

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Intraokulare Druckerhöhung und post-DMEK Glaukom**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tina Angelina Reneé Honkomp, geb. Wolf

aus Schweinfurt

Datum der Promotion: 16.06.2018

Für Oma Dorchon

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>7</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Endotheliale Hornhauterkrankungen .....</b>	<b>10</b>
1.1.1 Einführung .....	10
1.1.2 Fuchs´sche Endotheldystrophie .....	11
1.1.3 Bullöse Keratopathie .....	13
<b>1.2 Therapie endothelialer Erkrankungen.....</b>	<b>13</b>
1.2.1 Historie .....	13
1.2.2 DMEK .....	14
<b>1.3 Komplikationen der Keratoplastik.....</b>	<b>17</b>
1.3.1 Allgemein.....	17
1.3.1.1 Perforierende Keratoplastik .....	17
1.3.1.2 DSEK .....	19
1.3.1.3 DMEK.....	20
1.3.2 IOD-Erhöhung und Sekundärglaukom nach Keratoplastik.....	23
1.3.3 Risiken und Ursachen der postoperativen IOD-Erhöhung .....	24
1.3.3.1 Vorbestehendes Glaukom .....	24
1.3.3.2 Steroidresponse.....	25
1.3.3.3 Synechien .....	26
1.3.3.4 Pupillarblock.....	27
<b>1.4 Fragestellung.....</b>	<b>28</b>
<b>2 Methoden .....</b>	<b>29</b>
<b>2.1 Patientenkollektiv.....</b>	<b>29</b>
<b>2.2 Präoperative und Postoperative Patientenevaluation .....</b>	<b>29</b>
<b>2.3 Transplantat und Operationstechnik.....</b>	<b>31</b>
<b>2.4 Definition Druckentgleisung und Sekundärglaukom.....</b>	<b>32</b>
<b>2.5 Therapie bei erhöhtem Augeninnendruck .....</b>	<b>33</b>
<b>2.6 Statistische Auswertung der Patientendaten .....</b>	<b>34</b>
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>35</b>
<b>3.1 Patienten .....</b>	<b>35</b>
<b>3.2 Druckerhöhung.....</b>	<b>38</b>
<b>3.3 Therapie .....</b>	<b>42</b>
<b>3.4 Outcome.....</b>	<b>43</b>

## Inhaltsverzeichnis

3.4.1	Visus.....	43
3.4.2	Endothelzellzahl .....	45
3.4.3	Hornhautdicke .....	47
3.4.4	Rebubbling .....	49
<b>3.5</b>	<b>Risikofaktoren .....</b>	<b>49</b>
3.5.1	Iridotrabekuläre Kontakte .....	50
3.5.2	Präoperativer Status.....	51
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>52</b>
<b>4.1</b>	<b>Inzidenz IOD-Erhöhung und post-DMEK Glaukom .....</b>	<b>52</b>
4.1.1	Inzidenz der IOD-Erhöhung.....	52
4.1.2	Inzidenz des post-DMEK Glaukoms.....	56
<b>4.2</b>	<b>Gründe und Risikofaktoren der IOD-Erhöhung.....</b>	<b>58</b>
4.2.1	postoperativer mechanischer Winkelblock .....	59
4.2.2	Steroidresponseglaukom.....	61
4.2.3	Vorbekanntes Glaukom .....	65
4.2.4	Iridotrabekuläre Kontakte .....	66
4.2.5	Präoperativer Status.....	69
<b>4.3</b>	<b>Outcome .....</b>	<b>70</b>
4.3.1	Visus.....	70
4.3.2	Endothelzellzahl .....	72
4.3.3	Hornhautdicke .....	73
<b>4.4</b>	<b>Methodenkritik.....</b>	<b>75</b>
<b>4.5</b>	<b>Ausblick .....</b>	<b>78</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>80</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>91</b>
6.1	Abbildungsverzeichnis .....	91
6.2	Tabellenverzeichnis .....	92
6.3	Eidesstattliche Versicherung .....	93
6.4	Anteilserklärung an erfolgter Publikation.....	94
6.5	Lebenslauf .....	95
6.6	Danksagung.....	98

## Abkürzungsverzeichnis

- AOD = Angle opening distance (Kammerwinkelweite)
- BSS = Balanced Salt Solution (balancierte Kochsalzlösung)
- bzw. = beziehungsweise
- ca. = circa
- CHED = congenital hereditary endothelial dystrophy (Kongenitale hereditäre Endotheldystrophie)
- CI = Konfidenzintervall
- CDR = Cup to disc ratio (Papillenexkavation)
- df = degrees of freedom (Freiheitsgrade, Begriff aus der Statistik)
- DLEK = Deep lamellar endothelial keratoplasty (tiefe lamellare endotheliale Keratoplastik)
- DMEK = Descemet´s membrane endothelial keratoplasty (Form der lamellaren endothelialen Keratoplastik)
- DSAEK = Descemet´s stripping automated endothelial Keratoplasty (Form der lamellaren endothelialen Keratoplastik)
- DSEK = Descemet´s stripping endothelial keratoplasty (Form der lamellaren endothelialen Keratoplastik)
- FECD = Fuchs endothelial corneal dystrophy (Fuchs´sche Endotheldystrophie)
- H<sub>2</sub>O = Formel für Wasser
- HD = Hornhautdystrophien
- HKL = Hinterkammerlinse
- IBM = International Business Machines Corporation (US amerikanisches IT- und Beratungsunternehmen)
- IOD = Intraokularer Druck
- ITC = Iridotrabekuläre Kontakte
- logMAR = logarithmische „Minimum Angle of Resolution“
- M.D. = Medical Doctor (Berufsdoktorat)

## Abkürzungsverzeichnis

- mm = Millimeter
- mm<sup>2</sup> = Quadratmillimeter
- mmHg = Millimeter Quecksilbersäule
- n = Anzahl
- Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase = Natrium-Kalium-Transporter
- nm = Nanometer
- OCT = optical coherence tomography (optische Kohärenztomografie)
- pKPL = perforierende Keratoplastik
- PLK = posteriore lamellare Keratoplastik
- PPCD = posterior polymorphous corneal dystrophy (posteriore polymorphe Hornhautdystrophie)
- SD = Standardabweichung
- SPSS = Statistiksoftware
- XECD = x-linked endothelial corneal dystrophy (X-gebundene endotheliale Hornhautdystrophie)
- μm = Mikrometer

## Abstract

### Deutsch:

Zielsetzung: Augeninnendruck(IOD)-Erhöhungen und das post-Keratoplastik Glaukom treten bekanntermaßen nach perforierender Keratoplastik (pKPL) auf, jedoch sind diese auch nach endothelialer Keratoplastik, wie der DSEK (Descemet stripping endothelial keratoplasty) beschrieben. Ziel dieser Studie ist die Risikoevaluation nach DMEK (Descemet membrane endothelial keratoplasty) eine IOD-Erhöhung oder ein post-DMEK Glaukom zu entwickeln<sup>1</sup>.

Methoden: Es erfolgte eine retrospektive Evaluation der 12-monats Inzidenz einer IOD-Erhöhung und eines post-DMEK Glaukoms der ersten 117 Augen, welche im Zeitraum von September 2011 bis Dezember 2012 an der Charité-Universitätsmedizin Berlin eine DMEK Operation erhielten. Die IOD-Erhöhung wurde definiert als ein IOD  $\geq 22$ mmHg, oder  $\geq 10$ mmHg ausgehend von dem präoperativ ermittelten IOD. Zur Patientenevaluation zählte die Anamneseerhebung hinsichtlich eines präoperativ bestehenden Glaukoms und vorbestehender Hornhauterkrankungen. Weiterhin wurde die Ansprechbarkeit auf eine ggf. notwendige Glaukommedikation, Transplantatabstoßung, der IOD, die Visusentwicklung sowie die Entwicklung der Endothelzellzahl im postoperativen Verlauf evaluiert<sup>1</sup>.

Ergebnisse: Die 12 monats-Inzidenz einer IOD-Erhöhung lag bei 12,10% [95% Konfidenzintervall (CI): 0,94%, 18,37%], die eines post-DMEK Glaukoms bei 2,7% (95% CI: -0,44%, 5,85%). Die häufigste Ursache der IOD-Erhöhung war die Steroid-induzierte IOD-Erhöhung, mit einer 12 monats-Inzidenz von 8,0% (95% CI: 7,95%, 8,05%). In allen Fällen konnte eine postoperative IOD-Erhöhung suffizient durch Reduktion der Steroidtherapie, sowie Beginn oder Intensivierung einer antiglaukomatösen Lokalthherapie behandelt werden. Die Inzidenz einer IOD-Erhöhung bedingt durch einen postoperativen mechanischen Winkelblock lag bei 15,40% (95% CI: 8,93%, 21,87%). Die ermittelte Anzahl an Augen mit postoperativen iridocornealen Kontakten (ITC) war mit 4,2% niedrig. Als einziger signifikanter Risikofaktor für eine postoperative IOD-Erhöhung konnte der bereits präoperativ erhöhte IOD ermittelt werden ( $p=0,005$ ). Der postoperative Visus war in allen Fällen signifikant verbessert ( $p<0,001$ ), sowie klare und adaptierte Hornhauttransplantate zeigten sich in allen Augen. Die mittlere Endothelzellzahl zeigte keine signifikanten Unterschiede bei den Patientenkollektiven mit und ohne postoperativer IOD-Erhöhung<sup>1</sup>.

## Abstract

Schlussfolgerung: Es zeigten sich nach DMEK geringe Inzidenzen für die Entwicklung einer IOD-Erhöpfung oder eines post-DMEK Glaukoms. Dennoch sind engmaschige postoperative IOD-Kontrollen unverzichtbar, insbesondere bei Augen mit bereits vorbekanntem Glaukom oder einer bullösen Keratopathie. Am häufigsten trat eine postoperative IOD-Erhöpfung steroidbedingt auf, welche jedoch durch Absetzen der lokalen Steroidtherapie oder Wechsel auf ein schwächer wirksames Kortikosteroid-Präparat suffizient therapiert werden konnte. Selten kam es zur Ausbildung von ITC, was unter anderem ein Grund für das generell geringere Risiko nach DMEK für die Entwicklung einer IOD-Erhöpfung bzw. eines post-DMEK Glaukoms ist. In allen Fällen ließ sich eine erfolgreiche medikamentöse Einstellung des IODs erzielen, was sich auch in einer guten Visusentwicklung widerspiegelte<sup>1</sup>.



## Abstract

### **Englisch:**

**Purpose:** Intraocular pressure (IOP) elevation and post-keratoplasty glaucoma occur commonly after penetrating keratoplasty (PK), but also after Descemet stripping endothelial keratoplasty (DSEK). In this study, we evaluated the risk after Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) to develop IOP elevation and post-DMEK glaucoma<sup>1</sup>.

**Methods:** The 12-months incidence of IOP elevation and post-DMEK glaucoma was analyzed retrospectively in the first 117 consecutive eyes that underwent DMEK between September 2011 and December 2012 at the Universitätsmedizin – Charité, Berlin. IOP elevation was defined as IOP  $\geq 22$  mmHg, or  $\geq 10$  mmHg from preoperative baseline. The assessment included the pre-operative history of corneal disease and glaucoma. Furthermore, the response to anti-glaucoma treatment, the graft failure, the IOP, the visual acuity, and the endothelial cell count were evaluated<sup>1</sup>.

**Results:** The 12 month-incidence of IOP elevation was 12.10% [95% confidence interval (CI): 0.94%, 18.37%], post-DMEK glaucoma 2.7% (95% CI: -0.44%, 5.85%). The most frequent cause remained steroid-induced IOP elevation, with an 12-month incidence of 8.0% (95% CI: 7.95%, 8.05%). In all cases, IOP elevation was treated effectively by tapering down steroid medication and initiating or increasing anti-glaucoma medication. The incidence of postoperative pupillary block IOP elevation was 15.40% (95% CI: 8.93%, 21.87%). The number of eyes with iridocorneal contacts after surgery was low (4.2%). Only the preoperative increased IOP is a significant risk factor for IOP elevation ( $p=0.005$ ). Visual acuity improved significantly after surgery ( $p<0.001$ ), and clear grafts were achieved in all eyes. Mean endothelial cell count did not differ between patients with and without IOP elevation<sup>1</sup>.

**Conclusion:** Incidence of IOP elevation and post-keratoplasty glaucoma after DMEK were low, but regular IOP measurements, especially in eyes with pre-existing glaucoma and bullous keratopathy are necessary. Steroid-induced IOP elevation was the most frequent reason, and could be treated effectively by tapering down steroid medication or changing the steroid drug. Development of peripheral anterior synechiae after DMEK occurred rarely. Therefore, the risk for IOP elevation and especially post-DMEK glaucoma was reduced compared to PK and DSEK. In all cases, successful management by medical treatment was possible, and resulted in good visual acuity<sup>1</sup>.

# 1 Einleitung

## 1.1 Endotheliale Hornhauterkrankungen

### 1.1.1 Einführung

Die Hornhaut ermöglicht dem Auge als optisches Fenster und somit als eine der essentiellen anatomischen Strukturen die Fähigkeit des Sehens<sup>2</sup>.

Folglich können Erkrankungen der Hornhaut, wie beispielsweise diejenigen des Hornhautendothels, zu einer massiven Einschränkung der Sehleistung führen. Sind essentielle corneale Komponenten wie das Hornhautendothel betroffen, führt dies im weiteren Verlauf zu einem Transparenzverlust und unbehandelt zur Erblindung<sup>3</sup>.

Eine Ursache endothelialer Hornhauterkrankungen stellen hereditäre Hornhautdystrophien dar. Zu diesen gehört eine Gruppe bilateral auftretender Funktionsstörungen, welche mit der Entwicklung von cornealen Transparenzminderungen aufgrund von Endotheldysfunktionen einhergehen<sup>4</sup>.

Hinsichtlich der Einteilung der angesprochenen endothelialen Hornhautdystrophien (HD) lassen sich im Wesentlichen 4 Krankheitsbilder unterscheiden: die Fuchs'sche Endotheldystrophie (FECD), die Posteriore polymorphe HD (PPCD), die kongenitale hereditäre Endotheldystrophie Typ1 und Typ2 (CHED1 und 2), sowie die X-gebundene Endothel-HD (XECD)<sup>5,6</sup>.

Die FECD nimmt innerhalb dieses Formenkreises an Erkrankungen eine besondere Stellung ein, da sie allein aufgrund Ihrer Prävalenz im Vergleich zu den anderen endothelialen Hornhautdystrophien dominiert. Beispielsweise zeigen etwa 5% der über 40-jährigen in der nordamerikanischen Bevölkerung ein therapiebedürftiges, visusbeeinflussendes corneales Ödem aufgrund einer FECD<sup>4</sup>.

Weitere, für diese Arbeit relevante, nicht hereditär bedingte endotheliale Hornhauterkrankungen sind die bullöse Keratopathie, sowie das Endothelversagen nach perforierender Keratoplastik (pKPL).

Um die Pathologie der genannten Hornhauterkrankungen zu verstehen, sollte man zunächst die Histologie sowie die Physiologie der posterioren Hornhautanteile betrachten, welche aus der Descemet-Membran sowie dem Endothelzellverband bestehen. Die Descemet-Membran stellt die Basalmembran der Endothelzellen dar und hat im Erwachsenenalter eine Dicke von etwa 10-20  $\mu\text{m}$ . Elektronenmikroskopisch kann die Descemet-Membran in 3 Anteile gegliedert werden: eine direkt an das

## Einleitung

Hornhautstroma angrenzende ungebündelte Schicht, anschließend eine gebündelte vordere, sowie erneut eine ungebündelte hintere Schicht<sup>7</sup>. Diese hintere Schicht reichert im Laufe des Lebens Endothelkollagen an und nimmt folglich an Dicke zu. Durch die Formation der Kollagenfasern als regelmäßiges zweidimensionales Sechseckraster erklären sich die Eigenschaften der äußerst widerstandsfähigen und gleichzeitig elastischen Membran. Hauptbestandteile der Membran sind Kollagen III, IV und VII, als auch Proteoglykane<sup>8</sup>. Der einschichtig aufgebaute Endothelzellverband besteht aus ca. 500.000 hexagonalen, dünnen Zellen, welche über Hemidesmosomen mit der Descemet-Membran verbunden sind. Die Endothelzellichte liegt bei jungen Menschen bei etwa 3500 Zellen pro mm<sup>2</sup> und reduziert sich im Laufe des Lebens, da diese Zellen keine Regenerationsfähigkeit aufweisen<sup>9</sup>. Die Endothelzellen sind charakteristischerweise mit einer Vielzahl von Organellen, wie Mitochondrien, Golgi-Apparat und endoplasmatischem Retikulum bestückt. Dies ermöglicht ihnen ihrer Aufgabe des aktiven Transports, sowie der Proteinsynthese nachzukommen<sup>10</sup>. Die Hauptaufgaben des Hornhautendothels sind nach Edelhauser<sup>9</sup> folgende: Es stellt eine Barriere gegenüber dem Kammerwasser dar, fungiert als Stoffwechselfpumpe und sorgt durch Entwässerung des Hornhautstromas für die Aufrechterhaltung der Hornhauttransparenz. Die Stoffwechselfpumpe führt mittels einer Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase zu einer kontinuierlichen aktiven Elektrolytverschiebung und nachfolgender H<sub>2</sub>O-Diffusion entlang des Konzentrationsgradienten aus dem Hornhautstroma in Richtung Kammerwasser, was die Grundlage der genannten Entwässerung darstellt und zur entsprechenden Klarheit der Hornhaut führt. Die Entwässerung über die Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase erfolgt entgegen des hydrostatischen Drucks in der Vorderkammer und ist bis zu einem IOD von etwa 40 mmHg funktionsfähig. Sind die Funktionen der Endothelzellen aufgrund der bereits erwähnten Erkrankungen gestört, kommt es zu einer nachfolgenden Verringerung der Endothelzellzahl aufgrund von Zelldegenerationen auf weniger als 500 pro mm<sup>2</sup>. Die Folge ist eine Abnahme der Hornhauttransparenz aufgrund der nicht mehr suffizienten Hornhautentwässerung mit konsekutiver Ausbildung eines stromalen und endothelialen Hornhautödems<sup>10</sup>.

### **1.1.2 Fuchs´sche Endotheldystrophie**

Die FECD, eine langsam progrediente und meist bilaterale corneale Dystrophie, stellt vor der bullösen Keratopathie die häufigste Indikation für endotheliale Keratoplastiken dar<sup>10</sup>.

## Einleitung

1910 wurde das Krankheitsbild erstmals am Beispiel von 13 Patienten öffentlich beschrieben. Fuchs berichtete hierbei als Erster von einer uni- oder bilateral auftretenden, progressiven, zentralen Hornhauttrübung mit Bullae und Epithelödem, sowie einhergehender deutlicher Beeinträchtigung des Sehvermögens und herabgesetzter Hornhautsensibilität<sup>11</sup>.

In der Regel zeigt die Erkrankung erst ab der vierten bis fünften Lebensdekade klinische Relevanz, eine Beeinträchtigung des Sehvermögens tritt jedoch meist erst mehrere Jahre später auf<sup>12</sup>.

Die obligate klinische Manifestation der FECD ist die Cornea guttata, welche ihren Namen 1921 durch Vogt erhielt<sup>13</sup>. Die in der klinischen Praxis häufig zu beobachtende Cornea guttata ist bei dem größten Anteil der Patienten nicht progredient, so dass eine Therapie in diesem Stadium noch nicht indiziert ist. Des Weiteren können als zusätzlicher Befund feine oder auch dichtere, flächenförmig angeordnete Pigmentationsansammlungen des Hornhautendothels beobachtet werden. Histologisches Korrelat der Cornea guttata sind warzenförmige Verdickungen der zentralen Descemet-Membran<sup>14</sup>.

Die Diagnose der FECD kann jedoch nicht allein durch das Bestehen einer Cornea guttata und endothelialen Pigmentbeschlägen gestellt werden<sup>15</sup>. Die Cornea guttata stellt zwar ein Schlüsselement in der Diagnostik der FECD dar, sie kann jedoch auch benigne Hintergründe haben. In diesem Falle werden die Veränderungen des Hornhautendothels als Hasall-Henle-Körperchen bezeichnet, die bei etwa 70% der über 40-jährigen Bevölkerung in der peripheren bzw. mittelperipheren Hornhaut zu finden und Ausdruck des normalen Alterungsprozesses sind<sup>16</sup>. Folglich ist es wichtig zwischen der Cornea guttata im Sinne einer Vorstufe der FECD und den benignen Hasall-Henle-Körperchen zu unterscheiden<sup>15</sup>.

Die Guttae der Cornea, histologisch warzenförmigen Descemetverdickungen entsprechend, bestehen aus kollagenähnlichen Fasern sowie Fibrillen. Gründe für die Entwicklung dieser Verdickungen sind altersbedingte Kollagen-Einlagerungen sowie genetische Faktoren. Die Endothelzellen über der sich verdickenden Descemet-Membran werden verformt, degenerieren und verlieren so an Dichte. In der Folge ist die Hornhautbarriere gegenüber des Kammerwassers, sowie die Entwässerungsfunktion dauerhaft oder passager beeinträchtigt, was zu einer deutlichen Herabsetzung des Sehvermögens durch Ausbildung eines Hornhautödems führt. Dieser klinische Zustand wird als das Vollbild der FECD bezeichnet<sup>10</sup>. Hierzu gehören im Einzelnen das

erwähnte corneale Ödem, die Cornea guttata, sowie epitheliale Bullae durch ein intra- und interepitheliales Ödem. Die Patienten berichten von einer massiven Sehbeeinträchtigung mit Blendungsempfindlichkeit. Bei Aufbrechen der epithelialen Bullae entstehen konsekutiv rezidivierende Hornhauterosionen, welche sich in attackenartigen Schmerzen, Photophobien, gerötetem Auge und Epiphora widerspiegeln. Diese Entwicklung unterliegt zu Beginn tageszeitlichen Schwankungen, wobei sich typischerweise morgens nach dem Erwachen ein Beschwerdemaximum zeigt. Subjektiv besteht im Tagesverlauf eine Beschwerdebesserung durch die Verdunstung des Tränenfilms und somit Abnahme des Hornhautödems. Dieser Kompensationsmechanismus kommt jedoch nach einiger Zeit zum Erliegen. Im Endstadium bilden sich ein fibröser, gefäßloser Pannus zwischen Hornhautepithel und Bowman-Lamelle, sowie periphere superfizielle Neovaskularisationen aus<sup>10,12,17</sup>.

### **1.1.3 Bullöse Keratopathie**

Die bullöse Keratopathie ist als Folge einer cornealen endothelialen Dekompensation eine häufige Indikation für eine perforierende Keratoplastik. Ursächlich liegt der bullösen Keratopathie meist eine FECD oder Verlust von Endothelzellen nach chirurgischen Interventionen zugrunde<sup>2,18</sup>. Weiterhin können Traumata, Entzündungen oder operative Eingriffe des vorderen Segments ursächlich sein. Die bullöse Keratopathie entsteht zunächst durch eine Endotheldekompensation mit im weiteren Verlauf konsekutivem Funktionsdefizit des Hornhautepithels, was durch eine Hornhauteintrübung mit blasiger Abhebung des Hornhautepithels gekennzeichnet ist<sup>2</sup>.

Die von den Patienten beschriebenen Symptome sind vielfältig und können unter anderem Sehverschlechterung, Schmerzen, Epiphora, Fremdkörpergefühl, Photophobie und ein gerötetes Auge zeigen<sup>19</sup>.

## **1.2 Therapie endothelialer Erkrankungen**

### **1.2.1 Historie**

Vor noch etwa 10 Jahren war der therapeutische Standard der endothelialen Erkrankungen die perforierende Keratoplastik (pKPL)<sup>10</sup>.

Die Entwicklung weiter zur weniger invasiven lamellären Keratoplastik bei Hornhautendotheldekompensation stellt nach wie vor ein vielversprechendes und aufregendes Gebiet der cornealen Transplantationsmöglichkeiten dar. Seit der

## Einleitung

Etablierung der pKPL vor mehr als einem Jahrhundert, zeichneten sich deutlich unerwünschte Spätkomplikationen ab. Hierzu zählen unter anderem eine präoperativ nicht sicher berechenbare postoperative Refraktion, eine erhöhte postoperative Anfälligkeit für Verletzungen, sowie ein langes Rehabilitationsintervall. Die Vorteile der lamellären Keratoplastik im Vergleich zur pKPL treten immer deutlicher zum Vorschein. Diese sind unter anderem: ein minimalinvasiver Zugangsweg, welcher die Raten an schwerwiegenden Komplikationen wie beispielsweise suprachoroidale Blutungen verringert, sowie eine nahtfreie Adaptationstechnik welche die Rate an Transplantatastigmatismen annähernd komplett verhindert. Weiterhin reduziert dies naht-assoziierte Komplikationen, fördert den Erhalt der cornealen Innervation und führt so zu einer geringeren Rate an postoperativen Oberflächenproblemen. Außerdem wird eine verbesserte strukturelle Integrität des physiologischen Hornhautaufbaus mit einer berechenbareren postoperativen Refraktion, sowie eine frühere Visusrehabilitation erreicht<sup>20</sup>.

### 1.2.2 DMEK

Die Entwicklung der lamellären Keratoplastik bis zur Operationsmethode der DMEK (descemet's membrane endothelial keratoplasty) verlief über viele Jahre.

Eine besondere Rolle bei der Weiterentwicklung der lamellären Operationsmethoden spielt die Arbeitsgruppe von Melles et al. geleistet, welche nach Pionierarbeiten der Herren Barraquer und Tillet das Prinzip der posterioren lamellären Keratoplastik (PLK) weiterentwickelten<sup>21-24</sup>. Hierbei wurde ein posteriores Hornhauttransplantat nahtfrei auf das Stroma der Empfängerhornhaut transplantiert, was konsekutiv im Vergleich zur pKPL aufgrund geringerer Astigmatismusinduktion zu einem verbesserten postoperativen Visus führte. Diese noch sehr herausfordernde Technik zeichnete sich zunächst durch eine lamelläre Dissektion über einen corneoskleralen Zugang zur Präparation der Empfängerhornhaut aus, mit einer Exzision einer 8 bis 9 mm messenden Scheibe des posterioren Hornhautstromas. Daraufhin erfolgte die Transplantation eines in adäquater Weise von der Donor-Hornhaut präparierten posterioren Transplantats<sup>20</sup>.

Die von Melles beschriebene Technik erweckte das Interesse der Arbeitsgruppe von Terry et al., welche dieser Operationsmethode unter dem Begriff DLEK (deep lamellar endothelial keratoplasty) zu Popularität verhalfen<sup>25,26</sup>. Trotz anfänglicher Erfolge, wie der erwähnten sehr schnellen postoperativen Visuserholung und auch einer langfristig

## Einleitung

bestehenden Transplantattransparenz, stellte sich keine dauerhafte Popularität dieser Operationsmethode ein. Ursächlich hierfür war in erster Linie die generell schwer durchführ- und erlernbare Operationstechnik<sup>20</sup>.

Dies führte dazu, dass 2003 durch Melles et al. eine vereinfachte Version der bislang beschriebenen ersten Operationstechnik entwickelt wurde. Hierbei entfiel die als zu kompliziert empfundene und zuvor obligate Hornhautstroma-Dissektion des Empfängers. Nun wurden ausschließlich die Descemet-Membran zusammen mit dem Hornhautendothel entfernt (die sogenannte Descemetorhexis) und das Transplantat direkt auf das unverändert bestehende Hornhautstroma transplantiert.<sup>27</sup>

Diese neue Methode wurde wiederum durch Price et al. übernommen und modifiziert und unter der Bezeichnung DSEK (Descemet's stripping endothelial keratoplasty) veröffentlicht<sup>28</sup>.

Die nach wie vor manuelle Durchführung der Präparation des Spenderhornhauttransplantats stellte weiterhin zum einen eine Herausforderung für den Operateur dar und ist und zum anderen durch die zum Teil uneinheitliche Dicke der abgelösten Membran mit postoperativen Komplikationen verknüpft. Es erfolgte folglich auch hier eine Weiterentwicklung der Präparationsmethode hin zur Mikrokeratomgestützten Präparation der Spenderhornhaut<sup>29</sup>. Dies führte zu der Bezeichnung DSAEK (Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty). Diese Operationsmethode wurde sehr gut angenommen, insbesondere da nun aufgrund der mikrokeratomgestützten Präparationsmöglichkeit vorpräparierte Transplantate durch Hornhautbanken bereit gestellt werden konnten. Diese Operationsmethode ist auch aktuell eine der am häufigsten durchgeführten Methoden der lamellären Keratoplastiken<sup>30</sup>.

Die aktuellste Weiterentwicklung der DSAEK wiederum durch Melles et al. führte schlussendlich zur für diese Arbeit ausschlaggebenden Operationsmethode, der sogenannten DMEK (Descemet's membrane endothelial keratoplasty). Diese Weiterentwicklung zeichnet sich dadurch aus, dass sich auch am Transplantat selbst kein stromaler Hornhautanteil mehr befindet. Alleinig der Verbund aus Descemet-Membran und Endothelzellen der Spenderhornhaut werden präpariert und transplantiert. Hierdurch wird erreicht, dass die physiologische Anatomie der Cornea des Empfängers nach der Transplantation in hohem Maße respektiert wird, da nur derjenige Anteil der Empfängerhornhaut ersetzt wird der zuvor entfernt wurde, ohne Transplantation eines additiven Stromaanteils<sup>31</sup>.

## Einleitung

Im Folgenden sind schematische Darstellungen der bisher beschriebenen Operationstechniken aufgeführt, welche die Unterschiede der beschriebenen Techniken, sowie deren unterschiedliche Invasivität verdeutlichen sollen: Abbildung 1 zeigt die postoperative Situation nach pKPL mit komplettem Ersatz der Empfängerhornhaut durch eine Spenderhornhaut um die hier gelb dargestellten Spenderendothelzellen zu transplantieren. Zur Fixierung der Spenderhornhaut sind wie bereits erwähnt Nähte notwendig<sup>32</sup>.

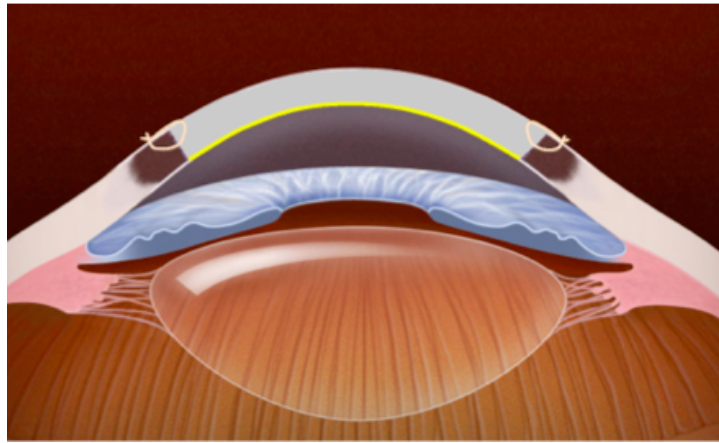


Abb. 1: schematische Darstellung bei Z.n. pKPL<sup>32</sup>

Die postoperative Situation der Cornea des Empfängers nach DSEK ist in Abbildung 2 dargestellt. Es erfolgt die Transplantation des Spenderendothels (gelb dargestellt) zusammen mit der Descemetmembran, sowie einem Hornhautstromaanteil der Spenderhornhaut. Die Präparation der Empfängerhornhaut erfolgte zuvor alleinig durch die als Descemetorhexis bezeichnete Entfernung des Verbands aus Descemetmembran und erkranktem Endothel ohne Stromadisektion. Durch die Transplantation von einem zusätzlichen Stromaanteil am Transplantat kommt es zu einer additiven postoperativen Gesamtstromadicke. Im Vergleich zur zuvor dargestellten pKPL erfolgt die DSEK ohne Notwendigkeit von Nähten zur Fixierung des Transplantates<sup>32</sup>.



## Einleitung

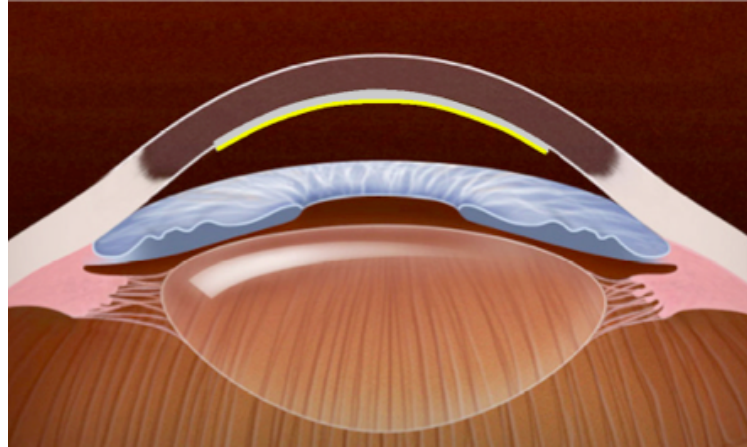


Abb. 2: schematische Darstellung des postoperativen Ergebnisses nach DSEK<sup>32</sup>

Abbildung 3 zeigt exemplarisch die postoperative Situation nach DMEK. Es erfolgte wie bereits beschrieben ausschließlich die Transplantation des Verbunds aus Descemetmembran und Endothelzellverband, ohne einen zusätzlichen stromalen Hornhautanteil der Spenderhornhaut. Das resultierende Operationsergebnis entspricht der physiologischen cornealen Anatomie am ehesten im Vergleich zu den anderen Keratoplastikarten<sup>32</sup>.

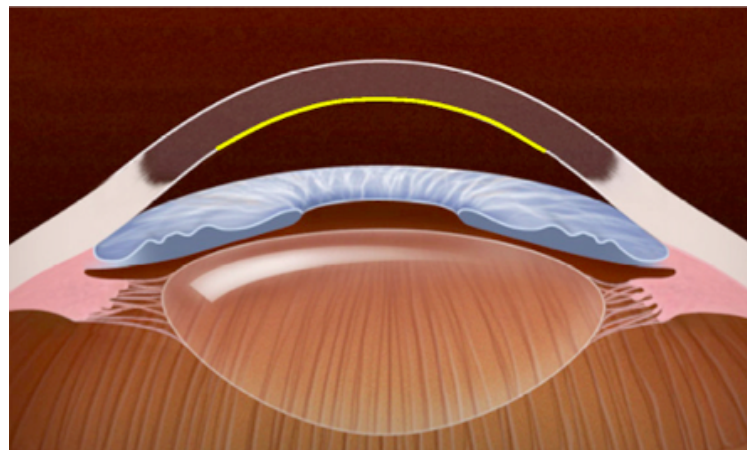


Abb. 3: postoperatives Ergebnis nach DMEK<sup>32</sup>

## 1.3 Komplikationen der Keratoplastik

### 1.3.1 Allgemein

#### 1.3.1.1 Perforierende Keratoplastik

Wie bereits zuvor beschrieben ist die pKPL die im zwanzigsten Jahrhundert die Standardtherapie cornealer Endothelerkrankungen. Die Operationstechnik beruht im

## Einleitung

Vergleich zu den posterioren lamellären Techniken wie zuvor schematisch dargestellt auf dem Ersatz aller Schichten der Cornea. Ein postoperatives Vorderabschnitts-OCT in Abbildung 4 zeigt farblich unterlegt das Interface zwischen Spender- und Empfängerhornhaut nach ausgeheiltem Befund und nach Entfernung der cornealen Nähte<sup>33</sup>.

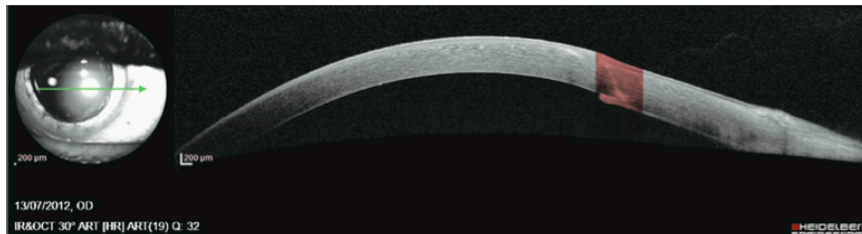


Abb.4 : Vorderabschnitt-OCT nach perforierender Keratoplastik<sup>33</sup>

Die Visusentwicklung ist jedoch häufig aufgrund eines postoperativ resultierenden hohen oder irregulären Astigmatismus eingeschränkt, beruhend auf der erforderlichen Hornhautnaht zur Fixierung des Transplantats. In der Folge sind häufig harte Kontaktlinsen oder weitere operative Verfahren wie das Einsetzen eines intrastromalen cornealen Ringsegments, astigmatismusneutralisierende Keratotomien oder Excimer Laser Ablationen notwendig, um gute Visusergebnisse zu erhalten. Die Krümmung der Hornhaut sowie ein induzierter Astigmatismus sind durch die erforderlichen, für mehrere Monate bestehenden cornealen Nähte bedingt, so dass die Visuserholung entsprechend viele Monate erfordert. Weiterhin können nach pKPL nahtmaterialbedingte Komplikationen entstehen.<sup>33</sup> Diese nahtbedingten Komplikationen können unter anderem Infiltrate oder Abszessbildung, sowie Erosionen an der Einstichstelle sein<sup>20</sup>. Eine weitere seltene, jedoch folgenschwere Komplikation der pKPL ist die expulsive suprachoroidale Blutung, welche sowohl intraoperativ, als auch postoperativ bei Trauma oder Wunddehiszenz entstehen und zur Erblindung, bzw. zum Verlust des Auges führen kann<sup>33-35</sup>.

Eine weitere, zwar sehr seltene, jedoch entsprechend folgenschwere Komplikation stellt die Bulbusruptur im postoperativen Intervall nach pKPL dar. Es wurden verhältnismäßig viele Fälle beobachtet, mit einer beschriebenen Inzidenz von 1,28%-5,8%. Ursächlich hierfür ist die geschwächte corneale Widerstandskraft gegenüber Scherkräften nach pKPL im Vergleich zu der intakten cornealen Oberfläche eines nicht operierten Auges. Die verzögerte Wundheilung bedingt durch die avaskuläre Hornhaut, mit einer über lange Zeit erforderlichen Kortikosteroid-Therapie aggraviert die Gefahr einer

## Einleitung

postoperativen Bulbusruptur. Kommt es zu dieser Komplikation, so ist in der Regel eine schlechte Visusprognose die Folge. Die häufigsten beschriebenen Gründe einer solchen Bulbusruptur sind Stürze älterer Patienten. Auch wenn das Risiko für eine traumatische Bulbusruptur sehr gering ist, so besteht es doch lebenslang nach pKPL, sodass gegebenenfalls präventive Maßnahmen wie beispielsweise das Tragen von schützenden Augenklappen erforderlich sind<sup>36</sup>.

Weitere, für die pKPL typische Komplikationen sind Wunddehiszenzen oder –leckagen, Glaskörperprolaps, sowie persistierende Epitheldefekte. Alle diese Komplikationen sind spezifisch für die pKPL und treten nicht bei endothelialen Keratoplastiken auf, da sie in der invasiveren Operationsmethode begründet liegen. Die Entfernung der kompletten Hornhautanteile mit entsprechend großen Zugangswegen und vollständiger Durchtrennung der cornealen Innervation erhöhen das Risiko die entsprechenden operationsspezifischen Komplikationen zu entwickeln<sup>37</sup>.

Die Überlebensraten des Transplantats liegen innerhalb des ersten postoperativen Jahres nach pKPL zwischen 89-95%. Diese wurden in verschiedenen Langzeitstudien am deutlichsten durch ein vorbekanntes Glaukom negativ beeinflusst.<sup>20,38-40</sup> Neben einer negativen Beeinflussung der Überlebensrate des Transplantats ist ein vorbekanntes Glaukom ebenfalls ein nachweislicher Hauptrisikofaktor für ein schlechteres Visusergebnis, sowie für eine verringerte Endothelzellzahl im postoperativen Verlauf nach pKPL<sup>41</sup>.

Doch nicht alleinig ein vorbekanntes Glaukom ist hinsichtlich der Entwicklung postoperativer Komplikationen von großer Relevanz, auch ein postoperativ neu entstehendes Glaukom, beziehungsweise eine unkontrollierte IOD-Dekompensation nach pKPL. Diese spezielle und für diese Arbeit entscheidende Komplikation, sowie dessen Folgen werden in den entsprechenden nachfolgenden Abschnitten gezielt erläutert.

### **1.3.1.2 DSEK**

Wie bereits zuvor schematisch dargestellt handelt es sich bei der DSEK um eine Transplantation von Spender-Stroma, Descemetmembran sowie cornealem Endothel. Ein entsprechender postoperativer Befund in einem Vorderabschnitts-OCT ist beispielhaft in Abbildung 5 dargestellt<sup>33</sup>.

## Einleitung

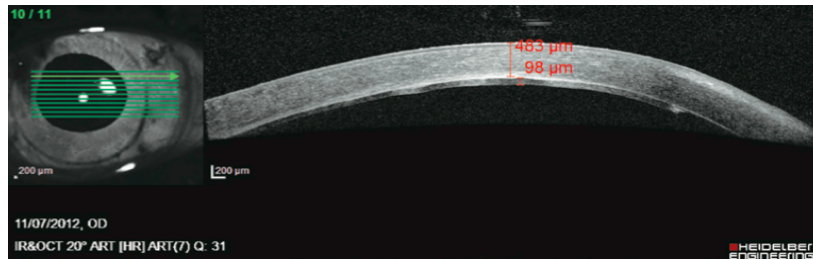


Abb. 5: OCT nach DSEK mit Darstellung der Dickenverhältnisse und Berührungsfläche der Empfänger- und Spenderhornhaut<sup>33</sup>

Auch nach DSEK / DSAEK treten typische postoperative Komplikationen auf, welche sich jedoch in ihrem Spektrum und ihrer Häufigkeitsverteilung von denen der pKPL unterscheiden. Eine Metaanalyse der „American Academy of Ophthalmology“ konnte die wichtigsten Komplikationen herausstellen: mit einer mittleren Häufigkeit von 14% ist die posteriore Transplantatdislokation die häufigste Komplikation nach DSEK/DSAEK. Endothelzelldekompensation (10%), primäre Transplantatabstoßungsreaktionen (5%), sowie ein iatrogenes postoperatives Glaukom (3%) sind weitere häufig auftretende Komplikationen<sup>42</sup>.

Ein weiteres spezielles Problem der DSEK / DSAEK besteht in der Berührungsfläche zwischen Spender- und Empfängerhornhaut: durch mögliche Irregularitäten der Schnittfläche sowohl des Transplantates als auch der Empfängerhornhaut kann es zu einer ungleichen Stromadickenverteilung, sowie zu einer irregulären posterioren cornealen Oberfläche kommen, was wiederum die postoperative Visusentwicklung beeinflusst<sup>43</sup>. Weiterhin kann durch ein Missverhältnis zwischen Krümmung der Spender- und Empfängerhornhaut eine Faltenbildung des Transplantats entstehen, welche ebenfalls einen schlechteren postoperativen Visus zur Folge hat<sup>20</sup>.

Hinsichtlich der Inzidenzen einer postoperativen IOD-Erhöhung und eines postoperativen Glaukoms nach DSEK / DSAEK erfolgt eine differenzierte Betrachtung im entsprechenden Abschnitt.

### 1.3.1.3 DMEK

Mit dem Wunsch nach immer besserer postoperativer Visusrehabilitation entwickelte sich die operative Therapie wie zuvor beschrieben weiter zur sogenannten DMEK. Hier werden ausschließlich der Verbund aus Spenderendothelzellen und Descemetmembran transplantiert.

## Einleitung

Eine rasterelektronenmikroskopische Darstellung des Transplantats ist exemplarisch in Abbildung 6 dargestellt<sup>33</sup>.

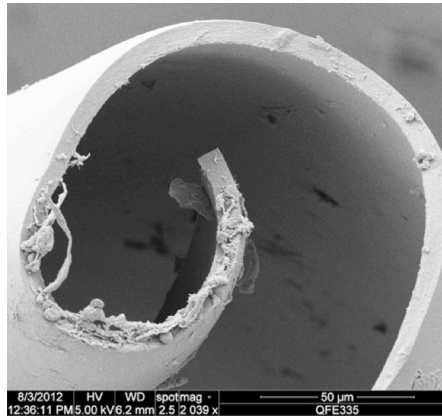


Abb. 6: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Descemetmembran mit Endothelzellen für eine DMEK (2000-fache Vergrößerung)<sup>33</sup>

Nachdem das Transplantat entweder durch eine clear cornea Inzision oder über einen corneoskleralen Tunnel in die Vorderkammer eingebracht wurde, wird diese durch Lufteingabe entrollt und somit an die posteriore Empfängerhornhaut adaptiert. Die Ergebnisse der postoperativen Visusentwicklung übertrafen daraufhin selbst die optimistischen Erwartungen<sup>44</sup>.

Initiale Endothelzellzahlverluste verhielten sich ähnlich denen nach DSAEK, bezüglich einer Transplantatabstoßung konnten sogar geringere Inzidenzen nachgewiesen werden<sup>45,46</sup>.

Häufig beschriebene Komplikationen nach DMEK sind Transplantatdehiszenzen. Um das Risiko einer postoperativen Dehiszenz des Transplantats zu reduzieren, sollten die Patienten angewiesen werden zunächst postoperativ eine Rückenlage einzuhalten, um die Wirkung der Lufttamponade in der Vorderkammer optimal zu unterstützen<sup>47</sup>. Kommt es doch zu einer Transplantatdehiszenz, ist in der Regel eine wiederholte Lufteingabe in die Vorderkammer, das sogenannte Rebubbling, erforderlich, um eine erneute Adaptation des Transplantats an die Empfängerhornhaut zu erreichen. In dem Falle einer Transplantatdehiszenz ist beispielsweise nach DSEK ist ein verstärkter Endothelzellverlust im Vergleich zu direkt adaptierten Transplantaten beschrieben<sup>48,49</sup>.

Initial wurden Häufigkeiten von bis zu 30% an kompletten Transplantatablösungen<sup>44</sup>, sowie bis zu 62-63% an Teildehiszenzen<sup>50,51</sup> als postoperative Komplikation nach

## Einleitung

DMEK beschrieben. Die Lernkurve des Operateurs scheint hierbei eine entscheidende Rolle zu spielen. Mit zunehmender Erfahrung, sowie verbesserter Operationstechnik reduzierte sich die Häufigkeit beschriebener Transplantatablösungen. Bei der Interpretation beschriebener Häufigkeiten der genannten Komplikationen nach DMEK muss jedoch beachtet werden, dass die Nomenklatur je nach Autor unterschiedlich ist und somit ein direkter Vergleich schwer fällt. Zum Teil wird die Häufigkeit des Rebubbleings als Komplikation beschrieben, statt die Häufigkeit der Transplantatdehiszenz. Es ist folglich darauf zu achten dass die Begriffe Rebubbleing und Transplantatdehiszenz nicht synonym interpretiert werden können. Dies ergibt sich durch das operatorspezifische, individuell unterschiedliche postoperative Management bei Transplantatdehiszenzen. So gibt es Berichte von Rebubbleingraten bis zu 73,8% da in diesem Fall bereits beginnende, geringgradige Transplantatdehiszenzen mittels eines frühzeitigen Rebubbleings therapiert wurden<sup>52</sup>. Vergleichend hierzu gibt es wiederum Berichte von Rebubbleingraten von 3-6%, trotz einer Inzidenz von Transplantatdehiszenzen von bis zu 50% des Patientenkollektivs, bedingt durch eine abwartenden Haltung des Operateurs und somit weniger invasiver Vorgehensweise im Management der postoperativen Transplantatdehiszenz<sup>53-55</sup>. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es noch keine vergleichenden Studien hinsichtlich des Outcomes bei frühzeitigem oder späterem Rebubbleing bei Transplantatdehiszenzen nach DMEK, sodass eine verbindliche Empfehlung noch aussteht<sup>56</sup>.

Die Inzidenz einer immunologischen Transplantatabstoßung wird generell als selten beschrieben, was einer der großen Vorteile der DMEK ist<sup>56</sup>. Die beschriebenen Häufigkeiten von Transplantatabstoßungen variieren von 1,4-5%<sup>57</sup> und werden im Mittel mit 3,7% in einer großen multizentrischen Studie unter Einbezug verschiedener Operateure angegeben<sup>58</sup>. Klinische Hinweise auf eine Transplantatabstoßung können gerötete Augen, subjektive Missempfindungen oder Visusverschlechterungen sein, in seltenen Fällen auch mit der Ausbildung charakteristischer Hornhautpräzipitate, den sogenannten Khodadoust Linien. Bis zu 30% der Patienten mit beginnender immunologischer Transplantatabstoßung sind jedoch klinisch symptomfrei<sup>46</sup>.

Auch nach DMEK besteht bei ähnlichen Risikofaktoren wie nach DSEK / DSAEK das Risiko eines postoperativen Glaukoms, beziehungsweise einer postoperativen IOD-Dekompensation. Dieses Risiko und dessen weitreichende Konsequenzen für das Outcome der Patienten soll zum einen im Folgenden in dieser Arbeit untersucht, sowie zum anderen im nachfolgenden Textabschnitt erläutert werden.

### 1.3.2 IOD-Erhöpfung und Sekundärglaukom nach Keratoplastik

Im Zuge der Entwicklung der endothelialen Keratoplastik haben sich sowohl die Art der Komplikationen, als auch deren Inzidenzen im Vergleich zur pKPL verändert<sup>59</sup>. In diesem Zusammenhang sind die postoperative IOD-Erhöpfung und das Sekundärglaukom nach Keratoplastik äußerst bedeutsame Komplikationen sowohl für den klinischen Alltag, als auch für diese Studie.

Eine postoperative IOD-Erhöpfung nach pKPL ist eine nicht selten zu beobachtende Komplikation, mit entsprechend hoher Inzidenz und Prävalenz. Es werden in der Literatur Inzidenzen von 9-13% in der frühen postoperativen Phase<sup>60-63</sup>, sowie Inzidenzen von 18-35% in der späten postoperativen Phase beschrieben<sup>64-66</sup>. Es sind verschiedene Mechanismen bekannt, die zu einem postoperativ erhöhten IOD nach pKPL führen können. Hierzu zählen beispielsweise eine Reaktion auf die lokale postoperative Kortikosteroidtherapie, Erhöhung des Kammerwasserabflusswiderstands durch das verwendete Viskoelastikum, eine Verletzung der Kammerwinkelabflussstruktur oder die Induktion eines Winkelblocks aufgrund peripherer anteriorer Synechie<sup>1,61,65,67</sup>. Insbesondere mögliche Spätfolgen einer nicht entsprechend behandelten postoperativen IOD-Erhöpfung bzw. eines Glaukoms, wie ein unwiederbringlicher Nervenfaserverlust mit entsprechenden Gesichtsfeld- und Visuseinschränkungen, verdeutlichen die Herausforderung dieser Komplikation<sup>60,63,66</sup>.

Im Vergleich zur pKPL ist das Auftreten eines postoperativen Glaukoms nach DSEK seltener, auch wenn initial zur Zeit der Etablierung dieser Operationsmethode von einer ähnlichen Inzidenz ausgegangen wurde<sup>68,69</sup>. Dennoch muss auch hier die Wichtigkeit dieser postoperativen Komplikation herausgestellt werden, da die möglichen Spätfolgen gleichermaßen unwiederbringlich sind. Das Ursachenspektrum, welches nach pKPL zu einem erhöhten postoperativen IOD führen kann, ist möglicherweise aufgrund der weniger invasiven Operationsmethode bei der DSEK deutlich reduziert. Eine steroid-induzierte IOD-Erhöpfung ist in diesem Fall als Hauptursache eines postoperativ erhöhten IODs nach DSEK beschrieben<sup>41,68,69</sup>. Diese spezielle Komplikation wird im nachfolgenden Abschnitt detailliert erläutert, insbesondere im Hinblick auf die Inzidenzen nach DMEK.

Eine generelle Einteilung nach der Ätiologie der postoperativen IOD-Erhöpfung ist durch die Kategorisierung in 2 Hauptgruppen von Patienten möglich: zum einen ist die postoperative Exazerbation eines bereits bestehenden Glaukoms zu nennen, sowie

## Einleitung

zum anderen eine durch die chirurgische Intervention induzierte IOD-Erhöhung. Während die erste Patientengruppe bereits präoperativ als Risikogruppe eingestuft werden kann, ist die zweite Patientengruppe präoperativ nicht abschätzbar und durch eine unmittelbare postoperative IOD-Erhöhung im Rahmen einer Veränderung der physiologischen Anatomie des Auges oder aber als Folge des Eingriffs (wie Entzündungsreaktion oder direkte Folgen der Operationstechnik) gekennzeichnet<sup>59</sup>.

Speziell die endotheliale Keratoplastik ist durch eine Veränderung des Komplikationsspektrums im Vergleich zu demjenigen nach pKPL charakterisiert und unterscheidet sich insbesondere hinsichtlich der Inzidenzen der postoperativen IOD-Erhöhung und des postoperativen Glaukoms, sowie der Häufigkeiten von Transplantatdehiszenzen und -abstoßungen.

Hinsichtlich der postoperativen IOD-Erhöhung ist in diesem Zusammenhang eine spezielle Erscheinungsform zu betonen, welche durch die zur Transplantatadaptation obligate intraokulare Luftblase in der direkten postoperativen Phase entstehen kann<sup>70</sup>. Es handelt sich hierbei um einen unmittelbar postoperativen mechanischen Winkelblock, induziert durch die Lufttamponade der Vorderkammer. In Anbetracht der Tatsache, dass die intraokulare Lufttamponade in der Regel bei einer DMEK im Vergleich zur DSEK / DSAEK in der unmittelbar postoperativen Phase länger in der Vorderkammer verbleibt, um eine möglichst sichere Transplantatadaptation zu erzielen<sup>71,72</sup>, besteht zunächst der Verdacht, dass hierdurch das Risiko einer luftbedingten postoperativen IOD-Erhöhung nach DMEK erhöht ist<sup>59</sup>. Diese Annahme gilt es weiterführend zu untersuchen.

Neben der genannten speziellen Erscheinungsform besteht generell das Risiko einer postoperativen IOD-Dekompensation nach DMEK entsprechend den beschriebenen Risikofaktoren nach DSEK / DSAEK. Dieser können sowohl eine Reaktion auf die notwendige postoperativen Steroidtherapie, als auch die Ausbildung anteriorer peripherer Synechien durch eine nicht suffiziente Zentrierung des Transplantats, wie auch postoperative inflammatorische Prozesse zugrunde liegen<sup>59</sup>.

### **1.3.3 Risiken und Ursachen der postoperativen IOD-Erhöhung**

#### **1.3.3.1 Vorbestehendes Glaukom**

Ein vorbestehendes Glaukom sowie ein präoperativ nicht suffizient kontrollierter IOD sind bekannte Hauptrisikofaktoren für ein schlechtes postoperatives Outcome, vermehrten Endothelzellverlust und Transplantatversagen nach pKPL<sup>1,60,73,74</sup>. Einen



interessanten Zusammenhang stellt die erhöhte Inzidenz eines postoperativ erhöhten IOD nach pKPL bei Patienten dar, welche bereits präoperativ an einem Glaukom erkrankt waren<sup>60,61,64,74</sup>.

Diesem Zusammenhang entsprechend konnte die Studiengruppe von Vajaranant et al. auch eine häufigere Inzidenz für eine postoperative IOD-Erhöhung nach DSEK bei Patienten mit einem vorbestehenden Glaukom nachweisen, wobei die postoperative IOD-Erhöhung mit der Dauer einer topischen Kortikosteroidtherapie korrelierte<sup>69</sup>.

Dies lässt den Verdacht zu, dass das präoperativ bestehende Glaukom ein relevanter Risikofaktor für eine IOD-Dekompensation auch bei endothelialen Keratoplastiken ist. Die Studienergebnisse von Allen et al., welche als alleinigen signifikanten Risikofaktor für einen erhöhten IOD nach DSEK ein vorbestehendes Glaukom bzw. eine präoperative okuläre Hypertension nachweisen konnten, bestätigen diesen Verdacht<sup>75</sup>.

Korrelierend hierzu wurden in einer Studie von Naveiras et al. die erläuterten Zusammenhänge auch für die postoperative IOD-Erhöhung nach DMEK nachgewiesen<sup>59</sup>.

### **1.3.3.2 Steroidresponse**

Um die Klinik und Ursachen des Steroidglaukoms nachvollziehen zu können ist es sinnvoll zunächst die Histologie des Trabekelmaschenwerkes zu betrachten: Das Kammerwasser durchfließt das lamelläre Trabekelmaschenwerk, welches aus einem dreidimensionalem Netz aus etwa 8-15 Trabekellamellen besteht. Dieses Netz bildet große Poren, wodurch das Kammerwasser abfließen kann. Gestützt wird das Maschenwerk durch einen Verbund aus Kollagen sowie elastischen Fasern<sup>76</sup>. Die Oberfläche des Maschenwerkes wird von Trabekelmaschenwerkszellen bedeckt. Eine weitere Schicht Trabekelmaschenwerk, die sogenannte juxtakanalikuläre beziehungsweise kribiforme Trabekelwerkschicht, schließt sich in Richtung des Schlemm'schen Kanals an. Diese ist mit nur 20 µm zwar sehr dünn, bedingt jedoch durch die sehr viel kleineren Poren im Vergleich zur ersten Schicht etwa 90 Prozent des Druckgefälles zwischen Vorderkammer und Schlemm'schen Kanal<sup>77</sup>. Auch bei diesem Trabekelwerk wird die Oberfläche durch Trabekelmaschenwerkszellen gebildet. Diese sind maßgeblich aktiv an der Regulation des Abflusswiderstandes beteiligt, indem sie phagozytieren und migrieren können und somit Zelldetritus und weiteres Material verwerten<sup>78</sup>.

## Einleitung

Bei einem Patienten mit Steroidresponse kommt es zu multiplen Veränderungen insbesondere der Trabekelmaschenwerkszellen. Vermittelt über Steroidrezeptoren kommt es zu einer veränderten und vermehrten Genexpression, welche dazu führt dass die Trabekelmaschenwerkszellen ihren physiologischen Funktionen nicht mehr entsprechend nachkommen können<sup>79</sup>. Im weiteren Verlauf sind zwischen den Zellen vermehrt extrazelluläre Kollagenmatrix sowie Myocillin nachzuweisen, wodurch sich der Abflusswiderstand des feinporigen Maschenwerks erhöht<sup>78</sup>. Auch Zellform und Zelladhäsion werden durch Steroideinfluss verändert: es wird mehr Fibronectin gebildet<sup>80</sup>, in der Folge kommt es zu einer Versteifung des Zytoskeletts durch Quervernetzung<sup>81</sup>. Hierdurch verlieren die Trabekelmaschenwerkszellen ihre Fähigkeit zur Migration und Phagozytose durch die verringerte Zellbeweglichkeit. Ein Steroidresponse ist in der Ophthalmologie oftmals nicht sicher zu diagnostizieren, da es in vielen Fällen zu einer Überlagerung mit weiteren Krankheitsbildern oder postoperativen Komplikationen wie Synechierung kommt. In dieser Situation ist es schwierig primäre Einflüsse einer Grundkrankheit von sekundären Einflüssen durch ein Steroidglaukom zu unterscheiden. Das Ausmaß eines Steroidresponse ist individuell sehr unterschiedlich. Bei etwa 30 Prozent der Patienten kommt es bei einer topischen Kortikosteroidtherapie zu einem Anstieg des IODs um mehr als 10 mmHg, bei etwa 5 Prozent kommt es zu einem Anstieg um mehr als 15 mmHg. Diese Patienten werden als sogenannte High Responder bezeichnet<sup>82</sup>.

### 1.3.3.3 Synechien

Als Folge anteriorer Synechien durch Verklebungen und Vernarbungen des peripheren Randes des Transplantats mit der Irisbasis kann es ebenfalls zu einem erhöhten postoperativen IOD kommen. Meist zeigt sich ein solcher erhöhter IOD mit einer zeitlichen Verzögerung bezogen auf den Zeitpunkt der Operation, dafür jedoch langanhaltend und schwer therapierbar. Anschließende Operationen, wie beispielsweise filtrierende Glaukomoperationen, sind die notwendige Folge zur Druckregulation. Um diese Komplikation, sowie vor allem auch einen möglichen postoperativen Reizzustand zu vermeiden ist eine sorgfältige Zentrierung des Transplantats unerlässlich<sup>59</sup>.

### 1.3.3.4 Pupillarblock

Bedingt durch die Luftfüllung der Vorderkammer zur Fixierung des Transplantats an der Empfängerhornhaut, kann es wie bereits beschrieben zu einem unmittelbaren postoperativen mechanischen Winkelblockglaukom kommen. Aufgrund eben dieses potentiellen Risikos einer luftbedingten Erhöhung des IODs wird von vielen Chirurgen eine Teilluftablassung aus der Vorderkammer nach kurzer vollständiger Luftfüllung bevorzugt<sup>50,83,84</sup>. In anderen Studien wird wiederum die Anlage einer peripheren Iridektomie zur Minimierung des Risikos eines luftbedingten Winkelblocks empfohlen<sup>85,86</sup>. Im weiteren Textverlauf wird dies noch eingehend betrachtet.

IOD Erhöhungen aufgrund der luftgefüllten Vorderkammer sind beispielsweise durch die Arbeitsgruppe von Naveiras et al.<sup>59</sup> bei phakem Linsenstatus beobachtet worden, wobei hier ein Zusammenhang mit der bestehenden eigenen kristallinen Linse diskutiert wird. Der Verschlussmechanismus erfolgt hierbei unter der Annahme, dass es durch die eingegebene Luftblase selbst zu einer mechanischen Verlegung des Kammerwinkels kommt. Eine andere beschriebene Pathogenese besteht darin, dass es durch die Luft in der Vorderkammer nach der Operation zunächst zu einer Verkipfung der Linse nach hinten kommt. Die Luft verlagert sich hinter die Iris und führt zu einer Verlagerung dieser nach vorne, so dass es in der Folge zu einem mechanisch bedingten Winkelblock kommt. Selbst eine bestehende Iridotomie, welche bei einem durch Kammerwasser bedingten Winkelblock zu einer Entlastung führen sollte, ist in diesem Fall nicht ausreichend wirksam. Die beiden beschriebenen möglichen Mechanismen sind in Abbildung 7 als schematische Darstellung aufgeführt<sup>59</sup>.

## Einleitung

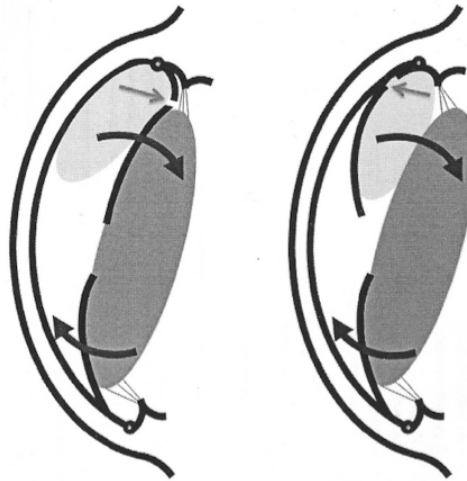


Abb. 7: Hypothetische Darstellung des Mechanismus eines induzierten Winkelblockglaukoms durch die Luftfüllung der Vorderkammer: links durch die Luftblase selbst, rechts durch eine Verlagerung der Luftblase hinter die Iris<sup>59</sup>

Hinsichtlich möglicher protektiver Maßnahmen einen solchen luftbedingten Pupillarblock zu vermeiden gibt es derzeit noch keine einheitliche Empfehlung.

In einer Studie von Stanzel et al.<sup>85</sup> wurde die Anlage einer ausreichend großen Iridektomie empfohlen. In der genannten Studie zeigte sich eine deutliche Risikoreduktion hinsichtlich einer IOD Erhöhung bei annähernd kompletter Lufttamponade der Vorderkammer am Ende des operativen Eingriffs<sup>85</sup>.

### 1.4 Fragestellung

Das postoperative Glaukom, wie auch die postoperative IOD-Erhöhung sind bekannte Komplikationen nach der operativen Therapie endothelialer Hornhauterkrankungen. Da die Methode der DMEK einen zunehmend hohen Stellenwert in der Therapie besagter Endothelerkrankungen einnimmt, sind genauere Erkenntnisse über die Inzidenz der IOD-Erhöhung und des Sekundärglaukoms nach DMEK, sowie mögliche Risikofaktoren und Ursachen eines postoperativen erhöhten IODs von großer Bedeutung.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Inzidenz der IOD-Erhöhung und des Sekundärglaukoms nach DMEK, sowie potentielle Risikofaktoren und Ursachen für die postoperative IOD-Erhöhung nach DMEK und des post-DMEK Glaukoms.

## **2 Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Wir führten eine retrospektive Analyse von 117 durchgeführten DMEK-Operationen an jeweils 117 Augen durch. Es wurden insgesamt 120 Augen von 117 Patienten operiert, die Operation des zweiten Auges der jeweils beidseits operierten Patienten wurde aus der retrospektiven Analyse ausgeschlossen. Alle Operationen wurden in der Augenklinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, durch einen bezüglich dieser Operation äußerst erfahrenen Chirurgen (Necip Torun, M.D.) durchgeführt. Der berücksichtigte Zeitraum der Studie schloss Operationen zwischen September 2011 und Dezember 2012 ein. Die mittlere Nachbeobachtungszeit der eingeschlossenen Fälle betrug durchschnittlich  $12,4 \pm 4,2$  Monate, wobei insgesamt 86,3% der eingeschlossenen Patienten bis zur Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, sowie 77,8% bis zum geplanten Gesamtzeitraum von 12 Monaten regelmäßig zu den Nachuntersuchungen erschienen. Die durchgeführte Studie berücksichtigt die ethischen Standards der Erklärung von Helsinki<sup>1</sup>.

### **2.2 Präoperative und Postoperative Patientenevaluation**

Bei allen in der Studie eingeschlossenen Patienten lag präoperativ entweder eine FECD und / oder eine bullöse Keratopathie vor. Zunächst wurden bei allen Patienten das Geschlecht, das Alter, die Seite des zu operierende Auges, sowie ophthalmologische Vorerkrankungen evaluiert. Zur präoperativen Untersuchung gehörte eine Bestimmung des aktuellen bestkorrigierten Visus mittels Snellen-Sehtests, eine applanatorische IOD-Messung, sowie eine vollständige ophthalmologische Spaltlampenuntersuchung und Funduskopie. Bei der Funduskopie erfolgte die Beurteilung der Papillenexkavation mit Ermittlung der cup to disc ratio (CDR). Eine mögliche bestehende präoperative medikamentöse Therapie des zu operierenden Auges war Bestandteil der präoperativen Patientenevaluation, besonders hinsichtlich einer antiglaukomatösen Therapie. Weiterhin wurde präoperativ evaluiert, ob Voroperationen wie insbesondere eine Katarakt-Operation, eine Glaukom-Operation oder eine Iridotomie bestanden<sup>1</sup>.

Sowohl in der präoperativen Evaluation, als auch bei den postoperativen Wiedervorstellungen erfolgten jeweils Untersuchungen mittels Vorderabschnitts-OCT zur Feststellung möglicher vorliegender vorderer anteriorer Synechien bei jedem Patienten nach der durch Maier et al.<sup>87</sup> etablierten Technik<sup>1</sup>:

## Methoden

Das hierfür verwendete Spectralis-OCT Gerät (Spectralis optical coherence tomography, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) wurde mit einem entsprechenden Aufsatz für die Vorderkammeruntersuchung versehen. Die mittlere Wellenlänge des integrierten superluminiszenten Leuchtelements betrug 870 nm. Das Auflösungsvermögen betrug in der axialen Ebene etwa 7  $\mu\text{m}$ , in der lateralen Ebene 14  $\mu\text{m}$ . Zur Auswertung der Daten kamen folgende Software-Versionen zur Anwendung: das Heidelberg Engineering Family Acquisition Module 5.3.3.0, das Heidelberg Engineering Viewing Module 5.3.2.0, sowie die Heidelberg Eye Explorer Software 1.6.4.0<sup>1,87</sup>.

Die Untersuchungen erfolgten bei nicht dilatierter Pupille, sowie unter standardisierten Beleuchtungsbedingungen. Die Schnittebenen erfolgten für jedes untersuchte Auge jeweils bei 0°, 45°, 90° und 135°. Die Durchführung dieser Schnittbilder erfolgte mittels eines zweiwinkligen radiären Scan-Protokolls (Modus zur Winkelanalyse) mit einer Scan-Länge von 16 mm, einer Scan-Tiefe von 1,9 mm sowie mit einer Messdauer von weniger als einer Sekunde pro Schnittbild<sup>88</sup>. Um das Risiko von Artefakten während des Messvorgangs zu minimieren wurden das Ober- und Unterlid durch den Untersucher manuell offen gehalten, sowie der Patient dazu aufgefordert eine externe Lichtquelle mit dem kontralateralen, nicht untersuchten Auge zu Fixieren<sup>87</sup>.

Sowohl prä- als auch postoperativ erfolgte nach diesem Verfahren die Evaluation der Anzahl der iridotrabekulären Kontakte (ITC). Der Öffnungsgrad des Kammerwinkels (AOD, angle opening distance) wurde nach manueller Markierung des Skleralsporns sowie des Winkelrezessus automatisch erfasst<sup>89</sup>. Die Ermittlung des Skleralsporns im Vorderabschnitts-OCT erfolgte manuell entsprechend durch die Nachverfolgung der Grenze zwischen den longitudinalen Fasern des Ziliarmuskels und der Sklera bis zum Erreichen der Vorderkammer<sup>90,91</sup>. Der Kammerwinkelrezessus wurde anschließend am peripher gelegenen Ende der anterioren Irisoberfläche markiert. Im Fall eines im Vergleich zum zuvor markierten Skleralsporns proximaler / medialer gelegenen Kammerwinkelrezessus wurde dies als Vorliegen eines ITC bewertet<sup>1,90</sup>.

In der postoperativen Untersuchungsphase wurden Kontrolluntersuchungen in den Zeiträumen nach 2 und 4 Wochen, sowie 3, 6, 12 und 24 Monaten durchgeführt. Zu den Nachuntersuchungen gehörten wiederum die vollständige ophthalmologische Spaltlampenuntersuchung mit Funduskopie, sowie die Bestimmung des bestkorrigierten Visus mittels Snellen-Test und die applanatorische IOD-Messung. Zur Verlaufsbeurteilung erfolgte ebenfalls bei jeder Vorstellung eine

Endothelzellzahlmessung. War eine Beurteilung des Fundus und insbesondere der Papille mit deren CDR aufgrund der Hornhautbeschaffenheit nicht möglich, so wurde diese Beurteilung zu einem späteren Zeitpunkt nach Aufklaren der Hornhaut durchgeführt<sup>1</sup>.

Des Weiteren erfolgte bei jeder Wiedervorstellung eine Reevaluation der OCT-Untersuchung des Vorderabschnitts wie bereits zuvor beschrieben.

Die Visusbestimmung erfolgte sowohl prä- als auch postoperativ als Dezimalzahl mittels Snellen-Test mit anschließender Umrechnung anhand einer entsprechenden Umrechnungstabelle in logMAR<sup>1,92</sup>.

Die intraokulare IOD-Messung erfolgte in der Regel mittels Applanationstonometrie nach Goldmann (Haag Streit, Bern, Schweiz), in seltenen Fällen (<5%) erfolgte die Messung mittels Pneumatischer Tonometrie (CT20D rechnergestütztes Tonometer, Topcon, Japan). Die jeweilige Hornhautdicke wurde bei der Beurteilung des IODs nicht berücksichtigt<sup>1,93</sup>.

### **2.3 Transplantat und Operationstechnik**

Die Durchführung der DMEK erfolgte nach einem standardisierten Protokoll, initial beschrieben durch Melles et al.<sup>31</sup>: nach einer am Empfängergeraue durchgeführten zentralen, manuellen Descemetorhexis unter Stabilisierung der Vorderkammer unter ständiger Irrigation mittels Infusionssystem wird das Transplantat nach der von Melles et al. etablierten Methode mittels einer Glaspipette in die Vorderkammer eingebracht<sup>1,31</sup>. Alle Patienten unserer Studie erhielten ihr Organ-kultiviertes Transplantat aus der Hornhautbank Berlin. Ein Kriterium für die Zulassung des Transplantats war eine Mindestdichte der Endothelzellen im Zentrum des Transplantats von 2.000/mm<sup>2</sup>. Die Präparation des Transplantats von der Spenderhornhaut erfolgte unmittelbar vor der Transplantation entsprechend der durch Melles et al. etablierten Methode<sup>44,94,95</sup>. Die präparierten Transplantate besaßen einen Durchmesser zwischen 8,5mm und 9,0mm. In allen Fällen wurde ein nahtfreier clear cornea Zugang mit einer Breite von 2,75mm gewählt. Die Descemetorhexis der Empfängerhornhaut wurde entsprechend dem Transplantat ebenfalls mit einem Durchmesser von 9,0 mm durchgeführt. Bei unseren Operationen erfolgte die Eingabe von BSS-Lösung beziehungsweise von Luft in die Vorderkammer zur Entfaltung und Adaptation des Transplantats. Am Ende der Operation wurde die Vorderkammer in allen Fällen komplett mit Luft gefüllt und in der Regel für eine Stunde belassen<sup>1</sup>.

In 45 Fällen lag zusätzlich eine fortgeschrittene Katarakt vor, so dass eine Triple-DMEK erfolgte. In diesen Fällen wurde zunächst eine Katarakt-Operation durchgeführt, woraufhin eine DMEK Operation nach der bereits zuvor beschriebenen Technik folgte<sup>1</sup>.

Eine Stunde nach der Operation erfolgte die Teilentfernung von 50% der Lufttamponade aus der Vorderkammer und ein Ersatz mittels BSS-Lösung. Im Anschluss erfolgte eine engmaschige postoperative Befundkontrolle um die Entwicklung eines möglichen mechanischen Winkelblockglaukoms mit konsekutiver IOD-Exazerbation rechtzeitig zu erkennen und frühzeitig eine weitere Reduktion der Luftblase aus der Vorderkammer durchführen zu können<sup>1,50</sup>.

Eine standardisierte Irido- beziehungsweise Iridektomie erfolgte nicht bei allen unserer Patienten. Die einzige Vorgabe zur Anlage einer Iridektomie in unserer Studie stellte die Operation unter Vollnarkose dar, mit dem Ziel der Entwicklung eines mechanischen Winkelblockglaukoms im Aufwachraum vorzubeugen.

Die Standardtherapie im postoperativen Intervall bestand aus einer Applikation 1%iger Prednisolonacetat-Augentropfen, welche fünfmal täglich angewendet wurden. Zusätzlich wurden Tränenersatzmittel fünfmal täglich, sowie zur Nacht ein Salben-Kombinationspräparat aus einem Antibiotikum und einem topischen Steroid verabreicht. Die Salbe zur Nacht wurde nach einer Woche postoperativ abgesetzt. Die Therapie mit 1%igen Prednisolonacetat-Augentropfen (fünfmal täglich während des ersten postoperativen Monats) und Tränenersatzmitteln wurde entsprechend fortgesetzt. Es erfolgte eine stufenweise Reduktion der topischen Steroide über einen Zeitraum von zwei bis drei Monaten bis zu einer Applikationshäufigkeit von ein- bis zweimal täglich. Diese Therapie wurde als Erhaltungsdosis für einen Zeitraum bis zu einem Jahr postoperativ beibehalten, sofern der Patient keine IOD-Erhöhung im Sinne eines Steroidresponseglaukoms entwickelte<sup>1</sup>.

### **2.4 Definition Druckentgleisung und Sekundärglaukom**

Eine postoperative Druckentgleisung wurde definiert als ein IOD von  $\geq 22$  mmHg, beziehungsweise als eine Druckerhöhung  $\geq 10$  mmHg gegenüber der präoperativen Tensiwerte im Verlauf der postoperativen Evaluation. Auch einmalig gemessene IOD-Werte, welche diese Kriterien erfüllten, wurden als Druckentgleisung klassifiziert<sup>1</sup>.

Weiterhin wurden entsprechend der Methode nach Maier et al.<sup>41</sup> erhöhte postoperative IOD-Werte verschiedenen Unterkategorien zugeteilt<sup>1</sup>, welche einen Zusammenhang zwischen der IOD-Erhöhung und dem Zeitpunkt ihres Auftretens, beziehungsweise der



Ursache des Auftretens darstellen sollen. Hierbei wurden drei Hauptkategorien gefunden:

1) IOD-Erhöpfung durch postoperativen mechanischen Winkelblock:

Zu dieser Kategorie zählten IOD-Erhöpfung innerhalb der ersten 48 Stunden nach DMEK.

2) IOD-Erhöpfung durch ein Steroidresponse-Glaukom:

Hierzu zählten alle IOD-Erhöpfung, welche sich nach dem Absetzen der Steroidtherapie wieder normalisierten.

3) IOD-Erhöpfung im Rahmen eines sekundären, iatrogen bedingten, post-DMEK Glaukoms:

Diese Kategorie wurde definiert als anhaltend und wiederholt nachgewiesen erhöhtem IOD, welcher zu einer operativen oder medikamentösen antiglaukomatösen Therapie führte. Im Falle eines bereits vorbestehenden Glaukoms wurden Patienten in diese Kategorie eingeschlossen, welche aufgrund des angestiegenen IODs eine Erweiterung der antiglaukomatösen Lokalthherapie oder eine drucksenkende Operation benötigten.

Als bereits durch ein präoperativ bestehendes Glaukom vorbelastet galten Patienten, welche folgende Kriterien erfüllten: in der Krankengeschichte bereits diagnostiziertes Glaukom, bereits erfolgte Glaukomchirurgie, präoperativ bestehende drucksenkende Lokalthherapie beziehungsweise bereits präoperativ bestehende glaukomtypische Papillenexkavation mit einer CDR  $\geq 0,6$ . Falls eine entsprechende Papillenbeurteilung beispielsweise durch corneale Trübungen mittels Funduskopie nicht möglich war, wurde die Beurteilung in der nächstmöglichen Untersuchung nachgeholt<sup>1</sup>.

## 2.5 Therapie bei erhöhtem Augeninnendruck

Zeigten die Patienten postoperativ einen erhöhten IOD, so wurde als erste Maßnahme zunächst die Therapie mit lokalen Steroiden ausgeschlichen und bis zum kompletten Ausschleichen mit einer ergänzenden antiglaukomatösen Therapie überbrückt. In der Regel wurde diese Therapie mit einer täglichen, zweimaligen Applikation von Timolol 0,5% Augentropfen begonnen und gegebenenfalls mit der Umstellung auf ein Kombinationspräparat erweitert. Hier wurden je nach Risikoprofil des Patienten verschiedene lokale Antiglaukomatosa wie Prostaglandinanaloga, topische

Carboanhydrasehemmer, Alpha-2-selektive Agonisten oder Pilocarpin-Augentropfen ausgewählt<sup>1</sup>.

Regulierte sich der IOD nach Absetzen der Steroide, wurde die antiglaukomatöse Therapie ebenfalls abgesetzt. Konnte im Verlauf keine adäquate Senkung des erhöhten IODs trotz Absetzen der Steroidtherapie erreicht werden, so wurde die zusätzliche Therapie mit lokalen antiglaukomatösen Augentropfen fortgesetzt.

Zeigte sich jedoch eine postoperative IOD-Erhöhung innerhalb der ersten zwei postoperativen Tage, bedingt durch ein mechanisches Winkelblockglaukom aufgrund der in der Vorderkammer befindliche Luftblase, so wurde diese zunächst mittels medikamentöser Mydriasis und Rückenlagerung der Patienten für 1-2 Stunden therapiert. Bei nicht suffizienter IOD-Senkung durch diese Maßnahme erfolgte eine Entlastung mittels Luftablassung aus der Vorderkammer über eine Parazentese<sup>1,59</sup>.

### **2.6 Statistische Auswertung der Patientendaten**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Programm IBM SPSS 19 für Windows (SPSS Software, München, Deutschland). Es erfolgte die Testung der Normalverteilung für alle Parameter, diese stellte sich für keinen der getesteten Werte heraus. Folglich kamen nicht-parametrische Tests (Kruskal-Wallis-Test und der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) zur Analyse zur Anwendung<sup>1</sup>.

Der Chi-Quadrat-Test und der Mann Whitney U Test wurden zur Analyse von Unterschieden zwischen Patienten mit und ohne vorbestehendes Glaukom verwendet.

Für die deskriptive Statistik wurden der Median, der Mittelwert sowie entsprechende Standardabweichungen berechnet und angegeben. Zur Analyse und Beurteilung der Inzidenzen postoperativer IOD-Erhöhungen oder des post-DMEK Glaukoms wurden Kaplan-Meier Überlebensanalysen durchgeführt<sup>1</sup>.

Die logistische Regressionsanalyse erfolgte zur Analyse der multivariaten Statistik, um mögliche Zusammenhänge zwischen den vermuteten Hauptrisikofaktoren und einer postoperativen IOD-Erhöhung, beziehungsweise eines post-DMEK Glaukoms, herauszustellen. Die untersuchten Risikofaktoren waren hierbei ein bereits präoperativ bestehendes Glaukom, der präoperative Linsenstatus, das Alter der Patienten, die als Operationsindikation bestehende Diagnose, der präoperativ bestehende IOD, präoperativ bestehende anteriore periphere Synechien, sowie eine kombiniert durchgeführte Operation (Triple DMEK)<sup>1</sup>.

Eine Signifikanz lag ab einem p-Wert unterhalb von 0,05 vor<sup>1</sup>.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patienten

In die Studie wurden insgesamt 117 operierte Augen eingeschlossen. Diese verteilten sich auf insgesamt 46 männliche und 71 weibliche Studienteilnehmer<sup>1</sup>.

Die Altersverteilung lag im Mittel bei 71,9 Jahren. Es wurden 53 rechte und 64 linke Augen operiert<sup>1</sup>.

Insgesamt 14 Patienten hatten bereits ein vorbekanntes Glaukom und wurden entsprechend mit antiglaukomatöser Lokalthherapie behandelt. Einer dieser Glaukopatienten wurde bereits vor der DMEK auf dem entsprechenden Auge mehrfach glaukomchirurgisch behandelt. Zwischen den beiden Gruppen mit bzw. ohne vorbekanntem Glaukom zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung, des Alters und der operierten Seite<sup>1</sup>.

Die mittlere Follow-up Zeit lag bei  $12,4 \pm 4,2$  Monaten<sup>1</sup>.

Die jeweiligen Werte dieser Basischarakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt.

Basischarakteristika <sup>a</sup>

	Ohne vorbekanntes Glaukom (n=103)	Mit vorbekanntem Glaukom (n=14)	Gesamtzahl (n=117)	p-Wert
<b>Männlich</b>	41	5	46	<b>0,769 (df1, <math>\chi^2</math> = 0,086)</b>
<b>Weiblich</b>	62	9	71	
<b>Alter in Jahren (Mittelwert <math>\pm</math> SD)</b>	71,9 $\pm$ 9,0	71,7 $\pm$ 9,2	71,9 $\pm$ 9,0	<b>0,857</b>
<b>Rechtes Auge</b>	44	9	53	<b>0,128 (df1, <math>\chi^2</math> = 2,314)</b>
<b>Linkes Auge</b>	59	5	64	

a. Tabelle 1: n = Anzahl der Patienten / operierten Augen; p-Wert = Signifikanzwert; SD = Standardabweichung (Chi-Quadrat-Test nach Pearson, Mann-Whitney-U Test)

Bei 93,2 % der Patientengruppe ohne ein vorbekanntes Glaukom, sowie entsprechend 85,7% der Patientengruppe mit vorbekanntem Glaukom erwies sich die Fuchs'sche Endotheldystrophie als vorherrschende Operationsindikation. Eine zweite eingeschlossene Indikation stellte mit einer Gesamthäufigkeit beider Studiengruppen von 7,7% die bullöse Keratopathie dar. Beide Grunderkrankungen zeigten hinsichtlich

## Ergebnisse

des Auftretens in den jeweiligen Studiengruppen keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede. Mit einer Gesamthäufigkeit von 55,6% wurde die DMEK als alleinige Operationsmethode in beiden Studiengruppen am häufigsten angewandt. Die sogenannte Triple-DMEK wurde als zweithäufigste Operationsmethode mit einer Gesamthäufigkeit von 37,6% durchgeführt. Eine Re-DMEK nach Transplantatversagen, sowie eine DMEK als Folgeeingriff nach pKPL oder nach DSAEK waren vergleichsweise selten in beiden Studiengruppen mit Gesamthäufigkeiten von 2,6% beziehungsweise 1,7%<sup>1</sup>.

Die entsprechenden Werte sind Tabelle 2 zu entnehmen.

### Operationsindikation und Operationstechnik <sup>b</sup>

	Ohne vorbekanntes Glaukom (n=103)		Mit vorbekanntem Glaukom (n=14)		Gesamtzahl (n=117)		p-Wert
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
<b>Operationsindikation DMEK</b>							<b>0,324</b> (df1, x <sup>2</sup> = 0,974)
FECD	96	93,2	12	85,7	108	92,3	
Bullöse Keratopathie	7	6,8	2	14,3	9	7,7	
<b>Operationstechnik</b>							<b>0,637</b> (df4, x <sup>2</sup> = 2,543)
DMEK	56	54,4	9	64,3	65	55,6	
Triple DMEK	40	38,8	4	28,6	44	37,6	
Re-DMEK	3	2,9	0	0,0	3	2,6	
DMEK nach DSAEK	2	1,9	1	7,1	3	2,6	
DMEK nach pKPL	2	1,9	0	0,0	2	1,7	

b. Tabelle 2: n = Anzahl der Patienten / operierten Augen; p-Wert = Signifikanzwert (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)

Hinsichtlich der präoperativen Befunde zeigten sich erwartungsgemäß signifikante Unterschiede der beiden Studiengruppen bei den präoperativ bestehenden IOD-Werten (p=0,011), sowie der Papillenexkavation (p<0,001). Im Mittel zeigten sich für beide Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des präoperativ bestehenden Visus (logMAR) mit einem Gesamtmittelwert von 0,76 logMAR, für die Hornhautdicke, welche im Gesamtmittel 706,70 µm betrug, sowie die präoperative Endothelzelldichte mit einem Mittelwert von 2274,30/mm<sup>2</sup><sup>1</sup>.

Die entsprechenden Werte sind Tabelle 3 zu entnehmen.

## Ergebnisse

### Präoperative Befunde <sup>c</sup>

	Ohne vorbekanntes Glaukom (n=103)		Mit vorbekanntem Glaukom (n=14)		Gesamtzahl (n=117)		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
<b>Visus präoperativ (LogMAR)</b>	0,74	0,38	0,97	0,46	0,76	0,39	<b>0,051</b>
<b>Augendruckwerte präoperativ (mmHg)</b>	14,00	2,80	16,20	2,50	14,30	2,80	<b>0,011</b>
<b>Papillenexkavation (CDR)</b>	0,26	0,11	0,60	0,21	0,30	0,16	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hornhautdicke präoperativ (µm)</b>	704,70	104,30	721,00	107,40	706,70	104,20	<b>0,605</b>
<b>Endothelzelldichte präoperativ (1/mm<sup>2</sup>)</b>	2274,20	175,10	2275,40	205,90	2274,30	178,00	<b>0,872</b>

c. Tabelle 3: n = Anzahl der Patienten / operierten Augen; p-Wert = Signifikanzwert; SD = Standardabweichung (Mann-Whitney-U Test)

Hinsichtlich des präoperativen Linsenstatus zeigten insgesamt 62 Augen unseres Gesamtkollektivs bereits präoperativ einen pseudophaken Linsenstatus. Hierbei verteilte sich die Pseudophakie anteilig auf 64,3% der Augen mit vorbekanntem Glaukom, sowie 51,5% der Augen ohne ein vorbekanntes Glaukom.

Bereits präoperativ bestand bei 19 Augen des Gesamtkollektivs eine Iridotomie. Anteilig zeigten 14,3% der Patienten mit vorbekanntem Glaukom, sowie 16,5% der Patienten ohne ein vorbekanntes Glaukom bereits präoperativ eine Iridotomie. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen,

Die entsprechenden Werte sind nachfolgend in Tabelle 4 aufgeführt.

## Ergebnisse

### Präoperativer Linsenstatus und präoperative Iridotomien <sup>d</sup>

	Ohne vorbekanntes Glaukom (n=103)		Mit vorbekanntem Glaukom (n=14)		Gesamtzahl (n=117)		p-Wert
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
<b>Linsenstatus prä-OP</b>							<b>0,386</b> (df1, $x^2 = 0,752$ )
Pseudophak	53	51,5	9	64,3	62	53,0	
Phak	49	47,6	5	35,7	54	46,2	
Keine Angabe	1	1,0	0	0,0	1	0,9	
<b>Iridotomien prä-OP</b>							<b>0,884</b> (df1, $x^2 = 0,021$ )
Ja	17	16,5	2	14,3	19	16,2	
Nein	83	80,6	11	78,6	94	80,3	
Keine Angabe	3	2,9	1	7,1	4	3,4	

d. Tabelle 4: n = Anzahl der Patienten / operierten Augen; (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)

### 3.2 Druckerhöhung

Hinsichtlich der Zwölf-Monats-Inzidenzen einer postoperativen IOD-Erhöhung gemäß dem Studiendesign zeigte sich bezogen auf das Gesamtkollektiv mit 15,4% am häufigsten eine durch einen postoperativen Pupillarblock bedingte IOD-Erhöhung. Unter Ausschluss dieses Pupillarblocks als Ursache der IOD-Erhöhung zeigte sich eine postoperative IOD-Erhöhung mit einer Inzidenz von 12,1 % für die Patienten des Gesamtkollektivs. Ein post-DMEK Glaukom ist mit einer Zwölf-Monats-Inzidenz von 2,7 %, bezogen auf das Gesamtkollektiv, beobachtet worden<sup>1</sup>.

Die aufgeführten Werte sind Tabelle 5 zu entnehmen.

## Ergebnisse

### 12-Monats-Inzidenz postoperativer IOD-Änderungen <sup>e</sup>

Gesamtkollektiv	12-Monats-Inzidenz (n=117)	Konfidenzintervall (CI) 95 %
<b>IOD-Erhöhung nach DMEK</b>		
Unter Ausschluss eines postoperativen Pupillarblocks als Ursache	12,1%	0,94% - 18,37%
Bedingt durch postoperativen Pupillarblock	15,4%	8,93% - 21,87%
Steroidresponseglaukom	8,0%	2,91% - 13,09%
<b>IOD-Erhöhung</b>		
> 24 mmHg	10,4%	4,52% - 16,28%
≥ 22 mmHg	12,1%	0,94% - 18,37%
<b>Post-DMEK Glaukom</b>	2,7%	-0,44% - 5,84%

- e. Tabelle 5: n = Anzahl der Patienten / operierten Augen; CI = Konfidenzintervall 95 %; IOD Erhöhung entsprechend dem Studiendesign entweder  $\geq 22$  mmHg oder  $> 10$  mmHg vom Ausgangs-IOD (Kaplan-Meier-Berechnung)<sup>1</sup>

Hinsichtlich des Auftretens eines postoperativ erhöhten IOD gemäß Studiendesign im Vergleich der beiden Patientengruppen mit und ohne vorbestehendem Glaukom zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied, wenn auch eine postoperative IOD-Erhöhung unter Ausschluss eines postoperativen Pupillarblocks als Ursache in der Patientengruppe mit vorbestehendem Glaukom mit einer Inzidenz von 25,0% häufiger zu beobachten war, als in der Patientengruppe ohne vorbestehendem Glaukom mit einer Inzidenz von 10,2%<sup>1</sup>.

Für das Auftreten erhöhter postoperativer IOD-Werte aufgrund eines postoperativen Pupillarblocks oder eines Steroidresponseglaukoms konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Patientenkollektive mit und ohne vorbestehendem Glaukom nachgewiesen werden. Interessanterweise zeigte sich für das Patientenkollektiv ohne vorbestehendes Glaukom eine häufigere Inzidenz von 17,5% versus 0,0% hinsichtlich des Pupillarblocks als Ursache der postoperativen IOD-Erhöhung, sowie von 8,1% versus 7,1% für das Steroidresponseglaukom.

Hinsichtlich der Unterteilung der postoperativen IOD-Erhöhung nach Ihrem absoluten Wert zeigen sich sowohl für die ermittelten IOD-Werte  $> 24$  mmHg als auch  $\geq 22$  mmHg

## Ergebnisse

keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Patientenkollektive mit und ohne vorbekanntem Glaukom.

Bezüglich der Inzidenzen eines postoperativen Glaukoms gemäß dem Studiendesign ist dieses mit 7,1% versus 2,1% häufiger im Patientenkollektiv mit vorbekanntem Glaukom aufgetreten, auch wenn es gemessen am Gesamtkollektiv mit einer Inzidenz von 2,7% generell selten aufgetreten ist. Auch für diese Untersuchungsergebnisse konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientenkollektiven festgestellt werden<sup>1</sup>.

Die entsprechenden 12-Monats-Inzidenzen sind den Tabellen 6 und 7 zu entnehmen.

12-Monats-Inzidenz postoperativer IOD-Änderungen des Patientenkollektivs mit vorbekanntem Glaukom <sup>f</sup>

<b>Mit vorbekanntem Glaukom</b>	<b>12-Monats-Inzidenz (n=14)</b>	<b>Konfidenzintervall (CI) 95 %</b>
<b>IOD-Erhöhung nach DMEK</b>		
Unter Ausschluss eines postoperativen Pupillarblocks als Ursache	<b>25,0%</b>	<b>-0,28% - 50,28%</b>
Bedingt durch postoperativen Pupillarblock	<b>0,0 %</b>	-
Steroidresponseglaukom	<b>7,1%</b>	<b>-6,42% - 20,62%</b>
<b>IOD-Erhöhung</b>		
> 24 mmHg	<b>25,0%</b>	<b>-0,28% - 50,28%</b>
≥ 22 mmHg	<b>25,0%</b>	<b>-0,28% - 50,28%</b>
<b>Post-DMEK Glaukom</b>	<b>7,10%</b>	<b>-6,42% - 20,62%</b>

f. Tabelle 6: n = Anzahl der Patienten / operierten Augen; CI = Konfidenzintervall 95 %; (Kaplan-Meier-Berechnung)<sup>1</sup>



## Ergebnisse

12-Monats-Inzidenz postoperativer IOD-Änderungen des Patientenkollektivs ohne vorbekanntem Glaukom<sup>g</sup>

<b>Ohne vorbekanntem Glaukom</b>	<b>12-Monats-Inzidenz (n=103)</b>	<b>Konfidenzintervall (CI) 95 %</b>
<b>IOD-Erhöhung nach DMEK</b>		
Unter Ausschluss eines postoperativen Pupillarblocks als Ursache	<b>10,2%</b>	<b>4,12% - 16,28%</b>
Bedingt durch postoperativen Pupillarblock	<b>17,5 %</b>	<b>10,25% - 24,75%</b>
Steroidresponseglaukom	<b>8,1%</b>	<b>2,81 % - 13,39%</b>
<b>IOD-Erhöhung</b>		
> 24 mmHg	<b>8,3%</b>	<b>2,81% - 13,79%</b>
≥ 22 mmHg	<b>10,2%</b>	<b>4,12% - 16,28%</b>
<b>Post-DMEK Glaukom</b>	<b>2,10%</b>	<b>-1,36% - 5,56%</b>

g. Tabelle 7: n = Anzahl der Patienten / operierten Augen; CI = Konfidenzintervall 95 %; (Kaplan-Meier-Berechnung)<sup>1</sup>

Die graphisch dargestellte Entwicklung des IODs innerhalb eines Jahres ist Abbildung 8 zu entnehmen. Die Patientengruppe mit vorbekanntem Glaukom zeigte im Mittel höhere IOD-Werte im Vergleich zur Studiengruppe ohne vorbekanntes Glaukom. Einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven zeigte sich hierbei zu keinem Zeitpunkt während des postoperativen Verlaufs.

## Ergebnisse

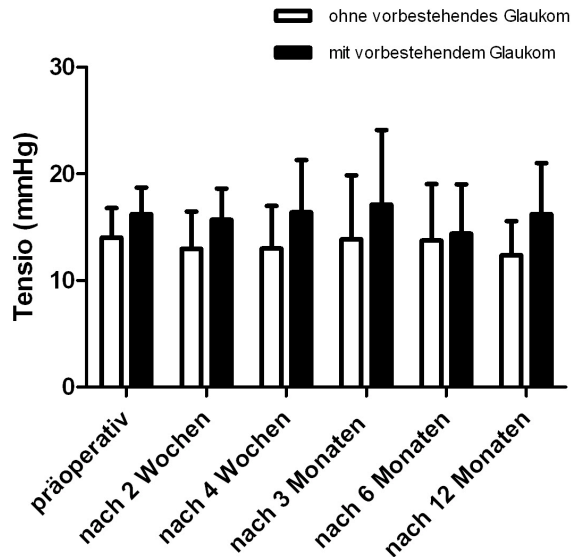


Abb.8 : Vergleichende Darstellung der Entwicklung des IODs in mmHg im Zeitverlauf von 12 Monaten der zwei Patientenkollektive

### 3.3 Therapie

Im Gesamtkollektiv der Patienten zeigten insgesamt 10 Augen im postoperativen Verlauf ein Steroidresponseglaukom. In allen Fällen wurde dieses mit einer Reduktion der lokalen Steroidtherapie und einer überlappenden antiglaukomatösen Lokalthherapie behandelt. Die Reduktion der Steroide zeigte in allen Fällen zunächst eine suffiziente IOD-Senkung auf Normniveau. Im späteren Verlauf zeigten 2 dieser Augen mit Steroidresponseglaukom nach einer Phase mit zunächst normotonen Werten und vollständig abgesetzten Steroiden einen neuerlichen IOD-Anstieg mit der Entwicklung eines post-DMEK Glaukoms<sup>1</sup>.

Von den insgesamt 4 aufgetretenen post-DMEK Glaukomen konnten alle suffizient mittels antiglaukomatöser Lokalthherapie behandelt werden. Eine operative Versorgung zur IOD-Senkung war in keinem Fall erforderlich. Ein Patient zeigte eine ausreichende IOD-Senkung mittels antiglaukomatöser Monotherapie, zwei Patienten benötigten eine Zweifachtherapie und ein Patient konnte mittels lokaler Dreifachtherapie entsprechend normoton eingestellt werden<sup>1</sup>.

Die entsprechenden Verteilungen sind Tabelle 8 zu entnehmen.

## Ergebnisse

### Therapie bei post-DMEK Glaukom<sup>h</sup>

	<b>Gesamtzahl (n=117)</b>
	Häufigkeiten
<b>Post-DMEK Glaukom</b>	4
<b>Suffiziente IOD-Senkung auf Normniveau mittels</b>	
Monotherapie	1
2-fach Therapie	2
3-fach Therapie	1

h. Tabelle 8: n = Anzahl der Patienten / operierten Augen;

### 3.4 Outcome

Bezüglich des Outcomes wurden bei jedem Patienten postoperativ Visus, Endothelzellzahlentwicklung, Hornhautdickenentwicklung, sowie die Häufigkeit bzw. die Notwendigkeit eines Rebubbling evaluiert. Weiterhin erfolgte eine Beurteilung möglicher präoperativer Risikofaktoren für die Entwicklung eines postoperativ erhöhten IODs und eines post-DMEK Glaukoms.

#### 3.4.1 Visus

Hinsichtlich der Visusentwicklung des Gesamtkollektivs konnte eine signifikanter postoperativer Visusanstieg ( $p < 0,001$ ) innerhalb von 6 Monaten festgestellt werden. Im Mittel entspricht dies einem signifikanten Visusanstieg von  $0,76 \pm 0,39$  LogMAR präoperativ auf  $0,22 \pm 0,22$  LogMAR sechs Monate postoperativ<sup>1</sup>. Der Verlauf der Visusentwicklung des Gesamtkollektivs ist graphisch in Abbildung 9 dargestellt.

## Ergebnisse

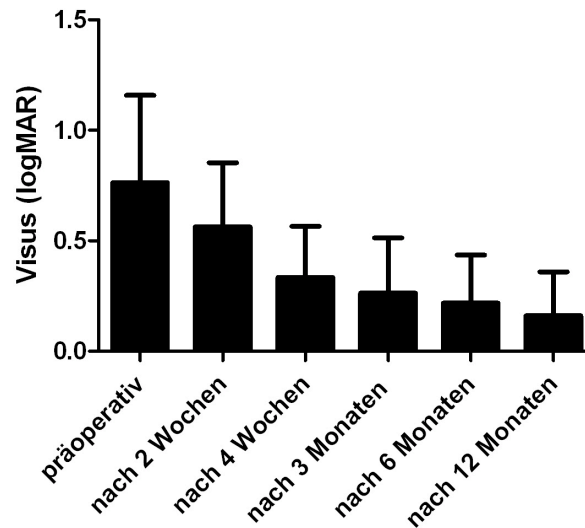


Abb. 9: Mittlerer Visus präoperativ und im Zeitverlauf von 12 Monaten des Gesamtkollektivs; Signifikante Visusbesserung im Verlauf ( $p < 0,001$ )<sup>1</sup>

Hinsichtlich der Unterscheidung innerhalb des Patientenkollektivs mit und ohne postoperativer IOD-Erhöhung, sowie mit und ohne post-DMEK Glaukomentwicklung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der postoperativen Visusentwicklung<sup>1</sup>. Bezüglich der Visusentwicklung im Vergleich der beiden Studiengruppen mit und ohne vorbekanntem Glaukom zeigte sich zwar ein Trend zu einem etwas besseren Visus der Patientengruppe ohne vorbekanntem Glaukom, jedoch ohne Signifikanz. Die entsprechende graphische Darstellung des präoperativen Visus, sowie der Visusentwicklung im Verlauf innerhalb von 12 Monaten postoperativ vergleichend für die beiden Patientengruppen ist Abbildung 10 zu entnehmen.

## Ergebnisse

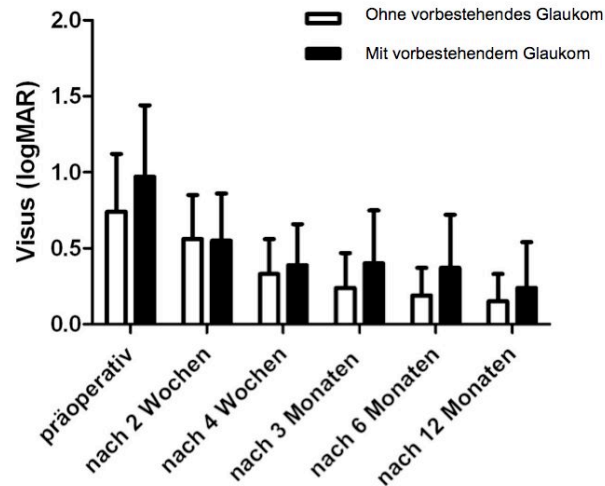


Abb. 10: Mittlerer Visus präoperativ und im Zeitverlauf von 12 Monaten vergleichend für die zwei Patientenkollektive; keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich ( $p$ -Werte  $>0,05$ )

Es zeigten sich im Patientenkollektiv verschiedene Ursachen für eine anhaltende Visusbeeinträchtigung, trotz klarem und adaptiertem Transplantat, welches nach 12 Monaten bei allen Patienten erzielt werden konnte (100%). Als entsprechende Ursachen zeigten sich in drei Fällen Makulaveränderungen im Rahmen eines diabetischen Makulaödems, eines Makulaödems als Folge eines retinalen Venenastverschlusses, sowie einer epiretinalen Gliose. In zwei Fällen bestand ein unzureichender Visusanstieg aufgrund einer vorbestehenden Amblyopie. Weitere zwei Fälle zeigten zunächst eine nicht suffiziente Visusverbesserung im postoperativen Verlauf aufgrund einer progredienten Katarakt-Entwicklung, welche erfolgreich operativ behandelt werden konnte. In einem Fall des Patientenkollektivs zeigte sich eine Transplantatabstoßung (0,9%), welche zunächst zu einer Visusverschlechterung führte. Nach entsprechend intensivierter Steroidtherapie konnte jedoch eine vollständige Aufklärung des Transplantats und folglich eine Erholung des Visus (0,1 LogMAR) erzielt werden<sup>1</sup>.

### 3.4.2 Endothelzellzahl

Alle Transplantate hatten zum Zeitpunkt der Transplantation jeweils eine Zelldichte von mindestens  $2.000/\text{mm}^2$ . Im Rahmen der Präparation musste kein Transplantat verworfen werden<sup>1</sup>.

## Ergebnisse

Im Verlauf der ersten postoperativen vier Wochen verringerte sich im Gesamtkollektiv die Endothelzellichte signifikant ( $p < 0,001$ ). Innerhalb der ersten drei postoperativen Monate zeigte sich bereits eine Stabilisierung dieser zunächst erfolgten Reduktion der Endothelzellzahl ohne weitere signifikante Verringerung der Zelldichte ( $p = 0,451$ ). Auch im weiteren Verlauf bis zu 12 Monate postoperativ zeigte sich keine weitere signifikante Abnahme der transplantierten Endothelzellen. Die Endothelzellichte verringerte sich in absoluten Zahlen von präoperativen Werten um  $2.274/\text{mm}^2$  ( $\pm 178$ ) auf postoperative Werte nach sechs Monaten um  $1.630/\text{mm}^2$  ( $\pm 475$ ), wobei der Hauptanteil des Endothelzellzahlverlustes innerhalb der ersten drei postoperativen Monate zu verzeichnen war<sup>1</sup>.

Dies entspricht insgesamt einer mittleren Abnahme der Endothelzellen innerhalb von sechs Monaten um 28,33 %, sowie um 30,81 % innerhalb von 12 Monaten, ausgehend vom Zeitpunkt der Transplantation. Eine entsprechende graphische Darstellung der Entwicklung der Endothelzellichte des Gesamtkollektivs ist Abbildung 11 zu entnehmen.

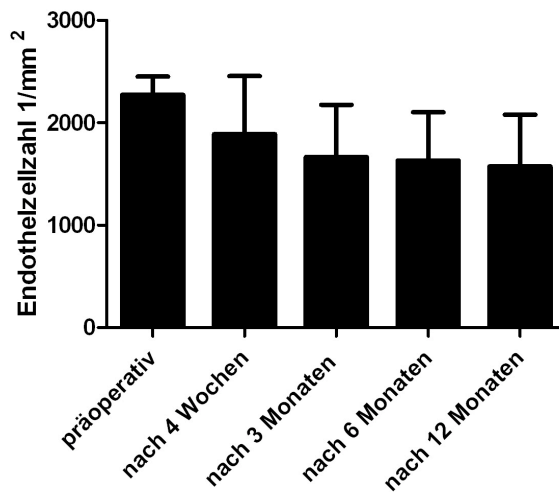


Abb. 11: Mittlere Endothelzellzahl präoperativ und im postoperativen Verlauf innerhalb von 12 Monaten; ausschließlich signifikante Reduktion der Endothelzellzahl innerhalb der ersten 4 Wochen postoperativ ( $p < 0,001$ ), Stabilisierung der Endothelzellzahl bereits ab dem dritten postoperativen Monat<sup>1</sup>

Hinsichtlich der Entwicklung der Endothelzellzahl zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei den Patienten mit oder ohne postoperativer IOD-Erhöhung. Gleiches gilt für die Patienten mit oder ohne post-DMEK Glaukomentwicklung<sup>1</sup>.

## Ergebnisse

Die beiden Patientenkollektive mit und ohne vorbekanntem Glaukom unterschieden sich hinsichtlich der Abnahme der Endothelzellzahl nicht signifikant. Die entsprechende vergleichende graphische Darstellung ist Abbildung 12 zu entnehmen.

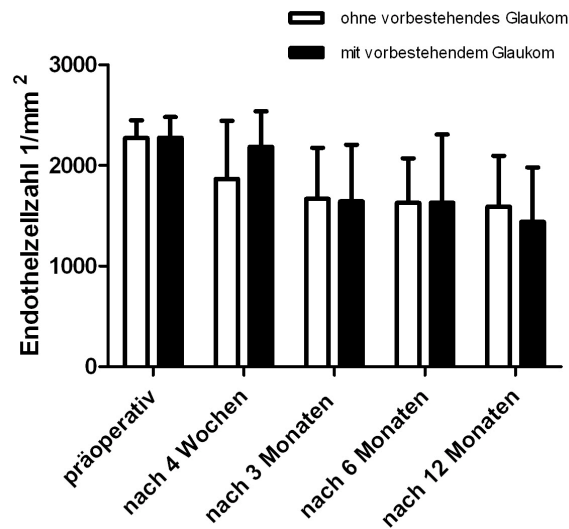


Abb. 12: Mittlere Endothelzellzahl präoperativ und im postoperativen Verlauf nach 12 Monaten vergleichend für die zwei Patientenkollektive; keine signifikanten Unterschiede in der Reduktion der Endothelzellzahl ( $p$ -Werte  $>0,05$ ), im Verlauf Stabilisierung der Endothelzellzahl in beiden Gruppen

### 3.4.3 Hornhautdicke

Ein weiterer Faktor der prä- und postoperativen Evaluation ist die Entwicklung der zentralen Hornhautdicke.

Hinsichtlich der Entwicklung der Hornhautdicke zeigte sich innerhalb der ersten 4 postoperativen Wochen eine deutlich signifikante Reduktion im Gesamtkollektiv ( $p < 0,001$ ). In den weiteren Verlaufsuntersuchungen stabilisierte sich diese ab dem Untersuchungszeitraum von 3 Monaten postoperativ.

In Abbildung 13 ist der beschriebene Verlauf der mittleren zentralen Hornhautdickenentwicklung des Gesamtkollektivs graphisch dargestellt.

## Ergebnisse

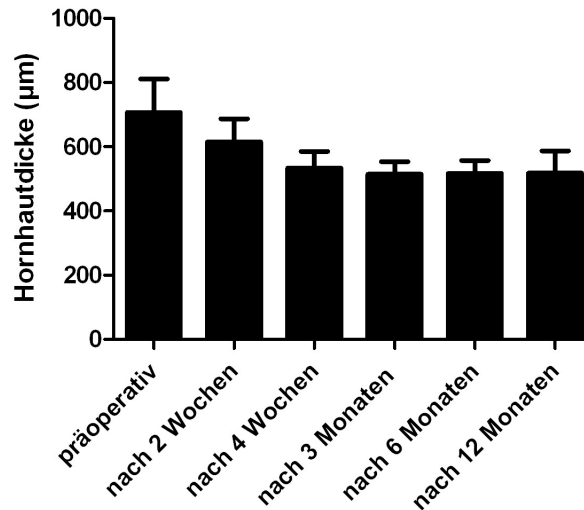


Abb. 13: Mittlere zentrale Hornhautdicke präoperativ und im postoperativen Verlauf nach 12 Monaten; signifikante Reduktion der Hornhautdicke innerhalb der ersten 4 Wochen ( $p$ -Werte $<0,001$ ), Stabilisierung der Dickenabnahme nach 3 Monaten

Innerhalb der Patientenkollektive mit und ohne postoperativer IOD-Erhöhung, sowie mit und ohne post-DMEK Glaukom konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Entwicklung der cornealen Dickenverhältnisse festgestellt werden.

Auch im Vergleich der beiden Patientengruppen mit und ohne vorbekanntem Glaukom konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Entwicklung der zentralen Hornhautdicke nachgewiesen werden. Beide Gruppen zeigten annähernd ähnliche Befundentwicklungen im Verlauf mit der beschriebenen Stabilisierung ab einem postoperativen Zeitraum von 3 Monaten.

Eine entsprechende graphische Darstellung des zentralen Hornhautdickenverlaufs vergleichend dargestellt für die beiden Patientenkollektive mit und ohne vorbekanntem Glaukom für den Nachuntersuchungszeitraum von 12 Monaten ist Abbildung 14 zu entnehmen.



## Ergebnisse

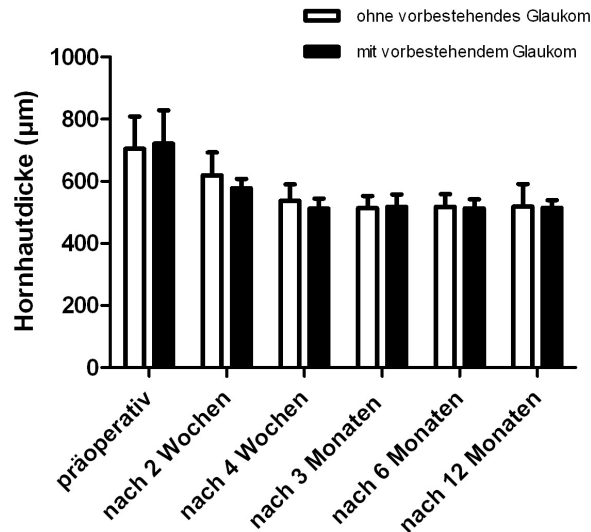


Abb. 14: Mittlere zentrale Hornhautdicke präoperativ und im postoperativen Verlauf nach 12 Monaten vergleichend für die Patientenkollektive mit und ohne vorbestehendem Glaukom; keine signifikanten Unterschiede in der Reduktion der zentralen Hornhautdicke ( $p$ -Werte  $> 0,05$ ), im Verlauf Stabilisierung der Werte in beiden Gruppen

### 3.4.4 Rebubbling

Ein sogenanntes Rebubbling, eine postoperative wiederholte Lufteingabe in die Vorderkammer, wurde bei 52 der insgesamt 117 operierten Augen durchgeführt. Dies entspricht einem prozentualen Gesamtanteil von 44,4%. Ursächlich für die notwendige Lufteingabe waren partielle Transplantatdehiszenzen mit begleitendem Hornhautödem im Bereich der peripheren Hornhaut<sup>1</sup>.

Ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Rebubbings zeigte sich weder in den Patientenkollektiven mit oder ohne postoperativer IOD-Erhöhung, noch in den Patientenkollektiven mit oder ohne post-DMEK Glaukom. Ebenso verhielt es sich im Vergleich der Patientenkollektive mit oder ohne vorbekanntem Glaukom.

### 3.5 Risikofaktoren

Zur Beurteilung des präoperativ einschätzbaren Risikos, postoperativ einen erhöhten IOD oder auch ein post-DMEK Glaukom zu entwickeln, wurden verschiedene Einflussfaktoren innerhalb beider Studiengruppen mit und ohne vorbekanntem Glaukom untersucht.

### 3.5.1 Iridotrabekuläre Kontakte

Die Häufigkeit der Ausbildung von iridotrabekulären Kontakten (ITC) als Zeichen für eine vordere Synechie, wurde sowohl prä- als auch postoperativ in beiden Studiengruppen nach der einleitend beschriebenen Methode evaluiert.

Hierbei zeigten zwei Augen, anteilig 1,8% des Gesamtkollektivs entsprechend, präoperativ ITC von 1/8 - 2/8, diese gehörten zu der Patientengruppe ohne vorbekanntem Glaukom. In der Patientengruppe mit vorbekanntem Glaukom bestanden präoperativ keine ITC. Postoperativ konnten bei insgesamt 4,2% des Gesamtkollektivs ITC nachgewiesen werden. Diese zeigten sich wiederum ausschließlich in der Patientengruppe ohne vorbekanntem Glaukom. Drei Augen zeigten hierbei ITC von 1/8 – 2/8, ein Auge von 3/8 – 4/8<sup>1</sup>.

Sowohl prä- als auch postoperativ konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden.

Die beschriebenen Werte können Tabelle 9 entnommen werden.

Häufigkeiten der iridotrabekulären Kontakte (ITC) <sup>i</sup>

	Ohne vorbekanntes Glaukom	Mit vorbekanntem Glaukom	Total	p-Wert
<b>Präoperative ITC</b>	(n=96)	(n=13)	(n = 109)	
Insgesamt	<b>2,1 % (n = 2)</b>	<b>0,0 % (n = 0)</b>	<b>1,8 % (n = 2)</b>	<b>p = 0,599</b> (df1, x <sup>2</sup> =0,276)
1/8 – 2/8	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	
3/8 – 4/8	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
5/8 – 6/8	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
7/8 – 8/8	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>Postoperative ITC</b>	(n=85)	(n=10)	(n=95)	
Insgesamt	<b>4,7 % (n = 4)</b>	<b>0,0 % (n = 0)</b>	<b>4,2 % (n = 4)</b>	<b>p = 0,483</b> (df1, x <sup>2</sup> =0,491)
1/8 – 2/8	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	
3/8 – 4/8	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	
5/8 – 6/8	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
7/8 – 8/8	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	

e. Tabelle 9: n = Anzahl der Patienten / operierten Augen; Häufigkeitsverteilung der ITC hinsichtlich der beiden Patientenkollektive; keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen; (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)

### 3.5.2 Präoperativer Status

Um mögliche Risikofaktoren für eine postoperative IOD-Erhöhung oder ein post-DMEK Glaukom zu ermitteln, welche sich auf den präoperativen Status beziehen, wurde wie bereits einleitend beschrieben eine multivariate Analyse durchgeführt<sup>1</sup>.

Einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines postoperativ erhöhten IOD konnte ausschließlich für den bereits präoperativ erhöhten IOD nachgewiesen werden ( $p=0,005$ )<sup>1</sup>.

Bezüglich der anderen untersuchten Faktoren, wie präoperativ bestehende Synechien, eine vorbestehende Glaukomerkrankung, der präoperativ bestehende Linsenstatus, eine kombiniert durchgeführte Operation mit Phakoemulsifikation und HKL-Implantation, die zur Operation führende Diagnose oder auch das Alter der Patienten konnte kein signifikanter Zusammenhang zu einem postoperativ erhöhten IOD nachgewiesen werden<sup>1</sup>.

Interessanterweise erwies sich das Alter der Patienten als einziger signifikanter Risikofaktor hinsichtlich der Entwicklung eines post-DMEK Glaukoms ( $p=0,044$ ).

Die entsprechenden Signifikanzwerte sind Tabelle 10 zu entnehmen.

Signifikanzen möglicher präoperativer Risikofaktoren zur Entwicklung eines postoperativ erhöhten IODs oder eines post-DMEK Glaukoms<sup>j</sup>

	postoperativ IOD-Erhöhung (p-Wert)	Post-DMEK Glaukom (p-Wert)
Synechien präoperativ	1,000	1,000
Glaukom präoperativ	0,746	0,639
Pseudophakie präoperativ	0,867	1,000
PhakoHKL kombiniert	0,817	0,999
Diagnose präoperativ	0,801	0,999
Alter der Patienten	0,178	0,044
Tensio präoperativ	0,005	0,143

j. Tabelle 10: Signifikanzberechnung bezüglich möglicher präoperativer Risikofaktoren;  
(multivariate Analyse mittels logistischer Regression)

## 4 Diskussion

Gegenstand dieser Arbeit ist es, 12-Monats-Inzidenzen und Risikofaktoren hinsichtlich der Entwicklung einer IOD-Erhöhung nach DMEK, sowie der Ausbildung eines post-DMEK Glaukoms herauszuarbeiten. Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Studie mit denen anderer Studien, insbesondere mit denjenigen anderer lamellärer Keratoplastikformen verglichen werden, wobei die herausgefundenen Ergebnisse interpretiert und in den Kontext des aktuellen wissenschaftlichen Stands gebracht werden. Zur Einschätzung der Ergebnisse unserer Studie und vergleichenden Bewertung des Risikos einer postoperativen Glaukomentwicklung nach DMEK steht nach unserem Wissen zum aktuellen Stand der Forschung nur eine weitere Arbeit der Arbeitsgruppe Naveiras et al. zur Verfügung<sup>59</sup>, welche zum direkten Vergleich der Ergebnisse aus dieser Studie herangezogen wird<sup>1</sup>.

Mögliche Schwachpunkte und Fehlerquellen der durchgeführten Studie werden sowohl zum Teil direkt in den entsprechenden Diskussionspunkten, als auch am Ende der Diskussion in einem eigenen Gliederungspunkt als Methodenkritik herausgearbeitet und kritisch beleuchtet.

### 4.1 Inzidenz IOD-Erhöhung und post-DMEK Glaukom

Sowohl nach pKPL, als auch nach einer lamellären Keratoplastik sind eine postoperative IOD-Erhöhung und ein sekundäres postoperatives Glaukom bekannte und ernstzunehmende Komplikationen, da hierdurch das Outcome negativ beeinflusst wird und insbesondere die Sehleistung bedroht ist<sup>1</sup>.

Eine der Kernaussagen dieser Studie ist daher die postoperative 12-Monats-Inzidenz der IOD-Erhöhung, sowie der Ausbildung eines möglichen Glaukoms nach erfolgter DMEK. Beides soll im Folgenden interpretiert und diskutiert werden.

#### 4.1.1 Inzidenz der IOD-Erhöhung

Die 12-Monats-Inzidenz einer postoperativen IOD-Erhöhung lag in unserer Studie, den Kriterien des Studiendesigns entsprechend, bei 12,1% bezogen auf das Gesamtkollektiv. Hierbei wurden postoperative IOD-Erhönungen, welche durch einen postoperativen mechanischen Winkelblock verursacht wurden von der Betrachtung zunächst ausgeschlossen. Diese spezielle Form der IOD Erhöhung wird im weiteren Verlauf gesondert diskutiert. Bezogen auf das Gesamtkollektiv zeigte sich eine Inzidenz von 10,4% für einen postoperativen IOD > 24 mmHg.

## Diskussion

Die differenziert betrachteten Inzidenzen einer postoperativen IOD-Erhöpfung für Patienten ohne ein vorbekanntes Glaukom lagen bei 10,2%, für das Patientenkollektiv mit vorbekanntem Glaukom bei 25,0%, ebenfalls unter Ausschluss eines postoperativen mechanischen Winkelblocks als Ursache der IOD-Erhöpfung.

In der Studie von Naveiras et al.<sup>59</sup>, welche ebenfalls Inzidenzen und Ursachen einer IOD-Erhöpfung sowie eines postoperativen Glaukoms nach DMEK untersuchten, zeigte sich eine Inzidenz für eine postoperative IOD-Erhöpfung bezogen auf das Gesamtkollektiv von 6,5%, sowie differenziert betrachtet von 4,5% für Patienten ohne ein vorbekanntes Glaukom und von 25,0% für Patienten mit vorbekanntem Glaukom. Als Ursachen für eine IOD-Erhöpfung in der Patientengruppe mit vorbekanntem Glaukom wurden hierbei eine Exazerbation eines vorbestehenden Offenwinkelglaukoms in vier Fällen, eine Exazerbation der IOD-Werte bei Sekundärglaukom durch eine kammerwinkelfixierte Vorderkammer-IOL in zwei Fällen, sowie eine IOD-Erhöpfung im Sinne eines Steroidresponse in einem Fall genannt<sup>59</sup>.

Diese Ergebnisse entsprechen durchaus denjenigen unserer Studie, insbesondere die Inzidenz der postoperativen IOD-Erhöpfung des Patientenkollektivs mit vorbekanntem Glaukom ist in beiden Studien identisch. Dies lässt einen Trend hin zu einer höheren Inzidenz für die postoperative IOD-Erhöpfung bei Patienten mit bereits vorbekanntem Glaukom im Vergleich zum Patientenkollektiv ohne ein vorbekanntes Glaukom vermuten. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass sowohl in unserem Gesamtkollektiv, als auch in demjenigen von Naveiras et al.<sup>59</sup> der mengenmäßige Anteil an Patienten mit vorbekanntem Glaukom im Vergleich zu den Patienten ohne Glaukom deutlich geringer ist. Insofern stellt dies einen Schwachpunkt hinsichtlich einer generalisierten Aussagekraft in beiden Studien dar.

Vergleicht man weiterhin sowohl die Ergebnisse unserer Studie als auch diejenigen der genannten Studie von Naveiras et al.<sup>59</sup> mit denen der 12-Monats-Inzidenz postoperativ erhöhter IOD-Werte nach DSEK aus der Studie von Maier et al.<sup>41</sup> mit einer Häufigkeit von 28,8% bezogen auf das Gesamtkollektiv, so zeichnet sich hier ein Häufigkeitsunterschied zugunsten unserer Studie und derjenigen von Naveiras et al. ab<sup>41,59</sup>. Die Inzidenzen aus der Studie von Maier et al. für eine postoperative IOD-Erhöpfung, ebenfalls unter Ausschluss eines hierfür ursächlichen postoperativen Pupillarblocks, lagen anteilig in der Patientengruppe ohne vorbestehendem Glaukom bei 13,6% und in der Patientengruppe mit vorbestehendem Glaukom bei 60,0%<sup>41</sup>.

## Diskussion

Insofern sind die Inzidenzen für eine postoperative IOD-Erhöhung sowohl bezogen auf das Gesamtkollektiv, als auch bei differenzierter Betrachtung unter Berücksichtigung eines eventuell vorbestehendem Glaukoms, in diesem Fall nach DSEK höher als nach DMEK in unserer Studie, jedoch zeigt sich auch nach DSEK der bereits vermutete Trend zu einer häufigeren postoperativen IOD-Erhöhung bei dem Patientenkollektiv mit präoperativ vorbekanntem Glaukom.

Eine weitere in diesem Zusammenhang interessante Studie von Vajaranant et al.<sup>69</sup> konnte eine 12-Monats-Inzidenz für eine postoperative IOD-Erhöhung nach DSEK von 35% bei einem Patientenkollektiv ohne vorbekanntem Glaukom, sowie von 43-45% bei Patienten mit vorbekanntem Glaukom aufzeigen. Des Weiteren konnte die Arbeitsgruppe einen Zusammenhang zwischen der Dauer der postoperativen Steroidapplikation und der anschließenden IOD-Erhöhung nachweisen<sup>69</sup>. Korrelierend zu den von Maier et al.<sup>41</sup> beschriebenen Ergebnissen einer postoperativen IOD-Erhöhung nach DSEK, zeigt sich ebenfalls in der Studie von Vajaranant et al.<sup>69</sup> eine höhere Inzidenz bezogen auf das Gesamtkollektiv, vergleichend zu den Ergebnissen unserer Studie nach DMEK.

Die Studiengruppe von Ozeki et al.<sup>96</sup> untersuchte ebenfalls die Inzidenz einer postoperativen IOD-Erhöhung nach DSEK. Ein wichtiger Aspekt für die richtige Einordnung der Ergebnisse dieser Studie im Vergleich zu denjenigen unserer Studie ist hierbei, dass ausschließlich Patienten ohne vorbekanntem Glaukom in das Patientenkollektiv eingeschlossen wurden. Als erhöhter IOD wurde weiterhin ein für mindestens 2 Monate postoperativ anhaltender IOD von  $>21$  mmHg bewertet. Hierbei zeigte sich eine Inzidenz für eine postoperative IOD-Erhöhung von 16,7% nach DSEK. Ozeki et al. zogen modifizierte Ergebnisse anderer Studien hinsichtlich postoperativer IOD-Erhöhung nach pKPL zum Vergleich heran und kamen zu dem Schluss, dass die Inzidenz für eine IOD Erhöhung bei Patienten ohne vorbekanntem Glaukom nach pKPL und DSEK annähernd gleich ist<sup>96</sup>. Im Vergleich hierzu ist die postoperative IOD-Erhöhung von 10,2% im Patientenkollektiv ohne vorbekanntem Glaukom unserer Studie deutlich geringer. Die Schwierigkeit im Vergleich dieser Studien lag in der unterschiedlichen Definition einer IOD-Erhöhung. In unserer Studie wurde eine IOD-Erhöhung ab einem IOD  $\geq 22$  mmHg (beziehungsweise  $\geq 10$  mmHg im Vergleich zum präoperativen IOD) definiert, in der Studie von Ozeki et al. galt die Definition eines erhöhten IOD bei einem mindestens für 2 Monate anhaltend gemessenen IOD  $>21$  mmHg, wie eingangs erwähnt. Weiterhin erfolgte in unserer Studie eine gesonderte

## Diskussion

Betrachtung des postoperativen mechanischen Winkelblocks als Ursache der IOD-Erhöpfung, was in der Studie von Ozeki et al. nicht gesondert betrachtet wurde und in zwei Fällen beschrieben wurde. Trotz dieser differenzierten Betrachtungsweise zeigt sich wiederum eine niedrigere Inzidenz für eine postoperative IOD-Erhöpfung in unserer Studie vergleichend zu den Ergebnissen nach DSEK aus der Studie von Ozeki et al.<sup>96</sup>.

Ein Erklärungsansatz für die niedrigere Inzidenz postoperativer IOD-Erhöpfungen nach DMEK im Vergleich zur DSEK kann möglicherweise in der Operationsmethode der DMEK selbst begründet sein, welche die physiologische Hornhautanatomie und auch generell den physiologischen Aufbau des gesamten vorderen Augenabschnitts in deutlicherem Maße respektiert und konsekutiv möglicherweise zu einer niedrigeren Komplikationsrate führt.

Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz unterschiedlich ermittelter Inzidenzen für IOD Erhöpfungen nach DMEK und DSEK ist im gegebenenfalls unterschiedlichen postoperativen Therapieregime der jeweiligen Studien zu finden, da die unterschiedliche Dosierung und Applikationshäufigkeit der postoperativ angesetzten Steroide, wie auch die Auswahl des entsprechenden Steroids selbst, die postoperative IOD-Entwicklung nachhaltig beeinflussen kann. In der bereits erwähnten Studie von Ozeki et al.<sup>96</sup> wurden beispielsweise zunächst als Standardtherapie nach DSEK Betametason Augentropfen (0,1%ig) fünfmal täglich für drei Monate appliziert, bei nachgewiesener IOD-Erhöpfung erfolgte eine Umstellung der Lokalthherapie auf Fluoromethason Augentropfen<sup>96</sup>. Vergleichend hierzu erfolgte in unserer Studie eine vergleichsweise schnelle Reduktion der Applikationshäufigkeit der als Standardtherapie verwendeten Prednisolonacetat Augentropfen, welche nur im ersten Monat fünfmal täglich und dann stufenweise auf ein bis zweimal täglich innerhalb von der ersten zwei bis drei Monate reduziert wurden. Eine ausführliche Diskussion dieser Thematik erfolgt im weiteren Verlauf der Diskussion im entsprechenden Abschnitt der steroidbedingten IOD-Erhöpfung.

Weiterhin könnte eine wesentliche Ursache auch im unterschiedlichen Patientenkollektiv begründet sein, welches in unserer Studie nachweisbar eine niedrige Inzidenz bereits präoperativ vorliegender Risikofaktoren für eine postoperative IOD-Erhöpfung zeigte.

#### 4.1.2 Inzidenz des post-DMEK Glaukoms

Die Inzidenz, ein post-DMEK Glaukom innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten zu entwickeln, lag in unserer Studie bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv bei 2,7%. Die Inzidenz für ein post-DMEK Glaukom lag anteilig in der Patientengruppe mit vorbekanntem Glaukom höher als im Vergleichskollektiv ohne vorbekanntem Glaukom mit 7,1% versus 2,1%. Eine anschließende operative Versorgung der Patienten zur Normalisierung des IOD war in keinem Falle erforderlich, mittels drucksenkender Lokalthherapie konnte eine suffiziente Einstellung auf normotone Werte erfolgen.

In der entsprechenden korrelierenden und zum direkten Vergleich herangezogenen Studie von Naveiras et al.<sup>59</sup> erfolgte eine Einteilung hinsichtlich des Patientenkollektivs mit postoperativer IOD-Erhöhung in eine Untergruppe mit einem präoperativ vorbekanntem Glaukom, sowie in eine Untergruppe mit einem sogenannten „de-novo-Glaukom“. In die Gruppe „de-novo-Glaukom“ wurden diejenigen Patienten mit postoperativem mechanischem Winkelblockglaukom, Steroidresponseglaukom, peripheren anterioren Synechien, sowie unbekannter Ursache der IOD-Erhöhung eingeschlossen. Laut diesen Kriterien zeigten 11 der insgesamt 275 operierten Augen ein sogenanntes „de-novo-Glaukom“ nach DMEK. Um die Ergebnisse hinsichtlich eines postoperativen Glaukoms von Naveiras et al. mit denen unserer Studie vergleichen zu können, müssten die Kriterien für die zu vergleichenden Patientenkollektive hierfür zunächst angepasst werden. Folglich müssten der postoperative mechanische Winkelblock und das Steroidresponseglaukom als ursächliche Faktoren der IOD-Erhöhung in diesem Fall aus der Betrachtung der Ergebnisse von Naveiras et al. ausgeschlossen werden, da diese Faktoren in unserer Studie separat betrachtet wurden. Unter diesem Gesichtspunkt zeigten in der Studie von Naveiras et al. drei von insgesamt 275 operierten Augen entweder durch periphere anteriore Synechien (ein Patient) oder durch unbekannte Ursachen (zwei Patienten) ein post-DMEK Glaukom<sup>59</sup>. Dieses Ergebnis scheint bei dieser angepassten Betrachtungsweise demjenigen unserer Studie zu entsprechen, ein definitiver Vergleich ist aber bei nicht exakt übereinstimmenden Definitionen der Patientenkollektive und Studienkriterien nicht möglich.

In der Studie zur postoperativen IOD-Erhöhung und Glaukomentwicklung nach DSEK von Maier et al.<sup>41</sup> lag die Inzidenz des untersuchten Gesamtkollektivs ein post-DSEK Glaukom zu entwickeln bei 11,9%. Vergleichend gering hierzu ist die Inzidenz von 2,7%



## Diskussion

des post-DMEK Glaukoms in unserer Studie. Die Inzidenz eines post-DSEK Glaukoms bei bereits vorbekanntem Glaukom lag in der Studie von Maier et al. bei 33,3%, für Patienten ohne vorbekanntem Glaukom bei 4,5%<sup>41</sup>. Vergleichend zeigten sich in unserer Studie Inzidenzen für ein post-DMEK Glaukom in den beiden Patientenkollektiven mit und ohne vorbekanntem Glaukom von 7,1% versus 2,1%.

Die beschriebenen Inzidenzen von Maier et al.<sup>41</sup> sind zwar generell höher als diejenigen unserer Studie, dennoch zeigt sich auch in diesem Fall für die Patientengruppe mit vorbekanntem Glaukom eine höhere Wahrscheinlichkeit ein postoperatives Glaukom zu entwickeln vergleichend zu den Patienten ohne vorbekanntem Glaukom. Ein möglicher Erklärungsansatz für die generell niedrigeren Inzidenzen in unserer Studie könnte die im Vergleich geringere Rate an postoperativen ITC und konsekutiv geringeren Kammerwinkelveränderungen sein, was im entsprechenden Diskussionspunkt noch erläutert wird.

In einer zweiten, an dieser Stelle interessanten Studie von Maier et al.<sup>87</sup> wurden die Inzidenzen des post-Keratoplastik Glaukoms vergleichend nach pKPL und DSEK untersucht. Unterschieden wurden zwei Patientenkollektive entweder mit FECD oder bullöser Keratopathie als Operationsindikation. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied der Inzidenzen für ein postoperatives Glaukom sowohl nach pKPL oder DSEK, als auch vergleichend bei FECD oder bullöser Keratopathie als Operationsindikation gefunden werden. Die Inzidenzen lagen generell zwischen 10 – 29%. Es zeichnete sich jedoch ein Trend für eine häufigere Entwicklung eines postoperativen Glaukoms nach pKPL bei Patienten mit ursächlicher bullöser Keratopathie ab<sup>1,87</sup>.

Verglichen mit der Inzidenz für ein postoperatives Glaukom in unserer Studie zeigten sich deutlich höhere Inzidenzen in der beschriebenen Studie von Maier et al.<sup>87</sup>. Allerdings sollte hierbei unter anderem Beachtung finden, dass sich in unserem Gesamtkollektiv nur 9 Patienten befanden, welche als Operationsindikation eine bullöse Keratopathie aufwiesen. Da sich dies in der Studie von Maier et al. als begünstigend für die Entwicklung eines postoperativen Glaukoms erwies, ist dies ein möglicher zu diskutierender Erklärungsansatz für die niedrigeren Inzidenzen eines postoperativen Glaukoms in unserer Studie<sup>1,87</sup>.

Als Ursache einer höheren Inzidenz nach bullöser Keratopathie spielen möglicherweise verschiedene Faktoren eine Rolle. So ist die bullöse Keratopathie in der Regel eine Folgeerscheinung eines voroperierten Auges im Sinne einer kornealen

Dekompensation, beispielsweise nach Katarakt-Operation. Möglicherweise führt eine solche Voroperation zu Strukturveränderungen des vorderen Augenabschnitts, welche zwar alleine noch keine relevante Abflussbehinderung des Kammerwassers hervorrufen, jedoch nach neuerlicher Strukturveränderung im Sinne einer zweiten Vorderabschnittsoperation additiv wirken könnten, so dass es konsekutiv zu einer relevanten Abflussstörung kommt, die sich in einem postoperativen Glaukom widerspiegelt. Weiterhin ist eine mögliche Ursache in den anatomischen Veränderungen der bullösen Keratopathie denkbar. Durch die bestehenden Bullae und dem cornealen Ödem könnte eine verlängerte Heilungsdauer denkbar sein, was zum einen zu einer verlängerten oder intensivierten Steroidtherapie und zum anderen zu einem verlängerten postoperativen Reizzustand führen könnte, was wiederum erhöhte postoperative IOD-Werte und ein vermehrtes Auftreten von ITC zur Folge haben könnte. Um diese Theorien zu bestätigen oder zu entkräften, beziehungsweise um dies auf Signifikanz zu prüfen wären in der Zukunft weitere Studien mit einem größeren Anteil an Patienten mit ursächlich bestehender bullöser Keratopathie erforderlich.

### **4.2 Gründe und Risikofaktoren der IOD-Erhöhung**

Eine zweite Kernaussage dieser Arbeit sollte das Herausarbeiten möglicher Gründe und Risikofaktoren einer postoperativen IOD-Erhöhung nach DMEK sein.

Nach aktueller Studienlage sind multiple Ursachen und Mechanismen in der postoperativen Phase für eine IOD-Erhöhung nach perforierender und endothelialer Keratoplastik beschrieben. Hierzu zählen unter anderem IOD-Veränderungen aufgrund einer Reaktion auf eine lokale Steroidtherapie, der intraoperative Einsatz von Viscoelastikum, mögliche Verletzungen des Kammerwasserabflusssystems und Veränderungen der Kammerwinkelmorphologie, sowie partielle Synechierungen mit konsekutivem Verschluss des Kammerwinkels<sup>1,61,65,66</sup>.

In unserer Studie wurden hinsichtlich der Genese einer postoperativen IOD-Erhöhung insbesondere der postoperative mechanische Winkelblock, die Reaktion mit erhöhtem IOD als Folge einer lokalen Steroidtherapie, prä- und postoperative vordere Synechien, sowie bereits präoperativ bestehende mögliche Risikofaktoren wie ein vorbestehendes Glaukom oder bestimmte Patienteneigenschaften untersucht. Die Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert und vergleichend hinsichtlich des aktuellen Wissensstands interpretiert.

#### **4.2.1 postoperativer mechanischer Winkelblock**

Die Ermittlung der Inzidenzen des akuten Winkelblocks als Ursache einer postoperativen IOD-Erhöhung ist insofern relevant, da ein diesbezüglich bestehendes Risiko bedingt durch die notwendige Luftergabe in die Vorderkammer zur Transplantatentfaltung bereits mehrfach in entsprechenden Studien hervorgehoben wurde<sup>1,51,59,97</sup>.

Die berechnete Inzidenz für das Gesamtkollektiv unserer Studie, innerhalb der ersten 24 Stunden einen durch die Luftergabe in die Vorderkammer bedingten, akuten mechanischen Winkelblock zu entwickeln, lag bei 15,4%. Dies war in unserer Studie insgesamt betrachtet die häufigste Ursache einer postoperativen IOD-Erhöhung. Interessanterweise zeigte sich eine IOD-Erhöhung aufgrund eines mechanischen Winkelblocks bei differenzierter Betrachtung ausschließlich im Patientenkollektiv ohne vorbekanntem Glaukom mit einer Inzidenz von 17,5%. Insgesamt bleibt aber zu berücksichtigen, dass die Gruppe der Patienten mit vorbekanntem Glaukom in unserem Gesamtkollektiv klein ist und somit ein Vergleich zwischen den zwei Patientenkollektiven mit und ohne vorbekanntem Glaukom nur eingeschränkt möglich ist.

Ein Erklärungsansatz könnte darin bestehen, dass 64,3% der Patienten mit vorbekanntem Glaukom bereits präoperativ eine Pseudophakie aufwiesen, was sich möglicherweise durch die konsekutiv tiefe Vorderkammer protektiv gegen die Ausbildung eines Winkelblocks ausgewirkt haben könnte. Diesem Argument muss jedoch bei der Betrachtung entgegen gehalten werden, dass 40 der phaken Patienten ohne vorbekanntem Glaukom eine kombinierte Operation, die sogenannte Triple-DMEK, erhalten haben, und sich somit postoperativ kein Unterschied hinsichtlich des Linsenstatus zwischen den beiden Patientenkollektiven zeigte.

Passend zu diesem Erklärungsansatz sind die Ergebnisse der Studie von Naveiras et al.<sup>59</sup>, welche in ihrer Studie unter anderem den Zusammenhang zwischen einem phaken Linsenstatus und der Häufigkeit eines akuten Winkelblocks als Ursache einer postoperativen IOD-Erhöhung nach DMEK untersuchten. Sie konnten diesbezüglich eine Inzidenz von 11,0% nachweisen. Um diese bereits genannten, relativ hohen Inzidenzen postoperativer akuter Winkelblock-Ereignisse zu verringern, wäre es möglicherweise erforderlich bei phaken Augen nach einer zunächst direkt postoperativ einstündigen Phase der vollständigen Luftfüllung der Vorderkammer eine nachfolgend

## Diskussion

stärkere Reduktion der Lufttamponade auf weniger als 50% statt der bislang üblichen 50%igen Luftfüllung durchzuführen. Diese Änderung des Operationsprotokolls könnte bei phaken Augen zu einem günstigeren Nutzen-Risiko-Verhältnis zwischen dem Ziel der suffizienten Transplantatadhäsion durch die Luftergabe und dem Risiko eines akuten Winkelblocks führen. Aus aktueller Sicht scheint laut der Studiengruppe von Naveiras et al. die ausreichende Reduktion der Lufttamponade die bisher sinnvollste prophylaktische Intervention, um einen akuten Winkelblock zu verhindern. Ursächlich hierfür ist der maßgeblich unterschiedliche Mechanismus eines durch Kammerwasser bedingten Pupillarblockglaukoms und eines durch eine Lufttamponade hervorgerufenen akuten Winkelblocks. Die im Regelfall bei einem durch Kammerwasser bedingten Pupillarblock wirksamen prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen, wie beispielsweise die Anlage einer Iridotomie, besitzen laut Naveiras et al. in diesem speziellen Fall eines durch Luft bedingten Winkelblocks keine ausreichende Wirksamkeit<sup>59</sup>.

Eine zu diesem Thema sehr interessante Fallvorstellung ist die eines Urrets-Zavalía Syndroms nach DMEK, beschrieben durch Holtmann et al.<sup>86</sup>. Das Urrets-Zavalía Syndrom, erstmals beschrieben 1963 als lichtstarre dilatierte Pupille nach pKPL, entsteht am ehesten durch eine IOD-Erhöhung mit nachfolgender Irissphinkternekrose, was zu einer permanenten Mydriasis und begleitender Irisatrophie führt. Nicht nur nach pKPL wurde dieses Syndrom beobachtet, sondern auch nach Trabekulektomien, Irisklauen-IOL Implantation und auch nach DSAEK<sup>86,98</sup>. Bei dem beschriebenen Fall von Holtmann et al. nach DMEK erfolgte standardmäßig intraoperativ die Anlage einer großen peripheren Iridektomie bei 12 Uhr, um das Risiko eines luftbedingten Winkelblocks zu minimieren. Am ersten postoperativen Tag zeigte sich bei dem beschriebenen Fall ein IOD von 40 mmHg bei offener Iridektomie und etwa 60%iger Luftfüllung in der Vorderkammer. Im weiteren postoperativen Verlauf manifestierte sich das Urrets-Zavalía Syndrom mit bereits nach 2 Wochen irreversibler lichtstarrer Pupille und zirkulärer Irishämorrhagie. Laut Naveiras et al.<sup>59</sup> liegt die Inzidenz eines durch Dislokation der Luftblase hinter das Irisdiaphragma bedingten Winkelblocks bei 2%<sup>59</sup>. Auch in diesem beschriebenen Fall scheint die Ursache des IOD-Anstiegs durch die Luftfüllung der Vorderkammer bedingt zu sein, trotz der großen peripheren Iridektomie bei 12 Uhr. Als Ursache für die nicht suffiziente Wirkung der Iridektomie wird die nicht ausreichend eingehaltene Rückenlage des Patienten direkt postoperativ, oder auch eine anhaltende medikamentöse Mydriasis im postoperativen Intervall diskutiert, was

eine Dislokation der Luftblase hinter das Irisdiaphragma begünstigt haben könnte. Folglich gibt es bereits Empfehlungen, die Lufttamponade soweit nach Beendigung der Operation zu reduzieren, dass die Luftsichel gerade an die suffizient angelegte superiore Iridektomie grenzt, oder alternativ die Anlage einer Iridektomie bei 6 Uhr statt bei 12 Uhr. Die Empfehlung zur Anpassung des Operationsprotokolls zur Vermeidung des Risikos eines luftbedingten Winkelblocks von Holtmann et al. ist die periphere Iridektomie inferior bei 6 Uhr zu platzieren, um eine luftbedingte Blockade dieser zu vermeiden, die bei einer Anlage bei 12 Uhr wahrscheinlicher ist. Weiterhin empfehlen Holtmann et al. die Reduktion der Lufttamponade 15 Minuten nach Ende der Operation auf 80% Füllingsvolumen, um bei einer ausreichenden Vorderkammertiefe auch die suffiziente Funktion der Iridektomie zu gewährleisten. Eine letzte Empfehlung ist eine postoperative maximale medikamentöse Miosis mittels 2%iger Pilocarpinapplikation, um das Risiko einer Luftdislokation hinter das Irisdiaphragma soweit wie möglich zu reduzieren<sup>86</sup>.

Alle Patienten unserer Studie konnten bei einem bestehenden mechanischem Winkelblock suffizient mittels medikamentöser Pupillenerweiterung, Rückenlagerung des Patienten für 1-2 Stunden oder bei Bedarf durch eine Parazentese mit Entfernung oder Teilentfernung der Lufttamponade aus der Vorderkammer therapiert werden, entsprechend der durch die Arbeitsgruppe von Naveiras et al. zuvor beschriebenen Therapieoption bei akutem postoperativen Winkelblock<sup>1,59</sup>.

In unserer Studie konnte kein erhöhtes Risiko für die Ausbildung peripherer vorderer Synechien als Folge eines durch die Lufttamponade hervorgerufenen akuten Winkelblocks gefunden werden, im Gegensatz zu den Ergebnissen von Lee et al., welche dies nach einem akuten postoperativen Winkelblocks nach DSEK vermehrt feststellten<sup>42,99</sup>. Ein Erklärungsansatz hierfür könnte die in unserer Studie postoperativ nur temporär verbliebene Lufttamponade und die zeitgerechte Entfernung dieser durch eine Parazentese bei nicht suffizienter Drucksenkung durch die beschriebenen konservativen Vorgehensweisen sein<sup>1</sup>.

### **4.2.2 Steroidresponseglaukom**

Die postoperative IOD-Erhöhung als Reaktion auf die lokale Steroidtherapie zeigte im Gesamtkollektiv unserer Studie eine Inzidenz von 8,0%. Folglich ist dies nach dem akuten luftbedingten Winkelblock die zweithäufigste festgestellte Ursache einer postoperativen IOD-Erhöhung für das Gesamtkollektiv in unserer Studie<sup>1</sup>.

## Diskussion

Dieses Ergebnis lässt sich mit denjenigen anderer Studien vereinbaren. Beispielsweise konnten die Arbeitsgruppen von Vajaranant et al.<sup>69</sup> ebenfalls einen Hauptanteil der postoperativen IOD-Erhöhungen nach DSEK aufgrund eines Steroidresponseglaukoms nachweisen<sup>1,69,99</sup>.

Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung des postoperativen Steroidresponseglaukoms in unserer Studie zeigte sich für die Patientengruppen mit und ohne vorbekanntem Glaukom mit den jeweiligen Inzidenzen von 7,1% versus 8,1% kein signifikanter Unterschied, jedoch mit einer leichten Tendenz zum häufigeren Auftreten innerhalb des Patientenkollektivs ohne vorbekanntem Glaukom.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denjenigen anderer entsprechender Studien wie die der Arbeitsgruppe von Maier et al.<sup>41</sup>, welche IOD-Erhöhungen nach DSEK untersuchten, so ist die im Vergleich deutlich geringere ermittelte Gesamtinzidenz für ein postoperatives Steroidresponseglaukom nach DMEK innerhalb des ersten postoperativen Jahres in unserer Studie hervorzuheben (8,0% in unserer Studie versus 18,6% in der Studie von Maier et al.)<sup>41</sup>. Auch hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung innerhalb der Patientenkollektive mit und ohne vorbekanntem Glaukom zeigten sich im Vergleich unterschiedliche Ergebnisse: Maier et al. konnten einen signifikant höheren Anteil an Steroidresponseglaukomen bei Patienten mit vorbekanntem Glaukom nachweisen. Das Ergebnis von Maier et al. entspricht der zum aktuellen Stand der Wissenschaft gängigen Hypothese, dass Patienten mit vorbekanntem Glaukom ein erhöhtes Risiko für eine IOD-Exazerbation während einer lokalen Steroidtherapie aufweisen. Auch andere Studiengruppen wie beispielsweise Fingert et al.<sup>100</sup> konnten diesen Zusammenhang in ihren Ergebnissen nachweisen<sup>41,100</sup>.

Das von anderen Studien abweichende Ergebnis unserer Studie könnte im relativ geringen Anteil an Patienten mit vorbekanntem Glaukom in unserem Gesamtkollektiv begründet sein, so dass die Fallzahl für ein aussagekräftiges und signifikantes Ergebnis zu gering gewählt wurde. Weiterhin muss hierbei die Verhältnismäßigkeit der in unserer Studie festgestellten Inzidenzen für einen postoperativ erhöhten IOD unter Ausschluss eines akuten Winkelblocks als Ursache beleuchtet werden: Für das Patientenkollektiv mit vorbekanntem Glaukom konnte eine entsprechende Inzidenz von 25% festgestellt werden, anteilig hiervon zeigten 7,1% einen erhöhten IOD durch die lokale Steroidtherapie. Im Patientenkollektiv ohne vorbekanntem Glaukom waren die Inzidenzen entsprechend 10,2% mit einem Anteil von 8,1% an steroidbedingt erhöhtem IOD. Somit zeigt das Patientenkollektiv mit vorbekanntem Glaukom generell eine

## Diskussion

höhere Inzidenz für eine postoperative IOD-Erhöhung unter Ausschluss eines akuten Winkelblocks als Ursache. Fest zuzuordnende steroidbedingte IOD-Erhöhdungen waren in diesem Patientenkollektiv zwar anteilig 7,1%, jedoch ist es theoretisch denkbar, dass manche Fälle einer eigentlich steroidbedingten postoperativen IOD-Erhöhdung nicht sicher als solche zugeordnet wurden. Laut unserem Studienprotokoll wurden diejenigen Fälle einer steroidbedingten IOD-Erhöhdung zugeordnet, bei denen sich der IOD nach Absetzen der Steroide wieder normalisierte. Eine eindeutige Ursachenzuordnung ist insbesondere bei dem Patientenkollektiv mit vorbekanntem Glaukom schwierig, da auch mehrere Ursachen kombiniert zu einer IOD Erhöhdung geföhrt haben können, wie beispielsweise ein vermehrter Entzündungsreiz, nicht suffizient getropfte antiglaukomatöse Therapie oder eben auch eine Reaktion des IOD auf die Steroidtherapie. Um diese potentielle Fehlerquelle zu minimieren, müsste gegebenenfalls die Definition einer steroidbedingten IOD-Erhöhdung enger gefasst werden.

Entgegen den Ergebnissen unserer Studie stehen diejenigen von Naveiras et al.<sup>59</sup>, welche in nur zwei Fällen ihres Patientenkollektivs (bei einem Gesamtkollektiv von 275 operierten Augen) eine steroidbedingte IOD-Erhöhdung nachweisen konnten<sup>59</sup>. Einen Erklärungsansatz könnte der Unterschied des postoperativen Therapieregimes unserer Studie und der von Naveiras et al. bieten. In der Studie von Naveiras et al. erfolgte nach einer zunächst einmonatigen Gabe von 0,1%igen Dexamethason Augentropfen eine Umstellung auf unter anderem bezüglich einer potentiellen IOD-Erhöhdung weniger potente Fluorometholon Augentropfen als Dauertherapie. In unserer Studie erhielt das Gesamtkollektiv Prednisolonacetat Augentropfen für den gesamten postoperativen Zeitraum für insgesamt ein Jahr, es sei denn es zeigte sich zwischenzeitlich eine IOD-Erhöhdung. Im Gegensatz zu den bei Naveiras et al. verwendeten Fluorometholon Augentropfen sind die in unserer Studie verwendeten Prednisolonacetat Augentropfen für ihre stärkere IOD-erhöhdende Wirkung bekannt. Betrachtet man in diesem Zusammenhang die erhöhte Inzidenz der steroidindizierten IOD-Erhöhdung in unserer Studie, so könnte man über eine angepasste Standardtherapie nach DMEK mit weniger potenten Steroiden als Dauertherapie, sowie eine möglichst frühe Dosisreduktion für die Zukunft diskutieren. Dies ist durchaus auch hinsichtlich der niedrigen zu erwartenden Transplantatabstoßungsrate nach DMEK zu vertreten, was unter anderem durch Ergebnisse wie die der Arbeitsgruppe von Anshu et al. mit einer nachgewiesenen niedrigen Transplantatabstoßungsrate nach DMEK von <1,0% bekräftigt wird<sup>101</sup>. Eine

## Diskussion

niedrigere Inzidenz eines steroidbedingten postoperativ exazerbierten IOD könnte hierdurch die Folge sein, jedoch muss auch in diesem Zusammenhang eine möglicherweise zunehmende Inzidenz peripherer vorderer Synechien durch nicht suffizient kontrollierte postoperative Entzündungsreaktionen beachtet werden. Auf der anderen Seite sollte in diese Beurteilung das in der Regel gute Ansprechen eines steroidbedingt erhöhten IOD auf eine Reduktion und Umstellung der lokalen Steroidtherapie sowie unterstützender antiglaukomatösen Lokalthherapie bei der Abwägung des postoperativen Therapieregimes mit einfließen<sup>1</sup>.

Eine wichtige Studie zu diesem Thema ist die von Price et al.<sup>102</sup>, in welcher erstmalig der Unterschied der Inzidenzen postoperativer IOD-Erhöhung und Transplantatabstoßungsraten zweier Patientenkollektive mit unterschiedlicher postoperativer Steroidtherapie nach DMEK untersucht wurde. Basierend auf den selben, eben genannten Annahmen, dass einerseits bis zu einem Drittel der Patienten ohne vorbekanntem Glaukom eine IOD-Erhöhung unter lokaler 1%iger Prednisolontherapie entwickeln<sup>69</sup>, sowie andererseits ein generell eher geringeres Risiko einer immunologisch bedingten Transplantatabstoßung nach DMEK im Vergleich zu anderen Keratoplastikarten besteht<sup>46,101</sup>, sollte herausgefunden werden ob eine Reduktion der postoperativen Kortikosteroidstärke die steroidinduzierte Komplikationsrate senkt, ohne die Inzidenz an immunologischen Transplantatabstoßungen nach DMEK zu erhöhen. Beide Patientengruppen erhielten zunächst für den ersten postoperativen Monat eine lokale 1%ige Prednisolonacetat-Therapie, ab dem zweiten postoperativen Monat mit einer Nachbeobachtungszeit von insgesamt 12 Monaten erfolgte die Aufteilung in die beiden Patientenkollektive mit 1%iger Prednisolonacetat-Therapie versus der weniger potenten 0,1%igen Fluoromethason-Therapie. Applikationshäufigkeiten und Tropfenreduktion waren in beiden Gruppen identisch. Es zeigte sich letztlich ein Anteil an laut dem Studiendesign erhöhtem IOD von 21,9% im Patientenkollektiv mit Prednisolonacetat-Therapie versus 6,1% im Patientenkollektiv mit Fluoromethason-Therapie. Das relative Risiko einer IOD-Erhöhung war letztlich im Patientenkollektiv mit Prednisolonacetat-Therapie 3,5-fach erhöht. Hinsichtlich der immunologischen Transplantatabstoßung zeigte sich im Patientenkollektiv mit Prednisolonacetat-Therapie eine Inzidenz von 0% versus 1,4% im Patientenkollektiv mit Fluoromethason-Therapie. Der ermittelte Unterschied der beiden Patientenkollektive hinsichtlich des Risikos einer immunologisch bedingten Transplantatabstoßung ist so gering, dass selbst bei doppelter Patientenzahl keine



statistische Signifikanz ermittelt werden könnte. Zusammenfassend konnte in dieser Studie die bislang einmalige Möglichkeit herausgestellt werden, die postoperative Steroidtherapie mit dem Ziel geringerer steroidbedingter IOD-Erhöhungen zu reduzieren, ohne ein substantiell erhöhtes Risiko einer Transplantatabstoßung einzugehen. Ein jedoch in diesem Zusammenhang zu beachtender Faktor, der eine allgemeingültige Aussage hinsichtlich des postoperativen Steroidregimes einschränkt, ist die unterschiedliche Häufigkeit immunologischer postoperativer Reaktionen in verschiedenen demographischen Patientenkollektiven. Beispielsweise ist ein bis zu 5-fach erhöhtes Risiko für eine immunologische Reaktion bei afroamerikanischen Patienten bekannt, so dass eine individuell angepasste postoperative Steroidtherapie erforderlich ist<sup>102</sup>.

### **4.2.3 Vorbekanntes Glaukom**

Im Gesamtkollektiv unserer Studie wiesen 14 der insgesamt 117 operierten Augen ein vorbekanntes Glaukom auf. Es erfolgten verschiedene Untersuchungen, um den Einfluss eines vorbekannten Glaukoms auf die postoperative IOD-Entwicklung zu beurteilen<sup>1</sup>.

In der durchgeführten multivariaten Analyse zur Untersuchung möglicher Risikofaktoren hinsichtlich des präoperativen Status des Patientenkollektives war ein präoperativ vorbekanntes Glaukom weder für postoperative IOD-Erhöpfung, noch für ein post-DMEK Glaukom ein signifikanter Risikofaktor. Hinsichtlich des Auftretens einer postoperativen IOD-Erhöpfung, konnte in unserer Studie zwar kein signifikanter Häufigkeitsunterschied für Patientengruppen mit und ohne vorbekanntem Glaukom nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich ein deutlicher Trend zu einem häufigeren Auftreten einer postoperativen IOD-Dekompensation, sowie des post-DMEK Glaukoms, in der Patientengruppe mit vorbekanntem Glaukom<sup>1</sup>.

Dieses Ergebnis deckt sich mit denjenigen zahlreicher weiterer Studien, welche ein höheres Risiko einer postoperativen IOD-Erhöpfung sowohl nach perforierender, als auch nach endothelialer Keratoplastik bei Patienten mit präoperativ vorbestehendem Glaukom nachweisen konnten<sup>1,41,62,68,69,103</sup>.

Insbesondere das Ergebnis der Arbeitsgruppe von Naveiras et al.<sup>59</sup> ist hinsichtlich der Rolle eines präoperativ vorbekannten Glaukoms und korrespondierender postoperativer IOD-Erhöpfung nach DMEK interessant und deckt sich annähernd mit denjenigen Ergebnissen aus unserer Studie. Hier konnte im postoperativen Zeitraum von 3

Monaten für die Patientengruppe mit präoperativ vorbekanntem Glaukom eine Häufigkeit von 25% für eine IOD-Erhöpfung mit Maximalwerten bis zu 40 mmHg nachgewiesen werden. Eine anschließende Umstellung der lokalen Steroidtherapie führte in allen Fällen zu einer Normalisierung der IOD-Werte. Eine abschließende Empfehlung hinsichtlich einer allgemein gültigen Änderung des Operationsprotokolls oder des postoperativen Therapieregimes, um mögliche postoperative IOD-Spitzen insbesondere in Augen mit vorbekanntem Glaukom zu verhindern, konnte jedoch in dieser Studie nicht ausgesprochen werden<sup>59</sup>.

Übereinstimmend kommen jedoch alle Studien mit dem Thema der postoperativen IOD-Erhöpfung nach Keratoplastik zu dem Schluss, ein generell längerfristiges postoperatives Monitoring bei vorbekanntem Glaukom zu empfehlen<sup>46,104</sup>.

Auch die Forschungsgruppe von Allan et al.<sup>105</sup> befasste sich in ihrer Studie mit möglichen Risikofaktoren für eine postoperative IOD-Erhöpfung nach endothelialer Keratoplastik, in diesem Fall nach DSEK. Interessanterweise zeigten sich hier als alleinige signifikante Risikofaktoren eine präoperativ bestehende okuläre Hypertension sowie ein vorbekanntes Glaukom<sup>105</sup>. Auch dieses Ergebnis entspricht zum Teil demjenigen unserer Studie, da sich entsprechend in unserer Studie der bereits präoperativ erhöhte IOD als einzig signifikanter Risikofaktor für eine postoperative IOD-Erhöpfung in der multivariaten Analyse nachweisen ließ ( $p=0,005$ ). Da unsere Patientengruppe mit vorbekanntem Glaukom mit einer Gesamtzahl von 14 von insgesamt 117 operierten Augen den deutlich geringeren Anteil des Patientenkollektivs darstellte, ist ein direkter Vergleich der Patienten mit und ohne vorbekanntem Glaukom schwierig und folglich ein Erklärungsansatz für die diesbezüglich letztlich nicht signifikanten Ergebnisse unserer Studie.

#### **4.2.4 Iridotrabekuläre Kontakte**

In unserer Studie wurden die Häufigkeiten iridotrabekulärer Kontakte (ITC) prä- und postoperativ eruiert, um einen möglichen Zusammenhang zwischen peripheren anterioren Synechien und einer postoperativen IOD-Erhöpfung beziehungsweise eines post-DMEK Glaukoms herauszuarbeiten. Präoperativ zeigten sich in 2 Fällen (2,1%) ITC, hierbei ausschließlich in der Patientengruppe ohne vorbekanntem Glaukom. Postoperativ ließen sich in insgesamt 4 Fällen (4,7%) ITC nachweisen, ebenfalls ausschließlich im Patientenkollektiv ohne vorbekanntem Glaukom.

## Diskussion

In der durchgeführten multivariaten Analyse unserer Studie zur Beurteilung der Risikofaktoren konnte für das Auftreten von ITC und konsekutiver IOD-Erhöhung oder dem Auftreten eines postoperativen Glaukoms kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden<sup>1</sup>.

Die Untersuchung des Patientenkollektivs auf das Bestehen peripherer anteriorer Synechien ist jedoch insofern wichtig, da diese bereits in mehreren Studien als ein Hauptrisikofaktor für postoperativ erhöhten IOD nach pKPL beschrieben wurden<sup>1,66,106</sup>.

Ein Erklärungsansatz für die niedrige Rate an postoperativen ITC in unserer Studie könnte unter anderem generell in der Operationstechnik der DMEK zu finden sein. Im Vergleich zur pKPL erfolgt die DMEK nahtfrei und mit nur kleinen kornealen beziehungsweise korneoskleralen Zugangswegen. In deren Folge kommt es zu einer geringeren postoperativen Beeinflussung der physiologischen kornealen Anatomie im Vergleich zur pKPL. Vergleicht man weiterhin die postoperative korneale Konfiguration nach DMEK und DSEK als weitere Variante der lamellären Keratoplastik, so zeigt sich auch in diesem Fall ausschließlich nach DMEK ein annähernd physiologischer struktureller Hornhautaufbau und eine Respektierung der physiologischen Vorderabschnittsanatomie nach adäquater Entfaltung des Transplantats. Aufgrund der Berücksichtigung der kornealen physiologischen Konfiguration nach DMEK kommt es konsekutiv zu einer seltener auftretenden Beeinflussung der Kammerwinkelkonfiguration und somit seltener zur Ausbildung anteriorer peripherer Synechien<sup>1,44,51,59,94,95,97,107,108</sup>.

Ein weiterer Diskussionsansatz für die generell niedrige Rate an ITC in unserer Studie könnte die ebenfalls niedrige postoperative Inflamationsrate unseres Patientenkollektivs sein. Das soweit unter Berücksichtigung des postoperativen IOD mögliche, konsequent durchgeführte postoperative Therapieregime unserer Studie mit lokalen Steroiden wirkte voraussichtlich präventiv einer vermehrten Ausbildung von ITC entgegen<sup>1</sup>.

Die Ergebnisse unserer Studie decken sich mit denen von Naveiras et al.<sup>59</sup>, welche sogar eine noch niedrigere Inzidenz (0,4%) an ITC nachweisen konnten. Hierbei wurde nur ein einziger Fall nach unkompliziert verlaufener DMEK beschrieben, welcher im reizfreien Intervall und bei bereits gut erholtem Visus einen Monat postoperativ plötzliche Druckspitzen entwickelte. Diese zeigten sich im Verlauf therapieresistent auf eine entsprechend applizierte drucksenkende Lokalthherapie. In der Gonioskopie konnten ursächlich für die IOD-Erhöhung ITC im unteren Quadranten des

## Diskussion

Kammerwinkels nachgewiesen werden. Am ehesten ist dies als Folge einer Verklebung zwischen dem peripheren Rand des Descemettransplantats mit der Irisbasis durch Dezentrierung des Transplantats einzuordnen. Durch eine entsprechende exakte Ausrichtung und Zentrierung des Transplantats könnte diese Ursache einer postoperativen IOD-Erhöhung vermieden werden<sup>59</sup>.

In einer weiteren, ebenfalls das Thema postoperativer ITC betreffenden Studie von Maier et al.<sup>87</sup>, wurden Inzidenzen einer postoperativen IOD-Erhöhung, sowie eines postoperativen Glaukoms nach pKPL und DSEK verglichen. Hierbei konnte interessanterweise postoperativ kein signifikanter Häufigkeitsunterschied in der Entwicklung von ITC nach DSEK oder nach pKPL festgestellt werden. Die Gesamtinzidenz postoperativer ITC lag zwischen 11-29%<sup>87</sup>. Diese Inzidenzen sind vergleichend zu unseren Ergebnissen deutlich höher.

Mögliche prädisponierende Faktoren für die Ausbildung von ITC, wie beispielsweise ein dezentriertes Transplantat, lagen soweit erhoben, sowohl in der genannten Studie von Maier et al.<sup>87</sup>, als auch in unserer Studie nicht vor. Dies bietet somit keinen entsprechenden Ansatzpunkt, um die unterschiedlichen Inzidenzen der Studien zu erklären. Jedoch konnte die Arbeitsgruppe von Maier et al.<sup>87</sup>, entsprechend den Ergebnissen einer thematisch passenden Studie von Fukuda et al.<sup>90</sup>, eine signifikant höhere Inzidenz von ITC in Augen mit vorbekanntem Glaukom und / oder bullöser Keratopathie als Operationsindikation feststellen<sup>87,90</sup>. In unserer Studie stellten diejenigen Patienten mit bullöser Keratopathie als Operationsindikation, ebenfalls wie die Patienten mit vorbekanntem Glaukom nur einen geringen Anteil des Gesamtkollektivs dar. Auch dies ist als weiterer Erklärungsansatz für die deutlichen Häufigkeitsunterschiede zwischen den Ergebnissen von Maier et al.<sup>87</sup> beziehungsweise Fukuda et al.<sup>90</sup> und unserer Studie denkbar. Trotz allem sollte der Unterschied in der Operationstechnik der pKPL, DSEK und DMEK berücksichtigt werden, da die DMEK, wie bereits diskutiert, vergleichend mit den anderen Keratoplastikarten mit dem dünnsten Transplantat und entsprechenden minimalinvasiven Zugangswegen die geringsten morphologischen Veränderungen an der Empfängerhornhaut verursacht und somit möglicherweise den geringsten Einfluss auf die Morphologie des Kammerwinkels zeigt.

Es gibt zwei Besonderheiten unseres Patientenkollektivs, die in diesem Zusammenhang hervorgehoben werden sollten, da auch diese Besonderheiten einen Erklärungsansatz für die niedrige Inzidenz an ITC in unserer Studie bieten. Zum einen befanden sich

innerhalb des Gesamtkollektivs keine Probanden aus dem asiatischen Raum, zum anderen wurde nur ein Patient im Vorfeld glaukomchirurgisch behandelt. Diese Eigenschaften sind insofern erwähnenswert, da bekanntermaßen flache Vorderkammern, sowie ITC bei Patienten asiatischer Herkunft häufiger zu beobachten sind. Ebenfalls sind ITC bei Patienten mit Zustand nach Trauma oder Glaukomchirurgie häufiger zu finden. Die Studiengruppe von Anshu et al.<sup>20</sup> befasste sich mit diesem Thema und empfahl in diesen Fällen vor einer endothelialen Keratoplastik die bestehenden peripheren Synechien zu lösen, bevor die eigentliche Transplantation erfolgt<sup>20</sup>.

Hierdurch könnten die Inzidenzen postoperativer IOD-Erhöhungen und Glaukome aufgrund von ITC möglicherweise verringert werden, weitere Untersuchungen in dieser Hinsicht sind in der Zukunft sinnvoll.

### **4.2.5 Präoperativer Status**

Die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen bestimmten präoperativen Eigenschaften des Gesamtkollektivs und einer postoperativen IOD-Erhöpfung, beziehungsweise eines postoperativen Glaukoms, konnte in unserer Studie wenige signifikante Zusammenhänge aufzeigen. Bereits in vorangegangenen Studien als Ursache für postoperative IOD-Veränderungen vermutete Hauptrisikofaktoren, wie bestehende vordere periphere Synechien, ein vorbekanntes Glaukom, der präoperativ bestehende Linsenstatus, eine kombiniert durchgeführte Operation (Triple-DMEK) oder die für die Durchführung der DMEK ursächliche Diagnose zeigten in unserer Studie keine Signifikanz<sup>1</sup>. Da alle genannten Risikofaktoren jedoch selten in unserem Gesamtkollektiv auftraten, ist eine fehlende Signifikanz in der multivariaten Analyse nicht unerwartet.

Ein interessantes Ergebnis unserer Studie ist der signifikante Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Ausbildung eines post-DMEK Glaukoms.

Hier gibt es verschiedene Ansatzpunkte, um sich dieses Ergebnis zu erklären. Da das Alter an sich unter anderem durch eine altersbedingte Miosis durch Irissphinkter- und Dilatatoratrophy bereits einen bekannten Risikofaktor für eine Glaukomerkrankung darstellt<sup>109</sup>, ist der signifikante Zusammenhang in unserer Studie zwischen dem Alter der Patienten und einem post-DMEK Glaukom bereits nachvollziehbar. Je älter die Patienten sind, um so eher ist weiterhin bei einem phaken Linsenstatus mit einer fortgeschrittenen Katarakt zu rechnen, welche konsekutiv aufgrund der

Linsenvolumenzunahme zu einer Einengung der Vorderkammer führen kann<sup>109</sup>. Dies könnte die Ausbildung peripherer vorderer Synechien begünstigen, welche einen weiteren Risikofaktor für die Ausbildung eines post-DMEK Glaukoms darstellen, auch wenn dies in unserer Studie nicht signifikant nachgewiesen werden konnte.

Das zweite signifikante Ergebnis der multivariaten Analyse in unserer Studie ist der präoperativ erhöhte IOD als Risikofaktor für eine postoperative IOD-Erhöhung. In Bezug auf die Entwicklung eines post-DMEK Glaukoms konnte in unserer Studie für den präoperativ erhöhten IOD kein signifikanter Zusammenhang herausgestellt werden.

Dass für den zunächst vermuteten Risikofaktor des vorbekannten Glaukoms kein signifikanter Zusammenhang für die postoperative IOD-Erhöhung in unserer Studie eruiert werden konnte, ist am ehesten auf die kleine Fallzahl der vorbekannten Glaukome in unserem Patientenkollektiv zurück zu führen.

### **4.3 Outcome**

Kommt es nach Keratoplastiken zu einem postoperativen Glaukom oder einer unkontrollierten IOD-Erhöhung, so ist dies in der Regel mit einem schlechteren Outcome und Transplantatversagen vergesellschaftet. Dies ist unter anderem durch die Studiengruppe von Wagoner et al. am Beispiel der pKPL herausgestellt worden<sup>110</sup>. Insofern ist es wichtig das Outcome unter Berücksichtigung einer postoperativen IOD-Erhöhung oder eines Glaukoms nach DMEK zu beleuchten und zu interpretieren<sup>1</sup>.

#### **4.3.1 Visus**

In unserer Studie zeigte sich ein signifikant ( $p < 0,001$ ) verbesserter postoperativer Visus des Gesamtkollektivs innerhalb der ersten sechs postoperativen Monate. Eine IOD-Erhöhung bzw. die Entwicklung eines postoperativen Glaukoms hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Visuentwicklung<sup>1</sup>.

Hinsichtlich der beiden Studiengruppen mit und ohne vorbekanntem Glaukom zeigte sich ein Trend zu einem besseren Visusergebnis im Patientenkollektiv ohne vorbekanntem Glaukom. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nicht.

Eine postoperativ anhaltende Visuseinschränkung aufgrund eines Transplantatversagens zeigte sich in unserer Studie in keinem Fall. Eine einmalige, beginnende Transplantatabstoßung konnte erfolgreich mit intensivierter lokaler Steroidtherapie behandelt werden<sup>1</sup>.

## Diskussion

In entsprechenden Studien von Price et al.<sup>50</sup>, sowie von Dapena et al.<sup>111</sup> wurden Inzidenzen eines primären Transplantatversagens mit nachfolgender eingeschränkter Visusentwicklung nach DMEK von 8,0% in einer Serie von 60 Augen (Price et al.), sowie von 9,2% bei 120 operierten Augen (Dapena et al.) beschrieben<sup>50,111</sup>. Diese Ergebnisse weichen deutlich von demjenigen unserer Studie ab. Die deutlich signifikante Visusverbesserung im Gesamtkollektiv unserer Studie ist im Umkehrschluss auch durch die gute Transplantatentwicklung mit entsprechend ausbleibendem Transplantatversagen bedingt.

Generell ist die Visusentwicklung nach erfolgter DMEK laut aktueller Literatur im Vergleich aller Operationsmethoden endothelialer Keratoplastiken diejenige mit der schnellsten und besten Visuserholung<sup>20</sup>.

So decken sich generell die Ergebnisse anderer Studien zur postoperativen Visusentwicklung nach DMEK mit denjenigen unserer Studie. In vergleichbaren Studien von Price et al.<sup>50</sup>, Guerra et al.<sup>51</sup>, Ham et al.<sup>72,112</sup> sowie Laaser et al.<sup>113</sup> konnte von vergleichbaren hervorragenden Visusentwicklungen innerhalb der ersten 6 bis 12 Monate nach DMEK mit einem bestkorrigierten Visus von mindestens 20/30 im Snellen-Test oder besser berichtet werden.

Eine genauere vergleichende Betrachtung verdient das Ergebnis der Forschungsgruppe von Droutsas et al.<sup>108</sup>, welche 100 DMEK Operationen aufgrund einer FECD hinsichtlich der postoperativen Visusentwicklung auswerteten. Auch in dieser Studie zeigte sich vergleichbar zu unserer Studie eine entsprechend gute Visusentwicklung, die Besonderheit bei den sehr guten Visusergebnissen der Studie von Droutsas et al. war jedoch, dass Augen mit begleitenden okularen Pathologien oder kompliziertem Verlauf aus der Studie ausgeschlossen wurden. Auch wurden ausschließlich Patienten mit FECD als Operationsindikation in die Studie eingeschlossen. Die ursächliche Überlegung andere Operationsindikationen für eine DMEK auszuschließen war hierbei, insbesondere das Risiko einer eingeschränkten Visusentwicklung durch ein möglicherweise bestehendes Makulaödem zu minimieren, welches bei der bullösen Keratopathie als Folge einer komplizierten Katarakt-Operation auftreten kann<sup>108</sup>.

In unserer Studie war die Operationsindikation der bullösen Keratopathie zwar kein Ausschlusskriterium, jedoch mit einer Gesamtanzahl von 9 Patienten des Gesamtkollektivs nur selten vertreten. In nur drei Fällen lagen in unserem Patientenkollektiv weitere Pathologien der operierten Augen vor, die das postoperative Visusergebnis entsprechend beeinflussten. Dies erklärt unter anderem die

vergleichsweise sehr guten Visusergebnisse in unserer Studie, entsprechend den Ergebnissen von Droutsas et al.<sup>108</sup> mit einem ähnlich zusammengesetzten Patientenkollektiv.

In der Literatur ist weiterhin der Zusammenhang zwischen postoperativ erhöhtem IOD und einer nachfolgend schlechten Visusentwicklung und erhöhten Rate an Transplantatabstoßungen, beispielsweise nach pKPL, beschrieben<sup>105</sup>. In unserer Studie konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden, es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Visusentwicklung zwischen den Patientenkollektiven mit und ohne postoperativer IOD-Erhöpfung beziehungsweise mit und ohne post-DMEK Glaukom. Ein Erklärungsansatz für die Ergebnisse unserer Studie ergibt sich daraus, dass es im Gesamtkollektiv unserer Studie in keinem Fall ein Transplantatversagen gab, wie bereits einleitend in diesem Abschnitt erwähnt<sup>1</sup>.

### 4.3.2 Endothelzellzahl

In unserer Studie zeigte sich zunächst ein signifikanter Abfall der Endothelzelldichte ( $p < 0,001$ ) innerhalb der ersten postoperativen vier Wochen. Daraufhin zeigte sich eine Stabilisierung der Endothelzellzahl, sowohl in der Patientengruppe mit und ohne postoperativer IOD-Erhöpfung als auch mit und ohne post-DMEK Glaukom<sup>1</sup>.

Ein vorbekanntes Glaukom zeigte hinsichtlich der Endothelzellzahlentwicklung keinen signifikanten Einfluss. Die Ergebnisse unserer Studie könnten die Vermutung zulassen, dass der IOD keinen nachhaltigen Einfluss auf die Entwicklung der Endothelzellzahl hat. Jedoch ist bei unserer Studie zu berücksichtigen, dass bei einer 12-monats-Inzidenz von 12,1% an IOD-Erhöpfungen, 8,0% steroidbedingter IOD-Erhöpfungen und nur 2,7% post-DMEK Glaukomen im Gesamtkollektiv generell selten von entsprechenden postoperativen IOD-Erhöpfungen auszugehen ist, die zu einer Schädigung der transplantierten Endothelzellen führen könnten. Insbesondere hohe IOD-Werte  $>40$  mmHg führen bei einem gesunden Endothelzellverband zu einer Dekompensation der physiologischen Funktion<sup>10</sup>. Es ist davon auszugehen, dass entsprechend auch transplantierte Endothelzellen bei sehr hohen IOD-Werten geschädigt werden. Da jedoch in unserer Studie im Gesamtkollektiv nur in einem Fall ein einmalig gemessener IOD von  $\geq 40$  mmHg in unserer Studie auftrat, könnte dies ein Erklärungsansatz für die gute Endothelzellzahlentwicklung in unserer Studie sein.

Unabhängig vom IOD gibt es jedoch weitere Erklärungsansätze für mögliche andere Ursachen für einen Endothelzellverlust nach DMEK.



Verschiedene andere Studiengruppen beschäftigten sich mit der Entwicklung der Endothelzellzahl nach DMEK. In der zusammenfassenden Betrachtung der Studien von Ham et al.<sup>45</sup>, Laaser et al.<sup>113</sup> und Price et al.<sup>50</sup> hinsichtlich der postoperativen Entwicklung der Endothelzellzahl nach DMEK zeigte sich innerhalb der ersten 6 Monate ein durchschnittlicher Zellverlust von 32%<sup>45,50,113</sup>. Sowohl in der Studie von Ham et al.<sup>45</sup>, als auch von Guerra et al.<sup>51</sup> zeigte sich im weiteren Verlauf insgesamt ein durchschnittlicher Verlust der Endothelzellzahl innerhalb eines Jahres nach DMEK von 36%<sup>45,51</sup>.

Diese Ergebnisse entsprechen weitestgehend denjenigen unserer Studie mit einem durchschnittlichen Endothelzellzahlverlust von 30,81% innerhalb des ersten postoperativen Jahres<sup>1</sup>.

Die Studiengruppe von Ham et al.<sup>114</sup> führte eine Studie mit längerem Nachbeobachtungszeitraum von insgesamt drei Jahren nach DMEK durch. Es erfolgte eine Reevaluation der Endothelzellzahl der operierten Augen nach zwei und nach drei Jahren. Es zeigten sich im Mittel Zellverluste von insgesamt 34% beziehungsweise 42%<sup>114</sup>. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass der zu erwartende Endothelzellzahlverlust innerhalb der ersten 6 postoperativen Monate am stärksten ist und sich anschließend weitestgehend stabil verhält. Auch in unserer Studie ist dieser Trend absehbar.

### 4.3.3 Hornhautdicke

Die zentrale Hornhautdicke zeigte für das Gesamtkollektiv innerhalb der ersten 4 postoperativen Wochen eine signifikante Reduktion ( $p < 0,001$ ). Innerhalb der weiteren postoperativen 3 Monate stabilisierte sich die Entwicklung der Hornhautdicke. Sowohl in der Unterscheidung der Patienten mit und ohne postoperativer IOD-Erhöhung oder eines post-DMEK Glaukoms, als auch in den Patientenkollektiven mit und ohne vorbekanntem Glaukom konnten keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der kornealen Dickenverhältnisse nachgewiesen werden.

Die Tatsache, dass insbesondere bei der IOD-Messung mittels Applanationstonometrie nach Goldmann nach posteriorer lamellärer Keratoplastik Einschränkungen und Fehlmessungen bestehen können, ist bereits in der Literatur bekannt<sup>1,115</sup>.

Da in unserer Studie insbesondere aufgrund der Fragestellung verlässliche IOD-Werte unabdingbar sind, ist der Einfluss der Hornhautdicke in diesem Fall von hoher Relevanz. Dies ist in unserer Studie insbesondere in den ersten 4 postoperativen

## Diskussion

Wochen mit noch bestehender Quellung der zentralen Hornhaut von Relevanz. Nach der raschen Stabilisierung der Dickenverhältnisse im späteren postoperativen Verlauf ist eher von verlässlichen IOD-Messungen auszugehen<sup>1</sup>.

In einer zu diesem Thema interessanten Studie von Klamann et al.<sup>93</sup> wurde der Einfluss der Hornhautdicke nach DSAEK auf die IOD-Messung untersucht. Hierbei wurden die IOD-Werte von 30 Patienten nach durchgeführter DSAEK, sowie die IOD-Werte von 30 Patienten einer Kontrollgruppe ohne Augenvorerkrankungen oder Augenoperationen mittels vier verschiedener Messmethoden evaluiert. Eine der angewandten Messmethoden war die Applanationstonometrie nach Goldmann, wie sie auch in unserer Studie standardmäßig angewandt wurde. Weitere Messmethoden der Studie von Klamann et al. waren das iCare-Impendance-Tonometer, der IOPen, sowie die Pascal-DCT-Messung. Interessanterweise zeigte sich im Vergleich der beiden genannten Patientenkollektive kein signifikanter Unterschied in den gemessenen IOD-Werten mittels Goldmann Applanationstonometrie, obwohl zunächst von tendenziell falsch zu hoch gemessenen IOD-Werten aufgrund der anfänglichen Dickenzunahme nach DSAEK ausgegangen wurde<sup>93,116</sup>. Generell konnte mit keiner der 4 Messmethoden eine signifikante Korrelation zwischen der zentralen Hornhautdicke und dem gemessenen IOD vergleichend nach DSAEK beziehungsweise ohne Operation nachgewiesen werden, was zunächst die These zulässt, dass die Hornhautdicke keinen Einfluss auf die postoperative IOD-Messung hat, solange die gleiche Messmethode angewandt wird<sup>93</sup>. Dies ist insbesondere ein interessantes Ergebnis, da gerade der Goldmann Applanationstonometrie aufgrund der postoperativ veränderten kornealen biomechanischen Eigenschaften und der veränderten kornealen Dicke nach posteriorer lamelläarer Keratoplastik Einschränkungen in der Verlässlichkeit der Messergebnisse zugeschrieben wurden<sup>1,93,115</sup>.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der Studie von Klamann et al.<sup>93</sup> ist der signifikante Unterschied der IOD-Werte bei verschiedenen angewandten Messmethoden, sowohl in der Patientengruppe nach DSAEK, als auch in der Kontrollgruppe. Die Empfehlung ist daher die Anwendung des selben Messverfahrens zur Verlaufskontrolle, um verlässliche und vergleichbare IOD-Werte zu erhalten. Ein Austausch der Messmethoden ist nicht empfohlen<sup>93</sup>.

Das Ergebnis dieser Studie deckt sich mit unserer Annahme, verlässliche IOD-Werte in unserer Studie trotz Messung mittels Applanationstonometrie nach Goldmann ermittelt zu haben, wenn selbst nach DSAEK keine signifikant veränderte IOD-Messung

nachgewiesen werden kann, bei der bekanntlich durch das zusätzliche transplantierte Stroma von einem größeren postoperativen kornealen Dickenunterschied als nach DMEK auszugehen ist. Das Argument eines falsch zu hoch gemessenen IODs aufgrund der veränderten Hornhautdicke und -rigidität, oder auch des falsch zu niedrig gemessenen IODs aufgrund eines Stromaödems ist folglich in unserer Studie als eher unwahrscheinlich einzuordnen.

Trotzdem soll der mögliche Zusammenhang zwischen Hornhautdicke und IOD-Messung aufgrund der hohen klinischen Relevanz erneut in der nachfolgenden Methodenkritik zur Sprache kommen.

### **4.4 Methodenkritik**

Im Folgenden sollen die Grenzen und Einschränkungen der dargestellten Studie und deren Ergebnisse erläutert und in den Kontext anderer Studien und deren Limitationen gebracht werden.

In unserer Studie wurde das Patientenkollektiv nach den vorgegebenen Kriterien bereits in der primären Evaluierungsphase unterteilt. Es erfolgte eine Einteilung in zwei Patientenkollektive mit und ohne vorbekanntem Glaukom, um eine Risikoabschätzung hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf die Entwicklung einer postoperativen IOD-Erhöhung oder eines postoperativen Glaukoms zu ermöglichen. Diese Einteilung erfolgte nach den bereits beschriebenen Kriterien. Ein Kritikpunkt hierbei ist sicherlich die nicht standardisierte Vorgehensweise mithilfe die Patienten einem der beiden Kollektive zugeteilt wurde. Um einen Patient eindeutig in das Kollektiv mit vorbekanntem Glaukom einzuordnen, wäre eine entsprechende Glaukomdiagnostik mit Perimetrietestung, Ausmessung der Papille sowie einer Gonioskopie eindeutiger gewesen<sup>1,41,66,117</sup>.

Entsprechend ist die letztendlich durchgeführte Einteilung der Patientenkollektive nicht ausreichend standardisiert, was eine direkte Vergleichbarkeit zu anderen Studien einschränkt. Um einen direkten Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien durchführen zu können, sollte folglich idealerweise eine standardisierte Patientenevaluation erfolgen.

Ein weiterer Kritikpunkt in unserer Studie ist die aufgrund der angesprochenen Kriterien resultierende zahlenmäßig deutlich kleinere Gruppe an Patienten mit vorbekanntem Glaukom, im Vergleich zum Patientenkollektiv ohne vorbekanntes Glaukom. Dies führt zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den beiden

## Diskussion

Patientenkollektiven und kann bei der Berechnung von Inzidenzen und der Beurteilung signifikanter Unterschiede zu statistischen Ungenauigkeiten führen. Eine größere Patientenzahl, beziehungsweise eine mengenmäßig gleichmäßigere Verteilung der beiden Patientenkollektive wären sinnvoll, um noch genauere Erkenntnisse über ein vorbestehendes Glaukom als möglichen Hauptrisikofaktor für postoperative IOD-Erhöhungen herausarbeiten zu können.

Ein weiterer Kritikpunkt hinsichtlich der Methodik unserer Studie ist die bereits angesprochene und in der aktuellen Literatur beschriebene fragliche Messungsgenauigkeit des IOD nach pKPL, DSEK oder DMEK<sup>103,118</sup>. Aufgrund sowohl präoperativ als auch postoperativ bestehender Irregularitäten der Hornhautstruktur, sowie unterschiedlicher zentraler Hornhautdicke im zeitlichen Verlauf ist eine valide IOD-Messung durch konventionelle Methoden möglicherweise eingeschränkt. Insbesondere ein sowohl prä- als auch postoperativ bestehendes Stromaödem kann zu entsprechend falsch-niedrigen IOD-Werten in der Messung durch die Goldmann Applanationstonometrie führen, wie beispielsweise in den Studien von Maier et al., Bertelmann et al., Rosentreter et al. und Salvetat et al. beschrieben<sup>1,41,118-120</sup>.

Rosentreter et al.<sup>119</sup> und Salvetat et al.<sup>120</sup> kamen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass insbesondere nach Keratoplastik oder auch bei Pathologien der zentralen Hornhaut wie Narben oder einem bestehenden Hornhautödem nur eine eingeschränkte Beurteilbarkeit des gemessenen IODs möglich ist. Bei diesen speziellen pathologischen Hornhautsituationen, wie sie auch insbesondere im Rahmen eines Hornhautödems in unserer Studie unmittelbar postoperativ vorkam, besteht die Gefahr eines falsch-niedrig oder falsch-hoch ermittelten IODs. Dies wurde bereits in den genannten Studien mit einem tendenziell zu hoch gemessenem IOD durch iCare-Messung und eher falsch-niedrigen IOD-Werten durch Goldmann Applanationstonometrie bei ödematös veränderter Hornhaut beschrieben<sup>119,120</sup>.

Salvetat et al.<sup>120</sup> kamen in Übereinstimmung mit Klamann et al.<sup>93</sup>, zu der Empfehlung die verschiedenen Messmethoden nicht miteinander zu kombinieren, sondern sich für eine Messmethode für das postoperative Management zu entscheiden, um vergleichbare Messergebnisse zu erhalten<sup>93,120</sup>. Dies sollte bei der Auswahl der Messmethode hinsichtlich des postoperativen Monitorings nach Keratoplastik berücksichtigt werden.

Auf der anderen Seite besteht auch die aktuelle wissenschaftliche Meinung einer vergleichend zur pKPL exakter durchführbaren postoperativen IOD-Messung nach

## Diskussion

DMEK. Die Arbeitsgruppe von Vajaranant et al.<sup>116</sup> untersuchte beispielsweise die Verlässlichkeit der IOD-Messung nach DSEK. Es ergaben sich verlässlichere Ergebnisse im Vergleich zu jenen nach pKPL, da weder ein Ersatz im Bereich der oberen Hornhautschichten, noch eine postoperative nahtbedingte Oberflächenverzerrung der Kornea erfolgten. Somit ist laut Vajaranant et al. nach endothelialer Keratoplastik eine aussagekräftigere Kontrolle des postoperativen IOD-Verlaufs im Vergleich zur Verlaufskontrolle nach pKPL möglich, insbesondere hinsichtlich der IOD-Änderungen während der lokalen Steroidtherapie. Die Transplantation der hinteren Endothellamelle bei der DSEK beeinflusst die IOD-Messung nicht in dem Maße, um eine nachweislich messbare Veränderung bei der Goldmann Applanationstonometrie zu bewirken<sup>116</sup>.

Diese doch sehr unterschiedlichen Meinungen lassen noch Interpretationsspielraum für die Entscheidung hinsichtlich der am besten geeigneten Messmethode für das postoperative Monitoring des IODs nach DMEK und zeigen die Notwendigkeit der weiteren Forschungen auf diesem Gebiet auf. Trotzdem sind diese abwägenden Überlegungen wichtig, und sollten bei der Interpretation des ermittelten IODs nach DMEK Anwendung finden.

Die Patienten, welche im postoperativen Verlauf ohne eruierbare Ursache einen erhöhten IOD entwickelten bieten den nächsten Diskussionsansatz. In den Fällen in denen weder eine Reaktion auf die postoperative Steroidtherapie, postoperative ITCs, noch ein postoperativer Winkelblock vorlagen, sollte diskutiert werden, welche Genese diesen IOD-Erhöhungen zugrunde liegt. Es ist denkbar, dass in diesen Fällen ein bereits präoperativ bestehendes, aber nicht diagnostiziertes Glaukom im Rahmen der präoperativen Patientenevaluation unentdeckt blieb, welches im postoperativen Verlauf zu einer IOD-Dekompensation führte. Eine entsprechende prä- und postoperative Glaukomdiagnostik könnte diese Fälle möglicherweise frühzeitig detektieren, so dass eine intensivere Nachsorge bei Risikopatienten beziehungsweise eine frühzeitige drucksenkende Therapie eingeleitet werden kann. Auch die Compliance der Patienten hinsichtlich der postoperativen Therapie sollte in diesem Zusammenhang hinterfragt werden. Eine nicht suffizient durchgeführte postoperative Steroidtherapie kann auch durch konsekutiv erhöhten Reizzustand des Auges zu IOD-Spitzen im Verlauf geführt haben. Da in unserer Studie bereits einmalig erhöht gemessene IOD-Werte zu einer Zuordnung zum Patientenkollektiv mit postoperativer IOD-Erhöpfung führte, ist eine endgültige Beurteilung der Genese der IOD-Erhöpfung in manchen Fällen nur schwer

nachvollziehbar. Auch eine mögliche Untersucherabhängigkeit des gemessenen IODs sollte in der Gesamtbeurteilung nicht vernachlässigt werden.

### 4.5 Ausblick

Zusammenfassend konnte unsere Studie die Notwendigkeit regelmäßiger postoperativer IOD-Kontrollen nach DMEK herausstellen, insbesondere hinsichtlich der Patienten mit vorbekanntem Glaukom oder mit einer bullösen Keratopathie als Operationsindikation<sup>1</sup>. Diese Patientenkollektive können als „Hoch-Risiko-Patienten“ hinsichtlich einer postoperativen IOD-Exazerbation betrachtet werden.

Eine IOD-Erhöhung aufgrund des postoperativen Therapieregimes mit lokalen Steroiden stellte in dieser Studie die Hauptursache an IOD-Dekompensationen dar, konnte jedoch mittels entsprechender Reduktion der Steroidtherapie und gegebenenfalls zusätzlicher drucksenkender Lokalthherapie in allen Fällen bis zum Erreichen des Normniveaus des IODs therapiert werden. Die Anzahl postoperativ aufgetretener ITCs war in unserer Studie generell sehr niedrig. Generell betrachtet sind in unserer Studie sowohl die Risikofaktoren als auch die tatsächliche Inzidenz für eine postoperative IOD-Erhöhung und ein post-DMEK Glaukom im Vergleich zur pKPL und der DSEK geringer<sup>1</sup>.

Ein Ausblick auf die mögliche Weiterentwicklung der therapeutischen Optionen endothelialer Hornhautrekrankungen in der Zukunft eröffnet spannende Möglichkeiten. Die bereits begonnene Entwicklung hin zu zunehmend weniger invasiven und die physiologische Hornhautanatomie berücksichtigenden Operationsarten zeigt eine anhaltend abnehmende Inzidenz postoperativer IOD-Erhöhlungen. Auch weitere Komplikationen wie ITCs oder ein Transplantatversagen sind zunehmend seltener geworden. Es existieren bereits erste Studien zur weiterführenden Entwicklung der operativen Therapie endothelialer Hornhautrekrankungen. Hierbei besteht der Ansatz in einer ausschließlichen Transplantation von Endothelzellen. Bereits im Jahr 2005 führte die Studiengruppe von Mimura et al.<sup>121</sup> experimentelle Studien an mit bullöser Keratopathie erkrankten Hasen mit Hilfe humaner Endothelzellen durch. Diese wurden hierfür von dem entsprechenden Donor-Stroma isoliert und anschließend in einer Methylcellulosematrix kultiviert. Es entwickelten sich Aggregationen dieser kultivierten Zellen - ähnlich den Vorgängen, welche aus der Stammzelltherapie bekannt sind<sup>121</sup>. Diese Zellaggregationen zeigten eine hohe Proliferationsrate und die Fähigkeit, sich

## Diskussion

nach Eingabe in die Vorderkammer der erkrankten Hasenaugen entlang der posterioren Cornea anzusiedeln. Als Voraussetzung galt eine postoperative Bauchlage von 24 beziehungsweise sechs Stunden zur suffizienten Zelladhärenz an der kornealen Rückfläche<sup>122,123</sup>. 2012 berichteten Dirisamer et al.<sup>124</sup> von einem möglichen sogenannten „Descemetmembran-Endothel-Transfer“: Eine in die Vorderkammer eines erkrankten Auges eingegebene, frei flottierende Donor-Descemetmembran mit Endothelzellen führte nach mehreren Monaten zu einer Aufklärung der erkrankten Hornhaut<sup>124</sup>. Dieses Beispiel zeigt das mögliche Potential künftiger noch minimalinvasiverer Verfahren, als die in unserer Studie beschriebenen DMEK.

So lange jedoch die endotheliale Keratoplastik weiterhin der Standard zur Therapie endothelialer Hornhauterkrankungen ist, sollten künftig weitere Untersuchungen insbesondere hinsichtlich eines adäquaten standardisierten postoperativen Steroidregimes erfolgen. Eine standardisierte Dosierungsempfehlung sollte unter Abwägung einer suffizienten Kontrolle des postoperativen Reizzustands zum Schutz vor Transplantatversagen oder –abstoßung, sowie der Minimierung des Risikos eines Auftretens einer steroidbedingten IOD-Dekompensation erfolgen, wie zuletzt auch durch Price et al.<sup>102</sup> beschrieben. Hier konnte zusammenfassend die einmalige Möglichkeit herausgestellt werden, die postoperative Steroidtherapie mit dem Ziel geringerer steroidinduzierter IOD-Erhöhungen auf die Anwendung beispielsweise 0,1%iger Fluoromethason-Augentropfen zu reduzieren, ohne ein substantiell nachgewiesenes erhöhtes Risiko einer immunologischen Transplantatabstoßung einzugehen<sup>102</sup>. Die Festlegung des postoperativen Therapieregimes sollte in Zukunft weitere Betrachtung finden, um das Steroidresponseglaukom als einen der häufigsten Gründe postoperativer IOD-Erhöhungen frühzeitig vermeiden zu können.

## 5 Literaturverzeichnis

1. 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 archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2014;252:1947-54.
2. Lang GK. Hornhaut (Kornea). *Augenheilkunde*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2008:105-32.
3. Gipson IK. Age-related changes and diseases of the ocular surface and cornea. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013;54:ORSF48-53.
4. Aldave AJ, Han J, Frausto RF. Genetics of the corneal endothelial dystrophies: an evidence-based review. *Clinical genetics* 2013;84:109-19.
5. Weiss JS, Moller 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;27 Suppl 2:S1-83.
6. Weiss JS, Moller HU, Lisch W, Kinoshita S, Aldave AJ, Belin MW, Kivelä T, Busin M, Munier FL, Seitz B, Sutphin J, Bredrup C, Mannis MJ, Rapuano C, Van Rij G, Kim EK, Klintworth GK. [The IC3D classification of the corneal dystrophies]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2011;228 Suppl 1:S1-39.
7. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Descemet's membrane. *Histology of the human eye Philadelphia: Saunders*; 1971:93-102.
8. Cintron C. The molecular structure of the corneal stroma in health and disease. In: Podos SM, Yanoff M, eds. *Textbook of Ophthalmology, Vol 8 In: External diseases: cornea, conjunctiva, sclera, eyelids, lacrimal system* (Chandler JW, Sugar J, Edelhauser HF, associated eds). London: Mosby; 1991:5.1-5.14.
9. Edelhauser HF. The corneal endothelium. In: Podos SM, Yanoff M, eds. *Textbook of Ophthalmology, Vol 8 In: External diseases: cornea, conjunctiva, sclera, eyelids, lacrimal system* (Chandler JW, Sugar J, Edelhauser HF, (associated eds). London: Mosby; 1991:6.1-6.11.
10. Lisch W, Seitz B. [Endothelial corneal dystrophies (CD) - diagnosis and therapy]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2012;229:594-602.



## Literaturverzeichnis

11. Fuchs E. Dystrophia epithelialis corneae. Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 1910;76:478-508.
12. Waring GO, 3rd, Rodrigues MM, Laibson PR. Corneal dystrophies. II. Endothelial dystrophies. Survey of ophthalmology 1978;23:147-68.
13. Vogt A. Atlas der Spaltlampenmikroskopie. Berlin: Springer; 1921.
14. Hogan MJ, Wood I, Fine M. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. 29th Sanford Gifford Memorial lecture. American journal of ophthalmology 1974;78:363-83.
15. Bergmanson JP, Sheldon TM, Goosey JD. Fuchs' endothelial dystrophy: a fresh look at an aging disease. Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians 1999;19:210-22.
16. Lorenzetti DW, Uotila MH, Parikh N, Kaufman HE. Central cornea guttata. Incidence in the general population. American journal of ophthalmology 1967;64:1155-8.
17. Lisch W, Traboulsi E, Azar D. Corneal dystrophies. In: El T, ed. Genetic diseases of the eye New York: Oxford University Press; 2012:255-87.
18. Patel NP, Kim T, Rapuano CJ, Cohen EJ, Laibson PR. Indications for and outcomes of repeat penetrating keratoplasty, 1989-1995. Ophthalmology 2000;107:719-24.
19. Gerstenblith AT, Rabinowitz MP. The Wills Eye Manual. Philadelphia: LIPPINCOTT Williams & Wilkins; 2012:103-4.
20. Anshu A, Price MO, Tan DT, Price FW, Jr. Endothelial keratoplasty: a revolution in evolution. Survey of ophthalmology 2012;57:236-52.
21. Melles GR, Eggink FA, Lander F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH, Binder PS. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. Cornea 1998;17:618-26.
22. Melles GR, Lander F, Beekhuis WH, Remeijer L, Binder PS. Posterior lamellar keratoplasty for a case of pseudophakic bullous keratopathy. American journal of ophthalmology 1999;127:340-1.
23. Tillett CW. Posterior lamellar keratoplasty. American journal of ophthalmology 1956;41:530-3.
24. Barraquer JI, Jr. Technique of penetrating keratoplasty. American journal of ophthalmology 1950;33:6-17.
25. Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty in the first United States patients: early clinical results. Cornea 2001;20:239-43.

## Literaturverzeichnis

26. Terry MA, Ousley PJ. Endothelial replacement without surface corneal incisions or sutures: topography of the deep lamellar endothelial keratoplasty procedure. *Cornea* 2001;20:14-8.
27. Melles GR, Wijdh RH, Nieuwendaal CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea* 2004;23:286-8.
28. Price FW, Jr., Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 50 eyes: a refractive neutral corneal transplant. *Journal of refractive surgery* 2005;21:339-45.
29. Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea* 2006;25:886-9.
30. Price MO, Baig KM, Brubaker JW, Price FW, Jr. Randomized, prospective comparison of precut vs surgeon-dissected grafts for descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *American journal of ophthalmology* 2008;146:36-41.
31. Melles GR, Lander F, Rietveld FJ. Transplantation of Descemet's membrane carrying viable endothelium through a small scleral incision. *Cornea* 2002;21:415-8.
32. Patel SV. Graft survival and endothelial outcomes in the new era of endothelial keratoplasty. *Experimental eye research* 2012;95:40-7.
33. Grottone GT, Pereira NC, Gomes JA. Endothelial keratoplasty: evolution and horizons. *Arquivos brasileiros de oftalmologia* 2012;75:439-46.
34. Price FW, Jr., Whitson WE, Ahad KA, Tavakkoli H. Suprachoroidal hemorrhage in penetrating keratoplasty. *Ophthalmic surgery* 1994;25:521-5.
35. Ingraham HJ, Donnenfeld ED, Perry HD. Massive suprachoroidal hemorrhage in penetrating keratoplasty. *American journal of ophthalmology* 1989;108:670-5.
36. Murata N, Yokogawa H, Kobayashi A, Yamazaki N, Sugiyama K. Clinical features of single and repeated globe rupture after penetrating keratoplasty. *Clinical ophthalmology* 2013;7:461-5.
37. Price MO, Gorovoy M, Benetz BA, Price FW Jr, Menegay HJ, Debanne SM, Lass JH. Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty outcomes compared with penetrating keratoplasty from the Cornea Donor Study. *Ophthalmology* 2010;117:438-44.
38. Anshu A, Lim LS, Htoon HM, Tan DT. Postoperative risk factors influencing corneal graft survival in the Singapore Corneal Transplant Study. *American journal of ophthalmology* 2011;151:442-8 e1.

## Literaturverzeichnis

39. Claesson M, Armitage WJ, Fagerholm P, Stenevi U. Visual outcome in corneal grafts: a preliminary analysis of the Swedish Corneal Transplant Register. *The British journal of ophthalmology* 2002;86:174-80.
40. Cornea Donor Study Investigator Group, Gal RL, Dontchev M, Beck RW, Mannis MJ, Holland EJ, Kollman C, Dunn SP, Heck EL, Lass JH, Montoya MM, Schultze RL, Stulting RD, Sugar A, Sugar J, Tennant B, Verdier DD. The effect of donor age on corneal transplantation outcome results of the cornea donor study. *Ophthalmology* 2008;115:620-6 e6.
41. 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 archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2013;251:1191-8.
42. 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;116:1818-30.
43. Letko E, Price DA, Lindoso EM, Price MO, Price FW, Jr. Secondary graft failure and repeat endothelial keratoplasty after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2011;118:310-4.
44. Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Preliminary clinical results of Descemet membrane endothelial keratoplasty. *American journal of ophthalmology* 2008;145:222-7.
45. Ham L, van Luijk C, Dapena I, et al. Endothelial cell density after descemet membrane endothelial keratoplasty: 1- to 2-year follow-up. *American journal of ophthalmology* 2009;148:521-7.
46. Dapena I, Ham L, Netukova M, van der Wees J, Melles GR. Incidence of early allograft rejection after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea* 2011;30:1341-5.
47. Price FW, Jr., Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 200 eyes: Early challenges and techniques to enhance donor adherence. *Journal of cataract and refractive surgery* 2006;32:411-8.
48. Price MO, Price FW, Jr. Endothelial cell loss after descemet stripping with endothelial keratoplasty influencing factors and 2-year trend. *Ophthalmology* 2008;115:857-65.

## Literaturverzeichnis

49. Terry MA, Chen ES, Shamie N, Hoar KL, Friend DJ. Endothelial cell loss after Descemet's stripping endothelial keratoplasty in a large prospective series. *Ophthalmology* 2008;115:488-96 e3.
50. Price MO, Giebel AW, Fairchild KM, Price FW, Jr. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival. *Ophthalmology* 2009;116:2361-8.
51. 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.
52. Laaser K, Bachmann BO, Horn FK, Cursiefen C, Kruse FE. Descemet membrane endothelial keratoplasty combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation: advanced triple procedure. *American journal of ophthalmology* 2012;154:47-55 e2.
53. Rodriguez-Calvo-de-Mora M, Quilendrino R, Ham L, Liarakos VS, van Dijk K, Baydoun L, Dapena I, Oellerich S, Melles GR. Clinical outcome of 500 consecutive cases undergoing Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2015;122:464-70.
54. Reid RA, Craig EA, Suleman H. Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK): first UK prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival and endothelial cell count. *The British journal of ophthalmology* 2015;99:166-9.
55. Dirisamer M, Dapena I, Ham L, van Dijk K, Oganer O, Frank LE, van der Wees J, Melles GR. Patterns of corneal endothelialization and corneal clearance after descemet membrane endothelial keratoplasty for fuchs endothelial dystrophy. *American journal of ophthalmology* 2011;152:543-55 e1.
56. Ang M, Wilkins MR, Mehta JS, Tan D. Descemet membrane endothelial keratoplasty. *The British journal of ophthalmology* 2016;100:15-21.
57. Monnereau C, Bruinsma M, Ham L, Baydoun L, Oellerich S, Melles GR. Endothelial cell changes as an indicator for upcoming allograft rejection following descemet membrane endothelial keratoplasty. *American journal of ophthalmology* 2014;158:485-95.
58. Monnereau C, Quilendrino R, Dapena I, Liarakos VS, Alfonso JF, Arnalich-Montiel F, Böhnke M, Pereira NC, Dirisamer M, Parker J, Droutsas K, Geerling G, Gerten G, Hashemi H, Kobayashi A, Naveiras M, Oganesyanyan O, Orduna Domingo E, Priglinger S, Stodulka P, Torrano Silva J Jr, Venzano D, Vetter JM, Yiu E, Melles GR.

- Multicenter study of descemet membrane endothelial keratoplasty: first case series of 18 surgeons. *JAMA ophthalmology* 2014;132:1192-8.
59. Naveiras M, Dirisamer M, Parker J, Ham L, van Dijk K, Dapena I, Melles GR. Causes of glaucoma after descemet membrane endothelial keratoplasty. *American journal of ophthalmology* 2012;153:958-66 e1.
60. Wilson SE, Kaufman HE. Graft failure after penetrating keratoplasty. *Survey of ophthalmology* 1990;34:325-56.
61. Goldberg DB, Schanzlin DJ, Brown SI. Incidence of increased intraocular pressure after keratoplasty. *American journal of ophthalmology* 1981;92:372-7.
62. Karesh JW, Nirankari VS. Factors associated with glaucoma after penetrating keratoplasty. *American journal of ophthalmology* 1983;96:160-4.
63. Chien AM, Schmidt CM, Cohen EJ, Rajpal RK, Sperber LT, Rapuano CJ, Moster M, Smith M, Laibson PR. Glaucoma in the immediate postoperative period after penetrating keratoplasty. *American journal of ophthalmology* 1993;115:711-4.
64. Foulks GN. Glaucoma associated with penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1987;94:871-4.
65. Olson RJ, Kaufman HE. A mathematical description of causative factors and prevention of elevated intraocular pressure after keratoplasty. *Investigative ophthalmology & visual science* 1977;16:1085-92.
66. 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. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2013;251:105-16.
67. McDonnell PJ, Robin JB, Schanzlin DJ, Minckler D, Baerveldt G, Smith RE, Heuer D. Molteno implant for control of glaucoma in eyes after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1988;95:364-9.
68. Espana EM, Robertson ZM, Huang B. Intraocular pressure changes following Descemet's stripping with endothelial keratoplasty. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2010;248:237-42.
69. 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;116:1644-50.

## Literaturverzeichnis

70. Banitt MR, Chopra V. Descemet's stripping with automated endothelial keratoplasty and glaucoma. *Current opinion in ophthalmology* 2010;21:144-9.
71. Dapena I, Ham L, Melles GR. Endothelial keratoplasty: DSEK/DSAEK or DMEK--the thinner the better? *Current opinion in ophthalmology* 2009;20:299-307.
72. Ham L, Dapena I, van Luijk C, van der Wees J, Melles GR. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) for Fuchs endothelial dystrophy: review of the first 50 consecutive cases. *Eye* 2009;23:1990-8.
73. Price MO, Thompson RW, Jr., Price FW, Jr. Risk factors for various causes of failure in initial corneal grafts. *Archives of ophthalmology* 2003;121:1087-92.
74. Ayyala RS. Penetrating keratoplasty and glaucoma. *Survey of ophthalmology* 2000;45:91-105.
75. Allen MB, Lieu P, Mootha VV, Bowman RW, Petroll WM, Tong L, Kooner KS, Cavanagh HD, Whitson JT, Aggarwal NK. Risk factors for intraocular pressure elevation after descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Eye & contact lens* 2010;36:223-7.
76. Lutjen-Drecoll E. Functional morphology of the trabecular meshwork in primate eyes. *Progress in retinal and eye research* 1999;18:91-119.
77. Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: structural and functional aspects. *Experimental eye research* 2009;88:648-55.
78. Tektas OY, Lutjen-Drecoll E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Experimental eye research* 2009;88:769-75.
79. Clark AF, Wordinger RJ. The role of steroids in outflow resistance. *Experimental eye research* 2009;88:752-9.
80. Steely HT, Browder SL, Julian MB, Miggans ST, Wilson KL, Clark AF. The effects of dexamethasone on fibronectin expression in cultured human trabecular meshwork cells. *Investigative ophthalmology & visual science* 1992;33:2242-50.
81. Clark AF, Wilson K, McCartney MD, Miggans ST, Kunkle M, Howe W. Glucocorticoid-induced formation of cross-linked actin networks in cultured human trabecular meshwork cells. *Investigative ophthalmology & visual science* 1994;35:281-94.
82. Rufer F, Uthoff D. [Symptoms and therapy for steroid glaucoma]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2013;230:692-6.
83. Kruse FE, Laaser K, Cursiefen C, Heindl LM, Schlötzer-Schrehardt U, Riss S, Bachmann BO. A stepwise approach to donor preparation and insertion increases

safety and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea* 2011;30:580-7.

84. Dapena I, Ham L, Droutsas K, van Dijk K, Moutsouris K, Melles GR. Learning Curve in Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: First Series of 135 Consecutive Cases. *Ophthalmology* 2011;118:2147-54.

85. Stanzel TP, Ersoy L, Sansanayudh W, Felsch M, Dietlein T, Bachmann B, Cursiefen C. Immediate Postoperative Intraocular Pressure Changes After Anterior Chamber Air Fill in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2016;35:14-9.

86. Holtmann C, Spaniol K, Geerling G. Urrets-Zavalía syndrome after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *European journal of ophthalmology* 2015;25:e75-7.

87. Maier AB, Gundlach E, Gonnermann J, Klamann MK, Eulufi C, Koussen AM, Bertelmann E, Rieck P, Torun N. Anterior Segment Analysis and Intraocular Pressure Elevation after Penetrating Keratoplasty and Posterior Lamellar Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmic research* 2014;53:36-47.

88. Müller M, Dahmen G, Pörksen E, Geerling G, Laqua H, Ziegler A, Hoerauf H. Anterior chamber angle measurement with optical coherence tomography: intraobserver and interobserver variability. *Journal of cataract and refractive surgery* 2006;32:1803-8.

89. Liu S, Yu M, Ye C, Lam DS, Leung CK. Anterior chamber angle imaging with swept-source optical coherence tomography: an investigation on variability of angle measurement. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011;52:8598-603.

90. 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;31:259-63.

91. 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. *Archives of ophthalmology* 2010;128:1321-7.

92. Jousseaume AM, Heussen FM, Joeres S, Llacer H, Prinz B, Rohrschneider K, Maaijwee KJ, van Meurs J, Kirchhof B. Autologous translocation of the choroid and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 2006;142:17-30.

## Literaturverzeichnis

93. Klamann MK, Maier AK, Gonnermann J, Torun N, Ruukonen PC. [Influence of corneal thickness on intraocular pressure measurements following Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK)]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2012;109:1093-7.
94. Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea* 2006;25:987-90.
95. Lie JT, Birbal R, Ham L, van der Wees J, Melles GR. Donor tissue preparation for Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Journal of cataract and refractive surgery* 2008;34:1578-83.
96. Ozeki N, Yuki K, Shiba D, Shimmura S, Murat D, Tsubota K. Intraocular pressure elevation after Descemet's stripping endothelial keratoplasty. *Japanese journal of ophthalmology* 2012;56:307-11.
97. Yoeruek E, Bayyoud T, Rock D, Szurman P, Bartz-Schmidt KU. [Clinical results after Descemet membrane endothelial keratoplasty]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2012;229:615-20.
98. Park SH, Kim SY, Kim HI, Yang SW. Urrets-Zavalía syndrome following iris-claw phakic intraocular lens implantation. *Journal of refractive surgery* 2008;24:959-61.
99. Prasanth B, Dubey S, Mathur U. IOP changes after DSEK. *Ophthalmology* 2010;117:1460-1; author reply 1-2.
100. Fingert JH, Clark AF, Craig JE, Alward WL, Snibson GR, McLaughlin M, Tuttle L, Mackey DA, Sheffield VC, Stone EM. Evaluation of the myocilin (MYOC) glaucoma gene in monkey and human steroid-induced ocular hypertension. *Investigative ophthalmology & visual science* 2001;42:145-52.
101. Anshu A, Price MO, Price FW, Jr. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2012;119:536-40.
102. 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;33:880-6.
103. Reinhard T, Kallmann C, Cepin A, Godehardt E, Sundmacher R. The influence of glaucoma history on graft survival after penetrating keratoplasty. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 1997;235:553-7.



## Literaturverzeichnis

104. 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. *American journal of ophthalmology* 2011;151:257-62 e1.
105. Allan BD, Terry MA, Price FW, Jr., Price MO, Griffin NB, Claesson M. Corneal transplant rejection rate and severity after endothelial keratoplasty. *Cornea* 2007;26:1039-42.
106. Dada T, Aggarwal A, Minudath KB, Vanathi M, Choudhary S, Gupta V, Sihota R, Panda A. Post-penetrating keratoplasty glaucoma. *Indian journal of ophthalmology* 2008;56:269-77.
107. Tourtas T, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Kruse FE. Descemet membrane endothelial keratoplasty versus descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *American journal of ophthalmology* 2012;153:1082-90 e2.
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]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2010;227:467-77.
109. Lang GK. Glaukom. *Augenheilkunde*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2008:226.
110. Wagoner MD, Ba-Abbad R, Al-Mohaimed M, Al-Swailem S, Zimmerman MB, King Khaled Eye Specialist Hospital Corneal Transplant Study G. Postoperative complications after primary adult optical penetrating keratoplasty: prevalence and impact on graft survival. *Cornea* 2009;28:385-94.
111. Dapena I, Moutsouris K, Ham L, Melles GR. Graft detachment rate. *Ophthalmology* 2010;117:847- e1.
112. Ham L, Balachandran C, Verschoor CA, van der Wees J, Melles GR. Visual rehabilitation rate after isolated descemet membrane transplantation: descemet membrane endothelial keratoplasty. *Archives of ophthalmology* 2009;127:252-5.
113. Laaser K, Bachmann BO, Horn FK, Schlotzer-Schrehardt U, Cursiefen C, Kruse FE. Donor tissue culture conditions and outcome after descemet membrane endothelial keratoplasty. *American journal of ophthalmology* 2011;151:1007-18 e2.
114. Ham L, Dapena I, Van Der Wees J, Melles GR. Endothelial cell density after descemet membrane endothelial keratoplasty: 1- to 3-year follow-up. *American journal of ophthalmology* 2010;149:1016-7.

## Literaturverzeichnis

115. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Survey of ophthalmology* 1993;38:1-30.
116. Vajaranant TS, Price MO, Price FW, Wilensky JT, Edward DP. Intraocular pressure measurements following Descemet stripping endothelial keratoplasty. *American journal of ophthalmology* 2008;145:780-6.
117. Karadag O, Kugu S, Erdogan G, Kandemir B, Eraslan Ozdil S, Dogan OK. Incidence of and risk factors for increased intraocular pressure after penetrating keratoplasty. *Cornea* 2010;29:278-82.
118. Bertelmann E, Pleyer U, Rieck P. Risk factors for endothelial cell loss post-keratoplasty. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2006;84:766-70.
119. Rosentreter A, Athanasopoulos A, Schild AM, Lappas A, Cursiefen C, Dietlein TS. Rebound, applanation, and dynamic contour tonometry in pathologic corneas. *Cornea* 2013;32:313-8.
120. 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* 2011;25:642-50.
121. Mimura T, Yamagami S, Yokoo S, Yanagi Y, Usui T, Ono K, Araie M, Amano S. Sphere therapy for corneal endothelium deficiency in a rabbit model. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46:3128-35.
122. Mimura T, Yokoo S, Araie M, Amano S, Yamagami S. Treatment of rabbit bullous keratopathy with precursors derived from cultured human corneal endothelium. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005;46:3637-44.
123. Mimura T, Yamagami S, Usui T, Seiichi, Honda N, Amano S. Necessary prone position time for human corneal endothelial precursor transplantation in a rabbit endothelial deficiency model. *Current eye research* 2007;32:617-23.
124. Dirisamer M, Ham L, Dapena I, van Dijk K, Melles GR. Descemet membrane endothelial transfer: "free-floating" donor Descemet implantation as a potential alternative to "keratoplasty". *Cornea* 2012;31:194-7.

## 6 Anhang

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	schematische Darstellung bei Z.n. pKPL	Seite 16
Abb. 2:	schematische Darstellung des postoperativen Ergebnisses nach DSEK	Seite 17
Abb. 3:	postoperatives Ergebnis nach DMEK	Seite 17
Abb. 4:	Vorderabschnitt-OCT nach perforierender Keratoplastik	Seite 18
Abb. 5:	OCT nach DSEK mit Darstellung der Dickenverhältnisse und Berührungsfläche der Empfänger- und Spenderhornhaut	Seite 20
Abb. 6:	Rasterelektronische Aufnahme einer Descemetmembran mit Endothelzellen für eine DMEK	Seite 21
Abb. 7:	Hypothetische Darstellung des Mechanismus eines induzierten Winkelblockglaukoms durch die Luftfüllung der Vorderkammer	Seite 28
Abb. 8:	Vergleichende Darstellung der Entwicklung des IODs in mmHg im Zeitverlauf von 12 Monaten der zwei Patientenkollektive	Seite 42
Abb. 9:	Mittlerer Visus präoperativ und im Zeitverlauf von 12 Monaten des Gesamtkollektivs	Seite 44
Abb. 10:	Mittlerer Visus präoperativ und im Zeitverlauf von 12 Monaten vergleichend für die zwei Patientenkollektive	Seite 45
Abb. 11:	Mittlere Endothelzellzahl präoperativ und im postoperativen Verlauf innerhalb von 12 Monaten	Seite 46
Abb. 12:	Mittlere Endothelzellzahl präoperativ und im postoperativen Verlauf nach 12 Monaten vergleichend für die zwei Patientenkollektive	Seite 47
Abb. 13:	Mittlere zentrale Hornhautdicke präoperativ und im postoperativen Verlauf nach 12 Monaten	Seite 48
Abb. 14:	Mittlere zentrale Hornhautdicke präoperativ und im postoperativen Verlauf nach 12 Monaten vergleichend für die Patientenkollektive mit und ohne vorbestehendem Glaukom	Seite 49

## 6.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Basischarakteristika	Seite 35
Tab. 2:	Operationsindikation und Operationstechnik	Seite 36
Tab. 3:	Präoperative Befunde	Seite 37
Tab. 4:	Präoperativer Linsenstatus und präoperative Iridotomien	Seite 38
Tab. 5:	12-Monats-Inzidenz postoperativer IOD-Änderungen	Seite 39
Tab. 6:	12-Monats-Inzidenz postoperativer IOD-Änderungen des Patientenkollektivs mit vorbekanntem Glaukom	Seite 40
Tab. 7:	12-Monats-Inzidenz postoperativer IOD-Änderungen des Patientenkollektivs ohne vorbekanntem Glaukom	Seite 41
Tab. 8:	Therapie bei post-DMEK Glaukom	Seite 43
Tab. 9:	Häufigkeiten der iridotrabekulären Kontakte	Seite 50
Tab. 10:	Signifikanzen möglicher präoperativer Risikofaktoren zur Entwicklung eines präoperativ erhöhten IODs oder eines post-DMEK Glaukoms	Seite 51

### 6.3 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tina Honkomp, geb. Wolf, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Intraokulare Druckerhöhung und post-DMEK Glaukom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 6.4 Anteilserklärung an erfolgter Publikation

Tina Honkomp, geb. Wolf, hatte folgenden Anteil an der nachfolgenden Publikation:

### **Publikation:**

Maier AK, Wolf T, Gundlach E, et al. Intraocular pressure elevation and post-DMEK glaucoma following Descemet membrane endothelial keratoplasty. Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie 2014;252:1947-54.

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Datenauswertung und -interpretation, Literaturrecherche

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

## **6.5 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen  
Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Anhang

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen  
Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 6.6 Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Ein ganz besonderer, persönlicher Dank gebührt meiner Betreuerin, Frau PD Dr. med. Anna-Karina Maier-Wenzel, FEBO, für die Auswahl, Planung und Bereitstellung des Themas, die stets herzliche und verlässliche Betreuung, ihr großes Engagement und ihre Hilfsbereitschaft, die sie mir in allen Phasen der Erstellung dieser Arbeit entgegengebracht hat. Ohne ihre Hilfe, Anleitung und Unterstützung wäre der Abschluss dieser Arbeit nicht vorstellbar gewesen.

Ein weiterer großer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Eckart Bertelmann, stellvertretender Direktor und leitender Oberarzt der Klinik für Augenheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, insbesondere für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die Möglichkeit, die Dissertation unter seiner Leitung zu verwirklichen.

Ebenfalls gilt ein Dank meinem zweiten Betreuer und Operateur aller an dieser Arbeit beteiligten Patienten, Herrn Dr. med. Necip Torun, Oberarzt der Klinik für Augenheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, ohne dessen Arbeit die Verwirklichung der Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Ein weiterer herzlicher Dank gilt Frau Univ.-Prof. Dr. med. Antonia Jousen, Direktorin der Klinik für Augenheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die Überlassung und Bereitstellung des Dissertationsthemas.

Allen Studienteilnehmern bin ich zu großem Dank verpflichtet, ohne sie wäre eine Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Einen besonderen Dank geht an meine wundervollen Freunde, für euer stets offenes Ohr und die emotionale Unterstützung.

Eine herausragende Stellung hierbei nimmt mein Partner, Dr. med. Chris Honkomp, ein. Ich möchte mich von ganzem Herzen für deine uneingeschränkte emotionale und fachliche Unterstützung, sowohl während des Studiums, als auch zu jedem Zeitpunkt

## Anhang

während der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Eine bessere und verlässlichere Unterstützung hätte ich mir nicht wünschen können. Ich danke dir für deine Liebe und dass ich mit dir an meiner Seite durchs Leben gehen darf.

Ein weiterer herausragender Dank gilt meinen Eltern, die mich mit allen Mitteln stets auf meinem Lebensweg unterstützt und mir die Möglichkeit eröffnet haben, meinen Traum zu leben. Ohne euch wäre ich nicht zu dem Menschen geworden, der ich heute bin.

Ein herzlicher Dank geht zu guter Letzt an Elisabeth und Andreas Honkomp, die mir mit Liebe und verlässlicher Unterstützung zur Seite stehen. Ich weiß das sehr zu schätzen und danke euch dafür.