

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

**Vergleich zwischen Fuchs Endothel
Dystrophie und pseudophak bullöser
Keratopathie nach Descemet Membrane
Endothelial Keratoplasty
– eine langfristige Betrachtung**

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

vorgelegt von
Frederike Sophia Büscher
aus Wuppertal

promoviert am 02. Juni 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

Dekanin/Dekan:	Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachterin oder Gutachter:	Universitätsprofessor Dr. med. C. Cursiefen
2. Gutachterin oder Gutachter:	Privatdozent Dr. med. R. Hörster

Erklärung

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

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

Frau Dr. med. Sarah Zwingelberg
Herr Univ.-Prof. Dr. med. Claus Cursiefen

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

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

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde, zum Teil durch meine Mitarbeit, im Rahmen der prospektiven „Cologne DMEK Database“-Studie am Zentrum für Augenheilkunde der Universitätsklinik Köln unter Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. Claus Cursiefen erhoben und zur Verfügung gestellt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden selbstständig durch mich mithilfe der Software Programm Microsoft Excel und SPSS ermittelt und anschließend durch meine Betreuerin Dr. med. Sarah Zwingelberg am Zentrum für Augenheilkunde der Universitätsklinik Köln überprüft.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 21.11.2022

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'P' followed by a horizontal line and some smaller characters.

Unterschrift:

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen Dank aussprechen, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin für Ihren Rat, ihren Zuspruch und die Unterstützung bei der Umsetzung meiner Arbeit.

Für die Durchsicht und Anregungen danke ich meinem Doktorvater.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinem Partner für ihre Rolle als emotionale Stütze und besonders die zahlreichen Ermutigungen danken.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	11
2. EINLEITUNG	13
2.1. Die Hornhaut (Kornea)	14
2.1.1. Physiologie	14
2.1.2. Anatomie	14
2.2. Fuchs Endothel Dystrophie	19
2.2.1. Früh-auftretende Fuchs Endothel Dystrophie	23
2.2.2. Spät-auftretende Fuchs Endothel Dystrophie	24
2.2.3. Klassifikation	26
2.2.4. Differentialdiagnosen	27
2.3. Pseudophak bullöse Keratopathie	28
2.4. Diagnostik	31
2.4.1. Untersuchungsmöglichkeiten	31
2.4.2. Befunde Fuchs Endothel Dystrophie	37
2.4.3. Befunde pseudophak bullöse Keratopathie	42
2.5. Hornhauttransplantation	45
2.6. Therapie von Fuchs Endothel Dystrophie und pseudophak bullöser Keratopathie	46
2.6.1. Konservative Therapie	46
2.6.2. Chirurgische Therapie	47
2.7. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty	50
2.7.1. Durchführung	50
2.7.2. Triple-DMEK	54
2.8. Komplikationen	55
2.9. Nachsorge	57
3. MATERIAL UND METHODEN	59
3.1. Kohorte sowie Ein- und Ausschlusskriterien	59

3.2.	Analysierte Parameter	60
3.3.	Angewandte statistische Verfahren	61
3.4.	Datenauswertung	62
4.	ERGEBNISSE	63
4.1.	FECD-Gruppe	64
4.1.1.	Demografie	64
4.1.2.	Endothelzelldichte	64
4.1.3.	Hornhautdicke	65
4.1.4.	Beste korrigierte Sehschärfe	67
4.1.5.	Rebubbling-Rate	68
4.2.	PBK	69
4.2.1.	Demografie	69
4.2.2.	Endothelzelldichte	69
4.2.3.	Hornhautdicke	70
4.2.4.	Beste korrigierte Sehschärfe	72
4.2.5.	Rebubbling-Rate	73
4.3.	Vergleich: FECD vs. PBK	74
4.3.1.	Demografie	74
4.3.2.	Endothelzelldichte	74
4.3.3.	Hornhautdicke	76
4.3.4.	Beste korrigierte Sehschärfe	78
4.3.5.	Rebubbling-Rate	79
4.3.6.	Überblick	80
5.	DISKUSSION	81
5.1.	Schlussfolgerungen	81
5.2.	Erklärungsansätze	82
5.2.1.	Endothelzellmigration	82
5.2.2.	Hyperope Verschiebung	83
5.3.	Aktuelle Forschungsansätze	84
5.3.1.	Endotheliale Zelltherapie	85
5.3.2.	Chirurgische Forschungsansätze	93
5.3.3.	Gentherapie	95
5.3.4.	Optimierung der Spendertransplantate	97

5.3.5. Xenotransplantate	98
5.3.6. Zusammenfassung und Ausblick der Forschungsansätze	99
6. LITERATURVERZEICHNIS	101
7. ANHANG	119
7.1. Abbildungsverzeichnis	119
7.2. Tabellenverzeichnis	122
8. VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN	123

Abkürzungsverzeichnis

ALK	anteriore lamelläre Keratoplastik
ABL	<i>anterior banded layer</i>
AMD	altersabhängige Makuladegeneration
AMT	Amnionmembran-Transplantation
BK	Bullöse Keratopathie
BL	<i>border layer</i>
BMP	<i>bone marrow factor</i>
BSCVA	<i>best spectacle corrected visual acuity</i>
CCT	<i>central corneal thickness</i>
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CDK	<i>cyclin-dependent kinase</i>
CHED	<i>congenital hereditary endothelial dystrophy</i>
CI	<i>cell injection</i>
CPTR	<i>corneal central to peripheral thickness ratio</i>
CRISPR	<i>clustered regularly interspaced palindromic repeat</i>
CXL	<i>collagen cross-linking</i>
DALK	tiefe anteriore Keratoplastik
DMEK	<i>Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty</i>
DLEK	<i>Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty</i>
DSEK	<i>Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty</i>
DSAEK	<i>Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty</i>
DSO	<i>Descemet Stripping Only</i>
DWEK	<i>Descemetorhexis without Endothelial Keratoplasty</i>
ECC	<i>endothelial cell count</i>
EGF	<i>epidermal growth factor</i>
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i>

et al.	<i>et alii</i>
FECD	englisch: <i>Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy</i> deutsch: Fuchs Endothel Dystrophie
FGF	<i>fibroblast growth factor</i>
FL	<i>fibrillar layer</i>
HD	Hornhautdystrophie
IC3D	internationales Komitee zur Klassifikation der Hornhautdystrophien
IGF	<i>growth factor insulin</i>
IL	Interleukin
iOCT	intraoperative optische Kohärenztomographie
iPSC	induzierte pluripotente Stammzelle
LKP	Lamelläre Keratoplastik
logMAR	<i>logarithm of the minimum angle of resolution</i>
MI-OCT	mikroskopintegrierte intraoperative OCT
mRNA	<i>messenger ribonucleic acid</i>
NaCl	Natrium-Chlorid
NGF	<i>nerve growth factor</i>
OCT	Optische Kohärenztomographie
PBK	pseudophak bullöse Keratopathie
PBL	<i>posterior banded layer</i>
PCT	<i>peripheral corneal thickness</i>
pKPL	Perforierende Keratoplastik
PLK	posteriore lamelläre Keratoplastik
PNBL	<i>posterior non-banded layer</i>
PTK	Phototherapeutische Keratektomie
RedCAP	<i>Research Electronic Data Capture</i>
ROCK-Inhibitor	Rho-Kinase-Inhibitor
siRNA	<i>small interfering ribonucleid acid</i>

TGF *transformin growth factor*

TE-EK *tissue-engineered endothelial keratoplasty*

1. Zusammenfassung

Hintergrund/Ziel:

Ziel dieser Arbeit und der zugrundeliegenden statistischen Auswertung war es, das Langzeit-Outcome der *Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty* (DMEK) bei Patient/innen mit einer Fuchs Endothel Dystrophie (FECD) mit denen einer pseudophak bullösen Keratopathie (PBK) anhand definierter Parameter zu vergleichen, um so Unterschiede und Gemeinsamkeiten im Verlauf zu detektieren.

Obwohl die DMEK-Operation sich mehr und mehr etabliert und sich mittlerweile als Goldstandard zur Behandlung sowohl der FECD als auch der PBK durchgesetzt hat und obwohl zahlreiche Studien bezüglich der langfristigen Ergebnisse und Effektivität der Methode durchgeführt wurden, existieren nur wenige Studien, die das Auftreten von Ödemen als spezifische Komplikation über einen Zeitraum von mehr als 12 Monaten untersuchen. Bisher werden gleichwertige Ergebnisse der beiden Erkrankungen im Verlauf hinsichtlich der Sehschärfe und der Hornhautdicke als quantifizierbare Parameter für Ödeme beschrieben. Diese sollten nun auch in der langfristigen Beobachtung überprüft werden.

Dazu wurden zwei Kohorten gewählt, die vergleichbaren Bedingungen in einem Beobachtungszeitraum von 36 Monaten unterstellt waren.

Methoden:

Die erhobenen Daten stammen aus der prospektiven „Cologne DMEK Database“ vom Zentrum für Augenheilkunde der Universitätsklinik Köln. Die retrospektive Analyse umfasst 402 Augen von 402 Patient/innen, welche eine DMEK-Operation zwischen 2015 und 2016 erhalten hatten. Miteinbezogen wurden Augen mit einem vollständigen 36 Monate-Follow-up mit PBK (n = 31) oder FECD (n = 371) als Grunderkrankung. Die untersuchten Parameter umfassten die zentrale Hornhautdicke (engl.: *central corneal thickness*, CCT), die periphere Hornhautdicke (engl.: *peripheral corneal thickness*, PCT), die beste korrigierte Sehschärfe (engl.: *best spectacle corrected visual acuity*, BSCVA in [logMAR]) und die Endothelzellendichte (engl.: *endothelial cell count*, ECC) vor und nach der DMEK-Operation.

Ergebnisse:

Präoperativ zeigten sich signifikant höhere CCT- (FECD: 681.91±146.78 µm; PBK: 932.25±319.84 µm) und PCT-Werte (FECD: 732.26±98.22 µm; PBK: 867.54±88.72 µm) bei der PBK-Gruppe (p < 0,01). Drei Jahre nach DMEK war die CCT (FECD: 526.56±27.94µm; PBK 663.71±132.36µm) in beiden Gruppen signifikant niedriger als präoperativ (p < 0,01),

wobei die PCT keine signifikanten Unterschiede zeigte. Ab dem Zeitpunkt von 12 Monaten nach DMEK stieg die PCT bei der PBK-Gruppe im Verlauf an (12 Monate: $783.73 \pm 127.73 \mu\text{m}$; 24 Monate: $837.50 \pm 110.19 \mu\text{m}$; 36 Monate: $857.79 \pm 140.76 \mu\text{m}$) und korrelierte mit dem Verlust der Spender-ECC ab 12 Monate nach DMEK ($p = 0,036$). Präoperativ zeigte sich eine signifikant bessere BSCVA bei der FECD-Gruppe verglichen mit der PBK-Gruppe. Nach 36 Monaten zeigten beide Gruppen eine Besserung der BSCVA ohne signifikante Unterschiede ($p = 0,239$).

Fazit:

Bei beiden Erkrankungen wird durch die Operation langfristig eine sehr gute best-korrigierte Sehschärfe ermöglicht.

Im Gegensatz dazu unterscheidet sich der langfristige Verlauf der beiden Erkrankungen hinsichtlich der Hornhautdicke. Bei Patient/innen mit PBK als Grunderkrankung scheinen sowohl zentrale als auch periphere Ödeme im Verlauf schneller wieder aufzutreten als bei der Vergleichsgruppe.

Die Ergebnisse unserer Studie unterstützen die Theorie einer Endothelzellmigration nach lamelläarer Keratoplastik. Ausgehend von dieser Hypothese könnten die Wahl eines Transplantates mit einer höheren Endothelzellzahl oder einem größeren Durchmesser einen größeren Puffer an potenziell wandernden Endothelzellen schaffen. Dies könnte einen vielversprechenden Zugewinn für PBK-Patienten mit weniger und geringeren postoperativen sowohl zentralen als auch peripheren Ödemen bedeuten.

Im Vordergrund der Entwicklungen der nahen Zukunft steht somit am ehesten die weitere spezielle Anpassung der DMEK sowie der Transplantate an das jeweilige Auge unter Berücksichtigung zahlreicher Faktoren.⁹

Weiterführende Studien mit entsprechender Transplantatauswahl erscheinen sinnvoll.

2. Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den langfristigen Ergebnissen der „Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty“ (DMEK) - einer modernen Hornhauttransplantationstechnik, bei der das Endothel und die Descemet-Membran selektiv transplantiert werden. Die Technik hat die früher angewandte perforierende Keratoplastik weitestgehend abgelöst und sich als effektive Standardtherapie für verschiedene hornhautspezifische Pathologien entwickelt, die eine Dysfunktion des Endothels zur Folge haben.^{10, 3, 11} Die häufigsten Indikationen stellen die Fuchs Endothel Dystrophie (engl.: *Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy*, FECD) sowie die pseudophak bullösen Keratopathie (PBK) dar, deren Ergebnisse nach DMEK innerhalb dieser Arbeit analysiert und verglichen werden.^{12, 13}

Zum umfassenden Verständnis der Fragestellung werden zunächst die Anatomie der Hornhaut und die beiden Erkrankungen dargestellt.

Die FECD gehört zur Gruppe der Hornhautdystrophien (HD) und zeichnet sich durch einen progredienten Endothelzellverlust sowie durch vornehmlich zentral auftretende warzenförmige Veränderungen der Hornhaut (lat.: *Cornea guttata*) aus. Sie stellt die häufigste Indikation für eine Hornhauttransplantation weltweit sowie die häufigste Indikation für eine DMEK dar.^{14, 15, 16, 12}

Auch die PBK beschreibt einen pathologischen Zustand der Hornhaut, dem ein Endothelzellverlust zugrunde liegt. Dieser ist in Folge einer Beschädigung des Endothels im Rahmen eines Eingriffs an der vorderen Augenkammer entstanden.^{17, 12}

Da beide Erkrankungen auf dem Verlust von Endothelzellen beruhen, können ähnliche Symptome beobachtet werden, obwohl sie sich ätiologisch und histologisch unterscheiden. Auch wenn die primär betroffene Schicht das Endothel ist, können sich im Verlauf Veränderungen ausbilden, die sämtliche Hornhautschichten betreffen.¹²

Anschließend wird die DMEK-Operation detailliert betrachtet. Damit sollen die Komplexität der Operation und ihrer Komplikationen erfasst werden. Als moderne Standardtherapie für Hornhauterkrankungen, die einen erheblichen Teil der Bevölkerung betreffen, besteht ein wissenschaftliches sowie klinisches Interesse an der konsequenten Optimierung der Methode. Die Hornhaut ist das am häufigsten transplantierte Gewebe weltweit.⁵

Da bisher keine Studien existierten, die den Langzeitverlauf über 12 Monate hinaus nach DMEK bei FECD und PBK vergleichend erfassen, soll diese Studie der langfristigen Betrachtung dienen. Unterschiede und Gemeinsamkeiten sollen dargestellt, anhand bisheriger Publikationen geprüft und Erklärungsansätze erörtert werden. Ziel ist das tiefergehende

Verständnis für die Erkrankungen und deren Therapie sowie den Verlauf nach der DMEK, um deren Effizienz für die Behandlung der FECD und PBK zu evaluieren.

2.1. Die Hornhaut (Kornea)

2.1.1. Physiologie

Die Hornhaut bildet den transparenten, am weitesten außen liegenden Teil des Auges. Sie übernimmt eine bedeutende Funktion innerhalb der Gewährleistung der Sehfähigkeit.

Mit ihrer physiologischen Brechkraft von ca. 43 dpt ist sie die mit 70 % am stärksten an der Lichtbrechung beteiligte Struktur des Auges.^{18, 19} Ihre Transparenz ermöglicht dem Licht die Transmission zu den in der Retina befindlichen Rezeptoren, während sie gleichzeitig als Schutz für alle darauffolgenden Schichten fungiert.²⁰ Die erforderliche Form, Klarheit und Widerstandsfähigkeit werden durch den komplexen anatomischen Aufbau ermöglicht.²¹

Die durchsichtige Hornhaut ist konvex geformt und bildet eine Vertiefung innerhalb der weniger stark gewölbten Sklera. In der Literatur findet sich häufig die Bezeichnung als „Uhrglas“. Der Übergang zur Sklera wird vom *Limbus corneae* gebildet.^{22, 23}

Kleinste Abweichungen und Trübungen können die Brechkraft beeinträchtigen und damit die Schärfe der Abbildung beeinflussen.^{22, 24, 25}

2.1.2. Anatomie

Der Durchmesser der Kornea beträgt vertikal 11,5 mm (vertikal 9 – 11 mm, horizontal 11 – 12, 5 mm) bei Erwachsenen und 9,5 mm (8 – 10 mm) bei Säuglingen. Unter 10 mm spricht man von einer *Mikrokornea*, über 13 mm von einer *Makro-* bzw. *Megalokornea*.^{20, 22, 23, 26, 27}

Sie zeigt eine zentrale Dicke von 520 - 550 µm und peripher 640 – 700 µm. Die Hornhaut besteht, von außen nach innen betrachtet, aus fünf Schichten – dem Epithel, der Bowman-Lamelle, dem Stroma, der Descemet-Membran und dem Endothel.^{28, 20, 23, 29}

Die Hornhaut ist physiologisch gefäßfrei (lat.: *avaskulär*), ihre Versorgung erfolgt vornehmlich durch Diffusion aus dem Kammerwasser. Aus der Gefäßfreiheit resultiert sowohl eine langsame Regeneration als auch eine immunologische Sonderstellung, welche Einfluss auf die Transplantierbarkeit hat.^{20, 22, 23, 30}

2.1.2.1. Hornhautepithel

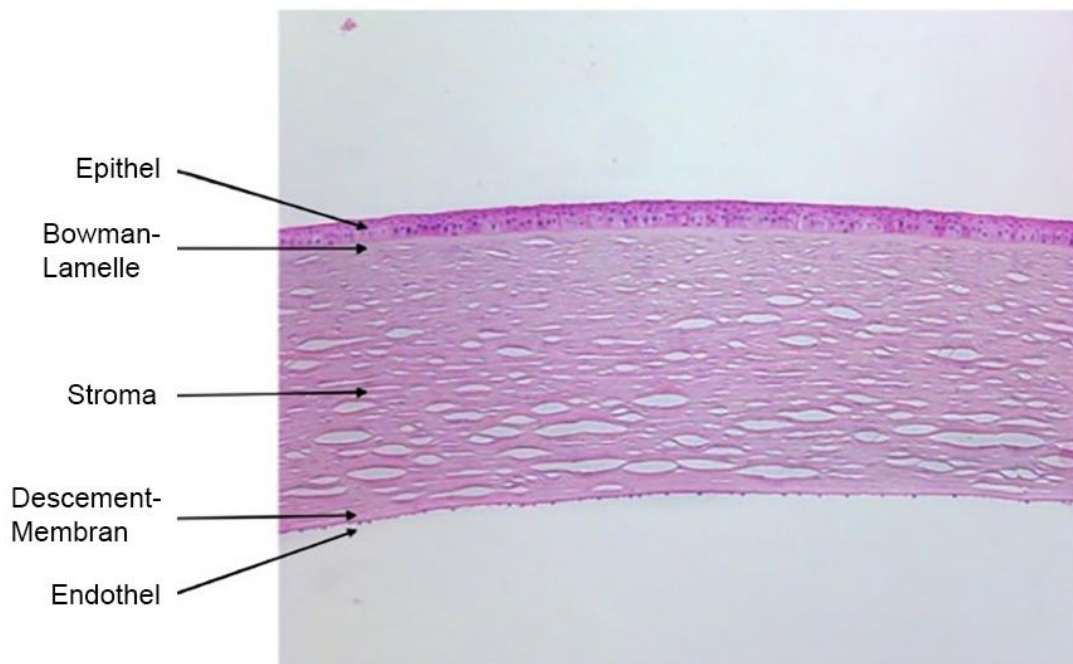


Abbildung 1: Präparat der Hornhaut in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung zur Darstellung des 5-schichtigen Aufbaus. Adaptiert nach ²⁸

Die Oberfläche bildet das etwa 50 µm dicke Epithel. Seinen Zellfortsätzen angelagert befindet sich der Tränenfilm. ^{10, 20, 23, 27}

Histologisch handelt es sich um ein 5 – 6-schichtiges, nicht-verhornendes Plattenepithel. In gesundem Zustand zeichnet es sich durch seine schnelle Regenerationsfähigkeit, als Diffusionsbarriere gegenüber dem Tränenfilm und als Schutz vor Außenkeimen sowie mechanischen Schäden aus. ^{10, 20, 22, 31, 32}

Das Epithel regeneriert innerhalb von sieben bis zehn Tagen und heilt in der Regel narbenlos ab. Das Vorhandensein von Hornhautstammzellen im Bereich des *Limbus corneae* ist Voraussetzung für die Regeneration. ^{10, 20, 22}

Diffusionsbarriere sowie Schutzfunktion werden durch den Epithelzellverband ermöglicht. Die oberflächlichen Epithelzellen sind durch *tight junctions* verbunden, welche das Eindringen von Mikroorganismen verhindern. Die Schutzfunktion wird durch freie Nervenendigungen ergänzt, welche den Lidschlussreflex auslösen und bei Verletzungen Symptome verursachen. ^{10, 19, 33, 34}

Die innerste Schicht des Epithels bildet die 40 – 60 nm dünne Basalmembran. ^{19, 23, 32, 35}

2.1.2.2. Bowman-Lamelle

Die Basalmembran verbindet das Epithel mit der 8 – 14 µm dicken Bowman-Lamelle (*Lamina limitans anterior*). Diese zweite Schicht ist azellulär. Sie besteht aus zufällig angeordneten Kollagenfibrillen sowie *Proteoglykanen*, welche vom angrenzenden Stroma produziert werden. Sie ist nicht zur Selbstregeneration fähig, zeigt aber eine starke Resistenz gegenüber Schäden. ^{10, 19, 20, 22, 23, 27, 32}

2.1.2.3. Hornhautstroma

Den mit ca. 90% größten Teil der Hornhaut nimmt die dritte Schicht, das 450 – 550 µm dicke Hornhautstroma (*Substantia propria*), ein. Es besteht aus 250 – 400 senkrecht aufeinander stehenden Hornhautlamellen (je ca. 5 – 6 µm), welche vorwiegend aus parallel angeordneten kollagenen Fibrillen (je 25 – 35 nm) des Bindegewebetyps I und V bestehen. Den Fibrillen zwischengelagert befinden sich zwei Gruppen von *Proteoglykanen* als Teil der extrazellulären Matrix, die *Dermatansulfat-Proteoglykane* und die *Keratansulfat-Proteoglykane*. Sie fungieren als Abstandhalter zwischen den Fibrillen und binden Wasser. Da das hintere Stroma einen niedrigeren Anteil an *Dermatansulfat* aufweist, zeigt es im Falle einer Endothelinsuffizienz eine größere Tendenz, mit überschüssigem Wasser anzuschwellen. ^{34, 36}

Zwischen den Lamellen liegen *Keratozyten*, die für die Produktion der Fibrillen zuständig und vor allem im vorderen Teil des Stromas angesiedelt sind. ^{10, 18, 19, 20, 23, 35}

Der enge zelluläre Aufbau ermöglicht dem Stroma Festigkeit und Transparenz. Aus einem Wassergehalt von ca. 80 % resultiert eine hohe Elastizität. ^{23, 25, 33, 37, 38}

Den Abschluss des Hornhautstromas bilden die die Descemet-Membran und das Hornhautendothel. Dazwischen gelagert ist die prä-Descemet-Membran, eine Schicht aus verwobenen Kollagenfibrillen. ²⁷

2.1.2.4. Descemet-Membran

Die Descemet-Membran (*Lamina limitans posterior*) ist die 5 – 10 µm dünne, vierte Hornhautschicht. Sie besteht größtenteils aus Kollagen Typ IV. Sie kann ultrastrukturell in eine vordere (engl.: *anterior banded layer*, ABL) und eine hintere Schicht (engl.: *posterior non-banded layer*, PNBL) unterteilt werden. Die ABL ist etwa 3 µm dick und wird bereits pränatal gebildet. Die PNBL wird lebenslang von den Endothelzellen produziert. Ihr Durchmesser nimmt im Laufe des Lebens zu (von ca. 3 µm bei 20-Jährigen auf ca. 10 µm bei 80-Jährigen).

^{10, 18, 16, 20, 22, 39}

2.1.2.5. Hornhautendothel

Das ca. 4 μm dicke, einschichtige Endothel besteht aus ca. 400.000 *hexagonalen* Endothelzellen und bildet die innerste Schicht der Hornhaut.^{22, 23, 35}

Die Endothelzellen entstammen der Neuralleiste. Ihre Hauptaufgabe besteht in der Gewährleistung der Transparenz. Es steht nach Innen in direktem Kontakt zum Kammerwasser. Der Übertritt von gelösten Stoffen, Nährstoffen sowie Wasser von dort aus in Richtung Kornea wird passiv durch *tight junctions* zwischen den Zellen limitiert. Wie das Epithel übernimmt das Endothel eine Schrankenfunktion.^{23, 40}

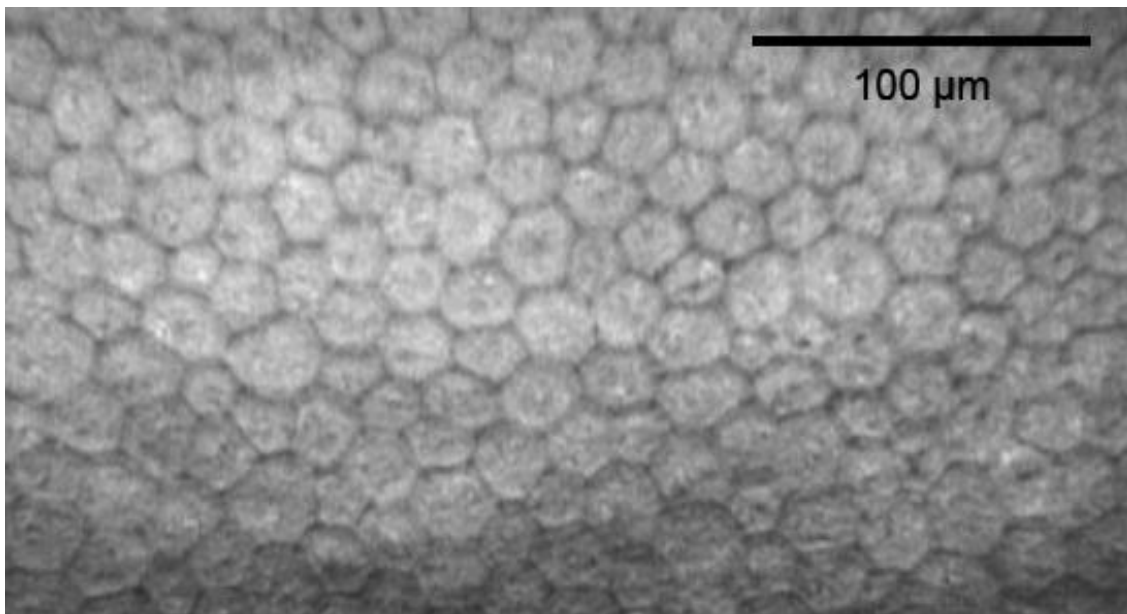


Abbildung 2: Gesundes Endothel in konfokaler Mikroskopie. Adaptiert nach ¹

Zudem besitzen die Endothelzellen Ionenpumpen (Natrium-Kalium-ATPase), die bei ausreichender Anzahl von ca. 2500 Zellen/ mm^2 das überschüssige Wasser aktiv aus der Hornhaut heraus in das Kammerwasser pumpen und damit den physiologischen Wassergehalt aufrechterhalten. Die Pumpen werden von Transmembranproteinen (Aquaporinen) und Natrium-Borat-Ko-Transportern (SLC4A11) unterstützt. Das Endothel ist nicht regenerationsfähig. Abgestorbene Zellen verlieren ihre Form und wandern innerhalb der Hornhaut (Migration). Der Verlust wird durch Vergrößerung (*Polymegatismus*) und Umformung (*Polymorphismus*) der verbleibenden Zellen kompensiert. Stärkerer Verlust der Endothelzellen bis zu einem Wert von unter 400 - 700 Zellen/ mm^2 mit einhergehendem Verlust der *tight junctions* kann eine Endothelinsuffizienz zur Folge haben, so dass die Pumpfunktion der verbleibenden Zellen nicht mehr ausreicht. Es folgt die Dekompensation des Endothels, die Hydrierung führt zu stromalen und epithelialen Ödemen sowie einer starken Einschränkung der Sehfähigkeit.^{1, 23, 25, 34, 39, 41, 42, 43}

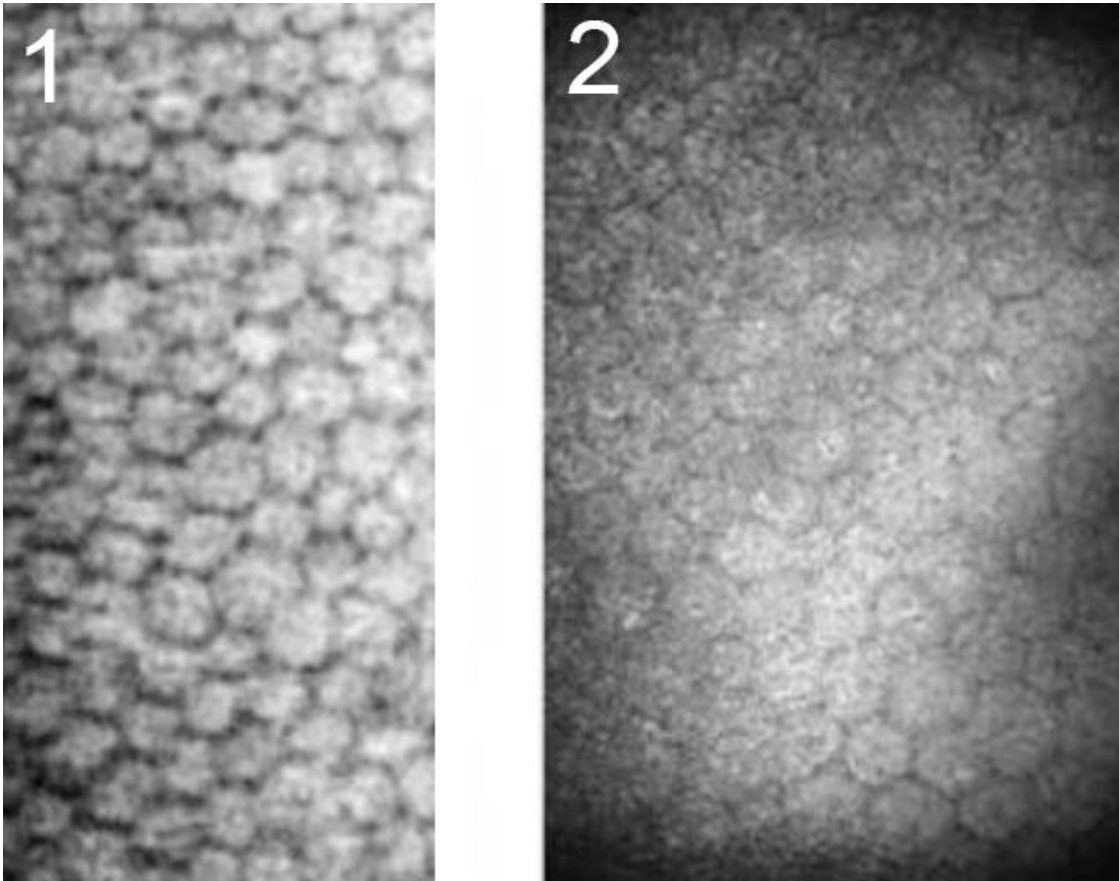


Abbildung 3: Gesundes Endothel in der Spiegelmikroskopie (1) und in der konfokalen Mikroskopie (2).
Adaptiert nach ⁶

Eine physiologische Abnahme der Endothelzellzahl ist im Alter zu beobachten. Die durchschnittliche Endothelzelldichte von Kindern beträgt 3500 Zellen/mm², bei Erwachsenen 2400 Zellen/mm² und nimmt um ca. 0,3 - 0,6 % pro Jahr ab. ^{28, 20, 34, 39, 44, 45}

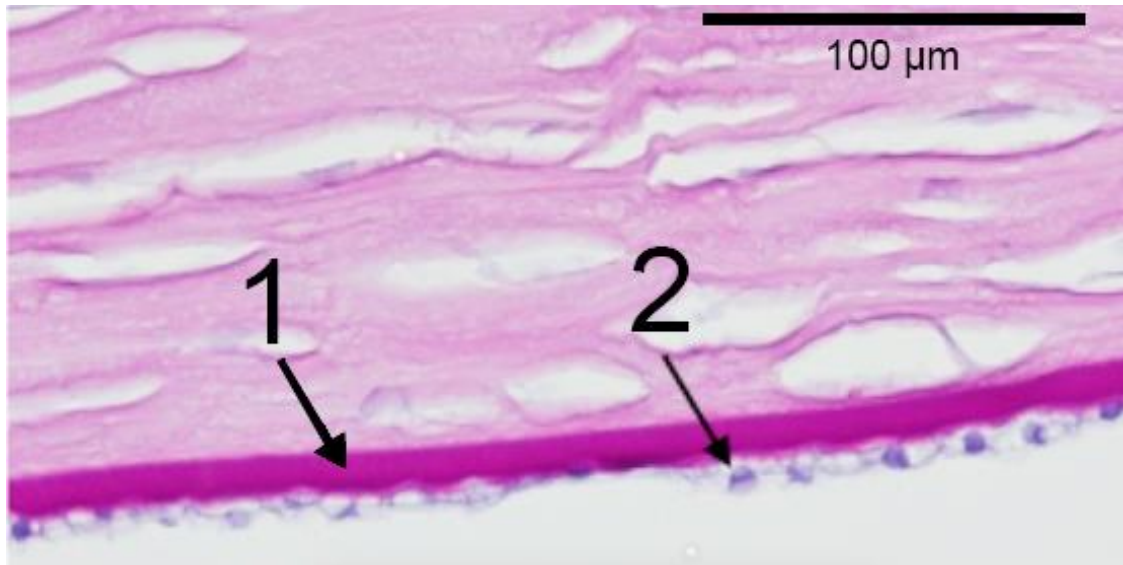


Abbildung 4: Periodic-Acid-Schiff-gefärbtes Präparat einer gesunden Hornhaut im Querschnitt. Pfeil 1 deutet auf die Descemetmembran, Pfeil 2 auf die Endothelzellen. Adaptiert nach ¹

2.2. Fuchs Endothel Dystrophie

Die Fuchs Endothel Dystrophie ist eine Erkrankung des Hornhautendothels, welche mit einem *bilateralen*, progredienten und asymmetrischen Endothelzellverlust einhergeht, der eine verschlechterte bis fehlende Entwässerung der Hornhaut zur Folge hat. Sie ist die häufigste Ursache für eine Dekompensation des Endothels und die häufigste Ursache für Hornhauttransplantationen weltweit. ^{28, 14, 15, 16, 46, 47, 48, 49, 50}

1910 wurde die Erkrankung von ihrem Entdecker, dem österreichischen Ophthalmologen Ernst Fuchs (1851 – 1930), als „*dystrophia epithelialis corneae*“ erstmals beschrieben. ⁵¹

Im Vordergrund der Pathophysiologie steht der Endothelzellverlust unter ein kritisches Niveau mit einhergehender Einschränkung der Barriere- und Pumpfunktion. Diese führt zunächst zu einer Endothelschwellung (Endothelödem) und anschließend, dem *intraokularen* Druck folgend, zu Stroma- sowie Epithelödem. Neben dem Epithelödem kann es zu größeren blasenförmigen, intra- und/oder interepithelialen Abhebungen der Hornhaut kommen (epitheliale *Bullae*, *Keratitis bullosa*).

Im Jahr 1921 prägte Voigt den Begriff *Cornea guttata* (*cornea* von lat. *corneus*: aus Horn und lat. *gutta*: Tropfen), welcher die für die FECD spezifischen tropfenartigen Auswüchse der Descemet-Membran beschreibt. Es handelt sich um Ablagerungen von extrazellulärer Matrix, wie Kollagen Typ I, III, XVI, Fibronectin und Agrin, welche von defekten Endothelzellen produziert werden und eine Verdickung der Descemet-Membran verursachen. Die veränderte Descemet-Membran weist fünf Schichten auf: eine ABL, eine reduzierte oder fehlende PNBL,

eine hintere Schicht mit speziellen Auswüchsen (engl.: *posterior banded layer*, PBL), eine Grenzschicht (engl.: *border layer*, BL) und eine Fibrillen-Schicht (engl.: *fibrillar layer*, FL), bestehend aus Kollagen-Fibrillen und Basement-Membran-ähnlichem Material. ^{15, 50, 16}

Das Ausmaß der Cornea guttata korreliert mit dem Endothelzellverlust sowie dem Durchmesser der Descemet-Membran. Sie beginnt gehäuft zentral und breitet sich horizontal nach peripher aus. Histologisch stellen sich die Veränderungen als dunkle, runde Areale mit zentraler Lichtreflektion dar. ^{15, 47, 48, 49, 52, 53, 54}

Stellt sich eine isoliert veränderte Descemet-Membran ohne klinischen Hinweis auf weitere veränderte Hornhautschichten dar, so spricht man lediglich von einer Cornea guttata, nicht aber von einer FECD. Ein Übergang der Cornea guttata in eine FECD ist nicht obligat. ¹⁶

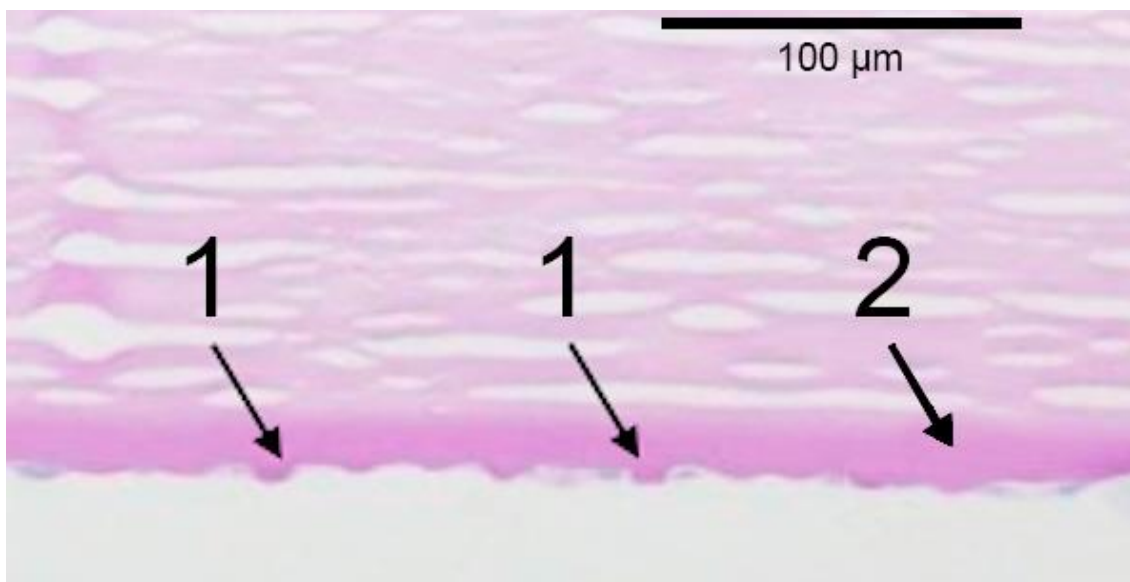


Abbildung 5: Periodic-Acid-Schiff-gefärbtes Präparat einer Hornhaut mit Fuchs Endothel Dystrophie im Querschnitt. Die mit 1 beschrifteten Pfeile deuten auf die Guttata an der verdickten Descemet-Membran (Pfeil Nummer 2). Adaptiert nach ¹

Es existiert ebenso eine seltene non-gutta-Form, im Rahmen derer es zu einer ödematösen Schwellung der Hornhaut aufgrund einer Endothelzelldysfunktion ohne Nachweis einer veränderten Descemet-Membran kommt. ^{47, 48, 49, 53}

Neben der Descemet-Membran lassen sich Veränderungen in sämtlichen Hornhautschichten feststellen. Seitdem das Endothel als primär erkrankte Hornhautschicht detektiert werden konnte, wird die FECD als endotheliale Hornhautdystrophie aufgeführt. Die mit der Erkrankung einhergehenden Veränderungen können sich im Verlauf auf alle Hornhautschichten ausweiten. ^{40, 47, 51, 52, 55}

Im Stroma können mit Progredienz der Ödeme eine Zunahme des interfibrillären Raumes sowie degenerierter Keratozyten beobachtet werden. Es zeigen sich Lücken zwischen den form- sowie größenveränderten Endothelzellen bei insgesamt verminderter Endothelzellzahl. Das Endothel kann sich in der konfokalen Mikroskopie erdbeerähnlich darstellen. ^{16, 49, 56}

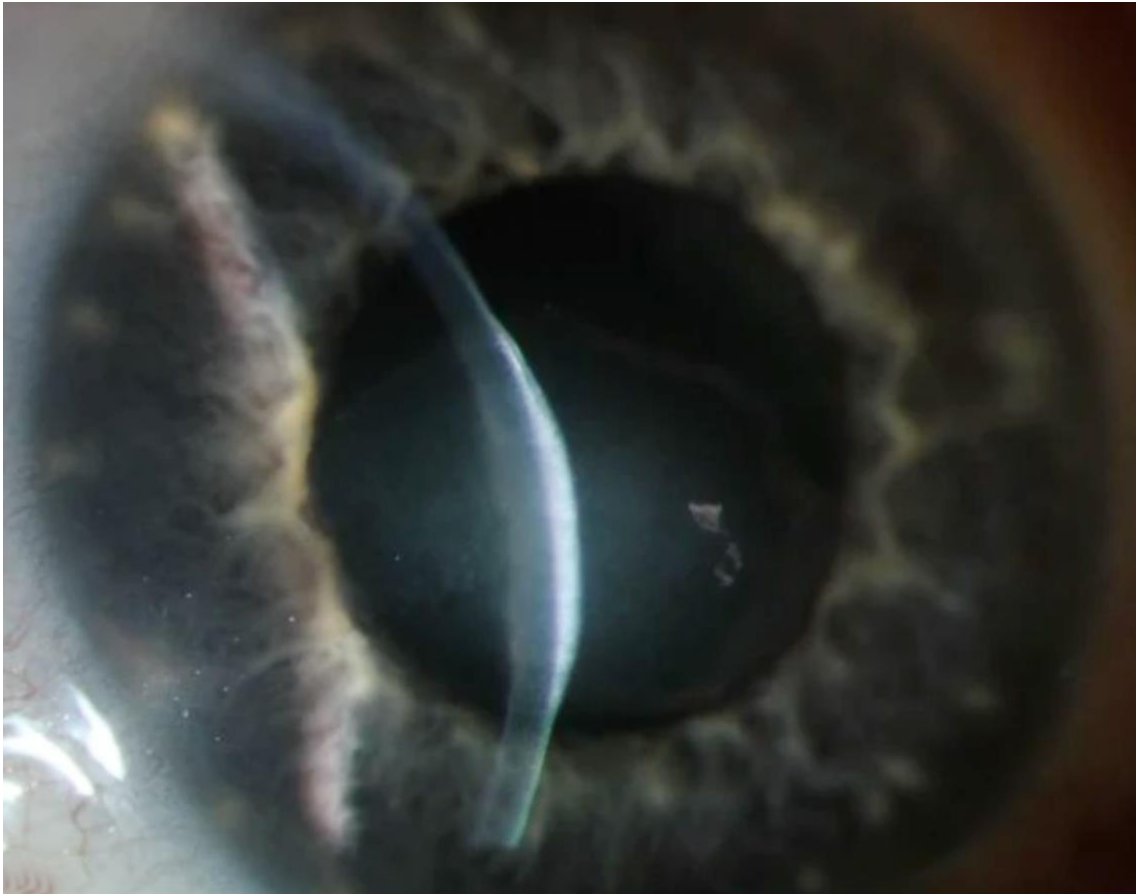


Abbildung 6: Fotografie der Spaltlampenmikroskopie bei Fuchs Endothel Dystrophie: insgesamt zeigt sich eine Hornhautverdickung mit stärkerer Ausprägung zentral als peripher, die Trübung lässt auf ein Stromaödem schließen. Adaptiert nach ⁴³

Im Epithel können Faltungen der abgehobenen Basalmembran entstehen, welche Fingerabdruck- oder Landkarten-ähnlich erscheinen können. ¹⁶

Es resultieren Symptome wie Visusverlust, vermindertes Nacht-Sehen, Photophobie sowie schmerzhaftes Blinzeln. In späten Stadien kann es zu Fibrosierung, Narbenbildung und Vaskularisation kommen. ^{39, 48, 53}

Typischerweise zeigt sich in fortgeschrittenen Fällen morgens eine subjektiv schlechtere Sehschärfe mit Besserung innerhalb des Tagesverlauf aufgrund der Ansammlung von Tränenflüssigkeit unter dem Lid während des Schlafes. Diese verursacht aufgrund der eingeschränkten Entwässerungsfähigkeit des Endothels eine Zunahme der Ödeme.

Dementsprechend können ein signifikant höherer Hornhautdurchmesser am Morgen (6,4 %), eine morgendliche, temporäre myopische Verschiebung (engl.: *myopic shift*) sowie eine erhöhte Blendempfindlichkeit beobachtet werden. ⁵⁷

Auch wenn das Verständnis über die genetische Grundlage der FECD in den vergangenen Jahrzehnten gewachsen ist, ist diese bisher nicht eindeutig geklärt. Die Vererbung zeigt sich komplex mit variabler Expression und unvollständiger Penetranz. Ausgegangen wird von einer polygenetischen bzw. multifaktoriellen Genese, es werden sowohl ein sporadisches Auftreten als auch Fälle mit autosomal-dominanter Vererbung beobachtet. ^{16, 53}

Als ursächlich wird eine Kombination aus Genetik und Umwelteinflüssen angenommen, deren Kumulation zu spontanen Mutationen auf verschiedenen Ebenen führt. Diese führen unter anderem durch oxidativen Stress, Pathologien an den Mitochondrien und dem endoplasmatischen Retikulum sowie durch Funktionsverlust oder der Unterrepräsentation von Ionenkanälen, wie dem Natrium-Borat-Cotransporter (SLC4A11), der Natrium-Kalium-ATPase, dem Aquaporin 1 und den Monocarboxylase-Transportern, zur vorzeitigen Zellalterung oder Apoptose der Endothelzellen. ^{15, 16, 48, 58, 59}

Es werden eine früh- und eine spät-auftretende Form der FECD unterschieden.

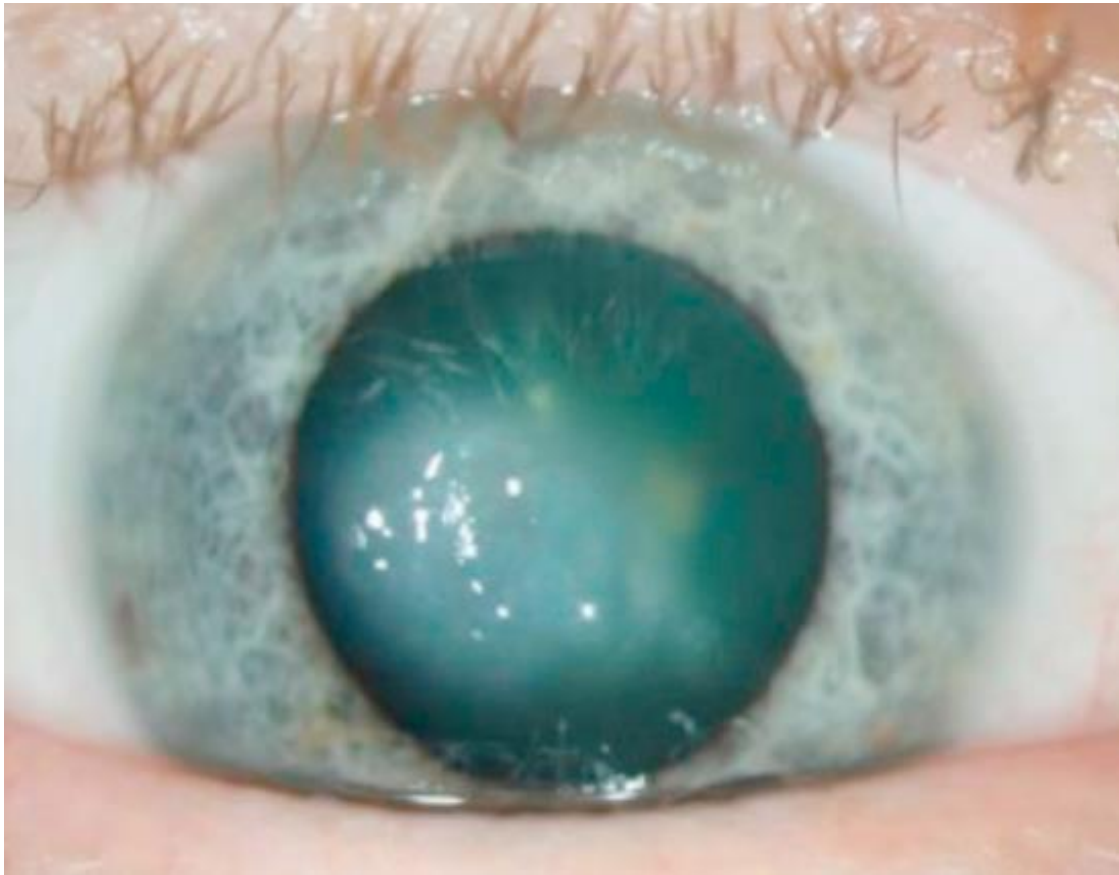


Abbildung 7: Fotografie eines Auges mit beginnender Dekompensation der Hornhaut bei Fuchs Endothel Dystrophie, zu erkennen an der fortschreitenden Trübung. Adaptiert nach ¹

2.2.1. Früh-auftretende Fuchs Endothel Dystrophie

Bei der frühen, seltenen Form der FECD (engl.: *early-onset*) ist die Descemet-Membran bereits bei der Geburt verdickt. Die kindliche Descemet-Membran umfasst statt 3 – 9 µm eine Dicke von bis zu 35 µm. Die Cornea guttata zeigt eine stärkere und ungleichmäßigere Ausprägung als bei der spät-auftretenden Form. Die Erkrankung beginnt im ersten Lebensjahrzehnt und resultiert in einer Endothelzelldekomensation im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt. Symptome treten im jungen Erwachsenenalter auf und sind allgemein schwerer ausgeprägt als bei der späten Form. ^{15, 40, 48, 51,}

Als genetische Grundlage der früh-auftretenden, häufig autosomal-dominant-vererbten Erkrankung konnten zwei Missense-Mutationen auf dem Chromosom 1 (1p34.3 – p32.3, FECD 1) detektiert werden, die in die Kategorie 1 der IC3D-Klassifikation aufgenommen wurden (engl.: *International Classification of Corneal Dystrophies*, deutsch: internationale Klassifikation der Hornhautdystrophien, siehe 2.2.3 Klassifikation). Die IC3D-Klassifikation ordnet die Hornhautdystrophien einer von vier Kategorien zu anhand ihres klinisch-genetischen, wissenschaftlichen Kenntnisstandes. ^{53, 60}

In diesem Fall kodiert das entsprechende Gen (COL8A2) bestimmte Teile des Kollagens, einem Hauptbestandteil der Descemet-Membran. Die Mutation konnte bei $\leq 8\%$ der FECD-Patienten detektiert werden. ^{28, 15, 40, 52, 53, 54, 61, 62, 63}

2.2.2. Spät-auftretende Fuchs Endothel Dystrophie

Die spät-auftretende Form (engl.: *late-onset*) stellt den Großteil der FECD-Erkrankungen dar. Sie manifestiert sich im vierten bis fünften Lebensjahrzehnt mit einer Prävalenz von ca. 5% der über 50-Jährigen (3,8 % bis 38 %). ^{28, 11, 40, 47, 48, 51, 4}

Die Descemet-Membran zeigt sich im Gegensatz zur früh-auftretenden Form geringfügig verdickt auf über 20 μm , flach und mit kontinuierlicher Cornea guttata. Es ist eine zusätzliche hintere Schicht innerhalb der Membran zu beobachten. ^{28, 15, 51}

Bei der spät-auftretenden Form ist eine größere genetische Heterogenität als bei der früh-auftretenden Form zu beobachten. Sieben Genorte (FECD 2 – 8) konnten bisher definitiv nachgewiesen werden, die die Chromosomen 5 (5q33.1 – q35.2, FECD5), 9 (9p24.1-p22.1, FECD7), 10 (10p11.2, FECD6), 13 (13pter – q12.13, FECD2), 15 (15q25, FECD8), 18 (18q21.2 – q21.3, FECD3) und 20 (20p13 – p12, FECD4) betreffen und vom IC3D in der Kategorie 2 anerkannt wurden (siehe 2.2.3 Klassifikation). Die betreffenden Gene, von denen bisher nicht alle bekannt sind, kodieren die Steuerung für die Synthese von Kollagen, Transkriptionsfaktoren, Ionen-Kanäle und Enzymen wie der Glutamatdecarboxylase. Die klinische Ausprägung variiert jeweils stark. ^{48, 53}

Das am besten untersuchte Gen ist TCF4 auf Chromosom 18 (FECD 3), welches bei 26 – 80 % aller FECD-Patienten nachgewiesen wurde. Betroffen ist eine Gruppe von Transkriptionsfaktoren, die für Zellwachstum und - Differenzierung verantwortlich sind. Die Penetranz dieses Gendefekts variiert in Abhängigkeit ethnischer Hintergründe; in Deutschland wird eine Penetranz von 77% angenommen. ^{15, 54, 64}

Übersicht FECD	
Ätiologie	Sporadisch, autosomal-dominant
Risikofaktoren	Weibliches Geschlecht, Übergewicht, Nikotinabusus, geringe zentrale Hornhautdicke
Formen	Früh-auftretende FECD: erstes bis viertes Lebensjahrzehnt, selten, schwerere Symptomatik Spät-auftretende FECD: viertes bis fünftes Lebensjahrzehnt, häufig
Klinik	Cornea guttata, Stromaödem, bullöse Keratopathie, Pannus
Symptome	Progredienter Visusverlust, Schmerz, Lichtempfindlichkeit, Tränenträufeln, schlechtes Nachtsehen, im Tagesverlauf schwankende Sehschärfe
Histopathologie	Descemet-Membran: verdickt, unklar geschichtet, Endothelzellen und Basalmembran-ähnliches Material, ggf. Guttae Endothel: Zellen degeneriert, reduziert Stroma: verdickt, diffus gewellt, erweiterter interfibrillärer Raum, degenerierte Keratozyten

Tabelle 1: Übersicht Fuchs Endothel Dystrophie. Eigenständig erstellt auf der Grundlage von ^{16, 39, 40,}
^{57, 15}

2.2.3. Klassifikation

Die FECD kann zum einen anhand ihrer klinisch-genetischen Belegbarkeit, zum anderen anhand ihrer klinischen Erscheinung klassifiziert werden.

Dem bereits vorgestellten IC3D-Klassifikationssystem entsprechend werden verschiedene Formen der FECD den drei ersten der vier Kategorien zugeordnet, abhängig von ihrer Belegbarkeit. Die Einteilung nach dieser Klassifikation findet keine Anwendung bei Formen ohne Vererbungsmuster.⁴⁰

Kategorien der FECD laut IC3D-Klassifikation	
Kategorie 1	Frühe Variante der FECD (genetisch belegt, Mutation bekannt)
Kategorie 2	FECD mit bekannter Chromosomenlokalisierung, jedoch unbekanntem Gen (Unterformen der spät-auftretenden FECD)
Kategorie 3	FECD mit unbekanntem Erbgang (Unterformen der spät-auftretenden FECD)

Tabelle 2: Kategorien der Fuchs Endothel Dystrophie nach IC3D-Klassifikation. Eigenständig erstellt auf der Grundlage von^{40, 53, 60}

Klinisch existieren vier Stadien (siehe Tabelle 3), deren Durchlaufen 20 – 30 Jahre dauern kann. Ein Fortschreiten der Erkrankung ist nicht obligat.^{28, 40, 47, 48, 53}

Darüber hinaus existiert das Klassifikationssystem „*Krachmer Scale*“ (nach Dr. Jay Krachmer, 1978), welches den Fortschritt der Erkrankung vor allem im Hinblick auf das Ausmaß der Cornea guttata subjektiv erfassen soll (Grad 1 – 5).^{48, 65}

Stadien-Einteilung der FECD	
Stadium 1	Asymptomatisch, beginnende zentrale, nicht-zusammenhängende Cornea guttata, Endothel erscheint metallähnlich, Decemet-Membran verdickt
Stadium 2	Beginnende Symptomatik (Sehschärfeverlust), nach peripher fortschreitende, zusammenhängende Cornea guttata, Endothelzellverlust, Ödeme
Stadium 3	Fortschreitende Symptomatik, Ödeme, epitheliale und subepitheliale Bläschen, Schmerz, erhöhtes Infektionsrisiko, Lichtempfindlichkeit, Tränenräufeln, Sensibilitätsverlust
Stadium 4	Starke Symptomatik, chronische Ödeme, starke Trübung, starker Visusverlust, subepitheliale Vernarbung, ± Schmerzen, Vaskularisation

Tabelle 3: Stadien-Einteilung der Fuchs Endothel Dystrophie. Selbstständig erstellt auf der Grundlage von ^{28, 40, 47, 48, 53}

2.2.4. Differentialdiagnosen

Es existieren einige Augenpathologien, die der FECD klinisch ähneln. Zu diesen Differentialdiagnosen gehören neben der pseudophaken/aphaken bullösen Keratopathie (siehe 2.3 Pseudophak bullöse Keratopathie) die primäre Cornea guttata, das altersbedingte Auftreten von Hassall-Henle-Körperchen, das toxische anteriore Segment-Syndrom, das Chandler's Syndrom sowie verschiedene Hornhautdystrophien (HD), wie die kongenitale hereditäre sowohl endotheliale als auch stromale und hintere polymorphe Dystrophie. Beim Chandler's Syndrom handelt es sich um eine Kombination aus einseitiger, feiner Cornea guttata, einer Anheftung von Hornhaut und Iris und einem Glaukom. Darüber hinaus existiert eine sekundäre Pseudoguttata als Folge von Entzündungen im Rahmen von Infektionen, Traumata oder Toxinen. ^{16, 26, 37}

Bei den Hornhautdystrophien handelt es sich um eine Gruppe vorwiegend erblicher Erkrankungen der Hornhaut, welche *bilateral* sowie symmetrisch auftreten und langsam fortschreiten. Sie haben häufig eine Hornhauttrübung zur Folge und beginnen mehrheitlich im Jugendalter. Die Vererbung erfolgt bei dem Großteil autosomal-dominant. Die FECD ist die häufigste endotheliale HD. ^{39, 58}

Wie bereits erwähnt veröffentlichte das *International Committee for Classification of Corneal Dystrophies* (internationales Komitee zur Klassifikation der Hornhautdystrophien, IC3D) 2008 ein internationales Klassifikationssystem für HDs, welches die vorherige, phänotypisch-orientierte Nomenklatur abgelöst hat. Sie unterteilt die verschiedenen Formen nach der anatomisch betroffenen Hornhautschicht. Zusätzlich wird jeder Form dieser Untergruppen, abhängig vom Evidenzgrad bzw. Forschungsstand, eine von vier Kategorien (K1 - 4) zugeordnet, um die neusten klinischen, histologischen sowie genetischen Erkenntnisse zu berücksichtigen. ^{46, 52, 58, 60}

Im Gegensatz zur FECD resultieren beide Formen der kongenitalen hereditären endothelialen Dystrophie (engl.: *Congenital hereditary endothelial dystrophy*, CHED 1 und 2) in einem nicht-entzündlichen, nicht-glaukomatösen Ödem in einem Alter von unter 20 Jahren. Zudem ist keine Cornea guttata nachweisbar. ⁴⁸

2.3. Pseudophak bullöse Keratopathie

Bei der pseudophak bullösen Keratopathie (engl.: *pseudophakic bullous keratopathy*, PBK) handelt sich um einen pathologischen Zustand der Hornhaut, welcher von chronischen kornealen Ödemen sowie blasiger epithelialer und subepithelialer Abhebung aufgrund einer Endotheldekompensation nach Implantation einer Kunstlinse (Pseudophakie) geprägt ist. ^{17, 34, 66, 67}

Die Katarakt-Operation mit oder ohne Kunstlinsenimplantation stellt die Hauptursache der bullösen Keratopathie (BK) dar. Als weitere Ursache für den Endothelschaden im Rahmen einer BK kommen chemische und physikalische Einflüsse, Tumoren der vorderen Augenkammer wie Myxome, eine *Mikrokornea* sowie entzündliche Prozesse in Frage. Die FECD ist an dieser Stelle als eine mögliche genetische Ursache der BK zu nennen. Die BK kann ebenfalls im Rahmen eines Glaukoms auftreten, geht dann allerdings mit einem erhöhten Augeninnendruck einher. Auch nach einer Laser-Iridotomie kann ein erhöhter Endothelzellverlust beobachtet werden. ^{27, 34, 68, 69, 70}

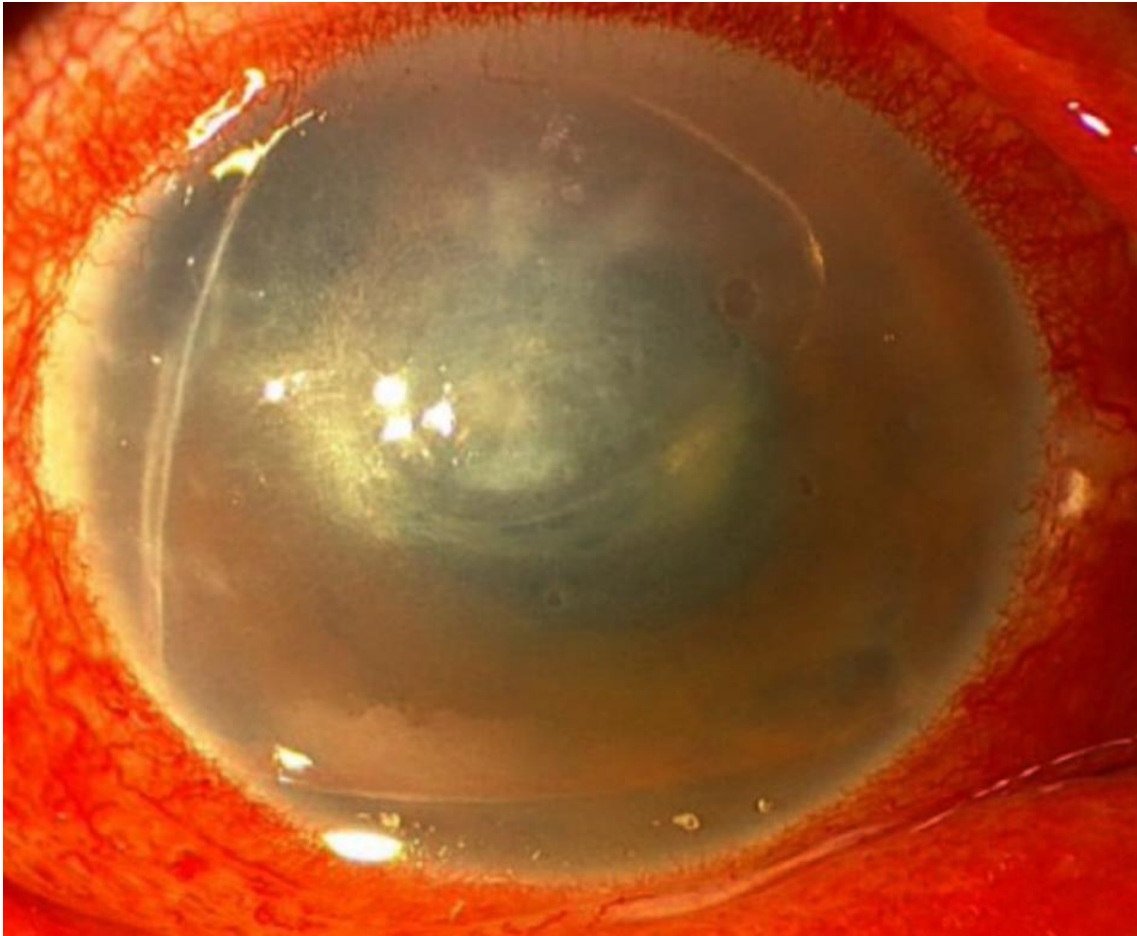


Abbildung 8: Fotografie eines Auges mit pseudophak bullöser Keratopathie nach Implantation einer Vorderkammerlinse mit schwerem Hornhautödem. Adaptiert nach ²⁸

In der Ursachenklärung der BK werden bestimmte Zytokine sowie Wachstumsfaktoren diskutiert, welche in betroffenen Hornhäuten nachgewiesen werden konnten. Dabei handelt es sich um die Interleukine 2 und 8 (IL-2 und 8), den *growth factor insulin* (IGF-1), den *transformin growth factor* (TGF- β) und den *bone marrow factor-4* (BMP-4). Ihnen wird eine zentrale Rolle in der Entstehung von Entzündungen, Zellproliferation und Narbenbildung nachgesagt. ³⁴

Unabhängig von der Ursache resultiert die Schädigung des Endothels in einem Verlust des intakten Endothelzellverbandes, in dessen Folge das eindringende Kammerwasser nicht mehr adäquat abgepumpt werden kann. Die Hornhaut hydriert, es entstehen Stromeintrübungen. Flüssigkeitsgefüllte Bläschen gelangen zwischen das Epithel und die Bowman-Membran und führen zu einer Abhebung des Epithels. Diese Bläschen können auf der Hornhautoberfläche platzen und Schmerzen verursachen. Den Vorgang nennt man aufgrund der fortschreitenden Pathologie Endothel-Epithel-Dekompensation. Im Gegensatz zur FECD kann bei der PBK die Endothelschädigung mit einhergehender Ödem-Bildung peripher beginnen und sich nach

zentral ausbreiten oder es können sich initial Veränderungen auf der gesamten Hornhaut zeigen.^{16, 34, 71, 72}

Bezüglich der für die PBK verantwortlichen Schädigung im Rahmen einer Katarakt-Operation wird von bestimmten Einflussfaktoren ausgegangen. Diese können in prä-, intra- sowie postoperativ eingeteilt werden.

Eine bereits präoperativ niedrige Endothelzellzahl geht mit einem höheren Risiko für eine postoperative Dekompensation einher. Ursache können fortgeschrittenes Alter, vorherige Augenoperationen, Traumata oder eine FECD sein.^{27, 72}

Intraoperativ können verschiedene Arten von Traumata zu einer Endothelschädigung führen. Im Rahmen der derzeit standardmäßig durchgeführten Kataraktoperationsmethode, der Phakoemulsifikation, wird die Phakoemulsifikationsnadel, ein Ultraschallinstrument, in die Linse eingeführt und diese über einen Saug-Spül-Mechanismus abgesaugt. Die Nadel kann eine lokalisierte erhöhte Temperatur verursachen, welche mit dem in diesem Fall thermischen Endothelschaden assoziiert wird. Zudem wird bei dieser Technik ein Schaden durch die Entstehung freier Radikale angenommen, welche zu oxidativem Stress am Endothel führen. Diese freien Radikale sollen im Rahmen der verwendeten Ultraschallenergie entstehen. Darüber hinaus wird eine Reizung des Endothels aufgrund der turbulenten Strömung der Linsenpartikel angenommen, welcher auf hohe Saug- oder Spülraten zurückzuführen ist. Auch die Platzierung der IOL in der Vorderkammer ist mit einem erhöhten Endothelzellverlust assoziiert.^{27, 34}

Postoperativ können unter anderem Infektionen sowie ein Glaukom das Risiko für eine PBK erhöhen.⁷²

Die genaue Pathophysiologie der PBK ist bis heute ungeklärt. Beobachtet werden überschüssige Flüssigkeit in der Hornhaut mit Ablagerungen von fibrotischer extrazellulärer Matrix, ein Verlust der *Proteoglykane* im Stroma sowie Anomalien bezüglich Wachstumsfaktoren, Aquaporinen und Integrinen, speziellen Transmembranproteinen. Auch das Epithel weist veränderte Na-K-ATPase-Pumpen, Aquaporin-Spiegel und Integrinmuster auf.²⁷

Histologisch zeigen sich neben Ödemen und Bläschen eine stromale Verdickung und der Endothelzellverlust. Chronische Ödeme können zu Ulzerationen mit Vernarbung und Neovaskularisation führen.^{72, 73}

Neben Schmerzen ergeben sich Symptome wie eingeschränkte Sehfähigkeit und Tränenfluss. Die Hornhaut kann entweder nur teilweise oder vollständig beteiligt sein und die Symptomatik kann entweder episodenhaft oder kontinuierlich auftreten.^{34, 68, 69, 74}

Die PBK tritt nach 1 – 2 % aller Katarakt-Operationen auf, dies entspricht 2 – 4 Millionen Menschen weltweit (Stand 2017). Zwischen der Operation und der PBK liegen im Durchschnitt 8 Monate bis 7 Jahre. ^{34, 72}

2.4. Diagnostik

Zur Diagnostik sowohl der FECD als auch der PBK stehen sämtliche Hornhaut-Untersuchungsmöglichkeiten zur Verfügung. In der Klinik finden die im Folgenden aufgelisteten Methoden kombinierte Anwendung. Im Zentrum stehen die Evaluation des Krankheitsprogresses, welche teilweise in Form von fotografischer Dokumentation erfolgen kann, sowie der Nutzen als Entscheidungshilfe und Einschätzung des Outcomes einer chirurgischen Intervention.

2.4.1. Untersuchungsmöglichkeiten

2.4.1.1. Spaltlampe

Die Spaltlampe ist ein nicht-invasives Untersuchungsinstrument, welches parallele Lichtstrahlen durch einen Spalt bündelt und das Auge sowohl direkt, indirekt als auch retrograd beleuchten kann. Bei gleichzeitiger Verwendung eines Auflichtmikroskops (Spaltlampenmikroskopie) kann bei 8 – 40-facher Vergrößerung jede Hornhautschicht separat durchleuchtet und anhand der Reflektion beurteilt werden. ^{6, 75}

Die direkte Beleuchtung dient der Untersuchung des Ausbreitungsgrades von Hornhautpathologien anhand der Tiefe. Hier wird die gesamte Hornhaut betrachtet. Bei der indirekten Beleuchtung wird die Kornea seitlich angeleuchtet, um anhand von eventuell eingeschränkter Reflektion Rückschlüsse über deren Zustand ziehen zu können. Trübungen und kleinere Ödeme haben eine schlechtere Reflektion zur Folge. Senkrecht auf die Iris fallendes Licht wird in der retrograden Beleuchtung reflektiert und ermöglicht somit die Beurteilung der Hornhaut von hinten. Vaskularisationen können so sichtbar werden. ⁷⁵

Die Spaltlampenuntersuchung mit Biomikroskopie dient vor allem der Diagnosestellung anhand der Beurteilung der zentralen Pathologien der FECD und PBK. ^{48, 51}

Auch Pathologien, die die vorderen Abschnitte der Kornea betreffen, können mit der Spaltlampenuntersuchung dargestellt werden. Hierzu zählen Mikrozysten auf der Hornhautoberfläche sowie extrazelluläre Flüssigkeitsablagerungen, Bindegewebswucherungen und Narben unterhalb des Epithels. ⁴⁸

2.4.1.2. Visus

Die Prüfung des Visus (engl.: *visual acuity*) ist ein essenzieller Bestandteil der grundlegenden Augendiagnostik. Die Sehschärfe beschreibt die Fähigkeit des Auges zwei nebeneinander liegende Punkte voneinander zu entscheiden (Auflösungsvermögen). Es können sowohl Nah- als auch Fernvisus beurteilt werden, wobei jedes Auge separat geprüft wird. Die Prüfung erfolgt ohne (lat.: *sine correctione*, sc, deutsch: unkorrigierter Visus) und mit Korrektur (lat.: *cum correctione*, cc, deutsch: korrigierter Visus).^{76, 77}

Die subjektive Sehschärfeprüfung erfolgt anhand von Sehproben in Form von *Optotypen* (Sehzeichen), in der Regel über Sehzeichenprojektoren. Es existieren verschiedene Sehzeichen, wie Buchstaben, Snellen-Haken, Pflüger-Haken, Landolt-Ringe oder Symbole. Entweder können die Sehzeichen dem zu prüfenden Auge in unterschiedlichen Abständen präsentiert werden oder der Punktabstand innerhalb der Sehzeichen wird verändert (z.B. Öffnung Landoltringes, Größe der Buchstaben). Inzwischen existiert diesbezüglich die DIN-Norm 58220, welche die Verwendung von Landoltringen vorsieht.⁷⁷ Der Großteil der *Optotypen* wird auf der Grundlage des Snellen-Prinzips erstellt, das heißt die Sehzeichen werden auf 25 quadratische Felder mit einer Seitenlänge von einer Winkelminute aufgetragen.⁷⁸

Heutzutage existieren zahlreiche analoge Methoden sowie automatisierte Geräte, um den Visus zu erheben.

Ein Visus von 1,0 heißt, dass Gegenstände von 1,5 mm Größe auf eine Entfernung von fünf Metern erkannt werden können. Die Einordnung des Visus als Dezimalzahl ist in Deutschland üblich und reicht von etwa 0,005 bis etwa 2,5. Die Stufung erfolgt in logarithmischen Abständen, je höher, desto besser die Sehschärfe.

Visus dezimal vs. [logMAR]	
Dezimal	LogMAR
0,005 (HM)	2,3
0,016 (CF)	1,8
0,025	1,6
0,05	1,3
0,08	1,1
0,1	1,0
0,125	0,9
0,16	0,8
0,2	0,7
0,25	0,6
0,33	0,5
0,4	0,4
0,5	0,3
0,63	0,2
0,8	0,1
1,0	0,0
1,25	- 0,1
1,6	- 0,2
2,0	- 0,3
2,5	- 0,4

Tabelle 4: Visus dezimal versus [logMAR], eigenständig erstellt auf der Grundlage von^{79, 80}

In der Wissenschaft hat sich die Einheit [logMAR] etabliert (engl.: *logarithm of the minimum angle of resolution*). Je geringer der Visus in logMAR, desto höher die dezimale Sehschärfe (siehe Tabelle 4).

Da der zunehmende Visusverlust pathognomisch für FECD und PBK ist, ist die Beurteilung der Sehschärfe sowohl bei Erstdiagnose als auch im Verlauf von zentraler Bedeutung.

Darüber hinaus kann der Blendungsvisus (englisch: *glare visus*) erhoben werden, um die Blendempfindlichkeit, das heißt die verbleibende Sehschärfe unter Blendbeleuchtung, zu beurteilen. Bei stark eingeschränktem Blendungsvisus wird eher die Indikation zur Operation gestellt.⁵⁷

Im Rahmen der Studie wurde zu jedem Follow-up-Zeitpunkt die best-korrigierte Sehschärfe (engl.: *„best spectacle corrected visual acuity“*, BSCVA) erhoben.

2.4.1.3. Hornhauttopografie und Pachymetrie

Die Hornhauttopografie wird nicht-invasiv mithilfe eines computergesteuerten Gerätes, des Keratographen, ermittelt. Dieser erfasst die oberflächliche Struktur des Auges an bis zu mehr als 10000 Punkten und rekonstruiert anhand dessen die Beschaffenheit sowie die jeweilige Dicke der Hornhaut. Scheimpflug - und Placido- basierte Techniken sind gängig.^{57, 81, 82, 83}

Innerhalb der Studie wurde die Pentacam der Firma Oculus Optikgeräte GmbH (Wetzlar, Deutschland) verwendet, die auf der Scheimpflug-basierten Technik beruht. Dabei erfasst eine rotierende Scheimpflug-Kamera ein Schnittbild aus 25 Bildern pro Scan anhand gezielter Verkipnungen, welches eine Karte der Hornhaut moduliert. Verschiedene Parameter bezogen auf den vorderen Augenabschnitt werden dabei automatisiert ermittelt. Hierzu gehören unter anderem das Oberflächenprofil und Rückstreuung der Hornhaut sowie der Hornhautdurchmesser. Die Pupille wird zur Orientierung der Augenmitte herangezogen.^{57, 82, 83}

Mithilfe der Pentacam wird die Progredienz der Erkrankung überwacht und die Endothelfunktion anhand von Ödemen abgeschätzt. Es können bereits frühe Strukturveränderungen erfasst werden.^{43, 48, 51, 65}

Die Placido-basierte Technik beruht auf der Projektion einer Placido-Scheibe auf die Hornhautvorderfläche. Die Placido-Scheibe besteht aus abwechselnd hellen und dunklen Ringen in festen Abständen. Anhand der sich auf die Hornhaut reflektierenden Ringe wird durch den Keratographen ein digitales Bild erzeugt und Aberrationen durch ein Computerprogramm detektiert und analysiert.⁸²

In der Studie wurden als Hauptparameter die zentrale Hornhautdicke (engl.: *central corneal thickness*, CCT) sowie die periphere Hornhautdicke (engl.: *peripheral corneal thickness*, PCT)

analysiert. Die zentrale Hornhaut wurde definiert als Bereich 4 – 6 mm vom zentralsten Punkt der Pupille aus, der Bereich darüber hinaus (> 6 mm) wurde als peripher definiert.

CCT und PCT wurden jeweils an standardisierten Punkten (CCT: zentral, PCT: jeweils 6 und 8 mm peripher-nasal, peripher-temporal, peripher-superior und peripher-inferior) gemessen.

84, 85, 23

Da die Dicke der physiologischen Hornhaut variiert, kann nicht direkt anhand der CCT auf das Vorhandensein eines Ödems geschlossen werden. Die Interpretation der CCT sollte immer im Zusammenhang mit der PCT und dem Augeninnendruck, im Vergleich mit früheren Ergebnissen und in Kombination mit weiterer Diagnostik sowie Symptomatik erfolgen. Sind keine vorherigen Untersuchungen zum Vergleich vorhanden, kann zur Beurteilung der Hornhautdicke das Verhältnis von zentraler-zu-peripherer-Hornhautdicke (engl.: *central-to-peripheral-thickness ratio*, CPTR) herangezogen werden, um die Schwere der Erkrankung zu objektivieren.^{16, 48}

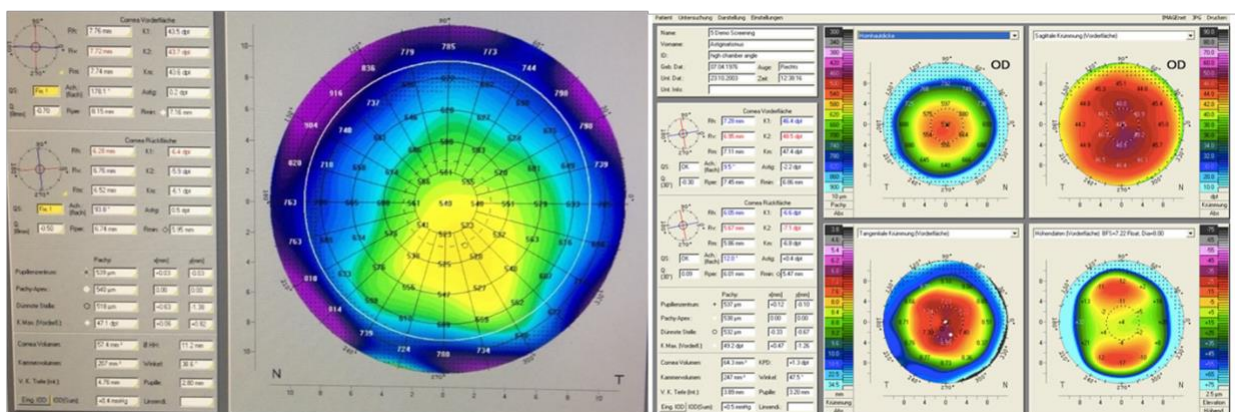


Abbildung 9: Hornhauttopografie inklusive Pachymetrie in der Pentacam-Aufnahme einer gesunden Hornhaut (eigene, anonymisierte Abbildung aus der zugrundeliegenden Cologne DMEK Database)

2.4.1.4. Endothelzellzahl

Die Messung der Hornhaut-Endothelzellzahl (engl.: *endothelial cell count*, ECC, in [Zellen/mm²]) erfolgt mittels Endothelzell-Mikroskop. Im Rahmen der Studie wurde ein Gerät der Firma Tomey (Nagoya, Japan) verwendet. Dieses nimmt eine automatische Analyse der Messung vor. Unterstützt wurde die Messung durch das computer-basierte Auswertungssystem ZEN®. Die Analyse umfasst sowohl eine mengenmäßige (Zelldichte) als auch qualitative (Zellanordnung und -Form) Einordnung und kann sowohl im Rahmen des Stagings als auch als Verlaufsparemeter dienen.^{39, 48, 86}

Von der jeweiligen Hornhautbank wird die präoperative Spender-ECC erhoben, um die Transplantatfunktion abzuschätzen. Die Zellzahl der Spenderlamelle sollte über 2500 Zellen/mm² liegen, um eine postoperative Transparenz zu gewährleisten, da die ECC intra- und postoperativ noch stark abnimmt. Für diesen Verlust wird eine Zellzerstörung während der Transplantation verantwortlich gemacht.³⁹

Da die ECC mit dem Alter abnimmt, wird von einem besseren Outcome bei möglichst geringem Spenderalter ausgegangen. Dem entgegen steht eine größere Transplantatfragilität aufgrund größerer Tendenz zur Einrollung bei jungen SpenderInnen. Eine Transplantation gestaltet sich somit anspruchsvoller.⁹

2.4.1.5. Optische Kohärenz Tomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) gehört zu den bildgebenden, nicht-invasiven Verfahren zur Beurteilung der Strukturen des Auges. Sie ähnelt einer Ultraschalluntersuchung, wobei Licht anstelle von Ultraschallwellen verwendet wird und kein Kontakt zum Gewebe erfolgt.^{6, 87, 88}

Das zu untersuchende Gewebe wird mit Lichtstrahlen beleuchtet, deren Wellenlängen (840 – 1310 nm) nahe dem des Infrarotlichts liegen. Die Lichtstrahlen werden gewebebeschichtabhängig unterschiedlich reflektiert und das so entstehende Reflexionsmuster wird mithilfe niedrig-kohärenter Interferometrie ermittelt, um ein vollständiges Bild zu erzeugen. Das Verfahren kann einen zwei-dimensionalen Querschnitt oder ein dreidimensionales Bild, unter anderem in Echtzeit, wiedergeben und mit anderen Augenuntersuchungen kombiniert werden. Das erzeugte Bild ist hochauflösend auf nahezu zellulärer Ebene. Abhängig vom untersuchten Augensegment unterscheidet man die AS- (engl.: *anterior segment*-OCT, deutsch: OCT des vorderen Augenabschnitts) von den verschiedenen OCTs des hinteren Augenabschnitts.^{6, 48, 51, 87, 88, 89, 90}

Im Rahmen der Studie wurde ein Spaltlampen-adaptiertes Vorderabschnitts-OCT der Firma Heidelberg Engineering (Heidelberg, Deutschland) verwendet, um in Kombination mit der Pentacam die Hornhautdicke zu ermitteln. Der OCT-Scanner ist auf einer herkömmlichen Spaltlampe montiert, die Lichtstrahlen werden kombiniert. Am entstehenden Bild können die verschiedenen Parameter des vorderen Augenabschnitts sowohl automatisiert als auch manuell vermessen und die pathologischen Veränderungen innerhalb der Hornhaut beurteilt werden.^{51, 90}

Die OCT spielt bei Vorliegen von Hornhautpathologien sowohl bei der prä-, intra- wie auch postoperativen Beurteilung eine Rolle. Dabei findet vor allem die AS-OCT Anwendung. Präoperativ können die anatomischen Gegebenheiten des vorderen Augenabschnitts

abgewogen und die Diagnose gestellt und/oder gesichert, postoperativ der Therapieerfolg erfasst, bereits frühe Transplantatablösungen detektiert und eine Entscheidung bezüglich einer erneuten Intervention, zum Beispiel eines Rebubbleings (siehe 2.8 Komplikationen), getroffen werden. Hornhautnarben können identifiziert und die Endothelfunktion eingeschätzt werden.⁹

Bei einer deutlichen Hornhauttrübung kann bei Hornhautoperationen die intraoperative optische Kohärenztomographie (iOCT) zur Anwendung kommen, um trotz erschwelter Sicht eine präzise Ausrichtung zu ermöglichen und die korrekte Transplantatlage zu sichern.³

Seit 2005 kann die OCT auch direkt in die Operationsmikroskope integriert werden (mikroskopintegrierte intraoperative OCT, MI-OCT), um ein „Echtzeit-Monitoring“ während verschiedener Eingriffe zu ermöglichen. Das Verfahren kann neben Keratoplastiken auch bei minimalinvasiven, laserbasierten Verfahren Anwendung finden. Bezüglich der DMEK- sowie DSAEK-Operation konnten eine Darstellung und Kontrolle sämtlicher Operationsschritte mittels MI-OCT bestätigt werden.^{90, 91}

Zu jedem Zeitpunkt erlaubt die OCT eine manuelle Vermessung der verschiedenen Strukturen. Von Interesse sind hierbei Strukturen der Vorderkammer sowie die Hornhaut. Vermessen werden der Kammerwinkel, die CCT und die PCT. Die Beurteilung des Vorhandenseins von Ödemen erfolgt sowohl anhand des Hornhautdurchmessers als auch anhand der visuellen Erscheinung.³

Bei den gängigen OCTs des hinteren Augenabschnitts werden vor allem die Netzhaut inklusive der Makula detailliert im Querschnitt beurteilt. Sie findet zum Beispiel Anwendung bei der Diagnostik der diabetischen Retinopathie oder der altersbedingten Makuladegeneration sowie perioperativ bei diversen Netzhautoperationen. Die Makula-OCT kann ebenfalls bei Verdacht auf eine frühe Glaukom-Erkrankung wegweisend sein.^{92, 93}

Die OCTs des hinteren Augenabschnitts konnten somit im Rahmen der Studie zusätzlich Anwendung finden, um weitere visus-limitierende Erkrankungen auszuschließen (siehe 3.1 Kohorte sowie Ein- und Ausschlusskriterien). Innerhalb der Studie fand die Spaltlampen-OCT postoperativ Anwendung zur Evaluation von Transplantatablösungen und der Indikationsstellung für ein Rebubbleing (siehe 2.8 Komplikationen).

2.4.2. Befunde Fuchs Endothel Dystrophie

Im Rahmen der Diagnostik einer FECD kommen die oben genannten Untersuchungen kombiniert zur Anwendung.

2.4.2.1. Spaltlampe

Mithilfe der Spaltlampe inklusive Auflichtmikroskop können sämtliche Veränderungen bei Vorliegen einer FECD detailliert dargestellt werden. Hierzu zählen vor allem die Cornea guttata, deren Ausmaß und Konfluenz Rückschlüsse auf den Fortschritt und die Schwere der Erkrankung erlauben, die Veränderungen der Descemet-Membran sowie stromale und epitheliale Ödeme. ^{48, 51}

Charakteristisch ist die Erscheinung der Cornea guttata als kleine, dunkle Flecken mit zentraler Lichtreflektion. Bei direkter Beleuchtung erscheinen diese als punktuelle Einbuchtungen, bei retrograder Beleuchtung tropfenartig. Die zentral beginnende Guttata kann von peripher auftretenden Hassall-Henle-Körperchen unterschieden werden, bei denen es sich um nicht-beeinträchtigende, altersbedingte Veränderungen handelt. Mit Fortschreiten der Erkrankung konfluieren die Guttatae und erscheinen metallähnlich. ^{4, 48, 51}

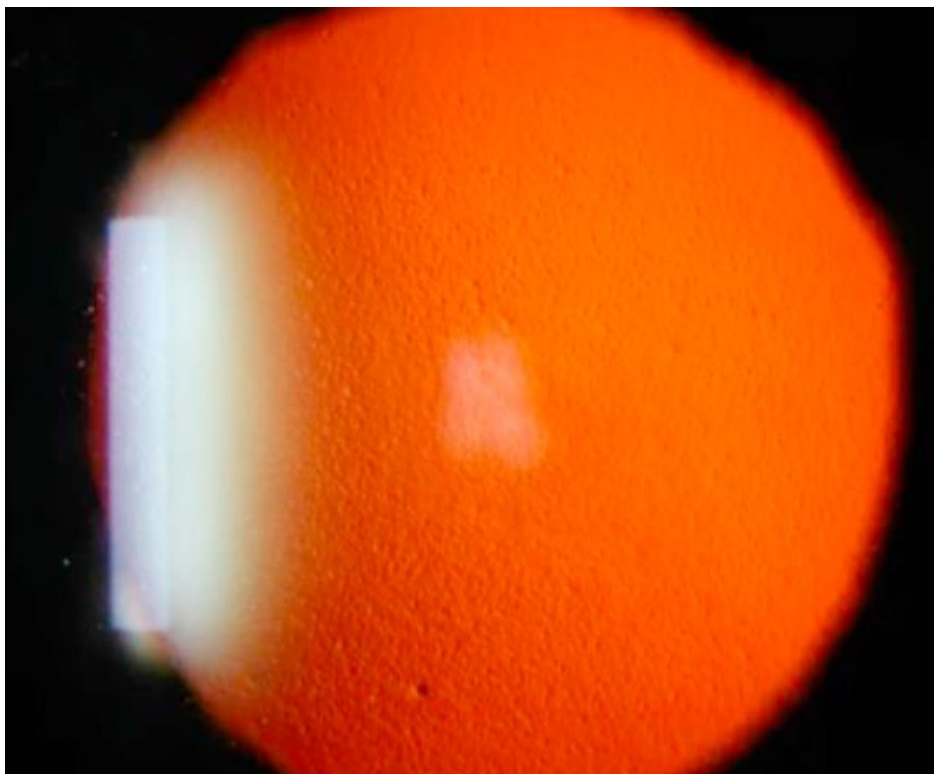


Abbildung 10: Spaltlampen-Fotografie bei Fuchs Endothel Dystrophie mit zahlreichen Guttatae bei retrograder Beleuchtung. Adaptiert nach ¹

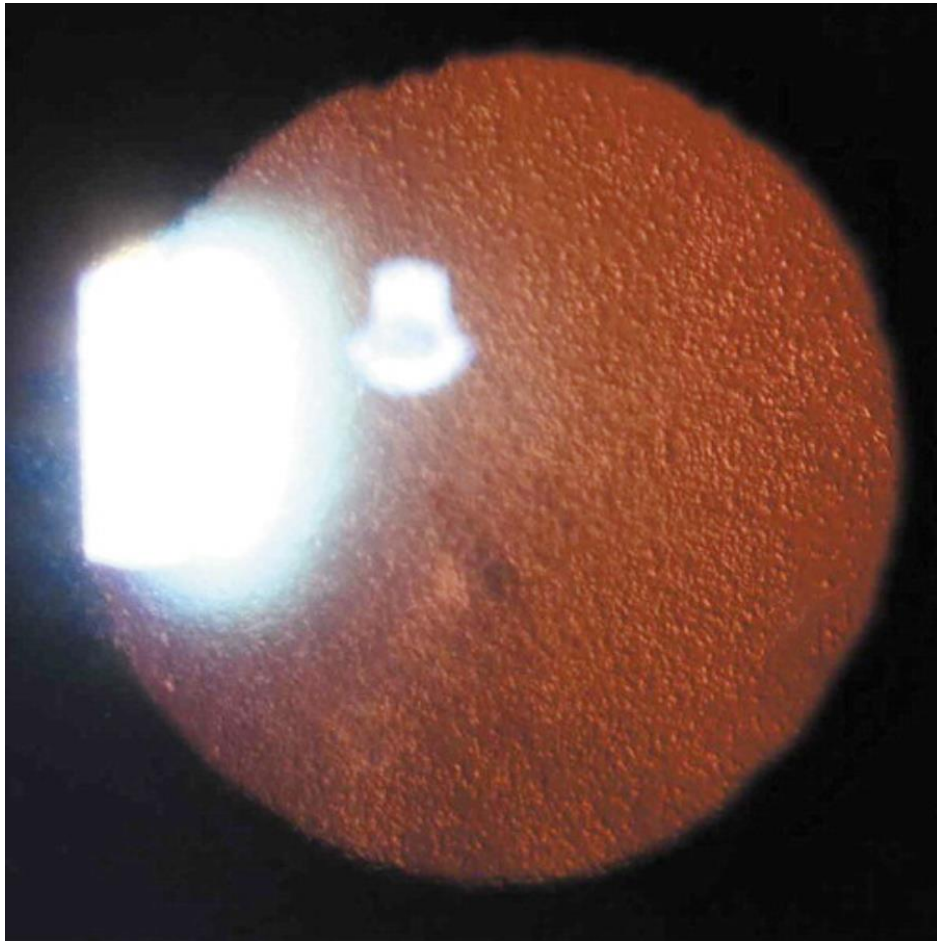


Abbildung 11: Spaltlampen-Bild bei Fuchs Endothel Dystrophie mit metallähnlichen Läsionen des Endothels bei direkter und indirekter Beleuchtung. Adaptiert nach ⁶

Bei umfassender tangentialer Beleuchtung ist die Verdickung der unebenen, grau erscheinenden Descemet-Membran am besten darstellbar. ^{48, 51}

Das Endothel zeigt sowohl in direkter als auch indirekter Beleuchtung Läsionen, die wie geschlagenes Metall erscheinen. ^{2, 4}

Heute existieren automatische Programme zum Zählen der Guttæ, welche auf der Analyse retrograd beleuchteter Fotografien beruhen. ^{2, 6, 47, 48, 94}

Stromaödeme erscheinen unter der Spaltlampe anfangs als grau-nebelige Fläche vor der Descemet-Membran und können diese mit Fortschreiten der Erkrankung nach hinten drücken und so Falten verursachen. Im späteren Stadium hat das Ödem eine eher milchglasartige Erscheinung. ^{4, 48, 47}

Epitheliale Ödeme erscheinen im Anfangsstadium als kleine, flüssigkeitsgefüllte Strukturen auf der Korneaoberfläche. Mit Progredienz der Erkrankung werden diese Strukturen flächenhaft unter dem Epithel und verursachen schmerzhafte Epitheldefekte. ^{4, 47}

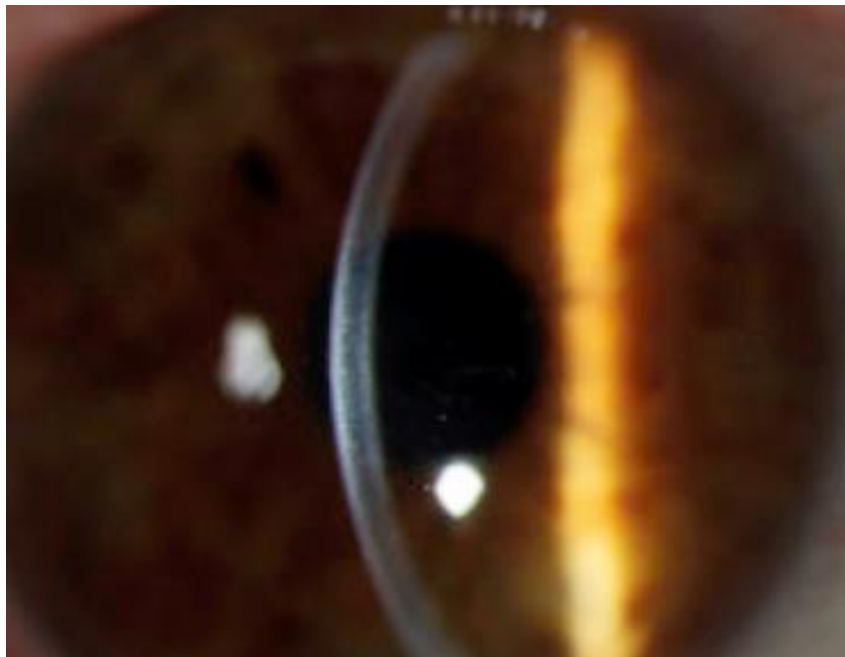


Abbildung 12: Spaltlampen-Fotografie bei Fuchs Endothel Dystrophie bei konfluierender, tropfenartig aussehender Cornea guttata (retrograde Beleuchtung). Adaptiert nach ²

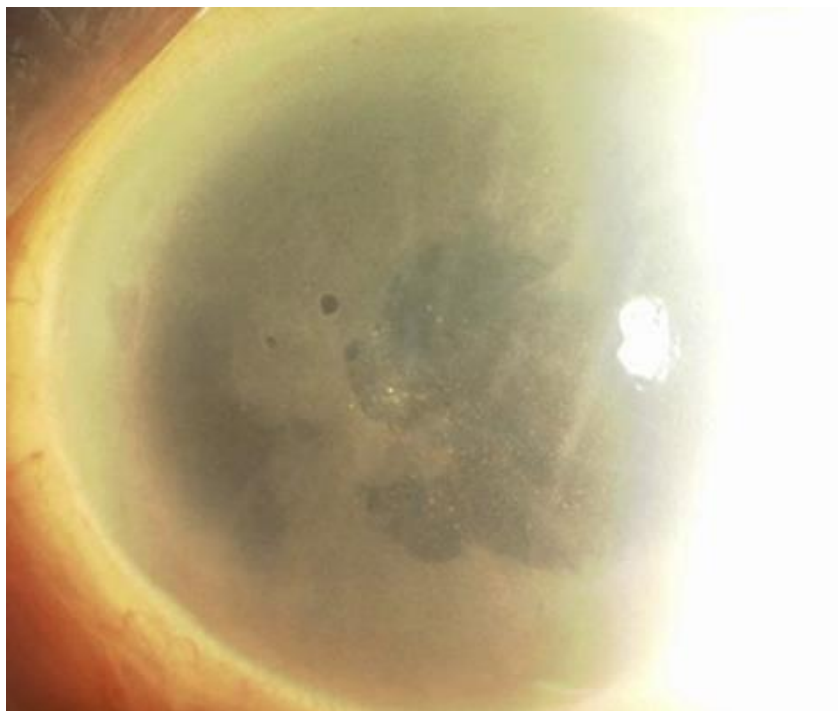


Abbildung 13: Spaltlampen-Bild bei Fuchs Endothel Dystrophie mit ausgeprägter kornealer Ödembildung. Adaptiert nach ⁴

2.4.2.2. Hornhauttopografie

Die Hornhauttopografie ist bei Vorliegen einer FECD vor allem im Bereich der Ödeme verändert. In der Regel zeigen die Patient/innen höhere CCTs und gelegentlich PCTs, auch schon vor dem klinischen Auftreten aber vor allem abhängig vom Vorhandensein und der Ausprägung zentraler bzw. peripherer Ödeme. ^{43, 48, 51, 65}

Die veränderte Pachymetrie kann entweder automatisiert mit dem Keratographen oder manuell in der OCT vermessen werden.

In der AS-OCT zeigen sich korneale Ödeme als zunächst nur dunkle und im Verlauf verdickte Areale innerhalb des Hornhautquerschnitts. Am Endothel sind knötchenförmige Strukturen zu erkennen. Die Verdickung der Descemet Membran sowie bullöse Veränderungen sind auch hier darstellbar. ^{2, 48, 51, 89}

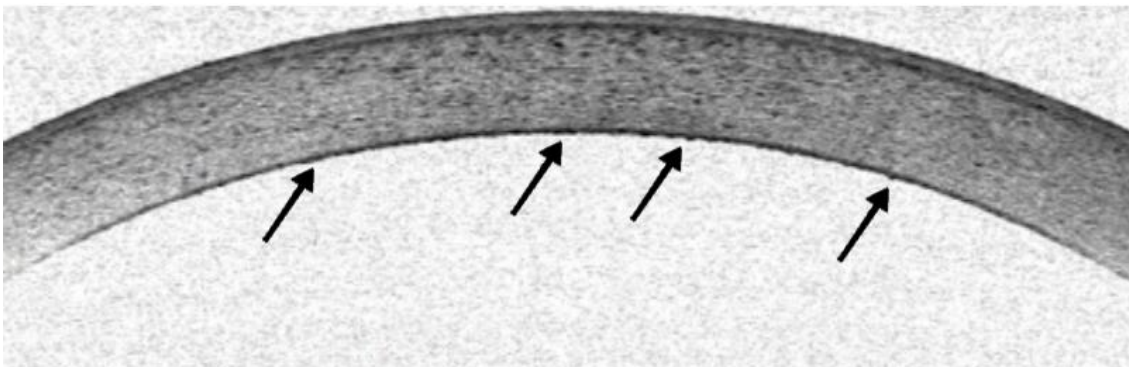


Abbildung 14: OCT bei Fuchs Endothel Dystrophie mit endothelialen, knötchenförmigen Läsionen und verdickter Descemet-Membran (Pfeile) ²

2.4.2.3. Endothelzellzahl

Die Messung der Zelldichte kann sowohl zum Staging als auch als Verlaufsparemeter der FECD herangezogen werden. Es bleibt zu beachten, dass die guttae die einzelnen Endothelzellen überlagern und das Ergebnis automatisierter Verfahren verfälschen können.

^{43, 48}

Die ECC zeigt sich bei der Dichtemessung charakteristischerweise reduziert. Zudem lassen sich Veränderungen der einzelnen Endothelzellen darstellen.

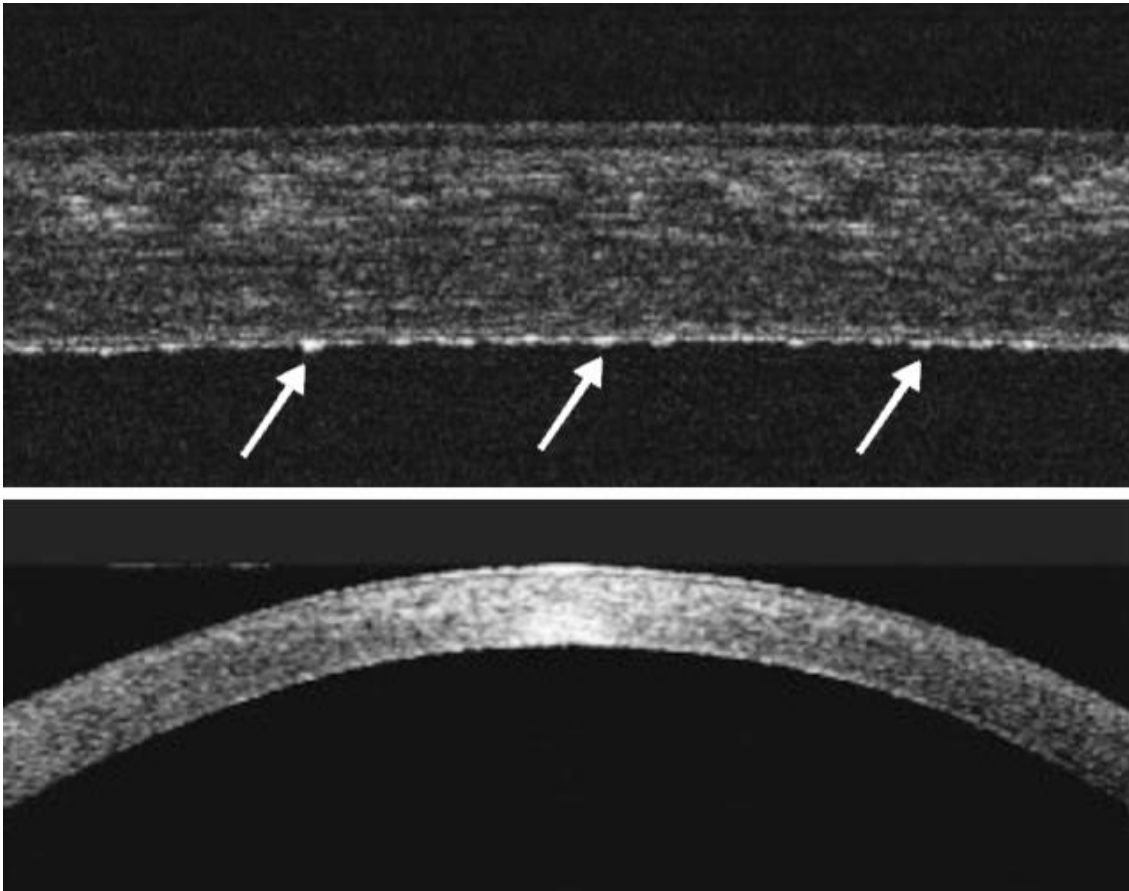


Abbildung 15: OCT bei Fuchs Endothel Dystrophie, oben: knötchenförmige Struktur der Endothelrückseite (Pfeile) sowie verdickte Hornhaut, unten: verdickte Hornhaut mit endothelialen guttae²

Sobald die ECC unter ein kritisches Niveau sinkt, kann bei den verbleibenden Zellen eine Zellmigration beobachtet werden, um den entstehenden Verlust zu kompensieren und um die einschichtige Struktur zu erhalten. Darüber hinaus können Strukturveränderungen in Form von Polymegatismus und Pleomorphismus mit einhergehendem Verlust der einheitlichen Größe und hexagonalen Form dargestellt werden. Bei unzureichender Zelldichte entstehen zudem Lücken zwischen einzelnen Endothelzellen und das Endothel erscheint unterbrochen. ^{1, 43, 47}

Die genannten Endothel-Veränderungen können teilweise auch bei Patient/innen mit der non-guttata Form beobachtet werden. ⁴⁷

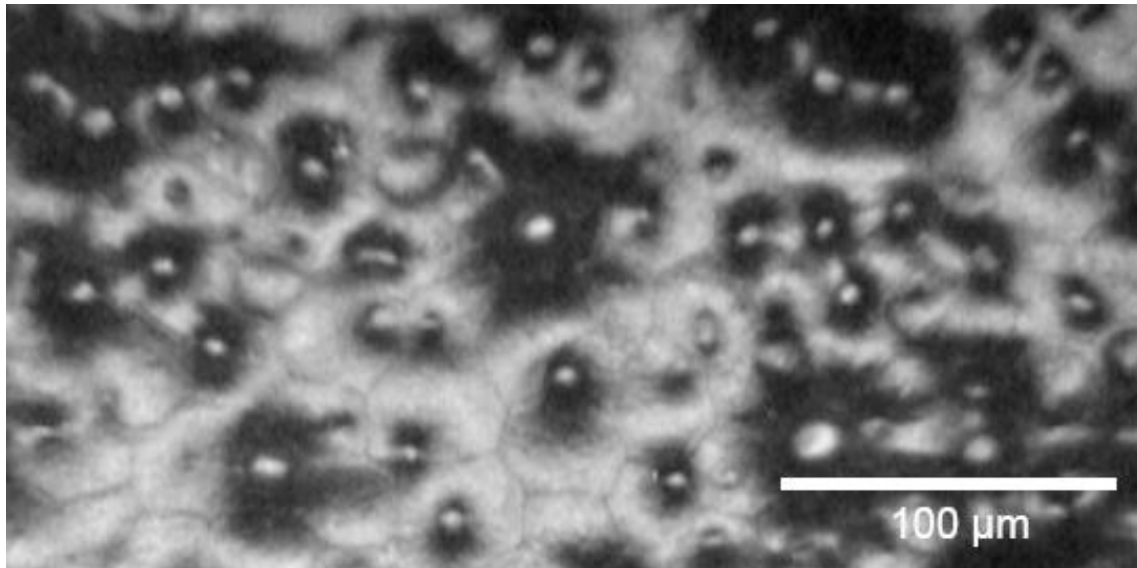


Abbildung 16: Endothel bei Fuchs Endothel Dystrophie mit Verlust der hexagonalen Zellform und guttae (dunkle Areale) in der konfokalen Mikroskopie. Adaptiert nach ¹

2.4.3. Befunde pseudophak bullöse Keratopathie

Da FECD und PBK beide auf einer Endothelinsuffizienz beruhen, zeigen sich diagnostisch ähnliche Veränderungen.

2.4.3.1. Spaltlampe

In der Spaltlampenuntersuchung können sich auch bei der PBK Endothel-, Stroma- und/oder Epithelödeme mit einhergehender Hornhautverdickung sowie in späteren Stadien blasenhafte epitheliale Abhebungen, Epitheldefekte und tiefliegende endotheliale Faltungen zeigen. ⁶⁶

Das Vorliegen von Epithelödem wird am besten bei retrograder Beleuchtung beurteilt. Das Epithel erscheint hier matt und bläschenhaft-uneben. Stromaödeme können sich diffus grau-weiß-trüb darstellen. Stromale Narben und Neovaskularisationen können teilweise beobachtet werden. ²⁶



Abbildung 17: Fotografie eines Auges mit pseudophak bullöser Keratopathie in der Spaltlampenmikroskopie mit deutlicher Hornhauttrübung bei Ödembildung. Adaptiert nach ⁸

Zusätzlich können eventuelle, auf frühere intraoperative Komplikationen hinweisende Veränderungen, wie Irisdefekte oder Pupillenunregelmäßigkeiten, dargestellt sowie der Linsenstatus überprüft werden. ⁹⁵



Abbildung 18: Fotografie eines Auges mit pseudophak bullöser Keratopathie in der Spaltlampenmikroskopie mit ebenfalls deutlichem Ödem. Hier zeigen sich außerdem eine stromaler Vernarbung sowie Neovaskularisation. Adaptiert nach ⁸

2.4.3.2. Hornhauttopografie

Im Rahmen der Hornhauttopografie wird auch bei der PBK vor allem die Pachymetrie erhoben, um den Eindruck einer Hornhautverdickung über ödematösen Arealen zu verifizieren. Präoperative Untersuchungen der CCT vor einer Katarakt-Operation sind sinnvoll, da eine CCT über 640 µm mit einem höheren Risiko für postoperativ irreversible Ödeme einhergeht.

95

In der optischen Kohärenztomographie können zusätzlich zur manuellen Messung Ödeme, subepitheliale Bläschen sowie postoperative Transplantat-Dehiszenzen dargestellt werden (siehe Abbildung 19).⁷

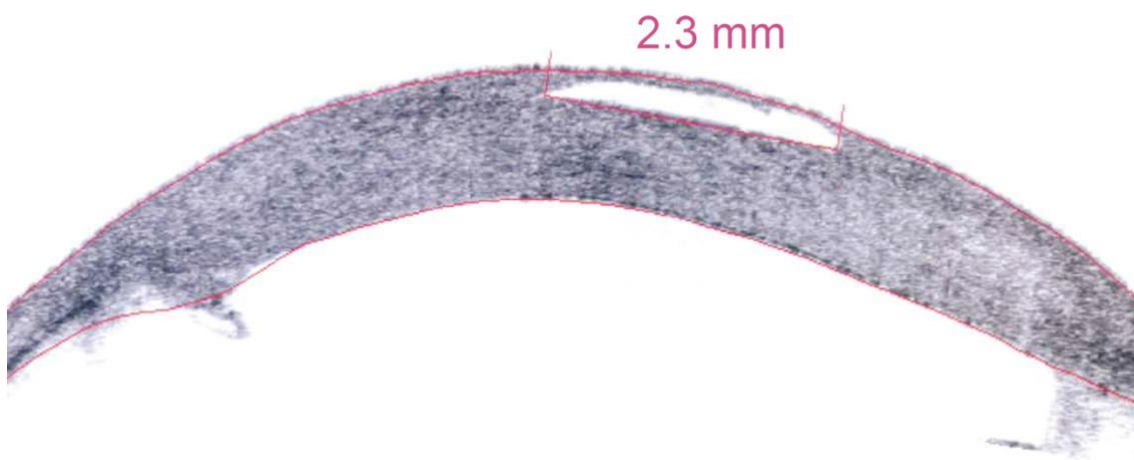


Abbildung 19: Hornhaut mit subepithelialen Bullae (2,3 mm) in der optischen Kohärenz Tomografie des vorderen Augenabschnitts. Adaptiert nach⁷

2.4.3.3. Endothelzellzahl

Da die PBK auf einer Schädigung des Endothels beruht, zeigen sich auch hier eine verminderte Endothelzellzahl und eine Veränderung der Zellform sowie -Anordnung in der Endothelzell dichtemessung.

Im Vergleich zur FECD wird bei der PBK ein Verlust der Endothelzellen an der gesamten Hornhaut mit einhergehender, stärkerer Reduktion der ECC beschrieben.⁵⁰

2.5. Hornhauttransplantation

Die Hornhaut ist das am häufigsten, erfolgreichsten und seit längstem transplantierte Gewebe. Korneale Erblindungen sind die Hauptursache für eine reversible Sehunfähigkeit, welche durch eine Hornhauttransplantation behoben werden können. ^{10, 5, 96}

Indikationen für eine Hornhauttransplantation umfassen sämtliche Erkrankungen der Hornhaut mit einhergehender eingeschränkter Sehfähigkeit. Hierzu zählen degenerative und hereditäre, dystrophe Hornhauterkrankungen, Infektionen, Autoimmunerkrankungen mit kornealer Manifestation, Keratokonus und Schäden aufgrund von Operationen oder Traumata. Der Anteil der jeweiligen Indikationen variiert interregional: in Entwicklungsländern sind vermehrt infektiöse Keratitiden ursächlich, in Industrieländern endotheliale Funktionsstörungen aufgrund von FECD oder BK. ^{10, 5, 96}

Das Hornhauttransplantat stammt von Spenderleichen. Entnommene Hornhäute werden in Deutschland in den verschiedenen Hornhautbanken in speziellen Medien im Kühlschrank gelagert. Bei den Medien handelt sich zum Beispiel um eine feuchte Kammer, Organkulturen oder Kryokonservierung. Zwischen einzelnen Medien variiert die Temperatur und damit die maximale Konservierungsdauer. Die in Köln verwendeten Hornhäute wurden abhängig von ihrem Hornhautbank-Standort entweder kalt (Kryokonservierung bei – 196 °C, München (ursprünglich aus den USA)) oder warm kultiviert (Organkultur bei 32 – 37 °C, unter anderem in Köln und Aachen). Die Kryokonservierung ist dabei zeitlich unbegrenzt möglich, die Organkultur erlaubt eine 3 – 4-wöchige Konservierung. ⁷⁷

Über die Hornhautbanken erfolgt zudem die Untersuchung und Beurteilung des Spendergewebes sowie -blutes, mikrobiologische Untersuchungen und schließlich die Zuteilung zu einem passenden Empfänger (Allokation). ⁹⁷

Seit der steigenden Anzahl an DMEK-Operationen sind mehr und mehr Augendatenbanken dazu übergegangen, die Spendergewebe vorzubereiten. Ein großer Vorteil der Aufbereitung durch die Hornhautdatenbank ist, dass die dort praktizierenden Operateure auf diese Art der Aufbereitung spezialisiert sind, was den zeitlichen Aufwand, die Kosten und das Risiko einer Transplantatbeschädigung reduziert. ⁹⁸

Die Spenderhornhaut muss ein gesundes Endothel mit ausreichender Zelldichte (> 2500 Zellen/mm²) aufweisen, um die Vitalität und Transparenz der verpflanzten Hornhaut zu gewährleisten. Aus diesem Grund bieten sich vor allem junge Patienten als Spender an, da die Hornhaut mit zunehmendem Alter einen progredienten Endothelzellverlust aufweist. Dabei sollte der Altersunterschied zwischen Spender und Empfänger jedoch 30 Jahre nicht überschreiten, da dies einen erheblichen Unterschied in der Hornhautdicke und eine daraus resultierende Fehlsichtigkeit zur Folge haben kann. Das Spenderalter beeinflusst ebenfalls die

Neigung des Transplantates, sich einzurollen. Da junge Spenderhornhäute eine größere Aufrolltendenz zeigen, sollte in schwierigen Fällen bzw. viel Platz innerhalb der vorderen Augenkammer ein älterer Spender bevorzugt werden. ^{39, 77}

Obwohl die Endothelzelldichte bei phaken Spenderaugen höher liegt als bei pseudophaken, zeigen sie ähnliche Outcomes in der Langzeitbetrachtung. ⁹

Zur Erhaltung der Zellvitalität sollten nicht mehr als 24 - 72 Stunden zwischen dem Tod des Spenders und der Entnahme der Hornhaut liegen, abhängig davon, ob das Gewebe anschließend sofort verpflanzt oder in einer zertifizierten Hornhautbank kultiviert und anschließend versendet wird. Diese Kultivierung verschafft eine Zellerhaltung und damit die Gewebeverfügbarkeit von mehreren Wochen. ^{77, 99, 100}

Abhängig von der Form der Keratoplastik wird die ganze oder ein bestimmter Anteil der Hornhaut durch eine Spenderhornhaut ersetzt. Die Indikationsspektren der verschiedenen Formen unter- und überschneiden sich mehrheitlich und sind unter anderem von der betroffenen Hornhautschicht abhängig. Die Tendenz geht in Richtung selektiver Rekonstruktionen (DMEK, DALK) erkrankter Bereiche. ¹⁰¹

Den größten Anteil bilden Patient/innen mit FECD, häufig sind Patient/innen mit PBK. Die DMEK kann zusätzlich bei Transplantatversagen nach einer perforierenden Keratoplastik oder einer DSAEK Anwendung finden. ^{11, 102, 103, 104}

2.6. Therapie von Fuchs Endothel Dystrophie und pseudophak bullöser Keratopathie

Zur Behandlung beider Pathologien stehen symptomatisch-orientierte, sowohl konservative als auch minimal-invasive, sowie pathogenetisch-orientierte operative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

2.6.1. Konservative Therapie

Die konservative Therapie ist ausschließlich symptomatisch orientiert. Der positive Effekt ist zeitlich limitiert, erzielt nur eine geringfügige Besserung und ermöglicht keine Heilung. Zudem stellen Medikamente eine Option dar, wenn keine Spenderhornhaut verfügbar ist oder das visuelle Regenerationspotenzial trotz Operation zu gering eingeschätzt wird. ^{28, 105, 74, 106, 107, 108, 109, 110, 111}

In frühen FECD-Stadien findet die, typischerweise morgendliche, Applikation von hypertonem Kochsalz (5% Natrium-Chlorid) als Augentropfen Anwendung, um eine Entwässerung und damit Aufklärung des Sehens zu ermöglichen. Die hypertonen Tropfen können mit

Kontaktlinsen kombiniert werden, um der Hornhaut eine langfristige und suffizientere Aufnahme der Lösung zu ermöglichen.^{105, 106}

Einigen Patienten hilft ein auf die Augen gerichteter, warmer Luftstrom, beispielsweise durch einen Föhn, vor allem gegen die morgendliche Sehverschlechterung.⁵¹

Um eine symptomatische Besserung zu erzielen, existieren darüber hinaus chirurgische minimal-invasive Interventionsmöglichkeiten, welche aufgrund ihrer geringen Wirksamkeit und hohen Kosten nur selten Anwendung finden.^{28, 74, 107, 108, 109, 110, 111}

2.6.2. Chirurgische Therapie

Die einzige definitive Möglichkeit, die Sehfähigkeit wiederherzustellen, bietet die Transplantation der erkrankten Hornhaut (Keratoplastik).¹¹

2.6.2.1. Keratoplastik-Verfahren

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Keratoplastik-Verfahren entwickelt. Während die perforierende Keratoplastik (pKPL) den früheren Goldstandard zur Behandlung endothelialer Hornhauterkrankungen darstellt, wurde diese weitestgehend von der *Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty* (DSAEK) und der *Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty* (DMEK) abgelöst. Inzwischen wird größtenteils die DMEK durchgeführt, vor allem da diese schnellere und bessere visuelle Ergebnisse und signifikant weniger Abstoßungsreaktionen als die ältere DSAEK zeigt.^{9, 10, 102}

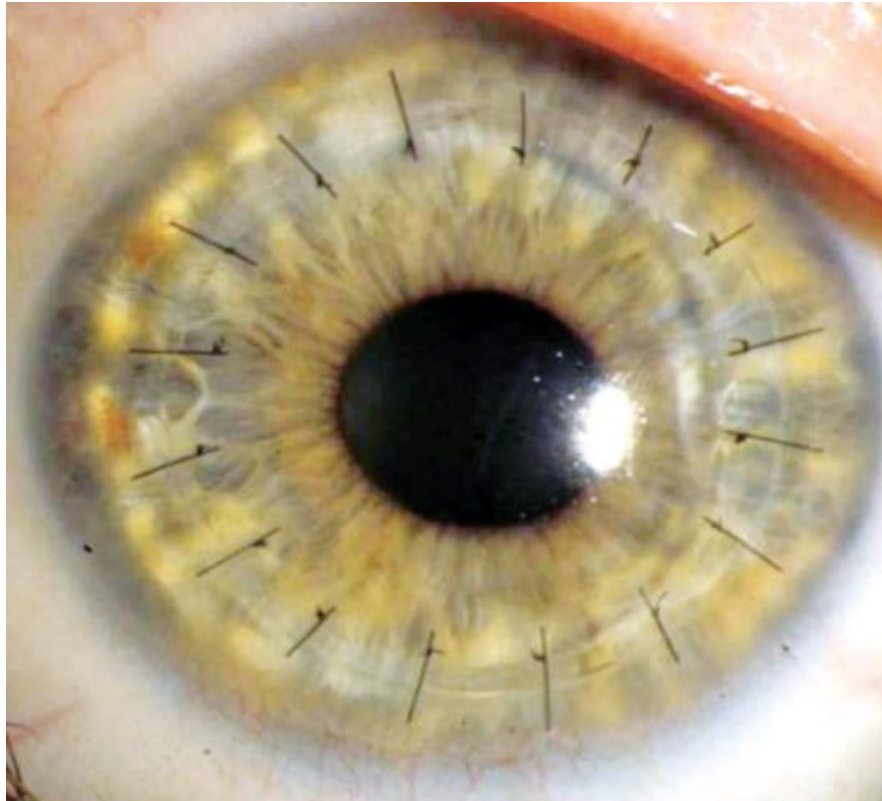


Abbildung 20: Fotografie einer Hornhaut nach einer perforierenden Keratoplastik. Adaptiert nach ⁵

Die perforierende Keratoplastik wurde erstmals im Jahr 1905 erfolgreich durchgeführt. Die Transplantation umfasst sämtliche Hornhautschichten. Postoperativ zeigt sich eine Visuserholung, die geringer und langsamer als bei den modernen Verfahren ausfällt. ^{5, 3, 77, 112, 113, 114}

Die DMEK und die DSAEK gehören zu den Verfahren der hinteren lamellären Keratoplastiken (posteriore lamelläre Keratoplastik, PLK), bei denen nur bestimmte hintere Hornhautschichten minimal-invasiv und in der Regel nahtlos transplantiert werden. Die Geschichte der lamellären Keratoplastik reicht bis ins 19. Jahrhundert zurück. Aus ihren Vorläufern, der „*Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty*“ (DLEK) und der „*Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty*“ (DSEK) entwickelten sich schließlich die heute gängigen Verfahren. ^{5, 9, 10, 3}

Bei sowohl DSAEK als auch DMEK werden genau die von der FECD bzw. PBK betroffenen Schichten, die Descemet-Membran sowie die angrenzende Endothelschicht, entfernt. Bei DSAEK enthält das Transplantat zusätzlich eine dünne Stromazellschicht. Beide Verfahren erhalten weitgehend das gesunde Hornhautstroma und damit die Stabilität der Hornhautarchitektur. ^{98, 102, 115}

Aufgrund eines besseren visuellen Outcomes, weniger Auftreten von Immunreaktionen und kosteneffizienterer Durchführung der DMEK gerät die DSAEK inzwischen vermehrt in den Hintergrund. Ein Vorteil der DSAEK besteht in der größeren Dicke des Transplantates, welche eine leichtere Entfaltung zur Folge hat und die Methode damit geeigneter für komplizierte Fälle macht. Zudem werden sowohl die Spenderpräparation vor dem Eingriff als auch der Eingriff selbst bei der DMEK als technisch anspruchsvoller eingeschätzt. ¹⁰²

Vorteile der lamellären Keratoplastik gegenüber der perforierenden Hornhauttransplantation stellen eine geringere Rate an postoperativem Astigmatismus, geringere Risiken von Blutungen und Infektionen, eine höhere Endothelzellichte sowie ein schnellerer visueller Heilungsprozess mit kürzerer Nachbehandlung in der Augenklinik dar. Zudem bleibt die pKPL als Ausweich- bzw. Reservemöglichkeit auch nach Durchführung einer PLK vorhanden. In Deutschland werden heute mehr PLKs als pKPLs durchgeführt. ^{10, 3, 51, 60, 115}

Die DMEK ermöglicht die schnellste sowie stärkste Verbesserung der Sehschärfe unter allen endothelialen Keratoplastiken und findet deshalb auch bei Patient/innen mit geringen, subjektiven Beschwerden als Visus-verbessernder Eingriff Anwendung. Die Sehschärfe bessert sich bereits in der ersten Woche nach der Operation. ^{97, 104}

Darüber hinaus wird die Kontrastsensitivität verbessert und es kommt in weniger Fällen zu Blutungen und Infektionen, Astigmatismus sowie Immunreaktionen. Nahtkomplikationen bleiben bei der Verwendung eines nahtlosen Vorgehens gänzlich aus. Die Hornhautdicke kann durch DMEK auf den physiologischen Durchmesser oder dünner reduziert werden. Die DMEK benötigt nur wenige Spezialgeräte und kann vergleichsweise leicht eingeführt werden, auch wenn aufgrund des technischen Anspruchs von einer Korrelation zwischen Erfahrung des Operateurs und Outcome ausgegangen wird. ^{9, 10, 3, 102, 103, 116}

Während die DMEK zunächst vornehmlich zur Behandlung von Hornhautdystrophien in unkomplizierten Fällen Anwendung fand, wächst ihr Indikationsspektrum stetig. Auch bei komplexen Augenpathologien, wie Zustand nach Transplantatversagen nach pKPL oder bei Hornhautvaskularisation, können geringe Komplikationsraten sowie signifikante Visuserholungen erzielt werden, wenn auch mit Latenz. ^{48, 117, 118}



Abbildung 21: Operativer Goldstandard der Fuchs Endothel Dystrophie im Verlauf (eigene Darstellung)

2.7. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

Die DMEK stellt als Weiterentwicklung der DSAEK die schonendste der vorgestellten Methoden dar, da Descemet-Membran und Endothelzellen isoliert transplantiert werden. Es handelt sich um ein minimal-invasives Verfahren, bei dem keine oder nur wenige Nähte notwendig werden. ^{28, 3, 104}

Kontraindikationen können das Auge betreffen, wie z.B. eine stark ausgeprägte Hornhautverkrümmung, stromale Vernarbung oder eine den Eingriff erschwerende Augen-Anatomie. Darüber hinaus können allgemeine Kontraindikationen für Operationen sowie multiple Begleiterkrankungen, die die Nachsorge erschweren, eine DMEK ausschließen. ^{3, 11, 102, 117}

Die Idee einer isolierten Transplantation exakt der betroffenen Hornhautschichten stammt aus dem Jahr 1998 von Gerrit Melles et al. ¹⁰⁴

In ihrer Abhandlung „*Transplantation of Descemet’s Membrane Carrying Viable Endothelium Through a Small Scleral Incision*“ (2002) stellten die Autoren die bis dato neue Operationstechnik vor, welche 2006 klinisch eingeführt wurde. Die Durchführung in Deutschland folgte 2009. ^{9, 3, 11, 119}

2.7.1. Durchführung

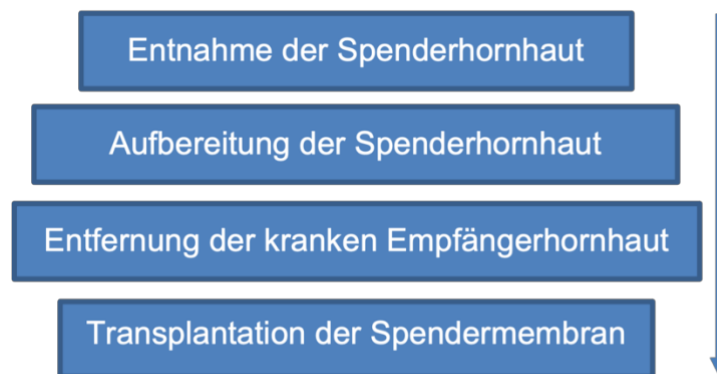


Abbildung 22: Schematische Darstellung einer Hornhauttransplantation (eigene Darstellung)

Es existieren zahlreiche Methoden und Vorgehensweisen bezüglich der einzelnen Transplantationsschritte. Die folgende Erläuterung orientiert sich an der Durchführungsweise des Zentrums für Augenheilkunde der Universitätsklinik Köln, welche die Grundlage der statistischen Auswertung bildet. In Teilen wird auf alternative Methoden hingewiesen. Die Durchführung der Operation erfolgte durch zwei erfahrene Operateure in modifizierter *no-touch*-Technik (deutsch: „nicht berühren“ des Transplantates). Für die Operation wird im Großteil der Fälle die Allgemeinanästhesie als Narkoseform gewählt, eine lokale Anästhesie

kann in Einzelfällen erwogen werden. Bei ausgeprägten ödematösen Trübungen des Epithels kann eine Epithelabrasio die Einsicht des Operationsgebietes verbessern.^{3, 104}

2.7.1.1. Entnahme der Spenderhornhaut

Die konventionelle Präparation des Gewebes sieht entweder ein manuelles „*Stripping*“ (englisch: Freilegung) der Descemet-Membran mittels Pinzetten oder die Entfernung des Descemet-Membran-Endothelzell-Komplexes mittels Luft vom Stroma der Spender Kornea vor. Andere Methoden verwenden Flüssigkeiten anstelle von Luft. Die Descemet-Membran wird vorher zumeist durch Anfärben mit Trypan-Blau detektiert.^{116, 98, 3}

Studien zufolge ist der Vorteil des „Strippings“ der geringere Zelluntergang, der bei der Luftmethode auf den mechanischen Stress durch den Druck der sich formierenden Bläschen zurückzuführen ist. Dafür zeichnet sich die Luftmethode durch geringeren zeitlichen Aufwand und Kosten aus. Am Zentrum für Augenheilkunde in Köln wird die 2-Pinzetten-Technik nach Kruse angewandt. Das Transplantat ist weniger als 20 µm dick.^{9, 3, 98}

2.7.1.2. Aufbereitung der Spenderhornhaut

Heutzutage existieren spezielle Stanzgeräte zur Präparation des Spendergewebes (Trepane), wie 2010 von Cursiefen und Kruse beschrieben.^{104, 3}

Dabei wird das Spendergewebe unter geringem Saugdruck in einen Stanzblock eingespannt, die auszustanzende Fläche zunächst markiert, angefärbt und dann zirkulär eingeritzt, um anschließend von zwei Fadenpinzetten angehoben und final ausgestanzt zu werden. Im Randbereich der Lamelle können Markierungen angefertigt werden, welche der besseren intra- und postoperativen Orientierung dienen. Entstandene Risse können durch gezielte Trepanation ausgeschnitten werden. Der Standarddurchmesser der Trepane in Köln beträgt 8 mm. Das verbleibende Stroma kann für eine DALK verwendet werden (Split-Cornea-Transplantation).^{9, 3, 104}

Die Präparation des Spendergewebes fand im Rahmen der Studie unmittelbar vor der Transplantation statt.^{103, 3}

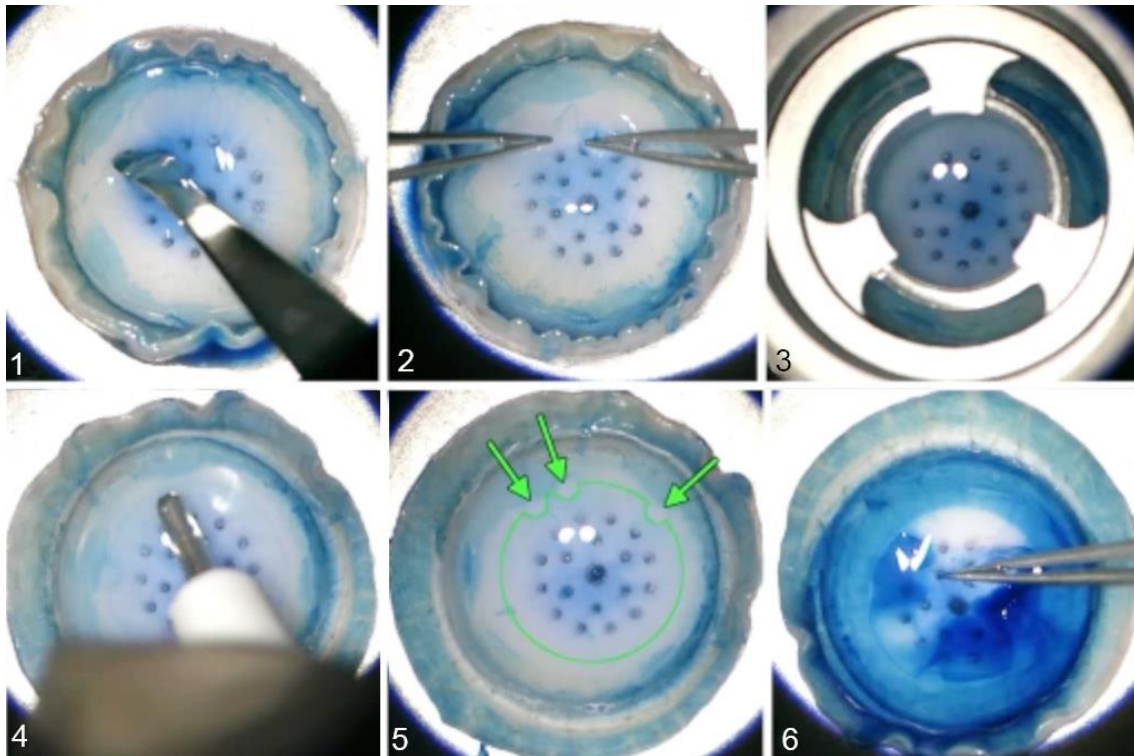


Abbildung 23: Aufbereitung der Spenderhornhaut. Zunächst wird die Descemet-Membran peripher ausgeschnitten, mit Trypan-Blau angefärbt und angehoben (Bild 1). Anschließend wird die Descemet-Membran mittels zweier Pinzetten angehoben und gelöst (Bild 2, Zwei-Pinzetten-Technik nach Kruse). Dann erfolgt der Ausschnitt der Spendermembran mit einem 8 mm Trepan (Bild 3). Nun können Markierungen am Transplantat gesetzt (Bilder 4 und 5) und das Transplantat anschließend verwendet werden (Bild 6). Adaptiert nach ³

2.7.1.3. Entfernung der kranken Empfängerhornhaut

Beim Auge des Empfängers werden ein Tunnel auf 12 h sowie Einstiche (altgriechisch: *Parazentese*, deutsch: (*para*) neben und (*zentese*) Stechen) auf 3, 6 und 9 h der Hornhaut angelegt, um die vordere Augenkammer zu erreichen. ³

Dann wird die *Iris* (deutsch: Regenbogenhaut) chirurgisch durch einen kleinen Schnitt eröffnet. Da die Iris die vordere von der hinteren Augenkammer trennt, entsteht bei Eröffnung dieser Gewebeschicht eine Verbindung zwischen den beiden Augenkammern - das Kammerwasser fließt ab und der Augeninnendruck sinkt. Dieser mikrochirurgische Eingriff heißt Iridektomie und findet vor allem bei erhöhtem Augeninnendruck Anwendung. Alternativ kann präoperativ eine Iridotomie erfolgen, wobei das Loch in der Iris hier mittels Laser, häufig als YAG-Laser-Iridotomie, erzeugt wird. Dieses kann im Zuge der Hauptoperation chirurgisch erweitert werden. ^{103, 3}

Im Vergleich zur Iridektomie stellt die Iridotomie ein minimalinvasives Verfahren dar, das Wirkprinzip der beiden Eingriffe bleibt aber gleich. ^{120, 3}

Eine Iridektomie bzw. Iridotomie wird durchgeführt, um einen postoperatives Winkelblockglaukom, also den erhöhten Augeninnendruck aufgrund eines zu engen Kammerwinkels, zu vermeiden. Am Zentrum für Augenheilkunde in Köln wird präoperativ eine ND-YAG-Iridotomie zwischen 5 und 7 Uhr angelegt, welche intraoperativ erweitert werden kann. ^{3, 103, 104}

Anschließend wird Luft injiziert und die kranke Empfänger-Descemet-Membran mit einem Durchmesser von 8 – 10 mm markiert, zirkulär ausgeschnitten und entfernt. Die Größe des Ausschnitts (*Descemetorhexis*) wird an die Transplantatgröße angepasst, die Luft aus der Vorderkammer entfernt. ^{104, 3, 115}

2.7.1.4. Transplantation der Spender-Membran

Für das Einbringen der unter 20 µm dünnen Spender-Membran existieren ebenfalls mehrere Möglichkeiten. Die Einbringungs-Pforte in die Vorderkammer kann entweder durch einen *clear-cornea*-Tunnel oder einen korneo-skleralen Tunnel geschaffen werden oder durch die zuvor angelegten kleinen Inzisionen der Hornhaut erfolgen. Das Einsetzen des eingerollten Spendertransplantats geschieht entweder manuell, mit einem Katarakt- oder speziellen DMEK-Shooter. ^{104, 98, 114, 90, 121, 3, 115}



Abbildung 24: Kataraktshooter mit angefärbter Spenderhornhaut (Bilder 7 und 8). Adaptiert nach ³

Die Transplantatpositionierung auf der Iris erfolgt durch Injektion von Ringerlösung in die Vorderkammer, die Entfaltung des zunächst gerollten Transplantates durch anschließende Luftinjektion und Beklopfen. Im Folgenden wird die Luft vor dem Transplantat entfernt und Luft hinter dem korrekt positionierten Transplantat eingebracht, sodass dieses auf der Hornhaurückfläche fixiert wird. Mit einem speziellen Instrument kann nun das Gewebe geglättet werden. Die Luft in der vorderen Augenkammer wird anschließend auf ein Drittel des

Kammervolumens reduziert und mit Ringer-Lösung bzw. Kulturmedium aufgefüllt oder mit 20 % Schwefelhexafluorid (SF₆) -Gas bzw. alternativ mit Luft angereichert. Die Hornhauteinstiche werden mittels Hydratation verschlossen, sodass eine Naht meist nicht notwendig wird. Es erfolgt eine Kontrolle des Augeninnendrucks. ^{104, 102, 114, 3, 115}

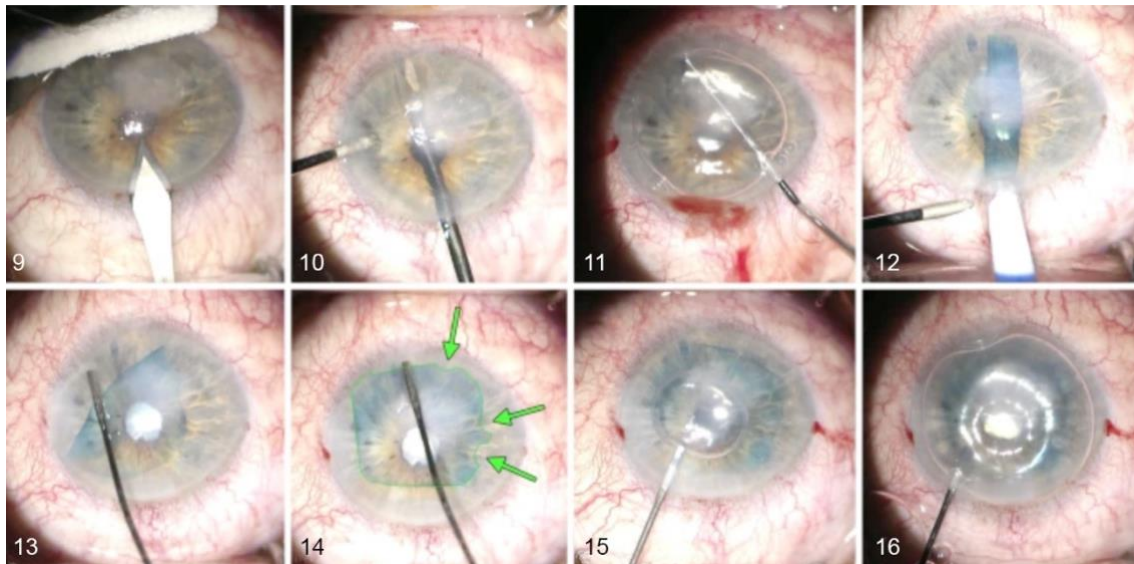


Abbildung 25: Dargestellt ist die Transplantation der Spender-Membran. Zunächst erfolgt die Anlage der Parazentesen (Bild 9) mit, falls notwendig, Erweiterung der Iridotomie (Bild 10). Dann wird die Empfängerhornhaut ausgeschnitten (Descemetorhexis) (Bild 11). Anschließend erfolgen die Transplantation der Spenderhornhaut mittels Kataraktshooter (Bild 12) und die vorsichtige Entfaltung der Spenderlamelle (Bild 13). Mithilfe der Transplantatmarkierungen kann nun die korrekte Position geprüft (Bild 14) und das Transplantat anschließend durch Luftinjektion auf der Hornhautrückfläche fixiert werden (Bild 15). Gegen Ende des Eingriffs erfolgt die Anreicherung der Luft in der vorderen Augenkammer mit 20 % Schwefelhexafluorid (SF₆) - Gas (Bild 16). Adaptiert nach ³

2.7.2. Triple-DMEK

Bei gleichzeitiger Katarakt-Erkrankung besteht die Möglichkeit, die Eingriffe zu einer „Triple“-Operation zu kombinieren. Die Keratoplastik, die Katarakt-Extraktion und die Implantation einer künstlichen Intraokularlinse werden dabei innerhalb einer Operation durchgeführt. Bei der Wahl der Intraokularlinse muss ein möglicher postoperativer hyperoper *shift* (engl.: Verschiebung) berücksichtigt werden. Dieser beruht auf dem Rückgang der präoperativen Ödeme, welche eine veränderte Refraktion hervorrufen (siehe 5.2.2 hyperope Verschiebung).

2.8. Komplikationen

Das Risiko für Blutungen, Perforationen des Glaskörpers, Infektionen, Transplantatablösungen, postoperativen Astigmatismus, Endothelzellverluste, Wundheilungsstörungen, einen Katarakt, bleibende Epitheldefekte sowie faden-assoziierten Komplikationen ist bei der pKPL im Vergleich zu den minimal-invasiven Methoden erhöht. Den größten Nachteil der pKPL stellt das kurze Transplantatüberleben aufgrund von Abstoßungsreaktionen dar, welches wiederholte perforierende Keratoplastiken notwendig macht.⁵

Während der DMEK kann es bei Entnahme der Spenderhornhaut zu (Durch-) Rissen oder einem durchgehenden horizontalen Abriss des Präparates (Descemetoschisis) kommen. Dies kommt in ca. 2% der Eingriffe vor und hat nicht immer einen Verlust des Transplantates zur Folge.¹²²

Die häufigste Komplikation von DSAEK und DMEK stellen ein Ausbleiben der Transplantatanhaftung beziehungsweise eine partielle oder totale Transplantatlösung (lat.: *Nonadhärenz*) dar. Während kleine Ablösungen häufig spontan sistieren, wird bei großen Ablösungen ein erneutes Einbringen von Luft (engl.: *Rebubbling*), notwendig. Nachdem die standardmäßig eingebrachte Luft vermehrt mit Schwefelhexafluorid (SF₆ 20%) versetzt wird, wird von reduzierten Rebubbling-Raten bei DMEK von früher über 50 % auf heute unter 3 % ausgegangen. Das Rebubbling sollte schnellstmöglich durchgeführt werden, um eine schnelle visuelle Erholung zu gewährleisten und einer Fibrosierung der transplantierten Spender-Descemet-Membran vorzubeugen.^{115, 119, 116, 123}

Die Anzahl der Rebubbings beeinflusst das postoperative Outcome der DMEK nicht, wobei das notwendig werden eines Rebubbings an einem Auge das Risiko für ein Rebubbling am kontralateralen Auge erhöht.¹²⁴

Als Ursachen einer Nonadhärenz kommen zum Beispiel eine falsche Positionierung der Spenderlamelle, eine zu geringe Luftinjektion oder ein zu hoher intraoperativer Endothelzellverlust in Frage.¹⁰⁴

Von einem erhöhten Komplikationsrisiko bei der DMEK ist bei pathologischen Veränderungen des vorderen Augenabschnitts, wie umfassenden Irisdefekten oder bei *Aphakie*, auszugehen. Sie erschweren die Entfaltung und damit Anheftung des Spendergewebes.¹⁰²

Postoperativ kann es zu Abstoßungsreaktionen kommen, welche vom Epithel, Stroma oder Endothel ausgehen können. Während epitheliale und stromale Immunreaktionen wenig Einfluss auf die Sehfähigkeit haben, kommt es bei endothelialen Abstoßungen zu einem schnellen und stetigen Endothelzell- bis hin zum Transplantatverlust. Von einem erhöhten Risiko für endotheliale Abstoßungen wird bei entzündeten Empfänger-Hornhäuten, bei

vaskularisiertem Stroma und bei vorherigen Abstoßungsreaktionen berichtet. Bei der pKPL wird von 20 % endothelialen Abstoßungsreaktionen innerhalb von 5 Jahren ausgegangen. Im Gegenzug besteht der größte Vorteil der DMEK in ihrer niedrigen Abstoßungsrate von etwa 1 – 5 %, welche 20-fach unter der nach pKPL und 15-fach unter der nach DSAEK liegt.^{102, 10, 5, 125}

Zur Vorbeugung einer endothelialen Immunreaktion werden langfristig steroidale Augentropfen verabreicht (siehe 2.9 Nachsorge). Bei akuten Reaktionen können topische Steroide kurzfristig intensiviert verabreicht werden.^{3, 5, 10}

Darüber hinaus wird ein Endothelzellverlust in Folge der DMEK beobachtet, welcher auf eine Verletzung des Spendergewebes während der Operation zurückzuführen ist und wiederum mit dem Auftreten von Ödemen einhergeht. Dieser Verlust ist unmittelbar postoperativ stärker und nimmt im Verlauf ab. 6 Monate postoperativ zeigt sich ein mittlerer Verlust von 29 – 48 %, innerhalb von 5 Jahren werden 39 – 55 % Verlust angegeben. Es wird ein Zusammenhang zwischen dem Endothelzellverlust und Rebubbleings sowie dem Transplantatüberleben angenommen.^{126, 125, 97, 27}

Zwei mit in über 10 % der Fälle beschriebene häufige Komplikationen stellen das postoperative Auftreten von Stromaödemen sowie zystoider Makulaödeme dar. Stromaödeme treten vor allem an Hornhautbereichen auf, welche freiliegen. Solche Bereiche entstehen beispielsweise bei einer Dezentrierung der Spendermembran und bilden sich meist im postoperativen Verlauf zurück.^{104, 10, 127, 116}

Bei postoperativ prophylaktisch verabreichten steroidalern Augentropfen ist das Auftreten zystoider Makulaödeme selten (siehe 2.9 Nachsorge).¹⁰

Zu den selteneren Komplikationen nach DMEK zählen der Pupillarblock, Refraktionsveränderungen sowie die Kalzifizierung der Intraokularlinse nach Triple-DMEK.^{102, 10, 27}

Zur Vorbeugung eines Pupillarblocks wird präoperativ die Iridotomie durchgeführt. Die frühe Entfernung des Gases aus der Augenvorderkammer kann ebenfalls einem Block vorbeugen. Bei postoperativem Pupillarblock kann die Iridotomie mittels YAG-Laser vergrößert werden.^{102, 10}

Zu den nach DMEK auftretenden Refraktionsänderungen zählt meist die Hyperopisierung. Dies sollte innerhalb einer Triple-DMEK bei der Auswahl der Intraokularlinse miteinbezogen werden.^{3, 10, 27}

Die postoperative Kalzifizierung von Intraokularlinsen zeigt eine Inzidenz von ca. 2 %. Der Pathomechanismus bleibt unbekannt. Es konnte eine erhöhte Inzidenz bei Kombination von Lufttamponade und hydrophilen Acryl-Linsen nachgewiesen werden.^{9, 128, 10}

Außerdem besteht das Risiko des primären und sekundären Transplantatversagens, eines sekundären Glaukoms, des Urrets-Zavalía-Syndroms, einer Epithel-Invasion sowie einer Netzhautablösung.^{102, 10}

Im Rahmen der Studie wurden unmittelbar postoperativ mithilfe der SL-OCT mögliche Transplantatablösungen untersucht. Ggf. wurde in der Folge ein Rebubbling notwendig. Die Indikation wurde anhand der Ergebnisse einer Kombination aus postoperativer Sehschärfe, Vorderabschnitts-OCT und Spaltlampen-Untersuchung gestellt.

2.9. Nachsorge

Es erfolgt eine postoperative Rückenlagerung der Patienten. Die intraoperativ eingefügte Gas-/Luftblase übt so von hinten Druck auf das Transplantat aus und ermöglicht am ehesten die Adaption an das Hornhautstroma. Die Rückenlagerung sollte für zwei bis drei Tage im Wechsel zwischen geradeaus, links und rechts erfolgen, um ein Überstrapazieren einzelner Transplantatabschnitte zu vermeiden. Engmaschige Augendruckkontrollen als „Augendruckprofil“ erfolgen in den ersten Tagen nach Operation. So soll unter anderem ein Urrets-Zavalía-Syndrom mit Iris-Ischämie und -Atrophie frühzeitig erkannt werden.^{104, 102, 3, 9}

Zur Vorbeugung einer Thrombose wird eine Therapie mit einer Kombination aus medikamentöser Antikoagulation, Kompressionsstrümpfen und Hydrierung angesetzt.³

Die medikamentöse Nachsorge variiert zwischen den verschiedenen Kliniken. Im Folgenden wird der klinikinterne Standard am Zentrum für Augenheilkunde der Universitätsklinik Köln beschrieben.

Die lokale Therapie besteht aus entquellenden, hypertonen sowie antibiotischen Augentropfen. Der Einsatz von Parasympathomimetika (Pilocarpin AT 2 %), welche die Pupillen verengen und somit die Iridotomie offenhalten, kann drei Mal täglich erfolgen, solange sich Luft in der Vorderkammer befindet. Zusätzlich können Glaukom-vorbeugende oder der systemische Einsatz der genannten Medikamente erwogen werden. Eine Aufklärung der zunächst trübenden Transplantate ergibt sich innerhalb von Tagen bis Wochen. Zusätzlich erhalten alle Patient/innen fünf Mal täglich befeuchtende Augentropfen.^{104, 77, 102, 3}

Zur Vorbeugung sowohl des Auftretens von zystoiden Makulaödemem als auch von Immunreaktionen, findet eine intensiviertere und langfristige Therapie mit Steroid-Augentropfen Anwendung (Prednisolonacetat AT 1%). Diese wird zwei Jahre postoperativ täglich angewandt, in der ersten postoperativen Woche stündlich mit Reduktion auf einen Tropfen täglich im Verlauf.^{9, 3, 102}

Bei einigen Patient/innen kommt es nach Steroidtherapie zu einer Erhöhung des Widerstandes beim Abfluss des Kammerwassers (engl.: *Steroidresponse*) und damit zu einem Anstieg des intraokularen Drucks (engl.: *Highresponder*).¹²⁹

Besteht der Verdacht auf *Steroidresponse*, sollten alternativ zu Prednisolonacetat Loteprednoletabonat- oder Fluormetholon-Augentropfen verabreicht werden, welche mit geringeren Augeninnendrücken assoziiert sind. Zusätzlich sollten engmaschige Augendruckkontrollen durchgeführt und gegebenenfalls additive augendrucksenkende Medikamente erwogen werden.³

Insgesamt liegt die Hospitalisierungszeit bei zwei bis fünf Tagen.⁷⁷

3. Material und Methoden

Im Folgenden sollen zunächst die Kohorte sowie die verschiedenen analysierten Parameter vorgestellt werden. Anschließend wird die Statistik hinsichtlich verwendeter Verfahren und deren Begründung erläutert und das zugrundeliegende Computerprogramm beschrieben.

3.1. Kohorte sowie Ein- und Ausschlusskriterien

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie am Zentrum für Augenheilkunde der Universitätsklinik Köln.

Miteinbezogen wurden Patient/innen zwischen 18 und 95 Jahren mit FECD oder PBK und einem vollständigen Drei-Jahre-Follow-up nach komplikationsloser DMEK in den Jahren 2015 und 2016.

Grundlage bildet die prospektive Studie zur „*Cologne DMEK Databank*“, welche ebenfalls am Zentrum für Augenheilkunde der Universitätsklinik Köln seit Juli 2011 durchgeführt wird.

Die statistische Auswertung dieser Arbeit wird von dem der DMEK-Datenbank zugehörigen Ethikvotum (ursprünglich 04.12.2014, erneut geprüft am 07.08.2019) abgedeckt.

Zu den Ausschlusskriterien gehörte vordergründig das Vorhandensein von zusätzlichen Erkrankungen, welche die Sehkraft beeinträchtigen. Hierzu zählten die altersbedingte Makula-Degeneration, die diabetische Retinopathie, das Makulaödem sowie fortgeschrittene Glaukome oder Amblyopien. Zudem wurden Patient/innen ausgeschlossen, welche sich zuvor Augenoperationen wie einer Vitrektomie, einer augendrucksenkenden Glaukom-Operation oder hornhautspezifischen Eingriffen unterzogen hatten. Ebenso wurden alle Fälle ausgeschlossen, deren Daten nicht ausreichend vorhanden waren.

3.2. Analyalisierte Parameter

Die Analyse umfasst die demografischen Patientendaten, Informationen zur Operation sowie objektivierbare Parameter zu definierten Zeitpunkten im Verlauf (sogenanntes Follow-up).

Die gesammelten demografischen Daten berücksichtigen das Alter, das Geschlecht und die Operations-Indikation (FECD oder PBK).

Als objektivierbare Parameter wurden folgende Faktoren analysiert und ausgewertet: die zentrale und periphere Hornhautdicke (CCT und PCT in [μm]), die Endothelzellzahl (ECC in [Zellen/ mm^2]) und die *best spectacle-corrected visual acuity* (BSCVA, deutsch.: beste korrigierte Sehschärfe in [logMAR]). Die Erfassung der Parameter erfolgte jeweils präoperativ und nach 1, 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten (siehe Abbildung 26). Zudem wurde das Vorliegen von Transplantatablösungen mit Rebubbings analysiert.

Die verschiedenen Parameter sollen kombiniert das prä- sowie postoperative Outcome umfassend wiedergeben, um eine Evaluation zu erlauben.

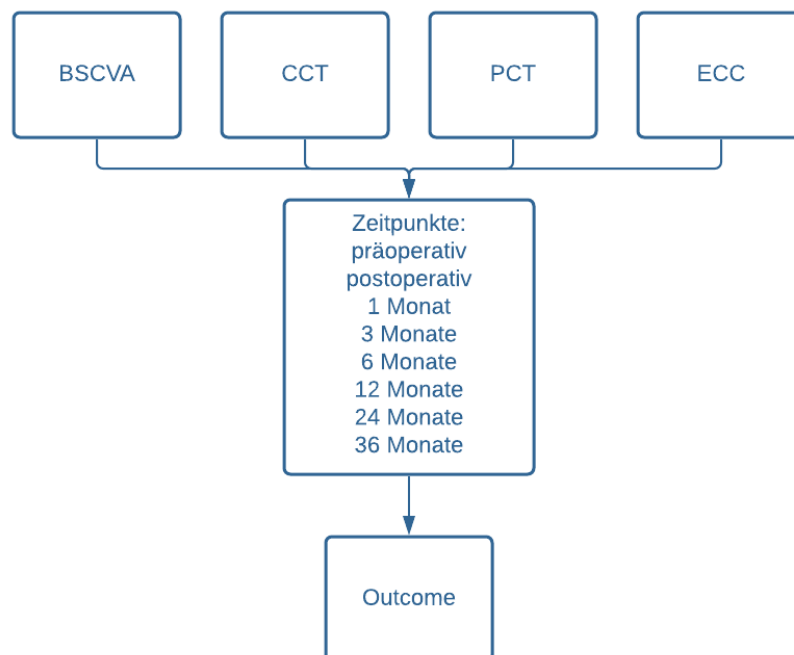


Abbildung 26: Analyalisierte Parameter (eigene Darstellung)

3.3. Angewandte statistische Verfahren

Die primären Zielvariablen der Studie stellten das Outcome sowie das Auftreten von Rebubble dar. Das Outcome von FECD und PBK wurde zunächst separat anhand der einzelnen Parameter und anschließend auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

Jeweils separat für beide Grunderkrankungen wurde die Korrelation der Spender-Endothelzellzahl mit der Hornhautdicke im Follow-up bis einschließlich 36 Monate untersucht. Es wurden Prüfungen der Normalverteilung als Voraussetzung für die darauffolgenden Tests durchgeführt.

Zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen PCT und Spender-ECC sowie CCT und Spender-ECC wurde die Korrelation nach Pearson (Pearson-Korrelationskoeffizient, 2-seitig) erhoben.

Hierbei handelt es sich um die am häufigsten verwendete Methode zur Berechnung von Zusammenhängen. Die Pearson-Korrelation testet die Datenreihen zweier normalverteilter, intervallskalierter Variablen auf einen linearen Zusammenhang. Neben der Normalverteilung sind eine Intervallskalierung und Linearität der Variablen Voraussetzung, welche zunächst geprüft werden.^{130, 131}

Die BSCVA wurde in [logMAR] konvertiert, um dem internationalen Standard zu entsprechen. Der Vergleich des BSCVA-Outcomes von FECD und PBK nach 36 Monaten wurde mithilfe des T-Tests evaluiert.

Bei dem T-Test (engl.: *Student-t-Test*) handelt es sich um eine Gruppe von statistischen Verfahren zur Prüfung der Unterschiede von berechneten Mittelwerten bei einzelnen oder zwei Stichproben. Es handelt sich um parametrische Testverfahren. Sie erlauben Rückschlüsse auf die Grundgesamtheit. In diesem Fall fand der Zweistichproben t-Test bei den beiden Stichproben-Gruppen BSCVA (FECD) und BSCVA (PBK) Anwendung, um die statistischen Unterschiede darzustellen.^{132, 133, 134}

Die Anzahl der Rebubble wurde als ordinalskalierte Variable unter Verwendung des Mann-Whitney-U- und Wilcoxon-Rangsummen-Tests analysiert.

Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test beschreibt zwei statistische, nicht-parametrische Testmethoden zum Vergleich von Mittelwerten bzw. Median zweier ordinalskalierter (nach Rangfolge sortierbarer) Datenreihen.^{135, 134, 136}

Innerhalb der Studie wurde die Anzahl der Rebubble anhand dieser Tests verglichen. Dabei sollte geprüft werden, ob Unterschiede in den Tendenzen der Mediane beider Gruppen bestehen, also ob eine Gruppe eine Tendenz zu mehr bzw. weniger Rebubble zeigte.

Der signifikante Bereich wurde jeweils als $p < 0,05$ definiert.

3.4. Datenauswertung

Die Datenanalyse erfolgte mithilfe des Daten-Auswertungsprogramms IBM SPSS Statistics (Software-Version 25.0, IBM Corp., Chicago, Illinois, USA) für Windows.

4. Ergebnisse

Insgesamt konnten 402 Augen in die Studie integriert werden. 371 Augen wiesen eine FECD als Grunderkrankung, 31 Augen eine PBK auf (siehe Abbildung 27). In die FECD-Gruppe wurden ebenfalls ausschließlich pseudophake Augen eingeschlossen.

Der mittlere Betrachtungszeitraum betrug mindestens 36 Monate.



Abbildung 27: Aufteilung Patientenkollektiv nach Erkrankungen (eigene Darstellung)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der FECD- und der PBK-Gruppe anhand der beschriebenen Parameter separat und chronologisch dargestellt. Anschließend erfolgt eine Analyse hinsichtlich signifikanter Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen den beiden Gruppen.

Die Ergebnisse wurden unter dem Titel „*Long-Term Outcome of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Eyes With Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy Versus Pseudophakic Bullous Keratopathy*“ im April 2021 veröffentlicht. Es werden teilweise Originaldarstellungen verwendet. ¹³⁷

4.1. FECD-Gruppe

4.1.1. Demografie

Das mittlere Alter der Patient/innen betrug in der FECD-Gruppe $74,4 \pm 9,95$ Jahre (38 – 94). Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Empfänger/innen betrug 2:1 (siehe Abbildung 28).

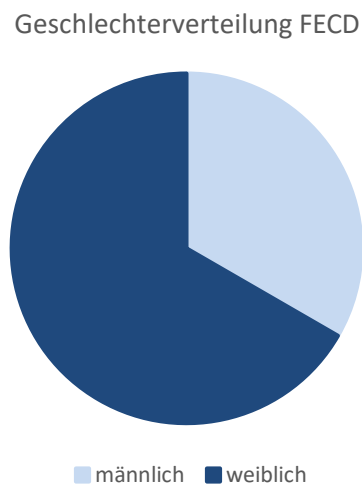


Abbildung 28: Geschlechterverteilung Fuchs Endothel Dystrophie-Kohorte (eigene Darstellung)

4.1.2. Endothelzelldichte

Das mittlere Spender-Alter in der FECD-Gruppe betrug $66,7 \pm 10,9$ Jahre, der mittlere Spender-ECC $2710,3 \pm 227,84$ Zellen/mm². Die Endothelzellzahl der Empfänger bei Krankenhaus-Aufnahme belief sich auf 1332 ± 299 Zellen/mm², einen Monat postoperativ $1810,3 \pm 341,5$ Zellen/mm². Die ECC nahm im Verlauf stetig ab um nach 36 Monaten bei $1594,3 \pm 433,1$ Zellen/mm² zu sistieren. Der gesamte Verlauf ist in Abbildung 29 dargestellt.

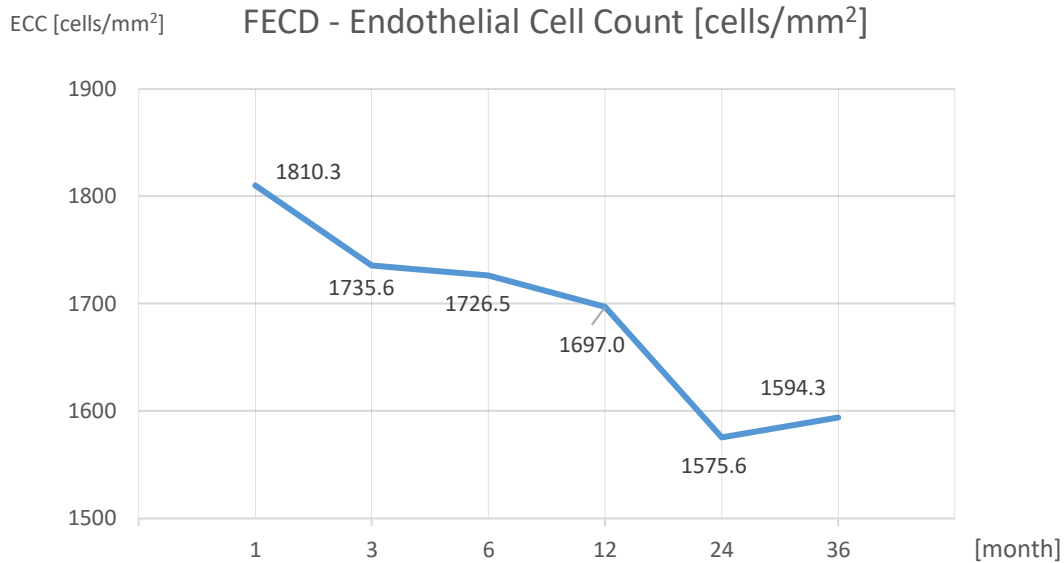


Abbildung 29: Endothelzellzahl Fuchs Endothel Dystrophie-Kohorte (eigene Darstellung)

4.1.3. Hornhautdicke

4.1.3.1. Zentrale Hornhautdicke

Präoperativ betrug die CCT bei der FECD-Gruppe $681,91 \pm 146,78 \mu\text{m}$. Es zeigte sich eine anschließende Reduktion der CCT bis zum 12-Monate-follow up um $161,6 \mu\text{m}$ (CCT nach 12 Monaten: $520,28 \pm 38,56 \mu\text{m}$). Nach 36 Monaten betrug die CCT noch $526,6 \pm 27,9 \mu\text{m}$. Dies entspricht einer Gesamtreduktion der CCT um $22,8 \%$ nach 36 Monaten im Vergleich zu den präoperativen Ergebnissen ($155,3 \mu\text{m}$). Die verschiedenen CCTs zu den jeweiligen Zeitpunkten sind der Abbildung 30 zu entnehmen.

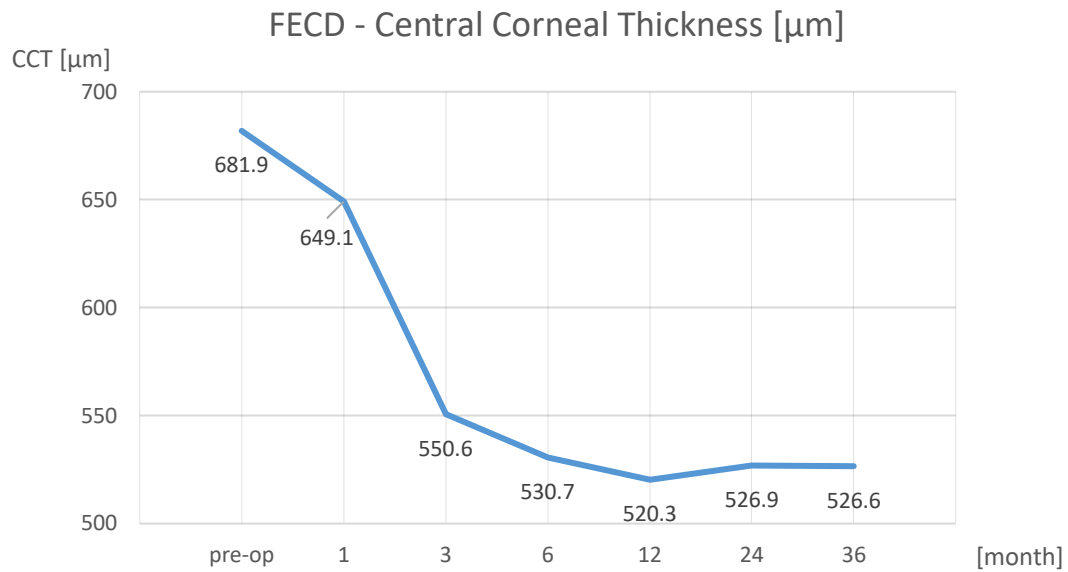


Abbildung 30: Zentrale Hornhautdicke Fuchs Endothel Dystrophie -Kohorte (eigene Darstellung)

4.1.3.2. Periphere Hornhautdicke

Präoperativ betrug die PCT in der FECD-Gruppe $732,26 \pm 98,22 \mu\text{m}$. Unmittelbar postoperativ zeigt sich eine Zunahme der PCT auf $820,6 \pm 116,8 \mu\text{m}$. Anschließend zeigte sich ein fallender Trend bis 12 Monate postoperativ (PCT nach 12 Monaten: $716,8 \pm 94,7 \mu\text{m}$). Danach kam es zu einem geringfügigen Anstieg (PCT nach 36 Monaten: $737,66 \pm 110,40 \mu\text{m}$). Abbildung 31 stellt die peripheren Hornhautdicke im Verlauf dar.

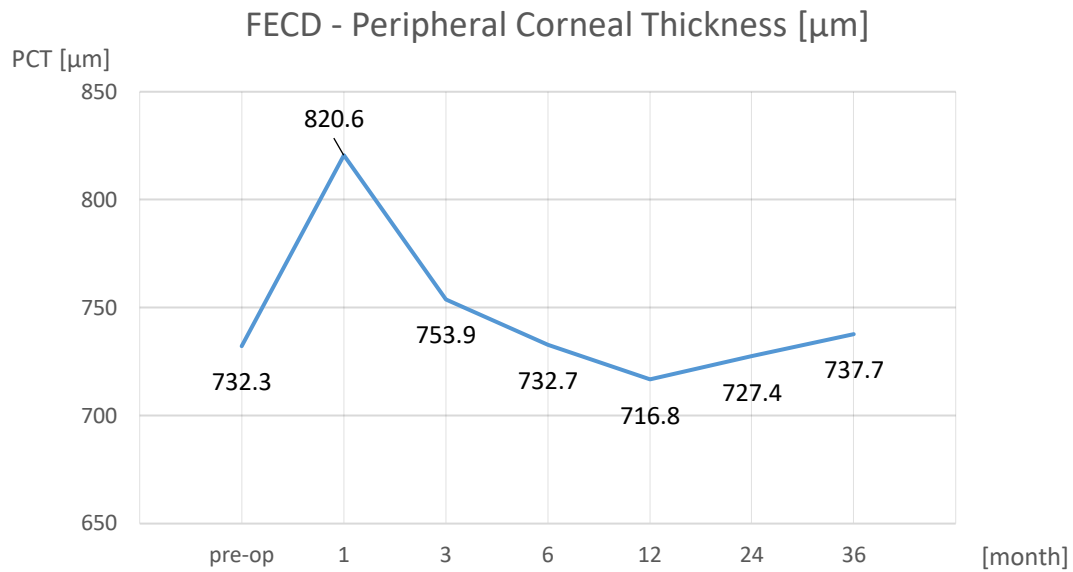


Abbildung 31: Periphere Hornhautdicke Fuchs Endothel Dystrophie -Kohorte (eigene Darstellung)

Bei der FECD-Gruppe wurde eine kontinuierliche Abnahme sowohl der peripheren als auch der zentralen Hornhautdicke beobachtet.

4.1.4. Beste korrigierte Sehschärfe

Die präoperative Sehschärfe belief sich in der FECD-Gruppe auf $0,44 \pm 0,23$ [logMAR] und zeigte eine stetige Besserung innerhalb des ersten Jahres postoperativ (BSCVA [logMAR] nach 12 Monaten: $0,17 \pm 0,20$). In den beiden anschließenden Jahren stagnierte die Sehschärfe im Durchschnitt bei einem Visus von 0,63 in Dezimalzahlen (Verlauf siehe Abbildung 32).

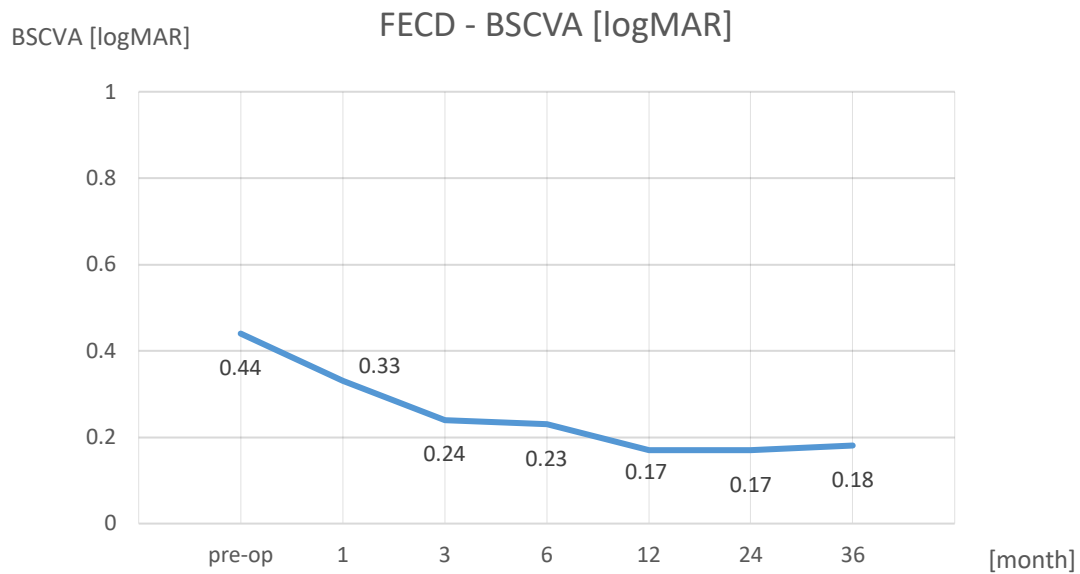


Abbildung 32: Best-korrigierte Sehschärfe Fuchs Endothel Dystrophie -Kohorte (eigene Darstellung)

4.1.5. Rebubbling-Rate

Innerhalb der FECD-Gruppe kam es zu Transplantatablösungen mit anschließendem Rebubbling, welches in jedem der vorliegenden Fälle einmalig notwendig wurde. Die Rebubblingrate betrug 29,8 %. Sowohl während der Operation als auch beim Rebubbling wurde jeweils SF-6 (20 %) -Gas verwendet. Bei keinem der 402 Augen wurde Luft zur Transplantatabheftung oder zum Rebubbling verwendet.

4.2. PBK

4.2.1. Demografie

Das mittlere Alter der Patient/innen betrug $73,13 \pm 18,62$ Jahre (37 – 93). Es zeigte sich ein Verhältnis von 2:3 bei männlichen zu weiblichen Empfänger/innen (Abbildung 33).

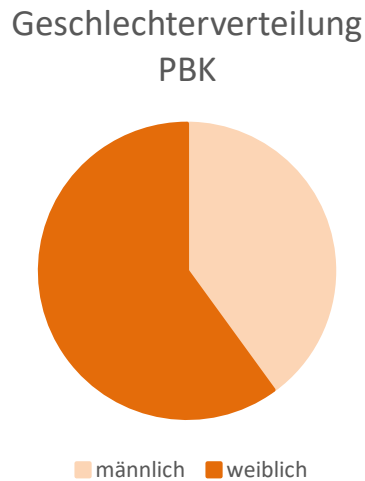


Abbildung 33: Geschlechterverteilung pseudophak bullöse Keratopathie-Kohorte

4.2.2. Endothelzelldichte

Das mittlere Spender-Alter in der PBK-Gruppe lag bei $69,6 \pm 11,2$ Jahren. Die Spender-Endothelzellzahl betrug 2728 ± 234 Zellen/mm².

Die Endothelzellzahl der Empfänger bei Krankenhaus-Aufnahme betrug 1158 ± 140 Zellen/mm². Nach einem Monat waren durchschnittlich $1755,2 \pm 287,9$ Zellen/mm² vorhanden, was einer Reduktion um ca. $972,9$ Zellen/mm² verglichen mit dem Spender-ECC entspricht (-35,7 %). Insgesamt zeigte der ECC in den darauffolgenden follow-ups einen absteigenden Trend. Nach 36 Monaten betrug die Endothelzellzahl $1542 \pm 154,1$ Zellen/mm². Alle Ergebnisse sind der Abbildung 34 zu entnehmen.

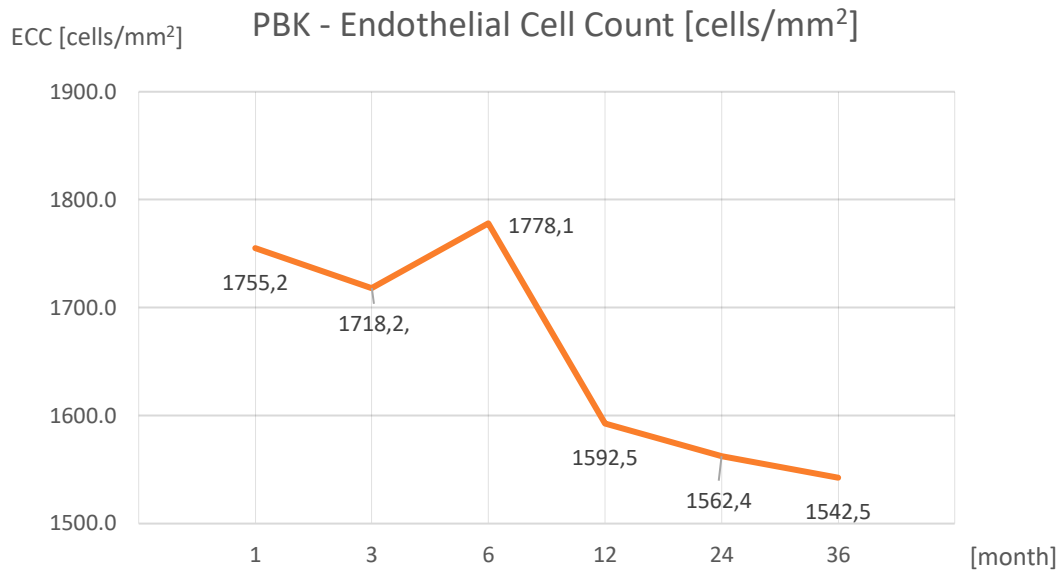


Abbildung 34: Endothelzellzahl pseudophak bullöse Keratopathie -Kohorte (eigene Darstellung)

4.2.3. Hornhautdicke

4.2.3.1. Zentrale Hornhautdicke

Präoperativ betrug die CCT bei der PBK-Gruppe $932,35 \pm 319,84 \mu\text{m}$. Die CCT fiel bis nach einschließlich 3 Monaten auf $523,2 \pm 40,4 \mu\text{m}$ und stieg anschließend an. Nach 36 Monaten betrug sie $663,7 \pm 132,3 \mu\text{m}$, was einer Reduktion von $268,65 \mu\text{m}$ entspricht (ca. 30 %). Die entsprechenden Ergebnisse sind anhand der Abbildung 35 nachzuvollziehen.

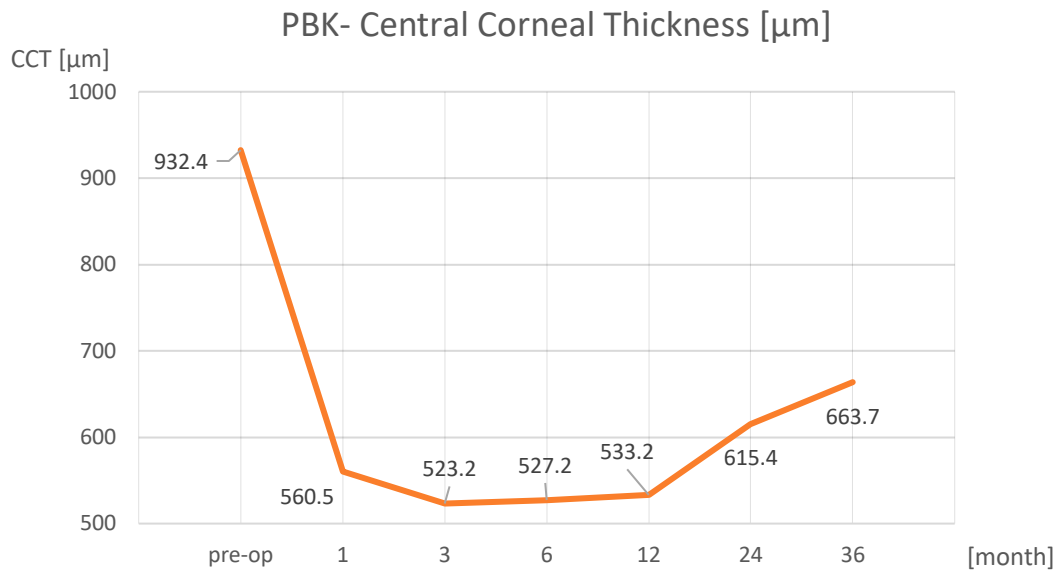


Abbildung 35: Zentrale Hornhautdicke pseudophak bullöse Keratopathie -Kohorte (eigene Darstellung)

4.2.3.2. Periphere Hornhautdicke

Präoperativ betrug die PCT in der PBK-Gruppe $867,54 \pm 88,72 \mu\text{m}$. Es zeigte sich ein postoperativer Anstieg auf $896,4 \pm 124,8 \mu\text{m}$ mit folgender kontinuierlicher Reduktion bis auf $783,7 \pm 127,7 \mu\text{m}$ nach 12 Monaten. In den darauffolgenden Follow-ups nahm die PCT wiederum ab (siehe Abbildung 36, PCT nach 36 Monaten: $857,79 \pm 140,76 \mu\text{m}$). Insgesamt lag der Wert nach 36 Monaten annähernd an dem präoperativen Wert (98,9 % des Ausgangswertes).

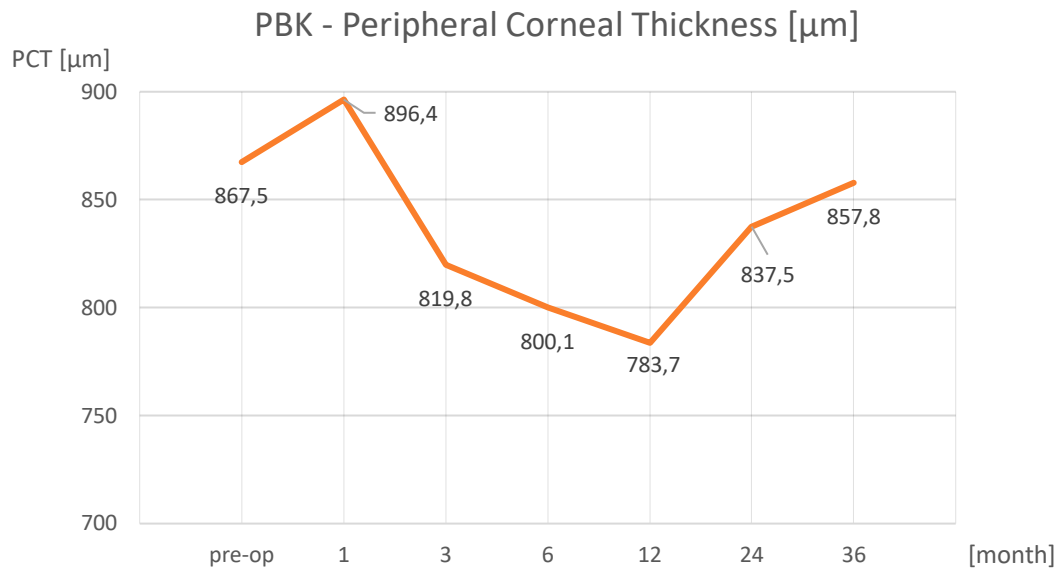


Abbildung 36: Periphere Hornhautdicke pseudophak bullöse Keratopathie -Kohorte (eigene Darstellung)

4.2.4. Beste korrigierte Sehschärfe

Die präoperative Sehschärfe [logMAR] in der PBK-Kohorte betrug $0,88 \pm 0,2$. Es zeigte sich eine kontinuierliche Verbesserung der Sehschärfe bis auf $0,20 \pm 0,11$ nach 12 Monaten, in den darauffolgenden 24 Monaten zeigte sich diese gleichbleibend (BSCVA [logMAR] nach 36 Monaten: $0,20 \pm 0,14$). In Dezimalzahlen entspricht dies einem Visus von 0,63. Der Verlauf wird in Abbildung 37 dargestellt.

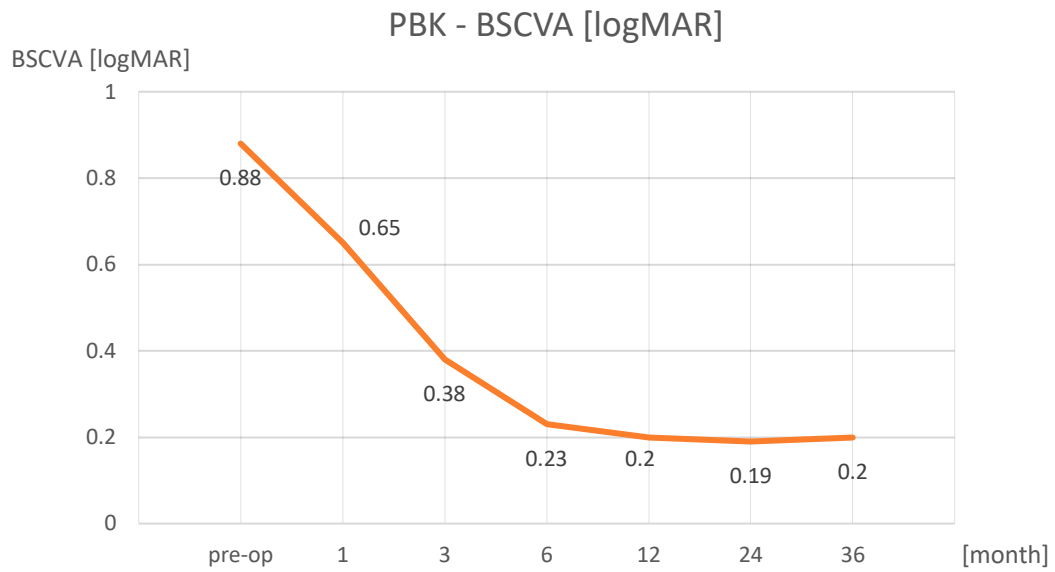


Abbildung 37: Best-korrigierte Sehschärfe pseudophak bullöse Keratopathie -Kohorte (eigene Darstellung)

4.2.5. Rebubbling-Rate

Die Rebubblingrate in der PBK-Gruppe betrug 27,5 %. Es war jeweils lediglich ein Rebubbling notwendig. Es wurde ausschließlich SF-6 (20 %) -Gas verwendet.

4.3. Vergleich: FECD vs. PBK

Einen Überblick über die Ergebnisse beider Erkrankungsgruppen im Vergleich bietet Abbildung 43 (S. 80). Sämtliche Abbildungen entstammen der Publikation.

4.3.1. Demografie

Das mittlere Alter der Empfänger unterschied sich nur marginal (Differenz: 2,9 Jahre; FECD: $66,7 \pm 10,9$ Jahre; PBK: $69,6 \pm 11,2$ Jahre), die beiden Gruppen sind somit diesbezüglich vergleichbar.

Hinsichtlich des Spender-Alters ergaben sich ähnliche Mittelwerte für die beiden untersuchten Gruppen (mittlere Differenz: 2,9 Jahre, $p = 0,789$).

4.3.2. Endothelzelldichte

Bezüglich der Spender-Endothelzellzahl zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,936$).

Die Endothelzellzahl der Empfänger bei Krankenhaus-Aufnahme unterschied sich signifikant ($p < 0,001$). Die FECD-Kohorte zeigte deutlich höhere Empfänger-ECCs.

Nach 36 Monaten stellte sich ebenfalls keine eindeutige Diskrepanz ($p = 0,814$) der beiden Gruppen hinsichtlich der ECC dar.

Verglichen mit den ECC-Ergebnissen nach 6 Monaten sowie im Vergleich zu FECD-Kohorte, konnte eine verstärkte Reduktion der Endothelzelldichte nach 12 Monaten in der PBK-Gruppe dargestellt werden. Verlauf und p-Werte sind der Abbildung 38 zu entnehmen.

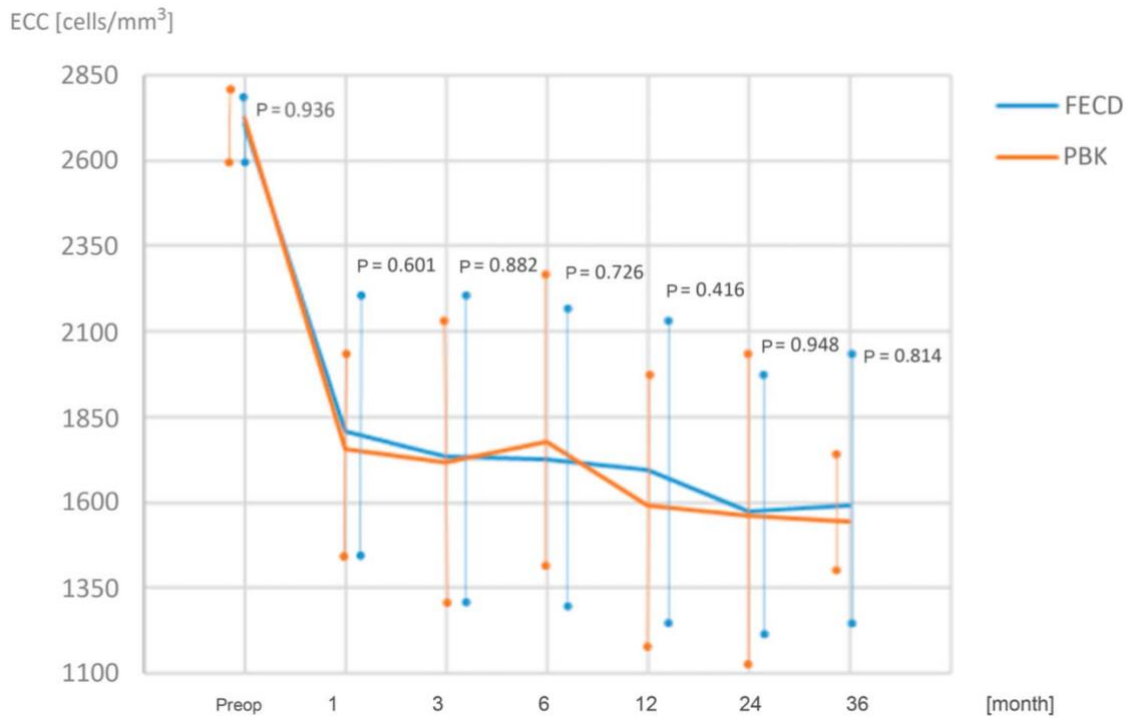


Abbildung 38: Endothelzellzahl Fuchs Endothel Dystrophie- vs. pseudophak bullöse Keratopathie - Kohorte. Abbildung aus der zugrundeliegenden Publikation ¹³⁷

4.3.3. Hornhautdicke

4.3.3.1. Zentrale Hornhautdicke

Hinsichtlich der zentralen Hornhautdicken war der Verlauf weniger kontinuierlich.

Die PBK-Gruppe zeigte präoperativ und ab 12 Monaten höhere zentrale Hornhautdicken, zwischen 1 und 6 Monaten waren die CCTs bei Patient/innen mit FECD größer. Präoperativ lag die CCT bei der FECD-Gruppe ca. 250,44 μm unter der CCT der PBK-Gruppe ($p < 0,001$).

Für die zentrale Hornhautdicke waren bei der PBK-Gruppe signifikant höhere Werte zu verschiedenen Zeitpunkten (p (präoperativ): 0,001; p (36 Monate): 0,048) zu verzeichnen (siehe Abbildung 39).

Im Verlauf ab 12 Monaten näherten sich die zentralen Hornhautdicken der beiden Gruppen an. In der PBK-Gruppe zeigte sich anschließend (nach 24 Monaten) eine geringfügige Zunahme der CCT.

Langfristig (nach 36 Monaten) stellte sich die CCT der FECD-Kohorte signifikant höher dar ($p = 0,048$), als bei der PBK-Kohorte.

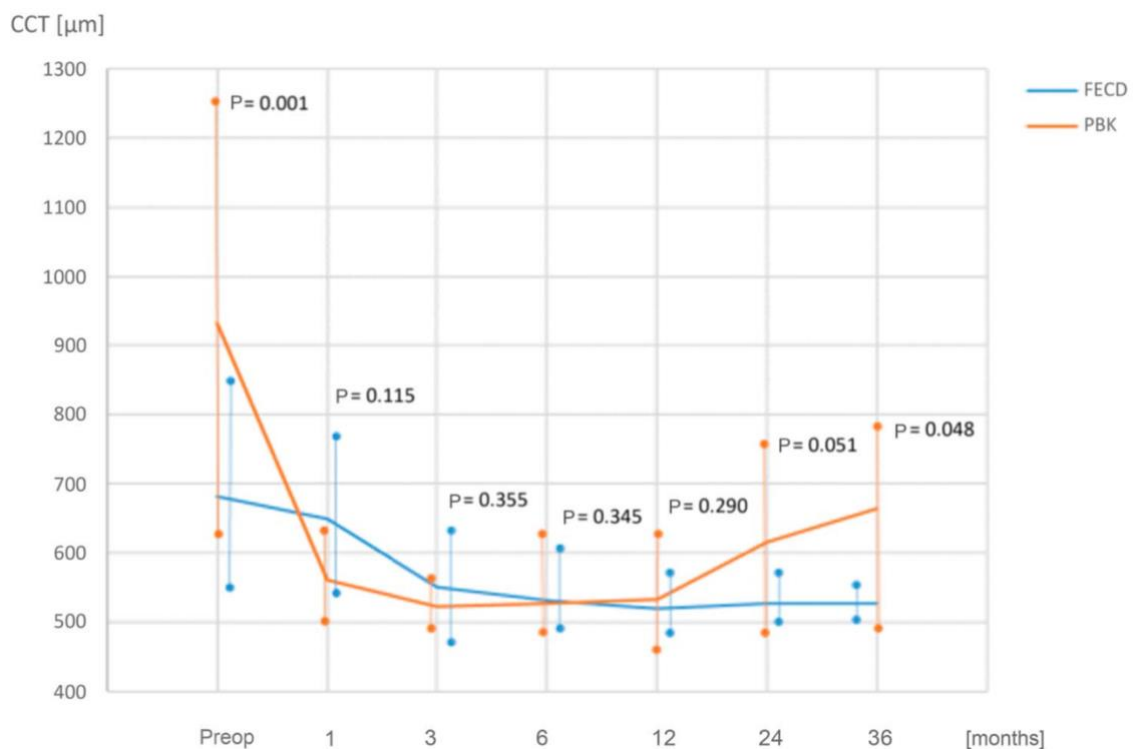


Abbildung 39: Zentrale Hornhautdicke Fuchs Endothel Dystrophie- vs. pseudophak bullöse Keratopathie -Kohorte. Abbildung aus der zugrundeliegenden Publikation ¹³⁷

4.3.3.2. Periphere Hornhautdicke

Der Verlauf der peripheren Hornhautdicke stellt sich nahezu parallel dar, dabei lagen die PCTs der FECD-Kohorte kontinuierlich unter denen der PBK-Kohorte.

Die periphere Hornhautdicke zeigte sich bei der PBK-Gruppe vor und nach der Operation signifikant höher. Präoperativ lag die PCT in der FECD-Gruppe signifikant niedriger ($p < 0,001$). Nach 36 Monaten stellte sich die PCT bei der PBK-Gruppe signifikant höher ($p = 0,028$) dar. Der Vergleich der beiden Erkrankungen hinsichtlich der peripheren Hornhautdicke ist der Abbildung 40 zu entnehmen.

Bei der FECD-Gruppe konnte eine nahezu kontinuierliche Abnahme sowohl der peripheren als auch der zentralen Hornhautdicke beobachtet werden.

Darüber hinaus wurde die Differenz der Endothelzellichte in Korrelation zur Entwicklung von CCT und PCT im Vergleich der beiden Gruppen gesetzt. Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation ($p = 0,036$) zwischen der Zunahme der peripheren Hornhautdicke und dem Verlust der Endothelzellichte ab dem Follow-up-Zeitpunkt bei 12 Monaten nach Operation in der PBK-Gruppe.

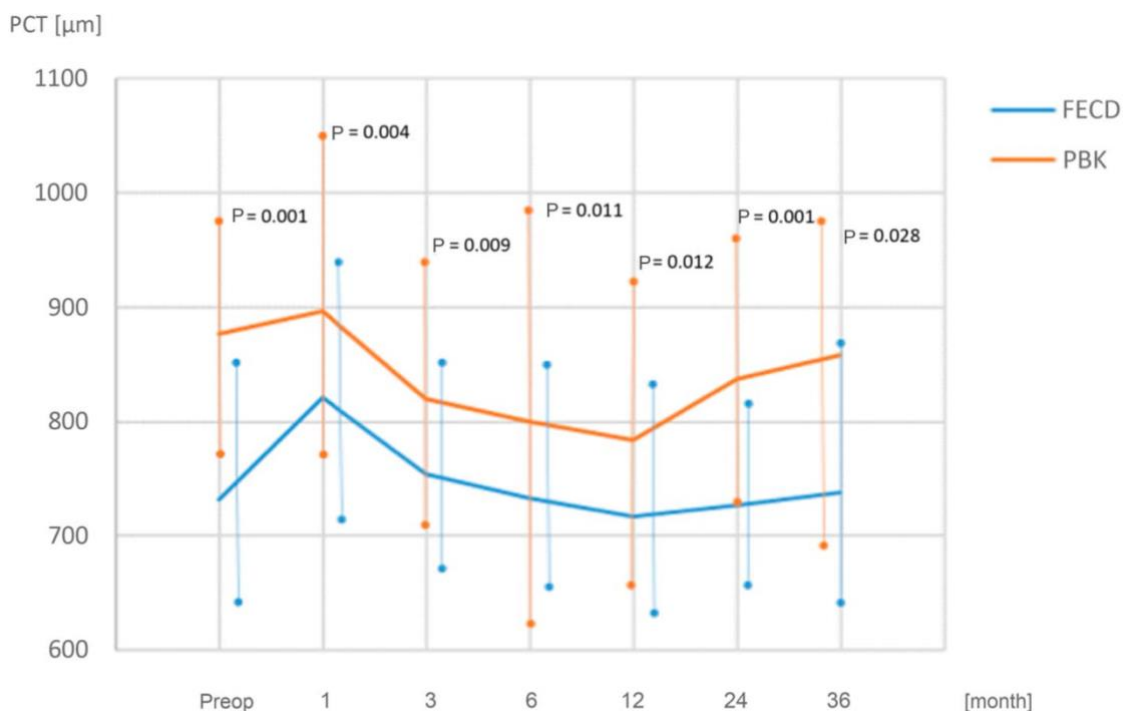


Abbildung 40: Periphere Hornhautdicke Fuchs Endothel Dystrophie- vs. pseudophak bullöse Keratopathie-Kohorte. Abbildung aus der zugrundeliegenden Publikation ¹³⁷

4.3.4. Beste korrigierte Sehschärfe

Der best-korrigierte Visus fiel innerhalb beider Gruppen bis einschließlich 24 Monate nach Operation. Nach 36 Monaten zeigte sich jeweils eine geringfügige Zunahme (FECD: 0,17 nach 24 Monaten zu 0,18 nach 36 Monaten; PBK: 0,19 nach 24 Monaten zu 0,2 nach 36 Monaten).

Bezüglich der Sehschärfe zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Erkrankungsgruppen. Die prä- ($p < 0,001$) sowie die postoperative Sehschärfe innerhalb der ersten drei Monate zeigten sich in der FECD-Gruppe deutlich besser als in der PBK-Gruppe (p (Monat 1 – 3) = 0,001 – 0,01)

In der Langzeitbetrachtung nach 36 Monaten waren keine signifikanten Unterschiede mehr bezüglich des BSCVA zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,239$) zu erkennen, die Ergebnisse näherten sich folglich an. Sowohl bei den FECD- als auch PBK-Patient/innen ließ sich eine deutliche Verbesserung der Sehschärfe beobachten (siehe Abbildung 41).

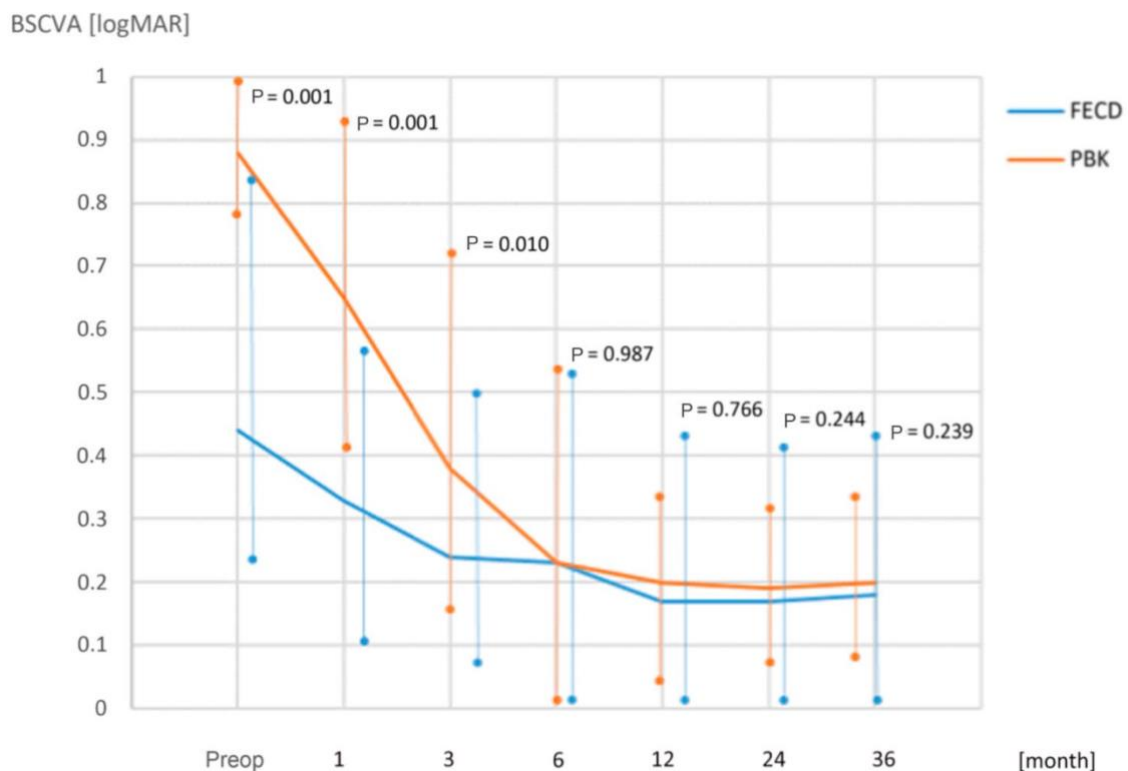


Abbildung 41: Best-korrigierte Sehschärfe Fuchs Endothel Dystrophie- vs. pseudophak bullöse Keratopathie -Kohorte. Abbildung aus der zugrundeliegenden Publikation ¹³⁷

4.3.5. Rebubbling-Rate

Innerhalb beider Kohorten kam es zu Transplantatablösungen mit anschließendem Rebubbling. Die Rebubblingraten waren dabei vergleichbar hoch (FECD-Gruppe: 29,8 %, PBK-Gruppe: 27,5 %, Abbildung 42).

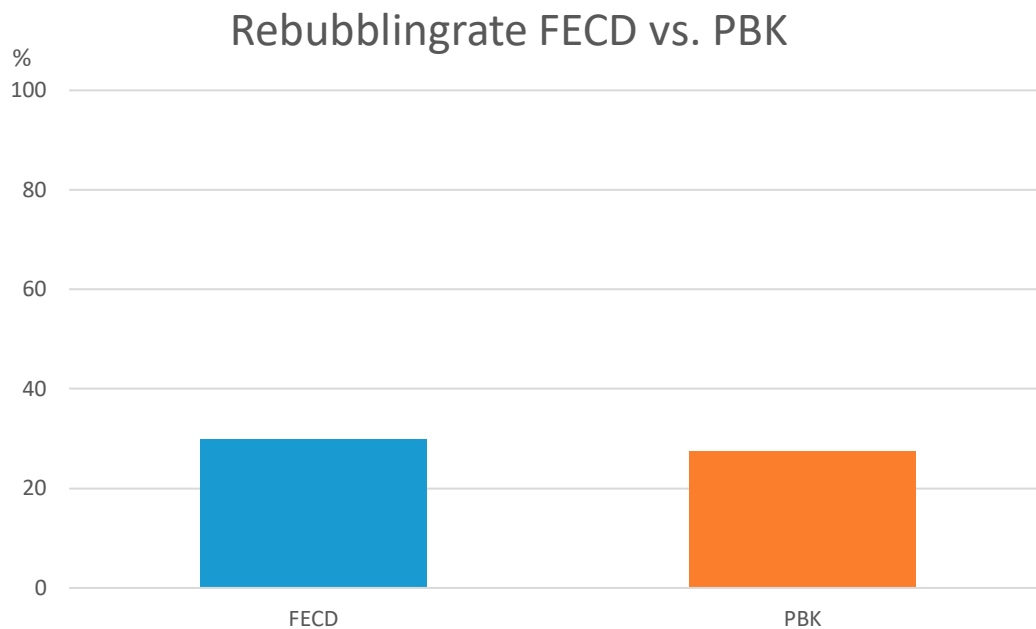


Abbildung 42: Rebubblingraten Fuchs Endothel Dystrophie- vs. pseudophak bullöse Keratopathie -Kohorte (eigene Darstellung)

4.3.6. Überblick

	Time	FECD	PBK	P
Donor endothelial cell count before DMEK (cells/mm ³)	—	2710.3 ± 227.9	2728.1 ± 234.1	0.936
Donor age	—	66.7 ± 10.9	69.6 ± 11.2	
CCT (µm)	1 mo	649.1 ± 105.2	560.5 ± 59.4	0.115
	3 mo	550.6 ± 74.2	523.2 ± 40.4	0.355
	6 mo	530.7 ± 45.8	527.2 ± 56.4	0.345
	12 mo	520.3 ± 38.6	533.2 ± 83.5	0.290
	24 mo	526.9 ± 32.3	615.4 ± 140.0	0.051
	36 mo	526.6 ± 27.9	663.7 ± 132.3	0.048
PCT (µm)	Preop	732.3 ± 98.2	867.5 ± 88.7	0.000
	1 mo	820.6 ± 116.8	896.4 ± 124.8	0.004
	3 mo	753.9 ± 85.9	819.8 ± 115.6	0.009
	6 mo	732.7 ± 86.7	800.1 ± 185.6	0.011
	12 mo	716.8 ± 94.7	783.7 ± 127.7	0.012
	24 mo	727.4 ± 85.3	837.5 ± 110.1	0.000
	36 mo	737.7 ± 110.4	857.8 ± 140.7	0.028
Endothelial cell count after DMEK (cells/mm ³)	1 mo	1810.3 ± 341.5	1755.2 ± 287.9	0.601
	3 mo	1735.6 ± 418.1	1718.2 ± 401.8	0.882
	6 mo	1726.5 ± 415.7	1778.1 ± 414.4	0.726
	12 mo	1697.0 ± 415.4	1592.4 ± 390.0	0.416
	24 mo	1575.6 ± 443.9	1562.4 ± 465.1	0.948
	36 mo	1594.3 ± 433.1	1542.5 ± 154.1	0.814
Best spectacle-corrected visual acuity (logMAR)	Preop	0.44 ± 0.23	0.88 ± 0.20	0.000
	1 mo	0.33 ± 0.34	0.65 ± 0.29	0.000
	3 mo	0.24 ± 0.21	0.38 ± 0.28	0.010
	6 mo	0.23 ± 0.24	0.23 ± 0.23	0.987
	12 mo	0.17 ± 0.20	0.20 ± 0.11	0.766
	24 mo	0.17 ± 0.22	0.19 ± 0.12	0.244
	36 mo	0.18 ± 0.27	0.20 ± 0.14	0.239

Abbildung 43: Überblick der Ergebnisse inklusive aller analysierter Parameter, aufgeteilt nach zugrundeliegender Erkrankung und mit entsprechenden p-Werten. Abbildung aus der zugrundeliegenden Publikation ¹³⁷

Zusammenfassend zeigten Patient/innen mit PBK verglichen mit FECD als Grunderkrankung präoperativ ungünstigere Verhältnisse bezüglich der verschiedenen Parameter - die zentrale sowie periphere Hornhautdicke waren signifikant höher, der Visus schlechter. Während sich die zentrale Hornhautdicke sowie die Sehschärfe bei beiden Kohorten im Verlauf verbesserten, veränderte sich die periphere Hornhautdicke bei keiner der Kohorten signifikant. Zusätzlich zeigte die periphere Hornhautdicke ein Jahr nach DMEK bei PBK einen Anstieg und korrelierte mit dem Endothelzellverlust zu diesem Zeitpunkt.

In Abbildung 43 sind sämtliche Ergebnisse dargestellt.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Verlauf von 402 DMEK-Eingriffen bei Vorliegen einer FECD oder PBK retrospektiv verglichen. Die Ergebnisse sollen im Folgenden zunächst anhand weiterer Studien diskutiert und mögliche Schlussfolgerungen sowie Erklärungsansätze erörtert werden. Anschließend wird ein Ausblick auf neue, alternative Behandlungsmethoden der zugrundeliegenden Erkrankungen gegeben.

5.1. Schlussfolgerungen

Die zugrundeliegende statistische Analyse wurde bereits für beide Erkrankungsgruppen separat ausgeführt und die Ergebnisse anschließend verglichen (siehe 4 Ergebnisse).

Anhand dessen ergeben sich zwei Schlussfolgerungen:

- **auch nach 36 Monaten zeigen sich gute visuelle Ergebnisse für beide Gruppen**
- **das Outcome von FECD und PBK nach DMEK unterscheidet sich signifikant hinsichtlich des Wiederauftretens von sowohl zentralen als auch peripheren Ödemen**

Beide Gruppen zeigten nach 12 Monaten eine Sehschärfe in [logMAR] von ca. 0,2, welche im weiteren Verlauf stabil blieb. Mithilfe der DMEK-Operation lässt sich demnach nicht nur eine Verbesserung der Sehschärfe für beide Pathologien, sondern visuelle Resultate in einem zufriedenstellenden Bereich erzielen. Bei der FECD-Gruppe konnte in den ersten drei Monaten nach DMEK eine signifikant bessere Sehschärfe als bei der PBK-Gruppe beobachtet werden. Nach 6 Monaten näherten sich die erhobenen Sehschärfen an, bis einschließlich 36 Monate nach Operation waren keine signifikanten Unterschiede mehr zu verzeichnen. Diese Ergebnisse entsprechen bereits publizierten Daten.

So erzielten Oellerich et al. im Jahr 2017 in einer retrospektiven, multizentrischen Studie, welche 2485 Augen mit einer Beobachtungszeit von 12 Monaten beinhaltete, die gleichen Ergebnisse. Die DMEK-Operationen erfolgten zwischen August 2008 und Juli 2015 und wurden von 55 verschiedenen Operateuren weltweit vorgenommen.¹³⁸

Auch im Rahmen einer prospektiven Studie von Brockmann et al. aus dem Jahr 2018 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Hornhautpathologien bezüglich

der BSCVA, in diesem Fall bereits ab einem Follow-up Zeitpunkt von einem Monat postoperativ. Innerhalb der Fallserie wurden 119 Augen mit DMEK zwischen 2012 und 2013 und bis einschließlich 12-Monate-Follow-ups eingeschlossen.¹³⁹

Die Spender-Hornhäute zeigten in unserer Studie vor der Präparation des Gewebes annähernd gleiche Endothelzellichten in beiden Gruppen. Bei den Empfänger-Hornhäuten zeigte sich nach einem vollständigen Follow-up von 36 Monaten ebenfalls keine eindeutige Differenz. Diese Beobachtungen entsprechen den Ergebnissen der retrospektiven Studie von Hayashi et al.¹²⁶ aus dem Jahr 2020 mit 841 integrierten Augen mit DMEK zwischen 2011 und 2016 sowie der bereits erwähnten Studie von Oellerich et al. (2017, siehe oben)¹³⁸.

In unserer Studie konnte eine signifikante Korrelation mit $p = 0,036$ zwischen der Zunahme der peripheren Hornhautdicke und dem Verlust der Endothelzellichte ab dem Follow-up-Zeitpunkt bei 12 Monaten nach Operation in der PBK-Gruppe nachgewiesen werden. Eine entsprechende Korrelation war bei der FECD-Gruppe nicht nachweisbar. Die PBK-Gruppe zeigte prä-, postoperativ und im Verlauf eindeutig größere periphere Hornhautdurchmesser als die FECD-Gruppe ($p = 0,0 - 0,028$, siehe Abbildung 40, Seite 77). Präoperativ zeigte sich die Differenz der PCT zwischen beiden Erkrankungen stärker mit $p < 0,001$, nach 36 Monaten konnte diese Differenz mit einer Korrelation von $p = 0,028$ aufgezeigt werden.

Wie bereits beschrieben korreliert der Durchmesser der Hornhaut mit der Größe bzw. dem Vorhandensein von Ödemen. Der Verlauf der PCT bei der PBK-Kohorte (siehe Abbildung 36, S. 72) lässt somit die Annahme zu, dass die kornealen Ödeme in dieser Gruppe schneller zurückkehren.

Die Ergebnisse der Hornhautdurchmesser im zentralen Bereich (CCT) zeigten sich nach 12 Monaten für beide Erkrankungsgruppen annähernd gleich (CCT (FECD) nach 12 Monaten: $520,3 \mu\text{m}$, CCT (PBK) nach 12 Monaten: $533,2 \mu\text{m}$, $p = 0,29$). Im weiteren Verlauf zeigte unsere Studie einen langsamen Anstieg der CCT auf Seiten der PBK-Kohorte, während die CCT auf Seiten der FECD-Kohorte stagnierte. Beim finalen Follow-up war schließlich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen darstellbar ($p = 0,048$ siehe Abbildung 39, Seite 76).

5.2. Erklärungsansätze

5.2.1. Endothelzellmigration

Eine mögliche Erklärung für die höheren Hornhautdurchmesser sowie das schnellere Wiederauftreten der Ödeme innerhalb der PBK-Gruppe bietet die Annahme, dass nach einer lamellären Keratoplastik die Endothelzellen des Spenders zur Peripherie der

Empfängerhornhaut hinwandern. Dabei ist es die Intention der Endothelzellen die Bereiche mit inadäquater Zelldichte aufzufüllen, um die Pumpfunktion und damit die Transparenz wiederherzustellen. Diese Migration ist zunächst unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung, würde sich allerdings bei der PBK verstärkt äußern, da in diesem Fall eher die gesamte und damit auch periphere Hornhaut von dem zugrundeliegenden Endothelzellverlust betroffen ist. Im Gegensatz dazu ist bei der FECD vornehmlich die zentrale Hornhaut betroffen. Folglich wird bei der PBK eine vermehrte Zellmigration aus dem Zentrum in die Peripherie provoziert. Sobald der periphere Endothelzellverlust nicht mehr durch Migration der Zellen aus dem Zentrum in die Peripherie kompensiert werden kann, kommt es erneut zu einer Zunahme des peripheren Durchmessers mit kontinuierlichem Anstieg.

Eine solche Zellwanderung von der Spenderlamelle zur Empfängerhornhaut wurde bereits als Erklärung für einen zusätzlichen Endothelzellverlust neben dem bekannten, chronischen Endothelzellverlust nach penetrierender Keratoplastik angenommen. Darüber hinaus existieren einige Studien, welche von klaren Hornhäuten bei nicht vollständig anliegenden DMEK-Spenderlamellen berichten. Dieses Nicht-Anliegen des Transplantates soll wiederum die Endothelzellen der Spender- oder verbleibenden Empfängerhornhaut provozieren zu wandern und diese erneut zu besiedeln. ^{140, 45}

Bereits frühe experimentelle Tierstudien von Honda et al. (1982), Matsuda et al. (1985) und Ichijima et al. (1993) bestätigten den Verdacht von Repopularisation in Form von Zellmigration mit temporären morphologischen Veränderungen der verbleibenden Zellen anstelle bisher angenommener Zellproliferation. ^{140, 45, 141, 142}

2014 beschrieben Hos et al. das Vorliegen von Immunreaktionen außerhalb des Bereiches um das Spendertransplantat nach DMEK bei FECD in zwei Fällen. Diese Immunreaktion benachbarter, nicht unmittelbar an der Transplantation beteiligter Empfängerbereiche, unterstützt ebenfalls die Hypothese der Endothelzellwanderung. ¹⁴³

Unsere Studie lässt eine weitere Annahme in Folge der Endothelzellmigration zu. Nachdem die Wanderung der Endothelzellen von der zentralen Hornhaut in Richtung Peripherie stattgefunden hat, fehlen diese folglich in dem verlassenen, zentralen Bereich. Die folglich zentral fehlende Pumpaktivität resultiert in einer Zunahme des zentralen Hornhautdurchmessers mit Eintrübung der Hornhaut.

5.2.2. Hyperope Verschiebung

Im Rahmen der Studie wurde eine primäre Zunahme der peripheren Hornhautdicke bei der PBK-Gruppe demonstriert, bevor der Durchmesser der zentralen Hornhaut zunimmt. Ein solcher Trend lässt das Auftreten einer hyperopen Verschiebung als Folge der Änderung der Hornhauttopografie vermuten.

Die DMEK-Operation wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen mit einer hyperopen Verschiebung in Verbindung gebracht. Diese Refraktionsänderung wird auf eine veränderte korneale Krümmung aufgrund des veränderten Hydratisierungsstatus bei endothelialer Dysfunktion zurückgeführt. Bei einer Zunahme der zentralen Hornhautdicke im Rahmen eines Ödems wölbt sich die hintere Kornea in Richtung Augenvorderkammer. Es wird angenommen, dass die Reduktion des Ödems im Rahmen einer endothelialen Keratoplastik zu einer steileren Hornhaurückseite führt, welche wiederum die hyperope Verschiebung verursacht. Über die zentrale Hornhaut hinausreichende Ödeme können die gesamte Topografie der kornealen Krümmung verändern und somit in größeren Refraktionsänderungen resultieren. ^{144, 27}

Price et al. beobachteten in einer Vergleichsstudie 2009 eine hyperope Verschiebung von $0,49 \pm 0,63$ Dioptrien nach DMEK. Dunker und Kollegen beschrieben 2021 in ihrer prospektiven Registerstudie eine Verschiebung von $0,36$ Dioptrien 3 Monate nach DMEK. ^{145, 27, 146}

Für die Triple-DMEK wurden teils stärkere, patientenabhängige Veränderungen der Brechkraft beobachtet, welche Berücksichtigung bei der Auswahl der Intraokularlinse finden sollten. Bae und Kolleg/innen beschrieben 2020 eine mittlere Refraktionsänderung von $0,55$ Dioptrien mit einer größeren hyperopen Verschiebung bei präoperativ dickeren Hornhäuten. Eine Abhängigkeit der Refraktionsänderung von der Stärke des Hornhautödems ist demnach anzunehmen. ^{147, 27}

5.3. Aktuelle Forschungsansätze

Auch wenn der Übergang von der penetrierenden zur lamellären Keratoplastik zur Behandlung von Erkrankungen mit endothelialen Dysfunktionen den Nutzen von Hornhauttransplantaten effektiver gemacht und das Outcome weitestgehend optimiert hat, wirkt diese Entwicklung dem steigenden globalen Mangel an Spender-Hornhäuten nur geringfügig entgegen. ⁷¹

Es wird geschätzt, dass im Jahr 2012 mit 185000 durchgeführten etwa 1/70 des Bedarfs von 12,7 Millionen benötigten Hornhauttransplantationen gedeckt werden konnten. Hinzu kommt, dass aufgrund von Kulturbarrieren, mangelndem Kenntnisstand und logistischen Problemen nur ca. 53% der Weltbevölkerung Zugang zu Hornhauttransplantationen haben. Gleichzeitig geht man von einem steigenden Mangel an Transplantaten aufgrund wachsender Inzidenz entzündlicher Hornhauterkrankungen aus, vor allem in Entwicklungsländern. Die gleichzeitig ansteigende Weltbevölkerung sowie Lebenserwartung intensivieren die Problematik. ^{148, 149, 150, 151}

Aus diesen Gründen, und da auch bei den modernen Keratoplastik-Verfahren ein Restrisiko von mitunter späten Abstoßungsreaktionen sowie Refraktionsänderungen besteht, wird in den vergangenen Jahren vermehrt an Alternativen zu Spender-Hornhäuten geforscht. ^{45, 151, 71}

Ergänzend soll ein Überblick über aktuelle Forschungsansätze zur Behandlung von Hornhauterkrankungen mit endothelialer Dysfunktion gegeben werden. Hierzu zählen vornehmlich die Zelltherapie mit Zellkultivierung und darunter der Einsatz bzw. die Kombination mit Rho-Kinase-Inhibitoren sowie der Entwicklung im Rahmen der Zellinjektion und des *Tissue Engineering*. Sowohl in Kombination mit der Zelltherapie als auch separat wird an der *Descemetorhexis* und der Descemet-Membran-Transplantation geforscht, welche als Teil der regenerativen Medizin auf der Selbst-Rehabilitation des Endothels beruhen. Darüber hinaus werden die Gentherapie und der Einsatz von Xenotransplantaten erörtert. Einige der genannten Bereiche sind nicht immer klar voneinander abzugrenzen.⁷¹

Neben den beschriebenen Methoden werden die Wirksamkeit von Lithium, N-Acetylcystein und Sulforaphan erforscht.⁴⁸

5.3.1. Endotheliale Zelltherapie

Die Zelltherapie beruht auf Kultivierung sowie Expansion von Zellen. Die Kultivierung und Übertragung von Epithelzellen des Limbus hat bereits Einzug in die klinische Therapie von oberflächlichen Erkrankungen des Auges erhalten.¹⁵¹

In Bezug auf die irreversible Endothelzellschädigung bei endothelialer Dysfunktion werden im Rahmen der endothelialen Zelltherapie menschliche, physiologisch nicht zur Zellteilung fähige Endothelzellen in vivo zur Zellteilung angeregt oder entnommen und in vitro in entsprechenden Nährmedien vermehrt. Diese Zellen werden anschließend in das erkrankte Auge transplantiert, um die geschädigten Zellen aufzufüllen bzw. zu unterstützen.^{151, 71}

Bei den folgenden Methoden der endothelialen Zelltherapie handelt es sich um vielversprechende Ansätze, welche sich zum Teil in der präklinischen bzw. klinischen Phase befinden. Bislang konnte sich keine als definitive Therapiemöglichkeit etablieren.¹⁵¹

5.3.1.1. Ursachen der Proliferationsunfähigkeit von Endothelzellen und Ansätze der endothelialen Zelltherapie

Intakte Endothelzellen erhalten den physiologischen Wassergehalt der Hornhaut durch aktiven Ionenaustausch. Die Endothelzellen sind in vivo proliferationsunfähig und ihre Zelldichte nimmt mit jedem Lebensjahr ca. 0,6 % ab. Während die Endothelzellzahl normalerweise für ein Leben ausreicht, kann es aufgrund von Erkrankungen oder äußeren Einflüssen, wie Operationen, zu einem erhöhten Zellverlust mit einhergehender endothelialer Dysfunktion kommen.

Es wird angenommen, dass die Endothelzellen zwar die Fähigkeit zur Zellteilung besitzen, in vivo aber in der G1-Phase des Zellzyklus verharren und deshalb im Rahmen der Wundheilung migrieren und sich vergrößern, anstatt zu proliferieren (siehe 5.2.1 Endothelzellmigration). Die verschiedenen Ansätze der Zelltherapie knüpfen an der Regenerationsunfähigkeit der

Endothelzellen an und versuchen, diese zu umgehen. Um die Ansatzpunkte der verschiedenen Methoden verständlich zu machen, wird jeweils zunächst auf die ursächlichen Mechanismen der Proliferationsunfähigkeit von Endothelzellen eingegangen, bevor der jeweilige zelltherapeutische Ansatz erläutert wird. ^{45, 151, 152, 71}

5.3.1.1.1. Zell-Zell-Kontakt

Ein Mechanismus beruht auf der Unterdrückung der Proliferation durch den Zell-Zell-Kontakt, welcher mit einer erhöhten Konzentration von Cyclin-abhängigen Kinasen (Englisch: *cyclin-dependent kinase*, CDK) einhergeht. Hierbei handelt es sich um Enzyme zur Regulierung des Zellzyklus, in diesem Fall dem Protein p27kip1. Dieses induziert eine Arretierung in der G1-Phase des Zellzyklus. ^{45, 152}

Bereits frühe Studien konnten eine Zellzyklus-Aktivität bei Endothelzellen nachweisen, die nah an einem Wundareal lagen und damit den Zell-Zell-Kontakt verloren hatten. Zudem zeigen Studien Hinweise auf Proliferationsfähigkeit sowohl bei in vitro kultivierten Hornhäuten nach Auflösung der Zell-Zell-Kontakte unter Zugabe von Mitogenen (zellteilungs-induzierenden Substanzen) als auch durch eine gezielte Runterregulierung der Expression von CDKs. ^{153, 45, 154, 155, 156}

5.3.1.1.2. Wachstumsfaktoren

Ein weiterer Mechanismus beruht auf dem unzureichenden Einfluss von Wachstumsfaktoren innerhalb der Endothelzellen, welche Mitosen induzieren. Die Synthese verschiedener Wachstumsfaktoren und derer Rezeptoren durch die Endothelzellen konnte zwar nachgewiesen werden, diese liegen jedoch vermutlich nur in geringer Konzentration vor, sind inaktiviert oder binden nicht effektiv an Endothelzellrezeptoren. ^{45, 152}

Eine Lösung könnte also in der Zugabe von Mitogenen liegen. Zu den für die Zellkultivierung verwendeten Mitogenen gehören vor allem Wachstumsfaktoren, wie FGF (*fibroblast growth factor*), NGF (*nerve growth factor*) und EGF (*epidermal growth factor*). Ihre Wirkung beruht auf der Aktivierung intrazellulärer Signalwege und sie können entweder auf die eigene Zelle oder benachbarte Zellen wirken. ^{157, 158, 152}

Bereits 1999 berichteten Böhnke und Kollegen von mit FGF erfolgreich kultivierten, einschichtigen Endothelzellverbänden auf isolierten Spender-Descemet-Membranen. Chen et al. veröffentlichten 2001 eine Studie, in der sie Endothelzellen von 73 Spenderhornhäuten extrahierten, in vitro mit verschiedenen Wachstumsfaktoren kultivierten und anschließend auf isolierte Descemet-Membranen von weiteren Spendern übertrugen. Diese Membranen wurden wiederum für 2 Wochen kultiviert und zeigten anschließend eine dem in vivo Endothel ähnliche Zelldichte sowie -Morphologie. ^{159, 160, 158, 45}

Auch die Verwendung von Rho-Kinase-Inhibitoren als Mitogen zur Kultivierung von Zellen steht seit einiger Zeit vermehrt im Zentrum der Forschung (siehe 5.3.1.3 Rho-Kinase-Inhibitoren).⁷¹

Die verwendeten Endothelzellen stammen meist aus Hornhaut-Banken von Spendern, bei denen entweder andere Hornhautschichten betroffen sind oder deren Endothelzellzahl zu gering für eine Keratoplastik ist. Ein Recycling von bei einer PK oder DMEK verworfenen peripheren Bereichen ist ebenfalls denkbar.¹⁶¹

5.3.1.1.3. TGF- β 2

Als dritter Mechanismus wird der unterdrückende Effekt von TGF- β 2 (Englisch: *transforming growth factor*) als negativer Wachstumsfaktor auf den Zellzyklus diskutiert. TGF- β 2 führt unter anderem zu einer verminderten Expression von CDK4, welches durch Unterdrückung bestimmter Tumorsuppressoren den Übergang in die Synthese-Phase (S-Phase) des Zellzyklus ermöglicht. TGF- β 2 findet sich im Kammerwasser, während die Endothelzellen Proteine für die Aktivierung von TGF- β 2 sowie Proteine und mRNA für entsprechende Rezeptoren produzieren. Des Weiteren wird angenommen, dass TGF- β 2 die Synthese und Ausschüttung von Prostaglandin E2 anregt, welches wiederum die Proliferation von Endothelzellen hemmt.^{45, 152}

Ishino et al. konnten 2008 den negativen Effekt von Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B) auf den S-Phase-Eintritt und damit auf die Proliferation von Endothelzellen nachweisen. Ein möglicher Nutzen könnte in der Hemmung dieses Enzyms bestehen. PTP1B beeinflusst den Eintritt in die Synthese-Phase negativ durch Dephosphorylierung des EGF-Rezeptors (Englisch: *epidermal growth factor receptor*, EGFR).^{162, 45}

5.3.1.1.4. Oxidativer Stress

Das Endothel ist aufgrund seiner Pumpfunktion stark metabolisch aktiv, was es sehr empfindlich gegenüber oxidativem Stress macht. Gleichzeitig führt die dauerhafte Exposition gegenüber auftreffenden Lichtstrahlen zu starkem oxidativem Stress und der Akkumulation von Sauerstoffradikalen. Oxidativer Stress kann zu Schäden am Erbgut von Zellen führen und eine frühzeitige Zellalterung mit reaktiver Arretierung in der G1-Phase induzieren. Die Arretierung soll in diesem Fall die Duplikation von geschädigtem Erbgut und eine daraus resultierende insuffiziente Zellteilung verhindern und gleichzeitig Zeit verschaffen, die defekte DNA zu reparieren.^{152, 163, 164, 165, 45, 16}

Zwei Studien aus den Jahren 2009 und 2010 von Joyce et al. und Jurkunas et al. konnten den Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und der reduzierten Proliferationsfähigkeit der Endothelzellen darlegen. Ein potenzieller Nutzen könnte somit im frühzeitigen Einsatz von

Antioxidantien liegen, um Zellschäden und Apoptose aufgrund von oxidativem Stress vorzubeugen: 2013 veröffentlichten Ziaei und Kollegen eine Studie, die den Nutzen des Antioxidans Sulforaphan nahelegt. Naheliegender wäre auch die Induktion der Expression von anti-oxidativen oder DNA-Reparatur-Enzymen, um auch die Reparatur von bereits entstandenen Schäden zu unterstützen. ^{163, 164, 165, 45 166}

5.3.1.1.5. Stammzelltherapie

Gleichzeitig stehen die Nutzung induzierter pluripotenter sowie embryonaler Stammzellen, die Erstellung von endothelartigen Zellen sowie die Immortalisierung von Endothelzellen im Zentrum der Forschung. ^{167, 168}

Es konnte gezeigt werden, dass enddifferenzierte Zellen durch den Einsatz mehrerer Pluripotenz-induzierender Transkriptionsfaktoren (engl.: *pluripotency-inducing transcription factors*) in einen ursprünglichen Stammzellstatus rückprogrammiert werden können. Die entstehenden Zellen werden induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC) genannt und gleichen den embryonalen Stammzellen in ihrer Fähigkeit zur Selbsterneuerung und Differenzierung. ^{151, 167, 168, 71}

Da Endothelzellen embryologisch aus der Neuralleiste stammen, wird ebenfalls an der Ausdifferenzierung von Endothelzellen aus Zellen der Neuralleiste geforscht. Ein weiteres Feld stellt die Herstellung von Endothelzellen aus Vorläuferzellen, die ebenfalls aus der Neuralleiste stammen, dar. Shen et al. veröffentlichten 2017 eine Studie über die erfolgreiche Erstellung von endothelartigen Zellen (engl.: *corneal endothelial cell-like cells*) aus Vorläufer-Zellen der Haut. ^{169, 168}

Ein Vorteil bei der Verwendung von autologen Zellen dieser Art liegt in der Reduktion des Abstoßungsrisikos auf ein Minimum. Die Möglichkeiten der Untersuchungen sind derzeit allerdings aufgrund ethischer Bedenken sowie des Risikos der Tumorgenese begrenzt. ^{168, 45, 161}

5.3.1.2. Eigenschaften und Limitationen der Induktion der Proliferationsfähigkeit

Der Großteil der antiproliferativen Mechanismen und damit deren Umgehungsmöglichkeiten zur Erlangung der Proliferationsfähigkeit scheinen altersabhängig zu variieren. Verschiedene Studien zeigten eine schwierigere bzw. ausbleibende Kultivierungsmöglichkeit bei Hornhäuten von älteren Spendern. Als Ursache werden altersabhängige Unterschiede in der G1-Phasen-Regulierung sowie der Ausschüttung von G1-Inhibitoren angenommen. Außerdem werden sowohl die physiologische als auch die verfrühte Form der Zellalterung verantwortlich gemacht. Die physiologische Zellalterung beruht auf der fortschreitenden Verkürzung von

Telomeren während der DNA-Replikation, während die verfrühte Zellalterung auf Stress-induzierte Mechanismen zurückzuführen ist (siehe 5.3.1.1 Ursachen der Proliferationsunfähigkeit von Endothelzellen und Ansätze der endothelialen Zelltherapie). Beide Formen münden in einer bisher unumkehrbaren Blockade der Zellteilung.^{45, 158}

Ebenso wird von Topografie-abhängig variierender Proliferationstendenz berichtet. Bednarz et al. veröffentlichten 1998 eine Studie zur Zellkultivierung von Endothelzellen. Dabei zeigten zentral gelegene kultivierte Endothelzellen eine geringe mitogenetische Tendenz und eine den in-vivo-Endothelzellen ähnliche Zellmorphologie. Periphere kultivierte Endothelzellen hingegen zeigten eine hohe mitogenetische Tendenz sowie einen schwächeren Zell-Zell-Kontakt.^{170, 45}

Im Jahr 2006 führten Mimura et al. eine Studie menschlichen Hornhäuten durch, um sowohl alters- als auch topografiebedingte Unterschiede der Endothelzellen hinsichtlich ihrer Replikationsfähigkeit zu untersuchen. Dabei wurden zuvor von zentral nach peripher manipulierte Hornhäute in mit Mitogenen und Wachstumsfaktoren versetzten Medien kultiviert (siehe 5.3.1 Endotheliale Zelltherapie). Es konnte eine signifikant höhere Teilungstendenz der peripheren verglichen mit den zentralen Arealen bei sowohl jungen als auch alten Spendern nachgewiesen werden. Dabei war der Anteil an replikationsfähigen Zellen im Zentrum älterer Spender signifikant niedriger im Vergleich zu sowohl der Peripherie als auch bei jüngeren Spendern. Periphere Endothelzellen scheinen altersunabhängige, gleiche Migrationstendenzen aufzuweisen.^{171, 45}

5.3.1.3. Rho-Kinase-Inhibitoren

Bei Rho-Kinase-(ROCK)-Inhibitoren handelt es sich um Protein-Kinasen, welche den ROCK-Weg hemmen. Der ROCK-Weg spielt eine große Rolle in der Regulierung des Zytoskeletts und hat Einfluss auf die Zellmigration, Apoptose und Proliferation. ROCK-Inhibitoren wirken proliferativ auf Zellen und deren Anhaftung, fördern die Wundheilung und unterdrücken den kontrollierten Zelltod. Bezüglich der Förderung der Zellproliferation wird eine Aktivierung des Übertritts von der G1- in die S-Phase durch die ROCK-Inhibitoren angenommen.^{172, 173, 65, 174, 71, 175, 176, 176}

Nachdem 2007 eine Studie erste Hinweise auf die Verminderung der Apoptose bei humanen embryonalen Stammzellen durch den ROCK-Inhibitor Y-27632 geliefert hatte, wurde in den vergangenen zwei Jahrzehnten intensiv an der Wirkung, der Effektivität, der Anwendung und schließlich der klinischen Einführung von ROCK-Inhibitoren geforscht. Dabei besteht das Potenzial der ROCK-Inhibitoren zum einen in ihrem therapeutischen Nutzen als Augentropfen, zum Beispiel bei FECD oder postoperativ nach einer Keratoplastik (siehe 5.3.2.1

Descemetorhexis) oder Kataraktoperation, und zum anderen als unterstützendes Mittel im Rahmen der Zelltherapie. ^{177, 178, 179, 175, 180, 65}

Die Forschungsgruppe um Okumura und Koizumi et al. aus Japan veröffentlichte diesbezüglich in den Jahren 2009 bis 2012 zahlreiche Studien. Unter anderem konnten eine Förderung der Zelladhäsion und -Proliferation sowie eine Hemmung der Apoptose durch den ROCK-Inhibitor Y-27632 im Rahmen der in vitro-Kultivierung von Endothelzellen sowie eine Förderung der Wundheilung mit von Endothelzellen in vitro und in vivo bewiesen werden. ^{181, 175, 182, 183}

Anschließend wurden der Einfluss von ROCK-Inhibitoren, unter anderem Y-27632 und Ripasudil, auf Endothelzellen mit endothelialer Dysfunktion, zunächst im Rahmen von Tierstudien und 2013 schließlich auch am Menschen, untersucht. Sowohl die alleinige Applikation von Y-27632 als auch dessen Kombination mit kultivierten Endothelzellen lieferte vielversprechende Ergebnisse inklusive Erholung der Zelldichte, -Struktur und Rückgang kornealer Ödeme. ^{178, 184, 185, 174}

Ein Fallreport aus dem Jahr 2013 von Koizumi et al. berichtet von einer ROCK-Inhibitor-Therapie eines Patienten mit spät-aufgetretener FECD. Nach Freilegung des Endothels wurde dem Patienten ein Mal pro Woche der selektive ROCK-Inhibitor Y-27632 als Augentropfen verabreicht. Im Rahmen eines 24-Monate-Follow-ups konnten eine Verbesserung von Visus, kornealer Transparenz, Hornhautdurchmesser sowie Endothelzelldichte beobachtet werden. ¹⁷⁵

Kinoshita et al. präsentierten 2018 eine monozentrische Studie zur Behandlung der bullösen Keratopathie aufgrund einer FECD, innerhalb derer sie mit selektiven Rho-Kinase-Inhibitoren kultivierte Endothelzellen direkt in die vordere Augenkammer von 11 Patient/innen injizierten. Die Anhaftung der Endothelzellen wurde durch eine anschließende dreistündige Bauchlagerung unterstützt. Es konnten eine Zunahme der Endothelzelldichte in 100% der Augen nach 24 Wochen sowie ein erfolgreicher Rückgang der Ödeme über mindestens 2 Jahre beobachtet werden. ^{71, 186}

2021 erschien eine weitere, von Schlötzer-Schrehardt et al. am Zentrum für Augenheilkunde der Universität Nürnberg-Erlangen durchgeführte, experimentelle Studie, welche den ROCK-Inhibitor Ripasudil unter anderem an ex vivo Endothelzell-Descemet-Membran-Lamellen von Patient/innen erprobte, welche sich einer DMEK unterzogen. Dabei konnten eine signifikante Zunahme von Genen und Proteinen gezeigt werden, welche den Zellzyklus positiv beeinflussen. Die Daten legen sowohl eine Ripasudil-induzierte-Zellproliferation- und -Migration als auch eine Erholung der endothelialen Pump- und Barriere-Funktion, auch im Bereich der Cornea guttata, nahe. ¹⁸⁷

Zwei ROCK-Inhibitoren wurden in Japan bereits für andere Indikationen zugelassen. Fasudil wird seit 1995 zur Behandlung zerebraler Vasospasmen, Ripasudil seit 2014 zur Behandlung der okulären Hypertonie und des Glaukoms eingesetzt. ^{176, 168}

5.3.1.4. Endothelzellkultivierung und korneale Zelltherapie

Die Versorgung mehrerer Menschen mit erfolgreich kultivierten Endothelzellen kann nur ermöglicht werden, wenn eine sichere Methode für die Transplantation entwickelt sowie die Funktionalität der transplantierten Zellen gewährleistet werden können. Diesbezüglich wird derzeit an zwei vielversprechenden Methoden geforscht: die Injektion kultivierter Zellen als Suspension in die vordere Augenkammer (engl.: *cell injection* (CI)) und die Transplantation von Endothelzellen auf einer synthetischen oder biologischen Membran (engl.: *scaffold-based cell therapy*, *scaffold*; englisch: Gerüst) im Rahmen des *Tissue Engineering*. ^{152, 148}

Die Transplantation einer zusammenhängenden Zellschicht ohne Träger wurde zwar bereits erfolgreich mit signifikanter postoperativer Reduktion von Hornhautdicke und Ödemen beschrieben, die klinische Umsetzbarkeit scheint aber an der Fragilität des Transplantates zu scheitern. ^{188, 189}

5.3.1.4.1. Zell-Injektion

Bei der CI sollten die Zellen entweder direkt das Stroma oder, besser noch, die zellfreie Descemet-Membran erreichen können. Um in diesem Fall die Anheftung an die Hornhaut zu unterstützen, wird häufig eine postoperative, mehrstündige Bauchlage durchgeführt. Außerdem wird an der Verwendung von magnetischen Führungsstoffen, wie magnetischen Nanopartikeln, geforscht. ^{152, 161, 168, 148}

Vorteile der CI liegen in der einfacheren Herstellung der Suspension im Vergleich zum Transplantat. Zudem ist die Injektion weniger invasiv, leichter durchzuführen und beeinflusst weder Refraktion noch Visus. Auch hier konnte ein besseres Outcome beim zusätzlichen Einsatz von Rho-Kinase-Inhibitoren beobachtet werden (siehe 5.3.1.3 Rho-Kinase-Inhibitoren). ¹⁷⁹

5.3.1.4.2. Tissue Engineering

Eine Alternative besteht in der Entwicklung von Endothelzell-Transplantaten, welche anschließend in einer Operation ähnlich der DMEK oder DASEK transplantiert werden (engl.: *tissue-engineered endothelial keratoplasty* (TE-EK)). Das Transplantat besteht in der Regel aus einer biologischen oder synthetischen Membran mit kultivierter Endothelzellschicht von ca. 3000 Zellen/mm². Das Endothel kann entweder direkt auf dem Träger angezchtet oder auf einem separaten Medium gezüchtet und anschließend übertragen werden. ^{152, 148, 161, 168}

Zu den erprobten Trägerstoffen gehören synthetische Polymere, Hydrogel-Linsen, die Amnionmembran, Chitosan-basierte Membranen, Gelatine, Kollagen und Gewebe, die große Mengen von Kollagen beinhalten, wie die Stroma-Lamelle oder Basalzellmembranen. Weiterhin wird bereits vielfach an tierischen oder menschlichen dezellularisierten Hornhäuten sowie Spender-Descemet-Membranen geforscht. Die verschiedenen Materialien unterscheiden sich in ihrer Biokompatibilität sowie ihrer Fähigkeit, den Aufbau der menschlichen Hornhaut zu rekonstruieren. Dabei scheinen Transparenz, Durchmesser, Formung, Permeabilität, Stärke und Elastizität des Trägers entscheidende Faktoren zu sein, um den Anforderungen an die Hornhaut, gerecht zu werden. Träger sollten zudem für die Zellzucht eine geeignete Oberfläche aufweisen und hydrophil sein, um die Zelladhäsion während der Kultivierung zu ermöglichen. Zahlreiche Studien konnten bereits die erfolgreiche Integration in die Hornhaut mit Wiederherstellung der Transparenz für Trägerstrukturen mit dem körpereigenen Strukturprotein Kollagen sowie mit Gelatine darlegen. Bezüglich Elastizität und Stärke und hat sich zudem die Verwendung der Stroma-Lamelle bewährt. ^{190, 191, 161, 192, 193, 194, 195, 196, 168, 197, 198, 152, 148, 199, 178, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 48, 71, 208}

Auch Spender-Descemet-Membranen wurden, gegebenenfalls in Kombination mit Rho-Kinase-Inhibitoren, bereits früh in Forschungen einbezogen (siehe 5.3.1.1 Ursachen der Proliferationsunfähigkeit und Endothelzellen und Ansätze der endothelialen Zelltherapie und 5.3.1.3 Rho-Kinase-Inhibitoren). ^{199, 178, 200, 192, 168}

5.3.1.4.3. Vergleich: Zell-Injektion und *scaffold-based cell therapy*

Im Vergleich zur CI reproduziert die *scaffold-based cell therapy* eher die aktuellen, standardmäßigen Methoden der Keratoplastik, wobei die Transplantate zunehmend an die jeweilige Hornhaut angepasst werden können. Zudem können die Stammzellen präziser platziert werden als bei der Injektion, was mit einer geringeren benötigten Anzahl einhergehen könnte. ¹⁹⁶

Am wahrscheinlichsten sind verschiedene Indikationsspektren für die beiden Methoden. Da die Descemet-Membran eine große Rolle bei der Wirksamkeit der Zellinjektion zu spielen scheint, sollte die CI vordergründig bei Pathologien mit intakter Decemet-Membran, wie milder FECD oder Transplantatversagen, nach Entfernung der defekten Endothelzellen eingesetzt werden. Bei defekter Descemet-Membran, zum Beispiel durch Vernarbung oder ausgeprägter Cornea guttata, sollte die gesamte Membran entfernt und ein TE-Transplantat verwendet werden. ^{168, 148}

Peh und Kollegen veröffentlichten 2019 eine Studie, im Rahmen derer die CI und TE-EK an Augen von Kaninchen mit BK verglichen wurden. Der Transplantatträger für die TE-EK war in diesem Fall eine Spender-Descemet-Membran. In beiden Gruppen konnte eine erfolgreiche

Transplantation mit Aufklärung der Hornhaut und postoperativer Reduktion des Hornhautdurchmessers beschrieben werden.¹⁴⁸

5.3.2. Chirurgische Forschungsansätze

Zahlreiche ex vivo-Studien belegen die Fähigkeit der Endothelzellen zur Selbsterneuerung ohne Transplantation von Zellen. Auf Basis dieser Beobachtung sind die im Folgenden beschriebenen Methoden entstanden, die auf eine Aufklärung der Hornhaut durch die körpereigenen Endothelzellen abzielen.²⁰⁹

Es wird angenommen, dass im Gegensatz zu einer allogenen Transplantation, in diesen Fällen weder die Gefahr einer Transplantatabstoßung noch die Notwendigkeit einer postoperativen Therapie mit Immunsuppressiva vorliegt.^{210, 211, 168, 209}

Da für die peripher liegenden Endothelzellen ein größeres Potential für die Zellmigration sowie -Selbsterneuerung angenommen wird als für die zentral liegenden, geht man von deutlich schlechteren Resultaten bei stark reduzierter Endothelzellzahl in der Peripherie aus. Hierzu zählen unter anderem die fortgeschrittene FECD, die PBK sowie ein fortgeschrittenes Alter. Dirisamer und Kollegen beobachteten 2012 eine spontane Aufklärung der Hornhaut nach *Descemet Membrane Endothelial Transfer* bei Patient/innen mit FECD, nicht aber bei bullöser Keratopathie.^{161, 168, 209, 16, 212}

5.3.2.1. Descemetorhexis

Bei der *Descemetorhexis* handelt es sich um die isolierte Entfernung von Teilen der Descemet-Membran (ggf. mit angrenzenden Endothelzellen (engl.: *Descemet's stripping only* (DSO) auch: *Descemetorhexis without endothelial keratoplasty* (DWEK)), im Gegensatz zur DMEK ohne Transplantation einer Spenderlamelle. Da sie als Teil der regenerativen Medizin auf der Selbst-Regenerationsfähigkeit des Endothels beruht, könnten Patient/innen mit einer höheren Zellkapazität, wie Kinder, eher von einem solchen Eingriff profitieren. Deshalb sind mehrere Arbeitsgruppen dazu übergegangen, die *Descemetorhexis* mit unterstützenden Substanzen, wie Rho-Kinase-Inhibitoren zu kombinieren, um zusätzlich die Zellproliferation zu unterstützen.^{71, 209}

Es konnte gezeigt werden, dass die erkrankten Zellen der Descemet-Membran (Guttæ) ihre benachbarten Endothelzellen zur Apoptose stimulieren und Zellstress verursachen. Die DSO sieht dementsprechend eine isolierte Entfernung der erkrankten Anteile der Descemet-Membran vor. Im Falle der DWEK erfolgt eine meist 4 mm-kleine *Descemetorhexis* inklusive angrenzender Endothelzellen. Die Größe des Ausschnitts scheint dabei Einfluss auf das Resultat zu haben. Es folgt die zentripetale Wanderung von gesunden, peripher liegenden Endothelzellen zum zentral liegenden Defekt hin mit anschließender Erholung der

Zellpopulation - vorausgesetzt, es befindet sich ein Reservoir an gesunden Endothelzellen in der Hornhaut.^{213, 214, 161, 168}

Die Durchführung von DSO bei FECD wurde bereits mehrfach mit anschließender effektiver Aufklärung der Hornhaut beschrieben. Vorteile der DSO im Vergleich zur DMEK sind neben vergleichbaren Outcomes für eine milde bis moderate FECD, das geringere Auftreten von postoperativen Komplikationen, die geringere Komplexität des Eingriffs sowie das Wegfallen der langfristigen immunsuppressiven Therapie. Aufgrund von beschriebenen Vernarbungen im Bereich des Descemet-Ausschnitts, starken Hornhaut Verkrümmungen, einer längeren Erholungszeit, bleibenden Hornhauttrübungen und der geringen Studienmenge mit variablen Ergebnissen wird die alleinige DSO allerdings bisher nicht als zufriedenstellend erachtet und nicht in den klinischen Gebrauch eingeführt.^{179, 215, 15, 216, 217, 71, 9, 218, 219, 152, 220, 209, 221}

Für die bleibenden Hornhauttrübungen könnte die nur geringfügig ausgeprägte Wanderung der verbleibenden Endothelzellen zum entstehenden Defekt bzw. vom Defektrand zum Wundareal nach DSO verantwortlich sein. Im Gegensatz zeigte sich sowohl nach postoperativer Endothelzellinjektion als auch nach postoperativer Applikation von ROCK-Inhibitoren in diversen Studien eine rasche Umverteilung der Zellen mit Regeneration des Zellverbands und Wiederherstellung der kornealen Transparenz.^{222, 180, 168, 220, 179, 71, 221, 180, 214}

5.3.2.2. Descemet Membrane Transplantation

Angelehnt an die Erkenntnisse bezüglich der Endothelzell-Migration und in Anbetracht der bisher weder optimalen noch validen Ergebnisse der *Descemetorhexis*, wurde kürzlich vermehrt in Richtung der Transplantation einer 4 – 5 mm-kleinen, azellulären Descemet-Membran-geforscht. Dabei werden die Endothelzellen durch spezielle Techniken von der Spenderlamelle entfernt und nach Entnahme von Descemet-Membran und Endothelzellen des Empfängers implantiert. Die verbleibenden peripheren Endothelzellen des Empfängers beginnen auch hier postoperativ die zellfreie Descemet-Membran zu besiedeln.^{168, 71}

Bei dieser Methode könnten Spenderlamellen eingesetzt werden, die eine zu geringe Endothelzellzahl für eine DMEK aufweisen. Zudem ist die erforderliche Transplantatgröße so gering, dass mit einer Spenderlamelle mehrere Descemet-Membran-Transplantationen durchgeführt werden könnten. Sowohl Tierstudien als auch ein Fallbericht aus dem Jahr 2018 von einer 56-jährigen FECD-Patientin aus China belegen eine Regeneration des Endothels ähnlich der nach einer DMEK, wobei langfristige Nachbeobachten ausstehen.^{210, 211, 168}

5.3.3. Gentherapie

Gentherapie beschreibt die therapeutische Einbringung von genetischen Informationen in Körperzellen. Es existieren drei grundlegende Ansätze: der Ersatz defekter Gene („sense-Strategie“), die Blockierung defekter Gene durch eine komplementäre Gensequenz („antisense-Strategie“, engl.: „Gene Silencing“) und die Beeinflussung der Zellfunktion durch gezielten Eingriff in die Zelle. Die verschiedenen Ansätze finden in Abhängigkeit der Grunderkrankung Anwendung. In jedem Fall wird die Geninformation in die Zelle eingeschleust (Transfer) und anschließend umgesetzt (Expression). Entscheidend ist somit der Erfolg von Gentransfer (auch: -Transduktion) sowie -expression. Bei dieser Therapieform wird der Wirkstoff vom Körper selbst produziert. Man erhofft sich ein langfristiges, nebenwirkungsarmes und nachhaltiges Ergebnis. Die Gentherapie kann sowohl in- als auch ex vivo erfolgen und die Gentherapeutika können indikationsabhängig entweder topisch, intravitreal oder subretinal appliziert werden. ^{223, 224, 225}

5.3.3.1. Gentransfer

Für den Gentransfer befinden sich verschiedene Verfahren in Erprobung. Naheliegender erscheint die direkte Mikroinjektion der DNA in den Zellkern. Da eine direkte Injektion in-vivo jedoch schwer umzusetzen ist, wurden weitere Verfahren entwickelt. ²²³

Die Geninformation kann an Mikropartikel haftend mittels Überdruckes oder durch Elektroporation in die Zellen eingeschleust werden. Bei der Elektroporation wird das Gen zunächst in die Vorderkammer eingebracht und dann eine temporär erhöhte Zellmembranpermeabilität durch Anlegen einer hohen Spannung erzeugt. Außerdem können Komplexe von DNA und chemischen Verbindungen, wie Kalziumphosphat oder Goldpartikel, geschaffen werden, welche von der Zelle durch Endozytose aufgenommen werden. ²²³

Ein vielversprechender Ansatz liegt in der Verwendung von Vektoren. Im Vordergrund stehen hier nicht-virale Vektoren, wie Lipide und Phospholipide, sowie virale Vektoren, wie Retroviren, Adenoviren, Adeno-assoziierte Viren und Herpesviren. Die viralen Vektoren zeigen große Unterschiede, unter anderem in ihrer Fähigkeit, in teilungsfähige Zellen aufgenommen zu werden, und in dem Maß der Immunantwort, die durch sie generiert wird. ^{97, 223, 226, 224, 225} Hinsichtlich der Therapie von Hornhauterkrankungen konnten bereits erste in vitro-Erfolge mit adeno-viralem Gentransfer, Lentiviren auf Basis des HI-Virus, der Elektroporation sowie dem Transfer mit Lipiden oder Liposomen erzielt werden. ^{223, 224, 225}

Insgesamt werden die nicht-viralen Vektoren zwar als nebenwirkungsärmer, dafür aber als weniger effizient eingestuft. Virale Vektoren zeigen durch hohe Expressionsraten und robuster Struktur eine ebenfalls hohe Effizienz sowie Spezifität und Selektivität für gewisse Zellen. Gleichzeitig liegt ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen, wie Immunreaktionen, vor. ^{224, 225}

5.3.3.2. Genexpression

Nach erfolgreichem Transfer steht die Art der Genexpression im Vordergrund, die von den betroffenen Zellen ausgeht. Die Zellen können beispielsweise durch den Einsatz mitose-aktivierender oder apoptose-inaktivierender Stoffe beeinflusst werden.^{223, 224, 97, 223}

Cho und Kollegen konnten eine de-novo-DNA-Synthese beobachten, nachdem sie mitoseaktivierendes SV-40 T-Antigen mittels Liposomen-Transfers in humane in vitro-Endothelzellen eingeschleust hatten. Sie vermuten, dass so eine Endothelzellproliferation angeregt werden kann. Für den Transfer mittels Liposomen hatten sie zuvor eine Transfektionsrate von ca. 30 % an Markergenen beobachtet.²²³

Die Arbeitsgruppe um Fuchsluger et al. konnte 2011 eine signifikant geringere Apoptoserate in ex vivo-Keratoplastikmodellen an Mäusen nach Einschleusung der anti-apoptotischen Proteine Bcl-xL und pan-Capaseinhibitor p35 mit lentiviralen Vektoren nachweisen.^{97, 227}

Alternativ können Gene im Rahmen des *Gene-Silencing* blockiert werden. Hier wird derzeit vermehrt an der CRISPR-Gen-Editierung (engl.: (*prokaryotic*) *clustered regularly interspaced palindromic repeat (CRISPR)*) und an der Verwendung von Antisense-Oligonukleotiden geforscht.⁷¹

Im Rahmen der CRISPR-Gen-Editierung werden die fehlerhaften, krankheitsverursachenden Genabschnitte gezielt bearbeitet. Zur Bearbeitung der Genabschnitte werden speziell entwickelte Endonukleasen (*CRISPR-associated proteins (Cas)*) verwendet, die definierte Zielsequenzen der DNA erkennen können und dort Doppelstrangbrüche verursachen. In der Folge wird die Abschreibung der pathologischen Genabschnitte unterdrückt und die Entstehung der kranken Proteine verhindert.²²⁸ Das CRISPR-Cas-System stammt ursprünglich aus der natürlichen Immunantwort von Bakterien. Derzeit wird vermehrt an der Behandlung von monogenetischen neuromuskulären Erkrankungen mithilfe der CRISPR-Gen-Editierung geforscht.^{229, 230}

Antisense-Oligonukleotide sind künstliche, kurze Nukleinsäure-Ketten, die genau aus der Nukleinsäuresequenz bestehen, welche komplementär zu der fehlerhaften mRNA des Zielproteins ist (Antisense). Wenn die Antisense-Oligonukleotide an diese Ziel-mRNA binden, blockieren sie ebenfalls die Bildung des zugehörigen Proteins.⁷¹

Die Arbeitsgruppe um Fuchsluger konnte wiederum eine Reduzierung der Apoptose-Rate von ex vivo Endothelzellen durch die Einschleusung von siRNA an Kalziumphosphatnanopartikeln nachweisen. SiRNA blockiert den pro-apoptotischen Faktor Bax.⁹⁷

Wie in der Einleitung beschrieben (siehe 2.2.2 spät-auftretende FECD), kann bei einem Großteil der spät-auftretenden Form der FECD eine Mutation im TCF4-Gen nachgewiesen werden. Dieser Mutation liegt eine CTG-Trinukleotid-Repeat-Expansion zugrunde, die die

Entstehung von pathologisch verlängerten mRNA-Molekülen zur Folge hat. Bereits in frühen Krankheitsstadien resultiert eine Hochregulierung von Fibrose-Genen. ²³⁰

Sowohl für die CRISPR-Gen-Editierung als auch den Einsatz von Antisense-Oligonukleotiden sind Ergebnisse veröffentlicht worden, die eine unterdrückende Wirkung auf die Entstehung der pathologischen Moleküle nahelegen. ^{229, 230, 231, 232}

Rong und Kollegen konnten 2020 mittels CRISPR-Gen-Editierung eine Reduzierung der Trinukleotid-Repeat-Expansion demonstrieren. Als Vektoren kamen hier sowohl Liposomen als auch Lentiviren zum Einsatz. ²³⁰

Hu et al. konnten 2018 eine effektive Reduzierung der Trinukleotid-Expansion durch Antisense-Oligonukleotide in ex vivo Hornhäuten von FECD-Patient/innen nachweisen. ²³³

Auch hinsichtlich der für die Entstehung der früh-auftretenden Form der FECD verantwortlichen Mutation im COL8A2-Gen wird derzeit der therapeutische Nutzen der CRISPR-Gen-Editierung erforscht. ²³⁴

Die Arbeitsgruppe um Uehara veröffentlichte 2021 eine Studie, innerhalb derer Endothelzellen der Maus postnatal mithilfe der CRISPR-Gen-Editierung behandelt wurden. Dabei konnte nicht nur die Expression des mutierten Genabschnitts heruntergefahren, sondern auch der Endothelzellverlust verhindert und die endotheliale Pumpfunktion aufrechterhalten werden. Als Vektor diente in diesem Fall das Adenovirus. ²³⁴

Ein ebenfalls ursächlicher Ansatz könnte darüber hinaus in der frühen Detektion der krankheitsverursachenden Mutationen durch eine einfache, kostengünstige und leicht zugängliche, klinische Testung auf gängige genetische Veränderungen liegen. ¹

Auch wenn diverse Studien einen generellen Beweis für die Wirksamkeit und den Zugewinn der Gentherapie bei Hornhauterkrankungen liefern, scheitert die klinische Einführung derzeit an Bedenken bezüglich der Sicherheit der bestehenden Transfersysteme. ^{223, 224, 225}

5.3.4. Optimierung der Spendertransplantate

In den Hornhautbanken werden Hornhäute, abhängig von der Art der Kultivierung, im Allgemeinen bis zu 4 Wochen kultiviert. Bei circa 28% der Spenderhornhäute kommt es aufgrund von Endothelzell-Apoptose zu Endothelschäden. Etwa 40 % der Spenderhornhäute müssen verworfen werden. Durch eine Behandlung der Hornhäute in den Hornhautbanken könnten zum einen der Endothelzellverlust und damit die Verwurf-Rate der Spendergewebe reduziert, zum anderen könnte ein hochwertigeres Gewebe mit höherer Endothelzelldichte geschaffen werden, welches wiederum das Risiko für Abstoßungen minimieren könnte. ^{151, 97}

Diesbezüglich könnten die Transplantate sowohl von einer präoperativen Zell- als auch Genterapie profitieren. Achiron und Kollegen konnten 2020 die Verminderung der Apoptose-Rate durch Rho-Kinase-Inhibitoren während der kalten Zellkultivierung nachweisen. Bei der Genterapie stehen neben der Runterregulierung der Endothelzell-Apoptose-Rate während der Transplantatkultivierung die Beeinflussung der Immunmodulation sowie die Expression transplantatschützender Proteine im Vordergrund. ^{235, 236, 224, 225}

Die vielversprechenden Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Fuchsluger hinsichtlich der Apoptoserate wurden bereits erwähnt (siehe 5.3.3 Genterapie).

Durch die Umlenkung der für eine Transplantatabstoßung verantwortliche Typ-1 Reaktion zu einer Typ-2 Reaktion durch die Interleukine 4 und 10, soll das Transplantatüberleben ebenfalls verbessert werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Einschleusung und Expression von IL-10 über Adenoviren zu einem signifikant verlängerten Transplantatüberleben führt. ^{236, 224, 225}

5.3.5. Xenotransplantate

Parallel zu den Fortschritten in der Zell- sowie Genterapie wird an der Verpflanzung von Hornhaut mit dem Ursprung anderer Spezies als dem Menschen, sogenannten Xenotransplantaten, gearbeitet. ^{150, 237}

Nach der ersten Xeno-Hornhauttransplantation mit einer Hornhaut vom Schwein 1838, folgten vereinzelte Transplantationen mit der Hornhaut von Affen und Fischen. Dabei scheint sich die Hornhaut von Schweinen seitdem durchgesetzt zu haben, da Schweine sowohl als kostengünstig erachtet werden als auch genetisch hinsichtlich Immunbarrieren modifiziert werden können. Aufgrund ihrer eigentlichen Haltung als Nutztiere werden die ethischen Bedenken gering eingestuft. Die Hornhaut von Schweinen weist eine ausreichend ähnliche Biomechanik, Hornhautdurchmesser, optische Eigenschaften und Endothelzelldichte auf. ¹⁵⁰

Das Risiko von humoralen und zellulären xenogenetischen Abstoßungsreaktionen sowie der Übertragung von Infektionen auf den Menschen (Xenozoonose) soll je nach Eingriff variieren. Bei der pKPL wird ein insgesamt deutlich höheres Risiko angenommen als bei lamellären Techniken, da bei diesen weniger Zellen übertragen werden. Eine Eignung als Transplantat für eine DMEK wird nicht angenommen, da die Adhäsion zwischen Stroma und Descemet-Membran beim Schwein deutlich stärker ausfallen als beim Menschen. Mögliche Xenotransplantate stammen entweder vom Wildtyp-Schwein oder vom genetisch-veränderten Schwein. Weiterhin steht die Dezellularisierung von Schweinehornhaut mit gegebenenfalls anschließender Anzuchtung oder Übertragung von humanen Endothelzellen für eine lamelläre Keratoplastik im Raum. ^{150, 237}

Auch wenn das Risiko von Abstoßungsreaktionen durch Modifizierung sowie intensivierete Immuntherapie reduziert werden kann, bleiben diese ein großes Hindernis in der Einführung von Xenotransplantaten. Die Weiterentwicklung der Geneditierung könnte an dieser Stelle gewinnbringend sein. ¹⁵⁰

Aufgrund der genannten Hindernisse, gesetzlicher Rahmen sowie Bedenken bezüglich der Zweckmäßigkeit, wird die zeitnahe Verwendung von Xenotransplantaten bei der Keratoplastik derzeit nicht als realistisch erachtet. Lediglich bei Notfällen kann temporär auch die Hornhaut von Schweinen eine therapeutische Option darstellen. ^{150, 99}

5.3.6. Zusammenfassung und Ausblick der Forschungsansätze

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche, vielversprechende Ansätze für die Behandlung von Erkrankungen mit endothelialer Dysfunktion entwickelt. Einige zielen auf die Optimierung der standardmäßig durchgeführten Keratoplastik ab, andere versuchen einen chirurgischen Eingriff gänzlich zu umgehen. Realistisch erscheint die stärkere Anpassung der Therapie auf die individuelle Situation. Bei stetig wachsendem Behandlungskatalog, der zunehmend nicht-chirurgische Therapiemöglichkeiten umfassen wird, könnte mehr auf die jeweilige Ursache der Dysfunktion sowie das jeweilige Krankheitsstadium bzw. die Ausbreitung der Defekte eingegangen werden. ^{223, 224, 225}

Auch das tiefergehende Verständnis der jeweiligen Pathophysiologie, die weitere Detektion von Mutationen sowie Umweltfaktoren und deren Früherkennung würden zur weiteren Personalisierung der Behandlung beitragen und könnten kombiniert Anwendung finden. Gleichzeitig bietet die präoperative Behandlung bzw. Abstimmung der Spenderhornhäute auf den/die Empfänger/in ein großes Feld für künftige Errungenschaften ^{223, 224, 225}

In jedem Fall besteht das Bedürfnis nach Prozessoptimierungen sowie -vereinheitlichung, zum Beispiel anhand von Protokollen oder der Einführung von Risiko-Scores. Ebenso muss die Auseinandersetzung mit potenziellen ethischen Problemen intensiviert werden. ^{151, 16}

Das Auge zeichnet sich für viele der Therapieansätze als vielversprechendes Zielorgan aus. Durch seine gute und selektive Erreichbarkeit, das geringe Verteilungsvolumen sowie seiner immunologischen Sonderstellung ergeben sich verschiedene Vorteile für die Applikation und Menge von Medikamenten sowie die postoperative Nachsorge. ^{223, 224, 225}

Auch wenn sich einige Methoden bereits in der klinischen Erprobung befinden, hat keiner der genannten Forschungsansätze bisher Einzug in den klinischen Alltag erhalten. Sowohl die Relevanz als auch die Sicherheit und Praktikabilität einiger Methoden muss noch geprüft werden. Die zum Teil vielversprechenden Ergebnisse lassen jedoch die Vermutung zu, dass

die Keratoplastik in der Zukunft zumindest zum Teil von nicht-chirurgischen Methoden abgelöst werden könnte.^{223, 224, 225, 151}

6. Literaturverzeichnis

1. Fautsch MP, Wieben ED, Baratz KH, et al. TCF4-mediated Fuchs endothelial corneal dystrophy: Insights into a common trinucleotide repeat-associated disease. *Prog Retin Eye Res* 2021; **81**: 100883-.
2. Siebelmann S, Scholz P, Sonnenschein S, et al. Anterior segment optical coherence tomography for the diagnosis of corneal dystrophies according to the IC3D classification. *Surv Ophthalmol* 2018; **63**(3): 365-80.
3. Matthaei M, Bachmann B, Siebelmann S, Cursiefen C. Technik der „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ (DMEK). *Der Ophthalmologe* 2018; **115**(9): 778-84.
4. Oie Y, Watanabe S, Nishida K. Evaluation of Visual Quality in Patients With Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea* 2016; **35**.
5. Tan DTH, Dart JKG, Holland EJ, Kinoshita S. Corneal transplantation. *The Lancet* 2012; **379**(9827): 1749-61.
6. Ong Tone S, Jurkunas U. Imaging the Corneal Endothelium in Fuchs Corneal Endothelial Dystrophy. *Seminars in Ophthalmology* 2019; **34**(4): 340-6.
7. Siu GDJ-Y, Kam KW, Young AL. Amniotic Membrane Transplant for Bullous Keratopathy: Confocal Microscopy & Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Seminars in Ophthalmology* 2019; **34**(3): 163-7.
8. Liu T, Xu Y, Sun D, Xie L. Histological evaluation of corneal scar formation in pseudophakic bullous keratopathy. *PLoS One* 2012; **7**(6): e39201.
9. Matthaei M, Schrittenlocher S, Hos D, et al. Zehn Jahre „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ bei Fuchs-Dystrophie. *Der Ophthalmologe* 2019; **116**(3): 236-42.
10. Hos D, Matthaei M, Bock F, et al. Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res* 2019; **73**: 100768.
11. Bachmann B, Schrittenlocher S, Matthaei M, Siebelmann S, Cursiefen C. „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ in komplexen Augen. *Der Ophthalmologe* 2019; **116**(3): 228-35.
12. Cursiefen C, Bachmann B. Therapie der Fuchs-Endotheldystrophie mittels DMEK. *Der Ophthalmologe* 2019; **116**(3): 218-20.
13. Stuart AJ, Romano V, Virgili G, Shortt AJ. Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK) versus Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) for corneal endothelial failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **6**(6): CD012097-CD.

14. Ong Tone S, Kocaba V, Böhm M, Wylegala A, White TL, Jurkunas UV. Fuchs endothelial corneal dystrophy: The vicious cycle of Fuchs pathogenesis. *Prog Retin Eye Res* 2021; **80**: 100863.
15. Nanda GG, Alone DP. REVIEW: Current understanding of the pathogenesis of Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Mol Vis* 2019; **25**: 295-310.
16. Matthaei M, Hribek A, Clahsen T, Bachmann B, Cursiefen C, Jun AS. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Clinical, Genetic, Pathophysiologic, and Therapeutic Aspects. *Annual Review of Vision Science* 2019; **5**(1): 151-75.
17. Bigar F, Stürmer J, Ganzfried R. [Pseudophakic bullous keratopathy]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1988; **192**(5): 453-7.
18. Schröder S, Eppig T, Langenbucher A. A Concept for the analysis of repeatability and precision of corneal shape measurements. *Zeitschrift für Medizinische Physik* 2016; **26**(2): 150-8.
19. Augustin AJ. Augenheilkunde. In: York SBHN, editor.; 2007. p. 229.
20. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol* 2018; **66**(2): 190-4.
21. Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res* 2015; **49**: 1-16.
22. Gerhard K. Lang JE, Oskar Gareis, Gabriele E. Lang, Stefan J. Lang, Christoph W. Spraul, Peter Wagner. Augenheilkunde: Georg Thieme Verlag KG 2019.
23. Sachsenweger M. Duale Reihe Augenheilkunde. Deutschland: Georg Thieme Verlag; 2003.
24. Sachsenweger M. Duale Reihe Augenheilkunde. Deutschland: Georg Thieme Verlag; 2003.
25. Grehn F. Augenheilkunde 31. Auflage: Springer Science+Business Media; 2012.
26. A. Burk RB. Checkliste Augenheilkunde: Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 2005.
27. Price MO, Mehta JS, Jurkunas UV, Price FW. Corneal endothelial dysfunction: Evolving understanding and treatment options. *Prog Retin Eye Res* 2021; **82**: 100904.
28. Feizi S. Corneal endothelial cell dysfunction: etiologies and management. *Therapeutic advances in ophthalmology* 2018; **10**: 2515841418815802-.
29. Grehn F. Augenheilkunde 30. Auflage: Springer Science+Business Media; 2008.

30. Nils Nicolay JS, Ibrahim Güler. Bradytroph. 2019. <https://flexikon.doccheck.com/de/Bradytroph> (accessed 20.08.2019 2019).
31. Kitazawa K, Hikichi T, Nakamura T, et al. Direct Reprogramming Into Corneal Epithelial Cells Using a Transcriptional Network Comprising PAX6, OVOL2, and KLF4. *Cornea* 2019
32. Di Girolamo N. Stem cells of the human cornea. *British Medical Bulletin* 2011; **100**(1): 191-207.
33. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie: Georg Thieme Verlag 2009.
34. Pricopie S, Istrate S, Voinea L, Leasu C, Paun V, Radu C. Pseudophakic bullous keratopathy. *Romanian journal of ophthalmology* 2017; **61**(2): 90-4.
35. Ma J, Wang Y, Wei P, Jhanji V. Biomechanics and structure of the cornea: implications and association with corneal disorders. *Survey of Ophthalmology* 2018; **63**(6): 851-61.
36. Módis LV, Varkoly G, Bencze J, Hortobágyi TG, Módis L, Jr., Hortobágyi T. Extracellular matrix changes in corneal opacification vary depending on etiology. *Mol Vis* 2021; **27**: 26-36.
37. Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1991; **32**(8): 2244-58.
38. Costagliola C, Romano V, Forbice E, et al. Corneal oedema and its medical treatment. *Clinical and Experimental Optometry* 2013; **96**(6): 529-35.
39. Augustin AJ. Augenheilkunde: © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1997, 2001, 2007.
40. Elhalis H, Azizi B, Jurkunas UV. Fuchs endothelial corneal dystrophy. *The ocular surface* 2010; **8**(4): 173-84.
41. Gerhard K, Lang JE, Oskar Gareis, Gabriele E. Lang, Stefan J. Lang, Christoph W. Spraul, Peter Wagner. Augenheilkunde: Georg Thieme Verlag KG 2019.
42. Fan T-J, Wu S-X, Jiang G-J. Apoptotic effects of norfloxacin on corneal endothelial cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2019.
43. Wacker K, Reinhard T, Maier P. Pathogenese, Diagnose und Klinik der Fuchs-Endotheldystrophie. *Der Ophthalmologe* 2019; **116**(3): 221-7.
44. Augustin AJ. Augenheilkunde. In: York SBHN, editor.; 2007. p. 955.
45. Joyce NC. Proliferative capacity of corneal endothelial cells. *Exp Eye Res* 2012; **95**(1): 16-23.
46. Grehn F. Augenheilkunde 31. Auflage: Springer Science+Business Media; 2012.
47. Adamis AP, Filatov V, Tripathi BJ, Tripathi RC. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Surv Ophthalmol* 1993; **38**(2): 149-68.

48. Moshirfar M SA, Vaidyanathan U, et al. . Fuchs Endothelial Dystrophy (FED). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 01/2019.
49. Moshirfar M, Somani AN, Vaidyanathan U, Patel BC. Fuchs Endothelial Dystrophy. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
50. Soh YQ, Peh GS, Mehta JS. Evolving therapies for Fuchs' endothelial dystrophy. *Regenerative Medicine* 2018; **13**(1): 97-115.
51. Eghrari AO, Gottsch JD. Fuchs' corneal dystrophy. *Expert review of ophthalmology* 2010; **5**(2): 147-59.
52. Hamill CE, Schmedt T, Jurkunas U. Fuchs Endothelial Cornea Dystrophy: A Review of the Genetics Behind Disease Development. *Seminars in Ophthalmology* 2013; **28**(5-6): 281-6.
53. Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea* 2015; **34**(2): 117-59.
54. Watanabe S, Oie Y, Miki A, et al. Correlation Between Angle Parameters and Central Corneal Thickness in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea* 2020; **39**(5): 540-5.
55. W.Lisch BS. Neue internationale Klassifikation der Hornhautdystrophien. *Ophthalmologe* 2011; **9**: 1-14.
56. Yuen HKL, Rassier CE, Jardeleza MSR, et al. A Morphologic Study of Fuchs Dystrophy and Bullous Keratopathy. *Cornea* 2005; **24**(3): 319-27.
57. Loreck N, Adler W, Siebelmann S, et al. Morning Myopic Shift and Glare in Advanced Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *American Journal of Ophthalmology* 2020; **213**: 69-75.
58. Weiss JS, Møller,H. U., Lisch,W., Kinoshita,S., Aldave,A. J., Belin,M. W., Kivelä,T., Busin,M., Munier,F. L., Seitz,B., Sutphin,J., Bredrup,C., Mannis,M. J., Rapuano,C., Rij,G. Van., Kim,E. K., Klintworth,G. K. IC3D-Klassifikation von Hornhautdystrophien. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2011; **228**(S 01): S1-S39.
59. Okumura N, Hayashi R, Koizumi N. Perspective of Future Potent Therapies for Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Open Ophthalmol J* 2018; **12**: 154-63.
60. B. Seitz WL, J. Weiss. Die revidierte neueste IC3D-Klassifikation der Hornhautdystrophien. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2015; **232**: 283–94.
61. Gottsch JD, Sundin OH, Liu SH, et al. Inheritance of a Novel COL8A2 Mutation Defines a Distinct Early-Onset Subtype of Fuchs Corneal Dystrophy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2005; **46**(6): 1934-9.

62. Zhang C, Bell WR, Sundin OH, et al. Immunohistochemistry and electron microscopy of early-onset fuchs corneal dystrophy in three cases with the same L450W COL8A2 mutation. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2006; **104**: 85-97.
63. Miyai T. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy and Mitochondria. *Cornea* 2018; **37**: S74-S7.
64. Foja S, Luther M, Hoffmann K, Rupprecht A, Gruenauer-Kloevekom C. CTG18.1 repeat expansion may reduce TCF4 gene expression in corneal endothelial cells of German patients with Fuchs' dystrophy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2017; **255**(8): 1621-31.
65. Vedana G, Villarreal G, Jr., Jun AS. Fuchs endothelial corneal dystrophy: current perspectives. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)* 2016; **10**: 321-30.
66. Gerhard K. Lang JE, Oskar Gareis, Gabriele E. Lang, Stefan J. Lang, Christoph W. Spraul, Peter Wagner. *Augenheilkunde*: Georg Thieme Verlag KG 2019.
67. Kasai K, Kato N, Den S, Konomi K, Shinzawa M, Shimazaki J. A prospective, randomized clinical study comparing accelerated corneal collagen crosslinking with 5% NaCl hypertonic saline for bullous keratopathy in Asian eyes. *Medicine* 2019; **98**(51): e18256.
68. Gerhard K. Lang OG, Gabriele E. Lang, Doris Recker, Christoph W. Spraul, Peter Wagner. *Augenheilkunde*: 1998, 2008 Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart New York; 2008.
69. Sugar HS. The use of Gundersen Flaps in the Treatment of Bullous Keratopathy*. *American Journal of Ophthalmology* 1964; **57**(6): 977-83.
70. Hyams SW, Bialik M, Keroub C. Bullous Keratopathy Following Lens Extraction in Eyes with Acute Glaucoma Due to Intumescent Cataract. *Ophthalmologica* 1976; **173**(1): 23-7.
71. Mehta JS, Kocaba V, Soh YQ. The future of keratoplasty: cell-based therapy, regenerative medicine, bioengineering keratoplasty, gene therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2019; **30**(4): 286-91.
72. Narayanan R, Gaster RN, Kenney MC. Pseudophakic Corneal Edema: A Review of Mechanisms and Treatments. *Cornea* 2006; **25**(9): 993-1004.
73. Al-Aqaba M, Alomar T, Lowe J, Dua HS. Corneal Nerve Aberrations in Bullous Keratopathy. *American Journal of Ophthalmology* 2011; **151**(5): 840-9.e1.
74. Tromans C. 26 - Therapeutic Contact Lenses. In: Phillips AJ, Speedwell L, eds. *Contact Lenses (Sixth Edition)*. London: Elsevier; 2019: 477-85.
75. Gerhard K. Lang JE, Oskar Gareis, Gabriele E. Lang, Stefan J. Lang, Christoph W. Spraul, Peter Wagner. *Augenheilkunde*: Georg Thieme Verlag KG 2019.

76. Gerhard K. Lang JE, Oskar Gareis, Gabriele E. Lang, Stefan J. Lang, Christoph W. Spraul, Peter Wagner. *Augenheilkunde*: Georg Thieme Verlag KG 2019.
77. Augustin AJ. *Augenheilkunde*: © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1997, 2001, 2007.
78. Sachsenweger M. *Duale Reihe Augenheilkunde*. Deutschland: Georg Thieme Verlag; 2003.
79. Michael Bach GK. Sehschärfebestimmung nach Europäischer Norm Wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung. 24.4.2002 1998. <https://www.uniklinik-freiburg.de/augenlinik/fpat/sehschaerfe.html> (accessed 30.09.2022).
80. Bach M. Visual Acuity „Cheat Sheet“ - high and low vision. 13.08.2022 2017. <https://michaelbach.de/sci/acuity.html> (accessed 30.09.2022).
81. Kanclerz P, Khoramnia R, Wang X. Current Developments in Corneal Topography and Tomography. *Diagnostics (Basel)* 2021; **11**(8).
82. Heindl U-PDmL. Hornhauttopographie. 2017. <https://www.leading-medicine-guide.de/diagnostik/hornhauttopographie> (accessed 26.05.2017 2017).
83. Wacker K, Grewing V, Fritz M, Böhringer D, Reinhard T. Morphological and Optical Determinants of Visual Disability in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea* 2020; **39**(6): 726-31.
84. Sachsenweger M. *Duale Reihe Augenheilkunde*. Deutschland: Georg Thieme Verlag; 2003.
85. Uthoff D, Hebestedt K, Duncker GIW, Spörl E. Einfluss der kornealen Biomechanik auf die Myopieregression nach Laser-in-situ-Keratomileusis. *Der Ophthalmologe* 2013; **110**(1): 41-7.
86. Dr. Nino Hirnschall DNL, Sandra Schuschnitz MSc., Dr. Petra Draschl, Dr. Oliver Findl. Hornhaut-Endothelzell-Messung. MEDICAL NETWORK 2014, 2014.
87. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: Bille JF, ed. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics*. Cham (CH): Springer Copyright 2019, The Author(s). 2019: p. 59-85.
88. Müller M, Geerling G. [Anterior segment optical coherence tomography in glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008; **225**(3): 194-9.
89. Eghrari AO, Gottsch JD. Fuchs' corneal dystrophy. *Expert Rev Ophthalmol* 2010; **5**(2): 147-59.

90. Siebelmann S, Matthaei M, Heindl LM, Bachmann BO, Cursiefen C. [Intraoperative Optical Coherence Tomography (MI-OCT) for the Treatment of Corneal Dystrophies]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2018; **235**(6): 714-20.
91. Siebelmann S, Horstmann J, Scholz P, et al. Intraoperative changes in corneal structure during excimer laser phototherapeutic keratectomy (PTK) assessed by intraoperative optical coherence tomography. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2018; **256**(3): 575-81.
92. Agarwal A, Aggarwal K, Akella M, et al. FRACTAL DIMENSION AND OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY FEATURES OF THE CENTRAL MACULA AFTER REPAIR OF RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENTS. *RETINA* 2019; **39**(11): 2167-77.
93. Mohammadzadeh V, Fatehi N, Yarmohammadi A, et al. Macular imaging with optical coherence tomography in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2020; **65**(6): 597-638.
94. Paugh JR, Quinn TG. Polymorphic corneal abnormalities. *J Am Optom Assoc* 1984; **55**(5): 347-52.
95. Hall Chew SA, Jason Kwok, MD. Pseudophakic Bullous Keratopathy. 31.03.2021 2021. https://eyewiki.aao.org/Pseudophakic_Bullous_Keratopathy (accessed 30.09.22).
96. Singh R, Gupta N, Vanathi M, Tandon R. Corneal transplantation in the modern era. *Indian J Med Res* 2019; **150**(1): 7-22.
97. Fuchsluger TA. Protektion von Hornhautendothel vor Zelluntergang durch Gen- und Zelltherapie. *Der Ophthalmologe* 2016; **113**(6): 524-8.
98. Dapena I, Ham L, Melles GR. Endothelial keratoplasty: DSEK/DSAEK or DMEK - the thinner the better? *Current Opinion in Ophthalmology* 2009; **20**(4): 299-307.
99. Galyna I. Drozhzhyna TBG, Claus Cursiefen, Björn O. Bachmann, Olena V. Ivanovska, Viktor L. Ostashevsky, Boris M. Kogan, Volodymyr J. Usov, Natalija V. Pasychnikova. Notfallkeratoplastik mit porcinen Xenotransplantaten bei nekrotisierender Keratitis. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York* 2017; **234**(11): 1387-95.
100. Engelmann K, Valtink, M., Lindemann, D., Nitschke, M. Die Transplantation des kornealen Endothels – Möglichkeiten und Grenzen. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011; **228**(08): 712.
101. Kymionis GD, Mikropoulos DG, Portaliou DM, et al. New Perspectives on Lamellar Keratoplasty. *Advances in Therapy* 2014; **31**(5): 494-511.

102. Bachmann B, Schaub F, Cursiefen C. Therapie von Hornhautendothelerkrankungen mittels DMEK und UT-DSAEK. *Der Ophthalmologe* 2016; **113**(3): 196-203.
103. Schrittenlocher S, Schlereth SL, Siebelmann S, et al. Long-term outcome of descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) following failed penetrating keratoplasty (PK). *Acta Ophthalmologica* 2020; **n/a**(n/a).
104. Cursiefen C, Kruse FE. DMEK: posteriore lamelläre Keratoplastiktechnik. *Der Ophthalmologe* 2010; **107**(4): 370-6.
105. Sachsenweger M. Duale Reihe Augenheilkunde. Deutschland: Georg Thieme Verlag; 2003.
106. Takahashi GH, Leibowitz HM. Hydrophilic Contact Lenses in Corneal Disease: III. Topical Hypertonic Saline Therapy in Bullous Keratopathy. *JAMA Ophthalmol* 1971; **86**(2): 133-7.
107. Sridhar MS, Vemuganti GK, Bansal AK, Rao GN. Anterior stromal puncture in bullous keratopathy: a clinicopathologic study. *Cornea* 2001; **20**(6): 573-9.
108. U. Niesen UT, I. Schipper. Phototherapeutische Keratektomie. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 1994; **205**(10): 187-95.
109. Thomann U, Meier-Gibbons F, Schipper I. Phototherapeutic keratectomy for bullous keratopathy. *The British journal of ophthalmology* 1995; **79**(4): 335-8.
110. Sánchez-González J-M, López-Izquierdo I, Gargallo-Martínez B, De-Hita-Cantalejo C, Bautista-Llamas M-J. Bandage contact lens use after photorefractive keratectomy. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2019; **45**(8): 1183-90.
111. Trufanov SV, Salovarova EP, Malozhen SA, Bagh RZ. [Fuchs endothelial corneal dystrophy]. *Vestn Oftalmol* 2017; **133**(6): 106-12.
112. Steven P, Hos D, Heindl LM, Bock F, Cursiefen C. [Immune reactions after DMEK, DSAEK and DALK]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2013; **230**(5): 494-9.
113. Gerhard K, Lang JE, Oskar Gareis, Gabriele E. Lang, Stefan J. Lang, Christoph W. Spraul, Peter Wagner. Augenheilkunde: Georg Thieme Verlag KG 2019.
114. A. Burk RB. Checkliste Augenheilkunde: Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 2005.
115. Melles GRJ. Posterior Lamellar Keratoplasty: DLEK to DSEK to DMEK. *Cornea* 2006; **25**(8): 879-81.
116. Björn O. Bachmann SAS, Friederike Schaub, Sebastian Siebelmann, Mario Matthaei, Claus Cursiefen. DMEK: Probleme vermeiden, erkennen, lösen. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2017; **234**(11): 1354 - 61.

117. Hos D, Schlereth S, Schrittenlocher S, et al. „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ (DMEK) bei Transplantatversagen nach perforierender Keratoplastik und in vaskularisierten Hochrisikoaugen. *Der Ophthalmologe* 2021; **118**(6): 536-43.
118. Hayashi T, Zhang W, Hos D, et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Vascularized Eyes: Outcome and Effect on Corneal Neovascularization. *Cornea* 2021; **40**(6): 685-9.
119. Melles GRJ, Lander F, Rietveld FJR. Transplantation of Descemet's Membrane Carrying Viable Endothelium Through a Small Scleral Incision. *Cornea* 2002; **21**(4): 415-8.
120. Ganter D. Iridektomie. 20. Februar 2017 2017. <https://www.netdoktor.de/therapien/iridektomie/> (accessed 30.09.2022).
121. Cursiefen C, Schaub F., Bachmann B. O. Update minimalinvasive lamelläre Keratoplastik: DMEK, DSAEK und DALK. *Klin Monbl Augenheilkd* 2016; **233**(09): 1033.
122. Heindl LM, Bucher F, Caramoy A, Hos D, Matthaei M, Cursiefen C. Safety of Donor Tissue Preparation and Use of Descemetoschisis and Torn Tissue in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2014; **33**(10): e7-e9.
123. Ham L, van der Wees J, Melles GRJ. Causes of Primary Donor Failure in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *American Journal of Ophthalmology* 2008; **145**(4): 639-44.e1.
124. Siebelmann S, Kolb K, Scholz P, et al. The Cologne rebubbling study: a reappraisal of 624 rebubbings after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *British Journal of Ophthalmology* 2020: bjophthalmol-2020-316478.
125. Hos D, Tuac O, Schaub F, et al. Incidence and Clinical Course of Immune Reactions after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Retrospective Analysis of 1000 Consecutive Eyes. *Ophthalmology* 2017; **124**(4): 512-8.
126. Hayashi T, Schrittenlocher S, Siebelmann S, et al. Risk factors for endothelial cell loss after Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Sci Rep* 2020; **10**(1): 11086-.
127. Ang M, Wilkins MR, Mehta JS, Tan D. Descemet membrane endothelial keratoplasty. *British Journal of Ophthalmology* 2016; **100**(1): 15.
128. Schrittenlocher S, Schaub F, Hos D, Siebelmann S, Cursiefen C, Bachmann B. Evolution of Consecutive Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcomes Throughout a 5-Year Period Performed by Two Experienced Surgeons. *American Journal of Ophthalmology* 2018; **190**: 171-8.

129. Rüfer F, Uthoff D. [Symptoms and therapy for steroid glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2013; **230**(7): 692-6.
130. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turkish Journal of Emergency Medicine* 2018; **18**(3): 91-3.
131. Hazra A, Gogtay N. Biostatistics Series Module 6: Correlation and Linear Regression. *Indian J Dermatol* 2016; **61**(6): 593-601.
132. Wadhwa RR M-GR. T Test. *tatPearls Publishing* 2021.
133. Ju H-Q, Lu Y-X, Chen D-L, et al. Modulation of Redox Homeostasis by Inhibition of MTHFD2 in Colorectal Cancer: Mechanisms and Therapeutic Implications. *J Natl Cancer Inst* 2019; **111**(6): 584-96.
134. Hazra A, Gogtay N. Biostatistics Series Module 3: Comparing Groups: Numerical Variables. *Indian J Dermatol* 2016; **61**(3): 251-60.
135. Sundjaja JH, Shrestha R, Krishan K. McNemar And Mann-Whitney U Tests. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
136. Zhang B, Zhang Y. Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis test should be used for comparisons of differences in medians, not means: Comment on the article by van der Helm-van Mil et al. *Arthritis & Rheumatism* 2009; **60**(5): 1565-.
137. Zwingelberg SB, Büscher F, Schrittenlocher S, et al. Long-Term Outcome of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Eyes With Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy Versus Pseudophakic Bullous Keratopathy. *Cornea* 2021.
138. Oellerich S, Baydoun L, Peraza-Nieves J, et al. Multicenter Study of 6-Month Clinical Outcomes After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2017; **36**(12).
139. Brockmann T, Brockmann C, Maier A-KB, Schroeter J, Bertelmann E, Torun N. Primary Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Endothelial Dystrophy versus Bullous Keratopathy: Histopathology and Clinical Results. *Current Eye Research* 2018; **43**(10): 1221-7.
140. Ichijima H, Petroll WM, Jester JV, et al. In vivo confocal microscopic studies of endothelial wound healing in rabbit cornea. *Cornea* 1993; **12**(5): 369-78.
141. Matsuda M, Sawa M, Edelhauser HF, Bartels SP, Neufeld AH, Kenyon KR. Cellular migration and morphology in corneal endothelial wound repair. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; **26**(4): 443-9.

142. Honda H, Ogita Y, Higuchi S, Kani K. Cell movements in a living mammalian tissue: Long-term observation of individual cells in wounded corneal endothelia of cats. *Journal of Morphology* 1982; **174**(1): 25-39.
143. Hos D, Heindl LM, Bucher F, Cursiefen C. Evidence of donor corneal endothelial cell migration from immune reactions occurring after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea* 2014; **33**(4): 331-4.
144. Kwon RO, Price MO, Price FW, Ambrósio R, Belin MW. Pentacam Characterization of Corneas with Fuchs Dystrophy Treated with Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Journal of Refractive Surgery* 2010; **26**(12): 972-9.
145. Price MO, Giebel AW, Fairchild KM, Price FW. Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: Prospective Multicenter Study of Visual and Refractive Outcomes and Endothelial Survival. *Ophthalmology* 2009; **116**(12): 2361-8.
146. Dunker SL, Veldman MHJ, Winkens B, et al. Real-World Outcomes of DMEK: A Prospective Dutch registry study. *American Journal of Ophthalmology* 2021; **222**: 218-25.
147. Schoenberg ED, Price FW, Miller J, McKee Y, Price MO. Refractive outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty triple procedures (combined with cataract surgery). *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2015; **41**(6): 1182-9.
148. Peh GSL, Ong HS, Adnan K, et al. Functional Evaluation of Two Corneal Endothelial Cell-Based Therapies: Tissue-Engineered Construct and Cell Injection. *Sci Rep* 2019; **9**(1): 6087-.
149. Gain P, Jullienne R, He Z, et al. Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. *JAMA Ophthalmol* 2016; **134**(2): 167-73.
150. Yoon CH, Choi HJ, Kim MK. Corneal xenotransplantation: Where are we standing? *Prog Retin Eye Res* 2021; **80**: 100876-.
151. Fuest M, Yam GH-F, Peh GS-L, Walter P, Plange N, Mehta JS. Korneale Zelltherapie – Eine Übersicht. *Der Ophthalmologe* 2017; **114**(8): 705-15.
152. Van den Bogerd B, Dhubhghaill SN, Koppen C, Tassignon M-J, Zakaria N. A review of the evidence for in vivo corneal endothelial regeneration. *Survey of Ophthalmology* 2018; **63**(2): 149-65.
153. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; **31**(1): 13-20.

154. Joyce NC, Harris DL. Decreasing expression of the G1-phase inhibitors, p21Cip1 and p16INK4a, promotes division of corneal endothelial cells from older donors. *Mol Vis* 2010; **16**: 897-906.
155. Kikuchi M, Zhu C, Senoo T, Obara Y, Joyce NC. p27kip1 siRNA Induces Proliferation in Corneal Endothelial Cells from Young but Not Older Donors. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2006; **47**(11): 4803-9.
156. Aboalchamat B, Engelmann K, BÖHnke M, Eggli P, Bednarz J. Morphological and Functional Analysis of Immortalized Human Corneal Endothelial Cells after Transplantation. *Exp Eye Res* 1999; **69**(5): 547-53.
157. Müller CWO. Molekulare Onkologie - Entstehung, Progression, klinische Aspekte: Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio; 2010.
158. Chen K-H, Azar D, Joyce NC. Transplantation of Adult Human Corneal Endothelium Ex Vivo: A Morphologic Study. *Cornea* 2001; **20**(7): 731-7.
159. Engelmann K, Drexler D, Böhnke M. Transplantation of Adult Human or Porcine Corneal Endothelial Cells onto Human Recipients In Vitro. Part I: Cell Culturing and Transplantation Procedure. *Cornea* 1999; **18**(2): 199.
160. Böhnke M, Eggli P, Engelmann K. Transplantation of Cultured Adult Human or Porcine Corneal Endothelial Cells onto Human Recipients In Vitro. Part II: Evaluation in the Scanning Electron Microscope. *Cornea* 1999; **18**(2): 207.
161. Rodríguez-Fernández S, Piñeiro-Ramil M, Castro-Viñuelas R, et al. Current development of alternative treatments for endothelial decompensation: Cell-based therapy. *Exp Eye Res* 2021; **207**: 108560.
162. Ishino Y, Zhu C, Harris DL, Joyce NC. Protein tyrosine phosphatase-1B (PTP1B) helps regulate EGF-induced stimulation of S-phase entry in human corneal endothelial cells. *Mol Vis* 2008; **14**: 61-70.
163. Burke JM, Soref C. Topographical variation in growth in cultured bovine retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; **29**(12): 1784-8.
164. Joyce NC, Zhu CC, Harris DL. Relationship among Oxidative Stress, DNA Damage, and Proliferative Capacity in Human Corneal Endothelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2009; **50**(5): 2116-22.
165. Jurkunas UV, Bitar MS, Funaki T, Azizi B. Evidence of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *The American Journal of Pathology* 2010; **177**(5): 2278-89.

166. Ziaei A, Schmedt T, Chen Y, Jurkunas UV. Sulforaphane Decreases Endothelial Cell Apoptosis in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: A Novel Treatment. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2013; **54**(10): 6724-34.
167. Chakrabarty K, Shetty R, Ghosh A. Corneal cell therapy: with iPSCs, it is no more a far-sight. *Stem Cell Res Ther* 2018; **9**(1): 287-.
168. Ong HS, Ang M, Mehta J. Evolution of therapies for the corneal endothelium: past, present and future approaches. *The British journal of ophthalmology* 2021; **105**(4): 454-67.
169. Shen L, Sun P, Zhang C, Yang L, Du L, Wu X. Therapy of corneal endothelial dysfunction with corneal endothelial cell-like cells derived from skin-derived precursors. *Sci Rep* 2017; **7**(1): 13400-.
170. Bednarz J, Rodokanaki-von Schrenck A, Engelmann K. Different characteristics of endothelial cells from central and peripheral human cornea in primary culture and after subculture. *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal* 1998; **34**(2): 149-53.
171. Mimura T, Joyce NC. Replication Competence and Senescence in Central and Peripheral Human Corneal Endothelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2006; **47**(4): 1387-96.
172. Liao JK, Seto M, Noma K. Rho Kinase (ROCK) Inhibitors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2007; **50**(1): 17-24.
173. Cohen P. Protein kinases — the major drug targets of the twenty-first century? *Nature Reviews Drug Discovery* 2002; **1**(4): 309-15.
174. Koizumi N, Okumura N, Ueno M, Kinoshita S. New therapeutic modality for corneal endothelial disease using Rho-associated kinase inhibitor eye drops. *Cornea* 2014; **33 Suppl 11**: S25-31.
175. Koizumi N, Okumura N, Ueno M, Nakagawa H, Hamuro J, Kinoshita S. Rho-associated kinase inhibitor eye drop treatment as a possible medical treatment for Fuchs corneal dystrophy. *Cornea* 2013; **32**(8): 1167-70.
176. Okumura N, Kinoshita S, Koizumi N. Application of Rho Kinase Inhibitors for the Treatment of Corneal Endothelial Diseases. *J Ophthalmol* 2017; **2017**: 2646904-.
177. Watanabe K, Ueno M, Kamiya D, et al. A ROCK inhibitor permits survival of dissociated human embryonic stem cells. *Nature Biotechnology* 2007; **25**(6): 681-6.
178. Koizumi N, Okumura N, Kinoshita S. Development of new therapeutic modalities for corneal endothelial disease focused on the proliferation of corneal endothelial cells using animal models. *Exp Eye Res* 2012; **95**(1): 60-7.

179. Okumura N, Sakamoto Y, Fujii K, et al. Rho kinase inhibitor enables cell-based therapy for corneal endothelial dysfunction. *Sci Rep* 2016; **6**: 26113-.
180. Moloney G, Petsoglou C, Ball M, et al. Descemetorhexis Without Grafting for Fuchs Endothelial Dystrophy-Supplementation With Topical Ripasudil. *Cornea* 2017; **36**(6): 642-8.
181. Okumura N, Ueno M, Koizumi N, et al. Enhancement on Primate Corneal Endothelial Cell Survival In Vitro by a ROCK Inhibitor. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2009; **50**(8): 3680-7.
182. Okumura N, Koizumi N, Ueno M, et al. The New Therapeutic Concept of Using a Rho Kinase Inhibitor for the Treatment of Corneal Endothelial Dysfunction. *Cornea* 2011; **30**: S54-S9.
183. Okumura N, Koizumi N, Ueno M, et al. Enhancement of corneal endothelium wound healing by Rho-associated kinase (ROCK) inhibitor eye drops. *Br J Ophthalmol* 2011; **95**(7): 1006-9.
184. Okumura N, Koizumi N, Ueno M, et al. ROCK Inhibitor Converts Corneal Endothelial Cells into a Phenotype Capable of Regenerating In Vivo Endothelial Tissue. *The American Journal of Pathology* 2012; **181**(1): 268-77.
185. Okumura N, Koizumi N, Kay EP, et al. The ROCK inhibitor eye drop accelerates corneal endothelium wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; **54**(4): 2493-502.
186. Kinoshita S, Koizumi N, Ueno M, et al. Injection of Cultured Cells with a ROCK Inhibitor for Bullous Keratopathy. *N Engl J Med* 2018; **378**(11): 995-1003.
187. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Strunz M, et al. Potential Functional Restoration of Corneal Endothelial Cells in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy by ROCK Inhibitor (Ripasudil). *American Journal of Ophthalmology* 2021; **224**: 185-99.
188. Sumide T, Nishida K, Yamato M, et al. Functional human corneal endothelial cell sheets harvested from temperature-responsive culture surfaces. *The FASEB Journal* 2006; **20**(2): 392-4.
189. Hitani K, Yokoo S, Honda N, Usui T, Yamagami S, Amano S. Transplantation of a sheet of human corneal endothelial cell in a rabbit model. *Mol Vis* 2008; **14**: 1-9.
190. Kruse M, Walter P, Bauer B, et al. Electro-spun Membranes as Scaffolds for Human Corneal Endothelial Cells. *Current Eye Research* 2018; **43**(1): 1-11.
191. Salehi S, Czugała M, Stafiej P, et al. Poly (glycerol sebacate)-poly (ϵ -caprolactone) blend nanofibrous scaffold as intrinsic bio- and immunocompatible system for corneal repair. *Acta Biomaterialia* 2017; **50**: 370-80.

192. Ishino Y, Sano Y, Nakamura T, et al. Amniotic Membrane as a Carrier for Cultivated Human Corneal Endothelial Cell Transplantation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2004; **45**(3): 800-6.
193. Watanabe R, Hayashi R, Kimura Y, et al. A novel gelatin hydrogel carrier sheet for corneal endothelial transplantation. *Tissue Eng Part A* 2011; **17**(17-18): 2213-9.
194. Liang Y, Liu W, Han B, et al. Fabrication and characters of a corneal endothelial cells scaffold based on chitosan. *J Mater Sci Mater Med* 2011; **22**(1): 175-83.
195. McCulley JP, Maurice DM, Schwartz BD. Corneal Endothelial Transplantation. *Ophthalmology* 1980; **87**(3): 194-201.
196. Kimoto M, Shima N, Yamaguchi M, Hiraoka Y, Amano S, Yamagami S. Development of a Bioengineered Corneal Endothelial Cell Sheet to Fit the Corneal Curvature. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2014; **55**(4): 2337-43.
197. Arnalich-Montiel F, Moratilla A, Fuentes-Julián S, et al. Treatment of corneal endothelial damage in a rabbit model with a bioengineered graft using human decellularized corneal lamina and cultured human corneal endothelium. *PLoS One* 2019; **14**(11): e0225480.
198. Liu C, Tang S, Niu G, et al. Ex vivo construction of rabbit corneal endothelial cell sheets on a porcine descemet membrane graft. *Exp Ther Med* 2019; **18**(1): 242-52.
199. Mohay J, Lange TM, Soltau JB, Wood TO, McLaughlin BJ. Transplantation of Corneal Endothelial Cells Using a Cell Carrier Device. *Cornea* 1994; **13**(2): 173-82.
200. Honda N, Mimura T, Usui T, Amano S. Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty Using Cultured Corneal Endothelial Cells in a Rabbit Model. *Archives of Ophthalmology* 2009; **127**(10): 1321-6.
201. Vázquez N, Chacón M, Rodríguez-Barrientos CA, et al. Human Bone Derived Collagen for the Development of an Artificial Corneal Endothelial Graft. In Vivo Results in a Rabbit Model. *PLoS One* 2016; **11**(12): e0167578.
202. Levis HJ, Peh GS, Toh KP, et al. Plastic compressed collagen as a novel carrier for expanded human corneal endothelial cells for transplantation. *PLoS One* 2012; **7**(11): e50993.
203. Li S, Han Y, Lei H, et al. In vitro biomimetic platforms featuring a perfusion system and 3D spheroid culture promote the construction of tissue-engineered corneal endothelial layers. *Sci Rep* 2017; **7**(1): 777.
204. Mimura T, Yamagami S, Yokoo S, et al. Cultured Human Corneal Endothelial Cell Transplantation with a Collagen Sheet in a Rabbit Model. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2004; **45**(9): 2992-7.

205. Koizumi N, Sakamoto Y, Okumura N, et al. Cultivated Corneal Endothelial Transplantation in a Primate: Possible Future Clinical Application in Corneal Endothelial Regenerative Medicine. *Cornea* 2008; **27**: S48-S55.
206. Yoshida J, Oshikata-Miyazaki A, Yokoo S, Yamagami S, Takezawa T, Amano S. Development and Evaluation of Porcine Atelocollagen Vitrigel Membrane With a Spherical Curve and Transplantable Artificial Corneal Endothelial Grafts. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2014; **55**(8): 4975-81.
207. Matthaei M, Bachmann B, Hos D, Siebelmann S, Schaub F, Cursiefen C. Technik der Boston-Typ-I-Keratoprothesen-Implantation. *Der Ophthalmologe* 2019; **116**(1): 67-72.
208. Hsiue G-H, Lai J-Y, Chen K-H, Hsu W-M. A Novel Strategy for Corneal Endothelial Reconstruction with a Bioengineered Cell Sheet. *Transplantation* 2006; **81**(3): 473-6.
209. Blitzer AL, Colby KA. Update on the Surgical Management of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Ophthalmol Ther* 2020; **9**(4): 757-65.
210. Soh YQ, Mehta JS. Regenerative Therapy for Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea* 2018; **37**(4): 523-7.
211. Bhogal M, Lwin CN, Seah XY, Peh G, Mehta JS. Allogeneic Descemet's Membrane Transplantation Enhances Corneal Endothelial Monolayer Formation and Restores Functional Integrity Following Descemet's Stripping. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; **58**(10): 4249-60.
212. Dirisamer M, Yeh RY, van Dijk K, Ham L, Dapena I, Melles GR. Recipient endothelium may relate to corneal clearance in descemet membrane endothelial transfer. *Am J Ophthalmol* 2012; **154**(2): 290-6.e1.
213. Kocaba V, Katikireddy KR, Gipson I, Price MO, Price FW, Jurkunas UV. Association of the Gutta-Induced Microenvironment With Corneal Endothelial Cell Behavior and Demise in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *JAMA Ophthalmol* 2018; **136**(8): 886-92.
214. Ploysangam P, Patel SP. A Case Report Illustrating the Postoperative Course of Descemetorhexis without Endothelial Keratoplasty with Topical Netarsudil Therapy. *Case Rep Ophthalmol Med* 2019; **2019**: 6139026-.
215. Macsai MS, Shiloach M. Use of Topical Rho Kinase Inhibitors in the Treatment of Fuchs Dystrophy After Descemet Stripping Only. *Cornea* 2019; **38**(5): 529-34.
216. Borkar DS, Veldman P, Colby KA. Treatment of Fuchs Endothelial Dystrophy by Descemet Stripping Without Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2016; **35**(10): 1267-73.
217. Davies E, Jurkunas U, Pineda R, 2nd. Predictive Factors for Corneal Clearance After Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2018; **37**(2): 137-40.

218. Huang MJ, Kane S, Dhaliwal DK. Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty Versus DMEK for Treatment of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea* 2018; **37**(12): 1479-83.
219. Shah RD, Randleman JB, Grossniklaus HE. Spontaneous corneal clearing after Descemet's stripping without endothelial replacement. *Ophthalmology* 2012; **119**(2): 256-60.
220. Garcerant D, Hirnschall N, Toalster N, Zhu M, Wen L, Moloney G. Descemet's stripping without endothelial keratoplasty. *Current Opinion in Ophthalmology* 2019; **30**(4).
221. Okumura N, Matsumoto D, Fukui Y, et al. Feasibility of cell-based therapy combined with descemetorhexis for treating Fuchs endothelial corneal dystrophy in rabbit model. *PLoS One* 2018; **13**(1): e0191306-e.
222. Kassumeh S, von Studnitz A, Priglinger SG, et al. Ex vivo excimer laser ablation of cornea guttata and ROCK inhibitor-aided endothelial recolonization of ablated central cornea. *Acta Ophthalmologica* 2020; **98**(6): e773-e80.
223. Pleyer U, Dannowski H, Reszka R, Volk HD, Hartmann C, Ritter T. [Gene therapy in ophthalmology. Review of options and trends in corneal diseases]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2001; **218**(3): 140-7.
224. Hoffmann F, Junghans C. [Gene therapy in corneal diseases]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2003; **220**(11): 731-7.
225. Kovtun A, Epple M, Steuhl KP, Erguen S, Fuchsluger T. [Gene therapy in ophthalmology: state of the art]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2012; **229**(6): 603-7.
226. Beutelspacher SC, Serbecic N, Tan P, McClure MO. Vergleich verschiedener viraler Vektoren zur Genterapie von Hornhautendothelzellen. *Der Ophthalmologe* 2005; **102**(12): 1168-74.
227. Fuchsluger TA, Jurkunas U, Kazlauskas A, Dana R. Anti-apoptotic gene therapy prolongs survival of corneal endothelial cells during storage. *Gene Therapy* 2011; **18**(8): 778-87.
228. Max-Planck-Gesellschaft. Crispr-Cas9: Auf dem Weg zur Therapie. 2021. <https://www.mpg.de/11033456/crispr-cas9-therapien> (accessed 28.05.2022).
229. Babačić H, Mehta A, Merkel O, Schoser B. CRISPR-cas gene-editing as plausible treatment of neuromuscular and nucleotide-repeat-expansion diseases: A systematic review. *PLoS One* 2019; **14**(2): e0212198-e.

230. Rong Z, Gong X, Hulleman JD, Corey DR, Mootha VV. Trinucleotide Repeat-Targeting dCas9 as a Therapeutic Strategy for Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy. *Transl Vis Sci Technol* 2020; **9**(9): 47.
231. Zarouchlioti C, Sanchez-Pintado B, Hafford Tear NJ, et al. Antisense Therapy for a Common Corneal Dystrophy Ameliorates TCF4 Repeat Expansion-Mediated Toxicity. *Am J Hum Genet* 2018; **102**(4): 528-39.
232. Chau VQ, Hu J, Gong X, et al. Delivery of Antisense Oligonucleotides to the Cornea. *Nucleic Acid Ther* 2020; **30**(4): 207-14.
233. Hu J, Rong Z, Gong X, et al. Oligonucleotides targeting TCF4 triplet repeat expansion inhibit RNA foci and mis-splicing in Fuchs' dystrophy. *Hum Mol Genet* 2018; **27**(6): 1015-26.
234. Uehara H, Zhang X, Pereira F, et al. Start codon disruption with CRISPR/Cas9 prevents murine Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Elife* 2021; **10**.
235. Achiron A, Feldman A, Karmona L, et al. Effect of Rho-associated kinase inhibitor on human corneal endothelial cell apoptosis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2020; **46**(4).
236. Klebe S, Sykes PJ, Coster DJ, Krishnan R, Williams KA. Prolongation of sheep corneal allograft survival by ex vivo transfer of the gene encoding interleukin-10. *Transplantation* 2001; **71**(9): 1214-20.
237. Isidan A, Liu S, Li P, et al. Decellularization methods for developing porcine corneal xenografts and future perspectives. *Xenotransplantation* 2019; **26**(6): e12564-e.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Präparat der Hornhaut in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung zur Darstellung des 5-schichtigen Aufbaus. Adaptiert nach ²⁸	15
Abbildung 2: Gesundes Endothel in konfokaler Mikroskopie. Adaptiert nach ¹	17
Abbildung 3: Gesundes Endothel in der Spiegelmikroskopie (1) und in der konfokalen Mikroskopie (2). Adaptiert nach ⁶	18
Abbildung 4: Periodic-Acid-Schiff-gefärbtes Präparat einer gesunden Hornhaut im Querschnitt. Pfeil 1 deutet auf die Descemetmembran, Pfeil 2 auf die Endothelzellen. Adaptiert nach ¹	19
Abbildung 5: Periodic-Acid-Schiff-gefärbtes Präparat einer Hornhaut mit Fuchs Endothel Dystrophie im Querschnitt. Die mit 1 beschrifteten Pfeile deuten auf die Guttæ an der verdickten Descemet-Membran (Pfeil Nummer 2). Adaptiert nach ¹	20
Abbildung 6: Fotografie der Spaltlampenmikroskopie bei Fuchs Endothel Dystrophie: insgesamt zeigt sich eine Hornhautverdickung mit stärkerer Ausprägung zentral als peripher, die Trübung lässt auf ein Stromaödem schließen. Adaptiert nach ⁴³	21
Abbildung 7: Fotografie eines Auges mit beginnender Dekompensation der Hornhaut bei Fuchs Endothel Dystrophie, zu erkennen an der fortschreitenden Trübung. Adaptiert nach ¹	23
Abbildung 8: Fotografie eines Auges mit pseudophak bullöser Keratopathie nach Implantation einer Vorderkammerlinse mit schwerem Hornhautödem. Adaptiert nach ²⁸	29
Abbildung 9: Hornhauttopografie inklusive Pachymetrie in der Pentacam-Aufnahme einer gesunden Hornhaut (eigene, anonymisierte Abbildung aus der zugrundeliegenden Cologne DMEK Database)	34
Abbildung 10: Spaltlampen-Fotografie bei Fuchs Endothel Dystrophie mit zahlreichen Guttæ bei retrograder Beleuchtung. Adaptiert nach ¹	37
Abbildung 11: Spaltlampen-Bild bei Fuchs Endothel Dystrophie mit metallähnlichen Läsionen des Endothels bei direkter und indirekter Beleuchtung. Adaptiert nach ⁶	38
Abbildung 12: Spaltlampen-Fotografie bei Fuchs Endothel Dystrophie bei konfluierender, tropfenartig aussehender Cornea guttata (retrograde Beleuchtung). Adaptiert nach ²	39

Abbildung 13: Spaltlampen-Bild bei Fuchs Endothel Dystrophie mit ausgeprägter kornealer Ödembildung. Adaptiert nach ⁴	39
Abbildung 14: OCT bei Fuchs Endothel Dystrophie mit endothelialen, knötchenförmigen Läsionen und verdickter Descemet-Membran (Pfeile) ²	40
Abbildung 15: OCT bei Fuchs Endothel Dystrophie, oben: knötchenförmige Struktur der Endothelrückseite (Pfeile) sowie verdickte Hornhaut, unten: verdickte Hornhaut mit endothelialen guttae ²	41
Abbildung 16: Endothel bei Fuchs Endothel Dystrophie mit Verlust der hexagonalen Zellform und guttae (dunkle Areale) in der konfokalen Mikroskopie. Adaptiert nach ¹	42
Abbildung 17: Fotografie eines Auges mit pseudophak bullöser Keratopathie in der Spaltlampenmikroskopie mit deutlicher Hornhauttrübung bei Ödembildung. Adaptiert nach ⁸	43
Abbildung 18: Fotografie eines Auges mit pseudophak bullöser Keratopathie in der Spaltlampenmikroskopie mit ebenfalls deutlichem Ödem. Hier zeigen sich außerdem eine stromaler Vernarbung sowie Neovaskularisation. Adaptiert nach ⁸	43
Abbildung 19: Hornhaut mit subepithelialen Bullae (2,3 mm) in der optischen Kohärenz Tomografie des vorderen Augenabschnitts. Adaptiert nach ⁷	44
Abbildung 20: Fotografie einer Hornhaut nach einer perforierenden Keratoplastik. Adaptiert nach ⁵	48
Abbildung 21: Operativer Goldstandart der Fuchs Endothel Dystrophie im Verlauf (eigene Darstellung)	49
Abbildung 22: Schematische Darstellung einer Hornhauttransplantation (eigene Darstellung)	50
Abbildung 23: Aufbereitung der Spenderhornhaut. Zunächst wird die Descemet-Membran peripher ausgeschnitten, mit Trypan-Blau angefärbt und angehoben (Bild 1). Anschließend wird die Descemet-Membran mittels zweier Pinzetten angehoben und gelöst (Bild 2, Zwei-Pinzetten-Technik nach Kruse). Dann erfolgt der Ausschnitt der Spendermembran mit einem 8 mm Trepan (Bild 3). Nun können Markierungen am Transplantat gesetzt (Bilder 4 und 5) und das Transplantat anschließend verwendet werden (Bild 6). Adaptiert nach ³	52
Abbildung 24: Kataraktshooter mit angefärbter Spenderhornhaut (Bilder 7 und 8). Adaptiert nach ³	53
Abbildung 25: Dargestellt ist die Transplantation der Spender-Membran. Zunächst erfolgt die Anlage der Parazentesen (Bild 9) mit, falls notwendig, Erweiterung der Iridotomie (Bild 10). Dann wird die Empfängerhornhaut ausgeschnitten	

(Descemetorhexis) (Bild 11). Anschließend erfolgen die Transplantation der Spenderhornhaut mittels Kataraktshooter (Bild 12) und die vorsichtige Entfaltung der Spenderlamelle (Bild 13). Mithilfe der Transplantatmarkierungen kann nun die korrekte Position geprüft (Bild 14) und das Transplantat anschließend durch Luftinjektion auf der Hornhaurückfläche fixiert werden (Bild 15). Gegen Ende des Eingriffs erfolgt die Anreicherung der Luft in der vorderen Augenkammer mit 20 % Schwefelhexafluorid (SF ₆)-Gas (Bild 16). Adaptiert nach ³	54
Abbildung 26: Analyisierte Parameter (eigene Darstellung)	60
Abbildung 27: Aufteilung Patientenkollektiv nach Erkrankungen (eigene Darstellung)	63
Abbildung 28: Geschlechterverteilung Fuchs Endothel Dystrophie-Kohorte (eigene Darstellung)	64
Abbildung 29: Endothelzellzahl Fuchs Endothel Dystrophie-Kohorte (eigene Darstellung)	65
Abbildung 30: Zentrale Hornhautdicke Fuchs Endothel Dystrophie -Kohorte (eigene Darstellung)	66
Abbildung 31: Periphere Hornhautdicke Fuchs Endothel Dystrophie -Kohorte (eigene Darstellung)	67
Abbildung 32: Best-korrigierte Sehschärfe Fuchs Endothel Dystrophie -Kohorte (eigene Darstellung)	68
Abbildung 33: Geschlechterverteilung pseudophak bullöse Keratopathie-Kohorte	69
Abbildung 34: Endothelzellzahl pseudophak bullöse Keratopathie -Kohorte (eigene Darstellung)	70
Abbildung 35: Zentrale Hornhautdicke pseudophak bullöse Keratopathie -Kohorte (eigene Darstellung)	71
Abbildung 36: Periphere Hornhautdicke pseudophak bullöse Keratopathie -Kohorte (eigene Darstellung)	72
Abbildung 37: Best-korrigierte Sehschärfe pseudophak bullöse Keratopathie - Kohorte (eigene Darstellung)	73
Abbildung 38: Endothelzellzahl Fuchs Endothel Dystrophie- vs. pseudophak bullöse Keratopathie -Kohorte. Abbildung aus der zugrundeliegenden Publikation ¹³⁷	75
Abbildung 39: Zentrale Hornhautdicke Fuchs Endothel Dystrophie- vs. pseudophak bullöse Keratopathie -Kohorte. Abbildung aus der zugrundeliegenden Publikation ¹³⁷	76
Abbildung 40: Periphere Hornhautdicke Fuchs Endothel Dystrophie- vs. pseudophak bullöse Keratopathie -Kohorte. Abbildung aus der zugrundeliegenden Publikation ¹³⁷	77

Abbildung 41: Best-korrigierte Sehschärfe Fuchs Endothel Dystrophie- vs. pseudophak bullöse Keratopathie -Kohorte. Abbildung aus der zugrundeliegenden Publikation ¹³⁷	78
Abbildung 42: Rebubblingraten Fuchs Endothel Dystrophie- vs. pseudophak bullöse Keratopathie -Kohorte (eigene Darstellung)	79
Abbildung 43: Überblick der Ergebnisse inklusive aller analysierter Parameter, aufgeteilt nach zugrundeliegender Erkrankung und mit entsprechenden p-Werten. Abbildung aus der zugrundeliegenden Publikation ¹³⁷	80

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Fuchs Endothel Dystrophie. Eigenständig erstellt auf der Grundlage von ^{16, 39, 40, 57, 15}	25
Tabelle 2: Kategorien der Fuchs Endothel Dystrophie nach IC3D-Klassifikation. Eigenständig erstellt auf der Grundlage von ^{40, 53, 60}	26
Tabelle 3: Stadien-Einteilung der Fuchs Endothel Dystrophie. Selbstständig erstellt auf der Grundlage von ^{28, 40, 47, 48, 53}	27
Tabelle 4: Visus dezimal versus [logMAR], eigenständig erstellt auf der Grundlage von ^{79, 80}	32

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Das entsprechende Paper trägt den Titel „*Long-Term Outcome of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Eyes With Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy Versus Pseudophakic Bullous Keratopathy*“ (von Sarah B. Zwingelberg, Frederike Büscher, Silvia Schrittenlocher, Alexander C. Rokohl, Niklas Loreck, Philomena Wawer-Matos, Anne Fassin, Friederike Schaub, Sigrid Roters, Mario Matthaei, Ludwig M. Heindl, Björn O. Bachmann, Claus Cursiefen) und wurde im April 2021 in der *Cornea* veröffentlicht. ¹³⁷