 (50,7) 150 (49,3)	0,72
Alter in Jahren zum Operationszeitpunkt M ± SD Min/ Max Mdn	73,6 ± 8,5 49/ 91 76	68,6 ± 8,7 48/ 89 70	< 0,01
Nachbeobachtungszeit in Tagen M ± SD Min/ Max Mdn	389,3 ± 402,3 20/ 2228 285	611,9 ± 530,7 13/ 2738 457,5	< 0,01
Grundleiden FED, n (%) BK, n (%)	112 (96,5) 4 (3,4)	291 (95,7) 13 (4,3)	0,70

4.4 Prävalenz von Hornhautnarben

In Gruppe 1 lag bei 25 % der Patientenaugen (29/116) eine vorbeschriebene Hornhautnarbe vor, während Gruppe 2 einen Anteil von 5,9 % (18/304) aufwies (siehe Tabelle 5). Zur Eruiierung, ob diesbezüglich ein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt, wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Dieser lag mit $\chi^2 < 0,01$ unter dem zuvor festgelegten Signifikanzniveau von 0,05, sodass von einer hinreichend niedrigen Zufallswahrscheinlichkeit ausgegangen und die Nullhypothese von Unabhängigkeit verworfen werden kann. Gruppe 1 und Gruppe 2 unterschieden sich statistisch signifikant hinsichtlich der Prävalenz von Hornhautnarben.

Tabelle 5: Vergleich der Prävalenz von Hornhautnarben zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2:
n = Anzahl der Patientenaugen, X^2 = Ergebnis des Chi-Quadrat Tests.

	Hornhautnarbe	Ø Hornhautnarbe	X^2
Gruppe 1 n = 116, n (%)	29, (25)	87, (75)	
Gruppe 2 n = 304, n (%)	18, (5,9)	286, (94,1)	< 0,01 2,931*10 ⁻⁸

Effektstärke des Chi-Quadrat-Tests

Zur Berechnung der Effektstärke des Chi-Quadrat-Tests wurde Phi ϕ verwendet, da es sich um zwei binäre Variablen handelt (vorbeschriebene Hornhautnarbe und die zwei Gruppen).

Die Berechnung erfolgte nach folgender Formel:

$$\phi = \sqrt{\frac{X^2}{N}} = \sqrt{\frac{30,75}{410}} = 0,27$$

Dabei steht ϕ für den Phi-Koeffizienten, X^2 für den Chi-Quadrat-Wert (Teststatistik mit einem Freiheitsgrad) und N für die Gesamtzahl der Patientenaugen (116 + 304). Die Effektstärke Phi ϕ betrug 0,27, was nach Jacob Cohen einer schwachen bis mittelschwachen Effektstärke entspricht (62).

Prävalenz der Hornhautnarben in den einzelnen Visusklassen

Abb. 11 zeigt die Anteile der vorbeschriebenen Hornhautnarben in den einzelnen Visusklassen. Es wird deutlich, dass die Anteile der Hornhautnarben innerhalb einer Visusklasse mit ansteigendem Visus sanken: Während in der niedrigsten Visusgruppe (> 0,49 LogMAR) 37,5 % (3/8) der Patientenaugen eine vorbeschriebene Hornhautnarbe aufwiesen, waren es in der höchsten Visusgruppe (0 LogMAR) lediglich 2,2 % (3/133). Jedoch gilt es die unterschiedliche Gruppengröße der einzelnen Visusklassen zu beachten, die mit sinkendem Visus ebenfalls abnahm.

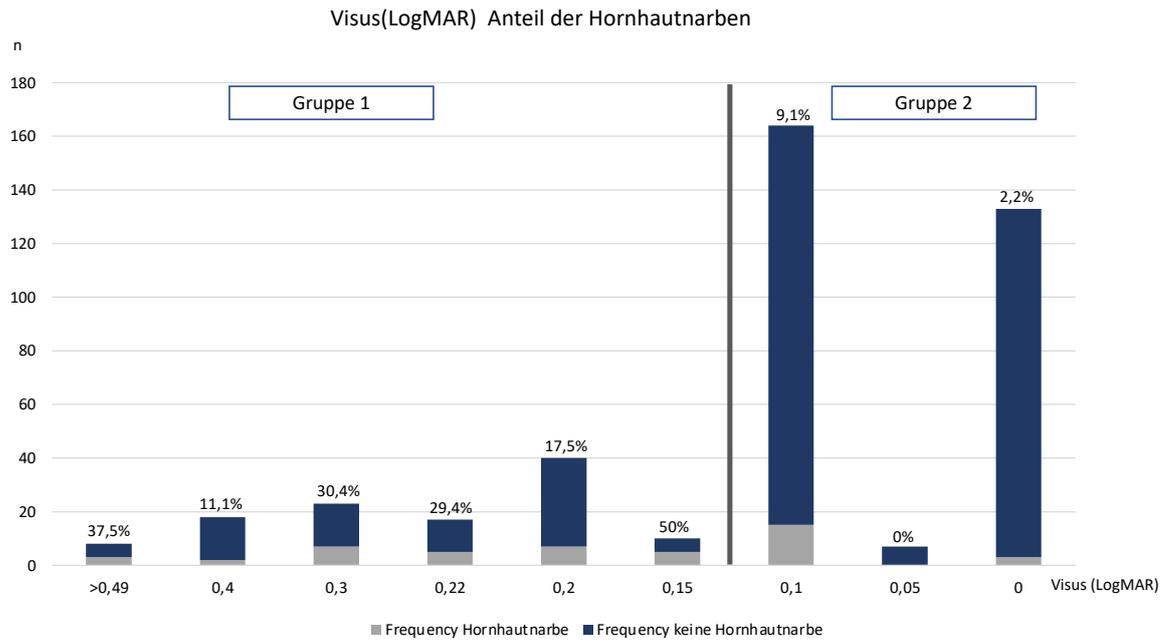


Abb. 11: **Anteile der Hornhautnarben in den einzelnen Visusklassen.** y-Achse = Anzahl der Patientenaugen n, x-Achse = Visusklassen mit ansteigendem logarithmiertem Visus (LogMAR), Säulen: Graue Markierung = Anteil der Patientenaugen mit vorbeschriebener Hornhautnarbe, blaue Markierung = Anteil der Patientenaugen ohne vorbeschriebene Hornhautnarbe, Prozentangabe über den Säulen = prozentualer Anteil der Augen mit vorbeschriebener Hornhautnarbe innerhalb einer Visusklasse, vertikaler grauer Balken = Visusgrenze zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2.

Prävalenz der Hornhautnarben in der Studienkohorte

Von den 420 eingeschlossenen Augen der Studienkohorte wiesen 11,2 % (47/420) eine dokumentierte Hornhautnarbe auf, während 88,8 % (373/420) keine Hornhautnarbe zeigten. Die durchschnittliche bestkorrigierte Sehschärfe (logarithmierter BCVA) lag bei Augen mit Hornhautnarbe bei 0,21 (SD = 0,17) und war signifikant schlechter als bei Augen ohne Hornhautnarbe, deren durchschnittlicher BCVA 0,1 (SD = 0,11) betrug ($p < 0,01$), siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: **Prävalenz von Hornhautnarben in der Studienkohorte:** n = Anzahl der Patientenaugen (Studienkohorte mit insgesamt 420 Augen), M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum, Mdn = Median, BCVA-LogMAR = logarithmierter, bestkorrigierter Visus.

	Hornhautnarbe n = 47/420	Ø Hornhautnarbe n = 373/420	t-Test
BCVA-LogMAR			
M ± SD	0,21 (0,17)	0,1 (0,11)	p < 0,01
Min/ Max	0/ 1	0/ 0,7	
Mdn	0,2	0,1	

4.5 Nachbeobachtungszeit der einzelnen Visusklassen

Die Nachbeobachtungszeit der beiden Gruppen unterschied sich statistisch signifikant voneinander ($p < 0,01$, siehe Tabelle 4). In Abb. 12 wird die Nachbeobachtungszeit der einzelnen Visusklassen mithilfe eines Boxplots veranschaulicht. Hier wird deutlich, dass die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit mit steigender Visusklasse ebenfalls zunahm. Eine Ausnahme bildete jedoch die Visusklasse 0,2 - 0,15 (LogMAR), die im Vergleich eine geringe Abnahme der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit aufzeigte. Auch der Median der Nachbeobachtungszeit erhöhte sich mit steigender Visusklasse, lediglich die Visusklasse 0,3 - 0,22 (LogMAR) zeigte im Vergleich eine geringe Reduktion des Medians auf. In allen Visusklassen wurden zudem Ausreißer nach oben in der Nachbeobachtungzeit festgestellt, insbesondere in Gruppe 2 (Visusklassen 0,1, 0,05 und 0,0, LogMAR). Aufgrund der Ausreißer lag in jeder Visusklasse der Mittelwert über dem Median. Abschließend lässt sich festhalten, dass in dieser Arbeit ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Nachbeobachtungszeit und der Sehschärfe nach DMEK nachgewiesen wurde.

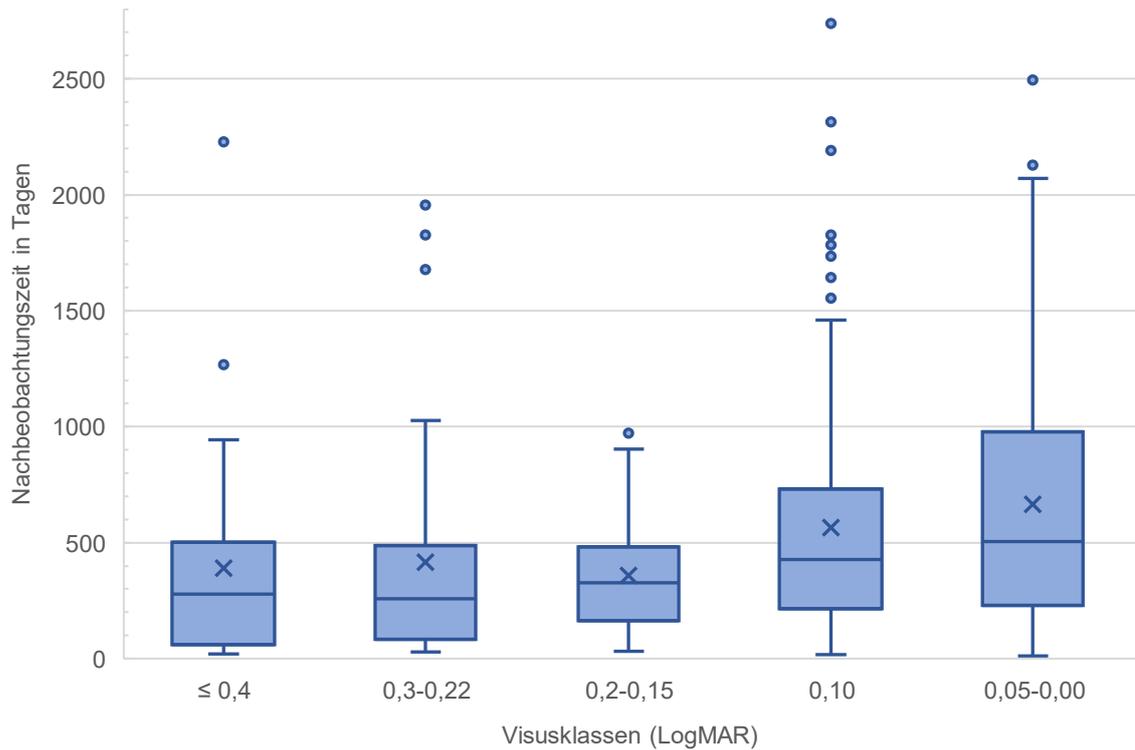


Abb. 12: **Boxplot der Nachbeobachtungszeit in den einzelnen Visusklassen:**
y-Achse = Nachbeobachtungszeit nach DMEK in Tagen, x-Achse = ansteigende Visusklassen (logarithmierter, bestkorrigierter Visus), Boxplots: Punkte = Ausreißer (Werte außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstands), Whisker = Werte innerhalb eines Bereichs des 1,5-fachen Interquartilsabstands, Box = Interquartilsabstand (Differenz zwischen dem ersten und dritten Quartil), horizontale Linie innerhalb der Box = Median der Nachbeobachtungszeit, X = Mittelwerte der Nachbeobachtungszeit.

5 Ergebnisse des zweiten Studienteils

5.1 Teilnahme der Gruppe 1 an den Verlaufskontrollen

Bei in der Uniklinik Düsseldorf operierten DMEK-Patienten wird routinemäßig eine jährliche Verlaufskontrolle durchgeführt. Von den Patienten der Gruppe 1 nahmen 43 Patienten (entsprechend 57 Augen) den Kontrolltermin im Zeitraum von Januar 2021 bis Februar 2022 war. Die übrigen 54 Patienten erschienen nicht zur jährlichen Verlaufskontrolle.

5.2 Verlaufskontrollen: Demographie teilnehmender und nicht teilnehmender Patienten

In Tabelle 7 werden die demographischen und klinischen Daten der an den Verlaufskontrollen teilnehmenden sowie der nicht teilnehmenden Patienten der Gruppe 1 (n = 116) gegenübergestellt. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf Geschlecht, Augenseite, Nachbeobachtungszeit, Grundleiden, den zuletzt gemessenen Visus (logarithmierter BCVA) sowie die Prävalenz vorbeschriebener Hornhautnarben. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich hingegen beim durchschnittlichen Alter zum Operationszeitpunkt ($p < 0,01$). So waren die nicht an den Kontrollen teilnehmenden Patienten mit einem Durchschnittsalter von 76,32 Jahren signifikant älter als die teilnehmenden Patienten, deren Durchschnittsalter bei 70,79 Jahren lag.

Tabelle 7: **Demographische und klinische Daten der an den Verlaufskontrollen teilnehmenden und nicht teilnehmenden Patienten der Gruppe 1:** n = Anzahl der Patientenaugen, N = Anzahl der Patienten, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, Mdn = Median, Min = Minimum, Max = Maximum, w = weiblich, m = männlich, FED = Fuchs Endotheliale Hornhaut, BK= bullöse Keratopathie, BCVA (LogMAR) = logarithmierter, bestkorrigierter Visus.

	Teilnahme an Verlaufskontrolle	Ø Teilnahme an Verlaufskontrolle	p-Wert (t-Test)
Augen n, (Patienten N)	57, (43)	59, (54)	
Geschlecht, n (%) (w/ m)	w = 37 (64,9) m = 20 (35,1)	w = 42 (71,2) m = 17 (28,8)	0,47
Augenseite			
Rechtes Auge, n (%)	33 (57,9)	28 (47,5)	0,26
Linkes Auge, n (%)	24 (42,1)	31 (52,5)	
Alter in Jahren zum Operationszeitpunkt			
M ± SD	70,79 ± 7,898	76,32 ± 8,232	< 0,01
Min/ Max	89/ 55	91/ 49	
Mdn	71	78	
Nachbeobachtungszeit in Tagen			
M ± SD	432,246 ± 481,025	340,661 ± 300,075	0,22
Min/ Max	2228/ 20	1678/ 29	
Mdn	316	272	
Grundleiden			
FED, n (%)	56 (98,2)	56 (94,9)	0,33
BK, n (%)	1 (1,8)	3 (5,1)	
BCVA (LogMAR)			
M ± SD	0,29± 0,14058	0,27± 0,10508	0,50
Min/ Max	1,00/ 0,15	0,7/ 0,15	
Mdn	0,22	0,22	
Hornhautnarbe, n (%)	17 (29,8)	12 (20,3)	0,24
Ø Hornhautnarbe, n (%)	40 (70,2)	47 (79,7%)	

5.3 Verlaufskontrollen

Im Rahmen der Verlaufskontrollen wurden eine ophthalmologische Anamnese, eine Visusmessung (BCVA) sowie eine Spaltlampenuntersuchung durchgeführt.

5.3.1 Visusmessung (BCVA)

In Tabelle 8 wird der Vergleich des BCVA derselben Patientengruppe zu unterschiedlichen Messzeitpunkten illustriert. Der BCVA im ersten Studienteil bezieht sich auf frühere Messwerte, die aus den digitalen Patientenakten entnommen und zur

Zuteilung in Gruppe 1 verwendet wurden (Zeitraum: März 2014 – Dezember 2020). Der BCVA der Verlaufskontrolle bezieht sich auf die aktuelleren Messungen, die im Rahmen der zuletzt durchgeführten, jährlichen DMEK-Verlaufskontrolle erfasst wurden (Zeitraum: Januar 2021 – Februar 2022). Der Visus der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten unterschied sich statistisch signifikant ($p < 0,01$), wobei die Visuswerte bei den aktuelleren Verlaufskontrollen signifikant höher waren.

Tabelle 8: Vergleich des BCVA (LogMAR) desselben Patientenkollektivs zu verschiedenen Messzeitpunkten: BCVA (LogMAR)-Erster Studienteil: Logarithmierter BCVA, erhoben zur Zuteilung in Gruppe 1 (Zeitraum: 03/2014 – 12/2020), **BCVA (LogMAR)-Zweiter Studienteil:** Logarithmierter BCVA aus den Verlaufskontrollen (Zeitraum: 01/2021 – 02/2022), BCVA= bestkorrigierter Visus, n = Anzahl der Patientenaugen, M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, Mdn = Median, Min = Minimum, Max = Maximum.

	BCVA (LogMAR) Erster Studienteil n = 57	BCVA (LogMAR) Zweiter Studienteil n = 57	p-Wert (t-Test)
M ± SD	0,29 ± 0,14	0,10 ± 0,13	< 0,01
Min/ Max	0,15/ 1,00	-0,08/ 0,70	
Mdn	0,22	0,10	

Berechnung der Effektstärke des t-Tests mittels Cohens d

Der Visus (BCVA) der Patientengruppe zu den zwei Messzeitpunkten unterschied sich statistisch signifikant ($p < 0,01$). Mithilfe von Cohens d kann nun die Effektstärke des t-Tests ermittelt werden.

Die Berechnung erfolgte nach folgender Formel:

$$d = \frac{t}{\sqrt{N}} = \frac{7,92}{\sqrt{57}} = 1,05$$

Dabei steht d für Cohens d, t für die Teststatistik und N für die Anzahl an Patientenaugen. Die Effektstärke Cohens d betrug 1,05, welche nach Jacob Cohen einer starken Effektstärke entspricht (62).

5.3.2 Anteriore Hornhautnarben

Im Rahmen der Verlaufskontrollen wurden die Patienten mittels Spaltlampenuntersuchung auf mögliche Pathologien untersucht, einschließlich des Vorliegens anteriorer Hornhautnarben. Bei 17 Patientenaugen wurde eine Hornhautnarbe festgestellt, die in allen Fällen bereits im ersten Studienteil in den Patientenakten dokumentiert war.

5.3.3 Visus und anteriore Hornhautnarbe

Der Visus der 57 an den Verlaufskontrollen teilnehmenden Patientenaugen wurde analysiert und nach dem Vorliegen oder Fehlen einer Hornhautnarbe gruppiert. Es zeigte sich, dass die durchschnittliche bestkorrigierte Sehschärfe bei Augen ohne Hornhautnarbe mit einem Mittelwert von 0,09 (LogMAR) besser war als bei Augen mit Hornhautnarbe (0,13). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,16$). Der Median der BCVA war in beiden Gruppen mit 0,1 identisch. Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Vergleich des BCVA (LogMAR) der Verlaufskontrollen, gruppiert nach Vorhandensein oder Fehlen einer Hornhautnarbe: n = Anzahl der Patientenaugen (Teilnahme an Verlaufskontrollen insgesamt 57 Augen), M = arithmetischer Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum, Mdn = Median, BCVA-LogMAR = logarithmierter, bestkorrigierter Visus.

	Hornhautnarbe n = 17	Ø Hornhautnarbe n = 40	p-Wert (t-Test)
BCVA-LogMAR			
M ± SD	0,13 (0,17)	0,09 (0,11)	p = 0,16
Min/ Max	0/ 0,7	-0,08/ 0,4	
Mdn	0,1	0,1	

Tabelle 10 zeigt die Aufteilung der untersuchten Patientenaugen in vier Subgruppen basierend auf der Sehschärfe und dem Vorhandensein einer Hornhautnarbe. Die Patientenaugen wurden je nach gemessenem Visus in zwei Klassen unterteilt: Hoher Visus ($\geq 0,8$, Snellen) und reduzierter Visus ($\leq 0,7$, Snellen), entsprechend der Einteilung in Gruppe 1 und 2 des ersten Studienteils mit derselben Visusgrenze. Zusätzlich wurde zwischen dem Vorhandensein und dem Ausschluss einer Hornhautnarbe in der Spaltlampenuntersuchung unterschieden. Bei mehr als der Hälfte der Patientenaugen (54,39 %, 31/57) wurde im Rahmen der Verlaufskontrollen ein hoher Visus gemessen,

während gleichzeitig keine Hornhautnarbe vorlag. Bei 5,26 % (3/57) der Patientenaugen zeigte sich eine reduzierte Sehschärfe bei gleichzeitig bestehender Hornhautnarbe.

Tabelle 10: **Vierfeldertafel; absolute und prozentuale Aufteilung hinsichtlich der Höhe des Visus und dem Vorliegen einer Hornhautnarbe:** Aufteilung in zwei Visusklassen: hoher Visus ($BCVA \geq 0,8$) und reduzierter Visus ($BCVA \leq 0,7$); Visus in Dezimal (Snellen), $BCVA =$ bestkorrigierter Visus; Aufteilung in Ausschluss und Vorliegen einer Hornhautnarbe mittels Spaltlampenuntersuchung; Patientengruppe = an Kontrolltermin teilnehmende Patienten der Gruppe 1, insgesamt 57 Patientenaugen.

	BCVA $\geq 0,8$	BCVA $\leq 0,7$	Gesamt
Ø Hornhautnarbe	31 (54,39 %)	9 (15,79 %)	40
Hornhautnarbe	14 (24,56 %)	3 (5,26 %)	17
Gesamt	45	12	57

5.4 Indikationsstellung der phototherapeutischen Keratektomie

Die Indikation für eine phototherapeutische Keratektomie wurde bei drei Augen von drei Patienten gestellt. Wider Erwarten gehörten jedoch zwei der drei PTK-Patienten nicht der Subgruppe mit reduziertem Visus ($Snellen-BCVA \leq 0,7$) und diagnostizierter Hornhautnarbe an, sondern zeigten im Rahmen des Kontrolltermins einen $BCVA$ von 0,8 (Snellen) (Subgruppe: Hoher Visus mit Hornhautnarbe), siehe Tabelle 10. Trotz des hohen Visus wurde die Vernarbung jedoch als visuslimitierend eingestuft und es bestand ein Therapiewunsch seitens der Patienten, sodass die Indikation für eine PTK gestellt wurde. Dementsprechend wurden zwei Patienten mit reduzierter Sehschärfe und Hornhautnarbe vorstellig, die jedoch aus folgenden Gründen nicht für eine PTK infrage kamen: Ein Patient lehnte die Durchführung einer PTK bei subjektiv zufriedenstellendem Visus (0,7, Snellen) ab, während beim zweiten Patienten eine akute Transplantatdekomensation vorrangig therapiebedürftig und hauptverantwortlich für die Visusreduktion war.

5.5 Demographie der PTK-Patienten

Im Rahmen des Anamnesegesprächs wurden demographische und klinische Daten der drei PTK-Patienten erhoben. Diese Daten werden in Tabelle 11 zusammengefasst und ermöglichen eine bessere Vergleichbarkeit der behandelten Patienten, sowohl untereinander als auch zu anderen Studiengruppen.

Tabelle 11: Demographische und klinische Daten der PTK-Patienten:

w = weiblich, m = männlich, LA = linkes Auge, RA = rechtes Auge, DMEK = Descemet membrane endothelial keratoplasty, PTK = phototherapeutische Keratektomie, Alter = Alter zum Operationszeitpunkt in Jahren (DMEK und PTK), FED = Fuchs-Endotheldystrophie, IOL = Intraokularlinse, BET = brusterhaltende Therapie.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Geschlecht (w/ m)	m	w	w
Geburtsjahr	*1951	*1949	*1953
Augenseite (LA/ RA)	LA	LA	RA
DMEK: Datum, Alter	01/ 2018, 66	05/ 2020, 70	05/ 2020, 67
PTK: Datum, Alter	09/ 2021, 69	12/ 2021, 71	09/ 2021, 68
Grundleiden	FED	FED	FED
Ophthalmologische Erkrankungen	Pseudophakie	Z. n. Re-bubbling Z. n. Laserretinopexie bei Foramen retinae Pseudophakie torische IOL	Z. n. Yag-Kapsulotomie bei Nachstar Pseudophakie
Somatische Erkrankungen	Z. n. Myokardinfarkt	Arterielle Hypertonie Diabetes Mellitus II Z. n. Nephrektomie bei Nierenkarzinom Z. n. BET bei Mammakarzinom rechts	Hypothyreose
Medikamente	Acetylsalicylsäure Ezitimib Nebivolol Tamsulosin	Torasemid Gabapentin Metformin	L-Thyroxin

Präoperative ophthalmologische Untersuchungen

Die drei PTK-Patienten wurden präoperativ verschiedenen ophthalmologischen Untersuchungen unterzogen, deren Ergebnisse in Tabelle 12 aufgeführt werden. Bei den Untersuchungen lagen die ermittelten Werte bei allen Patienten im Normbereich, sodass keine pathologischen Befunde festgestellt wurden.

Tabelle 12: **Ergebnisse der präoperativen ophthalmologischen Untersuchungen der PTK-Patienten:**
 IOD = Augeninnendruckmessung nach Goldmann in mmHG, Schirmer = Schirmer-Test in mm,
 HHS = Hornhautsensibilität, Pachy = Pachymetrie in μm , EZZ = Endothelzellzahl.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
IOD	14	12	10
Schirmer	8	6	21
HHS	Allseits 6	4 = zentral, superior, inferior, nasal 6 = temporal	5 = zentral, nasal, inferior 6 = superior, temporal
Pachy	543	569	768
EZZ	1902	940	752

5.6 Durchführung der PTK

Bei den drei Patienten wurde eine corneale, wellenfrontgeführte, transepitheliale, phototherapeutische Keratektomie durchgeführt. In Tabelle 13 werden die wichtigsten Parameter der PTK für den jeweiligen Patienten aufgezeigt.

Tabelle 13: **Auflistung der relevantesten Parameter der PTK:**
 OZ = optische Zone in mm, TAZ = Ablationszone in mm, AT (max.) = maximale Ablationstiefe in μm ,
 AT (min.) = minimale Ablationstiefe in μm , AT (zen.) = zentrale Ablationstiefe in μm ,
 AV = Ablationsvolumen in nl, RLS = berechnete refraktive Laserkorrektion in Dioptrien (Sphäre/
 Zylinder/ Achse).

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
OZ	7,30	8,00	7,40
TAZ	8,48	8,72	8,37
AT (max.)	187	166	131
AT (min.)	85,82	75,96	80,60
AT (zen.)	137,30	158,68	123,16
AV	7282	8268	5962
RLS	+1,00/ -3,00/ 99°	-1,00/ 0,00/ 0°	-0,50/ -1,75/ 90°

5.7 Visus nach PTK

In Tabelle 14 ist die Entwicklung des Visus der PTK-Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten dargestellt. Es wird ersichtlich, dass der Visus der Patienten eine Woche nach der PTK zunächst abnahm. Im Verlauf der postoperativen Monate stieg der Visus kontinuierlich an und erreichte bei allen drei Patienten schließlich Werte über dem präoperativ ermittelten Visus. Sechs Monate postoperativ betrug die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) der PTK-Patienten 1,0. Zusätzlich zu den verbesserten objektiven Visuswerten berichteten alle drei Patienten von einer subjektiven Verbesserung der Sehschärfe. Dies führte zu einer hohen Zufriedenheit der Patienten mit dem postoperativen Ergebnis.

Tabelle 14: **Verlauf des Visus (Snellen) der PTK-Patienten:**

BCVA = bestkorrigierter BCVA, präOp = präoperativ vor der PTK gemessener BCVA.

BCVA (Snellen)	Patient 1	Patient 2	Patient 3
präOp	0,8	0,5	0,8
1. Woche	0,6	0,6	0,8
1. Monat	1,0	0,4	1,0
3. - 4. Monat	1,0	0,8	0,8
6. Monat	1,0	1,0	1,0

5.8 Optische Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts

Bei den Patienten wurde präoperativ jeweils eine optische Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts (VAA-OCT) durchgeführt, um die Entwicklung der Hornhautnarben durch die PTK evaluieren zu können. Die Tiefe der Hornhautnarbe betrug im Mittel $142 \pm 34 \mu\text{m}$. Die Patienten 1 und 2 wiesen präoperativ eine parazentrale, anteriore Hornhautnarbe mit einer Tiefe von $114 \mu\text{m}$ (Abb. 13) respektive $180 \mu\text{m}$ (Abb. 16) auf. Die Hornhautnarbe von Patient 3 betraf hingegen die zentrale, anteriore Hornhaut und wurde mit einer Tiefe von $132 \mu\text{m}$ bemessen (Abb. 19). Die postoperativen VAA-OCT Aufnahmen zeigten im Verlauf bei allen drei Patienten die vollständige Regredienz der anterioren Hornhautnarbe (Abb. 15, Abb. 18 und Abb. 21).

Patient 1

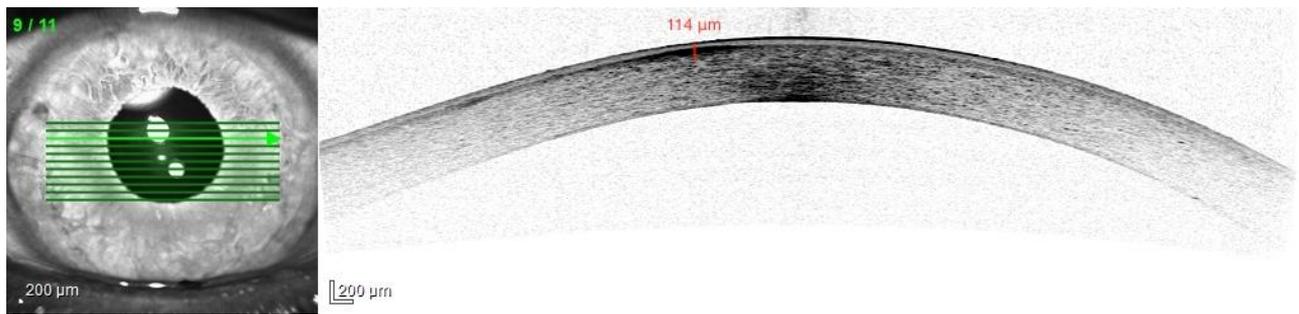


Abb. 13: Patient 1: VAA-OCT präoperativ. Die Tiefe der Hornhautnarbe ist durch eine rote Linie markiert und beträgt an ihrer tiefsten Stelle 114 μm von der Epitheloberfläche.

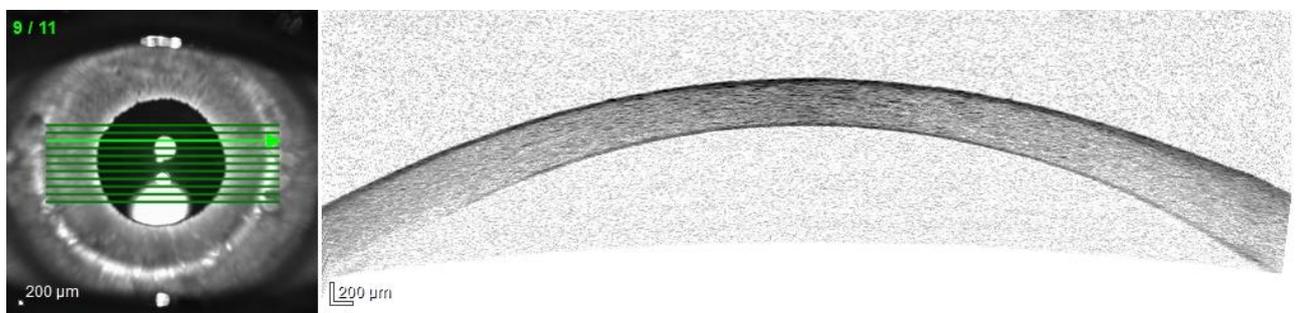


Abb. 14: Patient 1: VAA-OCT zwei Wochen postoperativ.

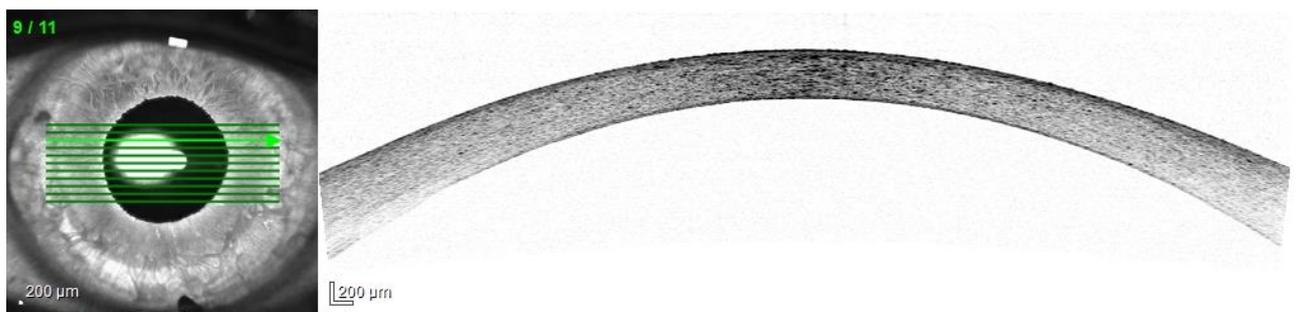


Abb. 15: Patient 1: VAA-OCT einen Monat postoperativ.

Patient 2

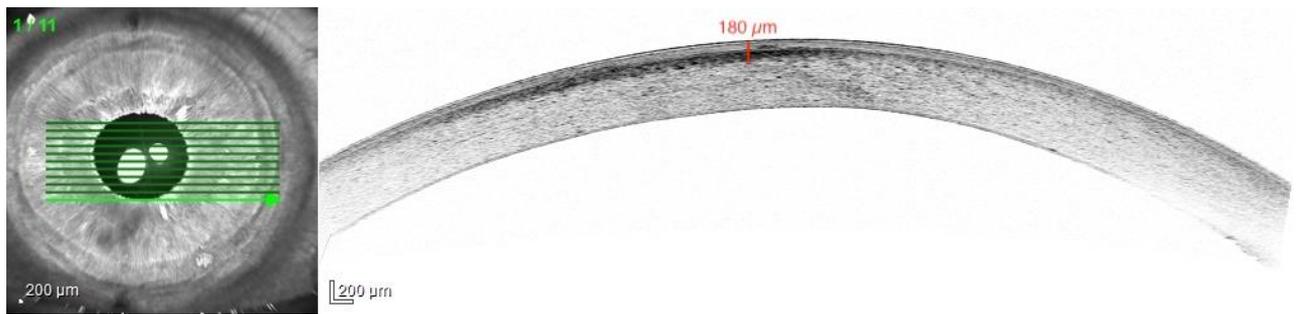


Abb. 16: Patient 2: VAA-OCT präoperativ. Die Tiefe der Hornhautnarbe ist durch eine rote Linie markiert und beträgt an ihrer tiefsten Stelle 180 μm von der Epitheloberfläche.

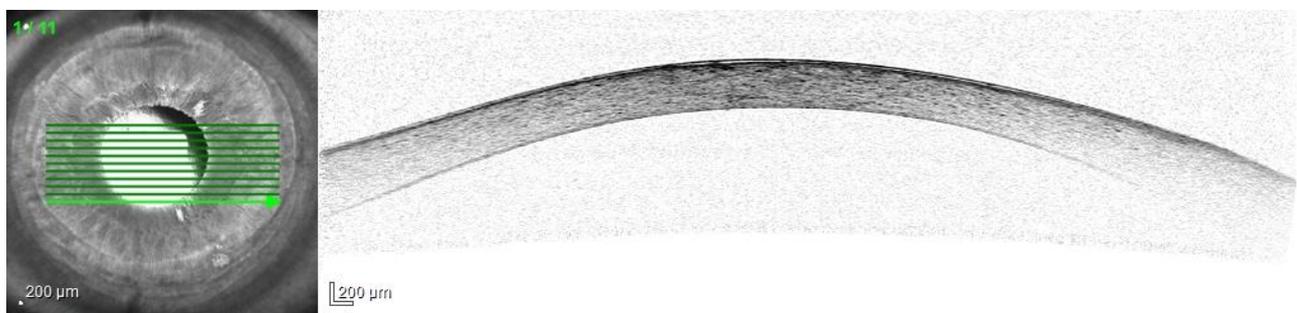


Abb. 17: Patient 2: VAA-OCT sechs Tage postoperativ.

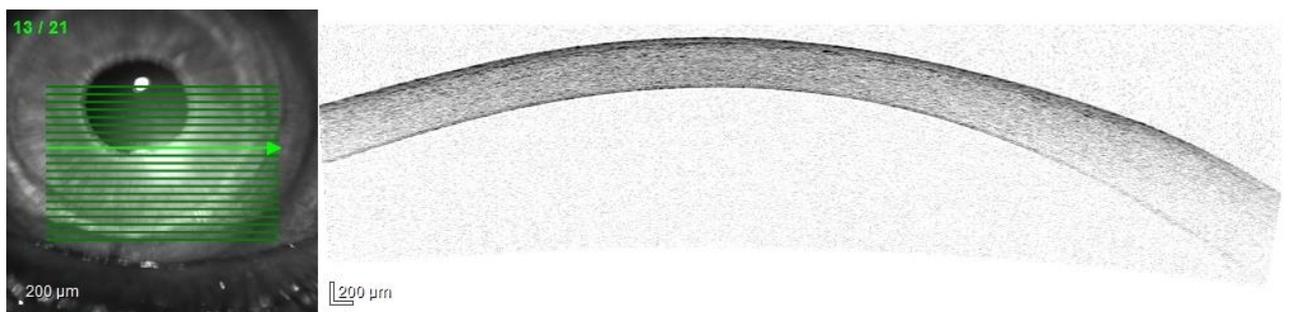


Abb. 18: Patient 2: VAA-OCT sechs Monate postoperativ.

Patient 3

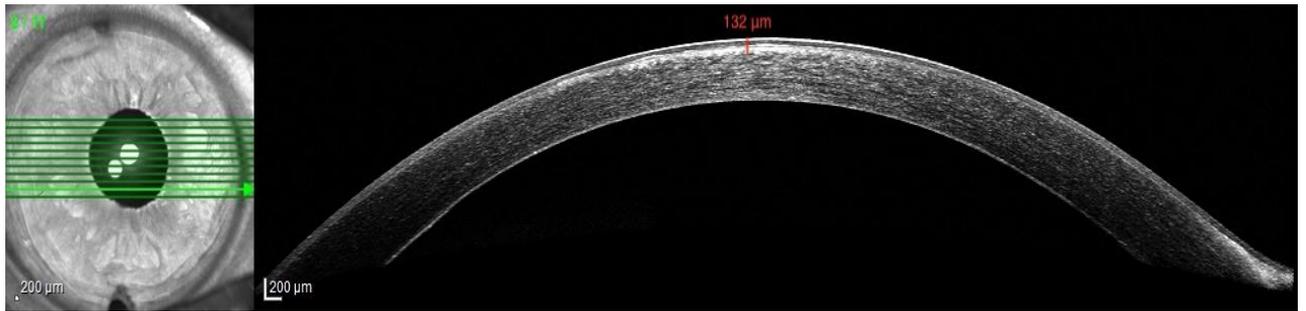


Abb. 19: Patient 3: VAA-OCT präoperativ. Die Tiefe der Hornhautnarbe ist durch eine rote Linie markiert und beträgt an ihrer tiefsten Stelle 132 µm von der Epitheloberfläche.

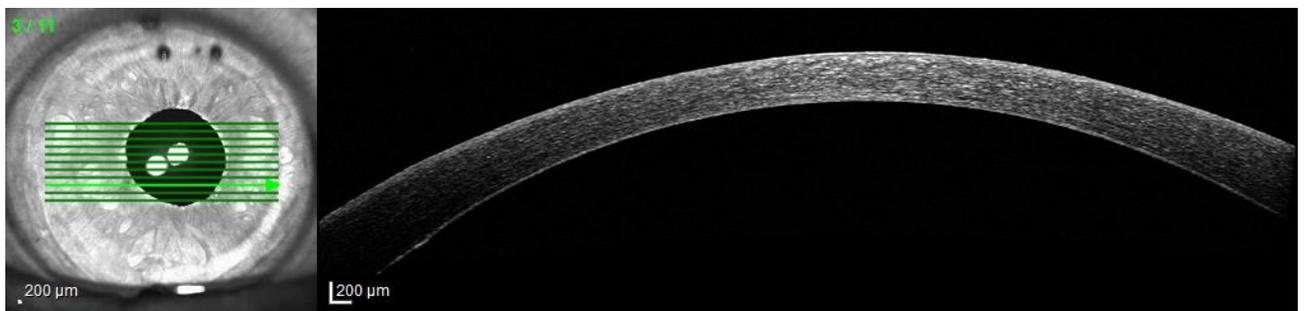


Abb. 20: Patient 3: VAA-OCT drei Wochen postoperativ.

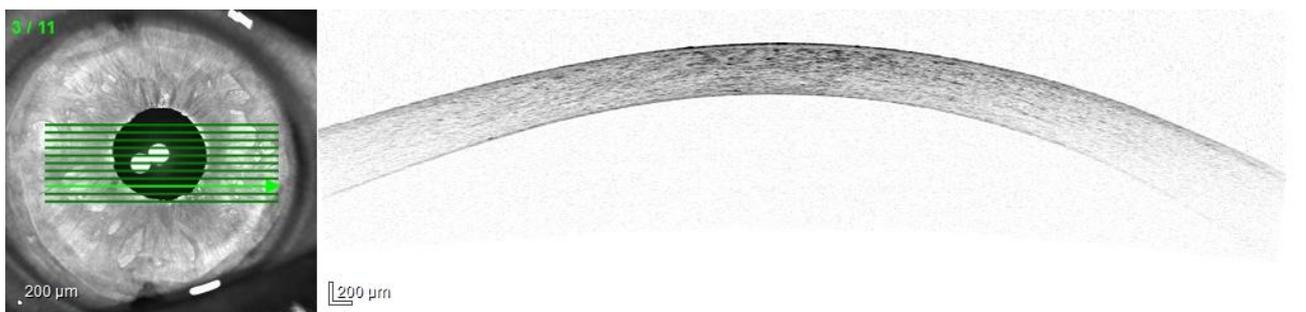


Abb. 21: Patient 3: VAA-OCT 4-5 Monate postoperativ.

5.9 Scheimpflugkamera (Pentacam®)

Bei den Patienten wurden neben der optischen Kohärenztomographie auch Bilder mit der Scheimpflugkamera Pentacam® prä- und postoperativ aufgenommen (Abb. 22, Abb. 23 und Abb. 24). Die hohe Dichte der Hornhautnarben führt jedoch zu einer ausgeprägten Streuung des einfallenden Lichts, was sich auch während Untersuchungen mit der Pentacam® nicht vermeiden lässt. Aus diesem Grund sind die präoperativ aufgenommenen Pentacam®-Bilder hinsichtlich der Genauigkeit der gemessenen Werte nur eingeschränkt aussagekräftig. Die Pentacam®-Aufnahmen in axialer/ sagittaler Krümmung zeigten postoperativ bei allen drei Patienten eine Verbesserung der Hornhautregularität. Auch der Astigmatismus wurde im Rahmen der Pentacam®-Untersuchung bestimmt: Der durchschnittliche Zylinder reduzierte sich von $3,1 \pm 0,75$ dpt präoperativ auf $0,97 \pm 0,96$ dpt postoperativ. Zu beachten ist, dass bei Patient 2 bereits vor der PTK eine torische Intraokularlinse implantiert wurde, die den manifesten Astigmatismus (Gesamtastrigmatismus) korrigiert und die Diskrepanz zum cornealen Astigmatismus erklärt. Trotz eines cornealen Astigmatismus von 2,0 Dioptrien nach PTK ermöglicht die torische IOL eine bessere Sehschärfe, als es allein durch die Hornhautkrümmung zu erwarten wäre. Darüber hinaus lag erwartungsgemäß eine Abnahme der Pachymetrie vor. Die durchschnittliche Hornhautdicke im Apex reduzierte sich von 627 ± 123 µm präoperativ auf 434 ± 15 µm postoperativ. Eine Übersicht der wichtigsten prä- und postoperativen Werte der einzelnen PTK-Patienten findet sich in Tabelle 15.

Tabelle 15: Auflistung der relevantesten prä- und postoperativen Werte der Pentacam®:

präOp = präoperativ, postOp = postoperativ, Ref = subjektive Refraktion (Dioptrien), Asti (V) = Astigmatismus der Vorderfläche der Cornea (Dioptrien), Pachy (A) = Pachymetrie im Apex in µm.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
präOp Ref	+1,00/ -3,00/ 99°	-0,50/ -0,25/ 105°	-0,50/ -2,00/ 90°
postOp Ref	+0,25/ -1,00/ 76°	-1,25/ -1,75/ 36°	-0,25/ +0,00/ 76°
präOp Asti (V)	3,9	3,0	2,4
postOp Asti (V)	0,8	2,0	0,1
präOp Pachy (A)	543	569	768
postOp Pachy (A)	429	422	450

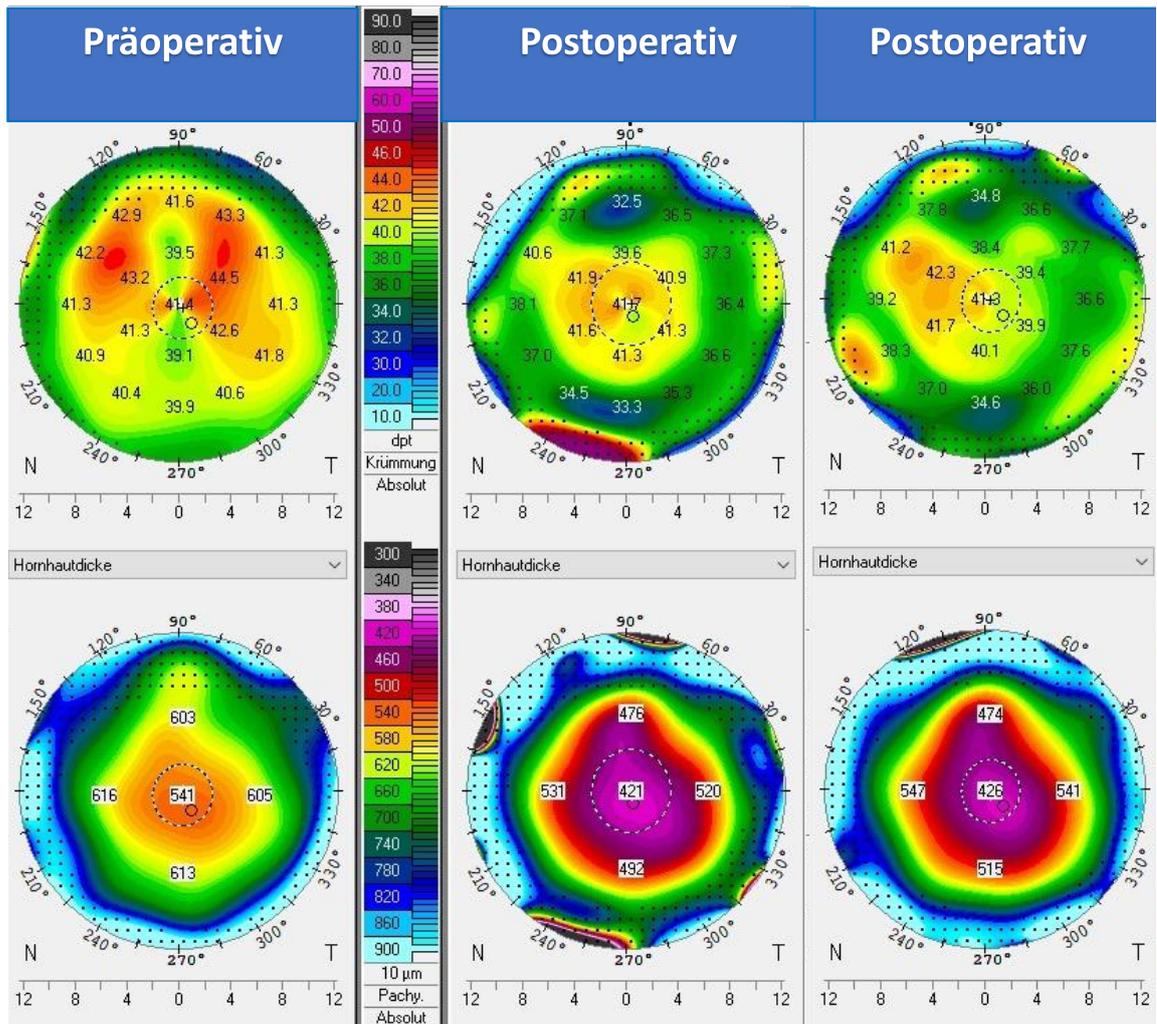


Abb. 22: Patient 1, Scheimpflugkameraaufnahmen (Pentacam®) in axialer/ sagittaler Krümmung zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Links = präoperativ, Mitte = zwei Wochen postoperativ, rechts = vier Monate postoperativ, obere Reihe = Krümmung der Hornhaut in dpt, untere Reihe = Pachymetrie der Hornhaut in µm.

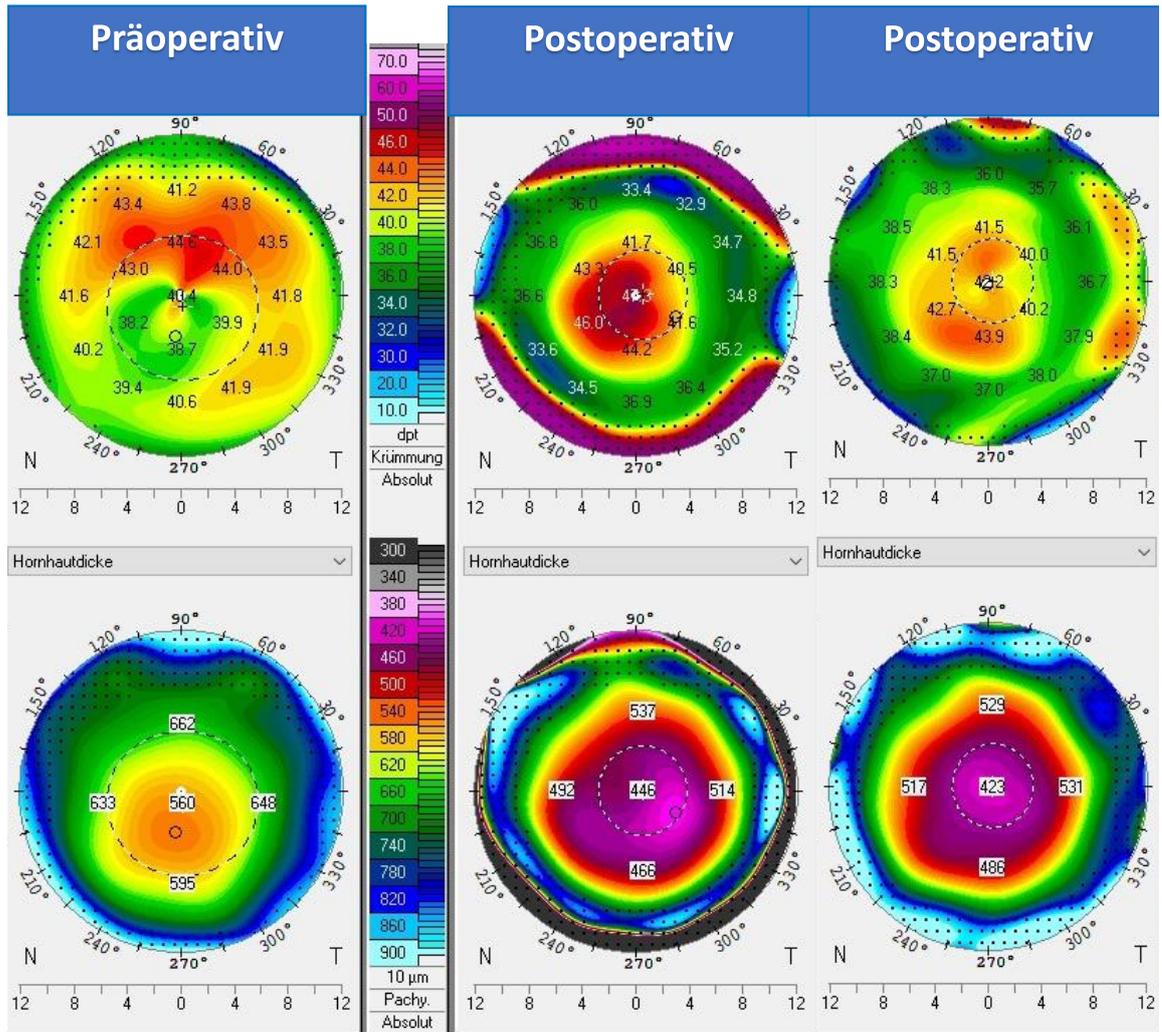


Abb. 23: Patient 2, Scheimpflugkameraaufnahmen (Pentacam®) in axialer/ sagittaler Krümmung zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Links = präoperativ, Mitte = eine Woche postoperativ, rechts = sechs Monate postoperativ, obere Reihe = Krümmung der Hornhaut in dpt, untere Reihe = Pachymetrie der Hornhaut in µm.

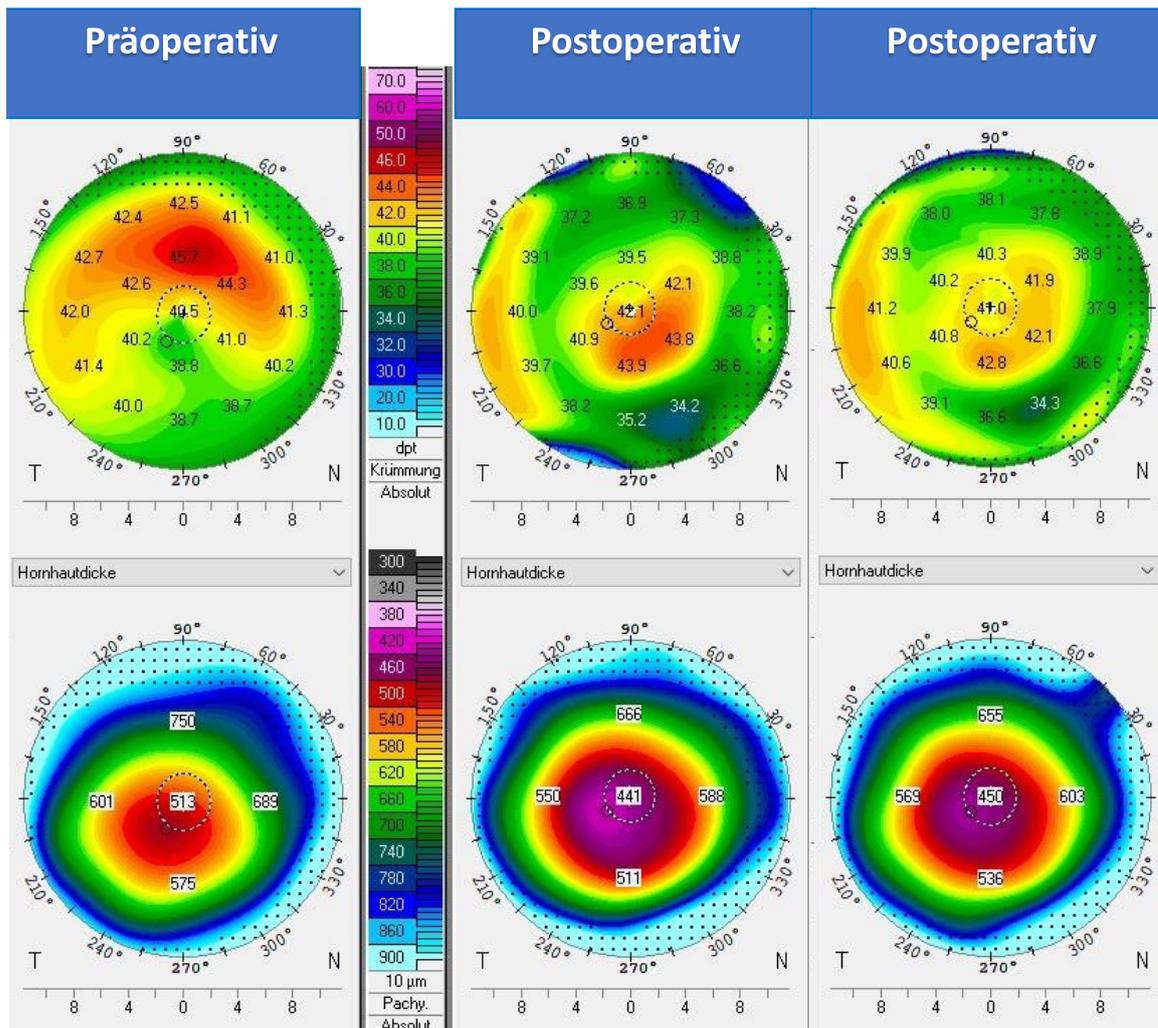


Abb. 24: Patient 3, Scheimpflugkameraaufnahmen (Pentacam®) in axialer/ sagittaler Krümmung zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Links = präoperativ, Mitte = drei Wochen postoperativ, rechts = vier Monate postoperativ, obere Reihe = Krümmung der Hornhaut in dpt, untere Reihe = Pachymetrie der Hornhaut in µm.

5.10 Sekundäre Studienergebnisse, Wellenfrontfehler

Bei den drei PTK-Patienten wurden außerdem prä- und postoperative Aufnahmen mit dem SCHWIND PERAMIS® durchgeführt, wobei es sich um eine Kombination aus Topographen, Aberrometer und Scheimpflugkamera handelt. Es wurde jeweils eine corneale Scheimpflugaufnahme mit Abbildung des Wellenfrontfehlers, des Refraktionsfehlers sowie der jeweiligen Zernike-Pyramide angefertigt (Abb. 25, Abb. 26 und Abb. 27). Die wichtigsten Parameter der Untersuchung werden in Tabelle 16 dargestellt. Es wird deutlich, dass sich sowohl die Summe aller Aberrationen höherer Ordnung (HOAs), als auch die Summe der Aberrationen niedriger Ordnung (LOAs) bei den Patienten nach der PTK reduzierten. Die einzige Ausnahme stellten die postoperativen

LOAs des Patienten 2 dar. Auch die cornealen Aberrationen hinsichtlich der sphärischen Aberration (Z4, 0) und des vertikalen Comas (Z3, -1) nahmen bei den Patienten ab. Zuletzt konnte das horizontale Coma (Z3, +1) bei zwei der drei Patienten ebenfalls reduziert werden. Abschließend lässt sich festhalten, dass sich nach der Durchführung der PTK der Wellenfrontfehler bei den drei Patienten reduzierte.

Tabelle 16: Auflistung der wichtigsten Parameter der cornealen Scheimpflugaufnahme:

präOp = präoperativ, postOp = postoperativ, Z3, -1 = vertikales Coma in μ , Z3, +1 = horizontales Coma in μ , Z4, 0 = sphärische Aberration in μ , HOAs = Summe der Aberrationen höherer Ordnung, LOAs = Summe der Aberrationen niederer Ordnung.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
präOp Z3, -1	0,15	0,39	0,35
postOp Z3, -1	-0,21	-0,49	-0,17
präOp Z3, +1	-0,19	0,38	0,11
postOp Z3, +1	-0,24	-0,62	0,27
präOp Z4, 0	0,18	-0,09	0,13
postOp Z4, 0	-0,02	-0,24	0,05
präOp HOAs	1,86	0,88	0,73
postOp HOAs	0,48	0,86	0,46
präOp LOAs	3,77	0,44	1,45
postOp LOAs	0,71	1,33	0,53

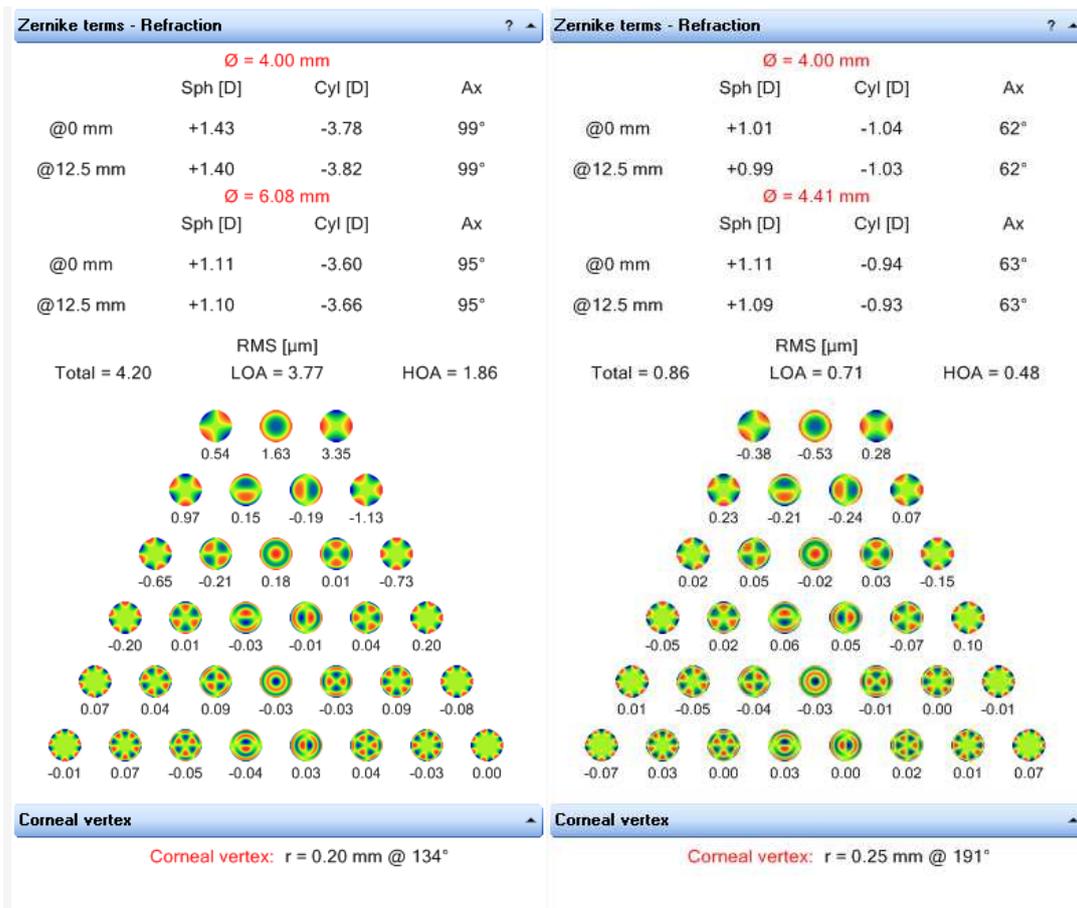


Abb. 25: **Patient 1, Peramis®-Aufnahme.** Mittels Peramis®-System ermittelte präoperative (links) und postoperative (rechts) Darstellung der: 1. Refraktion bei unterschiedlichen Pupillendurchmessern, 2. Summe der Wellenfrontfehler: LOA = Lower-order aberrations (Fehler niederer Ordnung), HOA = Higher-order aberrations (Fehler höherer Ordnung), 3. Zernike-Pyramiden mit Aberrationen bis zur 8. Ordnung (relevante Abbildungsfehler sind u. a. Ametropie und Astigmatismus (1. Reihe), Koma (2. Reihe), sphärische Aberration (3. Reihe)).

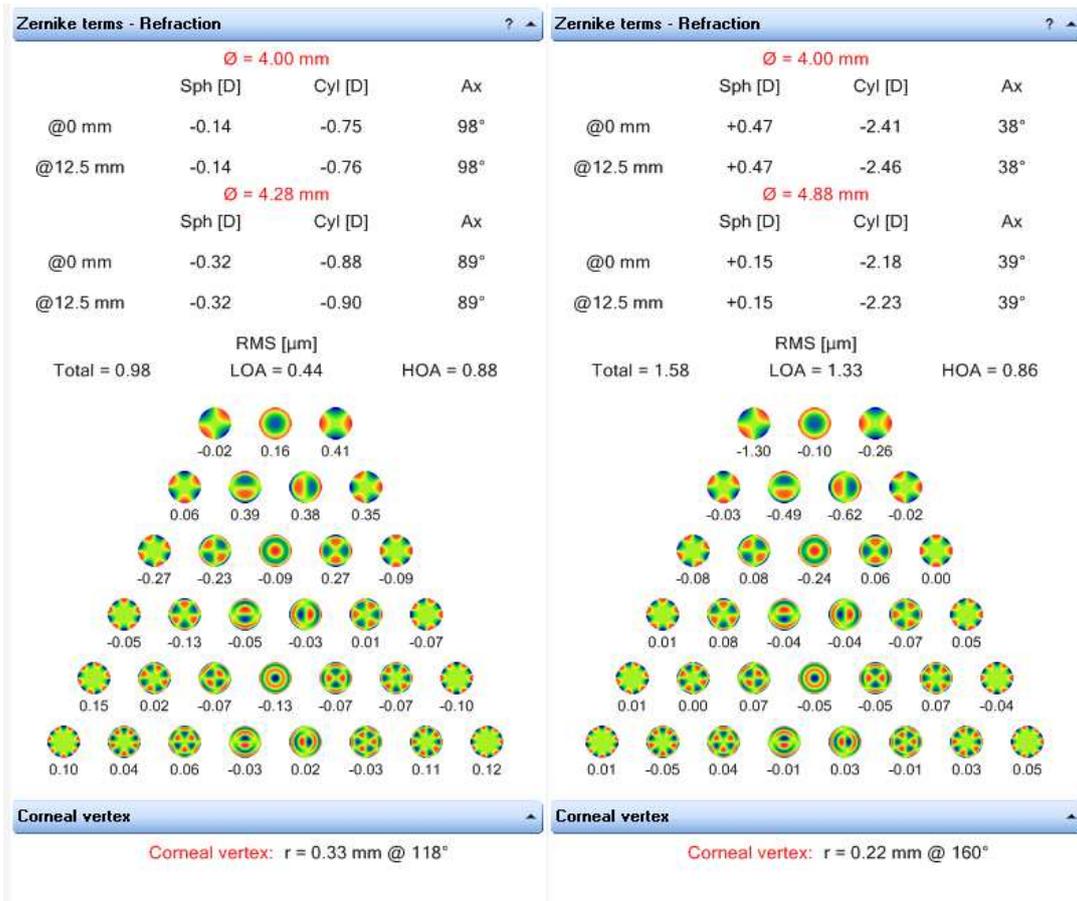


Abb. 26: **Patient 2: Peramis®-Aufnahme.** Mittels Peramis®-System ermittelte präoperative (links) und postoperative (rechts) Darstellung der: 1. Refraktion bei unterschiedlichen Pupillendurchmessern, 2. Summe der Wellenfrontfehler: LOA = Lower-order aberrations (Fehler niederer Ordnung), HOA = Higher-order aberrations (Fehler höherer Ordnung), 3. Zernike-Pyramiden mit Aberrationen bis zur 8. Ordnung (relevante Abbildungsfehler sind u.a. Ametropie und Astigmatismus (1. Reihe), Koma (2. Reihe), sphärische Aberration (3. Reihe)).

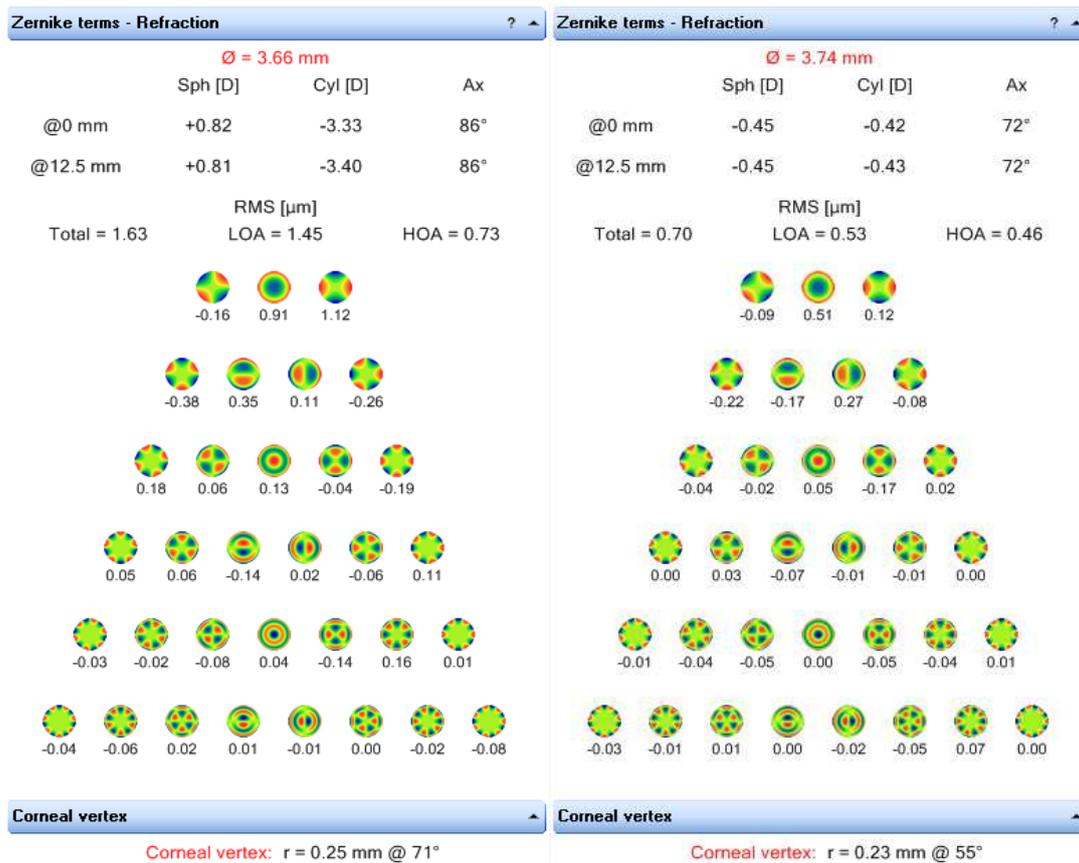


Abb. 27: **Patient 3: Peramis®-Aufnahme.** Mittels Peramis®-System ermittelte präoperative (links) und postoperative (rechts) Darstellung der: 1. Refraktion bei unterschiedlichen Pupillendurchmessern, 2. Summe der Wellenfrontfehler: LOA = Lower-order aberrations (Fehler niederer Ordnung), HOA = Higher-order aberrations (Fehler höherer Ordnung), 3. Zernike-Pyramiden mit Aberrationen bis zur 8. Ordnung (relevante Abbildungsfehler sind u.a. Ametropie und Astigmatismus (1. Reihe), Koma (2. Reihe), sphärische Aberration (3. Reihe)).

6 Diskussion des ersten Studienteils

6.1 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Diese Studie konnte zeigen, dass das Auftreten von anterioren Hornhautnarben mit einem schlechteren post-DMEK-Visus bei Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie oder bullöser Keratopathie assoziiert ist, sodass die initiale Hypothese bestätigt werden konnte. Darüber hinaus konnten im Rahmen der Studie weitere Faktoren herausgestellt werden, die potenziell Einfluss auf den post-DMEK-Visus haben: Die Nachbeobachtungszeit und das Patientenalter. Patienten mit einem schlechteren post-DMEK-Visus wiesen eine signifikant kürzere Nachbeobachtungszeit sowie ein signifikant höheres Alter zum Operationszeitpunkt auf.

6.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Im Rahmen dieser Studie wurden die Daten von insgesamt 760 Patientenaugen gesichtet, von denen 420 in die Studie eingeschlossen wurden. Oftmals konnte in vergleichbaren Studien nur eine kleinere Fallzahl von bis zu 30 Patienten eingeschlossen werden (26, 49). Somit ist die hohe Fallzahl dieser Studie eine Stärke und stellt die Basis für die Erhebung von signifikanten Studienergebnissen mit Relevanz für die klinische Praxis dar. Vergleicht man die Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie mit anderen DMEK-Studien fällt auf, dass mit 44,7 % (340/760) ein relativ hoher Prozentsatz der Patienten von der Studie ausgeschlossen wurde. Die Mehrzahl der größeren DMEK-Studien weist im Gegensatz dazu einen Anteil zwischen 15 und 40 % auf, wie etwa die retrospektive Studie von Schrittenlocher et al. mit 31,0 % (51) oder die prospektive Studie von Rodríguez-Calvo-de-Mora et al. mit 16,4 % (63). Die Ausschlusskriterien (visuslimitierende Erkrankung, kein Follow-up, keine FED/ BK sowie Z. n. pKp) ähneln hingegen denen vieler anderer Studien. (52, 53, 63, 64) Hauptgrund für den Ausschluss von der Studienteilnahme war mit 75 % eine visuslimitierende Begleiterkrankung. Dabei gilt es zu beachten, dass in der Uniklinik Düsseldorf als Maximalversorgungszentrum, insbesondere im Vergleich zu peripheren Krankenhäusern, ein größerer Anteil komplexer und multimorbider Patienten mit weiteren okulären Komorbiditäten operiert werden. Dies ist ein möglicher Erklärungsansatz für die höhere Ausschlussquote dieser Studie. Eine weitere potenzielle Ursache stellt der, im Vergleich zu anderen Studien, striktere Ausschluss bei Visuslimitation dar. Da der Visus in dieser Arbeit das entscheidende Kriterium für die Zuteilung der Patienten in eine der beiden Gruppen darstellte, kam dem

Ausschluss von Patienten mit visuslimitierenden Begleiterkrankungen eine große Bedeutung zu. Dieser striktere Ausschluss von Patienten mit okulären Komorbiditäten, welche visuslimitierend sein können, jedoch nicht zwangsweise müssen, könnte ebenfalls die höhere Ausschlussquote in dieser Arbeit erklären.

6.3 Visus nach DMEK

Die DMEK hat sich in den letzten Jahren als neuer Goldstandard in der Therapie von Hornhautendothelerkrankungen etabliert und ist ihren Vorgängern, der pKp und der DSAEK, aufgrund einer schnelleren und höheren Visusrehabilitation überlegen (21-23). In der vorliegenden Arbeit erreichten von 420 eingeschlossenen Patientenaugen 72 % einen BSCVA $\leq 0,1$ (LogMAR) und 32 % einen BSCVA von 0,0 (LogMAR). Die visuellen Ergebnisse lassen sich mit deren anderen Studien vergleichen (25, 31, 45, 46, 65). Beispielsweise erreichten in der Studie von Rodríguez-Calvo-de-Mora et al. (2015) von 500 Augen 75 % nach sechs Monaten einen Visus von $\leq 0,1$ (LogMAR) und 41 % einen Visus von ≤ 0 (LogMAR) (63). So auch in der Studie von Dunker et al. (2021); hier erreichten von 752 Augen nach 12 Monaten 67 % einen BSCVA von $\leq 0,1$ (LogMAR) und 28 % einen BSCVA von 0,0 (LogMAR) (47). Somit stimmen die Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich der Visusrehabilitation mit Resultaten anderer Studien an einem vergleichbaren Patientenkollektiv weitgehend überein.

Der Vergleich unterschiedlicher Studienergebnisse hinsichtlich des postoperativen Visus stellt eine große Herausforderung dar. Gründe hierfür sind die unterschiedlichen Methoden und Patientenkollektive, welche in einer ausgeprägten Heterogenität der Studienlage resultieren. Dies wird insbesondere bei Betrachtung umfassender Reviews und Literaturrecherchen deutlich, welche bezüglich der visuellen Ergebnisse eine große Variabilität aufzeigen. Beispielsweise ergab eine Literaturrecherche von Maier et al. bezüglich lamelläarer Keratoplastiken einen postoperativen Visus von 0,8 oder besser bei 36-79 % der DMEK-Patienten, wobei 71 DMEK-Studien berücksichtigt wurden. (45) Auch die Literaturrecherche von Deng et al. zeigte eine Bandbreite in der gleichen Größenordnung bezüglich der erreichten Sehschärfe bei DMEK-Patienten auf: Nach sechs Monaten erreichten 37,6 – 85 % der DMEK-Augen einen Visus von 0,8 oder besser und 17- 67 % einen Visus von 1,0 oder besser, wobei 1085 Studien gesichtet und davon 47 als klinisch bedeutsam eingestuft und berücksichtigt wurden. (66) Folglich stellt sich die Frage, welche Faktoren dieser Heterogenität der Studienergebnisse zugrunde liegen. Ein

wichtiger Faktor ist vermutlich das unterschiedlich gewählte Patientenkollektiv der Studien. Manche Studien schlossen nur FED-Patienten ein (52, 67), wohingegen andere Studien einen relativ hohen Anteil von BK-Patienten ($> 5\%$) aufwiesen (31). BK-Patienten erreichen jedoch signifikant schlechtere Visusergebnisse als FED-Patienten nach DMEK (68). Darüber hinaus tragen auch die unterschiedlichen Ausschlusskriterien zur Heterogenität bei. In einigen Studien wurden, wie auch in dieser Arbeit, Patienten mit visuslimitierenden Begleiterkrankungen ausgeschlossen (63, 69). In anderen Studien hingegen führte dies nicht zu einem Ausschluss aus der Studie, bei wiederum anderen ging das diesbezügliche Prozedere aus dem Methodikteil nicht eindeutig hervor (53, 64). Zudem lassen sich unterschiedliche maximale Nachbeobachtungszeiten herausstellen. Während einige Studien den Visus lediglich bis zum sechsten Monat kontrollierten (49, 63), wiesen andere Studien Nachbeobachtungszeiten von ein bis zwei Jahren (31, 47, 51), manche sogar bis fünf Jahre (70) nach DMEK auf. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Messung des Visus. In dieser Arbeit wurden die Patientendaten retrospektiv gesichtet und der jeweils zuletzt gemessene BCVA der Patienten berücksichtigt, wobei teilweise sowohl der Untersucher als auch die Methodik der Visusmessung (subjektiv und objektiv) variierte. Diese Uneinheitlichkeit der Visusmessungen ist bei vergleichbaren, retrospektiven Studien (31, 69) häufiger zu finden, sodass prospektiv durchgeführte Studien (63) diesbezüglich überlegen sind.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die exzellenten Visusergebnissen dieser Studie weitestgehend deckungsgleich mit denen anderer DMEK-Studien sind, wobei eine deutliche Heterogenität der Studienlage zu berücksichtigen ist.

6.4 Demographie der Studiengruppen

Geschlechterverhältnis

Im Patientenkollektiv dieser Studie waren sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 mehr weibliche als männliche Patienten inkludiert (Gruppe 1 = 68,1 %, Gruppe 2 = 60,2 %). Dieses Geschlechterverhältnis ist typisch für die FED, da von dieser genetisch determinierten Erkrankung typischerweise vermehrt Frauen betroffen sind (9). Im Vergleich zu anderen DMEK-Studien ist der Frauenanteil insbesondere in Gruppe 1 geringfügig höher, liegt jedoch weiterhin in einer vergleichbaren Größenordnung (weiblicher Anteil bei Schrittenlocher et al.: 57,9 %; bei Dapena et al.: 58,0 %) (51, 64).

Indikationsspektrum

In der vorgelegten Arbeit war die Hauptindikation für die DMEK in beiden Gruppen mit über 95 % eine FED, wohingegen die BK mit ca. 4 % einen kleineren Anteil ausmachte. Diese Verteilung ist für DMEK-Operationen charakteristisch und deckt sich mit einer Vielzahl anderer DMEK-Studien (49, 64). In der Literatur sind auch Studien zu finden, in denen ausschließlich FED-Patienten eingeschlossen wurden (52, 67), wodurch die interindividuelle Vergleichbarkeit der Visusergebnisse eingeschlossener Probanden gesteigert wird. Andere Studien wiederum schlossen auch Patienten mit DMEK-Operation bei Transplantatversagen ein (47, 51, 63). Dieses Patientenkollektiv wurde in der vorliegenden Arbeit aufgrund einer potenziellen Visusbeeinträchtigung ausgeschlossen.

Alter zum Operationszeitpunkt

Ein weiterer relevanter Aspekt ist das Durchschnittsalter der Patienten, welches sich in den beiden Gruppen der vorgelegten Arbeit signifikant unterscheidet (Gruppe 1: $73,6 \pm 8,5$; Gruppe 2: $68,6 \pm 8,7$). Da sich die FED überwiegend erst im höheren Lebensalter manifestiert (10), betreffen entsprechende Studien typischerweise ein älteres Patientenkollektiv. Dennoch variiert das Durchschnittsalter zwischen den verschiedenen DMEK-Studien erheblich und reicht von 61 ± 12 (van Dijk et al.) bis $78 \pm 5,3$ (Cabrerizo et al.) (53, 67). Dementsprechend liegen die Durchschnittsalter beider Gruppen der vorgelegten Studie in einer vergleichbaren Größenordnung. Angesichts der verfügbaren Literatur liegt das Durchschnittsalter der Gruppe 2 mit 68,6 Jahren besser im Durchschnitt. So wird in der Mehrzahl der Studien ein durchschnittliches Alter zwischen 65 und 70 Jahren angegeben, in nur wenigen Studien wird ein Durchschnittsalter von 70 Jahren überschritten. (31, 49, 51, 52, 63, 64, 69) In einigen Arbeiten wurde bereits der Einfluss des Patientenalters auf den post-DMEK-Visus analysiert; so wurde beispielsweise bei van Dijk et al. (2014) eine signifikante, inverse Korrelation zwischen Patientenalter und postoperativem Visus nachgewiesen, die darauf hindeutet, dass eine eingeschränkte Visusrehabilitation bei höherem Lebensalter auftritt. (52, 71) In der Studie von Oellerich et al. korrelierte ein höheres Patientenalter mit einer höheren Transplantatablösungsrate bei DMEK-Patienten. (68) Im Rahmen dieser Arbeit konnte diese Beobachtung verifiziert werden, so war ein höheres Durchschnittsalter zum Operationszeitpunkt signifikant assoziiert mit einem schlechteren, postoperativen Visus ($p < 0,01$). Möglicherweise liegt bei älteren Patienten bereits ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium der FED und BK

vor, sodass die postoperative Visusrehabilitation bei einer präoperativ stärker beschädigten Hornhaut reduziert oder verlangsamt ist. Somit ist das Patientenalter zum Operationszeitpunkt von entscheidender Bedeutung hinsichtlich der Erfolgsaussichten einer DMEK. (52)

Nachbeobachtungszeit nach DMEK

Ein weiterer Diskussionspunkt ist die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der Studie, die in Gruppe 2 signifikant länger war als in Gruppe 1 (Gruppe 2: 611,9 Tage \approx 20 Monate; Gruppe 1: 389,3 Tage \approx 12,8 Monate, $p < 0,01$). Gibt es nun Anhalt dafür, dass die maximale postoperative Rehabilitation des Visus möglicherweise erst zu einem späteren Zeitpunkt, d. h. nach Abschluss der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit der Gruppe 1 nach 12 Monaten erreicht sein könnte? In vergleichbaren Studien wurden Intervalle nach einem Monat, drei Monaten, sechs Monaten, 12 Monaten und deutlich seltener auch 24 Monaten gewählt. Demnach decken sich die durchschnittlichen Nachbeobachtungszeiten beider Gruppen mit einer Vielzahl anderer DMEK-Studien. (31, 46, 49, 51, 52, 63, 67, 69) Eine Studie von Schlögl et al. untersuchte die langfristige Stabilität des Visus bei DMEK-Patienten, indem Visusmessungen bis fünf Jahre nach der DMEK-Operation erhoben wurden. Hier stellte sich heraus, dass die Sehschärfe zwischen dem dritten Monat und dem fünften Jahr stabil blieb und es zu keiner signifikanten Veränderung mehr kam. (70) Somit ist von einer ausreichend langen, durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit in Gruppe 1 mit 12,8 Monaten auszugehen, sodass die endgültige Sehschärfe bei einer unkomplizierten DMEK zum Ende des Nachbeobachtungsintervalls bereits erreicht sein sollte. Ein möglicher Erklärungsansatz für die bessere Sehschärfe ist eine bessere Compliance der Gruppe 2: Die Patienten dieser Gruppe haben eine fast doppelt so hohe durchschnittliche Nachbeobachtungszeit. Denkbar ist in diesem Zusammenhang eine frühere Arztkonsultation seitens der Patienten der Gruppe 2 bei FED-assoziierten Symptomen mit folglich zeitnaher Diagnostik und Therapie. Letztlich ist dies anhand der vorliegenden Daten jedoch nicht zu belegen, weitere Studien mit einer prolongierten Nachbeobachtungszeit sind wünschenswert.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die demographischen Daten des betrachteten Patientenkollektivs insgesamt mit denen anderer Studien vergleichbar sind. Einzig das Patientenalter der Gruppe 1 zum Operationszeitpunkt liegt etwas über den durchschnittlichen Angaben anderer Studien.

6.5 Hornhautnarben

Es wurde bereits beschrieben, dass es im fortgeschrittenen Stadium der FED zur Bildung von Hornhautnarben kommen kann, die durch ein chronisches Stroma- oder Epithelödem verursacht werden (18, 72, 73). Subepitheliale und stromale Hornhautnarben können Gründe für eine niedrige Sehschärfe sein, sind jedoch mittels phototherapeutischer Keratektomie behandelbar. (40, 42) Bei der DMEK, dem aktuellen Goldstandard in der FED-Therapie, wird selektiv nur das erkrankte Hornhautendothel mit zugehöriger Descemet-Membran entfernt (21), sodass anteriore Hornhautnarben und die daraus resultierende Visusreduktion unbeeinflusst bleiben. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Auftreten von Hornhautnarben genauer untersucht und eine signifikant höhere Prävalenz in Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2 festgestellt (Gruppe 1: 25 %; Gruppe 2: 5,9 %, $\chi^2 < 0,01$, $\Phi = 0,27$). Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich somit ein inverser Zusammenhang zwischen dem postoperativem Visus nach DMEK und der Prävalenz von Hornhautnarben. Da sowohl der post-DMEK-Visus als auch die Struktur des Patientenkollektivs dieser Arbeit weitestgehend mit denen anderer Studien übereinstimmen, sind vermutlich auch die Ergebnisse zur Prävalenz von Hornhautnarben übertragbar.

Die Ursachen für eine mangelnde Visusrehabilitation nach DMEK wurden bereits in verschiedenen Studien untersucht. In einer Studie von van Dijk et al. wurde ebenfalls die Relevanz der vorderen Hornhaut für den Visus nach DMEK aufgezeigt: Hier wurden Unregelmäßigkeiten und Trübungen der vorderen Hornhaut als eine der relevantesten Faktoren für eine reduzierte Sehschärfe nach DMEK beschrieben (52). Daneben wurden in einer Studie von Dapena et al. 178 Augen mit einer reduzierten Sehschärfe nach DMEK auf mögliche Ursachen hin untersucht: Hornhautirregularitäten und/ oder zentrale Hornhautnarben wurden bei 7,9 % (14/178) als Ursache identifiziert (64). Ein Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit zeigt eine höhere Prävalenz von Hornhautnarben in Gruppe 1 (25 %) im Vergleich zur Studie von Dapena et al. (7,9 %), obwohl in beiden Studien Patienten mit reduziertem Visus untersucht wurden. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der unterschiedlichen Methodik der beiden Studien liegen: Während in der hier vorgelegten Studie jede vorbeschriebene Hornhautnarbe berücksichtigt wurde, schlossen Dapena et al. nur zentral auf der Hornhaut liegende, klinisch relevante Hornhautnarben ein. Da es sich in dieser Arbeit um eine retrospektive Auswertung der

Hornhautnarben handelte, fehlt eine standardisierte Beurteilung der Narben in Hinsicht auf eine mögliche Visuslimitation sowie deren Ausmaß. Anzuführen ist zudem eine Studie von Schrittenlocher et al., in der eine signifikante Korrelation zwischen niedrigem prä-DMEK-Visus und niedrigem post-DMEK-Visus aufgezeigt wurde, woraufhin für die Durchführung der DMEK in einem früheren Erkrankungsstadium der FED plädiert wurde (51). Da auch Hornhautnarben meist erst im fortgeschrittenen Stadium der FED auftreten (72), könnte eine frühere DMEK-Operation die Entstehung von Hornhautnarben und die daraus resultierende Visusreduktion verhindern. Andererseits hat diese Arbeit gezeigt, dass anteriore Hornhautnarben effizient mittels wellenfrontgeführter PTK behandelt werden können, wodurch eine vollständige Visusrehabilitation erzielt werden kann (post-PTK-Visus der Patienten: 1,0, Snellen). Auf Grundlage dieser Ergebnisse kann daher auch argumentiert werden, die DMEK-Operation erst zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen, sofern Patienten mögliche weitere Eingriffe akzeptieren. Der Zeitpunkt, zu dem eine DMEK bei einem individuellen Patienten empfohlen wird, muss jedoch weiterhin von Fall zu Fall entschieden werden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass anteriore Hornhautnarben einen negativen Einfluss auf die Sehschärfe nach DMEK haben. Es mangelt jedoch an Studien, die sowohl die zugrunde liegenden Pathomechanismen untersuchen als auch weitere Einflussfaktoren für eine reduzierte Sehschärfe nach DMEK identifizieren.

7 Diskussion des zweiten Studienteils

7.1 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Im zweiten Studienteil dieser Arbeit wurde die wellenfrontgeführte, transepitheliale PTK bei drei Patienten untersucht. Bei den Patienten war eine durch Hornhautnarben bedingte Visuslimitation dokumentiert, und es bestand ein Therapiewunsch seitens der Patienten. Postoperativ zeigte sich bei allen Patienten eine Verbesserung der Sehschärfe sowie eine vollständige Rückbildung der Vernarbungen in der Bildgebung. Darüber hinaus verbesserte sich postoperativ die Hornhautregularität, der Astigmatismus und der Wellenfrontfehler, wohingegen die Hornhautdicke abnahm.

7.2 Teilnahme der Gruppe 1 an den Verlaufskontrollen

Aus Gruppe 1 (Patienten mit vorbeschriebenem, reduziertem post-DMEK-Visus unklarer Ätiologie) nahmen lediglich 44 % (43/97) der Patienten an der routinemäßigen Verlaufskontrolle in der Klinik teil. Betrachtet man die demographischen Daten der beiden Gruppen (Teilnahme und Nicht-Teilnahme an Kontrollterminen), fällt auf, dass das Alter der Patienten, die nicht erneut vorstellig wurden, signifikant höher war ($p < 0,01$). Das Durchschnittsalter dieser Gruppe lag mit $76 \pm 8,2$ Jahren auch im Vergleich zu anderen DMEK-Studien über dem Durchschnitt (51, 63, 69). Naheliegend ist die Annahme, dass das fortgeschrittene Alter der Patienten ein wesentlicher Grund für die fehlende Teilnahme an den Kontrollterminen war. Ältere Patienten könnten aufgrund des erhöhten Aufwands und des fehlenden akuten Leidensdrucks weniger bereit sein, routinemäßige Kontrolluntersuchungen wahrzunehmen. Zudem könnte ein höheres Alter mit einem geringeren Anspruch an den Visus einhergehen.

Interessanterweise war der Anteil der vorbeschriebenen Hornhautnarben in der teilnehmenden Gruppe zwar höher (29,8 %) als in der Gruppe, die nicht an den Kontrollen teilnahm (20,3 %), jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,24$). Eine Hornhautnarbe führte demnach nicht zwangsläufig zu einer höheren Teilnahme an den Verlaufskontrollen. Darüber hinaus bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Geschlechtsverhältnisses, der betroffenen Augenseite, der Nachbeobachtungszeit, des Grundleidens oder der bestkorrigierten Sehschärfe. Infolgedessen konnte ein erheblicher Teil der Gruppe 1 (56 %) in der Studie nicht weiter berücksichtigt werden. Um solchen Datenverlust in zukünftigen Studien zu minimieren,

könnte eine engere Zusammenarbeit mit den betreuenden niedergelassenen Ophthalmologen in Betracht gezogen werden, da anzunehmen ist, dass Patienten dort möglicherweise häufiger zu routinemäßigen Kontrolluntersuchungen erscheinen.

7.3 Visusmessung (BCVA)

Im Rahmen der Kontrolltermine in der Klinik wurden 57 Augen untersucht, indem eine ophthalmologische Anamnese, eine Untersuchung an der Spaltlampe sowie eine Visusmessung durchgeführt wurden. In der Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Visuswerten derselben Patientengruppe zu unterschiedlichen Messzeitpunkten (BCVA des ersten Studienteils zur Zuteilung in Gruppe 1 und BCVA des zweiten Studienteils aus den aktuellen Verlaufskontrollen) BCVA (LogMAR) Erster Studienteil: $0,29 \pm 0,14$; Zweiter Studienteil: $0,10 \pm 0,13$, $p < 0,01$). Bei den Verlaufskontrollen, die zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt wurden, wiesen die Patienten eine signifikant bessere Sehschärfe auf als zuvor im ersten Studienteil dokumentiert wurde.

Daraus ergibt sich die Frage nach der den diskrepanten Visuswerten zugrunde liegenden Ursachen. Zunächst ist zu berücksichtigen, dass das Zeitintervall der Visusmessungen im ersten Studienteil sechs Jahre umfasste, während das Intervall im zweiten Studienteil auf ein Jahr beschränkt war. Diese längere Zeitspanne im ersten Studienteil könnte zu einer größeren Variabilität bei den Visusmessungen geführt haben, sowohl in Bezug auf die Untersucher als auch auf die verwendeten Methoden (subjektiv/objektiv, mit oder ohne stenopäischer Lücke). Obwohl in beiden Studienteilen retrospektive Visuserhebungen durchgeführt wurden, ist es möglich, dass die Standardisierung und damit die Datenqualität im zweiten Studienteil verbessert war. Ein weiterer Erklärungsansatz ist die längere Nachbeobachtungszeit bei den Verlaufskontrollen im zweiten Studienteil, wobei meist mehrere Jahre zwischen den beiden Messzeitpunkten lagen (Zeitraum der Visusmessungen im ersten Studienteil: 03/2014 – 12/2020; im zweiten Studienteil: 01/2021 – 02/2022). Diese Beobachtung stützt die bereits erwähnte Hypothese, dass der Visusanstieg bei DMEK-Patienten möglicherweise erst zu einem späteren Zeitpunkt nach der Operation eintritt. So hatten die Patienten der Gruppe 2 im ersten Studienteil eine signifikant längere Nachbeobachtungszeit als diejenigen der Gruppe 1. Die unterschiedliche Datenqualität und die abweichenden Nachbeobachtungszeiten sind somit mögliche Erklärungsansätze für die variierenden Visusergebnisse.

7.4 Anteriore Hornhautnarben

Im Rahmen der Kontrolltermine wurden die Patienten mittels Spaltlampenuntersuchung auch auf das Vorliegen von Hornhautnarben hin untersucht. In allen Fällen wurden die im ersten Studienteil vorgeschriebenen Hornhautnarben in den Verlaufskontrollen des zweiten Studienteils bestätigt, was auf eine hohe Reproduzierbarkeit der Diagnostik von Hornhautnarben hinweist. Im Gegensatz dazu wichen die im Rahmen der Kontrolltermine erhobenen Visuswerte deutlich von den zuvor dokumentierten Werten des ersten Studienteils ab. Bei 17 der insgesamt 57 Patientenaugen (29,8 %) wurde eine Hornhautnarbe diagnostiziert. Interessanterweise wiesen 24,56 % (14/57) der Patientenaugen einen hohen Visus ($BCVA \geq 0,8$) auf, obwohl gleichzeitig eine Hornhautnarbe vorlag. Dies deutet darauf hin, dass einige Hornhautnarben nur zu einer geringfügigen Visusreduktion führen.

Auch andere Studien haben FED-Patienten hinsichtlich des Auftretens von Hornhautnarben untersucht. In einer demographischen Studie von Das et al. wurde bei FED-Patienten ohne vorherige Keratoplastik eine Prävalenz von 23 % für das Vorliegen von Hornhautnarben ermittelt. Der Effekt der Hornhautnarben auf die Sehschärfe wurde jedoch nicht näher exploriert. (74) Die in der Studie von Das et al. ermittelte Prävalenz von 23 % fällt im Vergleich zu in dieser Arbeit ermittelten Prävalenz von 29,8 % etwas geringer aus. Dieser Unterschied kann vermutlich auf die vorgenommene Patientenselektion in Abhängigkeit des Visus in der vorliegenden Studie zurückzuführen sein. Eine weitere Studie von Baydoun et al. zeigte ein erhöhtes Risiko für Vernarbungen der Hornhaut bei Patienten nach Re-DMEK (71). Hierbei handelt es sich um eine wiederholte DMEK-Operation, entsprechende Patienten wurden auch im Rahmen dieser Arbeit in das Patientenkollektiv eingeschlossen. Darüber hinaus berichteten Van Dijk et al., dass u. a. vorbestehende Hornhautnarben durch eine Verstärkung der Irregularitäten der vorderen Hornhautoberfläche zu einer reduzierten Sehschärfe nach DMEK führen können. (53)

7.5 Indikationsstellung der PTK

Die Indikation für eine PTK wurde bei drei DMEK-Patienten mit diagnostizierter Hornhautnarbe gestellt. Interessanterweise wiesen zwei der drei PTK-Patienten im Rahmen des Kontrolltermins einen BCVA von 0,8 (Snellen) auf. Dennoch wurde die

Hornhautnarbe in beiden Fällen als visuslimitierend eingestuft und es bestand jeweils ein Therapiewunsch seitens der Patienten. An dieser Stelle sollten die Visusgrenzen der Gruppen im ersten Studienteil kritisch hinterfragt werden (BCVA-Gruppe 1: $\leq 0,7$; BCVA-Gruppe 2: $\geq 0,8$): Der erste Studienteil zeigte, dass ein reduzierter Visus signifikant mit dem Auftreten von Hornhautnarben assoziiert ist. Es traten jedoch auch geringfügige Visusreduktionen auf 0,8 infolge von Hornhautnarben auf. Diese können dennoch visuslimitierend und therapierbar sein, wie es bei den zwei PTK-Patienten der Fall war. Es stellt sich daher die Frage, ob die gewählten Visusgrenzen von denen anderer Studien abweichen. In den Arbeiten von Dapena et al. und van Dijk et al. wurde eine unerwartet reduzierte Sehschärfe nach DMEK als BCVA $\leq 0,7$ (Snellen) definiert (53, 64), was den Kriterien dieser Arbeit entspricht. Zudem ist zu berücksichtigen, dass bei den zwei PTK-Patienten mit einem Snellen-Visus von 0,8 zum Zeitpunkt der PTK, zu einem früheren Messzeitpunkt im ersten Studienteil ein BCVA $\leq 0,7$ dokumentiert wurde. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass Patienten, die in der frühen postoperativen Phase keine höhere BCVA erreichen, ein erhöhtes Risiko für eine visuell relevante anteriore Hornhautnarbe haben könnten.

In den meisten Studien wird der Visus als zentrales Kriterium zur Beurteilung des Erfolgs einer DMEK herangezogen (51, 63, 75), da es sich um einen objektiven, reproduzierbaren und ubiquitär verfügbaren Messwert handelt. In zukünftigen Studien zur Untersuchung von Hornhautnarben nach DMEK könnten jedoch neben dem Visus auch alternative Beurteilungskriterien in den Vordergrund rücken. Hier sind beispielsweise eine erhöhte Blendempfindlichkeit oder eine reduzierte Kontrastsensitivität zu nennen, bei denen es sich um spezifische Symptome von Hornhautnarben handelt. (76, 77)

7.6 PTK-Patienten

Drei DMEK-Patienten der Gruppe 1 erhielten aufgrund einer visuslimitierenden Hornhautnarbe eine PTK an der Universitätsklinik Düsseldorf. Andere Studien, in denen dieser Sachverhalt untersucht wurde, schlossen ebenfalls meist nur eine geringe Patientenzahl ein. Insgesamt existieren aktuell keine entsprechenden Studien mit höheren Fallzahlen, weshalb weitere Forschungsbemühungen in diesem Bereich wünschenswert sind. (42, 55-58) Ein zu differenzierender Aspekt der Studien ist die Art der durchgeführten posterioren lamellären Keratoplastik (PLK), nämlich die DMEK gegenüber der DSAEK. Die DMEK gilt als aktueller Goldstandard bei der Behandlung

von Hornhautendothelerkrankungen und ist der DSAEK aufgrund einer schnelleren und besseren Visusrehabilitation überlegen (22). Dies verleiht PTK-Studien nach DMEK besondere Relevanz. Wie bereits in der Arbeit von Maier et al. herausgestellt wurde, mangelt es jedoch insbesondere an PTK-Studien nach DMEK (42). Diese dünne Studienlage bedingt, dass zur Darstellung der Ergebnisse der vorgelegten Studie vor dem Hintergrund der bestehenden Evidenzlage auch PTK-Studien nach DSAEK angeführt werden.

Ein Vergleich der drei PTK-Patienten dieser Studie zeigt eine gewisse Homogenität in vielen Aspekten: So stimmen die Patienten bezüglich des Grundleidens (FED) und des Linsenstatus (pseudophak) überein und auch die Altersspanne zum Zeitpunkt der PTK war mit 68 bis 71 Jahren verhältnismäßig gering. Vergleicht man diese Ergebnisse nun mit anderen PTK-Studien nach PLK, so zeigen sich ähnliche Merkmale. In der Studie von Maier et al. litten beide Patienten ebenfalls an einer FED und waren pseudophak, während bei Lee et al. 8 von 10 Patienten eine FED und alle Patienten pseudophake Linsen aufwiesen. Auch das Alter zum Zeitpunkt der PTK dieser Studie entspricht in etwa der Größenordnung vergleichbarer Studien: Während die Patienten in der Studie von Hongyok et al. älter waren (80 und 82 Jahre), waren sie bei Awdeh et al. jünger (56 und 59 Jahre) (55, 57). Ein weiteres zu berücksichtigendes Kriterium ist das Geschlechterverhältnis der Patienten. In der vorliegenden Arbeit überwiegt der Frauenanteil (zwei Frauen, ein Mann), was der typischen Geschlechtsverteilung der FED entspricht (13). Interessanterweise weisen andere PTK-Studien nach PLK ein ausgewogeneres Geschlechterverhältnis mit gleichen Anteilen an weiblichen und männlichen Patienten auf (42, 55, 57), obwohl die FED häufiger bei Frauen auftritt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Männer in medizinischen Studien insgesamt häufiger vertreten sind (78). Auch das klinische Profil der PTK-Patienten lässt sich vergleichen. Aufgrund des höheren Alters der PTK-Patienten treten sowohl somatische als auch okuläre Begleiterkrankungen häufiger auf, was sich gleichermaßen in anderen PTK-Studien nach PLK beobachten lässt (55, 58).

Abschließend ist festzuhalten, dass die demographischen Daten der PTK-Patienten sowohl untereinander als auch im Vergleich mit anderen PTK-Studien nach PLK weitgehend übereinstimmen.

Durchführung der PTK

Bei den drei Patienten wurde eine corneale, wellenfrontgeführte, transepitheliale phototherapeutische Keratektomie unter Einsatz von Mitomycin C (MMC) komplikationslos durchgeführt. In der Literatur finden sich PTK-Studien nach PLK sowohl mit als auch ohne Einsatz von MMC: Hongyok et al. verwendeten MMC, während Awdeh et al. und Maier et al. darauf verzichteten (42, 55, 57). Der Off-Label-Einsatz von MMC bei der PTK kann das Risiko für postoperative *Haze* und Rezidive senken, dennoch müssen Operateure eine potenzielle Reduktion von Endothelzellen und Keratozyten mit unklaren, langfristigen Folgen beachten (79).

Zu diskutieren sind darüber hinaus die erreichten maximalen Ablationstiefen im Rahmen der PTK, welche in der vorgelegten Arbeit 131, 187 und 166 μm betragen. In vergleichbaren Studien wurden meist geringere maximale Ablationstiefen dokumentiert: Hongyok: 30, 70 μm , Maier: 25, 30 μm , Awdeh: 122, 88 μm (42, 55, 57). Höhere Ablationstiefen können mit einem erhöhten Risiko für postoperative Hyperopisierungen sowie Irregularitäten der Hornhaut verbunden sein. Allerdings beschreibt die Studie von Linke et al. Ablationstiefen zwischen 50 und 180 μm unter Einsatz von Mitomycin C als gut durchführbar (44, 80), womit die in dieser Arbeit erreichten Ablationstiefen vergleichbar sind.

Visus nach PTK

In dieser Studie zeigte sich bei allen Patienten nach der phototherapeutischen Keratektomie (PTK) eine Verbesserung der Sehschärfe. Sechs Monate postoperativ wiesen alle drei Patienten einen BCVA von 1,0 (Snellen) auf und auch in der Bildgebung (VAA-OCT) waren die Hornhautvernarbungen postoperativ nicht mehr nachweisbar. Zusätzlich berichteten die Patienten von einer subjektiv verbesserten Sehschärfe und waren insgesamt sehr zufrieden mit dem Ergebnis.

Erstmalig führte die Studiengruppe von Hongyok et al. im Jahr 2010 eine PTK bei zwei Patienten mit anteriorer Stromafibrose nach DSAEK durch, unter der Verwendung von Mitomycin C. In beiden Fällen konnte eine deutliche Verbesserung des BCVA (Snellen) erreicht werden: von 0,05 auf 0,5 (Patient 1) und von 0,2 auf 0,5 (Patient 2), wobei die Hornhaut der Patienten postoperativ klar blieb. (55) Auch Awdeh et al. behandelten zwei Patienten mit anteriorer Stromafibrose nach DSAEK mittels transepithelialer PTK

(Patient 1) und transepithelialer photorefraktiver Keratektomie (Patient 2), jeweils ohne Mitomycin C: Hier stieg der BCVA (Snellen) von 0,25 auf 0,5 (Patient 1) und von 0,5 auf 0,8 (Patient 2). Es kam ebenfalls zu einem vollständigen Schwund der Vernarbungen in der Bildgebung. (57) Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich gut mit denen der genannten Studien vergleichen, da auch hier eine Verbesserung der Sehschärfe sowie ein vollständiger Schwund der Hornhautpathologie beobachtet wurden. Andere PTK-Studien nach PLK kamen jedoch zu abweichenden Ergebnissen. So wurde in der Studie von Lee et al. nach PTK bei zehn Patienten mit vorheriger DSAEK nur eine geringfügige Visusverbesserung beobachtet (von 0,43 auf 0,36 LogMAR, $p = 0,24$). Hierbei kam es bei drei Patienten nach dem Eingriff zu einer Verschlechterung des BCVA. Dennoch berichteten 80 % (8/10) der Patienten von einer subjektiven Verbesserung des Visus, darunter auch jene mit einer postoperativen Abnahme des BCVA. (56) Ein möglicher Erklärungsansatz für die divergierenden Visusergebnisse könnte in den unterschiedlichen Einschlusskriterien liegen: In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit visuslimitierenden Begleiterkrankungen ausgeschlossen, während Lee et al. explizit auf deren Häufigkeit in ihrem Patientenkollektiv hinwies. Visuslimitierende Begleiterkrankungen könnten den Erfolg der PTK einschränken oder verfälschen. (56)

Weiterhin gilt zu beachten, dass die Studien von Hongyok, Awdeh und Lee et al. Patienten mit Hornhautpathologien nach DSAEK und nicht nach DMEK untersuchten, wie es in der vorgelegten Arbeit der Fall ist (55-57). Die Fallstudie von Pereire et al. beschrieb einen Patienten nach DMEK mit einer tiefen stromalen Hornhautnarbe und subepithelialer Fibrose. Hier wurde die PTK mit Methylcellulose-Tropfen (0,5 %) durchgeführt, was zu einer Verbesserung des BCVA von Fingerzählen (in einer Distanz von zwei Metern) auf 20/160 führte. Aufgrund einer Tiefe der Hornhautnarbe von 269 μm war dessen vollständige Entfernung mittels PTK nicht möglich, sodass die Vernarbung in der Bildgebung weiterhin sichtbar blieb. (58) In der vorgelegten Studie betrug die maximale Tiefe der Hornhautnarben hingegen 180 μm , welche einer vollständigen Entfernung allesamt zugänglich waren. Dies unterstreicht, dass die Tiefe der Hornhautnarbe ein limitierender Faktor für den Erfolg der PTK darstellt, den es bei der Indikationsstellung zu beachten gilt (43).

Maier et al. beschrieben im Jahr 2020 zwei Fälle, in denen eine PTK ohne Mitomycin C aufgrund einer anterioren Stromafibrose nach DMEK durchgeführt wurde. Der Snellen-

Visus verbesserte sich von 0,2 auf 0,32 (Patient 1) sowie von 0,5 auf 0,8 (Patient 2) und beide Patienten gaben eine hohe Zufriedenheit mit dem postoperativen Ergebnis an. Die prä- und postoperativen Visuswerte, insbesondere des zweiten Patienten, lassen sich gut mit den Ergebnissen dieser Arbeit vergleichen. Beim ersten Patienten hingegen kam es zu einer geringeren Visusverbesserung, was jedoch mit persistierenden ausgeprägten Unregelmäßigkeiten der Hornhautoberfläche begründet wurde. Bei beiden FED-Patienten waren die signifikanten Hornhautvernarbungen bzw. -fibrosen bereits vor der DMEK bekannt, dennoch entschied man sich für die Durchführung einer DMEK mit anschließender PTK anstelle einer alleinigen, perforierenden Keratoplastik. (42) Maier et al. untermauerten somit die Hypothese, dass bei FED-Patienten mit signifikanten anterioren Hornhautvernarbungen oder Fibrosen durch eine Kombination von DMEK und anschließender PTK ebenfalls eine Visusverbesserung, bei, verglichen mit der pKp, geringerem Risiko, realisierbar ist. (42) Diese Annahme wird in dieser Arbeit angesichts der exzellenten Visusergebnisse unterstützt.

Vergleicht man den durchschnittlichen, postoperativen Visus der PTK-Patienten, so fällt auf, dass dieser in der vorgelegten Studie mit 1,0 (Snellen) höher ist als in den zuvor genannten Studien. Grund hierfür könnte der Ausschluss von Patienten mit visuslimitierenden Erkrankungen sein, was in den Studien von Lee et al. und Maier et al. nicht der Fall war (42, 56). Ein weiterer Erklärungsansatz könnte in den teilweise niedrigeren, präoperativen Visuswerten der anderen Studien liegen; Hongyok prä-PTK-BCVA: 20/400, 20/100; Lee durchschnittlicher prä-PTK-BCVA (LogMAR): 0,43 (55, 56). Bei der DMEK wurde bereits der Einfluss des präoperativen auf den postoperativen Visus belegt (52), was möglicherweise auch auf die PTK zutrifft. Des Weiteren könnten Überbleibsel der visuslimitierenden Hornhautpathologien nach PTK den postoperativen Visusanstieg einschränken. So wurde beispielsweise in den Studien von Pereira et al. sowie Maier et al. (Patient 1) von einer unvollständigen Entfernung der jeweiligen Hornhautpathologie berichtet (42, 58), während in der vorgelegten Arbeit sowie bei Hongyok-, Lee- und Awdeh et al. keine postoperativen Vernarbungen bzw. Fibrosen mehr nachweisbar waren (55-57).

7.7 Sekundäre Studienergebnisse der PTK

Die wellenfrontgeführte PTK kann insbesondere bei tiefer Ablation neben refraktiven Veränderungen auch zu einer Erhöhung der Aberrationen höherer Ordnung (HOAs) und damit einhergehender Visusreduktion führen. Es besteht jedoch die Möglichkeit, die PTK mit einer photorefraktiven Keratektomie (PRK) zu kombinieren, um sowohl einen Anstieg der HOAs und der refraktiven Werte zu verhindern als auch präoperativ erhöhte Werte zu reduzieren. (43, 81, 82) Bei zwei der PTK-Patienten wurde die wellenfrontgeführte PTK mit einer PRK kombiniert, was eine Verbesserung des Wellenfrontfehlers bewirkte. Die Refraktionsfehler konnten von +1,00/-3,00 auf +0,25/-1,00 (Patient 1) und von -0,50/-2,00 auf -0,25/+0,00 (Patient 3) korrigiert werden.

Bei Patient 2 lag eine tiefere Hornhautnarbe von 180 μm vor, sodass sich gegen eine refraktive Korrektur mit damit einhergehender zusätzlicher Ablation entschieden wurde, um das Hornhautstroma zu schonen. Dies führte zu einem leichten Anstieg des Refraktionsfehlers (von -0,50/-0,25 auf -1,25/-1,75) sowie der Aberrationen niederer Ordnung (von 0,44 auf 1,33). Diese Veränderungen konnten jedoch durch eine Anpassung der Sehhilfe ausgeglichen werden, sodass ein BCVA von 1,0 (Snellen) mit hoher Zufriedenheit des Patienten, erreicht wurde.

Darüber hinaus zeigte sich postoperativ eine Abnahme des Astigmatismus bei allen Patientenaugen. Dies ist nicht überraschend, da PTK und PRK auch zur Therapie von irregulären Astigmatismen mit dem Ziel der Visusverbesserung eingesetzt werden. (43, 44, 83) So berichtete beispielsweise Ohno et al. über eine erfolgreiche PTK-Therapie bei Patienten mit ausgeprägtem Astigmatismus oder HOAs nach perforierender Keratoplastik (84).

Im Rahmen dieser Studie wurde zudem eine postoperative Abnahme der Pachymetrie im Apex bei allen Patienten festgestellt. Diese Abnahme der Hornhautdicke ist bei PTK unvermeidbar, da durch die Ablation corneales Gewebe entfernt wird. Eine postoperative Hornhautdicke von mindestens 250 μm gilt als Voraussetzung für die Durchführung einer PTK (85), sodass die postoperativen Pachymetrien der Patienten mit 429, 422, 450 μm als suffizient einzustufen sind. (40, 54, 85)

8 Limitationen

Die Ergebnisse dieser Studie müssen vor dem Hintergrund mehrerer Limitationen interpretiert werden. Zu Beginn ist der retrospektive Charakter des ersten und zweiten Studienteils zu nennen, der aufgrund von unzureichenden Standardisierungen und Kontrollmöglichkeiten zu einer eingeschränkten Datenqualität geführt haben könnte. Ein Indiz dafür sind die signifikant unterschiedlichen Visuswerte desselben Patientenkollektivs zwischen dem ersten und zweiten Studienteil. Es wäre sinnvoll die Ergebnisse in Studien mit prospektivem Design zu überprüfen, um die Datenqualität zu verbessern und potenzielle Verzerrungen zu minimieren.

Zudem handelt es sich um eine unizentrische Studie, die an der Uniklinik Düsseldorf, einem Maximalversorgungszentrum durchgeführt wurde. In solchen Zentren werden im Vergleich zu peripheren Krankenhäusern tendenziell komplexere Fälle mit zusätzlichen okulären Komorbiditäten operiert, was das Risiko für ein Zentrums-Bias erhöht. Eine weitere Limitation ergibt sich aus dem hohen Verlust an Studienpatienten. Dieser ist einerseits auf den strikten Ausschluss von Patienten mit visuslimitierenden Begleiterkrankungen im ersten Studienteil zurückzuführen, andererseits auf die geringe Teilnahme der Patienten an den jährlichen Verlaufskontrollen im zweiten Studienteil. Hieraus ergibt sich ein erhöhtes Risiko für ein Selektions-Bias der Patientenkohorte dieser Studie.

Darüber hinaus ist die Anzahl der PTK-Patienten im zweiten Teil der Studie mit $n = 3$ aufgrund ihrer Geringfügigkeit nicht ausreichend für eine sinnvolle statistische Auswertung. Die geringe Patientenzahl schränkt zudem die Übertragbarkeit und Anwendbarkeit der Ergebnisse auf andere Patientenkollektive erheblich ein.

9 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In dieser Studie zeigte sich, dass das Auftreten von anterioren Hornhautnarben signifikant mit einem schlechteren post-DMEK-Visus bei Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie oder bullöser Keratopathie assoziiert ist. Auf Basis dieser Ergebnisse gehen wir davon aus, dass Hornhautnarben eine relevante Ursache für einen reduzierten Visus nach DMEK bei ansonsten gesunden Augen darstellen, und die Arbeit somit einen Beitrag zur bestehenden Evidenzlage leisten kann. Mithilfe der wellenfrontgeführten PTK wurde bei allen Patienten eine vollständige Regression der anterioren Hornhautnarben und eine damit einhergehende Visusverbesserung erreicht.

Daher kommen wir zu dem Schluss, dass visuslimitierende Hornhautvernarbungen im klinischen Alltag, als behandelbare Ätiologie einer reduzierten Sehschärfe nach DMEK, vermehrt Berücksichtigung finden sollten. Eine gründliche klinische Anamnese sowie die Hornhauttomographie und -topographie sind essenziell, um betroffene Patienten frühzeitig zu identifizieren. Es ist anzunehmen, dass die Inzidenz anteriorer Hornhautnarben nach DMEK künftig zunehmen könnte, da Ärzte zunehmend die DMEK auch in fortgeschrittenen Stadien der FED gegenüber der perforierenden Keratoplastik bevorzugen, angesichts der guten postoperativen Ergebnisse der wellenfrontgeführten PTK.

Wünschenswert sind Folgestudien, in denen Hornhautnarben nach DMEK sowohl anhand größerer Patientenzahlen und einem prospektiven Studiendesign untersucht werden als auch die zugrunde liegenden Pathomechanismen analysiert werden. Daher sollten die hier gezogenen Schlussfolgerungen für dieses Patientenkollektiv mithilfe entsprechender Studien reevaluiert und gegebenenfalls modifiziert werden.

10 Literaturverzeichnis

1. Grehn F. Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Auges. Augenheilkunde: Springer; 2019. p. 5-21.
2. Grehn F. Augenheilkunde: Springer; 2008. 105-6 p.
3. Nishida T, Saika S, Morishige N. Cornea and sclera: anatomy and physiology. Cornea. 2011;1:1-22.
4. DeMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 2011;37(3):588-98.
5. JACOBSEN IE, Jensen O, Prause J. Structure and composition of Bowman's membrane: Study by frozen resin cracking. Acta Ophthalmologica. 1984;62(1):39-53.
6. Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. Investigative ophthalmology & visual science. 1991;32(8):2244-58.
7. Pavelka M, Roth J. Die Descemet'sche Membran. Funktionelle Ultrastruktur: Atlas der Biologie und Pathologie von Geweben. 2005:168-9.
8. Elhalis H, Azizi B, Jurkunas UV. Fuchs endothelial corneal dystrophy. The ocular surface. 2010;8(4):173-84.
9. Adamis AP, Filatov V, Tripathi BJ. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. Survey of ophthalmology. 1993;38(2):150-3.
10. Bergmanson JPG, Sheldon TM, Goosey JD. Fuchs' endothelial dystrophy: a fresh look at an aging disease. Ophthalmic and Physiological Optics. 1999;19(3):210-22.
11. Lorenzetti DWC, Uotila MH, Parikh N, Kaufman HE. Central cornea guttata: incidence in the general population. American journal of ophthalmology. 1967;64(6):1155-8.
12. Wacker K, Reinhard T, Maier P. Pathogenese, Diagnose und Klinik der Fuchs-Endotheldystrophie. Der Ophthalmologe. 2019;116(3):221-7.
13. Matthaei M, Hribek A, Clahsen T, Bachmann B, Cursiefen C, Jun AS. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Clinical, Genetic, Pathophysiologic, and Therapeutic Aspects. Annu Rev Vis Sci. 2019;5:151-75.
14. Lisch W, Seitz B. Endotheliale Hornhautdystrophien (HD)—Diagnose und Therapie. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 2012:594-602.
15. Krachmer JH, Purcell JJ, Jr., Young CW, Bucher KD. Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. Arch Ophthalmol. 1978;96(11):2036-9.
16. Wacker K, Baratz KH, Bourne WM, Patel SV. Patient-Reported Visual Disability in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy Measured by the Visual Function and Corneal Health Status Instrument. Ophthalmology. 2018;125(12):1854-61.
17. Zhang J, Patel DV. The pathophysiology of Fuchs' endothelial dystrophy—a review of molecular and cellular insights. Experimental eye research. 2015;130:97-105.
18. Moshirfar M, Somani AN, Vaidyanathan U, Patel BC. Fuchs Endothelial Dystrophy. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
19. Güell JL, El Hussein MA, Manero F, Gris O, Elies D. Historical review and update of surgical treatment for corneal endothelial diseases. Ophthalmology and therapy. 2014;3(1):1-15.
20. Pricopie S, Istrate S, Voinea L, Leasu C, Paun V, Radu C. Pseudophakic bullous keratopathy. Romanian journal of ophthalmology. 2017;61(2):90.
21. Ciechanowski P, Droutsas K, Baydoun L, Dirisamer M, Oellerich S, Melles G. Standardisierte Descemet-Membran-Endothelkeratoplastik (DMEK). Der Ophthalmologe. 2014;111(11):1041-9.

22. Cursiefen C, Kruse F. DMEK: posteriore lamelläre Keratoplastiktechnik. *Der Ophthalmologe*. 2010;107(4):370-6.
23. Green M, Wilkins MR. Comparison of Early Surgical Experience and Visual Outcomes of DSAEK and DMEK. *Cornea*. 2015;34(11):1341-4.
24. Spaniol K, Borrelli M, Holtmann C, Schrader S, Geerling G. Komplikationen der Descemetmembran-Endothel-Keratoplastik. *Der Ophthalmologe*. 2015;112(12):974-81.
25. Guerra FP, Anshu A, Price MO, Giebel AW, Price FW. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2368-73.
26. Melles GR, San Ong T, Ververs B, Van der Wees J. Preliminary clinical results of Descemet membrane endothelial keratoplasty. *American journal of ophthalmology*. 2008;145(2):222-7. e1.
27. Bachmann BO, Schrittenlocher SA, Schaub F, Siebelmann S, Matthaei M, Cursiefen C. DMEK: Probleme vermeiden, erkennen, lösen. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2017;234(11):1354-61.
28. Anshu A, Price MO, Price FW, Jr. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012;119(3):536-40.
29. Heinzelmann S, Böhringer D, Eberwein P, Reinhard T, Maier P. Outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty, Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty from a single centre study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016;254(3):515-22.
30. Heinzelmann S, Maier P, Böhringer D, Hüther S, Eberwein P, Reinhard T. Cystoid macular oedema following Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(1):98-102.
31. Schrittenlocher S, Schaub F, Hos D, Siebelmann S, Cursiefen C, Bachmann B. Evolution of Consecutive Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcomes Throughout a 5-Year Period Performed by Two Experienced Surgeons. *Am J Ophthalmol*. 2018;190:171-8.
32. Phillips PM, Phillips LJ, Muthappan V, Maloney CM, Carver CN. 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):275-9.
33. Auffarth GU, Borkenstein AF, Ehmer A, Mannsfeld A, Rabsilber TM, Holzer MP. [Scheimpflug and topography systems in ophthalmologic diagnostics]. *Ophthalmologe*. 2008;105(9):810-7.
34. Ambrósio R Jr, W. BM, Conrad-Hengerer I, Gilg A-N, Grewal DS, Gulam AC, et al. *Pentacam Interpretationsleitfaden* 2018.
35. Lackner B, Schmidinger G, Pieh S, Funovics MA, Skorpik C. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. *Optom Vis Sci*. 2005;82(10):892-9.
36. Kohnen T. *Refraktive Chirurgie*: Springer; 2011. 40 p.
37. Gupta N, Varshney A, Ramappa M, Basu S, Romano V, Acharya M, et al. Role of AS-OCT in managing corneal disorders. *Diagnostics*. 2022;12(4):918.
38. Werkmeister RM, Sapeta S, Schmidl D, Garhofer G, Schmidinger G, Aranha Dos Santos V, et al. Ultrahigh-resolution OCT imaging of the human cornea. *Biomed Opt Express*. 2017;8(2):1221-39.
39. Seitz B, Daas L, Flockerzi E, Suffo S. „Descemet membrane endothelial keratoplasty “DMEK–Spender und Empfänger Schritt für Schritt. *Der Ophthalmologe*. 2020;117(8):811-28.

40. Fagerholm P. Phototherapeutic keratectomy: 12 years of experience. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81(1):19-32.
41. Geerling G, Sekundo W. Phototherapeutische Keratektomie (PTK). *Der Ophthalmologe.* 2006;103(7):576-82.
42. Maier P, Reinhard T. Phototherapeutic keratectomy for anterior stromal fibrosis following DMEK. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;19:100849.
43. Rathi VM, Vyas SP, Sangwan VS. Phototherapeutic keratectomy. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2012;60(1):5.
44. Linke SJ, Steinberg J, Katz T. Therapeutische Excimerlaserchirurgie der Hornhaut. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.* 2013;230(06):595-603.
45. Maier P, Reinhard T, Cursiefen C. Descemet stripping endothelial keratoplasty—rapid recovery of visual acuity. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2013;110(21):365.
46. Ang M, Wilkins MR, Mehta JS, Tan D. Descemet membrane endothelial keratoplasty. *British Journal of Ophthalmology.* 2016;100(1):15-21.
47. Dunker SL, Veldman MHJ, Winkens B, van den Biggelaar FJHM, Nuijts RMMA, Kruit PJ, et al. Real-world outcomes of DMEK: a prospective Dutch registry study. *American Journal of Ophthalmology.* 2021;222:218-25.
48. Wacker K, McLaren JW, Amin SR, Baratz KH, Patel SV. Corneal high-order aberrations and backscatter in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Ophthalmology.* 2015;122(8):1645-52.
49. Satue M, Idoipe M, Gavin A, Romero-Sanz M, Liarakos VS, Mateo A, et al. Early changes in visual quality and corneal structure after DMEK: does DMEK approach optical quality of a healthy cornea? *Journal of ophthalmology.* 2018;2018.
50. Yamaguchi T, Shimazaki J. Utility of Anterior Segment Optical Coherence Tomography in the Management of Corneal Transplantation. *Current Ophthalmology Reports.* 2016;4(4):252-64.
51. Schrittenlocher S, Bachmann B, Tiurbe AM, Tuac O, Velten K, Schmidt D, et al. Impact of preoperative visual acuity on Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) outcome. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2019;257:321-9.
52. van Dijk K, Droutsas K, Hou J, Sangsari S, Liarakos VS, Melles GRJ. Optical quality of the cornea after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *American Journal of Ophthalmology.* 2014;158(1):71-9.
53. van Dijk K, Parker J, Liarakos VS, Ham L, Frank LE, Melles GRJ. Incidence of irregular astigmatism eligible for contact lens fitting after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2013;39(7):1036-46.
54. Niesen U, Thomann U, Schipper I. [Phototherapeutic keratectomy]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1994;205(4):187-95.
55. Hongyok T, Kim A, Jun AS, Ladas JG, Chuck RS. Phototherapeutic keratectomy with mitomycin C after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *British Journal of Ophthalmology.* 2010;94(3):377.
56. Lee BS, Hardten DR. Visual and subjective outcomes of phototherapeutic keratectomy after Descemet's stripping endothelial keratoplasty. *Clinical Ophthalmology.* 2014:1011-5.
57. Awdeh RM, Abbey AM, Vroman DT, Ying MS, Goldman D, Kymionis G, et al. Phototherapeutic keratectomy for the treatment of subepithelial fibrosis and anterior corneal scarring after descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea.* 2012;31(7):761-3.

58. Pereira NC, Moiyama A, Gonzaga ICA, dos Santos Forseto A. Phacoemulsification and Descemet's membrane endothelial keratoplasty in the presence of a corneal scar. *Vision Pan-America*. 2015;14(3):80.
59. Montgomery F, Cichutek K, Scriba P, Reinhard T. Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank, Erste Fortschreibung. *Dtsch Arztebl*. 2018;115:A1-A18.
60. Groeneveld-van Beek EA, Lie JT, van der Wees J, Bruinsma M, Melles GRJ. Standardized 'no-touch' donor tissue preparation for DALK and DMEK: harvesting undamaged anterior and posterior transplants from the same donor cornea. *Acta ophthalmologica*. 2013;91(2):145-50.
61. Isabel Dapena MKM, MD; Konstantinos Droutsas, MD, PhD; Lisanne Ham, MSc; Korine van Dijk, MSc; Gerrit R. J. Melles, MD, PhD. Standardized "no-touch" technique for descemet membrane endothelial keratoplasty,". *Arch Ophthalmol*. 2011;129(1):88-94.
62. Cohen J, editor *Quantitative methods in psychology: A power primer*. *Psychol Bull*; 1992: Citeseer.
63. Rodríguez-Calvo-de-Mora M, Quilendrino R, Ham L, Liarakos VS, van Dijk K, Baydoun L, et al. Clinical outcome of 500 consecutive cases undergoing Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2015;122(3):464-70.
64. Dapena I, Yeh R-Y, Baydoun L, Cabrerizo J, van Dijk K, Ham L, et al. Potential causes of incomplete visual rehabilitation at 6 months postoperative after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *American Journal of Ophthalmology*. 2013;156(4):780-8.
65. Satué M, Rodríguez-Calvo-de-Mora M, Naveiras M, Cabrerizo J, Dapena I, Melles GRJ. Standardization of the Descemet membrane endothelial keratoplasty technique: outcomes of the first 450 consecutive cases. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*. 2015;90(8):356-64.
66. Deng SX, Lee WB, Hammersmith KM, Kuo AN, Li JY, Shen JF, et al. Descemet membrane endothelial keratoplasty: safety and outcomes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2018;125(2):295-310.
67. Cabrerizo J, Livny E, Musa FU, Leeuwenburgh P, van Dijk K, Melles GR. Changes in color vision and contrast sensitivity after descemet membrane endothelial keratoplasty for fuchs endothelial dystrophy. *Cornea*. 2014;33(10):1010-5.
68. Oellerich S, Baydoun L, Peraza-Nieves J, Ilyas A, Frank L, Binder PS, et al. Multicenter study of 6-month clinical outcomes after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2017;36(12):1467-76.
69. Monnereau C, Quilendrino R, Dapena I, Liarakos VS, Alfonso JF, Arnalich-Montiel F, et al. Multicenter study of descemet membrane endothelial keratoplasty: first case series of 18 surgeons. *JAMA ophthalmology*. 2014;132(10):1192-8.
70. Schlögl A, Tourtas T, Kruse FE, Weller JM. Long-term clinical outcome after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *American journal of ophthalmology*. 2016;169:218-26.
71. Baydoun L, van Dijk K, Dapena I, Musa FU, Liarakos VS, Ham L, et al. Repeat Descemet membrane endothelial keratoplasty after complicated primary Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2015;122(1):8-16.
72. Wilson SE, Bourne WM. Fuchs' dystrophy. *Cornea*. 1988;7(1):2-18.
73. Repp DJ, Hodge DO, Baratz KH, McLaren JW, Patel SV. Fuchs' endothelial corneal dystrophy: subjective grading versus objective grading based on the central-to-peripheral thickness ratio. *Ophthalmology*. 2013;120(4):687-94.

74. Das AV, Chaurasia S. Clinical profile and demographic distribution of Fuchs' endothelial dystrophy: An electronic medical record–driven big data analytics from an eye care network in India. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2022;70(7):2415-20.
75. Torun N, Schroeter J, Gonnermann J, Gundlach E, Bertelmann E, Jousen AM, et al. Möglichkeiten und Grenzen der DMEK: Daten von mehr als 500 durchgeführten DMEK-Transplantationen. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2014;231(S 01):KV34.
76. Nadler MP, Miller D, Nadler DJ. Glare and contrast sensitivity for clinicians: Springer; 1990.
77. Ghaith AA, Daniel J, Stulting RD, Thompson KP, Lynn M. Contrast sensitivity and glare disability after radial keratotomy and photorefractive keratectomy. *Archives of ophthalmology*. 1998;116(1):12-8.
78. Read JnG, Gorman BK. Gender and health inequality. *Annual review of sociology*. 2010;36:371-86.
79. Shah RA, Wilson SE. Use of mitomycin-C for phototherapeutic keratectomy and photorefractive keratectomy surgery. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2010;21(4):269-73.
80. Amm M, Duncker GIW. Refractive changes after phototherapeutic keratectomy. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 1997;23(6):839-44.
81. Hsiao C-C, Hou Y-C. Combination of phototherapeutic keratectomy and wavefront-guided photorefractive keratectomy for the treatment of Thiel–Behnke corneal dystrophy. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2017;65(4):318.
82. Alió JL, Piñero DP, Puche ABP. Corneal wavefront-guided photorefractive keratectomy in patients with irregular corneas after corneal refractive surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2008;34(10):1727-35.
83. Wilson SE, Marino GK, Medeiros CS, Santhiago MR. Phototherapeutic keratectomy: science and art. *Journal of Refractive Surgery*. 2017;33(3):203-10.
84. Ohno K. Customized photorefractive keratectomy for the correction of regular and irregular astigmatism after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2011;30:S41-S4.
85. Rapuano CJ. Excimer laser phototherapeutic keratectomy. *International ophthalmology clinics*. 1996;36(4):127-36.

11 Anhang

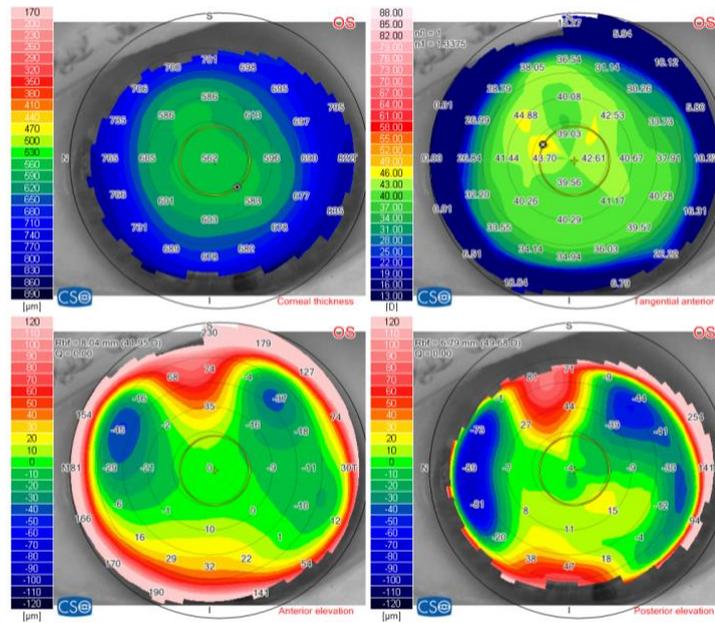


Abb. 28: Patient 1, präoperative Aberrometrie der Hornhaut mittels Peramis®-System: Farbige Darstellung der Hornhautdicke in µm (oben links), der Tangentialradien in mm (oben rechts) und der Höhendaten der Hornhautvorder- und Rückfläche in µm (unten links und rechts).

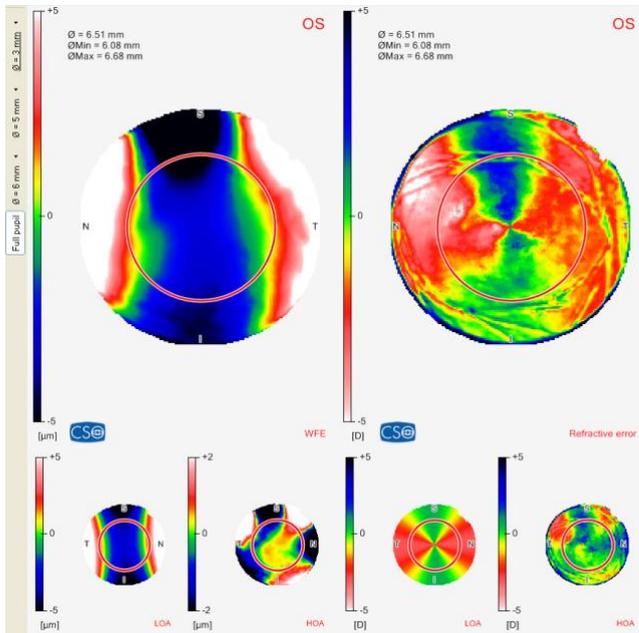


Abb. 29: Patient 1, präoperative corneale Scheimpflugaufnahme mittels Peramis®-System: Farbige Darstellung des Wellenfrontfehlers (WFE) in µm (oben links) sowie des Refraktionsfehlers in µm (oben rechts) mit den entsprechenden Aberrationen niedriger Ordnung (LOA) und den Aberrationen höherer Ordnung (HOAs) in µm (untere links und rechts), der durchschnittliche Pupillendurchmesser entspricht 6,51 mm.

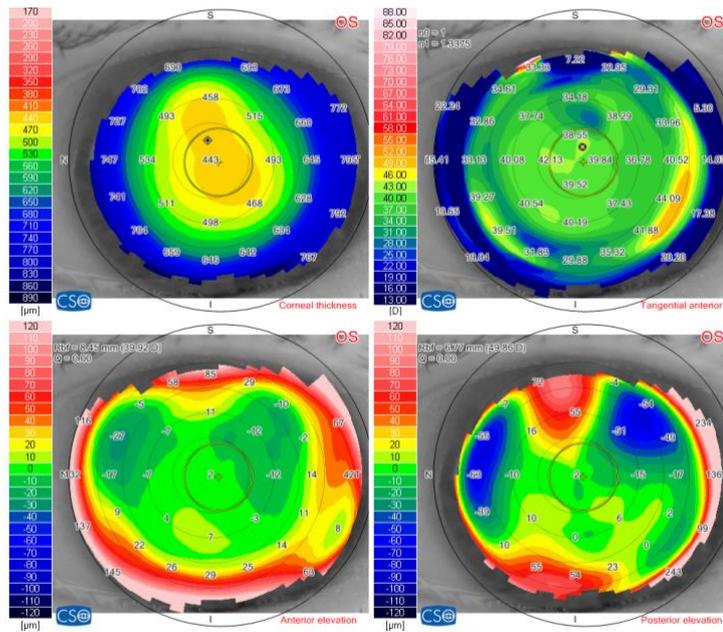


Abb. 30: Patient 1, postoperative Aberrometrie der Hornhaut mittels Peramis®-System: Farbige Darstellung der Hornhautdicke in μm (oben links), der Tangentialradien in mm (oben rechts) und der Höhendaten der Hornhautvorder- und Rückfläche in μm (unten links und rechts).

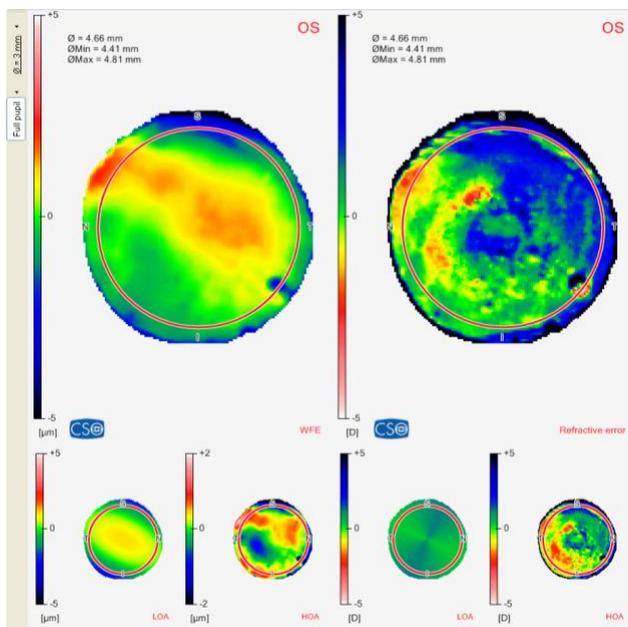


Abb. 31: Patient 1, postoperative corneale Scheimpflugaufnahme mittels Peramis®-System: Farbige Darstellung des Wellenfrontfehlers (WFE) in μm (oben links) sowie des Refraktionsfehlers in μm (oben rechts) mit den entsprechenden Aberrationen niedriger Ordnung (LOA) und den Aberrationen höherer Ordnung (HOAs) in μm (untere links und rechts), der durchschnittliche Pupillendurchmesser entspricht 4,66 mm.

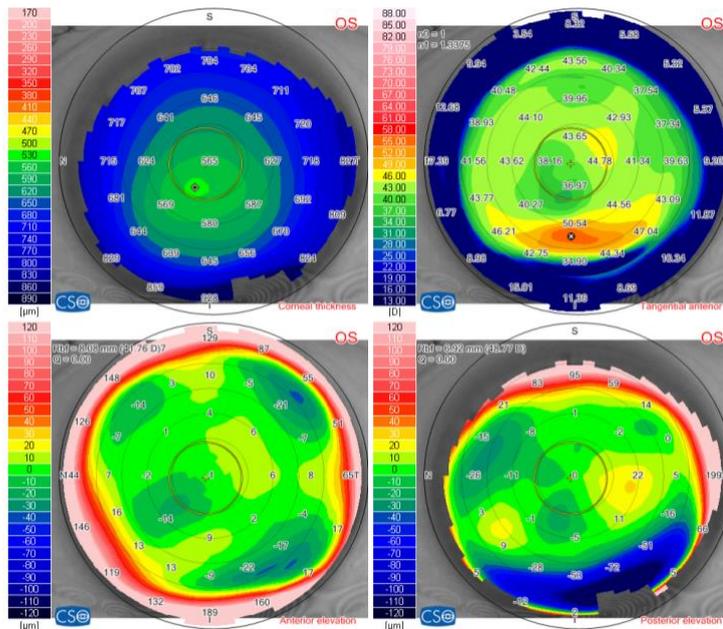


Abb. 32: Patient 2, präoperative Aberrometrie der Hornhaut mittels Peramis®-System: Farbige Darstellung der Hornhautdicke in μm (oben links), der Tangentialradien in mm (oben rechts) und der Höhendaten der Hornhautvorder- und Rückfläche in μm (unten links und rechts).

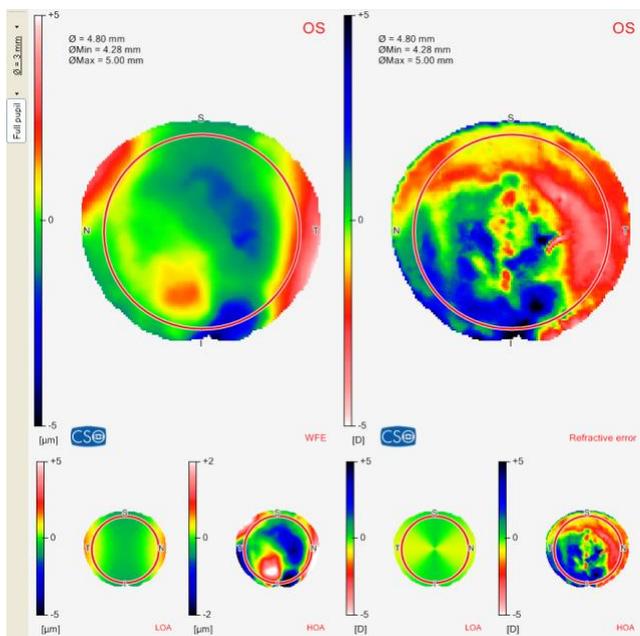


Abb. 33: Patient 2, präoperative corneale Scheimpflugaufnahme mittels Peramis®-System: Farbige Darstellung des Wellenfrontfehlers (WFE) in μm (oben links) sowie des Refraktionsfehlers in μm (oben rechts) mit den entsprechenden Aberrationen niedriger Ordnung (LOA) und den Aberrationen höherer Ordnung (HOA).

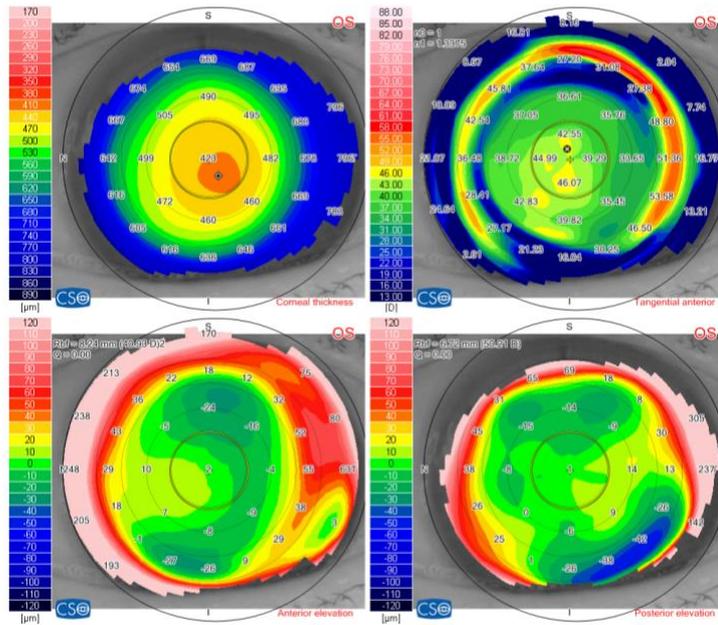


Abb. 34: Patient 2, postoperative Aberrometrie der Hornhaut mittels Peramis®-System: Farbige Darstellung der Hornhautdicke in μm (oben links), der Tangentialradien in mm (oben rechts) und der Höhendaten der Hornhautvorder- und Rückfläche in μm (unten links und rechts).

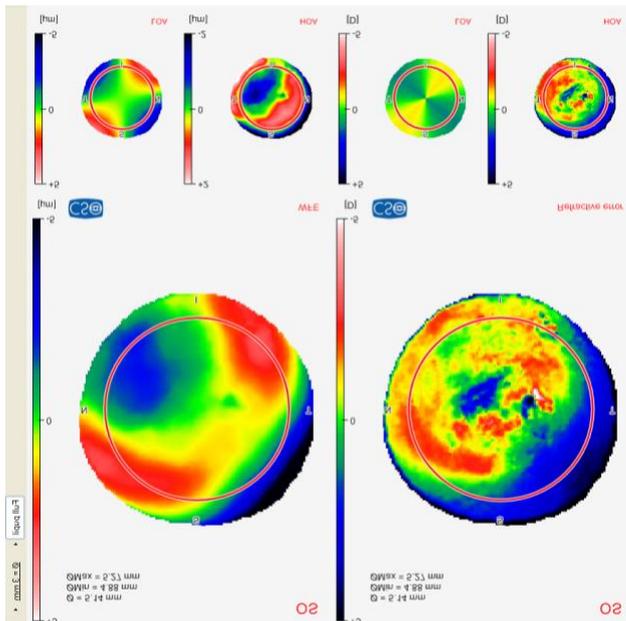


Abb. 35: Patient 2, postoperative corneale Scheimpflugaufnahme mittels Peramis®-System: Farbige Darstellung des Wellenfrontfehlers (WFE) in μm (oben links) sowie des Refraktionsfehlers in μm (oben rechts) mit den entsprechenden Aberrationen niedriger Ordnung (LOA) und den Aberrationen höherer Ordnung (HOAs) in μm (untere links und rechts), der durchschnittliche Pupillendurchmesser entspricht 5,14 mm .

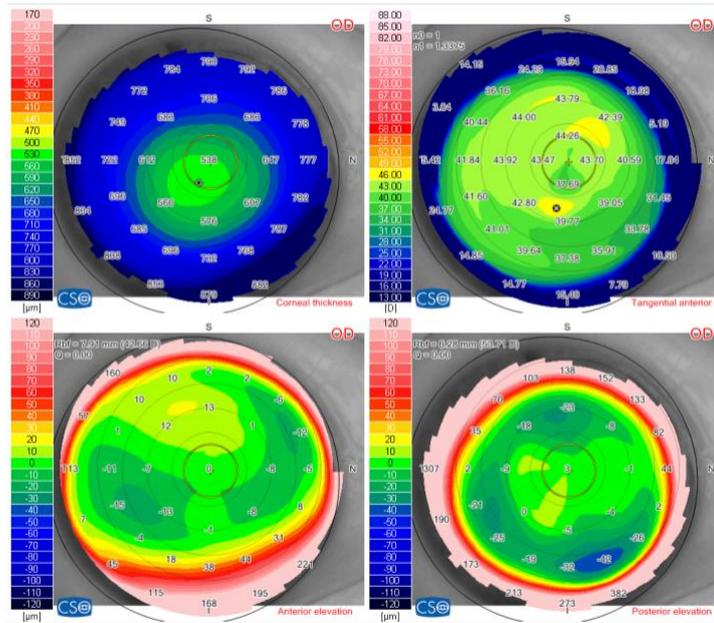


Abb. 36: Patient 3, präoperative Aberrometrie der Hornhaut mittels Peramis®-System: Farbige Darstellung der Hornhautdicke in μm (oben links), der Tangentialradien in mm (oben rechts) und der Höhenraten der Hornhautvorder- und Rückfläche in μm (unten links und rechts).

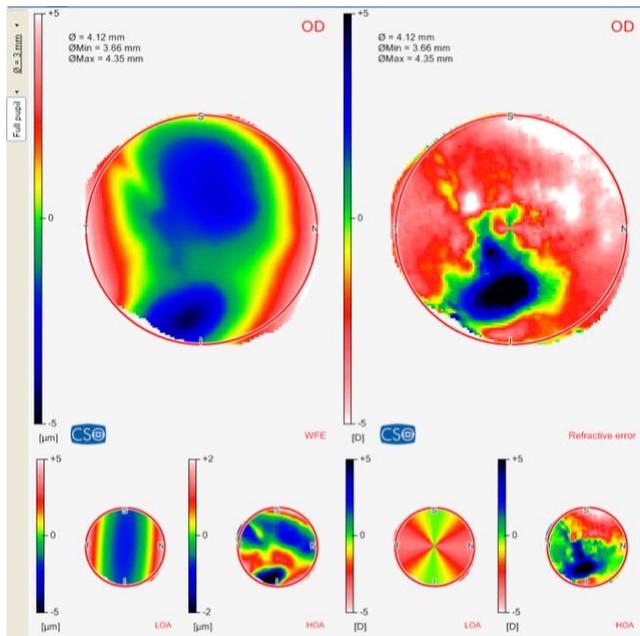


Abb. 37: Patient 3, präoperative corneale Scheimpflugaufnahme mittels Peramis®-System: Farbige Darstellung des Wellenfrontfehlers (WFE) in μm (oben links) sowie des Refraktionsfehlers in μm (oben rechts) mit den entsprechenden Aberrationen niedriger Ordnung (LOA) und den Aberrationen höherer Ordnung (HOAs) in μm (untere links und rechts), der durchschnittliche Pupillendurchmesser entspricht 4,12 mm.

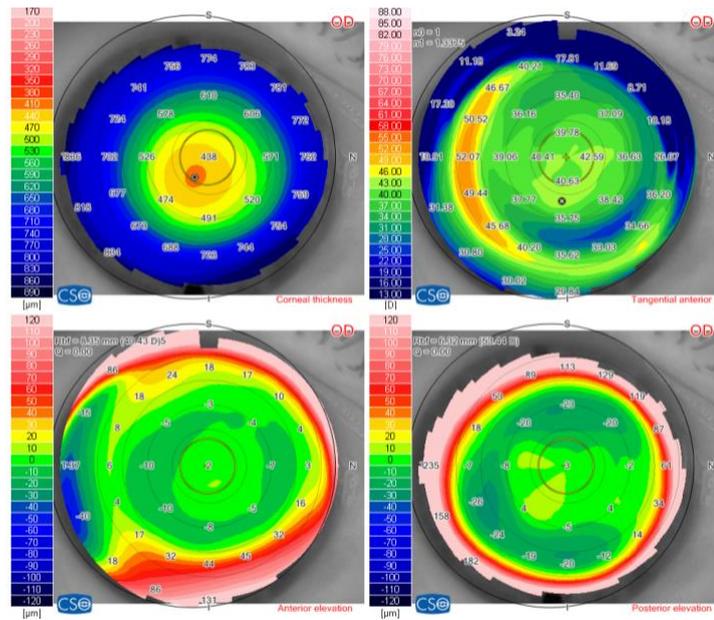


Abb. 38: Patient 3, postoperative Aberrometrie der Hornhaut mittels Peramis®-System: Farbige Darstellung der Hornhautdicke in μm (oben links), der Tangentialradien in mm (oben rechts) und der Höhendaten der Hornhautvorder- und Rückfläche in μm (unten links und rechts).

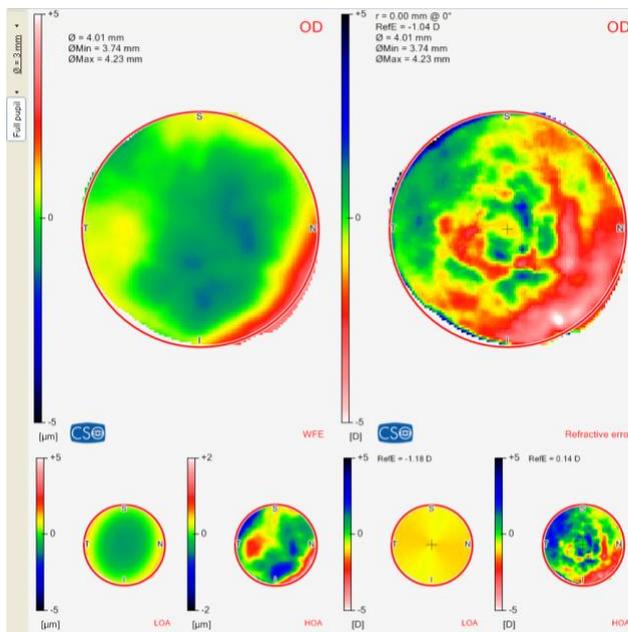


Abb. 39: Patient 3, postoperative corneale Scheimpflugaufnahme mittels Peramis®-System: Farbige Darstellung des Wellenfrontfehlers (WFE) in μm (oben links) sowie des Refraktionsfehlers in μm (oben rechts) mit den entsprechenden Aberrationen niedriger Ordnung (LOA) und den Aberrationen höherer Ordnung (HOAs) in μm (untere links und rechts), der durchschnittliche Pupillendurchmesser entspricht 4,01 mm

Danksagung

An diesem Punkt möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater, Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Johannes Menzel-Severing, bedanken, von dem die ursprüngliche Idee zu dieser Arbeit ausging, für sein großes Engagement bei der Durchführung dieses Forschungsprojekts und die mir entgegengebrachte unermüdliche Unterstützung.

Mein großer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. med. Theo G. Seiler, für das interessante Forschungsthema und seine tatkräftige Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit.

Bei Herr Univ.-Prof. Dr. med. Gerd Geerling bedanke ich mich sehr herzlich für die Möglichkeit, die Arbeit in der Klinik für Ophthalmologie der Uniklinik Düsseldorf durchführen zu können.

Ein besonderer Dank gebührt außerdem Frau Dr. med. Klara Ullrich, für die unablässige Hilfestellung bei der Erhebung und Auswertung der Daten.

Mein besonderer Dank gilt außerdem meiner Familie und Freunden, die mich von Beginn meines Studiums bis zur Fertigstellung dieser Arbeit uneingeschränkt unterstützt und motiviert haben.