

Aus dem Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Augenheilkunde  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. C. Cursiefen

**Analyse von Visus, Korneadicke (CCT),  
endothelialer Zelldichte (ECD) und Densitometrie  
sowie die Bedeutung endothelialer Narben in  
einer präoperativen optischen  
Kohärenztomographie (SD-OCT) bei geplanter  
tiefer anteriorer lamellärer Keratoplastik (DALK)**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Christian Rieband

promoviert am 09. Dezember 2022



Dekan:                   Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter:         Universitätsprofessor Dr. med. Dr. phil. L. Heindl  
2. Gutachter:         Privatdozent Dr. med. R. Widder

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. Dr. L. Heindl (Doktorvater)

Herr PD Dr. S. Siebelmann (Einführung in das Thema und Messung von Narben im OCT)

Frau K. Rosenberger (Statistikberatung)

Herr Dr. H. Kühner (Geräteintroduction)

Frau PD Dr. F. Schaub (Inhaltliche Beratung)

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Nach Schulung von Herrn PD Dr. Siebelmann wurden von mir SD-OCT-Schnitte auf Narben hin untersucht und ausgewertet.

Alle Daten wurden von mir aus Datenbanken beziehungsweise Arztbriefen des Zentrums für Augenheilkunde der Universität zu Köln gesammelt und ausgewertet.

Die statistische Auswertung wurde unter Anleitung von Frau Rosenberger (IMSB Köln) von mir durchgeführt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden OCT-Bilder und Messergebnisse, ausgenommen der Narbenmessungen in der OCT wurden ohne meine Mitarbeit im Zentrum für Augenkunde der Uniklinik zu Köln ermittelt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 06.01.2021

Unterschrift: ..... *Risband* .....

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. Dr. L. Heindl für seine wissenschaftliche Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation danken.

Außerdem gilt mein Dank Frau Rosenberger vom Institut für medizinische Statistik und Frau Dr. Schaub aus der Augenklinik zu Köln, die mich mit ihrer fachlichen Unterstützung und ihren anhaltenden Hilfestellungen begleitet haben.

Weiterhin möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Augenklinik zu Köln danken, die mich durch konstruktive und angenehme Zusammenarbeit stets unterstützt haben.

Zuletzt gilt an dieser Stelle ein besonderer Dank meinen Eltern für ihre unermüdliche Stärkung und ihre Motivierung, sowie ihren festen Glauben an mich.

## Abkürzungsverzeichnis

AAO: American Academy of Ophthalmology  
AL: Anterior Layer; Deutsch: Vordere Schicht  
AT: Augentropfen  
BCVA: Best Corrected Visual Acuity  
cc: Cum Correctione (mit Brillenkorrektur)  
CCT: Zentrale Korneadicke  
CL: Center Layer; Deutsch: Zentrale Schicht  
CT: Computertomographie  
CVK: Computergesteuerte Videokeratographie  
DALK: Deep Anterior Lamellar Keratoplasty; Deutsch: Tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik  
DMEK: Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty; Deutsch: Descemet-Membran-Endotheliale-Keratoplastik  
DSAEK: Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty; Deutsch: Posteriore lamelläre Keratoplastik  
ECD: Endotheliale Zelldichte  
EDO: Ein-Dosis-Ophtiole  
GSU: Gray Scale Units  
HH: Hornhaut  
IRS: Intrastromales Ringsegment  
K-DALK: DALK mit der Indikation Keratokonus  
K-pKPL: Konvertierte pKPL mit der Indikation Keratokonus  
KL: Kontaktlinse  
LogMAR: Logarithmische Skalierung der "Minimum angle of resolution"; Deutsch: Logarithmische Skalierung des Mindestauflösungswinkels  
OCT: Optische Kohärenztomographie  
OCT-DALK: DALK mit präoperativer SD-OCT  
OCT-pKPL: Konvertierte pKPL mit präoperativer SD-OCT  
pKPL: Perforating Keratoplasty; Deutsch: Klassische perforierende Keratoplastik  
PL: Posterior Layer; Deutsch: Hintere Schicht  
SD-OCT: Spectral-Domain-OCT  
SS-OCT: Swept-Source-OCT  
TD-OCT: Time-Domain-OCT  
TL: Total Layer; Deutsch: Ganze Schicht  
YAG-Iridotomie: Yttrium-Aluminium-Granat-Laser-Iridotomie

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Zusammenfassung.....</b>	<b>8</b>
<b>2. Einleitung .....</b>	<b>9</b>
2.1. Keratokonus .....	9
2.2. Korneatransplantationen im Überblick.....	14
2.2.1. pKPL .....	14
2.2.2. DALK .....	15
2.2.3. Vergleich der Operationsmethoden.....	18
2.3. Optische Kohärenztomographie (OCT) .....	19
2.4. Abhandlung der klinischen Parameter .....	21
2.5. Hinführung zum Thema.....	22
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>24</b>
3.1. Grundgesamtheit und Beschreibung .....	24
3.2. Gruppeneinteilung.....	25
3.3. Klinische Parameter.....	26
3.4. Einzeldarstellung und Vergleiche.....	28
3.5. OCT-Kollektiv .....	28
3.5.1. OCT-Methode .....	29
3.5.2. Narbenmessung .....	30
3.5.3. Auswertung der Narbenmessung .....	32
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
4.1. Follow Up der klinischen Parameter .....	33
4.2. Verlauf der klinischen Parameter bei allen Indikationen .....	37
4.2.1. Verlauf der klinischen Parameter aller DALKs .....	37
4.2.2. Verlauf der klinischen Parameter aller pKPLs .....	40
4.2.3. Klinische Parameter Vergleich DALKs vs. pKPLs .....	44
4.2.4. Prozentuale Änderung Vergleich DALKs vs. pKPLs .....	47
4.3. Verlauf der klinischen Parameter bei der Indikation „Keratokonus“.....	51
4.3.1. Keratokonus: Verlauf der klinischen Parameter aller DALKs .....	51
4.3.2. Keratokonus: Verlauf der klinischen Parameter aller pKPLs.....	54
4.3.3. Keratokonus: Klinische Parameter Vergleich DALKs vs. pKPLs.....	58
4.3.4. Keratokonus: Prozentuale Änderung Vergleich DALKs vs. pKPLs .....	61
4.4. Messung endothelialer Narben bei Patienten mit präoperativer SD-OCT.....	65
4.4.1. Mittelwertdarstellung des endothelialen Narbenausmaßes .....	65
4.4.2. Häufigkeitsdarstellung der endothelialen Narben.....	66
4.4.3. Narbenausmaß Rohdaten nach Größe der endothelialen Narbe .....	67
4.4.4. Auswertung der Narben mittels Mann-Whitney-U-Test .....	67
4.4.5. Schwellenwert für prognostische Zwecke .....	67
4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse .....	69
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>70</b>
5.1. Diskussion Visus (LogMAR BCVA).....	70
5.2. Diskussion zentrale Korneadicke (CCT).....	71

5.3. Diskussion endotheliale Zelldichte (ECD).....	71
5.4. Diskussion Densitometrie .....	72
5.5. Diskussion Narbenausmaß bei präoperativer SD-OCT.....	73
5.6. Ausblick .....	74
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>75</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>83</b>
7.1. Abbildungsverzeichnis .....	83
7.2. Tabellenanhang.....	85



# 1. Zusammenfassung

Der Keratokonus ist eine wichtige Erkrankung der Kornea, die mit einer irreversiblen, nicht-entzündlichen Degeneration der Hornhaut einhergeht. Für Patienten mit schwererem Verlauf besteht die Möglichkeit einer Hornhauttransplantation mittels DALK oder pKPL. Die Hornhaut ist das häufigste transplantierte Gewebe. In Deutschland werden jährlich circa 9000 Keratoplastiken durchgeführt (2019: 9197). Die perforierende Keratoplastik ist die älteste Methode der Hornhauttransplantation. Sie ist der Goldstandard bei Hornhauttransplantationen. Bei der DALK wird nur der vordere Teil der Kornea ersetzt. Dies bringt viele Vorteile mit sich, weswegen die DALK eine immer beliebtere und wichtigere Methode der Hornhauttransplantation wird. Es gibt keine einheitlichen Kriterien zur Auswahl der oben genannten Operationsmethoden. Dies zeigt auch eine hohe Konversionsrate (2-20%) von DALKs, die intraoperativ auf eine pKPL konvertiert werden müssen.

Daher wurde ein Patientenkollektiv von 226 Patienten untersucht, das im Zeitraum von Juli 2011 bis Juli 2019 an der Universitätsklinik zu Köln mit einer geplanten DALK operiert werden sollte. Gesondert wurde das Unterkollektiv der Patienten mit der Indikation „Keratokonus“ untersucht. Es wurden vier klinische Verlaufparameter erhoben: Visus (BCVA), zentrale Korneadicke (CCT), endotheliale Zelldichte (ECD) und Densitometrie. Diese Parameter wurden jeweils präoperativ (T0) und an fünf Zeitpunkten postoperativ (T1-T5) erhoben. Zusätzlich wurden bei 71 Patienten mit präoperativer SD-OCT endotheliale Narben gemessen und ausgewertet.

Die Kenntnis bestimmter Parameter ist von großer Wichtigkeit zur Festlegung der richtigen Operationsmethode. Ein schlechter Visus, eine niedrige Korneadicke, eine geringe endotheliale Zelldichte sowie eine hohe Densitometrie führen eher zu einer Konversion auf pKPL. Die Trennschärfe bezüglich der Konversion ist allerdings gering. Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor für die erfolgreiche Durchführung einer DALK ist das Ausmaß endothelialer Narben, die mittels SD-OCT detektiert werden können. Unsere Ergebnisse stellen einen deutlichen Zusammenhang ( $p < 0,001$  im Mann-Whitney-U-Test) zwischen größter endothelialer Narbe und Erfolg einer DALK-Operation her. Patienten, bei denen die Operation intraoperativ auf eine pKPL konvertiert werden muss, haben größere endotheliale Narben, als Patienten, bei denen die DALK erfolgreich durchgeführt werden kann. Ein Schwellenwert von  $100 \mu\text{m}$  könnte die Konversionsrate in Zukunft von präoperativ ungefähr 10% auf unter 2% senken. Dieser Parameter ist einfach zu ermitteln und bietet, im Gegensatz zu den üblichen klinischen Parametern, eine sehr große Trennschärfe hinsichtlich der erfolgreichen Durchführung einer DALK.

## 2. Einleitung

### 2.1. Keratokonus

Bei einem Keratokonus handelt es sich um eine Erkrankung der Kornea, die mit einer irreversiblen, nicht-entzündlichen Degeneration der Hornhaut einhergeht. Er führt zu einer progredienten Verdünnung des Hornhautstromas, das sich kegelförmig vorwölben kann.<sup>1</sup> Diese Vorwölbung ist meist zentral oder parazentral im unteren Bereich der Hornhaut lokalisiert.<sup>2</sup> Das dünnste Areal ist der Apex des Keratokonus. Früher ging man davon aus, dass nur ein Auge von der Erkrankung betroffen sei. Heute weiß man, dass die Inzidenz eines einseitigen Keratokonus gering ist, da mithilfe der computergesteuerten Videokeratographie (CVK) oft subklinische Keratokonus-Zeichen im anderen Auge festgestellt werden konnten.<sup>1</sup> Die Pathophysiologie des Keratokonus ist nicht ganz geklärt. Vermutet werden Einflüsse lokaler Stoffwechselstörungen. Die Progredienz, mit der die Erkrankung fortschreitet, kann rapide, graduell oder intermittierend sein. Folge ist eine Myopisierung in Kombination mit einem irregulären Astigmatismus. Die subjektive Wahrnehmung des Patienten besteht lediglich in einer progredienten Visus-Verschlechterung.<sup>1</sup> Durch zunehmende Vorwölbung kommt es in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung zu Einrissen im Stroma und der Descemet-Membran. Dies kann zu einer Narbenbildung oder einem akuten Hydrops führen.<sup>3</sup> Bei 20% aller Keratokonus-Patienten kommt es im Verlauf der Erkrankung zur Narbenbildung.<sup>2</sup>

Symptome und Verlauf:

Wie bereits erwähnt ist das erste Symptom, das der Patient subjektiv wahrnimmt, die Verschlechterung des Visus. In einer frühen Phase der Erkrankung ist es möglich, dass der Patient gar keine subjektiven Symptome empfindet. Der Patient wird nur dadurch auffällig, dass die Refraktion nicht auf einen Visus von 20/20 korrigiert werden kann. Dies ist bedingt durch den irregulären Astigmatismus.

Das Fortschreiten der Erkrankung führt zu einer Visus-Verschlechterung. Diese ist oft progredient, sodass jeweils nach kürzester Zeit neue Brillen verordnet werden müssen.<sup>2</sup> Es kommt nie zu einer völligen Erblindung des Patienten, jedoch ist laut Wagner et al. die Sicht-spezifische Lebensqualität deutlich schlechter, als die Schwere des klinischen Erkrankungsgrades dies vermuten ließe.<sup>2</sup> Patienten berichten in dieser Phase häufig, trotz bestmöglicher Brillenkorrektur, von Schattensehen (Halos) und Doppelkonturen. Außerdem tritt zusätzlich oft eine Lichtempfindlichkeit auf. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung können Komplikationen auftreten. Eine Komplikation ist der akute Hydrops. Hierbei kommt es durch Risse in der Descemet-Membran zu einer Aufnahme

von Flüssigkeit in das Stroma. Dies führt zu einer Ödem-Bildung, die schmerzhaft ist. Die Heilung dauert Wochen bis Monate. Zurück bleiben Narben.<sup>3,4</sup> Wie schnell die Erkrankung fortschreitet, ist interindividuell sehr unterschiedlich. Ein weiteres Symptom, welches der Patient im Verlauf der Erkrankung aufweist, ist eine fehlende Toleranz für therapeutische Kontaktlinsen. Dies ist oft ein erstes Anzeichen für die Notwendigkeit einer Korneatransplantation. Insgesamt werden circa 15-20% der Patienten transplantatpflichtig.<sup>2,5,6,7</sup>

#### Diagnostik:

Die äußerliche Inspektion beschränkt sich auf eine sichtbare Hornhautprotrusion sowie äußerlich erkennbare klinische Zeichen wie dem Munson-Zeichen. Die ersten apparativen Untersuchungen sind die Spaltlampen-Untersuchung, die intraokuläre Druckmessung und die Fundusuntersuchung.<sup>1</sup> Zur ergänzenden Diagnostik gehören die Keratometrie, die computergesteuerte Videokeratographie (CVK), die Hornhautpachymetrie und die Skiaskopie.<sup>8</sup>

Zwei klinische Zeichen, die in der Diagnostik des Keratokonus eine Rolle spielen sind das Munson-Zeichen und das Rizzuti-Zeichen:

Das Munson Zeichen beschreibt die V-förmige Ausbuchtung des Unterlids bei Abblick des Patienten, welche durch den Druck des Konus auf das Unterlid zustande kommt.

Das Rizzuti-Zeichen ist ein kornealer Lichtreflex, der bei einer Untersuchung mittels Spaltlampe von temporal entsteht.<sup>1,4</sup>

#### Epidemiologie:

Circa 20% der Hornhauttransplantationen in Europa werden wegen eines Keratokonus durchgeführt. In Australien liegen die Werte mit 30% und in Neuseeland mit 45% sogar noch höher.<sup>9,10,11</sup> Die Prävalenz des Keratokonus liegt bei circa 55 pro 100.000 in der Allgemeinbevölkerung.<sup>4,12,13</sup> Somit würde diese Erkrankung 44.000 Menschen in ganz Deutschland betreffen. Männer und Frauen erkranken gleich häufig. Die Erkrankung tritt in allen ethnischen Gruppen auf. Es gibt Berichte über eine höhere Prävalenz und Inzidenz in der asiatischen Ethnie.<sup>14</sup> Im Allgemeinen sind Keratokonus-Patienten noch sehr jung. So liegt der Erkrankungsgipfel in den Zwanziger- bis Dreißigerjahren.<sup>1,15</sup>

### Klassifikation:

Der Keratokonus wird nach Amsler in vier Schweregrade eingeteilt. Der schwere Keratokonus (Grad 3 und 4) ist gekennzeichnet durch eine schlechte Toleranz gegenüber Kontaktlinsen und einen durch Brille nicht mehr korrigierbaren Visus, die zu einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität führen.

Die Klassifikation nach Amsler beruht auf fünf Kriterien: Der Radius der Hornhaut, der korrigierte Brillen-Visus, der Kontaktlinsen-Visus, die Hornhauttransparenz und die Hornhautdicke.

Grad	Radius (mm)	Visus cc	Visus KL	HH-Transparenz	Dicke (mm)
1	>7.5	1.0-0.8	>1.0	normal	0.5
2	6.5-7.5	0.2-0.8	0.8-1.0	normal	0.3-0.5
3	5.8-6.5	0.1-0.2	0.4-0.8	Leichte Trübung	0.2-0.3
4	<5.8	<0.1	0.2-0.4	Starke Trübung	<0.2

Abbildung 1: Klassifikation nach Amsler<sup>16</sup>

Die zweite Klassifikation nach Krumeich enthält statt des Visus die Refraktion. Sie kommt im klinischen Alltag häufiger zur Anwendung:

Stadium 1	<ul style="list-style-type: none"><li>– exzentrische Hornhautversteilung</li><li>– induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von <math>\leq 5D</math></li><li>– Hornhautradien <math>\leq 48D</math></li><li>– Vogt'sche Linien, keine Narben</li></ul>
Stadium 2	<ul style="list-style-type: none"><li>– induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von <math>&gt; 5</math> bis <math>\leq 8D</math></li><li>– Hornhautradien <math>\leq 53D</math></li><li>– keine zentralen Hornhautnarben</li><li>– Hornhautdicke <math>\geq 400 \mu m</math></li></ul>
Stadium 3	<ul style="list-style-type: none"><li>– induzierte Myopie und/oder Astigmatismus von <math>&gt; 8</math> bis <math>\leq 10D</math></li><li>– Hornhautradien <math>&gt; 53 D</math></li><li>– keine zentralen Hornhautnarben</li><li>– Hornhautdicke <math>200 - 400 \mu m</math></li></ul>
Stadium 4	<ul style="list-style-type: none"><li>– Refraktion nicht messbar</li><li>– Hornhautradien <math>&gt; 55D</math></li><li>– zentrale Narben</li><li>– Hornhautdicke <math>\geq 200 \mu m</math></li></ul>

Abbildung 2: Einteilung des Keratokonus nach Krumeich<sup>1</sup>

Therapie des Keratokonus:

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es kein einheitliches Behandlungsschema des Keratokonus. Je nach Symptomausprägung muss das Behandlungskonzept individuell auf den Patienten zugeschnitten werden.<sup>8</sup>

Die erste Behandlungsmöglichkeit besteht in der Korrektur des Visus durch eine Brille oder bei fortgeschrittenem Keratokonus durch Kontaktlinsen.

Sollten diese Optionen nicht erfolgreich sein, kann eine Implantation sogenannter „intrastromaler Ringsegmente“ (IRS) vorgenommen werden.

Eine weitere Behandlung ist das sogenannte „Crosslinking“, welches bei schneller Progredienz in frühen Krankheitsstadien indiziert ist. Hierbei werden Kollagenfibrillen des Hornhaut-Stromas durch Bestrahlung unter Zugabe von Riboflavin neu verknüpft.<sup>8,17</sup>

Für Keratokonus-Patienten mit schwererem Verlauf (Amsler Klassifikation 3 und 4) besteht die Möglichkeit einer Hornhauttransplantation mittels DALK oder pKPL. Kann das funktionale Sehvermögen mit Brille oder Kontaktlinsen nicht mehr erreicht werden, ist die Standardversorgung eine perforierende Keratoplastik. Besteht weder eine größere Narbenbildung noch ein akuter Hydrops kann laut „American Academy of Ophthalmology“ eine DALK-Versorgung erwogen werden.<sup>8</sup> Selbst die pKPL sollte erst 3-6 Monate nach akutem Hydrops stattfinden, da sonst mit vermehrten Komplikationen zu rechnen ist.<sup>18</sup>

Geschichte des Keratokonus:

Dem Keratokonus wurden in der Vergangenheit viele Termini verliehen. So wurde er in der Historie unter anderem als „Hyperkeratose“, „conical formed cornea“, „sugar loaf cornea“, „staphyloma corneae“ oder „staphyloma diaphanum“ bezeichnet. Die ersten Beschreibungen dieser Krankheit sind nicht einheitlich überliefert und stammen aus der Mitte des 18. Jahrhunderts. In den historischen Quellen werden drei verschiedene Erstbeschreiber des Keratokonus genannt.<sup>19,20</sup>

Benedict Duddell, lange Namensgeber für die Descemet-Membran, war ein aufstrebender Augenarzt und Schüler von John Thomas Woolhouse. Im Jahr 1736 beschrieb er einen 14-jährigen Albino-Jungen mit einem Nystagmus, aber guter Sicht: „The corneas very prominent, like obtused cones, which were sufficiently conspicuous“. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um die erste Beschreibung eines Patienten mit Keratokonus.<sup>19</sup>

John Taylor polarisierte stark und wurde teils als größter Ophthalmologe seiner Zeit gesehen, teils als Scharlatan verhöhnt. Seine ersten Beschreibungen des Keratokonus in denen er die Erkrankung als „Ochloides“ bezeichnete, gehen auf das Jahr 1766 zurück. Sein Zeitgenosse Benedict Duddell war ein starker Kritiker Taylors.<sup>19</sup>

Der Ophthalmologe Burkard David Mauchart war neben Duddell ebenfalls Schüler von

Woolhouse. Mauchart, ebenfalls Kritiker Taylors, beschrieb den Keratokonus im Jahr 1748 erstmals unter dem Namen „Staphyloma diaphanum“.<sup>19</sup>

Im frühen 19. Jahrhundert untersuchte Sir David Brewster einen Keratokonus-Patienten mithilfe einer Kerze. Die Reflektion der Kerze im betroffenen Auge war verzerrt, was Aufschluss über die sphärischen Unregelmäßigkeiten des Keratokonus gab. Im Jahr 1817 berichtete Adams über eine Linsenextraktion wegen eines Kataraktes. Das gute Operationsergebnis legte nahe, dass hier die erste operative Behandlung eines Keratokonus erfolgte. Mitte des 19. Jahrhunderts gab es zwei Hypothesen zu der Erkrankung. Einerseits nahm man an, dass die Kornea vorgewölbt und dünn ist (Wardrop). Die andere Hypothese ging von der Entstehung durch eine Vorwölbung und eine Verdickung der Kornea aus (Adams).<sup>19</sup>

*Conical formed Cornea*



Abbildung 3: Frühe Zeichnung des Keratokonus von Dr. James Wardrop (1808)<sup>19</sup>

Von Ammon verwendete im Jahr 1828 erstmals den Begriff „Keratokonus“. Im Jahr 1854 veröffentlichte Dr. John Nottingham eine 270-seitige Abhandlung, die sich mit verschiedenen Aspekten des Keratokonus beschäftigt.

1859 veröffentlichte Sir Bowman eine Zusammenfassung zum Keratokonus, in der er eine von ihm entwickelte Operationsmethode namens „Iridesis“ beschreibt, bei der die Pupille zu einem Schlitz erweitert wird.<sup>2</sup>

1888 führte Arthur von Hippel die erste lamelläre Keratoplastik durch. 1906 wurde die erste erfolgreiche Kornea durch Zirm transplantiert, was den Grundstein für die operative Versorgung des Keratokonus legte. 1931 führte der Arzt Vladimir Filatov die erste Korneatransplantation mittels einer Leichenspende durch. Das legte den Grundstein für Hornhautbanken. 1936 erfolgte die erste pKPL an einem Keratokonus-Patienten durch Castroviejo in New York<sup>21,22,23</sup>

Die größten Fortschritte hinsichtlich des Keratokonus wurden allerdings erst in den letzten 50 Jahren erreicht.<sup>2</sup> In den 1970er Jahren gibt es Berichte von Gasset über eine DALK-ähnliche Operation bei einem Keratokonus-Patienten.<sup>22</sup> Der Eingriff einer tiefen anterioren lamellären Keratoplastik (DALK) wurde 1984 von Archilla eingeführt.<sup>22</sup> Der

erste Vergleich von DALK und pKPL wurde 1997 von Sugita und Kondo veröffentlicht.<sup>22</sup> Zu diesem Zeitpunkt wurde die DALK noch „layer-by-layer“ durchgeführt. Fortschritte in der Technik sind hauptsächlich auf Melles und Anwar zurückzuführen. Melles beschrieb 1999 eine Technik, bei der man mittels Luftfüllung der Vorderkammer die Korneadicke abschätzen konnte. Daraufhin beschrieb Anwar 2002 seine berühmte „Big Bubble“-Technik.<sup>22</sup> 2003 wurde das „Crosslinking“ mit UV-A-Strahlung und Riboflavin als Behandlung für den Keratokonus eingeführt.<sup>24</sup>

## **2.2. Korneatransplantationen im Überblick**

Die Hornhaut ist das Gewebe, welches am häufigsten transplantiert wird.<sup>21</sup> In Deutschland werden jährlich circa 9000 Keratoplastiken durchgeführt (2019: 9197).<sup>25</sup> Es gibt verschiedene Methoden, die sich über die letzten Jahrzehnte entwickelt, weiterentwickelt und etabliert haben. Hierunter zählen die klassische perforierende Keratoplastik (pKPL), die tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK) und die posterioren lamellären Keratoplastiken (DMEK und DSAEK). Der größte Anteil der Keratoplastiken entfällt auf die DMEK und die DSAEK mit 64,4% (2019). Die Entwicklung der letzten Jahre zeigt, dass dieser Anteil immer größer wird. Die beiden anderen Methoden machen einen geringeren Anteil aus. Im Jahr 2019 betrug der Anteil der pKPLs 33% und der der DALKs 2,5%.<sup>25</sup> Betrachtet man jedoch nur Erkrankungen, bei denen der vordere Abschnitt der Hornhaut betroffen ist, stehen die Operationsmethoden der DALK und der pKPL im Vordergrund.

Die DALK wird in Deutschland hauptsächlich an den drei Standorten Köln, Erlangen und Homburg durchgeführt. Im Jahr 2019 wurden in Köln 56, in Erlangen 70 und in Homburg 10 DALKs durchgeführt. An weiteren deutschen Standorten betrug die Zahl der DALKs 96.<sup>25</sup> Insgesamt wurden also in Deutschland im Jahr 2019 232 DALKs durchgeführt.

### **2.2.1. pKPL**

Die perforierende Keratoplastik ist die älteste Methode der Korneatransplantation. Sie ist der Goldstandard bei Hornhauttransplantationen.<sup>26</sup> Die Zahl der pKPLs war in den vergangenen 10 Jahren stabil mit rund 3000 Operationen in Deutschland. (2009: 3661, 2014: 2721 und 2019: 3042).<sup>25</sup> Die pKPL wird in Lokalanästhesie oder in Vollnarkose durchgeführt. Die Vollnarkose ist die sicherere Option, gerade bei jungen Patienten. Der Patient wird in 30-Grad-Oberkörperhochlage gelagert und der Kopf horizontal positioniert. Präoperativ wird zum Schutz der Linse Pilocarpin verabreicht. Danach wird eine Parazentese mit anschließender Trepanation der Hornhaut durchgeführt. Bei Eröffnung des Auges sollte der Blutdruck möglichst niedrig gehalten werden. Zusätzlich

wird eine periphere Iridotomie (auf 12 Uhr) durchgeführt, um eine permanent weite Pupille, eine Irisatrophie, ein sekundäres Glaukom und das Urrets-Zavalía-Syndrom zu verhindern. Anschließend wird die Spenderhornhaut aufgelegt. Hierbei ist auf eine ausreichende Transplantat-Größe zu achten. Man sollte diese nicht zu klein wählen, da ein unter Spannung stehendes Transplantat zu einer relativen „Cornea plana“ und irregulärem Astigmatismus führen kann. Die Kornea wird im nächsten Schritt mittels doppelt fortlaufender Hoffmann-Naht versorgt und die Knoten werden im Stroma versenkt.<sup>18,27,28</sup> Bei primärem Transplantatversagen sollte eine Reoperation in den ersten sechs Wochen erfolgen. Postoperativ wird die Endothelzelldicke kontrolliert, da es bei der pKPL typischerweise zu einem immunologisch bedingten "idiopathischen Endothelzellverlust" kommen kann.<sup>29,30</sup> Eine Immunreaktion kann epithelial, stromal, und endothelial vorkommen. Die endotheliale Reaktion ist am häufigsten. Es werden zwei Formen unterschieden: akut-diffus und chronisch-fokal. Die Behandlung erfolgt mittels hochdosierter topischer Steroide, gegebenenfalls erweitert durch eine systemische Gabe. Eine seltenere postoperative Komplikation besteht in einer Druckdekompensation. Dies kann Folge von Steroidgaben sein. Hier sollte statt einer initialen Glaukom-Operation das Steroid-Schema abgeändert werden.<sup>18,31,32</sup>

### **2.2.2. DALK**

Die Indikation für eine DALK wird nur bei Erkrankungen gestellt, bei denen das Endothel der Hornhaut intakt ist und die vordere Schicht der Hornhaut betroffen ist. Laut Cursiefen et al. sind 40% aller Indikationen für eine Hornhauttransplantation davon betroffen.<sup>21,33</sup> Die vorherrschende Indikation ist der Keratokonus. Daneben können auch andere Hornhautdystrophien oder vaskularisierte Hornhautnarben mit dieser Therapie behandelt werden. Die Zahl der durchgeführten DALKs in Deutschland ist in den letzten zehn Jahren stabil geblieben. (2009: 202, 2104: 231, 2019: 232).<sup>25</sup>

Präoperative Vorbereitung:

Präoperativ muss der Patient über das Risiko einer Konversion auf eine pKPL aufgeklärt werden. In 5-20% der Fälle ist es notwendig intraoperativ aufgrund von Komplikationen auf eine pKPL umzustellen. Zur Vorbereitung des Patienten gehört eine YAG-Iridotomie. Diese ist notwendig, um intraoperativ einen Zugang zur vorderen Augenkammer zu haben, sodass die Descemet-Membran mittels Luftinjektion an das Transplantat gedrückt werden kann. Nach Anwendung dieser Option muss der Patient postoperativ einen Tag in Rückenlage verbleiben. Des Weiteren sollte der Patient über die Notwendigkeit einer postoperativen Verbandslinse aufgeklärt werden. Gleiches gilt für das Risiko einer möglichen epithelialen Wundheilungsverzögerung.<sup>21</sup>



Technik der DALK:

Im Jahr 2002 wurde die Methode der heute vorherrschenden „Big Bubble“-Technik von Anwar und Teichmann beschrieben.<sup>21</sup>

Das Transplantat wird durch Entfernung von Descemet-Membran und Endothel in einer künstlichen Vorderkammer gewonnen. Anschließend wird das Spendergewebe von endothelial in der gewünschten Form ausgestanzt. Der entfernte Descemet-Membran- und Endothel-Teil wird zeitnah für eine DMEK genutzt („Split-Cornea-Konzept“).<sup>34</sup> Die Größe des Transplantats sollte nach dem Grundsatz „so groß wie möglich, so klein wie nötig“ gewählt werden. Je größer das Transplantat gewählt wird, desto bessere optische Eigenschaften bietet es. Ein kleines Transplantat verursacht allerdings weniger immunologische Reaktionen. Die meisten Transplantate haben einen Durchmesser von 7,0 - 8,5 mm.<sup>18,35</sup>

Die Hornhaut des Patienten wird mit einer Krallenmarkierung markiert. Anschließend wird eine zirkuläre Trepanation der Wirts-Hornhaut mit einem Durchmesser von ca. 7,0 - 8,0 mm auf 90% der minimalen Kornea-Stromadicke durchgeführt. Die Trepanation erfolgt mit einem Barron-Trepan oder einem Femtosekundenlaser. Die minimale Kornea-Stromadicke wird mittels Orbscan oder Pentacam-Untersuchung präoperativ bestimmt. Es wird Luft mit einer 30-Gauge-Nadel kurz vor die Descemet-Membran injiziert. So kommt es zu einem kreisrunden Luftfüllungseffekt und zu einer Verhärtung des Augapfels. Die Hornhaut wird lamellär präpariert, bis es zur Eröffnung der Kammer kommt. Danach wird ein Viskoelastikum in den Spalt zwischen Reststroma und Descemet-Membran eingeführt. Das Reststroma wird bis auf die Descemet-Membran abgetragen. Mehrmaliges Spülen entfernt die Viskoelastikumreste. Das Spendermaterial wird aufgelegt und mittels 10-0-Nylon Einzelknopfnähten und einer fortlaufenden Hofmannnaht versorgt. Abschließend werden die Nähte versenkt. Ein kreisrunder Spiegeleffekt ohne signifikante Hornhaut-Stromaverkrümmung wird mit einer Placido-Scheibe am Ende der Operation überprüft.<sup>21,23</sup>

Die postoperative Medikation besteht aus:

Topischen Steroiden (Prednisolon Acetat-AT 5-mal/Tag für 5 Monate (ausschleichend));  
Topischen Antibiotika (Floxal EDO-AT 5-mal/Tag für 1 Woche); Pflgenden Augentropfen (Vidisept EDO-AT 5-mal/Tag für mehrere Monate); ggf. Eigenserum-AT (bei verzögertem epitheliale Wundverschluss); ggf. Verbandlinse (früh-postoperativ).<sup>21</sup>

Komplikationen nach DALK:

Die DALK besitzt operationstypische Komplikationen, die mit dem Patienten besprochen werden sollten.

In Abbildung 4 sieht man, dass es wegen der intraoperativen Luftinjektion zu einer Auflockerung des Stromas kommen kann. Dies bedingt eine postoperative Lockerung der Fäden, die entfernt werden sollten. Die Wundheilung nach DALK ist schneller als nach einer pKPL. Jedoch sollte bedacht werden, dass durch eine verfrühte Entfernung der Fäden eine Fadennachlegung nötig wird.<sup>21</sup>

Eine weitere Komplikation ist die Ablösung der Descemet-Membran. Hier kommt es zu einer Spaltbildung zwischen Wirts-Descemet-Membran und Spendergewebe. Die Descemet-Membran liegt dem Spendergewebe nicht vollständig an. Meistens ist dies nicht behandlungsbedürftig. Gegebenenfalls kann aber durch Luftinjektion in die Vorderkammer oder durch Drainage verbliebener Flüssigkeit aus dem Spalt nachgeholfen werden.<sup>21</sup>

Außerdem kann es zu einer „Interface-Keratitis“ kommen, verursacht durch Candida, Klebsiella pneumoniae oder atypische Mykobakterien.<sup>22</sup>

Postoperativ kann es zu einem erneuten Auftreten eines Astigmatismus kommen. Daher wird postoperativ die Lage des Transplantats mittels Placido-Scheibe kontrolliert.<sup>21</sup>

Die wohl bekannteste Komplikation ist die intraoperative Perforation der Descemet-Membran. Dies betrifft laut Literatur circa 11,7% der DALK-Operationen.<sup>36</sup> Durch diese Komplikation ist es häufig notwendig auf eine pKPL zu konvertieren (2-20%).<sup>21,35,36,37,38</sup> Kleine Perforationen können vernachlässigt werden. Bei Makroperforationen kommt es hingegen zur Ausbildung einer Pseudovorderkammer oder einer doppelten Vorderkammer. Dies führt zu einem permanenten Kornea-Ödem.<sup>22</sup> Bei einer Perforation, wird mittels Drainage und Luftinjektion in die Vorderkammer versucht, dies zu kompensieren. Ist das nicht erfolgreich, muss auf eine pKPL konvertiert werden. Am häufigsten betroffen sind Patienten mit einer sehr dünnen Reststromadicke der Kornea. Je mehr Erfahrung der Operateur hat, desto seltener kommt diese Komplikation vor.<sup>21</sup>

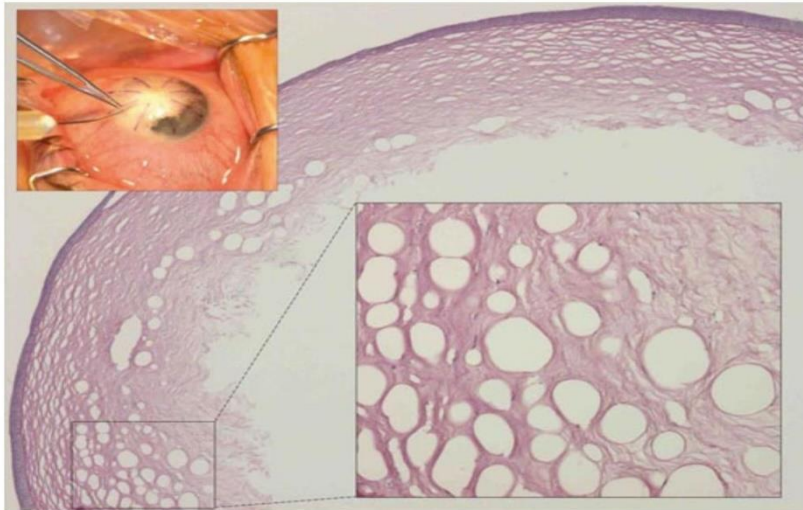


Abbildung 4: Histologie: Stroma der Wirtshornhaut nach Luftinjektion im Rahmen einer „Big Bubble“-DALK (HE-Färbung)<sup>21</sup>

### 2.2.3. Vergleich der Operationsmethoden

Beide Operationsmethoden haben ihre Vor- und Nachteile. Die Vorteile der DALK ergeben sich hauptsächlich aus der Erhaltung des patienteneigenen Endothels. So muss die vordere Augenkammer bei der DALK nicht eröffnet werden. Das Infektionsrisiko ist dadurch massiv verringert. Des Weiteren wird eine endotheliale Immunreaktion verhindert. Somit kommt es deutlich seltener zu einer Abstoßungsreaktion. Dadurch kann die postoperative Cortisontherapie verkürzt werden. Eine stromale oder epitheliale Immunreaktion ist weiterhin möglich. Diese sind jedoch deutlich seltener und verheilen meist ohne Komplikationen.<sup>21</sup> Insbesondere Patienten mit Komorbiditäten können von einer DALK profitieren. So ist die DALK für Neurodermitis-Patienten günstig, da trotz aggressiver Wundheilung mit Neovaskularisation und Fadenlockerung keine endotheliale Immunreaktion stattfindet.<sup>21</sup> Auch Trisomie 21 Patienten profitieren von einer DALK, da postoperativ eine höhere Stabilität des vorderen Augenabschnittes erzielt wird. Dadurch kann Augenreiben, wozu Patienten mit Trisomie 21 postoperativ neigen, eher toleriert werden. Die höhere Stabilität des vorderen Augenabschnittes besteht schon intraoperativ, was eine expulsive Blutung unwahrscheinlicher macht. Vorteilhaft ist die Einsparung von Gewebe durch das „Split-Kornea-Konzept“.<sup>21</sup>

Vor Einführung der „Big Bubble“-Technik erzielte man funktionell schlechtere Ergebnisse durch die DALK. Wurde das Stroma nicht sauber bis zur Descemet-Membran präpariert, entstand postoperativ eine Schnittstellentrübung („Interface-Haze“) mit schlechten Visus-Ergebnissen.<sup>22</sup>

Mittels der „Big Bubble“ Technik sind Visus-Werte bis 1,0 möglich und die „American Academy of Ophthalmology“ schätzt die Visus-Ergebnisse der DALK und der pKPL als

gleichwertig ein. Jedoch ist die Durchführung einer DALK nicht einfach und der Erfolg der Operation hängt stark von der Expertise des Operateurs ab.<sup>39,40,41</sup>

Zudem fehlen der DALK-Methode bis heute eine Standardisierung in Hinblick auf Indikationsstellung, Ablauf und Nachsorge, wie sie bei der pKPL oder auch der DMEK bestehen.<sup>21</sup>

Das Transplantatüberleben nach DALK ist länger als nach pKPL. Dies kann unter anderem mit besseren endothelialen Zelldichtewerten erklärt werden.<sup>42,43</sup>

Das Rezidiv-Risiko ist nach DALK geringer als nach pKPL. 20 Jahre postoperativ nach pKPL liegt das Gesamtrisiko eines Rezidivs bei circa 10%. Solche Berichte gibt es nach DALK nicht.<sup>22</sup> Man geht davon aus, dass ein Keratokonus-Rezidiv durch Einwachsen von Wirtskeratozyten in die Spenderhornhaut zustande kommt.<sup>1</sup>

Die Operationsdauer ist bei einer perforierenden Keratoplastik mit 45 Minuten nur halb so lang wie bei einer DALK mit 80 Minuten.<sup>3</sup>

Aufgrund dessen sollte die DALK als Operationsmethode der Wahl bei Keratokonus mit bestimmten Ausnahmen etabliert werden. Diese Ausnahmen sind Patienten mit stattgefundenener pKPL bei Reoperation, akutem Hydrops, Descemet-Membran-Perforation und tiefen Narben.<sup>44</sup> Dies geht auch aus einer Stellungnahme der „AAO“ hervor, die die DALK als sicherere und zu empfehlende Operationsmethode bei Keratokonus angibt.<sup>45</sup>

### **2.3. Optische Kohärenztomographie (OCT)**

Die optische Kohärenztomographie wurde im Jahr 1991 als nicht-invasives Verfahren zur Darstellung von Gewebestrukturen eingeführt und nimmt seitdem einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik der Ophthalmologie ein. Sie ist ein diagnostisches Verfahren, das auf Lichtwellen beruht. Das Prinzip ähnelt dem der Sonographie, mit dem Unterschied, dass bei der Sonographie Schallwellen benutzt werden.<sup>46,47</sup>

Durch Innovationen und Weiterentwicklung dieser Methode konnte eine immer besser werdende Bildqualität und höhere Auflösung erreicht werden.<sup>48</sup>

Es lassen sich sämtliche Strukturen des Auges vom vorderen und vom hinteren Augenabschnitt als Tiefenschnittbild darstellen. Im Bereich des vorderen Augenabschnitts sind insbesondere Kornea-Messungen und die Diagnose des Keratokonus möglich.<sup>49</sup>

1991 veröffentlichten Huang et al. eine Darstellung der menschlichen Retina mithilfe einer TD-OCT. Es folgten die Darstellung von physiologischer Makula, physiologischer Papille und Retinopathologien in vivo unter anderem durch Fercher et al. und Swanson et al..<sup>48</sup> 1994 erlangte Carl Zeiss Meditec das Patent an der OCT-Methode. 1996 wurde das erste kommerziell nutzbare OCT-Gerät zur Darstellung der Retina auf den Markt

gebracht (OCT 1000). Die nächsten zwei Generationen (OCT 2000 und OCT 3000) boten eine bessere Auflösung und eine schnellere Bildaufnahmezeit.<sup>48</sup> Schon 1995 begann Fercher et al. mit der Entwicklung der Fourier-Domain-OCTs (SD-OCT und SS-OCT). Zunächst wurde die Spectral-Domain-OCT entwickelt. Zwei Jahre später, im Jahr 1997, folgte die Methode der Swept-Source-OCT.<sup>50</sup> Die ersten in vivo Scans erfolgten 2002.<sup>51</sup> Kommerzielle Geräte standen ab 2006 zur Verfügung. Auflösungsqualität und Bildaufnahmezeit entwickelten sich stetig weiter. Auch die Dermatologie, die Neurochirurgie, die Kardiologie und die Gastroenterologie sind Anwendungsbereiche der OCT.<sup>48</sup>

Vorteile der OCT gegenüber anderen Verfahren, wie dem Ultraschall ist die Kontaktfreiheit. Entsprechend muss das zu untersuchende Gewebe bei der Untersuchung nicht berührt werden. Die Bildauflösung ist zudem bis zu 10-mal höher als die des Ultraschalls (Abb. 5). Im Gegensatz zur CT ist die OCT strahlenfrei. Außerdem spricht die einfache Handhabung, die Reproduzierbarkeit und die Wiederholbarkeit für dieses Verfahren.<sup>48,52</sup>

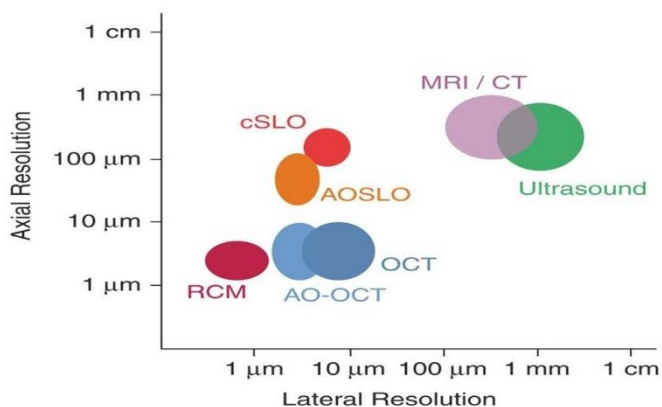


Abbildung 5: Auflösungsvermögen verschiedener bildgebender Verfahren

RCM: reflectance confocal microscopy (Haut/Kornea); cSLO: confocal scanning laser ophthalmoscopy (Retina); AOSLO: adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy; OCT: optical coherence tomography; AO-OCT: adaptive optics optical coherence tomography; MRI: magnetic resonance imaging; CT: computed tomography; medical Ultrasound.<sup>46</sup>

## 2.4. Abhandlung der klinischen Parameter

Visus:

Das Augenlicht ist eine der wichtigsten Sinne des Menschen. Wenn eine Person auf beiden Augen einen Visus  $<0,05$  hat, ist man laut Definition zu 100% schwerbehindert.<sup>53</sup> Daher ist die Messung des Visus eine wichtige Komponente der augenärztlichen Untersuchung.<sup>54</sup>

Der Visus wird standardmäßig mit dem Snellen-Test erhoben. Dieser Test basiert auf der Erkennung von Buchstaben aus einer bestimmten Entfernung. Der Test wurde 1862 von Herman Snellen entwickelt. Der Patient muss sich im Abstand von 6 Metern zu einer Karte aufstellen und die von oben nach unten immer kleiner werdenden Buchstaben benennen. Dafür muss jeweils ein Auge abgedeckt werden, sodass nur mit einem Auge gelesen werden kann. Ein anderer Test zur Bestimmung des Visus sind die Landolt-Ringe. Hier muss man die Öffnungen der Ringe aus einer bestimmten Distanz richtig erkennen, wobei die Größe der Ringe immer kleiner wird.<sup>54</sup>

Endotheliale Zelldichte (ECD):

Die endotheliale Zelldichte nimmt mit dem Alter stetig ab. Bei Geburt liegt sie bei bis zu 4000 Zellen/mm<sup>2</sup>, bei gesunden Erwachsenen bei etwa 3500 Zellen/mm<sup>2</sup> und im hohen Alter nur noch bei etwa 2000 Zellen/mm<sup>2</sup>. Dies entspricht dem physiologischen Alterungsprozess. Jedoch können auch Verletzungen, Entzündungen und Krankheiten der Hornhaut zu einem Zelluntergang führen. Das Endothel der Kornea hat die Aufgabe den Stoffwechsel der avaskulären Hornhaut zu gewährleisten und zu regulieren. Durch Osmose und Augeninnendruck kommt es permanent zu einer Verschiebung von Flüssigkeit zwischen Vorderkammer und Stroma. Die Endothelzellschicht kompensiert diese Veränderung. Sinkt die ECD-Zahl unter einen kritischen Wert können die oben erwähnten Pumpmechanismen nicht mehr adäquat durchgeführt werden und es kommt zu einer Flüssigkeitsansammlung im Stroma. Dadurch quillt und trübt sich die Hornhaut.<sup>55,56,57</sup>

Zentrale Korneadicke (CCT):

Die zentrale Korneadicke ist ein klinischer Parameter, der eine wichtige Rolle in der Operationsplanung der refraktiven Chirurgie spielt. Komplikationen wie postoperative Keratektasie oder eine Progression ektatischer Hornhauterkrankungen können damit diagnostiziert werden. Des Weiteren spielt die Kenntnis der zentralen Hornhautdicke in der Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Keratokonus eine wichtige Rolle. Gleiches gilt für die Glaukomdiagnostik und die Erhebung des Endothelstatus.<sup>58,59,60</sup>

Densitometrie:

Die Densitometrie ist eine nichtinvasive Untersuchungsmethode zur Ermittlung der Transparenz, bei der die Menge an reflektiertem Licht und die Lichtstreuung gemessen wird. Sie kann jeweils für verschiedene Hornhautlokalisationen und Schichten bestimmt werden. Hierfür wird zuerst der Hornhautapex lokalisiert und von diesem Mittelpunkt vier konzentrische Zonen definiert. Zusätzlich werden drei verschiedene Hornhautschichten betrachtet. Die Messung erfolgt in Gray-Scale-Units, wobei 0 das Minimum (also maximale Transparenz) und 100 das Maximum (also minimale Transparenz) beschreiben. Dadurch können quantitative Angaben bezüglich der Hornhauttransparenz in unterschiedlichen Hornhautlokalisationen und unterschiedlichen Schichten gemacht werden. Konkret können damit korneale Trübungen und klinische Verläufe verschiedener Hornhauterkrankungen näher beschrieben werden. Die in der Densitometrie gemessene Transparenz beeinflusst den Visus und die subjektive Sicht des Patienten.<sup>61,62,63</sup>

## **2.5. Hinführung zum Thema**

Der schwere Keratokonus (Grad 3,4) ist gekennzeichnet durch eine schlechte Toleranz gegenüber Kontaktlinsen und einen Visus, der durch eine Brille nicht mehr korrigierbar ist. Dies kann die Lebensqualität der Patienten enorm einschränken. Daher müssen sich ungefähr 15-20% aller an Keratokonus erkrankten Menschen, bei denen konservative Maßnahmen ausgeschöpft sind, im Verlauf der Erkrankung einer Operation unterziehen. In der Therapie des schweren Keratokonus gibt es zwei Möglichkeiten der Versorgung durch ein Hornhauttransplantat. Einerseits gibt es die perforierende Keratoplastik (pKPL), bei der die komplette Hornhaut durch ein Transplantat ersetzt wird. Andererseits gilt die DALK („Deep Anterior Lamellar Keratoplasty“) als zunehmend bessere Alternative. Hier wird nur der vordere Teil der Hornhaut bis zur Descemet-Membran entfernt und durch ein Transplantat ersetzt.<sup>22</sup>

Bis heute gibt es keine einheitlichen Kriterien zur Auswahl der oben genannten

Operationsmethoden. Dies zeigt auch die hohe Konversionsrate, da 2-20% der DALKs intraoperativ auf eine pKPL konvertiert werden müssen.<sup>21,35,36,37,38</sup>

Die Universitätsklinik Köln ist der Standort mit den zweitmeisten DALKs in Deutschland im Jahr 2019. Daher wurden retrospektiv alle geplanten DALKs von 2011 bis 2019 untersucht. Dies waren insgesamt 226 DALKs, davon 163 mit der Indikation Keratokonus. Bei einer Hornhauttransplantation werden präoperativ und im weiteren Verlauf verschiedene klinische Parameter wie Visus, zentrale Korneadicke, endotheliale Zelldichte und Densitometrie erhoben. Alle Parameter machen eine Aussage über die Qualität des Sehens und den Erfolg der Operation.

Diese Verlaufsparemeter wurden in einer Datenbank abgelegt und sollten hinsichtlich des Erfolgs einer DALK und der Konversionsrate auf pKPL untersucht werden.

Der Keratokonus sorgt nicht nur für eine Degeneration der Hornhaut, sondern es bilden sich auch Narben im Hornhautstroma. Diese Narben können entweder oberflächlich am Epithel gelegen sein oder tief bis an die Descemet-Membran reichen.<sup>22</sup>

In einem Unterkollektiv von 71 der 226 Patienten wurde eine präoperative SD-OCT gemacht. Mit dieser Methode lassen sich Narben feststellen. Ozmen et al. und andere Autoren weisen in ihren Arbeiten darauf hin, dass Narben eine entscheidende Bedeutung bezüglich des Erfolgs einer DALK und hinsichtlich der Konversionsrate haben. Daher ist das Ziel dieser Arbeit die Untersuchung, ob sich aufgrund der Narbenbildung statistisch relevante Unterschiede zwischen den erfolgreich durchgeführten DALKs und den auf pKPL konvertierten Operationen zeigen lassen.<sup>49,64,65</sup>

Dies wäre in der Praxis von großem therapeutischem Nutzen, da eine präoperative SD-OCT wegweisend für die Wahl der Operationsmethode wäre.



### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Grundgesamtheit und Beschreibung**

Insgesamt wurde ein Patientenkollektiv von 226 Patienten untersucht, das im Zeitraum von Juli 2011 bis Juli 2019 mit einer geplanten DALK operiert werden sollte. Vom Gesamtkollektiv von 226 Patienten wurden 204 (90,3%) Patienten erfolgreich mittels DALK operiert. Bei 22 (9,7%) Patienten wurde wegen Komplikationen intraoperativ auf eine pKPL konvertiert. Es wurden insgesamt 114 (50,4%) rechte und 112 (49,6%) linke Augen operiert. Darunter waren 65 (28,8%) weibliche und 161 (71,2%) männliche Patienten. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen einem und 83 Jahren alt. ( $\bar{x}$  = 44,7 J.). Die Indikationen im Gesamtkollektiv waren „Keratokonius“, Ulkus corneae, Keratitiden und andere Hornhautdystrophien.

Gesondert wurde das Unterkollektiv der Patienten mit der Indikation „Keratokonius“ untersucht. Dieses Kollektiv besteht aus 163 Patienten, von denen 144 (88,3%) Patienten erfolgreich mittels DALK operiert wurden und 19 (11,7%) intraoperativ auf eine pKPL konvertiert wurden. Es wurden insgesamt 87 (53,4%) rechte und 76 (46,6%) linke Augen operiert. Darunter waren 38 (23,3%) weibliche und 125 (76,7%) männliche Patienten. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 17 und 76 Jahren alt ( $\bar{x}$  = 41,3 J.).

Die Daten der Patienten wurden mit dem Programm SPSS 25 (IBM, New York, USA) statistisch ausgewertet. Die Grafiken wurden mit Microsoft Excel erstellt. Es wurden folgende Stammdaten erhoben: Name, Vorname, Geburtsdatum, Operiertes Auge, Geschlecht, Alter, OP-Indikation, OP-Datum, geplante OP und durchgeführte OP sowie präoperativ durchgeführte SD-OCT (JA/NEIN).

### 3.2. Gruppeneinteilung

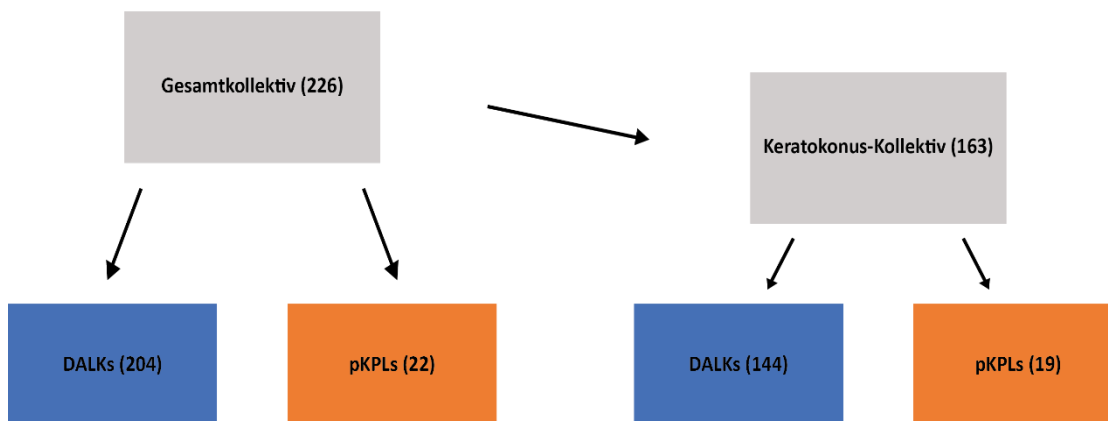


Abbildung 6: Gruppeneinteilung der durchgeführten Studie von Christian Rieband

Das Gesamtkollektiv wird in zwei Gruppen eingeteilt.

Die Gruppe aller präoperativ geplanten DALKs, die erfolgreich durchgeführt wurden, wird im Folgenden nur noch als „**DALKs**“ bezeichnet. Es wurden insgesamt 101 (49,5%) rechte und 103 (50,5%) linke Augen operiert. Darunter waren 56 (27,5%) weibliche und 148 (72,5%) männliche Patienten. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 1 und 83 Jahren alt (Durchschnitt=44,3 J.).

Als zweites wurde die Gruppe aller präoperativ geplanten DALKs betrachtet, die aufgrund von Komplikationen auf eine pKPL intraoperativ konvertiert wurden. Diese Gruppe besteht aus 22 Patienten und wird im weiteren Verlauf nur „**pKPLs**“ genannt. Es wurden insgesamt 13 (59,1%) rechte und 9 (40,9%) linke Augen operiert. Darunter waren 9 (40,9%) weibliche und 13 (59,1%) männliche Patienten. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 25 und 78 Jahren alt ( $\bar{x}$ =48,1 J.).

Außerdem wurde das Unterkollektiv aller Keratokonus-Patienten ebenfalls in diese zwei Gruppen unterteilt:

Als erste wurde die Gruppe aller präoperativ geplanten DALKs, die erfolgreich durchgeführt wurden, mit der Indikation „Keratokonuss“ betrachtet. Diese Gruppe besteht aus 144 Patienten und wird im Folgenden nur noch als „**K-DALKs**“ bezeichnet. Es wurden insgesamt 75 (52,1%) rechte und 69 (47,9%) linke Augen operiert. Darunter waren 31 (21,5%) weibliche und 113 (78,5%) männliche Patienten. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 17 und 76 Jahren alt ( $\bar{x}$ =40,3 J.).

Als zweite Gruppe wurden auch hier alle präoperativ geplanten DALKs untersucht, die aufgrund von Komplikationen auf eine pKPL intraoperativ konvertiert wurden und die Indikation „Keratokonuss“ hatten. Diese Gruppe besteht aus 19 Patienten und wird im weiteren Verlauf nur „**K-pKPLs**“ genannt. Es wurden insgesamt 12 (63,2%) rechte und 7 (36,8%) linke Augen operiert. Darunter waren 7 (36,8%) weibliche und 12 (63,2%)

männliche Patienten. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 26 und 70 Jahren alt ( $\bar{x}$ =48,7 J.).

### 3.3. Klinische Parameter

Es wurden vier klinische Verlaufparameter erhoben: Visus (BCVA), zentrale Korneadicke (CCT), endotheliale Zelldichte (ECD) und Densitometrie. Diese Parameter wurden jeweils präoperativ (T0) und an fünf Zeitpunkten postoperativ (T1-T5) erhoben. T1 lag circa ein Monat postoperativ, T2 drei Monate postoperativ, T3 sechs Monate postoperativ, T4 zwölf Monate postoperativ und T5 achtzehn Monate postoperativ.

Der Visus (BCVA = „Best corrected Visual Acuity“) wurde aus den Visiteneinträgen der digitalen Patientenakten der Universität zu Köln (ORBIS, Agfa HealthCare, Bonn, Deutschland) in SPSS übertragen. Bei der Erhebung des Visus wurde entweder keine Korrektur, eine Brille, eine Lochblende oder Kontaktlinsen verwendet. Der BCVA wurde jeweils in dezimaler und in logarithmischer Schriftweise notiert. Zur Auswertung wurde der logarithmische Visus verwendet.

Die zentrale Korneadicke (CCT) (gemessen in  $\mu\text{m}$ ) wurde entweder mittels einer Oculus Pentacam Scheimpflugkamera (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) oder mittels eines Orbscan (Bausch & Lomb; TMS Topografie, Tomey, Erlangen, Deutschland) automatisch gemessen. Die in Datenbanken wie zum Beispiel dem „Heidelberg Eye Explorer“ (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) abgespeicherten Ergebnisse wurden in SPSS übertragen.<sup>35</sup>

Die endotheliale Zelldichte (ECD) (gemessen in Zellen/ $\text{mm}^2$ ) wurde mittels eines Endothelmikroskops automatisch gemessen (Tomey EM-3000, Endothelmikroskop Erlangen, Deutschland) und in SPSS übertragen.<sup>35</sup>

Die Densitometrie (gemessen in Gray Scale Units (GSU)) wurde mit einer Oculus Pentacam Scheimpflugkamera (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) automatisch gemessen und anschließend in SPSS übertragen.<sup>66</sup>

Der Parameter Densitometrie besteht aus verschiedenen Einzelwerten, die jeweils die Trübung an verschiedenen Orten der Kornea beschreibt. Die GSU-Skala reicht von 0 bis 100. 0 bedeutet maximale Transparenz und 100 maximale Trübung der Kornea.<sup>66</sup>

In der Längsachse wird die Kornea in drei Bereiche eingeteilt, bestehend aus vorderer Schicht (AL=Anterior Layer), mittlerer Schicht (CL=Center Layer) und hinterer Schicht

(PL=Posterior Layer). Die vordere Schicht besteht aus den vorderen 120 µm der Kornea und die hintere Schicht aus den hinteren 60 µm der Kornea (Abb. 7).<sup>66</sup>

In der Ebene ist die Kornea in vier Bereiche eingeteilt. Diese gehen radial vom Zentrum aus: 0-2 mm, 2-6 mm, 6-10 mm und 10-12 mm (Abb. 7).

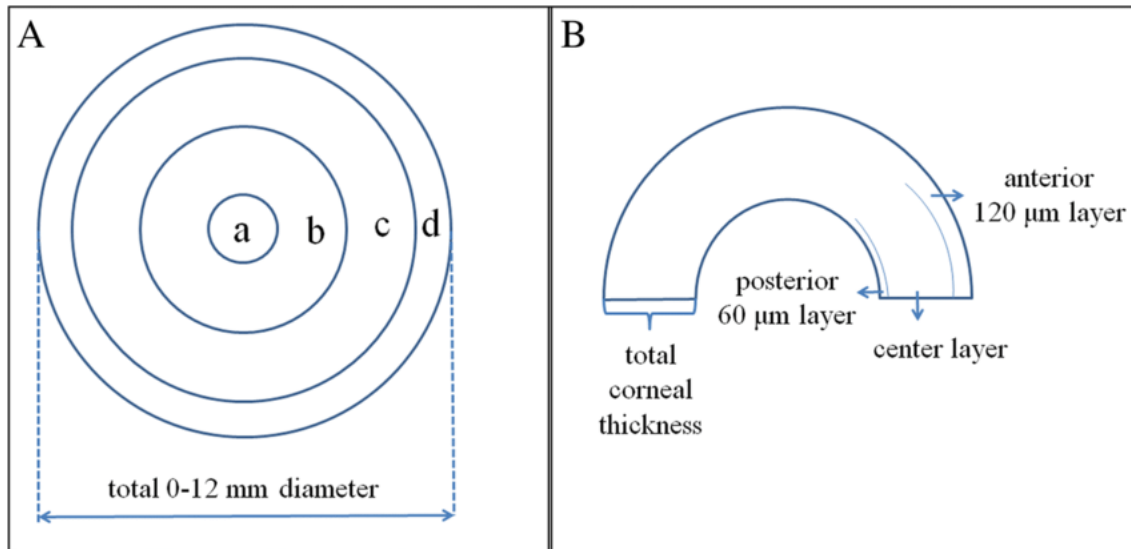


Abbildung 7: Schematische Darstellung der kornealen Densitometrie mittels Pentacam

Abschnitt A: Konzentrische Zonen um den kornealen Apex (a: 0–2 mm, b: 2–6 mm, c: 6–10 mm, d: 10–12 mm); Abschnitt B: Zonen in den verschiedenen Tiefen der Kornea (anterior layer: vordere 120 µm; center layer: von 120 µm bis zu den hinteren 60 µm; posterior layer: hintere 60 µm)<sup>67</sup>

Damit besteht die Densitometrie aus einer 3\*4 Matrix. Zusätzlich werden Summationswerte der Ebene und der Längsachse errechnet: Die ganze Schicht (TL=Total Layer) und die ganze Ebene (0-12 mm). Daraus folgt eine Matrix aus insgesamt 4\*5=20 Werten, die in Abbildung 8 dargestellt ist.

	Vordere Schicht	Mittlere Schicht	Hintere Schicht	Ganze Schicht
0-2 mm				
2-6 mm				
6-10 mm				
10-12 mm				
0-12 mm (ganze Ebene)				

Abbildung 8: Darstellung der verschiedenen Densitometrie-Werte in einer Matrix von Christian Rieband

Die Gesamtdensitometrie (TL 0-12 mm) entspricht der Summe aller Einzelwerte. Diese bietet einen Überblick über die Gesamttrübung der Kornea.

Die konzentrische Zone (0-2 mm) der Kornea hat einen stärkeren Einfluss auf die Sicht

und kann valider gemessen werden. Daher wurden neben der Gesamtdensitometrie der zentrale Summationsvektor (TL 0-2 mm) als gesonderter Parameter betrachtet.

Gleiches geschieht mit dem Densitometrie-Wert der hinteren Schicht (PL 0-2 mm), da bei der DALK dort die Spenderhornhaut auf die Wirtshornhaut gelegt wird.

### 3.4. Einzeldarstellung und Vergleiche

Es werden zunächst die Ergebnisse der vier klinischen Parameter sowie der zwei gesonderten Densitometrie-Werte einzeln grafisch dargestellt. Die Darstellung erfolgt für alle zuvor definierten Gruppen (DALK, pKPL, K-DALK, K-pKPL).

Hierzu werden jeweils die Mediane und die Interquartilsabstände aller Parameter zu den verschiedenen Messzeitpunkten gebildet.

Danach werden jeweils die Patienten mit einer erfolgreich durchgeführten DALK („**DALKs**“) mit den Patienten verglichen, die von einer DALK auf eine pKPL konvertiert werden mussten („**pKPLs**“).

Ebenso wird auch im Kollektiv der Keratokonus-Patienten verfahren (K-DALK vs. K-pKPL).

Zusätzlich werden jeweils die prozentualen Veränderungen der vier Gruppen (DALK vs. pKPL und K-DALK vs. K-pKPL) miteinander verglichen. Dazu wird die Differenz vom Endbeobachtungszeitpunkt (T5) zum präoperativen Ausgangswert (T0) gebildet und in Verhältnis zum Ausgangswert (T0) gesetzt.

### 3.5. OCT-Kollektiv

Als weiteres Unterkollektiv wurden die Patienten mit einer präoperativ durchgeführten SD-OCT gewählt, da man mithilfe einer SD-OCT endotheliale Narben messen kann. Dieses Kollektiv besteht aus 71 Patienten. 65 (91,5%) Patienten haben erfolgreich eine DALK bekommen. Bei 6 (8,5%) Patienten musste wegen Komplikationen intraoperativ auf eine pKPL konvertiert werden. Es wurden insgesamt 38 (53,5%) rechte und 33 (46,5%) linke Augen operiert. Darunter waren 18 (25,4%) weibliche und 53 (74,6%) männliche Patienten. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 4 und 80 Jahren alt. (mittleres Alter 47,0 J.).

Patienten mit einer erfolgreich durchgeführten DALK (im Folgenden als **OCT-DALK** bezeichnet) wurden mit solchen Patienten verglichen, die wegen Komplikationen von einer DALK auf eine pKPL konvertiert werden mussten (im Folgenden als **OCT-pKPL** bezeichnet).

### 3.5.1. OCT-Methode

Die optische Kohärenztomographie ist ein nicht-invasives, diagnostisches Verfahren, das auf Lichtwellen beruht. Das Prinzip ähnelt dem der Sonographie, mit dem Unterschied, dass bei der Sonographie Schallwellen benutzt werden. Es werden zweidimensionale und dreidimensionale Bilder generiert. Die OCT nutzt, dass Lichtstrahlen vom Gewebe teilweise absorbiert und teilweise reflektiert werden. Hierzu benutzt die OCT Lichtwellen im Infrarotbereich. Es wird die Amplitude und die Zeitverzögerung des Echosignals gemessen. Diese Zeitverzögerungen im Femtosekunden-Bereich sind von elektronischen Geräten nicht direkt messbar. Daher müssen sie über einen Referenzstrahl indirekt gemessen werden. Die Interferenz des Probenstrahls und des Referenzstrahls wird ermittelt. Das Interferenzmuster wird in 256 verschiedenen Grautönen dargestellt. Die Tiefenzuordnung gelingt durch die Positionierung des Referenzspiegels.<sup>48</sup> Dieses Prinzip hat sich in den letzten 20 Jahren in der klinischen Praxis durchgesetzt, da das Gewebe des Auges lichtdurchlässig ist. Strukturen des vorderen Augenabschnitts können mit einer OCT-Untersuchung gut dargestellt werden. Des Weiteren sind Messungen zur Hornhautdicke möglich. Generell kann man zwei verschiedene Arten der OCT-Untersuchung unterscheiden. Zum einen gibt es die Time-Domain-OCT (TD-OCT) und zum anderen die Spectral-Domain-OCT (SD-OCT).<sup>48</sup> Wir verwenden nur SD-OCT-Scans aufgrund der besseren Bildauflösung, die für die Identifikation von Narben von entscheidender Bedeutung ist.

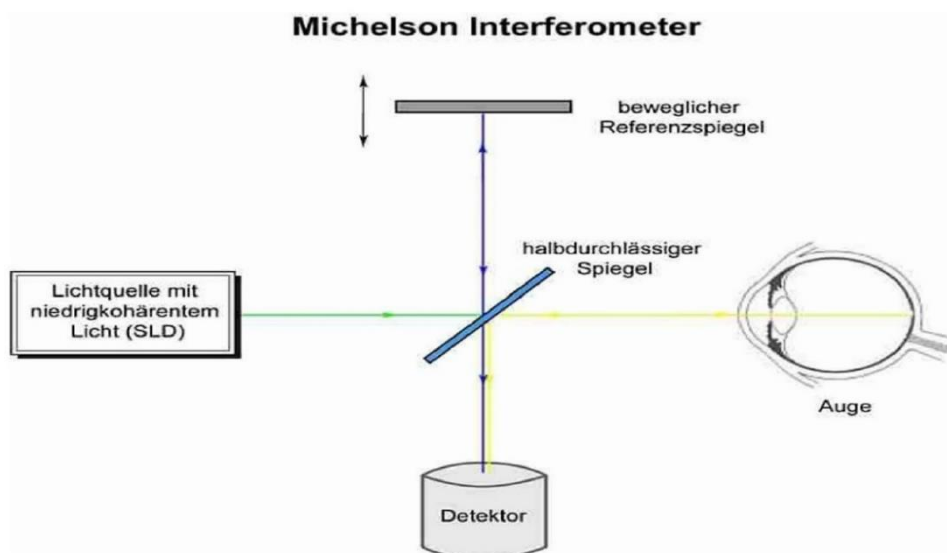


Abbildung 9: Darstellung des Michelson Interferometer

Das Licht der Superlumineszenzdiode (SLD) wird am halbdurchlässigen Spiegel in Probenstrahl (Gelb) und Referenzstrahl (Blau) aufgeteilt. Beide Strahlen (Grün) treffen im Detektor wieder aufeinander und interferieren.<sup>48</sup>

SD-OCT-Verfahren:

Das Spectral-Domain-Verfahren macht sich die Überlagerung von gestreuter Strahlung und Referenzstrahlung zunutze. Außerdem wird die jeweilige Wellenlängenabhängigkeit analysiert. Hier nutzt man die Fourier-Transformation, die das reflektierte Signal in sein Spektrum zerlegt und wellenlängenabhängig analysiert. Hierdurch kann mit einem Scan die komplette Tiefe eines Gewebes dargestellt werden. Ein zusätzlicher Scanstrahl (TruTrack™ eye tracking) kann den OCT-Scanstrahl an Augenbewegungen anpassen. Dann können mehrere Scans der gleichen Stelle übereinandergelegt und gemittelt werden, womit Rauschen vermindert und so schärfere Scans erreicht werden können (Heidelberg Noise Reduction™).<sup>48</sup> Je höher man die Wellenlänge für die Scans wählt, desto geringer wird die Eindringtiefe in das Gewebe. Der Vorteil ist eine geringere Streuung. Daher wird im vorderen Augenabschnitt eine Wellenlänge von ca. 1310 nm gewählt.

Das verwendete SD-OCT-Gerät heißt Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg). Die technischen Daten sind wie folgt: Wellenlänge 1310 nm, Bandbreite 50 nm, Axiale Scans 496, laterale Scans 1536, A-scan Frequenz 40.000 Hz, Scantiefe (Luft) 2,6 mm, Scanlänge 8,7 mm, Axiale Auflösung 5-6 µm, laterale Auflösung 14 µm, Bildaufnahmezeit 0,19 s.<sup>48</sup>

### **3.5.2. Narbenmessung**

Bei 71 Patienten wurde präoperativ eine SD-OCT durchgeführt. Jede SD-OCT besteht aus ungefähr 60 Schnittbildern. In jedem Schnittbild ist die Kornea im Querschnitt zu sehen. Diese stellt sich wegen ihrer Wölbung sichelförmig dar (Abb. 10).

Mithilfe der SD-OCTs können Narben erkannt werden. Eine Narbe stellt sich in der SD-OCT als schwarze, meist halbmond- oder sichelförmige Struktur dar.

Es wurden nur endotheliale Narben berücksichtigt. Eine Endothelnarbe ist eine Narbe, die mit der Descemet-Membran verbunden ist. Andere stromale und apikale Narben in der Kornea, die keine Verbindung zur Descemet-Membran hatten, wurden nicht berücksichtigt.

Eine Narbe wurde jeweils von der Descemet-Membran bis zum Scheitelpunkt der Narbe gemessen. Hierfür wurde der Scheitelpunkt der Narbe aufgesucht, also der Punkt der Narbe, der im 90 Grad Winkel am weitesten von der Descemet-Membran entfernt war. Dann wurde die Größe gemessen, indem von der Descemet-Membran im 90 Grad Winkel bis zum Scheitelpunkt eine Linie gezogen wurde und deren Länge gemessen wurde.

Zur Messung der Narben wurde jedes Schnittbild auf höchster Zoomstufe betrachtet, um

eine größtmögliche Genauigkeit der Messung zu gewährleisten.

Die Messung wurde mithilfe des Programms „Heidelberger Eye Explorer“ durchgeführt.

So wurden insgesamt circa  $71 \cdot 60 = 4260$  Schnittbilder auf Narben hin untersucht.

Nur die größte endotheliale Narbe eines Patienten wurde als Grundlage zur Auswertung herangezogen.

Im Folgenden ist ein Beispielschnitt einer SD-OCT dargestellt, welches zur Grundlage einer Messung einer Endothelnarbe fungierte:

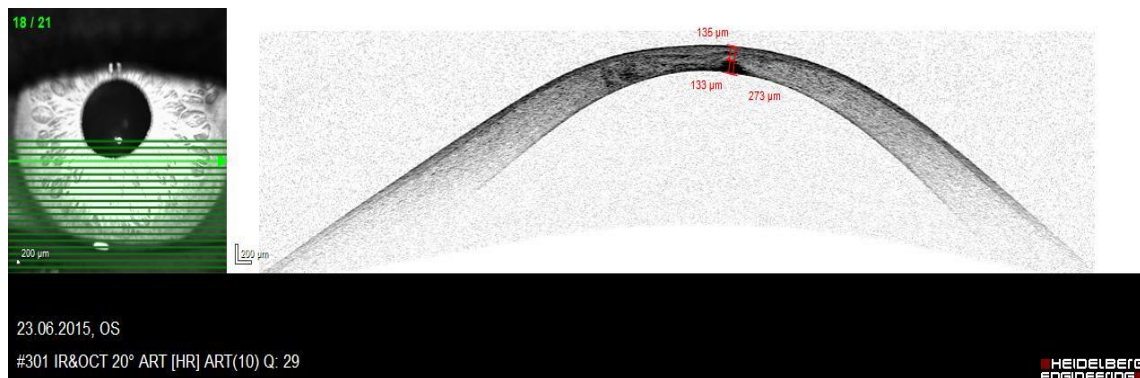


Abbildung 11: Aufnahme Heidelberger Eye-Explorer, Uniklinik Köln, Germany; Messung: Christian Rieband

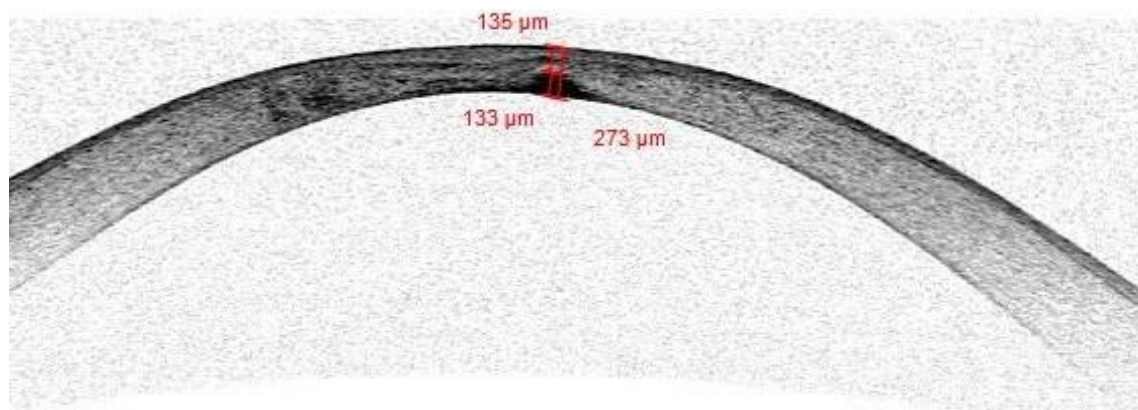


Abbildung 10: Aufnahme Heidelberger Eye-Explorer, Uniklinik Köln, Germany; Messung: Christian Rieband

Danach wurde der zu messende Abschnitt maximal vergrößert und die Narbe wie beschrieben ausgemessen.



### 3.5.3. Auswertung der Narbenmessung

Für jede der beiden Gruppen (OCT-DALK und OCT-PKPL) wurde der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Die Narbengrößen waren nicht normalverteilt. Deswegen kamen für eine statistische Auswertung des Unterschiedes der beiden Gruppen parametrische Tests nicht infrage. Parametrische Tests haben die Anforderung einer Normalverteilung und einer Intervallskalierung. Intervallskaliert bedeutet, dass Differenzen zwischen den Ausprägungen eine einheitliche Interpretation besitzen. Dies ist bei der Differenz von Narbengrößen nicht der Fall. Daher ist man auf einen nichtparametrischen Test angewiesen.

Hier bietet sich der Mann-Whitney-U-Test an. Dieser Test stellt geringere Anforderungen. Es wird keine Normalverteilung der Stichprobe vorausgesetzt, und die Variable muss nicht intervallskaliert sein. Es reicht eine Ordinalskalierung der Variable, da der Test lediglich Ränge für eine statistische Auswertung benutzt.

Hierzu wird die zu untersuchende Variable der Größe nach sortiert und einem Rang zugeteilt. Bei unserem Kollektiv von 71 Patienten wurden also der Rang 1 bis 71 verteilt. Daraus werden die Rangsumme und der mittlere Rang der zu vergleichenden Gruppen gebildet, aus denen Signifikanz und Effektstärke des Unterschiedes berechnet werden können.

Ein Schwellenwert des Narbenausmaßes zur Trennung der Gruppe der erfolgreich durchgeführten DALKs und der Gruppe der konvertierten pKPLs wurde grafisch ermittelt. Oberhalb dieses Schwellenwertes musste die Operation hauptsächlich in eine pKPL konvertiert werden. Unterhalb dieses Schwellenwertes konnte eine DALK erfolgreich durchgeführt werden.

Mithilfe einer 4-Felder-Tafel wurde der positive und negative Vorhersagewert bezüglich der Durchführung einer DALK berechnet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Follow Up der klinischen Parameter

Es wurden insgesamt vier klinische Parameter bei Patienten mit einer geplanten DALK erhoben: Der Visus (BCVA in LogMAR), die zentrale Korneadicke (CCT in  $\mu\text{m}$ ), die endotheliale Zelldichte (ECD in Zellen/ $\text{mm}^2$ ) und die Densitometrie in GSU.

Die Densitometrie betreffend wurden drei verschiedene Parameter ausgewertet: Die Gesamtdensitometrie (0-12mm TL), der zentrale Teil der gesamten Schicht der Kornea (0-2mm TL) und der zentrale Teil der hinteren Schicht der Kornea (0-2mm PL) wurden dargestellt und ausgewertet. Die genaue Begründung ist ausführlich dargestellt. (s. Material und Methoden).

Insgesamt betrachten wir ein Patientenkollektiv von 226 Patienten. Die Zeitspanne wie viele Tage postoperativ der Messzeitpunkt tatsächlich lag wurde im Folgenden auf ganze Zahlen gerundet.

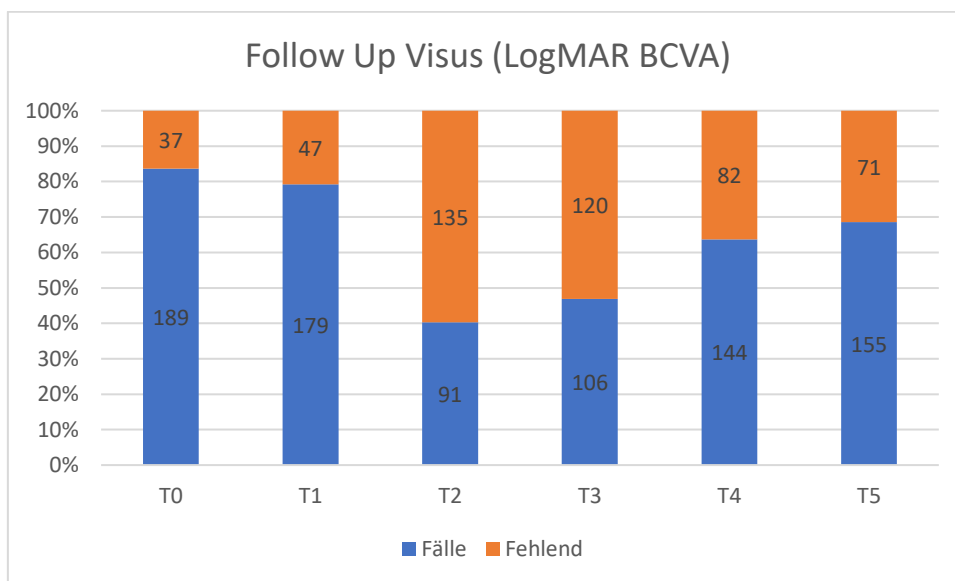


Abbildung 12: Follow Up Visus (LogMAR BCVA)

Insgesamt wurden bei  $n=189$  Patienten ein präoperativer Visus erhoben. Zum Zeitpunkt T1 ( $\bar{\Delta}$  24 Tage postoperativ) waren es  $n=179$  Patienten. Zum Zeitpunkt T2 ( $\bar{\Delta}$  90 Tage postoperativ) waren es  $n=91$  Patienten. Zum Zeitpunkt T3 ( $\bar{\Delta}$  204 Tage postoperativ) waren es  $n=106$  Patienten. Zum Zeitpunkt T4 ( $\bar{\Delta}$  365 Tage postoperativ) waren es  $n=144$  Patienten. Zum Zeitpunkt T5 ( $\bar{\Delta}$  551 Tage postoperativ) waren es  $n=155$  Patienten.

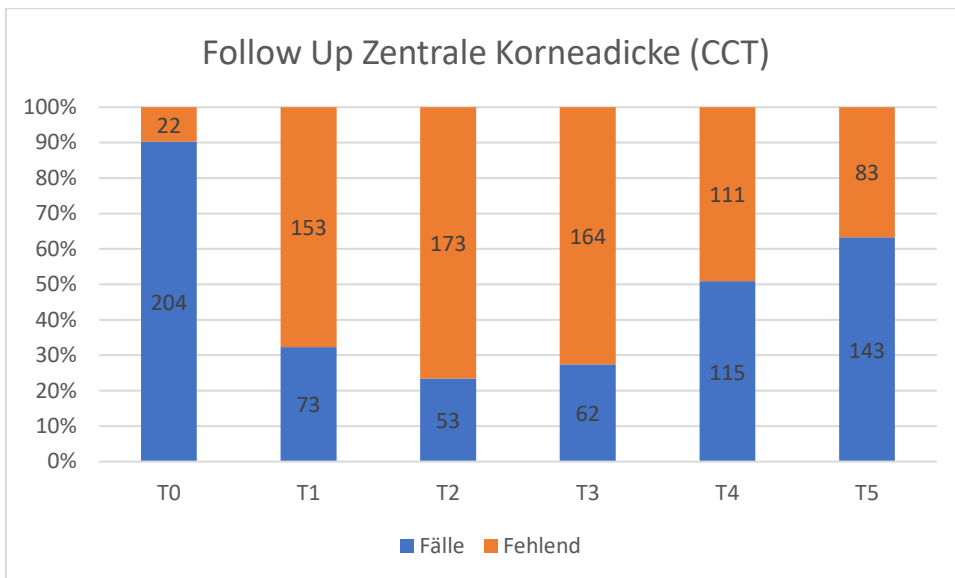


Abbildung 13: Follow Up zentrale Korneadicke (CCT)

Insgesamt wurden bei n=204 Patienten ein präoperativer CCT-Wert erhoben. Der Präoperative CCT-Wert wurde im Ø 31 Tage präoperativ erhoben. Zum Zeitpunkt T1 (Ø 40 Tage postoperativ) waren es n=73 Patienten. Zum Zeitpunkt T2 (Ø 96 Tage postoperativ) waren es n=53 Patienten. Zum Zeitpunkt T3 (Ø 213 Tage postoperativ) waren es n=62 Patienten. Zum Zeitpunkt T4 (Ø 372 Tage postoperativ) waren es n=115 Patienten. Zum Zeitpunkt T5 (Ø 609 Tage postoperativ) waren es n=143 Patienten.

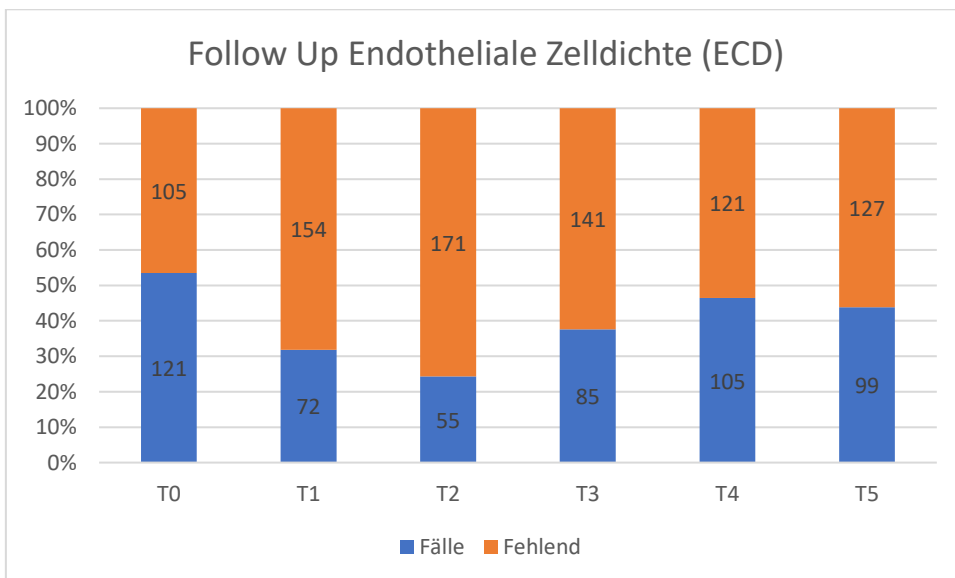


Abbildung 14: Follow Up endotheliale Zelldichte (ECD)

Insgesamt wurden bei n=121 Patienten ein präoperativer ECD-Wert erhoben. Der Präoperative ECD-Wert wurde im Ø 173 Tage präoperativ erhoben. Zum Zeitpunkt T1 (Ø 36 Tage postoperativ) waren es n=72 Patienten. Zum Zeitpunkt T2 (Ø 102 Tage postoperativ) waren es n=55 Patienten. Zum Zeitpunkt T3 (Ø 206 Tage postoperativ) waren es n=85 Patienten. Zum Zeitpunkt T4 (Ø 366 Tage postoperativ) waren es n=105 Patienten.

Patienten. Zum Zeitpunkt T5 (Ø 616 Tage postoperativ) waren es n=99 Patienten.

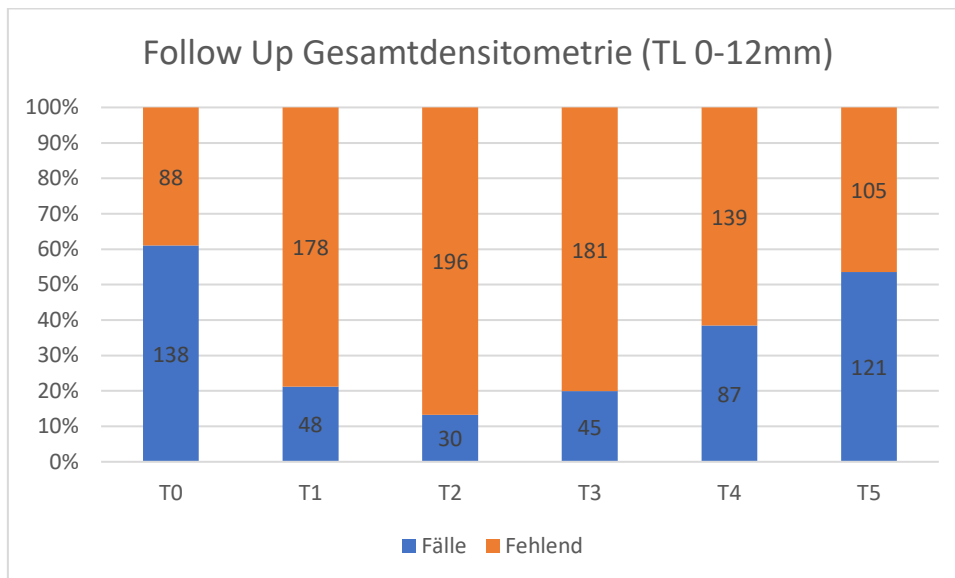


Abbildung 15: Follow Up Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm)

Insgesamt wurden bei n=138 Patienten ein präoperativer Densitometrie-Wert erhoben. Der präoperative Densitometrie-Wert wurde im Ø 31 Tage präoperativ erhoben. Zum Zeitpunkt T1 (Ø 35 Tage postoperativ) waren es n=48 Patienten. Zum Zeitpunkt T2 (Ø 99 Tage postoperativ) waren es n=30 Patienten. Zum Zeitpunkt T3 (Ø 214 Tage postoperativ) waren es n=45 Patienten. Zum Zeitpunkt T4 (Ø 365 Tage postoperativ) waren es n=87 Patienten. Zum Zeitpunkt T5 (Ø 623 Tage postoperativ) waren es n=121 Patienten.

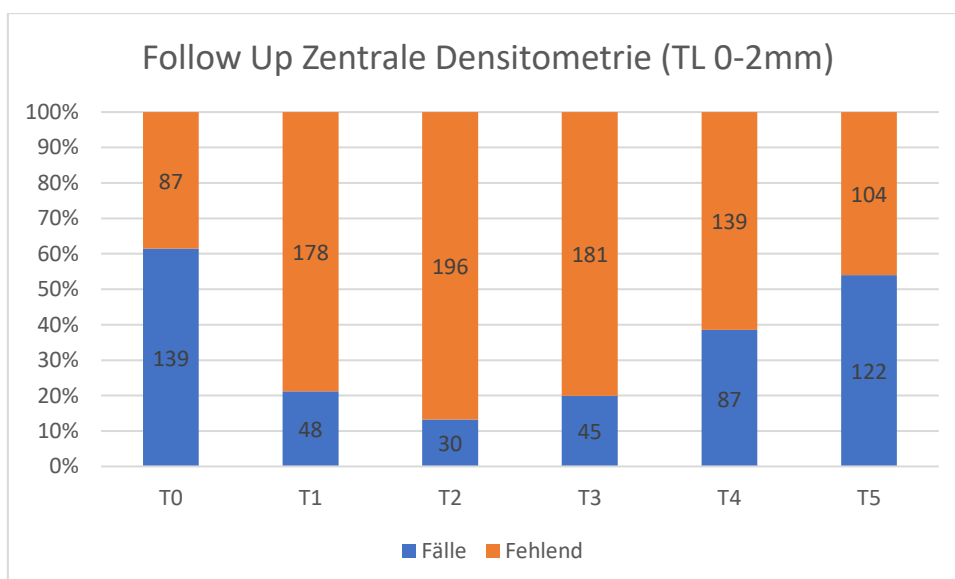


Abbildung 16: Follow Up zentrale Densitometrie (TL 0-2mm)

Insgesamt wurden bei n=139 Patienten ein präoperativer Densitometrie-Wert erhoben. Der Präoperative Densitometrie-Wert wurde im Ø 31 Tage präoperativ erhoben. Zum

Zeitpunkt T1 (Ø 35 Tage postoperativ) waren es n=48 Patienten. Zum Zeitpunkt T2 (Ø 99 Tage postoperativ) waren es n=30 Patienten. Zum Zeitpunkt T3 (Ø 214 Tage postoperativ) waren es n=45 Patienten. Zum Zeitpunkt T4 (Ø 365 Tage postoperativ) waren es n=87 Patienten. Zum Zeitpunkt T5 (Ø 623 Tage postoperativ) waren es n=122 Patienten.

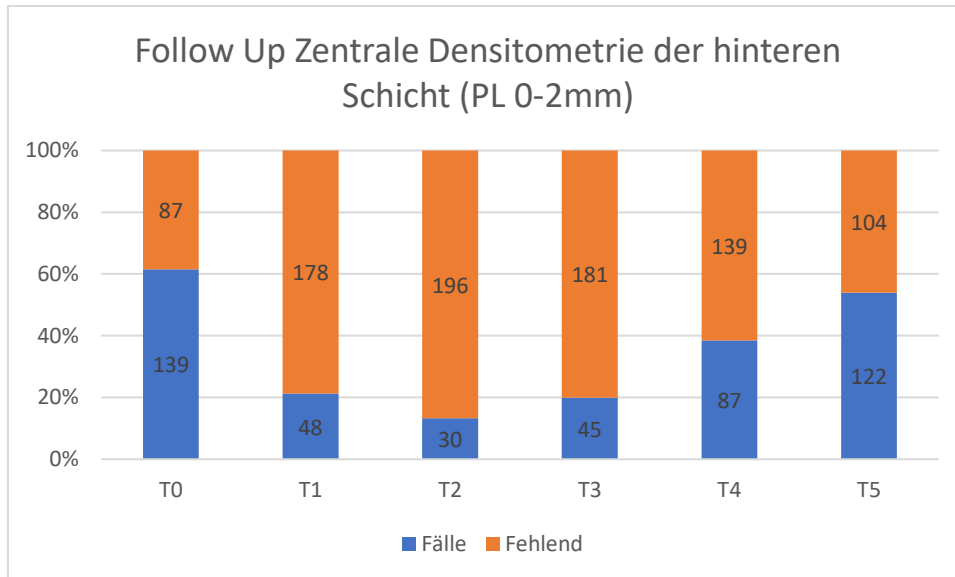


Abbildung 17: Follow Up zentrale Densitometrie der hinteren Schicht (PL 0-2mm)

Insgesamt wurden bei n=139 Patienten ein präoperativer Densitometrie-Wert erhoben. Der Präoperative Densitometrie-Wert wurde im Ø 31 Tage präoperativ erhoben. Zum Zeitpunkt T1 (Ø 35 Tage postoperativ) waren es n=48 Patienten. Zum Zeitpunkt T2 (Ø 99 Tage postoperativ) waren es n=30 Patienten. Zum Zeitpunkt T3 (Ø 214 Tage postoperativ) waren es n=45 Patienten. Zum Zeitpunkt T4 (Ø 365 Tage postoperativ) waren es n=87 Patienten. Zum Zeitpunkt T5 (Ø 623 Tage postoperativ) waren es n=122 Patienten.

## 4.2. Verlauf der klinischen Parameter bei allen Indikationen

Zunächst wird der Median und der Interquartilsabstand der sechs klinischen Verlaufsparemeter in Liniendiagrammen dargestellt. Die dezimale Genauigkeit der Parameter entspricht der typischen klinischen Darstellung: Visus (BCVA): zwei Dezimalstellen, zentrale Korneadicke (CCT): ganze Zahlen, endotheliale Zelldichte (ECD): ganze Zahlen, Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm): eine Dezimalstelle, zentrale Densitometrie (TL 0-2mm): eine Dezimalstelle, zentrale Densitometrie der hinteren Schicht (PL 0-2mm): eine Dezimalstelle. Es werden jeweils die Gruppen der erfolgreich durchgeführten DALKs (n=204) und der DALKs, die in eine pKPL konvertiert werden mussten (n=22) zusammengefasst. Die prozentuale Verbesserung ist auf ganze Zahlen gerundet.

### 4.2.1. Verlauf der klinischen Parameter aller DALKs

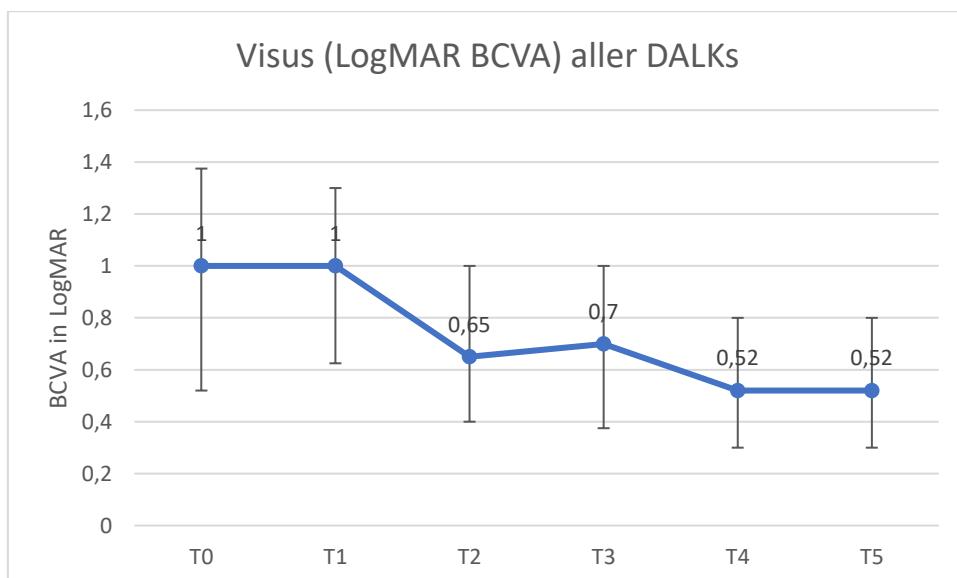


Abbildung 18: Visus (LogMAR BCVA) aller DALKs

Der LogMAR-BCVA liegt im Median bei präoperativ 1,00 und verbessert sich nach Stagnieren zum ersten postoperativem Kontrolltermin kontinuierlich über die weiteren Kontrolltermine T2 bis T5. Der Endvisus im betrachteten Patientenkollektiv liegt im Median bei 0,52.

Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit -48%.

Die Quote an Patienten mit einem präoperativen BCVA von  $>3/6$  beträgt 11,05%. Einen BCVA von 6/6 erreichen 0% präoperativ. Zum letzten Beobachtungszeitpunkt T5 liegt die Quote an Patienten mit einem BCVA  $>3/6$  bei 35,25%. Einen BCVA von 6/6 erreichen 2,88%.

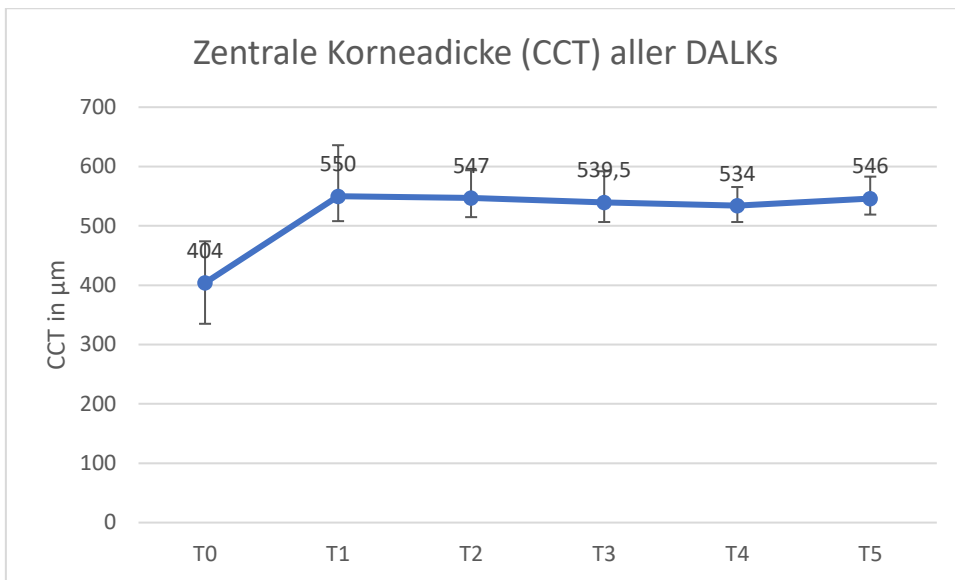


Abbildung 19: Zentrale Korneadicke (CCT) aller DALKs

Die zentrale Korneadicke liegt präoperativ bei 404  $\mu\text{m}$  und erhöht sich durch die Korneatransplantation. Postoperativ verläuft die zentrale Korneadicke konstant. T5: 546  $\mu\text{m}$ . Die prozentuale Veränderung der zentralen Korneadicke von T0 bis T5 beträgt somit +35%.

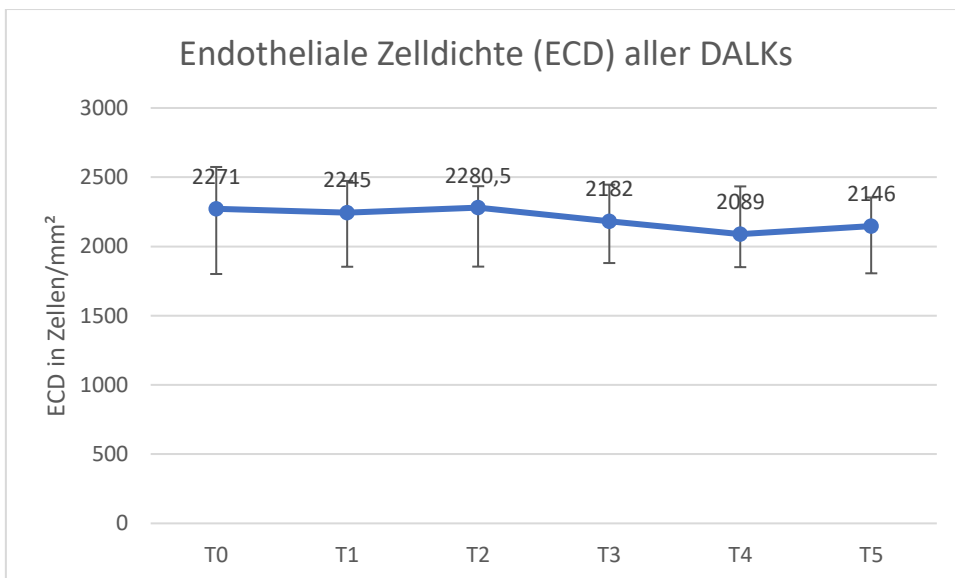


Abbildung 20: Endotheliale Zelldichte (ECD) aller DALKs

Es ist ein waagrechter Verlauf der endothelialen Zelldichte zu erkennen. Präoperativ liegt die ECD bei 2271/ $\text{mm}^2$  und beim letzten Follow-Up Termin (T5) liegt die ECD bei 2146/ $\text{mm}^2$ . Somit ist eine leichte Verminderung der ECD postoperativ festzuhalten. Die prozentuale Veränderung der ECD von T0 bis T5 beträgt -6%.

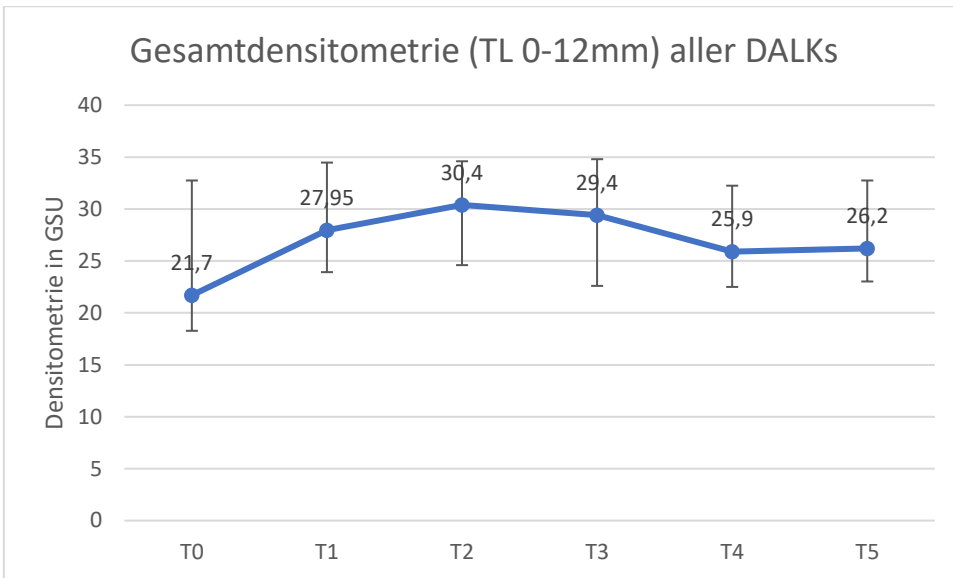


Abbildung 21: Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm) aller DALKs

Die Gesamtdensitometrie erhöht sich von präoperativ 21,7 GSU bis auf ein zwischenzeitliches Maximum bei T2 von 30,4 GSU und sinkt dann wieder bis T4 auf 25,9 GSU ab. Die Gesamtdensitometrie zum letzten Beobachtungszeitpunkt T5 liegt bei 26,2 GSU. Die prozentuale Veränderung der Gesamtdensitometrie von T0 bis T5 beträgt +21%.

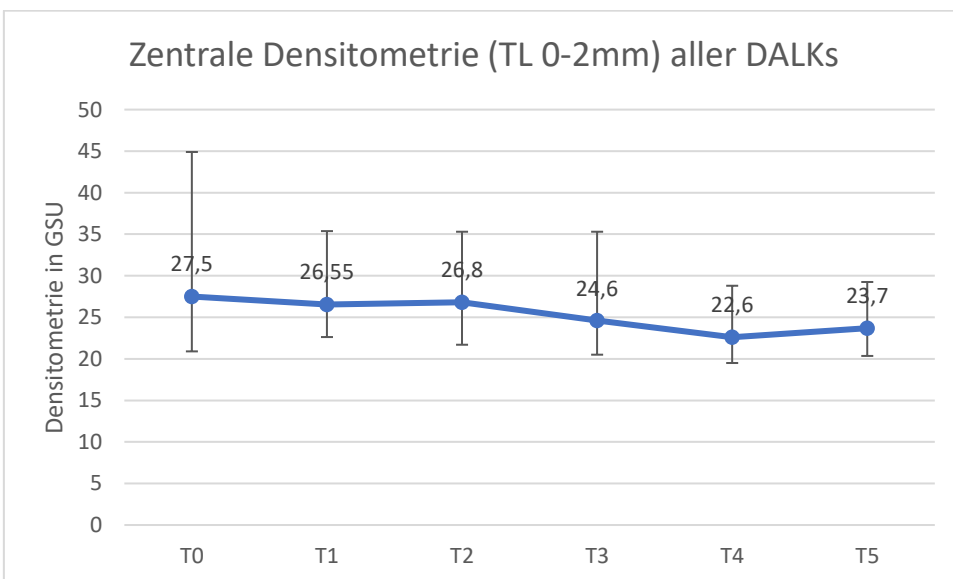


Abbildung 22: Zentrale Densitometrie (TL 0-2mm) aller DALKs

Bei der zentralen Densitometrie sinkt der Wert kontinuierlich leicht über die Beobachtungszeitpunkte ab von präoperativ 27,5 GSU bis T4 22,6 GSU. Die zentrale Densitometrie zum letzten Beobachtungszeitpunkt T5 liegt bei 23,7 GSU. Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit -14%.



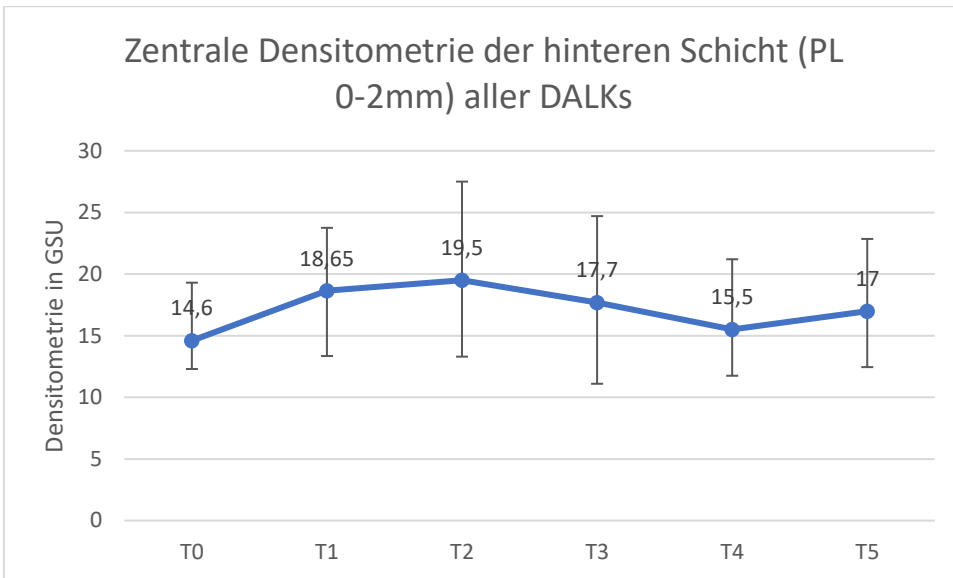


Abbildung 23: Zentrale Densitometrie der hinteren Schicht (PL 0-2mm) aller DALKs

Der hintere Abschnitt der konzentrischen Zone der Kornea hat einen waagrechten Verlauf von präoperativ 14,6 GSU bis auf ein zwischenzeitliches Maximum von 19,5 GSU bei T2 und verbessert sich dann wieder bis T4 auf 15,5 GSU. Die zentrale Densitometrie zum letzten Beobachtungszeitpunkt T5 beträgt 17,0 GSU. Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit +16%.

#### 4.2.2. Verlauf der klinischen Parameter aller pKPLs

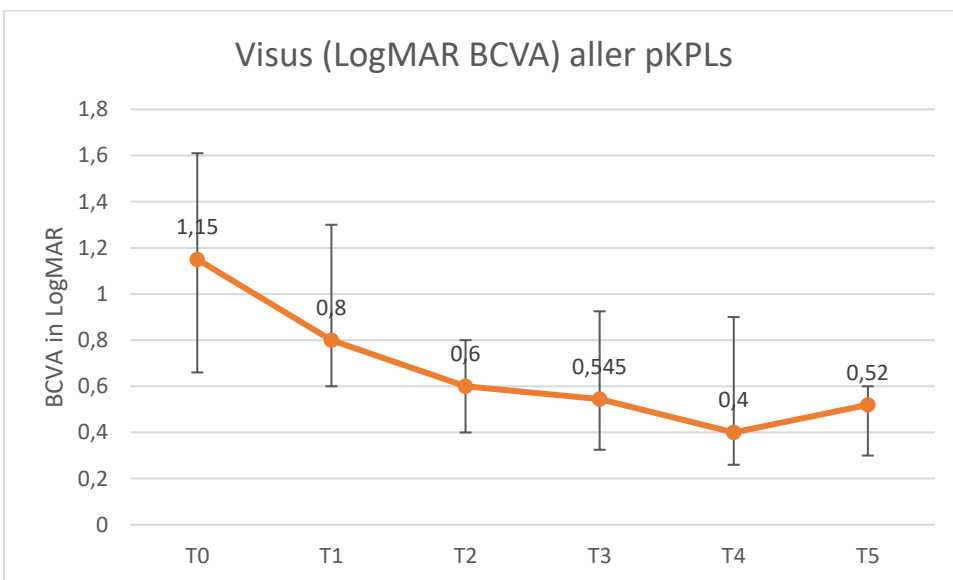


Abbildung 24: Visus (LogMAR BCVA) aller pKPLs

Der LogMAR-BCVA liegt im betrachteten Patientenkollektiv bei präoperativ 1,15 und verbessert sich kontinuierlich über die Kontrolltermine bis T4 (0,40). Der Endvisus im betrachteten Patientenkollektiv liegt im Median bei 0,52. Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit -55%.

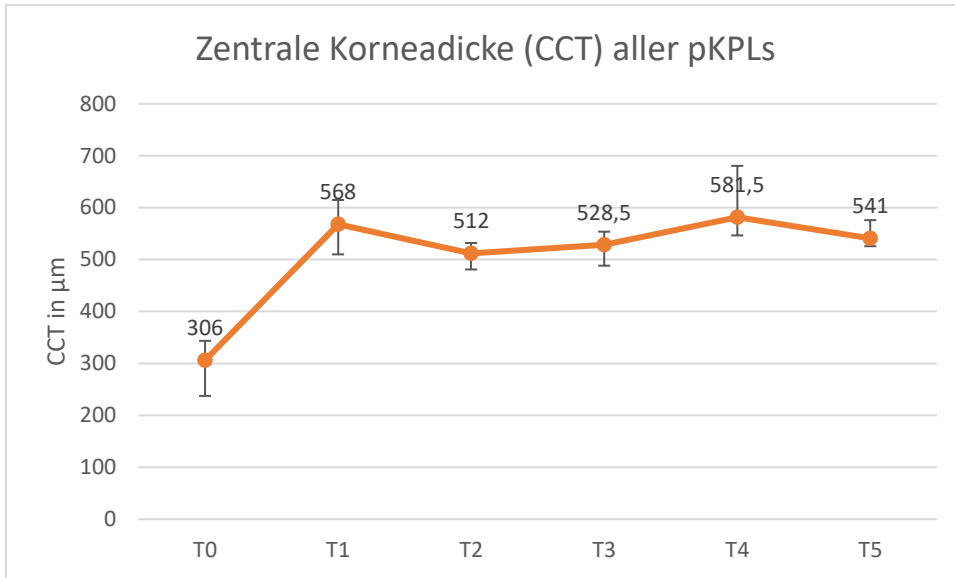


Abbildung 25: Zentrale Korneadicke (CCT) aller pKPLs

Die zentrale Korneadicke liegt präoperativ bei 306  $\mu\text{m}$  und verläuft nach operationsbedingtem Anstieg zu T1 postoperativ konstant. T5: 541  $\mu\text{m}$ . Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit +77%.

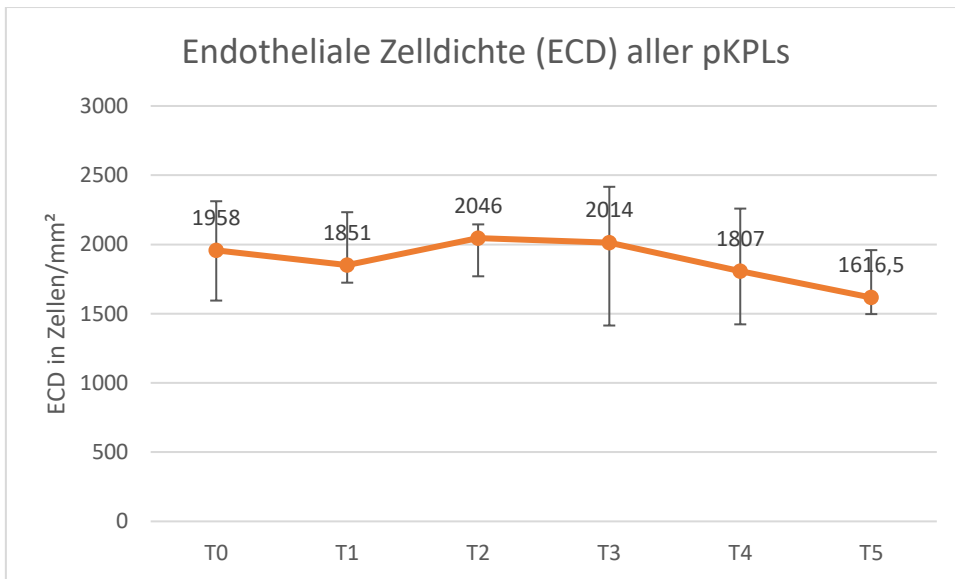


Abbildung 26: Endotheliale Zelldichte (ECD) aller pKPLs

Die endotheliale Zelldichte liegt präoperativ bei 1958/ $\text{mm}^2$  und erreicht bis T2 ein Maximum von 2046/ $\text{mm}^2$ . Danach sinkt die ECD kontinuierlich bis T5 auf 1616,5/ $\text{mm}^2$ . Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit -17%.

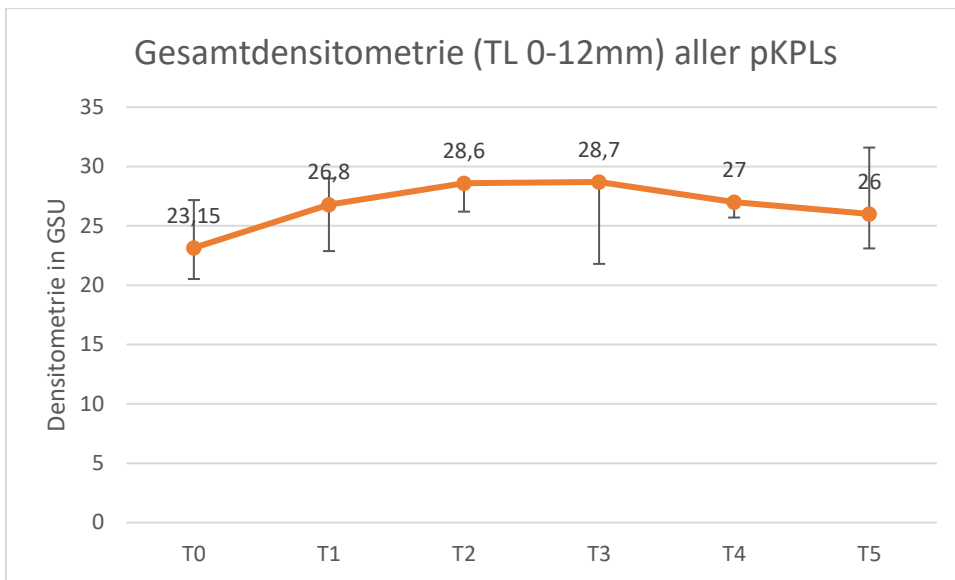


Abbildung 27: Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm) aller pKPLs

Die erhobene Gesamtdensitometrie (0-12mm, TL) erhöht sich von präoperativ 23,15 GSU auf ein zwischenzeitliches Maximum bei T3 von 28,7 GSU und sinkt danach bis T5 auf 26,0 GSU. Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit +12%.

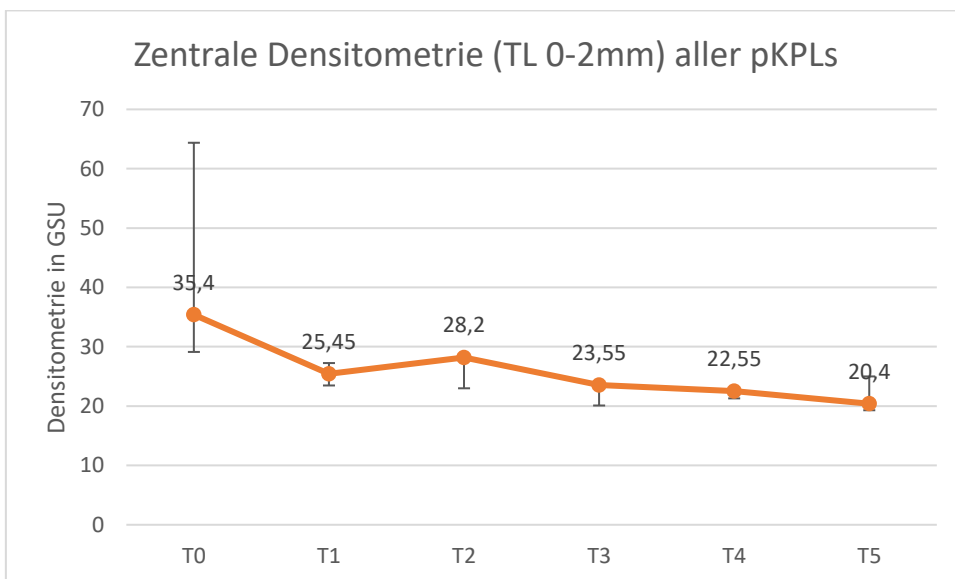


Abbildung 28: Zentrale Densitometrie (TL 0-2mm) aller pKPLs

Die zentrale Densitometrie sinkt von präoperativ 35,4 GSU bis T5 fast durchgehend über die fünf Beobachtungszeitpunkte hinweg ab auf bei T5: 20,4 GSU. Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit -42%.

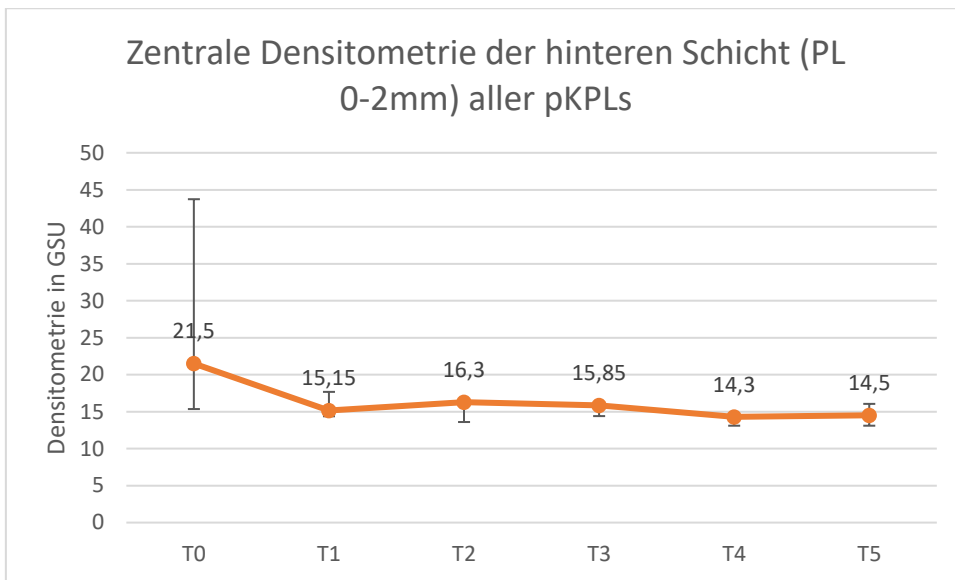


Abbildung 29: Zentrale Densitometrie der hinteren Schicht (PL 0-2mm) aller pKPLs

Die zentrale Densitometrie in der hinteren Schicht der Kornea sinkt von präoperativ 21,5 GSU auf ein zwischenzeitliches Minimum bei T4 von 14,3 GSU. Der Wert beim letzten Beobachtungszeitpunkt T5 liegt bei 14,5 GSU. Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit -33%.

### 4.2.3. Klinische Parameter Vergleich DALKs vs. pKPLs

Als nächstes werden jeweils die beiden Gruppen „erfolgreich durchgeführte DALKs“ und „zu pKPLs konvertierte Operationen“ miteinander verglichen.

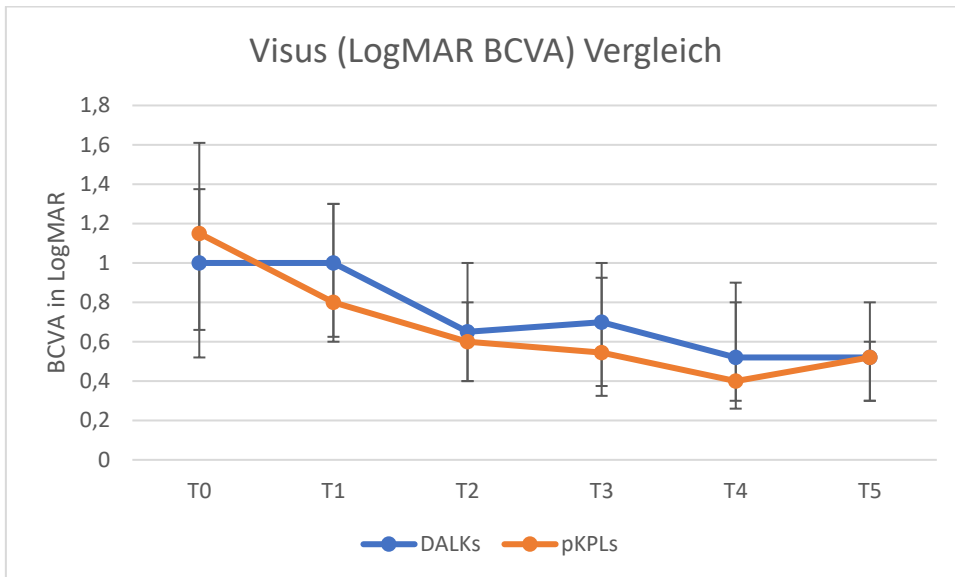


Abbildung 30: Visus (LogMAR BCVA) Vergleich

Es ist kein Unterschied des postoperativen Visus-Verlaufs zwischen erfolgreich durchgeführten DALKs und zu pKPLs konvertierten Operationen zu sehen. Beide Gruppen erreichen zum letzten Beobachtungszeitpunkt einen Endvisus von 0,52 LogMAR. Durch den präoperativ schlechteren Visus in der pKPL-Gruppe ist die prozentuale Verbesserung in der pKPL-Gruppe leicht höher als in der DALK-Gruppe (-48% DALK versus -55% pKPL).

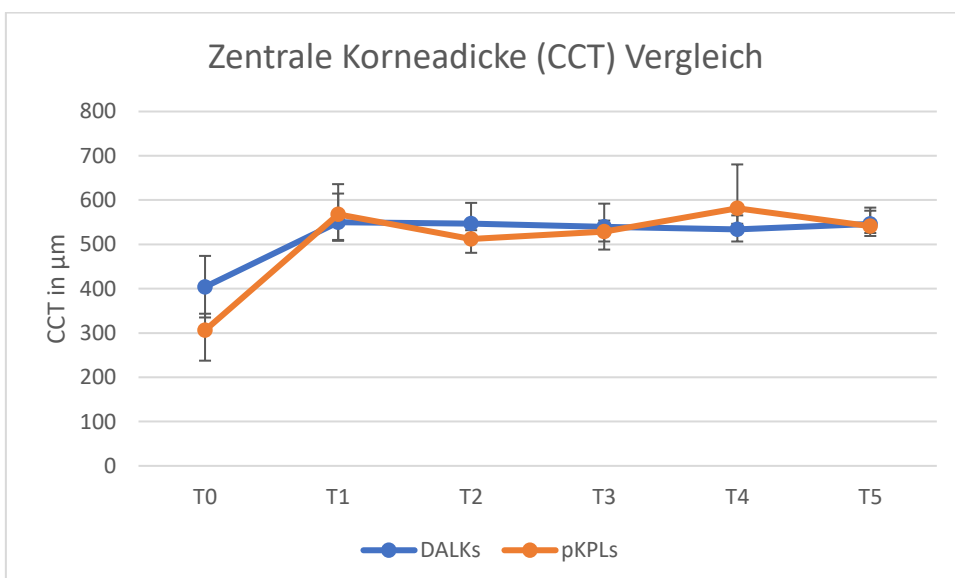


Abbildung 31: Zentrale Korneadicke (CCT) Vergleich

Es ist kein Unterschied des Verlaufs der zentralen Korneadicke bei den beiden Vergleichsgruppen zu verzeichnen. Die zentrale Korneadicke erhöht sich von präoperativ zum ersten postoperativen Kontrolltermin (T1) und verläuft dann im weitesten Sinne konstant über die weiteren Kontrolltermine (T2-T5). Durch den präoperativ deutlich niedrigeren Ausgangswert in der pKPL-Gruppe ist die prozentuale Erhöhung in der pKPL-Gruppe deutlich höher als in der DALK-Gruppe (+35% DALK versus +77% pKPL).

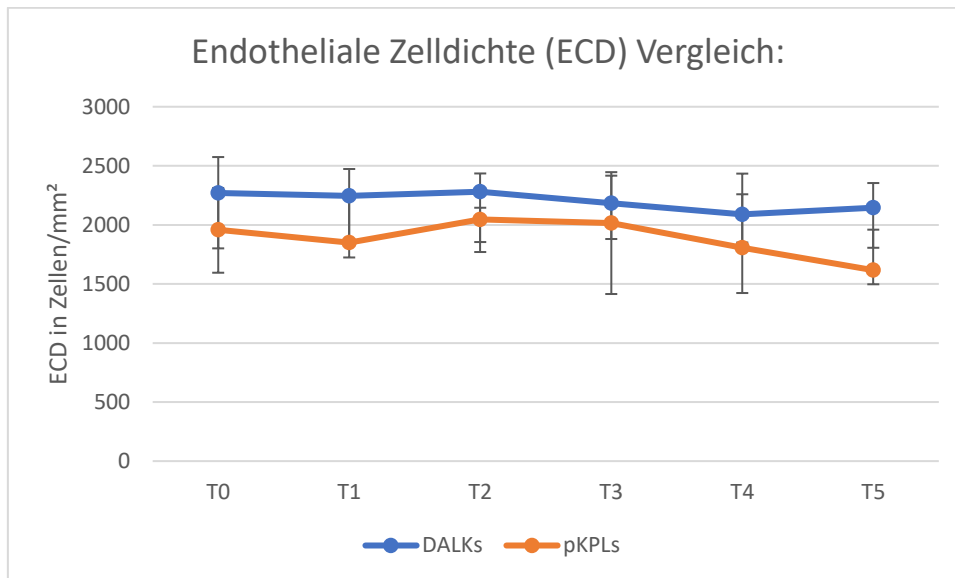


Abbildung 32: Endotheliale Zelldichte (ECD) Vergleich

Die beiden Vergleichsgruppen unterscheiden sich bei den absoluten Werten und im Verlauf der ECD leicht. Der Ausgangswert ist in der pKPL-Gruppe niedriger als in der DALK-Gruppe. Zudem ist ein Abfall der pKPL-Kurve nach T2, also nach den ersten 3 Monaten postoperativ zu verzeichnen. Dieser Abfall der ECD setzt sich bis zum letzten Follow-Up Termin T5 fort. Dem gegenüber verläuft die DALK-Kurve postoperativ konstant. Trotz des präoperativ deutlich niedrigeren Ausgangswerts in der pKPL-Gruppe ist die prozentuale Verringerung in der pKPL-Gruppe deutlich höher als in der DALK-Gruppe (-6% DALK versus -17% pKPL).

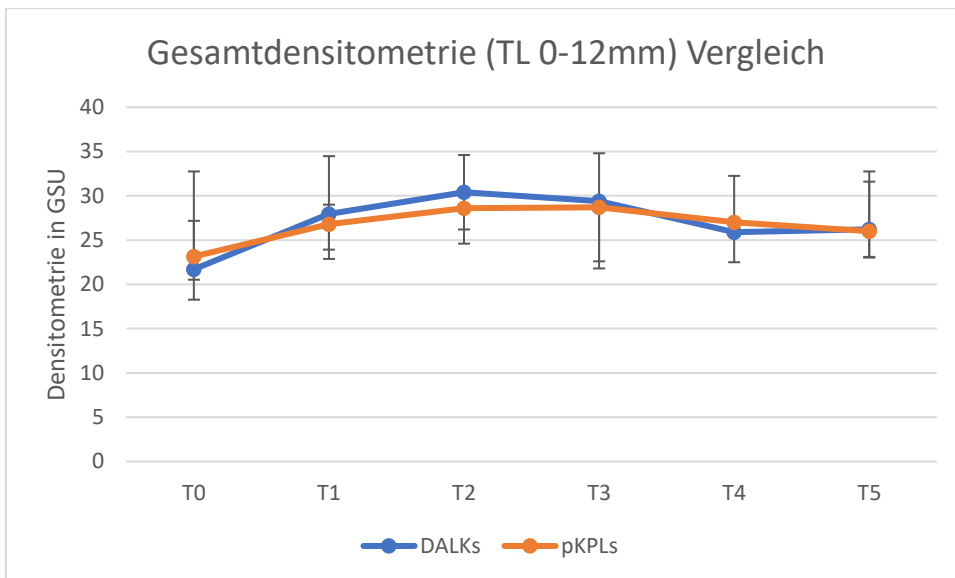


Abbildung 33: Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm) Vergleich

Die Kurven der beiden Vergleichsgruppen bei der Gesamtdensitometrie laufen nahezu parallel und es gibt keine erkennbaren Unterschiede im postoperativen Verlauf der Densitometrie-Werte. Vergleicht man die prozentuale Veränderung der beiden Gruppen stellt man fest, dass die prozentuale Erhöhung in der DALK-Gruppe höher ist als in der pKPL-Gruppe (+21% DALK versus +12% pKPL).

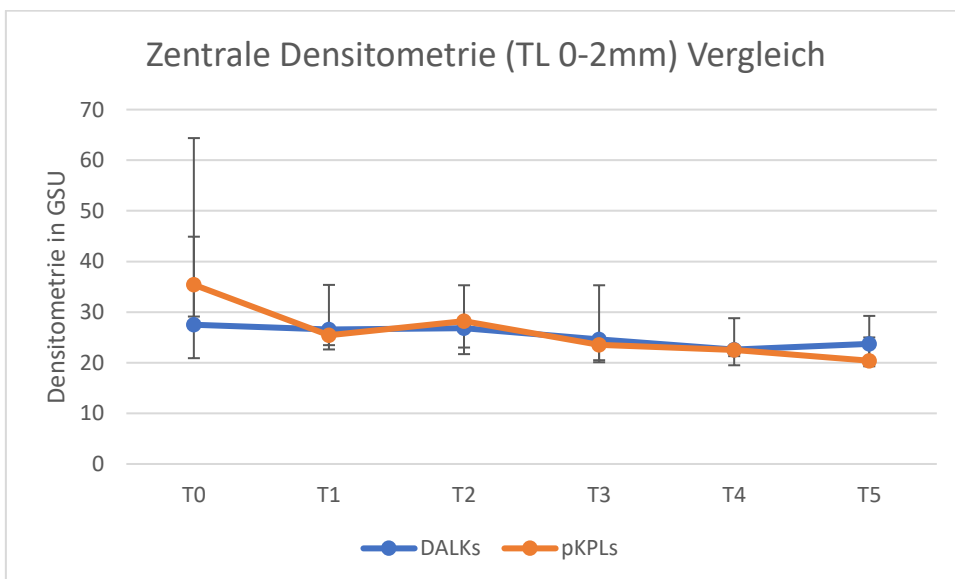


Abbildung 34: Zentrale Densitometrie (TL 0-2mm) Vergleich

Vergleicht man die Werte konzentrisch um die Pupille in der ganzen Schicht der Kornea, stellt man fest, dass der Ausgangswert vor pKPL höher ist als vor DALK. Der Verlauf postoperativ ist ähnlich. Nach pKPL zeigt sich eine Verringerung des Wertes postoperativ. Dies ist in der DALK-Gruppe nicht festzustellen. Durch den präoperativ erhöhten Ausgangswert in der pKPL-Gruppe ist die prozentuale Verbesserung in der pKPL-Gruppe höher als in der DALK-Gruppe (-14% DALK versus -42% pKPL).

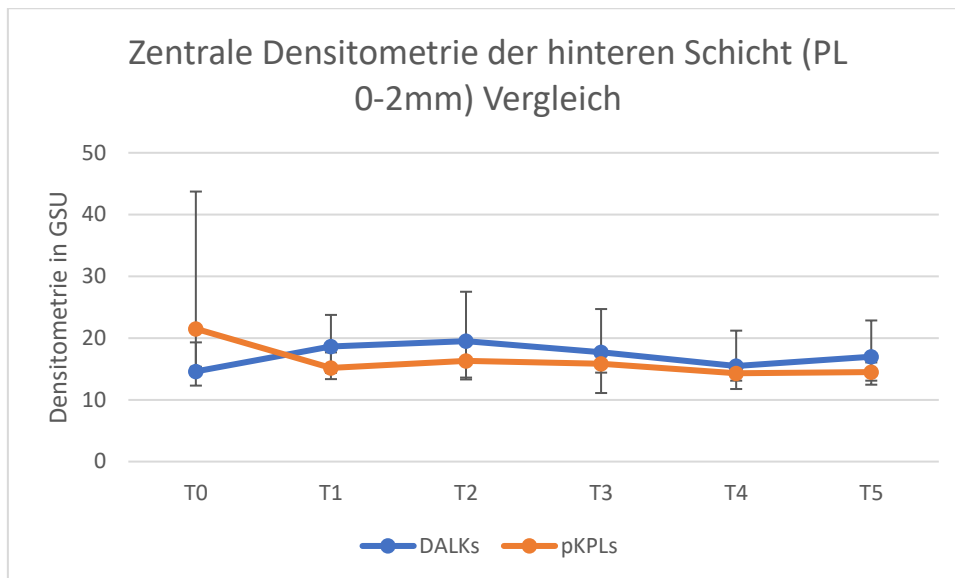


Abbildung 35: Zentrale Densitometrie der hinteren Schicht (PL 0-2mm) Vergleich

Vergleicht man die zentrale Densitometrie der hinteren Schicht miteinander erkennt man, dass der Ausgangswert in der pKPL-Gruppe höher ist als in der DALK-Gruppe. Nach pKPL sinkt die Densitometrie und verläuft dann konstant. Nach DALK steigt der Wert und verläuft dann ebenfalls konstant. In der pKPL-Gruppe liegt die prozentuale Verbesserung bei -33%. In der DALK-Gruppe kommt es dagegen zu einer leichten Verschlechterung von +16%.

#### 4.2.4. Prozentuale Änderung Vergleich DALKs vs. pKPLs

In der folgenden Auswertung wurde bei allen Parametern aus den Medianen immer die Differenz zwischen dem Endbeobachtungszeitpunkt (T5) und dem präoperativen Wert (T0) gebildet und diese Differenz in Verhältnis zum Ausgangswert (T0) gestellt. Hier wurden auch wieder alle erfolgreich durchgeführten DALKs mit den zu pKPLs konvertierten Operationen verglichen. Hierdurch kann der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen noch einmal besser herausgestellt werden.



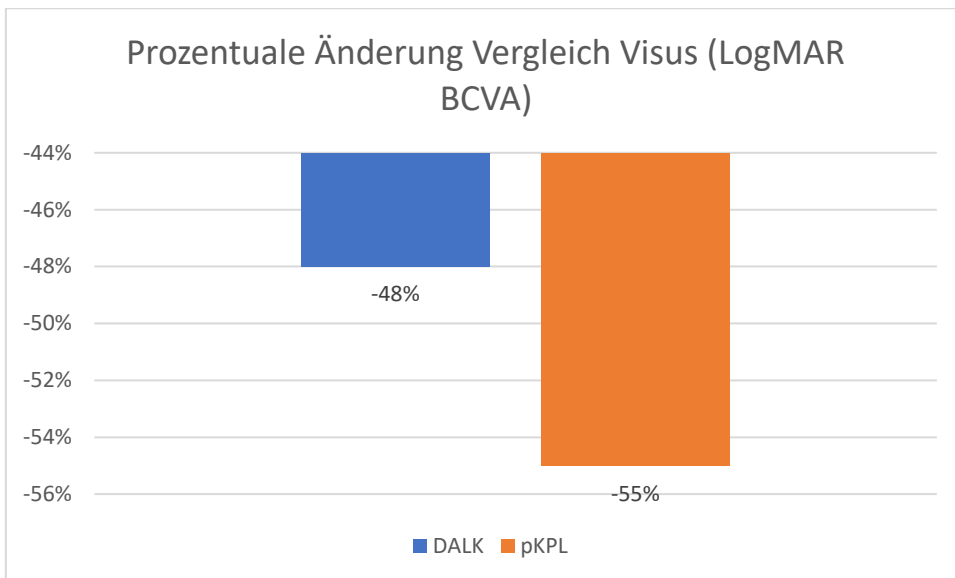


Abbildung 36: Prozentuale Änderung Vergleich Visus (LogMAR BCVA)

Die prozentuale Verbesserung des Visus über den gesamten Beobachtungszeitraum in der DALK-Gruppe liegt bei 48%. In der pKPL-Gruppe ist eine leicht stärkere Verbesserung des Visus von 55% zu verzeichnen.

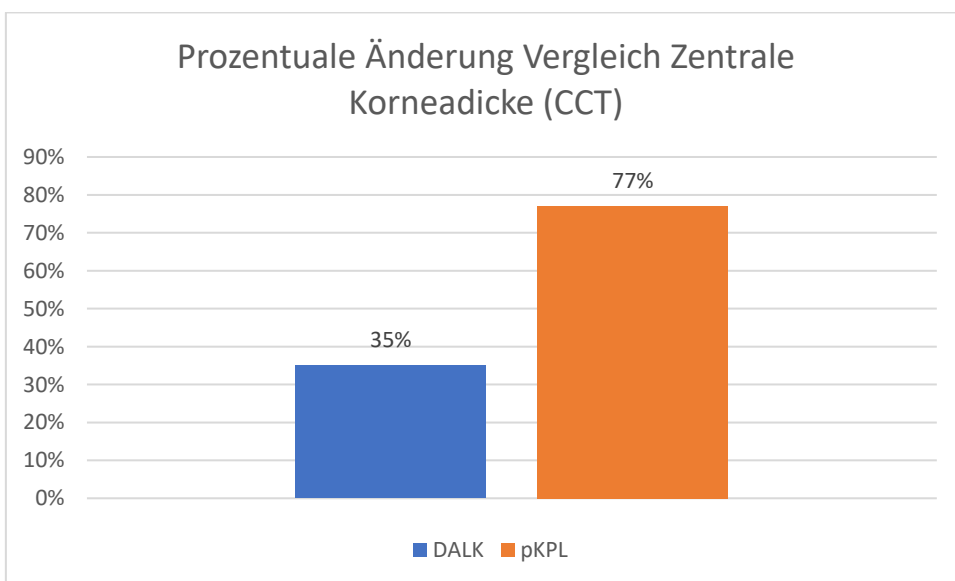


Abbildung 37: Prozentuale Änderung Vergleich zentrale Korneadicke (CCT)

Die prozentuale Erhöhung der zentralen Korneadicke über den gesamten Beobachtungszeitraum in der DALK-Gruppe liegt bei +35%. In der pKPL-Gruppe ist eine größere prozentuale Erhöhung der zentralen Korneadicke von +77% zu verzeichnen.

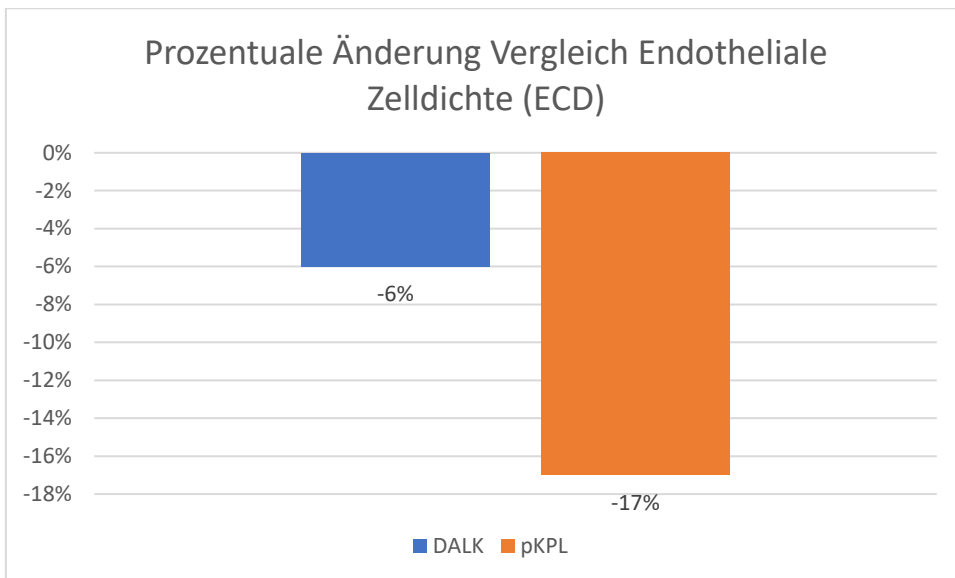


Abbildung 38: Prozentuale Änderung Vergleich endotheliale Zelldichte (ECD)

Die Endothelzelldichte sinkt prozentual in der DALK-Gruppe nur marginal gegenüber dem präoperativen Wert (-6%). Im Gegensatz dazu finden wir in der pKPL-Gruppe eine deutlich verringerte Endothelzelldichte gegenüber dem präoperativen Wert (-17%).

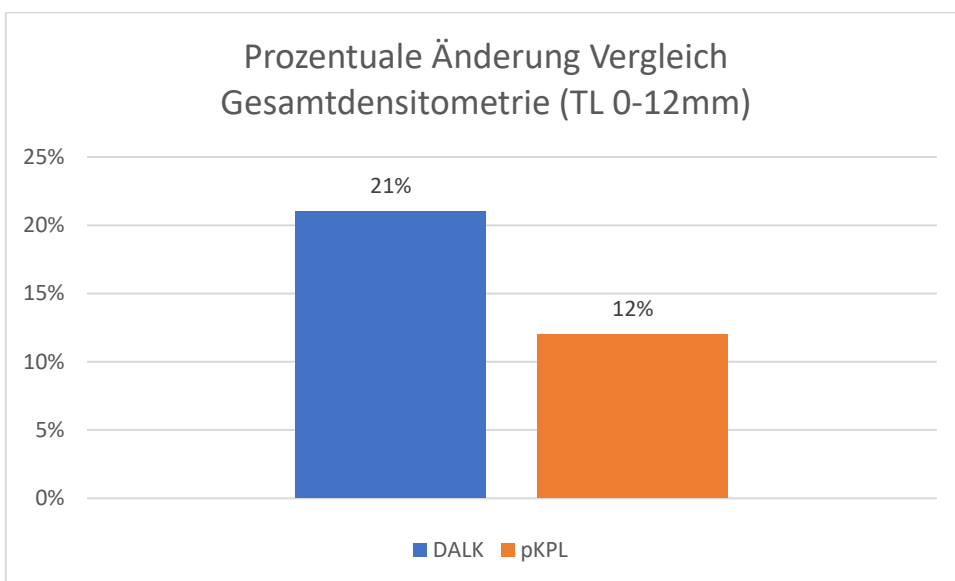


Abbildung 39: Prozentuale Änderung Vergleich Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm)

Bei der Gesamtdensitometrie ist prozentual ein leicht erhöhter Densitometriewert in der pKPL-Gruppe zu verzeichnen (+12%). In der DALK-Gruppe sehen wir eine größere Erhöhung des Densitometriewertes (+21%).

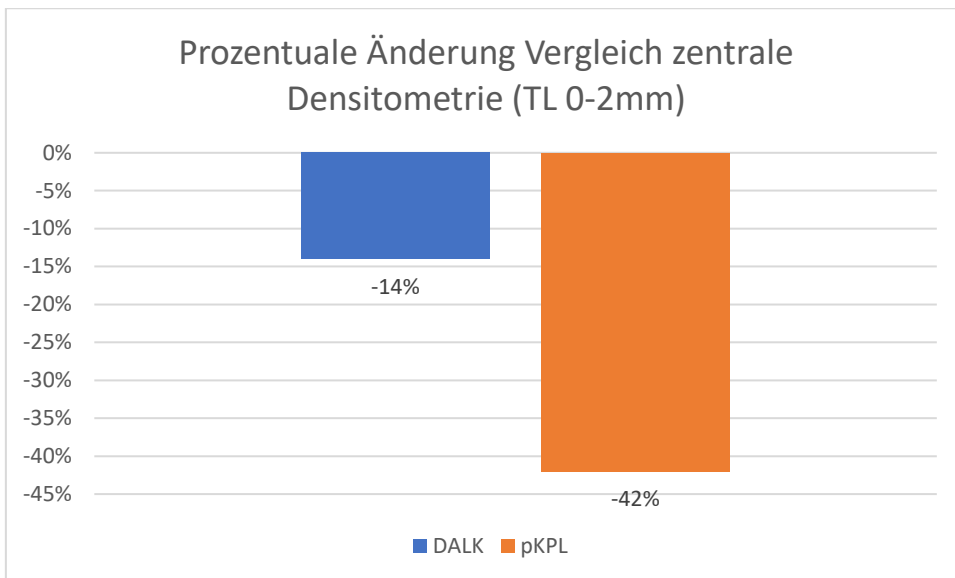


Abbildung 40: Prozentuale Änderung Vergleich zentrale Densitometrie (TL 0-2mm)

Bei der zentralen Densitometrie sehen wir eine Abnahme in der DALK-Gruppe (-14%). In der pKPL-Gruppe sehen wir eine prozentual stärkere Abnahme des Densitometriewertes, welches mit einer klareren Kornea assoziiert ist (-42%).

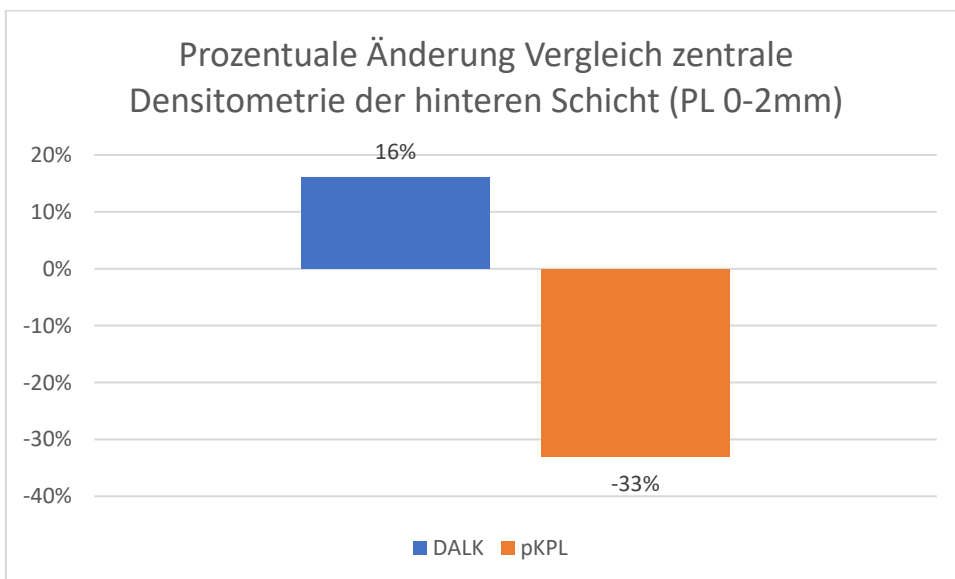


Abbildung 41: Prozentuale Änderung Vergleich zentrale Densitometrie der hinteren Schicht (PL 0-2mm)

Bei der zentralen Densitometrie der hinteren Schicht der Kornea sehen wir diesen Unterschied deutlicher. In der DALK-Gruppe sehen wir eine Erhöhung der Densitometrie im Vergleich zum präoperativen Wert (+16%) und in der pKPL-Gruppe eine deutliche Abnahme des Densitometriewertes (-33%).

### 4.3. Verlauf der klinischen Parameter bei der Indikation „Keratokonus“

Es wird der Median und der Interquartilsabstand der sechs klinischen Verlaufparameter in Liniendiagrammen dargestellt. Hier vergleicht man jeweils die Gruppe der erfolgreich durchgeführten DALKs (n=144) und der DALKs, die in eine pKPL konvertiert werden mussten (n=19) zusammengefasst bei der Indikation „Keratokonus“.

#### 4.3.1. Keratokonus: Verlauf der klinischen Parameter aller DALKs

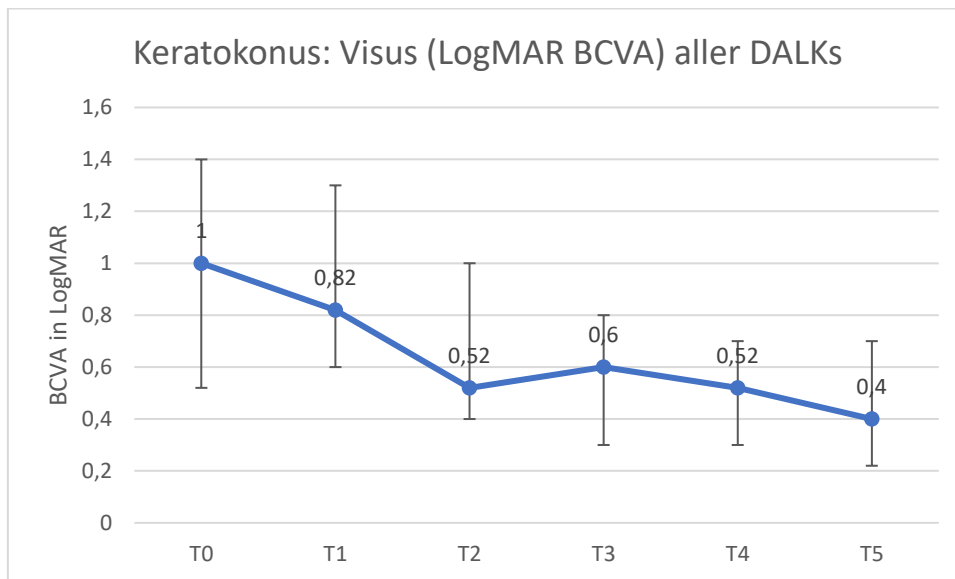


Abbildung 42: Keratokonus: Visus (LogMAR BCVA) aller DALKs

Der Visus (LogMAR BCVA) verbessert sich von präoperativ 1,00 bis zum Endzeitpunkt T5 auf 0,40.

Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit -60%.

Die Quote an Patienten mit einem präoperativen BCVA von  $>3/6$  beträgt 10,16%. Einen BCVA von 6/6 erreichen 0% präoperativ. Zum letzten Beobachtungszeitpunkt T5 liegt die Quote an Patienten mit einem BCVA  $>3/6$  bei 41,75%. Einen BCVA von 6/6 erreichen 3,88%.

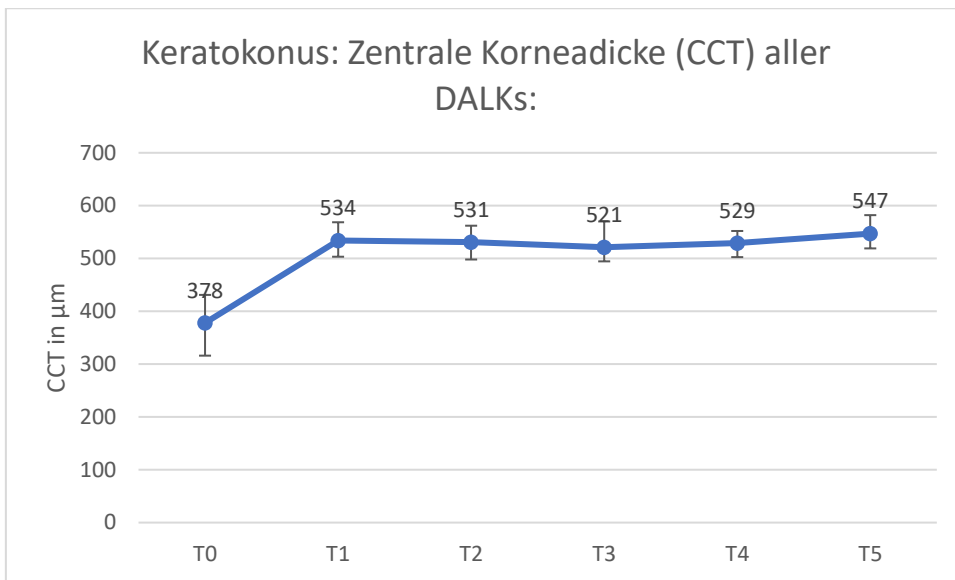


Abbildung 43: Keratokonus: Zentrale Korneadicke (CCT) aller DALKs

Die zentrale Korneadicke liegt präoperativ bei 378  $\mu\text{m}$  und nach Erhöhung zum ersten postoperativen Termin verläuft die zentrale Korneadicke konstant. T5: 547  $\mu\text{m}$ . Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit +45%.

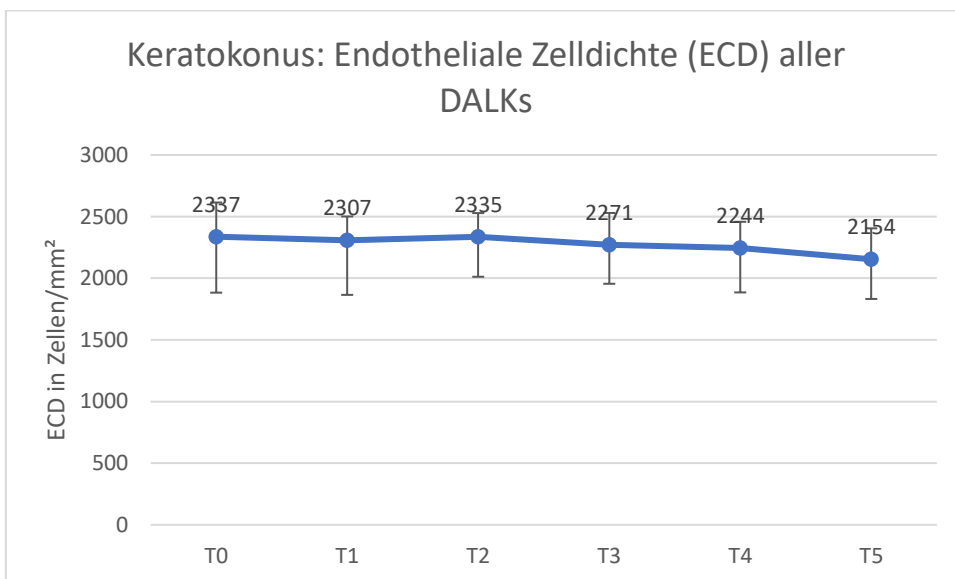


Abbildung 44: Keratokonus: Endotheliale Zelldichte (ECD) aller DALKs

Die endotheliale Zelldichte verläuft konstant von präoperativ 2337/ $\text{mm}^2$  bis T2 2335/ $\text{mm}^2$ . Danach kommt es zu einem leichten Abfall bis zu T5 auf 2154/ $\text{mm}^2$ . Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit -8%.

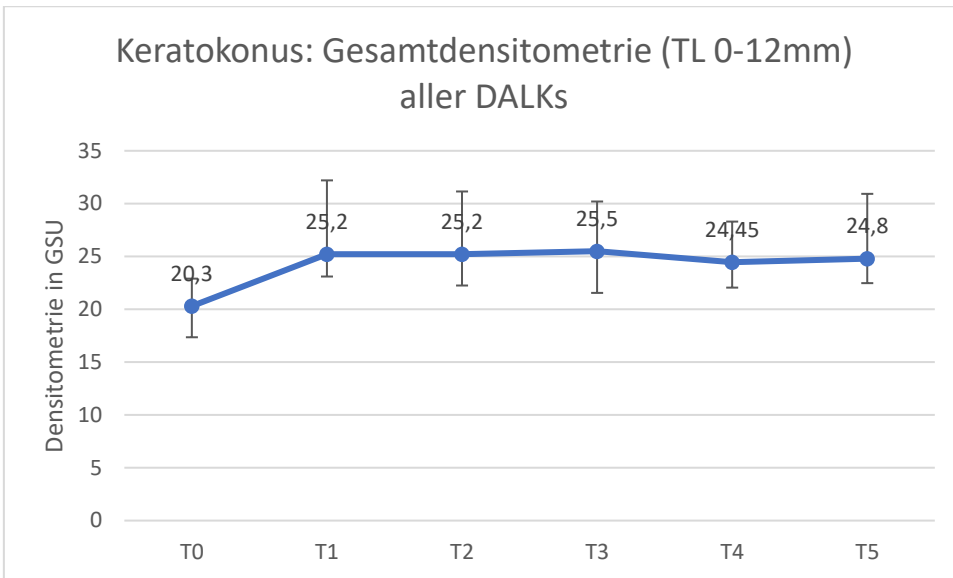


Abbildung 45: Keratokonius: Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm) aller DALKs

Die Gesamtdensitometrie erhöht sich von präoperativ 20,3 GSU auf ein zwischenzeitliches Maximum bei T3 von 25,5 GSU und sinkt dann bis T5 auf 24,8 GSU. Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit +22%.

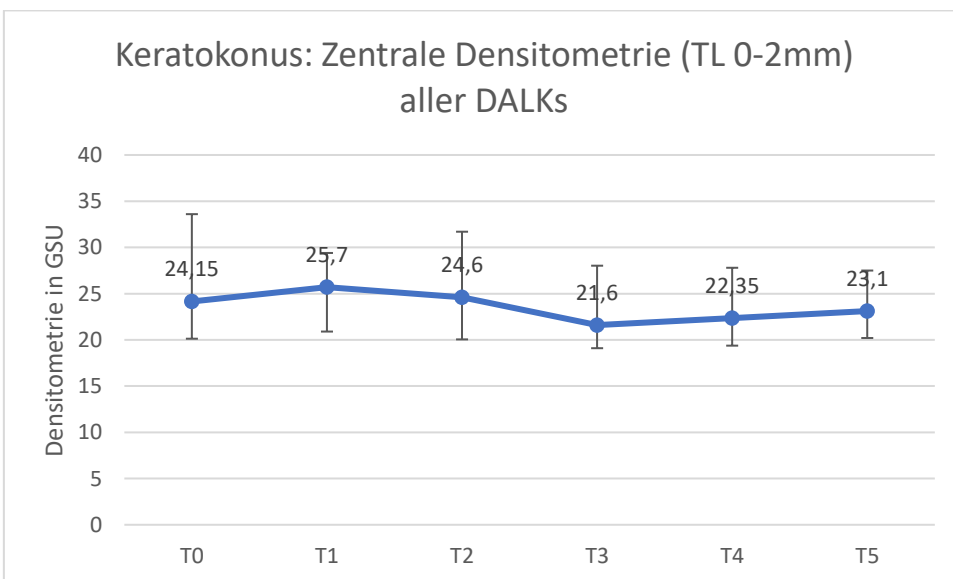


Abbildung 46: Keratokonius: Zentrale Densitometrie (TL 0-2mm) aller DALKs

Die zentrale Densitometrie erhöht sich nur geringfügig von präoperativ 24,15 GSU zu T1 auf 25,7 GSU. Danach sinkt die Densitometrie auf 21,6 GSU bei T3 und steigt dann bis T5 leicht an auf 23,1 GSU. Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit -4%.

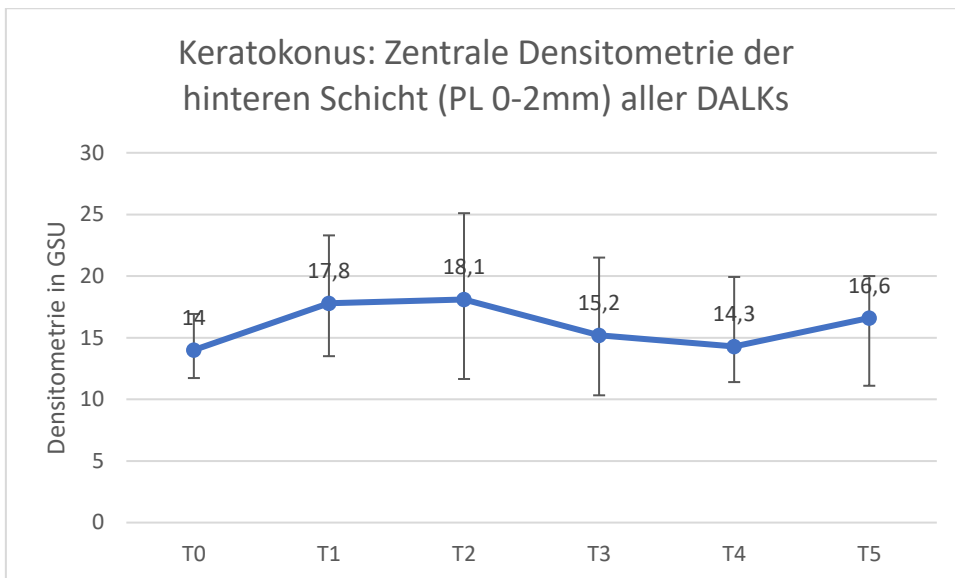


Abbildung 47: Keratokonius: Zentrale Densitometrie der hinteren Schicht (PL 0-2mm) aller DALKs

Die zentrale Densitometrie der hinteren Schicht erhöht sich von präoperativ 14,0 GSU auf 18,1 GSU bei T2. Danach sinkt die Densitometrie auf 14,3 GSU bei T4. Beim letzten Beobachtungszeitpunkt T5 liegt der Wert bei 16,6 GSU. Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit +19%.

#### 4.3.2. Keratokonius: Verlauf der klinischen Parameter aller pKPLs

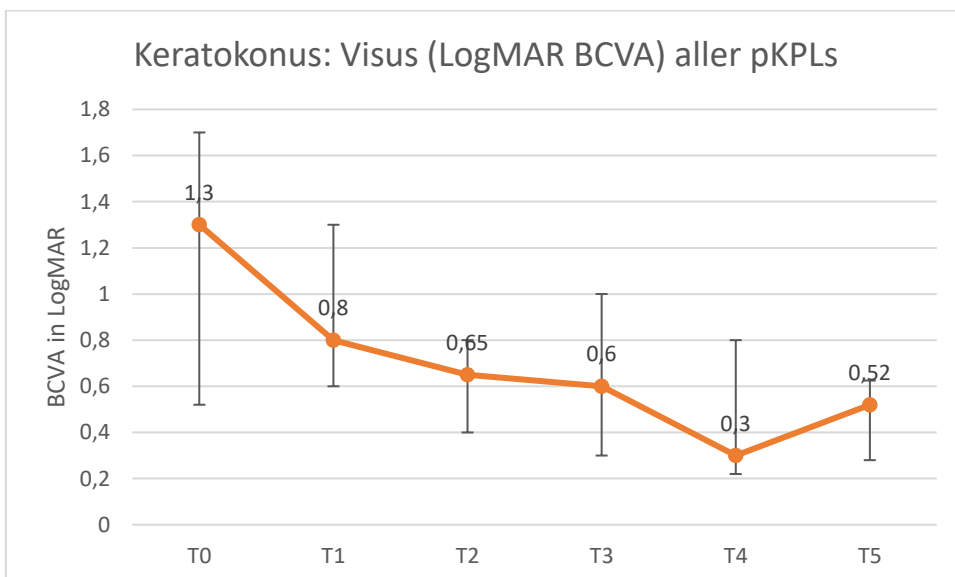


Abbildung 48: Keratokonius: Visus (LogMAR BCVA) aller pKPLs

Der Visus (LogMAR BCVA) liegt im Median bei präoperativ 1,30 und verbessert sich kontinuierlich über die Kontrolltermine bis T4 auf 0,30. Der Endvisus im betrachteten Patientenkollektiv liegt bei 0,52. Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit -60%.

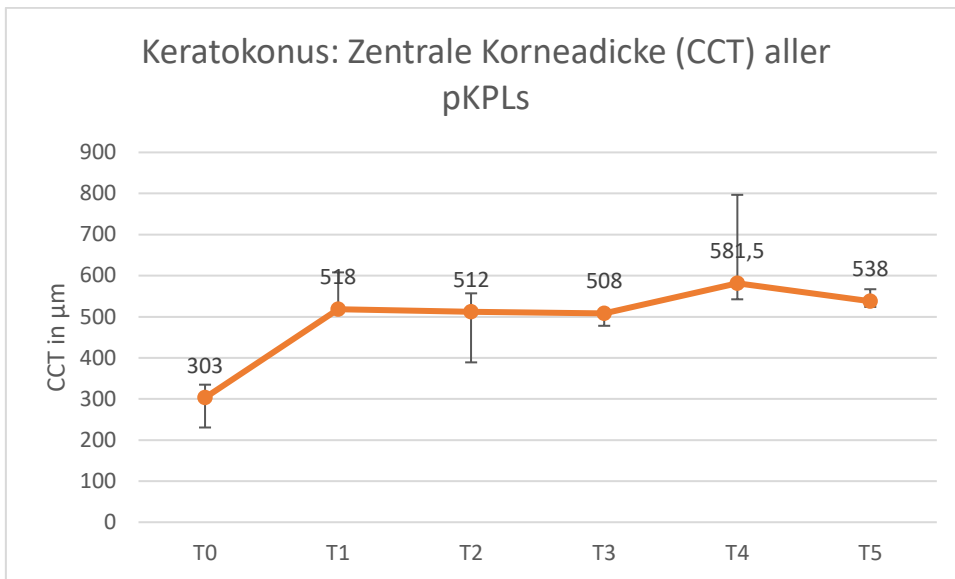


Abbildung 49: Keratokoncus: Zentrale Korneadicke (CCT) aller pKPLs

Die zentrale Korneadicke liegt präoperativ bei 303  $\mu\text{m}$  und verläuft nach Anstieg zum ersten postoperativen Termin konstant. T5: 538  $\mu\text{m}$ . Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit +78%.

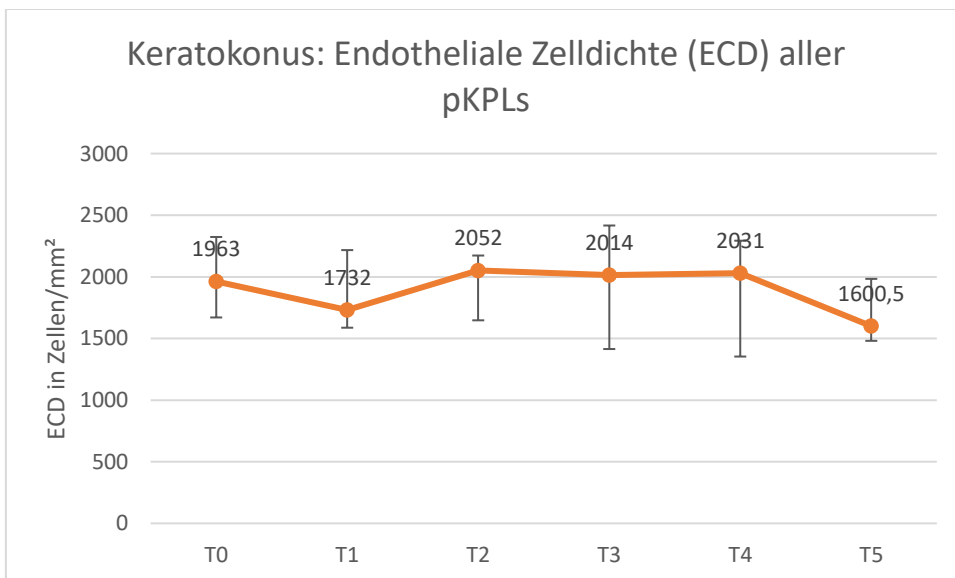


Abbildung 50: Keratokoncus: Endotheliale Zelldichte (ECD) aller pKPLs

Die endotheliale Zelldichte liegt präoperativ bei 1963/ $\text{mm}^2$  und erreicht bei T2 ein Maximum von 2052/ $\text{mm}^2$ . Danach sinkt die ECD bis T5 auf 1600,5/ $\text{mm}^2$ . Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit -18%.



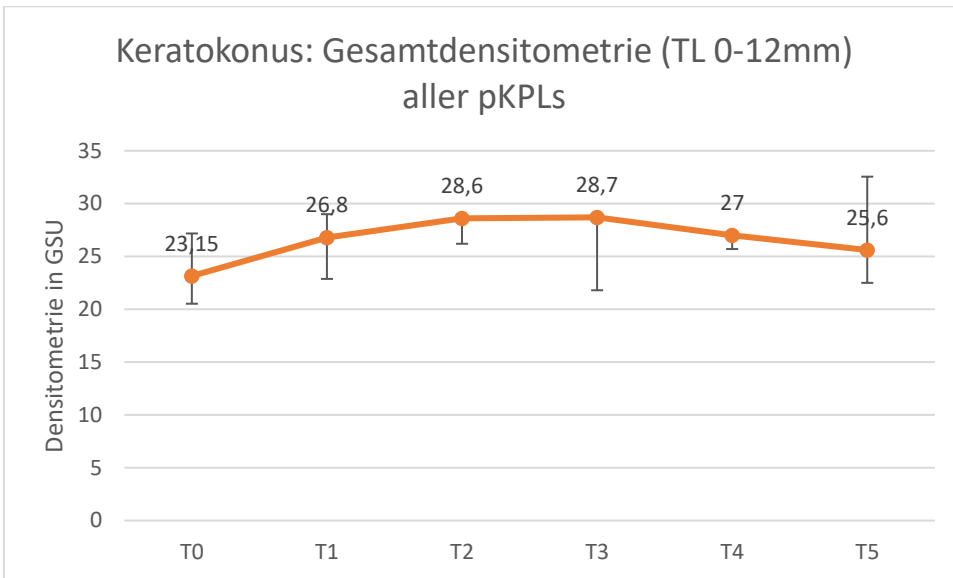


Abbildung 51: Keratokonius: Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm) aller pKPLs

Die Gesamtdensitometrie erhöht sich von präoperativ 23,15 GSU auf ein zwischenzeitliches Maximum bei T3 von 28,7 GSU und sinkt danach bis T5 auf 25,6 GSU. Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit +11%.

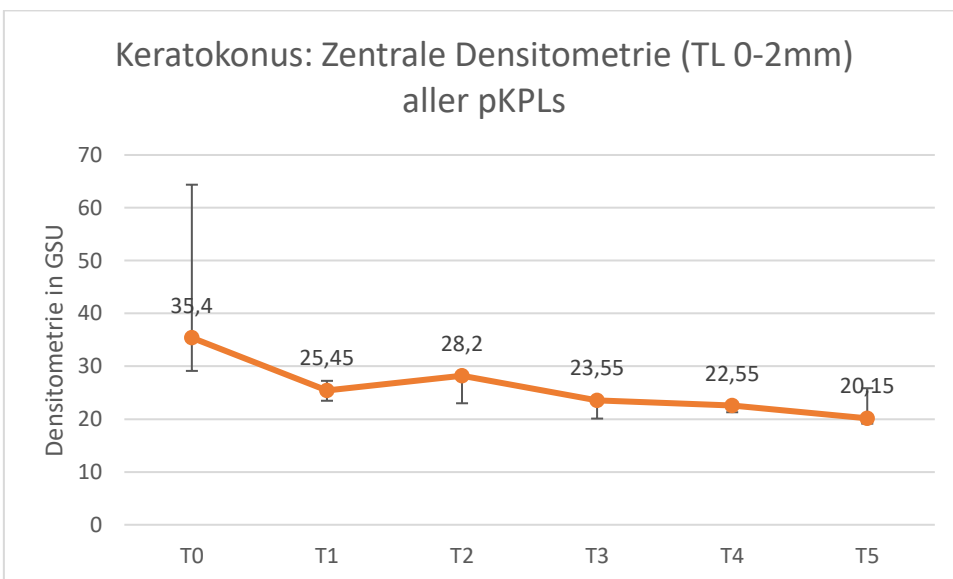


Abbildung 52: Keratokonius: Zentrale Densitometrie (TL 0-2mm) aller pKPLs

Die zentrale Densitometrie sinkt stark von präoperativ 35,4 GSU zum ersten postoperativen Termin T1: 25,45 GSU. Danach sinkt der Wert weiter leicht bis T5 auf 20,15 GSU. Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit -43%.

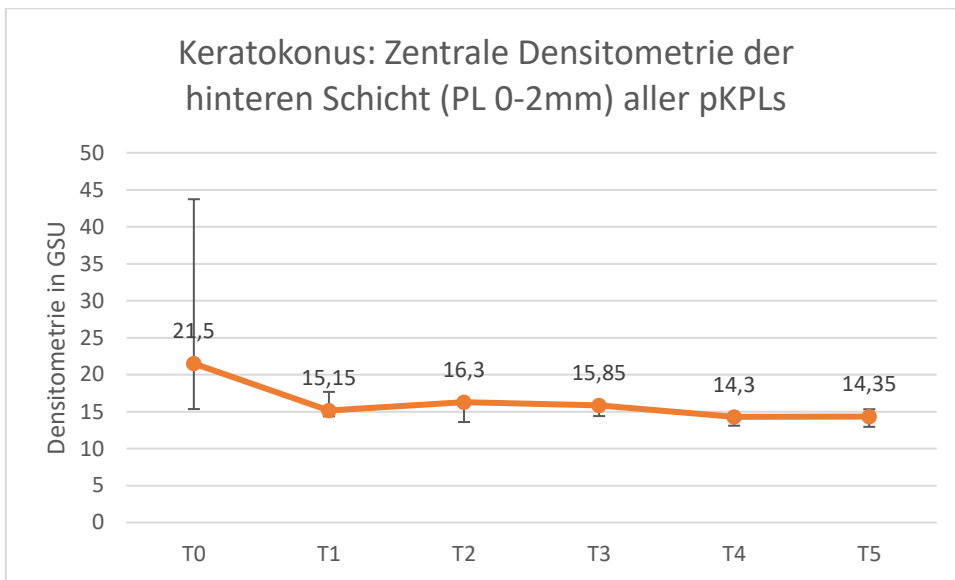


Abbildung 53: Keratokonius: Zentrale Densitometrie der hinteren Schicht (PL 0-2mm) aller pKPLs

Bei der zentralen Densitometrie der hinteren Schicht sinkt der Wert von präoperativ 21,5 GSU bis zum ersten postoperativen Termin T1 (15,15 GSU) stark. Danach verläuft der Wert konstant bis T5 mit 14,35 GSU. Die prozentuale Veränderung von T0 bis T5 beträgt somit -33%.

### 4.3.3. Keratokonus: Klinische Parameter Vergleich DALKs vs. pKPLs

Als nächstes werden jeweils die beiden Gruppen „erfolgreich durchgeführte DALKs“ und „zu pKPLs konvertierte Operationen“ miteinander verglichen bei den Patienten mit der Indikation „Keratokonius“.

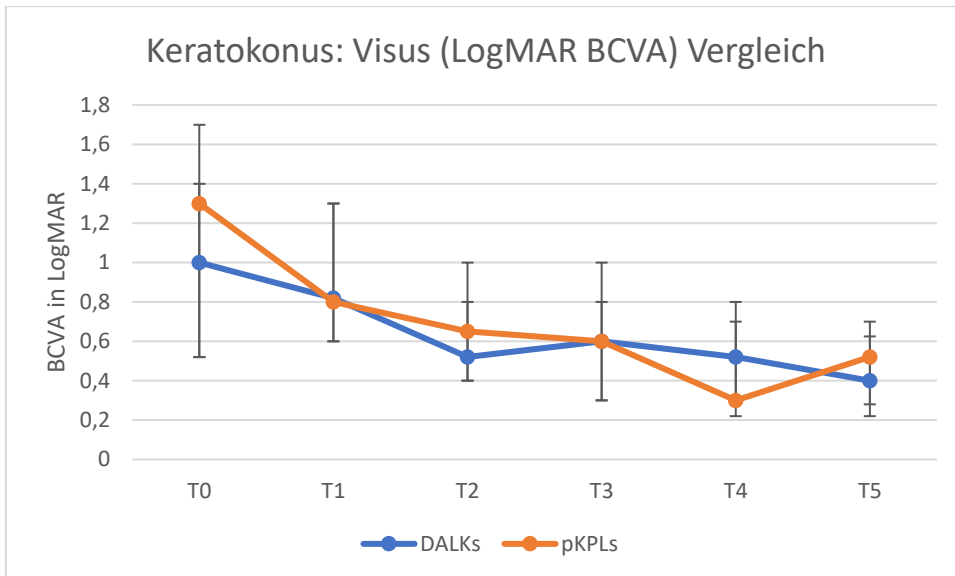


Abbildung 54: Keratokonus: Visus (LogMAR BCVA) Vergleich

Es ist kein Unterschied des postoperativen Visus-Verlaufs zwischen erfolgreich durchgeführten DALKs und zu pKPLs konvertierten Operationen zu sehen. Die DALK-Gruppe erreicht zum letzten Beobachtungszeitpunkt einen Endvisus von 0,40 LogMAR und die pKPL-Gruppe von 0,52 LogMAR. Die prozentuale Verbesserung ist in beiden Gruppen gleich (-60% DALK versus -60% pKPL).

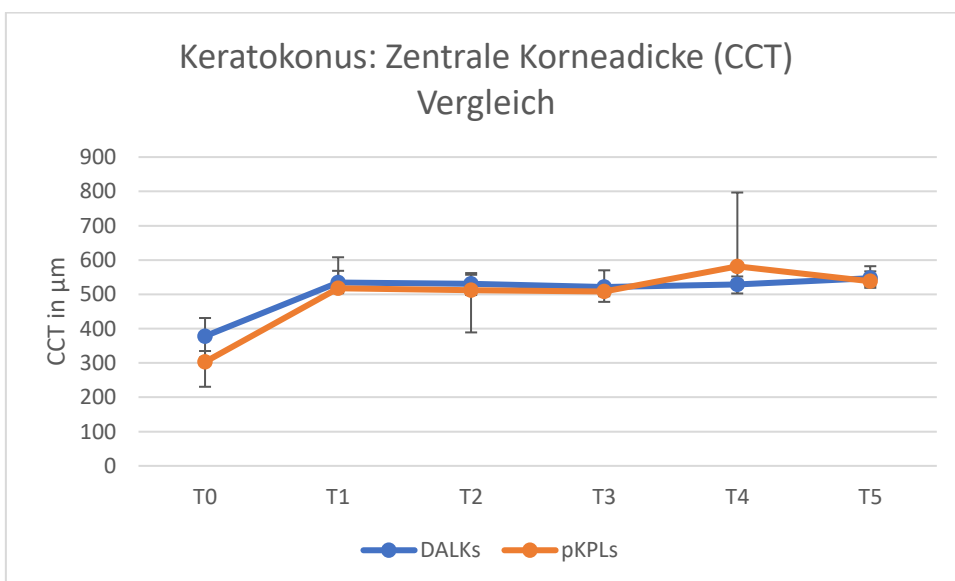


Abbildung 55: Keratokonus: Zentrale Korneadicke (CCT) Vergleich

Es ist kein Unterschied des Verlaufs der zentralen Korneadicke bei den beiden Vergleichsgruppen zu verzeichnen. Die zentrale Korneadicke erhöht sich von präoperativ zum ersten postoperativen Kontrolltermin (T1) und verläuft dann im weitesten Sinne konstant über die weiteren Kontrolltermine (T2-T5). Durch den präoperativ deutlich niedrigeren Ausgangswert in der pKPL-Gruppe ist die prozentuale Erhöhung in der pKPL-Gruppe deutlich höher als in der DALK-Gruppe (+45% DALK versus +78% pKPL).

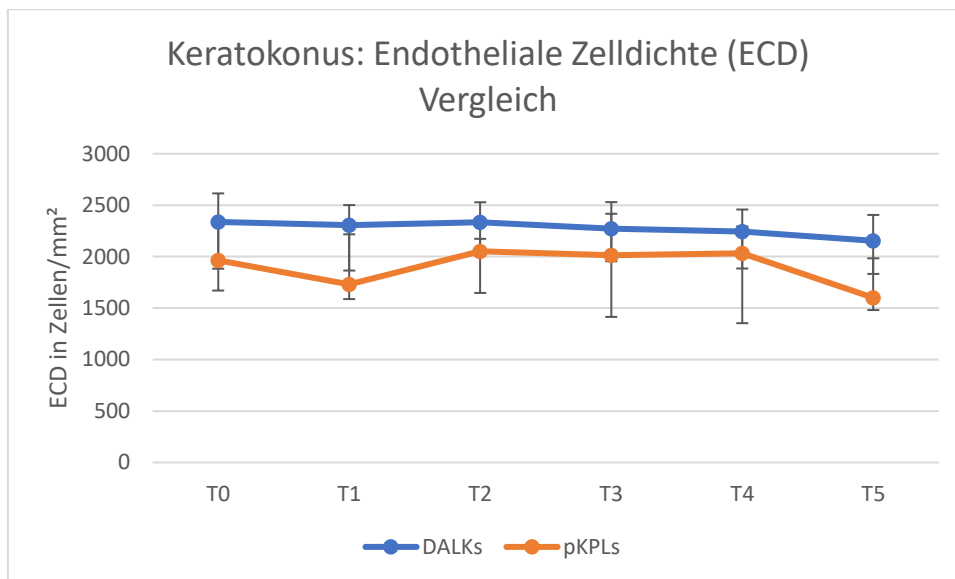


Abbildung 56: Keratokonius: Endotheliale Zelldichte (ECD) Vergleich

Die beiden Vergleichsgruppen unterscheiden sich bei den absoluten Werten und im Verlauf der ECD leicht. Der Ausgangswert ist in der pKPL-Gruppe niedriger als in der DALK-Gruppe. Zudem ist ein Abfall der pKPL-Kurve nach T4, also nach dem ersten Jahr postoperativ zu verzeichnen. Dem gegenüber verläuft die DALK-Kurve postoperativ konstant. Trotz des präoperativ deutlich niedrigeren Ausgangswerts in der pKPL-Gruppe ist die prozentuale Verringerung in der pKPL-Gruppe deutlich höher als in der DALK-Gruppe (-8% DALK versus -18% pKPL).

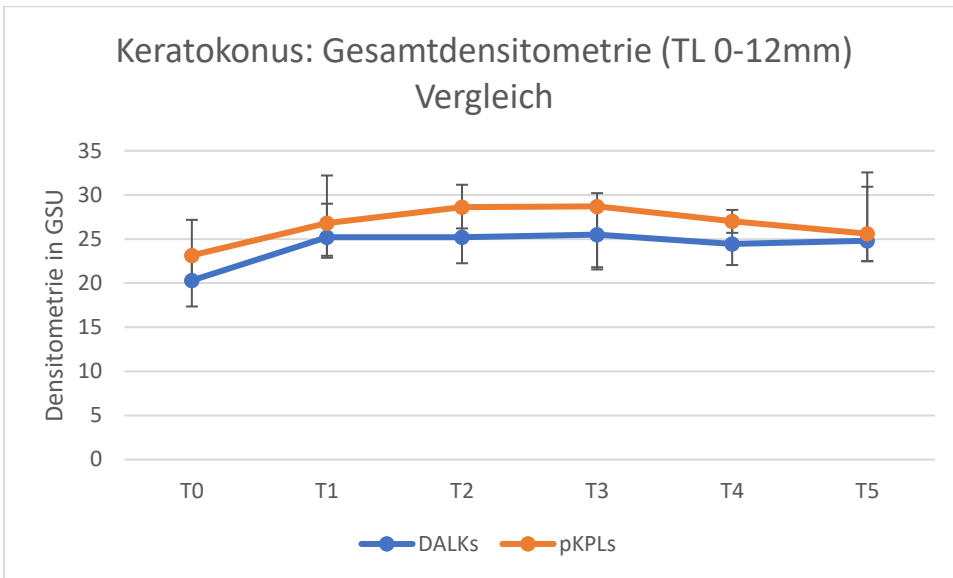


Abbildung 57: Keratokonius: Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm) Vergleich

Die Kurven der beiden Vergleichsgruppen bei der Gesamtdensitometrie laufen nahezu parallel und es gibt keine erkennbaren Unterschiede im postoperativen Verlauf der Densitometrie-Werte. Vergleicht man die prozentuale Veränderung der beiden Gruppen stellt man fest, dass die prozentuale Erhöhung in der DALK-Gruppe höher ist als in der pKPL-Gruppe (+22% DALK versus +11% pKPL).

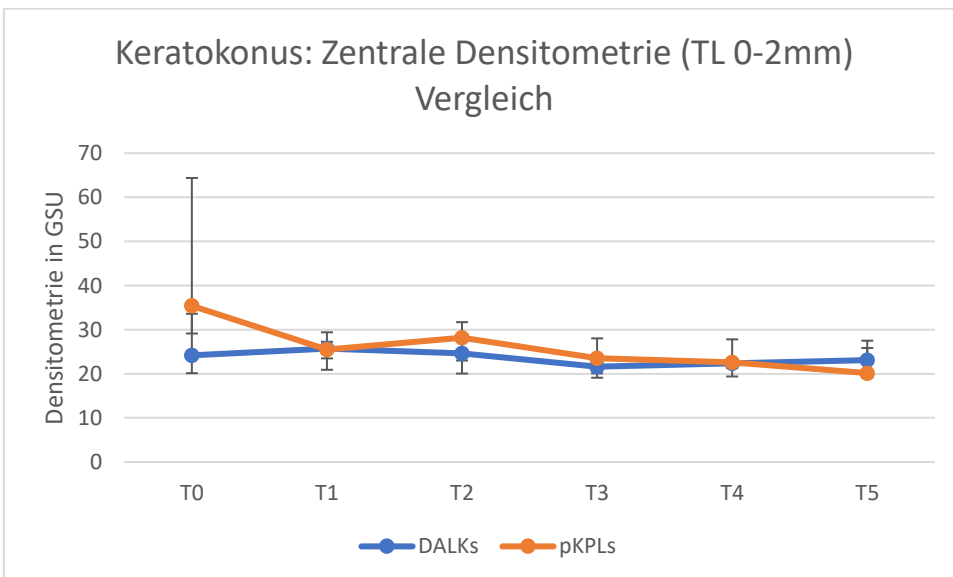


Abbildung 58: Keratokonius: Zentrale Densitometrie (TL 0-2mm) Vergleich

Vergleicht man die Werte konzentrisch um die Pupille in der ganzen Schicht der Kornea, stellt man fest, dass der Ausgangswert vor pKPL höher ist als vor DALK. Der Verlauf postoperativ ist ähnlich. Nach pKPL zeigt sich eine Verringerung des Wertes postoperativ. Dies ist in der DALK-Gruppe nicht festzustellen. Durch den präoperativ erhöhten Ausgangswert in der pKPL-Gruppe ist die prozentuale Verbesserung in der pKPL-Gruppe höher als in der DALK-Gruppe (-4% DALK versus -43% pKPL).

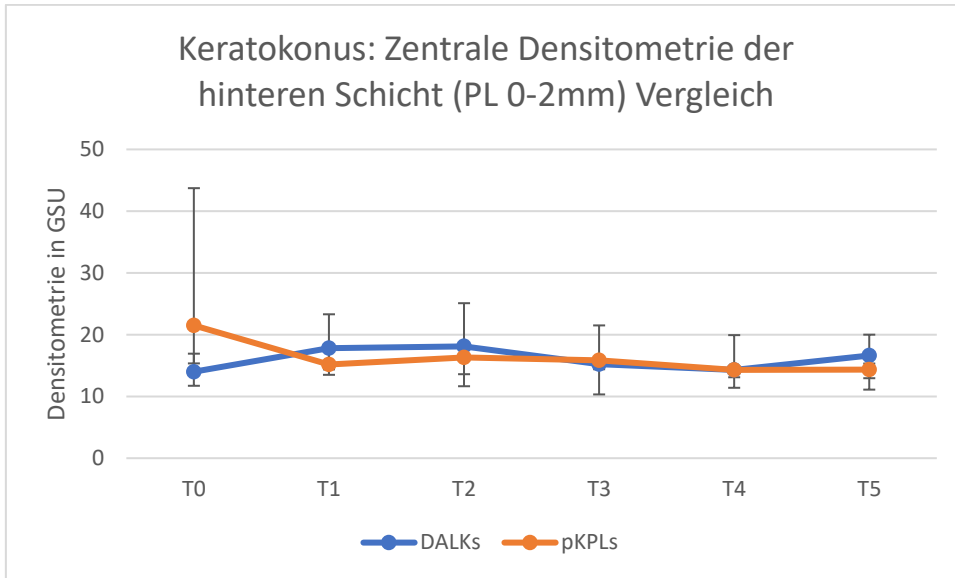


Abbildung 59: Keratokonius: Zentrale Densitometrie der hinteren Schicht (PL 0-2mm) Vergleich

Vergleicht man die zentrale Densitometrie der hinteren Schicht miteinander, erkennt man, dass der Ausgangswert in der pKPL-Gruppe höher ist als in der DALK-Gruppe. Nach pKPL sinkt die Densitometrie und verläuft dann konstant. Nach DALK steigt der Wert und verläuft dann auch konstant. In der pKPL-Gruppe liegt die prozentuale Verbesserung bei -33%. In der DALK-Gruppe kommt es dagegen zu einer Verschlechterung von +19%.

#### 4.3.4. Keratokonius: Prozentuale Änderung Vergleich DALKs vs. pKPLs

Dargestellt ist die prozentuale Änderung der klinischen Parameter, also die Differenz der Mediane des letzten Beobachtungszeitpunktes (T5) und dem präoperativen Wert (T0) im Verhältnis zum Ausgangswert (T0). Hier wurden erneut alle bei der Indikation „Keratokonius“ erfolgreich durchgeführten DALKs mit den zu pKPLs konvertierten Operationen verglichen. Hierdurch kann der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen noch einmal besser herausgestellt werden.

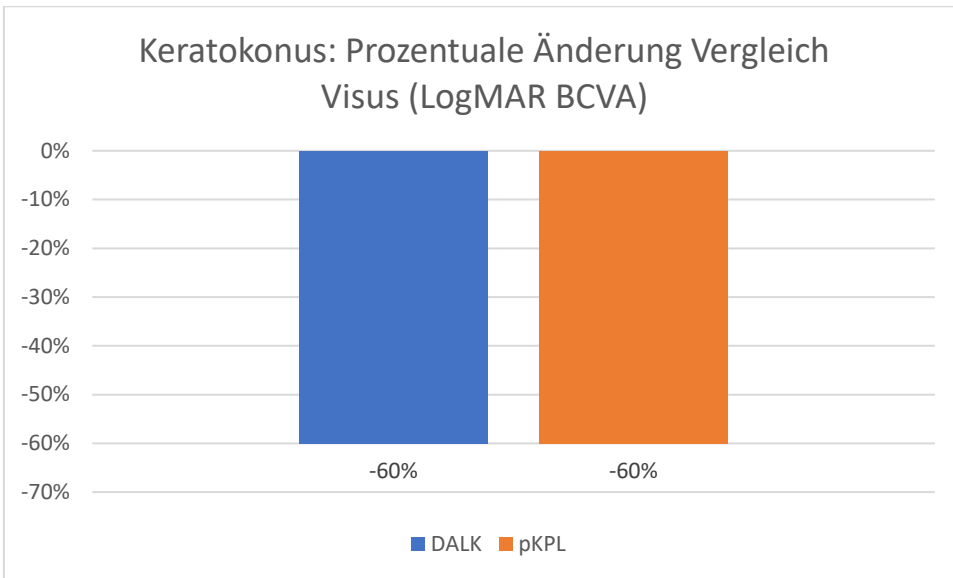


Abbildung 60: Keratokonius: Prozentuale Änderung Vergleich Visus (LogMAR BCVA)

Die prozentuale Verbesserung des Visus über den gesamten Beobachtungszeitraum in der DALK-Gruppe liegt bei 60%. In der pKPL-Gruppe ist eine prozentual gleich starke Verbesserung des Visus zu verzeichnen.

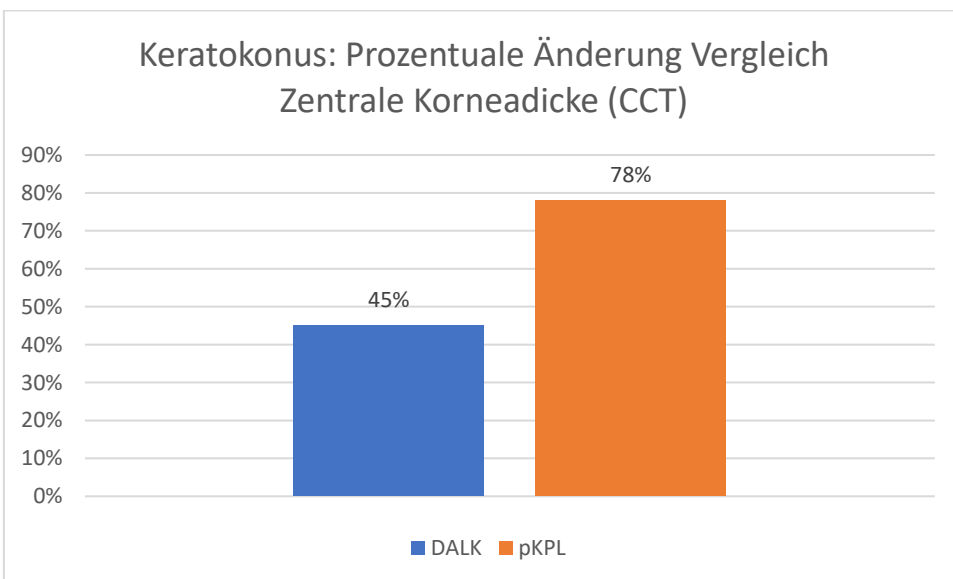


Abbildung 61: Keratokonius: Prozentuale Änderung Vergleich zentrale Korneadicke (CCT)

Die prozentuale Erhöhung der zentralen Korneadicke über den gesamten Beobachtungszeitraum in der DALK-Gruppe liegt bei +45%. In der pKPL-Gruppe ist eine stärkere Erhöhung der zentralen Korneadicke von 78% zu verzeichnen.

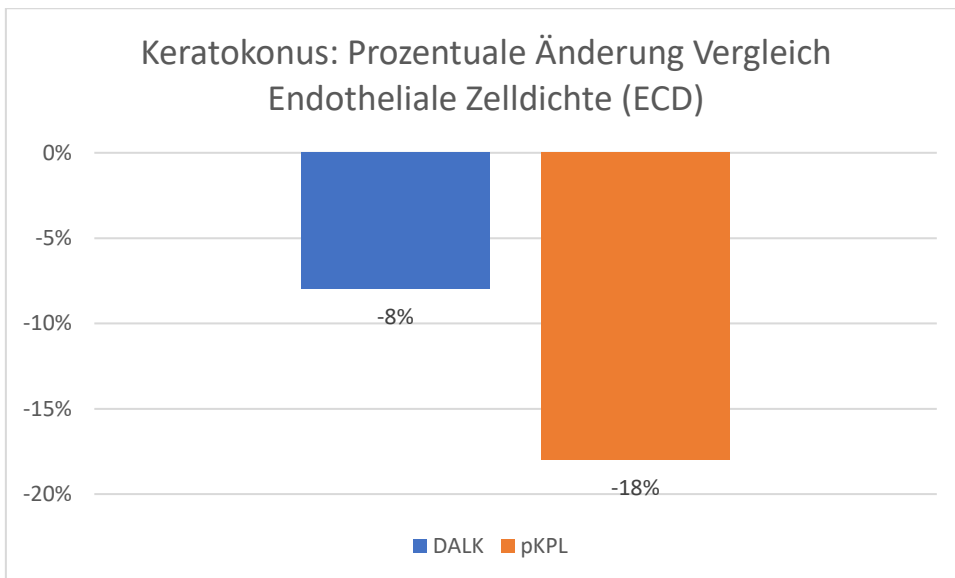


Abbildung 62: Keratokonius: Prozentuale Änderung Vergleich endotheliale Zelldichte (ECD)

Die endotheliale Zelldichte sinkt prozentual in der DALK-Gruppe nur marginal gegenüber dem präoperativen Wert (-8%). Im Gegensatz dazu finden wir in der pKPL-Gruppe eine deutlich verringerte Endothelzelldichte gegenüber dem präoperativen Wert (-18%).

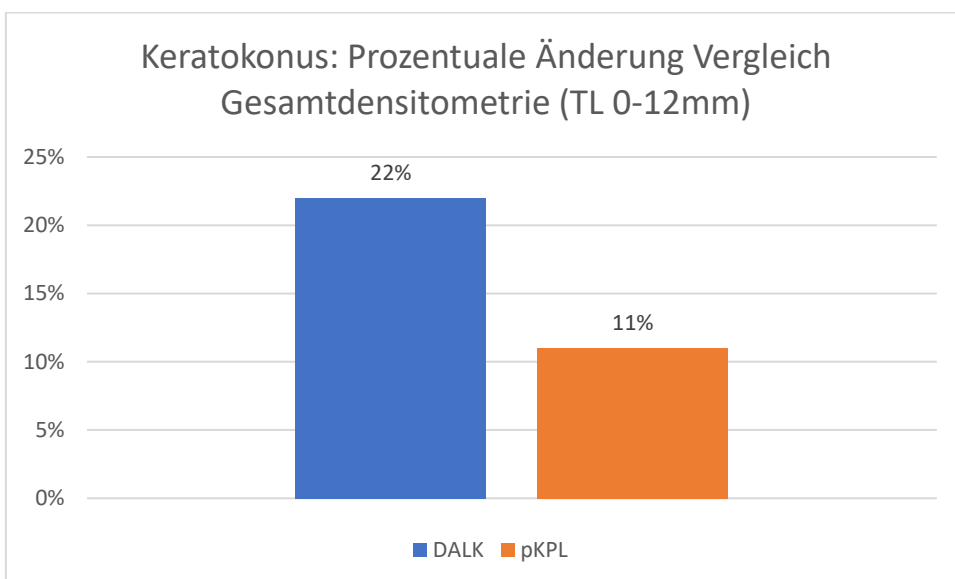


Abbildung 63: Keratokonius: Prozentuale Änderung Vergleich Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm)

Bei der Gesamtdensitometrie ist prozentual ein leicht erhöhter Densitometriewert in der pKPL-Gruppe zu verzeichnen (+11%). In der DALK-Gruppe sehen wir eine stärkere Erhöhung des Densitometriewertes (+22%).



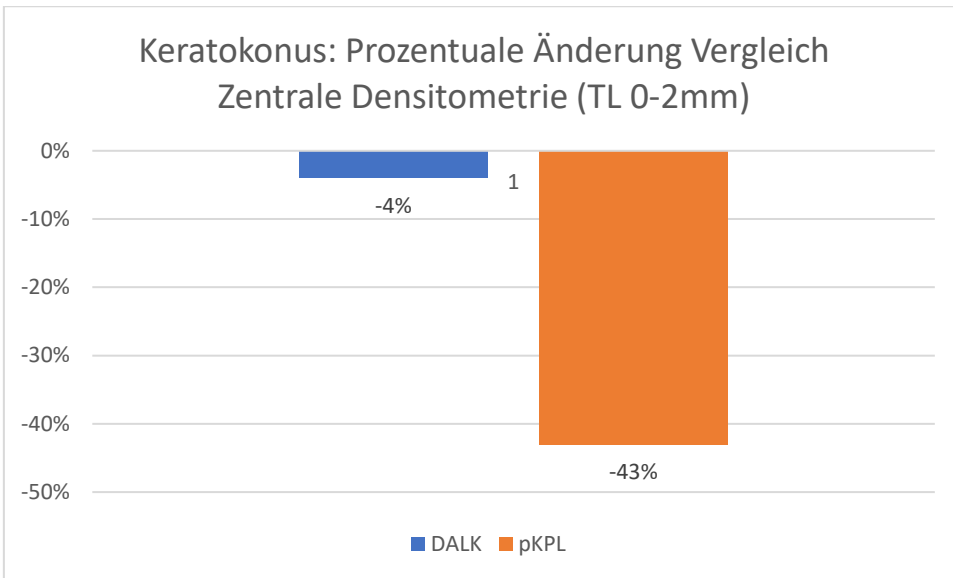


Abbildung 64: Keratokonus: Prozentuale Änderung Vergleich zentrale Densitometrie (TL 0-2mm)  
Bei der zentralen Densitometrie sehen wir eine leichte Abnahme in der DALK-Gruppe (-4%). In der pKPL-Gruppe sehen wir eine prozentual stärkere Abnahme des Densitometriewertes, welches mit einer klareren Kornea assoziiert ist (-43%).

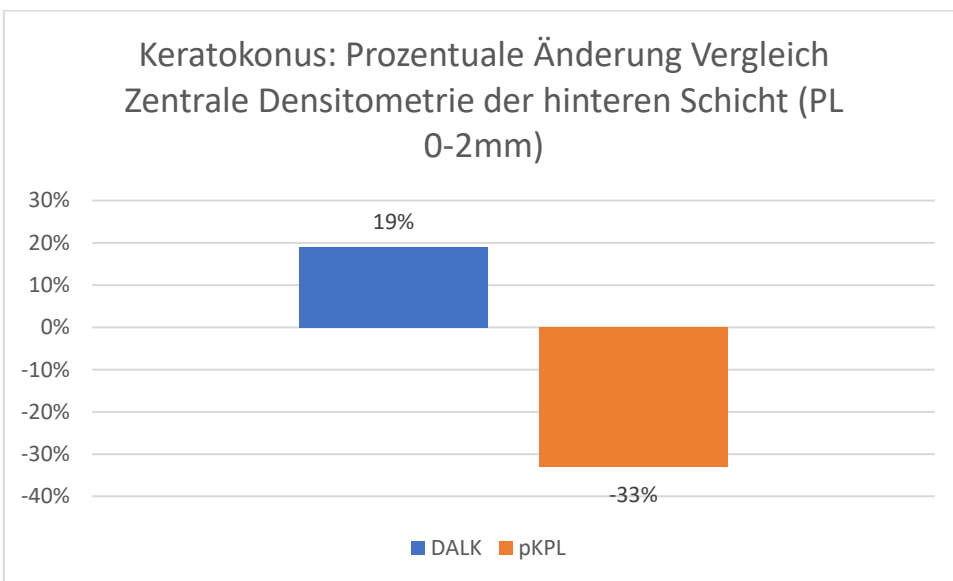


Abbildung 65: Keratokonus: Prozentuale Änderung Vergleich zentrale Densitometrie der hinteren Schicht (PL 0-2mm)  
Bei der zentralen Densitometrie der hinteren Schicht der Kornea sehen wir diesen Unterschied deutlicher. In der DALK-Gruppe sehen wir eine höhere Densitometrie im Vergleich zum präoperativen Wert (+19%) und in der pKPL-Gruppe eine deutliche Abnahme des Densitometriewertes (-33%).

#### 4.4. Messung endothelialer Narben bei Patienten mit präoperativer SD-OCT

Betrachtet wird die Gruppe der Patienten, die präoperativ eine SD-OCT erhalten haben. Dies sind insgesamt 71 von den 226 Patienten. Jede SD-OCT besteht aus ca. 60 Schnittbildern, die auf endotheliale Narben gescreent wurden und jeweils ausgemessen wurden (s. Material und Methoden). Von diesen 71 Patienten haben 65 regulär eine DALK erhalten und bei 6 Patienten musste intraoperativ aufgrund von Komplikationen (insbesondere Descemet-Membraneinriss) von einer DALK auf eine pKPL konvertiert werden.

Diese beiden Gruppen werden im Folgenden miteinander verglichen.

##### 4.4.1. Mittelwertdarstellung des endothelialen Narbenausmaßes

Berechnet wurde jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung des Narbenausmaßes bezogen auf die beiden Vergleichsgruppen. Der Mittelwert ist auf ganze Zahlen gerundet. Der Durchschnitt der größten endothelialen Narbe bei den pKPLs liegt bei  $\varnothing=129 \mu\text{m}$  ( $\pm 67 \mu\text{m}$ ) und bei den DALKs bei  $\varnothing=30 \mu\text{m}$  ( $\pm 30 \mu\text{m}$ ).

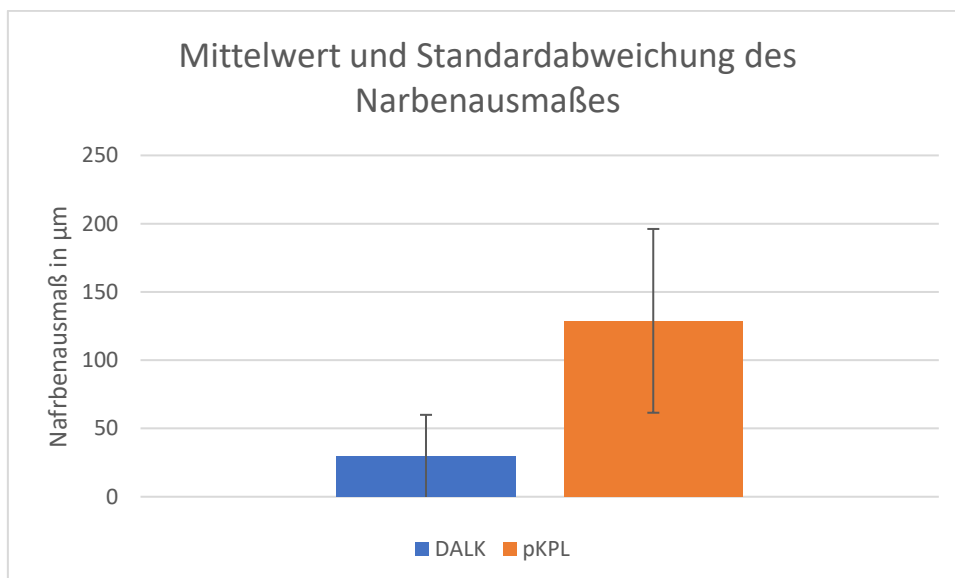


Abbildung 66: Mittelwert und Standardabweichung des Narbenausmaßes

Man erkennt einen deutlichen Unterschied der beiden Vergleichsgruppen. Die Patienten, bei denen die Operation zu einer pKPL konvertiert werden musste, haben im Durchschnitt deutlich größere Endothelnarben als die Patienten, bei denen die Operation ohne Komplikationen erfolgreich durchgeführt werden konnte. Um diesen Unterschied statistisch auswerten zu können, ist zunächst das Finden einer passenden statistischen Methode notwendig. Dazu ist es wichtig festzustellen, ob die Daten normalverteilt sind und wie das Skalenniveau des Parameters ist.

#### 4.4.2. Häufigkeitsdarstellung der endothelialen Narben



Abbildung 67: Häufigkeitsverteilung der gemessenen Narben

Wie wir in der Häufigkeitsgrafik aller gemessenen endothelialen Narben feststellen, entspricht die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Narben keiner Normalverteilung. Hinzu kommt, dass der Parameter des Narbenausmaßes nicht die Bedingung einer intervallskalierten Variablen erfüllt. Daher ist hier die Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests möglich, um die Ergebnisse interpretieren zu können. Dieser verwendet die Rangfolge der gemessenen Daten. Hierfür werden die Daten der Größe nach sortiert und dann einem Rang zugeteilt. (s. Material und Methoden). Diese Rangfolge ist in der folgenden Grafik zu erkennen:

### 4.4.3. Narbenausmaß Rohdaten nach Größe der endothelialen Narbe

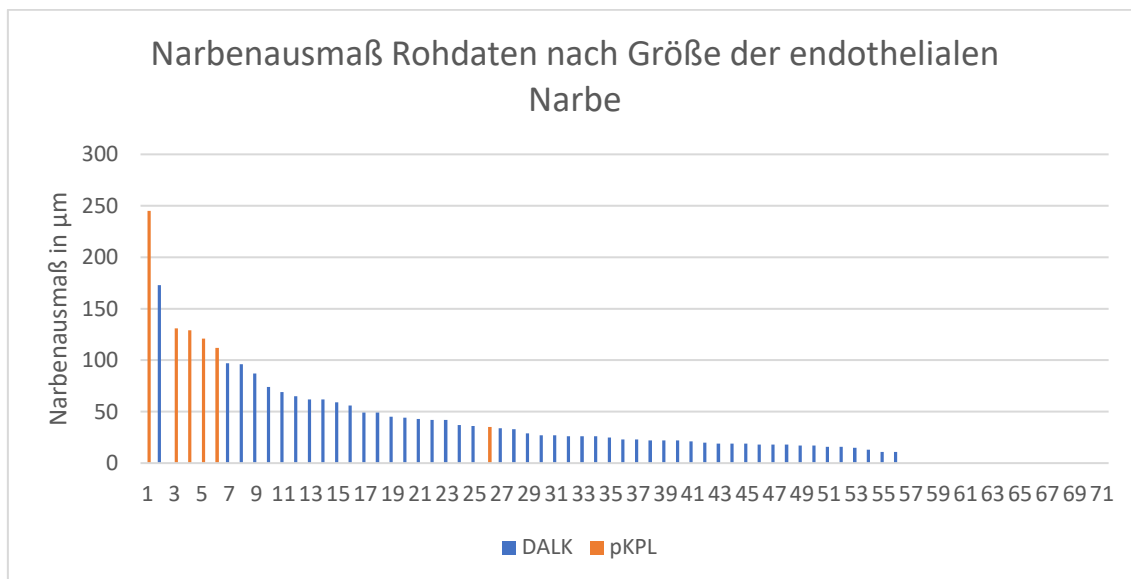


Abbildung 68: Narbenausmaß Rohdaten nach Größe der endothelialen Narbe

Sortiert man diese Rohdaten nach der Größe der endothelialen Narben, fällt auf, dass fast alle konvertierten Operationen auf der linken Seite des Balkendiagramms stehen, also große endotheliale Narben aufweisen. Dem gegenüber stehen die erfolgreich durchgeführten Operationen, die sich größtenteils in der rechten Hälfte des Balkendiagramms befinden, also in einem Bereich, in dem eher kleinere endotheliale Narben gemessen wurden.

### 4.4.4. Auswertung der Narben mittels Mann-Whitney-U-Test

Nun wird der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Dies ist ein nicht parametrischer Test. Im Mann-Whitney-U-Test ergibt sich in der DALK-Gruppe ein mittlerer Rang von 33,37 und eine Rangsumme von 2169. In der pKPL-Gruppe ergibt sich ein mittlerer Rang von 64,5 und eine Rangsumme von 387. Der Z-Wert liegt bei -3,552 und die asymptotische Signifikanz liegt bei  $<0,001$ . Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist also hochsignifikant. Der berechnete r-Wert liegt bei 0,42 (2D) und sagt aus, dass die Effektstärke des Unterschiedes der beiden Gruppen als mittelstark einzuschätzen ist.

### 4.4.5. Schwellenwert für prognostische Zwecke

Mithilfe von Schwellenwerten ist es in der klinischen Praxis einfacher, rationale Entscheidungen zu treffen. Aufgrund dessen wurde versucht einen Schwellenwert für dieses Patientenkollektiv zu entwickeln. Dieser Schwellenwert könnte sich als nützlicher Indikator erweisen, um eine fundierte und rationale Entscheidung bezüglich der Durchführung einer DALK oder einer pKPL zu treffen, nachdem zuvor eine präoperative

SD-OCT sowie eine endotheliale Narbenmessung erfolgt sind. Für diese Anwendung des Schwellenwerts ist eine Bestätigung durch weitere Studien in der klinischen Praxis erforderlich. Es wurde ein Schwellenwert von 100 µm bei diesem Patientenkollektiv zugrunde gelegt:

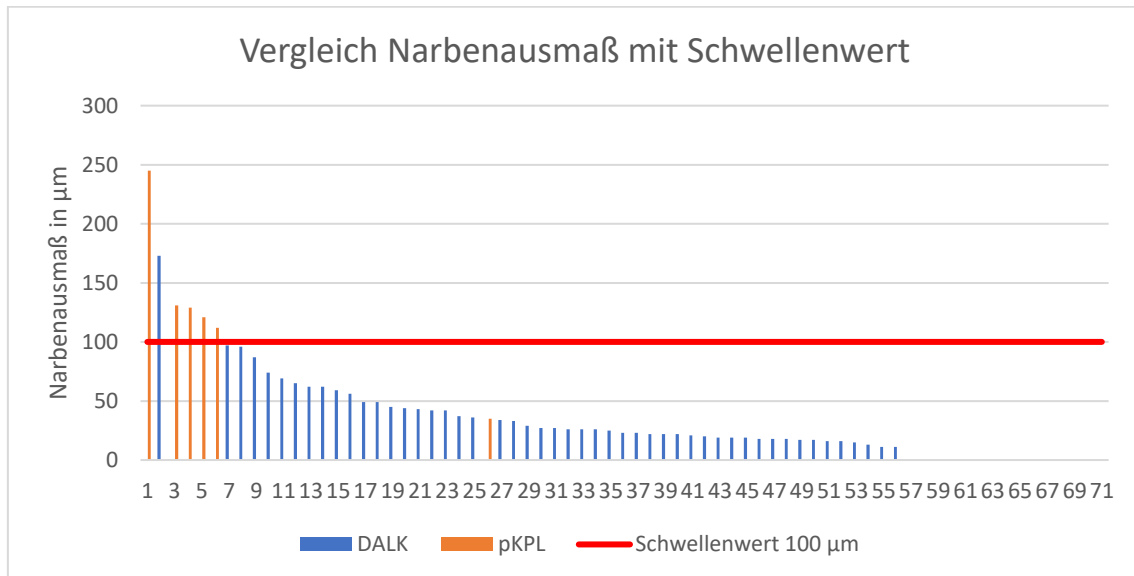


Abbildung 69: Vergleich Narbenausmaß mit Schwellenwert

Mit diesem Schwellenwert liegen 5/6 pKPLs über dem Schwellenwert und 1/6 unter dem Wert. 1/65 DALKs liegen über dem Wert. 64/65 DALKs liegen unter ihm.

Das bedeutet, dass man in diesem Patientenkollektiv zu 83,33% (2D) davon ausgehen konnte, dass, wenn präoperativ eine Narbe >100 µm gemessen wurde, die DALK nicht erfolgreich verlaufen wird, sondern auf eine pKPL intraoperativ konvertiert werden muss (Negativer Vorhersagewert).

Dem gegenüber hätten 64/65 (98,46%) präoperativ geplanten DALKs erfolgreich durchgeführt werden können, wenn man diesen Schwellenwert beachtet hätte (Positiver Vorhersagewert). Das entspricht einer Konversionsrate von nur 1,54%. Die tatsächliche Konversionsrate lag bei 6/71 also bei 8,45%, was ungefähr der normalen Konversionsrate der allgemeinen Literatur entspricht. Daraus ergibt sich eine Senkung der Konversionsrate um knapp 7%.

	Narbenausmaß <100 µm	Narbenausmaß >100 µm
DALKs	64	1
pKPLs	1	5

Abbildung 70: 4-Felder-Tafel der erfolgten Operationen nach Narbengrößen

## 4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Visus (BCVA) verbessert sich im Gesamtkollektiv nach DALK und nach pKPL auf ein ähnliches absolutes Niveau. Bei den Keratokonus-Patienten ist sogar ein besserer Visus nach DALK zu verzeichnen. Der Ausgangs-Visus war in beiden Kollektiven vor pKPL schlechter. Daher ist die relative Verbesserung im Gesamtkollektiv gleich und im Keratokonus-Kollektiv leicht besser bei einer pKPL.

Die zentrale Korneadicke (CCT) erreicht nach DALK und nach pKPL in beiden Kollektiven ein gleiches absolutes Niveau. Der Ausgangswert ist in beiden Kollektiven vor den konvertierten Operationen (pKPLs) niedriger. Daher ist die relative Erhöhung in der pKPL-Gruppe größer.

Die endotheliale Zelldichte (ECD) erreicht nach DALK einen absolut besseren Endwert. Bei den zu pKPL konvertierten Operationen war der Ausgangswert in beiden Kollektiven niedriger. Trotzdem ist bei den konvertierten Operationen (pKPLs) eine größere Verschlechterung zu sehen. Dies gilt für beide Patientenkollektive gleichermaßen.

Die Gesamtdensitometrie zeigt ähnliche absolute Endwerte im Vergleich der beiden Operationsgruppen. Die zentralen Bereiche zeigen leicht bessere Werte nach pKPL. Vor den konvertierten Operationen (pKPLs) ist präoperativ immer ein erhöhter Wert zu sehen. Daher zeigt die relative Veränderung eine positivere Entwicklung der Densitometrie nach pKPL. Dies gilt für beide Patientenkollektive gleichermaßen.

Mit der SD-OCT kann die Größe endothelialer Narben bestimmt werden. Durchschnittlich wurden vor konvertierten Operationen (pKPLs) größere Endothelnarben gemessen als vor erfolgreich durchgeführten DALKs. Diese Ergebnisse waren statistisch hoch signifikant im Mann-Whitney-U-Test ( $p < 0,001$ ). Ein Schwellenwert für eine gemessene endotheliale Narbe in der SD-OCT von 100  $\mu\text{m}$  hätte einen hohen positiven (98,46%), sowie negativen Vorhersagewert (83,33%). Bei Benutzung dieses Schwellenwertes würde in diesem Patientenkollektiv die Konversionsrate von 8,45% auf 1,54% um ca. 7% sinken.

Insgesamt scheint die Operationsmethode DALK der pKPL gleichwertig, wenn nicht sogar überlegen zu sein. Eine hohe Densitometrie, eine niedrige zentrale Korneadicke, eine niedrige endotheliale Zelldichte, ein schlechter Visus und große endotheliale Narben machen eine Konversion in eine pKPL wahrscheinlicher.

## 5. Diskussion

Es wurden in unserer Studie 226 Patienten mit einer geplanten DALK untersucht. Vier klinische Parameter wurden über einen Zeitraum von circa 18 Monaten erhoben. Es wurden jeweils zwei verschiedene Kollektive betrachtet: zunächst das Gesamtkollektiv sowie ein Unterkollektiv mit Keratokonus-Patienten. Die Kollektive wurden in zwei Gruppen geteilt. Die erste Gruppe besteht aus den erfolgreich durchgeführten DALKs, die Zweite aus den auf eine pKPL konvertierten Operationen.

Des Weiteren wurde ein Unterkollektiv von 71 Patienten aus dem Gesamtkollektiv untersucht, bei denen präoperativ eine SD-OCT durchgeführt wurde. Für jeden Patienten wurden 60 Schnittbilder hinsichtlich endothelialer Narben untersucht. Die größte endotheliale Narbe entsprach dem Narbenausmaß. Dieser Parameter wurde auf seine Bedeutung bezüglich einer erfolgreich durchgeführten DALK gegenüber dem einer Konversion zu pKPL hin untersucht.

### 5.1. Diskussion Visus (LogMAR BCVA)

Der Visus (BCVA) verbessert sich im Gesamtkollektiv in unserer Studie nach DALK ebenso wie nach pKPL auf ein gleiches absolutes Niveau beim letzten Follow-Up-Termin. Dies steht im Einklang mit vielen Studien, die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede des Endvisus nach den beiden Operationsmethoden feststellen.<sup>42,44,68,69</sup> Im Keratokonus-Kollektiv sind sogar leicht bessere Visus-Ergebnisse nach DALK im Vergleich zur pKPL-Gruppe zu verzeichnen. Eine Meta-Analyse von 16 Studien, durchgeführt von Liu et al., kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass es signifikant bessere Visus-Ergebnisse nach DALK im Vergleich zu pKPL gibt.<sup>70</sup>

Der Ausgangs-Visus vor den konvertierten Operationen (pKPLs) ist in beiden Kollektiven schlechter.

Ein schlechter Visus kann durch strukturelle Schäden in der Kornea bedingt sein. Strukturelle Schäden, vor allem im hinteren Bereich der Kornea, wie zum Beispiel Narben, können den Erfolg einer DALK gefährden und die Konversion auf eine pKPL erfordern. Dies kann der Grund für den schlechteren Ausgangs-Visus vor pKPL sein.<sup>71,72,73</sup>

Daher ist die relative Verbesserung im Gesamtkollektiv in der pKPL-Gruppe höher und im Unterkollektiv der Keratokonus-Patienten bei beiden Operationsmethoden gleich. Einschränkend muss angemerkt werden, dass die betrachteten Studien geplante DALKs mit geplanten pKPLs vergleichen. In unserer Studie besteht die Vergleichsgruppe der pKPLs nur aus konvertierten Operationen.

## 5.2. Diskussion zentrale Korneadicke (CCT)

Die zentrale Korneadicke (CCT) erreicht in unserer Studie im Gesamtkollektiv sowie im Unterkollektiv der Keratokonus-Patienten nach DALK und nach pKPL ein gleiches absolutes Niveau. Postoperativ verlief der Wert der zentralen Korneadicke sehr konstant. Die Änderung findet hauptsächlich von prä- (T0) zu postoperativ (T1) statt. Dies ist mit dem Austausch entweder der kompletten Kornea bei pKPL oder dem vorderen Teil der Kornea bei DALK zu erklären.<sup>74,75</sup>

Dies wird gestützt durch andere Studien, die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bei den postoperativen Werten der zentralen Korneadicke nach DALK und nach pKPL sehen.<sup>68,76</sup>

Ebenso kommt eine Meta-Analyse von 16 Studien von Liu et al. zu dem gleichen Ergebnis.<sup>70</sup> Die Meta-Analyse untersucht die CCT von 108 DALKs und 100 pKPLs, wobei unsere Studie 204 erfolgreich durchgeführte DALKs untersucht.

In unserer Studie lagen die Werte präoperativ vor DALK im Gesamtkollektiv bei 404 µm und postoperativ bei 546 µm, welche ungefähr den Werten der Studie von Noble et al. entspricht.<sup>71</sup>

Vor pKPL lag die zentrale Korneadicke bei 306 µm im Gesamtkollektiv. Dieser Ausgangswert ist deutlich niedriger als in der Vergleichsgruppe der DALKs. Diesen niedrigeren Ausgangswert sehen wir auch in unserem Keratokonus-Kollektiv, welches einen großen Anteil am Gesamtkollektiv darstellt.

Ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium beim Keratokonus geht mit einer dünneren zentralen Korneadicke einher.<sup>77</sup> Desgleichen geht es vermehrt mit kornealen Narben einher, die das Konversionsrisiko erhöhen.<sup>49</sup> Daher sind vermehrt Patienten mit einer dünnen zentralen Korneadicke in der pKPL-Gruppe vertreten.

Damit ist auch die größere relative Erhöhung nach pKPL zu erklären.

## 5.3. Diskussion endotheliale Zelldichte (ECD)

Die endotheliale Zelldichte (ECD) war im Gesamtkollektiv sowie im Keratokonus-Kollektiv postoperativ nach DALK höher als nach pKPL in Übereinstimmung mit anderen Studien.<sup>68,78,79</sup> Außerdem stimmten diesbezüglich die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 16 Studien (72 DALKs, 55 pKPLs) mit unserer Studie mit einer Anzahl von 204 DALKs überein.<sup>70</sup>

Der Ausgangswert der endothelialen Zelldichte ist vor den konvertierten Operationen (pKPLs) niedriger als vor erfolgreich durchgeführten DALKs. Ein fortgeschrittenes Keratokonus-Stadium ist assoziiert mit einer niedrigeren ECD.<sup>80</sup> Desgleichen geht es



vermehrt mit kornealen Narben einher, die das Konversionsrisiko erhöhen.<sup>49</sup> Daher sind vermehrt Patienten mit einer niedrigen ECD in der pKPL-Gruppe vertreten.

Nach DALK zeigt sich ein konstanter Verlauf der endothelialen Zelldichte ohne starken Abfall postoperativ. Dies ist auch in anderen Studien gezeigt worden.<sup>35,79</sup> Hingegen zeigt die endotheliale Zelldichte nach pKPL eine deutliche Verminderung postoperativ bis zum Endbeobachtungszeitpunkt.<sup>68,78,81</sup>

Bei beiden Operationsmethoden kommt es somit zu einer relativen Verschlechterung der endothelialen Zelldichte. Diese ist nach DALK aber nur minimal. Trotz eines schon präoperativ schlechteren Ausgangswert vor pKPL nimmt die ECD im Verlauf stärker ab, was auch andere Studien belegen.<sup>68,78,79</sup>

Grund für eine niedrige Endothelzelldichte nach pKPL ist die operationsbedingte Entfernung des patienteneigenen Endothels, was zu einem immunologisch bedingten Endothelzellverlust führt. Das patienteneigene Endothel bleibt bei der DALK intakt. Trotzdem beobachtet man auch nach DALK einen leichten Endothelzellverlust, der auf nicht-immunologische Ursachen, wie die allgemeine Manipulation zurückgeführt werden könnte.<sup>78,82</sup>

Die Endothelzellen sind für die Drainage von Flüssigkeit aus der Kornea zuständig. Gibt es zu wenige Endothelzellen, dekompensiert die Kornea und quillt auf. Niedrige Endothelzellzahlen gehen daher mit einer schlechteren Sicht und einer schlechteren Funktion der Kornea einher. Dies kann bis zum kompletten Funktionsverlust und einem Transplantatversagen führen. Daher sollten Patienten mit präoperativ normalen ECD-Werten und strukturell intakten hinteren Kornea-Anteilen eher einer DALK zugeführt werden, um die endothelialen Zellen zu schonen.<sup>78,82</sup>

#### **5.4. Diskussion Densitometrie**

Die Endwerte der Gesamtdensitometrie erreichen ein ähnliches absolutes Niveau nach DALK und nach pKPL in beiden betrachteten Kollektiven. Die zentralen Bereiche zeigen leicht erhöhte Densitometrie-Werte nach DALK. Auch andere Studien beobachten nach DALK höhere Densitometrie-Werte als nach pKPL.<sup>76,83</sup> Die zitierten Studien beziehen sich jedoch nur auf eine niedrige Anzahl an untersuchten DALKs (n=16-28), wohingegen unsere Studie über eine deutlich größere Anzahl an durchgeführten DALKs verfügt (n=204).

Der Ausgangswert der konvertierten Operationen (pKPLs) ist in allen betrachteten Bereichen der Kornea erhöht. Erhöhte Densitometrie-Werte präoperativ können mit stärkerer struktureller Veränderung wie zum Beispiel Narben in der Kornea assoziiert sein. Diese erhöhen das Risiko einer Konversion der Operation von DALK auf pKPL.

Betrachtet man nur die relative Veränderung der Densitometrie-Werte schneidet die pKPL-Gruppe deutlich positiver ab. Dieses ist aber lediglich auf den deutlich erhöhten Ausgangswert vor pKPL zurückzuführen. Vernachlässigt man den präoperativen Wert und betrachtet nur den postoperativen Verlauf der Densitometrie, so zeigt sich bei beiden Operationsmethoden kaum ein Unterschied.<sup>67,76,83,</sup>

Generell ist zu bemerken, dass die Messungen der Densitometrie in den peripheren Bereichen (6-12 mm) nur sehr ungenau und wenig aussagekräftig sind.<sup>66</sup> Daher beschränken sich die meisten Untersuchungen auf die konzentrischen Zonen. Die hintere Schicht der Kornea ist beim Vergleich beider Operationsmethoden von besonderer Bedeutung. Bei der DALK wird in diesem Bereich die Spender-Kornea auf die Wirts-Kornea gelegt. Dadurch kommt es hier zu einer Trübung an der Schnittstelle („Interface-Haze“). Dies tritt bei der pKPL nicht auf.<sup>21</sup>

## **5.5. Diskussion Narbenausmaß bei präoperativer SD-OCT**

In unserer Studie wurden bei 71 Patienten präoperativ eine SD-OCT durchgeführt. Je Patient wurden circa 60 Schnittbilder einzeln ausgewertet. Die größte endotheliale Narbe wurde für jeden Patienten als Grundlage zur Auswertung genommen. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen (OCT-DALKs und OCT-pKPLs) bezogen auf die endothelialen Narben in der SD-OCT war erheblich. Insbesondere der Mittelwert des Narbenausmaßes war vor pKPL deutlich größer als vor DALK. Da das Narbenausmaß nicht normalverteilt ist, wurde zur statistischen Prüfung auf Unterschiede der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test angewandt. Der Unterschied der beiden Gruppen war hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) bei mittlerer Effektstärke.

Die Studie von Ozmen et al. deutet auf einen ähnlichen Zusammenhang zwischen Narben und Perforationswahrscheinlichkeit und die damit einhergehende Konversion auf pKPL hin.<sup>49</sup> Allerdings muss einschränkend gesagt werden, dass hier nicht nur endotheliale Narben, sondern auch stromale Narben, also Narben, die keine Verbindung zur Descemet-Membran haben, berücksichtigt wurden.

Klinische Handlungsanweisungen orientieren sich häufig an Schwellenwerten. Bezogen auf unsere Fragestellung sollte dieser Schwellenwert angeben, wann primär eine DALK oder eine pKPL durchgeführt werden sollte. Wir konnten hier einen Schwellenwert von 100  $\mu\text{m}$  ermitteln (Abb. 69). Unterhalb dieses Schwellenwertes sollte primär eine DALK durchgeführt werden, oberhalb sollte primär eine pKPL erfolgen.

Die tatsächliche Konversionsrate in dem Kollektiv der Patienten mit präoperativer SD-

OCT beträgt 8,45%. Dies entspricht in etwa der Konversionsrate unseres gesamten Kollektivs von 9,73% und auch der allgemeinen Literatur, die das Risiko einer Konversion von DALK auf pKPL intraoperativ mit ungefähr 10% angibt.<sup>64,65</sup> Legt man nun den Schwellenwert von 100 µm zugrunde, würde sich die Konversionsrate auf 1 von 65 geplanten DALKs, also auf 1,54% verkleinern lassen. Das bedeutet eine relative Senkung der Konversionsrate um ca. 7% (s. Ergebnisse). Dies erlaubt somit eine schärfere Indikationsstellung einer DALK in der klinischen Praxis.

## **5.6. Ausblick**

Das Verfahren der DALK scheint der pKPL überlegen zu sein, da sich bei DALK mindestens gleiche, wenn nicht sogar bessere klinische Ergebnisse erzielen lassen. Wichtig ist jedoch die korrekte Indikationsstellung. Die Kenntnis bestimmter Parameter ist von großer Wichtigkeit. Ein schlechter Visus, eine niedrige Korneadicke, eine geringe endotheliale Zelldichte sowie eine hohe Densitometrie führen eher zu einer Konversion auf pKPL. Die Trennschärfe bezüglich der Konversion ist allerdings gering. Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor für die erfolgreiche Durchführung einer DALK ist das Ausmaß endothelialer Narben, die mittels SD-OCT detektiert werden können. Unsere Ergebnisse stellen einen deutlichen Zusammenhang zwischen größter endothelialer Narbe und Erfolg einer DALK-Operation her. Ein Schwellenwert von 100 µm könnte die Konversionsrate in Zukunft von präoperativ ungefähr 10% auf unter 2% senken. Dieser Parameter ist einfach zu ermitteln und bietet im Gegensatz zu den üblichen klinischen Parametern eine sehr große Trennschärfe hinsichtlich der erfolgreichen Durchführung einer DALK. Dies sollte durch prospektive Studien evaluiert werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Grünauer-Kloevekorn C, Duncker GI. Keratokonus: Epidemiologie, Risikofaktoren und Diagnostik. *Klin Monbl Augenheilkd* 2006; 223: 493–502.  
<https://doi.org/10.1055/s-2005-859021>.
- 2 McGhee CNJ. Sir Norman McAlister Gregg Lecture: 150 years of practical observations on the conical cornea-what have we learned? *Clin Experiment Ophthalmol* 2009; 37: 160–76. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2009.02009.x>.
- 3 Raphael Eschmann. Der Keratokonus - Eine Informationsschrift für Interessierte und Betroffene. <https://docplayer.org/4628798-Der-keratokonus-eine-informationsschrift-fuer-interessierte-und-betroffene-version-2010-raphael-eschmann.html> (zuletzt aufgerufen am 04.12.2021).
- 4 Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 297–319.
- 5 Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001; 29: 345–51. <https://doi.org/10.1046/j.1442-9071.2001.d01-16.x>.
- 6 Lass JH, Lembach RG, Park SB, et al. Clinical management of keratoconus. A multicenter analysis. *Ophthalmology* 1990; 97: 433–45.  
[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(90\)32569-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(90)32569-1).
- 7 Wagner H, Barr JT, Zadnik K. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: methods and findings to date. *Cont Lens Anterior Eye* 2007; 30: 223–32. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2007.03.001>.
- 8 Bundesverband deutscher Ophthalmochirurgen. PPP-Behandlungsleitlinien-der-aa0-Übersetzung. <https://docplayer.org/5712560-Der-bdoc-bedankt-sich-bei-der-aa0-fuer-die-freundliche-genehmigung-die-amerikanischen-behandlungsleitlinien-ins-deutsche-uebertragen-zu-duerfen.html> (zuletzt aufgerufen am 08.09.2021).
- 9 Edwards M, Clover GM, Brookes N, Pendergrast D, Chaulk J, McGhee CNJ. Indications for corneal transplantation in New Zealand: 1991-1999. *Cornea* 2002; 21: 152–55. <https://doi.org/10.1097/00003226-200203000-00004>.
- 10 Vail A, Gore SM, Bradley BA, Easty DL, Rogers CA. Corneal transplantation in the United Kingdom and Republic of Ireland. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 650–56.  
<https://doi.org/10.1136/bjo.77.10.650>.
- 11 Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet* 2000; 93: 403–09.
- 12 Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory

- corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984; 28: 293–322.  
[https://doi.org/10.1016/0039-6257\(84\)90094-8](https://doi.org/10.1016/0039-6257(84)90094-8).
- 13 Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 267–73. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(86\)90817-2](https://doi.org/10.1016/0002-9394(86)90817-2).
- 14 Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye (Lond)* 2000; 14 ( Pt 4): 625–28. <https://doi.org/10.1038/eye.2000.154>.
- 15 Ihalainen A. Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. *Acta Ophthalmol Suppl* 1986; 178: 1–64.
- 16 Kohlhaas M. Behandlung des Keratokonus. <https://docplayer.org/11122891-Keratokonuss-markus-kohlhaas-universitaets-augenklinik-dresden-direktor-prof-dr-med-lutz-e-pillunat.html> (zuletzt aufgerufen am 09.11.2021).
- 17 Kasumovic SS, Pavljasevic S, Dacic-Lepara S, Jankov M. The results of corneal cross-linking in the treatment of keratoconus. *Med Arch* 2013; 67: 372–73.
- 18 Seitz B, Langenbacher A, Hager T, Janunts E, El-Husseiny M, Szentmáry N. Penetrating Keratoplasty for Keratoconus - Excimer Versus Femtosecond Laser Trepination. *Open Ophthalmol J* 2017; 11: 225–40.  
<https://doi.org/10.2174/1874364101711010225>.
- 19 Grzybowski A, McGhee CNJ. The early history of keratoconus prior to Nottingham's landmark 1854 treatise on conical cornea: a review. *Clin Exp Optom* 2013; 96: 140–45. <https://doi.org/10.1111/cxo.12035>.
- 20 Nielsen K, Hjortdal J, Pihlmann M, Corydon TJ. Update on the keratoconus genetics. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 106–13. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.02400.x>.
- 21 Cursiefen C, Heindl LM. Perspektiven der tiefen anterioren lamellären Keratoplastik. *Der Ophthalmologe* 2011; 108: 833–839.  
<https://doi.org/10.1007/s00347-011-2331-z>
- 22 Arnalich-Montiel F, Alió Del Barrio JL, Alió JL. Corneal surgery in keratoconus: which type, which technique, which outcomes? *Eye Vis (Lond)* 2016; 3: 2.  
<https://doi.org/10.1186/s40662-016-0033-y>.
- 23 Galvis V, Tello A, Laiton AN, Salcedo SLL. Indications and techniques of corneal transplantation in a referral center in Colombia, South America (2012-2016). *Int Ophthalmol* 2018. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-0994-z>.

- 24 van Dijk K, Parker J, Tong CM, et al. Midstromal isolated Bowman layer graft for reduction of advanced keratoconus: a technique to postpone penetrating or deep anterior lamellar keratoplasty. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 495–501. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.5841>.
- 25 Prof. Dr. B. Seitz ML, FEBO. Deutsches Keratoplastikregister 2019. DOG-Sektion Kornea. <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2010/02/KPL-Register-2019-DOG-Website.pdf> (zuletzt aufgerufen am 02.12.2021).
- 26 Preclik A, Langenbacher A, Seitz B, Cursiefen C. Langzeitverlauf nach perforierender Keratoplastik bei Keratokonus--Auswirkungen von präoperativem Visus und Astigmatismus auf die funktionellen Ergebnisse. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010; 227: 199–207. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109739>.
- 27 Urrets Zavalía A. Fixed, dilated pupil, iris atrophy and secondary glaucoma. A distinct clinical entity following penetrating keratoplasty for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1963; 56: 257–65. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(63\)91861-0](https://doi.org/10.1016/0002-9394(63)91861-0).
- 28 Seitz B, Langenbacher A, Zagrada D, Budde W, Kus MM. Hornhautdimensionen bei verschiedenen Hornhautdystrophien und ihre Bedeutung für die perforierende Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* 2000; 217: 152–58. <https://doi.org/10.1055/s-2000-10338>.
- 29 Stavridis E, Gatziofias Z, Hasenfuß A, Sauter M, Smola S, Seitz B. Ping-Pong-Transmission von Herpes-simplex-Virus 1 nach Hornhauttransplantation. *Ophthalmologe* 2012; 109: 1017–21. <https://doi.org/10.1007/s00347-012-2569-0>.
- 30 Langenbacher A, Seitz B, Nguyen NX, Naumann GOH. Corneal endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty depends on diagnosis: a regression analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 387–92. <https://doi.org/10.1007/s00417-002-0470-2>.
- 31 Krachmer JH, Alldredge OC. Subepithelial infiltrates: a probable sign of corneal transplant rejection. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 2234–37. <https://doi.org/10.1001/archophth.1978.03910060536013>.
- 32 Seitz B, Langenbacher A, Nguyen NX, Kühle M, Naumann GOH. Long-term follow-up of intraocular pressure after penetrating keratoplasty for keratoconus and Fuchs' dystrophy: comparison of mechanical and Excimer laser trephination. *Cornea* 2002; 21: 368–73. <https://doi.org/10.1097/00003226-200205000-00008>.
- 33 Cursiefen C, Kühle M, Naumann GO. Changing indications for penetrating keratoplasty: histopathology of 1,250 corneal buttons. *Cornea* 1998; 17: 468–70. <https://doi.org/10.1097/00003226-199809000-00002>.

- 34 Cursiefen C, Kruse FE. DMEK: posteriore lamelläre Keratoplastiktechnik. *Ophthalmologe* 2010; 107: 370–76. <https://doi.org/10.1007/s00347-010-2155-2>.
- 35 Schaub F, Heindl LM, Enders P, Roters S, Bachmann BO, Cursiefen C. Tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik : Erfahrungen und Ergebnisse der ersten 100 konsekutiven DALK aus der Kölner Universitätsaugenklinik. *Ophthalmologe* 2017; 114: 1019–26. <https://doi.org/10.1007/s00347-016-0424-4>.
- 36 Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology* 2011; 118: 209–18. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.11.002>.
- 37 Unal M, Bilgin B, Yucel I, Akar Y, Apaydin C. Conversion to deep anterior lamellar keratoplasty (DALK): learning curve with big-bubble technique. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010; 41: 642–50. <https://doi.org/10.3928/15428877-20100929-09>.
- 38 Kubaloglu A, Sari ES, Unal M, et al. Long-term results of deep anterior lamellar keratoplasty for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 760-767.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.11.020>.
- 39 Cheng YYY, Visser N, Schouten JS, et al. Endothelial cell loss and visual outcome of deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty: a randomized multicenter clinical trial. *Ophthalmology* 2011; 118: 302–09. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.06.005>.
- 40 Heindl LM, Riss S, Bachmann BO, Laaser K, Kruse FE, Cursiefen C. Split cornea transplantation for 2 recipients: a new strategy to reduce corneal tissue cost and shortage. *Ophthalmology* 2011; 118: 294–301. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.05.025>.
- 41 Heindl LM, Riss S, Laaser K, Bachmann BO, Kruse FE, Cursiefen C. Split cornea transplantation for 2 recipients - review of the first 100 consecutive patients. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 523-532.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.03.021>.
- 42 Krumeich JH, Knülle A, Krumeich BM. Tiefe lamelläre Keratoplastik vs. perforierende Keratoplastik: Klinische und statistische Analyse. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008; 225: 637–48. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1027485>.
- 43 Sanctis U de, Alovise C, Bauchiero L, et al. Changing trends in corneal graft surgery: a ten-year review. *Int J Ophthalmol* 2016; 9: 48–52. <https://doi.org/10.18240/ijo.2016.01.08>.
- 44 Yüksel B, Kandemir B, Uzunel UD, Çelik O, Ceylan S, Küsbeci T. Comparison of visual and topographic outcomes of deep-anterior lamellar keratoplasty and

- penetrating keratoplasty in keratoconus. *Int J Ophthalmol* 2017; 10: 385–90.  
<https://doi.org/10.18240/ijo.2017.03.10>.
- 45 Cursiefen C, Schaub F, Bachmann B. Update: Tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK) bei Keratokonus. Wann, Wie und Warum. *Ophthalmologe* 2016; 113: 204–12. <https://doi.org/10.1007/s00347-015-0204-6>.
- 46 Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. Cham (CH), 2019.
- 47 Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *BioTechniques* 2005; 39: S6-13.  
<https://doi.org/10.2144/000112090>.
- 48 Cyriak Nathanael Schulz-Wackerbarth, Prof. Dr. med. Salvatore Grisanti. Evaluation der Spaltlampen Spectral Radar Optischen Kohärenztomographie (SL SR OCT) und Vergleich mit SL OCT und Stratus OCT bei physiologischen und pathologischen Befunden des vorderen und hinteren Augenabschnittes. Lübeck.
- 49 Ozmen MC, Yesilirmak N, Aydin B, Ceylanoglu KS, Atalay HT, Akata F. Prediction of Descemet Membrane Perforation During Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in Patients With Keratoconus With Stromal Scar. *Eye Contact Lens* 2017.  
<https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000434>.
- 50 Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. Cham (CH), 2019.
- 51 Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2002; 7: 457–63. <https://doi.org/10.1117/1.1482379>.
- 52 Toth CA, Narayan DG, Boppart SA, et al. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1425–28. <https://doi.org/10.1001/archopht.1997.01100160595012>.
- 53 Seh-Netz e.V. 2000 — 2022 Schwerbehindertenausweis — Informationen für behinderte Menschen. <https://www.schwerbehindertenausweis.de/sehbehinderung-und-blindheit> (zuletzt aufgerufen am 02.12.2021).
- 54 Leat SJ, Yakobchuk-Stanger C, Irving EL. Differential visual acuity - A new approach to measuring visual acuity. *J Optom* 2020; 13: 41–49.  
<https://doi.org/10.1016/j.optom.2019.04.002>.
- 55 Yohan Ko Lee. Irregularität der hinteren Hornhautoberfläche nach



- Femtosekundenlaser-assistierter versus Mikrokeratom-assistierter Descemet stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK), 2015. Dissertation Philipps-Universität Marburg.
- 56 Thompson RW, Price MO, Bowers PJ, Price FW. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2003; 110: 1396–402. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00463-9](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00463-9).
- 57 Terry MA, Ousley PJ. Endothelial replacement without surface corneal incisions or sutures: topography of the deep lamellar endothelial keratoplasty procedure. *Cornea* 2001; 20: 14–18. <https://doi.org/10.1097/00003226-200101000-00002>.
- 58 Krister Kuhnhardt. Einflussfaktoren auf die Hornhautdickenprogression vom dünnsten Punkt der Hornhaut bis in die Peripherie, 2014. Dissertation Universität Hamburg.
- 59 Sanctis U de, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology* 2008; 115: 1534–39. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.02.020>.
- 60 Chen D, Lam AKC. Intrasession and intersession repeatability of the Pentacam system on posterior corneal assessment in the normal human eye. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 448–54. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2006.11.008>.
- 61 Alnawaiseh M, Eter N. Korneale Densitometrie : Stellenwert in der Keratokonusdiagnostik. *Ophthalmologe* 2018; 115: 737–43. <https://doi.org/10.1007/s00347-018-0667-3>.
- 62 Lopes B, Ramos I, Ambrósio R. Corneal densitometry in keratoconus. *Cornea* 2014; 33: 1282–86. <https://doi.org/10.1097/ICO.000000000000266>.
- 63 Ní Dhubhghaill S, Rozema JJ, Jongenelen S, Ruiz Hidalgo I, Zakaria N, Tassignon M-J. Normative values for corneal densitometry analysis by Scheimpflug optical assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 162–68. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13236>.
- 64 Thanitcul C, Mathews P, Woreta FA, Akpek EK, Varadaraj V, Srikumaran D. Surgeon Preference for Keratoplasty Techniques and Barriers to Performing Deep Anterior Lamellar Keratoplasty. *Cornea* 2020; Publish Ahead of Print. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002644>.
- 65 Myerscough J, Friehmann A, Bovone C, Mimouni M, Busin M. Evaluation of the risk factors associated with conversion of intended deep anterior lamellar keratoplasty to penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2020; 104: 764–67.

<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314352>.

- 66 Alnawaiseh M, Eter N. Korneale Densitometrie : Stellenwert in der Keratokonusdiagnostik. *Ophthalmologe* 2018; 115: 737–43. <https://doi.org/10.1007/s00347-018-0667-3>.
- 67 Dong J, Zhang Y, Zhang H, et al. Corneal densitometry in high myopia. *BMC Ophthalmol* 2018; 18: 182. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0851-x>.
- 68 Liu H, Liu S, Tao H, Hu S, Deng Z, Tan J. A retrospective study comparing DALK and PKP in the treatment of necrotizing stromal keratitis. *Int Ophthalmol* 2020; 40: 1713–21. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01339-y>.
- 69 Akdemir MO, Kandemir B, Sayman IB, Selvi C, Kamil Dogan O. Comparison of contrast sensitivity and visual acuity between deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Int J Ophthalmol* 2012; 5: 737–41. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2012.06.16>.
- 70 Liu H, Chen Y, Wang P, et al. Efficacy and safety of deep anterior lamellar keratoplasty vs. penetrating keratoplasty for keratoconus: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0113332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113332>.
- 71 Noble BA, Agrawal A, Collins C, Saldana M, Brogden PR, Zuberbuhler B. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK): visual outcome and complications for a heterogeneous group of corneal pathologies. *Cornea* 2007; 26: 59–64. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000240080.99832.f3>.
- 72 Han DCY, Mehta JS, Por YM, Htoon HM, Tan DTH. Comparison of outcomes of lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 744-751.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.05.028>.
- 73 Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology* 2011; 118: 209–18. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.11.002>.
- 74 Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 398–403. [https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(01\)01181-6](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(01)01181-6).
- 75 Seitz B, Cursiefen C, El-Husseiny M, Viestenz A, Langenbacher A, Szentmáry N. DALK und perforierende Laserkeratoplastik bei fortgeschrittenem Keratokonus. *Ophthalmologe* 2013; 110: 839–48. <https://doi.org/10.1007/s00347-013-2822-1>.
- 76 Alzahrani K, Dardin S-F, Carley F, Brahma A, Morley D, Hillarby MC. Corneal clarity measurements in patients with keratoconus undergoing either penetrating or deep

- anterior lamellar keratoplasty. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 577–85.  
<https://doi.org/10.2147/OPTH.S157286>.
- 77 Seitz B. Stadiengerechte Therapie des Keratokonus und Oskar Fehr Lecture. *Klin Monbl Augenheilkd* 2016; 233: 692–94. <https://doi.org/10.1055/s-0042-107167>.
- 78 Zhang Y, Wu S, Yao Y. Long-term comparison of full-bed deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in treating keratoconus. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013; 14: 438–50. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1200272>.
- 79 Oh BL, Kim MK, Wee WR. Comparison of clinical outcomes of same-size grafting between deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus. *Korean J Ophthalmol* 2013; 27: 322–30.  
<https://doi.org/10.3341/kjo.2013.27.5.322>.
- 80 Elmassry A, Osman A, Sabry M, et al. Corneal endothelial cells changes in different stages of Keratoconus: a multi-Centre clinical study. *BMC Ophthalmol* 2021; 21: 143. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-01913-7>.
- 81 Bahar I, Kaiserman I, Srinivasan S, Ya-Ping J, Slomovic AR, Rootman DS. Comparison of three different techniques of corneal transplantation for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 905-12.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.06.034>.
- 82 Cheng YYY, Visser N, Schouten JS, et al. Endothelial cell loss and visual outcome of deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty: a randomized multicenter clinical trial. *Ophthalmology* 2011; 118: 302–09.
- 83 Koh S, Maeda N, Nakagawa T, Nishida K. Quality of vision in eyes after selective lamellar keratoplasty. *Cornea* 2012; 31 Suppl 1: S45-9.  
<https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318269c9cd>.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation nach Amsler.....	11
Abbildung 2: Einteilung des Keratokonus nach Krumeich .....	11
Abbildung 3: Frühe Zeichnung des Keratokonus von Dr. James Wardrop (1808).....	13
Abbildung 4: Histologie: Stroma der Wirtshornhaut nach Luftinjektion .....	18
Abbildung 5: Auflösungsvermögen verschiedener bildgebender Verfahren .....	20
Abbildung 6: Gruppeneinteilung der durchgeführten Studie von Christian Rieband ....	25
Abbildung 7: Schematische Darstellung der kornealen Densitometrie .....	27
Abbildung 8: Darstellung der verschiedenen Densitometrie-Werte in einer Matrix .....	27
Abbildung 9: Darstellung des Michelson Interferometer .....	29
Abbildung 10: Aufnahme Heidelberger Eye-Explorer, Uniklinik Köln, Germany .....	31
Abbildung 11: Aufnahme Heidelberger Eye-Explorer, Uniklinik Köln, Germany .....	31
Abbildung 12: Follow Up Visus (LogMAR BCVA) .....	33
Abbildung 13: Follow Up Zentrale Korneadicke (CCT).....	34
Abbildung 14: Follow Up Endotheliale Zelldichte (ECD).....	34
Abbildung 15: Follow Up Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm) .....	35
Abbildung 16: Follow Up Zentrale Densitometrie (TL 0-2mm) .....	35
Abbildung 17: Follow Up Zentrale Densitometrie der hinteren Schicht (PL 0-2mm).....	36
Abbildung 18: Visus (LogMAR BCVA) aller DALKs .....	37
Abbildung 19: Zentrale Korneadicke (CCT) aller DALKs .....	38
Abbildung 20: Endotheliale Zelldichte (ECD) aller DALKs .....	38
Abbildung 21: Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm) aller DALKs .....	39
Abbildung 22: Zentrale Densitometrie (TL 0-2mm) aller DALKs .....	39
Abbildung 23: Zentrale Densitometrie der hinteren Schicht (PL 0-2mm) aller DALKs..	40
Abbildung 24: Visus (LogMAR BCVA) aller pKPLs.....	40
Abbildung 25: Zentrale Korneadicke (CCT) aller pKPLs.....	41
Abbildung 26: Endotheliale Zelldichte (ECD) aller pKPLs .....	41
Abbildung 27: Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm) aller pKPLs .....	42
Abbildung 28: Zentrale Densitometrie (TL 0-2mm) aller pKPLs.....	42
Abbildung 29: Zentrale Densitometrie der hinteren Schicht (PL 0-2mm) aller pKPLs ..	43
Abbildung 30: Visus (LogMAR BCVA) Vergleich .....	44
Abbildung 31: Zentrale Korneadicke (CCT) Vergleich .....	44
Abbildung 32: Endotheliale Zelldichte (ECD) Vergleich .....	45
Abbildung 33: Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm) Vergleich .....	46
Abbildung 34: Zentrale Densitometrie (TL 0-2mm) Vergleich .....	46
Abbildung 35: Zentrale Densitometrie der hinteren Schicht (PL 0-2mm) Vergleich.....	47
Abbildung 36: Prozentuale Änderung Vergleich Visus (LogMAR BCVA) .....	48
Abbildung 37: Prozentuale Änderung Vergleich Zentrale Korneadicke (CCT) .....	48
Abbildung 38: Prozentuale Änderung Vergleich Endotheliale Zelldichte (ECD).....	49
Abbildung 39: Prozentuale Änderung Vergleich Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm) ..	49
Abbildung 40: Prozentuale Änderung Vergleich Zentrale Densitometrie (TL 0-2mm) ..	50
Abbildung 41: Prozentuale Änderung Vergleich Zentrale Dens...(PL 0-2mm) .....	50
Abbildung 42: Keratokonus: Visus (LogMAR BCVA) aller DALKs .....	51
Abbildung 43: Keratokonus: Zentrale Korneadicke (CCT) aller DALKs .....	52
Abbildung 44: Keratokonus: Endotheliale Zelldichte (ECD) aller DALKs .....	52
Abbildung 45: Keratokonus: Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm) aller DALKs.....	53
Abbildung 46: Keratokonus: Zentrale Densitometrie (TL 0-2mm) aller DALKs .....	53
Abbildung 47: Keratokonus: Zentrale Dens...(PL 0-2mm) aller DALKs .....	54
Abbildung 48: Keratokonus: Visus (LogMAR BCVA) aller pKPLs .....	54
Abbildung 49: Keratokonus: Zentrale Korneadicke (CCT) aller pKPLs .....	55
Abbildung 50: Keratokonus: Endotheliale Zelldichte (ECD) aller pKPLs.....	55
Abbildung 51: Keratokonus: Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm) aller pKPLs .....	56
Abbildung 52: Keratokonus: Zentrale Densitometrie (TL 0-2mm) aller pKPLs .....	56
Abbildung 53: Keratokonus: Zentrale Dens...(PL 0-2mm) aller pKPLs.....	57

Abbildung 54: Keratokonus: Visus (LogMAR BCVA) Vergleich.....	58
Abbildung 55: Keratokonus: Zentrale Korneadicke (CCT) Vergleich .....	58
Abbildung 56: Keratokonus: Endotheliale Zelldichte (ECD) Vergleich .....	59
Abbildung 57: Keratokonus: Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm) Vergleich.....	60
Abbildung 58: Keratokonus: Zentrale Densitometrie (TL 0-2mm) Vergleich.....	60
Abbildung 59: Keratokonus: Zentrale Dens... (PL 0-2mm) Vergleich .....	61
Abbildung 60: Keratokonus: Prozentuale Änderung Vergleich Visus (LogMAR BCVA)	62
Abbildung 61: Keratokonus: Prozentuale Änderung Vergleich... (CCT) .....	62
Abbildung 62: Keratokonus: Prozentuale Änderung Vergleich... (ECD) .....	63
Abbildung 63: Keratokonus: Prozentuale Änderung Vergleich... (TL 0-12mm).....	63
Abbildung 64: Keratokonus: Prozentuale Änderung Vergleich... (TL 0-2mm).....	64
Abbildung 65: Keratokonus: Prozentuale Änderung Vergleich... (PL 0-2mm) .....	64
Abbildung 66: Mittelwert und Standardabweichung des Narbenausmaßes .....	65
Abbildung 67: Häufigkeitsverteilung der gemessenen Narben .....	66
Abbildung 68: Narbenausmaß Rohdaten nach Größe der endothelialen Narbe .....	67
Abbildung 69: Vergleich Narbenausmaß mit Schwellenwert.....	68
Abbildung 70: 4-Felder-Tafel der erfolgten Operationen nach Narbengrößen .....	68

## 7.2. Tabellenanhang

### Visus (LogMAR BCVA):

Operation	Wert	T0	T1	T2	T3	T4	T5
DALK	<b>Me-dian(Q2)</b>	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	<b>0,65</b>	<b>0,70</b>	<b>0,52</b>	<b>0,52</b>
	Q1	0,52	0,625	0,4	0,375	0,30	0,30
	Q3	1,375	1,30	1,00	1,00	0,80	0,80
pKPL	<b>Me-dian(Q2)</b>	<b>1,15</b>	<b>0,80</b>	<b>0,60</b>	<b>0,545</b>	<b>0,40</b>	<b>0,52</b>
	Q1	0,66	0,60	0,40	0,325	0,26	0,30
	Q3	1,61	1,30	0,80	0,925	0,90	0,60
K-DALK	<b>Me-dian(Q2)</b>	<b>1,00</b>	<b>0,82</b>	<b>0,52</b>	<b>0,60</b>	<b>0,52</b>	<b>0,40</b>
	Q1	0,52	0,60	0,40	0,30	0,30	0,22
	Q3	1,40	1,30	1,00	0,80	0,70	0,70
K-pKPL	<b>Me-dian(Q2)</b>	<b>1,30</b>	<b>0,80</b>	<b>0,65</b>	<b>0,60</b>	<b>0,30</b>	<b>0,52</b>
	Q1	0,52	0,60	0,40	0,30	0,22	0,28
	Q3	1,70	1,30	0,80	1,00	0,80	0,625

### Zentrale Korneadicke (CCT):

Operation	Wert	T0	T1	T2	T3	T4	T5
DALK	<b>Me-dian(Q2)</b>	<b>404</b>	<b>550</b>	<b>547</b>	<b>539,5</b>	<b>534</b>	<b>546</b>
	Q1	335	508	514,75	506,5	506,5	519
	Q3	474	636	593,75	592	565,5	583
pKPL	<b>Me-dian(Q2)</b>	<b>306</b>	<b>568</b>	<b>512</b>	<b>528,5</b>	<b>581,5</b>	<b>541</b>
	Q1	237,5	510	481	488,25	546,5	525,75
	Q3	343,5	614,75	532	553,75	680,5	576
K-DALK	<b>Me-dian(Q2)</b>	<b>378</b>	<b>534</b>	<b>531</b>	<b>521</b>	<b>529</b>	<b>547</b>
	Q1	316	503,25	498	494,5	502,5	519
	Q3	431	568,5	562	570	552	582
K-pKPL	<b>Me-dian(Q2)</b>	<b>303</b>	<b>518</b>	<b>512</b>	<b>508</b>	<b>581,5</b>	<b>538</b>
	Q1	230,5	510	389	478	542,5	524
	Q3	334,75	608	557		796,75	567

### Endotheliale Zelldichte (ECD):

Operation	Wert	T0	T1	T2	T3	T4	T5
DALK	<b>Me-dian(Q2)</b>	<b>2271</b>	<b>2245</b>	<b>2280,5</b>	<b>2182</b>	<b>2089</b>	<b>2146</b>
	Q1	1801	1853,5	1854,5	1880,25	1850,5	1806
	Q3	2574	2473	2435,25	2446,25	2433,75	2354
pKPL	<b>Me-dian(Q2)</b>	<b>1958</b>	<b>1851</b>	<b>2046</b>	<b>2014</b>	<b>1807</b>	<b>1616,5</b>
	Q1	1594,75	1724	1770	1414,5	1423	1497
	Q3	2312,25	2233	2145	2416,5	2259	1959,25
K-DALK	<b>Me-dian(Q2)</b>	<b>2337</b>	<b>2307</b>	<b>2335</b>	<b>2271</b>	<b>2244</b>	<b>2154</b>
	Q1	1883	1865	2012	1955	1885	1832
	Q3	2614,5	2501	2528,5	2529,75	2458	2405
K-pKPL	<b>Me-dian(Q2)</b>	<b>1963</b>	<b>1732</b>	<b>2052</b>	<b>2014</b>	<b>2031</b>	<b>1600,5</b>
	Q1	1670,5	1587,5	1647,5	1414,5	1353,5	1481
	Q3	2323,5	2217	2173	2416,5	2293,5	1983,75

### Gesamtdensitometrie (TL 0-12mm):

Operation	Wert	T0	T1	T2	T3	T4	T5
DALK	Me-dian(Q2)	21,7	27,95	30,4	29,4	25,9	26,2
	Q1	18,275	23,925	24,6	22,6	22,5	23,025
	Q3	32,75	34,475	34,6	34,8	32,25	32,75
pKPL	Me-dian(Q2)	23,15	26,8	28,6	28,7	27,0	26,0
	Q1	20,525	22,875	26,2	21,8	25,7	23,1
	Q3	27,175	29,0				31,6
K-DALK	Me-dian(Q2)	20,3	25,2	25,2	25,5	24,45	24,8
	Q1	17,35	23,1	22,25	21,55	22,05	22,475
	Q3	22,9	32,2	31,15	30,2	28,3	30,925
K-pKPL	Me-dian(Q2)	23,15	26,8	28,6	28,7	27,0	25,6
	Q1	20,525	22,875	26,2	21,8	25,7	22,5
	Q3	27,175	29,0				32,55

### Zentrale Densitometrie (TL 0-2mm):

Operation	Wert	T0	T1	T2	T3	T4	T5
DALK	Me-dian(Q2)	27,5	26,55	26,8	24,6	22,6	23,7
	Q1	20,9	22,625	21,7	20,5	19,5	20,35
	Q3	44,9	35,375	35,3	35,3	28,8	29,25
pKPL	Me-dian(Q2)	35,4	25,45	28,2	23,55	22,55	20,4
	Q1	29,125	23,475	23,0	20,1	21,3	19,3
	Q3	64,375	27,25				25,0
K-DALK	Me-dian(Q2)	24,15	25,7	24,6	21,6	22,35	23,1
	Q1	20,125	20,9	20,05	19,1	19,375	20,2
	Q3	33,6	29,4	31,7	28,025	27,8	27,5
K-pKPL	Me-dian(Q2)	35,4	25,45	28,2	23,55	22,55	20,15
	Q1	29,125	23,475	23,0	20,1	21,3	19,15
	Q3	64,375	27,25				25,85

### Zentrale Densitometrie der hinteren Schicht (PL 0-2mm):

Operation	Wert	T0	T1	T2	T3	T4	T5
DALK	Me-dian(Q2)	14,6	18,65	19,5	17,7	15,5	17,0
	Q1	12,3	13,35	13,3	11,1	11,75	12,45
	Q3	19,3	23,75	27,5	24,7	21,2	22,85
pKPL	Me-dian(Q2)	21,5	15,15	16,3	15,85	14,3	14,5
	Q1	15,35	14,375	13,6	14,4	13,1	13,1
	Q3	43,725	17,675				16,05
K-DALK	Me-dian(Q2)	14,0	17,8	18,1	15,2	14,3	16,6
	Q1	11,725	13,5	11,65	10,325	11,4	11,1
	Q3	16,925	23,3	25,1	21,5	19,925	20,0
K-pKPL	Me-dian(Q2)	21,5	15,15	16,3	15,85	14,3	14,35
	Q1	15,35	14,375	13,6	14,4	13,1	12,95
	Q3	43,725	17,675				15,325