

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

**Untersuchung der
Fuchs-Endotheldystrophie mittels
Scheimpflug-Bildgebung : Korrelation
zwischen der subendothelialen fibrillären
Schicht und der Hornhaut-Dicke**

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

vorgelegt von
Orlando Özer
aus
Bergisch Gladbach

promoviert am 16. Mai 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Druckjahr 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter : Professor Dr. med. M. Matthaei

2. Gutachterin : Privatdozentin Dr. med. T. Schick

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 keine Unterstützungsleistungen erhalten.

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.


Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden nach entsprechender Anleitung durch Herrn Professor Dr. med Mario Matthaei, Herrn Professor Dr. med. Björn Bachmann und Herrn Mert Mestanoglu von mir selbst im Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln erhoben und ausgewertet.

Die in diesem Zusammenhang auf den Krankenstationen und im Fotolabor des Zentrums für Augenheilkunde durchgeführten Untersuchungen wurden von mir selbst durchgeführt oder die Daten wurden anhand von Einsicht in die elektronischen Patientenakten der Krankenhaus-Informationssysteme erhoben.

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 02.01.2023

Unterschrift: 

Danksagung

Mein besonderer und ausdrücklicher Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Mario Matthaei, für die Überlassung des Themas, die eingehende und gewissenhafte Einarbeitung und Betreuung während der Projektphase sowie die freundliche Unterstützung bei der Fertigstellung der Dissertation. Außerdem danke ich ausdrücklich Herrn Professor Dr. med. Björn Bachmann für die Beratung bei der Themenauswahl und für die Betreuung während der Projektphase. Für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Daten bedanke ich mich bei Frau Dr. rer. nat. Petra Schiller, Institut für Medizinische Biometrie, Bioinformatik und Epidemiologie der Universität zu Köln. Für die Beratung bei der Analyse der Bildgebungsbefunde danke ich Herrn Mert Mestanoglu, Cornea Lab - Experimentelle Augenheilkunde, Universität zu Köln. Ein weiterer Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern auf den Krankenstationen des Zentrums für Augenheilkunde der Universität zu Köln für die logistische Hilfe bei der Datenerhebung.

Mein abschließender und ausdrücklicher Dank gilt dem Direktor des Zentrums für Augenheilkunde der Universität zu Köln, Herrn Professor Dr. med. Claus Cursiefen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	5
I. Abkürzungsverzeichnis	7
1 Zusammenfassung	8
2 Einleitung	10
2.1 Aufbau der menschlichen Augen-Hornhaut	10
2.1.1 Epithelschicht	11
2.1.2 Epitheliale Basalmembran und Bowman-Membran	11
2.1.3 Stroma	11
2.1.4 Descemet-Membran	11
2.1.5 Endothelschicht	11
2.2 Optische Eigenschaften der menschlichen Augen-Hornhaut	13
2.3 Funktion der kornealen Endothelzellen	13
2.4 Fuchs-Endotheldystrophie	14
2.4.1 Definition und Epidemiologie der Fuchs-Endotheldystrophie	14
2.4.2 Pathogenese der Fuchs-Endotheldystrophie	15
2.4.2.1 Betroffene Gene bei Fuchs-Endotheldystrophie	15
2.4.2.2 Risikofaktoren bei Fuchs-Endotheldystrophie	16
2.4.2.3 Pathophysiologie der Fuchs-Endotheldystrophie	16
2.4.3 Pathomorphologie der Fuchs-Endotheldystrophie	17
2.4.4 Symptomatik der Fuchs-Endotheldystrophie	20
2.4.5 Klinische Diagnostik der Fuchs-Endotheldystrophie	21
2.4.5.1 Spaltlampen-Mikroskopie	21
2.4.5.2 Weiterführende Diagnostik : Konfokalmikroskopie, Fotografie, Endothelzelldicke-Messung, Scheimpflug-Tomographie/Densitometrie	21
2.4.6 Therapie der Fuchs-Endotheldystrophie durch Keratoplastik	22
2.4.7 Die fibrilläre Schicht (Fibrillar Layer) bei Fuchs-Endotheldystrophie	23
2.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit	25
3 Material und Methoden	26

3.1	Studiendesign und Patientenauswahl.....	26
3.2	Klinische Untersuchung und Bildgebung	27
3.2.1	Scheimpflug-Bildgebung.....	27
3.2.2	Scheimpflug-Backscatter Bilddaten-Analyse	28
3.2.3	Scheimpflug-Pachymetrie Daten-Analyse	29
3.2.4	Festlegung und vergleichende Analyse von FL-positiven und FL-negativen Augen.....	29
3.2.5	Korrelationsanalysen.....	32
3.3	Statistische Analyse	32
4	Ergebnisse	33
4.1	Scheimpflug-Backscatter-Bilddaten.....	34
4.2	Vergleichende statistische Analyse der fokalen Backscatter-Werte in FL-positiven und FL-negativen Augen	34
4.3	Pachymetrie-Daten	36
4.4	Vergleichende statistische Analyse der Pachymetrie-Daten von FL-positiven und FL-negativen Augen.....	36
4.5	Korrelationsanalysen.....	38
5	Diskussion	39
6	Literaturverzeichnis	48
7	Anhang	59
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	59
7.2	Tabellenverzeichnis	61
8	Vorabveröffentlichung von Ergebnissen	61

I. Abkürzungsverzeichnis

ABL	Anterior banded layer
ACB	Apex corneal backscatter
ACT	Apex corneal thickness
AM	Ante meridiem
CEC	Corneal endothelial cells, Korneale Endothelzellen
CCT	Central corneal thickness
DMEK	Descemet membrane endothelial keratoplasty
DSAEK	Descemet stripping automated endothelial keratoplasty
DSO	Descemet stripping only
EZM	Extrazellularmatrix
FED	Fuchs-Endotheldystrophie
FL	Fibrillar layer
GSU	Gray scale unit
KPL	Keratoplastik
mm	Millimeter (10^{-3} m)
μm	Mikrometer (10^{-6} m)
nm	Nanometer (10^{-9} m)
MW	Mittelwert
OCT	Optische Kohärenztomographie
PBL	Posterior banded layer
PM	Post meridiem
PNBL	Posterior non-banded layer
PCB	Peripheral corneal backscatter
PCT	Peripheral corneal thickness
ROCK	Rho-associated protein kinase
SD	Standardabweichung

1 Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung: Die Hornhaut ist die vordere Abgrenzung des Auges und hat die Funktion eines klaren und avaskulären Fensters, über das Lichtstrahlen einfallen. Die Fuchs-Endotheldystrophie (FED) ist eine häufige Form der funktionell beeinträchtigenden Hornhaut-Dystrophien. In fortgeschrittenen Stadien der FED zeigen sich zentrale geographische subendotheliale Kollagenansammlungen in Form einer fibrillären Schicht (Fibrillar Layer = FL). Vorarbeiten zeigten im FL-Areal eine signifikante Abnahme der Dichte kornealer Endothelzellen (CEC) und eine Zunahme der Reflektivität (Backscatter) der Hornhaut. Die vorliegende Studie untersuchte die Assoziation der FL mit kornealer Ödembildung sowie deren Lokalisation.

Methoden: Analyse von Patienten (n=96), die sich am Zentrum für Augenheilkunde der Universitätsklinik Köln, Deutschland, bei fortgeschrittener FED zur lamellären Keratoplastik mittels Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) vorstellten. Es erfolgte Spaltlampen-Mikroskopie mit FED-Grading gefolgt von Scheimpflug-Bildgebung mit einer face-Backscatter-Analyse sowie Analyse der Hornhautdicke durch Pachymetrie. Im weiteren erfolgten Korrelationsanalysen zwischen FL-Abmessungen und den Pachymetrie-Werten sowie zwischen fokalen Backscatter- und Pachymetrie-Werten.

Ergebnisse: Das Vorhandensein einer FL wurde bei 74% (n=71) der Patienten festgestellt. Die Pachymetrie-Messungen in FL-positiven versus FL-negativen Augen ergaben eine zentrale Hornhautdicke (CCT) von $615 \pm 52 \mu\text{m}$ und $575 \pm 48 \mu\text{m}$ ($p=0.001$) und für die Hornhautdicke am Apex (ACT) $614 \pm 52 \mu\text{m}$ und $575 \pm 46 \mu\text{m}$ ($p=0.001$). Die peripheren Pachymetrie-Messungen (PCT) ergaben jeweils bei 1 mm ($PCT_{1\text{mm}}$) $616 \pm 50 \mu\text{m}$ und $580 \pm 44 \mu\text{m}$ ($p=0.002$), bei 2 mm ($PCT_{2\text{mm}}$) $625 \pm 48 \mu\text{m}$ und $599 \pm 41 \mu\text{m}$ ($p=0.017$), bei 3 mm ($PCT_{3\text{mm}}$) $651 \pm 46 \mu\text{m}$ und $635 \pm 40 \mu\text{m}$ ($p=0.128$) und bei 4 mm ($PCT_{4\text{mm}}$) $695 \pm 52 \mu\text{m}$ und 686 ± 43 ($p=0.435$).

In FL-positiven Augen zeigten sich eine erhöhte Hornhaut-Dicke und ein erhöhter Backscatter hauptsächlich in zentraler und infero-temporaler Lokalisation. Die Korrelationsanalyse zeigte eine schwache Korrelation zwischen dem maximalen vertikalen Caliper-Durchmesser der FL und den Werten bei ACT und $PCT_{1\text{mm}}$. Außerdem zeigte sich eine moderate Korrelation zwischen dem Backscatter-Wert am Apex (ACB) und der ACT. Im weiteren zeigten sich schwache Korrelationen zwischen den fokalen peripheren Backscatter-Werten (PCB) bei 1 mm ($PCB_{1\text{mm}}$) und der $PCT_{1\text{mm}}$ sowie bei 2 mm ($PCB_{2\text{mm}}$) und der $PCT_{2\text{mm}}$.

Schlussfolgerung: Die Scheimpflug-Backscatter-Bildgebung bei fortgeschrittener FED zeigt eine Assoziation der FL mit erhöhter Hornhaut-Dicke. Das FL-Areal und die erhöhte Hornhaut-Dicke sind hauptsächlich im zentralen und infero-temporalen Hornhaut-Bereich lokalisiert.

Diese Erkenntnis kann in Zukunft einen wichtigen Beitrag zur Progressionsbeurteilung und zur therapeutischen Entscheidungsfindung bei FED-Patienten leisten.

2 Einleitung

2.1 Aufbau der menschlichen Augen-Hornhaut

Der Augapfel des Erwachsenen hat eine kugelförmige Struktur und hat bei normalsichtigen Personen in axialer Richtung eine Länge von ca. 24 mm. Zum dioptrischen, d.h. lichtbrechenden, Anteil des Auges zählt man die Hornhaut (Cornea), die mit Kammerwasser gefüllten Augenkammern, die von der Iris gebildete Pupille, die Linse und den Glaskörper. Die optischen Achsen des Auges fallen durch diese Strukturen hindurch.^{1,2}

Die äußere Hülle des Augapfels bilden die Lederhaut, als weiße, derbe Bindegewebsschicht und nach anterior die in die Lederhaut eingelassene durchsichtige, klare und lichttransparente Hornhaut. Die Hornhaut stellt den anterioren Anteil der äußeren Augenhaut dar und sitzt dem Augapfel nach Art eines Uhrglases mit einer konvexen Wölbung nach außen auf. Die Hornhaut grenzt das Auge nach frontal ab, dient als mechanische und für viele Substanzen undurchlässige Barriere und leistet einen Großteil der Lichttransmission. Die Hornhaut ist demnach die Eintrittsstelle für optische Sinneseindrücke.³⁻⁵

Die Innervation der Hornhaut erfolgt über marklose Nervenfasern des Ramus nasociliaris. Diese sind dem sensiblen Innervationsgebiet des Nervus ophthalmicus zuzuordnen und setzen sich ins Hornhaut-Stroma fort. Ferner enthält die Hornhaut autonome Nervenfasern mit sympathischen Anteilen. Die Hornhaut ist eines der am stärksten innervierten und schmerzempfindlichsten Gewebe des menschlichen Körpers. Die Hornhaut ist avaskulär. Die nutritive Versorgung der Hornhaut erfolgt bradytroph über Diffusion aus dem umliegenden zirkumkornealen Gefäßsystem konjunktivaler, episkleraler und skleraler Gefäße. Der außen anliegende Tränenfilm und das innen anliegende Kammerwasser haben ebenfalls einen nutritiven Effekt durch Stoff- und Ionenaustausch.^{3,5,6}

Der peripher circulär gelegene Hornhaut-Limbus liegt rinnenförmig am Übergang zur Lederhaut. Der Hornhaut-Limbus ist die äußere Begrenzung der Hornhaut und oberflächlich ein Übergang vom Hornhautepithel zum Bindehautepithel. Der Limbus ist wegen der Lokalisation von Stammzellen eine wichtige Region für den Funktionserhalt der Hornhaut.^{3,5}

Der mikroskopische Aufbau der Hornhaut von außen nach innen besteht aus fünf Schichten:

- Epithelschicht
- Epitheliale Basalmembran und Bowman-Membran
- Stroma
- Descemet-Membran
- Endothelschicht.^{1,3,5,7,8}

2.1.1 Epithelschicht

Diese Schicht ist die äußere Begrenzung der Hornhaut und ist als Grenzfläche zur Luft mit einem mehrschichtigen Tränenfilm benetzt, der protektiv wirkt und die optischen Eigenschaften verbessert. Histologisch zeigt die Epithelschicht ein mehrschichtiges, unverhorntes Plattenepithel, welches aus ca. 5-7 Zellschichten besteht und ca. 50-70 µm dick ist. Die unteren basalen Zellschichten weisen eine hohe Mitoserate auf. Die Regeneration der Epithelschicht erfolgt aus kornealen Stammzellen, die in der Limbusregion lokalisiert sind.^{5,7-9}

2.1.2 Epitheliale Basalmembran und Bowman-Membran

Die epitheliale Basalmembran hat eine Dicke von ca. 0,05-1,5 µm. Diese geht über in eine zellfreie ca. 8-30 µm dicke Schicht, die Bowman-Membran, die aus dünnen, ungeordneten Kollagenfibrillen und einer proteoglykanreichen Grundsubstanz besteht. Es finden sich hier hauptsächlich Kollagene der Typen I und V. Die Bowman-Membran ist wichtig für die Hornhautstabilität und hat keine gute Regenerationsfähigkeit, weswegen Verletzungen vermehrt mit Narbenbildungen einhergehen können.^{3,5,8,9}

2.1.3 Stroma

Das Hornhaut-Stroma ist mit ca. 500 µm die bei weitem dickste Schicht der Hornhaut. Diese zellarme Schicht besteht aus ca. 200-250 parallel angeordneten Kollagenfaserbündeln, deren Anordnung eine hohe Festigkeit und optische Transparenz garantiert. Kollagen Typ I hat den größten Anteil (58%), außerdem finden sich v.a. die Kollagen-Typen III, V und VI. Die Stromazellen werden auch Keratozyten genannt und sind den Fibrozyten des Bindegewebes ähnlich. Eingebettet sind Fasern und Zellen in eine Extrazellulärmatrix (EZM), die aus einer glykoproteinreichen Grundsubstanz besteht. Das Stroma enthält sowohl sensible Nervenfasern als auch Makrophagen und lymphatische Zellen.^{3,5,7-10}

2.1.4 Descemet-Membran

Diese Schicht entspricht histologisch der Basalmembran der nach innen angrenzenden kornealen Endothelzellschicht. Die Dicke der Descemet-Membran nimmt im Laufe des Lebens von ca. 3-4 µm bei der Geburt bis zu 10-12 µm im Alter zu. Die Descemet-Membran wird ultrastrukturell unterteilt in eine an das Hornhaut-Stroma angrenzende anteriore gebänderte Schicht (englisch: anterior banded layer (ABL)) und eine an das Hornhaut-Endothel angrenzende posteriore nicht-gebänderte Schicht (englisch: posterior non-banded layer (PNBL), s. Abbildung 2). Hauptbestandteile von ABL und PNBL sind die Kollagen-Typen IV und VIII, sowie Glykoproteine (Fibronectin, Laminin, Thrombospondin).^{3,5,8,11-13}

2.1.5 Endothelschicht

Diese ca. 5 µm dicke Schicht besteht aus einem einschichtigen Plattenepithel hexagonaler Zellen, das bienenwabenartig die gesamte hintere Hornhaut-Oberfläche bedeckt. Die Endothelschicht, deren Zellen vielfach durch tight junctions verbunden sind, grenzt nach innen

an das Kammerwasser der vorderen Augenkammer. Das normale Hornhaut-Endothel hat ein geringes mitotisches Potential und Defekte im Endothelverbund werden hauptsächlich durch Ausbreitung und Migration der verbliebenen Zellen geschlossen. Die kornealen Endothelzellen (CEC) verfügen über ein hohes zelluläres Transportpotential und erhalten durch einen Pump-Leckage-Mechanismus den Zustand der relativen Dehydratation und dadurch die optische Klarheit der Hornhaut.^{3,5,7-9,14}

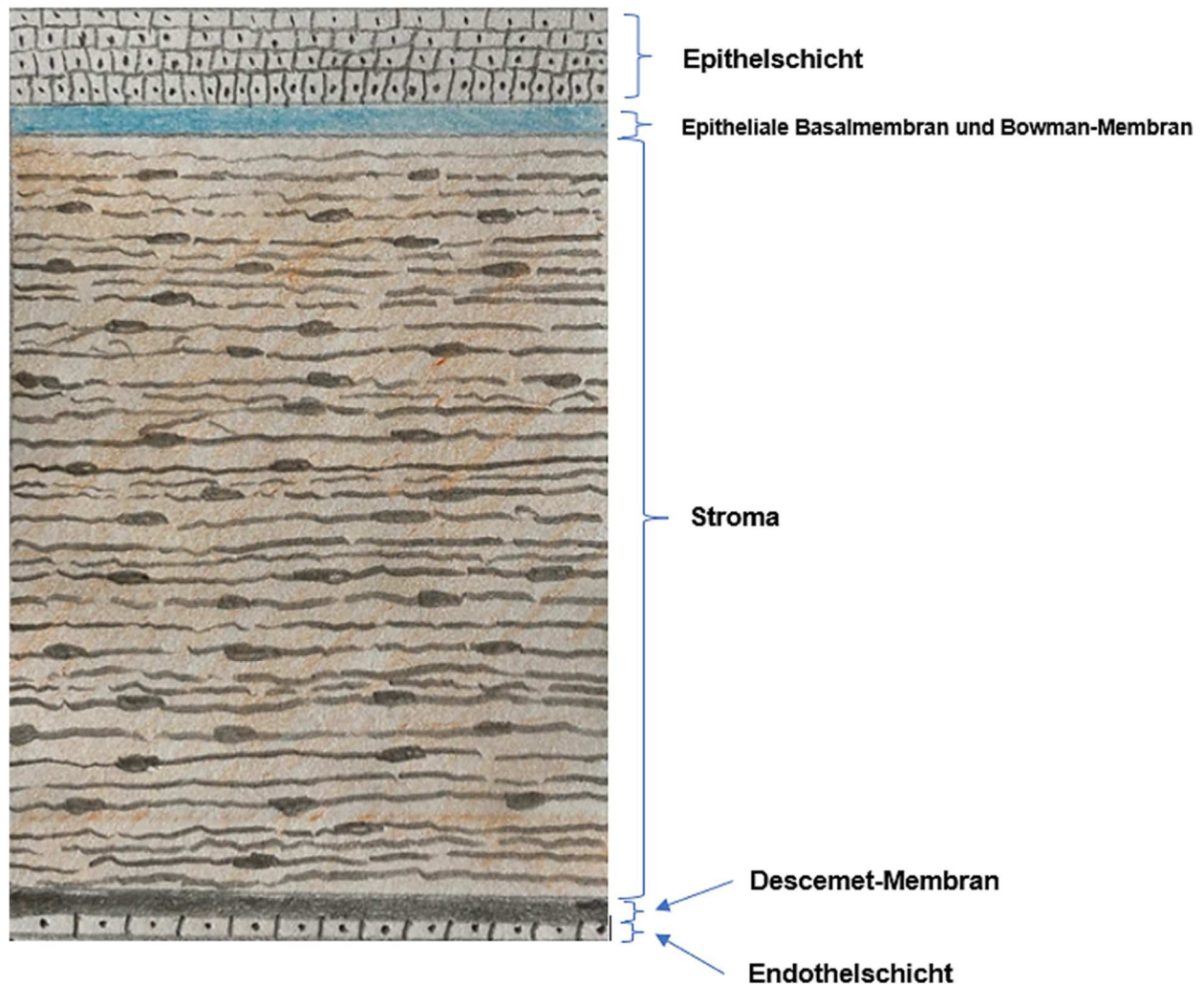


Abbildung 1 : Anatomie der menschlichen Augen-Hornhaut; Schema eines histologischen Schnittbildes;

(Quelle : Eigene Darstellung, in Anlehnung an Grehn, F., *Augenheilkunde*, Springer-Verlag, 31. Aufl.; 2012, Kap. 8, S. 111; und Kahle W, Frotscher M., *Taschenatlas Anatomie, Band 3, Nervensystem und Sinnesorgane*, Thieme-Verlag, 11. Aufl.; 2013, Kap. Sinnesorgane, S. 349).^{1,4}

2.2 Optische Eigenschaften der menschlichen Augen-Hornhaut

Die Funktionalität der dargestellten Hornhautgewebe ist wesentlich für den Erhalt der Hornhaut als protektive mechanische Barriere nach außen und zur Sicherung der optischen Klarheit. Die Hornhaut leistet in der Funktion einer Sammellinse etwa 2/3 der dioptrischen Brechkraft des menschlichen Auges (ca. 43 Dioptrien). Unter physiologischen Bedingungen weist die Hornhaut einen Brechungsindex von ca. 1,3375 auf. Das Verhältnis des horizontalen zum vertikalen Hornhaut-Durchmesser beträgt durchschnittlich ca. 11,8 mm : 11,3 mm. Die Maße bedingen eine leicht elliptische Form. Die Fläche der Hornhaut beträgt ca. 90-100 mm². Die zentrale Hornhautdicke ist mit ca. 550 µm dünner als die periphere Dicke in der Limbusregion, die eine Dicke von ca. 650 µm aufweist. Die Hornhautdicke nimmt mit dem Alter ab.^{3-5,15-19}

2.3 Funktion der kornealen Endothelzellen

Die Dichte der CEC ist peripher ca. 8-15 % höher als im Zentrum und beträgt bei der Geburt ca. 6000 Zellen/mm². Die Dichte reduziert sich bereits innerhalb der ersten fünf Jahre auf ca. die Hälfte und nimmt in Folge mit etwa 0,6 % pro Jahr weiter ab. Ferner haben die CEC nur eine eingeschränkte Fähigkeit zur Proliferation und Regeneration. Reduziert sich die Dichte der CEC unter einen kritischen Wert von 500-1000 Zellen/mm², so resultiert typischerweise eine Ödembildung mit symptomatischen Folgen.^{1,3,5,20-22}

Eine wichtige Voraussetzung für die Transparenz des Hornhaut-Stromas ist ein relativ konstanter Wassergehalt von ca. 70%. Dieser wird durch eine intakte Barrierefunktion des Hornhaut-Epithels und eine ausreichende Funktion der CEC gewährleistet. Es besteht ein passiver Flüssigkeitseinstrom von Kammerwasser aus der vorderen Augenkammer in das Hornhaut-Stroma. Die CEC verfügen über einen Na⁺/K⁺-ATPase-basierenden, zellmembranständigen Pump-Leckage-Mechanismus. Außerdem besteht ein intrazellulärer Carboanhydrase-basierter Mechanismus. Beide Mechanismen haben eine Transportfunktion, durch die die CEC aktiv überschüssige korneale Gewebsflüssigkeit in das nach innen liegende Kammerwasser pumpen. Dadurch entsteht ein Gleichgewicht zum passiven Einstrom von Flüssigkeit. Somit gewährleisten die CEC die Aufrechterhaltung der Wasser-Homöostase der Hornhaut. Das Funktionieren dieser Endothelpumpe ist demnach essentiell für die Aufrechterhaltung optischer Klarheit und erklärt die hohe metabolische Aktivität des Endothels.^{1,3,5,6,9,14,23} Bei fortschreitenden Erkrankungen des Hornhaut-Endothels wie der Fuchs-Endotheldystrophie (FED) kann dieser Mechanismus zellulär nicht mehr gewährleistet werden. Die reduzierte endotheliale Zelldichte sowie die Pathologie der verbliebenen CEC führen zu einer reduzierten und insuffizienten Pumpfunktion. Das führt zu einem erhöhten Einstrom von Kammerwasser in das Hornhaut-Stroma und letztlich zur Ödembildung (s. Kapitel 2.4.2.3).^{13,24-26}

2.4 Fuchs-Endotheldystrophie

2.4.1 Definition und Epidemiologie der Fuchs-Endotheldystrophie

Bei Hornhautdystrophien handelt es sich um genetisch bedingte Erkrankungen, die meist bilateral und progredient auftreten. Die aktuelle Klassifikation der Hornhautdystrophien (IC3D-Klassifikation) unterteilt die einzelnen Dystrophien anatomisch nach der betroffenen Hornhaut-Schicht.²⁷

Die FED ist eine bilaterale und progressive Hornhaut-Dystrophie des Hornhaut-Endothels (Lokalisationstyp nach IC3D-Klassifikation : Descemet-Membran und Endothel).^{13,27} Die FED ist eine häufige Form der visusbeeinträchtigenden Hornhaut-Dystrophien.¹³ Erstmals beschrieben wurde die FED im Jahr 1910 durch den österreichischen Augenarzt Ernst Fuchs (1851-1930) zunächst als Erkrankung des Hornhaut-**Epithels** („dystrophia epithelialis corneae“).²⁸ Erst gut ein Jahrzehnt später erfolgte durch Spaltlampen-mikroskopische Beobachtungen die Einordnung der FED als Erkrankung des Hornhaut-**Endothels** durch den schweizer Augenarzt Alfred Vogt. Vogt beschrieb erstmals den Begriff der Hornhaut-**Guttae**, das für die FED typische morphologische Merkmal. Bei den Guttae (lateinisch : gutta = Tropfen) handelt es sich um posteriore, warzenförmige Protrusionen der Descemet-Membran. Diese bedingen an der posterioren Hornhaut bei FED ein tropfenartig getrübtes Erscheinungsbild, die Cornea guttata (s. Abbildung 3).^{13,29,30}

Unterschieden werden heute eine seltene early-onset Form der FED, die bereits in der ersten Lebensdekade auftritt, und eine hauptsächlich vorkommende late-onset Form der FED, die vornehmlich ab der 4.-5. Lebensdekade auftritt.³¹⁻³³ Die FED ist weltweit der häufigste Grund für die Durchführung einer Keratoplastik (KPL), d.h. einer Hornhaut-Transplantation. So belief sich der Anteil der Diagnose FED an der Gesamtzahl der KPL weltweit im Jahr 2012 auf 39% (bei 184.576 registrierten KPL aus 116 Ländern).³⁴

Vorhergehende Studien beschäftigten sich mit der Prävalenz der FED. Hier ließ sich feststellen, dass ca. 5% der Bevölkerung im Alter von über 40-50 Jahren die Diagnose FED aufweisen.^{32,33,35} Eine amerikanische Studie zeigte, dass ca. 3,9 % der über 40-jährigen Amerikaner Spaltlampen-mikroskopisch zumindest geringgradige oder auch schwerere Formen von Hornhaut-Guttae aufwiesen.³⁶ Eine weitere Studie, erhoben auf der Insel Tangier-Island in den USA, zeigte eine FED-Prävalenz von 11%, wobei alle betroffenen Personen über 50 Jahre alt waren.³⁷ Eine isländische Studie ergab ähnliche Prävalenzen, so zeigten in der Gruppe der über 55-Jährigen 11% der Frauen und 7% der Männer Hornhaut-Guttae.³⁸ Obige Erhebungen beziehen sich hauptsächlich auf Menschen kaukasischer Abstammung, die eine höhere FED-Prävalenz als z.B. asiatische Bevölkerungsgruppen aufweisen.^{39,40}

Differentialdiagnostisch sind bezüglich der FED die weiteren Hornhaut-Dystrophien des Descemet-Endothel-Komplexes zu beachten (IC3D-Klassifikation). Weitere Differentialdiagnosen sind posteriore stromale Hornhaut-Dystrophien, Iridocorneale endotheliale Syndrome, das Pigmentdispersionssyndrom, das Toxic anterior segment-Syndrom, die anteriore Uveitis, die herpetiforme Keratitis, die interstitielle Keratitis, Hassall-Henle-Körper und rezidivierende Hornhaut-Erosionen.^{22,27,41}

2.4.2 Pathogenese der Fuchs-Endotheldystrophie

2.4.2.1 Betroffene Gene bei Fuchs-Endotheldystrophie

Mit der FED wurden in umfangreichen genetischen Linkage-Analysen (Verknüpfungsanalysen) und Genom-weiten Assoziationsstudien zahlreiche Genveränderungen in Verbindung gebracht. Die wichtigsten Gene sind in Tabelle 1 aufgeführt. Meist ist der Erbgang bei der FED autosomal-dominant, allerdings mit sehr variabler genetischer Expression und inkompletter genetischer Penetranz.^{42,43}

<i>Betroffenes Gen bei der early-onset Form der FED :</i>	
Gen	Abkürzung
Collagen type VIII alpha 2	COL8A2 ^{44,45}
<i>Betroffene Gene bei der late-onset Form der FED :</i>	
Gen	Abkürzung
Transcription factor 4	TCF4 ^{46,47}
Transcription factor 8 / Zinc finger E-box-binding homeobox 1 transcription factor	TCF8 / ZEB1 ⁴⁸
Solute carrier family 4 sodium borate transporter member 11	SLC4A11 ⁴⁹⁻⁵¹
ATP/GTP binding protein-like 1	AGBL1 ⁵²
KN motif and ankyrin repeat domains 4, Laminin subunit gamma-1, Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-1	KANK4, LAMC1, ATP1B1 ⁵³
Lipoxygenase homology domains 1	LOXHD1 ⁵⁴
Myotonic dystrophy protein kinase	DMPK ⁵⁵
Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy 1-4	FECD-Loci 1-4 ^{48,56-58}

Tabelle 1 : Auflistung von betroffenen Genen bei Fuchs-Endotheldystrophie ^{13,31}

2.4.2.2 Risikofaktoren bei Fuchs-Endotheldystrophie

Vorhergehende Studien zeigten eine starke Korrelation zwischen dem Lebensalter und dem Schweregrad der Erkrankung sowie ein verstärktes Auftreten unter Frauen kaukasischer Abstammung. So konnten sowohl zunehmendes Lebensalter als auch weibliches Geschlecht als Hauptrisikofaktoren für das Entstehen einer FED konstatiert werden. Außerdem zeigten sich Einflüsse der Rauchgewohnheiten und des Body-Mass-Index.^{22,33,38,39,59}

Die late onset-Form der FED weist eine Dominanz beim weiblichen Geschlecht von ca. 2,5-3,5 : 1 auf.^{13,32,60} Bei der early-onset Form der FED zeigt sich ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis von 1 : 1.⁴⁴ Obwohl das Lebensalter bei der klinischen Manifestation beider FED-Formen deutlich differiert, zeigt sich jedoch bei beiden Formen eine ähnliche lineare klinische Progression mit zunehmendem Lebensalter (im Durchschnitt auf einen Zeitraum von jeweils 5 Jahren bezogen).^{33,43,44} Das Rauchen von mehr als 20 pack-years (1 packyear = 1 Packung Zigaretten pro Tag über ein Jahr) verdoppelte das Risiko für das Auftreten von zentralen kornealen Guttae. Ein höherer Body-Mass-Index zeigte eine leichte Reduktion der Wahrscheinlichkeit, dass sich korneale Guttae entwickeln.³⁸

Assoziationen zwischen der FED und dem Auftreten von kardio-vaskulären Erkrankungen sowie dem Auftreten der altersbedingten Makuladegeneration und des Engwinkelglaukoms wurden untersucht und berichtet, konnten aber bisher in weiterführenden Studien nicht bestätigt werden.^{33,38,61,62}

2.4.2.3 Pathophysiologie der Fuchs-Endotheldystrophie

Die aufgeführten genetischen und umweltbedingten Faktoren führen zu pathophysiologischen Folgen, die in Manifestation und Progression der FED resultieren. So kommt es im Endothel zur Pumpdysfunktion, die sich negativ auf Hydratation, Dicke und Transparenz der Hornhaut auswirkt. Dies führt im Verlauf der Erkrankung zur Ausbildung eines zunehmenden Hornhaut-Ödems und zu pathologischen Veränderungen in allen Hornhaut-Schichten.^{31,53,63} Im Rahmen einer gestörten Umwandlung von Endothelzellen zu mesenchymalen fibroblastischen Zellen kommt es zur vermehrten Ansammlung kollagen-fibrillärer Strukturen.⁶⁴ Zugrunde liegende molekulare Erklärungsmodelle sind RNA-Toxizität, gestörte RNA-Translation, mitochondriale Pathologien und die Ansammlung ungefalteter oder abnormal gefalteter Proteine mit fortfolgender Überfrachtung des endoplasmatischen Retikulums und Apoptose-Induktion.⁶⁵⁻⁶⁹ Aufgrund der Lokalisation der Hornhaut mit erhöhter Exposition gegenüber UV-Strahlung ist oxidativer Stress durch äußere Einflüsse relevant und kann CEC-Proliferation, DNA-Schäden, prämatüre zelluläre Seneszenz und letztlich ebenfalls Apoptose-Induktion zur Folge haben.^{67,70-72}

2.4.3 Pathomorphologie der Fuchs-Endotheldystrophie

Histopathologische Korrelate bei FED lassen sich sowohl licht- als auch elektronenmikroskopisch darstellen. Typische Merkmale sind Guttae, eine Verdickung von Stroma und Descemet-Membran sowie Degeneration und Verlust von CEC und Keratozyten des Stromas.⁷³ Klinische Spätstadien der FED können letztendlich mit starker Ödembildung, bullöser Keratopathie und anschließender Vernarbung und Vaskularisation einhergehen.^{74,75}

Das pathomorphologische Hauptmerkmal der FED ist eine beschleunigte Rarefizierung der CEC und eine subendotheliale Anreicherung alterierter EZM, was mit der Ausbildung der Guttae einhergeht (s. Abbildung 3).^{13,30} Die Guttae breiten sich von zentral in periphere Hornhaut-Bereiche aus. Bei den noch vorhandenen CEC kommt es zu einem Verlust von physiologischer Zellform (Polymorphismus) und Zellgröße (Polymegatismus).^{22,76,77} Damit geht die Produktion und die subendotheliale Ansammlung von abnormer EZM einher, die sich auf der Descemet-Membran ablagert und diese verdickt.^{30,72,73} Diese Verdickung bei FED-Progression zeigt sich ultrastrukturell an der Descemet-Membran im Auftreten einer zusätzlichen posterior gebänderten Schicht (englisch : posterior banded layer (PBL)), die aus verändertem Basalmembranmaterial und gebändertem Kollagen besteht und die die charakteristischen Guttae aufweist.^{73,76,78} Die restliche Ultrastruktur der Descemet-Membran weist bei der FED eine relativ physiologische ABL und eine verdünnte bzw. nicht mehr existente PNBL auf (s. Kapitel 2.1.4).^{30,73,76,79} Nach innen an die pathologische PBL angrenzend findet sich eine weitere abgrenzende Schicht (englisch : Border Layer), die zu der Endothelzellschicht der Hornhaut durch eine kollagenhaltige, membranöse, fibrilläre Schicht (englisch : **Fibrillar Layer**) getrennt ist (s. Abbildung 2).^{73,76,78}

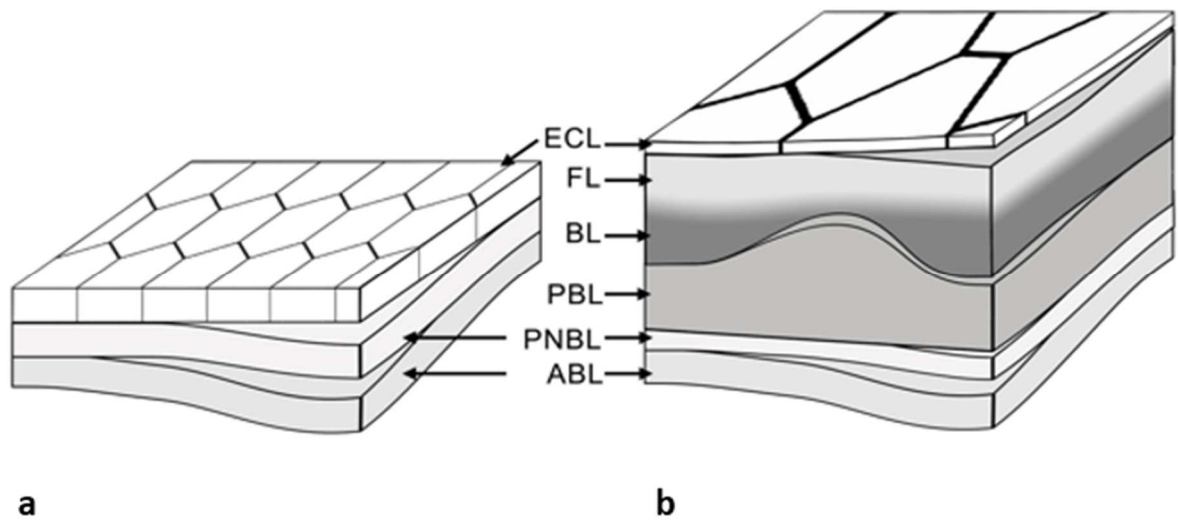


Abbildung 2 : Schematischer Vergleich eines gesunden und eines pathologischen Descemet-Endothel-Komplexes bei Fuchs-Endotheldystrophie

a) physiologische Hornhaut; b) Hornhaut bei Fuchs-Endotheldystrophie mit FL;^{13,30,80}

ABL=anteriore gebänderte Schicht, PNBL= posteriore nicht-gebänderte Schicht, PBL= posterior gebänderte Schicht, BL=Border Layer, **FL=Fibrillar Layer**, ECL=Endothel-Zellschicht (CEC)

(Quelle : mit freundlicher Genehmigung von Herrn Professor Dr. med. Mario Matthaei, Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln)

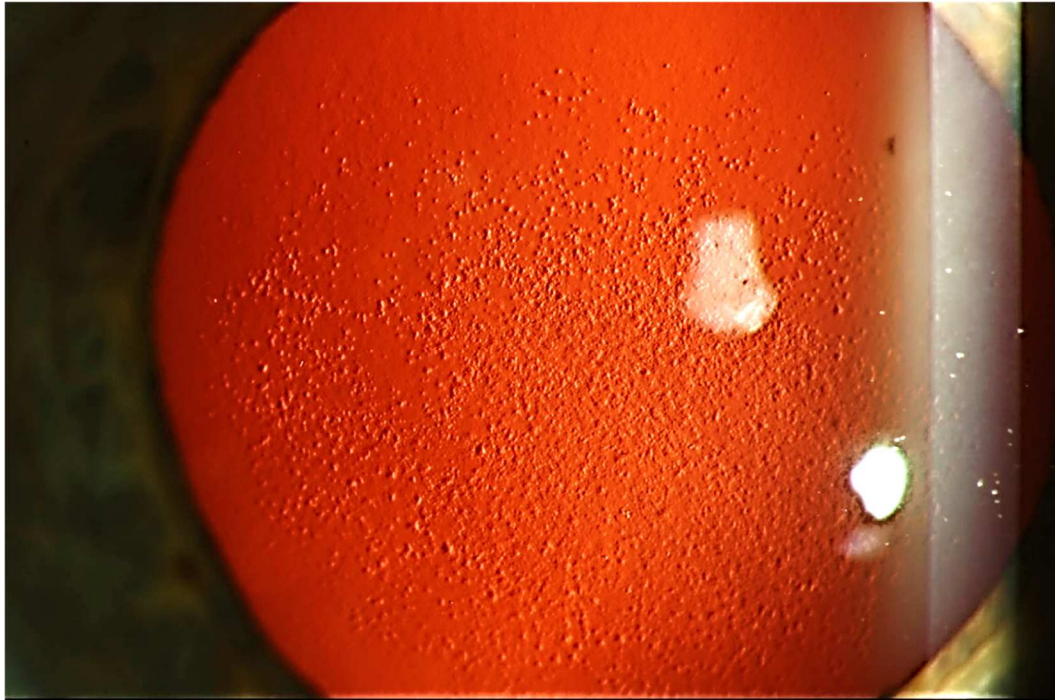


Abbildung 3 : Hornhaut-Guttae bei Fuchs-Endotheldystrophie;
Spaltlampen-Mikroskopie bei retrograder Illumination,
(Quelle : Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln)

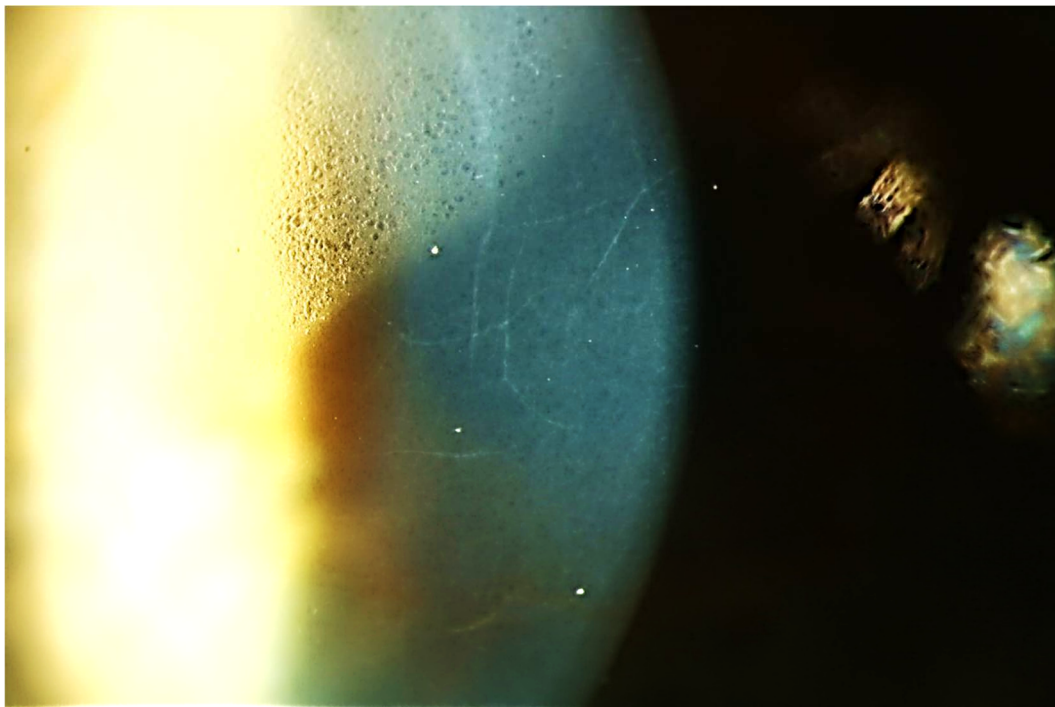


Abbildung 4 : Hornhaut-Epithelödem und Faltenbildung bei Fuchs-Endotheldystrophie;
Spaltlampen-Mikroskopie,
(Quelle : Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln)

2.4.4 Symptomatik der Fuchs-Endotheldystrophie

Im initialen Stadium, bei geringgradiger Cornea guttata und leichter Verdickung der Descemet-Membran besteht oftmals noch keine Symptomatik.⁷² Veränderungen von Hornhautprofil, Brechkraft (Refraktion) und Hornhautverkrümmung (Astigmatismus) können sich jedoch bereits in diesem Stadium in unscharfem Sehen äußern und zeitlich auch schon vor einem klinisch sichtbaren Hornhaut-Ödem entstehen.²⁴

Bei Fortschreiten der FED kommt es zur Ausdehnung der Cornea guttata und schließlich zur Ödembildung mit Ausbildung von Symptomen wie zunächst schmerzfreiem Verschwommensehen und Blendempfindlichkeit.^{22,72} Da es nachts bei geschlossenem Auge durch eine reduzierte Evaporation zur vermehrten Ödembildung kommt, sind die Symptome oft morgens und vormittags stärker. So zeigt sich oftmals eine morgendliche Myopisierung (Zunahme von Kurzsichtigkeit).⁸¹⁻⁸³ Die fortgeschrittenen klinischen Stadien gehen einher mit weiterer Ödemausdehnung, Bullae-Bildung und Bullae-Ruptur, was mit Schmerzen, Tränenfluss und Fremdkörpergefühl einhergehen kann. Daraus ergeben sich symptomatische Einschränkungen durch wesentliche Veränderungen von optischer Lichtbrechung und Reflektivität. Es kommt zu einer Abnahme der Sehschärfe, der Kontrastwahrnehmung und des Farbsehens. Ferner kommt es zu einer Zunahme von Blendempfindlichkeit und zur Wahrnehmung optischer Halos (Lichthöfe). Die Hornhaut-Sensibilität kann reduziert sein. Im finalen klinischen Stadium kommt es zur kornealen Vaskularisation bis hin zur Narbenbildung durch subepitheliale Fibrose, was zum vollständigen Sehverlust führen kann. Insgesamt können diese Symptome die Alltagsfähigkeit der Betroffenen wesentlich einschränken.^{13,22-24,32,73-75,84-87}

Die Einschätzung des klinischen Schweregrads und somit der FED-Progression kann anhand der Veränderungen der Morphologie, der Veränderungen der optischen Eigenschaften der Hornhaut sowie an den subjektiven Beeinträchtigungen der Patienten erfolgen.⁷⁴ In der klinischen Routine findet meist das Klassifikationssystem nach Krachmer Verwendung, welches im folgenden Kapitel näher erläutert wird.

Aktuelle Studien beschäftigten sich mit der Entwicklung von Methoden, die die FED-Progression morphologisch besser beurteilen und einschätzen können (s. Kapitel 5).^{88,89}

2.4.5 Klinische Diagnostik der Fuchs-Endotheldystrophie

2.4.5.1 Spaltlampen-Mikroskopie

Die modifizierte FED-Klassifikation nach Krachmer orientiert sich am Spaltlampenmikroskopischen Ausdehnungsgrad und an der Dichte der kornealen Guttae.

Grad 1	1-12 nicht konfluierende zentrale Guttae
Grad 2	> 12 nicht konfluierende zentrale Guttae
Grad 3	konfluierende Guttae von 1-2 mm Durchmesser
Grad 4	konfluierende Guttae von 2-5 mm Durchmesser
Grad 5	> 5 mm Durchmesser konfluierende Guttae
Grad 6	> 5 mm Durchmesser konfluierende Guttae mit kornealem Ödem

Tabelle 2 : Klassifikation der Fuchs-Endotheldystrophie modifiziert nach Krachmer et al. ⁹⁰

Differentialdiagnostisch müssen Guttae morphologisch von Pigmentpartikeln und Hassall-Henle-Körpern (peripher lokalisierte altersbedingte Extrusionen des Hornhaut-Endothels) abgegrenzt werden. Außerdem können Guttae sekundär nach Trauma, Toxineinwirkung und Infektionen auftreten, ohne dass eine FED vorliegt.^{79,91-93}

Bei der FED lassen sich auch sekundäre und spätere Veränderungen wie Mikrozysten, Epitheldefekte, subepitheliale Flüssigkeit, Ödem, Bullae, Fibrose und Narben, Spaltlampenmikroskopisch feststellen.

Im weiteren kann die Descemet-Membran bei FED an der Spaltlampe grau, verdickt und unregelmäßig erscheinen. Bei Gesunden ist die Descemet-Membran an der Spaltlampe nicht sichtbar.^{22,73,94}

2.4.5.2 Weiterführende Diagnostik : Konfokalmikroskopie, Fotografie, Endothelzeldichte-Messung, Scheimpflug-Tomographie/Densitometrie

Mittels der Konfokalmikroskopie können ein Ödem der basalen Zellschichten der Epithelschicht und posteriore stromale Narbenbildung dargestellt werden. Ebenfalls können eine Fibrose von Descemet-Membran und anteriorem Hornhaut-Stroma, Nervenverlust und eine reduzierte Endothelzeldichte dargestellt und vermessen werden. Durch Fotografien in retrograder Illumination können Guttae zur Darstellung kommen (s. Abbildung 3). Außerdem kann die effektive Endothelzeldichte durch objektive Messung mittels Spekularmikroskopie bestimmt werden.^{24,74,95-97}

Bei der Scheimpflug-Bildgebung (Pentacam HR, Oculus GmbH, Wetzlar, Deutschland) wird eine Scheimpflug-Kamera mit einer spaltförmigen Beleuchtung kombiniert, was die Erstellung einer Tomographie ermöglicht. Darauf aufbauend sind zahlreiche weitere Analysen wie z.B.

die Messung der Hornhaut-Dicke oder die Messung der Hornhaut-Reflektivität möglich. Die technische Durchführung sowie der Einsatz bei der Diagnostik der FED wird im Kapitel Material / Methoden erklärt (s. 3.2.1).

2.4.6 Therapie der Fuchs-Endotheldystrophie durch Keratoplastik

Die KPL ist die einzige etablierte definitive Therapie der FED und kommt v.a. in fortgeschrittenen Stadien der FED zur Anwendung. Die posteriore lamelläre KPL, DMEK [Descemet Membrane endothelial keratoplasty], hat sich als Goldstandard etabliert.^{98,99} Die erste erfolgreiche Transplantation einer ganzen Hornhaut am Menschen (perforierende KPL) erfolgte im Jahr 1905 durch den österreichischen Augenarzt Eduard Konrad Zirm.¹⁰⁰ Im Laufe des 20. Jahrhunderts erfolgten Versuche das Risiko einer Transplantation des gesamten Hornhautgewebes zu vermeiden, indem man Ansätze entwickelte nur selektiv die von der jeweiligen Pathologie betroffene Hornhautschicht durch eine lamelläre Transplantations-technik auszutauschen.¹⁰¹ Daraus resultierte die Entwicklung der „Descemet Membrane endothelial keratoplasty“ (DMEK), die 2006 von dem niederländischen Augenarzt Gerrit Melles klinisch eingeführt wurde.^{102,103} Bei der DMEK erfolgt die Entfernung des erkrankten Descemet-Endothel-Komplexes beim Empfänger (Descemetorhexis). Danach erfolgt das Einbringen des Transplantats in die vordere Augenkammer des Empfängers. Das Transplantat wird mittels einer Gasblase, die in die Vorderkammer des Auges eingelassen wird, an der verbliebenen Hornhaut-Rückfläche des Empfängers fixiert.^{35,104,105} Die DMEK wird heute in den meisten Fällen zur Behandlung der FED angewandt, da der Grad der Invasivität geringer, das funktionelle Ergebnis besser und die Erholung schneller ist als bei anderen Formen der KPL (z.B. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty [DSAEK] oder perforierende KPL). Weitere wichtige Vorteile der posterioren lamellären Transplantationstechniken sind ein geringeres Infektions- und Blutungsrisiko, geringerer Astigmatismus, weniger korneale Denervation, ein tektonisch stabileres Ergebnis sowie weniger Gefäßwachstum und reduzierte Abstoßungsreaktionen.^{35,98,106-110}

Weitere Studien beschäftigen sich mit dem Ziel einer Minimierung und Weiterentwicklung der OP-Techniken zur Therapie der FED (z.B. Hemi- und Quarter-DMEK), was auch dem Mangel an geeignetem Spendergewebe geschuldet ist (s. Kapitel 5).¹¹¹⁻¹¹³

2.4.7 Die fibrilläre Schicht (Fibrillar Layer) bei Fuchs-Endotheldystrophie

Kollagen ist die häufigste Faserart und das häufigste Protein des menschlichen Körpers (ca. 30% des Gesamtproteingehalts des Körpers). Die Kollagen-Synthese erfolgt v.a. durch Fibroblasten. Im menschlichen Körper werden 28 verschiedene Kollagentypen unterschieden, und weitere Proteintypen, die zur Kategorie der Kollagene gerechnet werden.^{7,114}

Studien unserer Arbeitsgruppe zeigten beim Vergleich von klinischer Bildgebung und Histologie / Immunfluoreszenz-Bildgebung, dass sich bei fortgeschrittener FED in etwa 80% der Fälle kollagenreiche subendotheliale Ablagerungen in geographischer Form als fibrilläre Schicht (Fibrillar Layer) zwischen zentralem Hornhaut-Endothel und den Guttae der Descemet-Membran ausbilden.¹¹⁵

Vermutlich wird diese Schicht, die u.a. Kollagene vom Typ I, Typ III und Typ IV enthält, in fortgeschrittenen Stadien der FED im Bereich des zentralen rarefizierten und dekompensierten Hornhaut-Endothels nach subendothelial sezerniert. Passend dazu zeigte sich im Bereich der FL ein steiler Abfall der CEC-Dichte.¹¹⁵

Im Spaltlampen-mikroskopischen Bild zeigen sich im FL-Areal morphologisch typischerweise zentrale, grünlich belegte, geographische Strukturen mit teilweise Pigmenteinschlüssen an der hinteren Stromaoberfläche (s. Abbildung 5).^{115,116}

Transmissionselektronenmikroskop-Studien haben gezeigt, dass ein typisches Merkmal der FL-Areale die lose Anordnung der fibrillären Kollagenstrukturen ist („loosely and randomly arranged“), was durch die erhöhte Leckage bei dekompensiertem Endothel begünstigt wird. Diese zufällige Anordnung kann eine Erklärung für eine erhöhte Reflektivität in den FL-Arealen sein.³⁰

Diese erhöhte Reflektivität ermöglicht darüber hinaus auch die Darstellung der FL durch die Scheimpflug-Backscatter-Analyse („Densitometrie“) *in vivo* (s. Kapitel 3.2.2). Dadurch kann eine (im Vergleich zur Spaltlampen-Mikroskopie) detaillierte Vermessung der FL-Ausdehnung durchgeführt werden. Spezifisch können u.a. Fläche, maximale vertikale und horizontale Ausdehnung sowie der maximale Durchmesser der FL bestimmt werden.¹¹⁶

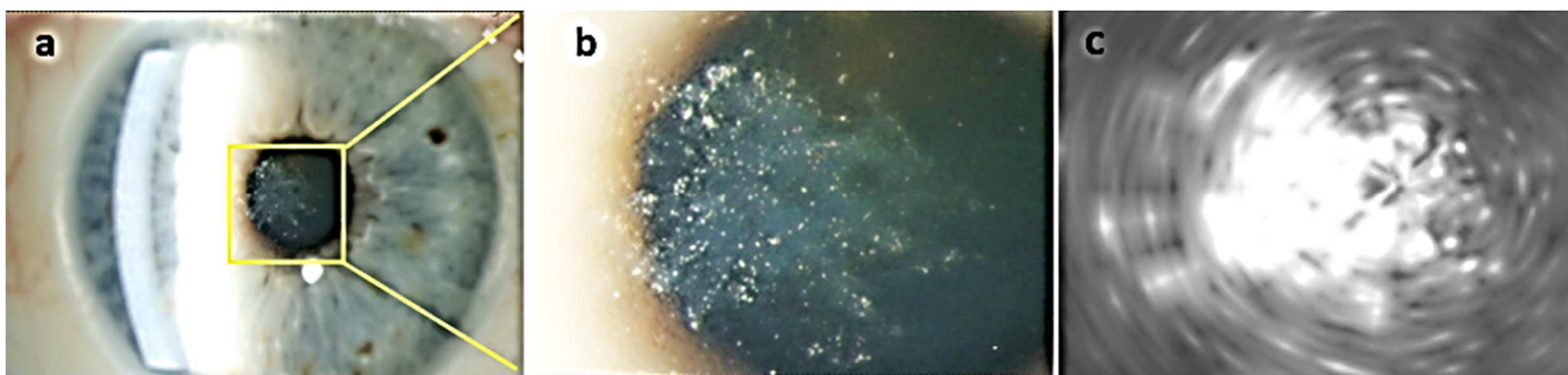


Abbildung 5 :

Bild a) : Spaltlampen-mikroskopisches Bild einer FL bei Fuchs-Endotheldystrophie, (FL innerhalb der gelben Umrandung);

Bild b) : Vergrößerung des gelb umrandeten Bereichs aus Bild a);

Bild c) : Darstellung der FL aus Bild b) mittels Scheimpflug-Backscatter-Analyse (Densitometrie)

FL = Fibrillar Layer

(Quelle : Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln)

2.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Wie oben beschrieben, zeigten vorhergehende Studien unserer Arbeitsgruppe, dass es

1. bei der fortgeschrittenen FED in ca. 80 % der Fälle zur Ausbildung einer zentralen subendothelialen FL kommt und
2. FL-Areale durch eine signifikante Reduktion der CEC-Dichte charakterisiert sind und
3. FL-Areale eine Quelle erhöhter kornealer Reflektivität (Backscatter) sind, die sich mittels Scheimpflug-Backscatter Analyse darstellen lassen.^{115,116}

In der vorliegenden Arbeit sollte darauf aufbauend der Fragestellung nachgegangen werden, ob die reduzierte CEC-Dichte in den FL-Arealen auch (durch die fokale endotheliale Dysfunktion) mit einer veränderten Hornhaut-Dicke als Zeichen einer Ödembildung einhergeht.

Zur Beantwortung der Fragestellung sollte die präoperativ erstellte Pentacam-Diagnostik von FED-Patienten, die sich am Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln für eine DMEK-Operation vorstellten, weitergehend untersucht werden.

Hierbei wurde die mittels Scheimpflug-Backscatter-Analyse dargestellte FL mit den mittels Scheimpflug-Pachymetrie ermittelten Hornhaut-Dicken-Werten assoziiert.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenauswahl

Im Rahmen einer klinischen Studie erfolgte in einem klinischen Kollektiv im Zeitraum von Oktober 2020 bis April 2021 eine retrospektive Analyse prospektiv erhobener Daten bei Patienten, die sich bei fortgeschrittener FED am Zentrum für Augenheilkunde der Uniklinik Köln, Deutschland, zur DMEK vorstellten. In die Studie eingeschlossen wurden 96 Patienten, es wurde ein Auge pro Patient untersucht.

Einschlusskriterien waren die Spaltlampen-mikroskopisch gesicherte Diagnose eines fortgeschrittenen Stadiums der FED (modifizierter Krachmer Grad 5 oder 6)^{90,117}, das Vorhandensein einer prä-operativ durchgeführten Scheimpflug-Bildgebung von verwendbarer Qualität (Software Bild Qualitätsstatus : ok, Pentacam HR, Oculus GmbH, Wetzlar, Deutschland; Software-Version 1.22r09), die nicht länger als 6 Monate vor dem OP-Termin durchgeführt wurde, sowie ein Lebensalter von ≥ 18 Jahren am Tag der Zustimmung zum Studieneinschluss.

Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein anderer kornealer Erkrankungen außer der FED und eine bereits im Vorfeld erfolgte KPL am Studienauge. Außerdem wurden keine Patienten eingeschlossen, die nach ausreichender Information kein schriftliches Einverständnis zu der Studie abgeben konnten oder wollten.

Es erfolgte eine autorisierte Vorabveröffentlichung der Methodik und der Ergebnisse der Studie unter folgender Referenz :

Özer, O.; Mestanoglu, M.; Bachmann, B.; Matthaei, M.; et al. *Correlation of clinical fibrillar layer detection and corneal thickness in advanced Fuchs endothelial corneal dystrophy*. J. Clin. Med. 2022, 11, (10), 2815. <https://doi.org/10.3390/jcm11102815>, open access license (s. Kapitel 8).

Die ursprüngliche Datenerhebung fand im Rahmen der übergeordneten Studie : *‘Genetische Untersuchungen bei Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie’* statt.¹¹⁷

Ziel dieser übergeordneten Studie ist die Untersuchung biomedizinischer Zusammenhänge bezüglich der familiären Häufung der FED sowie die Identifikation weiterer genetischer Veränderungen, die zur Diagnose FED führen. Außerdem soll ein Vergleich genetischer Eigenschaften von FED-Patienten mit Patienten ohne FED erfolgen.

Ein Ethikvotum und eine Bewilligung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln für die Studie liegt vor (Nummer : 16.424, Uniklinik Köln). Die Studie entspricht den Grundsätzen und Maßgaben der Deklaration von Helsinki in der Fassung von 2008. Alle eingeschlossenen Patienten wurden vor Beginn der Datenerhebung mündlich und schriftlich über Ablauf, Inhalt

und Ziel der Studie sowie über mögliche positive und negative Konsequenzen aufgeklärt. Das schriftliche Einverständnis der eingeschlossenen Patienten wurde eingeholt. Die Daten wurden nach Erhebung pseudonymisiert.

3.2 Klinische Untersuchung und Bildgebung

Es erfolgte eine Spaltlampen-Mikroskopie mit Sicherung der Diagnose FED sowie eine Einstufung des FED-Grades modifiziert nach Krachmer et al. (s. Tabelle 2).^{90,117}

Darüber hinaus erfolgte als Teil der klinischen Routinediagnostik eine Scheimpflug-Tomographie (Pentacam HR, Oculus GmbH, Wetzlar, Deutschland), inklusive einer en face-Scheimpflug-Backscatter-Analyse (Densitometrie-Display, Pentacam, Software-Version 1.22r09) und einer Scheimpflug-Pachymetrie-Analyse (Pachymetrie-Display, Pentacam, Software-Version 1.22r09).¹¹⁶ Da frühere Studien tageszeitliche Schwankungen der Hornhaut-Dicken-Werte (Pachymetrie-Werte) gezeigt haben, erfolgte Aufzeichnung und zeitliche Unterteilung der Scheimpflug-Bildgebung in a) vor 12:00 Uhr (lateinisch : AM = ante meridiem) und b) nach 12:00 Uhr (lateinisch : PM = post meridiem).^{81,83}

3.2.1 Scheimpflug-Bildgebung

Die Patienten wurden vor der Pentacam (Oculus GmbH) platziert, der Kopf wurde an Kinnstütze und Stirnriemen fixiert. Blickfixation erfolgte durch ein optisches Fixationsobjekt. Das gesamte Bildmaterial wurde unter denselben Raum- und Beleuchtungsumständen erstellt. Die Lichtquelle der Pentacam ist eine Blaulicht-emittierende Diode (LED) mit einer Wellenlänge von 475 nm. Kombiniert mit einer spaltförmigen Beleuchtung generiert ein radial orientiertes rotierendes Messverfahren von anterior bis posterior Scheimpflug-Schnittbilder des vorderen Augenabschnitts. Nach Initialisierung der Pentacam generiert diese automatisiert 25 korneale Querschnitts-Bilder in weniger als 2 Sekunden.

Auf Basis der Messdaten wird Software-gestützt eine Tomographie der Hornhaut erstellt. Dadurch kann die Hornhaut-Dicke (Pachymetrie-Werte) an verschiedenen Positionen bestimmt werden. Die Bildausgabe erfolgt durch die Pachymetrie-Oberfläche der Pentacam-Software. Das Densitometrie-Modul der Pentacam ermöglicht eine Messung der Hornhaut-Reflektivität (Backscatter) und somit die Detektierung von Reflektivitäts-Differenzen über das gesamte Hornhaut-Volumen (Scheimpflug-Backscatter-Analyse). Die Einheit des Backscatter wird in Gray scale units [GSU] angegeben. Differierende optische Dichten des kornealen Gewebes werden in Graustufen bildlich dargestellt. Bei Zunahme des Backscatter erfolgt korrespondierend eine zunehmend hellere Einfärbung in der jeweiligen Zone der Densitometrie (s. Abbildung 6a). Pachymetrie und Densitometrie ermöglichen bei der FED

wertvolle Rückschlüsse auf die mögliche Krankheitsaffektion der verschiedenen Hornhaut-Schichten.^{116,118,119}

3.2.2 Scheimpflug-Backscatter Bilddaten-Analyse

Die Daten der Scheimpflug-Backscatter-Aufnahme wurden der Densitometrie-Oberfläche der Pentacam-Software (Software-Version 1.22r09) entnommen. Die Daten-Analyse erfolgte gemäß des unten stehenden Protokolls, nach Erstanalyse einer Pilotserie von Bildern durch den Autor und einen weiteren Hornhaut-Spezialisten. In der en face-Ansicht können die einzelnen en face-Ebenen in unterschiedlichen Tiefen dargestellt und ausgewertet werden.

Wie in einer Vorstudie beschrieben, wurde für die Analyse das Densitometrie-en face-Backscatter-Schnittbild, das innerhalb der posterioren 100 µm der Hornhaut die höchste reflektorische Dichte (Backscatter [GSU]) am Apex corneae aufweist, ausgewählt.¹¹⁶ Das Schnittbild wurde in hochaufgelöster Qualität exportiert.

Die Software ergänzt das densitometrische Bild mit konzentrisch angeordneten Ringen um den kornealen Apex. Die Ringe weisen vordefinierte räumliche Abstände auf, die als metrische Skalen-Referenz genutzt werden (s. Abbildung 6). Das Vorhandensein einer FL bei der Scheimpflug-Backscatter-Analyse wurde, wie zuvor beschrieben, definiert als zentrale oder parazentrale geografische (flächige) Hyperreflektivität mit einem maximalen Durchmesser > 1mm (s. Abbildung 6 a).¹¹⁶

Die räumlichen Abmessungen der durch Densitometrie dargestellten FL-Befunde wurde mithilfe einer Bildanalysesoftware (Image J, 1.53e, Freeware-platform, Rasband & C., NIH, MD, USA) manuell markiert. Die Grundfläche der FL wurde von der Software berechnet.^{120,121} Daraufhin erfolgte manuelle Markierung und Vermessung des maximalen vertikalen und des maximalen horizontalen Caliper-Durchmessers (caliper diameter) der FL. Diese Distanzwerte wurden definiert als jeweils längste Distanz zwischen zwei Punkten der FL entlang der x- und der y-Achse (s. Abbildung 6 a). Der Wert für den maximalen Caliper-Durchmesser der FL (maximum caliper-diameter) wurde von der Bildanalysesoftware Image J anhand der erfolgten Mess-Skalierung und der manuell definierten FL-Abmessungen automatisch berechnet.¹¹⁶

Die fokalen Punkt-Werte des Backscatter wurden sowohl zentral am Apex corneae (ACB=Apex corneal Backscatter) als auch peripher (PCB = peripheral corneal Backscatter) in einem Radius von 1mm (PCB_{1mm}), 2mm (PCB_{2mm}), 3mm (PCB_{3mm}) und 4 mm (PCB_{4mm}) vom Apex entlang der vertikalen und horizontalen Achse erhoben (s. Abbildung 6 a/c). Die Radius-spezifischen PCB-Werte wurden festgelegt durch Berechnung der Mittelwerte der vier fokalen peripheren Punkt-Werte in der jeweiligen Entfernung vom Apex und in der jeweiligen Richtung superior, nasal, inferior und temporal (s. Abbildung 6 a/c).

3.2.3 Scheimpflug-Pachymetrie Daten-Analyse

Zusätzlich wurden die Messparameter der Pachymetrie vom Pachymetrie-Display der Pentacam (Oculus GmbH) in hochaufgelöster Qualität exportiert. Die Datenerhebung erfolgte über eine farb-codierte Pachymetrie-Karte, die die Hornhaut-Dicken-Werte numerisch ausgibt (s. Abbildungen 6b/d). Es erfolgten Auswertungen der Messungen im Hornhaut-Zentrum (CCT=central corneal thickness) und am Hornhaut-Apex (ACT=Apex corneal thickness) sowie der Messungen in der Hornhaut-Peripherie (PCT=peripheral corneal thickness) in einem Radius von 1mm (PCT_{1mm}), 2mm (PCT_{2mm}), 3mm (PCT_{3mm}) und 4mm (PCT_{4mm}) vom Apex entlang der vertikalen und horizontalen Achse. Die Radius-spezifischen peripheren Pachymetrie-Werte (PCT) wurden festgelegt durch Berechnung der Mittelwerte der vier fokalen peripheren Punkt-Werte in der jeweiligen Entfernung vom Apex und in der jeweiligen Richtung superior, nasal, inferior und temporal (s. Abbildungen 6 b/d).

3.2.4 Festlegung und vergleichende Analyse von FL-positiven und FL-negativen Augen

Für die vergleichende Analyse wurden die Patienten in eine FL-positive Gruppe und in eine FL-negative Gruppe unterteilt. Es erfolgte ein Vergleich der Scheimpflug-Backscatter-Daten und der Pachymetrie-Daten beider Gruppen. Bei der Analyse auf Kongruenz der FL-Lokalisation mit Arealen erhöhter Hornhaut-Dicke wurden die jeweiligen fokalen Backscatter-Werte (Densitometrie-Schnittbild mit der höchsten reflektorischen Dichte (GSU-Wert) am Apex innerhalb der posterioren 100 µm der Hornhaut, wie oben beschrieben) und Pachymetrie-Werte zwischen beiden Gruppen verglichen. Der Vergleich erfolgte bei der Backscatter-Analyse an den oben beschriebenen 17 Positionen und bei der Pachymetrie-Analyse an den oben beschriebenen 18 Positionen innerhalb des konzentrischen Ringmusters, das die Pentacam-Software um den kornealen Apex herum anlegt (Apex corneae, sowie superiore, nasale, inferiore und temporale Lokalisationen im Radius von 1mm, 2mm, 3mm und 4 mm vom Apex; zusätzlich Hornhaut-Zentrum bei der CCT-Messung). Beim Vergleich von FL-positiven und FL-negativen Augen wurden signifikant erhöhte GSU-Werte als Indiz für das Vorhandensein einer FL gewertet, sowie signifikant erhöhte Pachymetrie-Werte als Indiz für ein verstärktes Hornhaut-Ödem.

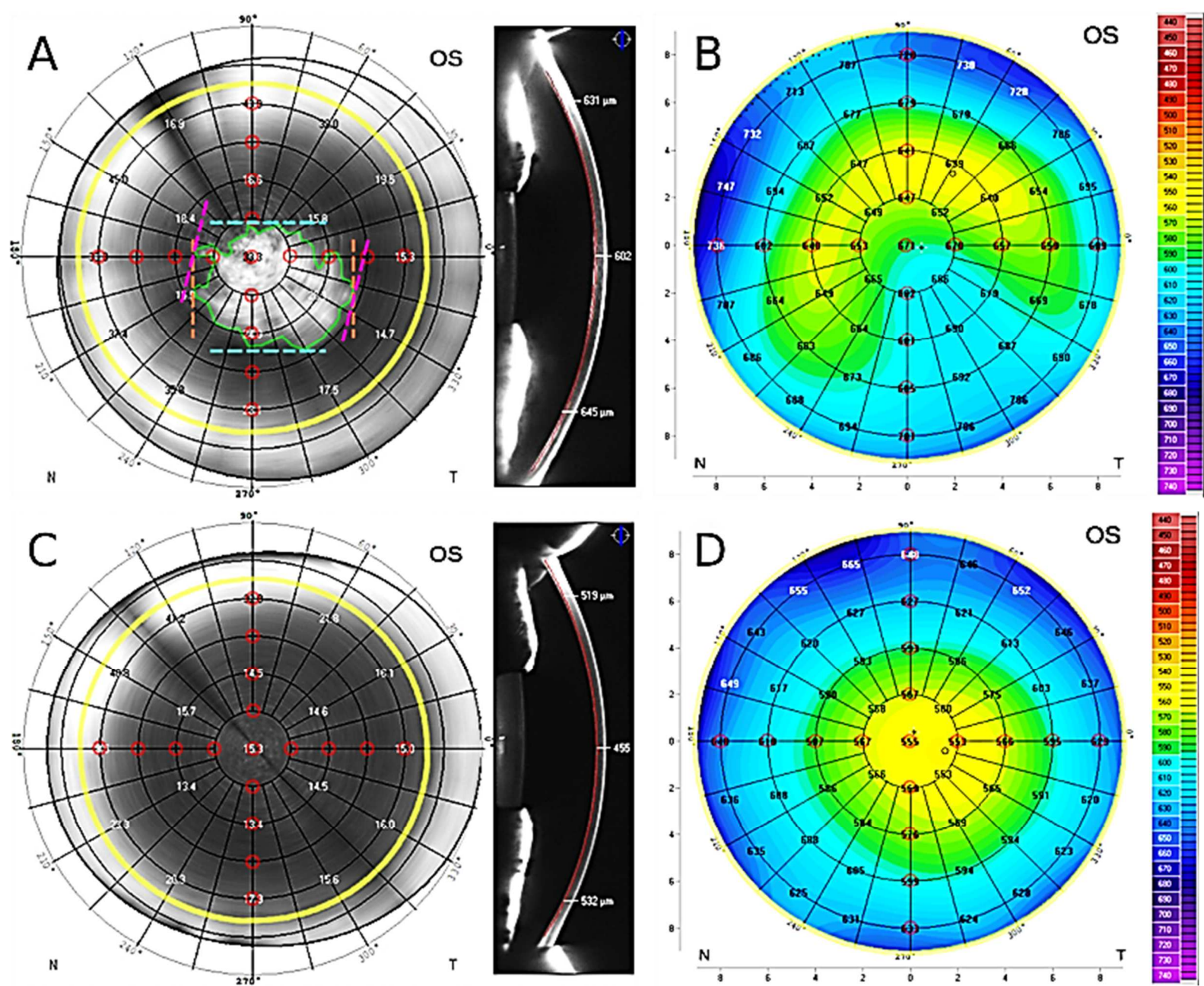


Abbildung 6

Abbildung 6 :

- a) Scheimpflug-Backscatter-Analyse (Densitometrie) eines FL-positiven Befundes bei FED mit markierten FL-Abmessungen : FL-Fläche (grün), maximaler Caliper-Durchmesser (pink), maximaler vertikaler Caliper-Durchmesser (blau), maximaler horizontaler Caliper-Durchmesser (orange); **FL-Lokalisation nach infero-temporal**; das schwarze Gitter markiert konzentrische Annuli um den Apex corneae in einem Radius von 1 mm bis 6 mm; gelber Kreis = Ringzonen-Markierung in einem Radius von 4,5 mm zum Apex corneae; die Studie analysierte die (numerisch dargestellten) Backscatter-Werte entlang der vertikalen und horizontalen Achse (rote Kreismarkierungen);
- b) Scheimpflug-Pachymetrie-Karte von a) : **erhöhte Hornhaut-Dicke infero-temporal**; die Studie analysierte die Pachymetrie-Werte entlang der vertikalen und horizontalen Achse (rote Kreismarkierungen);
- c) Scheimpflug-Backscatter-Analyse (Densitometrie) eines FL-negativen Befundes bei FED, das schwarze Gitter markiert konzentrische Annuli um den Apex corneae in einem Radius von 1 mm bis 6 mm; gelber Kreis = Ringzonen-Markierung in einem Radius von 4,5 mm zum Apex corneae; die Studie analysierte die Backscatter-Werte entlang der vertikalen und horizontalen Achse (rote Kreismarkierungen);
- d) Scheimpflug-Pachymetrie-Karte von c): die Studie analysierte die Pachymetrie-Werte entlang der vertikalen und horizontalen Achse (rote Kreismarkierungen);

OS = linkes Auge; N = nasal; T = temporal; FL = Fibrillar Layer; FED = Fuchs-Endotheldystrophie

(Quelle : mit freundlicher Genehmigung des *Journal of Clinical Medicine, MDPI, Basel, Schweiz*; übernommen aus : Özer, O.; Mestanoglu, M.; Bachmann, B.; Matthaei, M.; et al. *Correlation of clinical fibrillar layer detection and corneal thickness in advanced Fuchs endothelial corneal dystrophy*. J. Clin. Med. 2022, 11, (10), 2815. <https://doi.org/10.3390/jcm11102815>).¹²²

3.2.5 Korrelationsanalysen

Korrelation von FL-Abmessungen und Pachymetrie :

Eine Korrelationsanalyse wurde in FL-positiven Augen durchgeführt, um die Korrelation zwischen den FL-Abmessungen (FL-Grundfläche, maximaler horizontaler und vertikaler Caliper-Durchmesser und maximaler Caliper-Durchmesser) und den pachymetrischen Parametern (CCT, ACT, PCT_{1mm}, PCT_{2mm}, PCT_{3mm}, PCT_{4mm} (Radius-spezifische Mittelwerte der jeweiligen PCT-Positionen)) zu bestimmen.

Korrelation von fokalen Backscatter-und Pachymetrie-Werten :

Eine Korrelationsanalyse wurde in FL-positiven und FL-negativen Augen durchgeführt, um die Korrelation zwischen den fokalen Backscatter-Werten und den entsprechenden Pachymetrie-Werten zu bestimmen (als Indikator für das Vorhandensein einer FL). Die Analyse-Positionen waren der Apex corneae, sowie die Lokalisationen im Radius von 1mm, 2mm, 3mm und 4mm vom Apex (Radius-spezifische Mittelwerte der jeweiligen PCB- und PCT-Positionen).

3.3 Statistische Analyse

Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Mittelwert (MW) und der Standardabweichung (SD) dargestellt. Kategoriale und nominale Variablen wurden durch Anzahl und Prozentangaben dargestellt. Der Gruppenvergleich FL-positiver und FL-negativer Augen erfolgte in Abhängigkeit von der Verteilung durch einen **zweiseitigen t-Test** oder einen **Pearson χ^2 -Quadrat-Test**.

Die Korrelationsanalyse erfolgte durch Berechnung des **Pearson-Korrelationskoeffizienten** ($r=0$ bis 1 : positive Korrelation, $r=0$: keine Korrelation, $r=0$ bis -1 : negative Korrelation; Interpretation : $r \geq 0,1$ entspricht einer schwachen Korrelation, $r \geq 0,3$ entspricht einer moderaten Korrelation, $r \geq 0,5$ entspricht einer starken Korrelation).¹²³ Es erfolgte nach Prüfung keine Adjustierung für multiples Testen.

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant festgelegt.

Die statistische Analyse erfolgte unter Verwendung der statistischen Analyse-Software SPSS (Version 27, IBM-Corp., Armonk, NY, USA).

4 Ergebnisse

Es wurden n=96 Patienten (n=96 Augen) mit fortgeschrittener FED (Grad 5 und 6 modifiziert nach Krachmer)⁹⁰ in die Studie eingeschlossen. Die demographischen Merkmale aller Patienten werden in Tabelle 3 gezeigt. Im Vergleich der FL-positiven und der FL-negativen Gruppe wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Merkmale Alter, Geschlecht, Linsen-Status und Zeitpunkt der Scheimpflug-Bildgebung festgestellt. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Schweregrad der FED nach Krachmer. Patienten mit modifiziertem Krachmer Grad 6 kamen mit einem deutlich höheren Anteil in der FL-positiven Gruppe vor, wobei Patienten mit modifiziertem Krachmer Grad 5 zu einem knapp höheren Anteil in der FL-negativen Gruppe vorkamen.

	FL positiv	FL negativ	Total	p-Wert
Patienten, n (%)	71 (74%)	25 (26%)	96 (100%)	-
FED (modifizierter) Krachmer Grad 5, n (%)	12 (16.9%)	13 (52%)	25 (26%)	<0.01
FED (modifizierter) Krachmer Grad 6, n (%)	59 (83.1%)	12 (48%)	71 (74%)	
Alter (Jahre), MW ± SD	67.2 ± 9.5	69.2 ± 9.2	67.7 ± 9.4	0.37
Geschlecht weiblich, n (%)	39 (54.9%)	13 (52%)	52 (54.2%)	0.80
Pseudophakie, n (%)	24 (33.8%)	5 (20 %)	29 (30.2%)	0.20
Tageszeit Scheimpflug Bildgebung : AM, n (%)	22 (31%)	8 (32%)	30 (31.3%)	0.93

Tabelle 3 : Demographische Daten der Studie;

FL = Fibrillar Layer; FED = Fuchs-Endotheldystrophie; MW = Mittelwert;

SD = Standardabweichung; AM = vor 12:00 Uhr

4.1 Scheimpflug-Backscatter-Bilddaten

Das Vorhandensein einer FL wurde bei 74% (n=71) der Patienten festgestellt (FL-positive Gruppe). Bei 26% (n=25) der Patienten wurde keine FL festgestellt (FL-negative Gruppe). Wie bereits in vorhergehenden Studien beschrieben, zeigten alle en face-Scheimpflug-Backscatter-Bilder einen Anstieg der Hyperreflektivität in Richtung der Hornhaut-Peripherie (>10mm Ringzone, s. Abbildungen 6 a/c) und die FL war im Hornhaut-Zentrum im Vergleich zur Hornhaut-Peripherie gut und höher definiert darstellbar (s. Abbildung 6 a).^{116,124} Die Abmessungen der FL (n=71) waren für die Grundfläche $9,97 \pm 5,13 \text{ mm}^2$, für den maximalen vertikalen Caliper-Durchmesser $3,50 \pm 0,93 \text{ mm}$, für den maximalen horizontalen Caliper-Durchmesser FL $4,09 \pm 1,10 \text{ mm}$ und für den maximalen Caliper-Durchmesser $4,38 \pm 1,07 \text{ mm}$.

4.2 Vergleichende statistische Analyse der fokalen Backscatter-Werte in FL-positiven und FL-negativen Augen

Tabelle 4 enthält eine Darstellung der Hornhaut-Backscatter-Werte, erhoben gemäß der Beschreibung in Kapitel 3.2.2.

Signifikant erhöhte GSU-Werte in FL-positiven Augen am kornealen Apex und in einem Radius von 1 mm (superior, nasal, inferior, und temporal), sowie im Radius von 2 mm und 3 mm inferior und temporal legen nahe, dass sich die Lokalisation des FL-Areals hauptsächlich im zentralen und infero-temporalen Bereich befindet.

Distanz	Position	FL positiv (n=71)	FL negativ (n=25)	p-Wert
ACB (GSU)		31,7 ± 7,7	23,1 ± 4,8	p<0,001
PCB_{1mm} (GSU)	MW ± SD	27,9 ± 6,4	20,9 ± 3,5	p<0,001
	superior	24,4 ± 8,2	20,2 ± 4,0	p=0,001
	nasal	25,4 ± 7,6	20,6 ± 3,7	p<0,001
	inferior	30,0 ± 7,9	20,9 ± 4,4	p<0,001
	temporal	31,4 ± 9,1	21,8 ± 3,4	p<0,001
PCB_{2mm} (GSU)	MW ± SD	23,4 ± 5,7	19,2 ± 3,7	p=0,001
	superior	22,0 ± 5,8	20,0 ± 5,1	p=0,124
	nasal	21,7 ± 6,5	20,1 ± 5,2	p=0,284
	inferior	23,9 ± 7,5	17,8 ± 3,5	p<0,001
	temporal	25,9 ± 8,0	19,0 ± 3,3	p<0,001
PCB_{3mm} (GSU)	MW¹ ± SD	22,8 ± 5,5	20,8 ± 4,9	p=0,127
	superior ²	28,3 ± 10,7	25,4 ± 8,4	p=0,235
	nasal	23,2 ± 6,0	23,5 ± 9,5	p=0,862
	inferior	19,4 ± 5,2	17,6 ± 2,9	p=0,040
	temporal	20,0 ± 5,2	18,0 ± 3,9	p=0,048
PCB_{4mm} (GSU)	MW³ ± SD	27,4 ± 6,6	28,6 ± 10,1	p=0,579
	superior ⁴	40,4 ± 15,1	38,6 ± 23,6	p=0,672
	nasal	34,1 ± 10,4	36,4 ± 12,4	p=0,374
	inferior	20,6 ± 5,0	21,7 ± 5,4	p=0,341
	temporal	19,9 ± 5,1	19,0 ± 4,2	p=0,430

¹n=95 ²n=95 (FL pos.=71; FL neg.=24)

³n=83 ⁴n=83 (FL pos.=60; FL neg.=23)

Tabelle 4 : Vergleich der fokalen Backscatter-Werte bei FL-positiven und FL-negativen Augen bei fortgeschrittener Fuchs-Endotheldystrophie; es wurde der Scheimpflug-Densitometrie-Schnitt mit dem höchsten Backscatter-Wert (GSU) am kornealen Apex innerhalb der posterioren 100 µm der Hornhaut ausgewählt. Die fokalen Backscatter-Werte wurden an den beschriebenen Lokalisationen erfasst (s. Kapitel 3.2.2); FL = Fibrillar Layer; ACB = Apex corneal Backscatter; PCB = peripheral corneal Backscatter (Hauptwert als Mittelwert der jeweiligen Lokalisationen superior, nasal, inferior, temporal); GSU = Gray scale unit; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung.

4.3 Pachymetrie-Daten

Die Analyse der Scheimpflug Pachymetrie-Daten in allen FED-Augen (n=96) zeigte eine CCT von $604,3 \pm 53,6 \mu\text{m}$, eine ACT von $603,9 \pm 52,8 \mu\text{m}$ und PCT-Werte bei $\text{PCT}_{1\text{mm}}$ von $606,5 \pm 50,8 \mu\text{m}$, eine $\text{PCT}_{2\text{mm}}$ von $618,4 \pm 47,2 \mu\text{m}$, eine $\text{PCT}_{3\text{mm}}$ von $646,9 \pm 45,1 \mu\text{m}$ und eine $\text{PCT}_{4\text{mm}}$ von $692,7 \pm 49,6 \mu\text{m}$.

4.4 Vergleichende statistische Analyse der Pachymetrie-Daten von FL-positiven und FL-negativen Augen

Tabelle 5 enthält eine Darstellung der Pachymetrie-Werte, erhoben gemäß der Beschreibung in Kapitel 3.2.3.

Signifikant erhöhte Pachymetrie-Werte in FL-positiven Augen am kornealen Apex, als auch in einem Radius von 1mm, sowie inferior und temporal in einem Radius von 2mm und temporal in einem Radius von 3mm zum Apex legen nahe, dass sich die Lokalisation eines Hornhaut-Ödems hauptsächlich im zentralen und im infero-temporalen Bereich befindet.

Distanz	Position	FL positiv	FL negativ	p-Wert
		(n=71)	(n=25)	
CCT (μm)		614,6 \pm 51,8	575,1 \pm 48,4	p=0,001
ACT (μm)		614,0 \pm 51,6	575,2 \pm 46,2	p=0,001
PCT_{1mm} (μm)	MW \pm SD	615,7 \pm 50,0	580,2 \pm 44,2	p=0,002
	superior	612,9 \pm 51,0	583,9 \pm 39,1	p=0,011
	nasal	610,5 \pm 49,0	581,8 \pm 42,6	p=0,011
	inferior	619,4 \pm 50,6	579,0 \pm 50,5	p=0,001
	temporal	618,8 \pm 54,0	576,2 \pm 47,8	p=0,001
PCT_{2mm} (μm)	MW \pm SD	625,2 \pm 47,6	599,1 \pm 40,9	p=0,017
	superior	625,9 \pm 48,2	609,9 \pm 38,1	p=0,135
	nasal	620,9 \pm 46,6	602,7 \pm 39,5	p=0,084
	inferior	627,4 \pm 49,0	594,5 \pm 46,5	p=0,004
	temporal	626,5 \pm 54,6	589,2 \pm 47,7	p=0,003
PCT_{3mm} (μm)	MW \pm SD	651,0 \pm 46,3	635,0 \pm 39,9	p=0,128
	superior	659,8 \pm 47,5	654,7 \pm 42,4	p=0,635
	nasal	654,3 \pm 46,6	643,2 \pm 41,2	p=0,294
	inferior	645,7 \pm 49,8	624,1 \pm 41,8	p=0,055
	temporal	644,4 \pm 53,5	618,2 \pm 44,1	p=0,031
PCT_{4mm} (μm)	MW \pm SD	695,1 \pm 51,8	686,0 \pm 43,2	p=0,435
	superior	712,9 \pm 56,5	713,8 \pm 53,8	p=0,939
	nasal	704,7 \pm 53,7	696,6 \pm 48,8	p=0,507
	inferior	685,6 \pm 61,2	672,6 \pm 45,7	p=0,333
	temporal	677,1 \pm 56,1	661,0 \pm 39,2	p=0,189

Tabelle 5 : Vergleich der fokalen Pachymetrie-Werte bei FL-positiven und FL-negativen Augen bei fortgeschrittener Fuchs-Endotheldystrophie; FL = Fibrillar Layer; CCT = central corneal thickness, ACT = Apex corneal thickness, PCT = peripheral corneal thickness (Hauptwert als Mittelwert der jeweiligen Lokalisationen superior, nasal, inferior, temporal); μm = Mikrometer, MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung.

4.5 Korrelationsanalysen

Korrelation zwischen den FL-Abmessungen und den Pachymetrie-Daten

Schwache Korrelationen konnten festgestellt werden zwischen dem maximalen vertikalen Caliper-Durchmesser und der ACT ($r=0,249$, $p=0,036$) und zwischen dem maximalen vertikalen Caliper-Durchmesser und PCT_{1mm} ($r=0,251$, $p=0,035$). Es gab keine weiteren signifikanten Korrelationen zwischen den untersuchten FL-Abmessungen und den Pachymetrie-Werten.

Korrelation zwischen den fokalen Backscatter-Daten und den Pachymetrie-Daten

Die Korrelations-Analyse zeigte eine moderate Korrelation zwischen dem ACB-Wert und dem ACT-Wert ($r=0,309$, $p=0,002$) und schwache Korrelationen zwischen den fokalen peripheren Backscatter-Werten (PCB) und den peripheren Pachymetrie-Werten (PCT) in einem Radius von 1mm ($r=0,269$, $p=0,008$) und 2mm ($r=0,271$, $p=0,007$) zum Apex. Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den fokalen peripheren Backscatter-Werten und den Pachymetrie-Werten in 3mm ($r=0,146$, $p=0,159$) und 4mm ($r=0,004$, $p=0,973$) Radius zum Apex.

5 Diskussion

Das korneale Endothel erhält durch seine Pump-Leckage-Funktion den Zustand der relativen Dehydratation und damit auch die Transparenz der Hornhaut. Die FED ist eine bilaterale, progressive Dystrophie des Hornhaut-Endothels, die in Spätstadien häufig zu behandlungsbedürftigen Einschränkungen des Sehens führt. In fortgeschrittenen FED-Stadien (modifizierter Krachmer-Grad 5 und 6)⁹⁰ zeigt sich bei ca. 80% der Augen eine FL an der Hornhaut-Rückfläche, die Areale mit fokal reduzierter CEC-Dichte und vergrößerter Reflektivität (Backscatter) markiert.^{115,116}

Bis heute war unklar, ob die reduzierte CEC-Dichte im FL-Areal durch den fokalen Verlust der Pump-Funktion ein korneales Ödem herbeiführt. Darüber hinaus war bisher die Lokalisation der FL unbekannt.

Ziel der Untersuchung war demnach die Korrelation zwischen klinischer FL-Detektion und Veränderungen der Hornhaut-Dicke als mögliches Zeichen einer fokalen Ödembildung *in vivo*. Hierfür kamen die Scheimpflug-Backscatter-Analyse zur Messung der Reflektivität und die Scheimpflug-Tomographie zur Hornhaut-Dicken-Messung zur Anwendung.

Im weiteren erfolgten Korrelationsanalysen zwischen FL-Abmessungen und Pachymetrie-Werten sowie zwischen fokalen Backscatter- und Pachymetrie-Werten.

Anhand dieser Untersuchungen ergab sich, dass das FL-Areal hauptsächlich im zentralen und infero-temporalen Hornhaut-Bereich lokalisiert ist und mit vergrößerter Hornhaut-Dicke einhergeht. Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass die FL-Bildung im Zusammenhang mit einer gesteigerten Ödembildung in diesem Areal steht.¹²²

Die Bildgebung der FL wurde im klinischen Zusammenhang bisher nicht wissenschaftlich untersucht, was diese Studie somit erstmals innerhalb eines größeren Kollektivs leistet. Die Erkenntnisse der Untersuchung stützen die mögliche zukünftige Rolle der klinischen FL-Detektion hinsichtlich Progressionseinschätzung und therapeutischer Entscheidungsfindung bei fortgeschrittener FED.

Die lamelläre Keratoplastik mittels DMEK (s. Kap. 2.4.6) ist der aktuelle Goldstandard bei der kausalen Behandlung der fortgeschrittenen FED.^{13,98,106} Jedoch führt die begrenzte globale Verfügbarkeit von geeignetem Spendergewebe und der Versuch einer weitergehenden Minimierung des chirurgischen Eingriffs zu einer kontinuierlichen Entwicklung und Optimierung des operativen und konservativen Therapiespektrums. Neue weiterführende schichtspezifische, Gewebe-sparende und weniger invasive Eingriffe bei FED sind bereits in Entwicklung.

Bei der Hemi- oder Quarter-DMEK wird nur ein Teil der bei einer normalen DMEK verwendeten Spenderlamelle als Transplantat verwendet, was das Potential bietet, das vorhandene Spendergewebe auf deutlich mehr Patienten zu verteilen.¹¹² Bei dem Verfahren Descemet Stripping Only (DSO) wird im Gegensatz zur DMEK ein kleineres zentrales Areal an Descemet-Endothel-Gewebe entfernt und es wird kein Spendergewebe transplantiert. Hierbei wird abgewartet, dass umgebende CEC von peripher nach zentral migrieren, um den zentralen Bereich zellulär zu regenerieren. Bei diesem Verfahren hat der Patient nicht das Risiko einer Transplantabstoßung und man minimiert die v.a. initial hochfrequente Anwendung topischer Corticosteroide, die zur Reduktion der Immunreaktion lokal in Tropfenform appliziert werden. Dies wiederum minimiert das Risiko von Nebenwirkungen durch diese Tropfen wie einen intraokularen Druckanstieg (Sekundärglaukom) oder die Induktion des Grauen Stars (Katarakt).^{111,125,126} Bei der Injektion kultivierter CEC mit einem Rho-Kinase-(ROCK)-Inhibitor werden kultivierte CEC aus Spendergewebe mit einem ROCK-Inhibitor, z.B. Ripasudil, angereichert und in die vordere Augenkammer injiziert. Vorhergehene Studien konnten zeigen, dass es durch die Inhibition des Enzyms Rho-Kinase zu verbesserter Zelladhäsion, Zellproliferation und zu anti-apoptotischen Effekten kommt. Das kann die Proliferation und Migration relativ gesunder CEC in pathologische CEC-Areale bewirken und zu einer Repopulation und Organisation von CEC an der posterioren Hornhaut führen. Mit diesem Ansatz kann eine Zell-spezifische Modifikation und Minimalisierung der FED-Therapie erfolgen.^{113,127,128} Auch die reine topische Applikation von Augentropfen, die ROCK-Inhibitoren enthalten, wird in Studien untersucht. Bereits bekannt war, dass diese Wirkstoffe einen Augeninnendruck-senkenden Effekt haben. V.a. bei Frühstadien der FED könnten ROCK-Inhibitoren einen Ödem-reduzierenden Effekt haben und korneale Transparenz möglicherweise länger erhalten. Ähnliche Effekte könnten Augentropfen haben, die antioxidative Substanzen enthalten, was jedoch durch Studien geklärt werden muss. Bisher ist der topische Einsatz von ROCK-Inhibitoren zur Behandlung der FED in Europa ein Off-label-use und nicht offiziell für diese Indikation durch die Gesundheitsbehörden zugelassen.¹²⁷⁻¹²⁹

Basierend auf der Tatsache, dass die FL Areale mit deutlich geringerer Endothelzell-Dichte markiert und dass die FL mittels Scheimpflug-Backscatter-Analyse dargestellt werden kann, wäre langfristig denkbar, dass die FL-Bildgebung als Grundlage für eine „maßgeschneiderte“ DMEK herangezogen werden kann.^{106,115,116} Dies muss jedoch durch weitergehende Studien untersucht werden.

Dabei ist auch die Optimierung der klinischen FED-Klassifikation im Hinblick auf die Progressionsbeurteilung und auch bezüglich der Auswahl des optimalen Therapiezeitpunkts von entscheidender Bedeutung. Auch die Auswahl des CEC-Areals, das für einen Therapieansatz am besten geeignet ist, ist wesentlich für einen verbesserten Be-

handlungsansatz.^{122,130} Die bisherige klinische Praxis bei Befundbeschreibungen der unterschiedlichen Stadien der FED reduziert sich auf die Angabe Spaltlampenmikroskopischer Befunde wie einer Cornea guttata, einem kornealen Ödem, kornealer Falten- und Narbenbildung und weiteren Merkmalen (s. Kapitel 2.4.5). Die bekannteste und am häufigsten verwandte Klassifikation erfolgt gemäß der Skala nach Krachmer, die sich ausschließlich an Menge und Häufung (nicht-konfluierend, konfluierend) der kornealen Guttae, an deren flächiger Ausbreitung von zentral nach peripher und an dem Vorhandensein eines kornealen Ödems orientiert.⁹⁰

Die Entwicklung eines optimierten und erweiterten Klassifikationssystems erfordert ein hohes Verständnis der zugrundeliegenden Pathologie und der begleitenden morphologischen Veränderungen. Diese können mittels *in vivo*-Darstellung durch verschiedene klinische Bildgebungstechniken detektiert und dokumentiert werden.¹²²

In vorhergehenden Studien unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass sich in fortgeschrittenen FED-Stadien (modifizierter Krachmer-Grad 5 und 6)⁹⁰ bei ca. 80% der untersuchten Augen pathologisch alterierte subendotheliale Kollagenansammlungen in Form einer FL in Arealen mit fokal reduzierter CEC-Dichte nachweisen lassen.^{115,116} Außerdem wurde die FL durch den Vergleich von Histologie und klinischer Bildgebung als Hauptquelle von vergrößerter Reflektivität identifiziert, was die FL-Darstellung mittels en face-Scheimpflug-Backscatter-Analyse ermöglicht.^{116,122}

Die Darstellung der Hornhaut-Tomographie mittels Scheimpflug-Bildgebung wurde erstmals Anfang der 1990er-Jahre beschrieben.^{131,132} Seitdem wurde die Scheimpflug-Tomographie der Hornhaut im Rahmen zahlreicher Studien untersucht und weiterentwickelt. Hierbei wurde die Scheimpflug-Tomographie als klinisch verlässliche Methode zur Beurteilung der Hornhaut-Dicke und weiterer klinischer Parameter genutzt.^{89,96,131-133}

Das Vorhandensein einer erhöhten Hornhaut-Dicke ist klinisch meist Hinweis für die Ausbildung eines Hornhaut-Ödems. Somit kommt der Scheimpflug-Tomographie bei Ödem-assoziierten Erkrankungen wie der FED eine besondere Bedeutung zu. In diesem Zusammenhang zeigten Studien, dass die Detektion Ödem-assoziiertes tomographischer Alterationen für eine Beurteilung der FED-Progression genutzt werden kann. Dies kann zur therapeutischen Entscheidungsfindung beitragen.^{96,133,134} Auch bereits Hinweise auf ein subklinisches Ödem bei FED lassen sich durch Scheimpflug-Tomographie nachweisen.⁸⁸ Das bedeutet, dass es durch tomographische Hornhaut-Veränderungen bei geringergradigen FED-Stadien bereits Hinweise auf ein Ödem gibt, wenn durch Spaltlampen-Mikroskopie noch kein Ödem erkennbar ist. Hinweise auf ein subklinisches Ödem sind der Verlust von Isopachen

(Linien, die Punkte gleicher Hornhaut-Dicke verbinden) innerhalb der zentralen 4 mm der Hornhaut, die Verschiebung der dünnsten Hornhaut-Stelle um ca. 1 mm von der Pupillenmitte zu einem Punkt außerhalb des infero-temporalen Quadranten, sowie eine Ausbeulung der Hornhaut-Rückfläche in Richtung Vorderkammer innerhalb der zentralen 4 mm der Hornhaut.^{88,89,96} Pachymetrische Messungen zeigten außerdem, dass es bei fortgeschrittener FED zu tageszeitlichen Schwankungen der Hornhaut-Dicke kommt.⁸³

Für die Scheimpflug-Backscatter-Analyse (Densitometrie) wurde in vorhergehenden Studien anderer Arbeitsgruppen eine normative Datenbank mit Backscatter-Werten gesunder Hornhäute erstellt. Es ließ sich nachweisen, dass die Backscatter-Werte bei Gesunden zentral deutlich geringer sind als peripher. Hierbei zeigen anteriore Schichten bei Gesunden höhere Backscatter-Werte als mittlere und posteriore Schichten.¹³⁵ Da es bei zahlreichen Erkrankungen zu Eintrübungen der Hornhaut kommt mit fortfolgend vermehrter Rückstreuung von Licht, eignet sich die Densitometrie besonders für die Darstellung dieser pathologisch vergrößerten Reflektivität.¹³⁶⁻¹⁴²

Diese Erkenntnis gilt auch für die FED. Somit ist die Scheimpflug-Backscatter-Analyse möglicherweise ein geeignetes Instrument, um die Progression der Erkrankung zu beurteilen, da auch die FL eine Quelle von vergrößerter Reflektivität darstellt.¹¹⁶

Bisher war unklar, ob der Verlust von CEC im FL-Areal durch einen fokalen Verlust der endothelialen Pumpfunktion mit einem vermehrten Einstrom von Kammerwasser aus der Vorderkammer des Auges in das Hornhaut-Stroma einhergeht und somit ein Ödem herbeiführt oder ob die kollagene Struktur der FL bei fortgeschrittener FED eher die Hornhaut-Rückfläche gegenüber dem Kammerwasser abdichtet und einen solchen Einstrom verhindert.^{116,122} Darüber hinaus war bisher die exakte Lokalisation der FL an der Hornhaut-Rückfläche unbekannt.¹²²

Die vorliegende Studie zeigt bei fortgeschrittenen FED-Stadien (modifizierter Krachmer-Grad 5 und 6)⁹⁰ den Zusammenhang zwischen **dem Auftreten einer FL und einer erhöhten Hornhaut-Dicke mittels *in vivo*-Scheimpflug-Darstellung zum selben Zeitpunkt**. Die erhöhte Hornhaut-Dicke suggeriert, dass es sich um eine korneale Ödembildung handelt. Außerdem zeigt die vorliegende Studie, dass die Areale mit einer erhöhten Hornhaut-Dicke hauptsächlich **im zentralen und infero-temporalen Hornhaut-Bereich** lokalisiert sind.¹²²

Bereits frühere Arbeiten von anderen Arbeitsgruppen zur fortgeschrittenen FED zeigten eine reduzierte CEC-Dichte und zusammenlaufende Guttae-Ansammlungen (konfluierende Guttae) vor allem im infero-temporalen Bereich der Hornhaut-Rückfläche.^{122,143-145} Diese Arbeit zeigt, dass die erhöhte Hornhaut-Dicke in FL-positiven Augen ebenfalls in der zentralen

und infero-temporalen Hornhaut-Region lokalisiert ist, was die erwähnten Ergebnisse früherer Arbeiten bestätigt. Das stützt die Hypothese, dass ein vermehrter Kammerwassereinstrom die dortige Hornhaut-Verdickung durch eine Ödembildung bewirken könnte, die durch eine entscheidende Abnahme der CEC-Dichte und durch Defekte im zentralen und infero-temporalen kornealen Endothelverbund verursacht wird. Daraus könnte resultieren, dass sich minimal invasive Therapieverfahren wie z.B. Hemi-/Quarter-DMEK, DSO und neu zu entwickelnde Verfahren bei FL-positiven Patienten mit fortgeschrittener FED besonders auf das zentrale und infero-temporale CEC-Areal konzentrieren sollten.¹²²

Da das Auftreten einer FL mit einer vermeintlichen Zunahme des Hornhaut-Ödems einhergeht, untersuchte diese Studie auch die Korrelation zwischen den einzelnen FL-Abmessungen und der Hornhaut-Dicke. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen dem *vertikalen Caliper-Durchmesser* der FL und der Hornhaut-Dicke bei ACT und PCT_{1mm}. Dies kann als ein Hinweis darauf gewertet werden, dass ein mögliches Flächenwachstum der FL mit der FED-Progression einhergeht. Die Korrelation ist allerdings schwach und es konnten keine weiteren signifikanten Korrelationen bezüglich dieses Zusammenhangs nachgewiesen werden.¹²² Ein Grund dafür könnte sein, dass ausschließlich Augen mit den FED-Stadien Grad 5 und 6 (modifiziert nach Krachmer)⁹⁰ eingeschlossen wurden. Dies sollte in Folgestudien durch die Einbeziehung insbesondere früherer FED-Stadien und der Anlage einer größeren Studienkohorte untersucht werden.¹²² Durch derartige Arbeiten könnte man auch untersuchen, in welcher Häufigkeit sich bei geringergradigen FED-Stadien eine FL ausbildet bzw. ob es in diesen Stadien überhaupt zur Ausbildung einer FL kommt.

Im weiteren zeigt diese Studie eine moderate Korrelation zwischen Backscatter (ACB) und Hornhaut-Dicke (ACT) am Apex corneae. Außerdem zeigen sich schwache Korrelationen zwischen den peripheren Backscatter-Werten PCB_{1mm} und PCB_{2mm} (vom Apex corneae) und der dortigen Hornhaut-Dicke. Dies gibt Hinweis darauf, dass bei fortgeschrittener FED in FL-positiven Augen ein erhöhter posteriorer Backscatter mit einer vergrößerten Hornhaut-Dicke innerhalb der zentralen 2 mm der Hornhaut korreliert. Der erhöhte posteriore Backscatter ist ein Indikator für das Vorhandensein einer FL. Und die damit korrelierende vergrößerte Hornhaut-Dicke stützt die Hypothese, dass es in FL-positiven Augen zu einer verstärkten Ödem-Bildung kommt.

Darüber hinaus zeigten frühere histologische *ex vivo*-Studien, dass eine Zunahme der FL-Dicke bei FED auch mit einer Zunahme des Ödems in der Hornhaut-Epithelschicht und im Hornhaut-Stroma einhergeht (maximale FL-Dicke in der erwähnten histologischen Studie war

9,3 μm).³⁰ Es wurde in diesem Zusammenhang vermutet, dass ein vermehrter Kammerwassereinstrom durch die Descemet-Membran in Arealen mit reduzierter CEC-Dichte zur fokalen Ausbildung von „losen“ fibrillären Membranstrukturen führt („loosely and randomly arranged“), die sich dann als FL identifizieren lassen und eine Quelle erhöhter Reflektivität darstellen.^{30,122}

Diese Erkenntnisse suggerieren, dass die Zunahme der Hornhaut-Dicke in FL-positiven Augen aus dieser Studie v.a. durch eine Ödembildung verursacht wird. Zu einem geringeren Anteil könnte die vergrößerte Hornhaut-Dicke jedoch auch durch die FL selbst bedingt sein. Ob der Auflösungsgrad der Scheimpflug-Densitometrie ausreicht, um eine Dickenmessung der FL zu ermöglichen, ist bisher nicht nachgewiesen.¹²² Somit fehlt bisher der Nachweis, der die erwähnten Studien *in vivo* belegen würde. In diesem Zusammenhang könnte die Optische Kohärenztomographie (OCT), die in der Augenheilkunde als bildgebendes Verfahren regelhaft eingesetzt wird, weiterführende Erkenntnisse bringen. Die Methode erlaubt eine schnittbildartige Darstellung der Hornhaut durch die Messung von Lichtverzögerungen im Gewebe. Das eingesetzte infrarote Licht wird von den Gewebestrukturen reflektiert. Das Prinzip ist ähnlich dem Ultraschall.¹⁴⁶

Aktuelle Studien anderer Arbeitsgruppen, die quantitativ die Dicke des Descemet-Endothel-Komplexes durch nicht-invasive *in vivo*-Bildgebung mittels OCT erfassten, weisen darauf hin, dass vergleichbare *in vivo*-Studien in der Zukunft möglich sein werden.^{122,147,148} Eine verwertbare *in-vivo*-Dickenmessung der FL könnte einen wichtigen Beitrag zur Weiterentwicklung der klinischen Progressionseinschätzung darstellen.

Die Verwendung dreidimensionaler Dicken-Karten der Hornhaut, erstellt durch OCT mit hoher Auflösung (HD-OCT), zeigte eine starke Korrelation zwischen der Dicke des Descemet-Endothel-Komplexes und dem Schweregrad der FED.^{122,147} Dies kann ein klinischer Indikator für eine FED-Progression sein und ist ein Ansatz für weiterführende Studien zur FL-Dickenmessung und FL-Ausbreitung durch *in vivo*-Bildgebung. Hierbei kann die Fragestellung vertieft werden, welchen Einfluss die Ödembildung auf die Ultrastruktur der Hornhaut hat wie z.B. die Ausbildung der FL.^{147,148}

Frühere Studien wiesen nach, dass der Backscatter unterschiedlicher Hornhaut-Zonen (anteriore 120 μm , mittlere Hornhaut und posteriore 60 μm) mit der FED-Progression steigt, was mit einer Zunahme der Hornhaut-Dicke einhergeht.^{86,122,133,149} Typische Befunde bei fortgeschrittener FED wie korneales Ödem und subepitheliale Fibrose können zur Entwicklung eines erhöhten anterioren Backscatter führen.¹⁵⁰⁻¹⁵² Außerdem wurde der posteriore Backscatter bei FED-Patienten als Variable eines statistischen Lernalgorithmus zur

Vorhersage der Ödemauflösung nach DMEK genutzt.^{122,153} Als weitere Variablen wurden andere tomographische und strukturelle Hornhaut-Parameter eingeschlossen. Somit konnte ein valides Modell entworfen werden, um den Grad der Ödemauflösung nach DMEK auf Basis einer prä-operativen Scheimpflug-Bildgebung vorherzusagen.¹⁵³

Der posteriore Backscatter wird bei der FED außerdem entscheidend mit dem Verlust der Sehschärfe in Verbindung gebracht.⁸⁷ Ferner konnte durch Scheimpflug-Backscatter-Analyse gezeigt werden, dass nach DMEK eine relativ frühe Reduktion des posterioren Backscatter im Gegensatz zum anterioren Backscatter eintritt. Der anteriore Backscatter reduziert sich hingegen über einen längeren Zeitraum.^{122,124} Eine weitere Arbeit zeigte eine Korrelation zwischen prä-operativem Backscatter bei kornealen Endothelstörungen und dem post-operativen Visusergebnis nach DMEK. Es erfolgte der Nachweis, dass eine DMEK zu einem früheren Zeitpunkt einen positiven Einfluss auf das langfristige Visusergebnis hat. Auch das unterstreicht den Wert der Scheimpflug-Backscatter Analyse als prognostisches Hilfsmittel vor Behandlung der FED.¹⁵⁴

Diese Studie zeigt die Bedeutung der FL als Quelle und wichtiges morphologisches Korrelat des posterioren Backscatter. Dieser geht bei fortgeschrittener FED mit einer erhöhten Hornhaut-Dicke einher, was eine Ödem-Zunahme suggeriert. Die Reduktion des posterioren Backscatter nach DMEK könnte demnach auch darauf hinweisen, dass eine FL entfernt wurde. Vergleichsstudien mit FL-positiven und FL-negativen Patienten in einem ähnlichen Studienumfeld wären von Bedeutung, um die Rolle der FL (und auch die potentielle Entfernung dieser) als morphologisch relevante Ziel-Struktur bei fortgeschrittener FED weitergehend zu untersuchen.¹²²

Vergleichend kann man hier anführen, dass sich bei Zustand nach Grauer Star (Katarakt)-Operation in ca. 20-30 % der Fälle ein sogenannter Nachstar an der biologischen Linsen-Hinterkapsel bildet. Dieser Nachstar induziert eine vergrößerte Reflektivität und bewirkt symptomatische Einschränkungen. Die Therapie erfolgt durch eine Laser-gestützte Kapsulotomie, die die Nachstar-Membran als Zielstruktur beseitigt, wodurch die Quelle der erhöhten Reflektivität entfernt wird.¹ Die DMEK bei FED-Patienten mit FL könnte therapeutisch betrachtet möglicherweise einen ähnlichen Reflektivitäts-reduzierenden Effekt haben wie die Laser-gestützte Kapsulotomie beim Nachstar, da durch die DMEK ebenfalls die Hauptquelle der Reflektivität beseitigt wird.¹²² Diese Annahme muss präzisiert werden, indem die Rolle der FL als potentielle chirurgische Zielstruktur genauer untersucht wird.

Eine weiterentwickelte morphologische Klassifikation der FED sollte eine flächige Information zur CEC-Funktion beinhalten und eine gute Abgrenzbarkeit von gesunden zu pathologischen

CEC-Arealen ermöglichen. Es sollte außerdem ein klinischer Rückschluss auf die funktionellen Einschränkungen des Patienten sowie eine gute methodische Reproduzierbarkeit im klinischen Alltag gegeben sein. Arbeiten mit diesem Hintergrund zeigten, wie bereits erwähnt, dass z.B. die Detektion der Merkmale eines subklinischen Hornhaut-Ödems von Vorteil für die Progressionseinschätzung sein kann.⁸⁸

Die diagnostischen Möglichkeiten der Scheimpflug-Backscatter-Analyse erfüllen zumindest partiell die erwähnten Anforderungen an eine weiterentwickelte morphologische Klassifikation. Das FL-Areal im Speziellen könnte in diesem Zusammenhang ein Marker für eine gestörte CEC-Integrität und für besonders von der FED betroffene Areale sein.

Die Erkenntnisse dieser Studie stützen somit die Annahme, dass Detektion und Analyse der FL durch Scheimpflug-Densitometrie *in vivo* bei der Weiterentwicklung der klinischen Einstufung und Progressionsbeurteilung der FED-Stadien von Bedeutung sein könnten.

Limitationen

Die vorliegende Studie inkludierte ausschließlich Patienten mit den FED-Erkrankungsstadien Grad 5 und 6 (modifiziert nach Krachmer)⁹⁰ sowie fast ausschließlich Patienten kaukasischer Abstammung und weißer Hautfarbe, was in zukünftigen Erhebungen erweitert werden könnte.

Die Scheimpflug-Backscatter-Aufnahmen wurden nicht an mögliche Schwankungen der Lichtintensität angepasst, was auch nicht Teil der automatisierten Standard-Scheimpflug-Bildgebung mittels Pentacam ist. Bei solchen Anpassungen würde vor jeder Untersuchung eine Standardstreuquelle erfasst, mit anschließender Justierung der Messungen im menschlichen Auge. Durch eine solche Anpassung könnte die Genauigkeit der Aufnahmen verbessert werden.^{122,133}

In Übereinstimmung mit anderen Studien, die eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit und Wiederholbarkeit von Densitometrien in peripheren Hornhaut-Bereichen beschreiben, zeigt auch diese Studie, dass die Scheimpflug-Backscatter-Analyse einzelne periphere Werte nicht erfasst.^{122,135,155} Dennoch zeigt diese Studie durch den Nachweis einer Korrelation zwischen der klinischen FL-Detektion durch Scheimpflug-Bildgebung und der Hornhaut-Dicke, dass dieses bildgebende Verfahren, trotz geringer Einschränkungen, in der klinischen Praxis anwendbar zu sein scheint.¹²² Zu berücksichtigen ist allerdings, dass Anteile der erhöhten Hornhaut-Dicke auch durch eine Verdickung des Gewebes durch Fibrose, eine verdickte Descemet-Membran oder die FL selbst verursacht sein könnten.

Die Festlegung, ob bei den erhobenen Densitometrien eine FL vorhanden ist, erfolgt durch das subjektive Urteil des Untersuchers gemäß des erwähnten Studienprotokolls. Die Software-

gestützte Auswertung der densitometrischen FL-Befunde erfolgt durch manuelle Festlegung der Abmessungen der FL. Hier könnte in zukünftigen Erhebungen ein höherer Objektivierungsgrad angestrebt werden.

Schlussfolgerung

Wesentliche Eigenschaften der FL-Areale sind eine Reduktion der CEC-Dichte und eine erhöhte posteriore korneale Reflektivität (beides in vorhergehenden Studien nachgewiesen).^{115,116} Diese Studie zeigt, dass die FL-Areale bei fortgeschrittener FED primär im zentralen und infero-temporalen Hornhaut-Bereich lokalisiert sind und mit einer vergrößerten Hornhaut-Dicke einhergehen.¹²²

Die Ergebnisse dieser Arbeit suggerieren, dass die Ausbildung einer FL demnach im Zusammenhang mit einer gesteigerten Ödem-Formation in diesem Areal stehen könnte.

Es konnte eine schwache Korrelation zwischen vertikalem Caliper-Durchmesser der FL und der Hornhaut-Dicke nachgewiesen werden, was auf einen potentiellen Zusammenhang zwischen FL-Wachstum und Ödem-Entwicklung hindeuten könnte.

Die Studie stützt die Annahme, dass die klinische FL-Darstellung *in vivo* in Zukunft einen wichtigen Beitrag zur Progressionsbeurteilung und zur therapeutischen Entscheidungsfindung bei der FED leisten könnte.

Klinische Implikationen sind die mögliche Einstufung der FL als Biomarker bei fortgeschrittener FED sowie personalisierte chirurgische Verfahren auf Basis einer prä-klinischen Scheimpflug-Bildgebung.¹²²

6 Literaturverzeichnis

1. Grehn F. Augenheilkunde: Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 31. Auflage, 2012; Kap. 2, Seiten 4-10; Kap. 8, Seiten 111-112; Kap. 10, Seiten 167-168.
2. Eysel U. Sehen und Augenbewegungen. in: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, eds. Physiologie des Menschen: Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 31. Auflage, 2010; Kap. 18, Seiten 347-348.
3. Kohnen T, Baumeister M. Anatomie des Augenvorderabschnitts. in: Kohnen T, ed. Refraktive Chirurgie: Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1. Auflage, 2011; Kap. 2, Seiten 12-17.
4. Kahle W, Frotscher M. Taschenatlas Anatomie, Nervensystem und Sinnesorgane, Band 3: Thieme-Verlag, Stuttgart, 11. Auflage, 2013; Kap. Sinnesorgane, Seiten 342-351.
5. Drenckhahn D, Rager G. Sinnesorgane, Rezeptoren. in: Benninghoff A, Drenckhahn D, eds. Anatomie: Urban & Fischer-Verlag, Elsevier, München; 16. Auflage, 2004; Band 2, Kap. 13.1, Seiten 667-670.
6. Lang GK. Augenheilkunde: Thieme-Verlag, Stuttgart, 4. Auflage, 2008; Kap. 5, Seiten 105-107.
7. Junqueira L, Carneiro J. Histologie, Gratzl M, ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 6. Auflage, 2005; Kap. 4, Seiten 58-62, Kap. 23, Seiten 419-421.
8. Kühnel W. Taschenatlas Histologie: Thieme-Verlag, Stuttgart, 13. Auflage, 2014; Seiten 464-470.
9. Sridhar M. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian journal of ophthalmology* 2018; **66**(2): 190-4.
10. Newsome DA GJ, Hassell JR. Human corneal stroma contains three distinct collagens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982; **22**(3): 376-81.
11. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 1982; **100**(12): 1942-7.
12. Wilson SE, Bourne WM. Fuchs' dystrophy. *Cornea* 1988; **7**(1): 2-18.
13. Matthaei M, Hribek A, Clahsen T, Bachmann B, Cursiefen C, Jun AS. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Clinical, Genetic, Pathophysiologic, and Therapeutic Aspects. *Annual review of vision science* 2019; **5**: 151-75.
14. Farjo A, Brumm M, Soong H, Hood C. Corneal Anatomy, Physiology and Wound Healing. in: Yanoff M, Duker J, eds. Ophthalmology: Elsevier, München, 5. Auflage, 2019; Seiten 155-160.
15. Baumeister M, Terzi E, Ekici Y, T K. Comparison of manual and automated methods to determine horizontal corneal diameter. *J Cataract Refract Surg* 2004; **30**(2): 374-80.

16. Duke-Elder S, KC W. The cornea. Gross anatomy. *Duke-Elder S (ed) System of Ophthalmology, Henry Kimpton London* 1961: 92-4.
17. Bafna S, Kohnen T, DD K. Axial, instantaneous and refractive formulas in computerized videokeratography of normal corneas. *J Cataract Refract Surg* 1998; **24**(9): 1184-1190.
18. Fares U, Otri AM, Al-Aqaba MA, HS D. Correlation of central and peripheral corneal thickness in healthy corneas. *Cont Lens Anterior Eye* 2012; **35**(1): 39-45.
19. DelMonte DW, T. K. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 2011; **37**(3): 588-98.
20. Mergler S, U P. The human corneal endothelium: new insights into electrophysiology and ion channels. *Prog Retin Eye Res* 2007; **26**(4): 359-78.
21. Bourne WM, Nelson LR, DO H. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; **38**(3): 779-82.
22. Adamis AP, Filatov V, Tripathi BJ, Tripathi RC. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Survey of ophthalmology* 1993; **38**(2): 149-68.
23. Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Progress in retinal and eye research* 2015; **49**: 1-16.
24. Wacker K, Reinhard T, Maier P. Pathogenese, Diagnose und Klinik der Fuchs-Endotheldystrophie. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2018; **116**(3): 221-7.
25. Wacker K, McLaren JW, Kane KM, Patel SV. Corneal Optical Changes Associated with Induced Edema in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea* 2018; **37**(3): 313-7.
26. Kopplin LJ, Przepyszny K, Schmotzer B, et al. Relationship of Fuchs endothelial corneal dystrophy severity to central corneal thickness. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 2012; **130**(4): 433-9.
27. Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D classification of corneal dystrophies--edition 2. *Cornea* 2015; **34**(2): 117-59.
28. Fuchs E. Dystrophia epithelialis corneae. *Albr von Graefe's Arch für Ohthalmol* 1910; **76**(3): 478-508.
29. Vogt A. Weitere Ergebnisse der Spaltlampenmikroskopie des vorderen Bulbusabschnittes. *Arch Ophthalmol* 1921; **10**(1): 9 ff., 63-103.
30. Bourne WM, Johnson DH, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. III. Fuchs' dystrophy. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 1982; **100**(12): 1952-5.
31. Nanda GG, Alone DP. REVIEW: Current understanding of the pathogenesis of Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Molecular vision* 2019; **25**: 295-310.
32. Elhalis H, Azizi B, Jurkunas UV. Fuchs endothelial corneal dystrophy. *The ocular surface* 2010; **8**(4): 173-84.
33. Villarreal G Jr, Kallay L, Gustava V, Jun AI. Epidemiology and Genetic Basis of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. in : Cursiefen C, Jun A, eds. Current Treatment Options

- for Fuchs Endothelial Dystrophy: Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2017; Kap. 1, Seiten 1-11.
34. Gain P, Jullienne R, He Z, et al. Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. *JAMA ophthalmology* 2016; **134**(2): 167-73.
 35. Bachmann B, Schrittenlocher S, Matthaei M, Siebelmann S, Cursiefen C. "Descemet membrane endothelial keratoplasty" in komplexen Augen. *Ophthalmologe* 2018; **116**(3): 228-35.
 36. Lorenzetti DW, Uotila MH, Parikh N, Kaufman HE. Central cornea guttata. Incidence in the general population. *American journal of ophthalmology* 1967; **64**(6): 1155-8.
 37. Eghrari AO, McGlumphy EJ, Iliff BW, et al. Prevalence and severity of fuchs corneal dystrophy in Tangier Island. *American journal of ophthalmology* 2012; **153**(6): 1067-72.
 38. Zoega GM, Fujisawa A, Sasaki H, et al. Prevalence and risk factors for cornea guttata in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology* 2006; **113**(4): 565-9.
 39. Higa A, Sakai H, Sawaguchi S, et al. Prevalence of and risk factors for cornea guttata in a population-based study in a southwestern island of Japan: the Kumejima study. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 2011; **129**(3): 332-6.
 40. Kitagawa K, Kojima M, Sasaki H, et al. Prevalence of primary cornea guttata and morphology of corneal endothelium in aging Japanese and Singaporean subjects. *Ophthalmic research* 2002; **34**(3): 135-8.
 41. Feizi S. Corneal endothelial cell dysfunction: etiologies and management. *Ther Adv Ophthalmol* 2018; Jan-Dec; **10**:2515841418815802.
 42. Zhang J, McGhee CNJ, Patel DV. The Molecular Basis of Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy. *Molecular diagnosis & therapy* 2019; **23**(1): 97-112.
 43. Hamill CE, Schmedt T, Jurkunas U. Fuchs endothelial cornea dystrophy: a review of the genetics behind disease development. *Seminars in ophthalmology* 2013; **28**(5-6): 281-6.
 44. Gottsch JD, Sundin OH, Liu SH, et al. Inheritance of a novel COL8A2 mutation defines a distinct early-onset subtype of fuchs corneal dystrophy. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005; **46**(6): 1934-9.
 45. Biswas S, Munier FL, Yardley J, et al. Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy. *Human molecular genetics* 2001; **10**(21): 2415-23.
 46. Baratz KH, Tosakulwong N, Ryu E, et al. E2-2 protein and Fuchs's corneal dystrophy. *The New England journal of medicine* 2010; **363**(11): 1016-24.
 47. Nanda GG, Padhy B, Samal S, Das S, Alone DP. Genetic association of TCF4 intronic polymorphisms, CTG18.1 and rs17089887, with Fuchs' endothelial corneal dystrophy in an Indian population. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; **55**(11): 7674-80.
 48. Riazuddin SA, Zaghoul NA, Al-Saif A, et al. Missense mutations in TCF8 cause late-onset Fuchs corneal dystrophy and interact with FCD4 on chromosome 9p. *American journal of human genetics* 2009; **86**(1): 45-53.

49. Riazuddin SA, Vithana EN, Seet L-F, et al. Missense mutations in the sodium borate cotransporter SLC4A11 cause late-onset Fuchs corneal dystrophy. *Human mutation* 2010; **31**(11): 1261-8.
50. Desir J, Moya G, Reish O, et al. Borate transporter SLC4A11 mutations cause both Harboyan syndrome and non-syndromic corneal endothelial dystrophy. *Journal of medical genetics* 2007; **44**(5): 322-6.
51. Mootha VV, Hussain I, Cunnusamy K, et al. TCF4 Triplet Repeat Expansion and Nuclear RNA Foci in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015; **56**(3): 2003-11.
52. Riazuddin SA, Vasanth S, Katsanis N, Gottsch JD. Mutations in AGBL1 cause dominant late-onset Fuchs corneal dystrophy and alter protein-protein interaction with TCF4. *American journal of human genetics* 2013; **93**(4): 758-64.
53. Afshari NA, Igo RP, Morris NJ, et al. Genome-wide association study identifies three novel loci in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Nature communications* 2017; **8**: 14898.
54. Riazuddin SA, Parker DS, McGlumphy EJ, et al. Mutations in LOXHD1, a recessive-deafness locus, cause dominant late-onset Fuchs corneal dystrophy. *American journal of human genetics* 2012; **90**(3): 533-9.
55. Mootha VV, Hansen B, Rong Z, et al. Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy and RNA Foci in Patients With Myotonic Dystrophy. *Investigative ophthalmology & visual science* 2017; **58**(11): 4579-85.
56. Sundin OH, Broman KW, Chang HH, Vito ECL, Stark WJ, Gottsch JD. A common locus for late-onset Fuchs corneal dystrophy maps to 18q21.2-q21.32. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006; **47**(9): 3919-26.
57. Sundin OH, Jun AS, Broman KW, et al. Linkage of late-onset Fuchs corneal dystrophy to a novel locus at 13pTel-13q12.13. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006; **47**(1): 140-5.
58. Riazuddin SA, Eghrari AO, Al-Saif A, et al. Linkage of a mild late-onset phenotype of Fuchs corneal dystrophy to a novel locus at 5q33.1-q35.2. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009; **50**(12): 5667-71.
59. Zhang X, Igo RP, Fondran J, et al. Association of smoking and other risk factors with Fuchs' endothelial corneal dystrophy severity and corneal thickness. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013; **54**(8): 5829-35.
60. Afshari NA, Pittard AB, Siddiqui A, Klintworth GK. Clinical study of Fuchs corneal endothelial dystrophy leading to penetrating keratoplasty: a 30-year experience. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 2006; **124**(6): 777-80.
61. Olsen T. Is there an association between Fuchs' endothelial dystrophy and cardiovascular disease? *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 1984; **221**(5): 239-40.

62. Rao GP, Kaye SB, Agius-Fernandez A. Central corneal endothelial guttae and age-related macular degeneration: is there an association? *Indian journal of ophthalmology* 1998; **46**(3): 145-7.
63. Zhang J, DV P. The pathophysiology of Fuchs' endothelial dystrophy--a review of molecular and cellular insights. *Exp Eye Res* 2015; **Jan 130**: 97-105.
64. Xia D, Zhang S, Nielsen E, et al. The Ultrastructures and Mechanical Properties of the Descemet's Membrane in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Scientific reports* 2016; **6**: 23096.
65. Du J, Aleff RA, Soragni E, et al. RNA toxicity and missplicing in the common eye disease fuchs endothelial corneal dystrophy. *The Journal of biological chemistry* 2015; **290**(10): 5979-90.
66. Engler C, Kelliher C, Spitze AR, Speck CL, Eberhart CG, Jun AS. Unfolded protein response in fuchs endothelial corneal dystrophy: a unifying pathogenic pathway? *American journal of ophthalmology* 2010; **149**(2): 194-202.
67. Jurkunas UV, Bitar MS, Funaki T, Azizi B. Evidence of oxidative stress in the pathogenesis of fuchs endothelial corneal dystrophy. *The American journal of pathology* 2010; **177**(5): 2278-89.
68. Halilovic A, Schmedt T, al e. Menadione-induced DNA damage leads to mitochondrial dysfunction and fragmentation during rosette formation in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophie. *Antioxid Redox Signal* 2016; **24**(18): 1072-83.
69. Malhotra JD, Kaufman RJ. The endoplasmic reticulum and the unfolded protein response. *Seminars in cell & developmental biology* 2007; **18**(6): 716-31.
70. Jurkunas UV. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy Through the Prism of Oxidative Stress. *Cornea* 2018; **37 Suppl 1**: S50-S4.
71. Matthaei M, Meng H, Meeker AK, Eberhart CG, Jun AS. Endothelial Cdkn1a (p21) overexpression and accelerated senescence in a mouse model of Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012; **53**(10): 6718-27.
72. Sarnicola C, Farooq AV, Colby K. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Update on Pathogenesis and Future Directions. *Eye & contact lens* 2018; **45**(1): 1-10.
73. Yuen HKL, Rassier CE, Jardeleza MSR, et al. A morphologic study of Fuchs dystrophy and bullous keratopathy. *Cornea* 2005; **24**(3): 319-27.
74. Wacker K, Patel S, McLaren J. Optical and anatomical changes in FED corneas. in: Cursiefen C, Jun A, eds. *Current Treatment Options for Fuchs Endothelial Dystrophy*: Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2017; Kap. 4, Seiten 51-57.
75. Amin SR, Baratz KH, McLaren JW, Patel SV. Corneal abnormalities early in the course of Fuchs' endothelial dystrophy. *Ophthalmology* 2014; **121**(12): 2325-33.
76. Iwamoto T, DeVoe AG. Electron microscopic studies on Fuchs'combined dystrophy. I. Posterior portion of the cornea. *Investigative ophthalmology* 1971; **10**(1): 9-28.
77. Abbott R, Fine B, Webster R, Paglen P, Spencer W. Specular microscopic and histologic observations in nonguttate corneal endothelial degeneration. *Ophthalmology* 1981; **88**(8): 788-800.

78. Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. II. Endothelial dystrophies. *Survey of ophthalmology* 1978; **23**(3): 147-68.
79. Waring GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology* 1982; **89**(6): 531-90.
80. Waring GO. Posterior collagenous layer of the cornea. Ultrastructural classification of abnormal collagenous tissue posterior to Descemet's membrane in 30 cases. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 1982; **100**(1): 122-34.
81. Loreck N, Adler W, Siebelmann S, et al. Morning Myopic Shift and Glare in Advanced Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *American journal of ophthalmology* 2020; **213**: 69-75.
82. Matthaei M, Loreck N, Adler W, et al. Tageszeitliche Schwankungen von Hornhautdicke, Refraktion und Glare-Visus bei der fortgeschrittenen Fuchs-Endotheldystrophie: GMS PH, Düsseldorf, Konferenzbeitrag; DOI 10.3205/19rma11; 2020.
83. Fritz M, Grewing V, Maier P, et al. Diurnal Variation in Corneal Edema in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *American journal of ophthalmology* 2019; **207**: 351-5.
84. van der Meulen IJE, Patel SV, Lapid-Gortzak R, Nieuwendaal CP, McLaren JW, van den Berg TJTP. Quality of vision in patients with fuchs endothelial dystrophy and after descemet stripping endothelial keratoplasty. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 2011; **129**(12): 1537-42.
85. Chu H-Y, Hsiao C-H, Chen PY-F, Ma DH-K, Chang C-J, Tan H-Y. Corneal Backscatters as an Objective Index for Assessing Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy: A Pilot Study. *Journal of ophthalmology* 2017; 8747013. doi: 10.1155/2017/8747013.
86. Wacker K, McLaren JW, Amin SR, Baratz KH, Patel SV. Corneal High-Order Aberrations and Backscatter in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy. *Ophthalmology* 2015; **122**(8): 1645-52.
87. Wacker K, Grewing V, Fritz M, Böhringer D, Reinhard T. Morphological and Optical Determinants of Visual Disability in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea* 2019; **39**(6): 726-31.
88. Sun SY, Wacker K, Baratz KH, Patel SV. Determining Subclinical Edema in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Revised Classification using Scheimpflug Tomography for Preoperative Assessment. *Ophthalmology* 2018; **126**(2): 195-204.
89. Patel SV, Hodge DO, Treichel EJ, Spiegel MR, Baratz KH. Repeatability of Scheimpflug Tomography for Assessing Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *American journal of ophthalmology* 2020(7); **215**: 91-103.
90. Krachmer JH, Purcell JJ, Young CW, Bucher KD. Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 1978; **96**(11): 2036-9.
91. Waring GO, Font RL, Rodrigues MM, Mulberger RD. Alterations of Descemet's membrane in interstitial keratitis. *American Journal of ophthalmology* 1976; **81**(6): 773-85.

92. Kanai A, Kaufman H. The retrocorneal ridge in syphilitic and herpetic interstitial keratitis: an electron-microscopic study. *Annals of ophthalmology* 1982; **14**(2): 120-4.
93. Edmonds C, T I. Electron microscopy of late interstitial keratitis. *Annals of ophthalmology* 1972; **4**(9): 693-6.
94. Eghrari AO, Gottsch JD. Fuchs' corneal dystrophy. *Expert review of ophthalmology* 2010; **5**(2): 147-59.
95. Wacker K, Baratz K, LJ M, et al. Descemet stripping endothelial keratoplasty for Fuchs' endothelial corneal dystrophy: five year results of a prospective study. *Ophthalmology* 2016; **123**(1): 154-60.
96. Patel S. Imaging Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy in Clinical Practice and Clinical Trials. *Cornea* 2021; **40**(12): 1505-11.
97. Grupcheva CN, Craig JP, Sherwin T, CN M. Differential diagnosis of corneal edema assisted by in vivo confocal microscopy. *Clin Exp Ophthalmol* 2001; **Jun**; **29**(3):133-7.
98. Flockerzi E, Maier P, Böhringer D, et al. Trends in Corneal Transplantation from 2001 to 2016 in Germany: A Report of the DOG-Section Cornea and its Keratoplasty Registry. *American journal of ophthalmology* 2018; **188**: 91-8.
99. Cursiefen C, Kruse FE. DMEK: posteriore lamelläre Keratoplastiktechnik. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2010; **107**(4): 370-6.
100. Zirm EK. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik (A successful total keratoplasty). 1906. *Refractive & corneal surgery* 1989; **5**(4): 258-61.
101. Elschmig AP. Weiterentwicklung einer Methode von August von Hippel. *Keratoplasty, Archives of Ophthalmology* 1930; **4**: 165-73.
102. Melles GRJ, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea* 2006; **25**(8): 987-90.
103. Melles GRJ. Posterior lamellar keratoplasty: DLEK to DSEK to DMEK. *Cornea* 2006; **25**(8): 879-81.
104. Mario Matthaei, Björn Bachmann, Siebelmann S. Technik der "Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK)"-Videobeitrag. *Ophthalmologe* 2018; **115**: 778-84.
105. Schrittenlocher S, Schaub F, Hos D, Siebelmann S, Cursiefen C, Bachmann B. Evolution of Consecutive Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcomes Throughout a 5-Year Period Performed by Two Experienced Surgeons. *American journal of ophthalmology* 2018; **190**: 171-8.
106. Hos D, Matthaei M, Bock F, et al. Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Progress in retinal and eye research* 2019; **73**(6): 100768.
107. Price MO, Gupta P, Lass J, Price FW. EK (DLEK, DSEK, DMEK): New Frontier in Cornea Surgery. *Annual review of vision science* 2017; **3**: 69-90.

108. Matthaei M, Schrittenlocher S, Hos D, et al. Zehn Jahre _Descemet membrane endothelial keratoplasty_ bei Fuchs-Dystrophie : Was haben wir gelernt? *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2018; **116**(3): 236-42.
109. Bachmann B, Pogorelov P, Kruse FE, et al. Patientenzufriedenheit nach posteriorer lamellärer Keratoplastik (DSAEK). *Klin Monatsbl Augenheilkunde* 2008; **225**(6): 577-81.
110. Bachmann B, Schrittenlocher S, Schaub F, et al. DMEK: Probleme vermeiden, erkennen, lösen. *Klin Monatsbl Augenheilkunde* 2017; **234**: 1354-61.
111. Colby K. Descemet Stripping Only for Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Will It Become the Gold Standard? *Cornea* 2021; **41**(3): 269-71.
112. Lam FC, Baydoun L, Dirisamer M, Lie J, Dapena I, Melles GRJ. Hemi-Descemet membrane endothelial keratoplasty transplantation: a potential method for increasing the pool of endothelial graft tissue. *JAMA ophthalmology* 2014; **132**(12): 1469-73.
113. Kinoshita S, Koizumi N, Ueno M, et al. Injection of Cultured Cells with a ROCK Inhibitor for Bullous Keratopathy. *The New England journal of medicine* 2018; **378**(11): 995-1003.
114. Hulmes DJS. Collagen Diversity, Synthesis and Assembly. in: Fratzl P, ed. *Collagen : Structure and Mechanics*: New York: Springer, SBM LLC, NY, USA, 2008; Kap. 2, Seiten 15-18.
115. Hribek A, Clahsen T, Horstmann J, et al. Fibrillar layer as a marker for areas of pronounced corneal endothelial cell loss in advanced Fuchs endothelial corneal dystrophy. *American journal of ophthalmology* 2020; **222**(2): 292-301.
116. Hribek A, Mestanoglu M, Clahsen T, et al. Scheimpflug backscatter imaging of the fibrillar layer in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *American journal of ophthalmology* 2021; **235**: 63-70.
117. Louttit M, Kopplin L, Igo R, Jr., et al. A multicenter study to map genes for Fuchs endothelial dystrophy: baseline characteristics and heritability. *Cornea* 2012; **31**(1): 26-35 doi:10.1097/ICO.0b013e31821c9b8f
118. Mc Laren J, Wacker K, Kane KM, Patel SV. Measuring Corneal Haze by using Scheimpflug Photography and Confocal Microscopy. *Investigative ophthalmology* 2016; **57**(1): 227-35.
119. Ambrosio Jr R, Kohnen T, et al. Pentacam- Interpretationsleitfaden/technische Daten: Oculus GmbH, Wetzlar, Deutschland, 3. Auflage, Seiten 7, 68, 107-118.
120. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nature methods* 2012; **9**(7): 676-82.
121. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature methods* 2012; **9**(7): 671-5.
122. Özer O, Mestanoglu M, Howaldt A, et al. Correlation of Clinical Fibrillar Layer Detection and Corneal Thickness in Advanced Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *J Clin Med* 2022; **11**(10): 2815.

123. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed.), New York, NY, USA: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, 1988; Kap. 3, Seiten 79-83
124. Schaub F, Enders P, Bluhm C, Bachmann BO, Cursiefen C, Heindl LM. Two-Year Course of Corneal Densitometry After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *American journal of ophthalmology* 2017; **175**: 60-7.
125. Armaly M. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. I. The effect of Dexamethasone in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 1963; **70**: 482-91.
126. Cogan DG. Cataracts caused by corticosteroids. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 2002; **66**: 455.
127. Kinoshita S, Colby KA, Kruse FE. A Close Look at the Clinical Efficacy of Rho-Associated Protein Kinase Inhibitor Eye Drops for Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea* 2021; **40**(10): 1225-8.
128. Price MO, Price FW. Randomized, Double-Masked, Pilot Study of Netarsudil 0.02% Ophthalmic Solution for Treatment of Corneal Edema in Fuchs Dystrophy. *American journal of ophthalmology* 2021; **227**: 100-5.
129. Batra M, Gupta S, Nair A, Dhanawat M, Sandal S, Morsy M. Netarsudil: A new ophthalmic drug in the treatment of primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *European journal of ophthalmology* 2021; **31**(5): 2237-44.
130. Patel SV. Imaging Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy in Clinical Practice and Clinical Trials. *Cornea* 2021; **40**(12):1505-1511.
131. Smith G, Brown N, Shun-Shin G. Light scatter from the central human cornea. *Eye* 1990; **4**(4): 584–8.
132. Lerman S, Hockwin O. Automated biometry and densitography of anterior segment of the eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985; **223**: 121–9.
133. Patel SV, Hodge DO, Treichel EJ, Spiegel MR, Baratz KH. Predicting the Prognosis of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy by Using Scheimpflug Tomography. *Ophthalmology* 2019; **127**(3): 315-23.
134. Ambrósio R, Guerra FP. Advanced Corneal Imaging for Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Ophthalmology* 2019; **126**(2): 205-6.
135. Ní Dhubhghaill S, Rozema J, Jongenelen S, Ruiz H, Zakaria N, Tassignon M. Normative values for corneal densitometry analysis by Scheimpflug optical assessment. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; **55**(1), 162-8.
136. Otri A, Fares U, Al-Aqaba M, Dua H. Corneal densitometry as an indicator of corneal health. *Ophthalmology* 2012; **119**(3): 501–8.
137. Elflein H, Hofherr T, Berisha-Ramadani F. Measuring corneal clouding in patients suffering from mucopolysaccharidosis with the Pentacam densitometry programme. *Br J Ophthalmol* 2013; **97**(7): 829–33.
138. Ha BJ, TI Choi S. Mitomycin C does not inhibit exacerbation of granular corneal dystrophy type II induced by refractive surface ablation. *Cornea* 2010; **29**(5): 490–6.

139. Rozema J, Koppen C, Bral M, Tassignon M. Changes in forward and backward light scatter in keratoconus resulting from corneal cross-linking. *Asia Pac J Ophthalmol* 2013; **2**(1): 15–9.
140. Fares U, Otri A, Al-Aqaba M, Faraj L, Dua H. Wavefront-optimized excimer laser in situ keratomileusis for myopia and myopic astigmatism: refractive outcomes and corneal densitometry. *J Cataract Refract Surg* 2012; **38**(12): 2131–8.
141. Koh S, Maeda N, Nakagawa T, Nishida K. Quality of vision in eyes after selective lamellar keratoplasty. *Cornea* 2012; **31** S1: 45–9.
142. Cennamo G, Forte R, Aufiero B, La Rana A. Computerized Scheimpflug densitometry as a measure of corneal optical density after excimer laser refractive surgery in myopic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2011; **37**(8): 1502–6.
143. Fujimoto H, Maeda N, Soma T, et al. Quantitative regional differences in corneal endothelial abnormalities in the central and peripheral zones in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; **55**(8): 5090-8.
144. Brunette I, Sherknies D, Terry MA, Chagnon M, Bourges J-L, Meunier J. 3-D characterization of the corneal shape in Fuchs dystrophy and pseudophakic keratopathy. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; **52**(1): 206-14.
145. Soh YQ, Peh GS, Naso SL, Kocaba V, Mehta JS. Automated Clinical Assessment of Corneal Guttae in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *American journal of ophthalmology* 2021; **221**(1): 260-72.
146. Ramos J. Clinical and research applications of anterior segment optical coherence tomography – a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2009; Jan;**37**(1): 81-9.
147. Eleiwa TK, Cook JC, Elsayy AS, et al. Diagnostic Performance of Three-Dimensional Endothelium/Descemet Membrane Complex Thickness Maps in Active Corneal Graft Rejection. *American journal of ophthalmology* 2019; **210**: 48-58.
148. Shousha MA, Perez VL, Wang J, et al. Use of ultra-high-resolution optical coherence tomography to detect in vivo characteristics of Descemet's membrane in Fuchs' dystrophy. *Ophthalmology* 2010; **117**(6): 1220-7.
149. Repp DJ, Hodge DO, Baratz KH, McLaren JW, Patel SV. Fuchs' endothelial corneal dystrophy: subjective grading versus objective grading based on the central-to peripheral thickness ratio. *Ophthalmology* 2013; **120**(4): 687-94.
150. Baratz KH, McLaren JW, Maguire LJ, Patel SV. Corneal haze determined by confocal microscopy 2 years after Descemet stripping with endothelial keratoplasty for Fuchs corneal dystrophy. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 2012; **130**(7): 868- 74.
151. Calandra A, Chwa M, Kenney MC. Characterization of stroma from Fuchs' endothelial dystrophy corneas. *Cornea* 1989; **8**(2): 90-7.
152. Ljubimov AV, Burgeson RE, Butkowski RJ, et al. Extracellular matrix alterations in human corneas with bullous keratopathy. *Investigative ophthalmology & visual science* 1996; **37**(6): 997-1007.
153. Zander D, Grewing V, Glatz A, et al. Predicting Edema Resolution After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Dystrophy Using Scheimpflug

Tomography. *JAMA ophthalmology* 2021; **139**(4): 423-30.

154. Schaub F, Gerber F, Adler W, et al. Corneal Densitometry as a Predictive Diagnostic Tool for Visual Acuity Results After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *American journal of ophthalmology* 2019; **198**(2): 124-9.
155. Alnawaiseh M, Zumhagen L, Wirths G, Eveslage M, Eter N, Rosentreter A. Corneal Densitometry, Central Corneal Thickness, and Corneal Central-to-Peripheral Thickness Ratio in Patients With Fuchs Endothelial Dystrophy. *Cornea* 2016; **35**(3): 358-62.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 : Eigene Darstellung der Anatomie der menschlichen Augen-Hornhaut; Schema eines histologischen Schnittbildes; in Anlehnung an Grehn, F., *Augenheilkunde*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg; 31. Aufl.; 2012, Kap. 8, S. 111; und Kahle W, Frotscher M., *Taschenatlas Anatomie, Nervensystem und Sinnesorgane*, Band 3, Thieme-Verlag, Stuttgart, 11. Aufl.; 2013, Kap. Sinnesorgane, S. 349 **Seite 12**

Abbildung 2 : Schematischer Vergleich eines gesunden und eines pathologischen Descemet-Endothel-Komplexes bei Fuchs-Endotheldystrophie, Quelle : Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln, mit Genehmigung durch Prof. Dr. med. Mario Matthaei.....**Seite 18**

Abbildung 3 : Hornhaut-Guttæ bei Fuchs-Endotheldystrophie; Spaltlampen-Mikroskopie bei retrograder Illumination, Quelle : Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln.....**Seite 19**

Abbildung 4 : Hornhaut-Epithelödem und Faltenbildung bei Fuchs-Endotheldystrophie; Spaltlampen-Mikroskopie, Quelle : Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln.....**Seite 19**

Abbildung 5 :

Bild a) Spaltlampen-mikroskopisches Bild einer Fibrillar Layer bei Fuchs-Endotheldystrophie,

Bild b) Vergrößerung des gelb umrandeten Bereichs aus Bild a),

Bild c) Darstellung der FL aus Bild b) mittels Scheimpflug-Backscatter-Analyse (Densitometrie), Quelle : Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln.....**Seite 24**

Abbildung 6 :

Bild a) Scheimpflug-Backscatter-Analyse (Densitometrie) eines Fibrillar Layer-positiven Befundes bei Fuchs-Endotheldystrophie mit markierten Fibrillar Layer-Abmessungen,

Bild b) Scheimpflug-Pachymetrie-Karte von Bild a),

Bild c) Scheimpflug-Backscatter-Analyse (Densitometrie) eines Fibrillar Layer-negativen Befundes bei Fuchs-Endotheldystrophie,

Bild d) Scheimpflug-Pachymetrie-Karte von Bild c);

(Quelle : mit freundlicher Genehmigung des *Journal of Clinical Medicine, MDPI, Basel, Schweiz*; übernommen aus : Özer, O.; Mestanoglu, M.; Bachmann, B.; Matthaei, M.; et al. *Correlation of clinical fibrillar layer detection and corneal thickness in advanced Fuchs endothelial corneal dystrophy*. J. Clin. Med. 2022, 11, (10), 2815. <https://doi.org/10.3390/jcm11102815>).....**Seite 30/31**

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Auflistung von betroffenen Genen bei Fuchs-Endotheldystrophie.....	Seite 15
Tabelle 2 : Fuchs-Endotheldystrophie-Grade gemäß der modifizierten Klassifikation nach Krachmer et al.....	Seite 21
Tabelle 3 : Demographische Daten der Studie.....	Seite 33
Tabelle 4 : Vergleich der fokalen Backscatter-Werte bei Fibrillar Layer-positiven und Fibrillar Layer-negativen Augen bei fortgeschrittener Fuchs-Endotheldystrophie	Seite 35
Tabelle 5 : Vergleich der fokalen Pachymetrie-Werte bei Fibrillar Layer-positiven und Fibrillar Layer-negativen Augen bei fortgeschrittener Fuchs-Endotheldystrophie.....	Seite 37

8 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Manuskriptdaten : eingereicht 31.03.2022; angenommen : 13.05.2022; publiziert : 17.05.2022 (*Journal of Clinical Medicine, MDPI, Basel, Schweiz*); Impact Factor: 4.964 (2021) ; 5-Year Impact Factor: 5.098 (2021);

MDPI: all articles published by MDPI are made immediately available worldwide under an open access license;

Referenz :

Özer, O.; Mestanoglu, M.; Howaldt, A.; Clahsen, T.; Schiller, P.; Siebelmann, S.; Reinking, N.; Cursiefen, C.; Bachmann, B.; Matthaei, M. *Correlation of clinical fibrillar layer detection and corneal thickness in advanced Fuchs endothelial corneal dystrophy*. J. Clin. Med. 2022, 11, (10), 2815. <https://doi.org/10.3390/jcm11102815>

Die Veröffentlichung erfolgte im Einvernehmen mit dem Betreuer/Doktorvater, Prof. Dr. med. Mario Matthaei, und nach Autorisierung durch das Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln, Direktor : Prof. Dr. med. Claus Cursiefen.