

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

Fuchs-Endotheldystrophie: Untersuchung der Risikofaktoren Rauchen, Diabetes mellitus und Body-Mass-Index im Hinblick auf Schweregrad und Diagnosealter

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

vorgelegt von
Barbara Lautwein
aus Bochum

promoviert am 31. Mai 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. B. O. Bachmann
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. K. D. Lemmen

Erklärung

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

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

Herr Prof. Dr. Björn Bachmann, Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln
Herr Till Baar, Mitarbeiter des Instituts für medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln

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.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde von mir, in Zusammenarbeit mit zwei weiteren Doktoranden des Zentrums für Augenheilkunde der Universität zu Köln, erhoben. Ein Teil der klinischen Daten wurde mit Unterstützung der jeweiligen Stationsärzte des Zentrums für Augenheilkunde der Universität zu Köln zur Verfügung gestellt. Die erhobenen Daten wurden mit Unterstützung von Herrn Till Baar von mir selbst mit der Software IBM SPSS Statistics ausgewertet.

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 09.02.2022

B. Lauter

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Björn Bachmann für die wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit. Ich danke ebenfalls meinen Betreuern Herrn Dr. Mario Matthaei und Frau Dr. Sarah Zwingelberg für die Unterstützung während der Datenerhebung und der Erarbeitung meiner Dissertation. Außerdem möchte ich meiner Kollegin Saumya für die herzliche und kollegiale Zusammenarbeit während der Datenerhebung danken.

Besonderer Dank kommt meinen Eltern und meiner Schwester Franziska zu, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet und mir immer wieder Zuversicht gegeben haben. Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Freunden für ihr stets offenes Ohr und ihre lieben Worte bedanken.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1 Entdeckung der Fuchs-Endotheldystrophie	9
2.2 Aufbau der Hornhaut	10
2.3 Epidemiologie	11
2.4 Ätiologie	12
2.5 Genetik	12
2.6 Risikofaktoren	12
2.7 Pathogenese	13
2.8 Symptome und Staging	14
2.9 Krachmer Grading	14
2.10 Diagnostik	15
2.11 Therapie	18
2.11.1 Chirurgische Therapie	18
2.11.2 Nicht-chirurgische Interventionen und medikamentöse Therapie	18
2.12 Aktueller Forschungsstand	19
2.12.1 Rauchen	19
2.12.2 Komorbidität Adipositas	20
2.12.3 Komorbidität Diabetes mellitus	20
2.13 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	21
3. MATERIAL UND METHODEN	22
3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs	22
3.2 Ablauf der Datenerhebung	22

3.3	Genutzte Computerprogramme und Untersuchungsinstrumente	23
3.3.1	REDCap	23
3.3.2	Spaltlampe	23
3.3.3	Pentacam	24
3.3.4	IBM SPSS Statistics	25
3.4	Statistische Analyse	25
4.	ERGEBNISSE	28
4.2	Darstellung des Patientenkollektivs	28
4.3	Krachmer Grading, Diagnosealter, Visus und CCT	29
4.4	Vergleich zwischen den Geschlechtern	30
4.5	Rauchen	32
4.6	Body-Mass-Index	33
4.7	Diabetes mellitus	36
4.8	Zusammenhang von Diabetes mellitus und Body-Mass-Index	38
5.	DISKUSSION	39
5.1	Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur	39
5.1.1	Alter und Geschlecht	39
5.1.2	Rauchen	40
5.1.3	Body-Mass-Index	41
5.1.4	Diabetes mellitus	44
5.2	Hormonelle Einflüsse als mögliche gemeinsame Grundlage der Risikofaktoren	46
5.3	Klinische Relevanz der Ergebnisse und Beurteilung der Zielvariablen	48
5.4	Limitierungen	49
6.	LITERATURVERZEICHNIS	50
7.	ANHANG	56
7.1	Ergänzende Abbildungen	56

7.2	Abbildungsverzeichnis	58
7.3	Tabellenverzeichnis	58

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
CCT	zentrale Hornhautdicke (von „central corneal thickness“)
DM	Diabetes mellitus
DMEK	Descemet's membrane endothelial keratoplasty
DMET	Descemet's membrane endothelial transfer
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSAEK	Descemet stripping automated endothelial keratoplasty
FED	Fuchs-Endotheldystrophie
HbA1c	Hämoglobin A 1c
logMAR	Logarithmus des Mindestwinkels von Resolution
N	Anzahl
p	Signifikanzwert
r	Spearman-Korrelationskoeffizient
RNA	Ribonukleinsäure
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
Std.-Abweichung	Standardabweichung

1. Zusammenfassung

Die Fuchs-Endotheldystrophie ist eine bilaterale Erkrankung des Hornhautendothels und führt durch Endothelzelluntergang zu einer Trübung der Hornhaut mit konsekutiver Visusverschlechterung. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der Risikofaktoren Rauchen, Diabetes mellitus und Body-Mass-Index auf den Schweregrad und das Diagnosealter zu analysieren. Der Schweregrad der Erkrankung wurde durch das Krachmer Grading ausgedrückt und es wurden zusätzlich Visus und zentrale Hornhautdicke betrachtet. Die unveränderlichen Risikofaktoren Alter und Geschlecht wurden ebenfalls untersucht. Außerdem sollte ein großes Patientenkollektiv mit Fuchs-Endotheldystrophie erstellt und präsentiert werden.

Der Anteil der Frauen im Patientenkollektiv lag bei 59.3%. Die Gruppe der Raucher und ehemaligen Raucher hatte eine signifikant um 23.27 μm dünnere zentrale Hornhaut, im Mittel 629.72 (± 75.73) μm ($p = 0.024$). Patienten mit Diabetes mellitus hatten signifikant höhere Gradingwerte ($p = 0.015$). Adipöse Patienten hatten ein signifikant um 5,5 Jahre früheres Diagnosealter ($p = 0.001$).

Als gemeinsame Grundlage der Risikofaktoren Diabetes mellitus und Adipositas wurden metabolische Veränderungen diskutiert und in Verbindung mit der erhöhten Prävalenz beim weiblichen Geschlecht wurden Einflüsse von Östrogenen erörtert. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen die Auswirkungen der Risikofaktoren auf die Erkrankung auf und rechtfertigen weitere Forschung in diesem Bereich.

2. Einleitung

Die Fuchs-Endotheldystrophie ist eine bilaterale Erkrankung des Hornhautendothels und stellt die häufigste Form der Hornhaut-Endotheldystrophien dar. Eine Dysfunktion und Verringerung der Endothelzellen sowie Veränderungen der Descemet-Membran führen dabei zu einer progressiven Visusverschlechterung. Es kommt zu Ablagerungen von Extrazellulärmatrix unter dem Endothel, die das klinische Korrelat darstellen und als Guttæ bezeichnet werden. Die Endothelzellen können nicht mehr ausreichend Flüssigkeit aus der Hornhaut resorbieren, wodurch Stroma- und Epithelödeme mit einhergehender Hornhauttrübung entstehen. Die Fuchs-Endotheldystrophie stellt eine der häufigsten Indikationen für eine Hornhauttransplantation dar.¹⁻³

Diese Arbeit möchte durch die Untersuchung eines Patientenkollektivs an der Universitätsaugenklinik Köln den Einfluss der Risikofaktoren Rauchen, Diabetes mellitus und Body-Mass-Index auf die Fuchs-Endotheldystrophie herausarbeiten und damit dazu beitragen, die Sekundärprävention dieser Erkrankung zu verbessern. Durch gezielteres Screening von Patienten könnte die Fuchs-Endotheldystrophie somit früher erkannt werden und eine Vermeidung der zutreffenden Risikofaktoren könnte die Progression der Erkrankung verlangsamen.

Zunächst soll jedoch eine strukturierte Einführung in die Erkrankung Fuchs-Endotheldystrophie gegeben werden.

2.1 Entdeckung der Fuchs-Endotheldystrophie

Zum ersten Mal beschrieben wurde die Erkrankung durch den Wiener Ophthalmologen Professor Ernst Fuchs im Jahre 1910. Im Albrecht Graefes Archiv für Ophthalmologie veröffentlichte er einen Artikel, in dem er von 13 Patienten berichtete. Zunächst nannte er die Erkrankung *Dystrophia epithelialis cornea*, da er nur die sekundären Veränderungen an den vorderen Hornhautabschnitten genauer beurteilen konnte.⁴ Erst ein Jahr später wurde von Allvar Gullstrand die Spaltlampe vorgestellt, durch die man folglich das Endothel in vivo beurteilen konnte.⁵ Zehn Jahre später veröffentlichte Ernst Kraupa eine Beschreibung der Endothelveränderungen bei der Erkrankung, welche somit als Ursache für die späteren Epithelschäden festgestellt werden konnten.⁶

2.2 Aufbau der Hornhaut

Um den Verlauf und die Symptome der Fuchs-Endotheldystrophie nachzuvollziehen, ist es grundlegend, sich den Aufbau der Hornhaut und die Funktion ihrer Endothelzellen zu verdeutlichen. Die Hornhaut (lateinisch Cornea) ist ein transparentes avaskuläres Gewebe, welches die vordere Augenkammer nach vorne begrenzt und im Limbus corneae in die Sklera übergeht. Sie ist die Struktur mit der stärksten Brechkraft im Auge und es ist für das scharfe Sehen von enormer Bedeutung, dass die Hornhaut stets absolut transparent ist. Die Hornhaut besteht von außen nach innen gesehen aus den Schichten Epithel, Bowman-Membran, Stroma, Descemet-Membran und Endothel. In Abbildung 1 ist zur Veranschaulichung eine schematische Darstellung der Hornhaut im Querschnitt zu sehen.

Das mehrschichtige unverhornte Plattenepithel ist regenerationsfähig und sitzt mit den Basalzellen auf der Bowman-Membran. Das Stroma der Hornhaut ist eine zellarme Schicht und besteht aus kollagenem Bindegewebe und Keratozyten. Durch die besondere Anordnung der Kollagenfibrillen des Typ I und Typ III Kollagens mit definiertem Abstand der Fibrillen weist die Hornhaut eine hohe Transparenz und Festigkeit auf. Die Descemet-Membran wird von den Endothelzellen als Basalmembran gebildet, besteht u.a. aus Kollagen Typ VIII und Laminin und nimmt mit steigendem Alter an Dicke zu. Die innerste Schicht der Hornhaut ist das einschichtige Endothel. Die Endothelzellen haben eine hexagonale Form und sind im Gegensatz zu den Epithelzellen in vivo nicht regenerationsfähig, da sie in der G1 Phase des Zellzyklus arretiert sind. Die Zelldichte beträgt in jungen Jahren circa 3500 Zellen/mm² und nimmt im Laufe des Lebens ab. Die Zellen haben eine Barriere- und Pumpfunktion, um das Stroma transparent zu halten. Bei Verlust von Endothelzellen können die verbleibenden Zellen zu einem gewissen Grad die Funktion durch Vergrößerung und Migration aufrechterhalten. Ab einer Zelldichte von unter 800 Zellen/mm² steigt das Risiko für ein Hornhautödem durch ungenügende Pumpfunktion, wodurch die Transparenz der Hornhaut abnimmt. Die Hornhaut enthält keine Blutgefäße und erfährt dadurch ein besonderes Immunprivileg. Dies ist entscheidend für das geringe Abstoßungsrisiko bei Transplantationen. Durch freie Nervenendigungen ist die Hornhaut sensibel versorgt.^{7,8} Das Endothel ist die primär betroffene Schicht bei der Fuchs-Endotheldystrophie. Das Fortschreiten der Erkrankung wirkt sich jedoch auch auf die anderen Schichten der Hornhaut aus.²

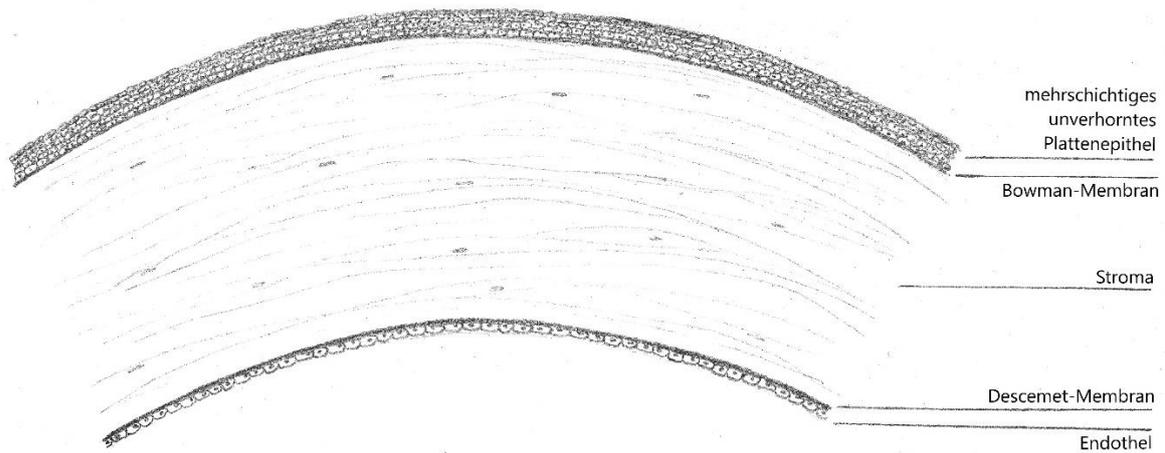


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Hornhaut im Querschnitt

2.3 Epidemiologie

Es können zwei Formen der Fuchs-Endotheldystrophie unterschieden werden. Diese sind die seltenere frühe Form – „early onset“, die bereits in der ersten Lebensdekade in Erscheinung tritt und die häufiger vorkommende späte Form – „late onset“, die ab der 4. Lebensdekade auftritt.⁹ Die Vererbung der Erkrankung folgt einem autosomal-dominantem Muster mit variabler Expressivität und inkompletter Penetranz, tritt jedoch auch sporadisch auf und ist letztlich in ihrer Entstehung noch nicht gänzlich geklärt.¹⁰ Die Geschlechterverteilung wird in der Literatur mit einem häufigeren Auftreten der Erkrankung bei Frauen beschrieben, wobei das Frauen-Männer-Verhältnis circa bei 2,5-3,5:1 liegt.² Rosenblum et al. kamen bei ihrer Studie zu dem Schluss, dass die Fuchs-Endotheldystrophie eher ausgeglichen zwischen den Geschlechtern auftritt, jedoch bei Frauen einen höheren Schweregrad hat.¹¹ Die early-onset Form tritt bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf.¹²

Es gibt Hinweise, dass die Prävalenz der Erkrankung in Europa höher ist als im Rest der Welt. In Asien konnten niedrigere Prävalenzen gezeigt werden.¹⁰ Eine Studie in Island untersuchte eine Kohorte ab einem Alter von 55 Jahren und zeigte, dass dort die Prävalenz bei Männern bei 7% liegt und bei Frauen bei 11%. Das Durchschnittsalter der Erkrankten war 70 Jahre.¹³ Eine asiatische Studie zeigte, dass die Prävalenz, bei einem Durchschnittsalter von circa 63 Jahren, in Singapur bei Männern bei 4,4% liegt und bei Frauen bei 8,5% und in Japan bei Männern bei 1,5% und bei Frauen bei 5,5%.¹⁴ Lorenzetti et al. beschrieben zentrale Guttata in der Hornhaut bei 70,4% ihrer untersuchten Patienten zwischen 40 und 99 Jahren.¹⁵ Die Tatsache, dass in manchen dieser Studien die Erkrankung teilweise mit Cornea guttata gleichgesetzt wurde und sie bei anderen wiederum nur bei Vorliegen eines zusätzlichen

Ödems in der Hornhaut diagnostiziert wurde, könnte die variablen Angaben zur Prävalenz erklären.²

2.4 Ätiologie

Sowohl die early-onset Form, als auch die late-onset Form konnten mit Veränderungen bestimmter Gene in Verbindung gebracht werden. Moshirfar et al. fassten es in ihrem Review wie folgt zusammen: Während die early-onset Form einem starken genetischen Einfluss unterliegt, der mit Veränderungen des COL8A Genes auf Chromosom 1p34.3-32.3 assoziiert ist, ist die Vererbung der späten Form eher komplex und heterogen.¹⁰ Zusätzlich zu den genetischen Ursachen der Fuchs-Endotheldystrophie werden auch äußere Risikofaktoren diskutiert. Zhang et al. konnten in ihrer Studie die Faktoren weibliches Geschlecht, das bisherige Rauchverhalten und die Komorbidität Diabetes mellitus als Risikofaktoren herausstellen und sehen weitere Untersuchungen in diesem Feld als gerechtfertigt an.¹⁶

2.5 Genetik

Wie bereits erwähnt, konnte für die frühe Form von Fuchs-Endotheldystrophie ein starker Zusammenhang mit Mutationen im COL8A Gen auf Chromosom 1 gezeigt werden. Die weitaus komplexeren genetischen Veränderungen, die in Zusammenhang mit der späten Form der Erkrankung gebracht werden konnten, sind laut dem Review von Matthaei et al. folgende: Die häufigste Ursache liegt in der Mutation des Transkriptionsfaktor 4 (TCF4) auf Chromosom 18. Hier liegt bei Betroffenen eine CTG Triplet-Wiederholungserhöhung vor.¹⁷ Weitere assoziierte Gene sind der Transkriptionsfaktor 8 (TCF8), das ATP/GTP Binding-Protein like 1 (AGBL1), die Lipoxigenase Homology Domain 1 (LOXHD1), der SCL-Transporter SCL4A11 und der Transforming growth factor-beta in einer induzierten Form (TGFB1).²

2.6 Risikofaktoren

Risikofaktoren, die bereits in anderen Studien untersucht wurden, umfassen unter anderem das Alter, das Geschlecht, das Gewicht, den Body-Mass Index (BMI), das Rauchverhalten und die Komorbidität Diabetes mellitus. Das weibliche Geschlecht und ein Alter über 40 Jahre werden einheitlich in der Literatur als Risikofaktoren angegeben.^{2,9,10} Zum Risikofaktor Rauchen gibt es zwei große Studien. Zoega et al. beschreiben in ihrer Studie in Island eine Verdopplung des Erkrankungsrisikos bei Personen, die 20 oder mehr Packyears geraucht haben.¹³ Zhang et al. berichten in ihrer Studie aus den USA von einer Chancenerhöhung durch das Rauchen um 30%. Außerdem berichten sie, dass sich die Chance beim weiblichen

Geschlecht auf 34% erhöht. Für den Risikofaktor Diabetes mellitus konnten sie kein erhöhtes Risiko für die Schwere der Erkrankung feststellen. Sie geben jedoch an, dass die durchschnittliche zentrale Hornhautdicke bei diesen Patienten um 9,1µm dicker ist.¹⁶ Das Gewicht, sowie der BMI korrelieren laut Zoega et al. negativ mit der Entwicklung der Erkrankung. Dies sei jedoch nur schwach signifikant.¹³

2.7 Pathogenese

Um die Auswirkungen der möglichen Risikofaktoren auf die Erkrankung nachvollziehen zu können, ist es grundlegend, die Pathogenese der Fuchs-Endotheldystrophie zu beschreiben. Es ist hinzuzufügen, dass die Pathogenese der Erkrankung noch nicht vollends verstanden ist und noch Gegenstand der aktuellen Forschung ist.

Die avaskuläre Hornhaut wird durch das Kammerwasser mit Nährstoffen versorgt.¹⁸ Dazu muss das Endothel eine gewisse Durchlässigkeit für das Kammerwasser besitzen. Die Durchlässigkeit entsteht durch eine lückenhafte Verbindung der einzelnen Zellen mit Zonulae occludentes (tight junctions) und erlaubt den Molekülen, aus dem Kammerwasser parazellulär ins Stroma zu fließen.^{7,19} Gleichzeitig ist es die Aufgabe des Endothels, Flüssigkeit wieder aus dem Stroma herauszuziehen. Dieser „Pump- und Durchlässigkeitsmechanismus“ (aus dem englischen: pump-leak) ist bei der Fuchs-Endotheldystrophie gestört.⁹ Wichtiger Bestandteil des Pumpmechanismus ist die endotheliale Na-K-ATPase.²⁰ Es konnte gezeigt werden, dass die Dichte dieses Moleküls im Laufe der Erkrankung stark abnimmt.²¹ Dadurch überwiegt die Durchlässigkeit des Endothels seine Pumpkapazität, und das resultierende Ödem verringert die Transparenz der Hornhaut.²⁰ Neben diesem aktiven Transportmolekül sind auch passive Wasserkanäle, sogenannte Aquaporine, am Wassertransport über das Hornhautendothel beteiligt. Aquaporin 1 kommt in hoher Dichte an der apikalen und der basolateralen Membran der Endothelzellen vor und erleichtert die Diffusion von Wassermolekülen in das Stroma.¹⁸ Sind die Pump- und Durchlässigkeitsmechanismen nicht mehr im Gleichgewicht, befindet sich mehr Wasser im hydrophilen Stroma und es nimmt an Dicke zu.²⁰ Ein weiterer Pathomechanismus, der bei der Fuchs-Endotheldystrophie beschrieben wird, ist die Auswirkung von oxidativem Stress auf das Hornhautendothel. Dieser entsteht durch RNA Toxizität, Epithel-Mesenchym-Umwandlung und Dysfunktion der Mitochondrien und resultiert in der Apoptose der Endothelzellen.^{2,9} Ein wichtiges Molekül bei der Induktion der Apoptose ist das p53, welches bei Fuchs-Endotheldystrophie vermehrt exprimiert wird.²² Der Zusammenhang der Erkrankung mit oxidativem Stress ist für diese Arbeit interessant, da dies in Beziehung mit den Risikofaktoren gebracht werden könnte, die metabolische Auswirkungen auf das Endothel haben. Diese sind das Rauchen, Diabetes mellitus und Übergewicht. In der Literatur wird oxidativer Stress durch den Kontakt zum Sauerstoff in der Luft mit der Hornhaut

beschrieben, wodurch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) entstehen. Durch Ansammlung von Mutationen, RNA Toxizität und Störungen im Pumpmechanismus entstehen vermehrt ROS, sowohl durch gesteigerte Produktion als auch durch verringerten Abbau.⁹ Die Imbalance zwischen ROS und Antioxidantien resultiert in DNA-Schädigung und Apoptose. Vor allem die Schädigung der mitochondrialen DNA spielt bei der Fuchs-Endotheldystrophie eine Rolle.²³

2.8 Symptome und Staging

Die Fuchs-Endotheldystrophie wird mit Hilfe von Anamnese, Visus und Spaltlampenuntersuchung in vier klinische Stadien eingeteilt. Im ersten Stadium liegen mikroskopisch zentrale Guttæ unter dem Endothel vor. Da dieses Stadium symptomfrei ist, wird es meist erst retrospektiv festgestellt. Im zweiten Stadium treten eine schmerzlose Visusverschlechterung und Blendempfindlichkeit hinzu, die durch stromale und epitheliale Ödeme entstehen. Am Morgen nach dem Erwachen sind die Beschwerden am stärksten, da bei geschlossenen Lidern während des Schlafs die Osmolarität der Tränenflüssigkeit durch fehlende Evaporation sinkt und dadurch die Ödeme zunehmen. Stadium Drei ist von subepithelialen und epithelialen Bullæ geprägt, die durch Rissbildungen Schmerzen verursachen können. Im letzten und vierten Stadium tritt subepitheliales Narbengewebe auf, was die Bullæ und den Schmerz verringert. Der Visus sinkt stark und reduziert sich auf das Wahrnehmen von Handbewegungen.²⁴

2.9 Krachmer Grading

Die derzeit meist genutzte klinische Grading-Skala wurde von Krachmer et al. 1978 veröffentlicht und wird an der Spaltlampe erhoben. Beurteilt wird die Anzahl und Ausbreitung der Guttæ an der Rückseite der Hornhaut sowie das Vorliegen eines Stroma- und Epithelödems.²⁵

Die technisch relativ einfache Untersuchung an der Spaltlampe ist ein Vorteil dieses Gradings, wodurch es sich gut in den klinischen Alltag implementieren lässt. Ein Nachteil der Spaltlampenuntersuchung ist die Untersucherabhängigkeit. Daher gibt es Vorschläge, objektivere Methoden zur Bewertung des Krankheitsfortschritts zu verwenden. Diese stützen sich auf Daten der Hornhauttopografie und -pachymetrie und werden teilweise im wissenschaftlichen Kontext angewandt. Eine dieser Methoden ist zum Beispiel die Beurteilung des Verhältnisses der zentralen Hornhautdicke zur Dicke, die 4 mm peripher des Hornhautzentrums gemessen wird. Dieser Quotient korreliert mit dem Grad der Erkrankung und ist eine untersucherunabhängige, reproduzierbare Messgröße.²⁶

2.10 Diagnostik

Die Guttae auf der Descemet-Membran werden mittels Spaltlampe diagnostiziert, indem ein breiter Lichtspalt, mit Betrachtung eines Areals etwas neben dem Strahl, verwendet wird. Alternativ kann, bei weitgetropfter Pupille, die Descemet-Membran in Retroillumination scharf eingestellt und betrachtet werden.²⁷ In Abbildung 2 ist exemplarisch die Hornhaut eines Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie zu sehen. In Abbildung 3 ist zum Vergleich eine gesunde Hornhaut gezeigt.

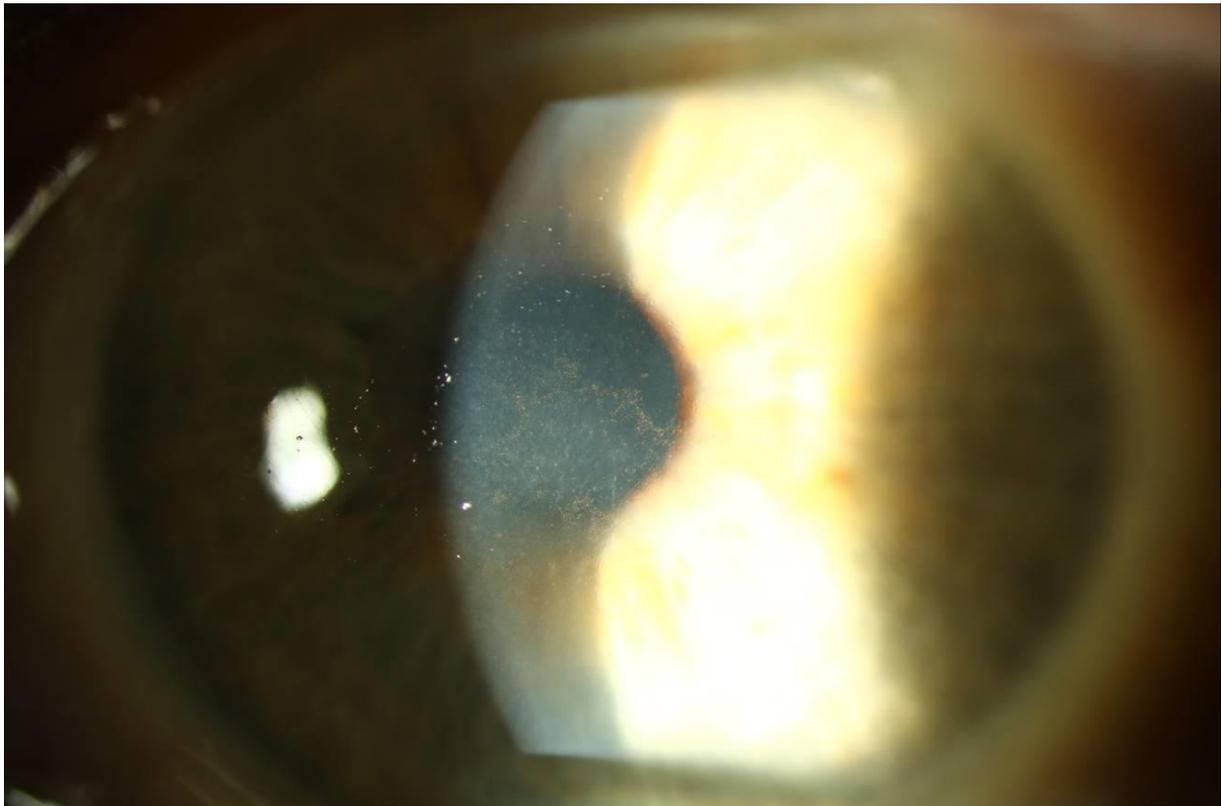


Abbildung 2. Foto eines Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie an der Spaltlampe

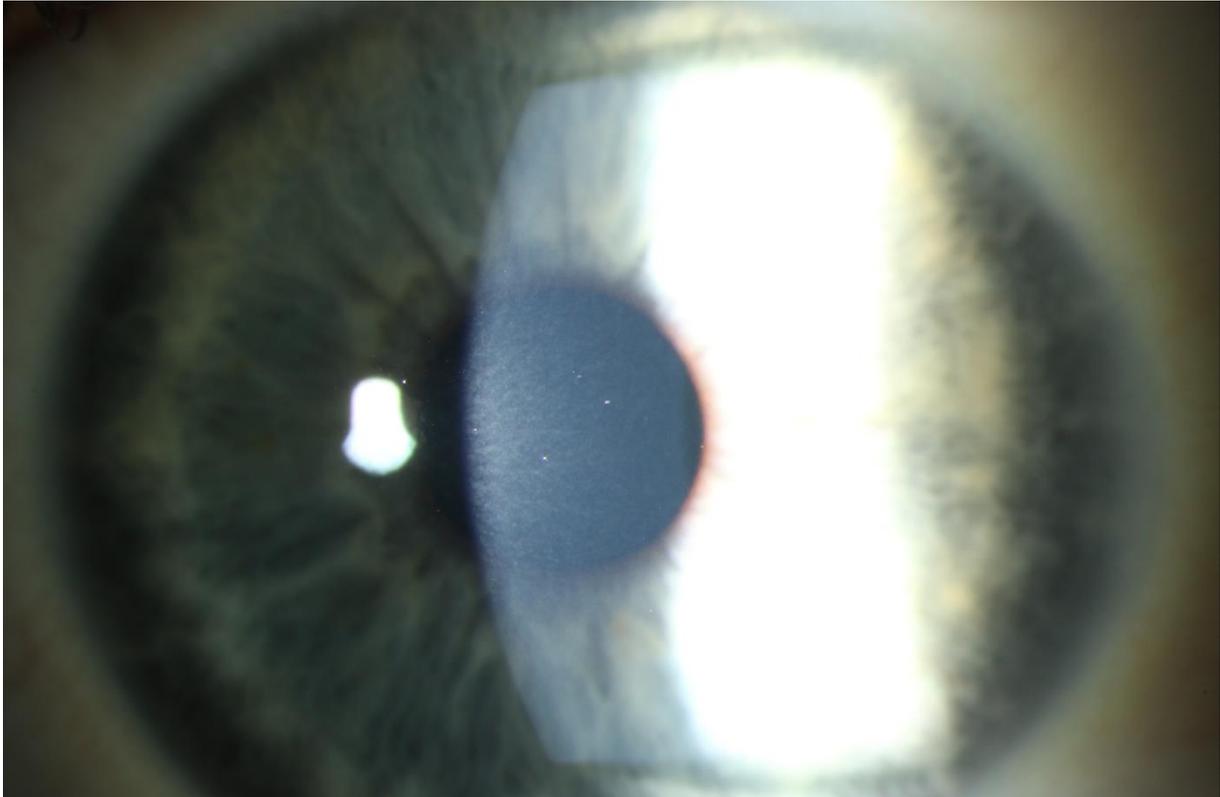


Abbildung 3. Foto einer gesunden Hornhaut an der Spaltlampe

Die Pachymetrie mittels Ultraschall stellte lange den Goldstandard in der Messung der Hornhautdicke dar.²⁸ Jedoch gibt es in Bezug auf die Diagnostik der Fuchs-Endotheldystrophie modernere Methoden und Geräte, um untersucherunabhängige Messwerte zu erlangen. Diese sind die optische Kohärenztomografie des vorderen Augenabschnitts sowie Scheimpflug-basierte Verfahren.^{2,29}

Klinisch wird zwischen dem Vorliegen einer Cornea guttata und der Fuchs-Endotheldystrophie unterschieden. Letztere kann diagnostiziert werden, wenn zusätzlich zu den Guttae auch Veränderungen der Endothelzellen und in den anderen Hornhautschichten auftreten.²⁷ Da das Stadium Eins, in dem lediglich Guttae vorliegen, zunächst nur retrospektiv festgestellt wurde, beziehungsweise angenommen wurde, stand man nicht vor der Frage, ob eine Cornea guttata bei einem Patienten in eine Fuchs-Endotheldystrophie übergeht oder nicht. In der aktuellen Literatur wird nun beschrieben, dass bei der Erkrankung auch schon subklinische Ödeme vorliegen können, die mit der Spaltlampe nicht erfasst werden können. Diese subklinischen Ödeme können in einer Hornhauttopografie mittels Scheimpflug-Verfahren erfasst werden. Durch die Analyse verschiedener Parameter der Hornhautdicke und der Höhendaten der Hornhaurückfläche lässt sich der Progress der Erkrankung festmachen.³⁰

Das Hornhautendothel lässt sich mittels Endothelmikroskopie an der Spaltlampe oder mit einem Konfokalmikroskop beurteilen.²⁷ Es können Fotos vom Endothel gemacht werden in denen anschließend die Zellen automatisch ausgezählt werden.⁸ Der so ermittelte Endothelzell-Count nimmt im Laufe der Erkrankung ab.⁷ Wichtige Parameter im Fortschreiten der Erkrankung sind außerdem zunehmender Pleomorphismus (unterschiedliche Zellform) und Polymegatismus (höhere Zellgröße).¹⁰ In Abbildung 4 sind solche Aufnahmen im Vergleich zwischen normalen Endothelzellen und solchen mit Fuchs-Endotheldystrophie dargestellt.

Ein weiteres wichtiges Diagnostikum zur Beurteilung des Progresses der Erkrankung sind subjektive Angaben durch den Patienten. Es sollten der bestmöglich korrigierte Visus gemessen werden, dessen tageszeitliche Schwankungen erfragt werden und nach Blendeempfindlichkeit sowie Schmerzen gefragt werden.^{2,27} Um die subjektiven Angaben standardisierter zu erfassen, entwickelten Wacker et al. den V-FUCHS Fragebogen („Visual Function and Corneal Health Status“).³¹

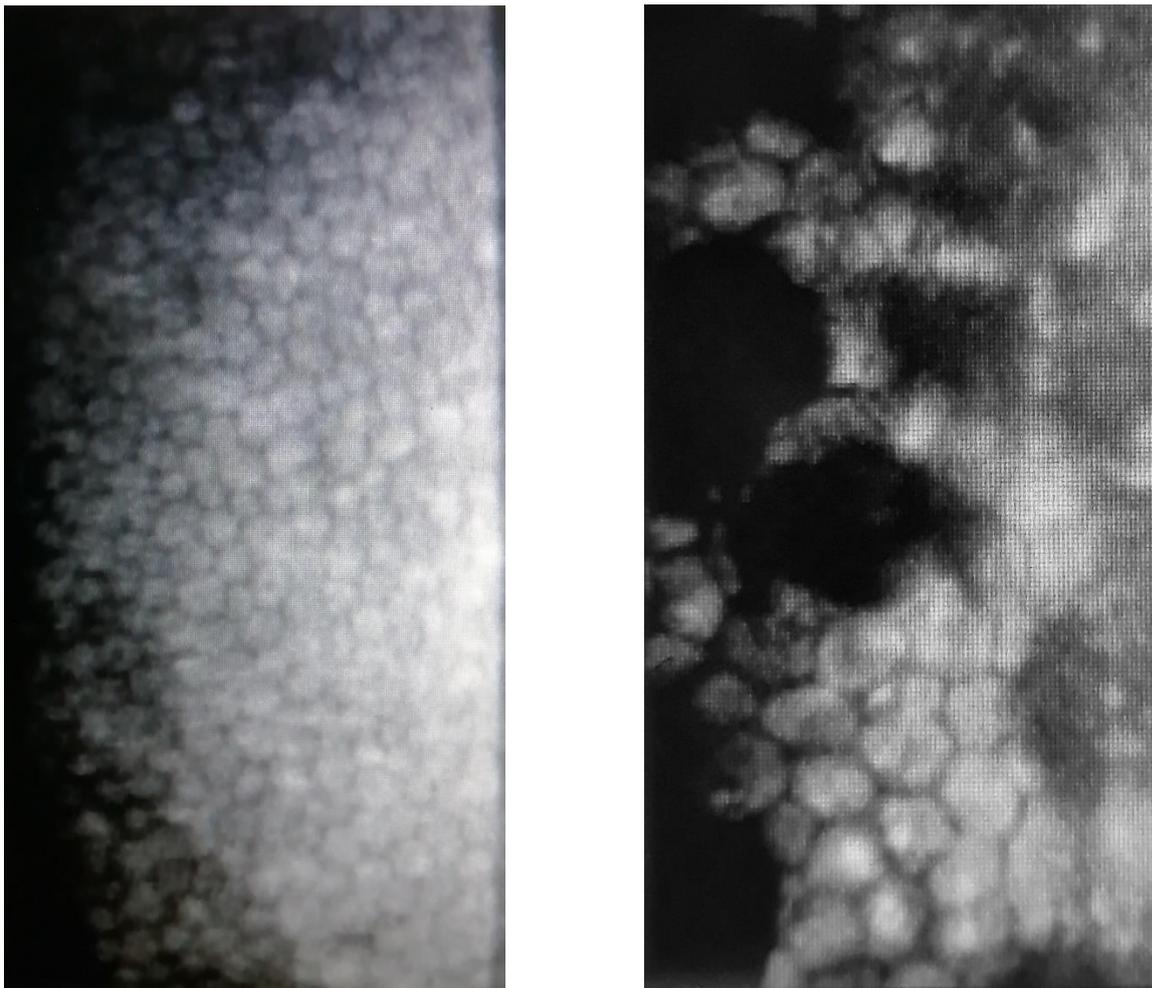


Abbildung 4. Fotos von Hornhautendothelzellen unter dem Konfokalmikroskop, links: normale Hornhautendothelzellen, rechts: Hornhautendothelzellen mit Fuchs-Endotheldystrophie

2.11 Therapie

2.11.1 Chirurgische Therapie

Bei Hornhautdekomensation oder einem subjektiv stark eingeschränkten Sehvermögen kann die Krankheit operativ therapiert werden. Während vor einigen Jahrzehnten noch eine perforierende Keratoplastik durchgeführt wurde, in der alle Schichten der Hornhaut transplantiert werden, wurde diese heute durch die posterioren lamellären Keratoplastiken abgelöst. Diese sind die „Descemet stripping automated endothelial keratoplasty“ (DSAEK) und die „Descemet's membrane endothelial keratoplasty“ (DMEK). Bei einer DSAEK wird zunächst eine Descemetorhexis durchgeführt, bei der das erkrankte Hornhautendothel und die Descemet-Membran des Empfängers entfernt werden („stripping“). Von der Spenderhornhaut wird eine Lamelle präpariert, die aus Endothel, Descemet-Membran und einer dünnen Schicht des Hornhautstromas besteht. Dazu wird ein automatisiertes Mikrokeratom verwendet, um eine möglichst regelmäßige Schnittstelle zu erhalten.³² Man erhält ein Transplantat mit einer Dicke von circa 50 bis 150 μm .³³ Anschließend wird das Transplantat in die Vorderkammer des Empfängers eingebracht und zur Fixierung mittels einer Luftblase gegen die verbleibende Hornhaut gedrückt.³⁴ Bei einer DMEK beinhaltet das Transplantat lediglich die Schichten Endothel und Descemet-Membran und hat eine Dicke von circa 15 μm .³³ Auch bei dieser Technik wird die erkrankte Endothelschicht samt Descemet-Membran entfernt und anschließend wird das Transplantat in die Vorderkammer des Empfängers eingebracht und mittels einer Luftblase nahtlos an der Hornhaut fixiert. In Patienten, bei denen sich das Transplantat nach der Operation von der Empfängerhornhaut löst, kann erneut eine Luftblase injiziert werden („rebubbling“).³⁵ Während die DMEK in Deutschland dem Goldstandard für die Behandlung von Endotheldysfunktionen entspricht, wird in den USA häufiger eine DSAEK durchgeführt.³⁶ Entscheidende Vorteile der neueren Techniken sind eine schnellere Wundheilung, weniger Komplikationen wie Blutung und Infektionen, weniger postoperativer Astigmatismus durch Erhaltung der Integrität des Augapfels, niedrigere Abstoßungsraten sowie eine schnellere und bessere Erholung der Sehschärfe.^{2,37} Neue Techniken sind aktuell in der Entwicklung, wie zum Beispiel der „Descemet's membrane endothelial transfer“ (DMET), bei dem nach der Descemetorhexis das Descemet-Membran-Endothel-Transplantat nur im Hauptoperationszugangsweg fixiert wird, oder die Descemetorhexis ohne Endotheltransplantation.³²

2.11.2 Nicht-chirurgische Interventionen und medikamentöse Therapie

Während die chirurgischen Therapien definitive Behandlungsmöglichkeiten darstellen, gibt es auch einige symptomatische und palliative Behandlungsansätze. Um die Abschwellung der Hornhaut nach dem Aufstehen zu beschleunigen, wurde in der Vergangenheit vereinzelt die

Empfehlung ausgesprochen, die Entquellung der Hornhaut durch vorsichtige Zufuhr warmer Luft mit einem Föhn zu erreichen. Da dies eine unkontrollierte Maßnahme mit Schädigungspotential darstellt, handelt es sich bei dieser Maßnahme um keine anerkannte ärztliche Empfehlung. Für eine beschleunigte Entquellung werden häufig hyperosmolare 5% Natrium-Chlorid-Lösungen als Tropfen oder Salbe angewendet, allerdings konnte ein positiver Effekt in Studien nicht gut dargestellt werden.^{10,38} Palliative Symptomlinderung, vor allem der Schmerzen, kann durch Amnionmembrantransplantation, phototherapeutische Keratektomie, Konjunktiva-Lappen, Cross-linking oder Verbandslinsen erreicht werden.³⁷ Eine Therapie in der Entwicklung ist die Injektion von Rho-Kinase-Inhibitoren, die die Endothelzellen zur Regeneration anregen sollen⁹, sowie von kultivierten Endothelzellen, beziehungsweise eine Kombination aus beidem.²

2.12 Aktueller Forschungsstand

Da diese Arbeit sich mit den Risikofaktoren bei Fuchs-Endotheldystrophie beschäftigt, soll im Folgenden noch näher auf die bisherigen Ergebnisse aus der Literatur eingegangen werden. Die möglichen zugrundeliegenden Auswirkungen, die die Risikofaktoren, beziehungsweise Komorbiditäten auf die Strukturen im Auge oder auf den Körper im Allgemeinen haben, könnten Erklärungen für einen Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren und der Schwere sowie des Diagnosealters der Erkrankung Fuchs-Endotheldystrophie sein.

2.12.1 Rauchen

Die systemischen Effekte des Rauchens sind in vielen klinischen Studien nachgewiesen. Auch wenn die genauen molekularen Wege noch nicht genau erforscht sind, ist der negative Effekt von Zigarettenrauchen auf viele verschiedene Organsysteme des menschlichen Körpers belegt.³⁹ Durch das Rauchen entstehen vermehrt reaktive Sauerstoffspezies und bei gleichzeitiger Verminderung von Antioxidantien entsteht eine Imbalance zwischen oxidativen und antioxidativen Molekülen.⁴⁰ Kara et al. untersuchten den Einfluss von Rauchen auf die Endothelzellen der Hornhaut. Sie fanden keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endothelparametern oder der zentralen Hornhautdicke.⁴¹ Dies deckte sich mit Ergebnissen aus zwei anderen Studien. Lediglich konnte in einer Studie ein verringerter Anteil an hexagonalen Zellen bei Rauchern nachgewiesen werden.^{42,43} In einer japanischen Studie zeigte sich wiederum eine höhere zentrale Hornhautdicke bei Rauchern.⁴⁴ Zoega et al. kamen zu dem Ergebnis, dass das Rauchen von 20 Pack-years oder mehr das Risiko, eine Cornea guttata zu entwickeln, verdoppelt.¹³ Eine mögliche Hypothese, um diese Diskrepanz zu

erklären, ist, dass sich erst das Zusammentreffen vom Risikofaktor Rauchen mit der Diathese eine Cornea guttata zu entwickeln in Studien widerspiegeln kann.

2.12.2 Komorbidität Adipositas

Die Erkrankung Adipositas wird durch den Body-Mass-Index (BMI) festgestellt und eingeteilt. Dieser errechnet sich aus der Körpergröße und dem Gewicht in der Einheit kg/m^2 .⁴⁵ Adipositas liegt ab einem BMI von 30 vor, extreme Adipositas (Adipositas permagna) ab einem BMI von 40. Die stammbetonte (abdominelle) Adipositas ist ein Diagnosekriterium des metabolischen Syndroms.⁴⁶ Es gibt einige Studien, die den Zusammenhang vom metabolischen Syndrom oder von Adipositas und Veränderungen in der vorderen Augenkammer untersucht haben. Dogan et al. untersuchten den Einfluss von Adipositas permagna auf die vordere Augenkammer und fanden eine signifikant höhere zentrale Hornhautdicke bei adipösen Probanden im Vergleich mit der Kontrollgruppe.⁴⁷ Andere Forscher fanden ebenfalls eine positive Korrelation zwischen BMI und anderen Parametern des metabolischen Syndroms und zentraler Hornhautdicke.^{44,48,49} In einer anderen Studie konnten wiederum keine Unterschiede in zentraler Hornhautdicke bei Adipositas festgestellt werden.⁵⁰

2.12.3 Komorbidität Diabetes mellitus

Lee et al. zeigten in ihrer Studie, dass die zentrale Hornhautdicke von Patienten, die mehr als 10 Jahre an Diabetes mellitus leiden, signifikant höher ist. In weiteren Parametern der Endothelmorphologie fanden sie ebenfalls Unterschiede zur Kontrollgruppe. Diese waren eine Verringerung der Zelldichte, sowie des Anteils der hexagonalen Zellen und eine höhere Variation der Zellgröße.⁵¹ Andere Forscher fanden ebenfalls eine höhere zentrale Hornhautdicke in Patienten mit Diabetes mellitus. Außerdem zeigte ihre Studie, dass vor allem ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus mit erhöhten HbA1c Werten zu einer Verringerung der Zelldichte führt.⁵² Im Gegensatz zu den beiden erstgenannten Studien, kam eine weitere Studie zu dem Ergebnis, dass Krankheitsdauer und HbA1c-Wert keinen signifikanten Einfluss auf Veränderungen der Endothelmorphologie haben. Die Gruppe der Diabetes Typ II Patienten in dieser Studie hatte jedoch auch eine signifikant verringerte Endothelzelldichte und höhere Varianz in der Zellgröße, sowie statistisch nicht signifikante Unterschiede in zentraler Hornhautdicke und im Anteil der hexagonalen Zellen.⁵³ Zhang et al. fanden eine signifikante Zunahme der Hornhautdicke in Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie und Diabetes mellitus.¹⁶ In zwei aktuellen Reviews wird zusammenfassend gesagt, dass Diabetes mellitus das Hornhautendothel negativ beeinflusst, was sich in den oben genannten Endothelparametern und der zentralen Hornhautdicke zeigt.^{54,55}

2.13 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

In den letzten circa 100 Jahren wurde von der ersten Erwähnung der Erkrankung, über die Beschreibung von klinischen und histopathologischen Korrelaten und die Entdeckung von Pathomechanismen und genetischen Veränderungen, bis hin zur Entwicklung von chirurgischen Therapien schon eine enorme Entwicklung des Wissens über die Fuchs-Endotheldystrophie erreicht. Unklare Aspekte der genetischen und molekularen Mechanismen sind Gegenstand der aktuellen Forschung und können zur Weiterentwicklung von chirurgischen und nicht-chirurgischen Therapien beitragen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss von Risikofaktoren auf die Erkrankung näher zu untersuchen, was im Hinblick auf Screening, Diagnostik und Sekundärprävention wichtige Erkenntnisse liefern kann. Bekannte Risikofaktoren sind zum einen die unveränderlichen Risikofaktoren Geschlecht und Alter. In dieser Arbeit sollten die folgenden äußeren Risikofaktoren in Relation zum Typ und Schweregrad der Erkrankung untersucht werden: das bisherige Rauchverhalten, die Komorbidität Diabetes mellitus und der Body-Mass-Index. Auf Grund der hohen Ausprägung dieser Risikofaktoren in der Gesellschaft hat ihre Untersuchung einen wichtigen Stellenwert.

Da in der Universitätsaugenklinik Köln eine große Anzahl von Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie betreut und behandelt werden, kann ein umfassendes Patientenkollektiv hinsichtlich epidemiologischer und klinischer Daten untersucht werden. Konkret sollte in diesem Kollektiv untersucht werden, ob das Rauchverhalten, das Vorliegen eines Diabetes mellitus und ein erhöhter Body-Mass-Index einen signifikanten Unterschied in Krachmer Grading, Diagnosealter, Hornhautdicke und Visus zeigen. Die Arbeitshypothese war, dass dies bei den Patienten mit vorliegenden Risikofaktoren der Fall ist.

3. Material und Methoden

3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Die Daten dieser Arbeit wurden systematisch von Patienten erhoben, die zur Behandlung in der Universitätsaugenklinik Köln vorgestellt wurden. Die Untersuchungen einschließlich Blutentnahme für spätere genetische Untersuchungen (s.u.) wurden durch die hiesige Ethikkommission positiv bewertet (Zeichen Ethikkommission Köln: 16-424). Von 405 erfassten Patienten, die in der Universitätsaugenklinik Köln untersucht und behandelt wurden, mussten zwei Patienten wegen eines inkompletten Datensatzes ausgeschlossen werden. Es bleiben also 403 Patienten für die statistische Analyse.

3.2 Ablauf der Datenerhebung

Vor der Datenerhebung wurden die Patienten mit einem Aufklärungsbogen über die Studie aufgeklärt und es wurde das Einverständnis eingeholt. Die Datenerhebung erfolgte in Kombination mit einer Blutentnahme für genetische Untersuchungen, die den späteren Abgleich von klinischen und genetischen Eigenschaften ermöglichen soll. Die genetischen Untersuchungen sind jedoch nicht Teil dieser Arbeit. Es folgten die Fragebögen, die durch die Plattform REDCap direkt in eine Online-Datenbank eingefügt wurden. In den Fragebögen wurden demografische Informationen, die Krankheitsgeschichte bezüglich der Fuchs-Endotheldystrophie sowie weiterer Augenerkrankungen und der Komorbidität Diabetes mellitus, das Rauchverhalten und der BMI erhoben. Aus den Krankenakten wurden die aktuellen Daten zu Visus und zentraler Hornhautdicke ergänzt.

Als Nächstes wurde die Hornhaut an der Spaltlampe untersucht. Dies beinhaltete die Graduierung der Erkrankung mittels modifiziertem Krachmer Grading, welches wie folgt aufgebaut ist:

- Grad 1: 1-12 zentrale nicht konfluierende Guttae
- Grad 2: >12 zentrale nicht konfluierende Guttae
- Grad 3: 1-2 mm zentrale konfluierende Guttae
- Grad 4: >2-5 mm zentrale konfluierende Guttae
- Grad 5: >5 mm zentrale konfluierende Guttae ohne Stromaödem
- Grad 6: >5 mm zentrale konfluierende Guttae mit Stromaödem (mit oder ohne Epithelödem)

Das Krachmer Grading umfasst in der originalen Version die Grade 0-5, identisch zu der oben genannten Unterscheidung der einzelnen Grade. Da in der Universitätsaugenklinik Köln die modifizierte Version angewandt wird, wurde dies für diese Arbeit übernommen.

3.3 Genutzte Computerprogramme und Untersuchungsinstrumente

3.3.1 REDCap

Das Datenerfassungstool REDCap (Research Electronic Data Capture) wurde vom Zentrum für klinische Studien Köln zur Verfügung gestellt. Entwickelt wurde REDCap im Jahr 2004 an der Vanderbilt University in Nashville.⁵⁶ Es ist ein Programm, mit dem Werkzeuge zur elektronischen Datenerhebung entwickelt und für klinische und translationale Forschung eingesetzt werden können.⁵⁷

3.3.2 Spaltlampe

Die Spaltlampe wurde 1911 vom schwedischen Ophthalmologen Allvar Gullstrand erfunden.⁵⁸ Sie besteht aus einer Beobachtungseinheit und einer Beleuchtungseinheit. An der Beleuchtungseinheit kann das Lichtbündel zu einem in der Breite verstellbaren Spalt geformt werden, die Helligkeit kann verändert und es können Filter vorgeschaltet werden. Die Beobachtungseinheit besteht aus einem binokularen Mikroskop, weswegen das Untersuchungsinstrument auch Spaltlampenmikroskop genannt wird.⁸ Die beiden Einheiten sind frei rotierbar auf einer gemeinsamen Achse angebracht und können so zur Untersuchung in einem beliebigen Winkel zueinander eingestellt werden. Dabei ist durch die gemeinsame Achse der Lichtspalt immer in der Ebene des Mikroskops. Die gesamte Untersuchungseinheit ist auf einem Kreuztisch angebracht. Mit Hilfe einer Joysticksteuerung ist die Einheit so in allen drei Raumebenen fein einstellbar. Der sitzende Patient legt seinen Kopf auf eine Konstruktion mit Kinn- und Stirnstütze, sodass dieser ruhig gehalten werden kann. Im Gegensatz zum diffusen Licht, kann man mit dem Lichtspalt die transparenten Strukturen des Auges in der optischen Scheibe betrachten und so zum Beispiel an der Hornhaut die unterschiedlichen Schichten des Gewebes differenzieren und untersuchen. Zur Untersuchung des Hornhautendothels nutzt man die spiegelnde Beleuchtung, bei der man die Beleuchtungseinheit und die Beobachtungseinheit so zueinander positioniert, dass der Untersucher den Reflex von der Hornhautrückseite sieht. Dabei ist der Einfallswinkel des Lichtspalts gleich dem Ausfallswinkel, in dem beobachtet wird.⁵⁹ Außerdem kann das Hornhautendothel in Retroillumination betrachtet werden. Diese Techniken machen die bei der Fuchs-Endotheldystrophie vorhandenen einzelnen und konfluierenden Guttae sichtbar.⁶⁰

3.3.3 Pentacam

Die Pentacam ist eine Scheimpflug-Kamera der Firma Oculus zur Vermessung der Hornhaut, der vorderen Augenkammer und der Linse. Bei dieser Arbeit wurde sie genutzt, um die zentrale Hornhautdicke der Probanden auszumessen. Dieser Vorgang wird Pachymetrie genannt. Die Pentacam besteht aus einer Scheimpflug-Kamera und einer Spaltbeleuchtung, die sich beide um das Auge drehen. Dabei werden Schnittbilder der gesamten Hornhaut generiert, die anschließend zu einem dreidimensionalen Modell zusammengefügt werden. Diese Methode erfolgt kontaktlos und ist daher hygienisch und schmerzfrei für den Patienten. Eine Aufnahme dauert zwei Sekunden.⁶¹ Wie in den Abbildungen 5 und 6 zu sehen, wird die Dicke der Hornhaut vom Computerprogramm sowohl mit einer Farbcodierung, als auch mit den exakten Werten in μm dargestellt. Beim Gesunden beträgt die zentrale Hornhautdicke circa $550 \mu\text{m}$.⁸ Bei einem Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie kann diese, je nach Ausprägung des Ödems, stark zunehmen. Sun et al. beschreiben drei Eigenschaften, die in der Pentacam-Untersuchung für ein Hornhautödem sprechen. Diese sind die Verlagerung der dünnsten Stelle der Hornhaut, die fokale Absenkung der Hornhaurückfläche in Richtung der Vorderkammer und der Verlust der Parallelität sowie der runden, beziehungsweise ovalen Form der Isopachen.⁶²

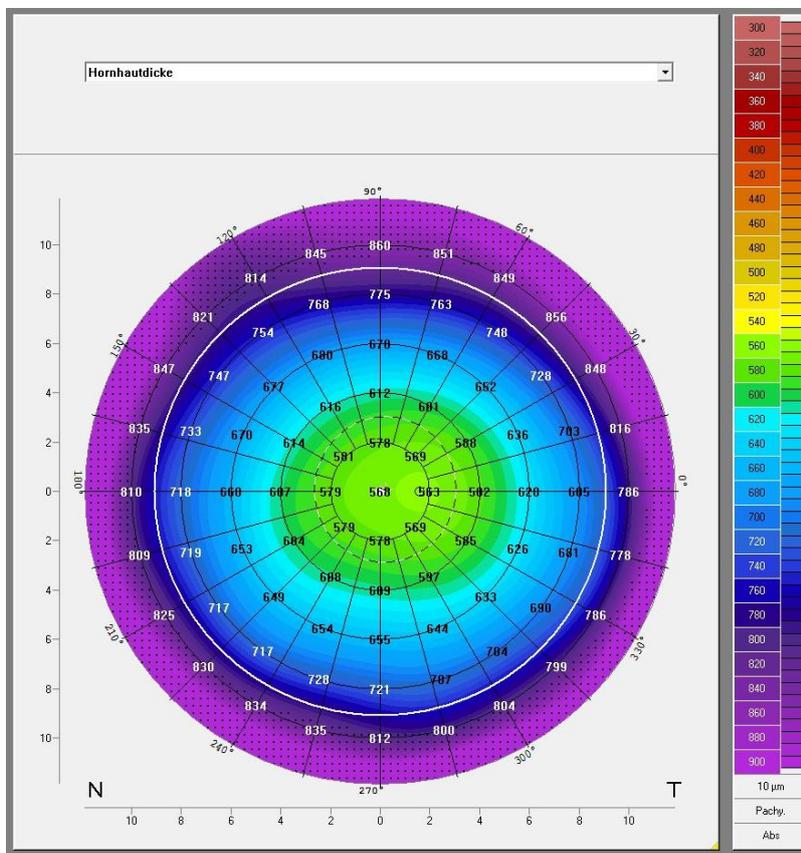


Abbildung 5. Pachymetrie einer gesunden Hornhaut

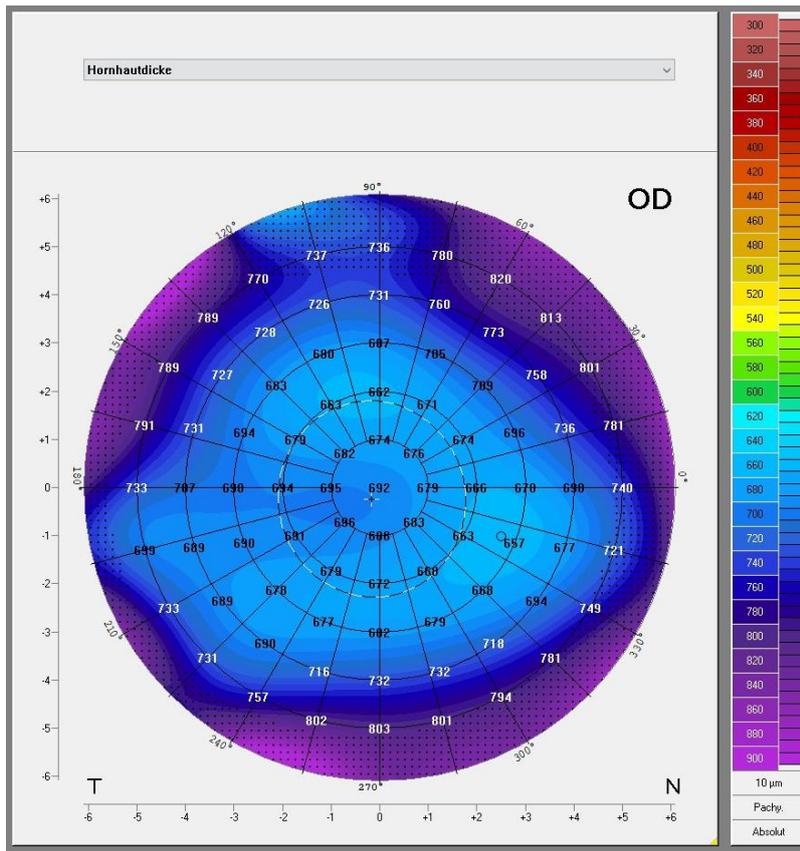


Abbildung 6. Pachymetrie der Hornhaut eines Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie

3.3.4 IBM SPSS Statistics

Für die statistische Analyse der Daten wurde das Programm IBM SPSS Statistics, Version 25 verwendet. Dieses Programm wurde 1968 von der SPSS Inc. entwickelt und seit der Übernahme der Firma durch die Firma IBM weitergeführt.⁶³

3.4 Statistische Analyse

Das Patientenkollektiv wurde mit deskriptiver Statistik dargestellt. Die Mittelwerte der metrischen Variablen wurden \pm eine Standardabweichung dargestellt, absolute Häufigkeiten mit den Anteilen in Prozent in Klammern. Die Analyse beinhaltete folgende Variablen: Alter, Diagnosealter, Geschlecht, Vorliegen eines Diabetes mellitus, Rauchverhalten, Body Mass Index (BMI), Krachmer Grading, zentrale Hornhautdicke (CCT) und Visus. Die Variable Visus wurde vor der statistischen Auswertung in die Einheit logMAR umgerechnet. Das Signifikanzniveau betrug 5%. Die Variablen wurden sowohl grafisch mittels Histogramm und Q-Q-Diagramm, als auch mit einem Kolmogorow-Smirnov Test und Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung untersucht.

Es wurde mit einer Spearman-Korrelation geprüft, ob es eine Beziehung zwischen dem Krachmer Grading und dem Alter gibt. Es wurde eine Variable berechnet, um Alter und Grading in Relation zu bringen. Dabei wurde das Grading durch das Alter geteilt. Dies wurde, wie auch das Grading selbst, auf einen Zusammenhang mit den Risikofaktoren getestet (s.u.). Es wurde mit einem Mann-Whitney-U-Test untersucht, ob das Geschlecht einen Unterschied im Diagnosealter vorweist und mit einem Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ob es Unterschiede im Grading zwischen den Geschlechtern gibt. Es wurde mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) getestet, ob es einen Zusammenhang zwischen den Gradingwerten und der zentralen Hornhautdicke, beziehungsweise dem Visus gibt.

Der Risikofaktor Rauchen konnte durch zwei Einflussvariablen ausgedrückt werden. Zum einen als dichotome (nominale) Variable mit den Gruppen „Raucher und ehemalige Raucher“ und „Nichtraucher“. Zum anderen wurden die Packyears als metrische Variable dargestellt, die sich aus dem Produkt von gerauchten Zigarettschachteln pro Tag mit den Jahren, in denen geraucht wurde, errechnen. Die beiden Gruppen wurden im Hinblick auf einen Unterschied in Diagnosealter, CCT und Visus mit einem Mann-Whitney-U-Test untersucht, im Hinblick auf das Grading und das Grading in Relation zum Alter mit einem Chi-Quadrat-Test, beziehungsweise exaktem Test nach Fisher. Die Packyears wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) auf einen Zusammenhang mit dem Grading untersucht. Des Weiteren wurden die Raucher und ehemaligen Raucher mit ≥ 70 Packyears im Vergleich zu den Nichtrauchern auf einen Unterschied im Grading und im Grading in Relation zum Alter mit einem Chi-Quadrat-Test, beziehungsweise exaktem Test nach Fisher untersucht, im Hinblick auf das Diagnosealter mit einem Mann-Whitney-U-Test.

Der Risikofaktor Body-Mass-Index errechnet sich aus dem Körpergewicht und der Körpergröße in der Einheit kg/m^2 . Ab einem BMI von 30 liegt eine Adipositas beim Patienten vor. Der BMI wurde ebenfalls durch zwei Einflussvariablen ausgedrückt. Zum einen als dichotome (nominale) Variable mit den Gruppen „BMI < 30“ und „BMI ≥ 30 “. Zum anderen als metrische Variable mit dem BMI-Wert an sich. Die beiden Gruppen wurden im Hinblick auf einen Unterschied in Diagnosealter, CCT und Visus mit einem Mann-Whitney-U-Test untersucht, im Hinblick auf das Grading und das Grading in Relation zum Alter mit einem Chi-Quadrat-Test, beziehungsweise exaktem Test nach Fisher. Der BMI-Wert wurde mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) auf einen Zusammenhang mit dem Grading untersucht.

Der Risikofaktor Diabetes mellitus wurde durch eine dichotome (nominale) Einflussvariable mit den Gruppen „Diabetes mellitus“ und „kein Diabetes mellitus“ ausgedrückt. Diese Gruppen wurden im Hinblick auf einen Unterschied in Diagnosealter, CCT und Visus mit einem Mann-

Whitney-U-Test untersucht, im Hinblick auf das Grading und das Grading in Relation zum Alter mit einem Chi-Quadrat-Test, beziehungsweise exaktem Test nach Fisher.

Die zwei Variablen BMI und Diabetes mellitus wurden mittels Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test auf einen Zusammenhang untersucht. Die Gruppen der Variable Diabetes mellitus wurden mit einem Mann-Whitney-U-Test auf Unterschiede im BMI-Wert untersucht.

4. Ergebnisse

Die nachfolgende Präsentation der Ergebnisse dieser Arbeit gliedert sich in die folgenden Unterpunkte:

- Darstellung des Patientenkollektivs
- Auswertung des Krachmer Gradings und der weiteren Zielvariablen Diagnosealter, Visus und CCT
- Auswertung der unveränderlichen Risikofaktoren Alter und Geschlecht
- Auswertung der veränderlichen Risikofaktoren
 - Rauchen
 - Body-Mass-Index
 - Diabetes mellitus

4.2 Darstellung des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv bestand aus $n = 403$ Patienten, die in der Universitätsaugenklinik Köln akquiriert wurden. Es werden die Mittelwerte \pm eine Standardabweichung angegeben sowie die Häufigkeiten in absoluten Zahlen mit den Anteilen in % in Klammern. Eine zusätzliche visuslimitierende Augenerkrankung konnte von 179 (40.9%) Patienten verneint werden. Die zusätzlichen visuslimitierenden Erkrankungen, die erhoben wurden, waren am häufigsten Netzhauterkrankungen (Amotio retinae, Netzhautforamen, Drusenmakulopathie, vitreomakuläre Traktion, altersbedingte Makuladegeneration, Netzhautnarben, Irvine Gass Syndrom). Weitere waren das primäre Offenwinkelglaukom, Myopia per magna, Hornhauterkrankungen (Hornhautperforation, Keratokonus), traumatische Augenverletzungen, endokrine Orbitopathie, Amaurose und Ptosis. Bei Berechnungen, die den Visus beinhalteten, wurden diese Patienten zuvor ausgeschlossen. Es ergaben sich dafür $n = 175$ gültige Patienten.

Das durchschnittliche Alter der Patienten war 70.0 (± 10.19) Jahre. Der jüngste Patient war 28 Jahre alt und der älteste 96 Jahre. Das durchschnittliche Diagnosealter lag bei 63.1 (± 13.2) Jahren. Der Median des Diagnosealters lag bei 65 Jahren. Eine Übersicht über den gesamten Datensatz ist den Tabellen 1a und 1b zu entnehmen. Im Verlauf werden die Zielvariablen noch einmal in Abhängigkeit der verschiedenen Risikofaktoren dargestellt.

Tabelle 1a. Darstellung des Patientenkollektivs

	Alter	Diagnosealter	Grading	CCT (μm)	Visus (logMAR)	Packyears	BMI
N	403	402	396	387	175	198	391
Mittelwert	70.00	63.13	5.62	641.50	0.45	20.52	26.67
Std.-Abweichung	10.19	13.20	0.69	92.79	0.29	21.80	4.55
Median	71.00	65.00	6.00	629.00	0.40	15.00	25.95
Minimum	28.00	2.00	1.00	438.00	0.00	0.20	17.92
Maximum	96.00	94.00	6.00	1225.00	1.30	125.00	50.17

Tabelle 1b. Darstellung des Patientenkollektivs

	N	Prozentanteil
Nichtraucher	205	50.9 %
Raucher und ehemalige Raucher	198	49.1 %
Patienten ohne Diabetes mellitus	350	86.8 %
Patienten mit Diabetes mellitus	53	13.2 %
Patienten mit einem BMI < 30	316	80.8 %
Patienten mit einem BMI \geq 30	75	19.2 %

4.3 Krachmer Grading, Diagnosealter, Visus und CCT

Die Verteilung des modifizierten Krachmer Gradings ist in Abbildung 7 ersichtlich. Es lag eine deutlich linksschiefe Verteilung vor. 283 (71.5%) Patienten hatten einen Gradingwert von 6. Grad 5 lag bei 79 (19.9%) Patienten vor, Grad 4 bei 31 (7.8%), Grad 3 bei zwei (0.5%) und Grad 1 bei *einem* Patient (0.3%). Kein Patient hatte einen Gradingwert von 2 erhalten.

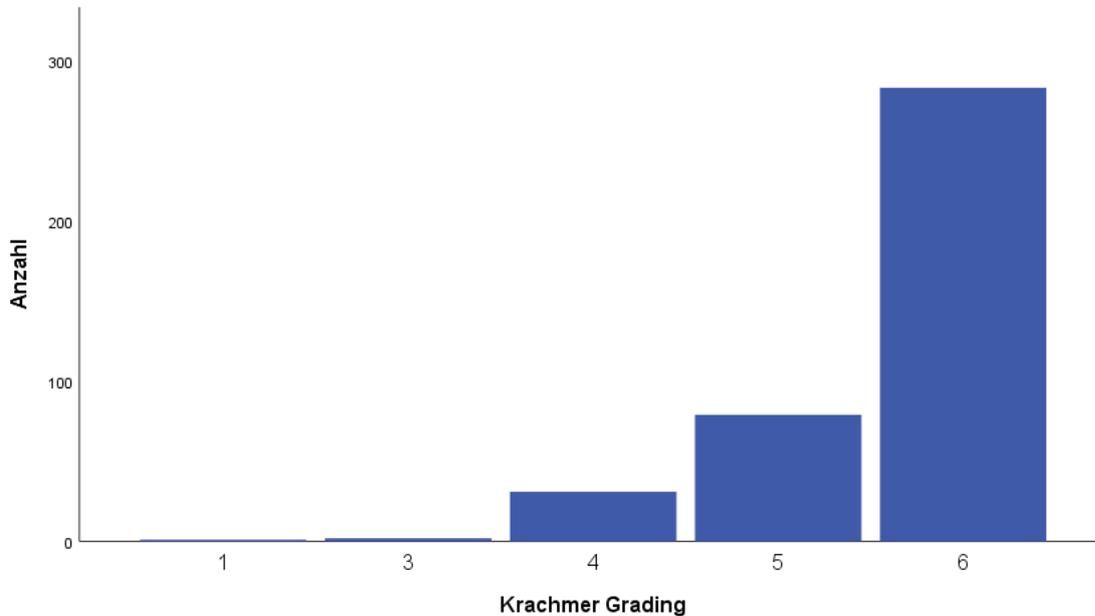


Abbildung 7. Verteilung Krachmer Grading

Der Spearman-Korrelationskoeffizient bezüglich des Alters und des Krachmer Gradings lag bei $r = 0.144$, $p = 0.004$. Dabei handelte es sich um einen schwachen Effekt.

Nach den Tests auf Normalverteilung und unter der Berücksichtigung der Histogramme und der Q-Q-Diagramme musste davon ausgegangen werden, dass die Variablen Diagnosealter, Visus und CCT nicht normalverteilt waren, jeweils $p > 0.001$. Daher werden bei der Auswertung der Risikofaktoren neben den Mittelwerten auch die Mediane dieser Variablen angegeben. Die Histogramme dieser drei Zielvariablen befinden sich im Anhang.

Die zentrale Hornhautdicke und das Grading standen in einem statistisch signifikantem Zusammenhang, $p < 0.001$. Der Visus stand ebenfalls in einem statistisch signifikantem Zusammenhang mit dem Grading, $p = 0.001$.

4.4 Vergleich zwischen den Geschlechtern

239 (59.3%) der Patienten waren Frauen und 164 (40.7%) waren Männer. Das durchschnittliche Alter der Frauen lag bei 69.8 (± 10.1) Jahren und das der Männer bei 70.4 (± 10.4) Jahren. Frauen waren bei der Diagnose im Durchschnitt circa 1 Jahr jünger (62.8 vs. 63.7 Jahre). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, $p = 0.676$. Der Median des Diagnosealters lag bei beiden Geschlechtern bei 65 Jahren. Die Verteilung der Variablen Diagnosealter im Vergleich zwischen den Geschlechtern ist Abbildung 8 zu entnehmen.

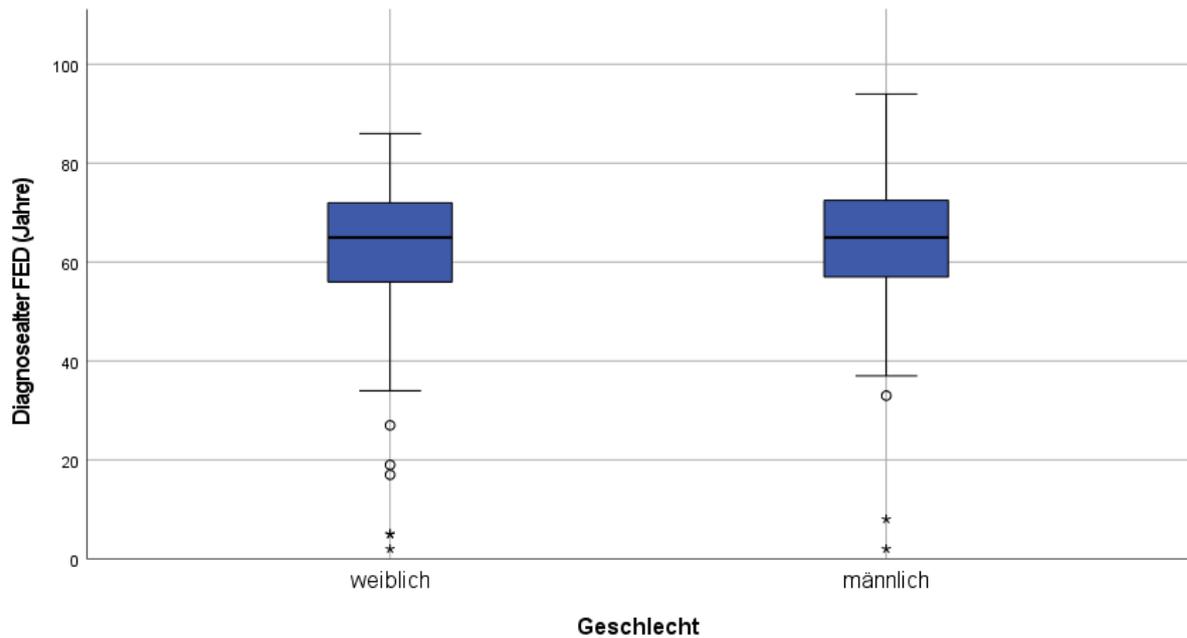


Abbildung 8. Diagnosealter im Vergleich zwischen den Geschlechtern

In Abbildung 9 ist die Verteilung des Gradings im Vergleich zwischen den Geschlechtern grafisch dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Geschlechtern im Grading waren nicht statistisch signifikant, $p = 0.916$.

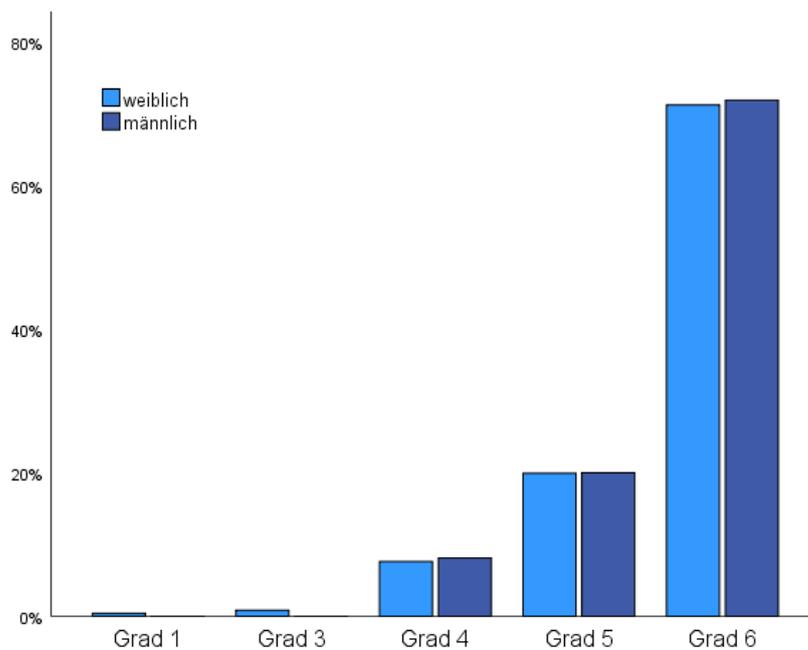


Abbildung 9. Vergleich Krachmer Grading zwischen den Geschlechtern

4.5 Rauchen

In der Gruppe der Raucher und ehemaligen Raucher waren 198 (49.1%) Patienten und in der Gruppe der Nichtraucher 205 (50.9%) Patienten. Im Durchschnitt wurden bisher 20.52 (± 21.80) Packyears geraucht. Nach den Tests auf Normalverteilung und unter der Berücksichtigung des Histogramms (Abbildung 17 im Anhang) und des Q-Q-Diagramms musste davon ausgegangen werden, dass die Variable Packyears nicht normalverteilt war, $p < 0.001$.

Die Ergebnisse der statistischen Analyse der beiden Gruppen sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2. Ergebnisse Risikofaktor Rauchen

		Alter	Diagnosealter	Grading	CCT (μm)	Visus (logMAR)
Raucher und	N	198	198	195	191	94
ehemalige	Mittelwert	69.38	61.96	5.58	629.7	0.47
Raucher	Median	70.00	64.00	6.00	619.0	0.40
	Std.-Abweichung	9.67	13.51	0.74	75.73	0.29
	Minimum	39.00	2.00	1.00	438.0	0.00
	Maximum	96.00	94.00	6.00	1161.0	1.30
Nichtraucher	N	205	204	201	196	81
	Mittelwert	70.61	64.27	5.65	652.9	0.44
	Median	73.00	66.00	6.00	637.5	0.40
	Std.-Abweichung	10.66	12.82	0.63	105.76	0.33
	Minimum	28.00	5.00	4.00	501.0	0.00
	Maximum	90.00	86.00	6.00	1225.0	1.30
Signifikanz			$p = 0.063$	$p = 0.373$	$p = 0.024$	$p = 0.247$

Das durchschnittliche Diagnosealter der Raucher und ehemaligen Raucher war 61.96 (± 13.51) Jahre, der Median lag bei 64 Jahren. Bei den Nichtrauchern lag das durchschnittliche Diagnosealter bei 64.27 (± 12.82) Jahren, der Median bei 66 Jahren. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, $p = 0.063$.

Es gab keinen signifikanten Unterschied im Grading zwischen den beiden Gruppen, $p = 0.373$. Es gab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Grading in Relation zum Alter zwischen den beiden Gruppen, $p = 0.328$.

Die Anzahl der Packyears stand in keinem statistischen Zusammenhang mit dem Grading, $p = 0.514$.

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Rauchern und ehemaligen Rauchern mit ≥ 70 Packyears und den Nichtrauchern im Grading ($p = 0.598$), im Grading in Relation zum Alter ($p = 0.836$) und im Diagnosealter ($p = 0.374$).

Die Gruppe der Raucher und ehemaligen Raucher hatte eine durchschnittliche zentrale Hornhautdicke von $629.72 (\pm 75.73)$ μm und der Median lag bei 619 μm , die Gruppe der Nichtraucher lag im Durchschnitt bei $652.99 (\pm 105.76)$ μm und der Median lag bei 637.5 μm . Dieser Unterschied war statistisch signifikant, $p = 0.024$.

Die Gruppe der Raucher und ehemaligen Raucher hatte einen durchschnittlichen Visus von $0.47 (\pm 0.29)$ und der Median lag bei 0.40 . Die Gruppe der Nichtraucher lag im Durchschnitt bei $0.44 (\pm 0.30)$ und der Median lag bei 0.40 . Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant, $p = 0.247$.

4.6 Body-Mass-Index

Der durchschnittliche Body-Mass-Index des Patientenkollektivs war $26.67 (\pm 4.55)$. Das Minimum betrug 17.92 und das Maximum 50.17 . Nach den Tests auf Normalverteilung und unter der Berücksichtigung des Histogramms (Abbildung 10) und des Q-Q-Diagramms musste davon ausgegangen werden, dass die Variable BMI nicht normalverteilt war, $p < 0.001$.

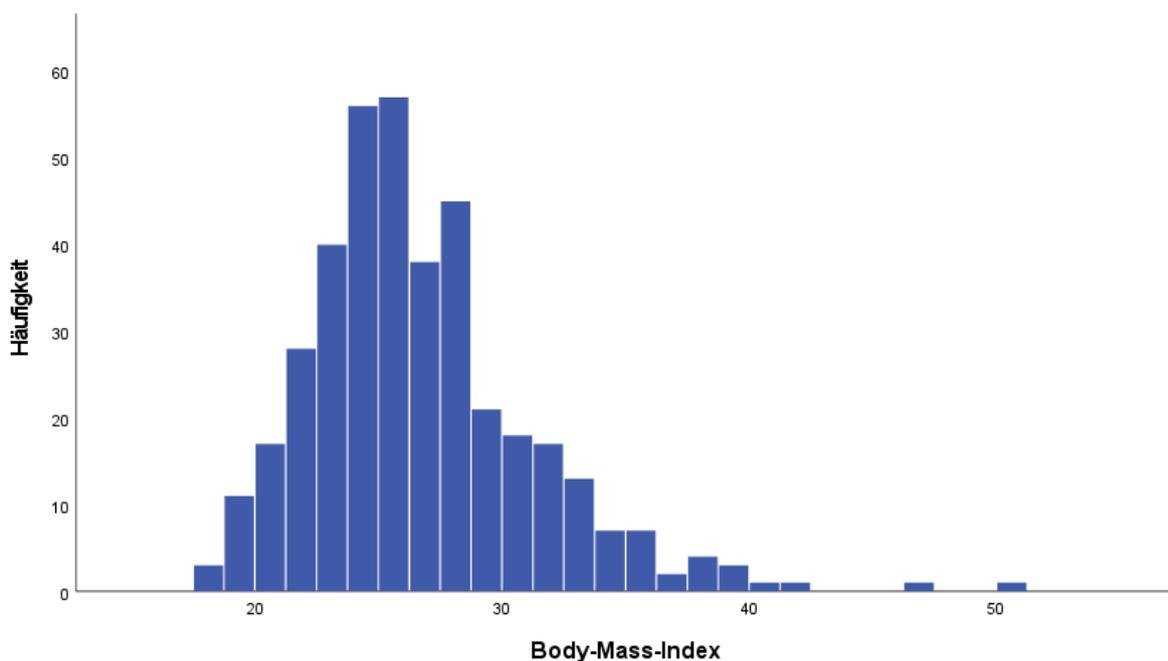


Abbildung 10. Verteilung Body-Mass-Index

In der Gruppe der Patienten mit einem BMI < 30 waren $n = 316$ (80.8%) Patienten und in der Gruppe der adipösen Patienten, mit einem BMI ≥ 30 , waren $n = 75$ (19.2%) Patienten. Die Ergebnisse der statistischen Analyse dieser beiden Gruppen sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3. Ergebnisse Risikofaktor Body-Mass-Index (BMI)

		Alter	Diagnosealter	Grading	CCT (μm)	Visus (logMAR)
BMI < 30	N	316	315	310	303	136
	Mittelwert	71.02	64.40	5.65	641.5	0.46
	Median	73.00	66.00	6.00	627.0	0.40
	Std.-Abweichung	9.86	12.31	0.69	95.32	0.30
	Minimum	28.00	5.00	1.00	438.0	0.00
	Maximum	96.00	94.00	6,00	1225.0	1.30
BMI ≥ 30	N	75	75	74	73	33
	Mittelwert	66.33	58.59	5.54	635.2	0.46
	Median	67.00	60.00	6.00	638.0	0.40
	Std.-Abweichung	10.29	15.06	0.62	62.85	0.26
	Minimum	39.00	2.00	4.00	501.0	0.10
	Maximum	92.00	84.00	6.00	804.0	1.30
Signifikanz			$p = 0.001$	$p = 0.053$	$p = 0.760$	$p = 0.643$

Das durchschnittliche Diagnosealter in der Gruppe der Patienten mit einem BMI < 30 lag bei 64.40 (± 12.31) Jahren und der Median bei 66 Jahren. In der Gruppe der Patienten mit einem BMI ≥ 30 lag der Durchschnitt bei 58.59 (± 15.06) Jahren und der Median bei 60 Jahren. Dieser Unterschied war statistisch signifikant, $p = 0.001$.

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das Grading war statistisch nicht signifikant, $p = 0.053$. Die Verteilung des Gradings zwischen den beiden Gruppen ist in folgender Abbildung dargestellt:

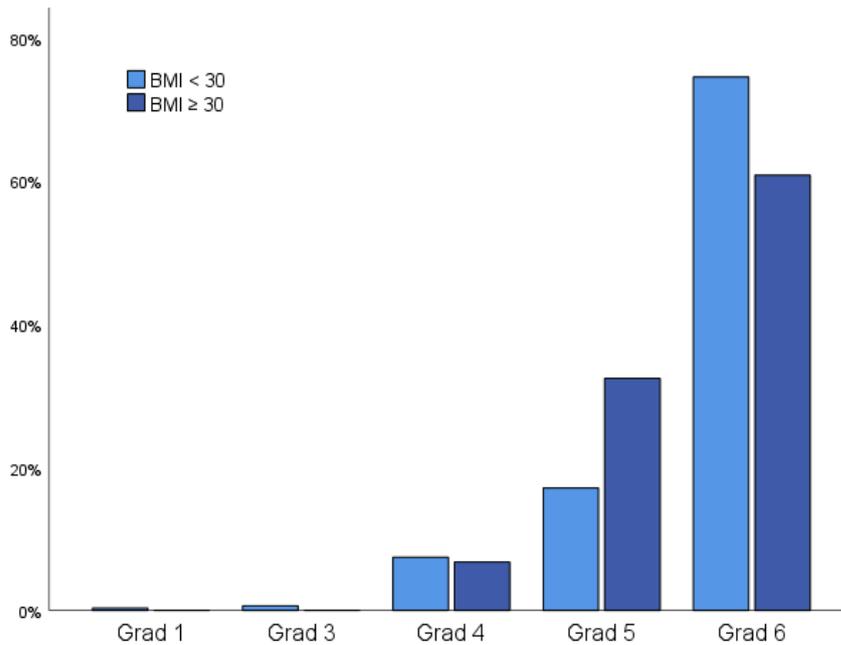


Abbildung 11. Vergleich Krachmer Grading zwischen den Gruppen BMI < 30 und BMI ≥ 30

Es gab keinen signifikanten Unterschied im Grading in Relation zum Alter zwischen den beiden Gruppen, $p = 0.104$.

Der Mittelwert im Grading bei den Patienten mit einem BMI < 30 war $5.65 (\pm 0.69)$ und der Median lag bei Grad 6. Bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 war der Mittelwert $5.54 (\pm 0.62)$ und der Median lag bei Grad 6.

Der BMI-Wert, als metrische Variable, stand in keinem statistischen Zusammenhang mit dem Grading, $p = 0.285$.

Der Mittelwert der Hornhautdicke bei den Patienten mit einem BMI < 30 lag bei $641.45 (\pm 95.32)$ µm und der Median lag bei 627 µm. Bei den Patienten mit einem BMI ≥ 30 lag der Mittelwert bei $635.15 (\pm 62.85)$ µm und der Median lag bei 638 µm. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, $p = 0.760$.

Der durchschnittliche Visus bei den Patienten mit einem BMI < 30 war $0.46 (\pm 0.30)$ und der Median lag bei 0.40. Bei den Patienten mit einem BMI ≥ 30 war der durchschnittliche Visus $0.46 (\pm 0.26)$ und der Median lag bei 0.40. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant, $p = 0.643$.

4.7 Diabetes mellitus

In dem Patientenkollektiv waren 53 (13.2%) Patienten mit Diabetes mellitus. Davon hatten 49 (92.5%) Patienten Diabetes mellitus Typ II und drei (5.7%) Patienten Diabetes mellitus Typ I. Bei einem Patienten fehlte die Angabe. Im Folgenden wurden die Gruppen Diabetiker und Nicht-Diabetiker verglichen. Die Ergebnisse der statistischen Analyse dieser beiden Gruppen sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4. Ergebnisse Risikofaktor Diabetes mellitus

Diabetes mellitus		Alter	Diagnosealter	Grading	CCT (μm)	Visus (logMAR)	BMI
Ja	N	53	53	49	51	27	51
	Mittelwert	72.34	64.59	5.63	644.7	0.49	28.76
	Median	75.00	66.00	6.00	613.0	0.40	28.37
	Std.-Abweichung	8.97	13.76	0.60	117.44	0.31	4.61
	Minimum	47.00	8.00	3.00	477.0	0.10	20.45
	Maximum	90.00	82.00	6.00	1158.0	1.30	41.32
Nein	N	350	349	347	336	148	340
	Mittelwert	69.65	62.91	5.61	641.0	0.45	26.36
	Median	71.00	65.00	6.00	630.5	0.40	25.62
	Std.-Abweichung	10.33	13.12	0.70	88.65	0.29	4.47
	Minimum	28.00	2.00	1.00	438.0	0.00	17.92
	Maximum	96.00	94.00	6.00	1225.0	1.30	50.17
Signifikanz			$p = 0.193$	$p = 0.015$	$p = 0.440$	$p = 0.503$	$p < 0.001$

Der Mittelwert des Diagnosealters der Erkrankung Diabetes mellitus lag bei 57.91 (± 12.82) Jahren. Der Mittelwert des Diagnosealters der Erkrankung Fuchs-Endotheldystrophie lag in der Gruppe der Diabetiker bei 64.59 (± 13.76) Jahren und der Median bei 66 Jahren. In der Gruppe der Nicht-Diabetiker lag der Mittelwert bei 62.91 (± 13.12) Jahren und der Median bei 65 Jahren. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant, $p = 0.193$. In Abbildung 12 zeigen die Boxplots, dass es eine hohe Variabilität im Diagnosealter gibt.

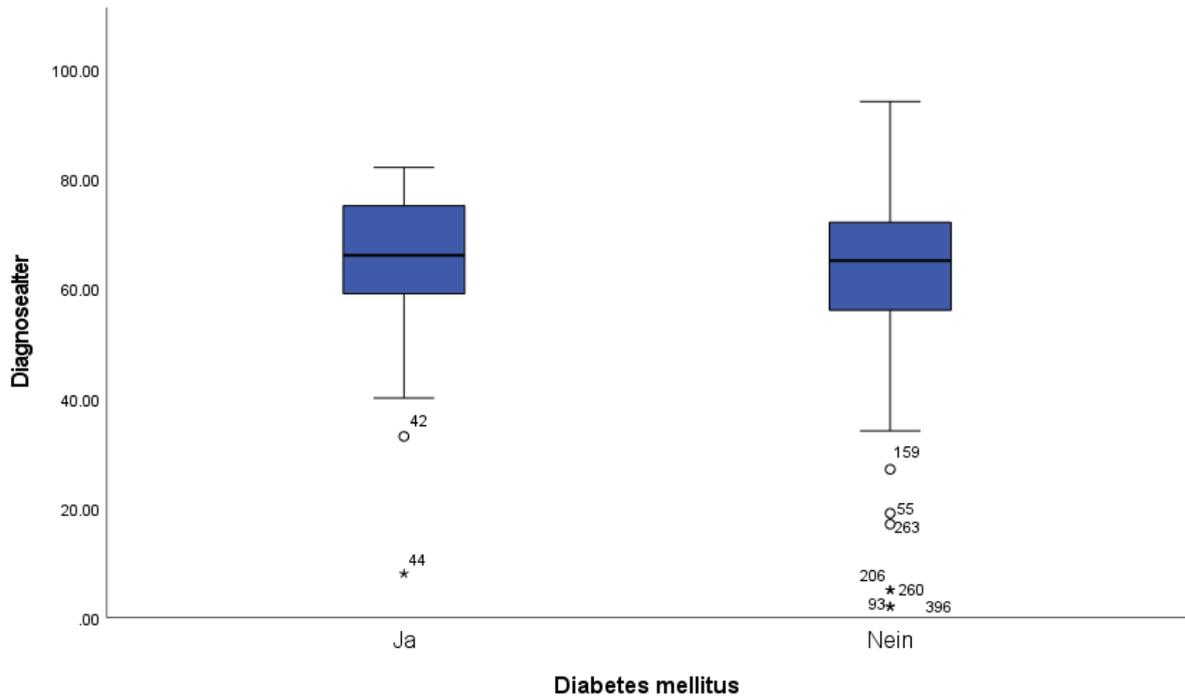


Abbildung 12. Vergleich Diagnosealter zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern

Es gab signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Grading, $p = 0.015$. Die Verteilung sah dabei wie folgt aus:

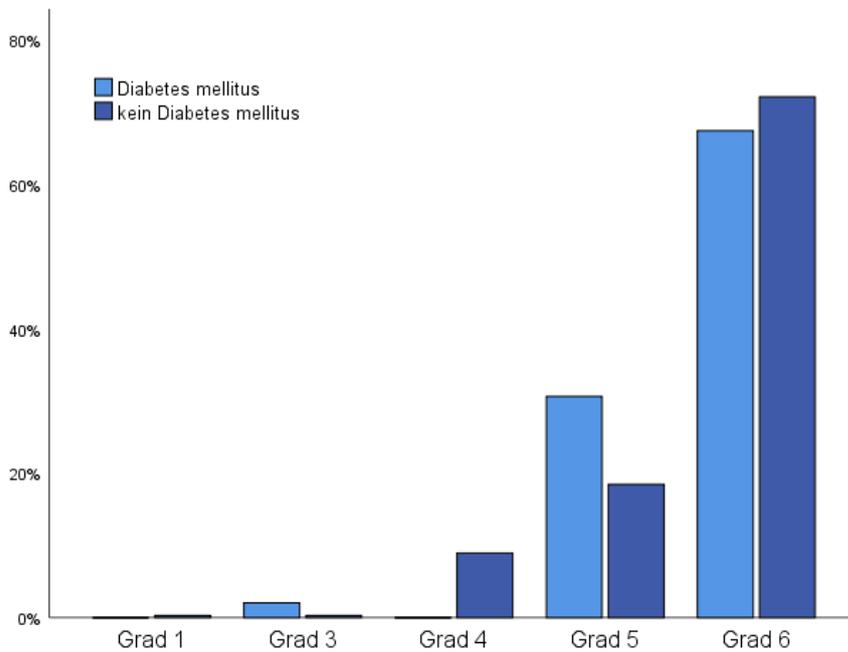


Abbildung 13. Vergleich Krachmer Grading zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern

Der Mittelwert im Grading bei den Diabetikern war $5.63 (\pm 0.60)$ und der Median lag bei Grad 6. Bei den Nicht-Diabetikern war der Mittelwert $5.61 (\pm 0.70)$ und der Median lag bei Grad 6.

Es gab keinen signifikanten Unterschied im Grading in Relation zum Alter zwischen den beiden Gruppen, $p = 0.173$.

Die Gruppe der Diabetiker hatte eine durchschnittliche zentrale Hornhautdicke von $644.69 (\pm 117.44)$ μm und der Median lag bei 613 μm . Die Gruppe der Nicht-Diabetiker hatte einen Mittelwert von $641.02 (\pm 88.65)$ μm und der Median lag bei 630 μm . Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, $p = 0.440$.

Die Gruppe der Diabetiker hatte einen durchschnittlichen Visus von $0.49 (\pm 0.31)$ und der Median lag bei 0.40 . Die Gruppe der Nicht-Diabetiker hatte einen durchschnittlichen Visus von $0.45 (\pm 0.29)$ und der Median lag bei 0.40 . Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, $p = 0.503$.

4.8 Zusammenhang von Diabetes mellitus und Body-Mass-Index

Die Komorbiditäten Diabetes mellitus und Adipositas standen in einem statistisch signifikanten Zusammenhang, $p = 0.006$.

Der durchschnittliche BMI-Wert in der Gruppe der Diabetiker lag bei $28.76 (\pm 4.61)$ und der Median lag bei 28.37 . In der Gruppe der Nicht-Diabetiker lag der durchschnittliche BMI-Wert bei $26.36 (\pm 4.47)$ und der Median lag bei 25.62 . Dieser Unterschied war statistisch signifikant, $p < 0.001$.

5. Diskussion

5.1 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur

5.1.1 Alter und Geschlecht

Das Ziel dieser Arbeit war es, veränderbare Risikofaktoren der Erkrankung Fuchs-Endotheldystrophie zu erfassen und auszuwerten. Zwei der nicht veränderbaren Risikofaktoren sind das Alter, in dem die Erkrankung auftritt und das weibliche Geschlecht. Diese beiden Faktoren gelten in der Literatur für die late-onset Form einheitlich als anerkannt.^{2,9,12} Da lediglich 4% der Patienten im Alter von <40 Jahren diagnostiziert wurden, kann man davon ausgehen, dass vor allem Patienten mit der late-onset Form in dieser Arbeit erfasst wurden.

Diese Arbeit beinhaltet ausschließlich Patienten, bei denen die Fuchs-Endotheldystrophie vorlag, weswegen man keine Vergleiche mit gesunden Kontrollen durchführen konnte. Ein Vorteil dieses Datensatzes war aber, dass zusätzlich zum Alter der Patienten auch das Diagnosealter erhoben wurde und dass dieses daher näher betrachtet werden konnte. Das mittlere Diagnosealter des Patientenkollektivs lag bei 63 Jahren. In der Literatur wird angegeben, dass die Fuchs-Endotheldystrophie meist ab der 4. Lebensdekade auftritt, Patienten aber erst mit 60 oder 70 Jahren einer Therapie bedürfen.¹² Der vorliegende Datensatz setzte sich zu einem großen Teil aus Patienten zusammen, die auf Grund von Verschlechterung der Sehschärfe und zur chirurgischen Therapie der Erkrankung in die Klinik kamen. In diesem Punkt stimmt der ermittelte Wert also mit dem bisherigen Stand der Forschung überein.

Auch die höhere Prävalenz der Erkrankung bei Frauen, die in der Literatur für die late-onset Form beschrieben wird¹⁶, fand sich in diesem Patientenkollektiv indirekt wieder, in dem circa 60% der Patienten weiblichen Geschlechts waren. Im Vergleich zu den männlichen Patienten waren Frauen bei der Diagnose im Durchschnitt circa ein Jahr jünger. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Es konnten keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern im Grading nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu steht das Ergebnis der Studie von Zhang et al., in der das weibliche Geschlecht signifikant mit einem höheren Grad der Erkrankung (Grad 4-6) zusammenhängt.¹⁶

Bei dem Vergleich dieser Ergebnisse ist es wichtig zu berücksichtigen, dass in dieser Arbeit die Verteilung des Gradings sehr unausgeglichen war. Es hatten 99.2% der Patienten einen Gradingwert von 4-6. Lediglich drei Patienten hatten einen Gradingwert < 4. Diese drei Patienten waren weiblichen Geschlechts. Diese Verteilung machte es schwierig, Unterschiede zwischen den Gruppen im Schweregrad der Erkrankung festzustellen, da die Fallgröße für die niedrigen Gradingwerte extrem klein war. Ein naheliegender Grund dafür ist, dass ein Großteil

der Patienten kurz vor der chirurgischen Behandlung der Erkrankung in die Studie aufgenommen wurde. Zu diesem Zeitpunkt nehmen die Patienten deutliche Einschränkungen in der Sehschärfe und im subjektivem Befinden wahr. Diese Einschränkungen entstehen durch eine verminderte Endothelfunktion und durch die Beeinträchtigung der weiteren Hornhautschichten. Eben diese liegen bei höheren Gradingwerten vor. Durch diese gewisse Vorselektion waren die Daten dieses Patientenkollektivs sehr begrenzt in ihrer Fähigkeit, leichte und fortgeschrittene Grade der Erkrankung bei den verschiedenen Risikofaktoren zu unterscheiden. Außerdem enthielten sie keine Patienten mit gesunden Kontrollen, mit denen die Erkrankten verglichen werden konnten.

Um die Einschränkungen durch die Vorselektion der Patienten zu korrigieren, wurde das Grading zusätzlich in Relation zum Alter gesetzt und anschließend der Einfluss der veränderbaren Risikofaktoren erneut untersucht. Da die Fuchs-Endotheldystrophie im Alter fortschreitet, wurde durch diese Berechnungen der Versuch unternommen, die Verteilung des Gratings daran anzupassen und eine breitere Streuung der Ausprägung zu erhalten. Die Ergebnisse zeigten, dass der vorliegende Datensatz diese Zusammenhänge nicht signifikant darstellen konnte. Die Ursache dafür könnte, neben der stark linksschiefen Verteilung des Gratings, darin liegen, dass die Korrelation von Alter und Grading nur schwach ausgeprägt war.

5.1.2 Rauchen

Der Anteil der Raucher in dieser Arbeit betrug 8.7%, der Anteil der ehemaligen Raucher 40.4% und der Anteil der Nichtraucher 50.9%. Laut dem statistischen Bundesamt sieht die Verteilung in der deutschen Allgemeinbevölkerung wie folgt aus: Raucher 22.4%, ehemalige Raucher 19.4% und Nichtraucher 58.2% (Stand März 2019)⁶⁴. Damit weist das Patientenkollektiv einen etwas niedrigeren Anteil an Nichtrauchern auf. Im Mittel haben die Raucher und ehemaligen Raucher bisher 20.52 Packyears geraucht.

Die Raucher und ehemaligen Raucher im Patientenkollektiv waren im Durchschnitt bei der Diagnose um 2.3 Jahre jünger als die Nichtraucher. Außerdem hatten die Raucher im Durchschnitt einen etwas schlechteren Visus als die Vergleichsgruppe (0.47 im Gegensatz zu 0.44). Im Median unterschieden sich die Gruppen nicht (beide 0.4). Diese Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant. Bei der Betrachtung des Visus ist es wichtig zu berücksichtigen, dass ein Unterschied von 0.03 im klinischen Alltag nicht gemessen wird und daher auch keine klinische Relevanz hat.

Es bestand ein signifikanter Unterschied bei der zentralen Hornhautdicke zwischen den beiden Gruppen. Dabei hatten die Nichtraucher eine um 23.27 μm höhere zentrale Hornhautdicke. In

ihrer Studie, die ebenfalls den Einfluss des Risikofaktors Rauchen bei der Fuchs-Endotheldystrophie untersucht hat, konnten Zhang et al. keinen signifikanten Einfluss vom Rauchen auf die zentrale Hornhautdicke feststellen.¹⁶ In Studien, die den Einfluss vom Rauchen auf das Hornhautendothel untersuchen, ohne sich auf Fuchs-Endotheldystrophie-Patienten zu beziehen, gibt es keine einheitlichen Ergebnisse. Einige Studien fanden ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der zentralen Hornhautdicke⁴¹⁻⁴³, während eine japanische Studie eine signifikant höhere zentrale Hornhautdicke bei Rauchern fand⁶⁵. Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten dadurch zustande kommen, dass teilweise nur aktive Raucher und teilweise sowohl aktive Raucher als auch ehemalige Raucher in die Gruppe „Raucher“ eingeschlossen wurden.

Eine Untergruppe der Raucher und ehemaligen Raucher mit ≥ 70 Packyears wurde gesondert untersucht und mit den Nichtrauchern verglichen. Statistisch signifikante Unterschiede im Grading konnten weder bei dem Vergleich der Gruppen noch in Bezug auf die Packyears nachgewiesen werden. Es ist wieder darauf hinzuweisen, dass die Verteilung des Gratings unter den Studienteilnehmern sehr ungleich war, mit einem großen Anteil an hohen Gradingwerten. In der oben erwähnten Studie von Zhang et al. wird ein signifikanter Zusammenhang zwischen Rauchen und der fortgeschrittenen Fuchs-Endotheldystrophie beschrieben.¹⁶ Zoega et al. kamen in ihrer isländischen Studie zu dem Ergebnis, dass das Rauchen von mehr als 20 Packyears das Risiko für eine primäre Cornea guttata verdoppelt.¹³ Diese Ergebnisse legen nahe, dass das Rauchen einen Einfluss auf die Erkrankung hat, der in den hier ausgewerteten Daten, durch die entsprechenden Verteilungen der Variablen, nicht messbar war. Bei einem größeren Patientenkollektiv, in dem man mehr Patienten mit niedrigeren Gradingwerten und vor allem auch gesunde Kontrollen hat, könnte man eventuell zu einem anderen Ergebnis kommen als in dieser Arbeit.

Einen möglichen Grund für den Zusammenhang vom Risikofaktor Rauchen und der Erkrankung diskutieren auch Zhang et al. in ihrer Studie: Durch den Zigarettenrauch entstehen vermehrt reaktive Sauerstoffspezies und antioxidative Moleküle werden vermindert. Dadurch ist das Gleichgewicht dieser beiden Komponenten im Kammerwasser und in den Geweben im Auge gestört.⁴⁰ Bei der Pathophysiologie der Fuchs-Endotheldystrophie spielt oxidativer Stress eine Rolle und führt zu Apoptose und Funktionseinschränkung der Endothelzellschicht.^{22,23} Die Einwirkung des Zigarettenrauchs auf die vorgeschädigten, erkrankten Zellen könnte also eine Verschlechterung in betroffenen Augen hervorrufen.¹⁶

5.1.3 Body-Mass-Index

Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) des Patientenkollektivs lag bei 26.67. Der Anteil der adipösen Patienten, die dementsprechend einen BMI ≥ 30 haben, lag bei 19.2%. Laut dem

statistischen Bundesamt ist der durchschnittliche BMI der deutschen, erwachsenen Allgemeinbevölkerung bei 26 und der Anteil der Menschen mit Adipositas bei 16.3% (Stand 2017).⁶⁶ Der durchschnittliche BMI stimmt demnach mit der Allgemeinbevölkerung in etwa überein, der Anteil der Patienten mit Adipositas ist jedoch im vorliegenden Patientenkollektiv höher.

Das durchschnittliche Diagnosealter der adipösen Patienten lag mit 58.59 Jahren circa 5.5 Jahre unter dem der nicht adipösen Patienten. Im Median unterschieden sich die beiden Gruppen um 6 Jahre. Die Analyse dieser Werte ergab, dass dieser Unterschied statistisch signifikant war ($p = 0.001$).

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Grading festgestellt werden, dies war mit $p = 0.053$ allerdings nur knapp nicht signifikant. Im Vergleich dazu wurde in der Studie von Kinariwala et al. bei Frauen eine positive Assoziation zwischen dem BMI und dem Schweregrad der Fuchs-Endotheldystrophie festgestellt, nicht jedoch bei Männern.⁶⁷ Im Gegensatz zur Arbeitshypothese der vorliegenden Arbeit, dass Patienten mit einem erhöhten BMI ein früheren und höhergradigen Verlauf der Fuchs-Endotheldystrophie haben, kamen Zoega et al. in ihrer isländischen Studie zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einem höheren BMI ein niedrigeres Risiko haben, eine primäre Cornea guttata zu entwickeln.¹³ Beim Vergleich mit dieser Studie sind generell zwei Aspekte anzumerken. Zum einen wurden die Probanden auf das Vorliegen einer primären Cornea guttata untersucht, die nicht in allen Patienten in eine Fuchs-Endotheldystrophie übergeht. In diese Arbeit wurden hingegen ausschließlich Patienten aufgenommen, die bereits eine manifeste Fuchs-Endotheldystrophie haben. Auf eine etwaige Veränderung des Erkrankungsrisikos, wie es bei der isländischen Studie festgestellt wurde, kann man bei dieser Arbeit, unabhängig von den Ergebnissen, also nicht schließen. Da sich bisher nur diese Studien mit ähnlichen klinischen Parametern und dem Risikofaktor BMI beschäftigt haben, wird sie trotz der Unterschiede in den Methoden zum Vergleich herangezogen. Der andere Aspekt, auf den hingewiesen werden muss, ist wieder, dass die Verteilung der Gradingwerte in diesem Patientenkollektiv es erschwerte, Unterschiede in der Schwere der Erkrankung aufzuzeigen, da sehr viele Patienten mit dem maximalen Grad der Erkrankung vorlagen.

Ähnlich wie in oben genannter Studie findet man in der Literatur weitere Studien, die auf bessere Ergebnisse bei einem erhöhtem BMI hinweisen. Diese Beziehung wird oft als Adipositas-Paradoxon bezeichnet. Bei genauer Betrachtung handelt es sich dabei allerdings um bereits chronisch erkrankte Patienten, die zum Beispiel an koronarer Herzkrankheit, chronischer Niereninsuffizienz oder an einer Krebserkrankung leiden. Gegenüber Normalgewichtigen haben diese Patienten in den Studien einen Überlebensvorteil gezeigt. Es ist also hervorzuheben, dass es dabei nicht um das Erkrankungsrisiko geht, sondern um den

Verlauf bei bereits erworbener Erkrankung.^{68,69} Bosello et al. haben in ihrem Review zum Thema Adipositas-Paradoxon bei älteren Menschen Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich des Risikos verglichen und weisen auf folgende Aspekte hin, die eine Ursache für die Fehlinterpretation derartiger Ergebnisse sein könnten. Zum einen könnten weitere unerkannte chronische Krankheiten gerade in der Gruppe der Normal- und Untergewichtigen zu Gewichtsverlust und schlechterem Überleben geführt haben. Zum anderen muss berücksichtigt werden, dass die Krankheiten bei Übergewichtigen früher auftreten könnten und daher auch früher behandelt werden können.⁶⁹ Dies spiegelt sich auch in dieser Arbeit wider, da die Patienten mit einem BMI ≥ 30 signifikant früher erkrankten. Außerdem wird in dem Review darauf hingewiesen, dass das Übergewicht nicht nur durch den BMI dargestellt werden sollte. Wichtige Maße sind auch der Hüftumfang, das Verhältnis zwischen Fettmasse und Magermasse, abdominelle Adipositas und die Herzkreislauf-Fitness. Bei alleiniger Betrachtung des BMI könnten dessen Auswirkungen demnach unterschätzt werden.⁶⁹

Der Mittelwert der zentralen Hornhautdicke der Patienten mit einem BMI ≥ 30 war um 6.3 μm dünner als in der Vergleichsgruppe. Im Median unterschieden sich die Gruppen um 11 μm , mit einem höheren Wert bei den Patienten mit einem BMI ≥ 30 . Diese Diskrepanz zeigt, dass der Mittelwert von Ausreißern stärker beeinflusst wird. Man konnte also keinen klaren Trend zwischen den Gruppen erkennen. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. In der Literatur gibt es einige Studien, die hingegen eine signifikant dickere zentrale Hornhaut bei Adipositas gefunden haben^{47–49,65}. Allerdings handelt es sich bei diesen Studien nicht um Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie. Dogan et al. untersuchten Probanden mit Adipositas permagna, also mit einem BMI ≥ 40 . Im Vergleich mit nicht adipösen Probanden fanden sie eine signifikant höhere zentrale Hornhautdicke, mit einem Unterschied von circa 20 μm .⁴⁷ Da in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit lediglich vier Patienten einen BMI ≥ 40 hatten, konnte keine sinnvolle Testung mit den gleichen Kriterien durchgeführt werden.

Der Visus der nicht adipösen Patienten war 0.46 und damit gleich dem Visus der adipösen Patienten. Es konnte demnach kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Für dieses Ergebnis spricht auch, dass der Median bei beiden Gruppen bei 0.4 lag.

Neben den beiden oben genannten Studien sind nach aktueller Kenntnis keine weiteren Untersuchungen des Risikofaktors BMI im Zusammenhang mit der Erkrankung Fuchs-Endotheldystrophie bekannt. Die hier beschriebenen Daten und Ergebnisse bringen deshalb interessante epidemiologische Erkenntnisse und Hinweise auf mögliche Zusammenhänge dieser beiden Komorbiditäten. Besonders das 5,5 Jahre frühere Diagnosealter der adipösen Patienten konnte erstmalig gezeigt werden.

In Bezug auf andere altersassoziierte Augenerkrankungen gibt es Studien, die den Einfluss von Adipositas geprüft haben. Für den Einfluss auf die altersbedingte Makuladegeneration gibt es keine einheitlichen Ergebnisse in der Literatur.⁷⁰ Klein et al. untersuchten den Einfluss von Adipositas anhand des BMI und des Verhältnisses zwischen Hüft- und Taillenumfang. Sie bezogen sich dabei auf die altersbedingte Makuladegeneration und Katarakt. Es konnten in dieser Studie keine statistisch signifikanten Zusammenhänge dargestellt werden. Jedoch zeigte sich, dass die Körperkomposition stärker mit den Erkrankungen assoziiert ist als der BMI.⁷¹ Dies gibt Hinweise darauf, dass bei weiteren Untersuchungen zum Zusammenhang von Adipositas und der Fuchs-Endotheldystrophie neben dem BMI noch andere Körpermaße entscheidend sein könnten, um den Einfluss der Komorbidität genauer abbilden zu können.

5.1.4 Diabetes mellitus

Die Prävalenz von Diabetes mellitus in diesem Patientenkollektiv lag bei 13.2%. Davon betrug der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ II 92.5%. Laut den Angaben des Robert-Koch-Instituts liegt die Prävalenz von Diabetes mellitus bei Erwachsenen in der deutschen Allgemeinbevölkerung bei circa 10% und der Anteil an Diabetes mellitus Typ II bei 90% (Stand 2017).⁷² Somit liegen die errechneten Prävalenzen dieses Datensatzes etwas über dem allgemeinen deutschen Durchschnitt. Die höhere Prävalenz von Diabetes mellitus Typ II in diesem Patientenkollektiv könnte ein Hinweis darauf sein, dass vor allem der durch metabolische Einflüsse erworbene Diabetes mellitus Typ II bei der Entstehung der Fuchs-Endotheldystrophie eine Rolle spielt. Es sind also, neben den glykämischen Einflüssen auf das Hornhautendothel, auch die systemischen metabolischen Effekte als eine gemeinsame Grundlage der auslösenden Faktoren für die Komorbiditäten Diabetes mellitus und Fuchs-Endotheldystrophie zu berücksichtigen. Eine dieser möglichen gemeinsamen Grundlagen ist das Übergewicht.

Im Durchschnitt erkrankte die Gruppe mit Diabetes mellitus circa 1.7 Jahre früher als die Nicht-Diabetiker. Für diesen Unterschied konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Es gab signifikante Unterschiede im Grading zwischen den beiden Gruppen. Bei der Betrachtung der Ergebnisse sieht man einen leicht höheren Mittelwert bei den Diabetikern (5.63 im Gegensatz zu 5.61). Im Median lagen beide Gruppen bei Grad 6. Wie bereits angemerkt, ist die Verteilung des Gratings und die Häufigkeit von maximalen Gradingwerten bei den Patienten dieser Arbeit ein Nachteil bei der Beurteilung, ob Diabetiker ein Risiko für eine weiter fortgeschrittene Erkrankung haben. Zhang et al. fanden in ihrer Studie keine signifikante Risikoerhöhung durch Diabetes mellitus für einen höheren Schweregrad der Fuchs-Endotheldystrophie.¹⁶

In Bezug auf die zentrale Hornhautdicke sind die Ergebnisse der statistischen Auswertung nicht richtungsweisend. Die Diabetiker hatten einen um circa 3.7 μm dickeren Mittelwert als die Nicht-Diabetiker, während der Median um 17 μm dünner war. Für diese Unterscheide konnte ferner keine statistische Signifikanz festgestellt werden. In der oben erwähnten Studien von Zhang et al. hingegen war Diabetes mellitus mit einer Zunahme der zentralen Hornhautdicke assoziiert.¹⁶ Eine weitere Studie, die den Einfluss von Diabetes mellitus Typ II auf die Endothelzellparameter und die zentrale Hornhautdicke untersuchte, fand ebenfalls eine signifikant dickere zentrale Hornhaut bei Diabetikern. Außerdem kam diese Studie zu dem Ergebnis, dass ein höherer Wert des glykierten Hämoglobins (HbA1c) signifikant mit einer geringeren Endothelzelldicke zusammenhängt.⁵² Diese Erkenntnis würde bedeuten, dass nicht nur das Vorliegen der Komorbidität Diabetes mellitus an sich, sondern vor allem ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus einen negativen Einfluss auf die Hornhaut hat. Dies deckt sich mit dem Zusammenhang von Diabetes mellitus und anderen Augenerkrankungen, zum Beispiel der diabetischen Retinopathie, da bei dieser eine Kontrolle des HbA1c-Werts eine wichtige Rolle spielt.⁷³ Im Gegensatz dazu kamen andere Forscher zu dem Ergebnis, dass Diabetes mellitus zwar ein Risikofaktor für die Verschlechterung einiger Endothelzellparameter ist, jedoch unabhängig vom HbA1c-Wert.⁵³

Der durchschnittliche Visus der Diabetiker war mit 0.49 etwas schlechter als bei der Vergleichsgruppe, in der er 0.45 betrug. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Der Median lag bei beiden Gruppen bei 0.4.

Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen den Komorbiditäten Diabetes mellitus und Adipositas getestet. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Variablen. Auch die Testung für den BMI-Wert als metrische Variable ergab signifikant höhere Werte bei Diabetes mellitus. Unter der Berücksichtigung, dass es sich bei den Diabetikern in diesem Patientenkollektiv vor allem um Diabetes mellitus Typ II handelte, spiegeln diese Ergebnisse wider, dass ein erhöhter BMI und Adipositas Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II sind.^{74,75}

Die Auswirkungen von Diabetes mellitus auf die Hornhaut und speziell das Hornhautendothel bei gesunden Probanden (das heißt ohne Fuchs-Endotheldystrophie) wurden in einigen Studien untersucht. Während für die einzelnen Endothelzellparameter unterschiedliche Ergebnisse vorgestellt wurden, beschreiben Ljubumov et al. zusammenfassend, dass die Endothelveränderungen durch Diabetes mellitus insgesamt nicht stark ausgeprägt sind. Trotzdem weisen sie auf ein erhöhtes Risiko für Endothelkomplikationen durch Diabetes mellitus nach chirurgischen Interventionen hin.⁷⁶ Dieses Zusammentreffen von zwei Risikofaktoren (Diabetes mellitus und Operation) könnte auch auf Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie übertragen werden, bei denen die durch die Erkrankung vorgeschädigten

Endothelzellen anfälliger für die negativen Einflüsse durch die Komorbidität Diabetes mellitus sind. Ein ähnliches Prinzip beschreiben auch Cankurtaran et al. in ihrer Studie. Sie fanden für die einzelnen Risikofaktoren Rauchen und Diabetes mellitus keine signifikanten Veränderungen der Endothelzellparameter. Für das gleichzeitige Vorliegen dieser beiden Risikofaktoren hingegen zeigte sich eine Verringerung der Endothelzelldichte.⁷⁷ Eine weitere Studie untersuchte die Auswirkungen der beiden Diabetes mellitus Typen auf das Hornhautendothel. Sie fanden unter anderem vermehrten Polymegatismus und Polymorphismus der Endothelzellen und eine dickere zentrale Hornhaut in der Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus Typ I im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Diese Veränderungen fanden sich auch in der Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus Typ II, es konnte allerdings kein signifikanter Unterschied zur gleichaltrigen Kontrollgruppe festgestellt werden. Dies wurde damit erklärt, dass die Endothelveränderungen im Alter denen bei Diabetes mellitus ähneln und es daher schwierig ist, in der insgesamt älteren Gruppe von Typ II Diabetikern, einen Unterschied zu den gesunden Kontrollen nachzuweisen.⁷⁸ Diese Zusammenhänge könnten auch im vorliegenden Patientenkollektiv, in dem überwiegend Patienten fortgeschrittenen Alters und unter den Diabetikern hauptsächlich Typ II Diabetiker sind, Gründe dafür sein, dass Unterschiede durch den Risikofaktor Diabetes mellitus bei der Fuchs-Endotheldystrophie schwieriger herauszustellen sind.

5.2 Hormonelle Einflüsse als mögliche gemeinsame Grundlage der Risikofaktoren

Die Erkrankung Fuchs-Endotheldystrophie hat eine höhere Prävalenz bei Frauen im Gegensatz zu Männern, wobei das Frauen-Männer-Verhältnis in der Literatur mit circa 2,5-3,5:1 angegeben wird.² Außerdem gibt es Hinweise, dass eine Risikoerhöhung für die fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung bei Frauen vorliegt¹⁶. Die Ursachen für diesen Unterschied zwischen den Geschlechtern sind jedoch nicht genau bekannt und bislang wenig untersucht. Es liegt nahe, dass Sexualhormone die Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern verursachen könnten. Miyajima et al. untersuchten in ihrer Studie den Einfluss von Östrogen-Metaboliten auf Endothelzellen mit Fuchs-Endotheldystrophie in vitro. Vor dem Hintergrund, dass oxidativer Stress eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Erkrankung spielt, konnten sie zeigen, dass der hormonelle Einfluss des weiblichen Geschlechtshormons ein weiterer Stressor im Gleichgewicht zwischen oxidativen Substanzen und Antioxidantien ist. Der Östrogen-Metabolismus führte zu DNA-Schädigung und Zelluntergang. Dies war darin begründet, dass die Endothelzellen bei der Fuchs-Endotheldystrophie durch eine niedrige Expression des Enzyms NAD(P)H-Dehydrogenase ausgezeichnet sind, welches zur

Neutralisierung von reaktiven Östrogen-Metaboliten dient. Dadurch sind die Zellen anfälliger für zusätzlichen oxidativen Stress durch den hormonellen Einfluss.⁷⁹

Ein auffälliges Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass adipöse Patienten signifikant früher erkranken. Einer der vielen negativen metabolischen Einflüsse, die Fettleibigkeit auf den menschlichen Körper hat, ist die autarke Östrogensekretion des weißen Fettgewebes. Während die Östrogensekretion bei prämenopausalen Frauen hauptsächlich in den Eierstöcken stattfindet, werden Östrogene sowohl bei Frauen in der Postmenopause als auch bei Männern im Fettgewebe produziert.^{80,81} Die Rolle von Östrogenen könnte also eine gemeinsame Grundlage darstellen, die hinter der Pathophysiologie der Risikofaktoren weibliches Geschlecht und Adipositas steckt.

Auch wenn man also argumentieren könnte, dass sich der hormonelle Risikofaktor bei Frauen nach der Menopause verändert und reduziert, so bleibt dieser Faktor jedoch bei übergewichtigen Frauen bestehen. Im Rahmen von Studien über östrogenrezeptor-positiven Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen konnte herausgestellt werden, dass das Fettgewebe der Brust vermehrt das Enzym Aromatase exprimiert, welches die Östrogene aus seinen Vorstufen bildet.⁸² Ferner zeigte sich, dass der BMI mit dem Auftreten von Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen assoziiert ist. Dies kann, zumindest teilweise, durch erhöhte zirkulierende Östrogene bei Übergewicht erklärt werden, da dessen Konzentration mit steigendem Übergewicht korreliert.^{83–85} Simpson et al. betonen, dass Östrogene aus den extragonadalen Geweben, wie dem Fettgewebe und den Knochen, parakrin und intrakrin wirken und nur wenig vom systemischen Hormonspiegel beeinflusst werden. Sie schlussfolgern, dass der Östrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen und Männern eine Summe der verschiedenen Produktionsorte ist. Als Beispiele für die Auswirkung der Östrogensekretion aus dem Fettgewebe bei Männern nennen sie Gynäkomastie und eine geringe Körpergröße durch vorzeitigen Epiphysenschluss.⁸⁶

Es ist darauf hinzuweisen, dass neben dem BMI vor allem der Körperbau mit dem Anteil der Fettmasse und der Hüftumfang starke Einflussfaktoren sind.⁸⁴ Diese Erkenntnis spiegelt wie bereits erwähnt wider, dass der BMI zwar eine leicht zu messende Größe ist, dessen Einfluss sich in Studien auch widerspiegelt, aber genauere Maße der Körperfettverteilung ein besseres Abbild der Risikoerhöhung darstellen können. Dies gilt sowohl für geschlechtsspezifische Veränderungen, als auch für die geschlechterübergreifende Morbidität und Mortalität.^{87,88} Am Beispiel der Herzinsuffizienz zeigten Aune et al., dass der BMI, sowohl im Stadium des Übergewichts ($\text{BMI} \geq 25$), als auch im Stadium der Adipositas ($\text{BMI} \geq 30$) und die abdominale Fettleibigkeit Risikofaktoren sind.⁸⁷ Neben den kardiovaskulären Erkrankungen sind weitere Komorbiditäten, die mit Übergewicht und Adipositas assoziiert sind, eine Reihe von Krebserkrankungen und Diabetes mellitus Typ II.⁷⁴

Auch in dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Adipositas und Diabetes mellitus signifikant zusammenhängen. Es liegt nahe, dass diese beiden Komorbiditäten sich gegenseitig beeinflussen. Demnach könnte auch der Einfluss auf die Fuchs-Endotheldystrophie, wie zuvor bei den Risikofaktoren Rauchen und Diabetes mellitus diskutiert, kumulativ noch stärker sein als bei alleinigem Vorliegen nur eines dieser Risikofaktoren.

5.3 Klinische Relevanz der Ergebnisse und Beurteilung der Zielvariablen

Für die Zielvariable Visus kann bei keinem Risikofaktor ein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Gruppen nachgewiesen werden. Die Mittelwerte sind bei vorliegenden Risikofaktoren tendenziell etwas schlechter. Allerdings sind die Differenzen zwischen den Gruppen jeweils kleiner als 0,05. Daher fallen die Unterschiede klinisch nicht stark ins Gewicht. Es ist außerdem hinzuzufügen, dass der Visus bei der Fuchs-Endotheldystrophie tageszeitlichen Schwankungen unterliegt, mit schlechteren Werten am Morgen.²⁴ Zusätzlich findet eine bedingte Selektion der Patienten statt, da Sie sich erst bei Erreichen einer bestimmten Beeinträchtigung zur Mitbeurteilung im Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln vorstellen und erst dann potentiell in die Datenerhebung eingeschlossen werden können.

Gleiches gilt für das Krachmer Grading. Es bildet den Schweregrad der Fuchs-Endotheldystrophie anhand der klinischen Untersuchung an der Spaltlampe ab. Dabei fließt die Anzahl und Verteilung der Guttae auf der Hornhaut und das Vorliegen eines Ödems in die Gradeinteilung ein.²⁵ Es ist zu beobachten, dass bei steigendem Schweregrad die zentrale Hornhautdicke zunimmt und der Visus abnimmt. In dieser Arbeit werden sowohl das Grading, als auch der Visus und die zentrale Hornhautdicke als Zielvariablen verwendet. Um die beobachteten Zusammenhänge auch statistisch zu überprüfen, wurden die Zielvariablen Visus und zentrale Hornhautdicke mit dem Grading korreliert und für beide Variablen konnte ein signifikanter Zusammenhang mit dem Grading nachgewiesen werden ($p = 0.001$). Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien über die Erkrankung überein.^{16,26}

Wie im Vorfeld erläutert, befinden sich sehr viele Patienten mit einem fortgeschrittenen Gradingwert in diesem Patientenkollektiv, da viele der Patienten kurz vor der operativen Therapie akquiriert wurden. Nur ein Teil präsentierte sich mit den Anfangsstadien der Erkrankung. Es ist zu bedenken, dass sowohl Patienten eingeschlossen wurden, die noch keine chirurgische Therapie erhalten haben, als auch Patienten, die bereits an einem Auge operiert wurden und am anderen Auge noch nicht.

Da trotz der millimetergenauen Einteilung der verschiedenen Gradingwerte eine restliche Untersucherabhängigkeit bleibt, schlägt eine der oben genannten Studien eine neue Methode

vor, um den Schweregrad der Fuchs-Endotheldystrophie zu erheben. Sie merken an, dass die zentrale Hornhautdicke interindividuell schwanken kann. Daher wurde, zusätzlich zur zentralen Hornhautdicke, die periphere Dicke in einem Abstand von 4 mm zum Zentrum gemessen. Das Verhältnis dieser beiden Werte (Central to Peripheral Thickness Ratio, CPTR4) sei ein guter objektiver Messwert, um den Schweregrad der Erkrankung zu beurteilen.²⁶ Die in der Pachymetrie gemessenen Scheimpflugparameter können außerdem zur Entdeckung von subklinischen Ödemen verwendet werden, die an der Spaltlampe allein noch nicht sichtbar sind.⁶²

5.4 Limitierungen

Die Limitierungen dieser Arbeit ergaben sich durch das gewählte Patientenkollektiv sowie die statistischen Methoden. Viele Studien, mit denen die Ergebnisse verglichen wurden, sind aus erkrankten Patienten und gesunden Kontrollen aufgebaut, die jeweils passend im Alter sind. Da lediglich an Fuchs-Endotheldystrophie Erkrankte in diese Arbeit aufgenommen wurden, gab es keine gesunden Kontrollgruppen, mit denen diese Patienten verglichen werden konnten. Verglichen werden konnten also nur Patienten, die die Erkrankung und den Risikofaktor aufweisen mit jenen, die die Erkrankung, aber nicht den Risikofaktor aufweisen. Bei der statistischen Auswertung ist zu beachten, dass die Tests, auf dem gewählten Signifikanzniveau von 5 %, entscheiden, ob ein Ergebnis im vorliegenden Patientenkollektiv durch Zufall zustande gekommen ist oder, ob die Ergebnisse auf die Gesamtheit übertragen werden können. Wenn der Test ein nicht signifikantes Ergebnis angibt, bedeutet dies, dass anhand der Daten keine Übertragbarkeit bewiesen werden kann. Ausgeschlossen ist es dadurch jedoch nicht.

Da es über die untersuchten Fragestellungen noch nicht viele Ergebnisse in der Literatur gibt, können die Daten dieser Arbeit trotz der Limitierungen auf interessante Tendenzen hinweisen. Weitere Untersuchungen, mit einem größeren Patientenkollektiv, woraus sich eine breitere Streuung des Gradings ergibt und in dem noch nicht erkrankte Probanden eingeschlossen sind, sollten darauf aufbauend in Zukunft noch durchgeführt werden, um die Zusammenhänge noch genauer beschreiben und eruieren zu können.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Elhalis H, Azizi B, Jurkunas UV. Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Ocul Surf* 2010; **8**: 173–84.
- 2 Matthaei M, Hribek A, Clahsen T, Bachmann B, Cursiefen C, Jun AS. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Clinical, Genetic, Pathophysiologic, and Therapeutic Aspects. *Annu Rev Vis Sci* 2019; **5**: 151–75.
- 3 Ong Tone S, Kocaba V, Böhm M, Wylegala A, White TL, Jurkunas UV. Fuchs endothelial corneal dystrophy: The vicious cycle of Fuchs pathogenesis. *Prog Retin Eye Res* 2021; **80**: 100863.
- 4 Fuchs E. Dystrophia epithelialis corneae. *Albrecht Von Graefes Arch Für Ophthalmol* 1910; **76**: 478–508.
- 5 Doggart JH. FUCHS'S EPITHELIAL DYSTROPHY OF THE CORNEA*. *Br J Ophthalmol* 1957; **41**: 533–40.
- 6 Kraupa E. III. Pigmentierung der Hornhauthinterfläche bei „Dystrophia epithelialis (Fuchs)“. *Ophthalmologica* 1920; **44**: 247–50.
- 7 Feizi S. Corneal endothelial cell dysfunction: etiologies and management. *Ther Adv Ophthalmol* 2018; **10**. DOI:10.1177/2515841418815802.
- 8 Grehn F. Hornhaut. In: Augenheilkunde. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2019: 141-188.
- 9 Nanda GG, Alone DP. REVIEW: Current understanding of the pathogenesis of Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Mol Vis* 2019; **25**: 295–310.
- 10 Moshirfar M, Somani AN, Vaidyanathan U, Patel BC. Fuchs Endothelial Dystrophy (FED). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545248/> (Zuletzt abgerufen am 09.02.2020)
- 11 Rosenblum P, Stark WJ, Maumenee IH, Hirst LW, Maumenee AE. Hereditary Fuchs' Dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1980; **90**: 455–62.
- 12 Sarnicola C, Farooq AV, Colby K. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Update on Pathogenesis and Future Directions. *Eye Contact Lens* 2019; **45**: 1–10.
- 13 Zoega GM, Fujisawa A, Sasaki H, *et al.* Prevalence and risk factors for cornea guttata in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology* 2006; **113**: 565–9.
- 14 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 Res* 2002; **34**: 135–8.
- 15 Lorenzetti DW, Uotila MH, Parikh N, Kaufman HE. Central cornea guttata. Incidence in the general population. *Am J Ophthalmol* 1967; **64**: 1155–8.
- 16 Zhang X, Igo RP, Fondran J, *et al.* Association of smoking and other risk factors with Fuchs' endothelial corneal dystrophy severity and corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; **54**: 5829–35.

- 17Wieben ED, Aleff RA, Tosakulwong N, *et al.* A common trinucleotide repeat expansion within the transcription factor 4 (TCF4, E2-2) gene predicts Fuchs corneal dystrophy. *PLoS One* 2012; **7**: e49083.
- 18Bonanno JA. “Molecular Mechanisms Underlying the Corneal Endothelial Pump”. *Exp Eye Res* 2012; **95**: 2–7.
- 19Fischbarg J. Water channels and their roles in some ocular tissues. *Mol Aspects Med* 2012; **33**: 638–41.
- 20Geroski DH, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF. Pump function of the human corneal endothelium. Effects of age and cornea guttata. *Ophthalmology* 1985; **92**: 759–63.
- 21McCartney MD, Wood TO, McLaughlin BJ. Moderate Fuchs’ endothelial dystrophy ATPase pump site density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; **30**: 1560–4.
- 22Azizi B, Ziaei A, Fuchsluger T, Schmedt T, Chen Y, Jurkunas UV. p53-Regulated Increase in Oxidative-Stress-Induced Apoptosis in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: A Native Tissue Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; **52**: 9291–7.
- 23Jurkunas UV, Bitar MS, Funaki T, Azizi B. Evidence of oxidative stress in the pathogenesis of fuchs endothelial corneal dystrophy. *Am J Pathol* 2010; **177**: 2278–89.
- 24Adamis AP, Filatov V, Tripathi BJ, Tripathi RC. Fuchs’ endothelial dystrophy of the cornea. *Surv Ophthalmol* 1993; **38**: 149–68.
- 25Krachmer JH, Purcell JJ, Young CW, Bucher KD. Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* 1978; **96**: 2036–9.
- 26Repp 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**: 687–94.
- 27Seitz B, Hager T. Clinical Phenotypes of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy (FECD), Disease Progression, Differential Diagnosis, and Medical Therapy. In: Cursiefen C, Jun AS, eds. *Current Treatment Options for Fuchs Endothelial Dystrophy*. Cham: Springer International Publishing, 2017: 25–50.
- 28Rio-Cristobal A, Martin R. Corneal assessment technologies: current status. *Surv Ophthalmol* 2014; **59**: 599–614.
- 29Hornhauttopographie | Untersuchung der Hornhaut. Oculus Guide. <https://www.oculus-guide.com/diagnostik/hornhauttopographie/> (Zuletzt abgerufen am 13.02.2020)
- 30Patel SV, Hodge DO, Treichel EJ, Spiegel MR, Baratz KH. Predicting the Prognosis of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy by Using Scheimpflug Tomography. *Ophthalmology* 2019; published online Sept 27. DOI:10.1016/j.ophtha.2019.09.033.
- 31Wacker K, Baratz KH, Bourne WM, Patel SV. Patient-Reported Visual Disability in Fuchs’ Endothelial Corneal Dystrophy Measured by the Visual Function and Corneal Health Status Instrument. *Ophthalmology* 2018; **125**: 1854–61.
- 32Baydoun L, Dapena I, Melles G. Evolution of Posterior Lamellar Keratoplasty: PK – DLEK – DSEK/DSEK – DMEK – DMET. In: Cursiefen C, Jun AS, eds. *Current Treatment Options for Fuchs Endothelial Dystrophy*. Cham: Springer International Publishing, 2017: 73–85.

- 33 Stuart AJ, Romano V, Virgili G, Shortt AJ. Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK) versus Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) for corneal endothelial failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **2018**. DOI:10.1002/14651858.CD012097.pub2.
- 34 Gorovoy M. Descemet-Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2006; **25**: 886–9.
- 35 Kruse FE, Schrehardt US, Tourtas T. Optimizing outcomes with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; **25**: 325–34.
- 36 Matthaei M, Schrittenlocher S, Hos D, *et al.* [10 years of Descemet membrane endothelial keratoplasty in Fuchs endothelial corneal dystrophy : What have we learned?]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges* 2019; **116**: 236–42.
- 37 Vedana G, Villarreal G, Jun AS. Fuchs endothelial corneal dystrophy: current perspectives. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2016; **10**: 321–30.
- 38 Zander DB, Böhringer D, Fritz M, *et al.* Hyperosmolar Eye Drops for Diurnal Corneal Edema in Fuchs' Endothelial Dystrophy: A Double-Masked, Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology* 2021; **128**: 1527–33.
- 39 Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EFM. Systemic effects of smoking. *Chest* 2007; **131**: 1557–66.
- 40 Cheng AC, Pang CP, Leung AT, Chua JK, Fan DS, Lam DS. The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi* 2000; **6**: 195–202.
- 41 Kara S, Gencer B, Türkön H, *et al.* The Effect of Smoking on Corneal Endothelial Cells. *Semin Ophthalmol* 2017; **32**: 223–7.
- 42 Sayin N, Kara N, Pekel G, Altinkaynak H. Effects of chronic smoking on central corneal thickness, endothelial cell, and dry eye parameters. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; **33**: 201–5.
- 43 Sopapornamorn. Corneal Endothelial Cell Density and Morphology in Phramongkutklao Hospital - PubMed. 2008. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19668398/?from_single_result=Sopapornamorn+N%2C+Lekskul+M%2C+Panichkul+S.+Corneal+endothelial+cell+density+and+morphology+in+Phramongkutklao+Hospital.+Clin+Ophthalmol.+2008%3B2%3A+147%E2%80%9393151. (Zuletzt abgerufen am 25.03.2020)
- 44 Nishitsuka K, Kawasaki R, Kanno M, *et al.* Determinants and risk factors for central corneal thickness in Japanese persons: the Funagata Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2011; **18**: 244–9.
- 45 WHO. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Zuletzt abgerufen am 28.04.2020)
- 46 Hoffman EL, VonWald T, Hansen K. The metabolic syndrome. *S D Med J S D State Med Assoc* 2015; **Spec No**: 24–8.
- 47 Dogan B, Dogan U, Erol MK, Habibi M, Oruc MT. Comparison of anterior segment parameter values obtained with Scheimpflug-Placido topographer, optical low coherence reflectometry and noncontact specular microscopy in morbid obesity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; **21**: 438–45.

- 48 Pan C-W, Li J, Zhong H, *et al.* Ethnic Variations in Central Corneal Thickness in a Rural Population in China: The Yunnan Minority Eye Studies. *PloS One* 2015; **10**: e0135913.
- 49 Su DHW, Wong TY, Foster PJ, Tay W-T, Saw S-M, Aung T. Central corneal thickness and its associations with ocular and systemic factors: the Singapore Malay Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2009; **147**: 709-716.e1.
- 50 Gunes A, Uzun F, Karaca EE, Kalayci M. Evaluation of Anterior Segment Parameters in Obesity. *Korean J Ophthalmol KJO* 2015; **29**: 220–5.
- 51 Lee JS, Oum BS, Choi HY, Lee JE, Cho BM. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. *Eye Lond Engl* 2006; **20**: 315–8.
- 52 Storr-Paulsen A, Singh A, Jeppesen H, Norregaard JC, Thulesen J. Corneal endothelial morphology and central thickness in patients with type II diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2014; **92**: 158–60.
- 53 El-Agamy A, Alsubaie S. Corneal endothelium and central corneal thickness changes in type 2 diabetes mellitus. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2017; **11**: 481–6.
- 54 Del Buey MA, Casas P, Caramello C, *et al.* An Update on Corneal Biomechanics and Architecture in Diabetes. *J Ophthalmol* 2019; **2019**: 7645352.
- 55 Goldstein AS, Janson BJ, Skeie JM, Ling JJ, Greiner MA. The effects of diabetes mellitus on the corneal endothelium: A review. *Surv Ophthalmol* 2020; published online Jan 9. DOI:10.1016/j.survophthal.2019.12.009.
- 56 Harris PA, Taylor R, Minor BL, *et al.* The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform* 2019; **95**: 103208.
- 57 Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research Electronic Data Capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009; **42**: 377–81.
- 58 Timoney PJ, Breathnach CS. Allvar Gullstrand and the slit lamp 1911. *Ir J Med Sci* 2013; **182**: 301–5.
- 59 Sickenberger W. 100 Jahre Spaltlampe, Teil 2: Grundlagen, Untersuchungstechniken und Anwendung. 2011. <https://www.researchgate.net/publication/288986372> (Zuletzt abgerufen am 19.03.2020)
- 60 Tone SO, Jurkunas U. Imaging the Corneal Endothelium in Fuchs Corneal Endothelial Dystrophy. *Semin Ophthalmol* 2019; **34**: 340–6.
- 61 Oculus/Kirchhübel. Messprinzip, Lizenz, Netzwerk. 2020. https://www.pentacam.com/de/augenarzt-diagnostisch-ohne-pentacamr/technik/messprinzip-lizenz-netzwerk.html?utm_content=aktionsbox (Zuletzt abgerufen am 19.03.2020)
- 62 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* 2019; **126**: 195–204.
- 63 SPSS über SPSS Inc. SPSS - About SPSS Inc. <http://www.spss.com.hk/corpinfo/history.htm> (Zuletzt abgerufen am 19.03.2020)

- 64 Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen. Stat. Bundesamt. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/rauchverhalten- insgesamt.html> (Zuletzt abgerufen am 23.04.2020)
- 65 Nishitsuka K, Kawasaki R, Kanno M, *et al.* Determinants and risk factors for central corneal thickness in Japanese persons: the Funagata Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2011; **18**: 244–9.
- 66 Body Mass Index Bevölkerung u.a. Alter. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=52704348&nummer=434&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=79014426 (Zuletzt abgerufen am 23.04.2020)
- 67 Kinariwala BB, Xu TT, Baratz KH, *et al.* Relationship of Body Mass Index With Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy Severity and TCF4 CTG18.1 Trinucleotide Repeat Expansion. *Cornea* 2021; **40**: 1567–70.
- 68 Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, *et al.* An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; **61**: 142–50.
- 69 Bosello O, Vanzo A. Obesity paradox and aging. *Eat Weight Disord EWD* 2019; published online Dec 21. DOI:10.1007/s40519-019-00815-4.
- 70 Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis* 2016; **3**. DOI:10.1186/s40662-016-0063-5.
- 71 Klein BE, Klein R, Lee KE, Jensen SC. Measures of obesity and age-related eye diseases. *Ophthalmic Epidemiol* 2001; **8**: 251–62.
- 72 Robert-Koch-Institut R. Journal of Health Monitoring | 3/2017 | Prävalenz, Inzidenz und Mortalität von Diabetes mellitus. 2017. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/Focus/JoHM_03_2017_Praevalenz_Inzidenz_Mortalitaet_Diabetes_mellitus.pdf?__blob=publicationFile (Zuletzt abgerufen am 28.04.2020)
- 73 Ting DSW, Tan K-A, Phua V, Tan GSW, Wong CW, Wong TY. Biomarkers of Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep* 2016; **16**: 125.
- 74 Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; **9**: 88.
- 75 Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs* 2002; **16**: 17–23.
- 76 Ljubimov AV. Diabetic complications in the cornea. *Vision Res* 2017; **139**: 138–52.
- 77 Cankurtaran V, Tekin K. Cumulative Effects of Smoking and Diabetes Mellitus on Corneal Endothelial Cell Parameters. *Cornea* 2019; **38**: 78–83.
- 78 Larsson LI, Bourne WM, Pach JM, Brubaker RF. Structure and function of the corneal endothelium in diabetes mellitus type I and type II. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1996; **114**: 9–14.

- 79Miyajima T, Melangath G, Zhu S, *et al.* Loss of NQO1 generates genotoxic estrogen-DNA adducts in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Free Radic Biol Med* 2020; **147**: 69–79.
- 80Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002; **346**: 340–52.
- 81Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Weight control and physical activity in cancer prevention. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 2002; **3**: 5–8.
- 82Brown KA, Iyengar NM, Zhou XK, *et al.* Menopause Is a Determinant of Breast Aromatase Expression and Its Associations With BMI, Inflammation, and Systemic Markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; **102**: 1692–701.
- 83Wang X, Simpson ER, Brown KA. Aromatase overexpression in dysfunctional adipose tissue links obesity to postmenopausal breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; **153**: 35–44.
- 84Baglietto L, English DR, Hopper JL, *et al.* Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. *Breast Cancer Res Treat* 2009; **115**: 171–9.
- 85Rose DP, Kominou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 2004; **5**: 153–65.
- 86Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; **86**: 225–30.
- 87Aune D, Sen A, Norat T, *et al.* Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation* 2016; **133**: 639–49.
- 88Karvonen-Gutierrez C, Kim C. Association of Mid-Life Changes in Body Size, Body Composition and Obesity Status with the Menopausal Transition. *Healthc Basel Switz* 2016; **4**. DOI:10.3390/healthcare4030042.

7. Anhang

7.1 Ergänzende Abbildungen

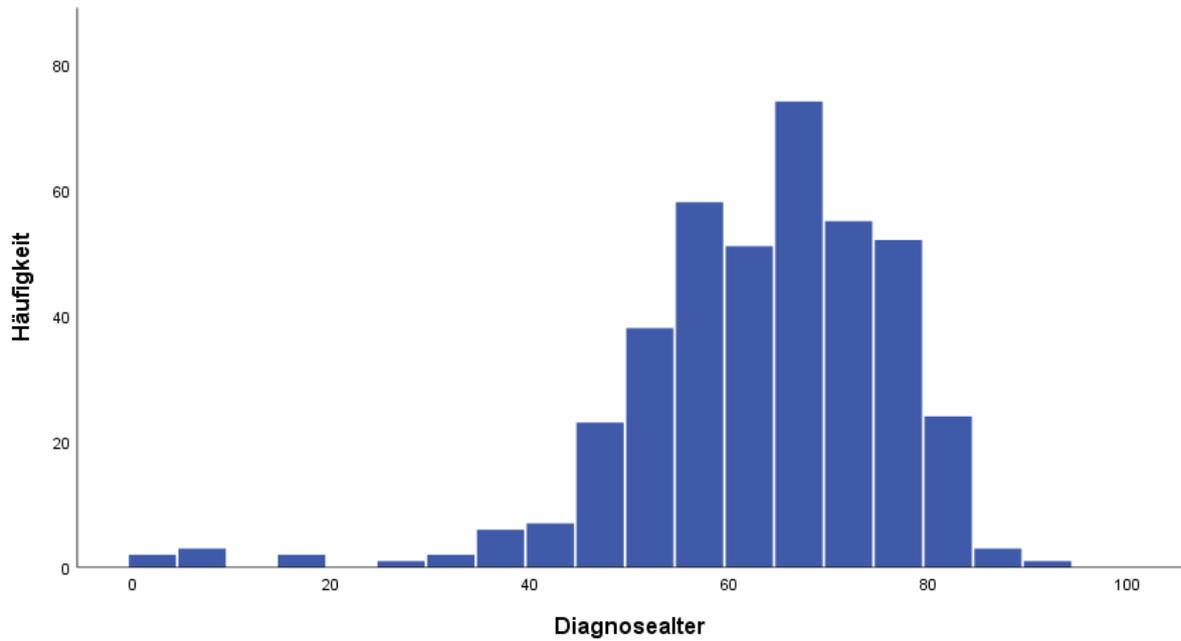


Abbildung 14. Histogramm Diagnosealter

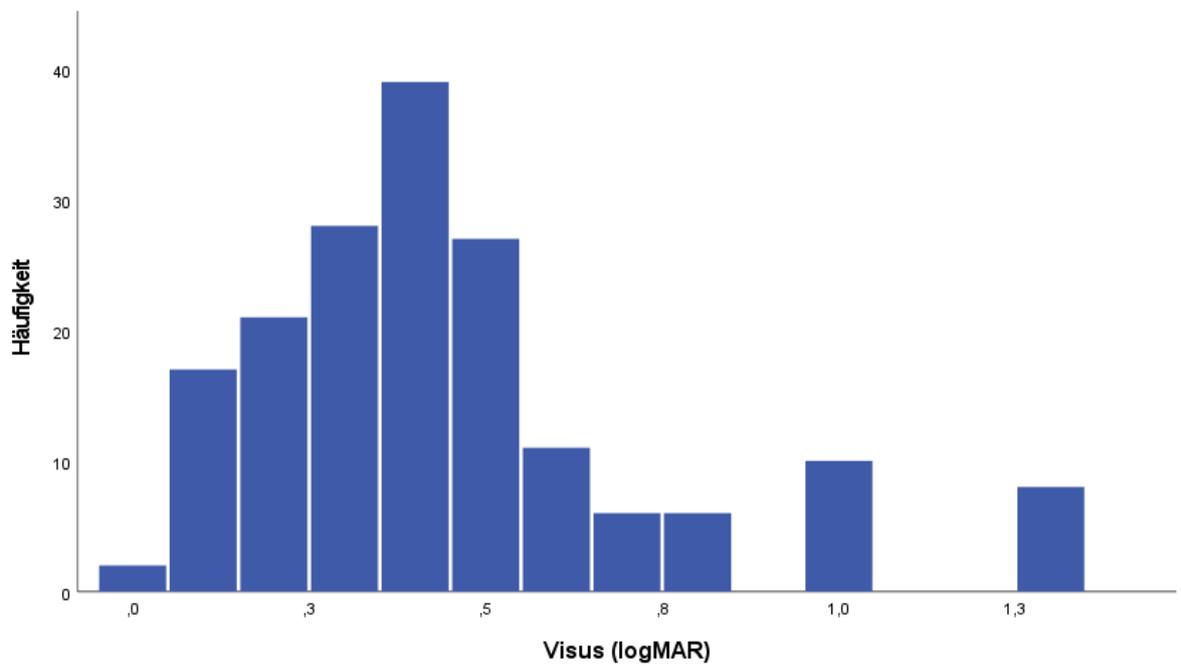


Abbildung 15. Histogramm Visus

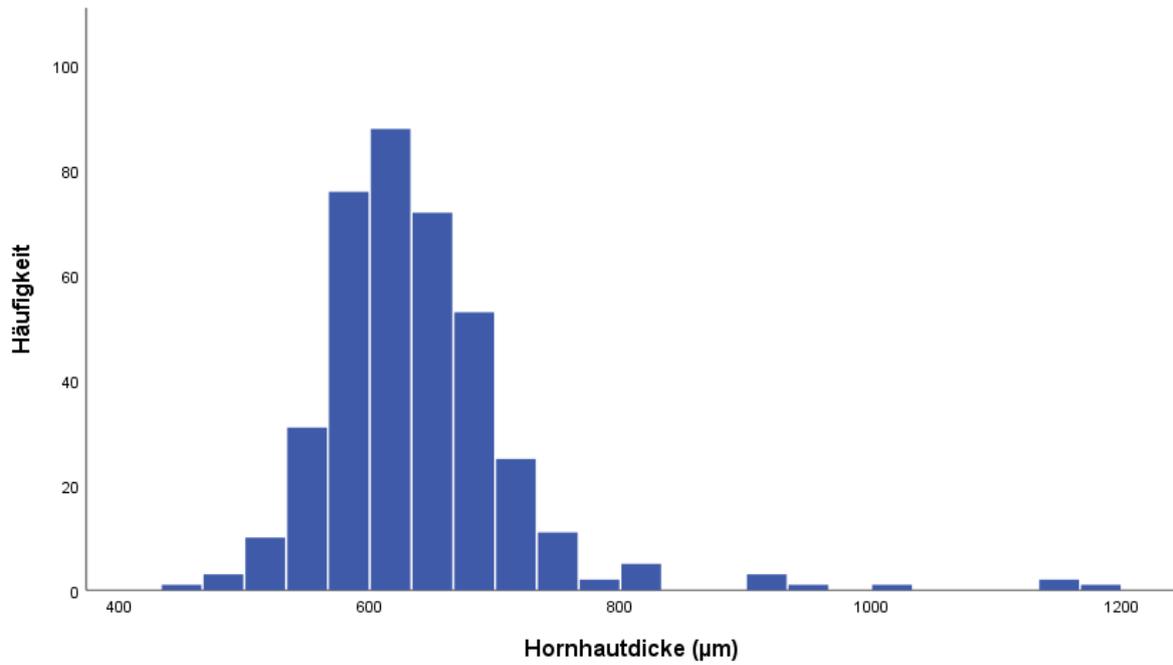


Abbildung 16. Histogramm zentrale Hornhautdicke (CCT)

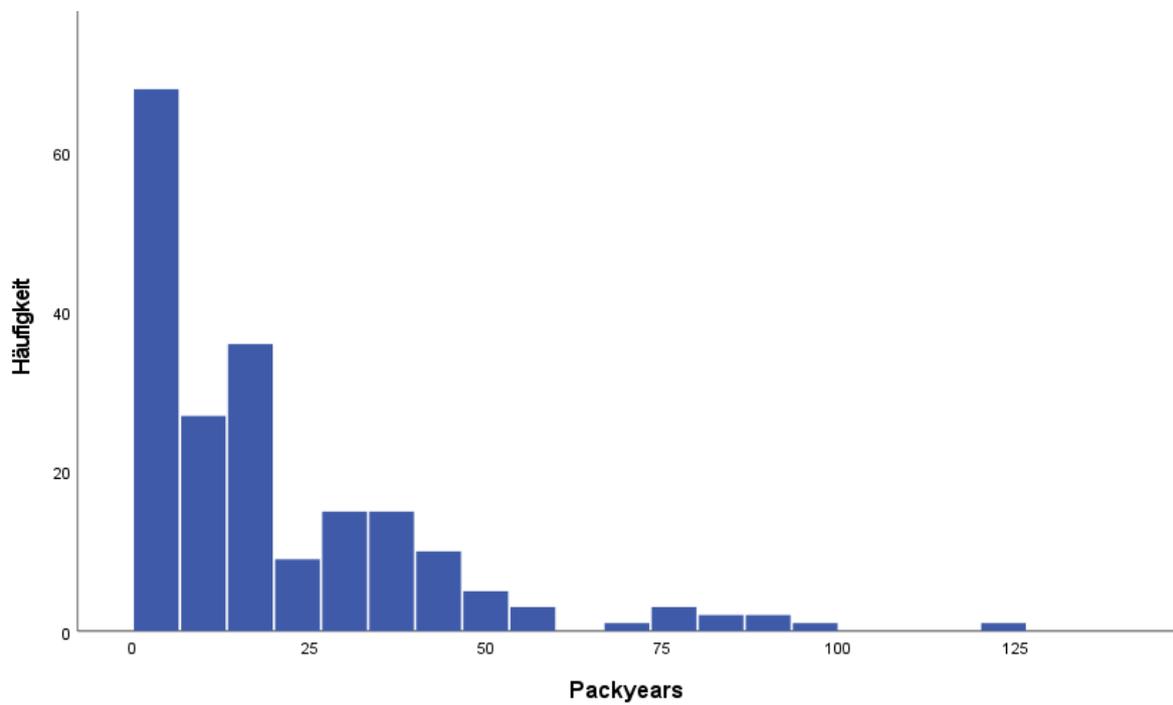


Abbildung 17. Histogramm Packyears

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Schematische Darstellung der Hornhaut im Querschnitt	11
Abbildung 2	Foto eines Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie an der Spaltlampe	15
Abbildung 3	Foto einer gesunden Hornhaut an der Spaltlampe	16
Abbildung 4	Fotos von Hornhautendothelzellen unter dem Konfokalmikroskop, links: normale Hornhautendothelzellen, rechts: Hornhautendothelzellen mit Fuchs-Endotheldystrophie	17
Abbildung 5	Pachymetrie einer gesunden Hornhaut	24
Abbildung 6	Pachymetrie der Hornhaut eines Patienten mit Fuchs- Endotheldystrophie	25
Abbildung 7	Verteilung Krachmer Grading	30
Abbildung 8	Diagnosealter im Vergleich zwischen den Geschlechtern	31
Abbildung 9	Vergleich Krachmer Grading zwischen den Geschlechtern	31
Abbildung 10	Verteilung Body-Mass-Index	33
Abbildung 11	Vergleich Krachmer Grading zwischen den Gruppen BMI < 30 und BMI ≥ 30	35
Abbildung 12	Vergleich Diagnosealter zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern	37
Abbildung 13	Vergleich Krachmer Grading zwischen Diabetikern und Nicht- Diabetikern	37
Abbildung 14	Histogramm Diagnosealter	56
Abbildung 15	Histogramm Visus	56
Abbildung 16	Histogramm zentrale Hornhautdicke (CCT)	57
Abbildung 17	Histogramm Packyears	57

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1a	Darstellung des Patientenkollektivs	29
Tabelle 1b	Darstellung des Patientenkollektivs	29
Tabelle 2	Ergebnisse Risikofaktor Rauchen	32
Tabelle 3	Ergebnisse Risikofaktor Body-Mass-Index (BMI)	34
Tabelle 4	Ergebnisse Risikofaktor Diabetes mellitus	36