

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

**Der Einfluss der präoperativen zentralen Horn-
hautdicke auf die postoperativen Änderungen
der zentralen Hornhautdicke, des Visus und der
Endothelzelldicke nach Descemet Membrane
Endothelial Keratoplasty (DMEK)**

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

vorgelegt von
Tarek Maximilian Windheuser
aus Nienburg/Weser

promoviert am 02. November 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. B. O. Bachmann

2. Gutachter: Professor Dr. med. R. Widder

Erklärung

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

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

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin 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.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse von Patienten nach DMEK wurden sowohl von mir als auch von anderen Doktoranden kontinuierlich in der Kölner DMEK-Datenbank basierend auf REDCAP (Research Electronic Data Capture) erfasst. Erfasst wurden unter anderem die aus den Arztbriefen und Visiten am Zentrum für Augenheilkunde der Uniklinik Köln erhobenen Sehschärfen, Vorerkrankungen und Augendrucke, als auch mit Scheimflugsystemen gemessene pachymetrische Werte für die Hornhautdicke und mit Spiegelmikroskopie gemessene postoperative Endothelzelldichte sowie die Endothelzelldichte der Spenderhornhäute, die mikroskopisch während der Routineprozessierung in den Hornhautbanken erhoben wurden. Daraufhin habe ich die für meine Fragestellung relevanten Werte selektiert und in Zusammenarbeit mit der statistischen Beratung Phimea mittels SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 25.0, für Windows) unter der Anwendung von Mehrebenenmodellen ausgewertet.

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 15.03.2023



Die folgende Arbeit widme ich Martha Windheuser, die mich in den Anfängen der wissenschaftlichen Arbeit begleitet hat, jedoch den Abschluss eben dieser nun aus der Ferne beobachten muss.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Zusammenfassung	6
2. Einleitung	9
2.1. Anatomie und Entwicklung der Hornhaut	9
2.2. Mikroskopische Einteilung	9
2.2.1. Hornhautepithel	9
2.2.2. Stroma und Bowman-Lamelle	10
2.2.3. Descemet-Membran und Hornhautendothel	11
2.3. Nährstoffversorgung und Immunprivileg der Hornhaut	11
2.3.1. Nährstoffversorgung der Hornhaut über Kammerwasser, Tränenfilm und das limbale Gefäßsystem	11
2.4. Formen der Keratoplastik	13
2.4.1. Anfänge der Keratoplastik	13
2.4.2. Die lamelläre Hornhauttransplantation	13
2.4.3. DALK	14
2.4.4. DS(A)EK und UT-DSAEK	14
2.4.5. DMEK	15
2.4.6. Die Fuchs Endotheldystrophie als häufigste Indikation zur posterioren lamellären Keratoplastik	16
2.5. Einfluss von präoperativen Spenderfaktoren auf das Transplantationsergebnis nach DMEK	16
2.6. Einfluss von präoperativen Empfängerfaktoren auf das Transplantationsergebnis nach DMEK	18
3. Material und Methoden	20
3.1. Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.2. Datenerhebung	20
3.2.1. Endothelzelldichte	21
3.2.2. Zentrale Hornhautdicke	21
3.2.3. Bester korrigierter Brillenvisus	22
3.3. Verlaufskontrollen	22
3.4. Statistische Auswertung	23
4. Ergebnisse	25
4.1. Anzahl eingeschlossener Patienten	25
4.2. Beschreibung des Patientenkollektivs	25
4.2.1. Soziodemographische Verteilung	25
4.2.2. Einteilung nach DMEK-Typ	26
4.2.3. Spenderendothelzellzahl (ECC) und Verlauf der Mittelwerte der Kontrollparameter (CCT, ECC, Visus)	26
4.3. Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf die CCT nach DMEK	28
5. Diskussion	32
5.1. Aktuelle Studienlage zum Einfluss der präoperativen CCT auf das Outcome nach einer DMEK	32

6.Literaturverzeichnis	37
7.Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	41

Abkürzungsverzeichnis

BSCVA	Best-spectable corrected visual acuity
CCT	Central corneal thickness
CMÖ	Cystoides Makulaödem
CME	Cystoide macular edema
DALK	Deep Anterior Lamellar Keratoplasty
DECC	Donor endothelial cell count
DMEK	Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty
Dpt	Dioptrien
DS(A)EK	Descemet's Stripping (Automated) Endothelial Keratoplasty
(UT)-DSAEK	Ultra thin - Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty
ECC	Endothelial cell count
ECD	Endothelial cell density
ECL	Endothelial cell loss
ECM	Extrazelluläre Matrix
FECD	Fuchs endothelial corneal dystrophy
FED	Fuchs Endotheldystrophie
ICE-Syndrom	Iridokorneales endotheliales Syndrom
MAR	Minimum angle of resolution
Min	Minute
n	Brechungsindex
N.	Nervus
pKPL	Perforierende Keratoplastik
REDCAP	Research Electronic Data Capture
TGF- β	Transforming growth factor beta
V1	N.Ophthalmicus als Teil des N.trigeminus (V)

1. Zusammenfassung

Im Rahmen meiner wissenschaftlichen Arbeit untersuchte ich den Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf das Ergebnis nach Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK). DMEK bezeichnet eine Art der Keratoplastik, bei der das erkrankte Hornhautendothel mit dazugehöriger Descemet'scher Membran durch die gleichen Anteile einer gesunden Spenderhornhaut ersetzt werden. Die Vorteile dieser lamellären Technik im Vergleich zur perforierenden Transplantation sind vor allem die deutlich kürzere Heilungsphase und die postoperativ bessere Sehschärfe. Oft wird die DMEK bei gleichzeitiger Trübung der Linse auf eine Triple-DMEK erweitert, bei der im gleichen Zug eine neue Linse eingesetzt wird. Die Hornhautdicke von Patienten mit Hornhautendothelerkrankungen (v.a. Fuchs Endotheldystrophie) ist ein Maß für die Schwere der Erkrankung. Eine dickere Hornhaut ist in aller Regel deutlich getrübt, was die Implantation der Spenderschicht während einer DMEK erschwert. Außerdem führen chronische Hornhautödeme in Abhängigkeit von Dauer und Ausmaß der Hornhautquellung zu fibrotischen Umbauvorgängen.¹

Wir untersuchten in unserer retrospektiven Studie den Einfluss der präoperativen zentralen Hornhautdicke auf die postoperativen Änderungen der zentralen Hornhautdicke, des Visus und der Endothelzellichte nach DMEK.

Zwischen 2011 und 2018 konnten insgesamt 1465 Patienten mit FED aus der Kölner DMEK-Datenbank eingeschlossen werden. Bei den vorliegenden Daten handelte es sich um Längsschnittdaten, bei denen Patientendaten über einen längeren Zeitraum erhoben wurden und mehrere Beobachtungen einzelner Zielkriterien stattfanden.

Zum Vergleich der Patienten anhand der Hornhautdicke wurden präoperativ und im Verlauf von 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten postoperativ die folgenden Parameter untersucht:

- Endothelzellichte (endothelial cell density - ECC),
- Zentrale Hornhautdicke (central corneal thickness - CCT),
- bester korrigierter Visus, der erreicht werden konnte (best-spectacle corrected visual acuity - BSCVA)

Je höher in der Gesamtkohorte die Hornhautdicke präoperativ war, desto höher war der postoperative logMAR Visus ($p < .001$).

Der Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf den logMAR Visus zu den einzelnen Zeitpunkten war zur Baseline und nach 3 Monaten postinterventionell höchst signifikant ($p < .001$) sowie hochsignifikant nach 6, 12 und 24 Monaten ($p < .01$). Nach 36 Monaten konnte kein signifikanter Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf den Visusverlauf nach DMEK mehr gezeigt werden. Rechnerisch bedeutete dies, dass z.B. nach 3 Monaten der logMAR Visus pro 1 μm höherer CCT präoperativ um 0.0007 stieg.

Mit jedem Anstieg der CCT präoperativ um eine Einheit (μm) nahm die Hornhautdicke postoperativ in der Gesamtkohorte um $0.178 \mu\text{m}$ ($p < .001$), bei einer pseudophaken DMEK um $0.14 \mu\text{m}$ ($p < .001$) und bei Triple-DMEK Patienten um $0.20 \mu\text{m}$ zu ($p < .001$). Bei der kleinen Gruppe an Patienten nach phaker DMEK wurde in dieser Beziehung kein Signifikanzniveau erreicht ($p = .155$).

Außerdem ließ sich ableiten, dass mit zunehmender präoperativer CCT im Verlauf eine geringere ECC nach DMEK innerhalb der ersten 6 Monate erreicht wurde ($p = .005$). Der Endothelzellverlust zeigte sich unmittelbar postoperativ am Stärksten und stieg anschließend nur noch leicht (-27% nach 3 Monaten, -2% nach 6 und 12 Monaten, sowie -5% zwischen 24 und 36 Monaten postoperativ).

Patienten, die für eine pseudophake DMEK oder Triple-DMEK geplant werden, scheinen in Zusammenschau der Ergebnisse bezüglich der postoperativen Hornhautdicke und des postoperativen Visusverlaufes von einer frühzeitigen Indikationsstellung zu profitieren. Den erwarteten, ausgeprägten postoperativen Endothelzellverlust kann man bereits durch eine frühzeitige Indikationsstellung, die Art des Transplantats oder z.B. durch ein zweizeitiges Verfahren verringern.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die präoperative Hornhautdicke vor DMEK mit dem Ergebnis und der Heilungsgeschwindigkeit korreliert. Sie sollte bei der Indikationsstellung und der zeitlichen Planung der OP berücksichtigt werden. ²⁻⁶

2. Einleitung

2.1. Anatomie und Entwicklung der Hornhaut

Das Auge gliedert sich in einen vorderen und hinteren Abschnitt. Die Hornhaut (lateinisch Cornea) lässt sich zusammen mit der Iris, der Bindehaut und der Linse zum vorderen Abschnitt zusammenzählen. Der überwiegende Teil des hinteren Augenabschnitts besteht aus der Netzhaut, Aderhaut und einem Großteil der Lederhaut. Die Tunica fibrosa bulbi, als sogenannte Außenhülle des Auges, wird von der transparenten Cornea und der Lederhaut gebildet, welche am Limbus corneae ineinander übergehen.⁷

Des Weiteren trägt die Cornea nicht nur zur Formgebung, sondern auch maßgeblich zur Lichtbrechung bei, denn durch die deutlichen Unterschiede in den Brechungsindices (n) von Luft ($n= 1$) und Cornea ($n= 1.376$), wird eine Brechkraft von ca. 43 dpt erreicht. Bei einer Gesamtbrechkraft eines gesunden Auges von ca. 59 dpt, trägt die Linse daher zu einem geringeren Teil zur Lichtbrechung bei.⁸

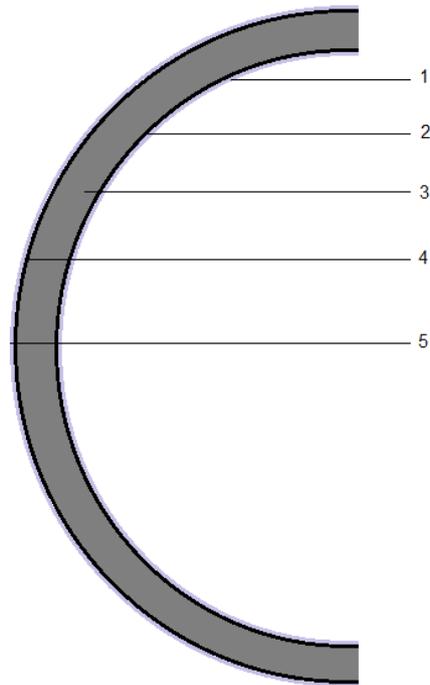
Entwicklungsgeschichtlich entsteht die Cornea aus drei verschiedenen embryonalen Strukturen. Sie wird aus Anteilen des Ektoderms, aus mesenchymalem Stroma und aus der Mesothel der vorderen Augenkammer gebildet.⁹ Dadurch lässt sich bereits die Vielschichtigkeit der Hornhaut erkennen.

2.2. Mikroskopische Einteilung

2.2.1. Hornhautepithel

Von ventral nach dorsal lassen sich bei der Hornhaut fünf verschiedene Schichten lichtmikroskopisch erkennen. Die erste Schicht bildet ein ca. 50-70 μm dickes, mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel, das einer Basalmembran aufsitzt.¹⁰ Das Hornhautepithel bildet einen geschlossenen Zellverband, der durch Desmosomen und Zonulae adhaerentes verankert wird und zusätzlich über Hemidesmosomen mit der Basallamina verknüpft ist. Dies sichert den mechanischen Zusammenhalt.¹¹ Eine weitere wichtige Funktion des Epithels ist es, eine Diffusionsbarriere gegenüber pathogenen Stoffen und Keimen zu bilden, die zum Beispiel in der Tränenflüssigkeit gelöst sind. Um diese Zellzwischenräume daher möglichst schmal zu halten, sind die flachen, oberflächlich gelegenen Epithelzellen mittels Tight junctions verbunden und

halten so zusätzlich zum Erhalt der Polarität der Zellen bei.¹² Im Zusammenspiel mit der Tränenflüssigkeit wird so eine erste Barriere gegenüber der Umwelt aufgebaut. Außerdem besitzt das Epithel im Bedarfsfall einen schnellen Umsatz der Zellen von ca. sieben Tagen, was die rasche Ausheilung von Epitheldefekten erklärt.¹³ Diese narbenlose Ausheilung geht von der Basalschicht des Epithels aus. Um den Nachschub von Zellen gewährleisten zu können, wird die Hornhaut mit Stammzellen versorgt, welche am Limbus corneae liegen und von dort aus in Richtung zentrale Cornea migrieren, um zu differenzieren.



*Abbildung 1 Aufbau der Hornhaut;
1:Endothel, 2:Descemet-Membran, 3:Stroma, 4:Bowman-Lamelle,
5:Hornhautepithel*

2.2.2. Stroma und Bowman-Lamelle

Die Bowman-Lamelle oder Lamina limitans anterior schließt sich dorsal als zweite Schicht dem Hornhautepithel an und ist ca. 10 µm breit. Diese zellfreie und lichtmikroskopisch strukturlose Schicht ist durchwoben von vielen Kollagenfibrillen, meist vom Typ I. Als Teil der Basallamina des Epithels bildet sie die Lamina fibroreticularis.[24]¹⁰ Die dritte und größte Schicht der Cornea wird von dem Stroma gebildet und ist etwa 500 µm dick. Es besteht größtenteils aus zu mehreren Lamellen angeordneten Kollagenfibrillen, Proteoglykanen und Wasser, aber auch Fibrozyten mit ihren Ausläufern und gelegentlich Makrophagen sind dort anzutreffen.¹⁰ Die Kollagenfibrillen wechseln jeweils mit jeder Schicht ihre Ausrichtung um ca. 90°, was zusammen mit dem konstanten Wassergehalt des Stromas für die Transparenz der Hornhaut essentiell ist. Abweichungen in der Anordnung der Kollagenfibrillen können die Transparenz bereits herabsetzen und somit das Sehvermögen beeinträchtigen.¹¹ Da die hydrophilen Anteile der Proteoglykane durch vermehrtes Binden von Wasser eine Quellung der proteoglykanreichen Matrix und somit eine Störung der Anordnung verursachen würden, ist es essentiell für die Transparenz der Hornhaut, dass der corneale Flüssigkeitsstrom reguliert wird. Dies geschieht hauptsächlich im Bereich des Endothels, welches mittels Aquaporinen Ionen aus dem Stroma

schleust und somit den nötigen osmotischen Gradienten für den Ausstrom des Wassers schafft.¹²

Als eine der empfindlichsten Oberflächen des menschlichen Körpers lassen sich in der Hornhaut jedoch auch sensible Nervenfasern in Form von freien Nervenendigungen finden. Für die sensible Innervation ist der N. ophthalmicus (V1) als Ast des N. trigeminus verantwortlich, der sich nach Durchtritt in die Orbita durch die Fissura orbitalis superior in weitere Äste aufteilt. Hierbei ist der N. nasociliaris wichtigster Vertreter der sensiblen Versorgung der Hornhaut, der sich vom Limbus aus in die Kornea verzweigt.⁹

2.2.3. Descemet-Membran und Hornhautendothel

Die ca. 10-15 µm dicke Descemet-Membran oder Lamina limitans posterior folgt als vierte Schicht hinter dem breiten Stroma. Sie stellt die Basalmembran für das dorsal gelegene Hornhautendothel dar.¹⁴ Das etwa 5 µm dicke, einschichtige Hornhautendothel stellt die letzte Schicht der Hornhaut dar. Wie zuvor erwähnt, ist sie essenziell für die Transparenz und die Dehydratation der Hornhaut. Das Endothel haftet einerseits an der Lamina limitans posterior und steht auf der dorsalen Seite direkt mit dem Kammerwasser in Kontakt, sodass stets eine Diffusionsbarriere via Tight junctions aufrechterhalten werden muss, um den Wassereinstrom in das Stroma der Hornhaut zu begrenzen. Zusätzlich besitzt das Endothel eine Pumpfunktion, die aktiv Flüssigkeit aus dem Hornhautstroma entgegen dem passiven Diffusionsstrom in die Vorderkammer pumpt.

Das Endothel ist jedoch nur einschichtig und besitzt keine Regenerationsfähigkeit, wodurch Zellverluste durch Verletzungen durch die verbleibenden Zellen kompensiert werden müssen, um eine adäquate Funktion des Zellverbandes aufrecht zu erhalten. Funktionsfähige Endothelzellen können sich beispielsweise vergrößern und migrieren, um Lücken im Endothelverbund zu decken. Die Zahl der vorhandenen Endothelzellen ist maßgeblich für die Transparenz der Hornhaut sowie für das Transplantatüberleben entscheidend und kann mittels Spiegelmikroskop quantifiziert werden.¹²

2.3. Nährstoffversorgung und Immunprivileg der Hornhaut

2.3.1. Nährstoffversorgung der Hornhaut über Kammerwasser, Tränenfilm und das limbale Gefäßsystem

Die Hornhaut ist frei von Gefäßen, weshalb die Versorgung über mehrere Wege gewährleistet werden muss. Zum einen erfolgt sie von posterior über Diffusion aus dem Kammerwasser. Es

wird in den Ziliarfortsätzen hinter der Iris gebildet und fließt zwischen der Linse und der Iris durch die Pupille in die vordere Augenkammer, wo es über das Trabekelwerk resorbiert wird. Die Produktionsrate entspricht in etwa 1-2 µl/min, was etwa 1-2 % des Gesamtwassers ausmacht. Als Folge der Resorption und der Produktion ergibt sich der im Auge herrschende Augeninnendruck. Per Diffusion werden so also die nicht vaskularisierten Augenstrukturen versorgt. Das Kammerwasser ist eiweißarm und wird von den Ziliarfortsätzen gebildet.¹⁵

Ein weiterer Versorgungsweg der Hornhaut erfolgt aus der Peripherie über die Arterien des Limbus und von ventral durch die Tränenflüssigkeit. Die Tränenflüssigkeit ist für die Benetzung der Hornhaut wichtig. Dies wird z.B. deutlich, wenn die Benetzung des Auges eingeschränkt ist, wie dies zum Beispiel bei einer Schädigung des N. facialis im Rahmen eines ungenügenden Lidschlusses oder eines fehlenden Lidschlages der Fall ist. Eine ungenügende Benetzung kann in diesem Fall zu Geschwüren und Vernarbungen bis zur Erblindung führen.¹⁴

Außerdem enthält die Tränenflüssigkeit sekretorisches Immunglobulin A und antimikrobielle Stoffe zur Erregerabwehr. Die Produktion der wässrigen Phase der Tränenflüssigkeit erfolgt durch die Glandula lacrimalis, die sich, geteilt durch die Sehne des M.levator palpebrae, über dem lateralen Lidwinkel befindet und dorsolateral verbunden ist. Endokrine und exokrine Drüsenzellen speichern die Sekretvorstufen innerhalb von Sekretgranula oder Sekrettröpfchen in Hüllmembranen innerhalb der Zelle. Diese weitlumigen tubuloalveolären Drüsen enthalten an Stelle von Schalt- oder Streifenstücken Myoepithelzellen und drainieren so die gespeicherten Granula in die Ausführungsgänge. Über das Ganglion pterygopalatinum können parasympathische Fasern die Sekretion bedarfsgerecht steigern.^{10,15} Als „Haftvermittler“ der wässrigen Schicht des Tränenfilms dienen Mucine, die u.a. von den Becherzellen des Bindehautepithels gebildet werden. Als Schutz vor zu schneller Verdunstung bilden die Meibom-Drüsen ein lipidreiches Sekret, das sich über die wässrige Schicht der Tränenflüssigkeit legt.^{11,12}

Wie zuvor erwähnt ist die Hornhaut frei von Gefäßen. Dies führt nicht nur zu einer speziellen Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff, sondern auch zu einer veränderten immunologischen Abwehr im Vergleich zu anderen Organen. Dieser Umstand ist essenziell für die Transplantationsergebnisse im Rahmen immunologischer Abstoßungsreaktionen.

2.4. Formen der Keratoplastik

2.4.1. Anfänge der Keratoplastik

Die Idee, eine krankhaft veränderte Hornhaut zu ersetzen, ist keine neue. Bereits 1813 postulierte Karl Gustav Himly, dass es eventuell möglich sei, die trübe Hornhaut eines Tieres mit der eines anderen Tieres zu ersetzen. Danach dauerte es über 11 Jahre, bis Franz Reisinger, der zuvor unter Himly gelernt hat, im Jahre 1824 die erste Hornhauttransplantation bei einem Kaninchen durchgeführt hat.¹⁶ Aufgrund dieses Durchbruches auf dem Gebiet der Keratoplastik, wurde Franz Reisinger zum Namensgeber eben dieser. Doch die Übertragung einer menschlichen Spenderhornhaut sollte noch bis zum Anfang des 20. Jahrhunderts andauern. Auf dem Weg zur ersten humanen Hornhauttransplantation gelang es Richard Sharp Kissam im Jahre 1838 die Hornhaut eines Schweines auf den Menschen zu übertragen. Dennoch führte diese Prozedur nicht zum gewünschten Erfolg, auch wenn sich anfangs eine verbesserte Lichtempfindung zeigte, da das Transplantatüberleben nur von kurzer Dauer war und die Hornhaut erneut eintrübte.¹⁷ Danach dauerte es knapp fünfzig Jahre, bis es Arthur von Hippel, einem deutschen Augenarzt, gelang im Jahre 1886 die erste erfolgreiche lamelläre Keratoplastik durchzuführen. Hierfür verwendete er die Hornhaut eines Kaninchens.¹⁸ Zu Beginn des 20. Jahrhunderts gelang es dann Eduard Konrad Zirm, die erste erfolgreiche perforierende Keratoplastik von Mensch zu Mensch durchzuführen. Über die vorherigen Dekaden fehlte es vor allem an aseptischen Bedingungen, dem adäquaten Werkzeug und der richtigen Nahttechnik, um das Überleben des Spendertransplantats zu gewährleisten. Auch eine adäquate anästhesiologische Versorgung des Patienten konnte bis dahin nicht durchgeführt werden. Alois Glogar, ein 45-jähriger Tagelöhner, der sich beim Kalklöschchen beide Hornhäute verätzte, wurde in diesem Jahr von Eduard Konrad Zirm als Transplantatempfänger ausgewählt. Hierfür verwendete er die Hornhaut eines erblindeten 11-jährigen Jungen, den er kurz zuvor enukleiert hatte.¹⁹ Dies stellte einen bedeutenden Meilenstein in der Entwicklung der Keratoplastik dar, wie wir sie heute kennen.

2.4.2. Die lamelläre Hornhauttransplantation

Bei den lamellären Formen der Keratoplastik lassen sich einzelne Abschnitte der Hornhaut selektiv ersetzen. Hierbei sei vor allem die Descemet Membrane Keratoplasty (DMEK) als in dieser Arbeit untersuchte Keratoplastikform erwähnt. Alternativ lässt sich die Hornhaut auch mittels Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK) und Descemet's Stripping (Automated) Endothelial Keratoplasty (DS(A)EK) selektiv ersetzen – diese Formen werden im Folgenden kurz erklärt. Mit diesen Techniken lassen sich sowohl die anterioren Stromaanteile, als auch endotheliale Veränderungen im Gegensatz zur perforierenden Keratoplastik minimalinvasiv

behandeln. Im Rahmen dieser Operationen besteht die Möglichkeit, den Ersatz der Linse, also die Kataraktoperation, gleichzeitig vorzunehmen. In Kombination mit der DMEK wird die Operation dann Triple-DMEK genannt.

2.4.3. DALK

Bei der Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK) werden im Vergleich zu der perforierenden Keratoplastik nur Anteile der vorderen Hornhaut ersetzt. Hierzu zählen das Epithel, die Bowman-Lamelle und vor allem das Stroma. Indikationen zur Durchführung einer DALK sind Stromaerkrankungen bei intaktem Endothel. Hinsichtlich der Ergebnisse bezüglich des Visus im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik (pKPL) ist die DALK gleichwertig. Dennoch zeigte sich in einer Studie, dass es zu Verletzungen der Descemetmembran im Rahmen einer DALK kommen kann und dadurch eine Erweiterung auf eine perforierende Keratoplastik erforderlich wird.^{20 21 22}

2.4.4. DS(A)EK und UT-DSAEK

Die DS(A)EK bezeichnet die Descemet's Stripping (Automated) Endothelial Keratoplasty und ersetzt lediglich erkranktes Hornhautendothel mit Descemet-Membran. Das Transplantat, das nach Entfernung der erkrankten Endothel- / Descemet-Schicht implantiert wird, hat allerdings präparationsbedingt noch eine dünne Stromalamelle anheften. Dadurch ist das Transplantat bei dieser Form der Keratoplastik deutlich dicker als bei der DMEK, bei der selektiv das Endothel mit Descemet-Membran transplantiert wird. Manche Zentren wenden als Weiterentwicklung der DS(A)EK eine Variante an, bei der die Stromarestlamelle sehr dünn geschnitten wird, mit dem Versuch, ähnliche Ergebnisse in der Behandlung endothelialer Schädigungen erzielen zu können, wie bei der DMEK. Dieses Verfahren nennt sich (Ultra Thin) Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty ((UT)-DSAEK).²³

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass die (UT)-DSAEK im Vergleich zur klassischen DS(A)EK zu einer signifikanten und schnelleren Steigerung des korrigierten Visus (BCVA) nach 3 ($p = .001$), 6 ($p = .002$) und 12 Monaten ($p = .03$) führt. Gleichzeitig zeigte sich bezüglich des Endothelzellzahlverlustes sowie der Häufigkeit für das Auftreten von Komplikationen im Verlauf keine signifikanten Unterschiede. Die hierbei verwendeten (UT)-DSAEK Transplantate waren mit einer durchschnittlichen Dicke von ca. 101 μm (95% CI 93-110 μm) signifikant dünner als die Transplantate für die DS(A)EK (209 μm [95% CI 192-222 μm]) ($p < .001$).²⁴ Vorteil der DSAEK-Verfahren gegenüber der DMEK ist, dass die Technik für den Chirurgen leichter zu erlernen ist und bei bestimmten Pathologien des vorderen Augenabschnitts diese Verfahren einfacher durchzuführen sind.

2.4.5. DMEK

Bei der Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) wird das erkrankte Hornhautendothel durch gesundes Spendergewebe ersetzt. Zunächst wird das Spendergewebe präpariert und hierfür auf einen Keratoplastikhalter übertragen. Nach Anlage eines Vakuums zur Fixierung der Spenderscheibe wird dann die Descemetmembran mit dem daran haftenden Endothel vorsichtig abpräpariert und anschließend endothelseitig trepaniert. Danach folgt die Einlage des gesunden Spendergewebes, das sich in Flüssigkeit spontan einrollt, in einen Shooter. Sobald beim Empfänger das krankhafte Endothel unter Luft entfernt wurde, kann das Transplantat dann unter Ablassen der Luft eingesetzt werden. Nach Entfaltung der Spenderdescemet-Membran erfolgt die Fixation mittels einer Luftblase, sodass das Endothel kammerwärts zum Liegen kommt.²⁵ Die zuvor erwähnte Platzierung einer Gasblase in der Augenvorderkammer unter dem Transplantat am Ende der DMEK kann zu einem erhöhten Augeninnendruck führen, da sie den Rand der Pupille überdeckt und somit den Abfluss des Kammerwassers aus der Hinterkammer in die Vorderkammer des Auges beeinträchtigt. Um diesen Effekt zu verringern, wurde präoperativ eine zusätzliche Passagemöglichkeit geschaffen, indem mit einem Neodym-dotierten Yttrium-Aluminium-Granat (YAG-) Laser ein Loch in die periphere Regenbogenhaut (Iridotomie) bei 6 Uhr eingebracht wurde, das intraoperativ mechanisch erweitert wird. Zusätzlich wurden die Patienten mit einem topischen direkten Parasympathomimetikum behandelt, um durch Verengung der Pupille die periphere Iridotomie zu spreizen und somit offen zu halten. Die Gasblase verkleinerte sich im postoperativen Verlauf durch Resorption und Diffusion, sodass nach 8-10 Tagen keine Gasblase mehr vorhanden war.

Es zeigte sich, dass bei genauer Indikationsstellung vor allem junge Patienten von einer DMEK bei vorbestehender FED profitierten, wohingegen die DS(A)EK eher bei komplizierten Vorderkammerverhältnissen zum Einsatz kommt. Außerdem führte eine DMEK im Vergleich zur DS(A)EK zu besseren Visusergebnissen und weniger Endothelzellzahl bei leicht erhöhter Rebubblingrate im Verlauf.^{26 27 28}

Eine weitere Studie zeigte außerdem, dass selbst für erfahrene Operateure die vorwiegend DS(A)EK durchgeführt haben, eine protokollgestützte Umschulung auf DMEK mit besseren Ergebnissen im postoperativen Verlauf möglich ist.²⁹ Der Vergleich von (UT)-DSAEK und DMEK im Verlauf ist momentan Gegenstand der aktuellen Forschung.³⁰ Dennoch behält die DS(A)EK in der Keratoplastik seinen Stellenwert. Beide Formen der lamellären Keratoplastik haben sich international zur Therapie der Wahl bei endothelialen Pathologien entwickelt.³¹⁻³³

2.4.6. Die Fuchs Endotheldystrophie als häufigste Indikation zur posterioren lamellären Keratoplastik

Die Hauptindikationen für die DMEK ist vor allem die Fuchs Endotheldystrophie (FED).⁴ Die FED zeichnet sich durch einen beidseitig fortschreitenden Verlust der Endothelzellen unter Ablagerung von abnormaler extrazellulär Matrix (ECM) an der Descemetmembran aus. Im Verlauf kommt es durch zellulären Stress und Apoptose zur Ausbildung einer eingeschränkten Pumpfunktion des Kornealstroms und Ödembildung, was schmerzhafte epitheliale Bullae und damit verbundene strukturelle Veränderungen zur Folge hat. Die Veränderungen der Hornhaut lassen sich in allen Schichten der Hornhaut feststellen und zeigen sich durch eine progressive Zunahme der Hornhautdicke in Korrelation zum Schweregrad.^{34,35}

2.4.6.1. Pathophysiologie der FED

Die Ursachen für diese Erkrankung sind vielseitig und Grundlage der aktuellen Forschung zur Entstehung und Behandlung der FED. Im Mittelpunkt stehen aktuell genetische Charakteristika, wie zum Beispiel die Trinukleotidwiederholungen im intrinsischen Anteil des TCF4-Gen.³⁶ ³⁷ TCF4 stellt einen Transkriptionsfaktor dar, der vor allem über Genregulation eine Vielzahl von Signalwegen beeinflusst. Eine dieser Signalkaskaden, die im Rahmen der FED eine wichtige Rolle spielt, betrifft die Aktivierung von TGF- β . Bei erkrankten Patienten finden sich erhöhte Werte an TGF- β Formen und endothelialen TGF- β Rezeptoren. In einer Studie zeigte sich, dass diese Signalkaskade über die erhöhten TGF- β Konzentrationen zu einer vermehrten Proteinbildung unentfalteter Proteine im endoplasmatischen Retikulum führte und somit eine Apoptose der Endothelzellen einleitete.³⁸ Untersuchungen zu den Bestandteilen der ECM-Ablagerungen bei FED zeigten vor Allem das Vorhandensein von Kollagen III, Kollagen XVI, Agrin, TGFBI und Clusterin.³⁹

Neben TCF4 gibt es noch eine Vielzahl von Mutationen in weiteren Genen, wie z.B. LCA411, TCF8, LOXHD1 oder AGBL1, die mit der typischerweise im Alter auftretenden Erkrankung assoziiert sind. Daneben konnte noch eine missense-Mutation im COL8A2-Gen als Ursache einer Sonderform der FED identifiziert werden, die bereits bei jungen Erwachsenen zu erkennbaren Hornhautveränderungen führt (early-onset Form).

2.5. Einfluss von präoperativen Spenderfaktoren auf das Transplantationsergebnis nach DMEK

Über die letzten Jahre haben sich mehrere Studien damit beschäftigt, inwieweit sich sowohl Spender- als auch Empfängereigenschaften auf das Outcome einer DMEK auswirken. So

wurde zum Beispiel innerhalb von 12 Monaten nach einer durchgeführten DMEK untersucht, ob das Spenderalter einen signifikanten Einfluss auf die Sehschärfe, Abnahme der Endothelzellzahl im Verlauf, Komplikationen und Rebubblingrate haben könnte. Die Einteilung der Spender erfolgte in junge Spender (Alter ≤ 55 Jahre mit den Subgruppen 10-40 Jahre sowie 41-55 Jahre) und in alte Spende (Alter ≥ 56 Jahre mit den Subgruppen 56-65 Jahre sowie >65 Jahre). Hierbei zeigte sich, beim Vergleich der Spenderhornhäute, dass die vier Subgruppen keinerlei signifikante Unterschiede in den untersuchten Parametern aufwiesen, sodass unabhängig vom Alter die Spenderhornhäute gleichwertig waren.² Des Weiteren zeigte eine aktuelle Studie hinsichtlich der Transplantationsergebnisse bei Spendern ≥ 80 Jahren (80-94 Jahre) im Vergleich mit Spendern ≤ 80 Jahren bezogen auf die postoperative zentrale Hornhautdicke (CCT) signifikant bessere CCT-Werte bei jungen Spendern vor allem in den ersten 12 Monaten postoperativ ($p < .001$ nach 6 Monaten; $p < .001$ nach 12 Monaten). Mittelfristig waren die Transplantationsergebnisse unabhängig vom Spenderalter gleichwertig.⁶

Eine weitere Studie hat sich mit der Frage beschäftigt, inwieweit sich der Linsenstatus des Spenders auf das Ergebnis nach Transplantation auswirkt. Hierbei wurden phake und pseudophake Transplantate im Verlauf von 24 Monaten hinsichtlich der Sehschärfe, der Hornhautdicke und Endothelzellzahl nach Transplantation beobachtet und verglichen. Es zeigte sich, dass bei phaken Spenderhornhäuten ein erhöhter ECC und eine schnellere Verringerung des kornealen Ödems im Vergleich zu pseudophaken Transplantaten zu beobachten ist. Bei pseudophaken Hornhäuten mit anfänglich hohen Endothelzellzahlen ließen sich gleichwertige Ergebnisse darstellen.⁴⁰

Des Weiteren kann die Art der Präparation des Spendergewebes einen Einfluss auf den postoperativen Verlauf nehmen. So wurde in einer aktuellen Studie prospektiv untersucht, inwieweit eine neue Präparationsart mittels Hydroseparation der Descemet Membran vom umliegenden Gewebe eine Auswirkung auf das Transplantationsergebnis hat. Hierbei wird Ringerlösung mit Hilfe einer dünnen Nadel zwischen die Schichten gespritzt, um die Descemet Membran vom Hornhautstroma des Spenders zu trennen. Präoperativ und 6 Monate im Verlauf wurden die Transplantatempfänger hinsichtlich der Endothelzellzahl (ECC), des korrigierten Visus (BCVA) und strukturellen Veränderungen untersucht. Es zeigte sich, dass bei ordnungsgemäßer Hydroseparation und komplikationsloser Transplantation auch gute Ergebnisse hinsichtlich der Visusentwicklung erreicht werden können ($p < .001$). Eine Einschränkung der Visusverbesserung zeigte sich lediglich bei Patienten mit vorbestehendem Katarakt, weshalb hier die Kombination mit einem intraokulären Linsenersatz noch weiter untersucht werden muss.⁴¹ In einer Studie, die den Einfluss von unterschiedlichen Lagerungsbedingungen der Transplantate hinsichtlich der Temperatur (4°C und 34°C) auf den

BSVA, den Endothelzellverlust und die Entwicklung der zentralen Hornhautdicke untersuchte, konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.⁴²

2.6. Einfluss von präoperativen Empfängerfaktoren auf das Transplantationsergebnis nach DMEK

Auch die präoperativen Faktoren des Transplantatempfängers können die Ergebnisse einer DMEK beeinflussen. So wurde beispielsweise untersucht, ob und in welchem Ausmaß die präoperative Sehschärfe das Outcome einer Triple-DMEK im Verlauf beeinflusst. Es zeigte sich, dass der präoperative Visus sowohl nach sechs Monaten postoperativ ($p = .005$), als auch nach zwölf Monaten ($p = .011$) einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der Sehschärfe hat. Auch wenn die DMEK sowohl bei stark eingeschränkten präoperativen Werten zu guten Ergebnissen führt, zeigten Patienten mit einem Visus unter 20/100 eine schlechtere Erholung der Sehschärfe. Daher sollte eine Indikation zur Intervention möglichst früh gestellt werden.⁵

Inwieweit eine Übereinstimmung des Spender- und Empfängergeschlechts einen Einfluss auf das Transplantationsergebnis hinsichtlich immunologischer Reaktionen und Endothelzellzahlverlust hat untersuchte eine Studie von Price et al. 2017. Hier wurden von verschiedenen Chirurgen zwischen 2003 und 2012 durchgeführte DMEK und DSAEK analysiert und das 5 Jahres-Überleben des Transplantats betrachtet. Hierbei zeigte sich weder für die DSAEK noch für die DMEK ein statistisch signifikanter Unterschied bei übereinstimmenden Geschlechtern des Spenders und des Empfängers.⁴³

Der Einfluss des Alters des Transplantatempfängers auf die Entwicklung klinischer Parameter nach DMEK wurde bereits in einer Studie mit Patienten im Alter von mindestens 90 Jahren untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Operation auch bei sehr alten Menschen möglich ist, jedoch fehlte bei der Auswertung eine Vergleichsgruppe, weswegen der Einfluss des Empfängeralters auf das Ergebnis unklar bleibt.³

2.7. Fragestellung

Die Hornhautdicke von Patienten mit FED ist ein Maß für die Schwere der Erkrankung. Eine quellungsbedingt dickere Hornhaut ist in aller Regel deutlich getrübt, was die Implantation der Spenderschicht während einer DMEK erschwert. Außerdem führen chronische Hornhautödeme in Abhängigkeit von Dauer und Ausmaß der Hornhautquellung zu fibrotischen Umbauvorgängen.¹

Im Rahmen meiner wissenschaftlichen Arbeit untersuchte ich den Einfluss der präoperativen zentralen Hornhautdicke auf die postoperativen Änderungen der zentralen Hornhautdicke, des Visus und der Endothelzeldichte nach Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK).

3. Material und Methoden

3.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Da sich meine Arbeit mit der Korrelation von präoperativer mit postoperativer Hornhautdicke (CCT), Endothelzellzahl (ECC) und Visusveränderungen (logMAR) beschäftigt, habe ich aus der Kölner DMEK-Datenbank die Ziel-Werte von zwischen 2011 und 2018 operierten Patienten mit FED entnommen. Dabei habe ich zwischen Patienten, die vor der DMEK Operation bereits eine Limitation der Sehschärfe gehabt haben und Patienten ohne eine Visuslimitation sowie nach Alter, operierter Seite, DMEK-Typ und Geschlecht unterschieden.

Als Ausschlusskriterien wurden extrakorneale okuläre Erkrankungen mit potentielltem Einfluss auf die Zielparameter erfasst. Hierzu zählten unter anderem die folgenden Erkrankungen:

- Glaukome,
- Retinopathien,
- Sicca-Symptomatiken,
- jegliche Formen der Uveitis,
- Zustände nach Traumata oder Verletzungen,
- starke Myopie,
- ICE-Syndrom,
- Optikusschäden,
- Keratokonus
- Congenitale hereditäre Endotheldystrophie

Für Auswertungen bezüglich der Hornhautdicke und Endothelzellzahl wurden Patienten mit einer Makuladegeneration mit einbezogen, hinsichtlich der Beurteilung der Visusentwicklung wurden diese Patienten ausgeschlossen. Zuletzt untersuchten wir, ob sich Patienten nach einer Triple-DMEK von Patienten nach einer phaken oder pseudophaken DMEK hinsichtlich der Kontrollparameter unterscheiden.

3.2. Datenerhebung

Klinische Parameter von Patienten nach DMEK wurden sowohl von mir als auch von anderen Doktoranden kontinuierlich in der Kölner DMEK-Datenbank basierend auf REDCAP (Research Electronic Data Capture) erfasst. Erfasst wurden unter anderem die aus den Arztbriefen und Visiten erhobenen Sehschärfen, Vorerkrankungen und Augendrucke, als auch mit Scheimflug-

systemen gemessene pachymetrische Werte für die Hornhautdicke und mit Spiegelmikroskopie gemessene postoperative Endothelzelldichte sowie die Endothelzelldichte der Spenderhornhäute, die mikroskopisch während der Routineprozessierung in den Hornhautbanken erhoben wurden. Diese Daten konnten den Programmen Orbis (Agfa HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland), Medistar (Medistar, Compugroup Medical SE, Koblenz, Deutschland) und dem Bildarchivierungssystem Heidelberg Eye Explorer (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) und direkt in die Datenbank übertragen werden.

Zum Vergleich der Patienten anhand der Hornhautdicke wurden präoperativ und im Verlauf von 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten postoperativ die folgenden Parameter untersucht:

- Endothelzelldichte (endothelial cell density - ECC),
- Zentrale Hornhautdicke (central corneal thickness - CCT),
- bester korrigierter Visus, der erreicht werden konnte (best-spectacle corrected visual acuity - BSCVA)

3.2.1. Endothelzelldichte

Die Ermittlung der Anzahl der Endothelzellen erfolgte mit Hilfe des Tomey EM-3000 Spiegelmikroskopes (Tomey, Nürnberg, Germany). Hierbei wird die Hornhaut über ein Mikroskop betrachtet und durch den Untersucher der zu untersuchende Bereich mittels Touchscreen scharf eingestellt. Danach können mit Hilfe des Gerätes sowohl die Zelldichte, die durchschnittliche Zellzahl und die Standardabweichung bestimmter Bereiche gemessen werden. Dadurch erhält man einen guten Überblick über die Bereiche mit maximaler und minimaler Endothelzellzahl des individuellen Patienten, um so auch im Verlauf Veränderungen der Hornhaut darzustellen. Auch die Morphologie der untersuchten Zellen lässt sich mit dieser Methode darstellen. Diese Werte werden direkt im Gerät automatisch ermittelt und danach in der Datenbank des Fotolabors gespeichert.

3.2.2. Zentrale Hornhautdicke

Die Werte für die zentrale Hornhautdicke (CCT) wurden mit Hilfe der Pentacam (Oculus, Wetzlar, Germany) ermittelt. Dieses Gerät vereint die Funktion einer Spaltlampe und einer Scheimpflugkamera, die zusammen um das zu untersuchende Auge rotieren. Die Streuung des Lichts, die durch die jeweilige Dicke der zu untersuchenden Zellschicht entsteht, wird somit von der Scheimpflugkamera detektiert. Die vielen verschiedenen Bilder, die von der Kamera

aufgenommen werden, ergeben am Ende zusammengesetzt ein aussagekräftiges dreidimensionales Gesamtbild über die Dicke der jeweiligen Bereiche der Hornhaut. Hierbei können sowohl die vordere als auch die hintere Oberfläche der Hornhaut beurteilt werden und somit eine Aussage über die dünnste Stelle und die jeweiligen verdickten Bereiche getroffen werden. Diese Werte sind präoperativ bereits bei jedem Patienten ermittelt worden und stellen die Grundlage für meine Korrelation mit den anderen gewonnenen Werten dar.

3.2.3. Bester korrigierter Brillenvisus

Der „best-spectacle corrected visual acuity“ (BSCVA) bezeichnet die höchste Sehschärfe des Patienten, die nach Korrektur mittels Brillengläsern erreicht werden konnte. Der Visus ist über den Kehrwert des Auflösungsvermögens des Auges definiert, bei dem zwei Objekte noch getrennt voneinander erkannt werden können (in Bogenminuten (1°)). Zur Bestimmung des Visus werden unterschiedliche Optotypen verwendet, wie z.B: Landoltringe oder Snellen-Haken. Um vergleichbare Werte zu erhalten ist ein standardisiertes Verfahren unabdingbar (Entfernung, Stärke des Symbols, Kontrast und Form des Objekts). Die durch die unterschiedlichen Optotypen ermittelten Werte für die Sehschärfe können jeweils ineinander umgerechnet werden.

Die Sehtestergebnisse in Form des Dezimalvisus entstammen der Patientenakte, wobei in der klinischen Routine ein Sehtest mit Zahlen durchgeführt wird. Zur statistischen Auswertung wurden die Werte für den Visus in den logMAR Visus umgewandelt, wobei MAR den Minimum Angle of Resolution beschreibt. Durch eine negative dekadische Logarithmierung des MAR Visus führt dementsprechend eine Zunahme der Sehschärfe umgekehrt zu einer Abnahme des logMAR Visus.

3.3. Verlaufskontrollen

Die DMEK wurde von zwei erfahrenen Operateuren des Zentrums für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Köln durchgeführt. Um den Verlauf des Therapieerfolgs zeitlich darzustellen, wurden die Patienten nach jeweils 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten erneut auf die genannten Parameter untersucht. Die Diagnostik im Rahmen der Verlaufskontrollen verlief standardisiert.

3.4. Statistische Auswertung

Die oben genannten Werte wurden aus den jeweiligen Patientenakten und den Geräteaufnahmen der Patienten entnommen und in der Kölner DMEK-Datenbank gesammelt, um diese im Kollektiv auswerten zu können. Die Datenbank basiert auf dem Datenbanksystem Redcap, das ein web-basiertes Werkzeug zur Datenerhebung darstellt. Die DMEK-Datenbank wird von Doktoranden kontinuierlich systematisch erweitert.

Für die Datenauswertung Daten wurden pseudonymisierte Daten aus der Redcap-Datenbank in eine Excel-Tabelle umgewandelt. Hierbei wurden alle Werte der Patienten, unabhängig von der Fragestellung in dieser Datei zusammengefasst. Daraufhin habe ich die für meine Fragestellung relevanten Werte selektiert und in SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 25.0, für Windows) importiert. Jeder Patient wurde unter der jeweiligen pseudonymisierten Fallkennung, die das Datum und das zu operierende Auge enthält, als Datensatz definiert, unabhängig davon, ob der Patient bereits am anderen Auge eine DMEK erhalten hatte.

Anschließend wurden für jeden Fall verschiedene Variablen definiert, die für jeden Datensatz z.B. die Werte für die zentrale Hornhautdicke, Endothelzellzahl oder den Visus im Verlauf der 36 Monate enthalten. Hierbei war es wichtig, die Einteilung in numerische Variablen und Zeichenfolgen vorzunehmen, da unter anderem die pseudonymisierte Patientenkenung oder Gründe für eine Visuslimitation als Zeichenfolge angegeben waren. Die Werte, die für den Visus ermittelt wurden, wurden jeweils in den logMAR Visus umgewandelt. Außerdem habe ich zum Vergleich von Patienten mit und ohne extrakorneale okuläre Vorerkrankungen eine Einteilung nach den unter 2.1. angegebenen Erkrankungen sowie eine Unterscheidung nach dem Geschlecht vorgenommen.

Bei den vorliegenden Daten handelte es sich um Längsschnittdaten, bei denen Patientendaten über einen längeren Zeitraum erhoben wurden und mehrere Beobachtungen einzelner Zielkriterien stattfanden. Die in dieser Arbeit erhobenen Werte der jeweiligen Patienten waren jedoch nicht immer vollständig, da zum Zeitpunkt der Auswertung gegebenenfalls noch nicht der Beobachtungszeitraum vom 36 Monaten erreicht wurde oder zwischenzeitlich keine weiteren Wiedervorstellungen mehr erfolgt sind. Die bekannten „klassischen“ Verfahren der prüfenden Statistik wie z.B. parametrische Verfahren wie der T-Test oder die Pearson-Korrelation sowie statistische Varianzanalysen mit Messwiederholung hätten daher möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt.

Außerdem zielte meine Hypothese darauf ab, Unterschiede im Verlauf bezüglich der festgelegten abhängigen Variablen festzustellen beziehungsweise nachzuweisen. Die insgesamt relativ strengen Prämissen der o.g. Verfahren hätte die Abhängigkeit der Messungen zwischen

den Zeitpunkten vernachlässigt, unvollständige Daten hätten zu einem Informationsverlust geführt.

Betrachtete man die Varianz der einzelnen Variablen zu den verschiedenen Kontrollzeitpunkten, so fiel außerdem auf, dass diese teilweise inhomogen waren. Dies bedeutete, dass wir es mit verletzter Sphärizität zu tun hatten, sodass ich unter Berücksichtigung der oben genannten Einschränkungen und für möglichst verlässliche Ergebnisse Mehrebenenmodelle zur Auswertung der Daten verwendet habe.

Hierfür war es notwendig den zuvor horizontal angeordneten Datensatz in eine longitudinale oder vertikale Anordnung umzustrukturieren. Bei unvollständigen Daten eines Patienten wurden nun die übrigen gültigen Werte verwendet und nur die Spalte ohne gültigen Wert verworfen anstatt der gesamten Patientendaten für die jeweilige Zielgröße. Durch die Anwendung einer Varianz-Kovarianz basierten Struktur ließ sich die Streuung der Einzelwerte verringern.

Die Effekte der nominalen Variablen wie Zeit, Geschlecht, Seite und Vorerkrankungen in der explorativen Datenanalyse wurden mit Hilfe der geschätzten Randmittel bestimmt. Dadurch konnte das in geringem Maße unbalancierte Studiendesign z.B. bezüglich des Geschlechts und der ungleichen Verteilung extrakorneal, okulär Vorerkrankter ausgeglichen werden und einer Verzerrung der Ergebnisse entgegengewirkt werden. Den Einfluss metrischer Variablen wie z.B. das Patientenalter oder die Endothelzellzahl wurde durch die tatsächlichen Mittelwerte via Regressionskoeffizienten ermittelt.

4. Ergebnisse

4.1. Anzahl eingeschlossener Patienten

Zwischen 2011 bis 2018 konnten insgesamt 1537 mittels DMEK operierte Augen in die Redcap Datenbank aufgenommen werden. Insgesamt wurden von den 1537 eingeschlossenen Patienten 68 auf Grund von fehlenden präoperativen Visuswerten nicht in die Analyse aufgenommen. Bei 4 Patienten fehlten soziodemographische Daten, wie z.B. Alter oder Geschlecht, sodass insgesamt 1465 (ca. 95%) in die Auswertung aufgenommen werden konnten.

4.2. Beschreibung des Patientenkollektivs

4.2.1. Soziodemographische Verteilung

Das Patientenkollektiv teilte sich auf in 851 weibliche Patienten (58.1%) sowie 614 männliche Patienten (41.9%). Gegenübergestellt lagen bei 55.1 % des Gesamtkollektivs keine extrakornealen okulären Vorerkrankungen vor. Unter den Geschlechtern konnte im Rahmen der explorativen Datenanalyse für die Vorerkrankungen aufgebrochen nach dem Geschlecht (Tabelle 1) unter Verwendung der relativen Häufigkeiten keine Abhängigkeit mittels χ^2 - Test nachgewiesen werden ($p = .58$).

*Extrakorneale okuläre Vorerkrankungen * Geschlecht Kreuztabelle*

			Geschlecht		
			Weiblich	Männlich	Gesamt
Ausschluss wegen extrakornealer okulärer Vorerkrankungen	Nein	Anzahl	467	340	807
		%	54.9%	55.4%	55.1%
	Ja	Anzahl	384	274	658
		%	45.1%	44.6%	44.9%
Gesamt	Anzahl	851	614	1465	
	%	100%	100%	100%	

Tabelle 1 Verteilung okulärer extrakornealer Vorerkrankungen nach Geschlecht Die %-Werte wurden spaltenweise berechnet

Für die spätere Berechnung visusspezifischer Fragestellungen wurden die unter 2.1. angeführten Limitationen als Ausschlusskriterien angewendet. Dadurch konnten 807 (55%) der 1465 Patienten eingeschlossen werden. Zur Beurteilung der Auswirkung der präoperativen zentralen Hornhautdicke auf die Endothelzellzahl und die Hornhautdicke im Verlauf wurden

die Patienten mit Makuladegenerationen dennoch miteingeschlossen und nur für die Visusbetrachtungen ausgeschlossen. Insgesamt ließen sich 129 (19.6%) Patienten aus der Gruppe der visuslimitierten Patienten für diese Betrachtungen einschließen.

Das Alter betrug unabhängig von den Vorerkrankungen bei den Frauen im Schnitt 70.5 Jahre (*SD* 11.0) und bei den Männern 68.6 Jahre (*SD* 11.3) bei einem Gesamtdurchschnittsalter geschlechterunabhängig von 69.7 Jahren (*SD* 11.2)

Das mittlere Alter der nicht vorerkrankten Patienten betrug 69.1 (*SD* 10.0) sowie 70.4. für die Vorerkrankten (*SD* 12.4). Es konnten keine signifikanten Altersunterschiede zwischen extrakorneal okulär Vorerkrankten und nicht Vorerkrankten nachgewiesen werden ($p = .27$).

Zwischen den operierten Augen konnte bezüglich der Seite des gewählten Auges kein signifikanter Unterschied mittels χ^2 - Test nachgewiesen werden ($p = .89$).

4.2.2. Einteilung nach DMEK-Typ

Je nach Linsenstatus der Patienten wurde die DMEK entweder als pseudophake DMEK, als phake DMEK oder bei gleichzeitigem Ersatz der Linse im Rahmen der Operation als Triple-DMEK durchgeführt. Die Verteilung lässt sich Tabelle 2 entnehmen.

DMEK	Anzahl	Anteil (%)
Phake DMEK	87	5.9
Pseudophake DMEK	773	52.8
Triple-DMEK	605	41.3
Gesamt	1465	100

Tabelle 2 Verteilung phake DMEK, pseudophake DMEK und Triple-DMEK

4.2.3. Spenderendothelzellzahl (ECC) und Verlauf der Mittelwerte der Kontrollparameter (CCT, ECC, Visus)

Die Mittelwerte und Abweichungen für die im zeitlichen Verlauf beobachteten Kontrollparameter (CCT, ECC, Visus (logMAR) bzw. Visus (Dezimal)) lassen sich der Tabelle 3 entnehmen. Für die Visusberechnung wurden die Patienten mit einer bekannten Makuladegeneration nicht berücksichtigt. Die 1452 erfassten Spenderhornhäute wiesen im Mittel ca. 2700 Zellen/mm²

auf (Minimum 2035 Zellen/m², Maximum 3854 Zellen/m², *SD* 225). Bei 775 der 1465 (53%) der Patienten wurde die zentrale Hornhautdicke mittels Pentacam ermittelt. Der Mittelwert für die zentrale Hornhautdicke lag hier präoperativ bei 685 µm (Minimum 503 µm, Maximum 1304 µm, *SD* 137).

Zeit (Monate)		CCT	ECC	Visus (logMAR)
präoperativ	N	488	1452	807
	Minimum	503	2035	.00
	Maximum	1304	3854	2.00
	Mittelwert	685	2707	.52
	<i>SD</i>	137	225	.41
3	N	150	371	492
	Minimum	480	656 (-1379, -68%)	.00
	Maximum	780	2938 (-916, -24%)	1.50
	Mittelwert	558	1728 (-979, - 27%)	.24
	<i>SD</i>	62	380	.26
6	N	175	391	440
	Minimum	480	563 (-93, -14%)	.00
	Maximum	931	3000 (+63, +2%)	2.00
	Mittelwert	558	1699 (-29, -2%)	.19
	<i>SD</i>	61	400	.23
12	N	127	306	374
	Minimum	480	607 (+37, +8%)	.00
	Maximum	746	2967 (-33, -1%)	1.90
	Mittelwert	551	1674 (-25, -2%)	.14
	<i>SD</i>	54	423	.21
24	N	51	105	192
	Minimum	481	669 (+62, +10%)	.00
	Maximum	654	2698 (-269, -9%)	1.40
	Mittelwert	546	1700 (+26, +2%)	.14
	<i>SD</i>	38	400	.22
36	N	25	47	84
	Minimum	497	732 (+63, +9%)	.00
	Maximum	712	2462 (-236, -9%)	1.20
	Mittelwert	548	1608 (-92, -5%)	.11
	<i>SD</i>	56	397	.19

Tabelle 3 Mittelwerte der CCT, ECC, Visus(logMAR) und Visus(Dezimal) über den Beobachtungszeitraum

4.3. Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf die CCT nach DMEK

Der Verlauf des Mittelwerts der Hornhautdicke über den Beobachtungszeitraum ist in Abbildung 2 dargestellt. Trotz geringer Schwankungen postoperativ lag sie konstant annähernd auf einer Geraden als Ausdruck der anhaltenden postoperativen Funktion der Endothelzellen. Insgesamt zeigte sich die Zeit signifikant auf die CCT auszuwirken ($p < .05$).

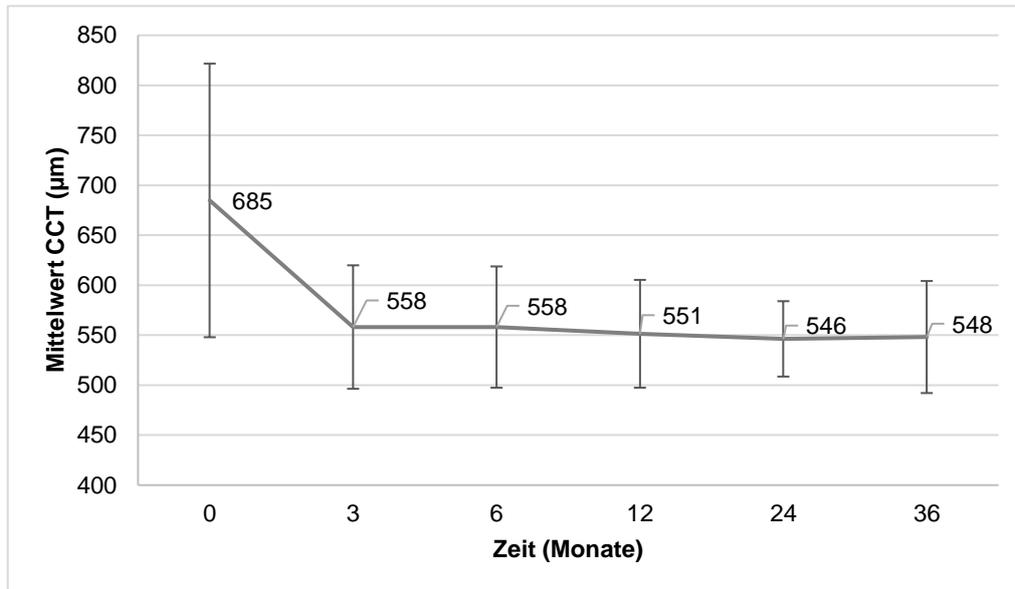


Abbildung 2 Entwicklung des Mittelwerts der CCT über die Kontrollzeitpunkte

Die präoperative zentrale Hornhautdicke zeigte bezogen auf das Gesamtkollektiv einen hochsignifikanten Einfluss auf die CCT-Entwicklung ($p < .001$) postoperativ. Mit jedem Anstieg der CCT präoperativ um eine Einheit (μm) nahm die Hornhautdicke postoperativ um $0.178\mu\text{m}$ ($p < .001$), bei einer pseudophaken DMEK um $0.14\mu\text{m}$ ($p < .001$) und bei einer Triple-DMEK um $0.20\mu\text{m}$ zu ($p < .001$). Bei der kleinen Gruppe phake DMEK zeigte sich kein signifikanter Einfluss ($p = .155$).

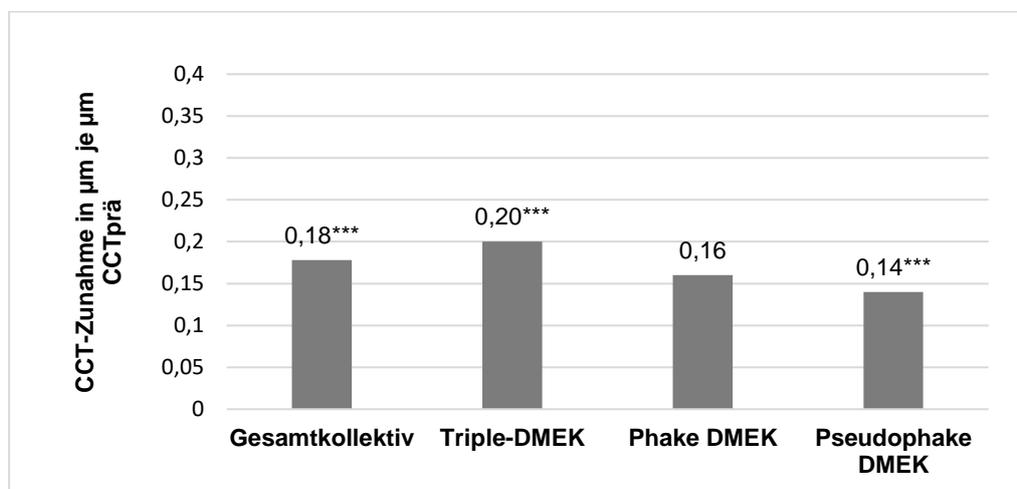


Abbildung 3 Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf die postoperative Hornhautdicke ***höchst signifikant ($p < .001$), ** hochsignifikant ($p < .01$), *signifikant ($p < .05$)

4.4. Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf den Endothelzellverlust nach DMEK

Beim postoperativen Endothelzellverlust zeigte sich kein signifikanter Einfluss durch die präoperative Hornhautdicke über alle Kontrollzeitpunkte hinweg ($p = .318$). Zwischen den einzelnen Zeitpunkten konnte jedoch nur nach 3 und 6 Monaten ein signifikanter Einfluss der präoperativen CCT auf den Endothelzellverlust ermittelt werden ($p = .005$) – hier zeigte sich ein Endothelzellverlust pro 10 μm Hornhautdickenzunahme präoperativ im Verlauf um 1 Endothelzelle/ mm^2 .

Der Mittelwert für die zentrale Hornhautdicke lag in unserem Patientenkollektiv präoperativ bei 685 μm bei einem Minimum von 503 μm und einem Maximum von 1304 μm , sodass im Vergleich der beiden Extremwerte (Minimum/Maximum) ein zusätzlicher Endothelzellverlust nach 3 Monaten von ca. 80 Endothelzellen/ mm^2 angenommen werden kann. Es zeigte sich im Gesamtkollektiv ein mittlerer Endothelzellverlust von -27% nach 3 Monaten, -2% nach 6 und 12 Monaten, sowie -5% zwischen 24 und 36 Monaten postoperativ.

Zwischen einer phaken oder pseudophaken ($p = .142$) und einer Triple-DMEK ($p = .615$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Einflusses der präoperativen CCT auf den ECC.

4.5. Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf das Visusergebnis nach DMEK

Die Mittelwerte des Visus (in logMAR) der Patienten ohne extrakorneale Visuslimitationen über die Zeit von 36 Monaten sind in Abbildung 3 dargestellt.

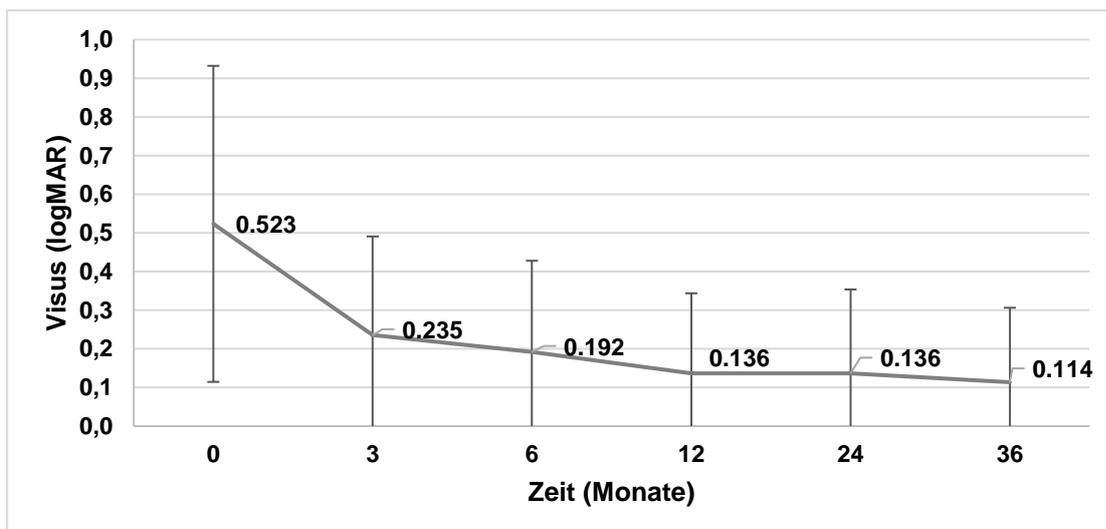


Abbildung 4 Mittelwerte Visus in logMAR über die Kontrollzeitpunkte

Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf den logMAR Visus ($p = .019$) unabhängig von der Zeit. Hier fiel jedoch auf, dass die Visusveränderungen in Abhängigkeit zur präoperativen Hornhautdicke vor allem zwischen 0 und 3 Monaten deutlich ausgeprägt waren, wohingegen zwischen 3 und 36 Monaten nur noch geringe Veränderungen verzeichnet werden konnten. Der Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf den logMAR Visus zu den einzelnen Zeitpunkten war zur Baseline und nach 3 Monaten postinterventionell höchst signifikant ($p < .001$) sowie hochsignifikant nach 6, 12 und 24 Monaten ($p < .01$). Nach 36 Monaten konnte kein signifikanter Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf den Visusverlauf mehr gezeigt werden ($p < .05$), wobei die Anzahl der Patienten mit 84 Patienten zu diesen zwei Zeitpunkten deutlich reduziert war.

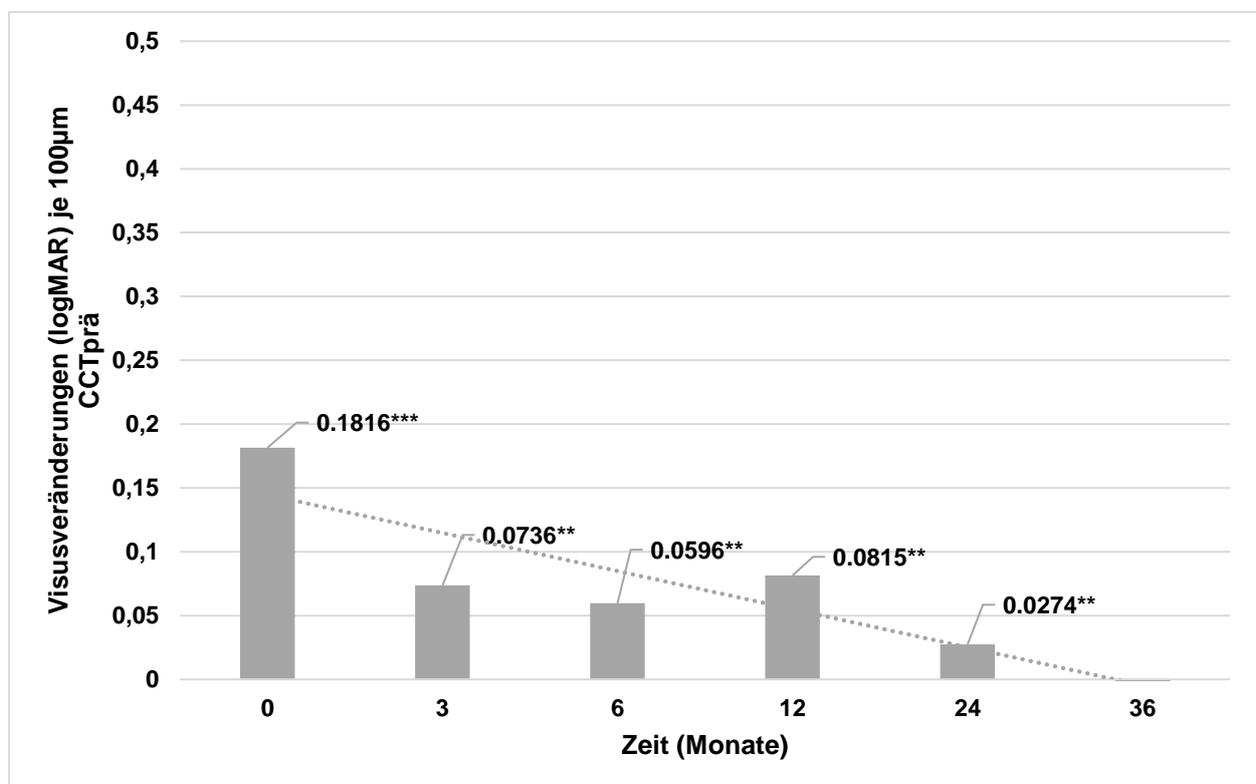


Abbildung 5 Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf den Visus(logMAR) nach DMEK unabhängig vom Linsenstatus
 ***höchst signifikant ($p < .001$), ** hochsignifikant ($p < .01$), *signifikant ($p < .05$)

Rechnerisch bedeutete dies, dass z.B. nach 3 Monaten der logMAR Visus pro Einheit des CCT präoperativ (1 µm) um 0.0007 stieg. Zwischen den zuvor genannten Extremwerten der Hornhautdicke (503 µm minimale CCT präoperativ und 1304 µm maximale CCT präoperativ) würde man dementsprechend einen Unterschied des logMAR Visus von 0.56 feststellen ($p < .001$). Bei isolierter Betrachtung der phaken DMEK ließ sich kein signifikanter Einfluss aufzeigen ($p = .07$), bei pseudophaken DMEK konnten wir eine Steigerung des logMAR Visus pro µm höherer CCT präoperativ um 0.0015 nachweisen ($p < .001$) und bei der Triple DMEK zeigte

sich erst nach 6 und 12 Monaten ein höchst signifikanter Einfluss auf den logMAR Visus um 0.0002 ($p < .001$). Danach zeigte sich kein weiterer signifikanter Einfluss der präoperativen CCT auf den Visusverlauf.

5. Diskussion

5.1. Aktuelle Studienlage zum Einfluss der präoperativen CCT auf das Outcome nach einer DMEK

Wir untersuchten in unserer retrospektiven Studie den Einfluss der präoperativen zentralen Hornhautdicke auf die postoperativen Änderungen der zentralen Hornhautdicke, des Visus und der Endothelzelldicke nach Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK).

Wir konnten folgenden Einfluss der präoperativen CCT auf den Visus nachweisen:

- Der Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf den logMAR Visus war zur Baseline und nach 3 Monaten postinterventionell höchst signifikant ($p < .001$) sowie hochsignifikant nach 6, 12 und 24 Monaten ($p < .05$). Statistisch zeigte sich, dass z.B. nach 3 Monaten der logMAR Visus pro Einheit des CCT präoperativ ($1 \mu\text{m}$) um 0.0007 stieg.
- Je höher die Hornhautdicke präoperativ also war, desto eher stieg der logMAR Visus im Verlauf und desto schlechter war im Umkehrschluss die korrespondierende Sehschärfe ($p < .001$).

Bei isolierter Betrachtung der phaken DMEK ließ sich kein signifikanter Einfluss auf die postoperative Sehschärfe darstellen ($p = .07$), jedoch zeigte sich eine Tendenz in Richtung Signifikanz. In unserem Studiendesign zeigte sich darüber hinaus eine hohe Variabilität der phaken DMEK im Vergleich zu den pseudophaken und Triple-DMEK, da der Anteil der phaken DMEK in unserem Patientenkollektiv nur knapp 6% betrug. Der geringe Anteil der phaken DMEK erklärte sich zum Teil dadurch, dass wir Patienten im typischerweise presbyopen Alter auf Grund einer höheren Kataraktrate nach phaker DMEK innerhalb der ersten Jahre zu einer Triple-DMEK raten.⁴⁴ Je nach Studie werden Kataraktraten bis 33% nach phaker DMEK beschrieben.

44-47

Die phake DMEK erlaubt jedoch bei jüngeren Patienten die Behandlung des Hornhautödems unter Erhalt der Akkommodationsfähigkeit.^{44,48-51}

Agha et al. untersuchten das Refraktionsergebnis und tomographische Veränderungen nach pseudophaker DMEK bei vorbekannter FED. Hier fand man nur minimale refraktive Veränderungen, was bei der Frage nach einer sequenziellen Therapie oder einer Triple-DMEK mit zur Entscheidungsfindung einbezogen werden sollte, gerade in Hinsicht auf die bekannten refrak-

tiven Veränderungen durch Aufsteilung der Hornhaurückfläche unter Abflachung der Hornhautvorderfläche (Hyperopisierung) nach Triple-DMEK.⁵²⁻⁵⁵ Eine Hyperopisierung findet sich zwar in geringem Maße auch nach pseudophaker DMEK jedoch ohne statistische Signifikanz.^{52,56} Auch wenn aktuelle Metaanalysen die Komplikationsraten und das Outcome einer Triple-DMEK im Vergleich zu pseudophaken oder phaken DMEK als ähnlich ansehen, so werden dennoch weitere randomisierte, kontrollierte Studien gefordert.⁵⁷

Des Weiteren zeigte sich für Verteilung der präoperativen Hornhautdicke bei den phaken DMEK ein deutlich höherer Standardfehler des Mittelwerts (24,205) als Ausdruck der geringen Stichprobengröße, sodass sich der Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf den Visusverlauf nach DMEK möglicherweise erst bei höherer Stichprobengröße als signifikant zeigt.

In einer Studie von Schrittenlocher et al., die vorwiegend untersuchte, ob und in welchem Ausmaß die präoperative Sehschärfe das Outcome einer DMEK im Verlauf beeinflusst, zeigte sich kein signifikanter Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf die postoperativ ermittelte Sehschärfe nach Transplantation. Trotz Schnittmengen im Patientenkollektiv wurden hier sowohl durch Pentacam als auch durch Orbscan ermittelte Hornhautwerte mit einbezogen, wohingegen unsere Studie nur mittels Pentacam ermittelte Werte für die präoperative CCT verwendete. Unabhängig von der Bestimmungsmethode konnte jedoch kein signifikanter Einfluss auf den postoperativen Visus nach einer DMEK nach 1, 3, 6 und 12 Monaten (Orbscan: $p = .497$; $p = .190$; $p = .233$; $p = .198$; Pentacam: $p = .068$; $p = .479$; $p = .109$; $p = .837$) aufgezeigt werden. Eine Unterteilung in die unterschiedlichen DMEK-Arten fand in dieser Studie nicht statt.⁵

Ein Grund für die abweichenden Ergebnisse könnte daher sein, dass wir den Einfluss der präoperativen CCT auf den postoperativen Visus zwar für das Gesamtkollektiv, aber vor allem bei isolierter Betrachtung der Untergruppen für pseudophake DMEK nachweisen konnten ($p < .001$), bei der Triple DMEK wurde dieser Effekt nur zwischen 6 und 12 Monaten postoperativ signifikant ($p < .05$). Peraza-Nieves et al. konnten sogar einen höchstsignifikanten Einfluss der präoperativen CCT auf den postoperativen Visusverlauf über 24 Monate nachweisen ($p < .001$). Auch hier erfolgte die Bestimmung der präoperativen Hornhautdicke mittels Pentacam sowie eine statistische Auswertung mittels Mehrebenenmodellen.⁵⁸

Außerdem wurden in der zuvor genannten Studie von Schrittenlocher et al. nur Patienten mit ausreichender zwölfmonatiger Datenlage eingeschlossen. Unvollständige Datensätze konnten wir jedoch in unsere Datenauswertung aufgrund der Verwendung von Mehrebenenmodellen

nach Umstrukturierung der Datensätze (long und wide Format) einschließen, sodass kein Informationsverlust entstand.

In einer Studie von Moshiri et. al zeigten Patienten, die eine pseudophake DMEK erhielten, nach 12 Monaten postoperativ im Vergleich zu einer phaken und Triple DMEK signifikant schlechtere Visuswerte, wobei sich der ECC ($p = .606$) und die CCT ($p = .983$) nicht signifikant unterschieden. Diese Patienten waren im Schnitt älter und wiesen bereits präoperativ einen schlechteren BSCVA auf.⁴⁶ Hier könnte man postulieren, dass eine frühzeitige Indikationsstellung zur DMEK bei Pseudophakie und steigender präoperativer CCT das Outcome hinsichtlich der Sehschärfe deutlich verbessern kann. Somit sollte wegen der mikrostrukturellen, stromalen Hornhautveränderungen durch langjährige FED der Einfluss der Hornhautdicke auf die postoperative Sehschärfe als prädiktiver Wert im Rahmen einer phaken und pseudophaken DMEK betrachtet werden.⁵

Es stellt sich jedoch die Frage, warum der Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf den Visus nach einer Triple-DMEK erst nach 6 und 12 Monaten signifikant ist. Zum einen könnte man dies mit einer Nachstarbildung erklären, die in unserer Auswertung nach Triple-DMEK nicht erfasst wurde. Eine weitere mögliche Begründung könnte die Ausbildung eines cystoiden Makulaödems (CMÖ) sein, welches innerhalb der ersten 6 Monate nach Triple-DMEK mit einer Wahrscheinlichkeit zwischen 3,8% 13,3% angegeben wird.⁶⁰⁻⁶² Patienten mit einer zusätzlichen Kataraktoperation zeigten in einer Studie von Ersoy et al. einen erhöhten intraokulären Gehalt von Proteinen und Entzündungszellen als Ausdruck einer gestörten Blut-Retina-Schranke im Vergleich zu Patienten, die eine pseudophake DMEK erhielten.^{63,64}

An dem Zentrum für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Köln wird jedoch standartmäßig ein intensiviertes, topisches Steroidschema angewendet, sodass das Auftreten postoperativer CMÖ nach Triple-DMEK verhindert wird.⁶⁵ Die Studienlage zum Einfluss des CMÖ auf die Sehschärfe zeigt teils deutliche Unterschiede. In den aktuellen Studien konnte kein langfristiger Einfluss eines passageren CMÖs auf die Visusentwicklung nach DMEK gezeigt werden.^{61,66} Ersoy et al. konnten in ihrer Studie jedoch einen signifikanten Einfluss der Entzündungsmarker im Kammerwasser auf den Visus bei vorliegendem CMÖ nachweisen (Spearman $r_s=0.4$, $p = .041$).⁶³ Inwieweit dieser Effekt auf die Visusentwicklung bei fehlendem CMÖ auftritt, muss noch weiter erforscht werden.

Bezüglich des Einflusses der präoperativen CCT auf die ECC ließ sich in unserer Studie ableiten, dass mit zunehmender präoperativer CCT im Verlauf eine geringere ECC nach DMEK bei gemeinsamer Betrachtung von phaker, pseudophaker und Triple-DMEK erreicht wurde. Dieser Einfluss zeigte sich in unserer Studie vor allem unmittelbar postoperativ und bis zu 6 Monate nach Transplantation ($p = .005$), danach zeigte sich kein weiterer signifikanter Einfluss auf den Endothelzellverlust. Pro $10 \mu\text{m}$ Hornhautdickenzunahme präoperativ zeigte sich in unserer Studie postoperativ ein Endothelzellverlust im Verlauf von einer Endothelzelle/ mm^2 . In multiplen Studien, die das Outcome einer DMEK untersuchten, wurden auch ausgeprägte Endothelzellverluste bis ca. 42% in den ersten Monaten postoperativ beschrieben, welche sich ab dem 6. postoperativen Monat bis aktuell 10 Jahre relativ stabil zeigten.^{46,67-72} Dennoch können die Werte für einen postoperativen Endothelzellverlust auch durch eine postoperativ bedingte endotheliale Dysfunktion und damit verbundene Quellung innerhalb der ersten 6 Monate stark variieren.⁷³

Zwischen einer Triple-DMEK und einer pseudophaken DMEK zeigen sich in den aktuellen Studien teils signifikant höhere Endothelzellverluste nach Triple-DMEK sowohl nach einem Monat als auch nach 12 Monaten postoperativ ($p = .016$; $p = .034$).^{68,74,75} Es werden unter anderem Endothelzellverluste von bis zu 41% bei einer Triple-DMEK gegenüber einem Verlust von 33% bei einer pseudophaken DMEK innerhalb von 6 Monaten postoperativ angegeben.⁷⁵ Die Anzahl an Rebubbings wurde teilweise mit dem postoperativen Endothelzellverlust nach DMEK korreliert.⁷⁶ Dies gleicht sich mit dem Ergebnissen einer Studie von Semler-Collery et al., in der es nach einer Triple-DMEK im Vergleich zu einer pseudophaken DMEK zu signifikant höheren Rebubblingraten kam (40% gegenüber 24% ; $p = .09$).⁵⁰ In wie weit jedoch die präoperative Hornhautdicke einen Einfluss auf den Endothelzellverlust im Vergleich zwischen Triple-DMEK und pseudophaker DMEK hat, untersuchten wir im Rahmen unserer Studie. In unserer Studie wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den DMEK-Arten hinsichtlich des Einflusses der präoperativen Hornhautdicke auf die ECC ermittelt werden, sodass die präoperative Hornhautdicke als prädiktiver Wert für die Höhe des Endothelzellverlustes innerhalb der ersten sechs postoperativen Monate unabhängig von der DMEK-Art genutzt werden kann.

In der Augenheilkunde wird eine Reduktion der Sehschärfe des logMAR Visus um 0.1 als klinisch relevant eingestuft. Da mit jedem μm verdickter Hornhaut das Ergebnis des logMAR Visus postoperativ um 0.0007 schlechter ist, sollte deswegen eine längere Quellung auf über $143 \mu\text{m}$ über den Ausgangswert der patientenindividuellen Hornhautdicke im Normalzustand vermieden werden. Dieser patientenindividuelle Normalwert ist aber nicht bekannt. Verstärkte

refraktive, postoperative Veränderungen sowie signifikante Verschlechterungen der Zielparame-
ter werden in den aktuellen Studien bereits ab einer zentralen Hornhautdicke von 625 µm
bis 640 µm beschrieben.^{59,77} Geht man allerdings von einem Durchschnittswert der Hornhaut-
dicke um 550 µm aus, so kann nach unseren Ergebnissen ab Quellung der Hornhaut auf 693
µm oder dicker über einen längeren Zeitraum eine relevante Verschlechterung des Ergebnis-
ses vermutet werden.

In Zusammenschau unserer Ergebnisse profitieren Patienten mit FED nach DMEK bezüglich
des postoperativen Visusergebnisses, der Hornhautdicke und des Endothelzellverlustes von
einer rechtzeitigen Indikationsstellung.²⁻⁶ .

6. Literaturverzeichnis

1. Alomar TS, Al-Aqaba M, Gray T, Lowe J, Dua HS. Histological and confocal microscopy changes in chronic corneal edema: implications for endothelial transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; **52**(11): 8193-207.
2. Schaub F, Enders P, Zachewicz J, et al. Impact of Donor Age on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcome: Evaluation of Donors Aged 17-55 Years. *Am J Ophthalmol* 2016; **170**: 119-27.
3. Parker JS, Ham L, Parker CP, Parker JS, Dockery PW, Melles GRJ. DMEK in Super-Seniors: Clinical Outcomes of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Performed in Patients \geq 90 Years Old. *Curr Eye Res* 2020: 1-5.
4. Duman F, Kosker M, Suri K, et al. Indications and outcomes of corneal transplantation in geriatric patients. *Am J Ophthalmol* 2013; **156**(3): 600-7 e2.
5. Schrittenlocher S, Bachmann B, Tiurbe AM, et al. Impact of preoperative visual acuity on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; **257**(2): 321-9.
6. Schaub F, Collmer M, Schrittenlocher S, Bachmann BO, Cursiefen C, Hos D. Outcome of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Using Corneas from Donors \geq 80 Years of Age. *Am J Ophthalmol* 2020; **211**: 200-6.
7. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus LernAtlas der Anatomie: Thieme; 2012.
8. Huppelsberg J, Walter K. Kurzlehrbuch Physiologie: Thieme; 2013.
9. Bommas-Ebert U, Teubner P, Voß R. Kurzlehrbuch Anatomie: und Embryologie: Thieme; 2011.
10. Kühnel W. Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie: Thieme; 2002.
11. Welsch U. Repetitorium Histologie: Elsevier, Urban & Fischer; 2006.
12. Lüllmann-Rauch R. Histologie: Thieme; 2009.
13. Graumann W, Sasse D. CompactLehrbuch Anatomie: in 4 Bänden: Schattauer; 2005.
14. Trepel M, Dalkowski K. Neuroanatomie: Struktur und Funktion: Elsevier Health Sciences Germany; 2015.
15. Rintelen H, Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R. Physiologie: Elsevier Health Sciences Germany; 2013.
16. Reisinger FJBA. Die Keratoplastik, ein Versuch zur Erweiterung der Augenheilkunst. 1824; **1**(1824): 207-15.
17. SNYDER C. Richard Sharp Kissam, MD, and "Cerato-plastice in Man". *Archives of Ophthalmology* 1963; **70**(6): 870-2.
18. v. Hippel AJAvGAfO. Eine neue Methode der Hornhauttransplantation. 1888; **34**(1): 108-30.
19. Zirm EJAvGAfO. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. 1906; **64**(3): 580-93.
20. Cursiefen C, Heindl LM. Perspektiven der tiefen anterioren lamellären Keratoplastik. *Der Ophthalmologe* 2011; **108**(9): 833.
21. Gadhvi KA, Romano V, Fernandez-Vega Cueto L, Aiello F, Day AC, Allan BD. Deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus: multi-surgeon results. *Am J Ophthalmol* 2019.
22. Schaub F, Enders P, Bachmann BO, Heindl LM, Cursiefen C. Effect of corneal collagen crosslinking on subsequent deep anterior lamellar keratoplasty (DALK) in keratoconus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; **255**(4): 811-6.
23. Bachmann B, Schaub F, Cursiefen C. Therapie von Hornhautendothelerkrankungen mittels DMEK und UT-DSAEK. *Der Ophthalmologe* 2016; **113**(3): 196-203.
24. Dickman MM, Kruit PJ, Remeijer L, et al. A Randomized Multicenter Clinical Trial of Ultrathin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK) versus DSAEK. *Ophthalmology* 2016; **123**(11): 2276-84.

25. Kruse FE, Laaser K, Cursiefen C, et al. A stepwise approach to donor preparation and insertion increases safety and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea* 2011; **30**(5): 580-7.
26. Cursiefen C, Steven P, Roters S, Heindl LM. Komplikationsvermeidung und -management bei „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ (DMEK) und „Descemet stripping automated endothelial keratoplasty“ (DSAEK). *Der Ophthalmologe* 2013; **110**(7): 614-21.
27. 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**: CD012097.
28. Marques RE, Guerra PS, Sousa DC, Goncalves AI, Quintas AM, Rodrigues W. DMEK versus DSAEK for Fuchs' endothelial dystrophy: A meta-analysis. *Eur J Ophthalmol* 2019; **29**(1): 15-22.
29. Phillips PM, Phillips LJ, Muthappan V, Maloney CM, Carver CN. Experienced DSAEK Surgeon's Transition to DMEK: Outcomes Comparing the Last 100 DSAEK Surgeries With the First 100 DMEK Surgeries Exclusively Using Previously Published Techniques. *Cornea* 2017; **36**(3): 275-9.
30. Bachmann B, Schaub F, Cursiefen C. [Treatment of corneal endothelial disorders by DMEK and UT-DSAEK. Indications, complications, results and follow-up]. *Ophthalmologie* 2016; **113**(3): 196-203.
31. Neiter E, Goetz C, Tortuyaux F, Ehrhardt A, Houmad N, Perone JM. [Practical assessment of DSAEK in the management of endothelial decompensation following penetrating keratoplasty]. *J Fr Ophthalmol* 2017; **40**(10): 844-52.
32. Cursiefen C, Schaub F, Bachmann BO. [Update Minimally Invasive Lamellar Keratoplasty: DMEK, DSAEK and DALK]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2016; **233**(9): 1033-42.
33. Matthaei M, Schrittenlocher S, Hos D, et al. [10 years of Descemet membrane endothelial keratoplasty in Fuchs endothelial corneal dystrophy : What have we learned?]. *Ophthalmologie* 2019; **116**(3): 236-42.
34. Wacker K, Reinhard T, Maier P. Pathogenese, Diagnose und Klinik der Fuchs-Endotheldystrophie. *Der Ophthalmologe* 2019; **116**(3): 221-7.
35. Zhang J, McGhee CNJ, Patel DV. The Molecular Basis of Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy. *Mol Diagn Ther* 2019; **23**(1): 97-112.
36. Moschos MM, Diamantopoulou A, Gouliopoulos N, et al. TCF4 and COL8A2 Gene Polymorphism Screening in a Greek Population of Late-onset Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *In Vivo* 2019; **33**(3): 963-71.
37. Aldave AJ, Han J, Frausto RF. Genetics of the corneal endothelial dystrophies: an evidence-based review. *Clin Genet* 2013; **84**(2): 109-19.
38. Okumura N, Hashimoto K, Kitahara M, et al. Activation of TGF-beta signaling induces cell death via the unfolded protein response in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Sci Rep* 2017; **7**(1): 6801.
39. Weller JM, Zenkel M, Schlotzer-Schrehardt U, Bachmann BO, Tourtas T, Kruse FE. Extracellular matrix alterations in late-onset Fuchs' corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; **55**(6): 3700-8.
40. Schaub F, Pohl L, Enders P, et al. Impact of corneal donor lens status on two-year course and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; **255**(12): 2407-14.
41. Stodulka P, Horackova M, Sramka M, Slovak M. Effective tissue layer separation of donor cornea for dmeK by fluid injection between dscement membrane and corneal stroma: the first cases series. *Cesk Slov Oftalmol* 2019; **75**(1): 32-7.
42. Laaser K, Bachmann BO, Horn FK, Schlotzer-Schrehardt U, Cursiefen C, Kruse FE. Donor tissue culture conditions and outcome after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2011; **151**(6): 1007-18 e2.
43. Price DA, Kelley M, Price FW, Jr., Price MO. Five-Year Graft Survival of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (EK) versus Descemet Stripping EK and the Effect of Donor Sex Matching. *Ophthalmology* 2018; **125**(10): 1508-14.

44. Burkhart ZN, Feng MT, Price FW, Jr., Price MO. One-year outcomes in eyes remaining phakic after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2014; **40**(3): 430-4.
45. Price MO, Price FW, Jr. Cataract progression and treatment following posterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2004; **30**(6): 1310-5.
46. Moshiri I, Karimi-Golkar D, Schrittenlocher S, Cursiefen C, Bachmann B. Outcomes of Pseudophakic, Phakic, and Triple DMEK. *Cornea* 2021; **40**(10): 1253-7.
47. Gundlach E, Maier AK, Tsangaridou MA, et al. DMEK in phakic eyes: targeted therapy or highway to cataract surgery? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; **253**(6): 909-14.
48. Musa FU, Cabrerizo J, Quilendrin R, Dapena I, Ham L, Melles GR. Outcomes of phacoemulsification after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2013; **39**(6): 836-40.
49. Birbal RS, Baydoun L, Ham L, et al. Effect of Surgical Indication and Preoperative Lens Status on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcomes. *Am J Ophthalmol* 2020; **212**: 79-87.
50. Semler-Collery A, Bloch F, Hayek G, Goetz C, Perone JM. Comparison of triple-DMEK to pseudophakic-DMEK: A cohort study of 95 eyes. *PLoS One* 2022; **17**(5): e0267940.
51. Parker J, Dirisamer M, Naveiras M, et al. Outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty in phakic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2012; **38**(5): 871-7.
52. Agha B, Ahmad N, Dawson DG, Kohnen T, Schmack I. Refractive outcome and tomographic changes after Descemet membrane endothelial keratoplasty in pseudophakic eyes with Fuchs' endothelial dystrophy. *Int Ophthalmol* 2021; **41**(8): 2897-904.
53. Rock T, Bartz-Schmidt KU, Rock D, Yoeruek E. [Refractive changes after Descemet membrane endothelial keratoplasty]. *Ophthalmologie* 2014; **111**(7): 649-53.
54. Schoenberg ED, Price FW, Jr., Miller J, McKee Y, Price MO. Refractive outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty triple procedures (combined with cataract surgery). *J Cataract Refract Surg* 2015; **41**(6): 1182-9.
55. Girbardt C, Oertel N, Adamek-Dyk J, Wiedemann P, Nestler A. [Refractive changes in triple Descemet membrane endothelial keratoplasty]. *Ophthalmologie* 2016; **113**(3): 217-22.
56. Fritz M, Grewing V, Bohringer D, et al. Avoiding Hyperopic Surprises After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Fuchs Dystrophy Eyes by Assessing Corneal Shape. *Am J Ophthalmol* 2019; **197**: 1-6.
57. Tey KY, Tan SY, Ting DSJ, Mehta JS, Ang M. Effects of Combined Cataract Surgery on Outcomes of Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2022; **9**: 857200.
58. Peraza-Nieves J, Baydoun L, Dapena I, et al. Two-Year Clinical Outcome of 500 Consecutive Cases Undergoing Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2017; **36**(6): 655-60.
59. Bae SS, Ching G, Holland S, et al. Refractive Outcomes of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Combined With Cataract Surgery in Fuchs Endothelial Dystrophy. *J Refract Surg* 2020; **36**(10): 661-6.
60. Heinzlmann S, Maier P, Bohringer D, Huther S, Eberwein P, Reinhard T. Cystoid macular oedema following Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2015; **99**(1): 98-102.
61. Ching G, Covello AT, Bae SS, et al. Incidence and Outcomes of Cystoid Macular Edema after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) and DMEK Combined with Cataract Surgery. *Current Eye Research* 2021; **46**(5): 678-82.
62. Guindolet D, Huynh O, Martin GC, et al. Cystoid macular oedema after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Brit J Ophthalmol* 2021.
63. Ersoy L, Caramoy A, Ristau T, Kirchhof B, Fauser S. Aqueous flare is increased in patients with clinically significant cystoid macular oedema after cataract surgery. *Brit J Ophthalmol* 2013; **97**(7): 862-5.
64. Baydoun L, Lam FC, Schaal S, et al. Quantitative Assessment of Aqueous Flare After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Endothelial Dystrophy. *Cornea* 2018; **37**(7): 848-53.

65. Hoerster R, Stanzel TP, Bachmann BO, Siebelmann SE, Felsch M, Cursiefen C. Intensified topical steroids as prophylaxis for macular edema after posterior lamellar keratoplasty combined with cataract surgery. *Invest Ophth Vis Sci* 2016; **57**(12).
66. Kocaba V, Mouchel R, Fleury J, et al. Incidence of Cystoid Macular Edema After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2018; **37**(3): 277-82.
67. Laaser K, Bachmann BO, Horn FK, Cursiefen C, Kruse FE. Descemet membrane endothelial keratoplasty combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation: advanced triple procedure. *Am J Ophthalmol* 2012; **154**(1): 47-55 e2.
68. Hussien A, Elmassry A, Ghaith AA, Goweida MBB. Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty and Phacoemulsification: Combined versus Sequential Surgery. *J Curr Ophthalmol* 2021; **33**(3): 277-84.
69. Reid RA, Craig EA, Suleman H. Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK): first UK prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival and endothelial cell count. *Br J Ophthalmol* 2015; **99**(2): 166-9.
70. Schlogl A, Tourtas T, Kruse FE, Weller JM. Long-term Clinical Outcome After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2016; **169**: 218-26.
71. Dunker SL, Veldman MHJ, Winkens B, et al. Real-World Outcomes of DMEK: A Prospective Dutch registry study. *Am J Ophthalmol* 2021; **222**: 218-25.
72. Weller JM, Kruse FE, Tourtas T. Descemet membrane endothelial keratoplasty: analysis of clinical outcomes of patients with 8-10 years follow-up. *International Ophthalmology* 2022; **42**(6): 1789-98.
73. Quilendrino R, Hohn H, Tse WHW, et al. Do We Overestimate the Endothelial Cell "Loss" After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty? *Current Eye Research* 2013; **38**(2): 260-5.
74. Shahnazaryan D, Hajjar Sese A, Hollick EJ. Endothelial Cell Loss After Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs' Endothelial Dystrophy: DMEK Compared to Triple DMEK. *Am J Ophthalmol* 2020; **218**: 1-6.
75. Shahnazaryan D, Sese AH, Hollick EJ. Endothelial Cell Loss After Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs' Endothelial Dystrophy: DMEK Compared to Triple DMEK. *American Journal of Ophthalmology* 2020; **218**: 1-6.
76. 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.
77. Brockmann T, Pilger D, Brockmann C, Maier AB, Bertelmann E, Torun N. Predictive Factors for Clinical Outcomes after Primary Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs' Endothelial Dystrophy. *Curr Eye Res* 2019; **44**(2): 147-53.

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 Aufbau der Hornhaut	10
Abbildung 2 Entwicklung des Mittelwerts der CCT über die Kontrollzeitpunkte.....	28
Abbildung 3 Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf die postoperative Hornhautdicke	28
Abbildung 4 Mittelwerte Visus in logMAR über die Kontrollzeitpunkte.....	29
Abbildung 5 Einfluss der präoperativen Hornhautdicke auf den Visus(logMAR) nach DMEK unabhängig vom Linsenstatus.....	30
Tabelle 1 Verteilung okulärer extrakornealer Vorerkrankungen nach Geschlecht	25
Tabelle 2 Verteilung phake DMEK, pseudophake DMEK und Triple-DMEK.....	26
Tabelle 3 Mittelwerte der CCT, ECC, Visus(logMAR) und Visus(Dezimal) über den Beobachtungszeitraum	27