Aus der Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Augenheilkunde
Direktor: Univ.-Prof. Dr. C. Cursiefen
Leitung Schwerpunkt Hornhaut/Hornhauttransplantationen:
Univ.-Prof. Dr. med. Björn. Bachmann

Ergebnisse nach DMEK bei Patientinnen und Patienten mit extracornealen vorbestehenden Visuslimitationen

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

vorgelegt von
Rieke Weniger
aus Oldenburg

promoviert am 06. November 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. B. Bachmann
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. T. Schick

Erklärung

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

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

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

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

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde von der Augenheilkunde der Universitätsklinik Köln und Herrn Prof. Bachmann zur Verfügung gestellt. Vor Beginn der Dissertation habe ich durch Einspeisung von 150 Patienten die Datenbank erweitert. Die Datenbank wurde von mehreren Doktoranden über mehrere Jahre hinweg vergrößert.
Zur Erhebung der Statistik wurden mir zwei Datensätze zur Verfügung gestellt. Ein Datensatz mit allen Patienten, die im Zeitraum von Juli 2011 bis September 2019 eine DMEK-Operation erhielten und bei welchen eine Visuslimitation im System angegeben war und ein zweiter Datensatz, der alle Patienten ohne Visuslimitation, welche im selben Zeitraum eine DMEK-Operation erhielten, beinhaltete.
Mittels der Statistiksoftware SPSS (IBM Statistics SPSS Version 28) konnte ich dann die Daten beider Gruppen auswerten und miteinander vergleichen.

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 03.10.2023

Unterschrift: .....

Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Talke, Merle und Johnny sowie bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. med Bachmann, und meinem Betreuer, Dr. Rokohl.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 6

1 ZUSAMMENFASSUNG 7

1.1 Summary 9

2 EINLEITUNG 11

2.1 Aufbau der Hornhaut 11

2.2 Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) 12
2.2.1 Häufigste Indikationen 12
2.2.1.1 Fuchs-Endotheldystrophie 13
2.2.1.2 Pseudophake Bullöse Keratopathie 13
2.2.1.3 Weitere Ursachen für Endothelschädigungen 14
2.2.2 OP-Verfahren 14

2.3 Extracorneale visuslimitierende Erkrankungen 15
2.3.1 Glaukom 16
2.3.2 Sekundäres Offenwinkelglaukom bei Pseudoexfoliation 17
2.3.3 Amblyopie 17
2.3.4 Makulopathie 18
2.3.5 Hohe Myopie 18
2.3.6 Amotio retinae mit Makulabeteiligung 19
2.3.7 Diabetische Retinopathie und Makulopathie 20
2.3.8 Gefäßpathologien 20

2.4 Fragestellung 21

3 PATIENTEN UND METHODEN 22

3.1 Einführung 22

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien 23

3.3 Methoden 24
3.3.1 Visusbestimmung 24
3.3.2 Hornhauttopo- und tomographie 24

3.3.3 Endothelzellmikroskopie 25

3.4 Statistik 25

4 ERGEBNISSE 27

4.1 Patientendaten – Übersicht 27

4.2 Ergebnisse BCVA 29

4.3 Ergebnisse ECC 36

4.4 Ergebnisse Pachymetrie (Hornhautdicke) 41

5 DISKUSSION 46

5.1 Struktur des Patientenkollektivs 46

5.2 Interpretation der Ergebnisse 47

5.2.1 Postoperativ erreichter BCVA 47

5.2.1.1 Unterschiede der postoperativ erreichten Visuswerte innerhalb der Kohorte 48

5.2.2 Postoperative Werte für ECC 50

5.2.2.1 Unterschiede der postoperativ erreichten ECC-Werte innerhalb der Kohorte 51

5.2.3 Änderungen der Hornhautdicke 52

5.2.3.1 Unterschiede der postoperativ erreichten Werte für Pentacam innerhalb der Kohorte 53

5.3 Fazit 53

5.4 Limitationen 54

5.5 Ausblick 55

6 LITERATURVERZEICHNIS 57

7 ANHANG 63

7.1 Abbildungsverzeichnis 63

7.2 Tabellenverzeichnis 64

7.3 Korrelationen und Tabellen 64

Abkürzungsverzeichnis

AION = anteriore ischämische Optikusneuropathie

AMD = altersabhängige Makuladegeneration

BCVA = best corrected visual acuity (bestkorrigierter Visus)

CDR = Cup-to-Disk Ratio (Verhältnis der Papillenexkavation zum Papillendurchmesser)

D = Dioptrie

DMEK = Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

DMP = diabetische Makulopathie

DSAEK = Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty

ECC = Endothelial cell count (Endothelzelldichte)

FC = Fingercount (Fingerzählen)

FED = Fuchs-Endotheldystrophie

HKL = Hinterkammerlinse

HM = Handmotion (Handbewegung)

IOL = Intraokularlinse

NV = Normalverteilung

PBK = Pseudophakie-bedingte Bullöse Keratopathie

PEX = Pseudoexfoliation

PK = perforierende Keratoplastik

PMX = pseudoexfoliatives Material

POWG = Primäres Offenwinkelglaukom

SF6-Gas = Schwefelhexafluorid-Gas

SPSS = Statistiksoftware

V.c.c. = Visus cum correctione (Sehschärfe mit der bestmöglichen Korrektion)

VEGF = vascular endothelial growth factor (Signalmolekül der Angiogenese)

1 Zusammenfassung

Die DMEK gilt seit mehr als 10 Jahren als Goldstandard der Behandlung endothelialer Hornhauterkrankungen wie der Fuchs-Endotheldystrophie oder der Pseudophaken Bullösen Keratopathie. Die zumeist bei Patienten höheren Alters durchgeführte Operation zeichnet sich durch eine geringe Komplikationsrate und gute postoperative Ergebnisse aus. Dabei wird das Hornhautendothel mit der Descemet'schen Membran des Empfängerauges abgetragen und ein 10-15 µm dickes, aufgerolltes Transplantat durch einen kleinen cornealen Schnitt in die Vorderkammer des Patienten eingebracht. Nach Entfaltung und Positionierung des Transplantates wird dieses mithilfe einer Gasblase fixiert. Durch die stärkere Pumpfunktion der Spenderendothelzellen reduziert sich das vorab meist bestehende Stromaödem und der Visus verbessert sich [1,2,3,4].

Einige der mittels DMEK versorgten Patienten weisen neben der OP-indizierenden Hornhauterkrankung weitere extracorneale okuläre Pathologien auf. Diese können zu Schädigungen der Retina und des Sehnervs führen und teilweise deutliche Visusreduktionen nach sich ziehen. Zu diesen, in dieser Arbeit als visuslimitierende Erkrankungen beschriebenen Pathologien, zählen unter anderem die altersabhängige Makuladegeneration, das Glaukom, die Amotio retinae und einige weitere. Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob und in welchem Maße diese visuslimitierenden Erkrankungen das postoperative Outcome beeinflussen. Hierzu wurden alle in einem Zeitraum von Juli 2011 bis September 2019 in der Augenheilkunde der Universitätsklinik Köln mittels DMEK versorgten Augen in einer Datenbank aufgelistet und ausgewertet. Bewertet wurde das postoperative Ergebnis anhand des bestkorrigierten Visus (BCVA), der Endothelzelldichte (ECC) und der Hornhautdicke jeweils zum Zeitpunkt der Registrierung, nach 6 und nach 12 Monaten. Zur Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm SPSS (IBM Statistics SPSS Version 28) verwendet. Es erfolgte eine deskriptive Datenbetrachtung und eine inferenzstatistische Auswertung mittels *t*-Tests und Varianzanalysen. Es zeigte sich, dass sowohl die Kontrollgruppe (n= 1559, Alter 69,30±9,96 Jahre, 903 weiblich, 653 männlich), als auch die Patientengruppe mit Visuslimitationen (n= 447, Alter 72,14±12,70 Jahre, 265 weiblich, 182 männlich) von der DMEK profitierten.

Die Visusverbesserung betrug in der Kontrollgruppe -0,32 logMAR und -0,33 logMAR und in der Gruppe der Patienten mit Visuslimitationen -0,28 logMAR und -0,31 logMAR nach 6 und 12 Monaten, wobei sich die geringen Abweichungen der Ergebnisse als statistisch nicht signifikant darstellten.

Eine Betrachtung der einzelnen Vorerkrankungen ergab, dass keine der Gruppen mit Vorerkrankungen sich signifikant von der Kontrollgruppe unterschied.

Patienten mit sekundärem Offenwinkelglaukom bei PEX zeigten 12 Monate postoperativ eine stärkere Verbesserung des Visus als Patienten ohne Vorerkrankungen, auch wenn dieser Befund nicht das Bonferroni-korrigierte Signifikanzniveau erreichte (p= .025). Multimorbide Patienten, also Patienten mit mehr als einer relevanten Visuslimitation, verbesserten sich deutlich weniger als Patienten ohne Visuslimitationen, doch auch hier zeigte sich die Differenz nicht signifikant (p= .086). Dies gilt ebenso für Gruppen mit sehr geringen Patientenzahlen, darunter Amotio, hohe Myopie, Gefäßpathologien und epiretinale Gliose.
Die Endothelzellzahl verringerte sich in beiden Gruppen in ähnlichem Ausmaß. In der Kontrollgruppe betrug der Verlust nach 6 Monaten 37,1% (von 2744±221 cells/mm^2 zu 1725±410 cells/mm^2) und nach 12 Monaten 38,4% (zu 1685±435 cells/mm^2), in der Gruppe der Patienten mit Visuslimitationen betrug der Verlust nach 6 Monaten 35,1% (von 2671±249 cells/mm^2 zu 1735±362 cells/mm^2) und nach 12 Monaten 39,3% (zu 1626±392 cells/mm^2). Der Vergleich beider Hauptgruppen zeigte einen signifikant geringeren Endothelzellzahlverlust nach 6 Monaten bei der Gruppe der Patienten mit Visuslimitationen (p=.035), nach 12 Monaten konnte jedoch keine signifikante Abweichung der Ergebnisse festgestellt werden.
Eine Betrachtung der einzelnen Vorerkrankungen ergab, dass keine der Gruppen mit Vorerkrankungen nach 6 oder 12 Monaten signifikant mehr oder weniger Endothelzellen verlor als Patienten ohne Vorerkrankungen.
Als ebenfalls nicht signifikant voneinander abweichend stellten sich die Ergebnisse der Auswertung der Pachymetrie dar. In der Kontrollgruppe zeigte sich eine Verringerung der Hornhautdicke von 611,0±78,5µm auf 519,5±37,2µm und 525,1±44,4µm, in der Gruppe der Patienten mit Visuslimitationen reduzierte sich der Wert von 602,0± 91,8µm auf 517,4±68,2µm und 512,9±44,1µm nach 6 und 12 Monaten.
Eine Betrachtung der einzelnen Vorerkrankungen zeigt, dass sich keine der Gruppen mit Vorerkrankungen nach 6 oder 12 Monaten signifikant von der Kontrollgruppe unterschied. Einige der Gruppen mit Vorerkrankung, wie Amotio und Gefäßerkrankungen, erreichten keine signifikante Verbesserung der Pachymetriewerte, hier lag jedoch eine sehr niedrige Patientenzahl vor.
Während ein Vergleich mit bereits publizierten Studien ähnliche Ergebnisse in Bezug auf das postoperative Visusergebnis und die Hornhautdicke zeigte, ergab die Betrachtung des Endothelzellzahlverlustes, meist abhängig von der Struktur des eingeschlossenen Patientenkollektivs, ganz unterschiedliche Werte von ca. 20-60% Reduktion 12 Monate postoperativ [5,6,7,8,9,10].
Zusammenfassend konnten keine signifikanten Unterschiede für Patienten mit vorbestehender visuslimitierender Erkrankung in den drei hier gewählten erfolgsmessenden Variablen dargestellt werden.

1.1 Summary

For more than 10 years, DMEK has been considered the gold standard for the treatment of endothelial corneal diseases, such as Fuchs endothelial dystrophy or pseudophakic bullous keratopathy. The operation, which is mostly performed in elderly patients, is characterized by a low complication rate and good postoperative results. In this procedure, the endothelial layer of the recipient eye is ablated and a 10-15 µm thick, rolled-up graft is inserted into the patient's anterior chamber through a small paracentesis. After deployment and positioning of the graft, it is fixed with the help of a gas bubble. Due to the increased pumping function of the donor endothelial cells, stromal edema is reduced and visual acuity improves [1,2,3,4].
Some of the patients treated with DMEK have other ocular pathologies besides the surgery-indicating corneal disease. These can lead to damage of the retina and optic nerve, sometimes resulting in significant perimetric deficits and visual acuity reductions. These pathologies, described in this thesis as visus-limiting diseases, include macular degeneration, glaucoma, retinal detachment and several others. The aim of this study is to investigate if and to what extent these visus-limiting diseases influence the postoperative outcome. For this purpose, all eyes treated with DMEK in the Department of Ophthalmology of the University Hospital of Cologne from July 2011 to September 2019 were listed in a database and statistically evaluated. The postoperative outcome was evaluated by best corrected visual acuity (BCVA), endothelial cell density (ECC) and corneal thickness at the time of surgery, after 6 and after 12 months. The statistical program SPSS (IBM Statistics SPSS version 28) was used to analyze the data. Descriptive data analysis and inferential statistical analysis using *t*-tests and analysis of variance were performed. It was shown that both the control group (n= 1559, age 69.30±9.96 years, 903 female, 653 male) and the patient group with visual acuity limitations (n= 447, age 72.14±12.70 years, 265 female, 182 male) benefited from DMEK.
Visual acuity improvement was -0.32 logMAR and -0.33 logMAR in the control group and -0.28 logMAR and -0.31 logMAR in the group of patients with visual acuity limitations after 6 and 12 months, respectively. The small differences in the results proved not to be statistically significant.
An examination of the individual pre-existing conditions revealed that none of the groups with pre-existing conditions differed significantly from the control group.
Patients with secondary open-angle glaucoma in PEX showed greater improvement in visual acuity 12 months postoperatively than patients without pre-existing conditions, although this finding did not reach the Bonferroni-corrected significance level (p= .025). Multimorbid patients, i.e. patients with more than one relevant visual acuity limitation, improved less than patients without visual acuity limitations, but again the difference was not significant

(*p*= .086). This was equally true for groups with very low patient numbers, including amotio, high myopia, vascular pathologies, and epiretinal gliosis.

Endothelial cell number decreased to an almost identical extent in both groups. In the control group, the loss was 37.1% (from 2744±221 cells/mm2 to 1725±410 cells/mm2) at 6 months and 38.4% (to 1685±435 cells/mm2) at 12 months; in the group of patients with visual impairment, the loss was 35.1% (from 2671±249 cells/mm2 to 1735±362 cells/mm2) at 6 months and 39.3% (to 1626±392 cells/mm2) at 12 months.

Comparison of both main groups showed a significantly lower endothelial cell number loss at 6 months in the group of patients with visual impairment (*p*=.035), but at 12 months no significant difference in results could be detected.

An examination of the individual pre-existing conditions showed that none of the groups with pre-existing conditions lost significantly more or less endothelial cells at 6 or 12 months than patients without pre-existing conditions.

The results of pachymetry evaluation were also found to be not significantly different from each other. In the control group the corneal thickness decreased from 611.0±78.5µm to 519.5±37.2µm and 525.1±44.4µm, in the group of patients with visual impairment the value decreased from 602.0± 91.8µm to 517.4±68.2µm and 512.9±44.1µm after 6 and 12 months.

An examination of the individual pre-existing conditions shows that none of the groups with pre-existing conditions differed significantly from the control group at 6 or 12 months.

While a comparison with previously published studies showed similar results in terms of postoperative visual outcome and corneal thickness, the consideration of endothelial cell number loss mostly depending on the structure of the included patient collective, showed quite different values of about 20-60% reduction 12 months postoperatively [45,53,63,64,51,52,53].

In conclusion, no significant differences for patients with preexisting visual acuity-limiting disease could be presented in the three outcome-measuring variables chosen here.

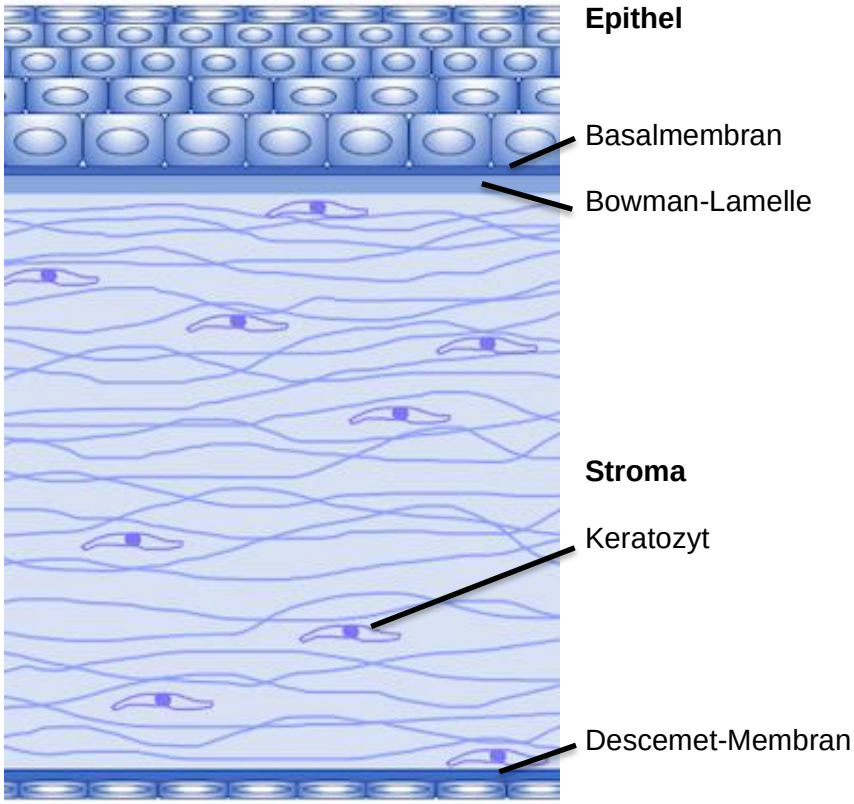
2 Einleitung

2.1 Aufbau der Hornhaut

Die Hornhaut liegt als durchsichtige, kuppelförmige Gewebsschicht an der Vorderseite des Auges [11]. Sie ist zentral ca. 550µm dick, glatt, klar und frei von Vaskularisationen. Als primäre Barriere gegen Infektionen und strukturelle Schäden erfüllt die Hornhaut eine wichtige Schutzfunktion [12] und trägt mit einer Brechkraft von 43 D maßgeblich zur Gesamtbrechkraft des Auges bei [13].

Der fünfschichtige Aufbau der Hornhaut (s. Abb.1) besteht aus:

1.) Hornhautepithel
2.) Bowman-Lamelle (Lamina limitans anterior)
3.) Hornhautstroma
4.) Descemet-Membran (Lamina limitans posterior)
5.) Hornhautendothel [12,13]



Endothel

Abbildung 1: Aufbau der Hornhaut

Abbildung 2: Aufbau der Hornhaut

Die Hornhautoberfläche wird von einem fünf- bis sechsschichtigen, nicht verhornten Plattenepithel gebildet. Die Epithelzellen erfüllen mithilfe von tight-junctions eine wichtige Barrierefunktion. Die basalen Epithelzellen besitzen eine Basalmembran, die der Bowman-Lamelle aufliegt.

Das darunter befindliche Stroma besteht größtenteils aus parallel angeordneten Kollagenfibrillen [14], auch Hornhautlamellen genannt, und macht knapp 90 % der gesamten Hornhautdicke aus. Das Stroma enthält keine Blut- und Lymphgefäße. Dies stellt einen wesentlichen Faktor für die immunbiologische Sonderstellung der Hornhaut dar, die das niedrige Abstoßungsrisiko nach Hornhauttransplantationen begründet [13]. Zwischen dem kollagenreichen Stroma und dem Endothel befindet sich die Descemet-Membran [15]. Dabei handelt es sich um eine aus besonders widerstandsfähigen, elastischen Fasern aufgebaute Basallamina [13]. Sie besteht zum größten Teil aus Kollagen Typ IV, welches von den Endothelzellen produziert wird [14].

Das Endothel selbst besteht aus einem Monolayer hexagonaler Zellen, dient als Barriere gegenüber der Vorderkammer und trägt durch seine Pumpfunktion maßgeblich zum Erhalt der Transparenz des Gewebes bei [16]. Um eine ausreichende Dehydration der Hornhaut zu gewährleisten, sind häufig über 500 Zellen pro Quadratmillimeter notwendig, die gesunde Hornhaut eines Erwachsenen im mittleren Alter weist meist zwischen 2500 bis 2700 Endothelzellen pro Quadratmillimeter auf. Mit steigendem Alter verringert sich die Zellzahl, außerdem kann es durch Erkrankungen oder Verletzungen zu einem kritischen Verlust von Endothelzellen kommen [17]. Endotheldefekte können ausschließlich durch Ausbreitung gesunder, benachbarter Endothelzellen geschlossen werden, wodurch es zu Zellvergrößerung und bei hohem Ausmaß zur Funktionseinschränkung kommt [13].

2.2 Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)

2.2.1 Häufigste Indikationen

Eine Operationsindikation besteht bei Erkrankungen des Hornhautendothels, die zum Zeitpunkt der Operation noch keine irreversiblen Schäden des Hornhautstromas verursacht

haben. Dazu gehören besonders häufig die Fuchs-Endotheldystrophie und die Pseudophake Bullöse Keratopathie [18,19].

2.2.1.1 Fuchs-Endotheldystrophie

Die Fuchs-Endotheldystrophie (FED) ist eine bilaterale, schleichend progressive Endothelerkrankung. In den meisten Fällen tritt sie oberhalb des 40. Lebensjahres auf [20]. Sie wurde erstmals 1910 von dem österreichischen Ophthalmologen Ernst Fuchs beschrieben [21]. Bezeichnend sind die Ausbildung kollagener Guttae (kleine, warzenartige Verdickungen) auf der Descemet Membran, sowie ein durch Endotheldystrophie oder Zellverlust bedingtes Hornhautödem [22].

Generell zeigt sich, dass Frauen von endothelialen Hornhautdystrophien schwerer und bis zu 2,5 mal häufiger betroffen sind als Männer [23].

Die Prävalenz der FED wird generell auf ca. 4% geschätzt, genauere Studien zeigen jedoch ein sehr variables Häufigkeitsvorkommen. So wird Singapur mit 6,5%, Island mit 9% und einige amerikanische Populationen mit Inzuchthintergrund mit 21,6% beschrieben [21].

Die FED ist der weltweit häufigste Grund für eine Hornhautendotheltransplantation [24,25]. Zwar kann man das Hornhautödem zu Beginn der Erkrankung symptomatisch mit hyperosmolaren Tropfen behandeln, für eine dauerhafte Erholung des Visus ist jedoch ein chirurgischer Eingriff notwendig und somit Goldstandard [26].

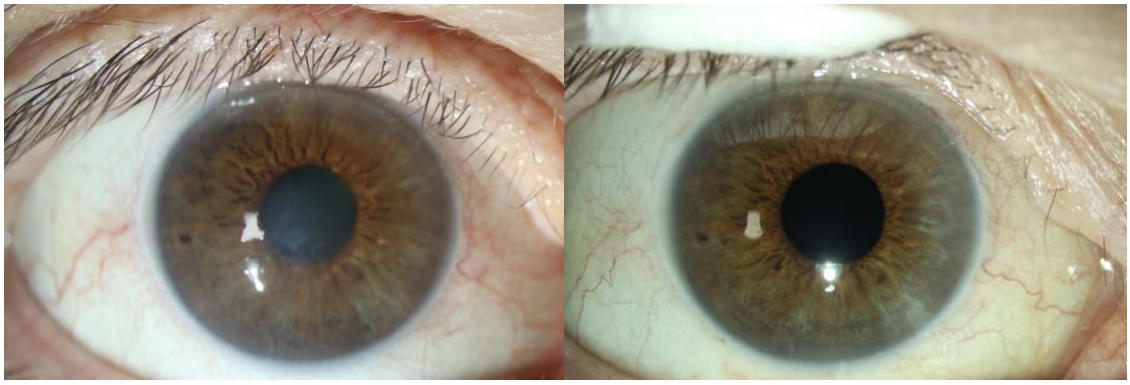


Abbildung 3: Prä- und postoperative Aufnahme eines Patientenauges mit deutlicher Trübung der Hornhaut prä- und deutlicher Aufklarung der Hornhaut postoperativ

2.2.1.2 Pseudophake Bullöse Keratopathie

Die Pseudophakie-bedingte Bullöse Keratopathie (PBK) ist eine Komplikation der Kataraktchirurgie und eine Indikation für eine Endotheltransplantation der Hornhaut. Ursächlich für die Endothelzellschädigung während der Operation sind ein mechanischer Kontakt mit chirurgischen Instrumenten oder die freigesetzte Ultraschallenergie in der Nähe der Endothelzellen während der Entfernung der Linse des Patienten durch

Phakoemulsifikation. Komplizierte OP-Verhältnisse wie eine sehr flache Vorderkammer oder eine sehr harte Linse prädisponieren für einen erhöhten Endothelzellverlust während einer Kataraktoperation.

2.2.1.3 Weitere Ursachen für Endothelschädigungen

Der Verlust von Endothelzellen kann jedoch auch altersbedingt, durch Traumata, Glaukom oder primäre Hornhautendothelerkrankungen entstehen. Auch chirurgische Eingriffe, wie die perforierende Keratoplastik (PK) mit Transplantatversagen und vitreoretinale Eingriffe mit Silikonölimplantation, können zu einer kritischen Reduktion der Zellzahl führen. Wie bei der FED führt die daraus resultierende, endotheliale Dysfunktion zu einer unzureichenden Pumpfunktion und somit zum Hornhautödem. Das Ödem kann im Bereich vom Epithel und subepithelial die Bildung kleiner und großer Bläschen verursachen, deren Ruptur zu Schmerzen, gesteigertem Tränenfluss und Photophobie führen kann. Durch diese Schäden entsteht außerdem eine gesteigerte Infektionsgefahr [27].

2.2.2 OP-Verfahren

Die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) ist ein seit mehr als 15 Jahren erfolgreich angewandtes Verfahren der Transplantation des hinteren Hornhautabschnittes [28]. Sie wurde 2006 erstmals durch Gerret Melles am Patienten durchgeführt [1]. Im Gegensatz zu früheren, perforierenden Verfahren wird dabei lediglich die betroffene Endothelschicht durch eine Spendermembran ersetzt [2].

Das für eine DMEK nötige Transplantat wird durch Abziehen („peeling“) vom darunterliegenden Stroma des Spenders gewonnen und ist nur ca. 15 µm dick [3]. Den Vorbereitungen zur Gewinnung des Transplantates aus dem Spendermaterial folgt die Transplantation. Hierzu wird die Vorderkammer des Empfängers mittels zwei kleiner Parazentesen mit Luft gefüllt und die Descemet-Membran mit dem anheftenden erkrankten Endothel entfernt. Dieser Vorgang wird als Descemethorhexis bezeichnet. Durch eine 2,5-3,0mm große limbusnahe Inzision der Hornhaut wird das aufgerollte Transplantat eingebracht und nach Orientierung und Entfaltung mithilfe einer Luft- oder Gasblase (z.B. 20% SF6) an der Hornhautrückfläche fixiert.

Bei phaken Patienten (Patienten, welche noch ihre natürliche Linse besitzen) besteht bei vorliegender Katarakt oder zur Prävention einer postoperativen Kataraktprogression häufig die Indikation für eine sogenannte Triple DMEK.
Dabei wird neben der DMEK zusätzlich eine Phakoemulsifikation und eine anschließende Hinterkammerlinsenimplantation (HKL-Implantation) durchgeführt [29].

Wie jede Operation birgt auch die DMEK das Risiko für Komplikationen. Postoperativ sind dies vor allem Transplantatdehiszenzen. Dieses unvollständige Anliegen des Transplantats kann durch erneute Eingabe von Luft oder Gas in die Vorderkammer (Rebubbling) behandelt werden [30], meist legt sich nach einiger Zeit jedoch das Transplantat spontan ohne weitere Eingriffe an. Ernste Komplikationen wie das Transplantatversagen (0-6% im Einjahresverlauf) treten selten auf, dieses kann durch eine frühe Re-DMEK behandelt werden. Immunreaktionen sind, abhängig von der postoperativen Kortisontherapie, sehr selten (1,5%) [31]. Dies liegt unter anderem an dem bereits erwähnten Immunprivileg der Hornhaut, die weder Blut- noch Lymphgefäße besitzt [32].

Gegenüber anderen, nicht perforierenden Verfahren wie der Descemet's Stripping (Automated) Endothelial Keratoplasty (DS(A)EK), führt die DMEK insgesamt zu überlegenen Visusergebnissen [33], geringerem Transplantatabstoßungsrisiko [14] und kleinerem Operationstrauma mit rascherer postoperativer Erholung. Sie ist somit Goldstandard der lamellären Hornhauttransplantation [4,34].

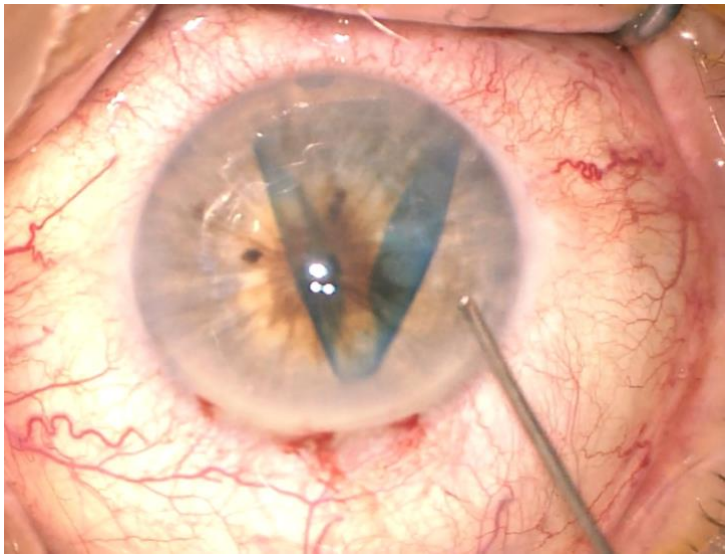


Abbildung 4: intraoperative Aufnahme nach Einbringen des gefärbten DMEK-Transplantates

2.3 Extracorneale visuslimitierende Erkrankungen

Unter „extracorneale visuslimitierende Erkrankungen" werden in dieser Arbeit jene Erkrankungen außerhalb der Hornhaut zusammengefasst, die unabhängig von der durchgeführten Descemet-Transplantation den Visus negativ beeinflussen können. Viele der mit einer DMEK/Triple-DMEK versorgten Patienten haben neben einer endothelialen Dysfunktion weitere Diagnosen, die einen postoperativ reduzierten Visus verursachen können.

2.3.1 Glaukom

Eine der in dieser Arbeit in Bezug auf das Operationsergebnis betrachteten Erkrankungen ist das Glaukom. Kennzeichnend für diese Erkrankung ist eine charakteristische Schädigung des Sehnervs mit nachfolgenden Gesichtsfelddefekten, für deren Entstehung als wichtigster Risikofaktor ein erhöhter Augeninnendruck angesehen wird [13].

Zu unterscheiden sind primäre und sekundäre Offenwinkel - und Winkelblockglaukome.

Das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) ist mit über 90% das häufigste im Erwachsenenalter vorkommende Glaukom. Es besteht ein erhöhter Abflusswiderstand im Trabekelwerk des Kammerwinkels. Die Ursache ist unbekannt, es wird von einer genetischen Disposition ausgegangen. Patienten mit positiver Familienanamnese haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Das sekundäre Offenwinkelglaukom zeichnet sich durch eine Verstopfung des Trabekelmaschenwerkes aus, die anatomischen Beziehungen zwischen peripherer Hornhaut, Iriswurzel und Trabekelmaschenwerk sind nicht gestört. Zu den sekundären Offenwinkelglaukomen gehört das Pseudoexfoliationsglaukom, dieses wird im folgenden Abschnitt ausführlicher beschrieben.

Beim primären akuten Winkelblockglaukom besteht eine plötzliche Abflussblockade mit anfallsartiger Erhöhung des Augeninnendruckes. Dabei steigt durch einen Pupillarblock der Druck in der Hinterkammer und das periphere Irisgewebe wird vor das Trabekelwerk gedrängt. Dieses Phänomen wird auch als Glaukomanfall bezeichnet und bedarf einer notfallmäßigen Versorgung. Entscheidend ist dabei die Herstellung eines Shunts zwischen Hinter- und Vorderkammer mittels Laseriridotomie oder chirurgischer Iridektomie, beides wird im Akutstadium durch lokale und systemische drucksenkende Therapie ergänzt.

Das sekundäre Winkelblockglaukom entsteht ebenfalls durch eine Verlegung des Trabekelwerks. Ursächlich können Neovaskularisationen bei diabetischer Retinopathie oder Zustand nach Gefäßverschluss, aber auch traumatisch bedingte Blutungen und Synechierungen sein [35].

Das Glaukom ist einer der häufigsten Gründe für irreversible Erblindung und betrifft weltweit über 60 Millionen Menschen. Durch höhere Lebenserwartungen wird ein drastischer Anstieg dieser Zahl bis 2040 erwartet [36], da die Prävalenz mit dem Lebensalter steigt. So sind bei 1,5% aller über 40-jährigen und bei 7% aller über 70-jährigen Patienten erhöhte Augeninnendruckwerte nachweisbar.

In vielen Fällen wird das Glaukom erst spät und nach Eintreten bereits ausgeprägter und häufig irreversibler Schäden diagnostiziert. Um das Sehvermögen nach Diagnose möglichst

gut zu erhalten, ist ein effizientes Glaukom-Management notwendig. Die regelmäßige Anwendung topischer, Augeninnendruck-senkender Medikamente ist hierbei unerlässlich. Da es sich um eine zunächst asymptomatische, sukzessiv fortschreitende Erkrankung handelt und die Patienten nach Anwendung ihrer Medikamente keine Veränderung feststellen können, ist die Adhärenz mangelhaft. Ungefähr die Hälfte der Glaukompatienten bricht in den ersten sechs Monaten nach Therapiebeginn die Augeninnendruck-senkende Medikation ab [36].

Neben der medikamentösen Therapie mittels Tropfen (Prostaglandinderivate, Parasympathomimetika, Betablocker, Karboanhydrasehemmer und Sympathomimetika) gibt es chirurgische Methoden zur Senkung der Kammerwasserproduktion wie Laser- oder Kältebehandlung des Ziliarkörpers oder Operationen zur Verbesserung des Kammerwasserabflusses wie die Trabekulotomie, Goniotrepanation, tiefe Sklerektomie, Viskokanalstomie u.a. [13].

2.3.2 Sekundäres Offenwinkelglaukom bei Pseudoexfoliation

In der vorliegenden Arbeit wird das sekundäre Offenwinkelglaukom bei Pseudoexfoliation (PEX) als Sondergruppe der chronisch glaukomatösen Erkrankungen separat betrachtet. Es handelt sich um eine komplexe, systemische und altersabhängige Erkrankung, die sich durch die fortschreitende Ansammlung pseudoexfoliativen Materials (PMX) auszeichnet. Dies besteht größtenteils aus Amyloid, Laminin und Kollagen. Neben der Vorderkammer sind PMX-Ablagerungen auch an Herz, Leber, Nieren und weiteren Organen diagnostiziert worden. Die Erkrankung betrifft vor allem Europäer, darunter besonders Skandinavier und wird daher auch „Viking Desease“ genannt. Als Grund für diese Prävalenzunterschiede werden geographische Faktoren, Umwelteinflüsse sowie eine genetische Prädisposition vermutet [37].

2.3.3 Amblyopie

Eine weitere visuslimitierende Erkrankung ist die Schwachsichtigkeit (Amblyopie). Hierbei handelt es sich um eine Sehbehinderung, die aufgrund fehlerhafter neuronaler Entwicklung entsteht und ist auf frühe, inadequate Seherfahrungen zurückzuführen. Die Amblyopie tritt somit stets in Verbindung mit mindestens einem Grund für fehlerhafte Seherfahrungen auf, häufig sind dies Anisometropie, Strabismus, congenitale Ptosis, congenitale Katarakt oder hohe Brechkraftfehler. Jeder Zustand, der eines oder beide Augen während der Entwicklungsphase des visuellen Cortex in ihrer normalen Funktionsfähigkeit oder in der binokularen Interaktion einschränkt, kann also zu einer Amblyopie führen [38]. In den ersten 4 Lebensjahren ist die Sehentwicklung am anfälligsten. Um beispielsweise einer

Schielamblyopie vorzubeugen, kann eine Okklusionsbehandlung durchgeführt werden. Hierbei wird durch Abkleben des führenden Auges das schlechtere, schielende Auge zum Sehen „gezwungen“ [13]. Reduziert ist bei einer Amblyopie vor allem die räumlich-zeitliche Wahrnehmung. Dies hat Auswirkungen auf die Sehschärfe, die Noniusschärfe, die Kontrastempfindlichkeit und das räumliche Sehen [39]. Die Amblyopie ist einer der häufigsten Gründe für monokularen Visusverlust mit einer Prävalenz von 2-5% in der westlichen Bevölkerung [38].

2.3.4 Makulopathie

Der Großteil der unter Makulopathien eingeordneten Patienten trägt die Diagnose der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). Es handelt sich hierbei um multifaktorielle, komplexe Erkrankungen, deren Anfangsstadien durch Lipoproteineinlagerungen in der Bruch´schen Membran charakterisiert sind. Funduskopisch sind diese Einlagerungen als Drusen zu erkennen. In späteren Stadien kann es zu Neovaskularisationen (feuchte AMD) oder zu einer Atrophie des retinalen Pigmentepithels im Bereich der Makula (trockene AMD) kommen. Manche Patienten weisen beide Arten auf. Für die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) sind drei Hauptrisikofaktoren bekannt: hohes Alter, genetische Risikofaktoren und Umweltfaktoren, darunter besonders das Rauchen. Zu Beginn der Erkrankung ist besonders das stäbchenvermittelte Sehen eingeschränkt, darunter auch die Dunkeladaptation. In späteren Stadien treten ein zentrales Skotom sowie der Verlust der zentralen Sehfähigkeit auf.

In den Industrieländern ist die AMD einer der führenden Gründe für irreversiblen Visusverlust bei Menschen höheren Alters. Schätzungen für 2020 liegen bei 196 Millionen Erkrankten weltweit. Die therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten sind begrenzt, in frühen Stadien kann der Verlauf durch antioxidative, Mineralien-basierte Verbindungen verlangsamt werden, im fortgeschrittenen Stadium der feuchten AMD werden intravitreale anti-VEGFs eingesetzt [40]. Indiziert sind VEGF-Hemmer bei aktiver Erkrankung. Aktivitätszeichen sind Flüssigkeit oder Farbstoffleckage in der Floureszensangiografie, eine zunehmende choroidale Neovaskularisation oder eine Visusverschlechterung. Diese Wirkstoffe hemmen die Neovaskularisationen und verbessern dadurch die Visusprognose [41].

2.3.5 Hohe Myopie

Eine weitere visuslimitierende Erkrankung ist die myope Makulopathie bei hoher Myopie, es handelt sich hierbei um einen der häufigsten Gründe für ein beeinträchtigtes Sehvermögen. Im myopen Auge entsteht das scharfe Bild nicht auf, sondern vor der Retina. Ab einem Refraktionsfehler von -6 D und höher spricht man von einer hohen Myopie. Die hohe Myopie

als Phänotyp eines Syndroms, einer ophthalmologischen oder systemischen Erkrankung, wird auch als syndromatische Myopie bezeichnet. Eine pathologische Myopie ist häufig verbunden mit degenerativen Veränderungen der Retina. Kinder mit einer leichten Myopie können im Alter eine hohe oder pathologische Myopie entwickeln. Neben genetischen Faktoren können auch Risikofaktoren der Umwelt eine Rolle bei der Entstehung der Myopie spielen [42]. Die Prävalenz der Myopie hat aus bisher unverstandenen Gründen weltweit eine steigende Tendenz [43].

2.3.6 Amotio retinae mit Makulabeteiligung

Die rhegmatogene Amotio retinae, auch als Ablatio retinae bezeichnet, ist eine weitere, potenziell visuslimitierende Erkrankung, bei der sich die sensorische Netzhaut vom Pigmentepithel abhebt. Zwar ist das Krankheitsbild mit einer jährlichen Inzidenz von ungefähr 1:10000 relativ selten, in seiner Bedeutung jedoch nicht zu unterschätzen, da es unbehandelt fast immer zur Erblindung des betroffenen Auges führt. Als Leitsymptom dieser Erkrankung bemerkt der Patient zunächst „Lichtblitze“ im peripheren Gesichtsfeld gefolgt von „schwarzen Partikeln“.

Der häufigste Grund für eine rhegmatogene Amotio retinae sind degenerative Netzhaut- und Glaskörperveränderungen, wodurch es meist peripher zu kleinen Einrissen kommen kann. Durch diese kann Flüssigkeit unter die Netzhaut gelangen, die nur an der Ora serrata und der Papille verwachsen ist. Ein weiterer Risikofaktor für das Entstehen einer Netzhautablösung ist die bereits erwähnte hohe Myopie mit einer dreifach gesteigerten Inzidenz im Vergleich zum emmetropen Auge. Auch eine familiäre Disposition kann das Risiko einer rhegmatogenen Amotio retinae erhöhen. Patienten mit einem betroffenen Auge erleiden in 15-20% der Fälle auch am anderen Auge eine Netzhautablösung. Die rhegmatogene Form der Amotio retinae wird häufig ausgelöst durch einen mechanischen Zug bei Abhebung des Glaskörpers im Alter oder bei Myopie und wird auch als primäre Amotio bezeichnet. Sekundäre Netzhautablösungen können durch Schrumpfung von präretinalen und intraretinalen Membranen entstehen, beispielsweise bei diabetischer Retinopathie, Netzhautvenenverschlüssen, nach Entzündungen, als Folge der Frühgeborenenretinopathie oder Verletzungen, wodurch es zu einem Zug an der Netzhaut kommt. Bei einer weiteren Form führt eine Flüssigkeitsansammlung unter der Netzhaut zu einer Ablösung (exsudative Form) [13].

Therapeutisch kann man die anliegende Netzhaut um ein Foramen oder einen Riss herum mit einer Kette von Lasernarben behandeln, um einer späteren Ablösung vorzubeugen. Ausgedehntere Befunde können mittels einer von außen auf die Sklera genähten Plombe,

einer Cerclage oder Kryokoagulation versorgt werden. Bei multiplen Foramina, Amotio totalis oder vitreoretinalen Proliferationen ist eine operative Versorgung mittels Vitrektomie (Entfernung des Glaskörpers), Endolaser und Endotamponade (Silikonöl oder Gas) möglich [35].

2.3.7 Diabetische Retinopathie und Makulopathie

Diabetes mellitus gilt als globale Epidemie, bis 2045 wird ein Anstieg der an Diabetes Erkrankten auf 629 Millionen Menschen im Alter von 20-79 Jahren weltweit geschätzt [44].

Die diabetische Retinopathie ist eine schleichend progressive, chronische Erkrankung, welche zu Beginn symptomfrei verläuft. Frühe klinische Zeichen der diabetischen Retinopathie sind Mikroaneurysmen und intraretinale Blutungen. Diese sind bei über 95% der seit 20 Jahren an Diabetes erkrankten Patienten sichtbar. Im Krankheitsverlauf entstehen vermehrt größere Blutungen sowie Verschlüsse präkapillarer Arteriolen, welche zum Hervortreten der retinalen Nervenfaserschicht, sogenannten Cotton-Wool-Herden, führen. Eine weitere Folge der Minderperfusion ist die Bildung neuer Gefäße, diese proliferative Retinopathie kann unbehandelt zu Retinaablösungen führen.

Die häufigste Ursache für eine Visusreduktion bei Patienten mit diabetischer Retinopathie ist jedoch das Makulaödem. Hierbei kann es sich um eine fokale Makulopathie bei Flüssigkeitsaustritt aus Mikroaneurysmen, eine diffuse Makulopathie bei generalisiertem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke oder eine ischämische Makulopathie bei Verlust der perifovealen Kapillararkade handeln [45].

Hauptrisikofaktor für die diabetische Retinopathie ist die Hyperglykämie [46], aber auch erhöhte Blutfettwerte, Bluthochdruck, Übergewicht sowie der Raucherstatus beeinflussen Entwicklung und Verlauf der Erkrankung.

Therapeutisch werden verschiedene Methoden eingesetzt um eine Visusverschlechterung zu vermeiden, darunter die Laserfotokoagulation sowie die Gabe intravitrealer Steroide und anti-VEGFs [47].

2.3.8 Gefäßpathologien

Eine der unter den Gefäßpathologien eingeteilten Erkrankungen ist die anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION). Sie gilt als einer der führenden Gründe für optikusabhängigen, plötzlichen Sehverlust. Bei ungefähr 11,7% der Patienten ist das zentrale Gesichtsfeld betroffen. Ursache für die AION ist eine Ischämie der posterioren kurzen Zilliararterien. Man unterscheidet eine nicht-entzündliche von einer entzündlichen

Form. Als Risikofaktoren der nicht-entzündlichen Form gelten Diabetes Mellitus, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, sowie eine geringes Cup-to-Disc-Verhältnis (CDR). Die entzündliche Form tritt bei Patienten mit Arteriitis temporalis auf [48].

Weitere den Gefäßpathologien zugeordnete Erkrankungen sind der Zentralvenenverschluss (ZVV) oder Venenastthrombose sowie der Zentralarterienverschluss (ZAV).

2.4 Fragestellung

In dieser Arbeit werden folgende Fragestellungen untersucht:

1) Wie ist das Langzeitergebnis nach DMEK bei Patienten mit vorbestehender, visuslimitierender Erkrankung?
2) Gibt es Unterschiede im Ergebnis zwischen den verschiedenen Erkrankungsgruppen? Welche Erkrankungsgruppen profitieren besonders von einer DMEK-Operation?

Die Frage, wie sehr Patienten von einer Operation profitieren, ist vor jedem operativen Eingriff gründlich zu prüfen. Neben dem Abwägen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist im Falle einer DMEK zu beachten, dass es sich um eine Operation mit Verwendung von Spendermaterial handelt. Der Umgang mit diesem Gewebe sollte verantwortungsbewusst und nach strenger Abwägung der Indikationsstellung erfolgen, besonders da in Deutschland ein Mangel an Spendergewebe besteht. Die Untersuchung des Langzeitergebnisses nach einem Eingriff kann ein wichtiger Wegweiser für zukünftige Indikationsstellungen sein. Diese Arbeit soll einen Überblick über die Besserung des Visus, die Veränderung der Endothelzellzahl sowie der Hornhautdicke bei Patienten mit vorbestehender visuslimitierender Erkrankung nach operativer Versorgung mittels DMEK geben. Dabei ist von Interesse, ob sich eine der Untergruppen in Bezug auf einen oder mehrere der drei Auswertungskriterien von der Vergleichskohorte ohne Visuslimitationen unterscheidet.

Hypothesen:

1) Sowohl Patienten ohne als auch Patienten mit vorbestehender Visuslimitation profitieren von einer operativen Versorgung mittels DMEK.
2) Es bestehen signifikante Unterschiede im Ergebnis zwischen den verschiedenen Erkrankungsgruppen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Einführung

Diese retrospektive Studie basiert auf der DMEK-Datenbank der Augenheilkunde der Universitätsklinik Köln. Dort werden unter der Leitung von Professor Bachmann und Privatdozentin Dr. Schrittenlocher die Daten aller Patienten, welche seit 2011 mit einer DMEK versorgt wurden, festgehalten. Die Einspeisung der Daten erfolgt durch das Zusammenführen der Patientendaten aus den Arztinformationssystemen Orbis und MediStar sowie aus den einzelnen Messgeräten in das RedCap-Datenerfassungsprogramm. Um eine möglichst vollständige und einheitliche Datenübertragung zu gewährleisten, erfolgt diese nach einem festgelegten Muster und wird regelmäßig durch Stichproben überprüft.

Erfasst werden hierbei neben den pseudonymisierten Patientendaten außerdem Informationen zu dem verwendeten Transplantat, der Operation sowie zu Aufnahme- und Verlaufskontrollen:

Transplantat:

- Spenderbank
- Endothelzellzahl der Spenderhornhaut
- Spenderalter und -geschlecht
- Kulturzeit

Empfängerdaten und durchgeführte Operationen:

- bereits durchgeführte Operationen
- (visuslimitierende) Vorerkrankungen
- Linsenstatus
- Indikation
- Operatives Verfahren
- Operateur
- Tamponadenmaterial

Aufnahme-/Verlaufskontrollen:

- subjektiv bestkorrigierter Visus
- Augeninnendruck
- Transplantatstatus
- Rebubbling (Anzahl, Material)
- Komplikationen
- Hornhauttopographie mittels Pentacam® (Oculus, Wetzlar, Germany)
- Endothelzellzahl mittels Endothelzellmikroskop der Tomey GMBH (CEM-530)

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In diese Studie wurden Daten von Patienten mit vorbestehender, extracornealer Visuslimitation eingeschlossen, welche sich zwischen Juli 2011 und September 2019 in der Betreuung der Augenheilkunde des Universitätsklinikums Köln befanden.

In der vorliegenden Arbeit wurden Kontroll- und Untersuchungsgruppe ohne Matching von Alter- und Geschlechterverteilung untersucht. Es wurden alle Patienten mit extracornealer Visuslimitation eingeschlossen (Untersuchungsgruppe) und mit einer Kontrollgruppe verglichen, die aus allen Patienten ohne Visuslimitationen, welche sich ebenso im Zeitraum zwischen Juli 2011 und September 2019 in der Betreuung der Augenheilkunde des Universitätsklinikums Köln befanden, besteht.

Bei 40 Patienten bestand mehr als eine Visuslimitation. Um diese nicht von der Auswertung ausschließen zu müssen und die einzelnen Visuslimitationen klar voneinander getrennt untersuchen zu können, wurden diese 40 Patienten in die Untergruppe „Multimorbid“ eingeteilt.

Es wurden Visuswerte zum Zeitpunkt der Registrierung sowie sechs und zwölf Monate postoperativ erhoben und miteinander verglichen. Wenn sich hierbei eine Verschlechterung des Visus von mehr als 0,2 logMAR zeigte und/oder erst eine Verbesserung und darauffolgend eine deutliche Verschlechterung eintrat, wurden die Daten nach Hinweisen auf Abstoßungsreaktionen untersucht. Auf diese Weise wurden zwölf Patienten mit Abstoßungsreaktion ermittelt. Um Verzerrungen der Ergebnisse in kleinen Gruppen vorzubeugen, wurden diese zwölf Patienten von der Auswertung ausgeschlossen.

Da in der Datenbank zu jedem operierten Auge die gleichen Informationen gesammelt wurden, jede Operation und deren Ergebnis also unabhängig von einer möglicherweise bereits auf dem anderen Auge vorgenommenen DMEK betrachtet wird, wurden auch in

dieser Arbeit die Augen einzeln betrachtet. Es werden also, von im angegebenen Zeitraum zweifach operierten Patienten, beide Augen in die Auswertung einbezogen.

Die Präparation der Spendermaterialien sowie die operative Versorgung der Patienten wurde durch erfahrene Operateure (Prof. Cursiefen, Prof. Bachmann, Prof. Matthaei) wie oben beschrieben durchgeführt.

3.3 Methoden

3.3.1 Visusbestimmung

Um die Sehschärfe der betroffenen Augen vor und nach der Operation vergleichen zu können, wurde bei jeder Patientenvorstellung der Visus bestimmt. Er definiert sich durch die Fähigkeit des Auges, Punkte aus einer bestimmten Entfernung getrennt voneinander wahrnehmen zu können. Gemessen wurde hierzu der Visus cum correctione (V.c.c.), um den subjektiv bestkorrigierten Visus (BCVA) zu erhalten. Dabei werden möglicherweise bestehende Refraktionsfehler ausgeglichen und so die maximale Sehschärfe des Auges gemessen. Bei dieser Untersuchung mussten die Patienten mit dem relevanten Auge Zahlenreihen auf standardisierten Visustafeln in 6m Entfernung benennen. War dies wegen sehr geringer Sehschärfe nicht möglich, wurde der Metervisus bestimmt. Hierzu wurde eine Visustafel verwendet, auf der die Patienten Zahlen- oder Buchstaben absteigender Größe aus einem Meter Entfernung benennen sollten. War auch dies nicht möglich, beispielsweise wegen der Veränderung der Lichtbrechung durch die postoperativ zunächst bestehende Gastamponade, wurde der Visus durch das Zählen von hochgehaltenen Fingern (Fingercount, FC) oder das Bewegen der Hand (Handmotion, HM) ermittelt. Um möglichst unverfälschte Ergebnisse zu erhalten, wurde der Visus stets vor der Gabe von Augentropfen und invasiven Untersuchungen gemessen.

3.3.2 Hornhauttopo- und tomographie

Zur topo- und tomographischen Untersuchung der Hornhaut vor und nach der Descemet-Transplantation wurde die Scheimpflugtechnik mittels Pentacam® (Oculus, Wetzlar, Germany) genutzt. Sie basiert auf der Rekonstruktion dreidimensionaler Bilder aus vielen zweidimensionalen Schnittbildern einzelner Hornhautschichten. Hierzu wird die Hornhaut beleuchtet (475nm Wellenlänge Blaulicht-LED) und das durch die verringerte Transparenz der Zellen gestreute Licht von einer seitlich angebrachten Scheimpflugkamera aufgenommen. Kamera und Lichtquelle rotieren entlang der optischen Achse von 0 bis 360 Grad und erfassen 138000 Höhenpunkte innerhalb weniger Sekunden [49]. Diese schnelle, reproduzierbare und nicht-invasive Technik ermöglicht die Beurteilung des vorderen

Augenabschnittes von der Hornhautoberfläche bis zur Linsenrückseite mit Hornhauttopographie (Präzisionsvermessung der Hornhautoberfläche), Pachymetrie (Messung der Hornhautdicke), Analyse des Vorderkammerwinkels und der Linsenklarheit [50].

3.3.3 Endothelzellmikroskopie

Um die Zelldichte des Hornhautendothels (ECC) vor und nach der Transplantation vergleichen zu können, wurde ein Endothelzellmikroskop der Tomey GMBH (CEM-530) genutzt. Die Messung erfolgt automatisch, durch die Zielerkennung des Gerätes muss der Nutzer nur eine grobe Einstellung auf den Apex der Hornhaut vornehmen, der flexible Messkopf fokussiert selbstständig auf das Endothel. Nach der Aufnahme mehrerer Bilder wird die Endothelaufnahme mit der höchsten Qualität ausgewählt und analysiert. Das Gerät kann bis zu 300 Zellen in einem Bereich erkennen und zählt die zentrale Zelldichte pro Quadratmillimeter [51].

3.4 Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des SPSS-Statistikprogramms (IBM Statistics SPSS Version 28).

Die Voraussetzungen der gemischt faktoriellen Varianzanalyse waren mit Blick auf die Normalverteilung, die Gleichheit der Kovarianzen, die Varianzhomogenität sowie die Sphärizität verletzt. Um die Auswirkungen dieser Verletzungen möglichst gering zu halten, wurden nur Gruppen in die Analysen aufgenommen, die mindestens 10 Teilnehmer beinhalteten und die an allen drei Messzeitpunkten anwesend waren. Dennoch ist eine Verzerrung der Befunde nicht auszuschließen.

Die Normalverteilung (NV) wurde mithilfe von Shapiro-Wilk-Tests und anschließenden QQ-Plots geprüft. Um die Varianzhomogenität zu prüfen, wurde der Levene-Test genutzt. Mithilfe des Box-Testes wurde die Gleichheit der Kovarianzen getestet. Die Sphärizität wurde anhand des Mauchly-Tests überprüft.

Um die Ergebnisse der Varianzanalysen detaillierter zu untersuchen, wurden anschließend *t*-Tests für abhängige und unabhängige Stichproben eingesetzt. Auch bei den *t*-Tests zeigte sich im Shapiro-Wilk-Test die Voraussetzung für die Normalverteilung verletzt. Daher bestand die Möglichkeit, dass die Ergebnisse der *t*-Tests verzerrt waren. Um dies zu überprüfen, wurden ergänzend der Wilcoxon-Test sowie der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Die Ergebnisse dieser non-parametrischen Verfahren werden in der weiteren Arbeit nur diskutiert, wenn sie von den Ergebnissen der *t*-Tests abweichen. Als Signifikanzniveau wurde für die Varianzanalysen sowie für den Vergleich der Hauptgruppen

(mit und ohne Visuslimitationen) mittels *t*-Test p<.05 angenommen. Für den Vergleich der Untergruppen (verschiedene Visuslimitationen) mit der Kontrollgruppe (ohne Visuslimitationen) wurde ein Bonferroni-korrigiertes Alpha-Niveau von p_{adj}= .003 festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientendaten – Übersicht

Der ausgewertete Datensatz besteht somit insgesamt aus 2006 Patienten (1168 weiblich, 838 männlich) mit einem Durchschnittsalter von 69,93 Jahren (±10,70).

Die Operationsindikationen der eingeschlossenen Patientenkohorte waren hauptsächlich die Fuchs-Endotheldystrophie sowie die Pseudophake Bullöse Keratopathie, 84 Patienten wiesen mehrere Indikationen auf, dies wird in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Anzahl der Patienten je Indikation

Indikation	*Anzahl der Patienten*	Anzahl in %
FED	*1799*	85,95
PBK	*145*	6,93
Endotheldekompensation nach Glaukomoperationen	*14*	0,67
Endotheldekompensation nach anderen intraokulären OPs	*7*	0,33
Transplantatversagen nach DMEK	*33*	1,58
Transplantatversagen nach pKPL	*19*	0,91
Transplantatversagen nach DSAEK	*11*	0,53
Andere Gründe für ein Endothelversagen	*65*	3,11

Nach der Einteilung dieser Patientenkohorte in die zuvor vorgestellten, visuslimitierenden Erkrankungsgruppen ergab sich das in Tabelle 2 dargelegte Bild:

Tabelle 2: Einteilung der Patientenkohorte

	Anzahl	Geschlecht		Alter	
Gruppe	*n*	n_w *(%)*	n_m *(%)*	*M*	*SD*
Gesamt	2006	1168 (58.2)	838 (41.8)	69.93	10.70
Ohne Visuslimitationen	1559	903 (57.9)	653 (42.1)	69.30	9.96
Mit Visuslimitationen	447	265 (59.3)	182 (40.7)	72.14	12.70
Glaukom	173	104 (60.1)	69 (39.9)	70.63	14.11
PEX	31	17 (54.8)	14 (45.2)	77.39	7.09
POWG	119	77 (64.7)	42 (35.3)	72.54	11.33
Makulopathie	147	89 (60.5)	58 (39.5)	77.05	7.88
AMD	112	68 (60.7)	44 (39.3)	78.26	7.59
Epiretinale Gliose	28	14 (50.0)	14 (50.0)	72.89	7.89
Gefäßpathologie und DMP	16	6 (37.5)	10 (62.5)	68.06	11.50
Amblyopie	48	34 (70.8)	14 (29.2)	64.04	14.27
Hohe Myopie	13	7 (53.8)	6 (46.2)	60.08	9.27
Amotio retinae	10	2 (20.0)	8 (80.0)	61.20	7.11
Multimorbid	40	23 (57.5)	17 (42.5)	78.58	9.54

***M*= Mittelwert, *SD*= Standardabweichung, POWG: primäres Offenwinkelglaukom; PEX: Pseudoexfoliations-Glaukom; AMD: altersbedingte Makulopathie; DMP: diabetische Makulopathie**

Es wurden zuvor zwölf Patienten mit Abstoßungsreaktion ermittelt, davon befanden sich ein Patient in der Gruppe der Patienten mit Hoher Myopie, vier Patienten in der Gruppe mit Glaukomerkrankung und sieben Patienten in der Kontrollgruppe ohne visuslimitierende Erkrankung. Wie bereits beschrieben, wurden diese, um Verzerrungen in kleinen Gruppen vorzubeugen, von der Auswertung ausgeschlossen.

4.2 Ergebnisse BCVA

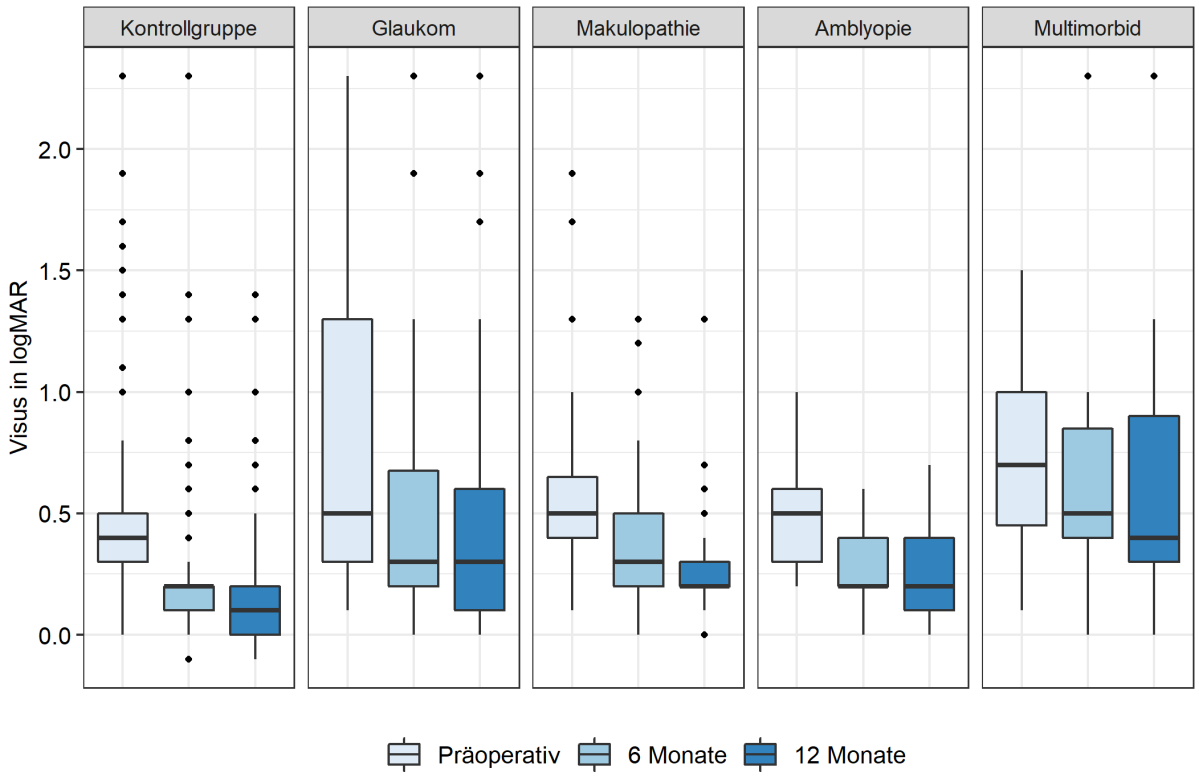


Abbildung 5: Boxplot zur Varianzanalyse BCVA

Eine 3 x 5 gemischt faktorielle Varianzanalyse (mixed ANOVA) mit dem Messzeitpunkt (Registrierung, 6 Monate, 12 Monate) als Innersubjektfaktor und der Gruppenzugehörigkeit (Kontrollgruppe, Glaukom, Makulopathie, Amblyopie, Multimorbid) als Zwischensubjektfaktor zeigte, wie in Abbildung 4 dargestellt, einen Haupteffekt des Messzeitpunktes, $F(2, 1420)= 54.6$, $p< .001$, $\eta_p^2= .07$. Es zeigte sich, dass von der Registrierung zur postoperativen Messung nach 6 Monaten eine deutliche Verbesserung des BCVA (in logMAR) stattfand. Diese Verbesserung blieb zwischen der postoperativen Messung nach 6 Monaten und der postoperativen Messung nach 12 Monaten weitgehend konstant.
Die ANOVA ergab außerdem einen signifikanten Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit, $F(4, 710)= 36.8$, $p<. 001$, $\eta_p^2= .44$, also einen bedeutsamen Unterschied des BCVA zwischen den 5 Gruppen (Kontrollgruppe, Glaukom, Makulopathie, Amblyopie und Multimorbid). Ein post-hoc eingesetzter Tukey-Test zeigte, dass dieser Gruppeneffekt vor allem darauf zurückzuführen ist, dass Patienten mit Glaukom sowie multimorbide Patienten insgesamt schlechtere Visuswerte aufwiesen als die anderen Patientengruppen.

Es stellte sich darüber hinaus ein signifikanter Interaktionseffekt mit geringer Effektstärke dar, $F(8, 1420)= 3.0$, $p= .003$, $\eta_p^2= .02$. Dies deutet darauf hin, dass geringe, aber signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit der Operation zwischen den Patientengruppen bestehen. Die Voraussetzungen der eingesetzten gemischt faktoriellen ANOVA waren mit Blick auf die Normalverteilung, die Gleichheit der Kovarianzen, die Varianzhomogenität sowie die Sphärizität verletzt. Solche Verletzungen sind Eigenheiten der betrachteten Daten, die keine Aussage über die Datenqualität machen. Sie haben jedoch einen verzerrenden Einfluss auf die Varianzanalyse. Dementsprechend können die Ergebnisse nur unter Vorbehalt interpretiert werden, da durch die Verletzungen Verzerrungen der Ergebnisse entstehen könnten.

Tabelle 3: Mittlere Veränderung des BCVA nach 6 und 12 Monaten

	Mittlere Veränderung nach 6 Monaten			Mittlere Veränderung nach 12 Monaten		
Gruppe	*M (±SD)*	*n*	*d(p)*	*M (±SD)*	*n*	*d (p)*
Gesamt	-0.31 (0.38)	1069	-0.82 (.001)	-0.33 (0.38)	1071	-0.88 (.001)
Ohne Visuslimitationen	-0.32 (0.35)	825	-0.91 (.001)	-0.33 (0.36)	865	-0.93 (.001)
Mit Visuslimitationen	-0.28 (0.45)	244	-0.61 (.001)	-0.31 (0.44)	206	-0.70 (.001)
Glaukom	-0.37 (0.54)	85	-0.69 (.001)	-0.38 (0.48)	77	-0.78 (.001)
PEX	-0.74 (0.51)	15	-1.46 (.001)	-0.83 (0.70)	13	-1.19 (.001)
POWG	-0.31 (0.54)	58	-0.58 (.001)	-0.26 (0.38)	54	-0.69 (.001)
Makulopathie	-0.22 (0.41)	85	-0.54 (.001)	-0.30 (0.41)	68	-0.73 (.001)
AMD	-0.23 (0.40)	69	-0.58 (.001)	-0.26 (0.38)	51	-0.70 (.001)
Epiretinale Gliose	-0.14 (0.38)	11	-0.36 (.265)	-0.26 (0.26)	16	-0.97 (.001)
Gefäßpathologie & DMP	-0.13 (0.21)	7	-0.63 (.150)	-0.25 (0.19)	4	-1.31 (.080)
Amblyopie	-0.23 (0.20)	30	-1.11 (.001)	-0.26 (0.30)	27	-0.85 (.001)
Hohe Myopie	-0.44 (0.40)	7	-1.11 (.026)	-0.24 (0.38)	5	0.64 (.229)
Amotio retinae	-0.44 (0.39)	8	-1.14 (.015)	-0.35 (0.40)	6	-0.87 (.087)
Multimorbid	-0.12 (0.52)	22	-0.29 (.295)	-0.12 (0.51)	19	-0.24 (.314)

Anmerkung: *M*= Mittlere Veränderung des BCVA, *d*= Cohan's d, Signifikanzen beziehen sich auf ungerichtete gepaarte *t*-Tests. POWG: primäres Offenwinkelglaukom; PEX: Pseudoexfoliation; AMD: altersbedingte Makulopathie; DMP: diabetische Makulopathie

Für die Interpretation der *t*-Tests wird ein Bonferroni-korrigiertes Alpha-Niveau von p_{adj}= .003 festgelegt. Von dieser Basis ausgehend, zeigte ein *t*-Test für abhängige Stichproben signifikante Verbesserungen des bestkorrigierten Visus nach 6 Monaten, sowohl für Patienten ohne Vorerkrankungen, *t*(824)= -26.08, *p*< .001, *d*= -0.91, als auch für Patienten mit Vorerkrankungen, *t*(243)= 9.55, *p*< .001, *d*= -0.61.
Wie in Tabelle 3 dargestellt, verbesserte sich der Visus der Patienten ohne Vorerkrankungen nach 6 Monaten um -0.32 logMAR, und der Visus der Patienten mit Vorerkrankungen um -0.28 logMAR.
Eine Betrachtung der einzelnen Subgruppen der Vorerkrankungen zeigte, dass Patienten, die an Gefäßpathologien & DMP (*p*= .150), Amotio retinae (*p*= .015), Epiretinaler Gliose (*p*= .265) und hoher Myopie (*p*= .026) erkrankt sind, keine signifikante Verbesserung des Visus verzeichneten. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass alle genannten Patientengruppen nur sehr gering vertreten waren. Aus diesem Grund kann die mangelnde Signifikanz gegebenenfalls auf eine geringe statistische Power zurückgeführt werden. Die Gruppe der Multimorbiden zeigte ebenfalls keine signifikante Verbesserung (*p*= .295) und verfügte mit *d*= -0.29 über die kleinste und als gering einzustufende Effektstärke. Die größte Verbesserung erzielten Patienten mit PEX mit einer Verbesserung des Visus um -0.74 logMAR. Die Gruppe der Patienten mit Makulopathie erreichte eine Verbesserung des Visus um -0.22 logMAR, was dem Ergebnis der Patienten mit Amblyopie mit einer Verbesserung um -0.23 logMAR ähnelte.
Die Effektstärken der Verbesserungen liegen zwischen *d*= -1.46 und *d*= -0.29 für Patienten mit Vorerkrankungen, was nach Cohan (1988) einer kleinen bis sehr großen Effektstärke entspricht, sodass das Operationsergebnis mit Blick auf den Visus zwischen den Patientengruppen deutlich schwankt. Patienten ohne Vorerkrankungen zeigten eine Effektstärke von *d*= -0.91, was einem großen Effekt entspricht [52].

Weiterhin zeigten sich signifikante Verbesserungen des bestkorrigierten Visus nach 12 Monaten sowohl für Patienten ohne Vorerkrankungen, *t*(864)= -27.30, *p*< .001, *d*= -0.93, als auch für Patienten mit Vorerkrankungen, *t*(205)= -10.11, *p*< .001, *d*= -0.70. Im Durchschnitt verbesserte sich der Visus der Patienten ohne Vorerkrankungen um -0.33 logMAR und der Visus der Patienten mit Vorerkrankungen um -0.31 logMAR.
Eine Betrachtung der einzelnen Subgruppen der Vorerkrankungen zeigte, dass Patienten, die an Gefäßpathologien & DMP (*p*= .080) und Amotio (*p*= .087) erkrankt sind, keine signifikante Verbesserung des Visus 12 Monate postoperativ verzeichneten. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese zwei Patientengruppen die geringsten Patientenzahlen hatten. Die geringste (*D*= -0.12), nicht signifikante (*p*= .314) und gemäß der Effektstärke (*d*= -0.24) insgesamt geringe Verbesserung zeigten multimorbide Patienten. Vier der

Patientengruppen, POWG (p= .001), AMD (p= .001), epiretinale Gliose(p= .001) sowie Amblyopie (p= .001) verbesserten sich jeweils um -0.26 logMAR.
Die größte Verbesserung erzielten Patienten mit PEX (p= .001) mit einer Verbesserung des Visus um -0.83 logMAR.
Die Effektstärken der Verbesserungen liegen zwischen d= -0.24 und d= -1.31 für Patienten mit Vorerkrankungen, was einer kleinen bis sehr großen Effektstärke entspricht. Patienten ohne Vorerkrankungen zeigten eine Effektstärke von d= -0.93, was einem großen Effekt entspricht.

Tabelle 4: Vergleich der Mittleren Veränderung des BCVA nach 6 und 12 Monaten zwischen Patienten mit und ohne Visuslimitationen

	Differenz der mittleren Veränderung nach 6 Monaten				Differenz der mittleren Veränderung nach 12 Monaten			
Gruppe	*M (±SD)*	*D*	*n*	*d(p)*	*M (±SD)*	*D*	*n*	*d(p)*
Ohne Visuslimitationen	-0.32 (0.35)				-0.33 (0.36)			
Mit Visuslimitationen	-0.28 (0.45)	-0.04	244	-0.12 (.164)	-0.31 (0.44)	-0.02	206	-0.08 (.392)
Glaukom	-0.37 (0.54)	0.05	85	0.14 (.389)	-0.38 (0.48)	0.05	77	0.11 (.455)
PEX	-0.74 (0.51)	0.42	15	1.19 (.006)	-0.83 (0.70)	0.5	13	1.35 (.025)
POWG	-0.31 (0.54)	-0.02	58	-0.02 (.903)	-0.26 (0.38)	-0.07	54	-0.20 (.149)
Makulopathie	-0.22 (0.41)	-0.10	85	-0.27 (.016)	-0.30 (0.41)	-0.03	68	-0.09 (.474)
AMD	-0.23 (0.40)	-0.09	69	-0.25 (.050)	-0.26 (0.38)	-0.07	51	-0.19 (.181)
Epiretinale Gliose	-0.14 (0.38)	-0.18	11	-0.52 (.087)	-0.26 (0.26)	-0.07	16	-0.22 (.389)
Gefäßpathologie & DMP	-0.13 (0.21)	-0.19	7	-0.54 (.153)	-0.25 (0.19)	-0.08	4	-0.23 (.640)
Amblyopie	-0.23 (0.21)	-0.09	30	-0.27 (.153)	-0.26 (0.30)	-0.07	27	-0.21 (.284)
Hohe Myopie	-0.44 (0.40)	0.12	7	0.35 (.355)	-0.24 (0.38)	-0.09	5	-0.26 (.560)
Amotio retinae	-0.44 (0.39)	0.12	8	0.34 (.344)	-0.35 (0.40)	0.02	6	0.04 (.916)
Multimorbid	-0.12 (0.52)	-0.20	22	-0.56 (.083)	-0.12 (0.51)	-0.21	19	-0.59 (.086)

Anmerkung: *M*= Mittlere Veränderung des BCVA, *d*= Cohan's d, Signifikanzen beziehen sich auf ungerichtete gepaarte *t*-Tests. POWG: primäres Offenwinkelglaukom; PEX: Pseudoexfoliation; AMD:

altersbedingte Makulopathie; DMP: diabetische Makulopathie; *D*= Differenz zwischen den BCVA-Werten der Gruppen und der Kontrollgruppe ohne Visuslimitationen

Da sich die Gruppengrößen von Untersuchungsgruppe (UG) und Kontrollgruppe (KG) stark unterscheiden, wurde der Welch-Test anstelle des *t*-Tests eingesetzt. Das Signifikanzniveau wird nach Bonferroni korrigiert und auf α_{adj}= .003 festgelegt.
Ein Welch-Test für unabhängige Stichproben zeigte, dass sich der BCVA nach 6 Monaten bei Patienten mit Visuslimitationen nicht signifikant weniger verbessert, als bei Patienten ohne Visuslimitationen $t(335.1)= -1.40$, $p= .164$, $d= -0.12$.
Wie Tabelle 4 aufzeigt, verbesserten sich Patienten mit Visuslimitationen im Mittel um 0.04 logMAR weniger als Patienten ohne Visuslimitationen. Dieser Unterschied zeigte eine sehr kleine Effektstärke von $d= -0.12$. Eine Betrachtung der einzelnen Vorerkrankungen ergab, dass keine der Gruppen mit Vorerkrankungen sich signifikant von der Kontrollgruppe unterschied.
Eine Ausnahme bilden Patienten mit PEX, die im Vergleich zu Patienten ohne Visuslimitationen sogar eine annähernd signifikant stärkere Verbesserung zeigten, $p= .006$, $d= 1.19$.
Auch Patienten mit Glaukom, hoher Myopie und Amotio zeigten im Vergleich zu Patienten ohne Visuslimitationen eine stärkere Verbesserung, diese lag jedoch nicht über dem Signifikanzniveau.
Zudem zeigte sich, dass sich der BCVA nach 12 Monaten bei Patienten mit Visuslimitationen nicht signifikant weniger verbesserte, als bei Patienten ohne Visuslimitationen, $t(275.7)= -0.86$, $p= .392$, $d= -0.08$.
Im Mittel verbesserten sich Patienten mit Visuslimitationen um 0.03 logMAR weniger als Patienten ohne Visuslimitationen. Diese Differenz zeigte eine sehr kleine Effektstärke von $d= -0.08$. Eine Betrachtung der einzelnen Vorerkrankungen ergab, dass Patienten mit PEX eine stärkere Verbesserung des Visus zeigten als Patienten ohne Vorerkrankungen, auch wenn dieser Befund nicht das Signifikanzniveau erreichte. Multimorbide Patienten verbesserten sich deutlich weniger als Patienten ohne Visuslimitationen, doch auch hier zeigte sich die Differenz nicht signifikant.

4.3 Ergebnisse ECC

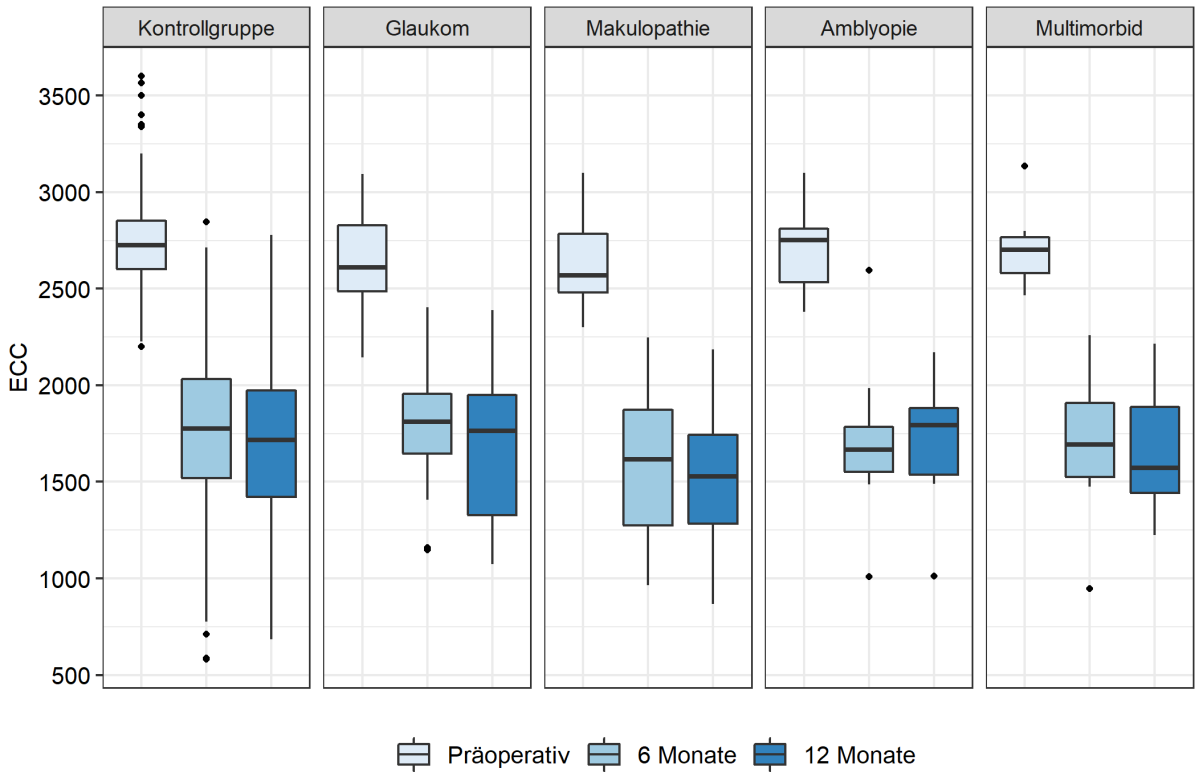


Abbildung 6: Boxplot zur Varianzanalyse ECC

Die in Abbildung 5 dargestellte mixed ANOVA mit den oben genannten Messzeitpunkten zeigte einen signifikanten Haupteffekt des Messzeitpunktes, $F(2, 728)= 384.3$, $p<.001$, $\eta_p^2= .51$. Von der Transplantation zur postoperativen Messung nach 6 Monaten zeigte sich eine deutliche Reduktion der ECC-Zahl, -988 ECC, $p< .001$. Die ECC-Zahl reduzierte sich zwischen der postoperativen Messung nach 6 Monaten und der postoperativen Messung nach 12 Monaten nicht mehr signifikant, lediglich um -53 ECC, $p= .119$.

Es zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit, $F(4, 364)= 2.1$, $p= .083$, $\eta_p^2= .02$. Die Zahl der Endothelzellen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Auch der Interaktionseffekt zwischen Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt zeigte sich nicht signifikant, $F(8, 728)= 0.4$, $p= .947$, $\eta_p^2= .00$. Dies lässt den Schluss zu, dass die ECC-Zahl nach der Operation nicht von visuslimitierenden Vorerkrankungen beeinträchtigt wird.

Die Voraussetzungen der gemischt faktoriellen ANOVA waren mit Blick auf die Sphärizität (Mauchly-Test) und die Normalverteilung verletzt.

Tabelle 5: Mittlere Veränderung des ECC nach 6 und 12 Monaten

	Mittlere Veränderung nach 6 Monaten				Mittlere Veränderung nach 12 Monaten			
Gruppe	*M (±SD)*	%	*n*	*d (p)*	*M (±SD)*	%	*n*	*d (p)*
Gesamt	-1000 (421)	36.7	680	-2.37 (.001)	-1050 (438)	38.5	726	-2.40 (.001)
Ohne Visuslim.	-1018 (425)	37.1	528	-2.40 (.001)	-1050 (447)	38.4	596	-2.35 (.001)
Mit Visuslim.	-937 (402)	35.1	152	-2.33 (.001)	-1051 (399)	39.3	130	-2.64 (.001)
Glaukom	-902 (343)	33.4	47	-2.63 (.001)	-1017 (409)	37.8	43	-2.49 (.001)
PEX	-972 (467)	35.4	6	-2.08 (.004)	-1339 (207)	52.4	3	-6.46 (.008)
POWG	-858 (294)	31.9	35	-2.92 (.001)	-918 (348)	34.2	36	-2.64 (.001)
Makulopathie	-974 (461)	37.0	65	-2.11 (.001)	-1106 (444)	41.9	47	-2.49 (.001)
AMD	-978 (484)	37.4	49	-2.02 (.001)	-1134 (448)	43.2	35	-2.53 (.001)
Epiretinale Gliose	-1005 (417)	37.6	12	-2.41 (.001)	-961 (422)	36.3	13	-2.28 (.001)
Gefäßpath. & DMP	-642 (220)	24.8	4	-2.91 (.010)	-807 (212)	30.7	3	-3.80 (.022)
Amblyopie	-952 (356)	35.2	19	-2.67 (.001)	-1029 (275)	37.9	20	-3.75 (.001)
Hohe Myopie	-984 (362)	33.1	3	-2.72 (.042)	-1041 (436)	35.4	4	-2.39 (.071)
Amotio retinae	-784 (515)	30.8	3	-1.52 (.119)	-1275 (551)	46.5	3	-2.31 (.057)
Multimorbid	-972 (399)	36.4	11	-2.44 (.001)	-989 (356)	37.8	10	-2.78 (.001)

Anmerkung: *M*= Mittlere Veränderung des ECC, *d*= Cohan's d, Signifikanzen beziehen sich auf ungerichtete gepaarte *t*-Tests. POWG: primäres Offenwinkelglaukom; PEX: Pseudoexfoliation; AMD: altersbedingte Makulopathie; DMP: diabetische Makulopathie

Aufgrund der multiplen Tests wird ein korrigiertes Alphaniveau von α_{adj}= .003 festgelegt. Wie die Tabelle 5 belegt, zeigten die eingesetzten *t*-Tests für abhängige Stichproben eine signifikante Reduktion der ECC nach 6 Monaten im Vergleich zur ECC-Zahl zum Zeitpunkt der Transplantation, sowohl für Patienten ohne Vorerkrankungen, *t*(529)= -55.11, *p*= .001, *d*= -2.39, als auch für Patienten mit Vorerkrankungen, *t*(151)= -28.71, *p*= .001, *d*= -2.33.
Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen der Vorerkrankungen zeigte sich, dass alle Patientengruppen eine Reduktion der ECC-Zahl nach 6 Monaten verzeichneten. Dabei zeigten sich durchgehend sehr hohe Effektstärken zwischen *d*= -1.52 und *d*= -2.92. Patienten mit Amotio, hoher Myopie, PEX und Gefäßpathologien & DMP erreichten nicht das angestrebte Signifikanzniveau von α_{adj}= .003, was vermutlich auf die geringe Stichprobengröße von maximal *n*= 6 zurückzuführen ist, da die Effektstärken als sehr groß zu bewerten sind.

Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Reduktion der ECC nach 12 Monaten im Vergleich zur ECC-Zahl zum Zeitpunkt der Transplantation, sowohl für Patienten ohne Vorerkrankungen, *t*(595)= -57.38, *p*= .001, *d*= -2.35, als auch für Patienten mit Vorerkrankungen, *t*(129)= -30.05, *p*= .001, *d*= -2.64.
Eine Betrachtung der einzelnen Subgruppen der Vorerkrankungen zeigte, dass alle Patientengruppen eine Reduktion der ECC-Zahl nach 12 Monaten verzeichneten. Dabei zeigten sich durchgehend sehr hohe Effektstärken zwischen *d*= -2.31 und *d*= -6.46. Für die Patientengruppen mit PEX, hoher Myopie, Amotio retinae und Gefäßpathologien & DMP zeigten sich die gefundenen Unterschiede als nicht signifikant. Alle diese Patientengruppen beinhalten weniger als 10 Patienten, sodass die mangelnde Signifikanz wahrscheinlich auf einen β-Fehler zurückzuführen ist.

Tabelle 6: Vergleich der Mittleren Veränderung des ECC nach 6 und 12 Monaten zwischen Patienten mit und ohne Visuslimitationen

	Differenz der mittleren Veränderung nach 6 Monaten				Differenz der mittleren Veränderung nach 12 Monaten			
Gruppe	*M (±SD)*	*D*	*n*	*d(p)*	*M (±SD)*	*D*	*n*	*d(p)*
Ohne Visuslimitationen	-1018 (425)				-1050 (447)			
Mit Visuslimitationen	-937 (402)	-81	152	-0.20 (.035)	-1051 (399)	1	130	-0.00 (.979)
Glaukom	-902 (343)	-116	47	-0.28 (.033)	-1017 (409)	-33	43	-0.07 (.642)
PEX	-972 (191)	-46	6	-0.11 (.791)	-1339 (207)	289	3	0.65 (.262)
POWG	-858 (294)	-161	35	-0.38 (.004)	-918 (348)	-131	36	-0.30 (.037)
Makulopathie	-974 (461)	-44	65	-0.10 (.432)	-1106 (444)	56	47	0.13 (.406)
AMD	-978 (484)	-41	49	-0.09 (.529)	-1134 (448)	84	35	0.19 (.279)
Epiretinale Gliose	-1005 (417)	-13	12	-0.03 (.914)	-961 (422)	-88	13	-0.20 (.481)
Gefäßpathologie & DMP	-642 (220)	-377	4	-0.89 (.077)	-807 (212)	-243	3	-0.54 (.348)
Amblyopie	-952 (356)	-67	19	-0.16 (.499)	-1029 (275)	-20	20	-0.05 (.755)
Hohe Myopie	-984 (362)	-35	3	-0.08 (.942)	-1041 (436)	-8	4	-0.02 (.971)
Amotio retinae	-784 (515)	-234	3	-0.55 (.343)	-1275 (551)	225	3	0.51 (.384)
Multimorbid	-972 (399)	-46	11	-0.11 (.721)	-989 (356)	-61.0	10	-0.14 (.668)

Anmerkung: *M*= Mittlere Veränderung des ECC, *d*= Cohan's d, Signifikanzen beziehen sich auf ungerichtete gepaarte *t*-Tests. POWG: primäres Offenwinkelglaukom; PEX: Pseudoexfoliation; AMD:

altersbedingte Makulopathie; DMP: diabetische Makulopathie, *D*= Differenz zwischen den ECC-Werten der Gruppen und der Kontrollgruppe ohne Visuslimitationen

Bei stark variierender Gruppengröße von UG und KG wurde der Welch-Test anstelle des *t*-Tests eingesetzt. Das Signifikanzniveau wird nach Bonferroni korrigiert und auf α_{adj}= .003 festgelegt.
Ein *t*-Test für unabhängige Stichproben zum Vergleich der Hauptgruppen ohne Bonferroni-Korrektur zeigte, dass sich die Veränderung der ECC-Zahl nach 6 Monaten zwischen Patienten mit Visuslimitationen und Patienten ohne Visuslimitationen signifikant unterscheidet, *t*(678)= -2.12, *p*= .035, *d*= -0.20. Die Ergebnisse werden in Tabelle 6 dargestellt. Der Unterschied liegt darin, dass die Patienten mit Visuslimitationen weniger Endothelzellen verloren als die Patienten ohne Visuslimitationen.
Die Patienten mit Visuslimitationen verloren im Mittel 75 ECC weniger als Patienten ohne Visuslimitationen. Dieses Delta zeigte eine kleine Effektstärke von *d*= -0.20.
Eine Betrachtung der einzelnen Vorerkrankungen ergab, dass keine der Gruppen mit Vorerkrankungen nach 6 Monaten signifikant mehr ECC verlor als Patienten ohne Vorerkrankungen. Im Gegenteil, alle Patientengruppen mit Visuslimitationen verloren weniger ECC.

Es zeigte sich jedoch, dass sich die Veränderung der ECC-Zahl nach 12 Monaten zwischen Patienten mit Visuslimitationen und Patienten ohne Visuslimitationen nicht mehr signifikant unterscheidet, *t*(724)= -0.03, *p*= .979, *d*= -0.00.
Der Mittelwert der Patienten mit Visuslimitationen zeigte nach 12 Monaten 1 ECC weniger als bei Patienten ohne Visuslimitationen. Dieser Unterschied zeigte eine sehr kleine Effektstärke von *d*= -0.00.
Eine Betrachtung der einzelnen Vorerkrankungen ergab, dass keine der Gruppen mit Vorerkrankungen nach 12 Monaten signifikant mehr oder weniger ECC verlor, als Patienten ohne Vorerkrankungen.

4.4 Ergebnisse Pachymetrie (Hornhautdicke)

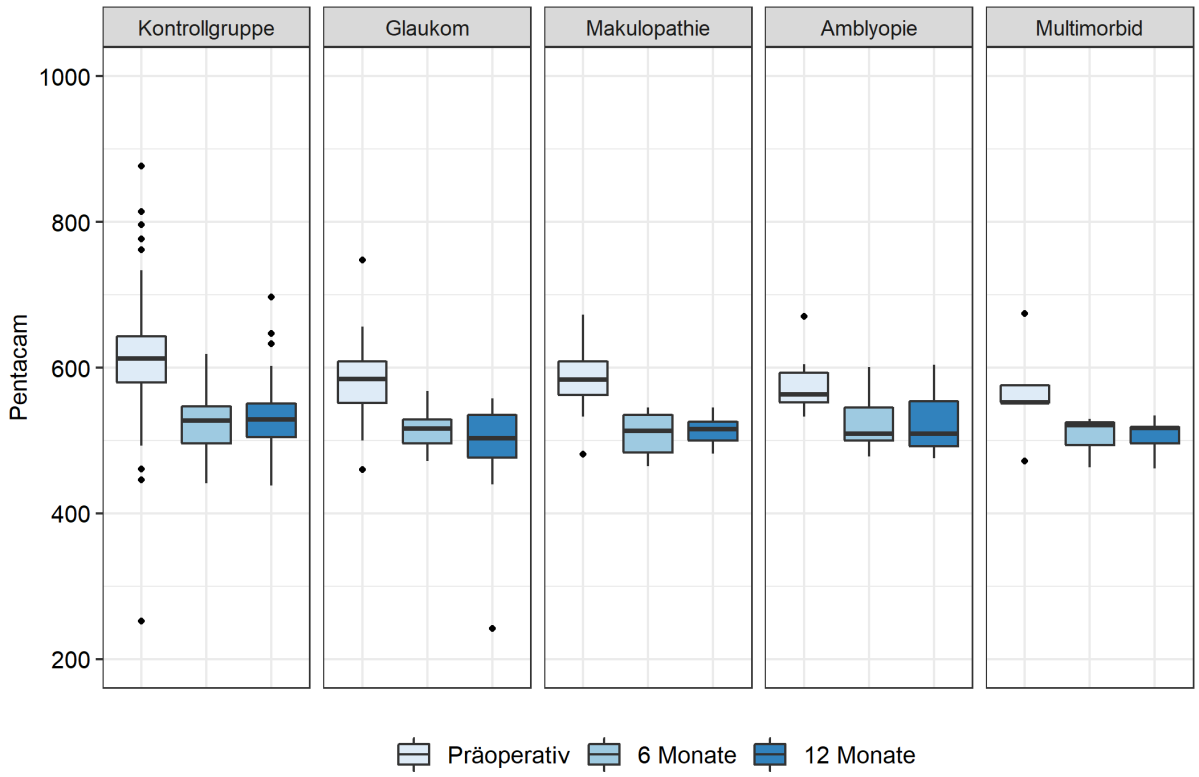


Abbildung 7: Boxplot zur Varianzanalyse Hornhautdicke

Die Varianzanalyse zur Hornhautdicke zeigte einen signifikanten Haupteffekt des Messzeitpunktes, $F(2, 464)= 38.7$, $p<.001$, $\eta_p^2= .14$. Wie in der Abbildung 6 dargelegt, zeigt sich, dass von der präoperativen zur postoperativen Messung nach 6 Monaten eine deutliche Reduktion der Hornhautdickenwerte stattfand, -69.7µm, $p < .001$. Die Werte blieben zwischen der postoperativen Messung nach 6 Monaten und der postoperativen Messung nach 12 Monaten konstant, 2.5, $p= .469$.

Die Varianzanalyse ergab auch einen signifikanten Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit, $F(4, 232)= 3.3$, $p= .013$, $\eta_p^2= .05$. Die Kontrollgruppe zeigte unabhängig vom Messzeitpunkt leicht höhere Pentacam-Werte als die Patienten mit Vorerkrankungen.

Der Interaktionseffekt zwischen Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt zeigte sich nicht signifikant, $F(8, 464)= 1.0$, $p= .420$, $\eta_p^2= .02$. Dies deutet darauf hin, dass die Pentacam-Werte nach der Operation nicht von visuslimitierenden Vorerkrankungen beeinträchtigt werden.

Die Voraussetzungen der gemischt faktoriellen ANOVA waren mit Blick auf die Sphärizität, die Homogenität der Kovarianzen und die Normalverteilung verletzt.

Tabelle 7: Mittlere Veränderung der Pachymetrie nach 6 und 12 Monaten

	Mittlere Veränderung nach 6 Monaten			Mittlere Veränderung nach 12 Monaten		
Gruppe	*M (±SD)*	*n*	*d(p)*	*M (±SD)*	*n*	*d(p)*
Gesamt	-90.0 (81.7)	425	-1.10 (.001)	-83.9 (74.9)	485	-1.12 (.001)
Ohne Visuslimitationen	-91.6 (78.8)	328	-1.16 (.001)	-84.8 (77.3)	389	-1.10 (.001)
Mit Visuslimitationen	-84.6 (91.0)	97	-0.93 (.001)	-80.1 (64.8)	96	-1.24 (.001)
Glaukom	-74.6 (120.5)	34	-0.62 (.001)	-81.1 (64.8)	34	-1.25 (.001)
PEX	-101.2 (47.8)	6	-2.12 (.004)	-83.0 (51.9)	7	-1.60 (.005)
POWG	-78.0 (142.8)	23	-0.55 (.016)	-75.6 (66.7)	24	-1.13 (.001)
Makulopathie	-89.4 (63.2)	31	-1.42 (.001)	-82.7 (49.0)	31	-1.69 (.001)
AMD	-91.3 (64.1)	27	-1.42 (.001)	-78.4 (45.6)	25	-1.72 (.001)
Epiretinale Gliose	-71.0 (8.5)	2	-8.37 (.054)	-90.0 (29.4)	4	-3.06 (.009)
Gefäßpathologie & DMP	-143.3 (116.5)	3	-1.23 (.167)	-146.7 (111.9)	3	-1.31 (.151)
Amblyopie	-78.2 (42.5)	13	-1.84 (.001)	-76.2 (64.9)	14	-1.18 (.001)
Hohe Myopie	-63.0 (36.8)	2	-1.71 (.249)	-48.0 (50.9)	2	-0.94 (.410)
Amotio retinae	-95.5 (122.7)	6	-0.78 (.115)	-30.8 (96.3)	5	-0.32 (.514)
Multimorbid	-94.0 (87.1)	8	-1.08 (.019)	-87.3 (82.5)	7	-1.06 (.031)

Anmerkung: *M*= Mittlere Veränderung der Pachymetrie in µm, *d*= Cohan's d, Signifikanzen beziehen sich auf ungerichtete gepaarte *t*-Tests. POWG: primäres Offenwinkelglaukom; PEX: Pseudoexfoliation; AMD: altersbedingte Makulopathie; DMP: diabetische Makulopathie

Von einem Bonferroni-korrigierten Alpha-Niveau von p_{adj}= .003 festgelegt. Von dieser Basis ausgehend, zeigte der in Tabelle 7 zusammengefasste *t*-Test für abhängige Stichproben signifikante Verbesserungen der Pentacam-Werte nach 6 Monaten, sowohl für Patienten ohne Vorerkrankungen, *t*(327)= -21.03, *p*= .001, *d*= -1.16, als auch für Patienten mit Vorerkrankungen, *t*(96)= -9.15, *p*= .001, *d*= -0.93. Im Durchschnitt reduzierte sich die Hornhautdicke der Patienten ohne Vorerkrankungen um 91.6µm und die Hornhautdicke der Patienten mit Vorerkrankungen um 84.6µm.
Eine Inaugenscheinnahme der einzelnen Subgruppen der Vorerkrankungen zeigte, dass Patienten, die an Gefäßpathologien & DMP (*p*= .167), Amotio (*p*= .115), hoher Myopie (*p*= .249), Epiretinaler Gliose (*p*= .054), POWG (*p*= .016) oder PEX (*p*= .004) erkrankt sind, keine signifikante Veränderung der Hornhautdicke verzeichneten. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass alle genannten Patientengruppen nur sehr gering vertreten waren. Aus diesem Grund kann die mangelnde Signifikanz sehr wahrscheinlich auf eine geringe statistische Power zurückgeführt werden. Die Effektstärken der Verbesserungen liegen zwischen *d*= -0.55 und *d*= -8.37 für Patienten mit Vorerkrankungen, was nach Cohan (1988) einer mittleren bis sehr großen Effektstärke entspricht. Patienten ohne Vorerkrankungen zeigten eine Effektstärke von *d*= -1.16, was einem sehr großen Effekt entspricht [52].
Überdies zeigten sich signifikante Verbesserungen der Pentacam-Werte nach 12 Monaten, sowohl für Patienten ohne Vorerkrankungen, *t*(388)= -21.66, *p*= .001, *d*= -1.10, als auch für Patienten mit Vorerkrankungen, *t*(95)= -12.11, *p*= .001, *d*= -1.24. Im Durchschnitt reduzierte sich die Hornhautdicke der Patienten ohne Vorerkrankungen um 84.8µm und die Hornhautdicke der Patienten mit Vorerkrankungen um 80.1µm.
Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen der Vorerkrankungen zeigte sich, dass Patienten, die an Gefäßpathologien & DMP (*p*= .151), Amotio retinae (*p*= .514), hoher Myopie (*p*= .410), Epiretinaler Gliose (*p*= .009) oder PEX (*p*= .005) erkrankt sind sowie multimorbide Patienten (*p*= .031) keine signifikante Veränderung der Hornhautdicke verzeichneten. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass alle genannten Patientengruppen nur sehr gering vertreten waren. Aus diesem Grund kann die mangelnde Signifikanz sehr wahrscheinlich auf eine geringe statistische Power zurückgeführt werden.
Die Effektstärken der Verbesserungen liegen zwischen *d*= -0.32 und *d*= -3.06 für Patienten mit Vorerkrankungen, was nach Cohan (1988) einer kleinen bis sehr großen Effektstärke entspricht. Patienten ohne Vorerkrankungen zeigten eine Effektstärke von *d*= -1.10, was einen großen Effekt anzeigt [52].

Tabelle 8: Vergleich der Mittleren Veränderung der Pachymetrie nach 6 und 12 Monaten zwischen Patienten mit und ohne Visuslimitationen

	Differenz der mittleren Veränderung nach 6 Monaten				Differenz der mittleren Veränderung nach 12 Monaten			
Gruppe	*M (±SD)*	*D*	*n*	*d(p)*	*M (±SD)*	*D*	*n*	*d(p)*
Ohne Visuslimitationen	-91.6 (78.8)				-84.8 (77.2)			
Mit Visuslimitationen	-84.6 (91.0)	-7.0	97	-0.09 (.462)	-80.1 (64.8)	-4.8	96	-0.06 (.578)
Glaukom	-74.6 (120.5)	-17.0	34	-0.20 (.260)	-81.1 (64.8)	-3.8	34	-0.05 (.782)
PEX	-101.2 (47.8)	9.6	6	0.12 (.766)	-83.0 (51.9)	-1.8	7	-0.02 (.950)
POWG	-78.0 (142.8)	-13.6	23	-0.16 (.656)	-75.6 (66.7)	-9.2	24	-0.12 (.568)
Makulopathie	-89.4 (63.2)	-2.1	31	-0.03 (.884)	-82.7 (49.0)	-2.1	31	-0.03 (.880)
AMD	-91.3 (64.1)	-0.3	27	-0.00 (.987)	-78.4 (45.6)	-6.4	25	-0.09 (.681)
Epiretinale Gliose	-71.0 (8.5)	-20.6	2	-0.26 (.713)	-90.0 (29.4)	5.2	4	0.07 (.894)
Gefäßpathologie & DMP	-143.3 (116.5)	51.8	3	0.65 (.260)	-146.7 (111.9)	61.8	3	0.80 (.169)
Amblyopie	-78.2 (42.5)	-13.3	13	-0.17 (.545)	-76.2 (64.9)	-8.6	14	-0.11 (.680)
Hohe Myopie	-63.0 (36.8)	-28.6	2	-0.36 (.610)	-48.0 (50.9)	-36.8	2	-0.48 (.501)
Amotio retinae	-95.5 (122.7)	3.4	6	0.05 (.904)	-30.8 (96.3)	-54.0	5	-0.70 (.122)
Multimorbid	-94.0 (87.1)	-2.4	8	-0.03 (.931)	-87.3 (82.5)	2.5	7	0.03 (.934)

Anmerkung: *M*= Mittlere Veränderung der Pachymetrie in µm, *d*= Cohan's d, Signifikanzen beziehen sich auf ungerichtete gepaarte *t*-Tests. POWG: primäres Offenwinkelglaukom; PEX: Pseudoexfoliation; AMD:

altersbedingte Makulopathie; DMP: diabetische Makulopathie, *D*= Differenz zwischen den Pachymetrie-Werten der Gruppen und der Kontrollgruppe ohne Visuslimitationen

Anstelle eines *t*-Tests wurde bei stark abweichender Gruppengröße von UG und KG der Welch-Test eingesetzt. Das Signifikanzniveau wird nach Bonferroni korrigiert und auf α_{adj}=.003 festgelegt.
Der in Tabelle 8 dargestellte Welch-Test für unabhängige Stichproben zeigte, dass sich die Veränderung der Hornhautdicke nach 6 Monaten bei Patienten mit Visuslimitationen nicht signifikant anders verhält, als bei Patienten ohne Visuslimitationen, $t(423)= -0.74$, $p= .462$, $d= -0.09$.
Die Hornhautdicke von Patienten mit Visuslimitationen reduzierte sich im Mittel um 7.0µm weniger als die Hornhautdicke von Patienten ohne Visuslimitationen. Diese Differenz zeigte eine sehr kleine Effektstärke von $d= -0.09$. Eine Betrachtung der einzelnen Vorerkrankungen ergab, dass keine der Gruppen mit Vorerkrankungen sich signifikant von der Kontrollgruppe unterschied.

Des Weiteren zeigte sich, dass sich die Veränderung der Hornhautdicke nach 12 Monaten bei Patienten mit Visuslimitationen nicht signifikant anders verhält als bei Patienten ohne Visuslimitationen, $t(483)= -0.56$, $p= .578$, $d= -0.06$.
Im Mittel reduzierte sich die Hornhautdicke von Patienten mit Visuslimitationen um 4.8µm weniger als die Hornhautdicke von Patienten ohne Visuslimitationen. Diese Abweichung zeigte eine sehr kleine Effektstärke von $d= -0.06$. Auch hier zeigte eine Betrachtung der einzelnen Gruppen mit Vorerkrankungen keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe.

5 Diskussion

5.1 Struktur des Patientenkollektivs

Die untersuchte Patientenkohorte entspricht in Hinblick auf potenziell ergebnisbeeinflussende Merkmale dem Patientenkollektiv anderer Studien zu dem Thema DMEK. Es handelt sich meist um Patienten fortgeschrittenen Alters; Der Altersdurchschnitt der hier untersuchten Patientenkohorte beträgt 69,93±10,70 Jahre. Auch das Geschlechterverhältnis mit deutlich mehr weiblichen Patienten (1168 weiblich, 838 männlich) sowie das Indikationsspektrum (1799 FED, 145 PBK, 297 andere) lassen sich gut mit den Daten bereits publizierter Studien vergleichen. Der Anteil der zum Operationszeitpunkt bereits pseudophaker Patienten mit Visuslimitationen liegt in dieser Arbeit bei 62,2 % und entspricht damit der Mehrheit, auch dies ist im Vergleich mit anderen Studien übereinstimmend [5,53,54,55].

Zusammenfassend handelt es sich also um eine Kohorte höheren Alters mit einer Mehrzahl weiblicher, meist pseudophaker Patienten und der FED und PBK als häufigster Indikation. Bei Betrachtung der beiden Hauptgruppen untereinander zeigt sich ein ähnliches, jedoch nicht übereinstimmendes Profil.

In Hinblick auf das Indikationsspektrum fällt auf, dass zwar in beiden Hauptgruppen die FED die häufigste Indikation darstellt, der Anteil der PBK als Indikation jedoch beachtlich voneinander abweicht. So zeigt sich ein Verhältnis von PBK zu FED in der Kontrollgruppe von 6,41% und in der Gruppe der visuslimitierten Patienten von 14,56%, was mehr als dem doppelten Anteil entspricht. Der Linsenstatus liegt bei den Patienten mit Visuslimitation bei 62,2% pseudophaken Patienten und damit deutlich in der Überzahl, während in der Kontrollgruppe nur 46,2% Patienten präoperativ eine Kunstlinse besitzen. Das Geschlechterverhältnis in beiden Gruppen unterscheidet sich kaum, auffällig ist jedoch, dass die Gruppe der Patienten mit Visuslimitationen im Durchschnitt knapp 3 Jahre älter ist als die Kontrollgruppe. Dies sollte bei der Auswertung der postoperativen Ergebnisse berücksichtigt werden, da ein höheres Alter mit weiteren Komorbiditäten, einer langsameren Heilungsrate, einer erhöhten Komplikationsrate und einer niedrigeren Compliance verbunden sein könnte [56,57]. Im Vergleich mit einer zeitgleich durchgeführten Studie mit ähnlicher Fragestellung zeigte sich ebenfalls ein geringer Unterschied zwischen dem Durchschnittsalter der untersuchten Patientengruppe und dem der Kontrollgruppe (Bayyoud et al.(2021): Gruppe 1 ohne Komorbiditäten oder bedeutende Voroperationen 70,4 (±8,47), Gruppe 2 mit Komorbiditäten oder bedeutenden Voroperationen 74,65 (±11,98)) [5].

Betrachtet man die verschiedenen Visuslimitationen untereinander, fällt auf, dass die Patientengruppe der multimorbiden Patienten das höchste Durchschnittsalter besitzt (78,58±9,54 Jahre), dicht gefolgt von der Patientengruppe mit altersbedingter Makulopathie (78,26±7,59Jahre). Das geringste Alter weisen die Patientengruppen hohe Myopie (60,08±9,27 Jahre) und Amotio retinae (61,20±7,11 Jahre) auf. Dabei ist zu beachten, dass beide Gruppen vergleichsweise klein und damit anfälliger für Verzerrungen durch Ausreißer sind. In fast allen Subgruppen mit Visuslimitationen überwiegt das weibliche Geschlecht, Ausnahmen hier sind Amotio retinae (20,0%), sowie Gefäßpathologien & DMP (37,5%), wobei auch hier auf eine geringe Patientenzahl hinzuweisen ist.

5.2 Interpretation der Ergebnisse

5.2.1 Postoperativ erreichter BCVA

Betrachtet man das Ergebnis des BCVA der insgesamt 2006 in dieser Studie untersuchten Augen prä- und postoperativ, zeigt sich eine Verbesserung von -0,31 logMAR nach 6 Monaten und -0,33 logMAR nach 12 Monaten. Diese schnelle und deutliche Verbesserung stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien zum Thema DMEK überein [6,9,10].

So zeigte sich in einer Studie von Treder et al (2017) eine Verbesserung des Visus aller eingeschlossenen Augen von -0,22 logMAR bereits innerhalb der ersten 3 Monate postoperativ [58]. In einer Studie von Schlögl et al (2016) wurde eine Verbesserung des Visus, alle einbezogenen Augen betrachtend, von ursprünglich 0,41 logMAR auf 0,27 logMAR nach 1 Jahr und auf 0,16 logMAR nach 5 Jahren beschrieben [6]. Eine aktuelle, niederländische Untersuchung von Dunker et al (2021) erreichte eine Verbesserung des BCVA um -0,33 logMAR innerhalb von 12 Monaten und um -0,37 logMAR innerhalb von zwei Jahren. In dieser Studie waren alle zwischen 2011 und 2018 mithilfe einer DMEK-Operation behandelten Patienten unabhängig von Visuslimitationen untersucht worden [59]. In der vorliegenden Arbeit wird der Visus aller Patienten mit und ohne Visuslimitationen über einen Zeitraum von 12 Monaten betrachtet. In dieser Follow-Up-Zeit sind Verbesserungen des Visus, die sich möglicherweise im zweiten postoperativen Jahr oder später entwickeln, nicht enthalten. Diese Langzeitverbesserungen sind jedoch in den zwei zuletzt genannten Studien zu beobachten. Der Vergleich mit anderen Studien zu diesem Thema ist häufig begrenzt, da viele Studien die hier untersuche Patientengruppe mit Visuslimitationen nicht in die Auswertung einbeziehen [60,61] oder sich auf bestimmte Visuslimitationen beschränken [62]. Dies wird auch bei Betrachtung der Visusergebnisse einer Studie von Hamzaoglu et al (2015) deutlich, welche alle Patienten mit visuslimitierenden Begleiterkrankungen ausschließt. Hier wurde durch die DMEK-Operation eine Verbesserung des Visus um -0,16 logMAR von

präoperativ 0,27 logMAR auf 0,11 logMAR 6 Monate nach Operation erreicht [63]. Ein solches postoperatives Ergebnis war im Falle der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientengruppe mit häufig vorbestehender Visuslimitation nicht zu erwarten. Alle Patienten eingeschlossen konnte hier 12 Monate postoperativ ein Visus von 0,19 logMAR ermittelt werden. In einer Studie von Heinzelmann et al (2016) wurde beschrieben, dass Patienten mit einer Bullösen Keratopathie als Indikation für eine Transplantation im Vergleich zu Patienten mit der Fuchs-Endotheldystrophie als Indikation schlechtere Visusergebnisse erzielten. Zudem konnte eine verlängerte Visus-Erholungszeit für diese Patienten beobachtet werden [64]. Da in der vorliegenden Arbeit der Anteil von Patienten mit der PBK als Operationsindikation in der Gruppe der visuslimitierten Patienten mehr als doppelt so groß ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die postoperativen Ergebnisse hierdurch zugunsten der Kontrollgruppe beeinflusst wurden. Auch in einer aktuellen Studie von Bayyoud et al (2021) zeigte sich eine deutlich höhere Patientenzahl mit PBK als Indikation für die DMEK-Operation in der Gruppe der Patienten mit Visuslimitation (34,7%) als in der Kontrollgruppe (8%) [5].

In einer Studie von Moshiri et al (2021) erzielten Patienten, welche bereits vor der DMEK-Operation pseudophak waren, 12 Monate postoperativ schlechtere Visusergebnisse als phake Patienten [65]. Da in der vorliegenden Arbeit 62,2% der Patienten mit Visuslimitationen bereits vor der DMEK-Operation pseudophak waren, ist dies bei der Auswertung des postoperativen Visus zu berücksichtigen.

Zusammenfassend zeigt sich, das gesamte Patientenkollektiv betrachtend, eine hochsignifikante Verbesserung des BCVA innerhalb des ersten postoperativen Jahres. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien überein, obwohl 22,28% der in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Patienten eine oder mehrere Visuslimitationen verzeichnen.

5.2.1.1 Unterschiede der postoperativ erreichten Visuswerte innerhalb der Kohorte

Im Vergleich der beiden Hauptgruppen untereinander zeigte sich eine deutliche Verbesserung des BCVA nach 6 Monaten, sowie geringer, aber der Tendenz folgend nach 12 Monaten, ohne einen signifikanten Haupteffekt durch die Gruppenzugehörigkeit. Im Durchschnitt verbesserte sich der Visus nach 12 Monaten um -0.33 logMAR für Patienten ohne Vorerkrankungen und um -0.31 logMAR für Patienten mit Vorerkrankungen. Unterschiedliche postoperativ erreichte Visuswerte entstehen vermutlich vor allem durch die präoperativ deutlich besseren Visuswerte der Kontrollgruppe, unabhängig von der Operation. So lag der untersuchte präoperative Visus der Kontrollgruppe bei 0,51 logMAR, während er in der Gruppe der Patienten mit Visuslimitationen 0,73 logMAR betrug. In der zeitgleich

durchgeführten Studie von Bayyoud et al (2021) zeigte sich ein deutliche Visusverbesserung 12 Monate postoperativ mit Werten von -0,4 logMAR in der Kontrollgruppe und -0,28 logMAR in der Gruppe der visuslimitierten Patienten mit einem signifikanten Unterschied der Ergebnisse beider Hauptgruppen [5]. Die um -0,07 logMAR stärkere Visusverbesserung der Kontrollgruppe von Bayyoud et al (2021) im Vergleich zu den Werten der Kontrollgruppe dieser Arbeit ist dabei wahrscheinlich durch die präoperativen Visuswerte zu begründen. So liegt der präoperative Visus der Kontrollgruppe bei Bayyoud et al (2021) bei 0,63 logMAR, während der präoperative Visus der Kontrollgruppe dieser Arbeit bei 0,51 logMAR liegt. Somit ist für die jeweilige Kontrollgruppe die Visusverbesserung im Vergleich zum Ausgangsvisus bei Bayyoud et al (2021) größer, der 12 Monate postoperativ erreichte Visus ist jedoch in dieser Arbeit besser (0,15 in dieser Arbeit; 0,23 bei Bayyoud et al (2021)).
Eine Betrachtung der einzelnen Subgruppen der Vorerkrankungen zeigte, dass Patienten, die an Gefäßpathologien & DMP und Amotio erkrankt sind, keine signifikante Verbesserung des Visus verzeichneten. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese beiden Patientengruppen die geringsten Patientenzahlen hatten. Die insgesamt geringste, nicht signifikante und gemäß der Effektstärke (*d*= -0.24) nur eingeschränkte Verbesserung zeigten multimorbide Patienten mit einem Wert von -0,12 logMAR. Vergleiche mit anderen Studien zur wissenschaftlichen Einordnung der Ergebnisse einzelner Visuslimitationen gestalten sich schwierig. Zum einen existieren nur wenige Studien in diesem Bereich, zum anderen betrachten diese wenigen Studien oft nur eine Patientenzahl von unter 10 Patienten [5,54,58]. So betrachtet eine Studie von Treder et al (2017) 9 Patienten mit präoperativ bekanntem Glaukom mit einer Follow-Up-Zeit von 3 Monaten. Der BCVA dieser 9 Patienten liegt präoperativ bei 1,42 (±0,50) logMAR und ist damit wesentlich höher als der präoperative Visus der Glaukompatienten in der vorliegenden Arbeit mit 0,88 (±0,68) logMAR. Der 3 Monate postoperativ dokumentierte Visus liegt bei Treder et al (2017) bei 0,69 (±0,62) logMAR, was den 6 Monate postoperativ erreichten Visus dieser Arbeit mit 0,51 (±0,55) logMAR nicht erreicht [58]. Dabei ist ein Vergleich dieser Ergebnisse wegen der stark variierenden Beobachtungszeiträume kritisch zu betrachten. In der oben bereits erwähnten Studie von Bayyoud et al (2021) wird die postoperative Veränderung des Visus nur für alle Komorbiditäten gemeinsam beschrieben, es liegen keine Informationen zum postoperativen Visus einzelner Erkrankungen, wie der darin eingeschlossenen 16 Glaukompatienten oder 6 Amblyopiepatienten vor [5].
Patienten mit einer hohen Myopie als Vorerkrankung wiesen in dieser Arbeit mit 0,19 logMAR nach 6 Monaten und 0,28 logMAR nach 12 Monaten auffällig starke Schwankungen für die postoperativen Visuswerte auf, wobei diese Veränderung nicht signifikant ist. Zu erklären ist dieser Wert durch eine Gruppengröße von nur 5 Patienten 12 Monate

postoperativ. Die größte, signifikante Verbesserung erzielten Patienten mit der PEX als Vorerkrankung mit einer Verbesserung des Visus um -0.77 logMAR.
Insgesamt scheinen die Ergebnisse dieser Studie darauf hinzuweisen, dass Patienten mit einer präoperativ bekannten Visuslimitation hinsichtlich des BCVA signifikant von einer DMEK-Operation profitieren. Dieses Fazit deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien zu diesem Thema [5,66].

5.2.2 Postoperative Werte für ECC

Vergleicht man den postoperativen Verlust der Zellzahl des Spenderendothels in verschiedenen Studien, zeigen sich, meist abhängig von der Struktur des eingeschlossenen Patientenkollektivs, ganz unterschiedliche Werte von ca. 20% bis 60% Reduktion des ECC 12 Monate postoperativ [5,6,7,53,59].

In einer Studie von Weller et al (2015) betrug der präoperative ECC-Wert 2478 cells/mm^2 und verringerte sich um 55,45% auf 1374 cells/mm^2 6 Monate postoperativ [7]. In einer aktuellen niederländischen Studie von Dunker et al (2021) zeigte sich ein ECC-Verlust von 2706 cells/mm^2 um 33% innerhalb der ersten 3 Monate postoperativ auf 1799 cells/mm^2, welcher sich im weiteren zeitlichen Verlauf stabilisierte [59]. In der vorliegenden Arbeit war ein mit anderen Studien vergleichbarer ECC-Verlust des Spenderendothels zu beobachten. Für alle hier eingeschlossenen Patientenaugen reduzierte sich die Zellzahl von 2728 cells/mm^2 präoperativ um 36,7% auf 1727 cells/mm^2 6 Monate postoperativ und um insgesamt 38,5% auf 1675 cells/mm^2 12 Monate postoperativ.

Damit scheint sich der zunächst rascher ablaufende ECC-Verlust der ersten Monate über den weiteren zeitlichen Verlauf zu stabilisieren. Dieser Vorgang konnte besonders deutlich auch in einer Studie von Schlögl et al (2016) bestätigt werden. Dort zeigte sich bereits 1 Monat postoperativ ein ECC-Verlust von 42%. Dieser Wert blieb in den folgenden Jahren relativ stabil, sodass 5 Jahre postoperativ ein Verlust von 2602 cells/mm^2 um 44% auf 1460 cells/mm^2 verzeichnet wurde [6].

Interessant ist außerdem die Frage, ob die ECC-Zahl einen direkten Einfluss auf den BCVA oder die Pentacamwerte hat. In einer Studie von Debellemanière et al (2017) konnte gezeigt werden, dass der BCVA nicht durch die Größe des ECC-Verlustes variierte [61]. Auch in dieser Arbeit zeigte sich, dass kein Zusammenhang zwischen der Veränderung des Visus nach 6 oder 12 Monaten und der Zahl der Epithelzellen nach 6 oder 12 Monaten besteht. Ebenso konnte zwischen der Veränderung der Hornhautdicke und der Veränderung der Epithelzellenzahl in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang dargestellt werden (siehe Tabelle 1 und 2 im Anhang).

5.2.2.1 Unterschiede der postoperativ erreichten ECC-Werte innerhalb der Kohorte

Betrachtet man den ECC-Verlust der Kontrollgruppe im Vergleich zu der Patientengruppe mit Visuslimitationen, zeigt sich eine um 81 Zellen geringere Abnahme des ECC der Gruppe mit Visuslimitationen nach 6 Monaten und ein fast identischer Wert beider Gruppen nach 12 Monaten. Die statistische Auswertung dieser Ergebnisse ohne Bonferroni-Korrektur zeigte einen signifikant geringeren Endothelzellzahlverlust nach 6 Monaten bei der Gruppe der Patienten mit Visuslimitationen (p=.035) mit kleiner Effektstärke (d= 0.20), nach 12 Monaten konnte jedoch keine signifikante Abweichung der Ergebnisse festgestellt werden.

Für diese signifikante Abweichung 6 Monate postoperativ sollte in Betracht gezogen werden, dass es sich um einen zufälligen Befund handeln könnte und teilweise in der Messung nach 6 Monaten andere Patienten einbezogen wurden als 12 Monate postoperativ. Entsprechend sollte diese kurzweilige Abweichung der Ergebnisse beider Hauptgruppen mit Vorsicht betrachtet und in zukünftiger Forschung weiter untersucht werden.

Eine Betrachtung der einzelnen Vorerkrankungen ergab, dass keine der Gruppen mit Vorerkrankungen nach 6 oder 12 Monaten signifikant mehr oder weniger Endothelzellen verlor als Patienten ohne Vorerkrankungen.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen einer Studie von Spaniol et al (2016) überein, in der sich die ECC-Verluste der Patienten mit retinalen Vorerkrankungen nicht signifikant von den ECC-Verlusten der Kontrollgruppe unterschieden [54]. In der bereits zuvor erwähnten Studie von Bayyoud et al (2021) zeigte sich in der Kontrollgruppe ein Abfall der ECC von 2457 cells/mm^2 präoperativ um 24,4% auf 1858 cells/mm^2 1 Jahr postoperativ und auf 1672 cells/mm^2 2 Jahre postoperativ. In der Gruppe der Patienten mit Visuslimitationen zeigte sich ein Abfall von 2415 cells/mm^2 präoperativ um 17,8% auf 1981 cells/mm^2 1 Jahr postoperativ und auf 1623 cells/mm^2 2 Jahre postoperativ. Die Unterschiede des ECC-Verlustes der beiden Gruppen wurden jedoch als nicht signifikant beschrieben [5]. Außerdem ist anzumerken, dass die präoperative ECC-Zahl des Spenderendothels bereits um ungefähr 300 cells/mm^2 geringer war als in dieser Studie. In einer Untersuchung von Birbal et al (2018) zeigte sich bei DMEK-Patienten, welche präoperativ mit einem „glaucoma drainage device“ versorgt wurden, ein ECC- Verlust von 60% 12 Monate postoperativ, wobei zu diesem Zeitpunkt nur 11 Patienten beobachtet wurden [53]. Somit ist der deutlich höhere Zellzahlverlust nur zwar mäßig mit dem in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnis zu vergleichen, stellt jedoch die insgesamt sehr unterschiedliche Studienlage dar.

Zwischen den verschiedenen Subgruppen fällt eine Spannweite der Zellverluste zwischen 24,8% (Gefäßpathologien & DMP) bis 37,6% (epiretinale Gliose) nach 6 Monaten und 30,7% (Gefäßpathologien & DMP) bis 52,4% (PEX) nach 12 Monaten auf. Es handelt sich hierbei

jedoch um wenig aussagekräftige Wertschwankungen, da die genannten Gruppen jeweils nur bis zu 13 Patienten aufweisen.

Zusammenfassend deutet das Ergebnis der vorliegenden Studie darauf hin, dass Patienten mit und ohne Visuslimitationen in Bezug auf die postoperative Endothelzellzahl von einer DMEK-Operation profitieren.

5.2.3 Änderungen der Hornhautdicke

Beim Vergleich der prä- und postoperativen Werte der Hornhautdicke fällt eine starke Abnahme des Stromaödems innerhalb der ersten 6 Monate auf. Diese lässt sich unter anderem durch die bessere Pumpfunktion der Endothelzellen des Transplantates erklären.

Es zeigte sich bei Betrachtung der gesamten Kohorte eine Reduktion der mittels Pentacam gemessenen Hornhautdicke von 608,9±81,7 µm auf 519,0±46,0 µm 6 Monate postoperativ. Dieser Wert blieb stabil, nach 12 Monaten betrug der pachymetrische Wert 522,7±44,6 µm. Diese schnelle und deutliche Reduktion des Ausgangswertes ist vergleichbar mit den Ergebnissen bereits publizierter Studien [5,6,7,8].

So verringerte sich die zentrale Hornhautdicke in einer Studie von Schlögl et al (2016) von 644±67 µm präoperativ auf 530±54 µm 3 Monate postoperativ. Nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren betrug der pachymetrische Wert 557±49 µm [6]. Vasiliauskaité et al (2020) verzeichneten in ihrer Arbeit eine Reduktion der zentralen Hornhautdicke von 668±74 µm präoperativ auf 540±33 µm nach 5 Jahren und auf 553±43 µm nach 10 Jahren postoperativ [8].

Interessant ist außerdem die Frage, in welchem Maße der postoperativ gemessene Visus von der Abnahme der pachymetrisch gemessenen Werte abhängt. Es zeigt sich, dass die Veränderung der Hornhautdicke in positivem Zusammenhang mit der Verbesserung der Visus-Werte steht und dieser Zusammenhang sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten mit einer mittleren Effektstärke bewertet werden kann *(siehe Tabelle 1 und 2 im Anhang).*

5.2.3.1 Unterschiede der postoperativ erreichten Werte für Pentacam innerhalb der Kohorte

Bei Betrachtung der Hauptgruppen untereinander ist keine Beeinträchtigung der postoperativen Pentacam-Werte durch die hier untersuchten Visuslimitationen im Vergleich zur Kontrollgruppe nachzuweisen. Im Durchschnitt reduzierte sich die Hornhautdicke der Patienten ohne Visuslimitation um 91.6µm und 84,8µm und die Hornhautdicke der Patienten mit Visuslimitation um 84.6µm und 80,1µm nach 6 und 12 Monaten. Es konnte also kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Hauptgruppen festgestellt werden.

In einer Studie von Weller et al (2015), welche Augen mit komplexer Vorderkammersituation oder Glaskörpererkrankungen untersucht, zeigte sich eine Veränderung von 731±170µm zu 546±152µm nach 1 Monat, zu 514±66µm nach 3 Monaten und zu 554±98µm nach 6 Monaten [7]. Allerdings weicht der präoperative pachymetrische Wert stark von dem Ausgangswert der Hauptgruppen dieser Studie ab, wodurch die nachgewiesene Reduktion der Hornhautdicke dort zwar größer ist, die postoperativen Werte jedoch gut miteinander vergleichbar sind. In der Studie von Bayyoud et al (2021) zeigte sich in der Gruppe 1 (ohne Komorbiditäten oder bedeutende Voroperationen) eine Reduktion von präoperativ 611±72µm zu 538±86µm nach Jahr 1 und zu 525±63 nach Jahr 2. Nach einer Beobachtungszeit von 7 Jahren betrug der pachymetrische Wert 552±47µm. Der Vergleich mit Gruppe 2 (mit Komorbiditäten oder bedeutenden Voroperationen) zeigte eine Reduktion von präoperativ 592±94µm zu 507±43µm nach Jahr 1, zu 495±62µm nach Jahr 2 und zu 532±28µm nach 6 Jahren. Es wurden dabei keine signifikanten pachymetrischen Unterschiede 12 Monate postoperativ zwischen den beiden Gruppen festgestellt, womit sich das Ergebnis dieser Studie gut mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit vergleichen lässt.

Anzumerken ist, dass einige Subgruppen mit besonders geringen Patientenzahlen sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten keine signifikante Veränderung der Hornhautdicke zeigen. Hierzu gehören Gefäßpathologien & DMP, Amotio retinae, hohe Myopie, epiretinale Gliose und PEX. Diese mangelnde Signifikanz ist jedoch sehr wahrscheinlich auf eine geringe statistische Power zurückzuführen.
Zusammenfassend zeigte sich in dieser Studie, dass keine der Gruppen mit Visuslimitation sich signifikant von der Kontrollgruppe unterschied.

5.3 Fazit

Abschließend kommt diese Studie zu dem Ergebnis, dass sowohl Patienten ohne als auch Patienten mit den beschriebenen Visuslimitationen von einer DMEK profitieren. So konnte nach 6 und 12 Monaten postoperativ eine signifikante Verbesserung des BCVAs in beiden

Hauptgruppen nachgewiesen werden. Auch zeigte sich der zunächst rascher ablaufende Verlust der ECC-Zellzahl über den beobachteten Zeitraum von 12 Monaten postoperativ in beiden Hauptgruppen stabil. Für die Ergebnisse der pachymetrischen Untersuchung konnte ebenfalls keine signifikante Abweichung des postoperativen Ergebnisses beider Hauptgruppen festgestellt werden.

Bei Betrachtung der einzelnen Erkrankungsgruppen zeigte sich mit Blick auf den Visus zwar ein schwankendes Operationsergebnis, die hiervon betroffenen Untergruppen weisen jedoch sehr geringe Patientenzahlen auf, sodass dieses Ergebnis auf eine geringe statistische Power zurückzuführen sein könnte. Ähnlich verhält es sich bei der Auswertung der postoperativen ECC-Werte. Nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten zeigten nur die Erkrankungsgruppen abweichende Ergebnisse, welche weniger als 10 Patienten einschlossen. Ebenso zeigte die 12 Monate postoperativ gemessene Hornhautdicke nur in Patientengruppen mit sehr geringen Patientenzahlen keine signifikante Veränderung.

5.4 Limitationen

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung dieser retrospektiven Arbeit lassen sich insgesamt gut in die bisher publizierte Literatur eingliedern. Es ist jedoch auf einige Limitationen hinzuweisen. Darunter fallen besonders die stark abnehmenden Patientenzahlen über den postoperativ betrachteten Zeitraum von 12 Monaten. Kleinere Patientengruppen mit Visuslimitationen, wie zum Beispiel die Gruppen der Gefäßpathologien und der Amotio retinae, weisen schon zu Beginn des untersuchten Zeitraums eine sehr geringe Patientenzahl auf. In einigen Fällen lässt sich somit kein belastbares Ergebnis durch die statistische Auswertung dieser Untergruppen erzielen. Des Weiteren kann aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht endgültig nachgewiesen werden, dass präoperativ visuslimitierte Patienten in ähnlichem Maße von einer DMEK profitieren wie Patienten ohne Komorbiditäten. Auch um das genaue Ausmaß der Behandlungseffekte und die möglichen Differenzen zwischen den Patientengruppen zu belegen, eignet sich eine Beobachtungsstudie nur sehr begrenzt. Anzumerken ist jedoch, dass retrospektive Studien eine unbeeinflusste Erhebung von Daten ermöglichen. Die DMEK-Datenbank wurde nicht erstellt, um eine zu einer bestimmten Fragestellung passende Patientenkohorte zu erheben, sodass eine Beeinflussung der Daten zugunsten dieser Arbeit ausgeschlossen werden kann. Dies zieht jedoch nach sich, dass mögliche Unvollständigkeiten, zum Beispiel im Hinblick auf den präoperativ bestehenden Schweregrad der visuslimitierenden Komorbiditäten, hinzunehmen sind. Beispielsweise wäre in einer prospektiven randomisierten Multicenter-Studie eine weitere Unterteilung der Patienten mit PEX- oder Offenwinkelglaukom

wünschenswert, da erst bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung der BCVA deutlich eingeschränkt ist.

Auch interessant wäre die Frage ob und wenn ja in welcher Form die eingeschlossenen Patienten bezüglich ihrer visuslimitierenden Erkrankung vorbehandelt wurden (Tropfentherapie, VEGF-Hemmer, antiglaukomatöse Eingriffe).

Ein weiterer, von der Länge des untersuchten Zeitraums abhängiger Faktor ist die Lernkurve der Operateure. Patienten deren Daten gegen Ende dieses Zeitraums dokumentiert wurden, profitierten eventuell von der langjährigen Erfahrung der Operateure bezogen auf das DMEK-Operationsverfahren, sodass gegebenenfalls eine eingeschränkte Vergleichbarkeit zu Patienten besteht, welche sehr viel früher operiert worden sind [67,68].

5.5 Ausblick

Die Ergebnisse der statistischen Analyse zeigen, dass auch Patienten mit extracornealen Visuslimitationen von einer DMEK-Operation profitieren. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied des postoperativen Outcomes zwischen den beiden Hauptgruppen in einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten darstellen. Es wäre lohnenswert zu untersuchen, ob sich nach einem deutlich längeren postoperativen Beobachtungszeitraum ein ähnliches Ergebnis zeigen würde. Da jedoch die eingeschlossene Kohorte ein hohes Alter von 72,14 ±12,70 Jahren besitzt und mit einem starken Loss-to-follow-up zu rechnen ist, ist es unwahrscheinlich, dass eine statistisch aussagekräftige Anzahl an Patienten in diesem Zusammenhang untersucht werden kann. Dies spiegelt sich auch in der zeitgleich durchgeführten Studie von Bayyoud et al (2021) wider, in der nach einem Beobachtungszeitraum von 7 Jahren, die einzelnen visuslimitierenden Erkrankungen betreffend, nur sehr geringe Patientenzahlen untersucht werden konnten [5].

Die hier vorgestellten Ergebnisse wären außerdem durch eine weitere Unterteilung der visuslimitierenden Erkrankungen in verschiedene Stadien näher zu untersuchen. Hiermit wäre zu evaluieren, ob ab einem bestimmten Schweregrad einer visuslimitierenden Erkrankung eine Therapie endothelialer Dysfunktionen mittels DMEK keinen Nutzen mehr erzielt. Auch interessant ist die Frage, nach welchem postoperativen Beobachtungszeitraum die visuslimitierenden Erkrankungen möglicherweise zu Schäden am Transplantat führen könnten und eine erneute Transplantation notwendig machen. So ist durch krankheitsspezifische Beeinflussung des Transplantates, wie beispielsweise einem erhöhten Augeninnendruck bei Glaukompatienten, eventuell mit im Verlauf nachweisbaren Schäden am Transplantat zu rechnen. Hierfür wären jedoch größere Patientengruppen der einzeln

dargestellten visuslimitierenden Erkrankungen notwendig, welche über einen langen Zeitraum beobachtet werden müssten.

In einer Studie von Bachmann et al (2019) wird darauf hingewiesen, dass besondere Spendereigenschaften, wie beispielsweise das Alter und somit ein anfälligeres Transplantatmaterial, mit besonderen Empfängereigenschaften, wie einer tiefen Vorderkammer, kombiniert werden sollten, um möglichst gute postoperative Ergebnisse zu erzielen [10]. Es wäre lohnend zu evaluieren, ob einige visuslimitierende Erkrankungen von bestimmten Transplantateigenschaften profitieren könnten.

6 Literaturverzeichnis

1 Matthaei M, Schrittenlocher S, Hos D, *et al.* 10 years of Descemet membrane endothelial keratoplasty in Fuchs endothelial corneal dystrophy: What have we learned? Ophthalmologe. 2019; **116**: 236–42.

2 Melles GRJ, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Preliminary Clinical Results of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2008; **145**: 222-227.e1.

3 Maier P, Reinhard T, Cursiefen C. Descemet stripping endothelial keratoplasty-Rapid recovery of visual acuity. Dtsch. Arztebl. Int. 2013; **110**: 365–71.

4 Luft N, Dirisamer M, Priglinger S. Descemet-Membran-Endothelkeratoplastik (DMEK). Klin. Monbl. Augenheilkd. 2017; **234**: 354–64.

5 Bayyoud T, Gelisken F, Rohrbach JM, Blumenstock G, Bartz-Schmidt KU, Thaler S. Outcomes after Descemet membrane endothelial keratoplasty over a period of 7 years at a tertiary referral center: endothelial cell density, central corneal thickness, and visual acuity. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; **259**: 1907.

6 Schlögl A, Tourtas T, Kruse FE, Weller JM. Long-term Clinical Outcome After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2016; **169**: 218–26.

7 Weller JM, Tourtas T, Kruse FE. Feasibility and Outcome of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Complex Anterior Segment and Vitreous Disease. *Cornea* 2015; **34**: 1351–7.

8 Vasiliauskaitė I, Oellerich S, Ham L, *et al.* Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Ten-Year Graft Survival and Clinical Outcomes. *Am J Ophthalmol* 2020; **217**: 114–20.

9 Cursiefen C, Bachmann B. Therapie der Fuchs-Endotheldystrophie mittels DMEK. *Der Ophthalmol 2018 1163* 2018; **116**: 218–20.

10 Bachmann B, Schrittenlocher S, Matthaei M, Siebelmann S, Cursiefen C. Descemet membrane endothelial keratoplasty in complex eyes. *Ophthalmologe* 2019; **116**: 228–35.

11 West JD. Evaluating alternative stem cell hypotheses for adult corneal epithelial maintenance. *World J Stem Cells* 2015; **7**: 281.

12 DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*

2011; **37**: 588–98.

13 Grehn F. Augenheilkunde, 29. Heidelberg: Springer, 2006.

14 Hos D, Matthaei M, Bock F, *et al.* Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. Prog. Retin. Eye Res. 2019; **73**: 100768.

15 Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. Prog. Retin. Eye Res. 2015; **49**: 1–16.

16 Lee J, Jung E, Heur M. Injury induces endothelial to mesenchymal transition in the mouse corneal endothelium in vivo via FGF2. *Mol Vis* 2019; **25**: 22–34.

17 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.

18 Cursiefen C, Kruse FE. DMEK: Posteriore lamelläre Keratoplastiktechnik. *Ophthalmologe* 2010; **107**: 370–6.

19 Siebelmann S, Scholz P, Sonnenschein S, *et al.* Anterior segment optical coherence tomography for the diagnosis of corneal dystrophies according to the IC3D classification. *Surv Ophthalmol* 2018; **63**: 365–80.

20 Adamis AP, Filatov V, Tripathi BJ, Tripathi RA mes. C. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. Surv. Ophthalmol. 1993; **38**: 149–68.

21 Iliff BW, Riazuddin SA, Gottsch JD. The genetics of Fuchs' corneal dystrophy. Expert Rev. Ophthalmol. 2012; **7**: 363–75.

22 Hecker LA, McLaren JW, Bachman LA, Patel S V. Anterior keratocyte depletion in fuchs endothelial dystrophy. *Arch Ophthalmol* 2011; **129**: 555–61.

23 Krachmer JH, Purcell JJ, Young CW, Bucher KD. Corneal Endothelial Dystrophy: A Study of 64 Families. *Arch Ophthalmol* 1978; **96**: 2036–9.

24 Nanda GG, Alone DP. Review: Current understanding of the pathogenesis of fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Mol Vis* 2019; **25**: 295–310.

25 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.

26 Nanavaty MA, Wang X, Shortt AJ. Endothelial keratoplasty versus penetrating

keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy CONTRIBUTIONS OF AUTHORS Conceiving the review: MN, AS Designing the review: MN, AS Coordinating the review: MN Data collection for review Designing electronic. 2014. DOI:10.1002/14651858.CD008420.pub3.

27 Li G, Zheng J, Gong J, *et al.* Efficacy of anterior stromal puncture surgery with corneal bandage lens for bullous keratopathy. *Int J Med Sci* 2019; **16**: 660–4.

28 Bachmann B, Schaub F, Cursiefen C. [Treatment of corneal endothelial disorders by DMEK and UT-DSAEK. Indications, complications, results and follow-up]. *Ophthalmologe* 2016; **113**: 196–203.

29 Girbardt C, Wiedemann P, Nestler A. Triple-Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik: Indikationen, Variationen und Ergebnisse. *Ophthalmologe* 2016; **113**: 213–6.

30 Siebelmann S, Kolb K, Scholz P, *et al.* The Cologne rebubbling study: a reappraisal of 624 rebubblings after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2021; **105**: 1082–6.

31 Spaniol K, Borrelli M, Holtmann C, Schrader S, Geerling G. Komplikationen der Descemetmembran-Endothel-Keratoplastik. *Ophthalmologe* 2015; **112**: 974–81.

32 Streilein JW. Immunoregulatory mechanisms of the eye. *Prog Retin Eye Res* 1999; **18**: 357–70.

33 Bachmann BO, Schrittenlocher SA, Schaub F, Siebelmann S, Matthaei M, Cursiefen C. [Complications of DMEKeratoplasty: Avoid, Recognize and Treat]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2017; **234**: 1354–61.

34 Matthaei M, Schrittenlocher · S, Hos · D, *et al.* Leitthema Zehn Jahre 'Descemet membrane endothelial keratoplasty' bei Fuchs-Dystrophie. DOI:10.1007/s00347-018-0800-3.

35 Lang GK. Augenheilkunde, 4.Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008.

36 Sayner R, Carpenter DM, Blalock SJ, *et al.* Accuracy of Patient-reported Adherence to Glaucoma Medications on a Visual Analog Scale Compared with Electronic Monitors. *Clin Ther* 2015; **37**: 1975–85.

37 Tekin K, Inanc M, Elgin U. Monitoring and management of the patient with pseudoexfoliation syndrome: Current perspectives. Clin. Ophthalmol. 2019; **13**: 453–64.

38 Roberts M, Cymerman R, Theodore Smith R, Kiorpes L, Carrasco M. Covert spatial

attention is functionally intact in amblyopic human adults. *J Vis* 2016; **16**. DOI:10.1167/16.15.30.

39 Wang J, Zhao J, Wang S, Gong R, Zheng Z, Liu L. Cognitive processing of orientation discrimination in anisometropic amblyopia. *PLoS One* 2017; **12**. DOI:10.1371/journal.pone.0186221.

40 Toomey CB, Johnson L V., Bowes Rickman C. Complement factor H in AMD: Bridging genetic associations and pathobiology. Prog. Retin. Eye Res. 2018; **62**: 38–57.

41 Kanski, J., Bowling B. Klinische Ophthalmologie. München: Elsevier, Urban und Fischer, 2012.

42 Li J, Zhang Q. Insight into the molecular genetics of Myopia. *Mol Vis* 2017; **23**: 1048–80.

43 Flitcroft DI, He M, Jonas JB, *et al.* IMI – Defining and classifying myopia: A proposed set of standards for clinical and epidemiologic studies. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2019; **60**: M20–30.

44 Sivaprasad S, Pearce E. The unmet need for better risk stratification of non-proliferative diabetic retinopathy. Diabet. Med. 2019; **36**: 424–33.

45 Fauser S, Krohne TU, Kirchhof B, Joussen AM. Die diabetische makulopathie - Klinik und therapie. *Klin Monbl Augenheilkd* 2003; **220**: 526–31.

46 Kowluru RA, Kowluru A, Mishra M, Kumar B. Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Prog. Retin. Eye Res. 2015; **48**: 40–61.

47 Jenkins AJ, Joglekar M V., Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in diabetic retinopathy. Rev. Diabet. Stud. 2015; **12**: 159–95.

48 Min JY, Lv Y, Mao L, Gong YY, Gu Q, Wei F. A rodent model of anterior ischemic optic neuropathy (AION) based on laser photoactivation of verteporfin. *BMC Ophthalmol* 2018; **18**. DOI:10.1186/s12886-018-0937-5.

49 Baghdasaryan E, Huang X, Marion KM, *et al.* Reproducibility of Central Corneal Thickness Measurements in Normal Eyes Using the Zeiss Cirrus 5000 HD-OCT and Pentacam HR. *Open Ophthalmol J* 2018; **12**: 72–83.

50 Dong J, Zhang Y, Zhang H, *et al.* Corneal densitometry in high myopia. *BMC Ophthalmol* 2018; **18**. DOI:10.1186/s12886-018-0851-x.

51 Tomey GmbH - EM-4000. https://tomey.de/de/produkte/specular-microscopy/em-4000

(accessed Sept 24, 2020).

52 Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences, 2. ed. [Hillsdale, NJ u.a.] : Erlbaum, 1988 http://scholar.google.nl/scholar?q=Cohen%2C+J+%281988%29+Statistical+power+analysis+for+the+behavioral+sciences&btnG=&hl=nl&as_sdt=0%2C5#0 (accessed Feb 15, 2022).

53 Birbal RS, Tong CM, Dapena I, *et al.* Clinical Outcomes of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Eyes With a Glaucoma Drainage Device. *Am J Ophthalmol* 2019; **199**: 150–8.

54 Spaniol K, Holtmann C, Schwinde JH, Deffaa S, Guthoff R, Geerling G. Descemet-membrane endothelial keratoplasty in patients with retinal comorbidity-a prospective cohort study. *Int J Ophthalmol* 2016; **9**: 390–4.

55 Aravena C, Yu F, Deng SX. Outcomes of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Patients With Previous Glaucoma Surgery. *Cornea* 2017; **36**: 284–9.

56 Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, Jones RS. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *J Am Coll Surg* 2006; **203**: 865–77.

57 Lin HS, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC Geriatr* 2016; **16**. DOI:10.1186/S12877-016-0329-8.

58 Treder M, Alnawaiseh M, Eter N. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) early stage graft failure in eyes with preexisting glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; **255**: 1417–21.

59 Dunker SL, Veldman MHJ, Winkens B, *et al.* Real-World Outcomes of DMEK: A Prospective Dutch registry study. *Am J Ophthalmol* 2021; **222**: 218–25.

60 Ciechanowski PP, Droutsas K, Baydoun L, Dirisamer M, Oellerich S, Melles GRJ. [Standardized Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): technique and latest results]. *Ophthalmologe* 2014; **111**: 1041–9.

61 Debellemanière G, Guilbert E, Courtin R, *et al.* Impact of Surgical Learning Curve in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty on Visual Acuity Gain. *Cornea* 2017; **36**: 1–6.

62 Janson BJ, Terveen DC, Benage MJ, *et al.* DMEK outcomes using nondiabetic grafts for recipients with diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol case reports* 2019; **15**. DOI:10.1016/J.AJOC.2019.100512.

63 Hamzaoglu EC, Straiko MD, Mayko ZM, Sáles CS, Terry MA. The First 100 Eyes of Standardized Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty versus Standardized Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology* 2015; **122**: 2193–9.

64 Heinzelmann S, Böhringer D, Eberwein P, Reinhard T, Maier P. Outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty, Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty from a single centre study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; **254**: 515–22.

65 Moshiri I, Karimi-Golkar D, Schrittenlocher S, Cursiefen C, Bachmann B. Outcomes of Pseudophakic, Phakic, and Triple DMEK. *Cornea* 2021; **40**: 1253–7.

66 Spaniol K, Holtmann C, Schwinde JH, Deffaa S, Guthoff R, Geerling G. Descemet-membrane endothelial keratoplasty in patients with retinal comorbidity-a prospective cohort study. *Int J Ophthalmol* 2016; **9**: 390–4.

67 Bachmann B, Schaub F, Cursiefen C. Therapie von Hornhautendothelerkrankungen mittels DMEK und UT-DSAEK. *Der Ophthalmol 2016 1133* 2016; **113**: 196–203.

68 Schaub F, Enders P, Snijders K, *et al.* One-year outcome after Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) comparing sulfur hexafluoride (SF 6) 20% versus 100% air for anterior chamber tamponade. DOI:10.1136/bjophthalmol-2016-309653.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der Hornhaut 12
Abbildung 2: Prä- und postoperative Aufnahme eines Patientenauges mit deutlicher Trübung der Hornhaut prä- und deutlicher Aufklarung der Hornhaut postoperativ 13
Abbildung 3: intraoperative Aufnahme nach Einbringen des Transplantates 15
Abbildung 4: Varianzanalyse BCVA 29
Abbildung 5: Varianzanalyse ECC 36
Abbildung 6: Varianzanalyse Hornhautdicke 41

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der Patienten je Indikation 27
Tabelle 2: Einteilung der Patientenkohorte 28
Tabelle 3: Mittlere Veränderung des BCVA nach 6 und 12 Monaten 31
Tabelle 4: Vergleich der Mittleren Veränderung des BCVA nach 6 und 12 Monaten zwischen Patienten mit und ohne Visuslimitationen 34
Tabelle 5: Mittlere Veränderung des ECC nach 6 und 12 Monaten 37
Tabelle 6: Vergleich der Mittleren Veränderung des ECC nach 6 und 12 Monaten zwischen Patienten mit und ohne Visuslimitationen 39
Tabelle 7: Mittlere Veränderung der Pachymetrie nach 6 und 12 Monaten 42
Tabelle 8: Vergleich der Mittleren Veränderung der Pachymetrie nach 6 und 12 Monaten zwischen Patienten mit und ohne Visuslimitationen 44
Tabelle 9: Korrelation der Ergebnisse 1 64
Tabelle 10: Korrelation der Ergebnisse 2 65
Tabelle 11: Anteil pseudophaker Patienten 65

7.3 Korrelationen und Tabellen

Korrelationen zwischen den Differenzen der BCVA, ECC und Pentacam-Werte zwischen der Registrierung und dem Zeitpunkt 6 Monate nach der DMEK

Tabelle 9: Korrelation der Ergebnisse 1

	1	2	3
1. BCVA	-		
2. ECC	-.02 (*n*= 608)	-	
3. Pentacam	.35*** (*n*= 383)	-.02 (*n*= 235)	-

Anmerkung. Differenz der BCVA, ECC und Pentacam-Werte zwischen der Registrierung und der Messung nach 6 Monaten.

*p< .05; **p< .01; ***p< .001

Korrelationen zwischen den Differenzen der BCVA, ECC und Pentacam-Werte zwischen der Registrierung und dem Zeitpunkt 12 Monate nach der DMEK

Tabelle 10: Korrelation der Ergebnisse 2

	1	2	3
1. BCVA	-		
2. ECC	-.00 (*n*= 631)	-	
3. Pentacam	.35*** (*n*= 425)	-.05 (*n*= 273)	-

Anmerkung. Differenz der BCVA, ECC und Pentacam-Werte zwischen der Registrierung und der Messung nach 2 Monaten.

*p< .05; **p< .01; ***p< .001

Tabelle 11: Anteil pseudophaker Patienten

Linsenstatus	n_{Phak} *(%)*	$n_{Pseudophak}$ *(%)*	n_{Aphak} *(%)*
Gesamt	994 (49.8)	993 (49.8)	7 (0.4)
Ohne Visuslimitationen	829 (53.6)	715 (46.2)	3 (0.2)
Mit Visuslimitationen	165 (36.9)	278 (62.2)	4 (0.9)
Glaukom	57 (32.9)	115 (66.5)	1 (0.6)
PEX	6 (19.4)	25 (80.6)	0
POWG	38 (31.9)	81 (68.1)	0
Makulopathie	58 (39.5)	89 (60.5)	0
AMD	47 (42.0)	65 (58.0)	0
Epiretinale Gliose	8 (28.6)	20 (71.4)	0
Gefäßpathologie & DMP	2 (12.5)	14 (87.5)	0
Amblyopie	29 (60.4)	19 (39.6)	0
Hohe Myopie	9 (69.2)	4 (30.8)	0
Amotio retinae	2 (20.0)	7 (70.0)	1 (10.0)
Multimorbid	8 (20.0)	30 (75.0)	2 (5.0)

Pseudophak umfasst VKL und HKL

POWG: primäres Offenwinkelglaukom; PEX: Pseudoexfoliations-Glaukom; AMD: altersbedingte Makulopathie; DMP: diabetische Makulopathie