

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

Korneale Densitometrie nach Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)

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

vorgelegt von
Cornelius Dirk Florian Bluhm
aus Frankfurt am Main

promoviert am 18. März 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Druckjahr: 2024

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

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. phil. L. Heindl
2. 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 folgender Person erhalten:

PD Dr. med. Friederike Schaub

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung 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.

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 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Erklärung zum eigenen Anteil an der Dissertation

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Operationen wurden durch Herrn Prof. Dr. Bachmann sowie Herrn Univ. Prof. Dr. med. Cursiefen durchgeführt. Die Daten des postoperativen Verlaufs wurden ohne meine Hilfe von den Mitarbeitern des Zentrums für Augenheilkunde der Uniklinik Köln erhoben.

Köln, 18.03.2024

Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Heindl für die Annahme als Doktorand und für die Möglichkeit, basierend auf den Daten seiner klinischen Forschung meine Dissertation zu verfassen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau PD Dr. Friederike Schaub, die mir durch ihre engagierte und unkomplizierte Betreuung optimale Bedingungen als Doktorand bot und der ich mein Durchhaltevermögen verdanke und sie für ihre unfassbare Geduld nur bewundern kann.

Auch bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen engsten Freunden für den ständigen Rückhalt während der Promotionsarbeit. Ausdrücklich möchte ich dabei zwei Personen hervorheben, meinen ärztlichen Kollegen Dr. med. Lukas Gerecht, sowie meine beste Freundin und der treibenden Kraft hinter dieser Arbeit Clara Trilsbach, ohne deren Unterstützung und Antrieb ich diese Arbeit niemals begonnen, durchgeführt oder beendet hätte.

Euch gebühren mein ewiger Dank und meine tiefste Verbundenheit.

DANKE!

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	6
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG.....	10
2. EINLEITUNG	11
2.1. Das menschliche Auge	11
2.1.1. Anatomie Hornhaut	12
2.1.2. Tränenfilm und Epithel.....	13
2.1.3. Bowman-Lamelle (Lamina limitans anterior) & Stroma.....	14
2.1.4. Descemet-Membran (Lamina limitans posterior) und Endothel.....	15
2.1.5. Endothel	15
2.1.6. Limitierte Selbstheilung.....	16
2.2. Fuchs'sche Endotheldystrophie	17
2.3. Densitometrie.....	19
2.4. Hornhautchirurgie	20
2.4.1. Geschichte	20
2.4.2. Lamelläre Hornhauttransplantationen.....	20
2.4.3. Deep Anterior Lamellar Keratoplastiy	21
2.4.4. Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DASEK) und Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)	21
2.4.5. Operationstechnik der DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty).....	22
2.4.5.1 Präparation.....	22
2.4.5.2. Implantation	23
2.4.5.3 Triple- Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty	25
2.4.5.4 Rebubbling	25
2.5. Fragestellung und Ziel der Arbeit	25
3. MATERIAL UND METHODEN	27
3.1. Erfassung klinischer Daten	27
3.1.1. Visus und logMAR.....	27
3.1.2. Intraokularer Druck.....	27

3.1.3.	Zentrale Hornhautdicke	28
3.1.4.	Endothelzelldicke	28
3.1.5.	Das Transplantat.....	29
(1)	Gesetzliche Vorgaben	29
(2)	Grundlagen & Bedingungen für die Descemet Membrane Endothelial Keratoplastie .	30
3.2.	Hornhautlichtrückstreuung	31
3.3.	Ein- und Ausschlusskriterien.....	31
3.4.	Operationstechnik	32
3.5.	Postoperatives Management.....	33
3.6.	Spenderdaten.....	33
3.7.	Patientendaten	34
3.8.	Statistische Auswertung.....	34
3.9.	Komplikationen und Verlaufserfassung	35
4.	ERGEBNISSE	36
4.1.	Erfasste Daten.....	36
4.2.	Verlauf der Rückstreuung von Licht durch die Hornhaut nach DMEK.....	38
4.3.	Unterschied zwischen zentraler und peripherer Hornhautdicke nach DMEK:	41
4.4.	Outcome der klinischen Parameter in Korrelation zur Hornhautdicke:	42
5.	DISKUSSION	44
6.	LITERATURVERZEICHNIS	46
7.	ANHANG	56
7.1.	Abbildungsverzeichnis	56
7.2.	Tabellenverzeichnis	56

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
BSCVA	Improvement of best spectacle-corrected visual acuity
Ca.	Circa
CCT	central corneal thickness
CHED	congenital hereditary endothelial dystrophy
COL8A2	Collagen Type VIII Alpha 2 Chain (Gen)
DALK	deep anterior lamellar keratoplasty
DM	descemet-membran
DMEK	descemet membrane endothelial keratoplasty
dpt	Dioptrien
DSAEK	descemet's stripping automated endothelial keratoplasty
ECD	endothelial cell density
FED	Fuchs'sche Endotheldystrophie
HIV	Human immune-deficiency virus
IgA	Immunglobulin Typ A
IgM	Immunglobulin Typ M
IOP	intraocular pressure
K ⁺	Kalium-Ion
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
L450W	Gen-Locus
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
µm	Mikrometer
µmol/g	Mikromol pro Gramm
Na ⁺	Natrium-Ion
NaBC1	Natrium gekoppelter Borat Transporter
OCT	Optische Kohärenztomografie
OP	Operation
PEX	Pseudoexfoliationssyndrom
PKP	Perforierende Keratoplastik
PPCD	Posterior polymorphous corneal dystrophy (dt. Hintere-polymorphe-Hornhautdystrophie)
p53	Tumorsupressorgen
Q455K	Gen-Locus

RED-Cap	Research Electronic Data Capture
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SF6	Schwefelhexafluorid
SLC4A11	Solute Carrier Family 4 Member 11 (Gen)
SPSS	Superior Performing Software System
Tap63	Proapoptotisches Protein
TPG	Transplantationsgesetz
TPG- GewV	Transplantationsgesetz-Gewebeverordnung
TX	Transplantat
UT- DSAEK	ultra-thin-descemet's stripping automated endothelial keratoplasty
vs	versus
YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
z.B.	zum Beispiel
ZEB1	Zinc finger E-box-binding homeobox 1 (Protein)
Z.n.	Zustand nach

1. Zusammenfassung

Die DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplastik) ist eine Operationstechnik, bei der selektiv die Endothelzellschicht der Hornhaut und die Descemet-Membran (Basalmembran der Hornhaut) transplantiert werden.

In den letzten Jahren hat sie sich aufgrund ihrer niedrigeren Komplikationsrate und einer schnelleren Visuserholung im Vergleich zu anderen Operationstechniken als neuer Standard etabliert.

Der demografische Wandel und die dadurch wachsende Anzahl an Patienten, die diesen Eingriff benötigen, sowie die begrenzte Anzahl geeigneter Transplantate schaffen ein zunehmendes Ungleichgewicht. Daher ist eine ausführliche Qualitätskontrolle und Nachverfolgung des Erfolgs dieser Operation notwendig.

Es wurden 160 Augen von 160 Patienten untersucht, wobei 80 linke und 80 rechte Augen betrachtet wurden.

Über einen Zeitraum von 24 Monaten wurde eine signifikante Reduktion der Hornhautlichtrückstreuung beobachtet. Die Untersuchungen fanden präoperativ sowie nach einem, drei, sechs, zwölf und 24 Monaten statt.

Für alle Nachbeobachtungszeitpunkte wurde eine signifikante Reduktion der Lichtstreuung im Vergleich zu den präoperativen Werten festgestellt ($p < 0,001$).

Die Gesamtschicht zeigt nach 12 und 24 Monaten eine signifikant höhere Reduktion der Densitometriewerte für alle Schichten im Hornhautzentrum im Vergleich zur peripheren Hornhaut ($p \leq 0,002$).

Die Reduktion ist in der Peripherie weniger ausgeprägt. Möglicherweise lässt sich hierdurch die Verbesserung des Visus nach der Keratoplastik begründen.

Über den gesamten Untersuchungszeitraum zeigte sich eine Reduktion der kornealen Hornhautlichtrückstreuung. Lediglich in den ersten postoperativen Wochen kam es zu einem kurzfristigen Anstieg. Gleichzeitig wurde eine kontinuierliche Reduktion der Hornhautdicke und eine signifikante Verbesserung des Visus festgestellt.

Es konnte keine Korrelation zwischen ECD und CCT mit der kornealen Densitometrie festgestellt werden.

Der Visus (BSCVA) und die Densitometrie (TL) zeigten eine moderate Korrelation 12 Monate nach der Operation.

Es besteht eine moderate Korrelation zwischen der zentralen Zone ($p = 0,026$; $r = 0,449$) und der peripheren Zone ($p = 0,001$; $r = 0,585$).

2. Einleitung

Verschiedene Veränderungen der Augenoberfläche und des vorderen Augenabschnitts können die Funktion bei Augen mit endothelialen Pathologien beeinträchtigen. So verursacht zum Beispiel ein Hornhautödem, welches in erhöhter Hornhautdicke resultiert, Veränderungen der kornealen Transparenz oder Lichtstreuung, der Patient erfährt eine Beeinträchtigung des Sehvermögens bis hin zum Visusverlust.

Bislang wurden nur die visuelle Funktion und die Hornhautdicke zur Detektion einer Progression bei endothelialen Erkrankungen, sowie auch postoperativ zur Quantifizierung der morphologischen und funktionellen Verbesserung nach DMEK herangezogen. Die korneale Bildgebung hat sich jedoch in den letzten Jahrzehnten weiterentwickelt, sodass mittlerweile hochauflösende optische Vorderabschnittsanalysegeräte zur Monitorierung der kornealen Transparenz zur Verfügung stehen. Mittels Scheimpflug-Fotographie kann in verschiedenen Meridianen auch 3-dimensional die Hornhaut dargestellt werden, sowohl die Vorder- als auch Rückfläche vermessen werden und insbesondere die Densitometrie ermittelt werden.

Die Densitometrie als Maß der Lichtstreuung wird verwendet zur Bestimmung der kornealen Transparenz in der refraktiven Hornhautchirurgie.

Die vorliegende Arbeit beschreibt den Verlauf der kornealen Densitometrie nach DMEK mittels Daten, die mittels des Scheimpflug-Verfahrens (Pentacam HR; Oculus GmbH, Wetzlar, Deutschland) erhoben worden sind.

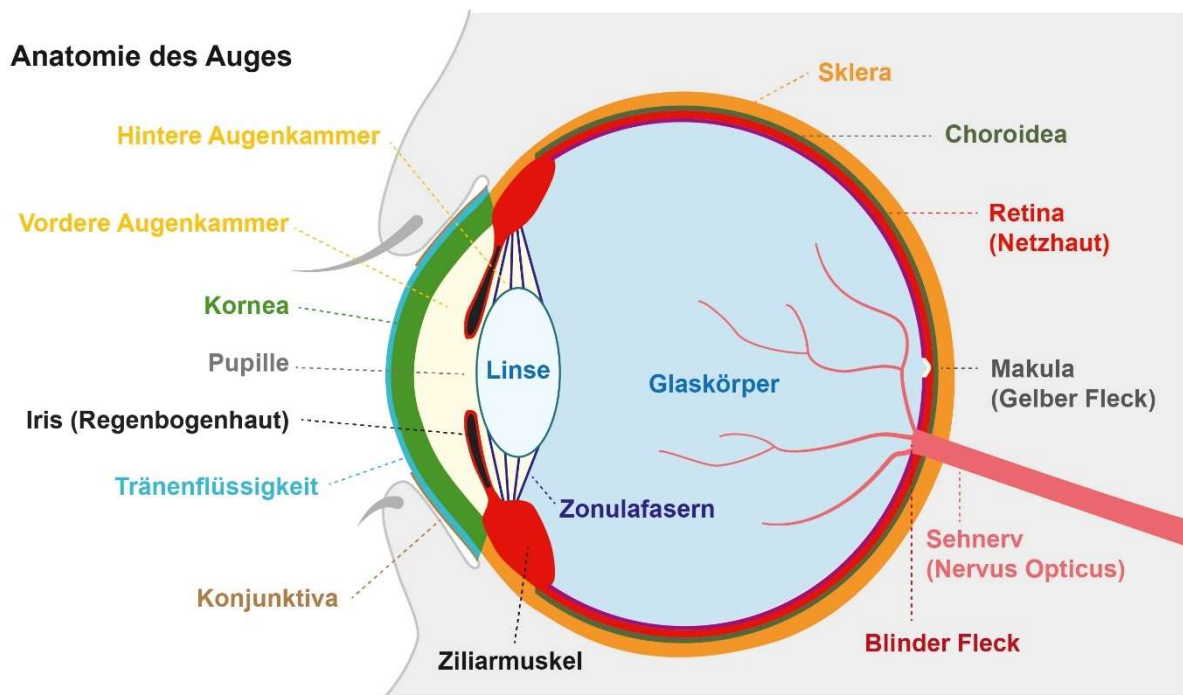
2.1. Das menschliche Auge

Über das visuelle System, nimmt der Mensch mehr als 80% aller externen Informationen auf, die er am Tag verarbeitet.^{1,2}

Es besteht aus dem Auge, Hilfseinrichtungen und zentralnervösen Verbindungen. Das Auge selbst besteht aus Bulbus oculi, und N. opticus Die Hilfseinrichtungen sind unter anderem Augenlider, Bindehaut, Tränenapparat und äußere Augenmuskeln.^{1,2}

Der Augapfel selbst ist fast kugelförmig und kann sich innerhalb der Orbita um alle vier Achsen bewegen. Seine Hülle besteht aus drei konzentrischen Schichten, die den Glaskörper umgeben. Diese sind Tunica fibrosa, mit Sklera (Lederhaut) und Kornea (Hornhaut), Tunica vasculosa, mit Choroidea (Aderhaut), Uvea (Gefäßhaut) und Iris (Regenbogenhaut), sowie Corpus ciliare (Ziliarkörper) und die innen gelegene Tunica nervosa mit ihrer Retina (Netzhaut).

Die Innenräume des Augapfels werden in drei Räume eingeteilt. Dies sind die vordere Augenkammer, zwischen Hornhautrückfläche und Irisvorderfläche, die hintere Augenkammer, zwischen Linse, Irisrückfläche und Glaskörper, sowie den Glaskörper (Corpus vitreum) selbst.^{2,3}



1: Anatomie des Auges

2.1.1. Anatomie Hornhaut

Die Hornhaut (Kornea) ist circa 0,5 mm dick, ist stärker gewölbt als die Sklera und gleich einem Uhrglas am Limbus in diese eingefalzt. Sie ist das in die Lederhaut (Sklera) eingelassene durchsichtige Fenster des Bulbus und zählt mit Linse und Iris zu den Komponenten des vorderen Augenabschnittes. Des Weiteren besitzt sie keine eigene Vaskularisation, da dies eine Einschränkung der Lichtdurchlässigkeit bedeuten würde.^{1,2,5}

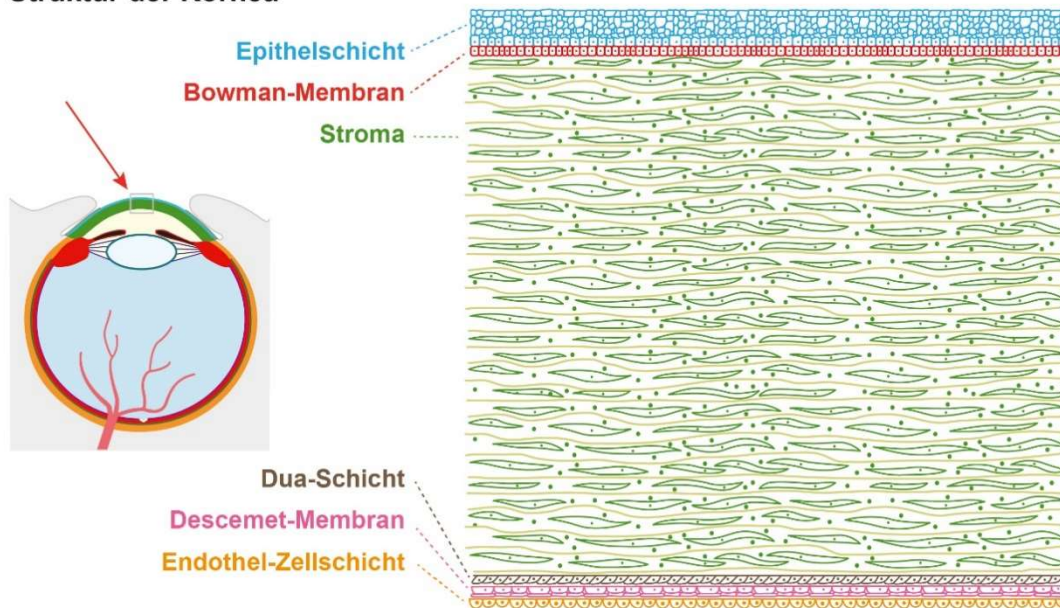
Ihre sensible Innervation erfolgt durch einmündende Fasern des Nervus ophthalmicus.² Die Gesamtbrechkraft des menschlichen Auges liegt bei circa 60 dpt., wovon die Hornhaut mit ihrer Brechkraft von 43 dpt. maßgeblich beiträgt. Die restlichen 17 dpt. ergeben sich aus der Addition von Linse, Kammerwasser und Glaskörper.² Die verschiedenen Schichten der Hornhaut sind durch Funktion, embryonalen Ursprung und histologisch in sechs Anteile gliederbar.²

Diese sechs Schichten sind von außen nach innen:

Die Epithelschicht (Epithelium anterius) (a), die Bowman-Membran (Lamina limitans anterior) (b), das Stroma (Substantia Propria) (c), die Descemet-Membran (Lamina limitans posterior) (d) und die Endothelzellschicht (Epithelium posterius) (e).

Zum Schutz der Hornhaut liegt außen der Tränenfilm auf. Dieser besteht von außen nach innen, aus einer Lipidschicht, einer wässrigen Schicht und einer Muzinschicht.²

Struktur der Kornea



2: Struktur der Kornea

2.1.2. Tränenfilm und Epithel

Die äußerste Gewebeschicht des Auges, bildet das dem Ektoderm entstammende, im Mittel circa 40-60 μm dicke Epithelium anterius.¹

Auf dem Epithelium anterius liegt der Tränenfilm auf, der sich in drei morphologisch definierte Schichten verschiedener molekularer Zusammensetzung teilen lässt.^{2,7}

Die äußere Schicht wird gebildet von den Meibom- Moll- und Zeissdrüsen und bildet einen lipidreichen Verdunstungsschutz der beiden darunterliegenden Schichten.²

Die zweite mittlere wässrige Schicht isotoner Tränenflüssigkeit, wird hauptsächlich von der Tränendrüse (Glandula lacrimalis) und den akzessorischen Tränendrüsen (Krause- und Wolfringdrüsen) gebildet. Sie enthält sie unter anderem Lysozym als antimikrobielles Protein, sowie IgA und IgM und bildet damit die erste Schutzschicht gegenüber potenziellen Erregern.²

Die innerste dritte Schicht wird hauptsächlich von den Becherzellen der Bindehaut gebildet und dient als mechanischer Schutz gegen Mikroorganismen und andere Noxen. Dies erfolgt unter anderem durch membranständiges Mucin-1, das als Transmembranprotein gebunden ist die Mikrovilli überragt und so ein Anheften an diese verhindert.²

Die fehlende Vaskularisation der Kornea schließt eine klassische Versorgung aus und erfordert eine osmotische Versorgung. Zur Gewährleistung der Osmose ist eine permanent dichte Barriere zur Erhaltung der Dehydratation des Stromas nötig.^{2,8,9}

So erfolgt Versorgung der Hornhaut mit Sauerstoff per Diffusion über die Umgebungsluft durch den Tränenfilm zum Epithel und in das tiefergelegene Stroma.¹

Die Versorgung der Hornhaut mit Nährstoffen erfolgt über Kammerwasser, Tränenflüssigkeit und das arkadenartige Randschlingennetz der Bindehaut und nicht über eigene Blutgefäße. Die Glukosekonzentration von ca. 0,2 $\mu\text{mol/g}$ der Tränenflüssigkeit verglichen mit der Glukosekonzentration des Kammerwassers von ca. 6,5 $\mu\text{mol/g}$ ermöglicht den hierfür benötigten osmotischen Druck.⁶

Die anteriore Barriere der Kornea wird durch Tight Junctions, Desmosomen und Hemidesmosomen der cranialsten Ebene des Epithels aufrechterhalten. Die daraus entstehende Barriere-Eigenschaft des Epithels ist Hauptgrund der Deturgeszenz der Hornhaut.⁴

Um Zellverluste auszugleichen, besitzt das Auge unipotente Progenitorzellen, die sogenannten Limbusstammzellen in der basalen Epithelschicht der korneoskleralen Übergangzone, dem Limbus cornea. Diese differenzieren sich nach ihrer Migration in Zellen des lokalen Gewebes. Gesteuert wird dieser Prozess durch interzelluläre Stimuli.^{8,9}

Auf Grund der oben beschriebenen Versorgung der Hornhaut und der daraus folgenden Sonderstellung der Hornhaut ist mit einem äußerst geringen Abstoßungsrisiko bei Fremdtransplantationen zu rechnen.^{2,5}

2.1.3. Bowman-Lamelle (Lamina limitans anterior) & Stroma

Zwischen Epithel und Stroma liegt die Bowman-Lamelle und fungiert mit ihrer Äußeren Schicht als Basalmembran des Epithels. Sie misst ca. 10-20 μm und besteht zu großen Teilen aus Kollagenfibrillen Typ-1.^{1,12}

Das Stroma selbst ist ein innerviertes Bindegewebe und mit 400-500 μm der dickste Teil der Hornhaut. Es besteht nur zu circa 2-3 % aus zellulären Komponenten, der Rest sind verschiedene Komponenten der extrazellulären Matrix. Die aus Kollagenfibrillen bestehenden Lamellen queren sich in einem 90° Winkel und verlaufen parallel zu den anderen Ebenen. Auf diese Weise bilden sie ein regelmäßiges Gitter hoher Stabilität.

Verbunden sind die Lamellen mit einer Grundsubstanz aus Glykosaminoglykanen und Proteoglykanen. Chemisch bestehen die Proteoglykane aus einer Mischung aus Chondroitinsulfat, Keratinsulfat, Chondroitinsulfat und Glykosaminoglykanen.

Diese Anordnung in Kombination mit dem Quellungsgleichgewicht sind die Hauptvoraussetzungen für die Transparenz der Hornhaut.

Zwischen den Lamellen befinden bis auf einige Hornhautzellen nur noch potenzielle Spalträume die z. B. durch Wasserstoffperoxid (H_2O_2) zu kleinsten röhrenförmigen Spalten (Bowmanschen-Röhren) erweiterbar sind.

Wird dieses Gleichgewicht durch Aufnahme oder Entzug von Wasser gestört, treten an den Grenzflächen Reflexionen und Streuungen auf, was den Brechungsindex negativ beeinflussen kann.

Um dieses Gleichgewicht zwischen Kittsubstanz und Kollagenlamellen und damit den Brechungsindex zu halten, binden Glykosaminoglykane durch Oberflächenladungen große Mengen Wasser. Wird dieses Gleichgewicht durch Aufnahme oder Entzug von Wasser gestört, kommt es zu Streuungen und Reflektionen an den Grenzflächen, was den Brechungsindex negativ beeinflusst.

Eine vollständige Hydratation der lamellären Zwischenräume führt jedoch zu einer Aufhebung der Kollagenanordnung und verursacht eine Streuung des Lichts bzw. einen Transparenzverlust. Makroskopisch zu beobachten ist eine Eintrübung der Hornhaut, verursacht durch Guttae.^{9,13}

2.1.4. Descemet-Membran (Lamina limitans posterior) und Endothel

Die Descemet-Membran, die dickste Basalmembran des Körpers und nimmt im Lauf des Lebens von 3 µm auf 8 –10 µm zu.¹⁴ Eine Ihrer Aufgaben ist die Synthese der Membranbestandteile des Endothels.¹

Zu großen Teilen besteht sie aus Kollagen Typ IV & Typ VIII sowie Laminin und scheint laut Kabosova et al. mit fortschreitendem Alter an Dicke zuzunehmen und ihre Zusammensetzung zu verändern.¹⁵

Einteilen lässt sie sich in eine ungebundene, an das Stoma angrenzende ca. 0,3 µm dicke, eine ca. 2–4 µm dicke anteriore und eine formlose posteriore, ungebundene Schicht mit ca. 4 µm Dicke.¹⁶

2.1.5. Endothel

Eine hexagonale Einzelzellschicht regelmäßiger Form und Größe bildet das Endothel und stammt embryologisch gesehen aus der Neuralleiste. Die einzelnen Zellen haben eine Höhe von 5 µm und einen Durchmesser von ca. 20 µm.¹²

Beim jungen erwachsenen beträgt die Zelldichte (ECD) ungefähr 3500 Zellen/mm². Sie verliert ca. 0,6% jährlich, bis sie im hohen Alter ungefähr auf 2000 Zellen/mm² gesunken ist.¹⁷

Der 2003 von Amann et al. beschriebene durchschnittliche jährliche ECD-Verlust zeigte sich eine Ungleichmäßigkeit innerhalb des zentralen (-0,59%), parazentralen (-0,45%), und des peripheren Bereiches (-0,4%).¹⁴

Das funktionelle Reserven vorliegen, lässt sich daran erkennen, dass die für die Aufrechterhaltung wichtiger Funktionen, z.B. der Erhaltung der Transparenz, benötigt man eine ECD bei mindestens 500-700 Zellen/mm² liegt und im hohen Alter wie oben beschrieben bei ca. 2000 liegt Zellen/mm².¹

Da das Endothel als stoffwechselreiches Gewebe hauptverantwortlich für die Erhaltung Hornhauttransparenz ist, können pathologische, irreversible Prozesse zu einer Quellung und Eintrübung der Hornhaut führen.²

Die Endothelzellen sind gegenseitig eng durch komplexe Anschlussstellen miteinander verbunden. Dies dient dazu zur Schaffung einer für das Kammerwasser durchlässigen Barriere. Dieses Prinzip, die Pump-Leak-Theorie, erklärt, wie eine ausreichende osmotische Durchlässigkeit bei andererseits relativer Dichtigkeit für Wasser gewährleistet werden kann.¹⁸ Es wird davon ausgegangen, dass eine Homöostase zwischen transendothelialer Diffusion von Kammerwasser in Richtung Stroma und eine entgegen gerichtete aktive Pumpleistung des Endothelzellverbundes existiert.

Die Glykosaminoglykane der Hornhaut zeigen eine ausgeprägte Hydrophilie. Daraus begründet sich ein Schwellungsdruck von 50 mmHg, dem endotheliale Ionenkanäle und Pumpen hauptsächlich Na^+/K^+ -ATP-asen gegenüber stehen, die durch Ionenfluss für einen Ionen-Konzentrationsgradienten sorgen.⁹

Die wesentliche Bedeutung des in der basolateralen Membran vorhandenen ATP konnte durch pharmakologische Antagonisation der Na^+/K^+ -ATP-asen durch das Herzglykosid g-Strophanthin bewiesen werden. Im Experiment führte dies zu einer Schwellung und als Folge einer Eintrübung des Stromas.^{17,19,20}

Beachtet man die Folgen eines Absinkens der ECD auf unter 700 Zellen/ mm^2 sind diese mit der pharmakologisch herbeigeführten Funktionseinschränkung gleichzusetzen.

Erkrankungen des Hornhautendothels wie z.B. die FED sind häufig mit einem erhöhten Verlust an Endothelzellen verknüpft und ursächlich für die Hornhautdekomensation aufgrund unzureichender Entquellung, was häufig einen operativen Hornhautersatz erfordert.²¹

2.1.6. Limitierte Selbstheilung

Die unzureichende Fähigkeit ausdifferenzierter Endothelzellen, Zellverluste innerhalb des Zellverbandes durch Proliferation quantitativ auszugleichen begründet sich sowohl durch die gesteigerte Synthese von p53 sowie Tap63 provozierte Verharren in der postmitotischen G2-Phase.²²

Bei lokal begrenzten endothelialen Zellschäden sind nahegelegene Zellen zwar befähigt die entstandenen Lücken der Zellschicht durch Migration zu schließen, es wurde jedoch festgestellt, dass ein Alter von (≥ 50 Jahre) und Art der Schädigung zwei entscheidende Faktoren für eine schlechte Regeneration sind.

Bei zusätzlich zum Endothel beschädigter Descemet-Membran, zeigen sich während verschiedenen zeitlichen Vergleichsintervallen verringerte ECD, sowie zunehmende Abweichungen von der ursprünglich hexagonalen hin zu einer polymorphen und

polymegatistischen Zellmorphologie. Dieser Vorgang gewährleistet, die kontinuierliche vollständige Bedeckung der Descemet-Membran. ^{23,24}

Bei Auftreten pathologischer Endothelzellverluste (z.B. FED) sowie einer absinkenden ECD unter die Deturgeszenzgrenze von 700 Zellen/mm², ist die Hornhauttransplantation aktuell die einzige Therapie zur Wiederherstellung der Endothelfunktion. ²¹

2.2. Fuchs'sche Endotheldystrophie

Die Fuchs-Endotheldystrophie, auch als Fuchs-Hornhautepitheldystrophie, Fuchs-Syndrom-II. Fuchs-Kraupa-Syndrom oder Kraupa-Syndrom bezeichnet, jedoch im Folgenden dieser Dissertation der Einfachheit halber als Fuchs-Endotheldystrophie FED.

Die Bezeichnung selbst, bezieht sich auf Publikationen des österreichischen Ophthalmologen Ernst Fuchs von 1910 sowie des deutschen Ophthalmologen Ernst Kraupa von 1920. ^{25,26}

Es handelt sich bei der FED um eine hauptsächlich im höheren Alter vorkommende Erkrankung der Hornhaut des Auges. ²⁷

Trotz einer beobachteten familiären Häufung, die auf eine autosomal dominante Form der Vererbung deutet, zeigt ein jedoch noch häufigeres spontanes Auftreten die polygenetische Ätiologie der Erkrankung. ^{28,29}

Die late onset FED mit einer klinischen Manifestation im sechsten Lebensjahrzehnt ist die häufigste Form der FED. ³⁰

Deutlich seltener ist die early-onset FED, bei der sich bereits im dritten Lebensjahrzent eine klinisch relevante Symptomatik ergibt. ^{31,32}

In verschiedenen Studien zeigte sich eine ungleiche Verteilung der geschlechtsbezogenen Prävalenz. Die Reykjavik Eye Study zeigte 9,2% der über 55-jährigen an der FED erkrankt, bei einer Verteilung weiblich zu männlich von 11:7. ³³

Studien mit Kohorten anderer Populationen z.B. aus dem asiatischen Raum zeigten einen ähnlichen Trend, bei jedoch leicht variierten Altersgrenzen.

So sind in Japan 3,7% der über 50-jährigen erkrankt, mit einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 5,5 zu 1,5 und in Singapur: 6,7% der über 50-jährigen erkrankt, mit einem Verhältnis von 8,5 zu 4,4. ³⁴

Fuchs stellte neben der langsam fortschreitenden Trübung der Hornhaut weiterhin zystische Veränderungen (sogenannte epitheliale Bullae) fest. ³²

Die Theorie einer Fehlfunktion des Endothels als Ursprung der Erkrankung begründete sich auf den 1920 von E. Kraupa entdeckten fokalen Kollagenablagerungen (Guttae) der hinteren Seite der descemetischen Membran, sowie den bereits zuvor von Fuchs berichteten Bullae ³⁵

Zusammenfassend zeigte sich eine multifaktorielle Ätiologie der FED. Genetische Analysen konnten in den letzten Dekaden einige Pathogenesen genauer beschreiben und mehrere Gene identifiziert werden, die bei Über- oder Unterexpression, z.B. in Bereichen der Abwehr

oxidativen Stresses, der Pumpfunktion und des Zellmetabolismus, die Endothelzellen signifikant ändern und einen gesteigerten Zelluntergang mit sich führen.¹⁸

Zu Beginn der Erkrankung sind sowohl reine Reduktion der Pumpfunktion einzelner Zellen als auch eine geringere Pumpleistung durch abnehmende ECD zentrale Bestandteile des Stromaödems, Die entstehende Insuffizienz der Barrierefunktion des Endothels zeigt sich erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit als relevant.^{36,37}

In murinen Experimenten konnten im Gen COL8A2 (L450W und Q455K) 2 Mutationen autosomal dominanter Genese, die die alpha-2 Ketten des Kollagen Typ VIII codieren mit der der early-onset FED assoziiert werden.^{38,39}

Kollagen VIII wird endothelial sezerniert und ist wichtiger Bestandteil der Descemet-Membran.⁴⁰

Bei der häufigeren late-onset FED konnte im TCF8-Gen eine Missense-Mutation identifiziert werden. Es steuert unter anderem einen Transkriptionsfaktor des Regulatorproteins (ZEB1), das epidermale-mesenchymale Transition steuert.⁴¹

In wie weit diese Mutation für die der Pathogenese der FED von Bedeutung ist, ist noch Gegenstand weiterer Forschung, jedoch ist bei einer beobachteten Häufung der Mutation innerhalb erkrankter Corneae davon auszugehen, dass dem TCF8-Gen eine wesentliche Funktion zukommt. Das pathogene Potenzial einer Mutation dieses Gens wird noch dadurch unterstrichen, dass weitere Mutationen im Zusammenhang mit anderen Dystrophieformen der Hornhaut stehen.⁴¹ Neben der Na⁺/K⁺-ATP-ase sind etliche weitere Kanäle und Transportproteine an der Unterhaltung des transendothelialen Ionenkonzentrationsgradienten teil. Auf dem SLC4A11-Gen, welches den unterstützenden Ionentransporter (NaBC1) codiert, wurden einige Mutationen festgestellt.⁴²⁻⁴⁴ Im Mausexperiment zeigten diese isolierten Mutationen keine klinisch relevante Endotheldysfunktion. In Kombination mit weiteren Mutationen konnte jedoch ein deutlicher negativer Effekt auf die endotheliale Pumpleistung und eine gesteigerte Vulnerabilität gegenüber oxidativem Stress nachgewiesen werden.⁴⁵

In mehreren Studien der letzten Jahre zeigte sich, eine erhöhte Apoptoseneigung ursächlich für die die Abnahme der ECD.¹⁹ So konnte in erkrankten Hornhäuten proapoptotische Proteine in gesteigerter sowie antiapoptotische Proteine in erniedrigten Konzentrationen nachgewiesen werden.⁴⁶⁻⁴⁸

Im stochastischen Mittel lagen zum Zeitpunkt der Untersuchung 0,23% Apoptosen in den Hornhäuten der Kontrollgruppen und 2,65% Apoptosen bei Erkrankten vor.⁴⁹

Für einige Ursachen des Zelluntergangs existieren zwar fundierte Theorien, es gibt jedoch noch mannigfaltige Fragestellungen bezüglich der Auslöser der intrazellulärer Signalkaskaden.

Da im Verlauf der Erkrankung alle drei Gewebsschichten von pathologischen Veränderungen, betroffen sind, bleibt in der weiteren Forschung noch zu eruieren, inwieweit die

unterschiedlichen Gewebe in Abhängigkeit zueinanderstehen und untereinander kommunizieren.

Bitar et al konnten nachweisen, dass die hohe Zahl apoptotischer Zellen durch die erhöhte Vulnerabilität erkrankter Zellen gegenüber oxidativem Stress begründet ist.⁵⁰

Folglich fehlt es einem an der FED erkranktem Endothel an Mechanismen zur Abwehr oben beschriebener Schäden. Da es sich bei Teilen der Hornhaut um eine Art Bindegewebe handelt und dieses als postmitotisches bzw. Dauergewebe um Gewebe auch über begrenzte Selbstheilungsmöglichkeiten verfügt, haben bereits geringe Schäden deutlichen Einfluss.

Die für die FED charakteristischen Veränderungen setzen im zentralen Bereich der Hornhaut an. Es sind sowohl eine erhöhte Apoptoserate, Veränderungen der Form der Endothelzellen als auch Kollagenablagerungen (Guttae) an die descemetische Membran.

Die Existenz dieser extrazellulären Ablagerungen zu Guttae und die gesteigerte Apoptoseneigung sind nicht nur miteinander verknüpft, es konnte auch quantitativ eine antiproportionale Korrelation zwischen Anzahl der Guttae und ECD bewiesen werden.

Eine hohe Zahl an Guttae und Bullae kann folglich als negativer Prädiktor des Endothelzellverlustes genutzt werden.⁵¹

Den lückenlosen Zusammenhalt des Endothelzellverbundes aufrecht zu halten, stellt der Versuch einer ausgleichenden Anpassungsreaktion dar. Dieser kennzeichnet sich durch einen zunehmenden Pleomorphie und Polymegathie Zellen im Verlauf.^{20,52}

Den Versuch einer ausgleichenden Anpassungsreaktion auf den oben beschriebenen Verlust benachbarter Zellen stellt die zunehmende Pleomorphie und Polymegathie der Zellen im Verlauf dar. Dies dient dem Versuch einen lückenlosen Zusammenhalt des Endothelzellverbundes aufrecht zu halten.^{20,52}

Abweichungen von der ursprünglichen Zellform führen zu einer Ausdünnung des Endothels. An von Guttae überlagerten Stellen wurden mittels Elektronenmikroskopie Zelldicken von 0,06 µm gemessen. Dies verdeutlicht, wieso kaum Platz für einen physiologischen Zellstoffwechsel bleibt.^{53,54}

2.3. Densitometrie

Densitometrie bezeichnet verschiedene Verfahren zur Messung von Dichten. Sie basiert auf der Linearität zwischen Lichtmenge und optischer Dichte. Je dichter die Hornhaut, desto weniger Licht wird reflektiert bzw. transmittiert.

Man strahlt Licht auf die Hornhaut, welches entweder direkt reflektiert wird oder diese durchdringt und von der Retina zurückgeworfen wird. Der Remissionswert R , bzw. der Transmissionswert T kann bestimmt werden.

2.4. Hornhautchirurgie

2.4.1. Geschichte

1843 wurde von R. Kissam die erste perforierende Keratoplastik (PKP) durchgeführt. Verbesserungen der technischen Hilfsmittel, wie die Optimierung der Mikroskope und der mikrochirurgischen Techniken, ließen die PKP nach der ersten von Dr. Eduard Zirm erfolgreich verlaufenden OP im Jahr 1905 zu einer standardisierten und für viele Jahre alternativlosen Operationstechnik werden.^{21,55} Tillet führte 1956 die erste Endothel-Keratoplastik durch.⁵⁶ Während der letzten 20 Jahren wurde die PKP zunehmend von Methoden zur lamellären Gewebstransplantation als Therapie einiger Erkrankungen abgelöst. Aktuell wird ein überwiegender Teil der Keratoplastiken lamellär operiert.⁵⁷

Die Vorteile der neuen Verfahren zeigten sich mit zunehmender Etablierung in chirurgischen Zentren mit einer hohen Fallzahl und erfahrenen OP-Gruppen. Bei gleichzeitig niedrigeren Risiken einer postoperativen Komplikation, z.B. einer Immunreaktion erlangten die Patienten eine schnellere Visusbesserung als nach PKP.⁵⁸⁻⁶⁰

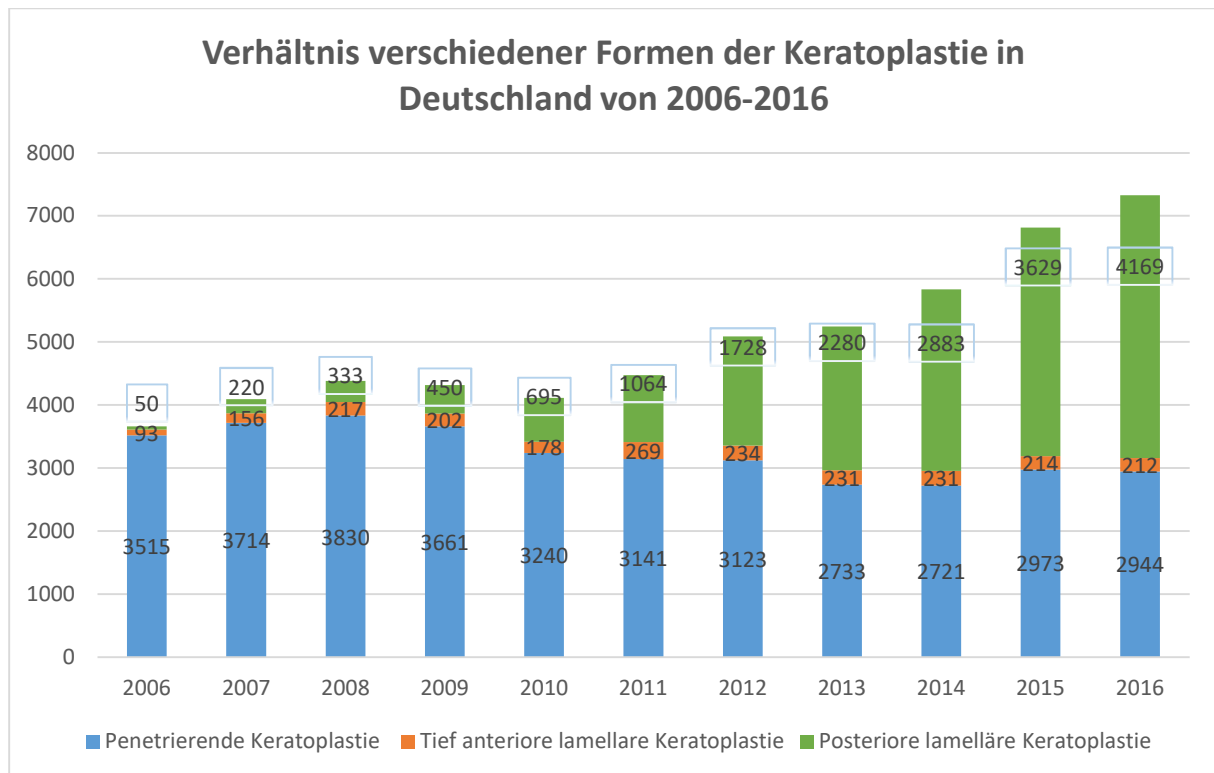
2.4.2. Lamelläre Hornhauttransplantationen

Seit Etablierung lamellärer Verfahren ist der Ersatz der gesamten Hornhaut mittels PKP zunehmend seltener geworden.⁶¹⁻⁶⁴

Gezielt einzelne Hornhautschichten zu ersetzen, ermöglichte eine Vielzahl neuer selektiverer Techniken, die im Wesentlichen in vordere und hintere lamelläre Techniken unterteilt werden.^{57,64,66-68}

Seit 2014 übersteigt die Zahl der posterioren lamellären Transplantationen mit 2883 die der PKPs mit 2721, mit beständig zunehmender Tendenz zu Gunsten des posterior lamellären Verfahrens.^{10,38}

Tabelle 1: Verhältnis verschiedener Formen der Keratoplastie in Deutschland 2006 bis 2016



57

2.4.3. Deep Anterior Lamellar Keratoplastiy

Der aktuelle Goldstandard des lamellären Ersatzes des anterioren Stromas ist die DALK (Deep Anterior Lamellar Keratoplastiy). Bei bestimmten Erkrankungen, wie dem Keratokonus kann mit dieser Technik im Gegensatz zur PKP ohne Gefahr der Endothelabstoßung operiert werden.⁶⁹ Dies begründet sich darin, dass das patienteneigene Endothel erhalten werden kann, während das Hornhautstroma vollständig bis zur Descemet-Membran abgetragen und durch ein Spender-Transplantat ersetzt wird.^{22,69}

2.4.4. Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DASEK) und Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)

Die häufigsten OP-Techniken zur posterioren lamellären Keratoplastie sind aktuell die Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DASEK) sowie als Weiterentwicklung die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK).^{67,69,70}

Durchgeführt werden diese bei Erkrankungen, die sich durch ein Endothelversagen präsentieren und zu einer Quellung mit resultierender Stromatrübung führen. Eine Subgruppe bilden genetisch bedingte Erkrankungen; so z.B. die CHED (kongenitale hereditäre Endotheldystrophie), die FED (Fuchssche-Endotheldystrophie) und die (PPCD) (hintere polymorphe Korneadystrophie) nach Schlichting. Eine weitere Subgruppe bilden erworbene Endothelschäden wie die aphake oder die pseudophake bullöse Keratopathie nach Katarakt-Operation oder das Versagen des Transplantates nach PKP. Häufigste Indikation zur Durchführung einer posterioren lamellären Keratoplastik bleibt mit Abstand jedoch die FED.
70,71

Der Unterschied beider posterioren Techniken besteht vor allem im Aufbau des Transplantats. Bei der DSAEK besteht das Transplantat aus Descemet-Membran, Endothel und Stroma. Die DMEK verwendet isoliert die Descemet-Membran.^{61–64,72}

Die erschwerte Präparation eines deutlich dünneren Transplantates mit verändertem Rollverhalten führt dazu, dass das Verfahren der DMEK wesentlich anspruchsvoller ist und für ein äquivalente Outcome ein erfahrener Operateur benötigt wird.^{73,74}

Ein verbessertes postoperatives Outcome, eine geringere Abstoßungsrate, eine schnellere Visuserholung sowie ein reduzierter intraoperativer apparativer Aufwand, führen zu einer immer weiteren Verbreitung der DMEK.^{32,75}

Eine Weiterentwicklung der DSEAK ist die UT-DSAEK (ultra-thin-DSAEK) bei der versucht wird, durch eine möglichst dünne Präparation der Stromalamelle die Vorteile der beiden Verfahren zu kombinieren.^{76–78}

2.4.5. Operationstechnik der DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty)

2.4.5.1 Präparation

Als geeignetste Methode zum Lösen der Spenderlamellen bei DMEK hat sich das stumpfe Präparationsverfahren erwiesen.

Die Präparation beginnt am Trabekelmaschenwerk anterior der Irisbasis. Nun erfolgt eine Inzision in die periphere Descemet-Membran über die Schwalbe-Linie, und sie wird vom Stroma gelöst.

Sie beginnt mit einer Inzision in die periphere Descemet-Membran, über eine Zone starker Adhärenz (die Schwalbe-Linie) hinweg.

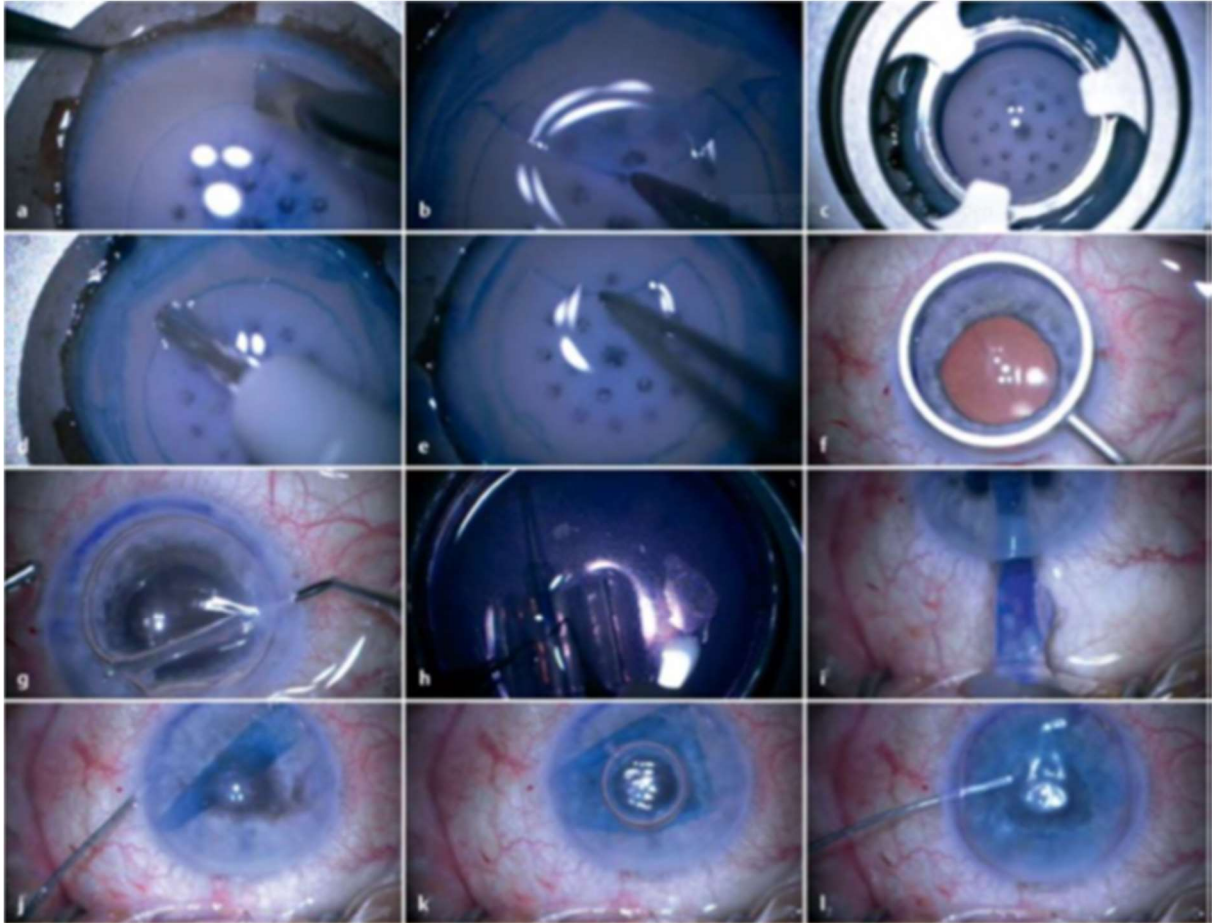
Nach abgeschlossener Präparation formt die ca. DMEK-Lamelle (dicke ca. 15 µm) in Flüssigkeit eine Rolle, bei der sich die empfindlichen Endothelzellen an der Außenseite befinden.⁷⁹

Da die richtige Orientierung der Membranoberseite und -unterseite Grundvoraussetzung für einen erfolgreichen Verlauf der Transplantation ist, gilt es sicherzustellen, dass das sich das Transplantat nach dem Einführen in die Vorderkammer in der richtigen Position entfaltet.⁸⁰ Vor dem vollständigen Ablösen der Descemet-Membran kann der Rand zur Orientierung farblich markiert werden. Sonst kann bei eingetrübter Hornhaut die korrekte Lage des Transplantates nur erschwert festgestellt werden.⁸⁰

2.4.5.2. Implantation

Zur Vorbereitung der Transplantation, wird eine YAG-Laseriridotomie durchgeführt. Dies schafft für das Kammerwasser einen zusätzlichen Abflussweg und soll einen postoperativen Pupillarblock verhindern, der durch intra- oder postoperativ in die Vorderkammer eingebrachten Luftblasen entstehen kann.

Über Parazentesen auf 3, 6 und 9 Uhr sowie mit einem clear-cornea-Tunnel auf 12 Uhr erfolgt die Eröffnung der Vorderkammer. Alternativ zur oben beschriebenen YAG-Laseriridotomie eine kann eine chirurgische Iridotomie indiziert sein, da bei einem Transparenzverlust der Kornea die Laseriridotomie eine in einigen Fällen nicht möglich ist.⁷⁹ Nach Evakuierung des Kammerwassers aus der Vorderkammer erfolgt eine Luftinjektion und das betroffene Endothel wird inklusive Descemet-Membran gelöst. Dies erfolgt mittels zirkulärer Descemethorhexis, wobei auf eine totale Entfernung des Gewebes innerhalb der optischen Achse zu achten ist.³⁵ Nun erfolgt durch den clear-corena-Tunnel das Einführen des eingerollten Transplantats in die Vorderkammer. Eine vorsichtige Flüssigkeitsinjektionen kann die Position der Lamelle bei inkompletter Entfaltung korrigieren.⁸¹ Zur Vereinfachung der Lagekontrolle und um die korrekte Lage des Spendergewebes zur erleichtern, wird eine Luftblase injiziert. Nach Prüfung der korrekten Implantatlage wird diese durch eine erneute Gasinjektion in die Vorderkammer (Luft oder SF-6 20%-Gas) ersetzt.⁸² Eine erneute Gasinjektion zwischen Iris und Endothel (Rebubbling) im Verlauf kann bei Auftreten von Descemetolysen erforderlich sein.⁸¹



3: Operationsschritte

71

In der Abbildung werden Präparation und Transplantation des Spendergewebes bei DMEK dargestellt.

a) Das Transplantat liegt mit der Epithelschicht nach unten auf dem Stanzblock. Zu Beginn wird das zu transplantierende Areal mit Trypanblau markiert. Anschließend wird die periphere descemetische Membran zirkulär eingeschnitten und wie in Abbildung b) gezeigt zentripetal präpariert.

c) Die präparierte Descemet-Membran wird ausgestanzt und wie in Abbildung d) werden im Anschluss am Rand Orientierungsmarken angelegt. e) Nun wird das Transplantat vollständig abgezogen. f) Markierung im OP-Gebiet des Empfängerauges g) Das Endothel wird von intrakameral entfernt h) Nun wird die wie bei a) beschriebene markierte Spenderscheibe in einen Kataraktshooter gegeben. i), j) So kann die Rolle in die Vorderkammer des Empfängers eingebracht werden. k), l) Zur Fixierung des Transplantats im Auge wird die Vorderkammer mit Luft / SF6 gefüllt. ⁷¹

2.4.5.3 Triple- Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

Eine Reduktion der Endothelfunktion, die Grundlage zur Indikation einer DMEK tritt häufiger er erst in fortgeschrittenem Alter auf, in dem bereits andere altersbedingte Komorbiditäten vorhanden sind. Eine dieser Komorbiditäten stellt der Katarakt dar. Bestehen bei Patienten die Indikationen zur DMEK und zur Katarakt-Operation, können beide Eingriffe in einer als triple-DMEK bezeichneten OP durchgeführt werden. Hierbei wird eine Phakoemulsifikation mit Hinterkammerlinsenimplantation vor der eigentlichen DMEK durchgeführt.⁸³

2.4.5.4 Rebubbling

Eine partielle Ablösung des Transplantates in den ersten postoperativen Tagen ist die häufigste Komplikation der DMEK. Daher ist nach gelungener Transplantation unabdingbar, dass das Transplantat an richtiger Stelle zu plaziert und korrekt fixiert wird.^{84,85}

Zur Fixierung des Implantats wird zum Ende der Operation intrakameral eine Gasblase injiziert. Diese Blase sorgt durch eine postoperativ, strikt einzuhaltende Rückenlage, für die erforderliche Anheftung der descemetischen Membran an das Stroma. Weiterhin dient sie zusätzlich als Tamponade. Treten trotzdem Dehiszenzen auf, kann ein Rebubbling erfolgen.

⁸⁶

Alternativ zur Füllung mit Luft kann auch das Gas Schwefelhexafluorid (SF₆) genutzt werden. Schwefelhexafluorid wird hierbei in der Regel verdünnt mit Raumluft im Verhältnis 1:4 (20% SF₆ und 80% Raumluft) verwendet. Die längere Resorptionszeit von SF₆ gegenüber Luft und die dadurch verlängerte Tamponade, kann die Häufigkeit postoperativer Ablösungen reduzieren.^{82,87,88}

2.5. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Veränderungen der Augenoberfläche und des vorderen Augenabschnitts, wie die FED, können die Funktion der Augen beeinträchtigen. So verursachen die bei der FED auftretenden Guttae eine Veränderung der kornealen Transparenz oder Lichtstreuung, der Patient erfährt eine Beeinträchtigung des Sehvermögens bis hin zum Visusverlust.

Bislang war es nur möglich die visuelle Funktion und die Hornhautdicke zur Detektion einer Progression bei endothelialen Erkrankungen, sowie auch postoperativ zur Quantifizierung der morphologischen und funktionellen Verbesserung nach DMEK zu messen. Die korneale Bildgebung hat sich jedoch in den letzten Jahrzehnten weiterentwickelt, sodass nun hochauflösende optische Vorderabschnittsanalysegeräte zur Verfolgung der Veränderung der kornealen Transparenz zur Verfügung stehen. Mittels Scheimpflug-Fotographie kann in

verschiedenen Meridianen die Hornhaut 3-dimensional dargestellt werden, sowohl die Vorder- als auch Rückfläche vermessen werden und insbesondere die Densitometrie ermittelt werden. Die Densitometrie als Maß der Lichtstreuung wird verwendet zur Bestimmung der kornealen Transparenz in der refraktiven Hornhautchirurgie.

Die hier vorgelegte retrospektive Arbeit beschreibt den Verlauf der kornealen Densitometrie nach DMEK bei FED mittels Daten, die durch das Scheimpflug-Verfahren (Pentacam HR; Oculus GmbH, Wetzlar, Deutschland) in domo erhoben wurden.

3. Material und Methoden

Es wurden sowohl präoperative, als auch postoperative Daten nach ein, drei, sechs, zwölf und 24 Monaten erhoben. Die Daten wurden mit einer nach der Scheimpflug-basierten Oculus Pentacam corneal densitometry module (Pentacam HR; Oculus GmbH, Wetzlar, Germany) erhoben.

Vor der Transplantatverteilung und deren Implantation wurden Alter (Jahren), Geschlecht (männlich/weiblich), Endothelzellzahl (Zellen/mm²) mit einer phasecontrast microscopy (Axiovert 25; Zeiss, Oberkochen, Germany) und Aufbewahrungszeit (TAGE) erfasst.

3.1. Erfassung klinischer Daten

Es wurden folgende Daten erfasst: Werte zum Visus und logMAR (Kapitel 3.1.1), der intraokulare Druck (Kapitel 3.1.2), die Hornhautdicke (Kapitel 3.1.3), die Endothelzelldicke (Kapitel 3.1.4) und Angaben zum Transplantat (Kapitel 3.1.5). Die Methoden der durchgeführten Messungen werden in den folgenden Kapiteln erläutert.

3.1.1. Visus und logMAR

Der Visus stellt den reziproken Wert des okulären Auflösungsvermögen des Auges dar. Ein Visus von 1 beschreibt den minimalen Abstand zweier Punkte, der noch differenziert werden kann, was einer Auflösung von einer Winkelminute entspricht. Winkelminute bedeutet eine Ortsauflösung von 0,15 cm bei einer Distanz von 500 cm zum Objekt. Das bedeute, dass beim Normsichtigen zwei Punkte mit einem Abstand von 0,15 cm auf eine Distanz von 500 cm differenziert aufgefasst werden können. Durch unterschiedliche Pathologien verschiedener Augenabschnitte kann dies jedoch beeinflusst werden.⁵

Um visusbeeinträchtigende extrakorneale Veränderungen festzustellen, wurden präoperative Spaltlampenuntersuchungen und Funduskopien durchgeführt.

Der beste korrigierte Visus („best-spectacle corrected visual acuity“ BSCVA) wurde in Dezimalzahlen erfasst und in logMAR (minimum angle of resolution, MAR) umgerechnet. LogMAR ist dabei der Logarithmus des kleinsten Seh winkels (Minimum separabile). LogMAR 0 entspricht einem Visus von 1,0. Eine Verbesserung des Visus wird durch eine Verringerung des Werts in logMAR erfasst.

3.1.2. Intraokularer Druck

Dem IOP (Augeninnendruck/ Intra Ocular-Pressure) kommt eine essentielle Funktion zur Aufrechterhaltung der intrabulbären mikro- und makroskopischen Strukturen sowohl des

vorderen als auch des hinteren Augenabschnitts zu. So kann sich die Ausrichtung der Fotorezeptoren im hinteren Augenabschnitt durch Schwankungen des IOP verändern, aber auch im vorderen Augenabschnitt ist der IOP für Funktion und Zusammenspiel von entscheidender Bedeutung.^{5,89}

Bei physiologischer zirkadianer Schwankung von 10-21 mmHg beträgt der IOP durchschnittlich ca. 15 mmHg. Er wird sowohl durch die Kammerwasserproduktion als auch den Abfluss aus dem Schlemm'schen Kanal im Kammerwinkel beeinflusst.⁵

Die Bestimmung des IOP der Patienten fand mittels Goldmann Applanationstonometrie oder iCare statt.

Eine Applanationstonometrie nach Goldmann wird am sitzenden Patienten unter Zuhilfenahme einer Spaltlampe durchgeführt. Über ein an die Hornhaut angelegtes Messköpfchen wird Druck ausgeübt, bis sich die Hornhaut auf einer definierten Fläche applaniert. Durch den dazu benötigten Druck errechnet sich der IOP.⁹⁰

Die Messung des IOP mittels tragbarem iCare-Tonometer (Rebound Tonometer Icare IC100) erfolgt in mehreren aufeinanderfolgenden Einzelmessungen. Das bewegliche Messköpfchen des Tonometers wird wenige Millimeter vor der Hornhaut in Position gebracht. Mit Beginn der Untersuchung fährt das Messköpfchen mehrfach in Richtung der Hornhaut, bis es einen definierten Rückstoß erfährt. Der IOP definiert sich durch die Zeit und Häufigkeit bis zum Erreichen des Rückstoßes.²⁴

3.1.3. Zentrale Hornhautdicke

Zur Messung der CCT (central corneal thickness) wurde das Orbscan-System (Orbscan; Bausch & Lomb, Rochester, New York, USA) genutzt.

Diese Art der Hornhautdickenmessung erlaubt die nichtinvasive, kontaktfreie Darstellung der Hornhaut, sowie des vorderen Augenabschnittes. 40 Spaltbilder werden mittels Raytracing-Technologie miteinander verrechnet, um eine 3-D-Rekonstruktion zu erstellen, die neben der zentralen Hornhautdicke auch Topographie und Volumen der Hornhaut-Oberfläche darstellt.⁹¹

3.1.4. Endothelzelldichte

Seit 1920 ermöglicht die Spiegelmikroskopie, das bis dahin nicht darstellbare Korneaendothel darzustellen.⁹²

Es wurden aus der ursprünglichen Methode der Endothelzelldichtemessung („endothelial cell density“; ECD) kontaktloser Untersuchungsmethoden entwickelt. Vorteil der ursprünglichen, aufliegenden Verfahren ist ein detaillierteres Bild, bei jedoch möglicher Infektion oder mechanischer Verletzung durch aufliegendes Material. Dieses Risiko entfällt bei kontaktlosen Methoden.⁹³

Im augendiagnostischen Funktionslabor des Zentrums für Augenheilkunde der Universität zu Köln, mittels Tomey EM-3000 (Tomey EM-3000 specular microscope; Tomey, Erlangen, Germany) standardisiert durchgeführten, kontaktfreien ECD-Messungen, muss der Patient einen definierten Punkt im Mikroskop fixieren, woraufhin das automatisierte Kamerasystem 15 Bilder in Serie aufnimmt, um aus Ihnen das der höchsten Qualität zu analysieren.

Da es bei der FED auf Grund der Guttæ zu einer Inhomogenität der Oberfläche der Hornhaut kommt, wird der EM-3000 genutzt, um neben den zentralen Abschnitten der Kornea sechs weitere periphere Abschnitte zu erfassen.

Die verhältnismäßig große Fläche von 0,25 x 0,54 mm, die auf diese Art abgedeckt werden kann, ermöglicht die Ermittlung eines aussagekräftigen Wertes der ECD.

3.1.5. Das Transplantat

(1) Gesetzliche Vorgaben

Die gesetzlichen Vorgaben für menschliche Gewebe- und Organspenden, die zur Wiederverwendung am Menschen vorgesehen sind, sind vor allem im Transplantations- und im Arzneimittelgesetz erfasst.

Diese von der Bundesärztekammer und dem Paul-Ehrlich-Institut gemäß § 16b TPG (Transplantations-Gesetz) erstellte „Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank“, gibt eine einheitliche Grundlage im Umgang mit der „Beurteilung der medizinischen Eignung als Gewebsspender, der Untersuchung der Gewebsspender, sowie der Entnahme, Übertragung und Anwendung von Augenhornhäuten“.

⁹⁴

Diese Bestimmungen zielen im Rahmen des Qualitätsmanagements darauf ab, eine praxisnahe Regelung auf untergesetzlicher Ebene zu bieten, die relevante, aktuelle, wissenschaftliche Erkenntnisse einbezieht und damit einen sichereren Umgang mit Spenderhornhäuten ermöglicht. ⁹⁴

Neben den in § 3 und § 4 TPG für Organe und Gewebe genannten Bedingungen der postmortalen Entnahme, gelten für Korneæ besondere Anforderungen bezüglich ihrer Lagerung. Diese resultiert daraus, dass Korneæ, anders als die meisten anderen Organe, über längere Lagerungszeiten verfügen, um dies erfolgreich zu gewährleisten jedoch spezielle Konservierungsmethoden und Aufbewahrungsmethoden nötig sind. ⁹⁴

(2) Grundlagen & Bedingungen für die Descemet Membrane Endothelial Keratoplastie

Gemäß der dritten Anlage des TPG-GewV ist bei allen Spendern die Infizierung mit HIV 1, HIV 2, Hepatitis A oder B oder Syphilis auszuschließen. Auffälligkeiten in der ärztlichen Anamnese können weiterführende Laboruntersuchungen nach sich ziehen.

Eine Auflistung der Ausschlusskriterien zur Transplantation findet sich in der Anlage 1.2. des TPG-GewV, sowie in den vom Paul-Ehrlich Institut erstellten Richtlinien.⁹⁴

Zum Erreichen des bestmöglichen Outcomes werden an Spender-Kornea für eine DMEK besondere Anforderungen gestellt:

Da bei niedriger ECD von einer verkürzten Haltbarkeit ausgegangen wird, darf diese für Transplantationsformen nicht unter 2000-2200 Zellen/mm² liegen. Für die DMEK wird jedoch eine höhere ECD von 2500 Zellen/mm² definiert.

Berücksichtigt werden muss, dass im Bereich stromaler Narben (z.B. nach Clear-Cornea Inzisionen bei Kataraktoperationen) Verklebungen zwischen descemetischer Membran und Stroma auftreten können, was das Präparieren der dünnen Lamellen (Descemet und Endothel) erschwert und zu Einrissen führen kann.¹⁶

Es lässt sich jedoch von der Durchsichtigkeit des Transplantats keine Aussage bezüglich der Qualität treffen.⁹⁵

Wünschenswert sind eine hohe ECD, ein geringes Rollungsverhalten sowie möglichst wenige bis keine stromale Narben. Diese Voraussetzungen sind jedoch selten in einem Transplantat. Junge Spenderhornhauthäute weisen meist höhere ECD auf, bei höherem Rollungsverhalten. Ältere Hornhäute weisen eine geringe Rollung aufgrund der dickeren Descemet-Membran auf, bei geringerer ECDs. Weiterhin haben sie häufig stromale Narben nach erfolgter Kataraktoperation.⁸¹

Folglich muss häufig ein Kompromiss bei der Spenderwahl gefunden werden.

Da Spenderhornhäute junger Spender kontraktiler sind und eine stärkere Adhäsion zum Stroma aufweisen, ist sowohl die stumpfe Präparation der Descemet-Membran als auch das Entfalten des Transplantats im Empfängergeraue erschwert. Daher wurden bisher Hornhäute von Spendern älter als 50 Jahren bevorzugt, was auf die einfachere Präparation und geringere Kontraktilität zurückzuführen ist. Damit einhergehende, robustere Vorgehensweisen bei Extraktion und Implantation, erhöhen das Risiko zusätzlicher Endothelzellverluste deutlich.⁹⁶⁻⁹⁸

3.2. Hornhautlichtrückstreuung

Hornhautlichtrückstreuung (corneal light backscatter) wird gemessen in grayscale units (GSU) [Graustufeneinheiten] und reicht von 0 (100% transparent) bis 100 (komplett undurchsichtig, 0% transparent). Die Daten der Hornhautlichtrückstreuungsmessung wurden mit Hilfe der Kornea Densitometry Average Table (Version 1.20r29) ausgewertet und es wurden Werte aus 4 Ringzonen der Kornea analysiert. Die Zonen sind vom Zentrum der Kornea ausgehend eingeteilt. Die erste Zone umfasst einen 2 mm Durchmesser um die Korneamitte (central annular zone 0 - 2 mm), die zweite Zone schließt sich im Bereich von 2 - 6 mm, die dritte Zone im Bereich von 6 - 10 mm, und die vierte Zone im Bereich von 10 - 12 mm an.

Die Analysen wurden für 4 Korneaschichten erhoben. Diese umfassen die vordere Schicht (AL, first 120 µm), die hintere Schicht (PL, posterior 60 µm), die zentrale Schicht (CL, volume between anterior and posterior layer without a fixed thickness) und eine totale Schicht (TL, volume between the epithelium and endothelium of the cornea). Für jede Messung wurden Hornhautlichtrückstreuungsmessungen [corneal light backscatter] der zentralen Zone CL (0 - 2 mm) und der peripheren Zone PL (2 - 10 mm) der vorderen Schichte (AL), der zentralen Schichte (CL), der hinteren Schicht (PL) und der totalen Schicht (TL) durchgeführt und analysiert. Die periphere Ringzone 10 - 12 mm wurde nicht in die Analysen mit eingeschlossen, da Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit in vorherigen normativen Studien zu niedrig waren. ^{99,100}

3.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Aufzeichnungen/Untersuchungen von allen Vor- und Nachuntersuchungen im Zeitraum zwischen dem 01.07.2011 und dem 30.04.2015 an Augen, bei denen aufgrund einer FED eine DMEK-Operation durchgeführt wurde, wurden berücksichtigt und bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien analysiert. Nur Fälle mit einer ausreichenden Menge an Daten, den präoperativen Status und die densitometrischen Werte betreffend, wurden eingeschlossen. Desweiteren wurden nur Patienten eingeschlossen, die an den postoperativen Untersuchungen nach ein, drei, sechs, zwölf und oder 24 Monate teilgenommen haben. Sowohl DMEK-Operationen an phaken oder pseudophaken Augen, als auch triple DMEKs (DMEK, kombiniert mit Phakoemulsifikation und Hinterkammerlinsenimplantation für co-bestehende Katarakterkrankungen) wurden eingeschlossen.

Ausschlussgründe für Transplantatempfängeraugen waren: komplexe Pathologien des vorderen oder hinteren Augensegments (unkontrollierte Glaukomerkrankungen, das Vorliegen von Drainageimplantaten, aktive entzündliche oder proliferative Netzhauterkrankungen, manifeste Uveitis, das Vorhandensein einer Vorderkammerlinse, hohe Fehlsichtigkeit

(Kurzichtigkeit) > -6 dpt. und zurückliegende perforierende und nicht perforierende Traumata, oder vorhergegangene Hornhautoperationen.

Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, deren Augen die folgenden Komplikationen gezeigt haben:

- Transplantatversagen
- Immunreaktionen
- Transplantatabstoßungen
- Die Notwendigkeiten von Retransplantationen
-

Zur statistischen Analyse der BSCVA-Werte wurden Augen mit extrakornealen Visuslimitationen wie altersbedingter Makuladegeneration, Amblyopie oder fortgeschrittener Glaukomerkrankung ausgeschlossen.

Bei Patienten, die an beiden Augen eine DMEK-Behandlung erhielten, wurde ein Auge durch Zufall ausgewählt.

Von 1084 im Auswertungszeitraum durchgeführten DMEK-Operationen wurden 160 Augen von 160 Patienten ausgewählt, die alle Ein- und kein Ausschlusskriterium erfüllten und standen folglich für eine Verwendung in der Studie zur Verfügung. 602 Patienten, bzw. ihre Augen mussten ausgeschlossen werden.

Darunter 183 Partneraugen, und 482 Augen, bei denen die densitometrischen Werte oder die Nachsorgeuntersuchungen nach ein, drei, sechs, zwölf und oder 24 Monaten unvollständig oder ungenügend waren. 58 Augen wurden aufgrund einer Keratoplastik in der Vorgeschichte ausgeschlossen und 18 Augen aufgrund von komplexen Pathologien des vorderen oder hinteren Augenabschnitts. Aufgrund von schweren, komplexen, postoperativen Verläufen mussten 21 weitere Augen ausgeschlossen werden.

3.4. Operationstechnik

Alle DMEK-Operationen wurden unter Vollnarkose und stationären Bedingungen in der Augenklinik der Universitätskliniken Köln durchgeführt, sowie in einem standardisierten Verfahren mit geringen Abweichungen, wie oben beschrieben (siehe Kapitel 2.4.5).

Die Durchführung der Operationen beider erfahrener Operateure unterscheiden sich nur marginal. Ab Juli 2014 verwendeten beide Operateure Schwefelhexafluorid 20% zur Vorderkammertamponade.

3.5. Postoperatives Management

Die häufigsten postoperativen Komplikationen nach DMEK sind eine Implantatinfektion sowie ein Anstieg des intraokulären Drucks.

Daher wurde zur Prävention eine standardisierte multimodale Therapie entwickelt, um diesen Komplikationen zu begegnen. Bei Auftreten von Komplikationen ist eine Intensivierung oder Individualisierung der Therapie möglich.

Zwar besitzt die Hornhaut auf Grund der oben erklärten Besonderheit ihrer Versorgung ein Immunprivileg, was erklärt wieso auf den Einsatz einer systemischen Therapie verzichtet werden kann, trotzdem kann nicht vollständig auf eine lokale antiinflammatorische bzw. immunsupprimierende Therapie durch Gabe von glucocorticoidhaltigen Augentropfen verzichtet werden.

Diese lokale Therapie besteht aus der Gabe ofloxacinaugentropfen für 2 - 3 Wochen, sowie der Gabe einprozentiger Prednisolon acetat Augentropfen alle 60 Minuten, mindestens jedoch 5-mal täglich. Bis zu einer täglichen Erhaltungsdosis von einem Tropfen, soll eine Reduktion um monatlich einen Tropfen erfolgen, welche dann für eine Dauer von 2 Jahren fortgesetzt werden soll.

Eine weitere mögliche postoperative Komplikation ist ein Anstieg des intraokulären Drucks. Präventiv erfolgt daher bereits intraoperativ eine Iridektomie zur Senkung der Gefahr eines Pupillarblocks. Postoperativ erweitert wird diese Behandlung durch die topische Applikation mit 1% Pilocarpin Augentropfen, dreimal täglich. Dies sollte bis zur Absorption der intraoperativ injizierten Luftblase bis zum Niveau des unteren Pupillenrandes durchgeführt werden.

Zur Beschleunigung der Entwässerung des postoperativ ödematösen Stromas können hyperosmolare Augentropfen verabreicht werden. Eine lebenslange Therapie mit Tränenersatzmitteln ist nach aktuellem Kenntnisstand angeraten.

3.6. Spenderdaten

Informationen zu den Spenderhornhäuten wurden durch die jeweils akquirierende Hornhautdatenbank der explantierenden Klinik gestellt. Diese sind Alter, Kulturmedium, Kulturdauer, Endothelzelldichte, infektiologisches Screening, sowie Bestätigung der Unbedenklichkeit.

Präoperativ wurden die Spenderdaten wie in Tabelle 1 zusammengefasst.

Erfasst wurden, Alter (in Jahren), Endothelzellzahl (ECD Zellen/mm²), Geschlecht (weiblich/männlich), Konservierungstechnik (Organkultur / 4°C Konservierung), sowie Konservierungsdauer (in Tagen)

3.7. Patientendaten

Spender- und Patientendaten wurden in der universitätseigenen Datenbank REDCap erfasst. Zur Erstellung der Datenbank wurden Parameter aus Medistar (Version Windows, CompuGroup Medical SE, Koblenz, Deutschland), Orbis (Version Windows, Agfa HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland), sowie Papierakten gewonnen. Zusätzlich wurden Daten aus dem Heidelberger Explorer, bzw. Orbscan, Bausch & Lomb, Rochester, New York, USA; Oculus Pentacam, OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland; Tomey EM-3000 specular microscope; Tomey, Erlangen, Germany mit einbezogen.

3.8. Statistische Auswertung

Die Analyse der mit REDCap erfassten Daten der Transplantate und der Daten der Empfänger erfolgte mit SPSS (Version 22.0 Windows, Inc, Chicago, Illinois, USA).

Die statistische Signifikanz der Parameter der Intervallskalen wurde für junge und alte Spendergruppen je nach Normalverteilung mittels Student t-Test (BSCVA und CCT), Mann-Whitney U Test (ECD) und Chi-Quadrat-Test für die Ordinalskalen-Parameter der Häufigkeit des Rebubblings geprüft. Der BSCVA wurde in logMAR umgewandelt.

Veränderungen in kornealen Densitometriewerten während der Untersuchung wurden mittels Wilcoxon signed-rank-Test untersucht.

Unterschiede in Densitometriewerten der Kornearingzonen waren kalkuliert nach dem Student's t-test, und Korrelationen wurden analysiert nach dem Pearson Korrelations Koeffizienten. Das Level der Signifikanz wurde definiert als $p < 0,05$.

Holm-Bonferroni Angleichungen für multiple Testungen wurden angewandt.

Es wurden sowohl präoperative als auch postoperative Daten nach ein, drei, sechs, zwölf und 24 Monaten erhoben. Die Daten wurden mit einer nach der Scheimpflug-basierten Oculus Pentacam corneal densitometry module (Pentacam HR; Oculus GmbH, Wetzlar, Germany) erhoben. Folgende Untersuchungsergebnisse wurden erfasst:

- Bester korrigierter Visus („best-spectacle corrected visual acuity“ BSCVA) (Kapitel 1.4.1)
- Intraokularer Druck („intraocular pressure“; IOP) (Kapitel 1.4.2)
- Zentrale Hornhautdicke („central corneal thickness“; CCT) (Kapitel 1.4.3)
- Endothelzelldicke („endothelial cell density“; ECD) (Kapitel 1.4.4)

Die präoperativen Daten von BSCVA, ECD und CCT sowie korrespondierende klinische Auswertungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst, siehe Ergebnisteil.

3.9. Komplikationen und Verlaufserfassung

In der Auswertung des postoperativen Verlaufes wurde betrachtet, ob es zu Ablösungen der Descemet-Membran kam und wenn ja, wie ob Rebubbling erforderlich war und wie häufig dies durchgeführt werden musste.

Weiterhin wurde im Transplantat-Status betrachtet, ob Fehler bei der Präparation, oder der Platzierung des Transplantates auftraten, oder ob ein primäres Transplantatversagen vorlag. Weitere Komplikationen wie epiretinale Gliosen, zystische Makulaödeme, korneale Epitheliopathien (Erosionen, Keratitis, korneale Ulcera), sekundäre Glaukome, Ödeme, Immunreaktionen, Trübungen, Transplantatabstoßungen sowie Auftreten von Netzhautablösungen (rhegmatogene Amotio) wurden ebenfalls in der Dokumentation bewertet.

Bei einer Kombination von DMEK- und Katarakt-OP (Triple DMEK mit Hinterkammerlinsen-Implantation und Phakoemulsifikation), wurde auf das Vorkommen spezifischer Komplikationen wie Kapselproliferation oder HKL-Dislokation geachtet.

4. Ergebnisse

4.1. Erfasste Daten

Die vor der Auswertung aufgenommenen Spenderdaten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Sie dienen der Einordnung der gewonnenen Daten in einen demografischen Zusammenhang.

Tabelle 2: Demographische Daten der Patienten mit einer DMEK und der dazugehörigen Transplantate

Demographische Daten	
Alter (Jahren) ± SD (Spannbreite)	69,2 ± 10,1 (43-92)
Weiblich n (%)	107 (66,9%)
Männlich n (%)	53 (33,1%)
Rechtes Auge n (%)	80 (50%)
Linkes Auge n (%)	80 (50%)
DMEK	
Phake DMEK n (%)	17 (8,8%)
Pseudophake DMEK n (%)	71 (44,4%)
Triple DMEK n (%)	75 (46,9%)
Parameter Spendergewebe	
Alter (Jahren) ± SD (Spannbreite)	66,4 ± 11,5 (26-90)
ECD ± SD (Spannbreite)	2708,6 ± 243,6 (2200-3600)
Aufbewahrt in Kaltkultur n (%)	37 (26,1%)
Aufbewahrt in Organkultur n (%)	105 (73,9%)
Aufbewahrungszeit in Tagen ± SD (Spannbreite)	15,9 ± 6,2 (4-34)

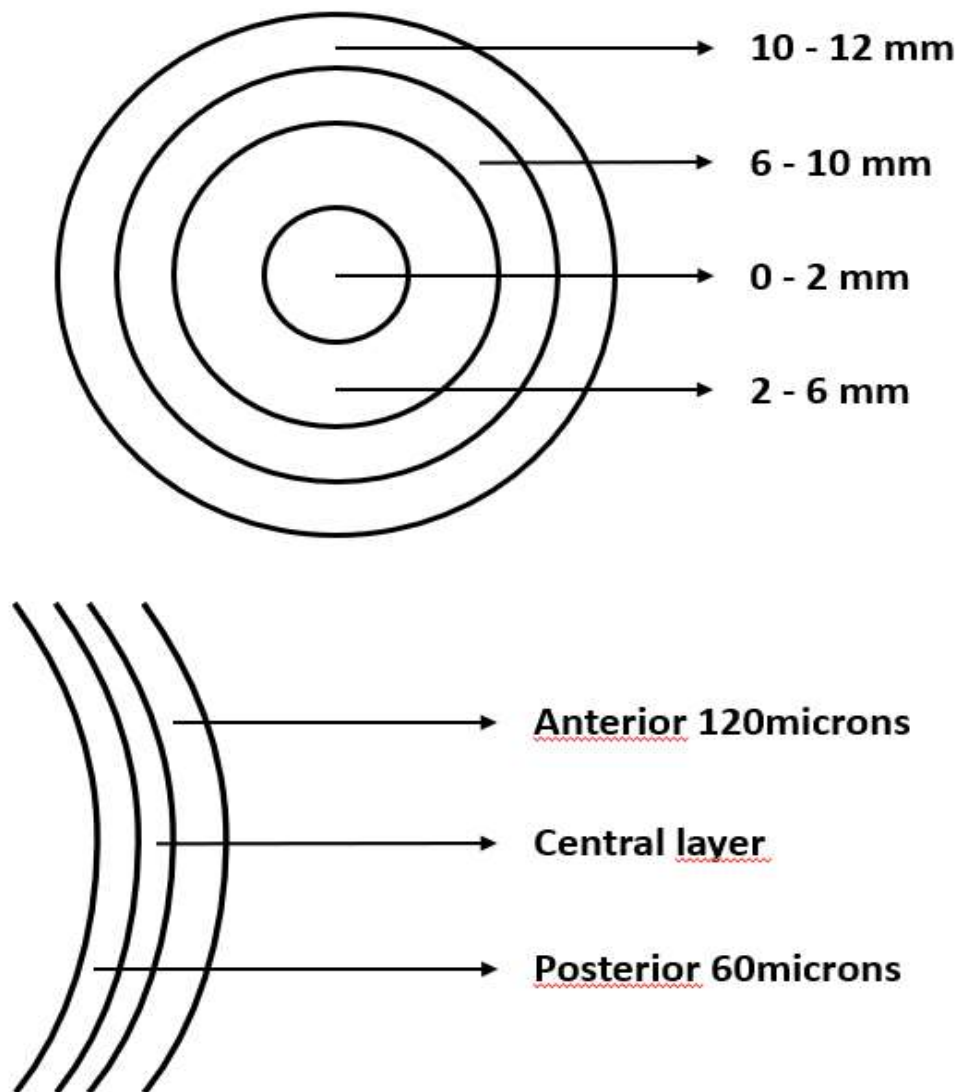
Tabelle 3: Parameter der klinischen Ergebnisse vor und nach DMEK

Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung	BSCVA^a (logMAR), Durchschnitt ± SD	ECD (Zellen/mm²), Durchschnitt ± SD	CCT (µm) Durchschnitt ± SD
Präoperativ	0,40 ± 0,19 (0,01 bis 1,00)	1722,0 ± 398,5 (673 bis 2748)	596,2 ± 53,0 (395 bis 808)
1 Monat post Op	0,29 ± 0,19 (-0,10 bis 1,00)	1719,8 ± 358,0 (974 bis 2831)	526,9 ± 56,5 (430 bis 647)
3 Monate post Op	0,23 ± 0,18 (-0,10 bis 1,00)	1733,3 ± 401, (689 bis 2574)	496,7 ± 40,7 (371 bis 567)
6 Monate post Op	0,21 ± 0,19 (0,00 bis 1,00)	1653,2 ± 4,25 (692 bis 2967)	513,2 ± 32,0 (442 bis 569)
12 Monate post Op	0,16 ± 0,15 (0,00 bis 0,70)	1653,2 ± 425,1 (962 bis 2967)	514,2 ± 36,4 (406 bis 601)
24 Monate post Op	0,14 ± 0,15 (0,00 bis 0,60)	1961,5 ± 379,3 (891 bis 2511)	522,1 ± 47,0 (406 bis 633)
^a 18 Augen wurden aufgrund extrakornealer Visuseinschränkungen ausgeschlossen			

Die Hornhautlichtrückstreuung, aufgeführt in Tabelle 2, zeigt eine signifikante Reduktion nach einer DMEK-Operation zur Behandlung der Fuchs'schen Endotheldystrophie (FED) über einen Zeitraum von zwei 2 Jahren, in deutlicher Verbindung mit einer Verbesserung des Visus.

Die Werte zeigen außerdem eine kontinuierliche Reduktion nach einem kurzen postoperativen Anstieg, wohingegen sich die Korneadicke deutlich schneller reduziert.

4.2. Verlauf der Rückstreuung von Licht durch die Hornhaut nach DMEK



4: Einteilung der Hornhaut

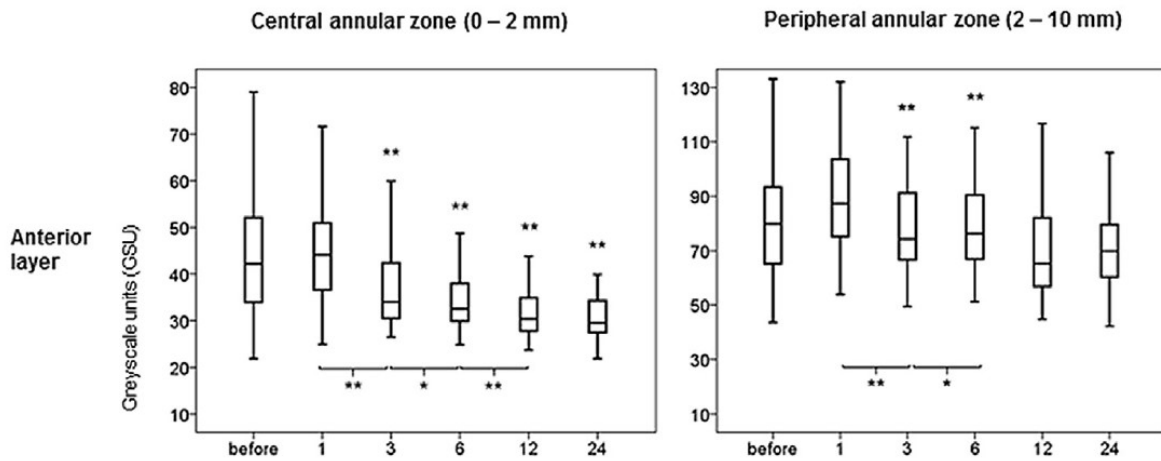
Die für die Dichtemessung der zentralen Zone der anterioren Schicht (AL 0 - 2 mm) erhobenen Daten zeigten nach der Transplantation signifikant niedrigere Werte bei drei, sechs, zwölf Monaten und nach 2 Jahren im Vergleich zu den präoperativen Daten ($p < 0,001$).

Signifikante Veränderungen während der Behandlungen konnten sowohl zwischen der ersten und der zweiten postoperativen Untersuchung, bei ein und drei Monaten gefunden werden ($p < 0,001$), der zweiten und der dritten Untersuchung, je bei drei und sechs Monaten ($p < 0,018$) sowie bei sechs und zwölf Monaten ($p = 0,004$).

In der peripheren Zone (AL 2-10 mm) zeigten sich bei 3 ($p = 0,002$) und 6 ($p < 0,001$) Monaten statistisch signifikante Veränderungen

Insgesamt zeigten sich signifikante Veränderungen zwischen dem ersten und dritten Monat ($p = 0,001$) sowie dem dritten und sechsten Monat ($p = 0,042$).

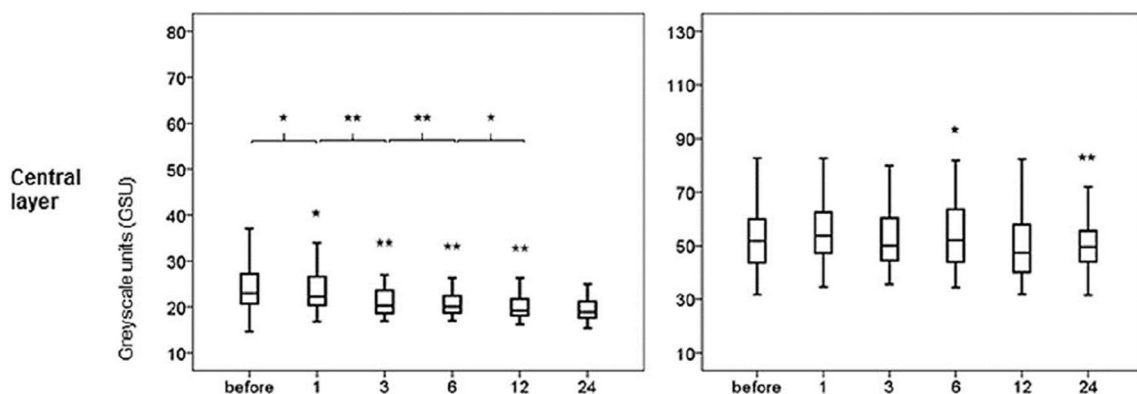
Tabelle 4: Box-Plot-Tabelle 1



101

Die Hornhautlichtrückstreuungsmessung der zentralen Zone der zentralen Schicht (CL 0-2 mm) zeigte signifikant niedrigere Werte bei einem ($p = 0,020$), drei ($p < 0,001$), sechs ($p < 0,001$) und zwölf ($p < 0,001$) Monaten verglichen mit den präoperativen Werten. Die Hornhautlichtrückstreuung nahm fortlaufend über die Zeit von zwölf Monaten postoperativ ab. Für die periphere Zone (CL 2- 12 mm) präsentierte sich postoperativ nach 6 ($p = 0,032$) und 24 ($p = 0,007$) Monaten eine statistisch signifikante Änderung.

Tabelle 5: Box-Plot-Tabelle 2

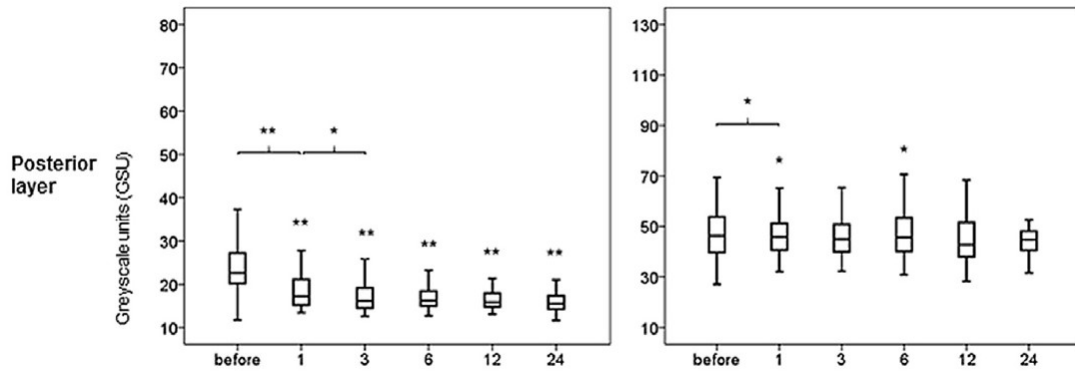


101

Die Hornhautlichtrückstreuungsmessung der zentralen posterioren Zone (PL 0-2 mm) zeigten sich insgesamt signifikant niedrigere Werte bei einem über den gesamten Zeitraum vom ersten bis zum vierundzwanzigsten postoperativen Monat ($p < 0,001$).

Zwischen den ersten 3 Monaten zeigten sich signifikante Veränderungen, so von PräOp zu post OP ($p < 0,001$) sowie vom ersten Monat zum dritten Monat Post-OP ($p = 0,012$). Die Hornhautlichtrückstreuung der peripheren Zone zeigte nach einem Monat Post-OP eine signifikante Erniedrigung ($p = 0,012$)

Tabelle 6: Box-Plot-Tabelle 3

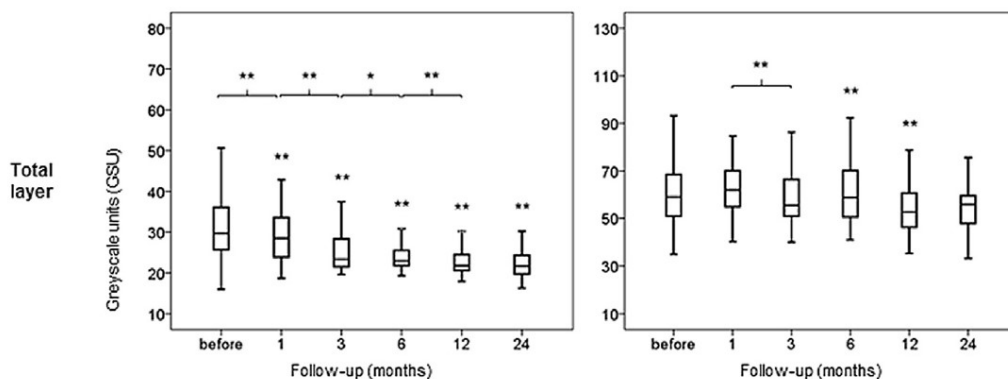


101

Für die zentrale Zone der totalen Schicht (Kombination der Schichten (TL 0-2 mm)) zeigte sich eine signifikante Besserung der Hornhautlichtrückstreuung nach DMEK für alle Post-OP Untersuchungen ($p < 0,001$). Statistisch signifikant waren die Änderungen durchgehend bis zur Marke von zwölf Monaten ($p < 0,028$).

Die Hornhautlichtrückstreuung verbesserte sich signifikant vom sechsten ($p = 0,002$) zum zwölften Monat ($p < 0,001$) nach DMEK verglichen mit den präoperativen Werten. Weiterhin wurden signifikante Besserungen zwischen dem ersten und dritten Monat postoperativ ($p = 0,003$) festgestellt.

Tabelle 7: Box-Plot-Tabelle 4



101

4.3. Unterschied zwischen zentraler und peripherer Hornhautdicke nach DMEK:

Im Vergleich der postoperativen Werte der Hornhautdicke nach DMEK zeigte sich eine signifikante höhere Besserung in der Zentralen Zone (0-2 mm) als in der peripheren Zone (2-10 mm) für den gesamten Zeitraum bis zu 24 Monaten ($p < 0,002$)

Vorderschicht (Anterior Layer):

Nach zwölf ($p = 0,002$) und 24 Monaten ($p < 0,001$) post OP zeigte sich eine signifikante Besserung der Zentralschicht (AL 0-2 mm) gegenüber der peripheren Schicht (AL 2-10 mm).

Zentralschicht (Central Layer):

Auch die zentrale Zone der zentralen Schicht präsentierte eine signifikante Besserung der Hornhautdicke bei den post OP Untersuchungen nach drei ($p = 0,030$), nach 12 ($p < 0,001$) und nach 24 ($p < 0,001$) Monaten, verglichen mit der peripheren Schicht.

Hinterschicht (Posterior Layer):

In der zentralen posterioren Schicht zeigten sich ebenfalls zu allen Zeitpunkten der Nachsorgeuntersuchung signifikant bessere Werte im Vergleich zur peripheren Schicht, bei einem Monat ($P = 0,004$) und drei, sechs, zwölf und 24 Monaten ($p < 0,001$).

Gesamtschicht: (Total Layer):

Zusammenfassend, war die Reduktion der Hornhautlichtstreuung in der TL war bei den Messungen nach 1 Monat ($p = 0,016$), 3 Monaten ($p = 0,002$), sechs Monaten ($p = 0,009$), zwölf Monaten ($p < 0,001$) und 24 Monaten ($p < 0,001$) signifikant höher als die Ergebnisse der peripheren densitometrischen Messungen.

In Bezug auf Veränderungen während der einzelnen Nachfolgeuntersuchungen zeigten sich keine signifikanten Veränderungen für die Werte von zentraler und peripherer Zone (0-2 mm vs. 2-10 mm) ($p > 0,090$).

4.4. Outcome der klinischen Parameter in Korrelation zur Hornhautdicke:

Der BSCVA besserte sich von $0,40 \pm 0,19$ logMAR präoperativ auf $0,14 \pm 0,15$ logMAR 24 Monate postoperativ.

Tabelle 8: Pearson Korrelation zwischen Hornhautlichtrückstreuung und bestem korrigiertem Visus

Pearson Korrelation zwischen Hornhautlichtrückstreuung und Bestem Korrigiertem Visus				BSCVA					
				Prä- operativ	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
Hornhautlicht- rückstreuung	Vordere- Schicht	0-2	r	0,284 ^{*a}	0,308	0,335	0,221	0,457 ^{*b}	0,333
			P Wert	<0,001 [*]	0,060	0,140	0,145	0,011 [*]	0,348
		2-10	r	0,276 ^{*a}	0,256	0,510 ^{*a}	0,322	0,523 ^{*a}	-0,042
			P Wert	0,001	0,121	0,001	0,095	0,006	0,908
	Zentrale- Schicht	0-2	r	0,217 ^{*b}	0,292	0,348	0,430 ^{*a}	0,419	0,496
			P Wert	0,24	0,75	0,84	0,006	0,063	0,145
		2-10	r	0,181 ^b	0,162	0,463 ^a	0,380 ^b	0,585	-0,022
			P Wert	0,029	0,332	0,006	0,010	0,001	0,952
	Posteriore -Schicht	0-2	r	0,080	0,201	0,433 ^{*a}	0,465 ^{*a}	0,391	0,266
			P Wert	0,335	0,226	0,005 [*]	0,001 [*]	0,132	0,458
		2-10	r	0,032	0,037	0,435 ^{*b}	0,275	0,509 ^{*b}	-0,289
			P Wert	0,705	0,824	0,015 [*]	0,067	0,012 [*]	0,418
Gesamte- Schicht	0-2	r	0,264 ^{*a}	0,324	0,387 ^{*b}	0,394 ^{*b}	0,449 ^{*b}	0,414	
		P Wert	0,002 [*]	0,050	0,028 [*]	0,021 [*]	0,026 [*]	0,235	
	2-10	r	0,215 ^{*b}	0,200	0,509 ^{*a}	0,349 ^{*b}	0,585 ^{*a}	-0,084	
		P Wert	0,018 [*]	0,228	0,001 [*]	0,038 [*]	0,001 [*]	0,817	

BSCVA = bester korrigierter Visus

Statistisch signifikante Ergebnisse sind mit einem Stern * markiert

a Korrelation Signifikant auf dem Level 0,01

b Korrelation signifikant auf dem Level 0,05

Pearsonkorrelationskoeffizienten r und respektive P sind gegeben.

Die Veränderungen des BSCVA waren über den gesamten postoperativen Zeitraum statistisch signifikant besser als präoperativ ($p < 0,004$).

Präoperative betrug die ECD $1722 \pm 398,5$ Zellen/mm², die Spender ECD lag bei $2708,6 \pm 243,6$ Zellen/mm² und nach 24 Monaten postoperativ betrug die ECD $1691,5 \pm 279,3$ Zellen/mm².

Der Verlust der ECD war am höchsten und statistisch signifikant im ersten postoperativen Monat (35,5%, $p < 0,001$), verglichen mit der ECD vor DMEK mit CCT von $592,2 \pm 53,0$ μm und reduzierte sich nach 24 Monaten auf $522,1 \pm 47,0$ μm .

Alle postoperativen Werte der Nachsorgeuntersuchungen waren statistisch signifikant niedriger als die präoperativen CCT Werte ($p < 0,001$). Die Werte der Hornhautdicke korrelierten moderat mit der präoperativen BSCVA als auch mit den Nachsorgeuntersuchungen bei drei, sechs, und zwölf Monaten.

Wie in Tabellen zwei und drei zu sehen ist, zeigen ECD und CCT für keinen der Nachsorgetermine eine signifikante Korrelation mit BSCVA oder der Hornhautlichtstreuung.

5. Diskussion

Die Scheimpflug-Untersuchung des vorderen Augenabschnittes ist eine relativ neue Untersuchungsmethode und scheint der Spaltlampenuntersuchung überlegen zu sein. Weiterhin erlaubt sie gegenüber der optischen Kohärenztomografie (OCT) des vorderen Augenabschnitts eine bessere Beurteilung der Hornhautlichtrückstreuung.¹⁰²

Im gesunden Auge sind Hornhautepithel und -endothel die Hauptursachen für Lichtrückstreuung, wohingegen das Hornhautstroma auf Grund seines regulär strukturierten Aufbaus der Kollagenfibrillen und der extrazellulären Matrix wenig dazu beiträgt.¹⁰³ Hornhautlichtrückstreuung resultiert aus Verwerfungen der Lichtwellen, wenn diese von einem Medium bestimmter Dichte in ein Medium mit einer anderen Dichte übertritt, was häufig dazu führt, dass Patienten Lichtquellen übermäßig gestreut und hell wahrnehmen und dadurch das Sehen beeinträchtigt ist.

Narben der Hornhaut, aktive infektiöse Vorgänge der Hornhaut, oder fortgeschrittene Stadien des Keratokonus sind dafür bekannt, zu einer verstärkten Hornhautlichtrückstreuung zu führen.^{102,104} Weiterhin zeigten Studien den Einfluss von optischen Aberrationen der Hornhaut der anterioren und posterioren Schichten, sowie von Hornhaurückstreuung auf den Visus. Besonders nach einer Keratoplastik scheinen Visus und Hornhaurückstreuung zu korrelieren.

¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Bei Erkrankungen des Hornhautstromas, wie Keratokonus, scheint das Scheimpflugverfahren eine häufigere Anwendung zu finden. Daten der Nachsorgeuntersuchungen nach 12 Monaten postoperativ der Hornhautdichte, nach Kollagen-Cross-Linking bei Keratokonus zeigten signifikante Unterschiede.

Luceri et al berichteten über Änderungen der Hornhautdichte nach Bowman-Schicht Transplantationen in 15 Fällen (Augen) die unter vorangeschrittenem Keratokonus litten.

Postoperativ nahmen Hornhautaberrationen ab, jedoch bei einer Zunahme der Hornhaurückstreuung, mit einem Peak einen Monat postoperativ ($p < 0,005$). Die Hornhautdichte zeigte jedoch keinen Zusammenhang mit dem Visus. Erkrankungen des Hornhautendothels mit assoziiertem Hornhautödem, wie die FED haben als Folge eine erhöhte Hornhautlichtrückstrahlung.^{99,102,104} Bei Augen mit Z.n. DSAEK, zeigten sich Veränderungen der vorderen Hornhautschicht, welche vergleichbar waren mit dem (corneal haze) bei bullöser Keratopathie, sowie Änderungen der posterioren Hornhautschicht an der Überganszone zwischen Spender- und Empfängergerewebe.¹⁰⁶

Alnawaiseh et al. untersuchten in zwei unterschiedlichen Studien die Hornhautdichte bei Patienten mit FED.¹⁰⁸

Ihre Ergebnisse zeigten eine erhöhte Hornhautlichtrückstreuung bei 49 Patienten mit FED, verglichen mit 51 gesunden Kontrollprobanden.

Es zeigten sich signifikante Differenzen in den Werten der Dichte der zentralen Schichten mit einer besonderen Betonung der zentralen Ringzone ($p < 0,001$).¹⁰⁸

Weiterhin zeigten sich signifikante Reduktion der Hornhautlichtrückstreuung über die gesamte Hornhautdicke in der zentralen Zone bei 16 Augen nach DMEK ($p = 0,001$).⁹⁹

Soweit bekannt existiert noch keine Arbeit, die die Veränderungen der Hornhautlichtrückstreuung und ihre klinische Bedeutung nach DMEK untersucht. Diese Arbeit beschäftigt sich daher als erste mit der Analyse der Daten von 160 Patienten mit FED nach DMEK über eine Dauer von 2 Jahren.

Bei der von uns beobachteten Kohorte zeigte sich über den Zeitraum von 2 Jahren eine Verbesserung der Hornhautlichtrückstrahlung.

Die deutlichsten Veränderungen wurden für die anteriore und die totale Schicht gemessen. Bei allen Schichten jedoch zeigten sich die deutlichsten Veränderungen eher in der zentralen Schicht als in der Peripherie.

Moderate Korrelationen mit dem best-korrigierten Visus (BSCVA) konnten die präoperativen, sowie bei drei, sechs und zwölf Monaten erhobenen Daten festgestellt werden.

Wie erwartet zeigten sich die signifikanten Reduktionen der Hornhautlichtrückstreuung im Zeitraum bis sechs Monate postoperativ. Jedoch konnten weitere Reduktionen auch noch nach mehr als zwei Jahren nach DMEK festgestellt werden.

Zwar erwarteten wir mögliche Korrelationen zwischen der Hornhautdicke und dem BSCVA nach 24 Monaten und obwohl die Hornhautdicke weiterhin Verbesserungen auch im zweiten postoperativen Jahr zeigte, zeigte sich kein Zusammenhang mit dem konstant gebliebenen BSCVA.

Es scheint, dass die zentrale Visusgenauigkeit nach DMEK nach ca. einem Jahr postoperativ ihr Maximum erreicht hat, unabhängig von der weiteren morphologischen Veränderung der Hornhautdicke. Untersuchungen, die die Rückstreuung untersuchen, scheinen in dieser Fragestellung sensitiver zu sein.

Aussagen, ob sich die in dieser Arbeit gewonnen Erkenntnisse auch auf alle Augen nach DMEK extrapolieren lassen, können zum jetzigen Zeitpunkt nicht getroffen werden, da die Anzahl an betrachteten Studienobjekten nur einen Bruchteil aller DMEK-Durchführungen in Deutschland darstellt. Hierzu benötigt es auch den Vergleich mit anderen augenärztlichen Abteilungen und deren Erfahrungen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 2011; **37**: 588–98.
- 2 Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie, 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme, 2019.
- 3 Drenckhahn D, Asan E, Benninghoff A, editors. Herz-Kreislauf-System, lymphatisches System, endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut, 16., völlig neu bearb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer, 2004.
- 4 Hornhaut (menschliches Auge). <https://www.onlinesehstests.de/auge/hornhaut-auge.php> (accessed Feb 13, 2021).
- 5 Sachsenweger M, Klauß V, editors. Augenheilkunde: 73 Tabellen, 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2003.
- 6 Hornhaut (menschliches Auge). <https://www.onlinesehstests.de/auge/hornhaut-auge.php> (accessed Dec 23, 2020).
- 7 PROMETHEUS Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem - Thieme.de - Thieme Webshop - Michael Schünke, Erik Schulte, Udo Schumacher. <https://www.thieme.de/shop/Anatomie-Histologie-Embryologie/Schuenke-Schulte-Schumacher-PROMETHEUS-Allgemeine-Anatomie-und-Bewegungssystem-9783132420830/p/00000000154140105> (accessed Dec 23, 2020).
- 8 Noske W, Fromm M, Levarlet B, Kreusel KM, Hirsch M. Tight junctions of the human corneal endothelium: morphological and electrophysiological features. *Ger J Ophthalmol* 1994; **3**: 253–7.
- 9 Edelhauser HF. The balance between corneal transparency and edema: the Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; **47**: 1754–67.
- 10 Mandel LJ, Bacallao R, Zampighi G. Uncoupling of the molecular ‘fence’ and paracellular ‘gate’ functions in epithelial tight junctions. *Nature* 1993; **361**: 552–5.
- 11 Chiba H, Osanai M, Murata M, Kojima T, Sawada N. Transmembrane proteins of tight junctions. *Biochim Biophys Acta* 2008; **1778**: 588–600.

- 12 Wilson SE, Hong JW. Bowman's layer structure and function: critical or dispensable to corneal function? A hypothesis. *Cornea* 2000; **19**: 417–20.
- 13 Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. *Exp Eye Res* 2004; **78**: 503–12.
- 14 Murphy C, Alvarado J, Juster R. Prenatal and postnatal growth of the human Descemet's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; **25**: 1402–15.
- 15 Kabosova A, Azar DT, Bannikov GA, *et al.* Compositional differences between infant and adult human corneal basement membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; **48**: 4989–99.
- 16 Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology* 2013; **120**: 1778–85.
- 17 Wm B, Lr N, Do H. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997; **38**. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9071233/> (accessed Dec 13, 2020).
- 18 Riley M. Pump and leak in regulation of fluid transport in rabbit cornea. *Curr Eye Res* 1985; **4**: 371–6.
- 19 Ma L, Kuang K, Smith RW, *et al.* Modulation of tight junction properties relevant to fluid transport across rabbit corneal endothelium. *Exp Eye Res* 2007; **84**: 790–8.
- 20 Riley MV, Winkler BS, Peters MI, Czajkowski CA. Relationship between fluid transport and in situ inhibition of Na(+)-K+ adenosine triphosphatase in corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; **35**: 560–7.
- 21 Bachmann B, Schaub F, Cursiefen C. [Treatment of corneal endothelial disorders by DMEK and UT-DSAEK. Indications, complications, results and follow-up]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges* 2016; **113**: 196–203.
- 22 Paull AC, Whikehart DR. Expression of the p53 family of proteins in central and peripheral human corneal endothelial cells. *Mol Vis* 2005; **11**: 328–34.
- 23 Amann J, Holley GP, Lee S-B, Edelhauser HF. Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. *Am J Ophthalmol* 2003; **135**: 584–90.

- 24 Soh YQ, Peh G, George BL, *et al.* Predictive Factors for Corneal Endothelial Cell Migration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; **57**: 338–48.
- 25 Kraupa E. III. Pigmentierung der Hornhauthinterfläche bei „Dystrophia epithelialis (Fuchs)“. *Ophthalmologica* 1920; **44**: 247–50.
- 26 Fuchs E. Dystrophia epithelialis corneae. *Albrecht Von Graefes Arch Für Ophthalmol* 1910; **76**: 478–508.
- 27 Statistical Report. Eye Bank Assoc. Am. <https://restoresight.org/what-we-do/publications/statistical-report/> (accessed Dec 13, 2020).
- 28 Cross HE, Maumenee AE, Cantolino SJ. Inheritance of Fuchs' endothelial dystrophy. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* 1971; **85**: 268–72.
- 29 Krachmer JH, Purcell JJ, Young CW, Bucher KD. Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* 1978; **96**: 2036–9.
- 30 Zhang J, Patel DV. The pathophysiology of Fuchs' endothelial dystrophy--a review of molecular and cellular insights. *Exp Eye Res* 2015; **130**: 97–105.
- 31 Mechanisms of disease: Fuchs' endothelial dystrophy - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12064077/> (accessed Dec 13, 2020).
- 32 Borboli S, Colby K. Mechanisms of disease: Fuchs' endothelial dystrophy. *Ophthalmol Clin N Am* 2002; **15**: 17–25.
- 33 Zoega GM, Fujisawa A, Sasaki H, *et al.* Prevalence and risk factors for cornea guttata in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology* 2006; **113**: 565–9.
- 34 Kitagawa K, Kojima M, Sasaki H, *et al.* Prevalence of primary cornea guttata and morphology of corneal endothelium in aging Japanese and Singaporean subjects. *Ophthalmic Res* 2002; **34**: 135–8.
- 35 Eghrari AO, Gottsch JD. Fuchs' corneal dystrophy. *Expert Rev Ophthalmol* 2010; **5**: 147–59.
- 36 Wilson SE, Bourne WM, O'Brien PC, Brubaker RF. Endothelial function and aqueous humor flow rate in patients with Fuchs' dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1988; **106**: 270–8.

- 37 Bergmanson JP, Sheldon TM, Goosey JD. Fuchs' endothelial dystrophy: a fresh look at an aging disease. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom* 1999; **19**: 210–22.
- 38 Gottsch JD, Zhang C, Sundin OH, Bell WR, Stark WJ, Green WR. Fuchs corneal dystrophy: aberrant collagen distribution in an L450W mutant of the COL8A2 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; **46**: 4504–11.
- 39 Biswas S, Munier FL, Yardley J, *et al.* Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy. *Hum Mol Genet* 2001; **10**: 2415–23.
- 40 Shuttleworth CA. Type VIII collagen. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; **29**: 1145–8.
- 41 Riazuddin SA, Zaghoul NA, Al-Saif A, *et al.* Missense mutations in TCF8 cause late-onset Fuchs corneal dystrophy and interact with FCD4 on chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2010; **86**: 45–53.
- 42 Riazuddin SA, Vithana EN, Seet L-F, *et al.* Missense mutations in the sodium borate cotransporter SLC4A11 cause late-onset Fuchs corneal dystrophy. *Hum Mutat* 2010; **31**: 1261–8.
- 43 Vithana EN, Morgan PE, Ramprasad V, *et al.* SLC4A11 mutations in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Hum Mol Genet* 2008; **17**: 656–66.
- 44 Soumitra N, Loganathan SK, Madhavan D, *et al.* Biosynthetic and functional defects in newly identified SLC4A11 mutants and absence of COL8A2 mutations in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *J Hum Genet* 2014; **59**: 444–53.
- 45 Roy S, Praneetha DC, Vendra VPR. Mutations in the Corneal Endothelial Dystrophy-Associated Gene SLC4A11 Render the Cells More Vulnerable to Oxidative Insults. *Cornea* 2015; **34**: 668–74.
- 46 Matthaei M, Lackner E-M, Meng H, *et al.* Tissue microarray analysis of cyclin-dependent kinase inhibitors p21 and p16 in Fuchs dystrophy. *Cornea* 2013; **32**: 473–8.
- 47 Matthaei M, Meng H, Meeker AK, Eberhart CG, Jun AS. Endothelial Cdkn1a (p21) overexpression and accelerated senescence in a mouse model of Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; **53**: 6718–27.

- 48 Li QJ, Ashraf MF, Shen DF, *et al.* The role of apoptosis in the pathogenesis of Fuchs endothelial dystrophy of the cornea. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* 2001; **119**: 1597–604.
- 49 Borderie VM, Baudrimont M, Vallée A, Ereau TL, Gray F, Laroche L. Corneal endothelial cell apoptosis in patients with Fuchs' dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; **41**: 2501–5.
- 50 Bitar MS, Liu C, Ziaei A, Chen Y, Schmedt T, Jurkunas UV. Decline in DJ-1 and Decreased Nuclear Translocation of Nrf2 in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; **53**: 5806–13.
- 51 Waring GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology* 1982; **89**: 531–90.
- 52 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**: 8193–207.
- 53 Bourne WM, Johnson DH, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. III. Fuchs' dystrophy. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* 1982; **100**: 1952–5.
- 54 Yuen HKL, Rassier CE, Jardeleza MSR, *et al.* A morphologic study of Fuchs dystrophy and bullous keratopathy. *Cornea* 2005; **24**: 319–27.
- 55 Zirm EK. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik (A successful total keratoplasty). 1906. *Refract Corneal Surg* 1989; **5**: 258–61.
- 56 Tillett CW. Posterior lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1956; **41**: 530–3.
- 57 Flockerzi E, Maier P, Böhringer D, *et al.* Trends in Corneal Transplantation from 2001 to 2016 in Germany: A Report of the DOG-Section Cornea and its Keratoplasty Registry. *Am J Ophthalmol* 2018; **188**: 91–8.
- 58 Singh A, Zarei-Ghanavati M, Avadhanam V, Liu C. Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty/Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2017; **36**: 1437–43.
- 59 Tourtas T, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Kruse FE. Descemet membrane endothelial keratoplasty versus descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2012; **153**: 1082-1090.e2.

- 60 Liu S, Veldman P. Evidence-Based Endothelial Rehabilitation. *Semin Ophthalmol* 2017; **32**: 96–103.
- 61 Terry MA, Shamie N, Chen ES, *et al.* Endothelial keratoplasty for Fuchs' dystrophy with cataract: complications and clinical results with the new triple procedure. *Ophthalmology* 2009; **116**: 631–9.
- 62 Price FW, Price MO. Does endothelial cell survival differ between DSEK and standard PK? *Ophthalmology* 2009; **116**: 367–8.
- 63 Heindl LM, Hofmann-Rummelt C, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse FE, Cursiefen C. Histologic analysis of descemet stripping in posterior lamellar keratoplasty. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* 2008; **126**: 461–4.
- 64 Cursiefen C, Kruse FE, Erlanger DSAEK Gruppe. [Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK)]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges* 2009; **106**: 939–52; quiz 953.
- 65 Meng Q, Yang P, Jin H, *et al.* Phenotypes, distribution, and morphological features of antigen-presenting cells in the murine cornea following intravitreal injection. *Mol Vis* 2007; **13**: 475–86.
- 66 Al-Torbak AA, Al-Motowa S, Al-Assiri A, *et al.* Deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus. *Cornea* 2006; **25**: 408–12.
- 67 Cursiefen C, Heindl LM. [Perspectives of deep anterior lamellar keratoplasty]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges* 2011; **108**: 833–9.
- 68 Alio JL, Shah S, Barraquer C, Bilgihan K, Anwar M, Melles GRJ. New techniques in lamellar keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; **13**: 224–9.
- 69 Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology* 2011; **118**: 209–18.
- 70 Maier P, Reinhard T, Cursiefen C. Descemet stripping endothelial keratoplasty--rapid recovery of visual acuity. *Dtsch Arzteblatt Int* 2013; **110**: 365–71.
- 71 Cursiefen C, Schaub F, Bachmann BO. [Update Minimally Invasive Lamellar Keratoplasty: DMEK, DSAEK and DALK]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2016; **233**: 1033–42.

- 72 Bachmann BO, Pogorelov P, Kruse FE, Cursiefen C. [Patient satisfaction after posterior lamellar keratoplasty (DSAEK)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008; **225**: 577–81.
- 73 Dapena I, Ham L, Droutsas K, van Dijk K, Moutsouris K, Melles GRJ. Learning Curve in Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: First Series of 135 Consecutive Cases. *Ophthalmology* 2011; **118**: 2147–54.
- 74 Cursiefen C, Steven P, Roters S, Heindl LM. [Prevention and management of complications in Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) and Descemet stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK)]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges* 2013; **110**: 614–21.
- 75 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**: 580–7.
- 76 Busin M, Madi S, Santorum P, Scorgia V, Beltz J. Ultrathin descemet's stripping automated endothelial keratoplasty with the microkeratome double-pass technique: two-year outcomes. *Ophthalmology* 2013; **120**: 1186–94.
- 77 Busin M, Patel AK, Scorgia V, Ponzin D. Microkeratome-Assisted Preparation of Ultrathin Grafts for Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; **53**: 521–4.
- 78 Busin M, Albé E. Does thickness matter: ultrathin Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; **25**: 312–8.
- 79 Cursiefen C, Kruse FE. [DMEK: Descemet membrane endothelial keratoplasty]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges* 2010; **107**: 370–6.
- 80 Bachmann BO, Laaser K, Cursiefen C, Kruse FE. A method to confirm correct orientation of descemet membrane during descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2010; **149**: 922-925.e2.
- 81 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.
- 82 Güell JL, Morral M, Gris O, Elies D, Manero F. Comparison of Sulfur Hexafluoride 20% versus Air Tamponade in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology* 2015; **122**: 1757–64.

- 83 Girbardt C, Wiedemann P, Nestler A. [Triple Descemet membrane endothelial keratoplasty. Indications, variations and results]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges* 2016; **113**: 213–6.
- 84 Bucher F, Hos D, Müller-Schwefe S, Steven P, Cursiefen C, Heindl LM. Spontaneous long-term course of persistent peripheral graft detachments after Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2015; **99**: 768–72.
- 85 Price FW, Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 200 eyes: Early challenges and techniques to enhance donor adherence. *J Cataract Refract Surg* 2006; **32**: 411–8.
- 86 Dirisamer M, van Dijk K, Dapena I, *et al.* Prevention and management of graft detachment in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* 2012; **130**: 280–91.
- 87 Güell JL, Morral M, Gris O, Elies D, Manero F. Bimanual technique for insertion and positioning of endothelium-Descemet membrane graft in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea* 2013; **32**: 1521–6.
- 88 Schaub F, Enders P, Snijders K, *et al.* One-year outcome after Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) comparing sulfur hexafluoride (SF6) 20% versus 100% air for anterior chamber tamponade. *Br J Ophthalmol* 2017; **101**: 902–8.
- 89 Lang GK, editor. *Augenheilkunde*, 6., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme, 2019.
- 90 Salim S, Du H, Wan J. Comparison of intraocular pressure measurements and assessment of intraobserver and interobserver reproducibility with the portable ICare rebound tonometer and Goldmann applanation tonometer in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2013; **22**: 325–9.
- 91 Oliveira CM, Ribeiro C, Franco S. Corneal imaging with slit-scanning and Scheimpflug imaging techniques. *Clin Exp Optom* 2011; **94**: 33–42.
- 92 Vogt A. Die Sichtbarkeit des lebenden Hornhautendothels. *Albrecht Von Graefes Arch Für Ophthalmol* 1920; **101**: 123–44.
- 93 Szalai E, Németh G, Berta A, Módis L. Evaluation of the corneal endothelium using noncontact and contact specular microscopy. *Cornea* 2011; **30**: 567–70.

- 94 Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank, Erste Fortschreibung. *Dtsch Ärztebl*; : 18.
- 95 Schroeter J, Rieck P. Endothelial evaluation in the cornea bank. *Dev Ophthalmol* 2009; **43**: 47–62.
- 96 Kruse FE, Schrehardt US, Tourtas T. Optimizing outcomes with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; **25**: 325–34.
- 97 Steven P, Le Blanc C, Velten K, *et al.* Optimizing descemet membrane endothelial keratoplasty using intraoperative optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol* 2013; **131**: 1135–42.
- 98 Maier A-KB, Gundlach E, Schroeter J, *et al.* Influence of the difficulty of graft unfolding and attachment on the outcome in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 2015; **253**: 895–900.
- 99 Alnawaiseh M, Rosentreter A, Prokosch V, Eveslage M, Eter N, Zumhagen L. Changes in Corneal Densitometry in Patients with Fuchs Endothelial Dystrophy after Endothelial Keratoplasty. *Curr Eye Res* 2017; **42**: 163–7.
- 100 Wei R, Li M, Yang W, *et al.* Corneal Densitometry After Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) and Femtosecond Laser-Assisted LASIK (FS-LASIK): 5-Year Prospective Comparative Study. *Front Med* 2020; **7**. DOI:10.3389/fmed.2020.521078.
- 101 Schaub F, Enders P, Bluhm C, Bachmann BO, Cursiefen C, Heindl LM. Two-Year Course of Corneal Densitometry After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2017; **175**: 60–7.
- 102 Wegener A, Laser-Junga H. Photography of the anterior eye segment according to Scheimpflug's principle: options and limitations - a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009; **37**: 144–54.
- 103 Otri AM, Fares U, Al-Aqaba MA, Dua HS. Corneal densitometry as an indicator of corneal health. *Ophthalmology* 2012; **119**: 501–8.
- 104 Luceri S, Parker J, Dapena I, *et al.* Corneal Densitometry and Higher Order Aberrations After Bowman Layer Transplantation: 1-Year Results. *Cornea* 2016; **35**: 959–66.

- 105Heinzelmann S, Böhringer D, Maier PC, Reinhard T. Correlation between visual acuity and interface reflectivity measured by pentacam following DSAEK. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2014; **92**: e1-4.
- 106Koh S, Maeda N, Nakagawa T, Nishida K. Quality of vision in eyes after selective lamellar keratoplasty. *Cornea* 2012; **31 Suppl 1**: S45-49.
- 107Rudolph M, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Epstein D, Kruse FE. Corneal higher-order aberrations after Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2012; **119**: 528–35.
- 108Alnawaiseh M, Zumhagen L, Wirths G, Eveslage M, Eter N, Rosentreter A. Corneal Densitometry, Central Corneal Thickness, and Corneal Central-to-Peripheral Thickness Ratio in Patients With Fuchs Endothelial Dystrophy. *Cornea* 2016; **35**: 358–62.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

1:Anatomie des Auges	12
2: Struktur der Kornea	13
3: Operationsschritte	24
4: Einteilung der Hornhaut	38

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verhältnis verschiedener Formen der Keratoplastie in Deutschland 2006 bis 2016	21
Tabelle 2: Demographische Daten der Patienten mit einer DMEK und der dazugehörigen Transplantate	36
Tabelle 3: Parameter der klinischen Ergebnisse vor und nach DMEK	37
Tabelle 4: Box-Plot-Tabelle 1	39
Tabelle 5: Box-Plot-Tabelle 2	39
Tabelle 6: Box-Plot-Tabelle 3	40
Tabelle 7: Box-Plot-Tabelle 4	40
Tabelle 8: Pearson Korrelation zwischen Hornhautlichtrückstreuung und bestem korrigiertem Visus	42