

Aus dem
Charité Centrum für Audiologie/Phoniatrie, Augen- und HNO-Heilkunde
Klinik für Augenheilkunde
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Antonia M. Jousen

Habilitationsschrift

Inzidenz und Ursachen der intraokularen Druckerhöhung und des Sekundärglaukoms nach perforierender und hinterer lamellärer Keratoplastik

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Augenheilkunde

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin
von

Dr. med. Anna-Karina Brigitte Maier
geboren in Berlin

Eingereicht am: Dezember 2014
Dekanin: Univ.-Prof. Dr. med. Grütters-Kieslich
1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Claus Cursiefen
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Friedrich E. Kruse

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	5
1.1. Endotheliale Hornhauterkrankungen	5
1.1.1. Fuchssche Endotheldystrophie	5
1.1.2. Bullöse Keratopathie	6
1.2. Entwicklung der Operationsmethoden bei endothelialen Hornhauterkrankungen	6
1.2.1. Perforierende Keratoplastik	6
1.2.2. Descemet's stripping (automated) endothelial keratoplasty (DS(A)EK)	7
1.2.3. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK)	8
1.3. Intraokulare Druck (IOP)-Erhöhung und Sekundärglaukom nach Keratoplastik	9
1.3.1. Periphere vordere Synechien	10
2. Zielstellung	12
3. Originalarbeiten	13
3.1. Glaukom nach perforierender Keratoplastik: Risikofaktoren, Management und Ergebnis (Originalarbeit 1)	13
3.2. Einfluss der Hornhautdicke nach posteriorer lamellärer Keratoplastik (DSAEK) auf die Messung des Augeninnendrucks (Originalarbeit 2)	27
3.3. Intraokularer Druckanstieg und Sekundärglaukom nach Descemet's stripping endothelial keratoplasty (DSAEK) (Originalarbeit 3)	34
3.4. Veränderungen des Kammerwinkels und Entwicklung eines Sekundärglaukoms nach perforierender und hinterer lamellärer Keratoplastik (Originalarbeit 4)	44
3.5. Intraokularer Druckanstieg und Sekundärglaukom nach Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (Originalarbeit 5)	58
4. Diskussion	68
4.1. Messverfahren des intraokularen Augendrucks	68

4.2. Inzidenz des erhöhten intraokularen Augendrucks	70
4.3. Inzidenz des Sekundärglaukoms nach Keratoplastik	71
4.4. Ursachen	72
4.4.1. Vorbestehendes Glaukom	72
4.4.2. Steroidrespons	74
4.4.3. Postoperativ akuter Glaukomanfall	76
4.4.4. Periphere vordere Synechien	77
4.4.5. Präoperative Diagnose der Hornhauterkrankung	79
4.5. Ergebnisse und Therapiemanagement nach IOP Erhöhung und Sekundärglaukom	80
5. Zusammenfassung und Ausblick	84
6. Literaturverzeichnis	86
7. Danksagung	100
8. Erklärung	102

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
ACA	anteriorer Kammerwinkel (=Anterior chamber angle)
AOD	Kammerwinkelöffnungsdistanz (=Angle opening distance)
CCT	Zentrale Hornhautdicke (=central corneal thickness)
CI	Konfidenzintervall
DCT	Dynamischen Konturtonometrie
DMEK	Descemet membrane endothelial keratoplasty
DS(A)EK	Descemet's stripping (automated) endothelial keratoplasty
FED	Fuchssche Endotheldystrophie
GAT	Goldmann-Applanationstonometrie
IOP	Intraokularer Augendruck
ITC	Iridotrabekuläre Kontakte
OCT	Optische Kohärenztomographie
UBM	Ultraschallbiomikroskopie

1. Einleitung

1.1. Endotheliale Hornhauterkrankungen

Die Hornhaut besteht aus verschiedenen Hornhautgewebsschichten. Die Innerste, das Hornhautendothel, besteht aus einem Zellverband aus einschichtigen, hexagonalen Zellen mit beschränkter Teilungsfähigkeit ¹. Die Endothelzellen haben eine Barriere- und Pumpfunktion zwischen Kammerwasser und Hornhautstroma und ermöglichen so, dass die Hornhaut klar bleibt. Bei einem Endothelzellverlust kann dieser bis zu einem gewissen Grad durch Zellvergrößerung und Migration kompensiert werden ^{2,3}. Unterschreitet die Endothelzelldichte jedoch 500 Zellen/mm² können die Endothelzellen ihre Funktion nicht mehr regelrecht aufrecht erhalten, so dass Wasser in das Hornhautstroma dringt ^{3, 4, 5}. Hierdurch kommt es zu einem Hornhautödem, welches zu einer Visusminderung mit Verschwommensehen und Lichtempfindlichkeit führt ^{2, 6}. Zu den endothelialen Hornhauterkrankungen zählen u.a. die Fuchssche Endotheldystrophie (FED) und die bullöse Keratopathie. Weiterhin führt ein Endothelversagen nach vorangegangener Keratoplastik zu vergleichbaren Symptomen ⁶.

1.1.1. Fuchssche Endotheldystrophie

Die FED ist eine hereditäre Funktionsstörung des Hornhautendothels, die zu den endothelialen Hornhautdystrophien zählt ^{6, 7, 8}. Frauen sind etwa 2,5 mal häufiger betroffen als Männer ⁹. Die Erkrankung schreitet in verschiedenen Stadien über Jahre voran ⁶. Zunächst zeigen sich im schleichend beginnenden, asymptomatischem Anfangsstadium zentrale, regelmäßig angeordnete, warzenförmigen Verdickungen (Guttae) der Descemetmembran ^{3, 6, 7}. Aufgrund einer Insuffizienz der zahlenmäßig verminderten Endothelzellen entsteht bei Progredienz

dieses Stadiums ein zunehmendes Hornhautödem^{3, 6}. Im weiteren Verlauf entwickeln sich subepitheliale Blasen, die beim Aufplatzen zu starken Schmerzen führen können^{2, 6, 10}. Dieses Stadium wird dann bullöse Keratopathie genannt^{2, 6, 10}. Dieses Stadium der Erkrankung wird normalerweise erst ab der 5. und 6. Lebensdekade erreicht^{3, 6}.

1.1.2. Bullöse Keratopathie

Bei der Bullösen Keratopathie kommt es zu einer Trübung der Hornhaut mit subepithelialer Blasenbildung aufgrund eines Hornhautödems^{2, 5}. Nicht nur die FED stellt eine Ursache dar, sondern auch postentzündliche, posttraumatische und postoperative Endothelschädigungen^{2, 6}. Aufgrund der häufigen Beteiligung von entzündlichen Prozessen ist die Prognose einer Keratoplastik in diesen Fällen schlechter im Vergleich zur FED^{6, 11}.

1.2. Entwicklung der Operationsmethoden bei endothelialen Hornhauterkrankungen

Die Keratoplastik ist die älteste und die am häufigsten durchgeführte Transplantation mit 2013 mehr als 5000 durchgeführten Transplantationen in Deutschland¹². Die endothelialen Hornhauterkrankungen gehören zu den häufigsten Indikationen für eine Keratoplastik^{3, 6, 12, 13}.

1.2.1. Perforierende Keratoplastik

Der Goldstandard der operativen Behandlung der endothelialen Hornhauterkrankungen war jahrelang die perforierende Keratoplastik. Bei der perforierenden Keratoplastik, die erstmalig 1905 von Eduard Zirm durchgeführt wurde, werden alle Schichten der Kornea (Epithel, Bowmanmembran, Stroma, Descemetmembran, Endothel) transplantiert (Abbildung 1)^{6, 14}. Eine lange

Visusrehabilitation mit über einem Jahr, ein hoher Transplantatastigmatismus postoperativ, Naht-bezogene Komplikationen und Transplantatabstoßungen sind häufig auftretende Komplikationen nach einer perforierenden Keratoplastik^{15, 16, 17}. Aufgrund dieser Komplikationen und der Tatsache, dass bei den endothelialen Erkrankungen ausschließlich das Endothel erkrankt ist, wurden alternative Operationsmöglichkeiten entwickelt. Bereits 1956 hatte Tillet die Idee der posterioren lamellären Keratoplastik, jedoch mit unzureichenden visuellen Ergebnissen für die Patienten^{6, 18}.

1.2.2. Descemet's stripping (automated) endothelial keratoplasty (DS(A)EK)

Die Descemet's stripping (automated) endothelial keratoplasty (DS(A)EK) stellte den ersten Durchbruch in der Behandlung der endothelialen Hornhauterkrankungen dar. Bei diesem Operationsverfahren wird eine Descemetorhexis durchgeführt¹⁹. Hierbei wird beim Patienten lediglich die Descemetmembran mit dem erkrankten Endothel ohne Stroma entfernt. Diese wird dann durch eine Spenderlamelle aus Stroma, Descemetmembran und Endothel ersetzt (Abbildung 1). Diese gefaltete Spenderlamelle wird über einen 3-5mm großen, selbstverschließenden Zugang in die Vorderkammer des Auges eingebracht, wo sie dann entfaltet wird^{3, 6}. Die Fixierung an der Rückfläche der Wirtshornhaut erfolgt durch eine Luftblase und damit nahtfrei^{3, 6}. Je nachdem ob zur Dissektion der Spenderlamelle ein Mikrokeratom eingesetzt wird oder der Vorgang manuell geschieht, wird dieses Verfahren als Descemet's stripping automated endothelial Keratoplasty (DSAEK) oder als Descemet's stripping endothelial Keratoplasty (DSEK) bezeichnet. Bei der DSAEK konnte der Transplantatverlust durch die Präparation mit dem Mikrokeratom im Vergleich zur DSEK reduziert werden²⁰.

1.2.3. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK)

Die Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK), erstmalig 2006 von Melles publiziert, stellt die Weiterentwicklung der DSAEK dar²¹. Bei der DMEK wird nur noch die Descemetmembran mit dem Endothel ohne Stroma transplantiert (Abbildung 1)⁶. Aufgrund des fehlenden Stroma-Stroma Kontakts, der Minimierung der Irregularitäten im Interface und der sehr dünnen Spenderlamelle können bessere visuelle Ergebnisse im Vergleich zur DSAEK erreicht werden, jedoch ist die Operationstechnik schwieriger und weniger standardisiert als bei der DSAEK^{6, 22, 23, 24}.

Bei den hinteren lamellären Techniken, DSAEK und DMEK, besteht im Gegensatz zur perforierenden Keratoplastik häufiger ein Problem bei der Adaptation der Spenderlamelle an der Rückfläche der Wirtshornhaut. Dies erfolgt wie beschrieben durch eine Luftblase, die in die Vorderkammer des Auges gegeben wird. Diese Luftblase wird dann postoperativ langsam über einige Tage resorbiert. In einigen Fällen erfolgt die Adaptation unzureichend und die Endothelzellen können ihre Funktion nicht aufnehmen, so dass ein Hornhautödem bestehen bleibt. Bei diesen Transplantatablösungen muss dann eine erneute Luftfüllung der Vorderkammer des Auges, ein sogenanntes Re-bubbling, erfolgen, um das Transplantat zur Anheftung zu bringen.

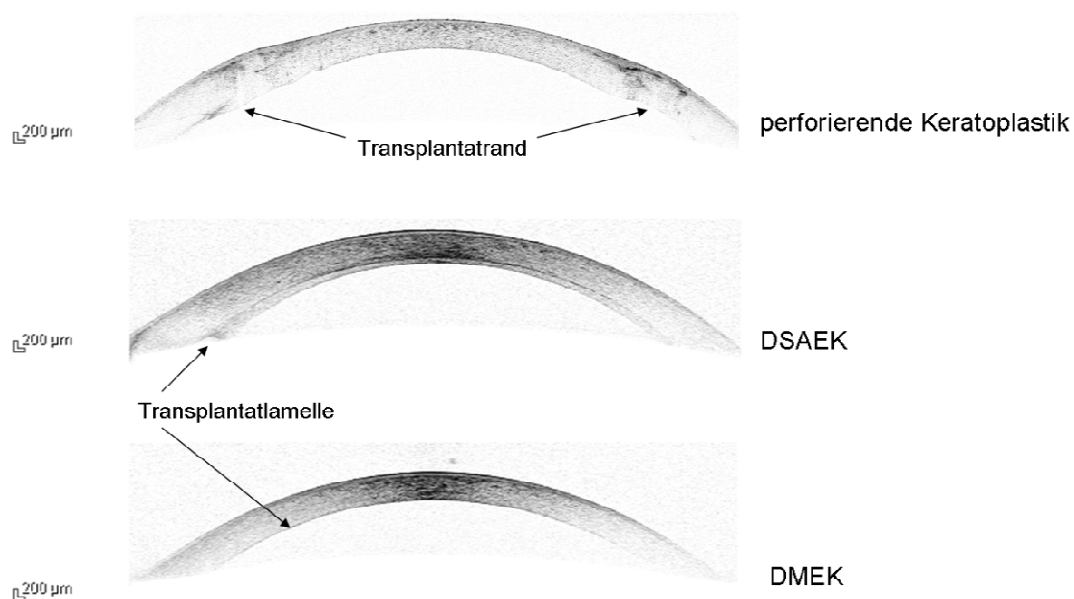


Abbildung 1: Postoperative Darstellung der Hornhaut nach den drei verschiedenen Operationstechniken, perforierende Keratoplastik, DSAEK und DMEK, mit Hilfe des Vorderabschnitts-OCTs (SPECTRALIS Anterior Segment Modul)

1.3. Intraokulare Druck (IOP)-Erhöhung und Sekundärglaukom nach Keratoplastik

Patienten nach einer Keratoplastik haben ein hohes Risiko für die Entwicklung einer intraokularen Druck(IOP)-Erhöhung und ein Sekundärglaukom aufgrund von verschiedensten prä-, intra- und postoperativen Gründen. Zu den Gründen zählen unter anderem nicht ausgespülte viskoelastische Substanzen, ein Hyphäma, persistierende Linsenpartikel, eine postoperative Entzündung, Gründe der operativen Technik, die Verschlechterung eines präoperativ vorhandenen Glaukoms, die Veränderung des Kammerwinkels durch Voroperationen, Entzündungsreaktionen, Traumen und Irisschäden, ein malignes Glaukom durch fehlgeleitetes Kammerwasser und die steroidinduzierte IOP Erhöhung^{25, 26, 27, 28}. Eine besondere Ursache für eine postoperativ auftretende IOP Erhöhung stellt der akute Glaukomanfall durch Verlegung der Pupille durch die Luftfüllung der Vorderkammer

zur Fixierung der Spenderlamelle bei den hinteren lamellären Keratoplastiken, DSAEK und DMEK, dar^{23, 29, 30, 31, 32}.

1.3.1. Periphere vordere Synechien

Bei den Veränderungen des Kammerwinkels stellen vor allem Verklebungen und Vernarbungen zwischen der Iris und der Hornhaurückfläche mit Verlegung des Kammerwinkels ein Risiko dar. Diese Veränderungen werden periphere vordere Synechien genannt.

Die Untersuchung des Kammerwinkels des Auges erfolgt standardmäßig mit der Gonioskopie und der Ultraschallbiomikroskopie (UBM). Dabei werden verschiedene Parameter zur Quantifizierung erhoben, wie der anteriore Kammerwinkel (ACA), die Kammerwinkelöffnungsdistanz (AOD) und die Iridotrabekulären Kontakte (ITC), welche die peripheren vorderen Synechien darstellen^{33, 34, 35}. Bei der Ermittlung der Daten durch das UBM kann es dabei zu einer hohen Variabilität aufgrund der Kompression des Augapfels kommen³⁵. Dies kann die Messergebnisse beeinflussen und die Auswertung erschweren^{35, 36, 37}. Mittlerweile ermöglicht das Vorderabschnitts-OCT (optical coherence tomography) eine non-Kontakt Untersuchung des vorderen Augenabschnittes mit Darstellung der Vorderkammer und den genannten Parametern (Abbildung 2).

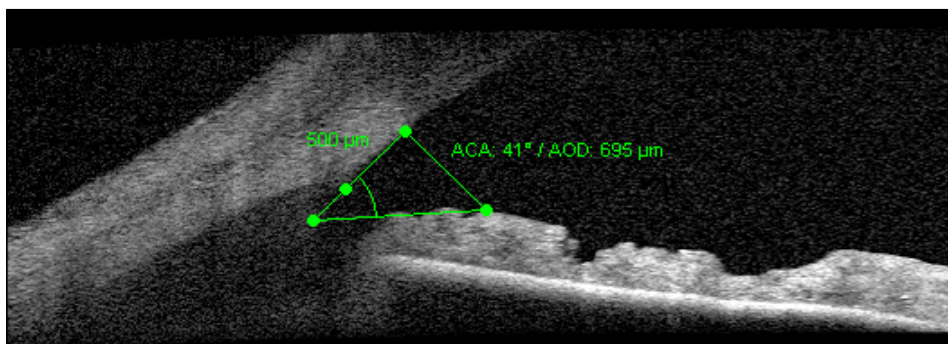


Abbildung 2: Beispielübersichtsbild des Kammerwinkels mit Hilfe des Vorderabschnitts-OCTs (SPECTRALIS Anterior Segment Modul) mit Darstellung des Kammerwinkels (ACA) und der Kammerwinkelöffnungsdistanz (AOD)

Die Folgen einer IOP Erhöhung und eines Sekundärglaukoms nach Keratoplastik sind mannigfaltig. Eine IOP Erhöhung und ein Sekundärglaukom führen zu einem größerem Endothelzellverlust, eine höheren Rate an Transplantatabstoßungen und zu Hornhautoberflächenproblemen ³⁸. Das Sekundärglaukom stellt einen der Hauptgründe für einen schlechten postoperativen Visus und für ein Transplantatversagen dar ^{38, 39, 40, 41, 42, 43}.

Aus diesen Gründen ist eine frühzeitige Erkennung und Behandlung einer IOP Erhöhung und eines Sekundärglaukoms für das Transplantatüberleben und die Aufrechterhaltung der Funktion der Ganglienzellen von entscheidender Bedeutung, um einen irreversiblen Visusverlust und Gesichtsfeldausfälle zu vermeiden ^{27 38, 40}.

Gerade für die zunehmend eingesetzten Techniken der hinteren lamellären Keratoplastik, DSAEK und DMEK, liegen nur begrenzte Studien über die einsetzbaren Messtechniken des IOP, die Inzidenz und die Ursachen der IOP Erhöhung und des Sekundärglaukoms vor, aber auch über das Management der IOP Erhöhungen und des Sekundärglaukoms bei den verschiedenen Keratoplastiktechniken.

2. Zielstellung

Die Ziele der in der Habilitationsschrift vorgelegten wissenschaftlichen Arbeiten sind:

- Analyse der verschiedenen Messtechniken des IOP mittels IOPen, iCare, Dynamische Konturtonometrie (DCT) und Goldmann-Appplanationstonometrie (GAT) bei der hinteren lamellären Keratoplastik, DSAEK, unter Berücksichtigung der zentralen Hornhautdicke (CCT).

- Untersuchung der Inzidenz der IOP Erhöhung sowie des Sekundärglaukoms nach Keratoplastik bei den verschiedenen Operationsverfahren der endothelialen Hornhauterkrankungen, perforierende Keratoplastik, DSAEK und DMEK.

- Analyse der Ursachen der IOP Erhöhung und Sekundärglaukom nach Keratoplastik bei den verschiedenen Operationsverfahren.

- Untersuchung der Kammerwinkelveränderungen in Hinblick auf postoperative IOP Erhöhungen und die Entwicklung eines Sekundärglaukoms nach Keratoplastik.

- Untersuchung der postoperativen Ergebnisse und des Therapiemanagements der postoperativen IOP Erhöhungen und des Sekundärglaukoms.

3. Originalarbeiten

3.1. Glaukom nach perforierender Keratoplastik: Risikofaktoren, Management und Ergebnis (Originalarbeit 1)

In dieser retrospektiven Studie wurden die Risikofaktoren, das Transplantatüberleben und die Behandlungsoptionen bei Patienten mit einem Sekundärglaukom nach perforierender Keratoplastik untersucht. Hierzu wurden 1848 Keratoplastik, die zwischen 2000 und 2005 durchgeführt wurden, analysiert und 160 Patienten mit einem Sekundärglaukom nach Keratoplastik eingeschlossen. In 112 Fällen handelte es sich um Ersteingriffe, während in 48 bereits zuvor eine perforierende Keratoplastik durchgeführt worden war. Die Untersuchungen enthielten die präoperative Vorgeschichte, den Linsenstatus und das anästhesiologische Vorgehen während des Eingriffs. Weiterhin wurden die Antwort auf die antiglaukomatöse Therapie, das Transplantatüberleben und der Endothelzellverlust analysiert. Die Inzidenz eines Sekundärglaukoms nach perforierender Keratoplastik lag bei 8,7%. Ein präoperativ bereits bestehendes Glaukom war einer der größten Risikofaktor (62/160). Die Hälfte der Patienten (51%) sprach auf eine rein medikamentöse Therapie an, und die andere Hälfte (49%) benötigte eine chirurgische Therapie; eine filtrierende Operation wurde in 16% notwendig, ein zyklodestruktives Verfahren in 66% und in 16% wurde beides durchgeführt. Ein Patient erhielt ein Glaukomdrainageimplantat kombiniert mit einem zyklodestruktivem Verfahren (1%). Nach 24 Monaten konnte in 59% der eingeschlossenen Patienten ein klares Transplantat erreicht werden. Ein Transplantatversagen trat häufiger in der chirurgisch behandelten Gruppe (45,6%) als in der medikamentös behandelten Gruppe auf (37,0%). Ein Visus von 20/200

(logMAR 1,0) oder besser zeigte sich nach 24 Monaten in 94 Augen (59%) und von 20/50 (logMAR 0,4) in 33 Augen (21%).

Die Daten zeigen, dass eine engmaschige IOP Kontrolle insbesondere im ersten Jahr nach der perforierenden Keratoplastik und eine zeitnahe und konsequente Therapie einer IOP Erhöhung wichtig ist. Trotz der antiglaukomatösen Therapie bei Patienten mit Sekundärglaukom bleiben die Visusergebnisse aber hinter den Erwartungen einer perforierenden Keratoplastik ohne Sekundärglaukom zurück, genauso wie das Transplantatüberleben.

Huber KK*, Maier AK*, Klamann MK, Rottler J, Özlügedik S, Rosenbaum K, Gonnermann J, Winterhalter S, Jousen AM. Glaucoma in penetrating keratoplasty: risk factors, management and outcome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013 Jan;251(1):105-16.

Link zur Publikation: <http://doi.org/10.1007%2Fs00417-012-2065-x>

3.2. Einfluss der Hornhautdicke nach posteriorer lamellärer Keratoplastik (DSAEK) auf die Messung des Augeninnendrucks (Originalarbeit 2)

Die Messung des Augeninnendrucks nach Keratoplastik stellt eine Herausforderung in der postoperativen Behandlung dar, da sie von multiplen Faktoren beeinflusst werden kann. In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der erhöhten Hornhautdicke nach DSAEK auf den gemessenen IOP untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Eingeschlossen wurden 30 Augen von 30 Patienten 3 Monate nach DSAEK (Gruppe 1) und 30 Augen von 30 gesunden Kontrollpatienten (Gruppe 2). Der IOP wurde mit vier verschiedenen Geräten gemessen, dem GAT, der DCT, dem iCare und dem IOPen. Es erfolgten ein Vergleich der Messwerte der verschiedenen Techniken untereinander und die Korrelation mit der CCT.

Ein mittlerer IOP, gemessen mit GAT, DCT, iCare und IOPen, von 13,2, 16,1, 12,5 und 14,2 mmHg in Gruppe 1 und von 13,4, 14,4, 14,4 und 13,3 mmHg in Gruppe 2 wurde ermittelt. Zwischen den einzelnen Messverfahren ergaben sich signifikante Unterschiede. Weder in der Gruppe 1 noch in der Gruppe 2 konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem IOP und der CCT gezeigt werden.

Wir konnten in dieser Studie zeigen, dass es keinen Einfluss der erhöhten Hornhautdicke nach DSAEK auf die IOP-Messung mit GAT, DCT, iCare und IOPen gibt. Trotzdem der guten Korrelation die verschiedenen Messverfahren untereinander, sollten die Geräte aufgrund der breiten Streuung der Werte nicht direkt ausgetauscht werden.

corneal thickness on intraocular pressure measurements following Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK)]. *Ophthalmologie*. 2012 Nov;109(11):1093-7.

Link zur Publikation: <http://doi.org/10.1007/s00347-012-2623-y>

3.3. Intraokularer Druckanstieg und Sekundärglaukom nach Descemet's stripping endothelial keratoplasty (DSAEK) (Originalarbeit 3)

Ein erhöhter postoperativer Augeninnendruck nach perforierender Keratoplastik ist ein bekanntes Problem und führt häufig zu einem Transplantatversagen. Ein erhöhter Augeninnendruck und ein Sekundärglaukom nach Keratoplastik treten jedoch auch nach hinterer lamelläarer Keratoplastik auf. In dieser retrospektiven Studie wurden daher die Inzidenz, die Risikofaktoren und die postoperativen Ergebnisse nach Descemet's stripping endothelial keratoplasty (DSAEK) untersucht. Eingeschlossen wurden 59 Patienten, die zwischen 2007 und 2010 eine DSAEK bekommen hatten. Die präoperative Vorgeschichte, die Antwort auf eine antiglaukomatöse Therapie, das Transplantatüberleben, der Augeninnendruck, sowie die Visusentwicklung wurden untersucht.

Die Inzidenz einer Augeninnendruckerhöhung lag bei 28,8%, die Inzidenz eines Sekundärglaukoms nach DSAEK bei 11,9%. Eine Steroid-induzierte Augeninnendruckerhöhung war der häufigste Grund mit einer Inzidenz von 18,6%. Patienten mit einem vorbestehendem Glaukom hatten ein signifikant höheres Risiko für eine Augeninnendruckerhöhung ($p = 0,006$), für eine Steroid-induzierte Augeninnendruckerhöhung ($p = 0,023$) und ein Sekundärglaukom ($p = 0,009$). In allen Fällen wurde die IOP Erhöhung mit dem Ausschleichen der Steroide und dem Beginn oder der Intensivierung einer antiglaukomatösen Therapie behandelt. Der Visus verbesserte sich postoperativ nach 6 und 12 Monaten signifikant ($p < 0,0001$). Nach 24 Monaten wurde ein Transplantatüberleben in 53 Augen erreicht (89,9 %). Das Transplantatüberleben unterschied sich hier nicht in den Patienten mit oder ohne Augeninnendruckerhöhung ($p = 0,581$) oder mit und ohne Sekundärglaukom ($p = 0,306$).

Eine Augeninnendruckerhöhung nach DSAEK zeigt somit eine hohe Inzidenz. Ein vorbestehendes Glaukom erhöht das Risiko für eine Augeninnendruckerhöhung und für ein Sekundärglaukom. Obwohl der Steroid-induzierte IOP der häufigste Grund und gut therapierbar war, trat in einigen Fällen ein Sekundärglaukom auf. Eine effektive antiglaukomatöse Therapie ermöglicht aber trotzdem ein guten postoperativen Visus und ein gutes Transplantatüberleben.

Maier AK, Klamann MK, Torun N, Gonnermann J, Schroeter J, Jousen AM, Rieck P. Intraocular pressure elevation and post-DSEK glaucoma after Descemet's stripping endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Apr;251(4):1191-8.

Link zur Publikation: <http://doi.org/10.1007/s00417-012-2203-5>

3.4. Veränderungen des Kammerwinkels und Entwicklung eines Sekundärglaukoms nach perforierender und hinterer lamellärer Keratoplastik (Originalarbeit 4)

Periphere vordere Synechien sind ein häufiges Problem nach perforierender Keratoplastik und führen häufig zu IOP Erhöhungen. In der vorgestellten Studie wurden die Risikofaktoren für eine IOP Erhöhung und ein Sekundärglaukom nach Keratoplastik untersucht. Es wurden 47 Augen nach perforierenden Keratoplastik und 65 Augen nach DSAEK zwischen 2009 und 2011 analysiert. Die Untersuchung beinhaltete die präoperative Augenanamnese, den IOP, den Visus und die Antwort auf eine antiglaukomatöse Therapie. Die iridotrabekulären Kontakte, die Kammerwinkelöffnungsdistanz (AOD 500) und der Kammerwinkel (ACA 500) wurden berechnet.

Die Inzidenz der IOP Erhöhung lag zwischen 27-36 % und die des Sekundärglaukoms nach Keratoplastik bei 10-29%. Die Inzidenz unterschied sich dabei nicht signifikant zwischen den beiden Operationstechniken, perforierende Keratoplastik und DSAEK. Ein vorbestehendes Glaukom erhöhte das Risiko für eine IOP Erhöhung und ein Sekundärglaukom. Augen mit einer bullösen Keratopathie entwickelten dabei signifikant häufiger eine IOP Erhöhung ($p = 0,01$, $df1$, $\chi^2 = 6,11$) und ein Sekundärglaukom ($p = 0,01$, $df1$, $\chi^2 = 6,22$) als Augen mit einer FED. Das Risiko eines Sekundärglaukoms war ebenfalls signifikant in Augen mit iridotrabekulären Kontakten erhöht ($p = 0,01$, $df1$, $\chi^2 = 6,63$). Die Inzidenz einer IOP Erhöhung und eines Sekundärglaukoms nach beiden Operationstechniken ist hoch. Risikofaktoren wie ein vorbestehendes Glaukom, bullöse Keratopathie und periphere vordere Synechien erhöhen die Rate der IOP Erhöhung und eines Sekundärglaukoms für beide Prozeduren.

Maier AK*, Gundlach E*, Gonnermann J, Klamann MK, Eulufi C, Jousen AM, Bertelmann E, Rieck P, Torun N. Anterior Segment Analysis and intraocular pressure elevation after penetrating keratoplasty and posterior lamellar endothelial keratoplasty. *Ophthalmic Res.* 2014 Dec 13;53(1):36-47.

Link zur Publikation: <http://doi.org/10.1159/000365252>

3.5. Intraokularer Druckanstieg und Sekundärglaukom nach Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (Originalarbeit 5)

IOP Erhöhung und ein Sekundärglaukom sind nicht nur postoperative Komplikationen nach perforierender Keratoplastik und DSAEK, sondern auch nach DMEK. In dieser Studie wurde das Risiko einer IOP Erhöhung und eines Sekundärglaukoms nach DMEK untersucht. Anhand 117 konsekutiv eingeschlossenen Patienten, bei denen zwischen September 2011 und Dezember 2012 eine DMEK durchgeführt worden war, wurde die 12-Monatsinzidenz der IOP Erhöhung und des Sekundärglaukoms nach DMEK retrospektiv ermittelt. Es wurde die präoperative Augenanamnese, der IOP, der Visus, die Endothelzellzahl, das Transplantatversagen und die Antwort auf eine antiglaukomatöse Therapie erhoben. Die 12-Monatsinzidenz der IOP Erhöhung lag bei 12,10 % (95 % Konfidenzintervall (CI): 0,94 %, 18,37 %) und des Sekundärglaukoms nach DMEK bei 2,7 % (95 % CI: - 0,44 %, 5,84 %). Am häufigsten war die Steroid-induzierte IOP Erhöhung mit einer 12-Monatsinzidenz von 8,0 % (95 % CI: 7,95 %, 8,05 %). Die Inzidenz einer postoperativen IOP Erhöhung innerhalb der ersten 48 Stunden verursacht durch einen akuten Glaukomanfall lag bei 15,40 % (95 % CI: 8,93 %, 21,87 %). Die Anzahl der Augen mit iridocornealen Kontakten war niedrig mit 4,2%. Nur der präoperativ erhöhte IOP war ein signifikanter Risikofaktor für eine IOP Erhöhung postoperativ ($p=0,005$). Der Visus verbesserte sich signifikant postoperativ und in allen Fällen konnte nach einem Jahr ein klares Transplantat erreicht werden. Die mittlere Endothelzelldichte unterschied sich zwischen den Patienten mit und ohne IOP Erhöhung nicht.

Die Inzidenz der IOP Erhöhung und des Sekundärglaukoms nach DMEK ist zwar niedrig, aber trotzdem sind regelmäßige IOP Messung, gerade in Augen mit vorbestehendem Glaukom und bullöser Keratopathie sinnvoll. Die Steroid-induzierte IOP Erhöhung ist die häufigste Ursache. Die Entwicklung vorderer Synechien dagegen ist selten nach DMEK. Das Risiko einer IOP Erhöhung und eines Sekundärglaukoms nach DMEK ist reduziert im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik und DSAEK. Ein erfolgreiches Management mit lokaler drucksenkender Therapie ist möglich und führt zu einem guten postoperativen Visus.

Maier AK, Wolf T, Gundlach E, Klamann MK, Gonnermann J, Bertelmann E, Jousen AM, Torun N. Intraocular pressure elevation and post-DMEK glaucoma following Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014 Dec;252(12):1947-54.

Link zur Publikation: <http://doi.org/10.1007/s00417-014-2757-5>

4. Diskussion

Die IOP Erhöhung und das Sekundärglaukom treten sowohl nach perforierender Keratoplastik als auch nach DSAEK und DMEK auf und können zu mannigfaltigen Folgekomplikationen führen. Alle dieser kumulativen Habilitationsschrift zugrundeliegenden Arbeiten sollten dazu beitragen, die frühzeitige Erkennung und eine Risikoabschätzung zu ermöglichen, um zukünftig die postoperativen Kontrollen und Therapieoptionen bei Patienten nach Keratoplastik zu optimieren. Im Folgenden werden die angeführten Arbeiten umfassend dargestellt und diskutiert.

4.1. Messverfahren des intraokularen Augendrucks

Aufgrund der möglichen Folgekomplikationen einer postoperativen IOP Erhöhung kommt der frühzeitigen Erkennung dieser eine wichtige Bedeutung zu. Wie bereits viel diskutiert, stellt hierbei die IOP Messung einen kritischen Punkt bei Patienten nach Keratoplastik dar^{28, 44, 45, 46}. Aufgrund cornealer Irregularitäten, veränderter Hornhautdicke, einer veränderteren Rigidität und einem unterschiedlichem Quellungsgrad der Hornhaut prä- und postoperativ sowohl bei der perforierenden als auch hinteren lamellären Keratoplastik ist eine korrekte IOP Messung oft problematisch²⁸. In der vorliegenden Studie (Originalarbeit 2) wurde der Einfluss der Hornhautdicke auf die IOP Messung nach DSAEK untersucht, bei der es aufgrund der Spenderlamelle bestehend aus Endothel, Descemet und einem Stromaanteil zwischen 50-200 µm zu einer signifikanten Hornhautdickenzunahme kommt. Unsere Daten zeigen, dass keine signifikante Korrelation zwischen der gemessenen Hornhautdicke und dem IOP, gemessen mit vier verschiedenen Messverfahren sowohl in der Gruppe der gesunden Hornhäute als auch in der Gruppe der Augen

nach DSAEK, nachgewiesen werden konnte. Dieses Ergebnis konnte auch in anderen Studien bestätigt werden ^{47, 48, 49, 50}.

Gerade für das Messverfahren der GAT, die als Goldstandard für die IOP Messung galt ⁵⁰, wurde eine Abhängigkeit von der Hornhautdicke postuliert ^{51, 52, 53}, während die DCT als weniger beeinflusst durch Hornhautfaktoren wie die CCT oder Hornhautkrümmung galt ^{54, 55, 56, 57}. In unserer Studie konnte zwar gezeigt werden, dass bei Patienten nach DSAEK die DCT mit der GAT signifikant moderat korreliert, jedoch im Mittel die IOP Werte um 2,6 mmHg signifikant überschätzt wurden. Dies ist vergleichbar mit anderen Studien, bei denen nicht nur bei der DSAEK, sondern auch bei der perforierenden Keratoplastik und in gesunden Hornhäuten die IOP Werte gemessen mit dem DCT signifikant höher lagen als mit der GAT ^{48, 49, 50, 56, 58, 59, 60, 61}.

Die Abweichungen zwischen iCare und GAT (+0,6 mmHg) und zwischen IOPen und GAT (-1,4 mmHg) waren in unserer Studie zwar nicht signifikant, zeigten aber eine große Streuung der Werte des 95%-Konfidenzintervalls der Übereinstimmungen. Bei der perforierenden Keratoplastik konnten teils ähnliche gute Korrelationen zwischen den verschiedenen Messverfahren nachgewiesen werden, jedoch ebenfalls mit teilweise großen Streuungen der Werte des 95%-Konfidenzintervalls der Übereinstimmungen und fehlenden Korrelation in sehr hohen und niedrigen Druckbereichen ^{57, 58, 60, 61} und teils schlechte Korrelationen gerade auch bei ödematösen Hornhäuten ^{62, 63}. Bei der DMEK fehlen aktuell noch Daten zu den verschiedenen Messverfahren. Aus den hier präsentierten eigenen Daten und den Daten der Literatur sowohl für die perforierende als auch hintere lamelläre Keratoplastik lässt sich daher bisher kein Goldstandard der IOP Messung nach Keratoplastik schlussfolgern ⁵⁷. Jedoch ergibt sich aus den Daten, dass ein direkter Austausch der verschiedenen Messmethoden bei breiter Streuung nicht zu

empfehlen ist und Verlaufskontrollen immer mit dem gleichen Messverfahren erfolgen sollten, damit die erhobenen IOP Werte untereinander vergleichbar sind ⁵⁷.

4.2. Inzidenz des erhöhten intraokularen Augendrucks

Für eine Risikoeinschätzung und die Planung von postoperativen Kontrollen ist die Kenntnis über die Inzidenz der IOP Erhöhung nach Keratoplastik wichtig. In den hier vorgelegten Arbeiten (Originalarbeit 3, 4, 5) wurde die Inzidenz der IOP Erhöhung nach Keratoplastik für die verschiedenen Operationstechniken, perforierende Keratoplastik, DSAEK und DMEK, analysiert und verglichen. Da das Indikationsspektrum der perforierenden Keratoplastik breiter ist als bei den hinteren lamellären Verfahren, wurden nur Patienten mit endothelialen Hornhauterkrankungen, FED und bullöse Keratopathie, eingeschlossen, sowie vergleichbare Kriterien einer IOP Erhöhung (IOP \geq 22 mmHg oder \geq 10 mmHg IOP Anstieg im Vergleich zum präoperativen IOP) verwendet. Desweiteren wurden die in den ersten 2 Tagen nach der Operation auftretenden IOP Erhöhungen gesondert ausgewertet und diskutiert.

Die 12-Monatsinzidenz nach perforierender Keratoplastik für eine IOP Erhöhung lag zwischen 12-41% abhängig von der Diagnose vergleichbar mit den Daten aus der Literatur ^{44, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71}. Nach DSAEK wurde abhängig von der Indikation eine 12-Monatsinzidenz von 15-29% in unseren Studien ermittelt. Diese Daten stimmen mit den veröffentlichten Daten der Literatur überein ^{72, 73, 74, 75}. In unserer Studie konnte hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen der Inzidenz der IOP Erhöhung nach perforierender Keratoplastik und DSAEK bei gleicher Indikation gefunden werden, obwohl erste Studien dies vermutet hatten ⁷⁶, jedoch von anderen Studien bisher nicht bestätigt werden konnten ^{77, 78}. Die 12-Monatsinzidenz einer IOP

Erhöhung nach DMEK lag in der hier vorliegenden Arbeit bei 12,1% (95% CI: 0,94%, 18,37%). Die einzige beiden Arbeiten, die bisher auch die Inzidenz der IOP Erhöhung nach DMEK untersuchten, fanden eine 12-Monatsinzidenz von 6,5-12,6%^{31, 79}. Vergleicht man unsere Daten zur DMEK (Inzidenz mit 95% Konfidenzintervall) mit den von uns und in der Literatur veröffentlichten Daten zur DSAEK und perforierender Keratoplastik bei gleicher Indikation, zeigt sich zwar eine niedrigere Inzidenz der IOP Erhöhung bei DMEK, jedoch ohne statistische Signifikanz.

4.3. Inzidenz des Sekundärglaukoms nach Keratoplastik

Analog zur Inzidenz der IOP Erhöhung nach Keratoplastik wurde die Inzidenz des Sekundärglaukoms nach Keratoplastik in den vorliegenden Studien analysiert (Originalarbeit 1, 3, 4, 5). Als Sekundärglaukom wurde die IOP Erhöhung (≥ 22 mmHg) zu verschiedenen Zeitpunkten postoperativ definiert, die den Beginn einer medikamentösen oder chirurgischen antiglaukomatösen Therapie oder die Intensivierung dieser notwendig machte^{26, 44, 80}. Diese Definition beim Sekundärglaukom nach Keratoplastik unterscheidet sich von der Diagnose des primären Offenwinkelglaukoms, bei dem die typischen glaukomatösen Optikusveränderungen mit gegebenenfalls glaukomtypischen Gesichtsfeldausfällen im Vordergrund stehen⁸¹. Die 12-Monatsinzidenz des Sekundärglaukoms nach perforierender Keratoplastik lag vergleichbar mit weiterer veröffentlichter Literatur in unseren Studien zwischen 9-37% abhängig von der Diagnose, die nach DSAEK variierte zwischen 0-12%^{64, 68, 82, 83}. Im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik war die 12-Monatsinzidenz des Sekundärglaukoms niedriger nach DSAEK wie auch in der Literatur (2-14%), unterschied sich aber nicht signifikant ($p = 0,61$, $p = 0,08$)^{72, 75, 84}. Wie in unserer Studie konnte auch in anderen Studien kein signifikanter

Unterschied nachgewiesen werden^{78, 85}. Für das Sekundärglaukom nach DMEK konnte eine sehr niedrige 12-Monatsinzidenz in unserer Studie von 2,7% (95% KI: -0,44%, 5,84%) gefunden werden, die verglichen mit den eigenen und publizierten Daten signifikant niedriger ist als nach perforierender Keratoplastik. Jedoch fehlen derzeit weitere Studien zum Sekundärglaukom nach DMEK. Aktuell scheint aber somit nicht nur das Risiko für eine IOP Erhöhung, sondern vor allem auch das Risiko der Entwicklung eines Sekundärglaukoms nach DMEK niedriger zu sein als nach perforierender Keratoplastik und möglicherweise vergleichbar niedrig oder niedriger als nach DSAEK⁸⁶.

4.4. Ursachen

Verschiedenste Ursachen können zu einer IOP Erhöhung und der Entwicklung eines Sekundärglaukoms führen. Um eine bessere Risikoabschätzung zu ermöglichen, wurden die verschiedenen Risikofaktoren und Ursachen in den hier vorgelegten Studien untersucht.

4.4.1. Vorbestehendes Glaukom

Als einer der am häufigsten genannten Risikofaktoren zählt das vorbestehende Glaukom. Wie bereits für die perforierende Keratoplastik in unserer und in weiteren Studien gezeigt^{64, 65, 66, 67, 69, 80, 82, 87}, war die Inzidenz einer IOP Erhöhung auch nach DSAEK in unseren Studien signifikant erhöht gewesen, wenn ein Glaukom bereits in der Vorgeschichte bekannt war ($p = 0,03$). Auch Espana und Mitarbeiter und Vajaranant und Mitarbeiter konnte das vorbestehende Glaukom als Risikofaktor für eine IOP Erhöhung nach DSAEK bestätigen^{72, 73, 88}. Aber nicht nur für eine IOP Erhöhung ist das vorbestehende Glaukom ein Risikofaktor, sondern auch für die

Entwicklung eines Sekundärglaukoms, sowohl nach perforierender Keratoplastik als auch nach DSAEK wie in unserer Studie für Patienten mit FED gezeigt ($p < 0,01$). Nach DMEK zeigte sich in unserer Studie in der multivarianten Analyse der präoperativ erhöhte IOP als signifikanter Risikofaktor, jedoch nicht das vorbestehende Glaukom. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass in unserem Studienkollektiv nur sehr wenige Patienten ein vorbestehendes Glaukom hatten und bei diesen die 12-Monatsinzidenz für eine IOP Erhöhung höher als bei Patienten ohne vorbestehendes Glaukom war. Auch Naveiras zeigte, dass es in 25% der Patienten mit vorbestehendem Glaukom im postoperativen Verlauf zu einer Exazerbation des IOPs nach DMEK kam³¹.

Für das erhöhte Risiko sind zwei mögliche Ursachen zu nennen: die Exazerbation eines vorbestehendes Glaukoms im Sinne einer Progression der vorbestehenden Erkrankung und die chirurgisch-induzierte Entwicklung einer IOP Erhöhung bzw. eines Sekundärglaukoms^{31, 89}. Eine Unterscheidung ist bei der verwendeten Definition des Sekundärglaukoms nach Keratoplastik nicht möglich⁸⁹.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die Diagnose eines vorbestehenden Glaukoms in unseren Studien auf eine dokumentierte Vorgeschichte eines Glaukoms, vorhergehende drucksenkende Eingriffe, die Verwendung drucksenkender Medikamente präoperativ, sowie funduskopisch das Vorhandensein einer typisch glaukomatös exkavierten Papille oder eine Papillenexkavation mit einer Cup/Disc Ratio von $\geq 0,6$ basierte⁸⁹. Daher ist es möglich, dass Patienten mit nicht-diagnostiziertem Glaukom in die Gruppe der Patienten ohne vorbestehendes Glaukom sortiert wurden, genauso wie Patienten mit okulärer Hypertension fälschlicherweise in die Gruppe der Patienten mit vorbestehendem Glaukom⁸⁹.

Trotz dieser Einschränkungen scheint das vorbestehende Glaukom ein Risikofaktor für eine postoperative IOP Erhöhung und ein Sekundärglaukom nach perforierender

Keratoplastik, DSAEK und vermutlich auch DMEK zu sein. Daher bedürfen gerade Patienten mit vorbestehendem Glaukom engmaschigere postoperativer Kontrollen des IOPs über einen längeren Zeitraum, wobei es bisher keinen Nachweis gibt, dass Änderungen im chirurgische Protokoll oder im Therapieregime bei Patienten mit vorbestehendem Glaukom notwendig sind, um postoperative IOP Erhöhung zu vermeiden³¹.

4.4.2. Steroidrespons

Die Steroidrespons als Ursache für eine IOP Erhöhung ist eine bekannte unerwünschte Wirkung beim lokalen oder systemischen Einsatz von Kortikosteroiden^{90, 91, 92}. Zwischen 18-36% der Gesamtbevölkerung sind Steroidresponder, während bei Patienten mit einem primären Offenwinkelglaukom die Rate auf 46-92% ansteigt⁹³. Aufgrund des postoperativen Einsatzes von lokalen Steroiden zur Behandlung einer postoperativen Entzündungsreaktion, sowie langfristig zur Vermeidung einer Abstoßungsreaktion nach Keratoplastik, ist das Risiko der Entwicklung einer IOP Erhöhung durch Steroidrespons bei Patienten nach Keratoplastik erhöht. Die Therapie mit lokalen Steroiden wird typischerweise nach Keratoplastik mit normalem Risiko einer Abstoßungsreaktion hochdosiert (5x täglich) begonnen, langsam ausgeschlichen mit monatlicher Reduktion um einen Tropfen um dann in der Dosierung 1x täglich bis zu einem Jahr postoperativ fortgesetzt zu werden^{94, 95}. Tritt jedoch eine steroidinduzierte IOP Erhöhung auf, müssen die Steroide vorzeitig ausgeschlichen werden oder gegen weniger potente Steroide oder andere immunsuppressiv wirkende Augentropfen wie zum Beispiel Cyclosporin A haltige Augentropfen ausgetauscht werden und der erhöhte IOP vorübergehend antiglaukomatös behandelt werden.

In unserer Studie lag die 12-Monatsinzidenz einer steroidinduzierten IOP Erhöhung nach perforierender Keratoplastik bei endothelialen Hornhautrekrankungen mit 4-5% relativ niedrig im Vergleich zu anderen Studien ⁹⁶. Möglicherweise wurde die Rate aufgrund einer hohen Prävalenz eines vorbestehendem Glaukoms in dieser Gruppe nach Keratoplastik unterschätzt und die IOP Erhöhung als Verschlechterung des vorbestehendem Glaukoms fehlinterpretiert ⁸⁹. Bei den lamellären Operationstechniken war die steroidinduzierte IOP Erhöhung die häufigste Ursache einer IOP Erhöhung postoperativ. Bei der DSAEK lag die 12-Monatsinzidenz der steroidinduzierten IOP Erhöhung in unseren Studien zwischen 10-19%, bei der DMEK bei 8% (95% CI: 7,95%, 8,05%). In anderen publizierten Studien konnten die steroidinduzierte IOP Erhöhung ebenfalls als häufigste Ursache nach DSAEK und DMEK ermittelt werden ^{31, 72, 97}. Bei Naveiras und Mitarbeiter war die Rate an steroidinduzierten IOP Erhöhung nach DMEK niedriger als in unserem Patientenkollektiv ³¹. Als Ursache ist sicherlich das unterschiedliche postoperative Therapieregime zu sehen ⁸⁶. Im Gegensatz zu den weniger potenten Fluorometholone Augentropfen verwendeten wir postoperativ Prednisolon Augentropfen, solange keine steroidinduzierte IOP Erhöhung auftrat ³¹. Da das Abstoßungsrisiko bei den lamellären Operationstechniken, explizit bei der DMEK mit Abstoßungsraten unter 1% ^{31, 98}, niedriger ist als bei der perforierenden Keratoplastik und das Risiko einer steroidinduzierten IOP Erhöhung größer ist, wurde der Wechsel auf weniger wirksame Steroide beziehungsweise das schnellere Ausschleichen der steroidhaltigen Therapie diskutiert. Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Price und Mitarbeitern untersuchte erstmals randomisiert die postoperative lokale Gabe von Prednisolon versus Fluorometholone nach DMEK ⁷⁹. Es konnte gezeigt werden, dass die Abstoßungsrate nach Fluorometholone Gabe größer als nach Prednisolon Gabe war (1,4% versus 0%), jedoch der Anteil der Patienten mit IOP Erhöhung signifikant

kleiner (6% versus 22%)⁷⁹. Daher scheint aufgrund des sehr niedrigen Abstoßungsrisiko nach DMEK die Möglichkeit zu bestehen auf weniger stark wirksame Steroide umzustellen und somit das Risiko einer steroidinduzierten postoperativen IOP Erhöhung weiter zu minimieren, jedoch fehlen derzeit weitere langfristige Studien⁷⁹. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass in den letzten ein bis zwei Jahren nicht nur Patienten mit einer FED oder einer bullösen Keratopathie nach Katarakt-Operation, die ein niedriges Transplantatabstoßungsrisiko haben, mit einer DMEK behandelt wurden, sondern auch Patienten mit anderen Indikation wie zum Beispiel mit einer Transplantatdekompensation nach Keratoplastik oder wiederholter Keratoplastik mit einem deutlich höherem Abstoßungsrisiko, wenn es bereits zu einer vermehrten Vaskularisation der Hornhaut gekommen ist. Bei diesen Patienten reichen möglicherweise die weniger potenten Steroide zur Vermeidung einer Abstoßungsreaktion nicht aus, so dass hier weitere Studien abzuwarten sind.

4.4.3. Postoperativ akuter Glaukomanfall

Aufgrund der Notwendigkeit der Fixierung der Spenderlamelle durch eine Luftblase in der Vorderkammer des Auges ist bei den hinteren lamellären Keratoplastiken das Risiko für eine IOP Erhöhung in den ersten 2 Tagen postoperativ deutlich erhöht^{31, 32, 99}. Wir konnten in den hier vorgelegten Studien eine Inzidenz der IOP Erhöhung innerhalb der ersten postoperativen 48 Stunden von 4-9% bei der perforierenden Keratoplastik, von 0-17% bei der DSAEK und von 15,4% bei der DMEK nachweisen. Die Inzidenz der IOP Erhöhung ist nach DSAEK und DMEK aufgrund des beschriebenen Mechanismus erhöht im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik, bei der vorrangig Ursachen wie verbliebende Viskoelastika und eine postoperative Entzündungsreaktion zu einer IOP Erhöhung in den ersten 2 Tagen postoperativ führen^{35, 86, 89}. Desweiteren konnten unsere Studien die Vermutung, dass ein akuter

Glaukomanfall aufgrund der Verlegung der Pupille durch die Luftblase die Bildung von peripheren vorderen Synechien verursacht^{97, 100}, nicht bestätigen. Nach DSAEK entwickelte nur ein Patient von sieben mit postoperativer IOP Erhöhung im Verlauf ein Sekundärglaukom; dieser hatte auch ein vorbestehendes Glaukom als Risikofaktor⁸⁹. Nach DMEK zeigten unsere Daten kein erhöhtes Risiko für die Bildung von peripheren vorderen Synechien und die Entwicklung eines Sekundärglaukoms, vermutlich weil der akute Glaukomanfall verursacht durch die Luftblase bei den hinteren lamellären Techniken nur sehr kurzzeitig besteht⁸⁶.

4.4.4. Periphere vordere Synechien

Da die peripheren vorderen Synechien als eine häufige Ursache für eine IOP Erhöhung und ein Sekundärglaukom nach perforierender Keratoplastik gelten^{44, 69, 80, 87, 101}, haben wir die Rate der peripheren vorderen Synechien analysiert, indem wir die ACA500, AOD500 und die ITC mit dem Vorderabschnitts-OCTs untersucht haben. Gerade bei trüben Hornhäuten, bei denen die Details nicht gut sichtbar sind, hat sich der Einsatz des Vorderabschnitts-OCTs bereits als nützlich erwiesen^{35, 102, 103, 104}. Bei Patienten mit endothelialen Hornhauterkrankungen lag die Inzidenz der ITCs zwischen 12-32% nach perforierender Keratoplastik, bzw. 12-17% nach DSAEK und somit niedriger als in anderen Studien, bei denen nicht nur Patienten nach Keratoplastik aufgrund von endothelialen Hornhauterkrankungen eingeschlossen wurden^{27, 101, 105}. Bei den Patienten mit FED zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung von peripheren vorderen Synechien und der Entwicklung eines Sekundärglaukoms nach perforierender Keratoplastik und nach DSAEK ($p = 0,01$) und bestätigt somit, dass periphere vordere Synechien einen Risikofaktor darstellen^{44, 69, 80, 87, 101}.

Die Inzidenzen der ITCs nach Keratoplastik und nach DSAEK unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander für die beiden Indikationen FED und bullöse Keratopathie ($p = 0,80$, $p = 0,47$). Im Vergleich dazu entwickelten in unserer Studie sehr wenige Patienten ITCs nach DMEK mit einer Inzidenz von 4,2%. Auch in der Studie von Naveiras war der Anteil der peripheren vorderen Synechien mit nur 0,4% gering, wobei in dieser Studie keine systematische Erhebung der ITCs erfolgte³¹. Die niedrige Inzidenz der ITCs liegt vermutlich daran, dass die DMEK mit einem sehr schmalen Zugang (2,75mm versus 3,2 mm bei der DSAEK), ohne Nähte und somit mit kaum einer Änderung der cornealen Konfiguration durchgeführt wird^{86, 106}. Desweiteren erreicht die Hornhaut nach der Abschwellung eine normale Hornhautdicke im Gegensatz zur DSAEK, bei der die transplantierte Lamelle eine Dicke zwischen 50-200µm hat und trotz Abschwellen zu einer nicht physiologischen, dickeren Hornhaut postoperativ führt^{21, 22, 31 32, 99, 106, 107, 108}. Weiterhin kann es aufgrund der geringeren Dicke der transplantierten Lamelle bei der DMEK weniger leicht zu peripheren vorderen Synechien durch die Dezentrierung der Lamelle kommen als bei der DSAEK. Aus diesen Gründen ist das Risiko für eine postoperative Veränderung der Kammerwinkelstruktur niedrig. Weiterhin ist die postoperative Entzündungsreaktion gering und die postoperative hochdosierte Gabe von potenten Steroiden (Prednisolon 5x täglich) konnte in unserer Studie effektiv die Entwicklung von peripheren vorderen Synechien vermeiden.

Die Vermeidung der Entwicklung von peripheren vorderen Synechien, sowie die Aufrechterhaltung der regelhaften Kammerwinkelstruktur sind möglicherweise die Hauptgründe für die niedrigere Inzidenz einer IOP Erhöhung und eines Sekundärglaukoms nach DMEK im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik und ggf. auch zur DSAEK⁸⁶.

Im Gegensatz zu den ITCs konnten wir keine signifikante Korrelation zwischen dem ACA500 bzw. AOD500 und einer IOP Erhöhung bzw. einem Sekundärglaukom nach Keratoplastik finden. Wir gehen daher davon aus, dass die Weite des Kammerwinkels die Entwicklung eines Sekundärglaukoms nicht entscheidend beeinflusst, sondern die Verlegung des Kammerwinkels durch die peripheren Synechien³⁵.

4.4.5. Präoperative Diagnose der Hornhautrekrankung

Die präoperative Diagnose der Hornhautrekrankung beeinflusst das Risiko der Entwicklung einer IOP Erhöhung und eines Sekundärglaukoms bei der perforierenden Keratoplastik. Zu den Diagnosen, die das Risiko einer IOP Erhöhung und eines Sekundärglaukoms erhöhen, werden die bullöse Keratopathie, corneale Ulzera, corneale Narben herpetischer Ursache und corneale Narben nach Augenverletzungen gezählt^{109, 110, 111, 112}. Während das Indikationsspektrum bei der perforierenden Keratoplastik deutlich größer ist, beschränkt sich das Indikationsspektrum der hinteren lamellären Operationstechniken auf endotheliale Hornhautrekrankungen. In der von uns präsentierten Studien entwickelte sich signifikant seltener eine IOP Erhöhung ($p = 0,01$) und ein Sekundärglaukom nach DSAEK oder perforierender Keratoplastik ($p = 0,01$) bei Patienten mit einer FED als mit einer bullösen Keratopathie. Dies ist in Übereinstimmung mit Daten aus der Literatur^{26, 68 73, 80, 87, 113}, in der die bullöse Keratopathie alleine als Risikofaktor für ein Sekundärglaukom diskutiert wird. Weiterhin sind wie beschrieben bei der bullösen Keratopathie verschiedenste Ursachen Auslöser für die Insuffizienz des Endothels, so dass die bereits geschilderten Risikofaktoren wie periphere vordere Synechien ($p = 0,02$) und ein vorbestehendes Glaukom ($p < 0,01$) in dieser Patientengruppe deutlich häufiger sind als bei Patienten mit FED, wie auch in unserer Studie gezeigt

wurde ¹⁰¹. Auch präsentierte Anshu und Mitarbeiter, dass Augen mit vorbestehendem Glaukom in der Gruppe der bullösen Keratopathie signifikant mehr Operationen benötigten, um den IOP zu regulieren ⁹⁸. In unserer Studie war die Behandlung der IOP Erhöhung bei Patienten mit bullöser Keratopathie schwieriger, so dass in dieser Gruppe der IOP 6 und 12 Monate postoperativ signifikant höher war als bei Patienten mit FED.

Wie bereits beschrieben zeigten unsere Ergebnisse nach DMEK eine niedrigere 12-Monatsinzidenz für eine IOP Erhöhung (12,1%) sowie Sekundärglaukom nach Keratoplastik (2,7%), jedoch waren in unserem Studienkollektiv fast nur Patienten mit FED (92,3%) mit oder ohne vorhergehender Katarakt-Operation eingeschlossen. Dies unterstreicht ebenfalls das niedrige Risiko für eine IOP Erhöhung bei Patienten mit FED. In den letzten ein bis zwei Jahren ist es aber zu einer Ausweitung des Indikationsspektrums für die DMEK gekommen, so dass die Anzahl der Patienten, die komplizierte Ausgangssituationen haben wie zum Beispiel Transplantatversagen nach wiederholt erfolgter perforierender Keratoplastik oder Patienten mit bullöser Hornhautdekompensation bei Buphthalmus, steigend ist ^{114, 115}. Dies führt in der Folge möglicherweise zu einem Anstieg der Inzidenz der postoperativen IOP-Erhöhung und des Sekundärglaukoms nach DMEK.

4.5. Ergebnisse und Therapiemanagement nach IOP Erhöhung und Sekundärglaukom

Sowohl IOP Erhöhungen als auch ein Sekundärglaukom nach Keratoplastik können die Ergebnisse, den Visus, die Endothelzellzahl und die Rate des Transplantatversagens nach Keratoplastik beeinflussen. Wie vorbeschrieben zeigte sich in der von uns durchgeführten Studie, dass der Visus nach perforierenden

Keratoplastik bei Patienten mit Sekundärglaukom nach Keratoplastik deutlich schlechter war als der in der Literatur beschriebene bei Patienten ohne Sekundärglaukom^{39, 44, 113, 116}, wobei in dieser Studie nicht nur Patienten mit der Indikation endotheliale Hornhautrekrankungen eingeschlossen worden waren. Untersucht man jedoch ausschließlich Patienten mit endothelialen Hornhautrekrankungen als Indikation zur Operation, kam es sowohl bei den Patienten nach perforierender Keratoplastik als auch nach DSAEK und DMEK postoperativ zu einem signifikanten Visusanstieg. Weiterhin zeigte sich in diesen Fällen kein signifikanter Unterschied der postoperativen Sehschärfe zwischen Patienten mit und ohne IOP Erhöhung, sowie mit und ohne Sekundärglaukom nach Keratoplastik bei allen 3 Operationsverfahren. Ähnliche Daten wurden auch in der Studie von Vajaranant und Mitarbeitern nach DSAEK publiziert⁵⁰.

Eine IOP Erhöhung kann laut Literatur auch zu einem Endothelzellverlust führen. So zeigten Studien, dass der Endothelzellverlust zwischen 10 und 33 % nach einem akuten Winkelblock liegen und mit der Länge des Bestehens der Endothelzellverlust ansteigen kann^{117, 118}. Alle Indikationen eingeschlossen, lag der Endothelzellverlust nach einem Jahr bei 45% und bei 60% nach zwei Jahren untersucht man die Patienten mit Sekundärglaukom nach perforierender Keratoplastik²⁷. Diese Ergebnisse unterstützen somit die Vermutung, dass ein erhöhter IOP den Endothelzellverlust nach perforierender Keratoplastik begünstigt^{28, 119, 120, 121}. Diese sind jedoch im Kontrast zu anderen Studien, die keinen Unterschied zeigen konnten^{27, 45, 122}.

Untersucht man die Endothelzellzahl nach DMEK bei Patienten mit endothelialen Hornhautrekrankungen konnte kein signifikanter Unterschied der Endothelzellzahl bei Patienten mit oder ohne IOP Erhöhung oder Sekundärglaukom nach DMEK nach einem Jahr festgestellt werden⁷⁹, obwohl es postoperativ nach DMEK zu einem

bereits in der Literatur wiederholt beschriebenem, signifikanten Endothelzellverlust (28,3% nach sechs Monaten) kam, der sich aber über die Zeit stabilisierte^{21, 22, 31, 32, 99, 106, 107, 108}.

Nicht nur der Visus und die Endothelzellzahl sind bei postoperativen IOP Erhöhung nach perforierender Keratoplastik betroffen, sondern auch die Rate der Transplantatversagen. Wagoner und Mitarbeiter zeigten, dass das Sekundärglaukom nach Keratoplastik die Rate der Transplantatversagen erhöht¹²³. In der von uns durchgeführten Studie zeigten die Patienten mit Sekundärglaukom nach Keratoplastik multipler Indikation eine niedrige Transplantatüberlebensrate von 59% nach zwei Jahren vergleichbar mit Daten von Sihota und Mitarbeitern⁴⁴. In unserem Studienkollektiv war aber die Rate der schlecht regulierten IOP hoch und in 49% der Fälle wurde eine chirurgische Intervention notwendig, wobei diese Patienten einen höhere Transplantatversagensrate aufwiesen als die nur medikamentös behandelten Patienten²⁷. Zu berücksichtigen ist hier, dass eine chirurgische Intervention nur erfolgte, wenn die medikamentöse Therapie zur IOP Regulation nicht ausreichte, somit bei Patienten mit schlecht eingestellten, schwierig zu therapierenden Sekundärglaukomen²⁷. Analysiert man die Patienten mit endothelialen Hornhauterkrankungen zeigte sich in unseren Studien ein hohes Transplantatüberleben mit 89.9% zwei Jahre nach DSAEK und kein Transplantatversagen ein Jahr nach DMEK. Nach DSAEK kam es zu keinem signifikantem Unterschied im Transplantatüberleben bei Patienten mit und ohne Sekundärglaukom nach DSAEK.

Somit scheint in der Patientengruppe mit endothelialen Hornhauterkrankungen sowohl der Visus, die Endothelzellzahl als auch das Transplantatüberleben nach perforierender Keratoplastik, nach DSAEK und DMEK nicht beeinflusst durch die aufgetretenen IOP Erhöhung und das Auftreten eines Sekundärglaukoms

postoperativ. Dies liegt möglicherweise darin begründet, dass in unseren Studienkollektiven bei endothelialen Hornhautrekrankungen nach DSAEK und DMEK eine effektive IOP Kontrolle mit drucksenkenden Medikamenten möglich und eine operative Intervention nicht notwendig war, um den IOP zu regulieren. Lediglich bei einem Patienten mit endothelialer Hornhautrekrankung nach perforierender Keratoplastik wurde ein zyklodestruktives Verfahren zusätzlich zur medikamentösen Drucksenkung durchgeführt³⁵. Wandling und Mitarbeiter zeigten ebenfalls, dass eine chirurgische Intervention zur IOP Regulierung bei Patienten mit endothelialen Hornhautrekrankungen nur selten nötig war, in zwei (10%) Augen nach perforierender Keratoplastik und in zwei (5,9%) Augen nach DSAEK ($p = 0,62$)⁷⁸. Die chirurgische Intervention war jedoch in alle Fällen mit einem späten Transplantatversagen assoziiert und bestätigt somit unsere sowie Daten von Stewart und Mitarbeitern, die ebenfalls ein niedrigeres Transplantatüberleben in der chirurgisch behandelten Gruppe nach perforierender Keratoplastik fanden im Gegensatz zur medikamentös behandelten Gruppe^{27, 78, 124}. Das gute Ansprechen auf die medikamentöse drucksenkende Therapie in unseren Studien bei den Patienten mit endothelialen Hornhautrekrankungen, die eine IOP Erhöhung bzw. ein Sekundärglaukom entwickelten, ist möglicherweise in der eher geringen Anzahl an Patienten mit vorbestehendem Glaukom begründet, während Vajaranant und Mitarbeiter und Quek und Mitarbeiter über höhere Anzahl chirurgische Interventionen berichteten aber fast ausschließlich bei Patienten mit einem vorbestehendem Glaukom^{72, 88}.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Inzidenzen der IOP Erhöhung und des Sekundärglaukoms nach Keratoplastik bei endothelialen Hornhauterkrankungen sind nicht zu vernachlässigen, trotzdem die Inzidenzen nach DMEK niedriger zu sein scheinen als nach DSAEK und nach perforierender Keratoplastik, da Folgekomplikationen möglich sind, insbesondere irreversible Gesichtsfeldausfälle durch einen glaukomatösen Optikusschaden. Für das frühzeitige Erkennen einer IOP Erhöhung ist die IOP Messung maßgeblich. Bisher gibt es keinen Goldstandard für die IOP Messung, jedoch scheint ein direkter Austausch der verschiedenen Messmethoden bei breiter Streuung nicht empfehlenswert und Verlaufskontrollen sollten immer mit dem gleichen Messverfahren erfolgen.

Die häufigste Ursache für die IOP Erhöhung bei allen drei Operationstechniken stellt die Steroid-induzierte IOP Erhöhung dar. Durch Änderungen des postoperativen Therapieregimes bei den lamellären Techniken auf weniger potente Steroide kommt es in der Zukunft möglicherweise zu einer Reduktion der steroidinduzierten IOP Erhöhung. Ein weiterer wichtiger Risikofaktor für eine IOP Erhöhung und ein Sekundärglaukom nach perforierender Keratoplastik, DSAEK und vermutlich auch DMEK stellt das vorbestehende Glaukom dar. Patienten mit vorbestehendem Glaukom sollten daher engmaschiger und über einen längeren Zeitraum postoperativ kontrolliert werden, auch weil sie häufiger mehr als nur einer medikamentösen Therapie bedürfen. Bei den lamellären Keratoplastiken ist das Risiko für eine IOP Erhöhung in den ersten 48 Stunden nach der Operation aufgrund eines akuten Glaukomanfalls durch eine fehlpositionierte Luftblase deutlich erhöht, jedoch bisher ohne nachweisbare Folgekonsequenzen. Periphere vordere Synechien scheinen als Ursache für eine IOP Erhöhung und ein Sekundärglaukom seltener nach DMEK als nach DSAEK und perforierender Keratoplastik aufzutreten. Bei allen

Operationsverfahren gilt, dass Patienten mit einer FED ein niedriges Risiko für eine IOP Erhöhung und ein Sekundärglaukom haben. Bei zukünftiger Ausweitung des Indikationsspektrums bei den lamellären Techniken, insbesondere der DMEK, steigt jedoch möglicherweise das Risiko für IOP Erhöhungen und die Entwicklung eines Sekundärglaukoms, insbesondere wenn aufgrund der Indikationen wieder auf höher potente Steroide zurückgegriffen werden muss.

Insgesamt ist eine erfolgreiches Management der IOP Erhöhung und des Sekundärglaukoms bei endothelialen Hornhauterkrankungen durch eine effektive drucksenkende Therapie möglich und führt zu einem gutem Visus, einem guten Transplantatüberleben und keinen erhöhten Endothelzellverlusten.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Mimura T, Yamagami S, Amano S. Corneal endothelial regeneration and tissue engineering. *Progress in Retinal and Eye Research* 2013;35:1–17.
- 2 Lang GK. *Augenheilkunde, Verstehen - lernen - anwenden*. 4th ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2008. XIX, 611 S. ISBN: 9783131028341.
- 3 Hausarbeit von Jonas Fritzsching, abgegeben Wintersemester 2013/2014
- 4 Cursiefen C, Kruse FE. DMEK: posteriore lamelläre Keratoplastiktechnik. *Ophthalmologie* 2010;107:370–6.
- 5 Kanski JJ. *Klinische Ophthalmologie, Lehrbuch und Atlas*. 6th ed. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer, 2008. VII, 974 S. ISBN: 3437234714.
- 6 Maier P, Reinhard T, Cursiefen C. Descemet stripping endothelial keratoplasty-- rapid recovery of visual acuity. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 May;110(21):365-71.
- 7 Wilson SE, Bourne WM. Fuchs' dystrophy. *Cornea.* 1988;7(1):2-18. Review.
- 8 Weiss JS, Møller HU, Lisch W, Kinoshita S, Aldave AJ, Belin MW, Kivelä T, Busin M, Munier FL, Seitz B, Sutphin J, Bredrup C, Mannis MJ, Rapuano CJ, Van Rij G, Kim EK, Klintworth GK. The IC3D classification of the corneal dystrophies. *Cornea.* 2008 Dec;27 Suppl 2:S1-83.
- 9 Krachmer JH. Corneal Endothelial Dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1978;96:2036.
- 10 Lisch W, Seitz B. Endotheliale Hornhautdystrophien (HD) - Diagnose und Therapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2012;229:594–602.
- 11 Böhringer D, Böhringer S, Poxleitner K, Birnbaum F, Schwartzkopff J, Maier P, Sundmacher R, Reinhard T. Long-term graft survival in penetrating keratoplasty: the biexponential model of chronic endothelial cell loss revisited. *Cornea.* 2010;29(10):1113-7.
- 12 Seitz, Berthold. Deutsches Keratoplastikregister 2013, Sektion Kornea in der DOG, veröffentlicht 05.11.2014, <http://www.dog.org/?cat=121>

- 13 Cosar CB, Sridhar MS, Cohen EJ, Held EL, Alvim Pde T, Rapuano CJ, Raber IM, Laibson PR. Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures, 1996-2000. *Cornea* 2002;21:148–51.
- 14 Zirm EK. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik (A successful total keratoplasty). 1906. *Refract Corneal Surg.* 1989;5(4):258-61.
- 15 Maeno A, Naor J, Lee HM, Hunter WS, Rootman DS. Three decades of corneal transplantation: indications and patient characteristics. *Cornea.* 2000;19:7-11.
- 16 Mamalis N, Anderson CW, Kreisler KR, Lundergan MK, Olson RJ. Changing trends in the indications for penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:1409-1411.
- 17 Pineros O, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Long-term results after penetrating keratoplasty for Fuchs' endothelial dystrophy. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:15-18.
- 18 Tillet C: Posterior lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1956; 41:530-3.
- 19 Melles GR, Wijdh RH, Nieuwendaal CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea.* 2004;23(3):286-8.
- 20 Price MO, Price FW Jr. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty: comparative outcomes with microkeratome-dissected and manually dissected donor tissue. *Ophthalmology.* 2006 Nov;113(11):1936-42.
- 21 Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea.* 2006;25:987-90.
- 22 Tourtas T, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Kruse FE. Descemet membrane endothelial keratoplasty versus descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2012;153:1082-90.

- 23 Guerra FP, Anshu A, Price MO, Price FW. Endothelial keratoplasty: fellow eyes comparison of Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2011;30(12):1382-6.
- 24 Maier AK, Gundlach E, Gonnermann J, Klamann MK, Bertelmann E, Rieck PW, Jousseaume AM, Torun N. Retrospective contralateral study comparing Descemet membrane endothelial keratoplasty with Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Eye (Lond)*. 2014 Nov 21.
- 25 Goldberg DB, Schanzlin DJ, Brown SI (1981) Incidence of increased intraocular pressure after keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 92(3):372-7.
- 26 Olson RJ, Kaufman HE. A mathematical description of causative factors and prevention of elevated intraocular pressure after keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977;16(12):1085-92.
- 27 Huber KK, Maier AK, Klamann MK, Rottler J, Özlügedik S, Rosenbaum K, Gonnermann J, Winterhalter S, Jousseaume AM. Glaucoma in penetrating keratoplasty: risk factors, management and outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(1):105-16.
- 28 Reinhart T, Kallmann C, Cepin A, Godehardt E, Sundmacher R. The influence of glaucoma history on graft survival after penetrating keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235(9):553-7.
- 29 Koenig SB, Covert DJ, Dupps WJ Jr, Meisler DM. Visual acuity, refractive error, and endothelial cell density six months after Descemet stripping and automated endothelial keratoplasty (DSAEK). *Cornea*. 2007 Jul;26(6):670-4.
- 30 Cheng YY, Hendrikse F, Pels E, Wijdh RJ, van Cleynenbreugel H, Eggink CA, van Rij G, Rijneveld WJ, Nuijts RM. Preliminary results of femtosecond laser-assisted descemet stripping endothelial keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(10):1351-6.

- 31 Naveiras M, Dirisamer M, Parker J, Ham L, van Dijk K, Dapena I, Melles GR. Causes of glaucoma after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2012;153(5):958-66.
- 32 Yoeruek E, Bayyoud T, Röck D, Szurman P, Bartz-Schmidt KU. Clinical results after Descemet membrane endothelial keratoplasty]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2012;229:615-20.
- 33 Pavlin CJ, Harasiewicz K, Foster FS. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment structures in normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 1992;113(4):381-89.
- 34 Pavlin CJ, Harasiewicz K, Sherar MD, Foster FS. Clinical use of ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmology* 1991;98(3):287-95.
- 35 Maier AB, Gundlach E, Gonnermann J, Klamann MK, Eulufi C, Jousen AM, Bertelmann E, Rieck P, Torun N. Anterior Segment Analysis and intraocular pressure elevation after penetrating keratoplasty and posterior lamellar endothelial keratoplasty. *Ophthalmic Res.* 2014 Dec 13;53(1):36-47.
- 36 Tello C, Liebmann J, Potash SD, Cohen H, Ritch R. Measurement of ultrasound biomicroscopy images: intraobserver and interobserver reliability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(9):3549-52.
- 37 Urbak SF, Pedersen JK, Thorsen TT. Ultrasound biomicroscopy. II. Intraobserver and interobserver reproducibility of measurements. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76(5):546-549.
- 38 Haddadin RI, Chodosh J. Corneal transplantation and glaucoma. *Semin Ophthalmol.* 2014;29(5-6):380-96.
- 39 Al-Mohaimed M, Al-Shahwan S, Al-Torbak A, Wagoner MD. Escalation of glaucoma therapy after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* 2007;114(12):2281-6.

- 40 Rahman I, Carley F, Hillarby C, Brahma A, Tullo AB. Penetrating keratoplasty: indications, outcomes, and complications. *Eye (Lond)*. 2009;23(6):1288-94.
- 41 Rumelt S, Bersudsky V, Blum-Hareuveni T, Rehany U. Preexisting and postoperative glaucoma in repeated corneal transplantation. *Cornea*. 2002;21(8):759-65. Erratum in: *Cornea*. 2003 Mar;22(2):189.
- 42 Tan DT, Janardhanan P, Zhou H, Chan YH, Htoon HM, Ang LP, Lim LS. Penetrating keratoplasty in Asian eyes: the Singapore Corneal Transplant Study. *Ophthalmology*. 2008;115(6):975-82.
- 43 Dandona L, Naduvilath TJ, Janarthanan M, Rao GN. Causes of corneal graft failure in India. *Indian J Ophthalmol*. 1998;46(3):149-52.
- 44 Sihota R, Sharma N, Panda A, Aggarwal HC, Singh R. Post-penetrating keratoplasty glaucoma: risk factors, management and visual outcome. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1998;26(4):305-9.
- 45 Bertelmann E, Pleyer U, Rieck P. Risk factors for endothelial cell loss post-keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84(6):766-70.
- 46 Geerling G, Müller M, Zierhut M, Klink T. [Glaucoma and corneal transplantation]. *Ophthalmologe* 2010;107(5):409-18.
- 47 Mawatari, Kobayashi A, Yokogawa H, Sugiyama K. Intraocular pressure after Descemet's stripping and non-Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*. 2011;55(2):98-102.
- 48 Bochmann F, Kaufmann C, Becht C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of dynamic contour tonometry with Goldmann applanation tonometry following Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK). *Klin Monbl Augenheilkd*. 2009;226(4):241-4.

- 49 Jivrajka R, Schultz KL, Price MO, Price FW, Wilensky JT, Edward DP, Vajaranant TS. Ocular pulse amplitude in patients with descemet stripping endothelial keratoplasty. *J Glaucoma*. 2014;23(3):142-4.
- 50 Vajaranant TS, Price MO, Price FW, Wilensky JT, Edward DP. Intraocular pressure measurements following Descemet stripping endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):780-6.
- 51 Kohlhaas M, Boehm AG, Spoerl E, Pürsten A, Grein HJ, Pillunat LE. Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(4):471-6.
- 52 Francis BA, Hsieh A, Lai MY, Chopra V, Pena F, Azen S, Varma R; Los Angeles Latino Eye Study Group. Effects of corneal thickness, corneal curvature, and intraocular pressure level on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. *Ophthalmology*. 2007;114(1):20-6.
- 53 Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Comparison of dynamic contour tonometry and goldmann applanation tonometry in African American subjects. *Ophthalmology*. 2007;114(4):658-65.
- 54 Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of dynamic contour tonometry with goldmann applanation tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(9):3118-21.
- 55 Boehm AG, Weber A, Pillunat LE, Koch R, Spoerl E. Dynamic contour tonometry in comparison to intracameral IOP measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(6):2472-7.
- 56 Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Intraocular pressure measurements using dynamic contour tonometry after laser in situ keratomileusis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(9):3790-4.

57 Klamann MK, Maier AK, Gonnermann J, Torun N, Ruokonen PC. [Einfluss der Hornhautdicke nach posteriorer lamellärer Keratoplastik (DSAEK) auf die Messung des Augeninnendrucks.] *Ophthalmologe*. 2012;109(11):1093-7.

58 Kandarakis A, Soumplis V, Pitsas C, Kandarakis S, Halikias J, Karagiannis D. Comparison of dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry following penetrating keratoplasty. *Can J Ophthalmol*. 2010;45(5):489-93.

59 Clemmensen K, Hjortdal J. Intraocular pressure and corneal biomechanics in Fuchs' endothelial dystrophy and after posterior lamellar keratoplasty. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(4):350-4.

60 Ceruti P, Morbio R, Marraffa M, Marchini G. Comparison of dynamic contour tonometry and goldmann applanation tonometry in deep lamellar and penetrating keratoplasties. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):215-221.

61 Viestenz A, Langenbacher A, Seitz B, Viestenz A. [Evaluation of dynamic contour tonometry in penetrating keratoplasties]. *Ophthalmologe*. 2006;103(9):773-6.

62 Rosentreter A, Athanasopoulos A, Schild AM, Lappas A, Cursiefen C, Dietlein TS. Rebound, applanation, and dynamic contour tonometry in pathologic corneas. *Cornea*. 2013;32(3):313-8.

63 Salvetat ML, Zeppieri M, Miani F, Tosoni C, Parisi L, Brusini P. Comparison of iCare tonometer and Goldmann applanation tonometry in normal corneas and in eyes with automated lamellar and penetrating keratoplasty. *Eye (Lond)*. 2011;25(5):642-50.

64 Wilson SE, Kaufman HE: Graft failure after penetrating keratoplasty. *Surv Ophthalmol* 1990;34(5):325-356.

65 Ayyala RS: Penetrating keratoplasty and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2000;45(2):91-105.

- 66 Seitz B, Langenbacher A, Nguyen NX, Kühle M, Naumann GO: Long-term follow-up of intraocular pressure after penetrating keratoplasty for keratoconus and Fuchs' dystrophy: comparison of mechanical and Excimer laser trephination. *Cornea* 2002;21(4):368-373.
- 67 Greenlee EC, Kwon YH: Graft failure: III. Glaucoma escalation after penetrating keratoplasty. *Int Ophthalmol* 2008;28(3):191-207.
- 68 Foulks GN: Glaucoma associated with penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1987;94(7):871-874.
- 69 Kirkness CM, Moshegoy C: Post-keratoplasty glaucoma. *Eye (Lond)* 1988;2 Suppl:S19-26.
- 70 Chan CM, Wong TY, Yeong SM, Lim TH, Tan DT. Penetrating keratoplasty in the Singapore National Eye Centre and donor cornea acquisition in the Singapore Eye Bank. *Ann Acad Med Singapore*. 1997;26(4):395-400.
- 71 Oruçoglu F, Blumenthal EZ, Frucht-Pery J, Solomon A. Risk Factors and Incidence of Ocular Hypertension After Penetrating Keratoplasty. *J Glaucoma*. 2013 Feb 19.
- 72 Vajaranant TS, Price MO, Price FW, Gao W, Wilensky JT, Edward DP: Visual acuity and intraocular pressure after Descemet's stripping endothelial keratoplasty in eyes with and without preexisting glaucoma. *Ophthalmology* 2009;116(9):1644-1650.
- 73 Espana EM, Robertson ZM, Huang B: Intraocular pressure changes following Descemet's stripping with endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(2):237-242.
- 74 Nieuwendaal CP, van der Meulen IJ, Lapid-Gortzak R, Mourits MP: Intraocular pressure after descemet stripping endothelial keratoplasty (DSEK). *Int Ophthalmol* 2013;33(2):147-151.

75 Ozeki N, Yuki K, Shiba D, Shimmura S, Murat D, Tsubota K. Intraocular pressure elevation after Descemet's stripping endothelial keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56(4):07-311.

76 Moisseiev E, Varssano D, Rosenfeld E, Rachmiel R. Intraocular pressure after penetrating keratoplasty and Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. *Can J Ophthalmol*. 2013;48(3):179-85.

77 Chan EW, Wong TT, Htoon HM, Ho CL, Tan DT, Mehta JS. De novo ocular hypertension after Descemet stripping endothelial keratoplasty: comparative 3-year incidence, risk factors, and outcomes. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1829-41.

78 Wandling GR Jr, Rauen MP, Goins KM, Kitzmann AS, Sutphin JE, Kwon YH, Alward WL, Wagoner MD. Glaucoma therapy escalation in eyes with pseudophakic corneal edema after penetrating keratoplasty and Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. *Int Ophthalmol*. 2012;32(1):9-14.

79 Price MO, Price FW Jr, Kruse FE, Bachmann BO, Tourtas T. Randomized comparison of topical prednisolone acetate 1% versus fluorometholone 0.1% in the first year after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2014;33(9):880-6.

80 Karadag O, Kugu S, Erdogan G, et al. Incidence of and risk factors for increased intraocular pressure after penetrating keratoplasty. *Cornea* 2010;29(3):278-82.

81 Day AC, Baio G, Gazzard G, Bunce C, Azuara-Blanco A, Munoz B, Friedman DS, Foster PJ. The prevalence of primary angle closure glaucoma in European derived populations: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2012 Sep;96(9):1162-7.

82 Sharma A, Sharma S, Pandav SS, Mohan K. Post penetrating keratoplasty glaucoma: cumulative effect of quantifiable risk factors. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(5):590-5.

- 83 Chien AM, Schmidt CM, Cohen EJ, et al. Glaucoma in the immediate postoperative period after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 1993;115(6):711-4.
- 84 Moura GS, Oliveira GM, Tognon T, Pereira NC, Sousa LB. [Complications after Descemet's stripping endothelial keratoplasty]. *Arq Bras Oftalmol.* 2013;76(5):288-91.
- 85 Kosker M, Suri K, Duman F, Hammersmith KM, Nagra PK, Rapuano CJ. Long-term outcomes of penetrating keratoplasty and Descemet stripping endothelial keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy: fellow eye comparison. *Cornea.* 2013;32(8):1083-8.
- 86 Maier AK, Wolf T, Gundlach E, Klamann MK, Gonnermann J, Bertelmann E, Jousseaume AM, Torun N. Intraocular pressure elevation and post-DMEK glaucoma following Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014 Dec;252(12):1947-54.
- 87 Simmons RB, Stern RA, Teekhasaene C, Kenyon KR. Elevated intraocular pressure following penetrating keratoplasty. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1989;87:79-91.
- 88 Quek DT, Wong T, Tan D, Mehta JS. Corneal graft survival and intraocular pressure control after descemet stripping automated endothelial keratoplasty in eyes with pre-existing glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2011;152(1):48-54.
- 89 Maier AK, Klamann MK, Torun N, Gonnermann J, Schroeter J, Jousseaume AM, Rieck P. Intraocular pressure elevation and post-DSEK glaucoma after Descemet's stripping endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Apr;251(4):1191-8.
- 90 Bernstein HN, Mills DW, Becker B. Steroid-induced elevation of intraocular pressure. *Arch Ophthalmol.* 1963;70:15-8.

- 91 Armaly MF. Statistical attributes of the steroids of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. I. The demonstration of three levels of response. *Invest Ophthalmol.* 1965;4:187-97.
- 92 Becker B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Invest Ophthalmol.* 1965;4:198-205.
- 93 Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ, Zhong Y, Chalam KV. Corticosteroids and glaucoma risk. *Drugs Aging.* 1999 Dec;15(6):439-50.
- 94 Price FW Jr, Price DA, Ngakeng V, Price MO. Survey of steroid usage patterns during and after low-risk penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2009;28(8):865-70.
- 95 Randleman JB, Stulting RD. Prevention and treatment of corneal graft rejection: current practice patterns (2004). *Cornea.* 2006;25(3):286-90.
- 96 Erdurmus M, Cohen EJ, Yildiz EH, Hammersmith KM, Laibson PR, Varssano D, Rapuano CJ. Steroid-induced intraocular pressure elevation or glaucoma after penetrating keratoplasty in patients with keratoconus or Fuchs dystrophy. *Cornea.* 2009;28(7):759-64.
- 97 Prasanth B, Dubey S, Mathur U. IOP changes after DSEK. *Ophthalmology* 2010;117(7):1460-1461; author reply 1461-62.
- 98 Anshu A, Price MO, Price FW: Descemet's stripping endothelial keratoplasty: long-term graft survival and risk factors for failure in eyes with preexisting glaucoma. *Ophthalmology* 2012;119(10):1982-87.
- 99 Guerra FP, Anshu A, Price MO, Giebel AW, Price FW. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival and endothelial cell loss. *Ophthalmology* 2011;118:2368-73.
- 100 Lee WB, Jacobs DS, Musch DC, Kaufman SC, Reinhart WJ, Shtein RM. Descemet's stripping endothelial keratoplasty: safety and outcomes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2009;116(9):1818-30.

101 Fukuda R, Usui T, Tomidokoro A, Mishima K, Matagi N, Miyai T, Amano S, Araie M: Noninvasive observations of peripheral angle in eyes after penetrating keratoplasty using anterior segment fourier-domain optical coherence tomography. *Cornea* 2012;31(3):259-63.

102 Narayanaswamy A, Sakata LM, He MG, Friedman DS, Chan YH, Lavanya R, Baskaran M, Foster PJ, Aung T. Diagnostic performance of anterior chamber angle measurements for detecting eyes with narrow angles: an anterior segment OCT study. *Arch Ophthalmol* 2010;128(10):1321-27.

103 Chua J, Mehta JS, Tan DT. Use of anterior segment optical coherence tomography to assess secondary glaucoma after penetrating keratoplasty. *Cornea* 2009;28(2):243-45.

104 Memarzadeh F, Li Y, Francis BA, Smith RE, Gutmark J, Huang D: Optical coherence tomography of the anterior segment in secondary glaucoma with corneal opacity after penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2007;91(2):189-92.

105 Dada T, Aggarwal A, Minudath KB, Vanathi M, Choudhary S, Gupta V, Sihota R, Panda A: Post-penetrating keratoplasty glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2008;56(4):269-77.

106 Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Preliminary clinical results of Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2008;145:222-27

107 Lie JT, Birbal R, Ham L, van der Wees J, Melles GR. Donor tissue preparation for Descemet membrane endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1578-83.

108 Droutsas K, Ham L, Dapena I, Geerling G, Oellerich S, Melles G. [Visual acuity following Descemet-membrane endothelial keratoplasty (DMEK): first 100 cases operated on for Fuchs endothelial dystrophy]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010;227:467-77.

109 Hanada K, Igarashi S, Muramatsu O, Yoshida A. Therapeutic keratoplasty for corneal perforation: clinical results and complications. *Cornea* 2008;27(2):156-60.

110 Xie L, Zhai H, Shi W. Penetrating keratoplasty for corneal perforations in fungal keratitis. *Cornea* 2007;26(2):158-62.

111 Kuckelkorn R, Kottek A, Reim M. [Intraocular complications after severe chemical burns--incidence and surgical treatment]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1994;205(2):86-92.

112 Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1998;105(10):1855-65.

113 Franca ET, Arcieri ES, Arcieri RS, Rocha FJ. A study of glaucoma after penetrating keratoplasty. *Cornea* 2002;21(3):284-8.

114 Quilendrino R, Yeh RY, Dapena I, Ham L, Dirisamer M, van Niekerk J, Melles GR. Large diameter descemet membrane endothelial keratoplasty in buphthalmic eyes. *Cornea*. 2013;32(5):e74-8.

115 Anshu A, Price MO, Price FW Jr. Descemet membrane endothelial keratoplasty and hybrid techniques for managing failed penetrating grafts. *Cornea*. 2013;32(1):1-4.

116 Han DC, Mehta JS, Por YM, Htoon HM, Tan DT. Comparison of outcomes of lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(5):744-751.

117 Bigar F, Witmer R. Corneal endothelial changes in primary acute angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 1982;89(6):596-9.

118 Gagnon MM, Boisjoly HM, Brunette I, Charest M, Amyot M. Corneal endothelial cell density in glaucoma. *Cornea* 1997;16(3):314-8.

119 Chung SH, Kim HK, Kim MS. Corneal endothelial cell loss after penetrating keratoplasty in relation to preoperative recipient endothelial cell density.

Ophthalmologica 2010;224(3):194-8.

120 Cheng YY, Visser N, Schouten JS, Wijdh RJ, Pels E, van Cleynenbreugel H, Eggink CA, Zaal MJ, Rijneveld WJ, Nuijts RM. Endothelial cell loss and visual outcome of deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty: a randomized multicenter clinical trial. *Ophthalmology* 2011 Feb;118(2):302-9.

121 Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE, Schwartz A. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Ophthalmology* 1994;101(9):1536-47.

122 Nguyen NX, Langenbacher A, Cursiefen C, Seitz B, Wenkel H, Küchle M. [Visual rehabilitation and intraocular pressure elevation due to immunological graft rejection following penetrating keratoplasty]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2001;218(7):492-7.

123 Wagoner MD, Ba-Abbad R, Al-Mohaimed M, Al-Swailem S, Zimmerman MB; King Khaled Eye Specialist Hospital Corneal Transplant Study Group. Postoperative complications after primary adult optical penetrating keratoplasty: prevalence and impact on graft survival. *Cornea* 2009;28(4):385-94.

124 Stewart RM, Jones MN, Batterbury M, Tole D, Larkin DF, Kaye SB; NHSBT Ocular Tissue Advisory Group and Contributing Ophthalmologists (OTAG Audit Study 9). Effect of glaucoma on corneal graft survival according to indication for penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2011;151(2):257-62.

7. Danksagung

Zuallererst bedanke ich mich ganz besonders bei Frau Prof. Dr. med. Antonia M. Jousen für die umfassende Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Arbeit. Ihre Motivation sowie ihr Engagement und ihre Fähigkeit Andere zu begeistern waren maßgeblich für das Gelingen dieser Arbeit.

Einen besonderen Dank gilt Herrn Dr. med. Necip Torun, dem ich profunde Kenntnisse und Erfahrungen über die lamellären Operationstechniken verdanke, die grundlegend für das Thema meiner Habilitationsschrift waren. Seine wichtigen Impulse und konstruktiven Anregungen haben meine Arbeit erst möglich gemacht.

Herrn PD Dr. med. Eckart Bertelmann, Herrn Prof. Dr. med. Rieck, Frau PD Dr. med. Klaudia Huber-van der Velden, Herrn Dr. med. Peter Ruokkonen und Frau Dr. med. Sibylle Winterhalter danke ich, dass sie mich bei meinem wissenschaftlichen, klinischen und chirurgischen Werdegang begleitet haben.

Bei der Charité Stiftung und der Volkswagen Stiftung möchte ich mich für die Förderung meiner Forschungsvorhaben und die Ermöglichung "geschützter Zeit" im Rahmen meines Clinical Scientist Friedrich-Luft Stipendiums bedanken.

Für die exzellente technische Unterstützung und die Hilfe bei der Erhebung der Daten bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Augenklinik der Charité Berlin und der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf und den Mitarbeitern des Fotolabors der Charité Berlin Frau Simone Baar und Herr Dirk Scharf. Den Mitarbeitern und dem Leiter Herrn Prof. Dr. rer.nat. Olaf Strauß des Labors der Augenklinik der Charité Berlin sei für die optimalen Arbeitsbedingungen gedankt.

Diese Arbeit verdankt ihr Gelingen entscheidend der Hilfe meiner Kollegen und Co-Autoren, mit denen ich in den letzten Jahren zusammengearbeitet habe und ohne die das Zustandekommen der einbezogenen Originalarbeiten nicht möglich gewesen wäre. Ganz besonders möchte ich Frau Dr. med. Enken Gundlach, Herrn Dr. med. Matthias Klamann und Herrn Dr. med. Johannes Gonnermann danken, die stets eine hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung und Organisation der Studien, sowie bei jeglichen Problemen der Auswertung und sonstigen Fragen waren. Sie haben mich durch ihre konstruktiven Anregungen, ihr Engagement, ihren Fleiß und ihren Spaß bei der Arbeit stets motiviert und einen erfolgreichen Abschluss der Projekte ermöglicht.

Meinen Freunden möchte ich dafür danken, dass sie mich in den letzten Jahren in guten und schlechten Zeiten begleitet haben.

Stephan Wenzel danke ich für seine Liebe, sein Verständnis und seine unerschöpfliche Unterstützung meiner beruflichen Ziele. Ich danke dafür, dass er mich an seinem Wissen und seinen Erfahrungen teilhaben lässt und mich zu einem ruhigeren und ausgeglichener Menschen macht.

Meinen Eltern und meinem Bruder danke ich für ihre Förderung meines wissenschaftlichen und klinischen Werdeganges, ihre bedingungslose Unterstützung, ihren Beistand auch in schwierigen Situationen, ihre Hilfe bei meinen Entscheidungen und ihren Glauben an mich.

8. Erklärung

Erklärung gemäß § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,

- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,

- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Berlin, Datum

.....

Dr. med. Anna-Karina B. Maier