

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Berthold Seitz

**Entwicklung der Endothelzelldichte
nach perforierender Keratoplastik -
Vergleich von Excimerlaser- und
mechanischer Trepanation**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes
2015

vorgelegt von Markus Schumacher
geboren am 15.03.1977 in Wiesbaden

1. Tag der Promotion:

2. Dekan:

3. Berichtstatter:

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
1.1. Zusammenfassung	3
1.2. Abstract	5
2. Einleitung	7
2.1 Die Hornhaut	7
2.2 Erkrankungen der Hornhaut	10
2.2.1 Keratokonus	10
2.2.2 Fuchs-Dystrophie	12
2.3 Die Keratoplastik	14
2.3.1 Geschichte der Keratoplastik	14
2.3.2 Formen der Keratoplastik	15
2.3.3 Die perforierende Keratoplastik	16
2.3.4 Mechanische und Excimerlaser-Trepanation bei perforierender Keratoplastik	18
2.3.5 Peri- und postoperative Nachsorge	20
2.3.6 Endothelzellverlust nach perforierender Keratoplastik	21
2.4 Fragestellung und Zielsetzung	22
3. Patienten und Methodik	23
3.1 Patienten	23
3.1.1 Alter der Spender und Empfänger	24
3.1.2 Spendergewebe und Kulturdauer	26
3.1.3 Verteilung der indikationsbildenden Erkrankungen	26
3.2 Operationsverfahren und Trepanation	27
3.3 Zielparameter	29
3.4 Datenverarbeitung und statistische Methoden	30
4. Ergebnisse	32
4.1 Präoperative Spender-Endothelzelldichte	32
4.2 Absoluter und relativer Endothelzellverlust aller Patienten	33
4.3 Absoluter und relativer Endothelzellverlust bei Keratokonus	38

4.4 Absoluter und relativer Endothelzellverlust bei Fuchs-Dystrophie	43
4.5 Absoluter und relativer Endothelzellverlust in der Gruppe „Sonstige Indikationen“	48
4.6 Vergleich von absolutem und relativem Verlauf der Endothelzelldichte der Gruppen Keratokonus, Fuchs-Dystrophie und „Sonstige Indikationen“	53
5. Diskussion	60
5.1 Spender- und Empfängerparameter	61
5.2 Trepanationstechnik	62
5.3 Entwicklung der Endothelzelldichte	63
5.4 Fazit	70
6. Literaturverzeichnis	71
7. Abkürzungsverzeichnis	76
8. Danksagung	77

1. Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Einleitung: In vielen Studien konnte ein Endothelzellverlust nach perforierender Keratoplastik belegt werden, der deutlich die physiologische Endothelzellabnahme übersteigt. Die absolute postoperative Endothelzelldicke sowie der Verlust an Endothel über die Zeit sind entscheidend für die Transparenz und letztendlich die Prognose eines Transplantates. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde die Entwicklung der Endothelzelldicke nach perforierender Keratoplastik in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Erkrankung und der gewählten Trepanationsart (Excimerlaser ↔ mechanische Trepanation) untersucht.

Patienten und Methode: Bei 104 Patienten (35 Patienten mit Fuchs-Dystrophie, 33 Patienten mit Keratokonus, 36 Patienten mit „Sonstigen Indikationen“) wurde eine perforierende Keratoplastik durchgeführt. Die Trepanation erfolgte bei Spender- bzw. Empfängerhornhaut von epithelial entweder mittels 193-nm-Excimerlaser (11 Patienten mit Fuchs-Dystrophie, 12 Patienten mit Keratokonus, 7 Patienten mit „Sonstigen Indikationen“) oder mit einem mechanisch geführten Trepansystem (24 Patienten mit Fuchs-Dystrophie, 21 Patienten mit Keratokonus, 29 Patienten mit „Sonstigen Indikationen“). Die Auszählung der Endothelzelldicke erfolgte postoperativ nach 1,5, 6, 12, 18, 24 Monaten mit einem Spiegelmikroskop (SP-2000P, Firma Topcon). Mittels linearem bzw. exponentiellem Regressionsmodell wurde der Zellverlust als absoluter Zellverlust pro Jahr bzw. prozentualer Zellverlust pro Jahr bestimmt.

Ergebnisse: Alle Patienten: Die postoperative Endothelzelldicke war nach 1,5, 6, 12, 18, 24 Monaten bis auf den 6-Monatsbefund signifikant höher nach Excimerlaser-Trepanation ($p=0,011/0,492/0,011/0,004/0,010$). Mit linearem Regressionsmodell bestand kein signifikanter Unterschied des absoluten Endothelzellverlustes pro Jahr ($p=0,084$), mit exponentiellem Regressionsmodell konnte ein signifikanter Unterschied des prozentualen Endothelzellverlustes pro Jahr ($p=0,021$) zugunsten der Excimerlaser-Trepanation nachgewiesen werden.

Keratokonius-Patienten: Die postoperative Endothelzelldicke war nach 1,5, 6, 12, 18, 24 Monaten nur zum 24-Monatsbefund signifikant höher nach Excimerlaser-Trepanation als nach mechanischer Trepanation ($p=0,128/0,743/0,359/0,125/0,035$). Mit linearem Regressionsmodell besteht ein signifikanter Unterschied des absoluten Endothelzellverlustes

pro Jahr zugunsten der Excimerlaser-Trepanation ($p=0,015$), mit exponentiellem Regressionsmodell konnte kein signifikanter Unterschied des prozentualen Endothelzellverlustes pro Jahr ($p=0,088$) zwischen beiden Trepanationsverfahren nachgewiesen werden.

Fuchs-Dystrophie-Patienten: Die postoperative Endothelzellichte war nach 1,5, 6, 12, 18, 24 Monaten nur zum 1,5-Monatsbefund signifikant höher nach Excimerlaser-Trepanation als nach mechanischer Trepanation ($p=0,024/0,850/0,134/0,143/0,126$). Mit linearem/exponentiellem Regressionsmodell bestand kein signifikanter Unterschied des Endothelzellverlustes pro Jahr zwischen beiden Trepanationsverfahren ($p=0,287/p=0,121$).

„Sonstige Indikationen“: Die postoperative Endothelzellichte unterschied sich nach 1,5, 6, 12, 18, 24 Monaten zwischen Excimerlaser- und mechanische Trepanationsgruppe zu keinem Zeitpunkt signifikant ($p=0,648/1,000/0,412/0,166/0,673$). Mit linearem/exponentiellem Regressionsmodell bestand kein signifikanter Unterschied des Endothelzellverlustes pro Jahr zwischen beiden Trepanationsverfahren ($p=0,494/p=0,787$).

In der Gegenüberstellung der Endothelzellichte der einzelnen Diagnosegruppen nach Excimerlaser- oder mechanischer Trepanation konnte nur im Vergleich Fuchs↔Keratokonus je zur 12-Monatsuntersuchung grenzwertig ein signifikanter Unterschied mit höherer Endothelzellichte in der Gruppe Keratokonus gesehen werden ($p=0,041/0,048$). Allerdings war in dieser Gruppe die präoperative Endothelzellichte vor mechanischer Trepanation ebenfalls signifikant höher ($p=0,023$).

Schlussfolgerung: In den ersten 24 Monaten nach perforierender Keratoplastik zeigt sich bei der Gesamtheit der Patienten nach Excimerlaser-Trepanation eine signifikant höhere Endothelzellichte und ein signifikant niedrigerer prozentualer Endothelzellverlust pro Jahr. In der differenzierten Betrachtung der Diagnosegruppen Keratokonus, Fuchs-Dystrophie und „Sonstige Indikationen“ kann kein signifikanter Unterschied der Endothelzellichte bzw. des Endothelzellverlustes gesehen werden. Dies gilt auch für den Vergleich der Diagnosegruppen innerhalb der Trepanationsgruppen Excimerlaser↔mechanische Trepanation.

1.2 Abstract: Development of endothelial cell density after penetrating keratoplasty - comparison of Excimerlaser- and mechanical trephination

Introduction: Many studies report an endothelial cell loss after penetrating keratoplasty, that distinctly exceeds the physiological endothelial cell loss. The absolute postoperative endothelial cell density as well as the decay of endothelium over time are crucial for the transparency and ultimately for the prognosis of the graft. In this retrospective study, the development of endothelial cell density after penetrating keratoplasty was investigated depending on the underlying disease and the type of trephination (Excimerlaser vs. Mechanical).

Patients and Methods: In 104 patients (35 patients with Fuchs dystrophy, 33 patients with keratoconus, 36 patients with “other diagnoses”) a penetrating keratoplasty was performed. The trephination was performed at the donor and recipient cornea from the epithelial side either using 193-nm Excimerlaser laser (11 patients with Fuchs dystrophy, 12 patients with keratoconus, 7 patients with “other diagnoses”) or with a mechanically guided trephine (24 patients with Fuchs dystrophy, 21 patients with keratoconus, 29 patients with “other diagnoses”). The endothelial cell density was registered postoperatively after 1.5, 6, 12, 18, 24 months with a specular microscope (SP-2000P, Topcon). Using linear and exponential regression models the cell loss was determined as absolute cell loss per year and percental cell loss per year.

Results All patients: The postoperative endothelial cell density after 1.5, 6, 12, 18, 24 months - except the 6-month findings - was significantly higher after Excimerlaser-trephination ($p=0.011/0.492/0.011/0.004/0.010$). With linear regression model there was no significant difference in the absolute endothelial cell loss per year ($p=0.084$), according to an exponential regression model there was a significant difference in the percentage endothelial cell loss per year ($p=0.021$) in favor of Excimerlaser-trephination.

Keratoconus: The postoperative endothelial cell density after 1.5, 6, 12, 18, 24 months was - except the 24-month findings - not significantly different between Excimerlaser- and mechanical trephination ($p=0.128/0.743/0.359/0.125/0.035$). With linear regression model there was a significant difference in the absolute endothelial cell loss per year ($p=0.015$) in favor of Excimerlaser-trephination, according to an exponential regression model there was no significant difference in the percentage endothelial cell loss per year ($p=0.088$) between the two kinds of trephination.

Fuchs dystrophy: The postoperative endothelial cell density after 1.5, 6, 12, 18, 24 month did not differ significantly - except the 1.5-month finding - between Excimerlaser- and mechanical trephination ($p=0.024/0.850/0.134/0.143/0.126$). With linear/exponential regression model, the endothelial cell loss per year was not significantly different in favor of any kind of trephination ($p=0.287/p=0.121$).

"Other diagnoses": The postoperative endothelial cell density after 1.5, 6, 12, 18, 24 month did not differ significantly between Excimerlaser- and mechanical trephination ($p=0.648/1.000/0.412/0.166/0.673$). With linear/exponential regression model, the endothelial cell loss per year was not significantly different in favor of any kind of trephination ($p=0.494/p=0.787$).

In comparison of the endothelial cell density of the individual diagnostic groups within the Excimerlaser-/mechanical-trephination-group only the 12-month investigation of the couple Fuchs↔Keratokonius achieved borderline significance ($p=0.041/0.048$) with higher endothelial cell density in the group keratoconus. However, in this group the preoperative endothelial cell count in the mechanical-trephination-group was also significantly higher ($p=0.023$).

Conclusion: During the first 24 months after penetrating keratoplasty in contemplation of all included patients a significantly higher endothelial cell density and a significantly lower percentage of endothelial cell loss per year was observed after Excimerlaser-trephination. When considering the different diagnostic groups keratoconus, Fuchs dystrophy and "other diagnoses", no significant difference in endothelial cell density or endothelial cell loss was noticed. This is also true for the comparison of the diagnostic groups within the trephination groups Excimerlaser↔mechanical trephination.

2. Einleitung

2.1 Die Hornhaut

Die Kornea erfüllt am Auge unterschiedliche Funktionen. Zum einen ist sie die „Windschutzscheibe“ eines empfindlichen Organs und erfüllt somit eine Schutzfunktion vor äußeren Einflüssen. Zum anderen ermöglicht der Lichteintritt durch die Kornea erst das Sehen. Als brechendes Medium (Gesamtbrechkraft 43 dpt) ist die Hornhaut Teil des dioptrischen Apparates des Auges.

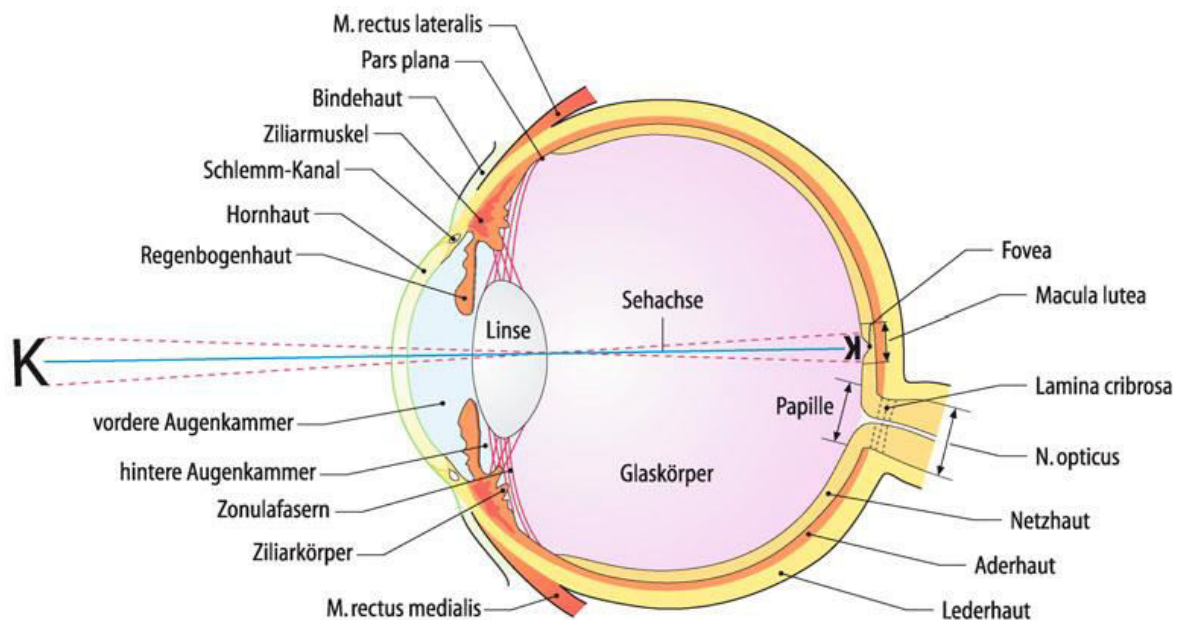


Abb. 1 Das menschliche Auge (Grehn 2011)

Sie liegt ähnlich einem Uhrglas eingelassen in der Sklera (Lederhaut) (Abb. 1). Der normale Durchmesser der Kornea liegt zwischen 10 und 13 mm. Die Hornhautdicke beträgt ca. 0,8 mm in der Peripherie, wobei sie nach zentripetal auf ca. 0,5 mm abnimmt (Smolin 1987). Der fünfschichtige histologische Aufbau wird in Abbildung 2 dargestellt. Von außen nach innen

gliedert sich die Hornhaut in ein mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel (Epithelium corneae) mit angrenzender Bowman-Lamelle (Lamina limitans anterior), Stroma (Substantia propria), Descemet-Membran (Lamina limitans posterior) und das Endothel (Endothelium corneae).

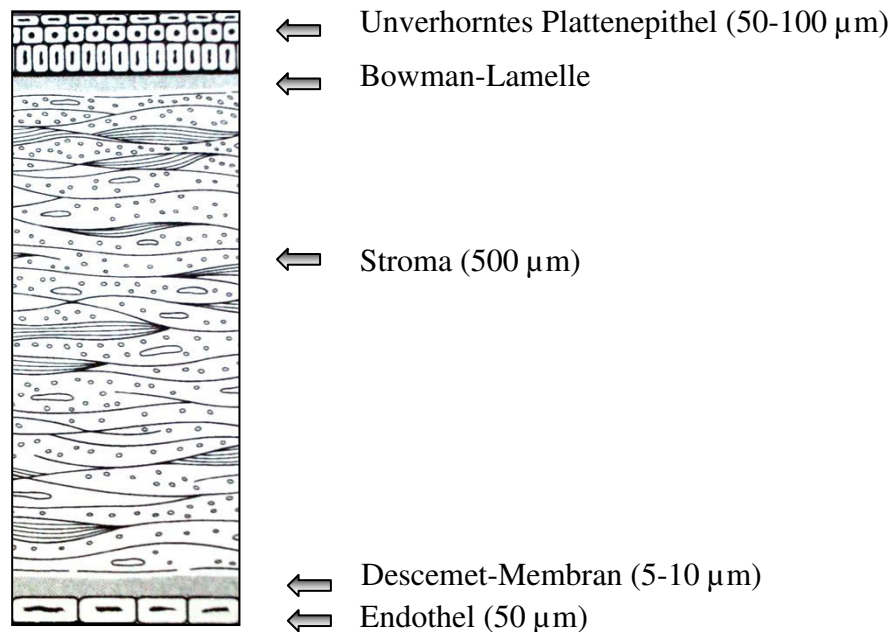


Abb. 2 Schnittbild der Kornea
(Tackmann)

Das mehrschichtige unverhornte Hornhautepithel dient dem mechanischen Schutz sowie der Keimabwehr und ist Teil des optischen Systems. Aufgrund einer hohen Mitoserate findet nach 7 bis 10 Tagen eine komplette Erneuerung der Epithelschichten durch die Stammzellen am Limbus statt (Anderhuber *et al.* 2002). Störungen der Epithelwundheilung werden nach einer Schädigung des Hornhautepithels und der Basalmembran gesehen. Es erfolgt eine schnelle Reepithelialisierung, die Anheftung an das Stroma ist jedoch verzögert. Sie kann über mehrere Monate erfolgen.

An das Epithel schließen sich die Basalmembran und die bindegewebige Bowman-Lamelle an, die der Hornhaut Stabilität verleiht. Das breite Hornhautstroma besteht aus parallelen Schichten von kollagenen Fasern. Die Descemet-Membran besteht vor allem aus widerstandsfähigen elastischen Fasern und wird lebenslang durch die innen angelagerten

Endothelzellen produziert (Augustin 2007). Das einschichtige Hornhautendothel besteht aus hexagonalen Zellen (Abb. 3). Es hat zum einen die passive Funktion einer Barriere mit Verhinderung eines willkürlichen Einströmens von Kammerwasser in die Hornhaut (Mishima *et al.* 1967), zum anderen eine Pumpfunktion mit aktivem Transport von Wasser aus der Hornhaut in die Vorderkammer (Maurice 1972).

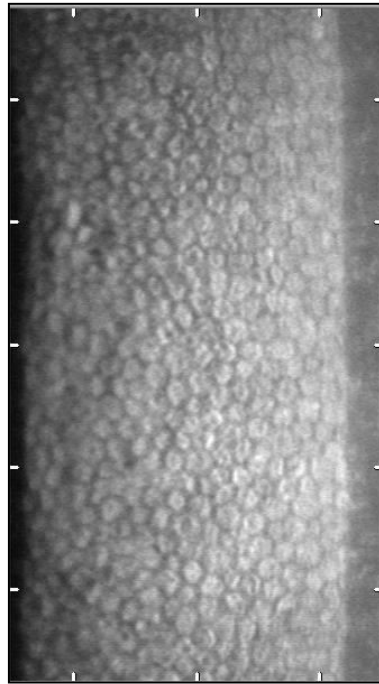


Abb. 3 Endothelzellschicht der Hornhaut
(Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes)

Im Gegensatz zum Epithel fehlt dem Endothel die Fähigkeit zur Regeneration und Restitution, weil keine Zellteilung stattfindet. Die Endothelzellzahl nimmt physiologisch im Laufe des Lebens ab. Im Durchschnitt beträgt die Endothelzelldichte zwischen 2000 und 3000 Zellen/mm² (Yee *et al.* 1985). Eine Dekompensation der Endothelzellfunktion wurde bei Zelldichten zwischen 300 und 500 Zellen/mm² beobachtet (Bourne *et al.* 1976). Als Folge kann es zur Ausbildung eines epithelialen und stromalen Ödems sowie epithelialer Bullae mit resultierender Visusdegradation kommen.

2.2 Erkrankungen der Hornhaut

Die Erkrankungen der Hornhaut werden in kongenitale oder konnatale Veränderungen, in Degenerationen, Dystrophien und erworbene Erkrankungen eingeteilt. Kongenitale und konnatale Veränderungen zeichnen sich durch einen abnormen Durchmesser und eine abnorme Form der Hornhaut aus. Hierzu zählen die Mikro-/Makrokornea, der Keratoglobus sowie der Keratokonus, auf den in einem eigenen Unterpunkt wegen der Relevanz für die vorliegende Arbeit gesondert eingegangen wird. Degenerative Prozesse unterschiedlicher Arten sind bekannt. Sie können altersbedingt sein und sich infolge von Ablagerungen bilden (z.B. Arcus lipoides) und/oder infolge von generalisierten Erkrankungen entstehen (z.B. Kayser-Fleischer-Ring bei Morbus Wilson). Dystrophische Hornhauterkrankungen sind erblich bedingte Erkrankungen des Hornhautstoffwechsels, die alle Schichten der Hornhaut betreffen können und zu kornealer Trübung mit konsekutiver Sehstörung führen. Als Vertreter dieser Gruppe wird die Fuchs-Dystrophie in einem Unterpunkt skizziert. Bei den erworbenen Erkrankungen spielen Verletzungen (mechanisch, chemisch, thermisch) und entzündliche Erkrankungen (Keratitis, Ulkus) eine Rolle. Nicht nur penetrierende/perforierende Prozesse, sondern auch erregerbedingte Keratitiden können fulminante Verläufe mit Einbeziehung aller kornealer Wandschichten zeigen, so dass eine sofortige notfallmäßige Intervention erforderlich wird.

2.2.1 Keratokonus

Der Keratokonus ist eine anlagebedingte Erkrankung von bisher weitgehend unbekannter Ätiologie, bei der es zur kegelförmigen Ausziehung und zu einer Verdünnung des Hornhautstromas kommt (Abb. 4). Die Prävalenz liegt bei etwa 55/100.000 Einwohnern und bevorzugt mit ca. 60% das männliche Geschlecht. Zumeist tritt die Erkrankung in der 2. bis 4. Lebensdekade auf und kann schubförmig oder progredient verlaufen (Zadnik *et al.* 1998). Zunächst ist meist ein Auge betroffen, im Verlauf häufig auch das andere. Eine Stagnation der Erkrankung wird zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr beobachtet.

Es besteht eine Assoziation zu Erkrankungen verschiedener Formenkreise: Genetische Aberrationen (Trisomie 21, Turner-Syndrom), Erkrankungen mit allergischer Disposition (Neurodermitis, Asthma bronchiale), Bindegewebserkrankungen (Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom).

Patho-anatomisches Substrat ist eine Ausdünnung des Hornhautstromas durch eine erhöhte Aktivität destruktiver Enzyme. Dies begünstigt eine Verformung der Hornhaut mit Vorwölbung und Ausbildung eines irregulären Astigmatismus.

Leitsymptome sind Sehverschlechterung, Verzerrtsehen oder Doppelkonturen. Die Therapie besteht zunächst in einem Ausgleich der irregulären Hornhautoberfläche und des Brechungsfehlers.



Abb. 4 Keratokonus

(Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes)

Im Anfangsstadium bietet sich eine Brillenanpassung oder die individuelle Anpassung von harten, formstabilen Kontaktlinsen an, die sogar je nach Verlauf eine definitive Versorgung darstellen. Bei progredientem Verlauf wird die Anwendung letztendlich durch eine nachlassende/fehlende Haftung der Kontaktlinse limitiert. Ein weiterer Nachteil ist eine Verschlechterung der kornealen Sauerstoffversorgung. Bei schlechtem Visus durch eine hohe Brechungsmyopie kann eine Implantation von Ringsegmenten erwogen werden. Hierbei werden zwei Ringe parallel zum Limbus nach vorangehender Tunnelpräparation in das tiefe Hornhautstroma eingefügt. Insgesamt kommt es dadurch zu einer Abflachung der zentralen Hornhautkurvatur. Dies führt zu einer Abnahme des Astigmatismus und zu einer Verbesserung des Visus (Siganos *et al.* 2003).

Eine weitere Behandlungsmethode ist die Applikation von Riboflavin (Vitamin B2) in Tropfenform und anschließende Bestrahlung mit UV-Licht. Es entsteht eine Quervernetzung von Kollagenfasern mit konsekutiver Stabilisierung der Hornhaut (Spörl *et al.* 1997). Letztendlich kann eine Verzögerung der Progression der Erkrankung erreicht werden. Wenn durch genannte Maßnahmen kein zufriedenstellendes Ergebnis mehr erreicht wird, kann eine Keratoplastik mit Ersetzen der eigenen durch eine Spenderhornhaut notwendig werden. Indikationen hierzu sind ein Visus $\leq 0,1$ mit bester Korrektur, eine zentrale Ausdünnung sowie eine zentrale Vernarbung (Bühren *et al.* 2011). Es kommen Verfahren zur perforierenden und zur lamellären Keratoplastik zur Anwendung. Nach aktuellem Stand konnte eine Überlegenheit eines Verfahrens nicht nachgewiesen werden (Bahar *et al.* 2008, Cohen *et al.*, Jones *et al.* 2009, Watson *et al.* 2004).

2.2.2 Fuchs-Dystrophie

Die Fuchs-Dystrophie ist eine autosomal dominant vererbte Hornhauterkrankung mit fast immer bilateralem Befall. Sie tritt mit zwei Häufigkeitsgipfeln im mittleren bzw. höheren Lebensalter (3. Dekade bzw. 5. Dekade) auf und verläuft progredient. Bei Frauen tritt die Erkrankung im Verhältnis 2,5-3:1 häufiger auf (Wilson *et al.* 1988). Sie zählt zum Formenkreis der dystrophischen Hornhauterkrankungen und zeichnet sich primär durch Endothelveränderungen sowie Veränderungen der Descemet-Membran aus. Durch voranschreitenden Untergang verliert der Endothelzellverband die suffiziente Entwässerungsfunktion. Patho-anatomisch findet sich zunächst ein vergrößertes polymorphes Endothel (Cornea guttata). Es kommt zu Flüssigkeitseinstrom und Quellung von Stroma und Epithel (Adamis *et al.* 1993) mit blasiger Abhebung des Epithels (Abb. 5). Im Verlauf tritt dann eine Eintrübung der Hornhaut sowie eine Vaskularisation und eine subepitheliale Fibrose auf (Adamis *et al.* 1993).

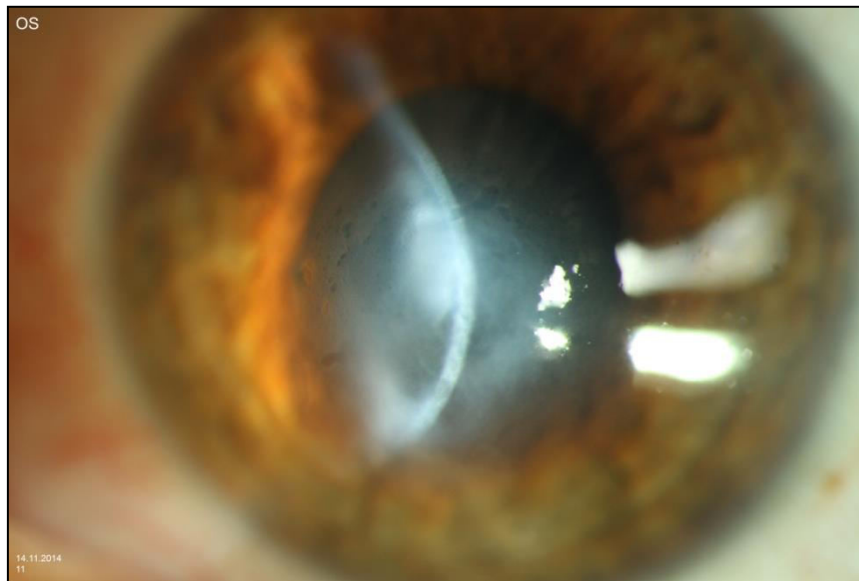


Abb. 5 Fuchs-Dystrophie
(Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes)

Klinisch imponiert eine initial schmerzlose Visusverschlechterung um die 4. bis 5. Lebensdekade (Waring *et al.* 1978). Beim Aufplatzen von Epithelblasen können schmerzhafte Erosionen entstehen. Bereits bevor Beschwerden bestehen, können die histologischen Veränderungen mittels Spaltlampe und Endothelmikroskopie gesehen werden.

Im nicht dekompensierten Stadium der Cornea guttata sind zunächst keine therapeutischen Maßnahmen indiziert. Im dekompensierten Stadium kann das Stroma- und Epithelödem durch die Gabe von hygroskopischen Tropfen (z. B. NaCl 5%) verringert werden. Ein Voranschreiten der Erkrankung kann so hinausgezögert, aber nicht aufgehalten werden. Letztendlich bleibt zur Visusverbesserung bzw. Beschwerdelinderung als kurativer Ansatz die Entscheidung zur Keratoplastik (Lisch *et al.*).

2.3 Die Keratoplastik

2.3.1 Geschichte der Keratoplastik

Bereits im alten Ägypten um 2000 v. Chr. wurden Narben und trübende Erkrankungen der Kornea mittels topischer Applikation von Mixturen sowie mit Ritualen, religiösen Zeichen und Geisterbeschwörung behandelt. Der erste invasive Angriff erfolgte nach Galens Konzept der Abrasio (130-200 v. Chr.) durch Einbringung einer Tinktur. Eine Idee, die noch Jahrhunderte später von Robert Mead (1775) verfolgt wurde. Erasmus Darwin (1731-1802) hatte erstmals die Idee vom Ersatz der Kornea mittels Trepanation und Guillaume Pellier de Quengsy (1750-1835) beschrieb eine künstliche Kornea aus Glas, gefasst in einem Silberring. Aber erst das 19. Jahrhundert war geprägt von – vorwiegend erfolglosen – Versuchen eines Hornhautersatzes. Karl Himly (1772-1837) leistete die Vorarbeit durch Hornhautverpflanzungen von Tier zu Tier (Kaninchen). Sein Student Franz Riesinger regte die Transplantation von Tier zum Mensch an und prägte 1824 den Begriff der „Keratoplastik“. 1838 gelang Richard Sharp Kissam eine lamelläre Transplantation vom Schwein zum Menschen. Allerdings kam es nach zwei Wochen zur Eintrübung und innerhalb von einem Monat zur Absorption des Transplantates. Die Ursachen des Scheiterns waren wiederholt frühe Eintrübungen und Infektionen. Es entwickelte sich zunehmend ein Bewusstsein für sorgfältige Lagerung und Behandlung des Spendergewebes, aseptische Chirurgie, Auswahl des Handwerkzeugs sowie für die Art der Platzierung und Befestigung des Transplantates. Zudem hielt ab Mitte des 19. Jahrhunderts die Anästhesie mittels Äther und Chloroform Einzug. Zu diesem Zeitpunkt bestanden bereits zwei Lager mit Verfechtungen der lamellären bzw. der perforierenden Methode. Ernst Fuchs (1851-1930) erkannte trotz wiederholter frustraner Transplantationsversuche den Vorteil von menschlichem im Vergleich zu tierischem Spendermaterial. Es war Eduard Konrad Zirm (1887-1944), dem am 7. Dezember 1905 die erste erfolgreiche perforierende Keratoplastik gelang (Zirm 1906). Die Transplantation bei Hornhautverätzung beider Augen verlief zumindest an einem Auge erfolgreich, und es zeigte sich nach 6 Monaten ein klares Transplantat. Durch weitere Verbesserungen der Operationswerkzeuge (Mikroskopie, Trepan), der Operationstechniken sowie durch strenge Asepsis und mit Einführung von Antibiotika (1940) und Kortikosteroiden im Verlauf konnten die Ergebnisse der Hornhauttransplantationen deutlich verbessert werden. Bald ergab sich ein neues Problem durch ein fehlendes Angebot an Spenderhornhäuten. Erstmals benutzte Vladimir Filatov

(1875–1956) Hornhäute Verstorbener und konservierte Augen in feuchten Gläsern. Er leistete damit die Vorarbeit zu den heutigen Hornhautbanken. Die erste Hornhautbank wurde 1944 von Richard Townley Paton (1901-1984) in New York gegründet und schon bald breitete sich ein Netzwerk an Hornhautbanken aus. Seit dieser Zeit hat sich der Ersatz von Hornhaut durch weitere Verbesserungen von Umfeld (Lagerungsmedien, HLA-Typisierung), Instrumentarien (Operationsmikroskop, Trepansystem) und Technik zu einer Routineoperation mit hoher Erfolgsrate entwickeln (Moffatt *et al.* 2005).



Abb. 6 Eduard Konrad Zirm
(www.medgadget.com)

2.3.2 Formen der Keratoplastik

Die Keratoplastik ist mit ca. 5200 Eingriffen jährlich in Deutschland die häufigste durchgeführte Transplantationsform (Seitz *et al.* 2004a). Nach dem Deutschen Keratoplastik-Register der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft war im Jahr 2008 das Verhältnis perforierender zu lamelläarer Keratoplastiken ca. 9:1 (Seitz 2010), im Jahr 2012 ca. 3:2 (Seitz *et al.* 2013).

Bei einer Keratoplastik wird irreguläre oder trübe Hornhaut durch eine homologe Spenderhornhaut ersetzt. Bei der Indikationsstellung kann eine Einteilung nach optischer

(Verbesserung der Sehschärfe), kurativer (Heilung der Erkrankung) oder tektonischer (Gewebestabilisierung) Indikation erfolgen (Abb. 7) (Seitz 1999).

Es werden perforierende und lamelläre Verfahren der Keratoplastik angewendet. Bei der häufigeren perforierenden Keratoplastik wird der Bulbus des Patienten eröffnet und die Empfängerhornhaut in gesamter Dicke ersetzt. Beim lamellären Verfahren werden jeweils nur bestimmte äquivalente Hornhautschichten gleicher Dicke übertragen, wobei der Bulbus nicht eröffnet wird. Man unterscheidet eine vordere bzw. hintere Form des lamellären Ersatzes. Bei der DALK (deep anterior lamellar keratoplasty) wird der vordere Abschnitt der Hornhaut inklusive des kompletten Stromaanteiles ausgetauscht. Bei der DS(A)EK (descemet stripping (automated) endothelial keratoplasty) werden die Descemet-Membran und die erkrankte Endothelzellschicht durch eine Spenderhornhautlamelle mit dünnem Stromaanteil ersetzt. Bei der DMEK (descemet membrane endothelial keratoplasty) werden die Descemet-Membran und die Endothelzellen durch Spendergewebe ersetzt (Lie *et al.* 2008).

2.3.3 Die perforierende Keratoplastik

Bei der perforierenden Keratoplastik wird die Empfängerhornhaut stets von epithelial, die Spenderhornhaut mit Hilfe einer künstlichen Vorderkammer bevorzugt von der Epithelseite (Sauer *et al.* 2003) mit einem Trepan unterschiedlichen Durchmessers jeweils mit Einbezug aller Hornhautschichten trepaniert. Nach Einbringung des Transplantates in das Transplantatbett wird zunächst mit transienten Einzelknüpfnähten („Situationsnaht“), dann mit einer doppelt fortlaufenden, gekreuzten Nylonnaht nach Hoffmann fixiert (Hoffmann 1976). Der erste Faden wird nach etwa 1 Jahr, der zweite nach etwa 1,5 Jahren entfernt.

Optische Indikation

Pathologische Krümmungen

Keratokonus

Keratoglobus

Keratotorus

Zentrale Trübungen

Dystrophien

Narben

Kurative Indikation

Endothel-Dekompensation

Primär: Fuchssche Dystrophie

Hintere polymorphe Dystrophie

Sekundär: nach intraokulärer Chirurgie

nach Transplantatreaktion

Tiefe Keratitis

Herpetisch

Akanthamöben

Tektonische Indikation

Traumatische Hornhautdefekte

Perforiertes Hornhautulkus

Infektiöse Keratitis

Rheumatoide Keratitis

Postoperative Wundfistel

nach antiglaukomatöser Therapie

Defekt nach „Blockexzision“ bei uvealen Tumoren

Abb. 7: Indikationen zur Keratoplastik (Seitz 1999)

2.3.4 Mechanische und Excimerlaser-Trepanation bei perforierender Keratoplastik

Zu unterscheiden sind mechanische und nicht-mechanische Trepanationsverfahren. Seit der ersten Hornhauttransplantation wurden die Keratoplastiken mit einem mechanischen Trepanationssystem durchgeführt. Im Rahmen einer mechanischen Trepanation wird ein Saugtrepan (z.B. guided trephine systeme (GTS) nach Krumeich (Abb. 8), Hessburg-Barron), ein Motortrepan oder ein Handtrepan verwendet.



Abb. 8 Krumeich GTS
(www.uniklinik-duesseldorf.de)

Dabei wird primär das Spendergewebe von der Leiche mit einem Handtrepan (15 mm Durchmesser) von der Epithelseite her entnommen. Spender- und Empfängerhornhaut werden während der Operation mit einem GTS bzw. einem Motortrepan von epithelial zugeschnitten, wobei das Spendergewebe auf einer künstlichen Vorderkammer aufgelagert wird (Krumeich 1990). Der Zuschnitt von endothelial ist zu vermeiden, da er zu einem „Unterschnitt“ auf dem Niveau der Descemet-Membran und damit zu einer Inkongruenz der Schnittränder führt (Seitz *et al.* 2006)

Zur mechanischen Trepanation des Patientenauges wird ebenfalls eines der oben genannten Trepansysteme verwendet, wobei die Anwendung eines Saugtrepans (Abb. 8) die Stabilität bei der Trepanation verbessert. Zusätzlich wird durch viskoelastische Substanzen die Vorderkammer tonisiert (Seitz *et al.* 2004b).

Seit 1989 besteht die Möglichkeit einer nicht-mechanischen Trepanationsmethode der Spender- und Empfängerhornhaut mittels Excimerlaser-Laser (1989) (Naumann *et al.* 1992, Naumann *et al.* 1993, Seitz *et al.* 1999) bzw. mittels Femtosekundenlaser (2007) (Steinert *et al.* 2007).

Bei der Excimerlaser-geführten Trepanation wird bei Gewinnung der Spenderhornhaut ein Korneoskleralscheibchen mit einem Durchmesser von 15 bis 16 mm entnommen und in eine künstliche Vorderkammer eingespannt. Wie oben beschrieben, wird ein viskoelastisches Mittel zur Tonisierung in die Kammer eingebracht. Anschließend wird eine Metallmaske mit einem Durchmesser zwischen 7,6 und 8,1 mm mit einer Dicke von 0,5 mm mit 8 nach außen liegenden Orientierungszähnen (Abb. 9a) auf die Hornhaut gelegt und horizontal ausgerichtet. Der Laserstrahl wird entlang der Außenseite der Maske geführt (Abb. 10), bis an einer Stelle eine Perforation eintritt. Es verbleibt stellenweise ein restlicher stromaler Anteil, der gemeinsam mit der Descemet-Membran mit einer Katzin-Schere durchtrennt wird (Seitz *et al.* 1998).

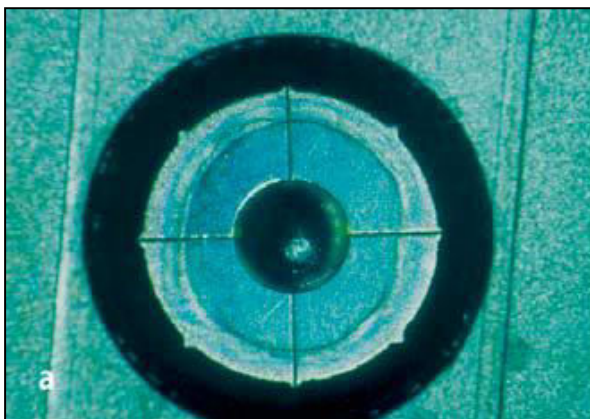


Abb. 9a Metallmaske auf Spenderhornhaut
mit Orientierungszähnen

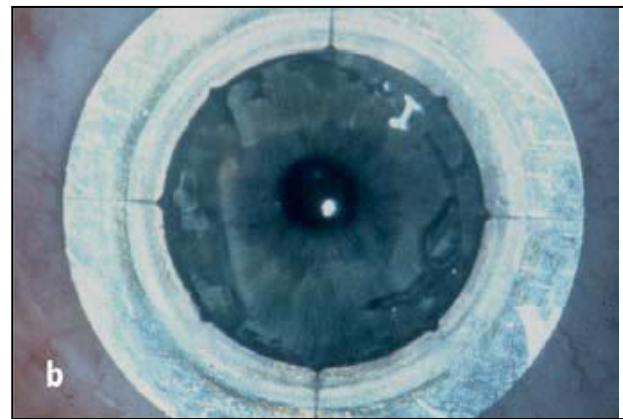


Abb. 9b Metallmaske auf Empfängerhornhaut
mit Orientierungskerben

(Seitz *et al.* 2004b)

Für die Trepanation der Empfängerhornhaut wird eine Metallmaske mit 8 nach außen liegenden Orientierungskerben (Abb. 9b) auf die Hornhaut gelegt und ebenfalls horizontal ausgerichtet. Im Gegensatz zur Spenderhornhaut wird der Laserstrahl am inneren Maskenrand bis zum Erreichen einer Perforation geführt (Abb. 10). Verbliebener stromaler Anteil und Descemet-Membran werden ebenfalls mittels Katzin-Schere durchtrennt. Der erwünschte Durchmesser der Empfängeröffnung liegt in der Regel zwischen 7,0 und 8,0 mm.

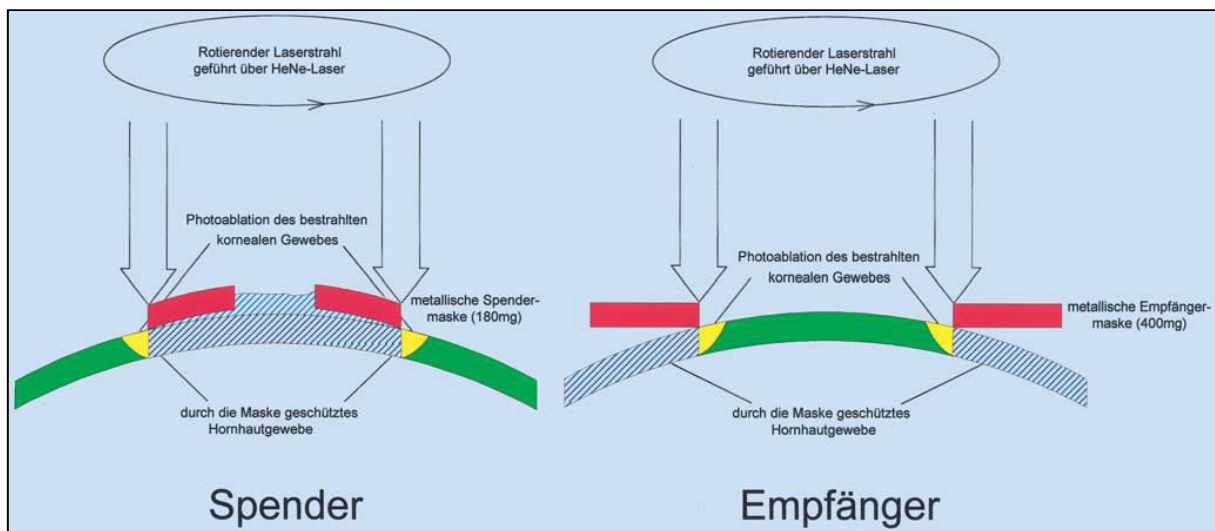


Abb. 10 Prinzip der nichtmechanischen Trepanation mittels 193-nm-Excimerlaser entlang einer Metallmaske im Sagittalschnitt. *Links:* Spendertrepanation. *Rechts:* Empfängertrepanation (Seitz *et al.* 2004b)

2.3.5 Peri- und postoperative Nachsorge

Direkt postoperativ beginnt die Nachsorge. In Abhängigkeit von der Diagnose und des Operateurs wurden 150 bis 250 mg Prednisolon und Azetazolamid und bei zugrundeliegender Herpeserkrankung bereits perioperativ Aciclovir verabreicht. Die lokale Behandlung erfolgte mit einem antibiotischem Schutz bis zur abgeschlossenen Reepithelialisierung (Ofloxacin Augensalbe) sowie zusätzlich mit Atropin Augensalbe und pflegenden Gelen (Seitz *et al.* 2004b). Nach Keratoplastik kommt eine lokale Immunmodulation mit Kortikosteroiden zur Anwendung (Bertelmann *et al.* 2003). Begonnen wird ab dem 5. postoperativen Tag, frühestens jedoch nach kompletter Reepithelialisierung. Typischerweise wird fünfmal täglich Prednisolonacetat über 6 Wochen gegeben, dann wird die Dosierung ausgeschlichen über 6 Monate bei jungen Patienten mit Keratokonus oder stromalen Dystrophien bzw. über 12

Monate bei älteren Patienten mit Fuchs-Dystrophie oder aphaken/pseudophaken bullösen Keratopathien. Bei ursächlicher herpetischer Erkrankung wird über Monate lokal Aciclovir verordnet (Seitz *et al.* 2004b). Bei Fadenentfernung wird je nochmals Prednisolon topisch ausschleichend für 4 bis 6 Wochen gegeben. Eine ausreichende Befeuchtung wird mit „künstlichen Tränen“ und pflegenden Gelen erreicht (Küchle *et al.* 2002).

Die ambulanten Verlaufskontrollen nach Operation werden in der Regel nach 6 Wochen, 3 Monaten, 6 Monaten und weiter vierteljährlich in der „Hornhautsprechstunde“ der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt. Die Entfernung des ersten Fadens erfolgt geplant nach 12 Monaten, die des zweiten Fadens in der Regel nach 24 Monaten.

2.3.6 Endothelzellverlust nach perforierender Keratoplastik

Nach perforierender Keratoplastik treten quantitative, qualitative und darauf basierende funktionelle Veränderungen des Endothels auf. Es kommt zu einem gegenüber der Normalbevölkerung ($0.6 \pm 0.5\%/Jahr$) (Bourne *et al.* 1997) erhöhten Endothelzellverlust, der im frühen postoperativen Verlauf am höchsten ist und sich nach Jahren egalisiert (Patel *et al.* 2005). Begründet wird dies mit morphologischen Veränderungen, die zu einer Instabilität im Endothel führen. In den ersten 1 bis 2 Monaten nach Keratoplastik kann eine Verdickung der Kornea als Ausdruck einer vorübergehenden Dysfunktion des Endothels beobachtet werden, die bei normalem postoperativem Verlauf zunächst komplett rückläufig ist (Zajacz 1972, Ehlers 1974). Im Langzeitverlauf jedoch nimmt die korneale Dicke zu. Außerdem wird eine kontinuierliche Abnahme des Anteils der hexagonalen Endothelzellen gesehen (Patel *et al.* 2005).

2.4 Fragestellung und Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, in einer retrospektiven Studie die Entwicklung der Endothelzelldichte nach Hornhauttransplantation in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung und der gewählten Trepanationsart (mechanisch vs. Excimerlaser) über einen Zeitraum von 24 Monaten zu untersuchen. Die Endothelzelldichte nimmt bereits physiologisch im Laufe des Lebens ab. Ein gesteigerter Endothelzellverlust nach perforierender Keratoplastik wurde bereits in einigen Studien belegt. Da ein wesentliches Ziel der modernen Keratoplastik ein möglichst endothelschonendes operatives Vorgehen ist, soll in dieser Arbeit gezeigt werden, ob die Wahl des Trepanationsverfahrens (mechanische Trepanation oder mittels Excimerlaser) zu einer signifikant höheren Endothelzelldichte bzw. einem signifikant niedrigeren Endothelzellverlust nach Transplantation und damit zu einer besseren Prognose für das Transplantatüberleben und die Transparenz nach einer Keratoplastik führt.

3. Patienten und Methodik

3.1 Patienten

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Von 104 Patienten (65 Frauen, 39 Männer), die sich zwischen 12/2000 bis 12/2006 einer perforierenden Keratoplastik unterzogen, wurden prä- und postoperative Daten aufgenommen. Es wurde neben dem pseudonymisierten Namen, Alter, Geschlecht und der indikationsgebenden Erkrankung des Empfängers das Alter des Spenders, der Entnahmezeitpunkt der Kornea post mortem (in Stunden), die Kulturdauer bis zur Transplantation (in Tagen), Tag der Operation sowie das Verfahren der Trepanation (Excimerlaser- bzw. mechanische Trepanation) erfasst. Zudem wurde als Zielmessgröße die Endothelzelldichte des Transplantates (in Zellen/mm²) prä- (Spender-Endothelzelldichte) sowie postoperativ im Verlauf in die Auswertung eingeschlossen. Die Zielmessgröße wurde mindestens über 24 Monate im Rahmen einer kompletten ophthalmologischen Kontrolluntersuchungen zu folgenden Untersuchungszeitpunkten erfasst: 1,5 Monate, 6 Monate, 12 Monate, 18 Monate, 24 Monate. In einigen Fällen wurden Untersuchungstermine nicht wahrgenommen bzw. Zwischenkontrollen, die vom genannten zeitlichen Nachsorgeschema abweichen, durchgeführt. Da die Nachuntersuchungen teils zeitlich von den geplanten Terminen differierten, wurden Zeitintervalle festgelegt, nach denen die erhobenen Daten ausgewertet wurden:

1. postoperativer Kontrolltermin nach 1,5 Monaten: Intervall 1-4 Monate
2. postoperativer Kontrolltermin nach 6 Monaten: Intervall 5-10 Monate
3. postoperativer Kontrolltermin nach 12 Monaten: Intervall 11-16 Monate
4. postoperativer Kontrolltermin nach 18 Monaten: Intervall 17-22 Monate
5. postoperativer Kontrolltermin nach 24 Monaten: Intervall 23-28 Monate

Alle aktenkundigen Nachuntersuchungen mit Zielmesswerten wurden pro Auge erfasst und nach Möglichkeit einem Untersuchungsintervall zugeteilt. Bei einigen Nachuntersuchungsterminen konnten einzelne Ziel-Parameter zum Teil nicht erhoben werden.

Es wurden Untersuchungsgruppen aus den dokumentierten Indikationen zur Keratoplastik gebildet:

- Untersuchungsgruppe „Keratokonius“
- Untersuchungsgruppe „Fuchs-Dystrophie“
- Untersuchungsgruppe „Sonstige Indikationen“ (enthält sämtliche Diagnosen, die zu einer perforierenden Keratoplastik führten, mit Ausnahme von Keratokonius und Fuchs-Dystrophie).

3.1.1 Alter der Spender und Empfänger

Das mittlere Alter der Spender lag bei 60,4 Jahren, wobei der jüngste 19 Jahre und der älteste 85 Jahre alt war (Median (MED) 62,0 Jahre, Standardabweichung (STD) 14,4 Jahre) (Abb. 11). Bei fünf Spendern konnte das Alter nicht ermittelt werden.

Das mittlere Alter der Empfänger lag bei 56,3 Jahren mit einer Spannweite von 19 bis 86 Jahren (MED 61,0 Jahre, STD 19,2 Jahre) (Abb. 12).

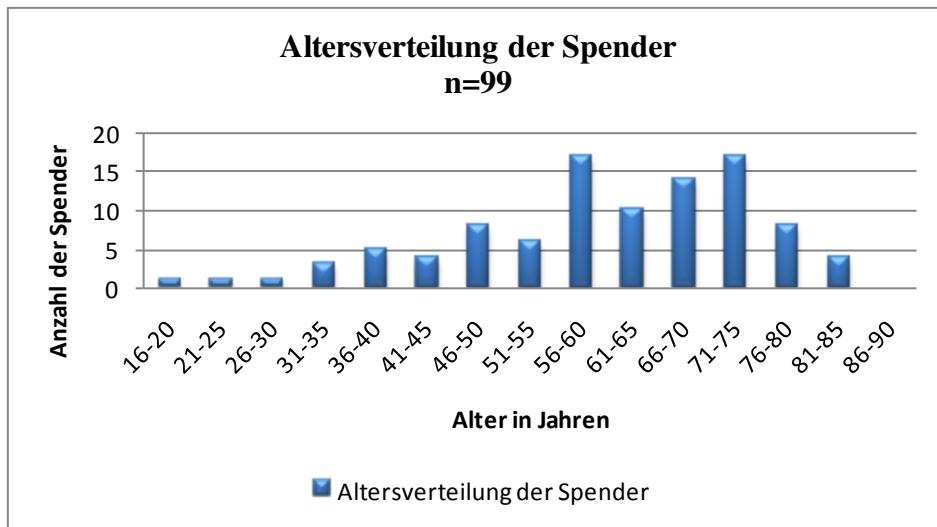


Abb. 11 Altersverteilung der Spender (n = Anzahl der Spender)

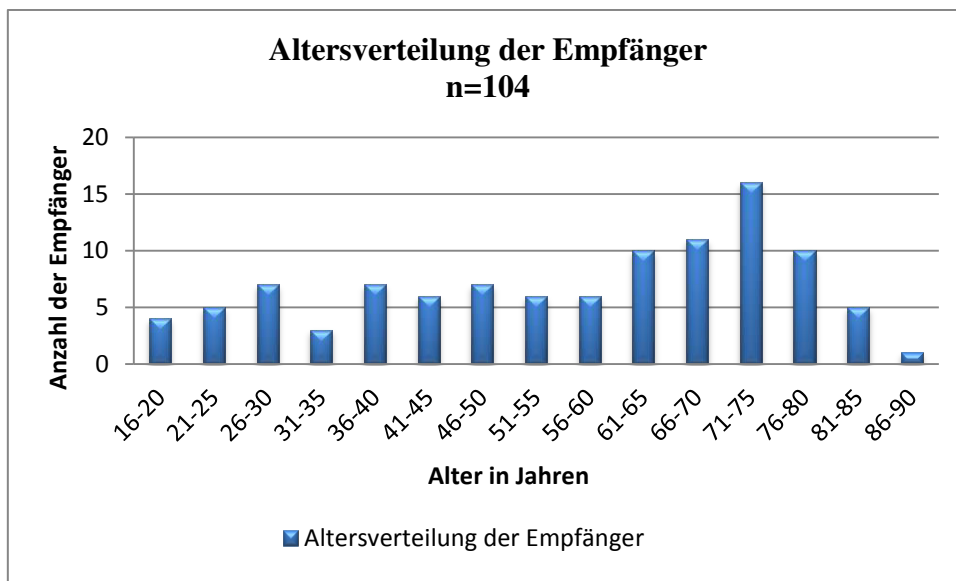


Abb. 12 Altersverteilung der Empfänger (n = Anzahl der Empfänger)

3.1.2 Spendergewebe und Kulturdauer

Bis zu der Spenderhornhautentnahme vergingen im Mittel 12,2 Stunden (h) (MED 7,0 h, STD 16,4 h). Die frühzeitigste Entnahme erfolgte 20 Minuten, die späteste 76 h nach Feststellung des Todes. In sechs Fällen ist die post-mortem Zeit nicht bekannt.

Die mittlere Kulturdauer betrug 21,1 Tage (d) (MED 21,0 d, STD 5,9 d). Die kürzeste Dauer lag bei 11 Tagen, die längste bei 52 Tagen. In fünf Fällen ist die Mediumzeit nicht bekannt. Der Mittelwert der präoperativen Endothelzellichte lag bei 2257 Zellen/mm² (MED 2266 Zellen/mm², STD 237 Zellen/mm²).

3.1.3 Verteilung der indikationsbildenden Erkrankungen

Die Verteilung der zugrundeliegenden Erkrankungen wird in Abbildung 13 dargestellt. Die vorherrschenden Diagnosen, die zur Keratoplastik führten, waren die Fuchs-Dystrophie sowie der Keratokonus.



Abb. 13 Häufigkeitsverteilung der indikationsbildenden Erkrankungen

3.2. Operationsverfahren und Trepanation

Die Trepanation zur Gewinnung der Spenderhornhaut sowie zur Bereitung des Tranplantatbettes am Empfängerauge erfolgte in 30 Fällen nichtmechanisch mittels 193 nm-Excimerlaser und in 74 Fällen mittels mechanischem Geführten Trepansystem. Die Art des mechanischen Trepansystems wurde nicht erfasst. Die Vorgehensweise bei den einzelnen Trepanationsmethoden wird im Punkt 2.3.4 erklärt.

Es wurden von den 104 Keratoplastiken 83 als alleinige perforierende Keratoplastik (Excimerlaser 24, mechanische Trepanation 59) und 21 im Rahmen einer Triple-Prozedur (Excimerlaser 6, mechanische Trepanation 15) durchgeführt (Abb. 14). In 57 Fällen (54,8 %) wurde das rechte, in 47 Fällen (45,2 %) das linke Auge operiert. Bei 5 Patienten handelte es sich um eine Re-Keratoplastik.

Unter einer Triple-Prozedur versteht man die Kombination einer perforierenden Keratoplastik mit extrakapsulärer Kataraktextraktion und Implantation einer Intraokularlinse (Hinterkammerlinse).

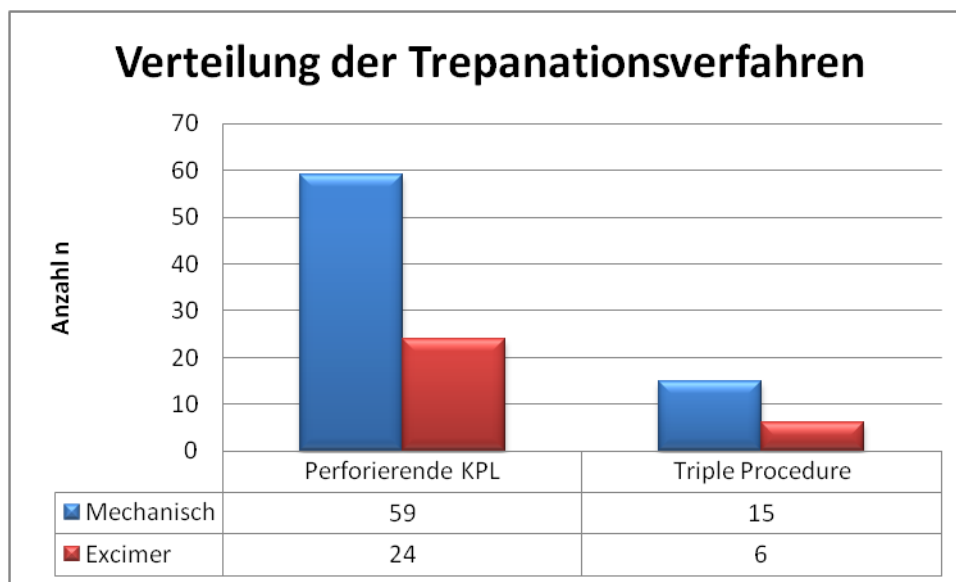


Abb. 14 Häufigkeitsverteilung der Excimerlaser- bzw. der mechanischen Trepanationen

Präoperative Daten						
	Alle	Exc	Mech	KK	FD	SO
Mittl. Alter Spender (Jahre)	60	63	59	49	69	62
Mittl. Alter Empfänger (Jahre)	56	52	58	37	70	61
Mittl. Post-mortem-Zeit (Stunden)	12,2	18,6	10,2	12,9	16,0	7,9
Mittl. Mediumzeit (Tage)	21,1	19,0	21,9	21,7	20,0	21,5
Anteil w/m	39/65	18/12	47/27	15/18	28/7	22/14
Auge re/li	57/47	14/16	43/31	20/13	20/15	17/19
Mittl. prä-operative Endothelzelldichte der Spender-HH nach Kultivierung (Zellen/mm²)	2257	2291	2243	2354	2197	2227
Exc.: Excimerlaser				SO: Sonstige Indikationen		
KK: Keratokonus				Spender-HH: Spender-Hornhaut		
FD: Fuchs-Dystrophie				re/li: rechts/links		
Mech: mechanische Trepanation				w/m: weiblich/männlich		
Mittl.: Mittlere						

Tab. 1 Demographische Daten und präoperative Spender-Endothelzelldichte in Bezug zu den verschiedenen Erkrankungsgruppen und Trepanationsverfahren

3.3 Zielparameter

Endothelzelldichte:

Die Bestimmung der Endothelzelldichte erfolgte präoperativ mit dem Spiegelmikroskop Leica DM IL bzw. postoperativ mittels Non-Contact-Spiegelmikroskop Topcon SP-2000P. Die Messung erfolgte durch Auswahl des Endothelausschnittes, Vorgabe der Zählfeldgröße mit Ausschnittsvergrößerung und manueller Markierung des Zellzentrums („Center“-Methode) (Abb. 15). In der anschließenden Analyse werden Anzahl der Zellen, analysierter Bereich (in μm^2), Zelldichte (in Zellen/ mm^2), Zellgrößen (minimale/ maximale/ durchschnittliche Zellgröße) und statistische Parameter (Standardabweichung, Variationskoeffizient, gemittelter Fehler) aufgeführt.

Haupteinflussgröße auf die Endothelzellmessung ist die subjektive Markierung des Zellzentrums. Bei schlechtem Kontrast werden Zellgrenzen eventuell nicht klar erkannt, so dass eine Messung fehlerhafte Zellzahlen/-größen ermitteln kann. Über Filter kann eine Kontrastverbesserung erreicht werden. Eine weitere Einflussgröße auf die gemessene Endothelzelldichte ist die Fokustiefe, da sich durch sie die effektive Vergrößerung linear verändert. Bei dünner Hornhaut wird eine höhere, bei dicker Hornhaut eine verminderte Zelldichte ermittelt. Dies muss vom Untersucher mittels Korrekturformel berücksichtigt werden. Der Gesamtfehler der „Center“-Methode liegt bei 0,5-5% (McCarey *et al.* 2008).

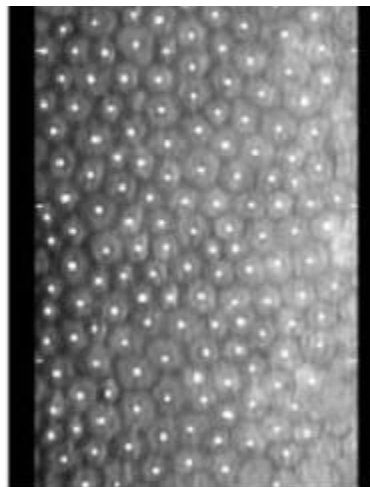


Abb. 15 Markierung des Endothelzellzentrums („Center“-Methode) im Zählfeld
(McCarey *et al.* 2008)

In der vorliegenden Arbeit wurden die ermittelten Endothelzellichten dem entsprechenden Untersuchungszeitpunkt (Untersuchungsintervall) sowie zu der entsprechenden Indikationsgruppe bzw. nach Art der Trepanation zugeordnet.

Anhand der aktenkundigen Werte wurden folgende Parameter zu dem präoperativen bzw. den jeweiligen postoperativen Kontrollterminen tabellarisch aufgelistet:

- Anzahl der untersuchten Patienten
- Endothelzellichte (Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (STD))
- Absoluter Endothelzellverlust (MW \pm STD): Differenz zwischen der Endothelzellichte zum Zeitpunkt der Untersuchung und der präoperativen Endothelzellichte der Spender-Hornhaut, gemessen in der Hornhautbank
- Relativer Endothelzellverlust: Quotient aus absolutem Endothelzellverlust und der präoperativen Endothelzellichte der Spender-Hornhaut, gemessen in der Hornhautbank

3.4 Datenverarbeitung und statistische Methoden

Die Datenerfassung, Auswertung, Graphikerzeugung und der Quellennachweis erfolgten mittels der unten angegebenen Anwendungsprogramme:

Word 2007	Microsoft Corp., Redmont, USA
Excel 2007	Microsoft Corp., Redmont, USA
SPSS Statistics 19.0	IBM, New York, USA
End Note 9	Thomson Reuters, Carlsbad, USA

Die Daten wurden mittels eines standardisierten Fragebogens aus Patientenakten ermittelt und in einer Excel-Datenmatrix dokumentiert. Die Auswertung und Graphikerzeugung erfolgte mit Excel 2007 bzw. mit SPSS 19.0. Zur Erhebung der Quellennachweise und Bibliographie wurde End Note 9 verwendet.

Mit Hilfe der erfassten Parameter wurden die geschilderten Fragestellungen behandelt. Es wurde zunächst eine allgemeine deskriptive Statistik anhand der demographischen, der spender-/kulturspezifischen, der indikationsbezogenen und der operationsbezogenen Daten erstellt (3.1.1., 3.1.2). Aufgeführt wurden Minimum, Maximum, Mittelwert \pm

Standardabweichung, Median. Numerische Ergebnisse der Zielparameter (3.3 Zielparameter) wurden deskriptiv als $MW \pm STD$ angegeben.

Als statistischer nichtparametrischer Test wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test gewählt, um die Signifikanz der Übereinstimmung zweier unabhängiger Gruppen zu überprüfen. Die Berechnung des Vertrauensbereiches und des Konfidenzintervalles erfolgte zweiseitig mit einer Wahrscheinlichkeit von $p = 95\%$. Es wurde jeweils mit zweiseitig formulierten Gegenhypothesen geprüft. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angegeben. Bei einem Wert von $p < 0,05$ bestand ein signifikanter Unterschied.

Für eine Längsschnittanalyse wurde ein lineares- bzw. ein exponentielles Regressionsmodell angewendet, um den Zellverlust als „Zellverlust pro Jahr“ bzw. „prozentualen Zellverlust pro Jahr“ darzustellen (Langenbacher *et al.* 2000). Voraussetzung war ein Zeitverlauf mit mindestens 3 validen Endothelzellbefunden.

4. Ergebnisse

4.1. Präoperative Spender-Endothelzelldichte

Die präoperative Endothelzelldichte der Spenderhornhäute aller Patienten lag bei 2257 ± 237 Zellen/mm² (MW \pm STD) bei einem Median von 2266 Zellen/mm², wobei die geringste Endothelzelldichte 1833 Zellen/mm² und die höchste 2815 Zellen/mm² betrug. Bei 3 Patienten (je ein Patient mit Fuchs-Dystrophie, Keratokonus und sonstige Indikation), die eine mechanische Trepanation erhielten, ist die Endothelzelldichte des Transplantates vor Operation nicht bekannt. Es zeigt sich nach linearer Regression eine Korrelation zwischen Alter des Spenders und der Endothelzelldichte. Mit zunehmendem Alter nimmt die Endothelzelldichte pro Lebensjahr um ca. 6,1 Zellen/mm² ab.

In den Gruppen „Excimerlaser“ (MW \pm STD 2291 \pm 216 Zellen/mm², MED 2254 Zellen/mm²) und „mechanische Trepanation“ (MW \pm STD 2243 \pm 245 Zellen/mm² MED 2266 Zellen/mm²) bestand vor Aufteilung in die Untergruppen keine signifikante Differenz hinsichtlich der Ausgangsendothelzelldichte ($p = 0,506$).

In den Gruppen „Keratokonius“ (MW \pm STD 2354 \pm 230 Zellen/mm², MED 2343 Zellen/mm²), „Fuchs-Dystrophie“ (MW \pm STD 2197 \pm 108 Zellen/mm², MED 2223 Zellen/mm²) und „Sonstige Indikationen“ (MW \pm STD 2227 \pm 296 Zellen/mm², MED 2266 Zellen/mm²) unterschied sich die präoperative Spender-Endothelzelldichte jeweils signifikant im Vergleich Fuchs-Dystrophie \leftrightarrow Keratokonus im Gesamtkollektiv (FD: MW \pm STD 2197 \pm 108 Zellen/mm², KK: MW \pm STD 2354 \pm 230 Zellen/mm², $p = 0,006$) und in der Gruppe mechanische Trepanation (FD: MW \pm STD 2199 \pm 103 Zellen/mm², KK: MW \pm STD 2350 \pm 230 Zellen/mm², $p = 0,023$). Die Keratokonus-Patienten hatten jeweils eine signifikant höhere präoperative Endothelzelldichte der Spenderhornhaut (Tab. 2).

Indikationsgruppe	Präoperative Spender-Endothelzelldichte				p-Wert ¹
	Excimerlaser		Mechanische Trepanation		
Fuchs-Dystrophie (FD)	n	11	n	23	0,913
	MW±STD	2191±122	MW±STD	2199±103	
	MED	2206	MED	2264	
	Min-Max	1955-2337	Min-Max	2013-2355	
Keratokonius (KK)	n	12	n	20	0,954
	MW±STD	2362±267	MW±STD	2350±230	
	MED	2322	MED	2355	
	Min-Max	2018-2815	Min-Max	2020-2799	
Sonstige Indikationen (SO)	n	7	n	28	0,263
	MW±STD	2327±201	MW±STD	2201±313	
	MED	2229	MED	2225	
	Min-Max	2065-2656	Min-Max	1000-2679	
p-Wert ²	FD↔KK: 0,006 FD↔SO: 0,279 KK↔SO: 0,136	FD↔KK: 0,190 FD↔SO: 0,126 KK↔SO: 0,967	FD↔KK: 0,023 FD↔SO: 0,649 KK↔SO: 0,119		

Tab. 2 Präoperative Endothelzelldichte der Spenderhornhaut für die verschiedenen Diagnosegruppen nach Aufteilung auf die Trepanationsverfahren. ¹Vergleich der präoperativen Spender-Endothelzelldichte innerhalb einer Diagnosegruppe nach Trepanationsverfahren (Mann-Whitney-U-Test). ²Vergleich der präoperativen Spender-Endothelzelldichte der Diagnosegruppen im Gesamtkollektiv bzw. innerhalb des jeweiligen Trepanationsverfahrens (Mann-Whitney-U-Test).

4.2 Absoluter und relativer Endothelzellverlust aller Patienten

Gezeigt wird hier die absolute und relative Entwicklung der Endothelzelldichte in der Gesamtheit der Patienten. Es sind daher alle indikationsgebenden Erkrankungen eingeschlossen. Die Nachbeobachtungsdauer der Gruppen Excimerlaser (MW±STD 26,2±2,1 Monate) und mechanische Trepanation (MW±STD 26,8±1,4 Monate) unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,423$). Zu den geplanten Nachuntersuchungsintervallen (siehe 3.1) konnten je zwischen 63 Patienten (60,8 %) bis 77 Patienten (74,0 %) zugeordnet werden (Tab. 3).

In Tabelle 3 ist die Anzahl der untersuchten Patienten, die Endothelzelldichte, der absolute Endothelzellverlust sowie der relative Endothelzellverlust seit der Operation zum Zeitpunkt der jeweiligen Kontrolle für die Gesamtheit der Patienten bzw. nach Art der Trepanation aufgeführt. Abbildung 16 zeigt die Endothelzelldichte über 24 Monate für die Gesamtheit aller Patienten bzw. im Vergleich Excimerlaser zu mechanischer Trepanation. Es handelt sich

hier und in den folgenden Abbildungen jeweils um Momentaufnahmen. Die eingezeichneten Verbindungslinien zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten dienen der Interpolierung und Veranschaulichung.

Es stellte sich bei der Gesamtheit der Patienten ein mittlerer absoluter Endothelzellverlust von 760 ± 441 Zellen/mm² (MW \pm STD) nach 12 Monaten dar. Das entspricht einem relativen Zellverlust von 33,7 % gegenüber der präoperativen Endothelzellichte der Spenderhornhaut. Nach 24 Monaten zeigte sich insgesamt ein mittlerer absoluter Endothelzellverlust von 1050 ± 469 Zellen/mm² (MW \pm STD). Das entspricht einem relativen Zellverlust von 46,5 % gegenüber der präoperativen Endothelzellichte der Spenderhornhaut. In der Differenzierung nach Art der Trepanation fällt ein deutlich geringerer absoluter Endothelzellverlust im 12- bzw. 24-Monatsverlauf nach Excimerlaser-Trepanation (MW \pm STD 577 ± 368 Zellen/mm² bzw. 859 ± 360 Zellen/mm²) gegenüber der mechanischen Trepanation (MW \pm STD 845 ± 450 Zellen/mm² bzw. 1155 ± 492) auf. Dies entspricht einem relativen Zellverlust in der Excimerlaser-Gruppe von 25,1% bzw. 37,5% und in der Gruppe mit mechanischer Trepanation von 37,7% bzw. 51,1% gegenüber der präoperativen Spender-Endothelzellichte. Statistisch besteht im postoperativen Verlauf nach 1,5 Monaten, 12 Monaten, 18 Monaten und 24 Monaten ein signifikant geringerer Endothelzellverlust nach Excimerlaser-Trepanation gegenüber der mechanischen Trepanation. In der 6-Monats-Kontrolle konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden (Tab. 4)

Nach linearem Regressionsmodell besteht zwischen beiden Trepanationsverfahren kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des absoluten Endothelzellverlustes pro Jahr ($p = 0,084$). Nach exponentiellem Modell ist der prozentuale Verlust pro Jahr in der Excimerlaser-Gruppe allerdings signifikant niedriger ($p = 0,021$) (Tab. 5).

Entwicklung der EZD: Alle Indikationen						
	Postoperative Kontrolle (Monate)	Zeit (Monate)	(n)	EZD (EZ/mm ²)	Absoluter EZV (EZ/mm ²)	Relativer EZV (%)
Gesamt		präoperativ	101	2257±237		
	1,5	1,9±0,6	73	1935±339	324±317	14,4
	6	6,6±1,5	70	1781±414	509±370	21,5
	12	13,0±1,6	77	1538±479	760±441	33,7
	18	19,1±1,6	63	1421±466	860±448	38,1
	24	26,6±2,3	64	1217±497	1050±469	46,5
Excimerlaser		präoperativ	30	2291±216		
	1,5	1,9±0,7	19	2090±217	161±241	7,0
	6	6,1±1,1	20	1811±354	484±303	21,1
	12	12,9±1,7	24	1747±421	577±368	25,1
	18	19,5±1,7	21	1676±319	635±327	27,7
	24	26,2±2,1	22	1443±478	859±360	37,5
Mech Trep		präoperativ	74	2243±245		
	1,5	1,9±0,6	54	1881±358	383±322	17,0
	6	6,8±1,5	50	1748±438	520±398	23,2
	12	13,0±1,6	53	1444±478	845±450	37,7
	18	18,8±1,5	42	1293±451	981±451	43,7
	24	26,8±1,4	42	1098±469	1155±492	51,5

EZ: Endothelzellen
EZD: Endothelzelldichte
EZV: Endothelzellverlust

Mech Trep: Mechanische Trepanation
n: Anzahl der Patienten

Tab. 3 Verlauf der Endothelzelldichte sowie des absoluten und relativen Endothelzellverlustes bei der Gesamtheit der Patienten sowie nach mechanischer bzw. Excimerlaser-Trepanation. EZD: mittlere Endothelzelldichte (MW±STD) zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten. Absoluter Endothelzellverlust (MW±STD): Differenz zwischen der Endothelzelldichte zum Zeitpunkt der Untersuchung und der präoperativen Endothelzelldichte der Spender-Hornhaut. Relativer Endothelzellverlust: Quotient aus absolutem Endothelzellverlust und der präoperativen Endothelzelldichte der Spender-Hornhaut.

<u>Alle Patienten:</u> Excimerlaser/ mechanische Trepanation	EZD präoperativ (Spender)	EZD nach 1,5 Monaten	EZD nach 6 Monaten	EZD nach 12 Monaten	EZD nach 18 Monaten	EZD nach 24 Monaten
p-Wert ¹	0,506	0,011	0,492	0,011	0,004	0,010

Tab. 4 Vergleich der Endothelzellichte der Gesamtheit der Patienten (Tab. 3) über 24 Monate: Prüfung auf Signifikanz nach mechanischer bzw. Excimerlaser-Trepanation; ¹Mann-Whitney-U-Test (EZD: Endothelzellichte)

Alle Diagnosen	Linear (Zellen/mm ² /Jahr)	Exponentiell (% pro Jahr)
Alle Patienten	-378±275 (-1488; 144)	-25,2±20,2 (-89,8; 8,7)
Excimerlaser	-300±217 (-864; 144)	-16,8±14,4 (-56,5; 8,7)
Mechanische Trepanation	- 413±293 (-1488; 83)	- 29,0±21,0 (-89,8; 3,9)
p-Wert ¹	0,084	0,021

Tab. 5 Absoluter und relativer Endothelzellverlust pro Jahr, ermittelt an einem linearen und exponentiellen Regressionsmodell für die Gesamtgruppe sowie die Gruppen Excimerlaser und mechanische Trepanation (Mittelwert±Standardabweichung, Minimum; Maximum); ¹Vergleich Eximer ↔ mechanische Trepanation (Mann-Whitney-U-Test)

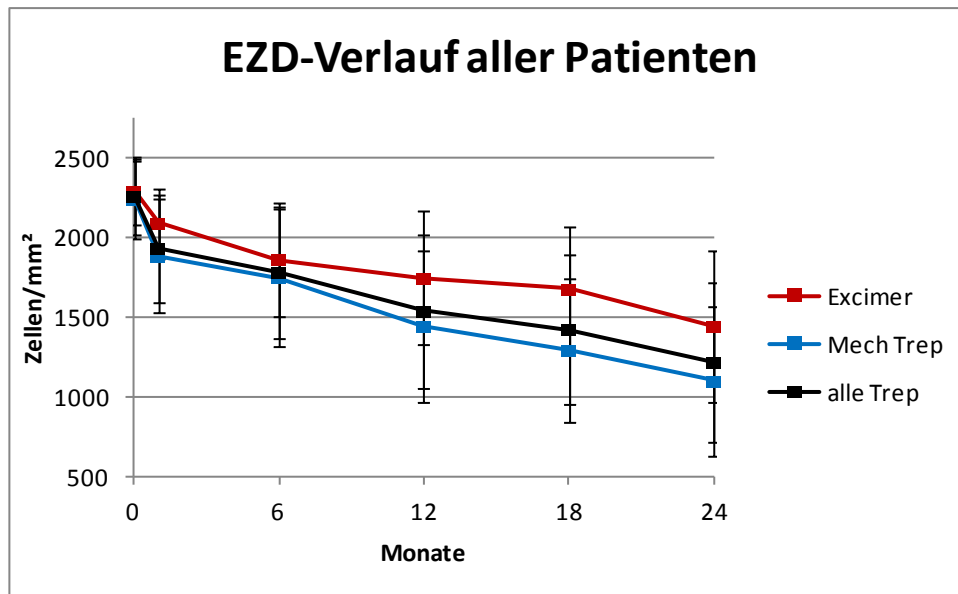


Abb. 16 Verlauf der Endothelzellichte der Gesamtheit der Patienten mit allen Diagnosen über 24 Monate nach Transplantation der Spender-Hornhaut: Darstellung für die Gesamtgruppe sowie die Gruppen mechanische- und Excimerlaser-Trepanation (EZD: Endothelzellichte, Mech Trep: mechanische Trepanation, alle Trep: alle Trepanationsverfahren)

4.3 Absoluter und relativer Endothelzellverlust bei Keratokonus

Gezeigt wird hier die absolute und relative Entwicklung der Endothelzelldichte aller eingeschlossenen Patienten mit Keratokonus. Die Nachbeobachtungsdauer der Gruppen Excimerlaser (MW±STD 26,2±2,1 Monate) und mechanische Trepanation (MW±STD 25,6±2,0 Monate) unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,164$). Zu den geplanten Nachuntersuchungen (nach 1.5 Monaten, 6 Monaten, 12 Monaten, 18 Monaten, 24 Monaten) erschienen je zwischen 23 Patienten (67,6 %) bis 28 Patienten (82,3 %) (Tab. 6). Ein Unterschied besteht in der Anzahl der beobachteten Fälle der jeweiligen Untersuchungsgruppen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten, da ursprünglich insgesamt $n=20$ Fälle einer mechanischen- und $n=12$ Fälle einer Excimerlaser-Trepanation zugeführt wurden. Die mittlere präoperative Spender-Endothelzelldichte war nahezu gleich (Excimerlaser: MW±STD 2362±267 Zellen/mm², mechanische Trepanation: MW±STD 2350±230 Zellen/mm²) ($p = 0,954$).

Tabelle 6 zeigt die Anzahl der untersuchten Patienten, die Endothelzelldichte, den absoluten Endothelzellverlust sowie den relativen Endothelzellverlust seit der Operation zum Zeitpunkt der jeweiligen Kontrolle für alle Patienten mit Keratokonus bzw. nach Art der Trepanation.

Die Abbildung 17 zeigt die Endothelzelldichte über 24 Monate nach Transplantation der Spenderhornhaut für alle Patienten mit Keratokonus bzw. für die Gruppen Excimerlaser-Trepanation und mechanische Trepanation. Es stellte sich bei der Gesamtheit der Keratokonus-Patienten ein mittlerer absoluter Endothelzellverlust von 643±453 Zellen/mm² (MW±STD) nach 12 Monaten dar. Das entspricht einem relativen Zellverlust von 27,3% gegenüber der präoperativen Spender-Endothelzelldichte. Nach 24 Monaten zeigte sich insgesamt ein absoluter Endothelzellverlust von 963±502 Zellen/mm² (MW±STD). Das entspricht einem relativen Zellverlust von 40,9 % gegenüber der präoperativen Spender-Endothelzelldichte (Tab. 6).

In der Differenzierung nach Art der Trepanation fällt ein geringerer absoluter Endothelzellverlust im 12- bzw. 24-Monatsverlauf nach Excimerlaser-Trepanation (MW±STD 498±182 Zellen/mm² bzw. 695±205 Zellen/mm²) gegenüber der mechanischen Trepanation (MW±STD 736±550 Zellen/mm² bzw. 1149±567 Zellen/mm²) auf. Dies entspricht einem relativen Zellverlust in der Excimerlaser-Gruppe von 21,1% bzw. 29,4% und

in der Gruppe der mechanischen Trepanation von 31,3% bzw. 48,8% gegenüber der präoperativen Spender-Endothelzelldichte. Statistisch besteht in der 24-Monats-Kontrolle ein signifikant geringerer Endothelzellverlust nach Excimerlaser-Trepanation gegenüber der mechanischen Trepanation ($p = 0,035$). Für die anderen Untersuchungszeitpunkte kann kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Tab. 7).

Nach linearem Regressionsmodell besteht nach Excimerlaser-Trepanation im Vergleich mit der mechanischen Trepanation ein signifikant geringerer absoluter jährlicher Endothelzellverlust ($p = 0,015$). Mit dem exponentiellen Modell ist der prozentuale Verlust pro Jahr allerdings nicht signifikant ($p = 0,088$) (Tab. 8).

Entwicklung der EZD bei Keratokonus						
	Postoperative Kontrolle (Monate)	Zeit (Monate)	(n)	EZD (EZ/mm ²)	Absoluter EZV (EZ/mm ²)	Relativer EZV (%)
Gesamt		präoperativ	32	2354±230		
	1,5	1,9±0,7	25	2070±336	273±176	11,6
	6	6,3±1,4	25	1903±280	509±308	21,6
	12	12,9±1,6	28	1735±475	643±453	27,3
	18	19,4±1,4	25	1520±470	832±418	35,3
	24	26,1±2,1	23	1381±524	963±502	40,9
Excimerlaser		präoperativ	12	2362±267		
	1,5	1,7±0,7	9	2168±249	214±207	9,1
	6	5,8±0,8	9	1954±163	491±194	20,7
	12	3,2±1,8	11	1887±273	498±182	21,1
	18	19,9±1,4	11	1724±390	652±222	27,6
	24	26,2±2,1	9	1693±400	695±205	29,4
Mech Trep		präoperativ	20	2350±230		
	1,5	2,0±0,7	16	2015±372	309±358	13,1
	6	5,8±1,5	16	1874±325	520±366	22,1
	12	12,9±1,6	17	1636±555	736±550	31,3
	18	19,0±1,2	14	1360±477	983±490	41,8
	24	25,6±2,0	14	1180±504	1149±567	48,8

EZ: Endothelzellen
EZD: Endothelzelldichte
EZV: Endothelzellverlust

Mech Trep: Mechanische Trepanation
n: Anzahl der Patienten

Tab. 6 Verlauf der Endothelzelldichte sowie des absoluten und relativen Endothelzellverlustes bei der Gesamtheit der Patienten mit Keratokonus sowie nach mechanischer bzw. Excimerlaser-Trepanation. EZD: mittlere Endothelzelldichte (MW±STD) zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten. Absoluter Endothelzellverlust (MW±STD): Differenz zwischen der Endothelzelldichte zum Zeitpunkt der Untersuchung und der präoperativen Endothelzelldichte der Spender-Hornhaut. Relativer Endothelzellverlust: Quotient aus absolutem Endothelzellverlust und der präoperativen Endothelzelldichte der Spender-Hornhaut.

<u>Keratokoncus:</u> Excimerlaser/ mechanische Trepanation	EZD präoperativ (Spender)	EZD nach 1,5 Monaten	EZD nach 6 Monaten	EZD nach 12 Monaten	EZD nach 18 Monaten	EZD nach 24 Monaten
p-Wert ¹	0,953	0,128	0,743	0,359	0,125	0,035

Tab. 7 Vergleich der Endothelzelldichte der Patienten mit Keratokoncus (Tab. 6) über 24 Monate: Prüfung auf Signifikanz nach mechanischer bzw. Excimerlaser-Trepanation; ¹Mann-Whitney-U-Test (EZD: Endothelzelldichte)

Keratokoncus	Linear (Zellen/mm ² /Jahr)	Exponentiell (% pro Jahr)
Alle Patienten	-365±258 (-899; 132)	-24,0±21,5 (-70,5; 5,8)
Excimerlaser	-241±181 (-540; 132)	-13,9±10,7 (-31,8; 5,8)
Mechanische Trepanation	-448±272 (-899; 85)	-31,0±24,5 (-70,5; 3,9)
p-Wert ¹	0,015	0,088

Tab. 8 Absoluter und relativer Endothelzellverlust pro Jahr, ermittelt an einem linearen und exponentiellen Regressionsmodell für Patienten mit Keratokoncus in den Gruppen Excimerlaser und mechanische Trepanation (Mittelwert±Standardabweichung, Minimum; Maximum); ¹Vergleich Excimerlaser ↔ mechanische Trepanation (Mann-Whitney-U-Test)

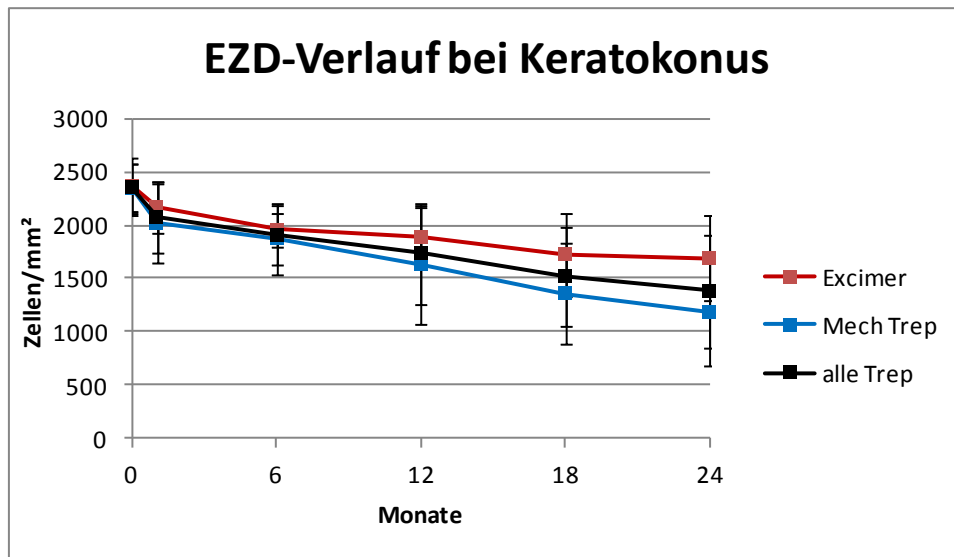


Abb. 17 Verlauf der Endothelzelldichte der Patienten mit Keratokonus über 24 Monate nach Transplantation der Spender-Hornhaut: Darstellung für die Gesamtgruppe mit Keratokonus sowie die Gruppen mechanische- und Excimerlaser-Trepanation (EZD: Endothelzelldichte, KK: Keratokonus, Mech Trep: mechanische Trepanation, alle Trep: alle Trepanationsverfahren)

4.4 Absoluter und relativer Endothelzellverlust bei Fuchs-Dystrophie

Gezeigt wird hier die absolute und relative Entwicklung der Endothelzellichte aller eingeschlossenen Patienten mit Fuchs-Dystrophie. In den Gruppen Excimerlaser- (MW±STD 26,6±1,7 Monate) und mechanische Trepanation (MW±STD 28,3±2,3 Monate) unterschied sich die Nachbeobachtungsdauer nicht signifikant ($p = 0,07$). Die Nachuntersuchungen wurden von je zwischen 20 Patienten (58,8 %) bis 26 Patienten (76,5 %) (Tab. 9) wahrgenommen. Die Anzahl der beobachteten Fälle der jeweiligen Untersuchungsgruppen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten weicht voneinander ab, da insgesamt $n=23$ Fälle einer mechanischen- und $n=11$ Fälle einer Excimerlaser-Trepanation zugeführt wurden. Die mittlere präoperative Spender-Endothelzellichte unterschied sich nicht signifikant (Excimerlaser: MW±STD 2191±122 Zellen/mm², mechanisch: MW±STD 2199±103 Zellen/mm²) ($p = 0,913$).

In Tabelle 9 ist die Anzahl der untersuchten Patienten, die Endothelzellichte, der absolute Endothelzellverlust sowie der relative Endothelzellverlust seit der Operation zum Zeitpunkt der jeweiligen Kontrolle für alle Patienten mit Fuchs-Dystrophie bzw. nach Art der Trepanation aufgelistet.

Abbildung 18 zeigt die endotheliale Zelldichte über 24 Monate nach Transplantation der Spender-Hornhaut für alle Patienten mit Fuchs-Dystrophie bzw. für die Gruppen Excimerlaser- zu mechanischer Trepanation. Es stellte sich bei allen Fuchs-Dystrophie-Patienten ein mittlerer absoluter Endothelzellverlust von 855±427 Zellen/mm² (MW±STD) nach 12 Monaten dar. Das entspricht einem relativen Zellverlust von 38,9 % gegenüber der präoperativen Spender-Endothelzellichte. Nach 24 Monaten zeigte sich insgesamt ein mittlerer absoluter Endothelzellverlust von 1128±454 Zellen/mm² (MW±STD). Das entspricht einem relativen Zellverlust von 51,3 % gegenüber der präoperativen Spender-Endothelzellichte (Tab. 9).

In der Differenzierung nach Art der Trepanation fällt ein geringerer absoluter Endothelzellverlust im 12- bzw. 24-Monatsverlauf nach Excimerlaser-Trepanation (MW±STD 658±390 Zellen/mm² bzw. 949±420 Zellen/mm²) gegenüber der mechanischen Trepanation (MW±STD 947±423 Zellen/mm² bzw. 1223±456) auf. Dies entspricht einem relativen Zellverlust in der Excimerlaser-Gruppe von 30,0% bzw. 43,3% und in der

mechanische-Trepanations-Gruppe von 43,2% bzw. 55,8% gegenüber der präoperativen Spender-Endothelzellichte. Statistisch besteht ein signifikant geringerer Endothelzellverlust nach Excimerlaser-Trepanation gegenüber der mechanischen Trepanation nur in der ersten postoperativen Kontrolle nach 1,5 Monaten ($p = 0,024$). Für die anderen Untersuchungszeitpunkte kann kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Tab. 10).

Bei Betrachtung des absoluten Endothelzellverlustes pro Jahr mittels linearer Regression besteht im Vergleich zwischen den beiden Trepanationsverfahren kein signifikanter Unterschied ($p = 0,287$). Nach exponentiellem Modell ist die Differenz des prozentualen Endothelzellverlustes pro Jahr ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,121$) (Tab. 11).

Entwicklung der EZD bei Fuchs-Dystrophie						
	Postoperative Kontrolle (Monate)	Zeit (Monate)	(n)	EZD (EZ/mm ²)	Absoluter EZV (EZ/mm ²)	Relative EZV (%)
Gesamt		präoperativ	34	2197±108		
	1,5	2,0±0,8	24	1839±315	369±333	16,8
	6	6,3±1,3	23	1721±338	475±338	21,6
	12	13,3±1,7	26	1352±446	855±427	38,9
	18	18,5±1,5	20	1416±491	795±498	36,2
	24	27,7±2,2	24	1046±476	1128±454	51,3
Excimerlaser		präoperativ	11	2191±122		
	1,5	2,0±0,8	7	2012±198	195±277	8,9
	6	6,3±1,5	9	1800±512	389±418	17,8
	12	13,2±2,0	8	1550±366	658±390	30,0
	18	18,4±1,7	7	1644±371	561±373	25,6
	24	26,6±1,7	8	1236±482	949±420	43,3
Mech Trep		präoperativ	23	2199±103		
	1,5	2,1±0,8	17	1768±331	441±334	20,1
	6	6,4±1,2	14	1670±269	530±279	24,9
	12	13,3±1,7	18	1264±459	947±423	43,2
	18	18,6±1,4	13	1293±516	931±524	42,4
	24	28,3±2,3	16	951±458	1223±456	55,8

EZ: Endothelzellen
EZD: Endothelzelldichte
EZV: Endothelzellverlust

Mech Trep: Mechanische Trepanation
n: Anzahl der Patienten

Tab. 9 Verlauf der Endothelzelldichte sowie des absoluten und relativen Endothelzellverlustes bei der Gesamtheit der Patienten mit Fuchs-Dystrophie sowie nach mechanischer bzw. Excimerlaser-Trepanation. EZD: mittlere Endothelzelldichte (MW±STD) zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten. Absoluter Endothelzellverlust (MW±STD): Differenz zwischen der Endothelzelldichte zum Zeitpunkt der Untersuchung und der präoperativen Endothelzelldichte der Spender-Hornhaut. Relativer Endothelzellverlust: Quotient aus absolutem Endothelzellverlust und der präoperativen Endothelzelldichte der Spender-Hornhaut.

<u>Fuchs-Dystrophie:</u> Excimerlaser/ mechanische Trepanation	EZD präoperativ (Spender)	EZD nach 1,5 Monaten	EZD nach 6 Monaten	EZD nach 12 Monaten	EZD nach 18 Monaten	EZD nach 24 Monaten
p-Wert ¹	0,897	0,024	0,850	0,134	0,143	0,126

Tab. 10 Vergleich der Endothelzellichte der Patienten mit Fuchs-Dystrophie über 24 Monate: Prüfung auf Signifikanz nach mechanischer bzw. Excimerlaser-Trepanation; ¹Mann-Whitney-U-Test (EZD: Endothelzellichte)

Fuchs-Dystrophie	Linear (Zellen/mm ² /Jahr)	Exponentiell (% pro Jahr)
Alle Patienten	-358±257 (-1130; 144)	-24±18,2 (-63,9; 8,7)
Excimerlaser	-282±229 (-651; 144)	-18,4±19,6 (-56,5; 8,7)
Mechanische Trepanation	-394±264 (-1130; 58)	-28,2±16,9 (-63,9; 5,1)
p-Wert ¹	0,287	0,121

Tab. 11 Absoluter und relativer Endothelzellverlust pro Jahr, ermittelt an einem linearen und exponentiellen Regressionsmodell für Patienten mit Fuchs-Dystrophie in den Gruppen Excimerlaser und mechanische Trepanation (Mittelwert±Standardabweichung, Minimum; Maximum); ¹Vergleich Excimerlaser ↔ mechanische Trepanation (Mann-Whitney-U-Test)

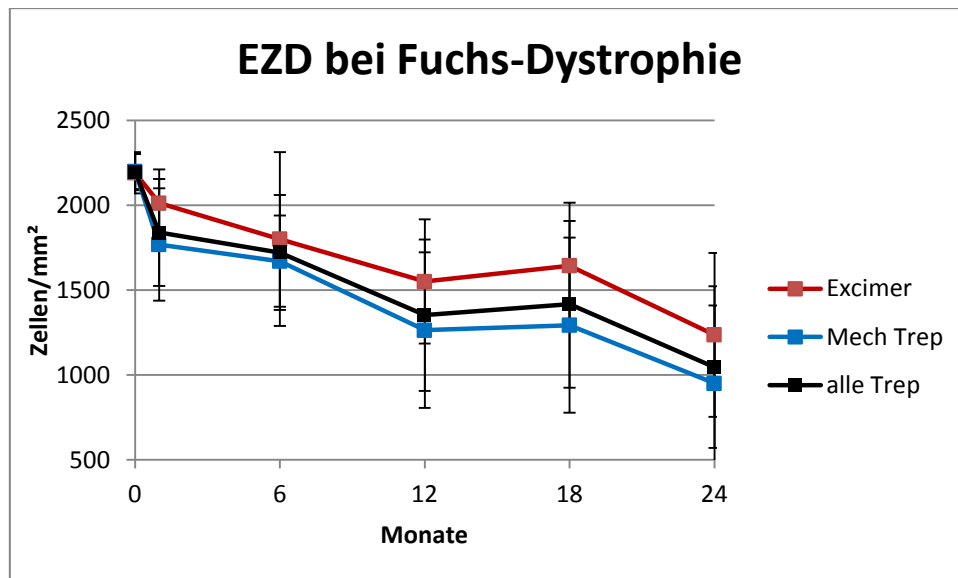


Abb. 18 Verlauf der Endothelzellichte der Patienten mit Fuchs-Dystrophie über 24 Monate nach Transplantation der Spender-Hornhaut: Darstellung für die Gesamtgruppe mit Fuchs-Dystrophie sowie die Gruppen mechanische- und Excimerlaser-Trepanation (EZD: Endothelzellichte, Mech Trep: mechanische Trepanation, alle Trep: alle Trepanationsverfahren)

4.5 Absoluter und relativer Endothelzellverlust in der Gruppe „Sonstige Indikationen“

Gezeigt wird hier die absolute und relative Entwicklung der Endothelzelldichte der Patienten der Gruppe „Sonstige Indikationen“. Die Nachbeobachtungsdauer in den Gruppen nach Excimerlaser- (MW±STD 24,7±1,7 Monate) und mechanischer Trepanation (MW±STD 26,4±2,2) unterschied sich nicht signifikant ($p=0,104$). Zu den geplanten Nachuntersuchungen erschienen je zwischen 17 Patienten (48,6 %) bis 24 Patienten (68,6 %) (Tab. 12). Ein relevanter Unterschied besteht in der Anzahl der beobachteten Fälle der jeweiligen Untersuchungsgruppen zu den einzelnen Kontrollzeitpunkten, da ursprünglich insgesamt $n=28$ Fälle einer mechanischen- und $n=7$ Fälle einer Excimerlaser-Trepanation zugeführt wurden. Die mittlere präoperative Spender-Endothelzelldichte unterschied sich nicht signifikant (Excimerlaser: MW±STD 2327±201 Zellen/mm², mechanisch: MW±STD 2201±313 Zellen/mm²) ($p=0,263$).

In der Tabelle 12 ist die Anzahl der untersuchten Patienten, die Endothelzelldichte, der absolute Endothelzellverlust sowie der relative Endothelzellverlust seit der Operation zum Zeitpunkt der jeweiligen Kontrolle für die Gesamtheit der Patienten der Gruppe „Sonstige Indikationen“ bzw. nach Art der Trepanation aufgelistet.

Abbildung 19 zeigt die endotheliale Zelldichte über 24 Monate nach Transplantation der Spenderhornhaut für alle Patienten der Gruppe „Sonstige Indikationen“ bzw. für die Gruppen Excimerlaser- und mechanische Trepanation. Es stellte sich bei allen Patienten der Gruppe „Sonstige Indikationen“ ein mittlerer absoluter Endothelzelldichteverlust von 801±427 Zellen/mm² (MW±STD) nach 12 Monaten dar. Das entspricht einem relativen Zellverlust von 35,9 % gegenüber der präoperativen Spender-Endothelzelldichte. Nach 24 Monaten zeigte sich insgesamt ein mittlerer absoluter Endothelzelldichteverlust von 1056±451 Zellen/mm² (MW±STD). Das entspricht einem relativen Zellverlust von 47,4 % gegenüber der präoperativen Spender-Endothelzelldichte (Tab. 12).

In der Differenzierung nach Art der Trepanation fällt ein geringerer absoluter Endothelzellverlust im 12- bzw. 24-Monatsverlauf nach Excimerlaser-Trepanation (MW±STD 624±630 Zellen/mm² bzw. 1010±426 Zellen/mm²) gegenüber der mechanischen Trepanation (MW±STD 850±362 Zellen/mm² bzw. 1075±478) auf. Dies entspricht einem

relativen Zellverlust in der Excimerlaser-Gruppe von 24,6% bzw. 43,4% und in der Gruppe nach mechanischer Trepanation von 38,6% bzw. 48,8% gegenüber der präoperativen Spender-Endothelzellichte. Statistisch konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied des Endothelzellverlustes nachgewiesen werden (Tab. 13).

Bei Betrachtung des absoluten Endothelzellverlustes pro Jahr mittels linearer Regression besteht im Vergleich zwischen den beiden Trepanationsverfahren kein signifikanter Unterschied ($p = 0,494$). Nach exponentiellem Modell ist der prozentuale Verlust pro Jahr ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,787$) (Tab. 14).

Entwicklung der EZD bei „Sonstige Indikationen“: gesamt						
	Postoperative Kontroll (Monate)	Zeit (Monate)	(n)	EZD (EZ/mm ²)	Absoluter EZV (EZ/mm ²)	Relativer EZV (%)
Gesamt		präoperativ	35	2227±296		
	1,5	1,8±0,3	24	1933±362	314±300	14,1
	6	7,1±1,7	22	1702±555	499±479	22,4
	12	12,6±1,4	23	1510±447	801±427	35,9
	18	19,2±1,8	18	1289±421	973±435	43,7
	24	25,9±2,2	17	1235±431	1056±451	47,4
Excimerlaser		präoperativ	7	2327±201		
	1,5	1,9±0,1	4	2041±62	136±80	5,8
	6	6,3±0	3	1716±155	384±106	16,5
	12	12,0±0,6	5	1754±685	624±630	24,6
	18	20,9±0,5	3	1575±567	743±606	26,8
	24	24,7±1,7	5	1324±479	1010±426	43,4
Mech Trep		präoperativ	28	2201±313		
	1,5	1,8±0,3	21	1918±385	340±313	15,4
	6	7,2±1,7	20	1701±583	512±502	23,3
	12	12,8±1,5	18	1442±355	850±362	38,6
	18	18,8±1,8	15	1232±385	1022±402	46,4
	24	26,4±2,2	12	1198±426	1075±478	48,8

EZ: Endothelzellen
EZD: Endothelzelldichte
EZV: Endothelzellverlust

Mech Trep: Mechanische Trepanation
n: Anzahl der Patienten

Tab. 12 Verlauf der Endothelzelldichte sowie des absoluten und relativen Endothelzellverlustes bei der Gesamtheit der Patienten der Gruppe „Sonstige Indikationen“ sowie nach mechanischer bzw. Excimerlaser-Trepanation. **EZD:** mittlere Endothelzelldichte (MW±STD) zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten. **Absoluter Endothelzellverlust (MW±STD):** Differenz zwischen der Endothelzelldichte zum Zeitpunkt der Untersuchung und der präoperativen Endothelzelldichte der Spender-Hornhaut. **Relativer Endothelzellverlust:** Quotient aus absolutem Endothelzellverlust und der präoperativen Endothelzelldichte der Spender-Hornhaut.

„Sonstige Indikationen“: Excimerlaser/ mechanische Trepanation	EZD präoperativ (Spender)	EZD nach 1,5 Monaten	EZD nach 6 Monaten	EZD nach 12 Monaten	EZD nach 18 Monaten	EZD nach 24 Monaten
p-Wert ¹	0,256	0,648	1,000	0,412	0,166	0,673

Tab. 13 Vergleich der Endothelzellichte der Patienten der Gruppe „Sonstige Indikationen“ über 24 Monate: Prüfung auf Signifikanz nach mechanischer bzw. Excimerlaser-Trepanation; ¹Mann-Whitney-U-Test (EZD: Endothelzellichte)

„Sonstige Indikationen“	Linear (Zellen/mm ² /Jahr)	Exponentiell (% pro Jahr)
Alle Patienten	-415±319 (-1486; 13)	-27,3±21,5 (-89,8; 12,7)
Excimerlaser	-462±214 (-863; -239)	-23,8±9,6 (-29,9; 12,7)
Mechanische Trepanation	-403±346 (-1486; 13)	-27,9±22,9 (-89,8; 0,8)
p-Wert ¹	0,494	0,787

Tab. 14 Absoluter und relativer Endothelzellverlust pro Jahr, ermittelt an einem linearen und exponentiellen Regressionsmodell für Patienten mit „Sonstigen Indikationen“ in den Gruppen Excimerlaser und mechanische Trepanation (Mittelwert±Standardabweichung, Minimum; Maximum); ¹Vergleich Eximer ↔ mechanische Trepanation (Mann-Whitney-U-Test)

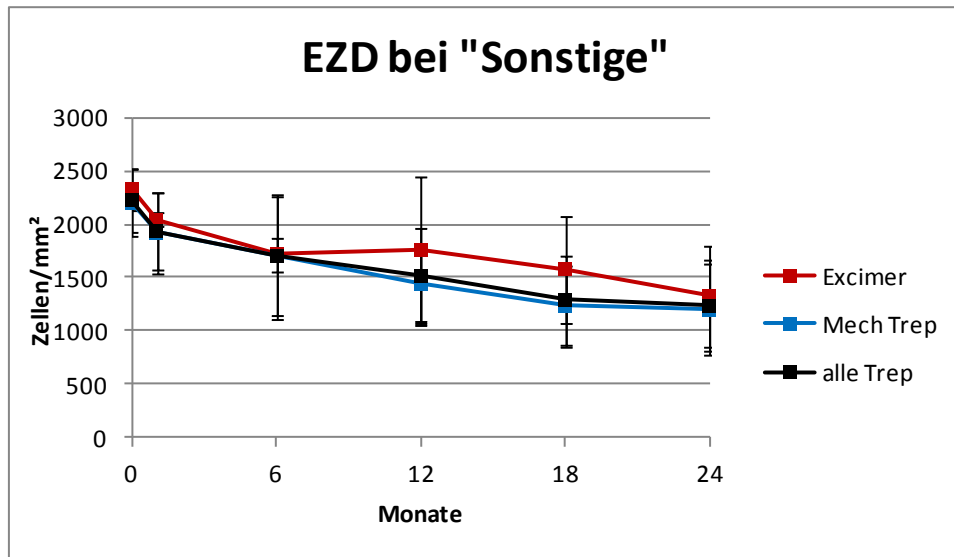


Abb. 19 Verlauf der Endothelzellichte der Patienten der Gruppe „Sonstige Indikationen“ über 24 Monate nach Transplantation der Spender-Hornhaut: Darstellung für die Gesamtgruppe mit „Sonstigen Indikationen“ sowie die Gruppen mechanische- und Excimerlaser-Trepanation (EZD: Endothelzellichte, Mech Trep: mechanische Trepanation, alle Trep: alle Trepanationsverfahren)

4.6 Vergleich von absolutem und relativem Verlauf der Endothelzellichte der Gruppen Keratokonus, Fuchs-Dystrophie und „Sonstige Indikationen“

Die Nachbeobachtungsdauer nach Excimerlaser-Trepanation war in allen drei Untersuchungsgruppen ähnlich lang. Die Beobachtungsdauer nach mechanischer Trepanation war in den Gruppen Keratokonus und „Sonstige Indikationen“ vergleichbar ($p = 0,247$), in der Gruppe Fuchs-Dystrophie jedoch signifikant länger als in den anderen beiden Gruppen (FD ↔ KK: $p = 0,003$, FD ↔ Sonstige: $p = 0,047$). Ein relevanter Unterschied bestand in der Anzahl der beobachteten Fälle in den jeweiligen Untergruppen der Excimerlaser- bzw. der mechanischen Trepanation (Tab 15, Tab 16).

In den Tabellen 15 und 16 sind für die einzelnen Gruppen der indikationsbildenden Erkrankungen die Endothelzellichte, der absolute Endothelzellverlust sowie der relative Endothelzellverlust seit der Operation zum Zeitpunkt der jeweiligen Kontrolle nach Art der Trepanation aufgelistet.

Im Vergleich der drei Diagnosegruppen vor Aufteilung auf die Trepanationsart zeigt sich in der Gruppe Keratokonus nach 24 Monaten die höchste Endothelzellichte (MW±STD 1381±524 Zellen/mm²), gefolgt von der Gruppe „Sonstige Indikationen“ (MW±STD 1235±431 Zellen/m²) und der Gruppe mit Fuchs-Dystrophie (MW±STD 1046±476 Zellen/mm²). Mit Ausnahme der 18-Monats-Kontrolle besteht zu allen Untersuchungszeiten ein signifikanter Unterschied der Endothelzellichte im Vergleich Fuchs-Dystrophie↔Keratokonus, allerdings auch in der Anzahl der präoperativen Spender-Endothelzellichte (Tab. 17). Im Vergleich Keratokonus↔„Sonstige Indikationen“ besteht nur zur 12-Monatsuntersuchung eine signifikant höhere Endothelzellichte in der Keratokonus-Gruppe ($p = 0,037$). Die Paarung Fuchs-Dystrophie↔„Sonstige Indikationen“ zeigt keinen signifikanten Unterschied zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten. Bei Betrachtung des Endothelzellverlustes mit linearem bzw. exponentiellem Regressionsmodell kann im Vergleich der verschiedenen Diagnosegruppen zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Tab. 18).

Nach Excimerlaser-Trepanation sahen wir in der Gruppe Keratokonus nach 24 Monaten die höchste Endothelzelldichte ($MW \pm STD$ 1693 \pm 400 Zellen/mm²), gefolgt von der Gruppe „Sonstige Indikationen“ ($MW \pm STD$ 1324 \pm 479 Zellen/m²) und der Gruppe Fuchs-Dystrophie ($MW \pm STD$ 1236 \pm 482 Zellen/mm²). Die präoperative Spender-Endothelzelldichte der einzelnen Diagnosegruppen war vergleichbar. Bis auf eine Ausnahme (12-Monats-Kontrolle FD \leftrightarrow KK; $p = 0,041$) bestand im gesamten zeitlichen Verlauf kein signifikanter Unterschied der Endothelzelldichte in den einzelnen Gruppen (Tab. 19). Bei Betrachtung des absoluten Endothelzellverlustes pro Monat mit dem linearen Regressionsmodell im Vergleich der verschiedenen Diagnosegruppen kann nur zwischen den Gruppen KK \leftrightarrow SO ein signifikanter Unterschied gefunden werden ($p = 0,041$). Mit dem exponentiellen Modell ist der prozentuale Verlust pro Jahr für keine Diagnosegruppe signifikant (Tab. 20).

Nach mechanischer Trepanation zeigt sich in der Gruppe „Sonstige Indikationen“ nach 24 Monaten die höchste Endothelzelldichte ($MW \pm STD$ 1198 \pm 426 Zellen/mm²), gefolgt von den Gruppen Keratokonus ($MW \pm STD$ 1180 \pm 504 Zellen/m²) und Fuchs-Dystrophie ($MW \pm STD$ 951 \pm 458 Zellen/mm²). Zur 12-Monats-Kontrolle besteht zwischen den Gruppen Fuchs-Dystrophie \leftrightarrow Keratokonus ein grenzwertig signifikanter Unterschied ($p = 0,048$), allerdings auch bei der präoperativen Spender-Endothelzelldichte ($p = 0,023$) (Tab. 21). Im Vergleich der übrigen Gruppen bestehen weder präoperativ noch zu den einzelnen Kontrollen signifikante Unterschiede der Endothelzelldichte. Bei Betrachtung des Endothelzellverlustes mit dem linearen bzw. exponentiellen Regressionsmodell kann im Vergleich der verschiedenen Diagnosegruppen zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Tab. 22).

Entwicklung der EZD nach Excimerlaser-Trepanation						
	Postoperative Kontrolle (Monate)	Zeit (Monate)	(n)	EZD (EZ/mm ²)	Absoluter EZV (EZ/mm ²)	Relativer EZV (%)
Keratokonus		präoperativ	12	2362±267		
	1,5	1,7±0,7	9	2168±249	214±207	9,1
	6	5,8±0,8	9	1954±163	491±194	20,7
	12	13,2±1,8	11	1887±273	498±182	21,1
	18	19,9±1,4	11	1724±390	652±222	27,6
	24	26,2±2,1	9	1693±400	695±205	29,4
Fuchs-Dystrophie		präoperativ	11	2191±122		
	1,5	2,0±0,8	7	2012±198	195±277	8,9
	6	6,3±1,5	9	1800±512	389±418	17,8
	12	13,2±2,0	8	1550±366	658±390	30,0
	18	18,4±1,7	7	1644±371	561±373	25,6
	24	26,6±1,7	8	1236±482	949±420	43,3
Sonstige		präoperativ	7	2327±201		
	1,5	1,9±0,1	4	2041±62	136±80	5,8
	6	6,3±0	2	1716±155	384±106	16,5
	12	12,0±0,6	5	1754±685	624±630	24,6
	18	20,9±0,5	3	1575±567	743±606	26,8
	24	24,7±1,7	5	1324±479	1010±426	43,4

EZ: Endothelzellen
EZD: Endothelzelldichte
EZV: Endothelzellverlust

n: Anzahl der Patienten

Tab. 15 Verlauf der Endothelzelldichte sowie des absoluten und relativen Endothelzellverlustes bei Patienten mit Keratokonus, Fuchs-Dystrophie und der Gruppe „Sonstige Indikationen“ nach Excimerlaser-Trepanation. EZD: mittlere Endothelzelldichte (MW±STD) zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten. Absoluter Endothelzellverlust (MW±STD): Differenz zwischen der Endothelzelldichte zum Zeitpunkt der Untersuchung und der präoperativen Endothelzelldichte der Spender-Hornhaut. Relativer Endothelzellverlust: Quotient aus absolutem Endothelzellverlust und der präoperativen Endothelzelldichte der Spender-Hornhaut.

Entwicklung der EZD nach mechanischer Trepanation						
	Postoperative Kontrolle (Monate)	Zeit (Monate)	(n)	EZD (EZ/mm ²)	Absoluter EZV (EZ/mm ²)	Relativer EZV (%)
Keratokonus		präoperativ	20	2350±230		
	1,5	2,0±0,7	16	2015±372	309±358	13,1
	6	5,8±1,5	16	1874±325	520±366	22,1
	12	12,9±1,6	17	1636±555	736±550	31,3
	18	19,0±1,2	14	1360±477	983±490	41,8
	24	25,6±2,0	14	1180±504	1149±567	48,8
Fuchs-Dystrophie		präoperativ	23	2199±103		
	1,5	2,1±0,8	17	1768±331	441±334	20,1
	6	6,4±1,2	14	1670±269	530±279	24,9
	12	13,3±1,7	18	1264±459	947±423	43,2
	18	18,6±1,4	13	1293±516	931±524	42,4
	24	28,3±2,3	16	951±458	1223±456	55,8
Sonstige		präoperativ	28	2201±313		
	1,5	1,8±0,3	21	1918±385	340±313	15,4
	6	7,2±1,7	20	1701±583	512±502	23,3
	12	12,8±1,5	18	1442±355	850±362	38,6
	18	18,8±1,8	15	1232±385	1022±402	46,4
	2	26,4±2,2	12	1198±426	1075±478	48,8

EZ: Endothelzellen
EZD: Endothelzelldichte
EZV: Endothelzellverlust

n: Anzahl der Patienten

Tab. 16 Verlauf der Endothelzelldichte sowie des absoluten und relativen Endothelzellverlustes bei Patienten mit Keratokonus, Fuchs-Dystrophie und der Gruppe „Sonstige Indikationen“ nach mechanischer Trepanation. EZD: mittlere Endothelzelldichte (MW±STD) zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten. Absoluter Endothelzellverlust (MW±STD): Differenz zwischen der Endothelzelldichte zum Zeitpunkt der Untersuchung und der präoperativen Endothelzelldichte der Spender-Hornhaut. Relativer Endothelzellverlust: Quotient aus absolutem Endothelzellverlust und der präoperativen Endothelzelldichte der Spender-Hornhaut.

Alle Trepanationsverfahren		EZD präoperativ (Spender)	EZD nach 1,5 Monaten	EZD nach 6 Monaten	EZD nach 12 Monaten	EZD nach 18 Monaten	EZD nach 24 Monaten
Fuchs-Dystrophie		n 34 2197±108	n 24 1839±315	n 23 1721±338	n 26 1352±446	n 20 1416±491	n 24 1046±476
Keratokonius		n 32 2354±230	n 25 2070±336	n 25 1903±280	n 28 1735±475	n 25 1520±470	n 23 1381±524
„Sonstige Indikationen“		n 35 2227±296	n 24 1933±362	n 22 1702±555	n 23 1510±447	n 18 1289±421	n 17 1235±431
p-Wert ¹	FD ↔ KK	0,006	0,035	0,014	0,002	0,532	0,020
	FD ↔ SO	0,279	0,163	0,647	0,373	0,522	0,131
	KK ↔ SO	0,136	0,444	0,139	0,037	0,153	0,420

Tab. 17 Vergleich der Endothelzellichte aller Patienten (Excimerlaser und mechanische Trepanation) der Gruppen Fuchs-Dystrophie, Keratokonius und „Sonstige Indikationen“ über 24 Monate; ¹Mann-Whitney-Test (n: Anzahl, EZD: Endothelzellichte, FD: Fuchs-Dystrophie, KK: Keratokonius, SO: „Sonstige Indikationen“)

Alle Trepanationsverfahren	Linear (Zellen/mm ² /Jahr)	Exponentiell (% pro Jahr)
Fuchs-Dystrophie	-358±257 (-1130; 144)	-24,7±18,2 (-63,9; 8,7)
Keratokonius	-365±258 (-899; 132)	-24,0±21,5 (-70,5; 5,8)
„Sonstige Indikationen“	-415±319 (-1486; 13)	-27,3±21,5 (-89,8; 12,7)
p-Wert ¹	FD↔KK: 0,762 FD↔SO: 0,563 KK↔SO: 0,803	FD↔KK: 0,633 FD↔SO: 0,639 KK↔SO: 0,452

Tab. 18 Absoluter und relativer Endothelzellverlust, ermittelt an einem linearen und exponentiellen Regressionsmodell für die verschiedenen Diagnosegruppen vor Differenzierung nach Art der Trepanation (Mittelwert±Standardabweichung, Minimum; Maximum); ¹Vergleich des Endothelzellverlustes der Diagnosegruppen gegeneinander (Mann-Whitney-U-Test)(FD: Fuchs-Dystrophie, KK: Keratokonius, SO: „Sonstige Indikationen“)

Excimerlaser		EZD präoperativ (Spender)	EZD nach 1,5 Monaten	EZD nach 6 Monaten	EZD nach 12 Monaten	EZD nach 18 Monaten	EZD nach 24 Monaten
Fuchs-Dystrophie		n 11 2191±122	n 7 2012±198	n 9 1800±512	n 8 1550±366	n 7 1644±371	n 8 1236±482
Keratokonius		n 12 2362±267	n 9 2168±249	n 9 1954±163	n 11 1887±273	n 11 1724±390	n 9 1693±400
„Sonstige Indikationen“		n 7 2327±201	n 4 2041±62	n 2 1716±155	n 5 1754±685	n 3 1575±567	n 5 1324±479
p-Wert ¹	FD ↔ KK	0,190	0,252	0,136	0,041	0,791	0,590
	FD ↔ SO	0,126	1,000	0,909	0,724	1,000	0,943
	KK ↔ SO	0,967	0,482	0,218	0,441	0,769	0,240

Tab. 19 Vergleich der Endothelzellichte der Gruppen Fuchs-Dystrophie, Keratokonius und „Sonstige Indikationen“ nach Excimerlaser-Trepanation über 24 Monate; ¹Mann-Whitney-Test (n: Anzahl, EZD: Endothelzellichte, FD: Fuchs-Dystrophie, KK: Keratokonius, SO: „Sonstige Indikationen“)

Excimerlaser	Linear (Zellen/mm ² /Jahr)	Exponentiell (% pro Jahr)
Fuchs-Dystrophie	-282±229 (-651; 144)	-18,4±19,6 (-56,5; 8,7)
Keratokonius	-241±181 (-540; 132)	-13,9±10,7 (-31,8; 5,8)
„Sonstige Indikationen“	-462±214 (-863; -239)	-23,8±9,6 (-29,9; 12,7)
p-Wert ¹	FD↔KK: 0,771 FD↔SO: 0,118 KK↔SO: 0,041	FD↔KK: 0,808 FD↔SO: 0,482 KK↔SO: 0,180

Tab. 20 Absoluter und relativer Endothelzellverlust, ermittelt an einem linearen und exponentiellen Regressionsmodell für die verschiedenen Diagnosegruppen nach Excimerlaser-Trepanation (Mittelwert±Standardabweichung, Minimum; Maximum); ¹Vergleich des Endothelzellverlustes der Diagnosegruppen gegeneinander (Mann-Whitney-U-Test)(FD: Fuchs-Dystrophie, KK: Keratokonius, SO: „Sonstige Indikationen“)

Mechanische Trepanation		EZD präoperativ (Spender)	EZD nach 1,5 Monaten	EZD nach 6 Monaten	EZD nach 12 Monaten	EZD nach 18 Monaten	EZD nach 24 Monaten
Fuchs-Dystrophie		n 23 2199±103	n 17 1768±331	n 14 1670±269	n 18 1264±459	n 13 1293±516	n 16 951±458
Keratokonius		n 20 2350±230	n 16 2015±372	n 16 1874±325	n 17 1636±555	n 14 1360±477	n 14 1180±504
„Sonstige Indikationen“		n 28 2201±313	n 21 1918±38	n 20 1701±583	n 18 1442±355	n 15 1232±385	n 12 1198±426
p-Wert ¹	FD ↔ KK	0,023	0,126	0,097	0,048	0,682	0,196
	FD ↔ SO	0,649	0,091	0,662	0,189	0,846	0,095
	KK ↔ SO	0,119	0,894	0,306	0,262	0,467	0,913

Tab. 21 Vergleich der Endothelzelldichte der Gruppen Fuchs-Dystrophie, Keratokonius und „Sonstige Indikationen“ nach mechanischer Trepanation über 24 Monate; ¹Mann-Whitney-Test (n: Anzahl, EZD: Endothelzelldichte, FD: Fuchs-Dystrophie, KK: Keratokonius, SO: „Sonstige Indikationen“)

Mechanische Trepanation	Linear (Zellen/mm ² /Jahr)	Exponentiell (% pro Jahr)
Fuchs-Dystrophie	-394±264 (-1130; 58)	-28,2±16,9 (-63,9; 5,1)
Keratokonius	-448±272 (-899; 85)	-31,0±24,5 (-70,5; 3,9)
„Sonstige Indikationen“	-403±346 (-1486; 13)	-27,9±22,9 (-89,8; 0,8)
p-Wert ¹	FD↔KK: 0,306 FD↔SO: 0,838 KK↔SO: 0,325	FD↔KK: 0,885 FD↔SO: 0,908 KK↔SO: 0,684

Tab. 22 Absoluter und relativer Endothelzellverlust pro Jahr, ermittelt an einem linearen und exponentiellen Regressionsmodell für die verschiedenen Diagnosegruppen nach mechanischer Trepanation (Mittelwert±Standardabweichung, Minimum; Maximum); ¹Vergleich des Endothelzellverlustes der Diagnosegruppen gegeneinander (Mann-Whitney-U-Test)(FD: Fuchs-Dystrophie, KK: Keratokonius, SO: „Sonstige Indikationen“)

5. Diskussion

Ein intaktes Hornhautendothel ist die Voraussetzung für die Aufrechterhaltung der Hydrierungskontrolle der Hornhaut und damit für ihre Transparenz. Das Hornhautendothel besteht aus einem nicht teilungsfähigen Zellverband ohne Möglichkeit zur Regeneration. Eine Wundheilung findet daher über Polymorphismus und Polymegetismus der Zellen sowie über Zellwanderung statt. Die Angaben über eine für die Hornhautfunktion kritische Grenze zur Endotheldekompensation sind uneinheitlich (250-500 Zellen/mm²) (Obata *et al.* 1991). Für die Langlebigkeit der Hornhaut nach Keratoplastik ist ein möglichst geringer Endothelzellverlust im postoperativen Verlauf entscheidend, da bereits physiologisch die Endothelzelldichte kontinuierlich abnimmt (Normalbevölkerung $0.6 \pm 0.5\%/Jahr$) (Bourne 1983). Die Korrelation der Endothelzelldichte mit dem Alter konnte auch in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden. Mit Einführung der Excimerlaser-Laser-Trepanation bei der perforierenden Keratoplastik besteht seit 1989 eine Alternative zur konventionellen mechanischen Keratoplastik. So können einige Nachteile der mechanischen Trepanation vermieden und der Endothelzellverlauf sowie das funktionelle Ergebnis (Visus, Astigmatismus) günstig beeinflusst werden (Seitz *et al.* 2011). In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde die Entwicklung der Endothelzelldichte nach Hornhauttransplantation in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Erkrankung und der gewählten Trepanationsart (Excimerlaser ↔ Mechanische Trepanation) über einen Zeitraum von 24 Monaten untersucht. Es sollte in dieser Arbeit gezeigt werden, ob die Wahl des Trepanationsverfahrens (mechanische Trepanation oder mittels Excimerlaser) zu einer signifikant höheren Endothelzelldichte bzw. einem signifikant niedrigeren Endothelzellverlust nach Transplantation und damit zu einer besseren Prognose für die Transparenz und das Transplantatüberleben nach einer Keratoplastik führt.

5.1 Spender- und Empfängerparameter

In der vorliegenden Studie stellten die Erkrankungen Fuchs-Dystrophie (33,7%), Keratokonus (31,7%) ungefähr den gleichen Anteil und damit die beiden häufigsten Indikationen für eine perforierende Keratoplastik. Der Anteil der Gruppe „Sonstige Indikationen“ lag bei 34,6%. Dass die Verteilung für die Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes nicht repräsentativ ist, zeigt eine Analyse der Indikationen für eine perforierende Keratoplastik von Wang et al. von 1200 Patienten für den Zeitraum 2001-2010 aus gleichem Haus (Wang *et al.* 2013). Die führende Diagnose war demnach der Keratokonus mit 23,3%, die Fuchs-Dystrophie lag bei 18,2%. 58,5% der Indikationen fielen auf die übrigen Indikationen. Die Ursache der Diskrepanz der Verteilung in der vorliegenden Untersuchung ist durch die Studienart und die erwähnte Dokumentenabhängigkeit sowie die Compliance der Patienten zu erklären. Untersuchungen von Seitz et al. an 1100 Patienten, die eine Excimerlaser-Keratoplastik zwischen 07/1989–04/2002 an der Augenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg in Erlangen erhielten, zeigten einen Anteil der Diagnosen Keratokonus 32,9%, Fuchs-Dystrophie 18,4% und „Sonstige Indikationen“ 48,7% (Seitz *et al.* 2004b). Es bestehen allerdings geographisch unterschiedliche Angaben über die Häufigkeiten der zur perforierenden Keratoplastik führenden Indikationen, so dass die Literatur hierzu uneinheitlich ist (Ghosheh *et al.* 2008, Sony *et al.* 2005, Xie *et al.* 2007).

Da in der vorliegenden Untersuchung der Anteil der mechanischen Trepanationen gegenüber den Excimerlaser-Trepanationen mehr als das Doppelte betrug, ist ebenso die Verteilung der Anzahl der Fälle (mechanische-/Excimerlaser-Trepanation) pro Diagnosegruppe (Fuchs-Dystrophie, Keratokonus, Sonstige Indikationen) in beiden Gruppen unausgeglichen. Zudem resultieren nach Aufteilung auf die Trepanations- bzw. Diagnosegruppen teils geringe Fallzahlen, v.a. in der Gruppe „Sonstige Indikationen“.

5.2 Trepanationstechnik

Verglichen wurden Patienten, die sich einer Keratoplastik mittels Excimerlaser bzw. mechanischer Trepanation unterzogen. In dem Zeitraum von 12/2000 bis 12/2006 wurden ca. 500 Keratoplastiken in der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt. Aufgrund verschiedener Faktoren fanden nicht alle Fälle Einlass in die Studiengruppen. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, bestand eine Abhängigkeit von der vorhandenen Dokumentation. Wegen unvollständigem Datensatz, v.a. wegen Nichtwahrnehmung der Kontrolluntersuchungen über 24 Monate bzw. Patientenvorstellung im niedergelassenen Bereich konnte wiederholt kein Einschluss erfolgen. Nach der Einteilung in Gruppen nach Art der Trepanation bzw. der Operationsindikation resultierten wie erwähnt häufig kleine Fallzahlen, deren Aussagekraft kritisch betrachtet werden muss. Die deutlich höhere Anzahl der Patienten in der Gruppe "Mechanische Trepanation" erklärt sich dadurch, dass erst seit 03/2006 die ersten Trepanationen mittels Excimerlaser an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt wurden. Bis dahin wurde in dem oben genannten Untersuchungszeitraum hauptsächlich das GTS-System zur Trepanation eingesetzt. Alternativ wurde mit einem Motortrepan und in seltenen Fällen mit anderem Trepansystem (Hessburg-Barron-Trepan) operiert (Fejza *et al.* 2013). In der vorliegenden Untersuchung wurde das jeweilige mechanische Trepanations-System nicht dokumentiert. Ebenso ist bei den mechanischen Trepanationen der jeweilige Operateur nicht bekannt. Mangelnde Operationserfahrung kann Einfluss auf das Behandlungsergebnis nehmen. Die Excimerlaser-Trepanationen wurden in allen Fällen durch den gleichen Operateur durchgeführt.

In mehreren Studien ist die Bedeutung der Erfahrung des Operateurs sowie der Auswahl des Trepanationsverfahrens für die postoperative Entwicklung der Endothelzelldichte und das funktionelle Ergebnis (Visus, Refraktion) beschrieben worden. Eine mechanische Trepanation kann durch Deformation und Dekompression des Gewebes eine Dezentrierung, eine horizontale Torsion und eine vertikale Verkipfung des Transplantates begünstigen und damit das Auftreten eines Astigmatismus fördern bzw. das visuelle Ergebnis beeinträchtigen (Seitz *et al.* 2005). Durch den Einsatz des Excimerlaser-Lasers ist es gelungen, kontaktfrei zu arbeiten und eine Deformation aufgrund von axialen oder Scherkräften zu vermeiden. Zusätzlich wird das Spendertransplantat durch acht Zähnchen am Rande der Spenderhornhaut und acht korrespondierende Kerben beim Patienten nach dem "Schlüssel-Schloss-Prinzips" eingebracht (Seitz *et al.* 2004b). Hierdurch zeigen sich gegenüber der mechanischen

Trepanation signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich des objektiven Astigmatismus nach Keratoplastik. Die Auswirkungen auf die Endothelzelldichte werden im weiteren Verlauf diskutiert.

5.3 Entwicklung der Endothelzelldichte

Nach perforierender Keratoplastik wird ein gegenüber der Normalbevölkerung erhöhter Endothelzellverlust im postoperativen Verlauf beobachtet (Bourne *et al.* 1997). Der höchste Endothelzellverlust wird 1 bis 2 Monate nach der Transplantation registriert und wird durch die Indikation, die Auswahl des Transplantates, den Operateur und durch das ausgelöste Trauma beeinflusst. In den folgenden 3 bis 5 Jahren nimmt der Zellverlust exponentiell ab, bis eine Plateauphase erreicht wird (Bourne 1983). Zu diesem Zeitpunkt hat der Zellverband wieder ein hexagonales Zellmuster mit vergrößerten Zellen ausgebildet (Matsuda *et al.* 1985). Dies scheint physikalisch gesehen der stabilste Zustand für den Monolayer zu sein (Honda 1983). Es wird ein Polymorphismus und Polymegetismus der Zellen sowie eine Zellwanderung, v.a. in die Peripherie des Transplantates, beschrieben. Diese anatomischen Veränderungen werden auch in der gesunden Hornhaut eines Erwachsenen bei Endothelzellverlust gesehen (Bourne *et al.* 1997). Eine Erklärung für den langfristigen Verlust des Endothels nach Transplantation gibt es bislang nicht.

Alle Patienten

In der vorliegenden Studie lag der relative Endothelzellverlust von allen Patienten in Bezug zum präoperativen Ausgangswert (Spender-Endothelzelldichte) nach 1,5, 12, 24 Monaten in den Gruppen Excimerlaser- bzw. mechanische Trepanation 7,0%, 25,1%, 37,5% bzw. 17,0%, 37,7%, 51,5%. Statistisch besteht bei der Gesamtheit der Patienten zu diesen Kontrollzeitpunkten eine signifikant höhere Endothelzelldichte nach Excimerlaser-Trepanation als nach mechanischer Trepanation ($p=0,01/0,01/0,01$). Bei Untersuchungen von Bourne nach 253 mechanischen perforierenden Keratoplastiken wurde der Endothelzellverlust nach 2 Monaten, 12 Monaten, 24 Monaten mit 21%, 36%, 50% bestimmt (Bourne 1983). Dies entspricht in etwa dem, was wir in der Gruppe der mechanischen Trepanation messen konnten. Bourne stellte in seinen Untersuchungen nach mechanischer perforierender Keratoplastik fest, dass die Endothelzelldichte graphisch aufgetragen gegen die Zeit in den ersten 3 Jahren einem exponentiellen Verlauf folgt. Er konnte hieraus ein exponentielles Regressions-Modell ableiten (Bourne 1983). In Untersuchungen von Bourne *et al.* über 15

Jahre nach mechanischer perforierender Keratoplastik (Fuchs-Dystrophie 27%, Keratokonus 21%, Sonstige Indikationen 52%) fanden sich in den ersten drei Jahren nach Transplantation ein jährlicher Endothelzellverlust von etwa 20–30% (Bourne *et al.* 1978), nach drei bis fünf Jahren von 7.8%/Jahr (Bourne *et al.* 1994) und nach 5 bis 10 Jahren nach Transplantation von 4.2%/Jahr (Ing *et al.* 1998). Nach 10 bis 15 Jahren ist der Endothelzellverlust ähnlich dem Endothelzellverlust in der Normalbevölkerung. Bourne *et al.* gingen daher von einer relativen Stabilität des Endothels in diesem Zeitraum aus (Patel *et al.* 2005). Langenbacher *et al.* untersuchten das Regressionsverhalten des Hornhautendothels bei 296 Augen von 268 Patienten mit Fuchs-Dystrophie bzw. Keratokonus (101 bzw. 195 Augen) nach nicht-mechanischer perforierender Keratoplastik mittels Excimerlaser in einem Verlauf über 2 Jahre mit verschiedenen Modellen. Letztendlich erwies sich das exponentielle Regressionsmodell gegenüber einem linearen bzw. einem polynomialen als am ehesten geeignet. Es wurde ein jährlicher Endothelzellverlust von 9,5% in den ersten beiden postoperativen Jahren beschrieben (Langenbacher *et al.* 2000). Böhringer *et al.* konnten in einer Untersuchung von 58 Patienten (26 Keratokonus, 22 Fuchs-Dystrophie, 10 Pseudophakiebullosa) nach mechanischer perforierender Normalrisiko-Keratoplastik über 3 Jahre zeigen, dass sowohl eine lineare als auch eine exponentielle Regression unabhängig von der zugrundeliegenden Diagnose geeignet ist, um den zeitlichen Verlauf des Endothelzellverlustes postoperativ zu beschreiben. Statistisch betrachtet zeigte sich jedoch das exponentielle Modell dem linearen signifikant überlegen ($p < 0,01$) (Böhringer *et al.* 2001). Armitage *et al.* konnten aus einer retrospektiven Analyse verschiedener Studien für den Endothelzellverlust nach mechanischer perforierender Keratoplastik zeigen, dass neben einer grundlegenden langsamen Komponente eine schnelle Komponente des Endothelzellverlustes in der frühen postoperativen Phase eine Rolle spielt. Als Ursachen für die erhöhten frühen Verluste wurden das chirurgische Trauma, zellvermittelte Abstoßungsreaktionen und andere postoperative Komplikationen angenommen. Es konnte eine Halbwertszeit der schnellen bzw. langsamen Komponente von 8,6 bzw. 257 Monaten ermittelt werden (Armitage *et al.* 2003). Aus den vorgenannten Untersuchungen erschließt sich, dass der Verlauf der Endothelzellichte sowohl nach mechanischer als auch nach Excimerlaser-Trepanation mit einer exponentiellen bzw. besser mit einer biexponentiellen Gleichung abgeschätzt werden kann. In Betrachtung der eigenen Untersuchung stellte sich mit einem exponentiellen Regressions-Modell ein jährlicher Endothelzellverlust aller Patienten von $25,2 \pm 20,2\%$ (Mechanische Trepanation $29,0 \pm 21,0\%$, Excimerlaser $16,8 \pm 14,4\%$) dar. Demnach besteht ein signifikant geringerer Verlust nach Excimerlaser-Trepanation ($p = 0,021$). Der jährliche prozentuale Endothelzellverlust in der

Gruppe der mechanischen Trepanation entspricht dem Ergebnis von Bourne et al. Der jährliche prozentuale Endothelzellverlust in der Gruppe Excimerlaser liegt über dem, was Langenbucher et al. nach Excimerlaser-Trepanation ermitteln konnten. Die Ursache mag im unserem Patientenkollektiv liegen. Zusätzlich zu den Diagnosegruppen Fuchs-Dystrophie und Keratokonus umfasst die vorliegende Untersuchung die inhomogene Diagnosegruppe „Sonstige Indikationen“ mit einem Anteil von 34,6%, in der einzelne Erkrankungen bekanntermaßen zu einem erhöhten Endothelzellverlust nach perforierender Keratoplastik führen, z.B. bullöse Keratopathie (Langenbucher *et al.* 2003).

Seitz et al. untersuchten den Einfluss der Trepanationsart (Excimerlaser vs. Motortrepan) auf das Transplantatendothel an 179 Patienten (Excimerlaser: 53 Keratokonus, 35 Fuchs-Dystrophie, Motortrepan: 53 Keratokonus, 38 Fuchs-Dystrophie). Als zeitliche Eckpunkte wurden die Zeitpunkte der Entfernung einer der beiden fortlaufenden Nähte (1.1 ± 0.4 Jahre postoperativ) und der Entfernung der 2. Naht (1.7 ± 0.6 Jahre postoperativ) gewählt. Die Endothelzelldichte unterschied sich zu keinem der genannten Zeitpunkte signifikant zwischen der Excimerlaser-Gruppe und der mechanischen Trepanation-Gruppe: $1953 \pm 426 / 1804 \pm 385$ Zellen/mm², $1629 \pm 439 / 1765 \pm 440$ Zellen/mm², $1259 \pm 493 / 1294 \pm 532$ Zellen/mm². Es konnte keine Überlegenheit, jedoch auch keine Unterlegenheit der Excimerlaser-Trepanation hinsichtlich des Endothelzellverlustes gegenüber der mechanischen Trepanation festgestellt werden (Seitz *et al.* 2001).

Insgesamt muss in der vorliegenden Arbeit von einer Überlegenheit der Excimerlaser-Trepanation gegenüber der mechanischen Trepanation bei Betrachtung der Gesamtheit aller Patienten ausgegangen werden. Ein möglicher entscheidender Unterschied zu der Arbeit von Seitz et al. ist auch hier wieder im unterschiedlichen Patientenkollektiv und dem Einfluss einzelner Erkrankungen, die in der Gruppe „Sonstige Indikationen“ zusammengefasst sind, begründet.

Keratokonius, Fuchs-Dystrophie, Sonstige Indikationen:

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Endothelzelldichte innerhalb jeder einzelnen Diagnosegruppe (Fuchs-Dystrophie, Keratokonus, „Sonstige Indikationen“) aber auch gegeneinander nach Trepanationsart (Excimerlaser, mechanische Trepanation) präoperativ (Spender-Endothel) bzw. zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten über 24 Monate auf Signifikanz überprüft.

Betrachtet man die Entwicklung der Endothelzelldichte innerhalb der verschiedenen Diagnosen, so muss die Anzahl der Fälle nach Zuordnung auf die Trepanationsarten Excimerlaser- und mechanische Trepanation beachtet werden. In der Gruppe „Sonstige Indikationen“ konnten nach Excimerlaser-Trepanation zu den einzelnen Nachuntersuchungszeiten nur zwischen 3 bis 5 Patienten eingeschlossen werden. Es besteht daher statistisch eine eingeschränkte Aussagekraft. Aus diesem Grund, aber auch wegen der Inhomogenität der Diagnosegruppe an sich sowie einer schlechten Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen werden im Folgenden nur die Diagnosegruppen Keratokonus und Fuchs-Dystrophie in die Betrachtung eingeschlossen.

In der Gruppe Keratokonus bestand numerisch zu jedem postoperativen Kontrollzeitpunkt nach Excimerlaser-Trepanation eine höhere Endothelzelldichte als in der Gruppe der mechanischen Trepanation. Statistisch konnte im postoperativen Verlauf nur in der 24-Monats-Kontrolle eine signifikant höhere Endothelzelldichte nach Excimerlaser-Trepanation gegenüber der mechanischen Trepanation nachgewiesen werden ($p=0,035$). Der jährliche Endothelzellverlust war nach Errechnung mit einem exponentiellen Regressionsmodell zwischen den Gruppen Excimerlaser- und mechanische Trepanation nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,088$). Nach Berechnung eines linearen Regressionsmodells wird Signifikanz erreicht ($p=0,015$). Langenbucher et al. konnten zeigen, dass ein lineares Regressionsmodell geeignet ist, Aussagen über den absoluten Zellverlust pro Jahr zu treffen. Da jedoch zumindest in den ersten Jahren nach Keratoplastik nicht von einem linearen Zellverlust auszugehen ist, bietet sich eine exponentielle Schätzung an (Langenbucher *et al.* 2000). Demnach muss im hier vorliegenden Fall davon ausgegangen werden, dass nach Excimerlaser-Trepanation zwar ein numerischer, jedoch kein signifikant geringerer relativer Endothelzellverlust pro Jahr erreicht werden kann.

Es gibt nur wenige Untersuchungen, in denen der Endothelzellverlauf von Keratokonuspatienten nach Excimerlaser- und mechanischer Trepanation miteinander verglichen werden. In der oben genannten Untersuchung von Seitz et al. wurden in den Vergleichsgruppen Excimerlaser ↔ mechanische Trepanation die Diagnosegruppen Keratokonus bzw. Fuchs-Dystrophie zusammengefasst betrachtet (Seitz *et al.* 2001). Eine Gegenüberstellung dieser Daten mit unseren kann also nur unter der Annahme erfolgen, dass der Verlauf der Endothelzelldichte von Keratokonus und Fuchs-Dystrophie nach Keratoplastik nicht signifikant unterschiedlich verläuft. Es wurde nach zweiter

Fadenentfernung (1.7 ± 0.6 Jahre postoperativ) ein statistischer Trend zu einer höheren Endothelzellichte bei Keratokonus als bei Fuchs-Dystrophie beschrieben, allerdings zu keinem Untersuchungszeitpunkt Signifikanz erreicht ($p=0,27/0,95/0,07$) (Seitz *et al.* 2001). Unter dieser Annahme erscheinen die Werte mit den unseren dennoch nur eingeschränkt vergleichbar, da die Zeitpunkte der Nachuntersuchungen nicht übereinstimmen. Weitere Literatur mit einer Gegenüberstellung des Endothelzellverlaufes von Keratokonuspatienten nach Excimerlaser- bzw. mechanischer Trepanation ist nicht bekannt.

In der Gruppe Fuchs-Dystrophie bestand numerisch zu jedem postoperativen Kontrollzeitpunkt nach Excimerlaser-Trepanation eine höhere Endothelzellichte als in der Gruppe der mechanischen Trepanation. Statistisch konnte im postoperativen Verlauf nur in der 1,5-Monats-Kontrolle eine signifikant höhere Endothelzellichte nach Excimerlaser-Trepanation gegenüber der mechanischen Trepanation nachgewiesen werden ($p=0,024$). Der jährliche Endothelzellverlust war weder nach Berechnung mit einem exponentiellen noch mit einem linearen Regressionsmodell zwischen den Gruppen Excimerlaser- und mechanische Trepanation signifikant unterschiedlich ($p=0,121$ bzw. $p=0,287$). Es muss daher nach den vorliegenden Ergebnissen davon ausgegangen werden, dass sich der Verlauf der Endothelzellichte bzw. der Endothelzellverlust nach Excimerlaser- bzw. mechanischer Trepanation bei Fuchs-Patienten nicht signifikant unterscheiden. Auch hier kann der Vergleich mit der Studie von Seitz *et al.* (Seitz *et al.* 2001) aus den vorangehend genannten Gründen nur eingeschränkt erfolgen.

Aus den Daten der vorliegenden Arbeit lässt sich keine überzeugende Signifikanz der Excimerlaser-Trepanation gegenüber der mechanischen Trepanation in den Gruppen Keratokonus und Fuchs-Dystrophie ableiten, obwohl dies bei Betrachtung der Gesamtheit aller Patienten der Fall war. Im Vergleich der Gruppen gegeneinander konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Die signifikante Überlegenheit der Excimerlaser-Trepanation beim Gesamtkollektiv kann als Summationseffekt erklärt werden, da in allen Diagnosegruppen der absolute Wert der Endothelzellichte zu allen Untersuchungszeitpunkten zwar höher waren als in der Mechanische-Trepanations-Gruppe, jedoch in Betrachtung der einzelnen Erkrankungen keine Signifikanz erreicht werden konnte.

Vergleich der Diagnosegruppen Keratokonus, Fuchs-Dystrophie und „Sonstige Indikationen“:

Vergleicht man die Endothelzelldichte aller Patienten der drei Untersuchungsgruppen untereinander vor Differenzierung nach Trepanationsart, zeigt sich außer zum Untersuchungszeitpunkt nach 18 Monaten eine signifikant höhere Endothelzelldichte in der Keratokonus-Gruppe gegenüber der Fuchs-Dystrophie-Gruppe über 24 Monate. Präoperativ bestand hier allerdings auch eine signifikant höhere Spender-Endothelzelldichte ($p=0,006$). Es kann also hieraus keine Abhängigkeit des Zellverlustes von der Grunderkrankung abgeleitet werden. Im Vergleich des absoluten bzw. relativen Endothelzellverlustes in dieser Paarung bestand zwar numerisch ein größerer Verlust in der Fuchs-Dystrophie-Gruppe nach 24 Monaten, Signifikanz konnte jedoch nicht erreicht werden. Eine höhere Endothelzelldichte bzw. ein geringerer Endothelzellverlust bei Keratokonus-Patienten gegenüber Fuchs-Patienten im Verlauf nach perforierender Keratoplastik ist bekannt und in einer geringfügigeren Endothelzellmigration in Richtung der Wirtshornhaut nach Transplantation begründet. Bei Keratokonus werden gewöhnlich keine krankheitsbedingten Endothelzellminderungen in der Peripherie der Wirtshornhaut gesehen, wohingegen bei Fuchs-Dystrophie zentrale und periphere Endothelzellveränderungen nachweisbar sind (Offret *et al.* 1977). In einer Untersuchung von Langenbucher *et al.* von 589 Patienten (273 Keratokonus, 187 Fuchs-Dystrophie, teils als Triple-Prozedur, 129 Bullöse Keratopathie) nach Trepanation mittels Excimerlaser über $2,4\pm 1,8$ Jahre zeigte sich in der Keratokonus-Gruppe gegenüber der Fuchs-Gruppe nach 24 Monaten eine signifikant höhere Endothelzelldichte (1616 ± 553 , 1222 ± 520 ; $p=0,048$) bzw. ein signifikant geringerer jährlicher Endothelzellverlust ($2,9\pm 28,0\%$, $11,2\pm 21,8\%$; $p=0,0001$) (Langenbucher *et al.* 2002).

Im Vergleich der Gruppen Fuchs-Dystrophie ↔ „Sonstige Indikationen“ und Keratokonus ↔ „Sonstige Indikationen“ bestanden bis auf eine Ausnahme (Keratokonus ↔ „Sonstige Indikationen“ nach 6 Monaten; $p=0,037$) keine signifikanten Unterschiede der Endothelzelldichte. Es kann daher angenommen werden, dass zwischen diesen Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Entwicklung der Endothelzelldichte über 24 Monate besteht. In der Literatur sind die Resultate über den postoperativen Endothelzellverlauf verschiedener Erkrankungen uneinheitlich. So zeigte sich in der oben erwähnten Studie von Bourne *et al.* der Endothelzellverlust am höchsten bei Patienten mit Keratokonus, ohne jedoch im Vergleich mit den übrigen Diagnosegruppen Signifikanz zu erreichen ($p=0,61$, Kruskal-Wallis-Test) (Patel *et al.* 2005). Reinhard *et al.* beschrieben in ihrer Untersuchung von 715 Patienten (273 Keratokonus, 254 Fuchs-Dystrophie, teils als Triple-Prozedur, 188 Bullöse Keratopathie nach

Kataraktchirurgie) nach mechanischer perforierender Keratoplastik über einen Zeitraum bis 5 Jahre einen signifikant geringeren Endothelzellverlust von Keratokonuspatienten im Vergleich zu Patienten mit bullöser Keratopathie ($p=0,01$). Die übrigen Vergleiche der Untersuchungsgruppen waren nicht signifikant ($p>0,05$) (Reinhard *et al.* 2002). In der oben genannten Untersuchung von Seitz *et al.* konnte kein signifikanter Unterschied der Endothelzelldichte bei Keratokonus- bzw. Fuchs-Dystrophie-Patienten nachgewiesen werden. Es wurde jedoch nach Entfernung der 2. fortlaufenden Naht (1.7 ± 0.6 Jahre postoperativ) ein statistischer Trend (1337 ± 494 Zellen/mm², 1187 ± 534 Zellen/mm²; $p=0,07$) zu einer höheren Endothelzelldichte bei Keratokonus als bei Fuchs-Dystrophie beschrieben (Seitz *et al.* 2001). Es wurde hierbei nicht nach Trepanationsart (Excimerlaser ↔ mechanische Trepanation) unterschieden, sondern jeweils die Gesamtheit der beiden Diagnosegruppen mit allen Trepanationen gegenübergestellt.

Excimerlaser ↔ Mechanische Trepanation

Betrachtet man die Prüfung auf Signifikanz der Endothelzelldichte der drei Diagnosegruppen nach Differenzierung der Trepanationsart (Excimerlaser ↔ mechanische Trepanation), so bestanden bis auf zwei Ausnahmen (Excimerlaser: Fuchs-Dystrophie ↔ Keratokonus nach 12 Monaten, $p=0,041$, Mechanische Trepanation: Fuchs-Dystrophie ↔ Keratokonus nach 12 Monaten, $p=0,048$) keine signifikanten Unterschiede der Endothelzelldichte. Es bestand präoperativ eine signifikant höhere Spender-Endothelzelldichte in der Keratokonus-Gruppe als in der Fuchs-Dystrophie-Gruppe bei mechanischer Trepanation, so dass auch hier nur eine eingeschränkte Aussagekraft besteht. Im Vergleich des absoluten bzw. relativen Endothelzellverlustes dieser Paarung bestand numerisch ein größerer Verlust in der Fuchs-Dystrophie-Gruppe nach 24 Monaten, Signifikanz konnte jedoch nicht erreicht werden.

Für die übrigen Paarungen der Diagnosegruppen kann vermutet werden, dass auch nach Differenzierung des Gesamtkollektivs nach Trepanationsart kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Endothelzelldichte besteht.

5.4 Fazit

Die perforierende Keratoplastik mittels Excimerlaser-Trepanation zeigt gegenüber der mechanischen Trepanation neben den bekannten Vorteilen einer postoperativen Visusverbesserung und eines verringerten Astigmatismus keine Überlegenheit, jedoch auch keine Unterlegenheit in Hinblick auf den Endothelzellverlust innerhalb einer Erkrankungsgruppe. In keiner der Diagnosegruppen Keratokonus, Fuchs-Dystrophie und „Sonstige Indikationen“ konnte ein signifikanter Unterschied in der Entwicklung der Endothelzelldichte im Vergleich nach Trepanationsart innerhalb dieser Gruppe erreicht werden. Die signifikante Überlegenheit der Excimerlaser-Trepanation gegenüber der mechanischen Trepanation bei Betrachtung der Gesamtheit der Patienten wird als Summationseffekt der einzelnen Diagnosegruppen gewertet. In der Gegenüberstellung der Endothelzelldichte der einzelnen Diagnosegruppen innerhalb einer Trepanationsgruppe (Excimerlaser/Mechanische Trepanation) konnte insgesamt keine Signifikanz gesehen werden. Trotz Ungleichverteilungen der Patienten in den beiden Trepanations- bzw. den drei Diagnosegruppen ist wegen den insgesamt fast gleichen Spender-Endothelzellichten von einer ausreichend guten Vergleichbarkeit beider Trepanationsarten auszugehen. Um zu überprüfen, ob es sich um valide Ergebnisse handelt, sollten künftige Studien mit höheren Fallzahlen und ausgewogener Verteilung der Diagnosegruppen durchgeführt werden. Vorab sollte eine Stichprobenabschätzung (Poweranalyse) erfolgen, um die notwendige Anzahl n pro Gruppe zu ermitteln, bei der ein signifikanter Effekt zu erwarten ist. Zu achten ist auf eine Erfassung sämtlicher relevanter Parameter (z.B. Anzahl der Operateure, Transplantatgröße) und vollständiger Datensätze, um einen Bias, z.B. durch Untersuchungsverzicht von beschwerdefreien Patienten zu vermeiden.

6. Literaturverzeichnis

1. Adamis, A. P., Filatov, V., Tripathi, B. J. and Tripathi, R. C. (1993). Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Surv Ophthalmol* **38**, 149-168
2. Anderhuber, F., Pera, F., Streicher, J. and Fanghänel, J. (2002). Sehorgan, Auge, Oculus et Structurae pertinentes. In: *Waldeyer - Anatomie des Menschen*, de Gruyter, Berlin, p 557
3. Armitage, W. J., Dick, A. D. and Bourne, W. M. (2003). Predicting endothelial cell loss and long-term corneal graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **44**, 3326-3331
4. Augustin, A. J. (2007). Hornhaut. In: *Augenheilkunde*, Springer, Berlin, p 229
5. Bahar, I., Kaiserman, I., Mcallum, P., Slomovic, A. and Rootman, D. (2008). Comparison of posterior lamellar keratoplasty techniques to penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* **115**, 1525-1533
6. Bertelmann, E., Reinhard, T. and Pleyer, U. (2003). Stand der Immunprophylaxe und -therapie bei perforierender Keratoplastik. Eine Umfrage bei den Mitgliedern der Sektion Kornea der DOG. *Ophthalmologie* **100**, 1031-1035
7. Böhringer, D., Reinhard, T., Godehardt, E. and Sundmacher, R. (2001). Regressionsanalyse des idiopathischen Endothelzellverlustes nach perforierender Normalrisiko-Keratoplastik: Grundlage für die Langzeitanalyse von Endothelschädigungsfaktoren in einer retrospektiven klinischen Studie. *Klin Monbl Augenheilkd* **218**, 412-417
8. Bourne, W. M. (1983). Morphologic and functional evaluation of the endothelium of transplanted human corneas. *Trans Am Ophthalmol Soc* **81**, 403-450
9. Bourne, W. M., Hodge, D. O. and Nelson, L. R. (1994). Corneal endothelium five years after transplantation. *Am J Ophthalmol* **118**, 185-196
10. Bourne, W. M. and Kaufman, H. E. (1976). The endothelium of clear corneal transplants. *Arch Ophthalmol* **94**, 1730-1732
11. Bourne, W. M., Nelson, L. R. and Hodge, D. O. (1997). Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **38**, 779-782
12. Bourne, W. M. and O'fallon, W. M. (1978). Endothelial cell loss during penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* **85**, 760-766
13. Bühren, J., Bischoff, G. and Kohnen, T. (2011). Keratokonus: Klinik, Diagnostik, Therapiemöglichkeiten. *Klin Monbl Augenheilkd* **228**, 923-940; quiz 941-922
14. Cohen, A. W., Goins, K. M., Sutphin, J. E., Wandling, G. R. and Wagoner, M. D. (2010). Penetrating keratoplasty versus deep anterior lamellar keratoplasty for the treatment of keratoconus. *Int Ophthalmol* **30**, 675-681

15. Ehlers, N. (1974). Graft thickness after penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **52**, 893-903
16. Fejza, A., Schafia, A., Löw, U., Hille, K. and Seitz, B. (2013). Visus und Astigmatismus nach Keratoplastik. Unterschiede zwischen geführtem Trephansystem und Motortrepan. *Ophthalmologe* **110**, 464-469
17. Ghosheh, F. R., Cremona, F., Ayres, B. D., Hammersmith, K. M., Cohen, E. J., Raber, I. M., Laibson, P. R. and Rapuano, C. J. (2008). Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures, 2001-2005. *Eye Contact Lens* **34**, 211-214
18. Grehn, F. (2011). Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Auges. In: *Augenheilkunde*, Springer, Heidelberg, p 4
19. Hoffmann, F. (1976). Nahttechnik bei perforierender Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* **169**, 584-590
20. Honda, H. (1983). Geometrical models for cells in tissues. *Int Rev Cytol* **81**, 191-248
21. Ing, J. J., Ing, H. H., Nelson, L. R., Hodge, D. O. and Bourne, W. M. (1998). Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* **105**, 1855-1865
22. Jones, M. N., Armitage, W. J., Ayliffe, W., Larkin, D. F. and Kaye, S. B. (2009). Penetrating and deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus: a comparison of graft outcomes in the United kingdom. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **50**, 5625-5629
23. Krumeich, J., Grasl Mm, Binder Ps, Knülle A (1990). Geführtes Trephansystem für perforierende Keratoplastik. In: *3. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Intraokularlinsenimplantation* (ed S. C. Freyler H, Grasl M), Springer, pp 450-456
24. Kühle, M., Cursiefen, C., Nguyen, N. X., Langenbucher, A., Seitz, B., Wenkel, H., Martus, P. and Naumann, G. O. (2002). Risk factors for corneal allograft rejection: intermediate results of a prospective normal-risk keratoplasty study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **240**, 580-584
25. Langenbucher, A., Nguyen, N. X., Kus, M. M., Blüthner, K., Kühle, M. and Seitz, B. (2000). Regressionsverhalten des Hornhautendothels nach nichtmechanischer perforierender Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* **216**, 393-399; discussion 400
26. Langenbucher, A., Nguyen, N. X. and Seitz, B. (2003). Predictive donor factors for chronic endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty in a regression model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **241**, 975-981
27. Langenbucher, A., Seitz, B., Nguyen, N. X. and Naumann, G. O. (2002). Corneal endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty depends on diagnosis: a regression analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **240**, 387-392
28. Lie, J. T., Birbal, R., Ham, L., Van Der Wees, J. and Melles, G. R. (2008). Donor tissue preparation for Descemet membrane endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* **34**, 1578-1583

29. Lisch, W. and Seitz, B. (2012). Endotheliale Hornhautdystrophien (HD) - Diagnose und Therapie. *Klin Monbl Augenheilkd* **229**, 594-602
30. Matsuda, M. and Bourne, W. M. (1985). Long-term morphologic changes in the endothelium of transplanted corneas. *Arch Ophthalmol* **103**, 1343-1346
31. Maurice, D. M. (1972). The location of the fluid pump in the cornea. *J Physiol* **221**, 43-54
32. Mccarey, B. E., Edelhauser, H. F. and Lynn, M. J. (2008). Review of corneal endothelial specular microscopy for FDA clinical trials of refractive procedures, surgical devices, and new intraocular drugs and solutions. *Cornea* **27**, 1-16
33. Mishima, S. and Hedbys, B. O. (1967). The permeability of the corneal epithelium and endothelium to water. *Exp Eye Res* **6**, 10-32
34. Moffatt, S. L., Cartwright, V. A. and Stumpf, T. H. (2005). Centennial review of corneal transplantation. *Clin Experiment Ophthalmol* **33**, 642-657
35. Naumann, G. O. and Seitz, B. (1992). Excimer Laser 193 nm trephination with "orientation teeth" in penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* **99**, 122
36. Naumann, G. O., Seitz, B., Lang, G. K., Langenbucher, A. and Kus, M. M. (1993). Excimer-Laser-193 nm-Trepanation bei der perforierenden Keratoplastik. Bericht über die ersten 70 Patienten. *Klin Monbl Augenheilkd* **203**, 252-261
37. Obata, H., Ishida, K., Murao, M., Miyata, K. and Sawa, M. (1991). Corneal endothelial cell damage in penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol* **35**, 411-416
38. Offret, G., Pouliquen, Y. and Renard, G. (1977). [Fuchs' endothelial dystrophy--the appearance of the corneal endothelium under the electron microscope (author's transl)]. *Klin Monbl Augenheilkd* **170**, 796-803
39. Patel, S. V., Hodge, D. O. and Bourne, W. M. (2005). Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* **139**, 311-319
40. Reinhard, T., Böhringer, D., Huschen, D. and Sundmacher, R. (2002). Chronischer Endothelzellverlust des Transplantats nach perforierender Keratoplastik: Einfluss der Migration von Endothelzellen vom Transplantat zur Wirtshornhaut. *Klin Monbl Augenheilkd* **219**, 410-416
41. Sauer, R., Seitz, B., Mardin, C., Langenbucher, A., Hofmann-Rummelt, C., Viestenz, A., Kühle, M. and Naumann, G. O. (2003). Einfluss des Innendrucks auf die Schnittwinkel in Humanhornhäuten bei der Spendertrepanation mit dem Er:YAG-Laser für die perforierende Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* **220**, 396-403
42. Seitz, B. (1999). Möglichkeiten und Grenzen der Hornhaut-Transplantation heute. In: *Manuskript der Antrittsvorlesung am 22.02.1999* Seitz, B., Universitätsaugenklinik Erlangen

43. Seitz, B. (2010). Aktueller Stand der perforierenden Keratoplastik. In: *24. Kongress der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsen-Implantation, interventionelle und refraktive Chirurgie*, Klin Monbl Augenheilkd **227**, S01
44. Seitz, B., Blüthner, K., Kruse, F., Reinhard, T. and Sundmacher, R. (2004a). Hornhauttransplantation: Zu geringe Spendenbereitschaft. *Dtsch Arztebl* **101**, A 3326–3330
45. Seitz, B., Cursiefen, C., El-Husseiny, M., Viestenz, A., Langenbucher, A. and Szentmary, N. (2013). DALK und perforierende Laserkeratoplastik bei fortgeschrittenem Keratokonus. *Ophthalmologe* **110**, 839-848
46. Seitz, B., Langenbucher, A., Fischer, S., Kus, M. M., Vilchis, E. and Naumann, G. O. (1998). The regularity of laser keratectomy depth in nonmechanical trephination for penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers* **29**, 33-42
47. Seitz, B., Langenbucher, A., Kus, M. M., Kühle, M. and Naumann, G. O. (1999). Nonmechanical corneal trephination with the excimer laser improves outcome after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* **106**, 1156-1164; discussion 1165
48. Seitz, B., Langenbucher, A. and Naumann, G. H. (2006). Trephination in Penetrating Keratoplasty. In: *Reinhard T, Larkin F (eds) Essentials in ophthalmology: Cornea and External Eye Disease*, Springer, Berlin, pp 123-152
49. Seitz, B., Langenbucher, A. and Naumann, G. O. (2005). Die perforierende Keratoplastik. Eine 100-jährige Erfolgsgeschichte. *Ophthalmologe* **102**, 1128-1136, 1138-1129
50. Seitz, B., Langenbucher, A. and Naumann, G. O. (2011). Perspektiven der Excimerlaser-Trepanation für die Keratoplastik. *Ophthalmologe* **108**, 817-824
51. Seitz, B., Langenbucher, A., Nguyen, N. X., Kus, M. M., Kühle, M. and Naumann, G. O. (2001). Graft endothelium and thickness after penetrating keratoplasty, comparing mechanical and excimer laser trephination: a prospective randomised study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **239**, 12-17
52. Seitz, B., Langenbucher, A., Nguyen, N. X., Kus, M. M., Kühle, M. and Naumann, G. O. (2004b). Ergebnisse der ersten 1.000 konsekutiven elektiven nichtmechanischen Keratoplastiken mit dem Excimerlaser. *Ophthalmologe* **101**, 478-488
53. Siganos, C. S., Kymionis, G. D., Kartakis, N., Theodorakis, M. A., Astyrakakis, N. and Pallikaris, I. G. (2003). Management of keratoconus with Intacs. *Am J Ophthalmol* **135**, 64-70
54. Smolin, T. (1987). 1. Anatomy and Cell Biology. In: *Smolin T, Foster CS, Azar DT, Dohlman CH (eds) The cornea*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 3-15
55. Sony, P., Sharma, N., Sen, S. and Vajpayee, R. B. (2005). Indications of penetrating keratoplasty in Northern India. *Cornea* **24**, 989-991
56. Spörl, E., Huhle, M., Kasper, M. and Seiler, T. (1997). Erhöhung der Festigkeit der Hornhaut durch Vernetzung. *Ophthalmologe* **94**, 902-906

57. Steinert, R. F., Ignacio, T. S. and Sarayba, M. A. (2007). "Top hat"-shaped penetrating keratoplasty using the femtosecond laser. *Am J Ophthalmol* **143**, 689-691
58. Tackmann, W. (1991). Sinnesorgane. In: *Auxilium-Repetitorien 2* Tackmann-Verlag, Berlin, p 97
59. Wang, J., Hasenpus, A., Schirra, F., Bohle, R. M., Seitz, B. and Szentmary, N. (2013). Changing indications for penetrating keratoplasty in Homburg/Saar from 2001 to 2010--histopathology of 1,200 corneal buttons. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **251**, 797-802
60. Waring, G. O., 3rd, Rodrigues, M. M. and Laibson, P. R. (1978). Corneal dystrophies. II. Endothelial dystrophies. *Surv Ophthalmol* **23**, 147-168
61. Watson, S. L., Ramsay, A., Dart, J. K., Bunce, C. and Craig, E. (2004). Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology* **111**, 1676-1682
62. Wilson, S. E. and Bourne, W. M. (1988). Fuchs' dystrophy. *Cornea* **7**, 2-18
63. Xie, L., Song, Z., Zhao, J., Shi, W. and Wang, F. (2007). Indications for penetrating keratoplasty in north China. *Cornea* **26**, 1070-1073
64. Yee, R. W., Matsuda, M., Schultz, R. O. and Edelhauser, H. F. (1985). Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res* **4**, 671-678
65. Zadnik, K., Barr, J. T., Edrington, T. B., Everett, D. F., Jameson, M., McMahon, T. T., Shin, J. A., Sterling, J. L., Wagner, H. and Gordon, M. O. (1998). Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **39**, 2537-2546
66. Zajacz, M. (1972). Pachometrische Untersuchungen nach Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* **161**, 569-572
67. Zirm, E. (1906). Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. *Albrecht von Graefe's Arch Klin Exp Ophthalmol* **64**, 580-593

7. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
alle Trep	Alle Trepanationen
bzw.	beziehungsweise
d	Tage
dpt	Dioptrien
Exc.	Excimerlaser
EZ	Endothelzellen
EZD	Endothelzelldichte
EZV	Endothelzellverlust
FD	Fuchs Dystrophie
GTS	Geführtes Trepansystem
HH	Hornhaut
KK	Keratokonus
KPL	Keratoplastik
li	links
m	männlich
Max	Maximum
Mech	Mechanische Trepanation
MED	Median
Min	Minimum
Mittl.	Mittlere
MW	Mittelwert
n	Anzahl
prä-OP	prä-operativ
re	rechts
SO	Sonstige Indikationen
STD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
vs.	Versus
w	weiblich

8. Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Berthold Seitz für die Überlassung des Themas. Insbesondere bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Langenbacher für die Geduld in vielen Gesprächen sowie die Ratschläge und Ansätze zur Arbeit, besonders bei der statistischen Auswertung und der Wahl der geeigneten Testverfahren. Mein Dank gilt aber auch allen Mitarbeitern der Augenklinik, die mich freundlich und hilfsbereit unterstützt haben.