

**Patienten- und spenderabhängige Faktoren bei der
Endotheltransplantation und deren Auswirkung
auf die Sehschärfe und die Lebensqualität**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Pia Wieland

Betreuer:
Prof. Dr. med. habil. Thomas Hammer

Gutachter:
Prof. Dr. Arne Viestenz, Halle (Saale)
Prof. Dr. Frank Wilhelm, Greifswald

Datum der Verteidigung: 23.10.2024

Referat

Fragestellung: Ziel dieser Studie war es, durch das Erfassen von patienten- und transplantatabhängigen Einflussgrößen die Rahmenbedingungen für ein optimales visuelles Outcome nach einer DMEK zu analysieren. Untersucht wurden insbesondere der Visus und die Endothelzellichte. Anhand einer gezielten Datenauswertung sollte die Sicherheit und Effektivität dieses Verfahrens an der Universitätsklinik und Poliklinik für Augenheilkunde in Halle beurteilt werden. Es erfolgte eine Patientenbefragung, um den subjektiv empfundenen Therapieerfolg zu evaluieren. Das Hauptaugenmerk lag insbesondere auf dem Erfragen des Rückgangs der Beschwerden und der zurückgewonnenen Selbstständigkeit und Teilhabe am gesellschaftlichen Leben.

Methoden: Es wurden retrospektiv 72 Augen untersucht, bei denen die Fuchs'sche Endotheldystrophie mittels DMEK in den Jahren 2019 und 2020 therapiert wurde. Die Datenerhebung umfasst die präoperative Transplantatuntersuchung, sowie eine Patientenvoruntersuchung und je eine Untersuchung innerhalb des ersten halben Jahres postoperativ und im zweiten postoperativen Jahr. Verglichen wurden insbesondere der bestkorrigierte Visus und die Endothelzellichte. Weiterhin wurde der Einfluss verschiedener Rahmenbedingungen auf das visuelle Outcome untersucht.

Ergebnisse: Der bestkorrigierte Visus stieg von $0,37 \pm 0,15$ präoperativ auf $0,65 \pm 0,18$ im zweiten postoperativen Jahr. Die Endothelzellichte des Transplantates reduzierte sich von 2503 ± 206 Zellen/mm² präoperativ auf 1441 ± 516 Zellen/mm² im zweiten postoperativen Jahr und nahm somit im Mittel um 42 % ab. Die Hornhautdicke reduzierte sich von 599 ± 58 µm präoperativ auf 521 ± 48 µm im zweiten postoperativen Jahr und nahm im Mittel 78 ± 71 µm ab.

Mehr als 70 % der befragten Patienten klagten jeweils über Lichtempfindlichkeit (n = 66), Verschwommensehen (n = 64) und vermindertes Farbempfinden (n = 59). 57 % (n = 50) gaben Blendungserscheinungen an. 50 % der Patienten (n = 50) empfinden ihre Sehkraft zum Befragungszeitpunkt besser als vor der Operation, 40 % (n = 40) empfinden sie als optimal. 84 % (n = 84) der Befragten beschreiben ihre Lebensqualität nach der Operation als besser oder sogar als optimal.

Schlussfolgerung: Die DMEK ist ein effektives und sicheres Verfahren zur Therapie endothelialer Hornhauterkrankungen. Das visuelle Outcome kann durch verschiedene patienten- und transplantatabhängige Faktoren beeinflusst werden. Insgesamt ist die Visusrehabilitation und der subjektiv empfundene Therapieerfolg äußerst zufriedenstellend.

Inhaltsverzeichnis

Referat

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Hornhautanatomie	1
1.2 Hornhautpathologien.....	3
1.3 Die Anfänge der Keratoplastik	4
1.4 Die perforierende Keratoplastik	5
1.5 Der Trend zur lamellären Keratoplastik.....	5
1.6 Hornhautbanken.....	11
2. Zielstellung	14
3. Methoden	15
3.1 Studiendesign	15
3.2 Patientenkollektiv	16
3.3 Transplantat	16
3.4 Biometrische Datenanalyse	17
3.5 Operationsverfahren	17
3.6 Postoperatives Management	19
3.7 Techniken der ophthalmologischen Befundung	20
3.8 Visual Function and Corneal Health Status (V-FUCHS): Ein Instrument zum Erfragen spezifischer Seheinschränkungen bei der Fuchs'schen Endotheldystrophie	23
4. Ergebnisse	24
4.1 Visusentwicklung	24

4.2 Endothelzellzahl.....	24
4.3 Hornhautdicke.....	26
4.4 Augeninnendruck.....	26
4.5 Triple-DMEK.....	27
4.6 Komplikationen.....	27
4.7 Einfluss der Spendereigenschaften auf das visuelle Outcome.....	29
4.8 Einfluss der Transplantateigenschaften auf das visuelle Outcome.....	30
4.9 Einfluss der Patienteneigenschaften auf das visuelle Outcome.....	33
4.10 Patientenzufriedenheit und postoperative Lebensqualität.....	34
4.11 Limitationen der Studie und Fehleranalyse.....	39
5. Diskussion	42
5.1 Outcome.....	42
5.2 Komplikationen.....	46
5.3 Re-Bubbling.....	52
5.4 Intrakamerale Fortecortineingabe.....	53
5.5 Spendermangel.....	54
5.6 Herausforderungen aufgrund der COVID-19 Pandemie.....	57
5.7 Ausblick.....	60
6. Zusammenfassung	61
7. Literaturverzeichnis	63
8. Thesen	77
Anhang	
Erklärungen	
Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	=	Abbildung
Tab.	=	Tabelle
bspw.	=	beispielsweise
bzw.	=	beziehungsweise
ca.	=	circa
ggf.	=	gegebenenfalls
PKP	=	perforierende Keratoplastik
dpt	=	Dioptrien
mm	=	Millimeter
µm	=	Mikrometer
I.E.	=	Internationale Einheit
i.v.	=	intravenös
DMEK	=	Descemet's membrane Endothelial Keratoplasty
DS(A)EK	=	Descemet's Stripping (Automated) Endothelial Keratoplasty
LaMEK	=	vorpräparierte Hornhauttransplantate für DMEK
DALK	=	Deep Anterior Lamellar Keratoplasty
IOL	=	Intraokularlinse
DGFG	=	Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation
DSO-G	=	gemeinnützigen Gesellschaft für Gewebetransplantation, einer Tochter der Deutschen Stiftung Organtransplantation
UKH	=	Universitätsklinikum Halle
TPG	=	Transplantationsgesetz
HIV	=	Humanes Immundefizienz-Virus
ATP	=	Adenosin-Triphosphat
SF6	=	Schwefelhexafluorid
Fa	=	Firma
(i)OCT	=	(intraoperative) Optical Coherence Tomography
MHC	=	Major Histocompatibility Complex
MCH	=	Mitteldeutsche Corneabank Halle

1. Einleitung

1.1 Hornhautanatomie

Um die detailreichen Informationen unserer Umwelt in Form und Farbe wahrnehmen zu können, ist das Auge als Sinnesorgan essenziell. Damit die visuellen Reize im Gehirn ein adäquates Bild erzeugen können, ist es von Bedeutung, dass der dioptrische Apparat einwandfrei funktioniert. Vor allem Hornhautpathologien haben das Potenzial die Abbildung eines Bildes auf der Retina massiv zu stören, da die Hornhaut mit +43 dpt den größten Anteil zur Gesamtbrechkraft von +58 dpt des dioptrischen Apparats beisteuert. [1, 2, 46]

Die Cornea hat einen Durchmesser von 10 - 13 mm und eine Stärke von 520 - 550 μm im Zentrum. Dabei sind individuelle Schwankungen bezeichnend. [119] An der Sicherstellung der Transparenzeigenschaften sind verschiedene Mechanismen beteiligt. Sowohl der Tränenfilm als auch die kennzeichnende Schichtung der Cornea sorgen für eine glatte Hornhautoberfläche. (Abb. 1) [1, 46]

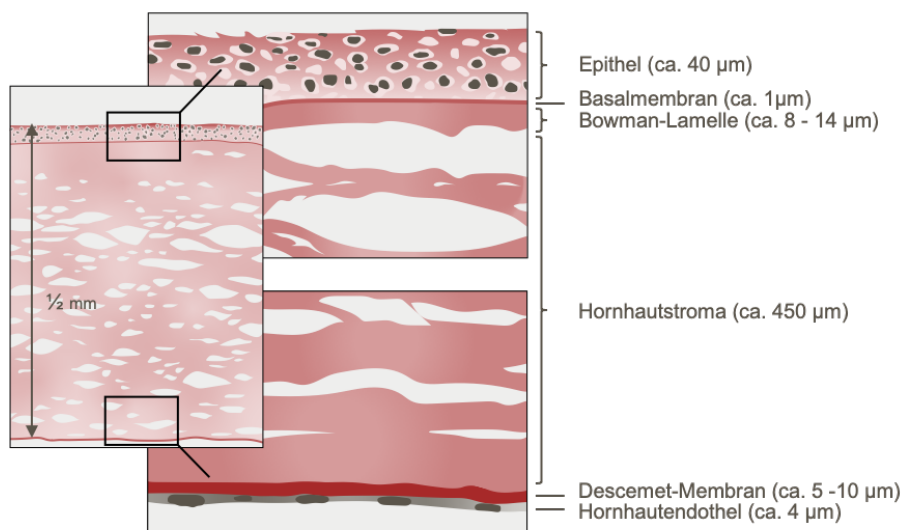


Abbildung 1: Aufbau der Cornea [1, eigene Darstellung]

Im Folgenden soll hinsichtlich der Struktur und Funktion auf jede Hornhautschicht im Detail eingegangen werden.

Das mehrschichtig unverhornte Plattenepithel ist ca. 40 μm dick. Als äußerste Schicht des Augapfels fungiert es hauptsächlich als mechanische Barriere gegen störende Umwelteinflüsse wie Fremdkeime oder -partikel und ist als Verdunstungsschutz maßgeblich an der Regulierung des Wassergehalts des Hornhautstromas beteiligt. Zudem zeichnet es sich durch eine rasche Regenerationsfähigkeit aus, sodass kleine Defekte zumeist innerhalb weniger Stunden narbenfrei ausheilen. Voraussetzung hierfür ist die regelrechte Migration der Limbusstammzellen bei intaktem Limbus corneae am corneo-skleralen Übergang. [1]

Die Basalmembran ist ca. 1 μm stark und schafft die Verbindung zwischen dem Epithel und der Bowman Lamelle. Diese ist 8 - 14 μm dick und charakterisiert sich durch eine widerstandsfähige Beschaffenheit, bei jedoch fehlender Regenerationsfähigkeit, weswegen bei Verletzungen Hornhautnarben entstehen. [1, 2, 46]

Mit einer Stärke von 450 μm umfasst das Stroma ca. 90 % der Cornea. Um eine einwandfreie Transparenz zu gewährleisten sind die Kollagenlamellen mit den dazwischen befindlichen Keratinozyten regelmäßig in Form eines dreidimensionalen Netzes strukturiert. [1] Für die sensible Innervation der Hornhaut ist der Nervus ophthalmicus des Nervus trigeminus verantwortlich, dessen Fasern sich radiär in den vorderen Stromaanteilen verästeln. [2]

Die Existenz einer zusätzlichen Struktur wird 2013 in einer Studie von Dua et al. postuliert. Beschrieben wird die so genannte Dua's Layer als 5 - 20 μm dicke Schicht aus 5 - 11 Kollagenlamellen. [50, 126]

Die Descemet-Membran ist eine mit einer Stärke von 5 - 10 μm sehr feine, jedoch reißfeste und regenerationsfähige Struktur. [46] Unter dem Elektronenmikroskop wird eine Dreischichtung der Membran ersichtlich. Im Zuge des Alterungsprozesses lagern sich der hinteren Schicht Kollagenlamellen auf, was eine Dickenzunahme über die Zeit zur Folge hat. Die Anordnung der Kollagenlamellen in Form eines zweidimensionalen Sechseckrasters ist bezeichnend. Die Descemet-Membran fungiert als Basalmembran der Hornhautendothelzellen. Auch hier ist ein hexagonaler Zellverband typisch. Bei einer mittleren Zellzahl von 2500 - 3500 Zellen/ mm^2 und einer Hornhautausdehnung von 10 - 13 mm im Durchmesser, ergibt das annähernd eine halbe Million Endothelzellen für jedes Auge. [1, 2, 33, 119, 131]

Dem Endothel wird eine entscheidende Rolle bei der Gewährleistung der einwandfreien Transparenz zugeschrieben. Dazu hält eine kontinuierlich ATP getriebene Pumpleistung zur Entwässerung des Hornhautstromas den Wassergehalt konstant auf 70 %. [33] Da sich das Endothel nicht regeneriert, sinkt die absolute Zellzahl mit der Zeit. Unterschreitet die Endothelzellichte einen Wert von 300 - 500 Zellen/ mm^2 besteht die Gefahr einer Dekompensation des Wasserhaushalts mit konsekutivem Stromaödem der Cornea. [1, 33] Bezüglich der Regenerationsfähigkeit des Hornhautendothels sind die Angaben in der Literatur jedoch uneinheitlich. Neuere Beobachtungen berichten von einer Funktionswiederherstellung durch Zellexpansion und Zellmigration. [1, 31, 171]

Für die Gewährleistung der Transparenzeigenschaften der Cornea ist zudem die Abwesenheit von Vaskularisationen bezeichnend. Dies hat zur Folge, dass die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen nur über die Diffusion aus den umgebenden Medien erfolgen kann. Zu nennen sind hier die Tränenflüssigkeit, das Kammerwasser und das Randschlingennetz am Übergang zur Sklera. Die Cornea ist als bradytrophes

Gewebe somit sowohl für degenerative Vorgänge als auch für eine schlechte Regenerations- und Heilungsfähigkeit prädestiniert. [1, 2]

1.2 Hornhautpathologien

Eine Möglichkeit die Pathologien der Hornhaut voneinander abzugrenzen, ist die grobe Einteilung in entzündliche Hornhautdegenerationen, wozu unter anderem verschiedene Formen der Keratopathien und Keratitiden zählen, und in nicht entzündliche Hornhautdystrophien, welche durch Stoffwechsellentgleisungen infolge degenerativer Vorgänge apparent werden. Zu den häufigsten dystrophiebedingten Eintrübungen der Hornhaut zählt die Fuchs'sche Endotheldystrophie, welche im klinischen Vollbild als bullöse Keratopathie in Erscheinung treten kann. [1, 37] Im Folgenden wird auf diese Krankheitsbilder explizit eingegangen.

Fuchs'sche Endotheldystrophie

Der österreichische Augenarzt Ernst Fuchs beschreibt in einer Schrift aus dem Jahr 1910 erstmals die degenerativen Vorgänge der Hornhaut im Alter unter der Bezeichnung *Dystrophia epithelialis corneae*. Schon Ernst Fuchs stellte fest, dass hierbei Frauen häufiger erkranken. [37] Diese Vermutung wurde später in wissenschaftlichen Studien bestätigt, sodass man heute weiß, dass Frauen im Durchschnitt bis zu dreimal häufiger betroffen sind als Männer, wobei sich die klinische Manifestation vor allem um die vierte bis fünfte Lebensdekade gruppiert. [1, 14, 168] Die Eintrübung der Cornea infolge einer Hyperhydratation äußert sich vor allem durch eine Visusminderung mit Verschwommensehen und Blendempfindlichkeit. [13, 33, 168] Jedoch finden sich bereits im asymptomatischen Stadium Hinweise auf das Vorliegen einer Fuchs'schen Endotheldystrophie. Leonhard Koepe beschreibt im Jahr 1916 erstmals endotheliale Dellen, die in der Spaltlampenuntersuchung detektiert werden können. Fünf Jahre später bezeichnet der Schweizer Ophthalmologie Alfred Voigt diese als *Cornea guttata*. Diese warzenförmigen Verdickungen der Descemet-Membran bleiben häufig asymptomatisch. Charakteristischerweise werden solche Guttatae in regelmäßiger Anordnung im zentralen Bereich der Hornhautrückseite sichtbar. [33]

Der Verlauf der Erkrankung ist in der Regel progredient, jedoch bedeutet die Diagnose *Cornea guttata* bei Fuchs'scher Endotheldystrophie nicht zwangsläufig eine Exazerbation der Erkrankung im Sinne einer Hornhautendotheldekompensation. Bei rund 3,8 % der Frauen über 40 Jahre lässt sich eine *Cornea guttata* diagnostizieren. Nur 0,1 % werden in Form eines Hornhautödems oder einer bullösen Keratopathie klinisch auffällig. [13, 38]

Klassischerweise lassen sich bezüglich des Stromaödems circadiane Rhythmen beschreiben. So berichten Patienten vor allem von Sehbeschwerden in den

morgentlichen Stunden, welche sich im Tagesverlauf allmählich bessern. [168] Dahinter steht ein Kompensationsmechanismus, der der verminderten Verdunstung durch das geschlossene Lid während der Nachtruhe entgegenwirkt und somit das Hornhautstroma über den Tag wieder ein Stück weit entquellen lässt. [77, 86] Obwohl diese Hornhautpathologie bisher vor allem als eine altersbedingte, degenerative Erscheinung betrachtet wurde, propagieren verschiedene wissenschaftliche Arbeiten zunehmend auch sowohl eine erbliche Komponente, als auch die Abhängigkeit vom ethnischen Hintergrund. [14, 33, 77]

Schlussendlich ist zu erwähnen, dass eine zuvor kompensierte Cornea guttata bei Fuchs'scher Endotheldystrophie auch infolge einer Kataraktoperation apparent werden kann, da ein gewisser Endothelzellverlust im Zuge des Operationstraumas unvermeidbar ist. [1, 33] Lassen sich in der präoperativen Untersuchung eine Endothelzelldichte <1000 Zellen/mm² oder eine Hornhautdicke >640 µm feststellen, besteht ein relevantes Risiko zur Entwicklung einer sekundären Hornhautendotheldekompensation. [128, 168]

Bullöse Keratopathie

In einigen Fällen kommt es beim Fortschreiten der Fuchs'schen Endotheldystrophie zur Chronifizierung der Endothel-Epithel-Dekompensation. [1] Der Funktionsverlust der Endothelzellen ist so massiv, dass die Reparaturmechanismen zunehmend versagen und das Hornhautödem irreversibel besteht. [86] Durch die Überwässerung des Stromas mit Kammerwasser, beginnt sich das Hornhautepithel blasig abzuheben. Es ist möglich, dass diese Blasen spontan rupturieren. Die Patienten leiden dann vorübergehend unter starken Schmerzen und einem Fremdkörpergefühl. [1, 13, 33] Häufig ist die subepitheliale Blasenbildung jedoch auch auf eine iatrogene Schädigung, bspw. im Rahmen einer Kataraktextraktion zurückzuführen. [24] Da bei der bullösen Keratopathie nicht selten entzündliche Begleiterscheinungen, bspw. infolge einer Infektion oder einer Immunreaktion nach Operationstrauma auftreten, ist die Prognose einer lamellären Keratoplastik bei bullöser Keratopathie oft ungünstig verglichen mit dem Outcome bei einer Fuchs'schen Endotheldystrophie. [1, 13, 33, 51]

1.3 Die Anfänge der Keratoplastik

Kranke oder verletzte Körperteile gegen gesundes Gewebe auszutauschen war für die Menschheit lange nicht mehr als eine eindrucksvolle Vorstellung. Nach vereinzelt Pioniereingriffen im 20. Jahrhundert ist im 21. Jahrhundert die Verpflanzung von Gewebe und Organen nicht mehr wegzudenken. [3]

Die Hornhauttransplantation hat sowohl im Zuge der Etablierung erster Transplantationsverfahren, als auch in der heutigen modernen Transplantationsmedizin eindrucksvolle Erfolge zu verzeichnen. Sie war damals die erste erfolgreiche

Organtransplantation am Menschen und ist heute der häufigste chirurgische Eingriff zur Verpflanzung von Spendergewebe. [125, 127] Mittlerweile sprechen wir von weltweit 100 000 - 185 000 Keratoplastiken pro Jahr. [124] Im Jahr 2013 erhielten laut Bundesverband der Augenärzte Deutschlands e.V. 5244 Menschen in Deutschland eine Hornhautspende. Im Jahr 2016 wird bereits von 7325 durchgeführten Keratoplastiken und somit von jährlich über 2000 Eingriffen mehr berichtet. [44] Im Jahr 2021 wurden 9038 Hornhauttransplantationen und damit noch einmal knapp 2000 Eingriffe mehr durchgeführt. [162]

Der österreichische Ophthalmologie Eduard Zirm legte mit seiner durchgreifenden Hornhauttransplantation am 07.12.1905 in Olmütz, der heutigen Tschechei, den Grundstein für die Keratoplastik wie wir sie heute kennen. Seither durchlebt die Hornhautchirurgie eine fortwährende Modernisierung. [3, 47, 128]

1.4 Die perforierende Keratoplastik

Die durchgreifende Keratoplastik war im 20. Jahrhundert bereits ein etabliertes Verfahren und stellte somit das regelrechte Vorgehen zur Behandlung sämtlicher Hornhautpathologien dar. [86] Die Transplantation der Hornhaut in ihrer Gänze hat zwar ebenfalls die Optimierung des Visus zum Ziel, jedoch geht es hier per definitionem vor allem um die Beseitigung einer manifesten Hornhauttrübung wie bspw. bei einer makulären Hornhautdystrophie oder bei durchgreifenden Stromanarben. [1, 124, 129] Die durchgreifende Hornhautchirurgie umfasst vor allem auch tektonische Operationen zum Erhalt des Auges. Einen Nofalleingriff bezeichnet man in diesem Zusammenhang als Keratoplastik à chaud. [1]

1.5 Der Trend zur lamellären Keratoplastik

Mit dem Zuwachs an Wissen über die Pathophysiologie der Hornhauterkrankungen wie bspw. der Fuchs'schen Endotheldystrophie, entwickelte sich ein Bestreben, gezielte Therapiestrategien zur Behandlung derartiger Krankheiten zu etablieren. Die ersten Gedanken bezüglich einer isolierten Transplantation der posterioren Hornhautanteile brachte Charles Walter Tillett im Jahr 1956 hervor. [13, 45, 128] Kurz vor der Jahrtausendwende stellten Melles et al. basierend auf der Weiterentwicklung dieser Idee eine Technik zur posterioren lamellären Keratoplastik vor. Ein großer Gewinn war dabei die Etablierung der Lufteingabe in die Augenvorderkammer als Fixierungsoption der Spenderlamelle, wodurch eine Keratoplastik von nun an auch ohne das Risiko nahtassoziierter Komplikationen realisierbar wurde. [4, 24, 128] Auch auf die Fortschritte durch Einführung der Descemetorhexis und des Mikrokeratoms, worauf im nachfolgendem Kapitel genauer eingegangen wird, sei an dieser Stelle hingewiesen.

In den letzten 20 Jahren wurden die Techniken der posterioren lamellären Keratoplastiken rasant revolutioniert. Der Bedeutungszuwachs ist enorm. [9] Während

im Jahr 2010 die perforierende Keratoplastik mit etwa 80 % den Anteil aller Hornhauttransplantationen noch deutlich dominierte, übertrifft bereits im Jahr 2014 die hintere lamelläre Keratoplastik mit 50,7 % den Anteil der perforierenden Keratoplastik mit nur noch 45,4 %. Der Anteil der anterioren Keratoplastik bleibt annähernd konstant. (Abb. 2) [137]

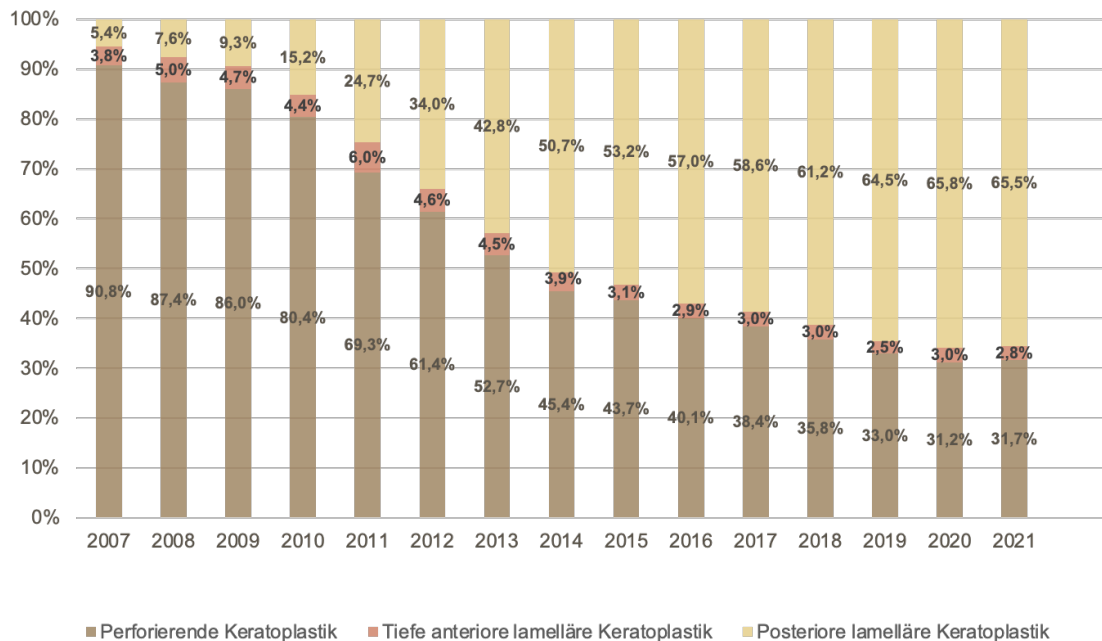


Abbildung 2: Jährliche prozentuale Verteilung der verschiedenen Hornhauttransplantations-techniken in Deutschland zwischen 2007 und 2021 [166, eigene Darstellung]

Descemet's Stripping (Automated) Endothelial Keratoplasty

Aufgrund vieler, teils gravierender Komplikationen im Rahmen einer perforierenden Keratoplastik, gab es große Bemühungen zur Entwicklung eleganterer Verfahren zur Kurierung von Hornhauterkrankungen. [13] Die Etablierung der DSAEK durch Marianne und Francis Price revolutionierte die Hornhautchirurgie dahingehend in vielerlei Hinsicht. [95] Die neue Herausforderung bestand darin, erkrankte Hornhautanteile im Empfängerauge gezielt zu entfernen und eine an diese neuen anatomischen Gegebenheiten angepasste Spenderlamelle zu präparieren. Dazu wurden zwei neue Verfahren vorgestellt, auf die im nun näher eingegangen werden soll.

Mit der Einführung der Descemetorhexis von der Arbeitsgruppe Melles et al. wurde 2003 eine standardisierte Methode zur schnellen und verlässlichen Entfernung der nicht funktionsfähigen Descemet-Endothelzellschicht des Transplantatempfängers etabliert. Bei der so genannten Descemetorhexis liegt das Hauptaugenmerk dabei auf der Schonung des Empfängerstromas, um störende optische Interferenzen und Grauschleier durch Stromanarben zu vermeiden. [96] Zur genormten Fertigung der

Spenderlamellen beschrieb Dr. Mark S. Gorovoy erstmals den Einsatz des Mikrokeratoms. Die Hornhautscheibchen können mit diesem präzisen Schneidewerkzeug einheitlich und automatisiert zur Verfügung gestellt werden, weswegen man bei Verwendung des Mikrokeratoms zur Aufspaltung der Spenderhornhaut von der DSAEK (Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty) in Abgrenzung zur DSEK (Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty) spricht. Das Transplantat besteht aus Endothel, Descemet-Membran und Stroma. (Abb. 3) Es hat eine Dickenausdehnung von 80 - 150 µm. [13, 98] Ein nicht unerheblicher Nachteil dieser Neuerungen ist der damit verbundene hohe technische Aufwand. Zudem ist die Operation vergleichsweise teuer. [12, 13, 118] Allerdings sind die Fortschritte beachtlich und bieten die Grundlage für weitere Innovationen. Allem voran ist die Hornhautchirurgie erstmalig minimalinvasiv realisierbar. Komplikationen im Zusammenhang mit einer Operation am offenen Auge können so vermieden werden. Durch die Lufteingabe zur Fixierung der Spenderlamelle sind auch Hornhautnähte nicht mehr notwendig. [42] Die Astigmatismusinduktion ist hierdurch zunehmend unwesentlich. Dennoch erzielt der endgültige Visus oft nicht die gewünschten Ergebnisse. [83, 100] Die Ursache der störenden optischen Phänomene wird in den Stromaschnittstellen vermutet. [101] Auch das Auftreten einer Hyperopisierung nach DSAEK ist bekannt. Im Mittel geht man von einem refraktiven Shift von ca. +1,2 dpt aus, jedoch können die Schwankungen aufgrund variabler Transplantatstärken enorm ausfallen und bis zu +4 dpt betragen.

Dennoch gibt es Situationen, in denen die DSAEK eine optimale Therapieoption bietet. Dies ist der Fall, wenn die perforierende Keratoplastik eine Übertherapie darstellt, weil bspw. bei gutem Einblick in die Augenvorderkammer nur bestimmte Hornhautanteile erkrankt sind, aber gleichzeitig eine DMEK aufgrund schwieriger anatomischer Verhältnisse eine schlechte Prognose liefert. Beispiele für das Indikationsspektrum einer DSAEK sind demnach die Aphakie, Aniridie oder ausgeprägte vordere Synechierungen. [23]

Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

Als Optimierung der DSAEK stellt die isolierte Transplantation der Endothel-Descemet Schicht der Hornhaut das derzeit modernste Hornhauttransplantationsverfahren dar. (Abb. 3) Im Jahr 2006 beschrieb Dr. Gerrit Melles in Rotterdam dieses Verfahren erstmalig unter dem Namen DMEK. [1, 4, 95]

Der Fortschritt der DMEK gegenüber der DSAEK betrifft maßgeblich die hervorragende Visusprognose. Optisch störende Brechungsphänomene im Stromaschnittstellenbereich werden durch die anatomisch korrekte Rekonstruktion der Hornhaut nach Descemetorhexis minimiert. Zudem verändert das Transplantat mit einer Stärke von 10 - 20 µm die Hornhautdicke nur noch geringfügig, sodass bei der DMEK von einem

nahezu refraktionsneutralen Verfahren gesprochen werden kann. [4, 33, 78, 95] Der refraktive Shift beläuft sich auf Werte zwischen +0,36 - +0,6 dpt. Die operationsbedingte Pachymetrieabnahme wird als Ursache der Hyperopie diskutiert. [21, 67, 118] Nicht nur im Hinblick auf die endgültige Visusprognose sind die Ergebnisse der DMEK vielversprechend. Auch die Zeitspanne bis Rekonvaleszenz der funktionellen Sehschärfe hat sich merklich verkürzt. [4, 25] Ein nicht unwesentlicher Faktor für das zufriedenstellende visuelle Ergebnis nach der Operation, ist die Lernkurve des Ophthalmochirurgen. Bei der modernen Descemet-Endotheltransplantation handelt es sich um ein operationstechnisch forderndes Verfahren, bei dem gezielte Vorgehensweisen zur Transplantatpräparation und -implantation auch von sehr erfahrenden Operateuren neu erlernt und anschließend verinnerlicht werden müssen. [118]

Die Zielgruppe der DMEK sind vor allem Patienten mit reversiblen Stromaödem aufgrund isolierter endothelialer Hornhautdefekte. Diesbezüglich assoziierte Krankheitsbilder sind die Cornea guttata, die Fuchs'sche Endotheldystrophie und milde Ausprägungen der bullösen Keratopathie. [5, 57] Es gibt aktuell jedoch noch keine wissenschaftlich fundierte Indikationsliste für diese Diagnosen, weswegen die Entscheidung ob bzw. zu welchem Zeitpunkt eine Keratoplastik durchgeführt werden soll, bisher individuell abgewogen werden muss. [33]

Da es sich bei der DMEK um einen Eingriff mit dem primären Ziel einer Verbesserung des Seheindrucks handelt, wird diese Operationstechnik in der Regel nur dann erwogen, wenn sich bestehende Hornhauttrübungen als reversibel einstufen lassen. [56] Eine spezielle Indikationsstellung kann jedoch auch bei Patienten mit ausgeprägtem Befund einer bullösen Keratopathie bestehen. Zur Schmerzlinderung wäre hier eine DMEK-Operation auch bei schlechter Visusprognose denkbar. [95]

In der Literatur sind Kriterien beschrieben, bei denen zur DMEK-Operation geraten werden sollte. Dazu zählen subjektiv belastende Einbußen der Sehschärfe und eine störende Blendungsempfindlichkeit. Des Weiteren werden pathophysiologische Erscheinungen wie Guttatae, ein Stromaödem und corneale Sensibilitätsverluste aufgeführt. Auch optische Gewebeveränderungen werden als Kriterium genannt. [6] Doch auch bei Transplantatversagen und sogar bei nicht zufriedenstellenden Ergebnissen nach perforierender Keratoplastik oder DSAEK kann die DMEK erwogen werden. [57, 170] Wissenschaftliche Arbeiten berichten in diesem Zusammenhang von einer sowohl objektiv messbaren Verbesserung der Sehschärfe als auch von einem subjektiv besser erlebten Seheindruck. [113, 114] Dank raschen Fortschritten auf dem Gebiet lamellärer Keratoplastiken, ist eine DMEK mittlerweile prinzipiell auch bei Augen nach stattgehabter Vitrektomie möglich. Eine nachweisliche Visusverbesserung ist dahingehend belegt. [112]

Trotz vielversprechender Erfolge für ein breites Indikationsspektrum, gibt es dennoch die bereits aufgezeigten Situationen, in denen die Endotheltransplantation nicht empfehlenswert oder sogar relativ kontraindiziert ist. Beim Vorhandensein aktiver Entzündungen im Zuge einer Uveitis oder Keratitis sollte von der Transplantation abgesehen werden. Auch bei Patienten mit therapierefraktärem Glaukom sollte die Indikation kritisch geprüft werden. Des Weiteren sind einige Vorbefunde wie bspw. ein sehr ausgeprägt bestehender Astigmatismus oder erhebliche Synechierungen im Vorfeld hinsichtlich des Therapieerfolges zu evaluieren. Auch den Eingriff komplizierende anatomische Gegebenheiten wie bspw. eine sehr flache Augenvorderkammer, sind bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen.

Daneben sind Gefäßeinsprossungen in das Hornhautstroma mit Einfluss auf die optische Achse und narbige Stromaveränderungen aufgrund eines chronisch bestehenden Hornhautödems hinsichtlich der Visusprognose denkbar ungünstig. [10, 12, 21, 56, 57, 170]

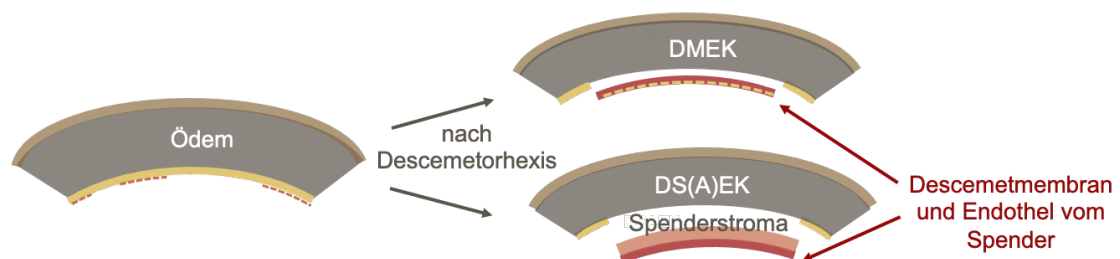


Abbildung 3: Gegenüberstellung DSAEK und DMEK: nach Descemetorhexis erfolgt die Transplantation der Spenderlamelle mit bzw. ohne Stromaanteile [10, eigene Darstellung]

Triple-DMEK

Ebenso wie die Degeneration der cornealen Hornhautendothelzellen ist auch die Katarakt zumeist altersbedingten Veränderungen im Auge zuzuschreiben. Nicht selten liegen eine Hornhautdystrophie und der graue Star gleichzeitig vor.

Der kombinierte Eingriff umfasst eine DMEK und eine Phakoemulsifikation mit Implantation einer Hinterkammerlinse. Studienergebnisse legen die Entscheidung für eine Hinterkammerlinse gegenüber Linsen mit Fixierungshaptiken im Kammerwinkel nahe, da bei zuletzt genannten erhöhte Endothelzelleinbußen nachgewiesen werden konnten. [87] Wie bereits zuvor erwähnt, kommt es bei der DMEK zu einem hyperopen refraktiven Shift von bis zu +0,6 dpt. Auch wenn die Vorhersehbarkeit der exakten Refraktionsänderung aufgrund ausgeprägter individueller Varianzen eingeschränkt ist, sollte sie doch bei der Wahl der Kunstlinse berücksichtigt und entsprechend ein Korrekturwert von -0,6 dpt gewählt werden. [36, 118]

Sofern die Hornhauttrübung einen ausreichenden Einblick in die Augenvorderkammer zulässt, scheint die Triple-DMEK aus heutiger Sicht nicht nur unproblematisch, sondern

in vielerlei Hinsicht sogar vorteilhaft zu sein. Bei vergleichbarem Operationserfolg, können sowohl das allgemeine Operationsrisiko, als auch die anfallenden Operationskosten für einen Eingriff reduziert werden. [89, 168] Zudem gehen sowohl eine alleinige Kataraktoperation, als auch eine isolierte DMEK mit therapieassoziierten Folgeerscheinungen einher, welche den jeweils anderen Eingriff häufig auf mittlere Sicht doch noch erforderlich machen. Die Therapie des grauen Stars geht nachweislich infolge operationsbedingter Manipulationen im Auge mit einer Reduktion der Endothelzellzahl einher, was eine Hornhautdekompensation triggern und in einer bullösen Keratopathie münden kann. [86, 168] Dieser Hergang würde darüber hinaus auch die Visusprognose der folglich indizierten DMEK negativ beeinflussen. Andersherum belegen wissenschaftliche Arbeiten, dass es bei bis zu 76 % der Patienten innerhalb eines Jahres nach isolierter Endotheltransplantation an phaken Augen, zu einer klinisch manifesten Katarakt kommen kann. [133] Wird anschließend eine Phakoemulsifikation und Implantation einer Hinterkammerlinse notwendig, bedeutet das wiederum einen Endothelzellverlust beim Transplantat. Ein Rezidiv des Stromaödems wäre dann durchaus wahrscheinlich.

In der Literatur finden sich definierte Risikofaktoren für ein Dekompensationsgeschehen nach Kataraktoperation bei einer Hornhautdicke von $>640 \mu\text{m}$ oder bei $<1000 \text{ Zellen/mm}^2$. Der Endothelzellzahlverlust lag hier bei 11,5 %. Im Vergleich dazu lag der Endothelzellzahlverlust in Augen mit einer im Vergleich normalen Ausgangssituation bei 1,8 %. [88, 128, 168]

Ein weiterer Aspekt ist, dass der ohnehin operationstechnisch anspruchsvolle Eingriff aufgrund verengter Vorderkammerverhältnisse durch eine Linsenverdickung für den Chirurgen zusätzlich erschwert wird. Es lässt sich vermuten, dass die günstigen anatomischen Verhältnisse bei Pseudophakie den Operationserfolg diesbezüglich positiv beeinflussen. Zu erwähnen sei an dieser Stelle auch, dass der Erhalt der Akkommodationsfähigkeit meist nicht mehr angestrebt wird, da bei einem Großteil der DMEK-Patienten eine Presbyopie bereits manifest ist. [132] Ist die Akkommodation intakt, empfiehlt es sich natürlich die eigene Linse zu belassen, sofern diese weitgehend klar erscheint. [24, 168]

Initiale Bedenken hinsichtlich eines kombinierten Vorgehens wurden in Zusammenhang mit dem bei der Phakoemulsifikation verwendeten Viskoelastikums geäußert. Die Angst einer Transplantatdehiszenz stand dabei im Vordergrund. [69, 89] Verschiedene Studien weisen aber aktuell darauf hin, dass von einer Triple-DMEK hinsichtlich des Auftretens postoperativer Komplikationen kein signifikant höheres Risiko ausgeht. Neben der Transplantatdehiszenz wurden dabei auch ein Transplantatversagen und die intraokuläre Druckerhöhung untersucht. [89, 132]

Andere Studien beschreiben die Linsenkalzifikation als Komplikation nach Triple-DMEK. Jedoch ist die Inzidenz mit $<2 \%$ gering. [39, 118] Das zystoide Makulaödem

hingegen ist mit einer Manifestationswahrscheinlichkeit von 10 % häufig, lässt sich jedoch nach aktuellem Wissensstand durch eine postoperative Steroidprophylaxe gut abwenden. [91, 118, 170]

Dennoch ist der Eingriff natürlich nicht gänzlich komplikationslos. Eine herausfordernde Aufgabe stellt die Pupillensituation unter der Operation dar. Während sich für die Kataraktoperation eine Mydriasis empfiehlt, um den ungehinderten Zugang zur Linse zu gewährleisten, findet die DMEK-Operation regelhaft in Miosis statt, um schädigende Kontakte des Transplantates mit der Linse zu vermeiden. Abweichend vom DMEK-Eingriff wird daher bei der Triple-DMEK ein kurz wirksames Medikament zur Erweiterung der Pupillen präoperativ verabreicht. [132] Bei den Patienten dieser Studie wurde Tropicamid und Phenylephedrin verwendet. Nach ggf. erfolgter Platzierung der Kunstlinse in der Hinterkammer wurde mittels Acetylcholineingabe in die Vorderkammer eine rasche Miosis induziert und mit der DMEK begonnen.

1.6 Hornhautbanken

Dr. Richard Townley Paton eröffnete 1944 in New York erstmals eine Augenbank. Eine stetige Weiterentwicklung der chirurgischen Techniken und der Organkonservierung führten zu einer wachsenden Nachfrage an Spendergewebe aufgrund verbesserter Erfolgsraten. Seit den 1980er Jahren stellen immer mehr Hornhautbanken die Verfügbarkeit transplantierbarer Hornhäute sicher. Derzeit gibt es in Deutschland 27 Hornhautbanken. [162] Am 1. April 1998 wurde die Mitteldeutsche Corneabank Halle eingerichtet. [130] Der damalige Direktor der Universitäts-Augenklinik Halle, Prof. Dr. med. Gernot Duncker, gründete zusammen mit Prof. Dr. med. Frank Wilhelm und Dr. med. Timm Bredehorn-Mayr diese Gewebebank. Bereits 2002 schloss die Mitteldeutsche Corneabank Halle einen Kooperationsvertrag mit der DSO-G, der Vorgänger-gesellschaft der Deutschen Gesellschaft für Gewebetransplantation. Die DGFG realisiert seit ihrer Gründung mit Inkrafttreten des Gewebegesetzes im Jahr 2007 die Gewebespenden im Universitätsklinikum Halle. [138, 156]

Spenderauswahl

Die Hornhautspende unterliegt strengen Auflagen, die der Qualitätssicherung und dem Schutz des Empfängers vor übertragbaren Erkrankungen dienen. Von der Spende ausgeschlossen sind demnach unter anderem Personen mit

- nachgewiesener systemischer mikrobieller Allgemeininfektion
- einer Sepsis durch unbekannte oder multiresistente bakterielle Erreger
- einer Lokalinfektionen des Auges
- zentralnervösen Erkrankungen unklarer Genese
- übertragbarer spongiformer Enzephalopathie
- positiver Testung auf Hepatitis B/C oder HIV

- einem der gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhten Risiko für eine Hepatitis B/C oder HIV-Infektion

Zudem sind Spender ungeeignet, sofern das Intervall zwischen Herz-Kreislaufstillstand und Hornhautentnahme mehr als 72 Stunden beträgt. [72]

Etwa 75 % der Hornhäute werden nach entsprechender Qualitätssicherung durch die Mitteldeutsche Corneabank für die Transplantation freigegeben. Deutschlandweit wurden im Jahr 2022 von 6022 Spenden 4406 Transplantate verpflanzt, was einen Anteil von etwa 73 % ergibt. [155, 156, 162]

Konservierung menschlicher Spenderhornhäute

In den 1970er Jahren etablierten sich zwei wesentliche Methoden zur Hornhautaufbewahrung, welche bis heute Anwendung finden. Mit der hypothermen Lagerung besteht die Möglichkeit das Spendergewebe für drei bis fünf Tage zu konservieren. Bei 4 °C werden die Hornhäute in einem mit Antibiotikum versetzten Kulturmedium aufbewahrt. Dehydrierende Agenzien wie Dextran und Chondroitinsulfat sind notwendig, um die Quellung der Hornhaut zu verhindern. Diese Form der Konservierung findet hauptsächlich in den Vereinigten Staaten von Amerika Anwendung. [158]

In Europa ist die Organkultur weitaus verbreiteter. Hier erfolgt die Lagerung bei 37 °C in einem speziellen Kulturmedium, welches mit Antibiotika und Antimykotika versetzt ist. Das Kulturmedium kann vor der Keratoplastik unkompliziert auf mikrobielle Kontaminationen getestet werden und bietet daher einen Vorteil in Hinblick auf die Qualitätssicherung. Die Aufbewahrungsdauer verlängert sich bei der Organkultivierung auf 35 Tage. Dadurch verbessert sich nicht nur die Planbarkeit der Hornhauttransplantationen, auch lässt sich die Verschwendung von Spendergewebe aufgrund des raschen Ablaufs der Haltbarkeit minimieren. Aufgrund der Abwesenheit von dehydrierenden Agenzien, muss kurz vor der Transplantation die Quellung der Hornhaut rückgängig gemacht werden. Das geschieht durch die Überführung des Gewebes in ein mit Dextran versetztes Medium. [138, 154] Neuerdings wird jedoch gerade bei der DMEK immer öfter von der Dextran-Entquellung abgesehen. Das Fehlen des Stromas macht eine Entquellung verzichtbar. Gleichzeitig können die Endothelzellen vor den potenziell toxischen Eigenschaften des Dextrans bewahrt werden. [141, 143, 170]

Ob das klinische Ergebnis nach Transplantationen von Hornhäuten unterschiedlicher Konservierungsverfahren gleich ist, bleibt weiterhin umstritten. Weitere klinische Studien sind diesbezüglich wünschenswert. Bisher kann daher nur festgehalten werden, dass die Qualität längerfristig organkulturell gelagerter Spenderlamellen mit der Qualität der Hornhäute unter kürzerer hypothermer Lagerung vergleichbar ist. [154]

Gesetzliche Grundlagen

Hornhautbanken unterliegen heutzutage strengen Qualitätsanforderungen und umfangreichen Reglementierungen, die durch verschiedene Gesetzestexte festgelegt sind. Im Folgenden sollen daher nur die groben Rahmenbedingungen des gesamten Transplantationsprozesses aufgezeigt werden.

Bis am 1. Dezember 1997 das erste Transplantationsgesetz verabschiedet wurde, unterlagen Spende und Entnahme der Hornhäute keinen bedeutenden Auflagen. Im August 2000 veröffentlichte die Bundesärztekammer eine weitere Handlungsanweisung zum Führen einer Hornhautbank. Durch zusätzliche Richtlinien wurden die Spende und Aufbereitung, der Vertrieb und die Verpflanzung der Hornhäute immer strikter geregelt. Die deutsche Umsetzung dieser europäischen Richtlinien erfolgte in Form des Gesetzes über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen. Dieser Gesetzestext wurde im Jahr 2007 vom Paul-Ehrlich-Institut abgesegnet und nach § 16b TPG verabschiedet.

Die Zuteilung eines Transplantats zu einem Empfänger soll den allgemein anerkannten Allokationskriterien folgen. Demnach sollen insbesondere die Dringlichkeit und die Erfolgsaussichten des Eingriffs über die Vergabe an Patienten auf der Warteliste entscheiden. [138, 158]

Vorpräparierte Hornhautlamellen

Seit 2015 besteht eine neue Möglichkeit für Operateure die Präparation der Spenderlamelle in fremde Hände abzugeben. Die LaMEK und LaMEK preloaded sind vom Paul-Ehrlich-Institut genehmigte Gewebezubereitungen, welche die Deutsche Gesellschaft Gewebetransplantation als einzige Einrichtung in Deutschland in Verkehr bringen darf. Dahinter verbirgt sich die Belieferung der Kliniken mit vorpräparierten Hornhautlamellen. [7, 40, 149] Die Gewebebanken garantieren bei der Herstellung vorgeschchnittener Transplantate höchste Reinheits- und Qualitätsstandards. Es bietet sich der Vorteil einer qualitätssichernden Kontrolle nach erfolgter Präparation. Eine exakte Beurteilung der Endothelzellichte ist somit noch vor der Transplantation möglich. Zudem werden die Morphologie und die Vitalität der Zellen evaluiert. [95, 99, 102]

Retrospektive Arbeiten belegen sowohl ein geringeres Verschnittisiko im Operationssaal, als auch ein Rückgang der Re-Operationsnotwendigkeit durch die Arbeit mit einem gebrauchsfertigen Hornhauttransplantat für die DMEK. [7, 138, 149]

2. Zielstellung

Anhand einer gezielten Datenauswertung, soll die Sicherheit und die Effektivität der modernen Endothelzelltransplantation im Rahmen einer DMEK an der Universitätsklinik und Poliklinik für Augenheilkunde in Halle beurteilt werden. Die vorliegende Arbeit untersucht dazu das visuelle Outcome in Hinblick auf patienten- und transplantat-abhängige Einflussgrößen und versucht folgenden Fragestellungen nachzugehen:

- Wie ist der Einfluss der Ausgangs- und Verlaufswerte für bestkorrigierten Visus, Endothelzellzahl, Pachymetrie und Tonometrie auf das visuelle Outcome zu beurteilen?
- Gibt es Unterschiede hinsichtlich der Visus- und Endothelzellentwicklung nach Triple-DMEK im Vergleich zur DMEK?
- Wie wirken sich die initiale Transplantatzellzahl und -größe, die Kultivierungsdauer und die Zeitspanne vom Beginn der Entquellung bis zur Operation auf die Endothelzellzahl aus?
- Gibt es Einflüsse individueller Spendereigenschaften auf den Endothelzellverlust?
- Inwiefern ist anhand unterschiedlicher Vorerkrankungen des Patienten eine Aussage über die postoperative Visusprognose möglich?
- Des Weiteren stellt sich die Frage, wie zufrieden die Patienten mit dem Ergebnis nach der DMEK-Operation sind, und welchen subjektiven Einfluss der Eingriff auf ihre Lebensqualität genommen hat.

3. Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende monozentrische klinische Studie untersucht insgesamt 207 Augen, die sich vom 01.01.2019 bis zum 31.12.2020 für eine DMEK-Operation an der Universitäts-Augenklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg entschieden haben. Alle Operationen wurden von Prof. Dr. med. habil. Thomas Hammer durchgeführt. Die retrospektive Datenerhebung stützt sich auf Befunde der Vor- und Kontrolluntersuchungen, sowie auf Dokumentationsunterlagen der Mitteldeutschen Corneabank Halle.

Die erfassten Größen werden im Folgenden gelistet:

- Alter und Geschlecht des Patienten
- bestkorrigierte Sehschärfe, Pachymetrie und Tonometrie des Patienten
- Endothelzellzahlmessung (Zellzahl; Zelldichte; prozentualer Anteil der Polymegastemen, durchschnittliche Zellgröße mit Standardabweichung, minimale und maximale Zellgröße)
- Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankung des Patienten
- Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten durch den Patienten
- Zelldichte des Transplantates
- freie optische Zone des Transplantates
- Zeitraum vom Beginn der Entquellung der Spenderhornhaut bis zur Transplantation
- Kultivierungsdauer der Transplantate
- Alter und Geschlecht des Spenders
- Komplikationen unter der postoperativen Therapie

Bei 72 Patientenaugen lagen vollständige Datensätze im vorgegebenen Erhebungszeitraum als Voraussetzung für den Studieneinschluss vor. Primärer Endpunkt der Untersuchung ist die Visus- und Endothelzelldichteentwicklung. Diesbezüglich erfolgte die Analyse der Rahmenbedingungen für ein optimales visuelles Outcome nach einer DMEK bzw. Triple-DMEK.

Als sekundärer Endpunkt wird die Patientenzufriedenheit betrachtet. Mit Hilfe einer Patientenbefragung erfolgte die Evaluation der Zufriedenheit mit dem Operationsergebnis. 100 Patienten nahmen an der Befragung teil. Allen Patienten wurde Informationsmaterial ausgehändigt und ein Ansprechpartner für Fragen und Unklarheiten zur Verfügung gestellt. Alle Studienteilnehmer gaben Ihre schriftliche Einwilligung zur Verwendung ihrer Daten im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit. Eine Bewilligung dieser retrospektiven Untersuchung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg war nach Rücksprache mit dem Betreuer nicht notwendig. Die Ergebnisse dieser Studie wurden orientiert an den Fragestellungen ausgewertet und diskutiert.

3.2 Patientenkollektiv

Alle Patienten, die im genannten Zeitraum eine DMEK-Operation oder eine Triple-DMEK-Operation in der Universitäts-Augenklinik in Halle erhielten, wurden unabhängig von der Indikationsstellung und dem Vorliegen von Begleiterkrankungen, bestehender medikamentöser Therapie des zu operierenden Auges oder ophthalmologischen Voroperationen potenziell berücksichtigt. Auch die beidseits operierten Patienten wurden nicht ausgeschlossen. Die vergleichende Betrachtung erfolgte zudem unabhängig von Geschlecht und Alter. Berücksichtigt wurden im Endeffekt alle Patientenaugen, bei denen mindestens eine Voruntersuchung und zwei Nachuntersuchungen im vorgegebenen Zeitraum erfolgt sind.

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine Fuchs'sche Endotheldystrophie diagnostiziert. 39 Patientenaugen waren pseudophak. 28 Patientenaugen erhielten einen kombinierten Eingriff in Form einer Triple-DMEK. Vier Augen waren von einer Makuladegeneration betroffen, fünf von einem Offenwinkelglaukom. Bei insgesamt 13 Augen war ein Diabetes mellitus Typ 2 des Patienten vorbekannt. Bei 21 Augen nahmen die Patienten regelmäßig blutverdünnende Medikamente ein. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 71 Jahre bei einem Anteil von 29 Männern und 43 Frauen. (Abb. 4)

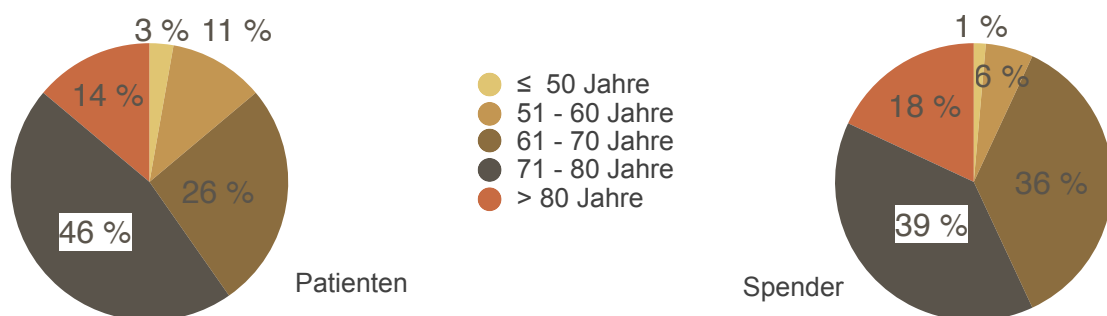


Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten (links) und Spender (rechts)

3.3 Transplantat

Die Universitäts-Augenklinik in Halle bezieht ihre Transplantate seit über 20 Jahren von der Mitteldeutschen Corneabank Halle. Die Anforderungen an das Spendergewebe und die Transplantatvergabe sind klar definiert und folgen den Vorgaben durch die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Hornhautbanken und den Leitlinien der Bundesärztekammer. Von der Spende ausgeschlossen sind unter anderem Hornhäute mit einer Endothelzellichte < 2000 Zellen/mm² sowie eine nachweisliche Infektionen des Spenders (siehe auch Abschnitt 1.6 - Hornhautbanken, Senderauswahl). [155, 106]

Eine Entnahme des Hornhautscheibchens beim Spender ist grundsätzlich bis zu 72 Stunden nach dem Kreislaufstillstand möglich.

Eine Einlagerung bis zum Präparationszeitpunkt unmittelbar vor der Operation, erfolgt in der Regel für mindestens fünf bis sieben Tage in einem organischen Kulturmedium bei 37 °C, um eine Kontamination des Spendergewebes sicher ausschließen zu können. Die Kultivierung ist für eine Dauer von bis zu 35 Tagen vertretbar. Da die Hornhaut in diesem Zeitraum stark quillt, wird sie zwei bis vier Tage vor der Operation in ein spezielles Medium zur Entwässerung überführt. [72, 66] Die mittlere Kultivierungsdauer betrug im Rahmen dieser Studie 21 ±4 Tage.

Zusätzliche Spenderinformationen wurden freundlicherweise von der Mitteldeutschen Corneabank Halle zur Verfügung gestellt. Das durchschnittliche Spenderalter lag bei 72 Jahren bei einem Anteil von 38 Männern und 34 Frauen. (Abb. 4)

41 Transplantate stammten aus der Mitteldeutschen Corneabank Halle. Die übrigen Transplantate stammten aus Hornhautbanken in Hannover (n = 3), Schwerin (n = 13), Rostock (n = 5), Greifswald (n = 3), Kiel (n = 1), Sulzbach (n = 4), Heidelberg (n = 2).

3.4 Biometrische Datenanalyse

Die Dokumentation der Befunde erfolgte tabellarisch mit der Apple Software Numbers. Im Anschluss an die Datenerhebung erfolgte die Analyse mithilfe von Microsoft Excel (Version: 16.63) und IBM SPSS Statistics (Version: 26).

Für die empirischen Daten wurden der Median und der Mittelwert mit Standardabweichung errechnet. Zudem wurde der minimale und maximale Wert ermittelt. Zur Darstellung von Beobachtungen wurden Boxplots erstellt. Zur Visualisierung denkbarer Einflüsse verschiedener Parameter auf den endgültigen Visus und die Endothelzell-dichte wurden Streudiagramme erstellt. Komplikationen und Risikofaktoren, die ausschlaggebend für die Visusprognose sind, wurden in eine tabellarische Übersicht gebracht und graphisch dargestellt. Die Überprüfung hinsichtlich einer statistischen Signifikanz erfolgte je nach Betrachtung mittels t-Test oder linearer Regression. Hierfür wurde ein p-Wert <0,05 als statistisch signifikant definiert.

3.5 Operationsverfahren

Die DMEK wurde angelehnt an die von Melles et al. entwickelten Vorgehensweise von Prof. Dr. med. habil. Thomas Hammer durchgeführt. [4] Es handelt sich um eine anspruchsvolle chirurgische Technik, bei der sowohl die schonende Präparation der Spenderlamelle, als auch die Transplantatausbreitung und -positionierung im Empfängergeraue manuelles Geschick erfordert. Zum Erhalt der funktionsfähigen Spender-Endothelzellen kommt einem wenig manipulativem Vorgehen die größte Bedeutung zu. [13, 57, 78, 79, 80]

Alle Patienten erhalten in Vorbereitung auf die Operation eine YAG-Iridotomie zur Prophylaxe eines therapieassoziierten Winkelblockglaukoms in Allgemeinanästhesie. Der Eingriff findet bei allen Patienten in Miosis statt. Dazu werden präoperativ

Pilocarpin Augentropfen verabreicht bzw. wird bei Triple-DMEK-Patienten nach der Katarakt-Operation Acetylcholin in die Augenvorderkammer eingegeben.

Die Präparation des Transplantates findet jeweils unmittelbar vor der Operation durch den Operateur selbst statt. Dazu wird die Corneoskleralscheibe aus der Gewebebank auf einer Haltevorrichtung platziert. Das oben aufliegende Endothel wird mit Trypanblau angefärbt (Vision Blue® 0,06 %). Nach Aufsuchen der Schwalbe Linie im Grenzbereich zwischen Hornhautendothel und Trabekelmaschenwerk, beginnt die Lösung der Descemet-Membran von peripher nach zentral. Es kann vorkommen, dass bei diesem Vorgang das hauchdünne Transplantat radiär einreißt. In diesem Fall wird empfohlen den Riss zur Peripherie hin zu erweitern, um ein Fortschreiten der Risskante nach zentral zu vermeiden. [97] In einem nächsten Schritt erfolgt die Anlage von Orientierungsmarken. Diese dienen dazu, das Transplantat später Seitenkonform im Empfängerauge zu platzieren und somit ein primäres Transplantatversagen aufgrund einer Dislokation zu vermeiden. (Abb. 5)

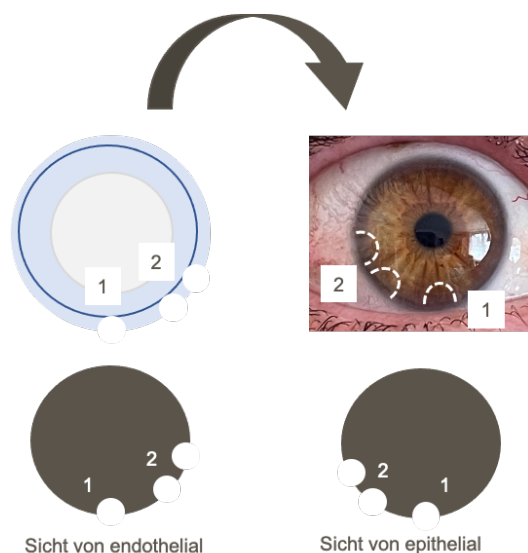


Abbildung 5: Trepanationsmarken des DMEK-Transplantates [90, eigene Darstellung]

Der Trepanationsdurchmesser wird anhand individueller Patienteneigenschaften bspw. Geschlecht und Größe zwischen 7,5 mm und 9,5 mm gewählt. Bei erfolgreicher und vollständiger Ablösung der ca. 15 µm starken Descemet-Endothelschicht vom Stroma, formt die Lamelle aufgrund bezeichnender elastischer Eigenschaften eine Rolle, bei der das Endothel in der Regel auf der Außenseite liegt. (Abb. 6 Bild 2)

Bis zum Verpflanzen des Fremdgewebes erfolgt die Aufbewahrung in einem Organkulturmedium. Anschließend werden bei dem Patienten drei Parazentesen bei 10, 12 und 2 Uhr angelegt. Über diese Arbeitskanäle erfolgt zunächst die Descemetorhexis mit einem Durchmesser von 9 mm. Die zuvor abpräparierte

Spenderlamelle wird in eine Glaskartusche (Fa. Geuder) geladen und über einen 2,4 mm großen Arbeitstunnel bei 12 Uhr in die Vorderkammer eingebracht.

Anschließend wird Luft mit einem Anteil von 20 % Schwefelhexafluorid (SF₆) in den Raum zwischen Empfängerhornhaut und Spenderlamelle eingebracht. Ein sanftes Ausstreichen der Hornhautoberfläche genügt in der Regel, um das Transplantat zu entrollen und korrekt zu positionieren. (Abb. 6 Bild 3, 4)

Das SF₆-Gasgemisch wird nun wieder entfernt und im Anschluss unverzüglich erneut, jedoch diesmal unterhalb der Spendermembran eingegeben. Dabei ist darauf zu achten, dass die Vorderkammer vollständig mit dem Gasgemisch gefüllt wird. Alternativ kann bei guter Transplantatlage auch gleich das Luft-Gas-Gemisch unter die Spendermembran gegeben werden. (Abb. 6 Bild 5, 6)

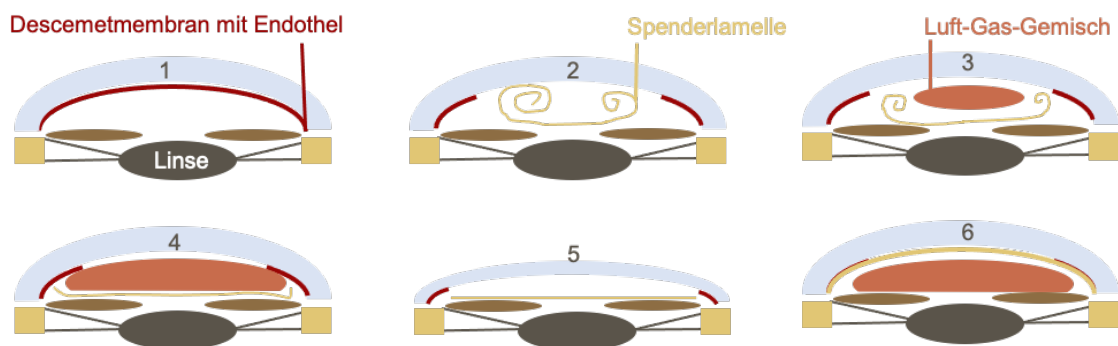


Abbildung 6: Schema zum Ablauf des DMEK-Verfahrens [13, eigene Darstellung]

Zum Abschluss der Operation wird intraoperativ Dexamethason zur Prophylaxe einer Immunreaktion und Gentamycin zur Infektionsprophylaxe subkonjunktival verabreicht. Ebenso erfolgt die Applikation von Isopto-Max® Augensalbe. Diese enthält 1 mg Dexamethason, 3500 I.E. Neomycin Sulfat sowie 6000 I.E. Polymyxin-B-sulfat und dient ebenfalls der Infektionsprophylaxe. Zudem erfolgt zur Glaukomprophylaxe die Gabe von 500 mg Acetazolamid intravenös (Diamox®) und im Sinne der Prophylaxe einer Immunreaktion die Gabe von 200 mg Prednisolon intravenös.

Erste Operationserfolge in Form einer Entquellung des Stromas und damit einer Aufklärung der Cornea, können manchmal bereits wenige Tage nach dem Eingriff beobachtet werden. In Abhängigkeit der Ausprägung des cornealen Vorbefundes und des postoperativen Verlaufes sind manche Erfolge aber auch erst innerhalb mehrerer Wochen zu verzeichnen. [24, 57, 68, 59, 60]

3.6 Postoperatives Management

Unmittelbar postoperativ wird eine Rückenlagerung für zwei Tage bei einer zu 75 % mit dem Gasgemisch gefüllten Augenvorderkammer angestrebt. Den Patienten wird

niedermolekulares Heparin gewichtsadaptiert verabreicht. Eine individuelle Risikobewertung hinsichtlich des Auftretens thrombembolischer Ereignisse fließt in die Planung der postoperativen Mobilisierung mit ein. [13] Eine behutsame, alternierende Lagerung des Kopfes kann zur optimierten Gas-Endothel-Berührung vorgenommen werden. [25, 28]

Noch am Operationstag erfolgt eine Spaltlampenuntersuchung und die Kontrolle des intraokulären Drucks. Der stationäre Aufenthalt erstreckt sich planmäßig über drei bis vier Tage.

Die standardisierte Entlassmedikation umfasste jeweils:

- Pilocarpin hydrochlorid Augentropfen (Spersacarpin® 1 %) dreimal täglich einen Tropfen zur Vorbeugung von Augeninnendruckspitzen
- Prednisolon 21-acetat Augentropfen (Inflanefran forte®) fünfmal täglich einen Tropfen im Rahmen der Prophylaxe einer Immunreaktion, die Tropfen sollten alle sechs Wochen um einen Tropfen reduziert werden, ein Tropfen sollte dauerhaft erhalten werden
- HYLO GEL® Tränenersatzmittel im Sinne einer Befeuchtung des Auges fünfmal täglich fortlaufend über ein Jahr
- ODM5® Augentropfen (5 % NaCl, 0,15 % Hyaluronsäure) fünfmal täglich für vier bis sechs Wochen zur Reduktion des Hornhautödems
- Ofloxacin-Augentropfen (Floxal EDO®) fünfmal täglich zur Infektionsprophylaxe in der ersten postoperativen Woche
- Prednisolon 80 mg per os einmal täglich im Rahmen der Prophylaxe einer Immunreaktion, alle zwei Tage sollte die Dosis um 20 mg reduziert werden
- Pantoprazol 20 mg per os einmal täglich als Magenschutz, solange Prednisolon eingenommen wird
- Dekristol 20.000 IE einmal wöchentlich zur Osteoporoseprophylaxe mindestens über den Zeitraum der Prednisoloneinnahme

3.7 Techniken der ophthalmologischen Befundung

Bei jedem Vor- und Kontrollbesuch im Rahmen des Transplantationseingriffs wurde das Auge des Patienten mit einem routinierten Untersuchungsschema befundet. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die Techniken zur Erhebung des ophthalmologischen Status gegeben werden.

Das binokuläre Spaltlampenmikroskop ermöglicht eine Beurteilung der Hornhautschichten mit acht bis 40-facher Vergrößerung. Je nach Fragestellung kann durch Adjustierung der Beleuchtung die Morphologie der Cornea im Lichtschnitt beurteilt werden. Die Dicken- und Tiefenbestimmung ist durch eine direkte Beleuchtung möglich. Die indirekte Beleuchtung bietet zudem die Gelegenheit leichte

Hornhautödeme zu eruieren. Zarte endotheliale und epitheliale Beschläge, sowie minimale Vaskularisationen sind durch eine retrograde Beleuchtung darstellbar. [1, 2] Zur Ermittlung des objektiven Seheindrucks wird die Refraktion mithilfe des Refraktometers bestimmt. Ein subjektiver Abgleich erfolgt in Form einer Visusbestimmung mittels Sehtafel. Der Visus berechnet sich dann jeweils aus der Ist-Entfernung, bei dem die die Testzeichen noch regelrecht erkannt wurden, geteilt durch die vorgegebene Soll-Entfernung. Die bestkorrigierte Sehschärfe wird sowohl unkorrigiert als auch nach optimal korrigierenden Maßnahmen durch den Phoropter dokumentiert. Als Kennzeichnung erhalten die Werte entsprechend den Zusatz sc (sine correctione) bzw. cc (cum correctione). [1, 2]

Die Messung des Augeninnendruckes ist im Rahmen eines Hornhautödems keine unproblematische Thematik und bedarf daher an dieser Stelle einer differenzierten Betrachtung. Als Standardverfahren hat sich die Goldmann Applanationstonometrie etabliert, welches auch bei den Studienteilnehmern zur Bestimmung des intraokulären Drucks angewandt wurde. Da es durchaus physiologische Schwankungen in der zentralen Hornhautdicke gibt, welche in Verbindung mit falsch hohen bzw. falsch niedrigen Messergebnissen stehen können, wurde eine Methode zur Korrekturberechnung entwickelt. In der von der Arbeitsgruppe Kohlhaas et al. vorgestellten Dresdner Korrekturtabelle wird eine Standardhornhautdicke von 550 μm festgelegt. Bei einer Abweichung von 25 μm schlägt diese Betrachtung einen Korrekturfaktor von 1 mmHg vor, welcher bei einer dickeren Cornea vom Messwert abgezogen und bei einer dünneren Cornea addiert wird. [120] Problematisch ist diese Betrachtung dahingehend, dass es sich bei einem Stromaödem um eine pathologische Dickenzunahme handelt, welche potenziell die natürliche Biomechanik der Hornhaut verändert. [119] Es gibt in der Literatur Hinweise darauf, dass die Goldmann Applanationstonometrie beim Vorliegen einer gequollenen Cornea falsch niedrige Werte liefert. [97] Andere Quellen postulieren die Verlässlichkeit dieser Methode sowohl bei Patienten mit Fuchs'scher Endotheldystrophie als auch beim Zustand nach Endotheltransplantation. [121] Entscheidend ist letztendlich die Sicherstellung einer exakten Verlaufkontrolle, um therapieassoziierte Augeninnendruckschwankungen frühzeitig zu erkennen und sie entsprechend zu behandeln. Dazu empfiehlt es sich, die initial angewandte Methode beizubehalten. [119]

Die Hornhautendothelmikroskopie bietet die Möglichkeit automatisiert eine exakte Endothelzellzählung vorzunehmen. Auch eine morphologische Evaluation ist realisierbar. Gleichzeitig wird der Pachymetriewert erhoben. (Abb. 7)

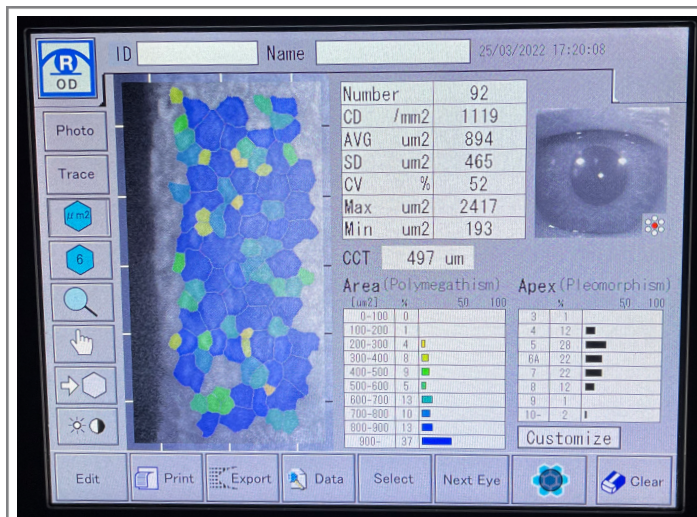


Abbildung 7: Hornhautendothelmikroskopie: Number = Endothelzellzahl; CD = Endothelzelldichte; AVG = durchschnittliche Zellgröße; SD = Standardabweichung der durchschnittlichen Zellgröße; CV = prozentualer Anteil der Polymegathismen; Max/Min = maximale/minimale Zellgröße [Tomey EM-3000, eigene Aufnahme]

Die Limitation der Hornhautendothelfotografie besteht in dem Vorhandensein ausgeprägter Hornhauttrübungen. Auch Silikonöl im Augenerinneren führt zu störenden Effekten in der Bildgebung. [1, 131] Im Rahmen dieser Studie wurde die Endothelzellzahlmessung mit dem Endothelmikroskop Tomey EM-3000 durchgeführt.

Mit der optischen Kohärenztomographie ist die nichtinvasive Befundung des vorderen Augenabschnitts mithilfe infraroter Laserstrahlen einer Wellenlänge von etwa 1300 nm möglich. Die dabei abgebildeten Strukturen lassen sich ähnlich wie bei einem histologischen Schnittbild beurteilen. [1, 52] Das Bestreben die Vorzüge der optischen Kohärenztomographie auch während des eigentlichen chirurgischen Eingriffs nutzen zu können, bestand bereits viele Jahre vor Einführung des intraoperativen OCTs. Mit der Veröffentlichung einer groß angelegten prospektiven Studie trug die Arbeitsgruppe Ehlers et al. ab dem Jahr 2014 maßgeblich dazu bei, die sichere Anwendbarkeit und den vorteilhaften Nutzen des iOCT aufzuzeigen. Zu erwähnen sind hier die PIONEER-Studie und die DISCOVER-Studie. [41, 123]

Seit 2015 besteht auch an der Universitäts-Augenklinik in Halle die Möglichkeit des intraoperativen Echtzeit-Monitorings. Es zeichnet sich ab, dass die ergänzende optische Kohärenztomografie während des operativen Eingriffs der alleinigen Verwendung eines Operationsmikroskops überlegen ist. Des Weiteren lässt sich durch die optimierte Visualisierung dank unterbrechungsfreier Bildübertragung in Echtzeit, eine Reduktion für das Auftreten intraoperativer Komplikationen vermuten. Unter anderem ließen sich bspw. Transplantateinbußen aufgrund von prolongierten Gewebemanipulationen bei erschwerten Sichtverhältnissen in die Augenvorderkammer minimieren. [41, 123]

Mit der Revolutionierung der Keratoplastiken durch das iOCT lässt sich das Indikationsspektrum der lamellären Transplantationsverfahren erweitern. So ist bspw.

die Beurteilung der Hornhaut und die Kontrolle der Operationsschritte bis hin zum definitiven Anlegen der Spenderlamelle auch bei stark getrübter Hornhaut oder bullöser Keratopathie realisierbar. Es bedarf dennoch weiterer Studien, um den relevanten Effekt auf das Outcome lamellärer Keratoplastiken zu belegen. [41, 123]

Ein weiteres nichtinvasives bildgebendes Untersuchungsverfahren ist die Scheimpflug-Tomographie. Diese ermöglicht morphologische Veränderungen der Hornhaut, insbesondere Hornhautödeme, bereits frühzeitig zu erkennen. Zander et al. haben diesbezüglich ein Modell mit fünf Kriterien beschrieben, welches in Kombination mit subjektiven und optischen Parametern nicht nur hilft den geeigneten Zeitpunkt für die Intervention bei Patienten mit Fuch'scher Endotheldystrophie festzulegen, sondern auch eine Quantifizierung des Schweregrades der Erkrankung ermöglichen kann. Hierdurch erscheint ein Abschätzen der Ergebnisse einer endothelialen Keratoplastik möglich. [169]

3.8 Visual Function and Corneal Health Status (V-FUCHS): Ein Instrument zum Erfragen spezifischer Seheinschränkungen bei der Fuchs'schen Endotheldystrophie

Mit der Etablierung der DMEK veränderte sich auch der Zeitpunkt der Indikationsstellung zur operativen Therapie der Fuchs'schen Endotheldystrophie. Heute werden viele Patienten schon in einem frühen Stadium der Erkrankung operiert. Den optimalen Zeitpunkt für die Therapie in Form der DMEK zu finden ist essentiell, da das Risiko für dauerhafte Hornhautveränderungen mit dem Fortschreiten der Erkrankung steigt. Ein stetiger technischer Fortschritt der Messverfahren ermöglicht heute eine präzise Diagnostik pathologischer Hornhautveränderungen. [161, 168, 169]

Auch das subjektive Sehempfinden und die damit verbundene individuell empfundene Alltagseinschränkung spielt eine zentrale Rolle in der Bewertung des Erkrankungsmaßes. Diesbezüglich wurde zunächst für den englischsprachigen Raum ein standardisierter Fragebogen entworfen. Mittlerweile gibt es auch eine anerkannte deutsche Übersetzung, welche im Anhang dieser Arbeit eingesehen werden kann. Durch diese Form der standardisierten Informationsabfrage, kann eine Evaluierung spezifischer Einschränkungen durch die Fuchs'sche Endotheldystrophie erfolgen. [74] Der Fragebogen setzt sich aus acht Blendungs- und sieben Sehschärfefragen zusammen. Insbesondere finden sich darunter Fragen hinsichtlich einer reduzierten Kontrastwahrnehmung und der Veränderungen des Sehens im Tagesverlauf. Anhand des Beantwortungsmusters im Verlauf, können Aussagen über das Fortschreiten der Erkrankung getroffen werden. Diese Erkenntnisse können maßgeblich dazu beitragen einen für den Patienten günstigen Zeitpunkt für die chirurgische Intervention festzulegen. [150]

4. Ergebnisse

4.1 Visusentwicklung

Als ein primäres Endziel dieser Studie wurde die Visusentwicklung festgelegt. Die bestkorrigierte Sehschärfe wurde präoperativ, sowie im Rahmen der Follow-up Untersuchung im ersten halben Jahr und im zweiten Jahr postoperativ ermittelt. Der bestkorrigierte Visus stieg von $0,37 \pm 0,15$ präoperativ auf $0,55 \pm 0,18$ nach bis zu sechs Monaten postoperativ ($p < 0,001$) und auf $0,65 \pm 0,18$ im zweiten postoperativen Jahr ($p < 0,001$). (Abb. 8)

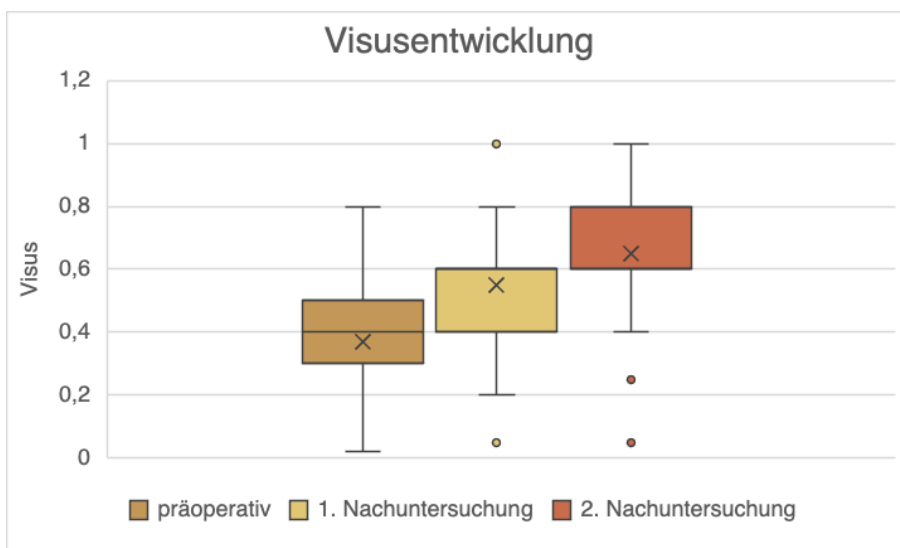


Abbildung 8: Visus zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt: präoperativ, nach bis zu sechs Monaten, nach 12 - 24 Monaten

4.2 Endothelzellzahl

Neben der Visusentwicklung stellte auch die Entwicklung der Endothelzelldichte ein primäres Endziel dieser Studie dar. Die Endothelzellzahlmessung wurde präoperativ, sowie im ersten halben Jahr und im zweiten postoperativen Jahr durchgeführt. Da für die Endothelzellzählung in der Hornhautbank andere Messinstrumente als in der klinischen Routine der Universitäts-Augenklinik verwendet wurden, können messtechnische Diskrepanzen nicht vollständig von tatsächlichen Zellzahlveränderungen abgegrenzt werden.

Die Endothelzelldichte des Transplantates fiel von 2503 ± 206 Zellen/mm² präoperativ auf 1639 ± 462 Zellen/mm² nach bis zu sechs Monaten postoperativ ($p < 0,001$) und auf 1441 ± 516 Zellen/mm² im zweiten postoperativen Jahr ($p < 0,001$). (Abb. 9) Sie nahm so im Mittel um 1062 ± 523 Zellen/mm² ab. Das entspricht etwa 42 %. (Abb. 10).

In dieser Studie konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Endothelzellverlust und der Visusentwicklung nachgewiesen werden. (Abb. 11)

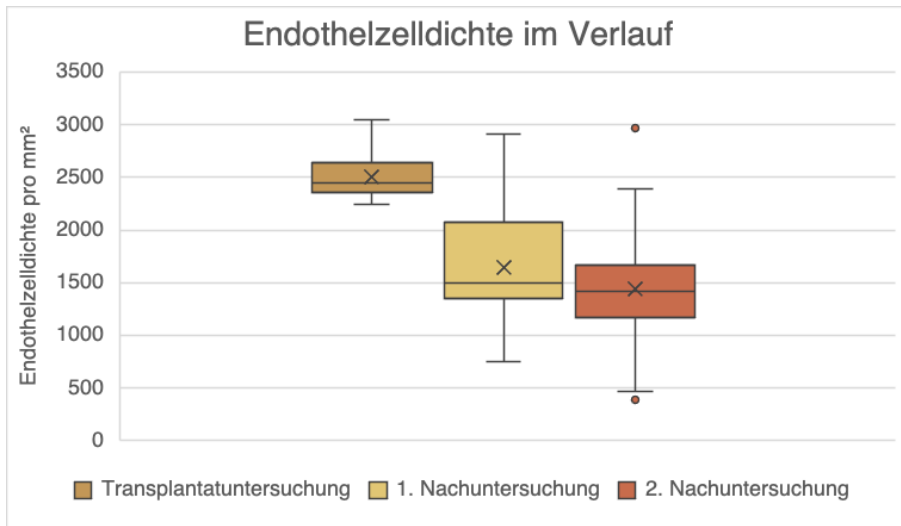


Abbildung 9: Endothelzellichte zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt: präoperativ, nach bis zu sechs Monaten, nach 12 - 24 Monaten

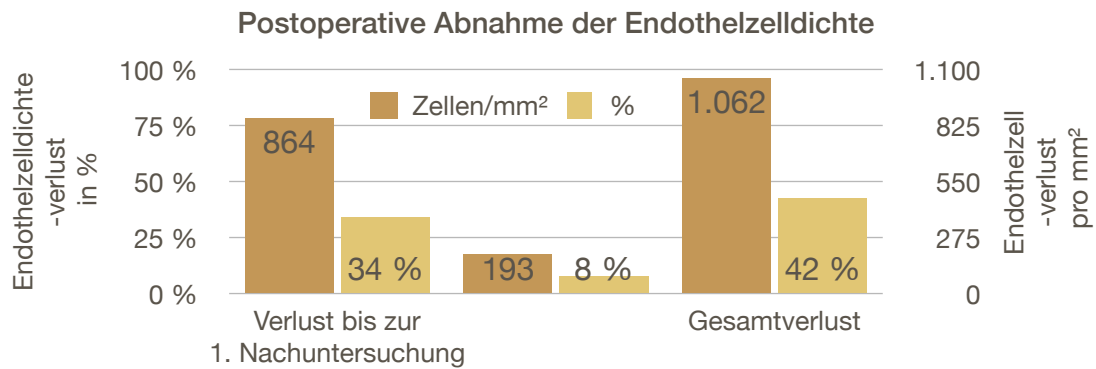


Abbildung 10: Abnahme der Endothelzellichte und prozentuale Darstellung zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt: nach bis zu sechs Monaten und nach 12 - 24 Monaten

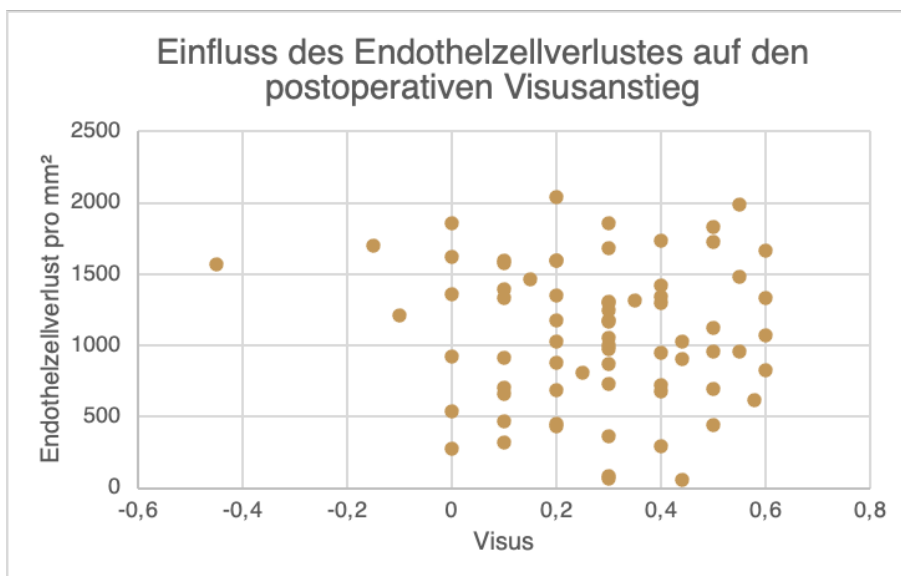


Abbildung 11: Visus in Abhängigkeit von der Abnahme der Endothelzellichte

4.3 Hornhautdicke

Die Ermittlung der Pachymetrie erfolgte bei jeder Nachsorge im Rahmen der Endothelzellzahlmessung mittels Endothelzellmikroskopie. Präoperativ wurde die zentrale Hornhautdicke anhand von Pentacam-Aufnahmen (Fa. Oculus) ermittelt. Postoperativ erfolgte die Messung mit dem Tomey EM-3000 Endothelmikroskop im Rahmen der Endothelzellzahlmessung. Aufgrund der unterschiedlichen Messtechniken prä- und postoperativ, sind geringe messtechnische Diskrepanzen zu erwarten. Die Hornhautdicke der Patienten fiel von $599 \pm 58 \mu\text{m}$ präoperativ auf $524 \pm 42 \mu\text{m}$ nach sechs Monaten postoperativ ($p < 0,001$) und auf $521 \pm 48 \mu\text{m}$ im zweiten postoperativen Jahr und nahm so insgesamt im Mittel um $78 \pm 71 \mu\text{m}$ ab ($p < 0,001$). Das entspricht etwa 13 %. (Abb. 12)

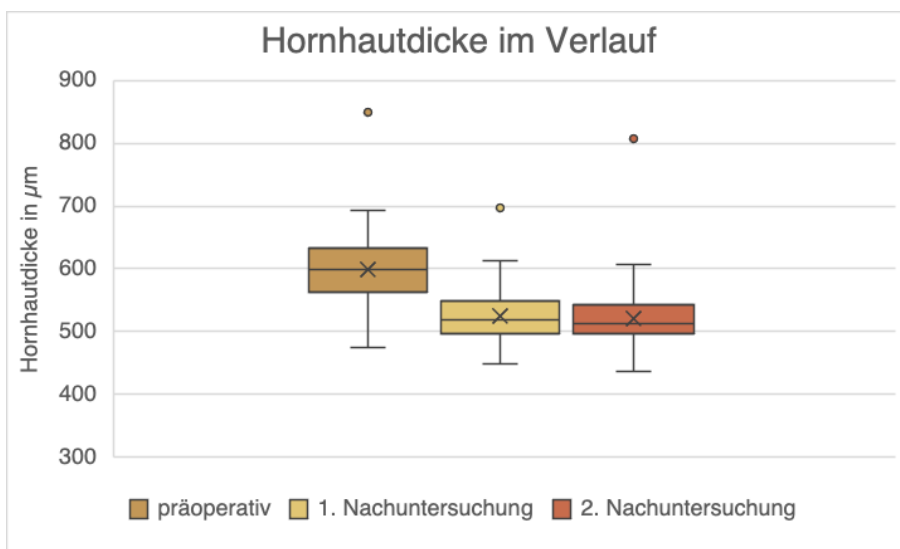


Abbildung 12: Hornhautdicke zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt: präoperativ, nach bis zu sechs Monaten, nach 12 - 24 Monaten

4.4 Augeninnendruck

Bei jeder Follow-up Untersuchung wurde der Augeninnendruck bestimmt. Die Werte wurden entweder durch die Applanationstonometrie nach Goldmann gemessen oder basierend auf einer palpatorischen Untersuchung geschätzt. Die Patienten mit einem vorbekanntem Offenwinkelglaukom ($n = 5$) wurden nicht gesondert betrachtet. Die Änderungen des Augeninnendrucks infolge der Operation waren nicht statistisch signifikant. (Abb. 13)

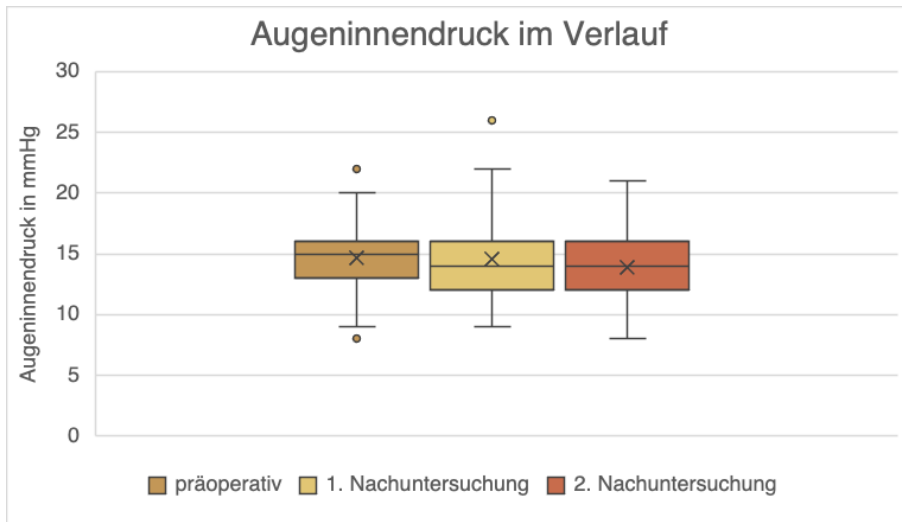


Abbildung 13: Augeninnendruck zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt: präoperativ, nach bis zu 6 Monaten, nach 12 - 24 Monaten

4.5 Triple-DMEK

Im Rahmen der Studie wurden 28 Patientenaugen nach einer Triple-DMEK untersucht. Es konnte zwischen beiden Operationsverfahren kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Visus- und Endothelzellzahlentwicklung beobachtet werden. (Abb. 14)

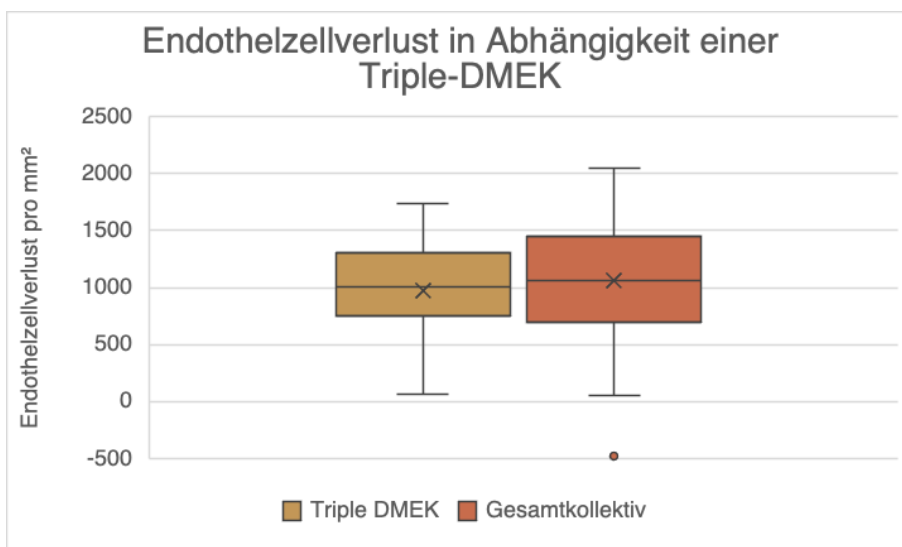


Abbildung 14: Abnahme der Endothelzelldichte nach Triple-DMEK verglichen mit dem Gesamtkollektiv

4.6 Komplikationen

Bei fünf Patientenaugen wurde im Rahmen einer Transplantatdehiszenz ein Re-Bubbling-Eingriff durchgeführt. Bei allen Patienten verlief dieser Eingriff ohne Komplikationen und das visuelle Outcome betreffend zufriedenstellend. Sechs Patienten erhielten bei dem Verdacht auf ein beginnendes Transplantatversagen eine

intrakamerale Fortecortineingabe. Ein Fortschreiten bis zum endgültigen Transplantatversagen konnte damit in allen Fällen verhindert werden. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden die Transplantatdehiszenz und die Transplantatreaktion zusammen als postoperative Komplikation erfasst. Unter dieser Betrachtung konnte weder ein Einfluss auf den Visusanstieg, noch auf die Endothelzellichteabnahme nachgewiesen werden. (Abb.15, 16) Allerdings wäre eine differenzierte Betrachtung größerer Fallzahlen interessant. Anhand der Einzelfallbeobachtung dieser Studie lässt sich ein negativer Einfluss der Transplantatdehiszenz bzw. des Re-Bubbings sowohl auf den Visusanstieg als auch auf den Endothelzellichteabnahme vermuten. Bei den Patientenaugen mit Transplantatreaktion bzw. Fortecortineingabe fanden sich verglichen mit dem Gesamtkollektiv ähnliche Ergebnisse in Hinblick auf Visusrehabilitation und Endothelzellichteabnahme. Weitere Ausführungen diesbezüglich finden sich in den Abschnitten Re-Bubbling und intrakamerale Fortecortineingabe im Diskussionsteil.

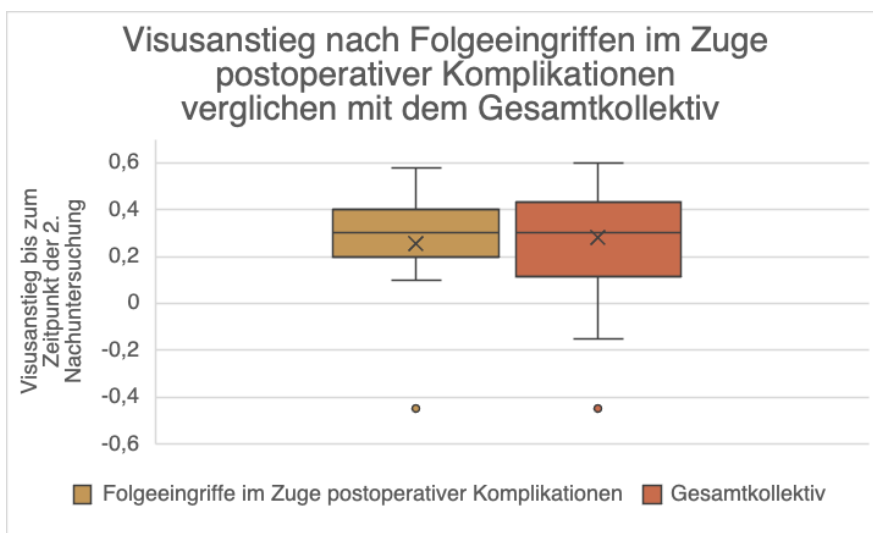


Abbildung 15: Visusanstieg nach Folgeeingriffen im Zuge postoperativer Komplikationen verglichen mit dem Gesamtkollektiv

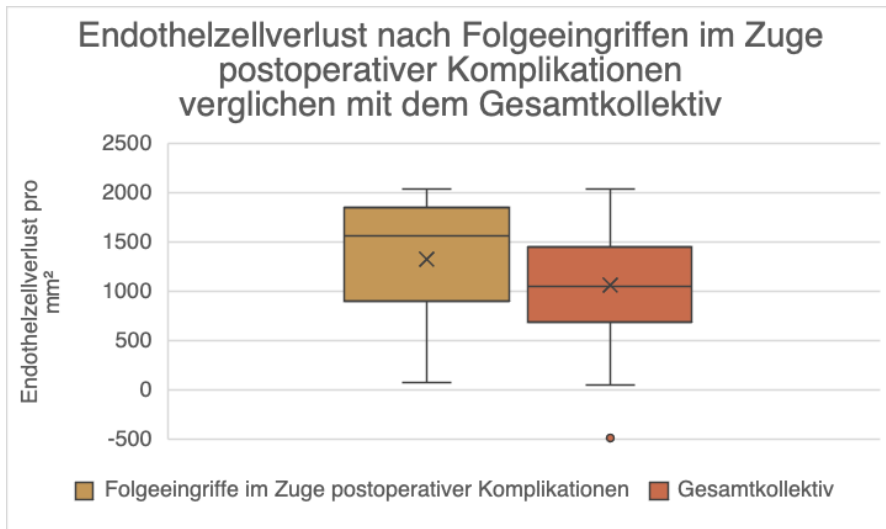


Abbildung 16: Abnahme der Endothelzelldichte nach Folgeeingriffen im Zuge postoperativer Komplikationen verglichen mit dem Gesamtkollektiv

4.7 Einfluss der Spendereigenschaften auf das visuelle Outcome

Untersucht wurde die Abhängigkeit der Visusrehabilitation und der Endothelzelldichte von unterschiedlichen spenderabhängigen Faktoren. Als mögliche Risikofaktoren wurden das Spenderalter und das Spendergeschlecht untersucht. In Hinblick auf den Visusanstieg konnte weder für das Spenderalter- noch für das Spendergeschlecht eine statistisch signifikante Assoziation herausgestellt werden. Ebenso zeigte sich für die Abhängigkeit des Endothelzellverlustes vom Spenderalter in dieser Studie keine eindeutige Assoziation. (Abb. 17) Jedoch lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem Spendergeschlecht und der Endothelzelldichteabnahme erkennen. Demnach ist der Endothelzellverlust bei weiblichen Spendern größer ($p = 0,002$). (Abb. 18)

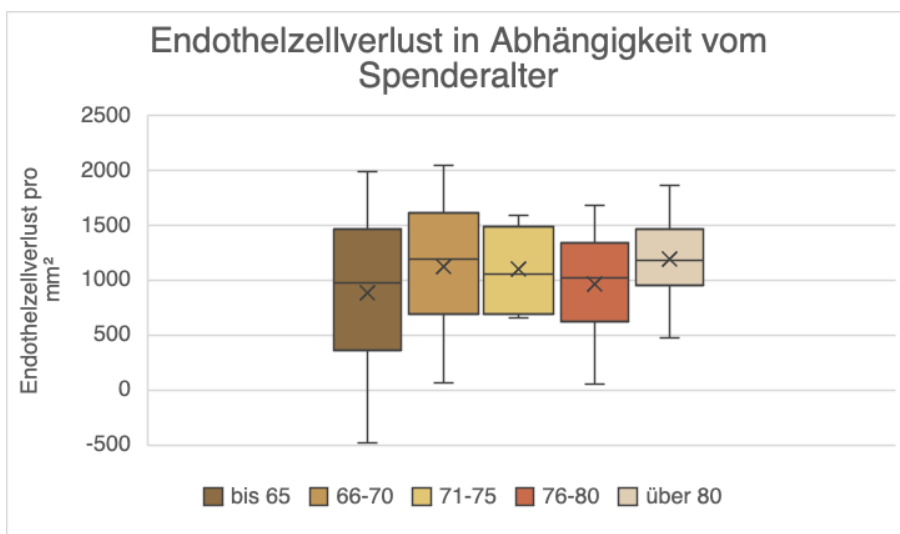


Abbildung 17: Abnahme der Endothelzelldichte in Abhängigkeit vom Spenderalter

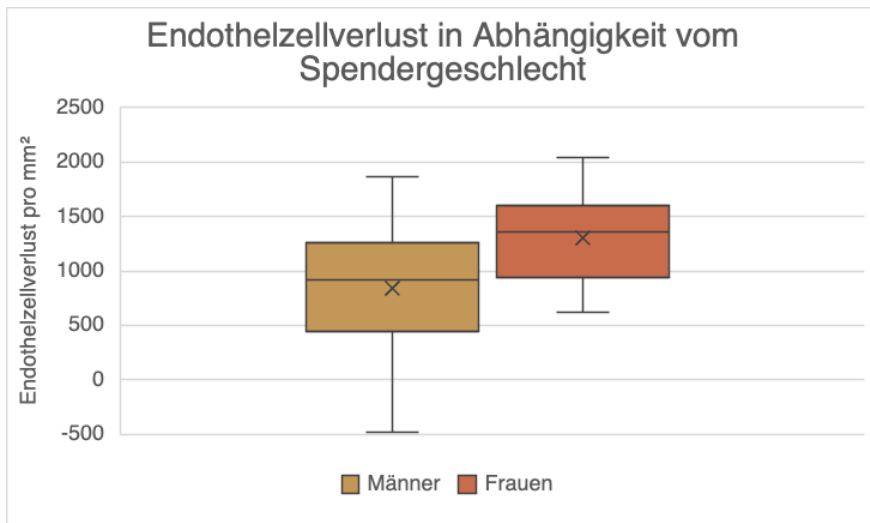


Abbildung 18: Abnahme der Endothelzellichte in Abhängigkeit vom Spendergeschlecht

4.8 Einfluss der Transplantateigenschaften auf das visuelle Outcome

Untersucht wurde die Abhängigkeit des Visus und der Endothelzellichte von verschiedenen Transplantateigenschaften. Als mögliche Risikofaktoren wurden die Ausgangsendothelzellichte, die Kultivierungsdauer und die Zeitspanne vom Beginn der Entquellung bis zur Transplantation untersucht. Beobachtet wurde zudem der Verlauf des prozentualen Anteiles der Polymegastimen und der durchschnittlichen Endothelzellgröße. Für die gängige Kultivierungsdauer von bis zu 29 Tagen, konnte keine statistisch signifikante Assoziation mit dem Endothelzellichteverlust nachgewiesen werden. (Abb. 19)

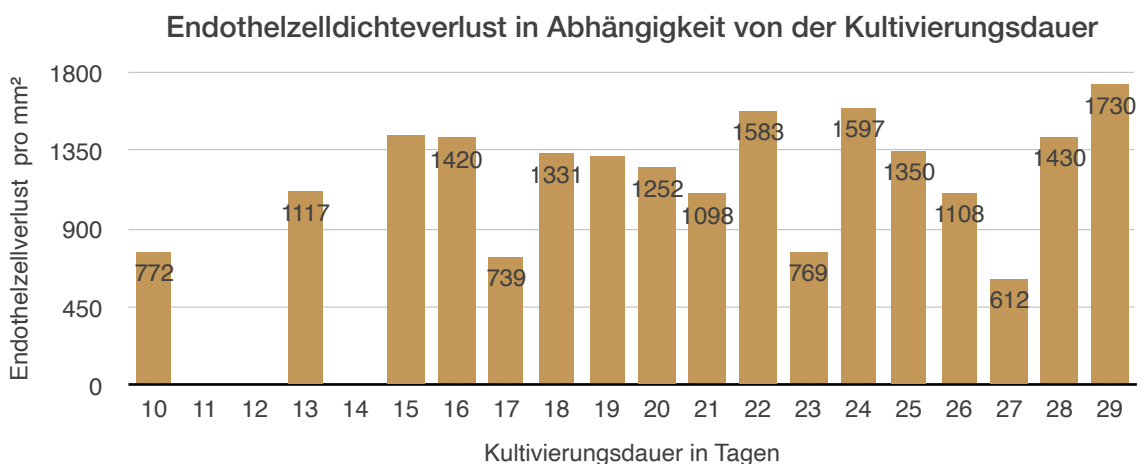


Abbildung 19: Abnahme der Endothelzellichte in Abhängigkeit von der Kultivierungsdauer

Anhand der Studiendaten lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem Endothelzelldichteverlust und der Zeitspanne zwischen Beginn der Entquellung der Spenderhornhäute und Transplantationszeitpunkt feststellen. Demnach ist der Endothelzelldichteverlust bei Spenderhornhäuten mit längerer Verweildauer im Entquellmedium (Dextran 5-6 %) größer ($p = 0,007$). (Abb. 20)

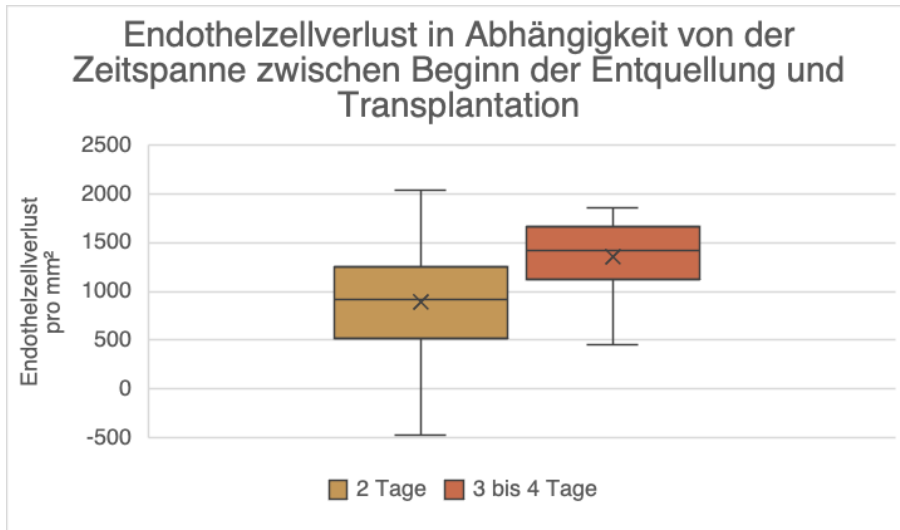


Abbildung 20: Abnahme der Endothelzelldichte nach zwei Tagen und nach drei bis vier Tagen im Dextranmedium

Zu drei verschiedenen Zeitpunkten wurde die physiologische Variation der Zellgröße des Hornhautendothels bestimmt. Der Mittelwert des Anteiles der Polymegatismen lag präoperativ bei 50 % ($n = 41$), zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung bei 43 % ($n = 72$) und zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung bei 42 % ($n = 72$).

Die Beobachtung des ausgeprägteren Polymegatismus der erkrankten Patientenhornhäute im Vergleich zu den postoperativ untersuchten Endothelzellen des Transplantates ist signifikant ($p < 0,001$). (Abb. 21)

Ein Zusammenhang zwischen dem Endothelzelldichteverlust und dem prozentualen Anteil der Polymegatismen konnte nicht nachgewiesen werden. (Abb. 22)

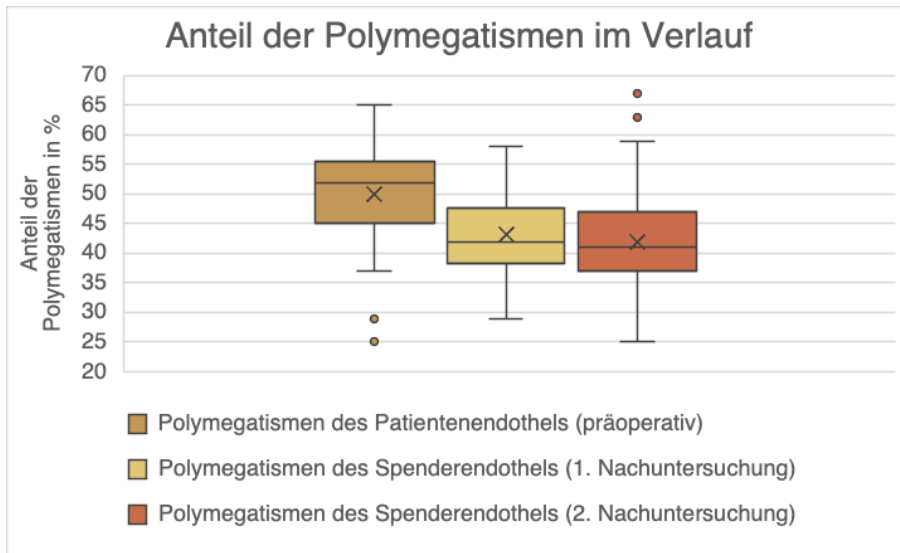


Abbildung 21: Anteil der Polymegatismen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt: präoperativ, nach bis zu sechs Monaten, nach 12 - 24 Monaten

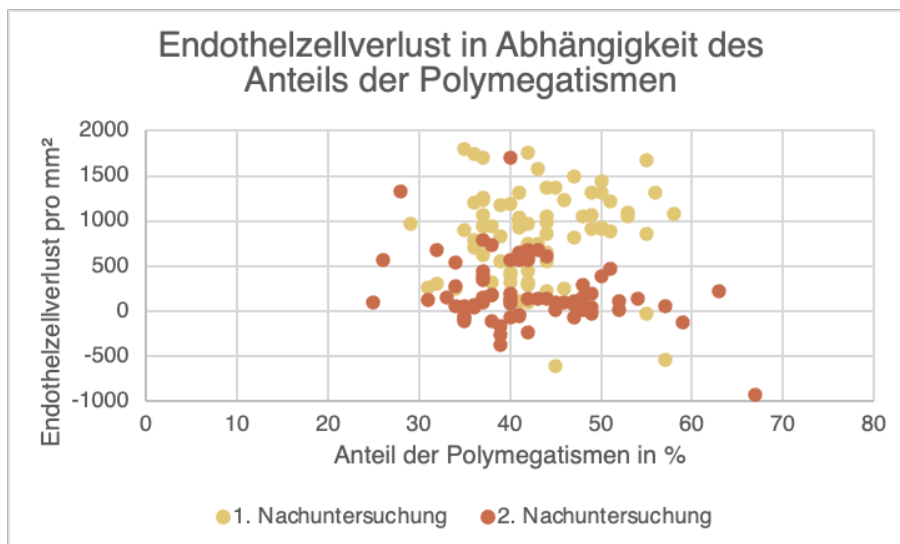


Abbildung 22: Abnahme der Endothelzellichte in Abhängigkeit des Anteiles der Polymegatismen

Zu drei verschiedenen Zeitpunkten wurde die durchschnittliche Endothelzellgröße bestimmt. Präoperativ betrug der Mittelwert der Endothelzellgröße 1046 μm^2 ($n = 41$), zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung 660 μm^2 und zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung 819 μm^2 . Die Beobachtung größerer Endothelzellen erkrankter Patientenhornhäute im Vergleich zu den postoperativ untersuchten Endothelzellen des Transplantates ist statistisch signifikant ($p < 0,001$). (Abb. 23) Das Streudiagramm zeigt den Zusammenhang zwischen zunehmender Endothelzellgröße und einem vermehrten Endothelzellverdichtungsverlust ($p < 0,001$). (Abb. 24)

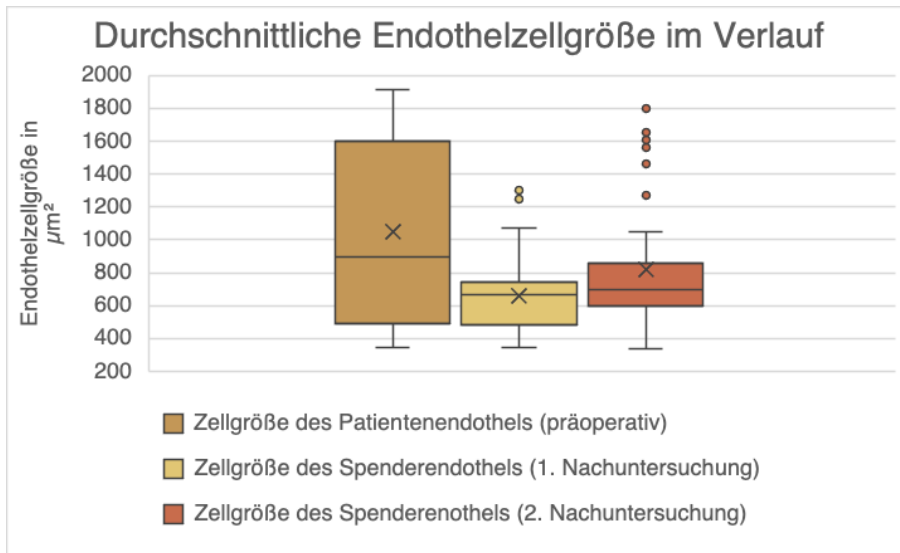


Abbildung 23: Endothelzellgröße zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt: präoperativ, nach bis zu sechs Monaten, nach 12 - 24 Monaten

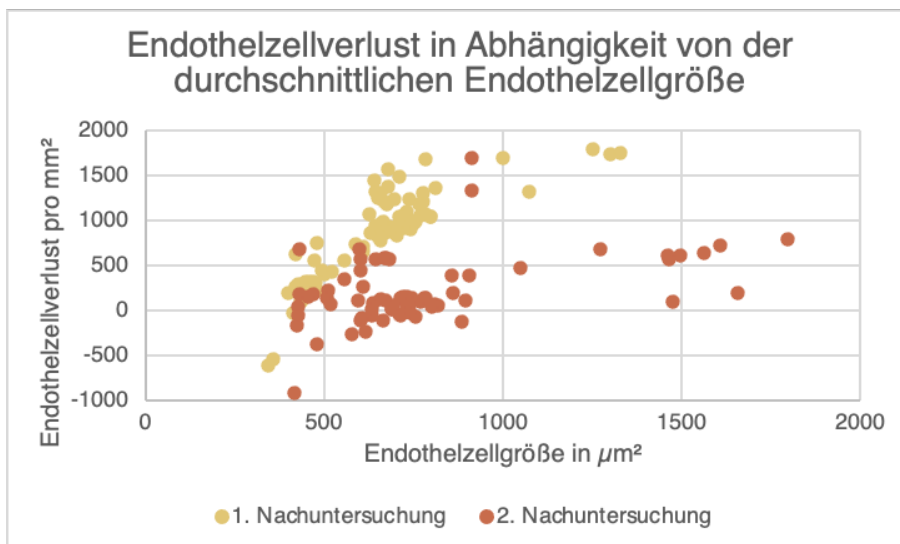


Abbildung 24: Abnahme der Endothelzelldichte in Abhängigkeit von der Endothelzellgröße

4.9 Einfluss der Patienteneigenschaften auf das visuelle Outcome

Untersucht wurde die Abhängigkeit der Endothelzelldichte von unterschiedlichen patientenabhängigen Faktoren. Als mögliche Risikofaktoren für eine geringere Endothelzelldichte wurden ein vorbestehender Diabetes mellitus Typ 2 und die Einnahme von Antikoagulantien sowie Vorerkrankungen am Auge und vorangegangene Augenoperationen untersucht. Für keinen der genannten Faktoren konnte eine statistisch signifikante Assoziation mit einem vermehrten Endothelzellverlust hergestellt werden. (Tab. 1)

Tabelle 1: Mittelwert, Standardabweichung (STABW), Minimum (Min), Maximum (Max) und von an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patienten, Patienten unter antikoagulativer Therapie und Patienten mit Vorerkrankungen bzw. -operationen verglichen mit dem Gesamtkollektiv

Endothelzellverlust in Abhängigkeit von potenziellen Risikofaktoren

Zellen/ mm ²	Diabetes mellitus II (n = 13)	Antikoagulation (n = 21)	Vorerkrankungen/ operationen am Auge (n = 19)	Gesamtkollektiv (n = 72)
Mittelwert	1052	921	1251	1.061
STABW	634	573	407	524
Min	-479	-479	658	-479
Max	1735	1859	1989	2.042

Ein Zusammenhang zwischen Vorerkrankungen bzw. -operationen am Auge und dem Visusanstieg ließ sich anhand der Beobachtungen nachweisen ($p < 0,001$). (Abb. 25)

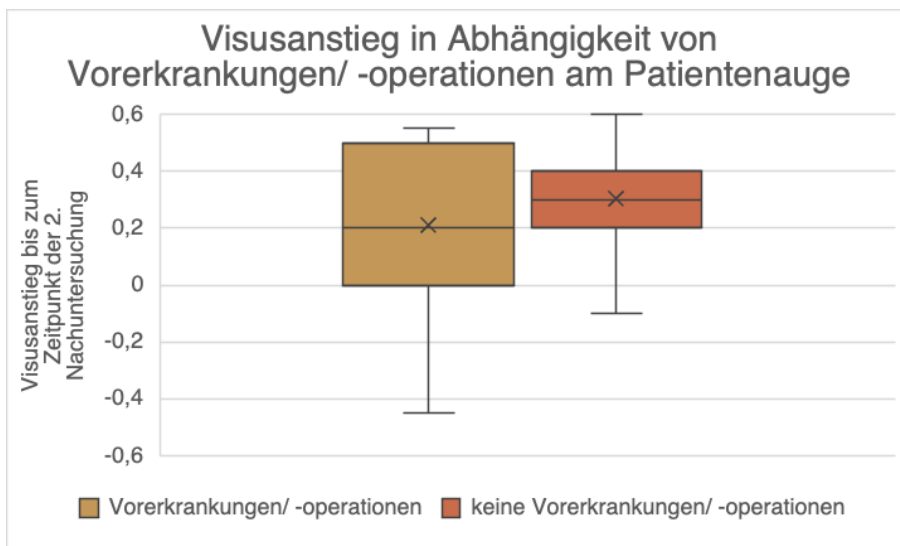


Abbildung 25: Visusanstieg bei Patienten mit und ohne Vorerkrankungen/ -operationen am Auge

4.10 Patientenzufriedenheit und postoperative Lebensqualität

Im Rahmen dieser Studie wurde allen Patienten, die in den Jahren 2019 und 2020 operiert wurden ein Fragebogen übermittelt. 100 Patienten beteiligten sich an der Umfrage. Nicht alle Fragen wurden von jedem Patienten beantwortet. Es wurden jeweils nur die vollständig beantworteten Fragen berücksichtigt. Die Briefe wurden im Juni 2021 verschickt und erfassten somit bei allen Patienten einen Zeitpunkt nach der ersten geplanten Follow-up Untersuchung. Dieser Zeitpunkt wurde gewählt, da nach dem ersten halben Jahr bei den meisten Patienten von einer weitgehend entquollenen

Hornhaut und damit von einem merklichen Rückgang der ursprünglich vorhandenen Beschwerden ausgegangen werden kann. Erfragt wurden neben den allgemeinen Symptomen vor allem die visuellen Beschwerden prä- und postoperativ. Insbesondere die Fragen hinsichtlich der Blendungsempfindlichkeit und Sehschärfe wurden angelehnt an der deutschen Fassung des V-Fuchs Fragebogens formuliert. Während der V-Fuchs Fragebogen jedoch zum Erfragen der Beschwerden und Einbußen der Lebensqualität vor der Operation dient, sollte durch diesen Fragenkatalog auch der postoperative Therapieverlauf und damit der Rückgang der Beschwerden ermittelt werden. Vor allem die zurückgewonnene Selbstständigkeit und Teilhabe am gesellschaftlichen Leben sollte so objektiviert und dokumentiert werden. Auch die Zufriedenheit mit dem Behandlungsablauf und der subjektiv empfundene Therapieerfolg waren hierbei von Interesse.

Mehr als die Hälfte aller Patienten fühlten sich sehr gut bezüglich des Operationsvorganges (65 %; n = 65) sowie der intra- (60 %; n = 49) und postoperativen (58 %; n = 49) Komplikationen aufgeklärt. Insgesamt fühlten sich mindestens 95 % sehr gut bis ausreichend gut über das Operationsverfahren und die Komplikationen aufgeklärt.

Beschwerdelinderung

Mit Hilfe des Fragebogens wurden Beschwerden in Form von Schmerzen, visuellen Erscheinungen und Allgemeinsymptomen erfragt.

Schmerzen stellten für die meisten Patienten kaum eine Belastung dar. 88 % der Patienten (n = 90) gaben an bis zur ersten Nachuntersuchung selten oder nie Schmerzen gehabt zu haben. Auch allgemeine Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Schwindel waren ein selteneres Problem. 85 % (n = 79) der Patienten beantworteten die Frage nach regelmäßigen Kopfschmerzen vor der Operation mit nein. 76 % (n = 66) verneinten Müdigkeit und Abgeschlagenheit, 82 % (n = 71) verneinten die Frage nach Schwindel. Dennoch ist bei den wenigen Fällen, welche allgemeine Symptome äußerten, ein Rückgang bestimmter Beschwerden zu verzeichnen. Im Vergleich zu 15 % (n = 14) mit präoperativen Kopfschmerzen, waren es postoperativ nur noch 9 % (n = 8). Auch hinsichtlich der Müdigkeit und Abgeschlagenheit gab es postoperativ einen Rückgang von 6 % (n = 5). Bezüglich des Schwindels konnte keinerlei Symptomlinderung erfasst werden. Ein Zusammenhang dieser Beschwerden mit dem reduzierten Seheindruck ist nicht sicher. Die folgenden Diagramme vergleichen ausgewählte prä- und postoperative optische Störungen miteinander.

Mehr als 70 % der befragten Patienten klagten jeweils über Lichtempfindlichkeit (n = 66), Verschwommensehen (n = 64) und vermindertes Farbempfinden (n = 59). 57 % (n = 50) gaben Blendungsschmerzen bzw. -erscheinungen an. Nur 17 % (n = 13) der Patienten gaben an, regelmäßig Lichtblitze wahrzunehmen. Unter den genannten

optischen Erscheinungen waren insbesondere das verminderte Farbempfinden und auch das Verschwommensehen nach dem Eingriff deutlich weniger vertreten. (Abb. 26)

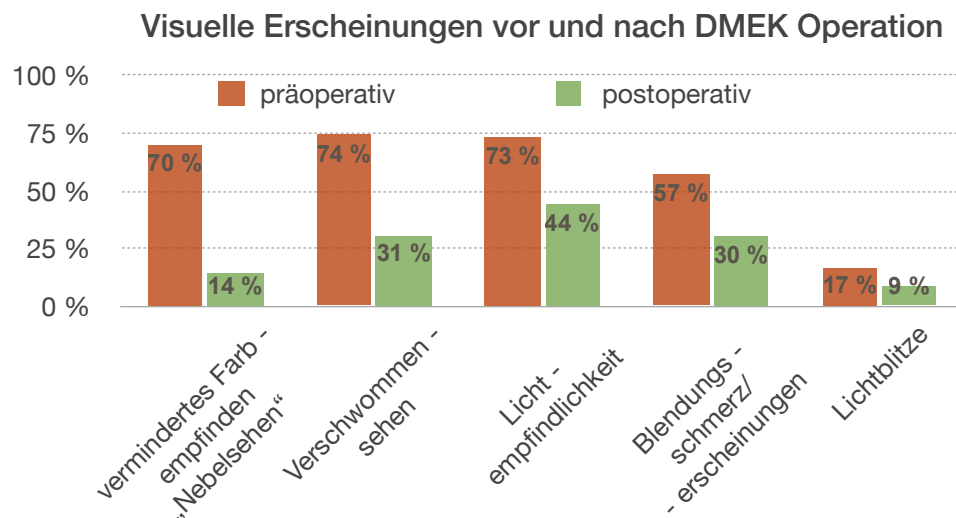


Abbildung 26: Prozentuale Veranschaulichung visueller Erscheinungen prä- und postoperativ

Selbstständigkeit und Teilhabe

71 % der Patienten fühlten sich weniger als einen Monat durch postoperative Beschwerden im Alltag eingeschränkt. Hilfestellungen waren in der Zeit unmittelbar nach der Operation insbesondere bei der Tropfenapplikation, sowie beim Autofahren, Einkaufen und bei der Erledigung von Haushaltsaufgaben notwendig.

Der Beginn der Beeinträchtigungen im Alltag aufgrund der abnehmenden Sehleistung wurde vor allem mit zwei bis fünf Jahren vor der Operation definiert (40 %; n = 23).

Die folgenden Diagramme zeigen einen Vergleich zwischen prä- und postoperativen Alltagsbeeinträchtigungen aufgrund der Sehleistung. In allen erfragten Bereichen ist ein Rückgang der Beeinträchtigung infolge der Operation zu verzeichnen. 77 % der Patienten (n = 72) fühlten sich präoperativ beim Lesen/ Handarbeiten/ Schminken beeinträchtigt oder sogar stark beeinträchtigt. Postoperativ fühlten sich 61 % der Patienten (n = 21) dabei nur noch gering oder überhaupt nicht mehr beeinträchtigt. (Abb. 27, 28)

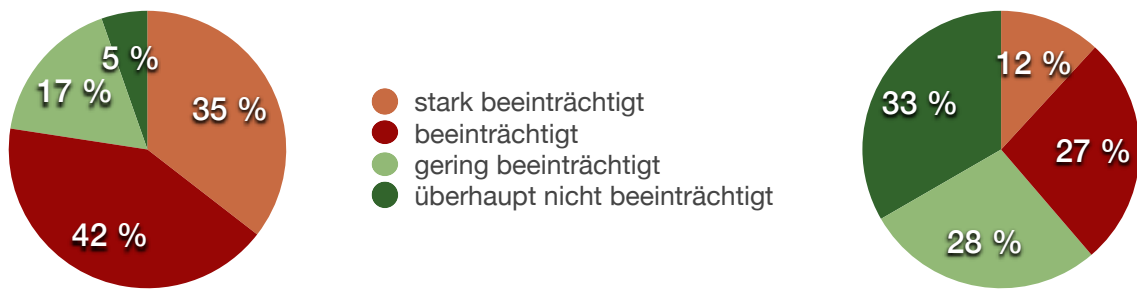


Abbildung 27 und 28: Beeinträchtigungen beim Lesen/ Handarbeiten/ Schminken präoperativ (links) und postoperativ (rechts)

49 % der Patienten (n = 47) fühlten sich präoperativ bei Hausarbeiten beeinträchtigt oder sogar stark beeinträchtigt. Postoperativ fühlten sich 84 % der Patienten (n = 71) dabei nur noch gering oder überhaupt nicht mehr beeinträchtigt. (Abb. 29, 30)

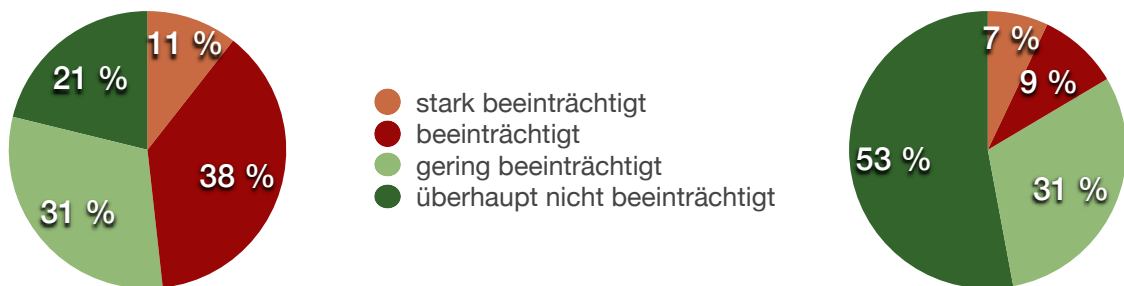


Abbildung 29 und 30: Beeinträchtigungen im Haushalt präoperativ (links) und postoperativ (rechts)

67 % der Patienten (n = 43) fühlten sich präoperativ beim Autofahren beeinträchtigt oder sogar stark beeinträchtigt. Postoperativ fühlten sich 70 % der Patienten (n = 45) dabei nur noch gering oder überhaupt nicht mehr beeinträchtigt. (Abb. 31, 32)

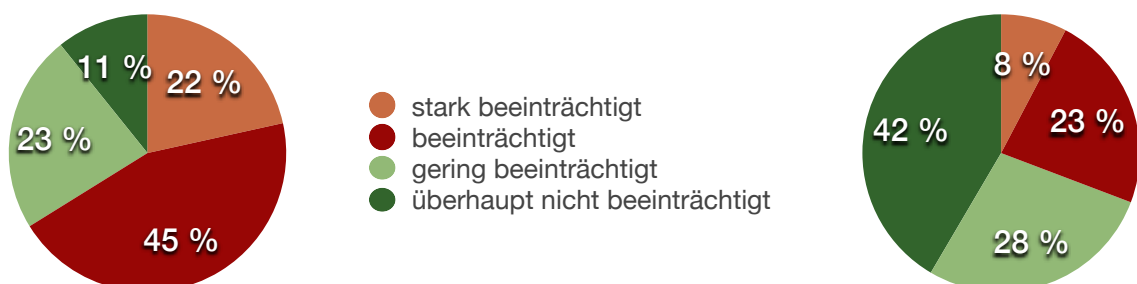


Abbildung 31 und 32: Beeinträchtigungen beim Autofahren präoperativ (links) und postoperativ (rechts)

60 % der Patienten (n = 24) fühlten sich präoperativ in der Berufsausübung beeinträchtigt oder sogar stark beeinträchtigt. Postoperativ fühlten sich 83 % der Patienten (n = 33) dabei nur noch gering oder überhaupt nicht mehr beeinträchtigt. (Abb. 33, 34)



Abbildung 33 und 34: Beeinträchtigungen im Beruf präoperativ (links) und postoperativ (rechts)

Die folgenden Diagramme zeigen, wie die Patienten den Einfluss der Operation nicht nur auf ihre Sehkraft, sondern vor allem auch auf ihre Leistungsfähigkeit und ihre Selbstständigkeit empfunden haben.

43 % der Patienten (n = 32) fühlten sich präoperativ in Bezug auf ihre Leistungsfähigkeit und Selbstständigkeit beeinträchtigt oder sogar stark beeinträchtigt. Postoperativ fühlten sich 76 % der Patienten (n = 57) diesbezüglich nur noch gering oder überhaupt nicht mehr beeinträchtigt. (Abb. 35, 36)

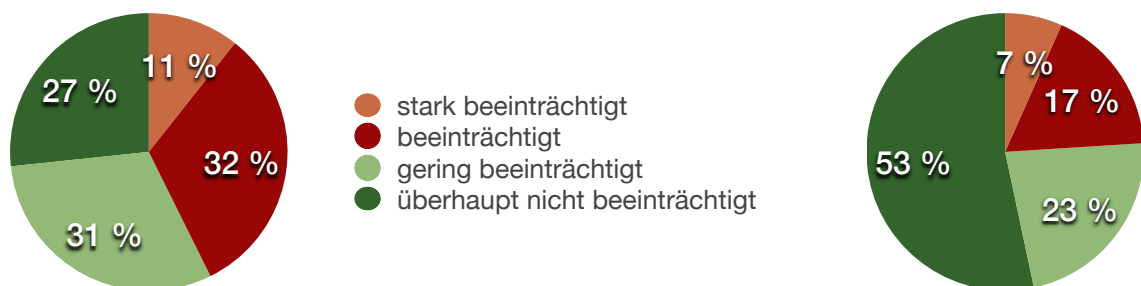


Abbildung 35 und 36: Beeinträchtigungen der Leistungsfähigkeit/ Selbstständigkeit präoperativ (links) und postoperativ (rechts)

50 % der Patienten (n = 50) schätzten Ihre Sehkraft zum Befragungszeitpunkt besser als vor der Operation, 40 % (n = 40) sogar als optimal ein. (Abb. 37) Ähnliche Aussagen lassen sich für die Frage nach dem Einfluss auf die Lebensqualität treffen. 84 % (n = 84) der Befragten empfinden ihre Lebensqualität nach der Operation als besser oder sogar als optimal. (Abb. 38)



Abbildung 37 und 38: Beurteilung der Sehkraft (links) und Beurteilung der Lebensqualität (rechts) postoperativ im Vergleich zur Ausgangssituation

Der Fragebogen bot den Patienten zudem die Möglichkeit, ihre Erfahrungen mit dem Eingriff in eigenen Worten niederzuschreiben. Die folgenden Zitate wurden den Fragebögen entnommen:

„Die Verbesserung der Sehfähigkeit und damit der Lebensfähigkeit in allen Bereichen des täglichen Lebens lassen sich mit Kreuzen und Kreisen nur ansatzweise darstellen. In Wirklichkeit ist die Verbesserung extrem. Ich danke noch einmal dem Team der Augenheilkunde Kröllwitz. Vielen Dank.“

„Ich bedanke mich für diese Hilfe. Mir ist das Leben neu geschenkt worden. Es wäre sonst ein Leben in Dunkelheit geworden. Danke.“

4.11 Limitationen der Studie und Fehleranalyse

Von 207 Patientenaugen konnten 72 vollständige Datensätze erhoben werden. Aus Gründen wie Versterben ($n = 2$), Krankheit, Nichterscheinen zum Termin, sowie aufgrund von ambulanter und heimatnaher Nachsorge oder sonstiger, nicht bekannter Ursachen, konnten nicht alle Daten zu den jeweiligen Follow-up Untersuchungen erhoben werden. Zudem stimmten nicht alle Patienten der Verwendung Ihrer Daten zu Forschungszwecken zu. Da einige Briefe nicht zugestellt werden konnten, war es nicht jedem Patienten möglich die Einwilligung zu erteilen. Durch mehrere zusätzliche, freiwillige Nachsorgeuntersuchungen wurde versucht, fehlende Daten nachzutragen. Ein weiterer Grund für die Nichtbeachtung vollständiger Datensätze waren Untersuchungszeiträume, welche mit dem Erhebungszeitfenster der Studiendaten nicht vereinbar gewesen wären. Aufgrund dessen konnten auch nicht alle Daten im Rahmen von zusätzlichen Nachsorgeuntersuchungen nachgearbeitet werden.

Entsprechend der pandemiebedingten Gegebenheiten, konnten viele Follow-up Untersuchungen im Rahmen dieser Studie nicht realisiert werden. Die Tabellen 2 und 3 sollen beispielhaft den Einfluss des Pandemiegeschehens auf die Follow-up Untersuchungen veranschaulichen. Tabelle 2 zeigt die Patienten, dessen planmäßige Follow-up Untersuchungen vor Beginn des ersten Lockdowns lagen. In Tabelle 3 sind Patienten im gleichen Zeitraum des Folgejahres aufgelistet. Hierbei fällt auf, dass einige Patienten zu ihrem ersten Nachuntersuchungstermin nicht erschienen sind oder

aber zumindest einen Ersatztermin in den Sommermonaten wahrgenommen haben. Es ist demnach auch nicht auszuschließen, dass während des Lockdowns gehäuft Patienten aufgrund von Beschwerden untersucht wurden. Ein zufälliger und damit verlässlicher Querschnitt der postoperativen Befunde ist nicht garantiert. Außerdem lässt sich an Tabelle 3 erkennen, dass Untersuchungen vermehrt nur unvollständig durchgeführt wurden. Denkbare Gründe hierfür sind personelle Engpässe und zeitliche Limitationen durch die eng getaktete Einbestellung der Patienten im Anschluss an die Lockdown-Zeiten. Jedoch kommen auch technischen Schwierigkeiten und Wartungszustände der Gerätschaften sowie individuelle Gegebenheiten der Patientenhornhäute, welche eine Messung nicht möglich machten, in Betracht.

Auch in Bezug auf die Auswertung der Informationen des Fragebogens gab es Fehlerquellen. Zwar beabsichtigten die Fragen eine Erhebung des Seheindrucks des operierten Auges, jedoch war eine isolierte Abfrage dahingehend problematisch, da sich der Gesamtseheindruck für den Patienten aus dem Zusammenspiel beider Augen ergibt.

Sowohl für die einseitig als auch für die beidseitig operierten Patienten ergaben sich daraus Schwierigkeiten in der Datenauswertung und -interpretation. Zwei Drittel der befragten Patienten wurden einseitig operiert ($n = 69$). Da die Funktionalität des zweiten Auges hier nicht bekannt war, konnte der Einfluss des nicht operierten Auges auf den ganzheitlichen Seheindruck nicht in Gänze nachvollzogen werden. Da ca. ein Drittel der befragten Patienten an beiden Augen operiert wurde ($n = 35$), ist eine Beantwortung der Fragen für das im Rahmen der Studie geforderte Auge damit nicht sicher gewährleistet.

Nur in sehr seltenen Fällen gab es seitens der Patienten hilfreiche Anmerkungen, welche die korrekte Interpretation der Daten ermöglichten. Zitat: „Die derzeitigen Beschwerden haben nichts mit dem operierten Auge zu tun. Es ist das linke Auge, das die gesamte Sehfähigkeit beeinflusst. Wenn ich das linke Auge zuhalte, habe ich eine wunderbare, klare Sicht mit dem operierten Auge.“

Eine weitere Limitation stellt der Einschluss der Patienten ungeachtet des Schweregrades der Erkrankung dar. Eine Differenzierung des Einflusses des Krankheitsstadiums auf die Zielparameter ist daher nicht sicher möglich.

Tabelle 2 (links) und 3 (rechts): Übersicht der Wahrnehmung der Nachsorgetermine und Vollständigkeit der Untersuchungen der operierten Patienten aus Januar und Februar 2019 und 2020. Patienten der grün eingerahmten Operationstermine konnten in der Studie berücksichtigt werden; Patienten der rot gekennzeichneten Operationstermine mussten ausgeschlossen werden.

Nachuntersuchungstermine unter dem Aspekt der COVID-19 Pandemie

DMEK Jan/ Feb 2019	Nachunter- suchung nach 1-3 Monaten	Ersatz- termin	Nachunter- suchung nach 1 Jahr	DMEK Jan/ Feb 2020	Nachunter- suchung nach 1-3 Monaten	Ersatz- termin	Nachunter- suchung nach 1 Jahr
11.1.	8.3.19		10.1.20	10.1.	XXX	10.7.20	12.3.21
11.1.	XXX	7.6.19	25.9.20	10.1.	14.2.20		2.2.21
11.1.	8.3.19		7.9.20*	10.1.	XXX	XXX	20.3.21
18.1.	8.3.19		13.1.20	17.1.	XXX	15.5.20	30.7.21
18.1.	22.2.19		24.2.20	17.1.	17.4.20		XXX
25.1.	XXX	14.6.19	24.1.20 *	17.1.	XXX	19.6.20	29.1.21
25.1.	8.3.19		17.1.20	24.1.	3.4.20		29.1.21 *
1.2.	12.4.19		14.2.20	24.1.	3.4.20		27.11.21
1.2.	12.4.19		17.4.20	31.1.	XXX	17.7.20	15.1.21
1.2.	12.4.19		17.1.20	31.1.	XXX	XXX	7.8.21
8.2.	12.4.19		21.2.20	31.1.	XXX	1.7.20 *	2.2.21
22.2.	5.4.19		17.4.20	7.2.	XXX	24.7.20	7.5.21
22.2.	XXX	7.6.19	12.6.20	7.2.	XXX	19.6.20	XXX
				21.2.	24.4.20 *		15.10.21
				21.2.	XXX	XXX	17.5.21

* Untersuchung unvollständig

5. Diskussion

Zur Evaluation der Sicherheit und Effektivität einer DMEK-Operation, wurden ausgewählte klinische Einflussgrößen rückblickend zusammengetragen und verschiedene individuelle Rahmenbedingungen analysiert.

Gegenstand dieser Arbeit ist es, die Visusrehabilitation der Patienten der Universitäts-Augenklinik Halle über einen Zeitraum von zwei Jahren zu beobachten und das Outcome vergleichend mit den Ergebnissen anderer Studien zu betrachten. Die im Rahmen dieser Studie eigens ermittelten Operationsergebnisse sollen im Kontext des aktuellen wissenschaftlichen Standes diskutiert werden. In diesem Zusammenhang erfolgt zudem eine Beleuchtung der Studienergebnisse unter dem Aspekt der Patientenzufriedenheit. Auch Ansätze hinsichtlich des Entgegentretens der Spendermangelproblematik sollen diskutiert werden. Es erfolgt zudem eine gesonderte Erörterung der absoluten Endothelzellzahl in Relation zur Visusentwicklung anhand vergleichbarer Studien.

Ein Ausblick über Themen aktueller Forschung soll die Bedeutsamkeit der DMEK in der modernen lamellären Keratoplastik verdeutlichen.

5.1 Outcome

Visus

Der primäre Operationserfolg der Hornhautchirurgie ist die Verbesserung der Sehschärfe. Vergleicht man dahingehend die unterschiedlichen Keratoplastikverfahren untereinander, liefert die DMEK aktuell die zufriedenstellendsten Ergebnisse. [64, 58] Zu beachten ist dabei natürlich die Angemessenheit der Indikationsstellung.

In der vorliegenden Studie gab es keine Ausschlusskriterien hinsichtlich begleitender Pathologien am Auge oder komplizierter Verläufe. Dennoch nähern sich die endgültigen Visusergebnisse denen der Arbeit von Droutas et al. an. Hier wurden ausschließlich Patienten mit Fuchs'scher Endotheldystrophie ohne okuläre Begleiterkrankungen betrachtet, die eine komplikationslose DMEK erhielten. Nach einem halben Jahr hatte fast jeder Patient (96 %) einen Visus $\geq 0,5$. In dieser Studie lag der Anteil der Patienten mit einem Visus $\geq 0,5$ nach bis zu einem halben Jahr bei 71 % und im zweiten postoperativen Jahr sogar bei 93 %. Vergleichbar zufriedenstellende Ergebnisse hinsichtlich der endgültigen Visusrehabilitation bringen auch die Daten anderer Studien hervor. Dazu gehört die bisher größte klinische Studie von Melles et al. mit einer Fallzahl von 500 erfolgten DMEK-Operationen. Es werden hier sogar bei 12 - 14 % der Patienten Visusergebnisse von $\geq 1,2$ nach sechs Monaten erzielt. [58, 65, 105]

Das DMEK-Verfahren überzeugt jedoch nicht nur mit der der endgültigen Visusprognose, sondern auch mit den bereits nach kurzer Zeit merklichen Operationserfolgen. Eine weitere Studie von Melles et al. berichtet von einer

Visusentwicklung auf Werte $\geq 0,5$ innerhalb der ersten drei Monate bei 90 % der Patienten. Nebenbei sei erwähnt, dass dieser Wert in vielen Teilen der Welt als Voraussetzung zum Erhalt der Fahrerlaubnis festgesetzt ist. 70 % der Patienten erreichten darüber hinaus einen Visus von $\geq 0,8$ nach nur drei Monaten. [64]

Die bisherigen klinischen Ergebnisse sind vielversprechend. Dennoch ist ein weiterer Erkenntnisgewinn durch randomisierte kontrollierte Studien wünschenswert, um die Überlegenheit der DMEK gegenüber anderen Keratoplastikverfahren zu belegen. Gemeint ist hierbei hauptsächlich die Therapie isolierter Hornhautendotheldefekte mit reversiblen Funktionseinbußen, wie es beim Vorliegen der Fuchs'schen Endotheldystrophie der Fall ist. [57]

Endothelzellzahl

Hinsichtlich der Endothelzellverluste nach DMEK sind die Angaben in der Literatur nicht ganz einheitlich. In der Nachschau innerhalb der ersten sechs Monate postoperativ bewegen sich die Angaben zwischen 20 % [4] und 41 %. [28] Droutsas et al. beschreiben bei einer Fallzahl von 100 DMEK-Operationen Endothelzellverluste von 32 % innerhalb der ersten sechs Monate. Die absolute Endothelzellzahl der Transplantate belief sich dabei vor der Operation auf 2630 ± 190 Zellen/mm² und nach dem Eingriff auf 1800 ± 540 Zellen/mm². Der initial beachtliche Abfall der Zellen von etwa 26 % in den ersten Monaten nach der Operation flacht mit der Zeit ab. [24, 57]

Bei diesen Beobachtungen reihen sich auch die Erkenntnisse der vorliegenden Studie ein. Die Zellverluste betragen im ersten halben Jahr 34 %. Die absolute Endothelzellzahl der Transplantate belief sich vor der Operation auf 2503 ± 206 Zellen/mm² und nach dem Eingriff auf 1639 ± 462 Zellen/mm². Andere Arbeiten von Yoeuruk et al. und Parker et al. bestätigen die ersten sechs Monate postoperativ als kritische Phase mit den größten Verlusten. [78, 81] Auch Melles et al. liefern ähnliche Ergebnisse mit einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren. Nach einem Verlust von über 20 % in den ersten sechs Monaten belief sich der Verlust im Zeitraum zwischen 12 und 24 Monaten postoperativ auf nur noch rund 15 %. [4] Die längsten Nachbeobachtungszeiträume sind bisher mit fünf Jahren angegeben. Es wird nach einem anfänglich rapiden Zellzahlabfall eine Quote von etwa 10 % Einbußen pro Jahr bis zum Erreichen eines mittleren Zellzahlverlustes von 39 % gesprochen. [82, 108]

Die vorliegende Studie erbrachte vergleichbare Ergebnisse. Hier lag der mittlere Endothelzellzahlverlust im zweiten postoperativen Jahr bei insgesamt 42 %.

Werden die Ergebnisse unmittelbar postoperativ betrachtet, steht die DMEK der perforierenden Keratoplastik nach. Als Ursache wird das höhere Operationstrauma und auch die Expertise des Operateurs hinsichtlich des chirurgisch anspruchsvollen Eingriffes erwogen. Auch ein toxischer Effekt des Anfärbemittels Vision Blue® steht zur Diskussion.

Die Alternativen gehen zurzeit noch mit Einbußen hinsichtlich der intraoperativen Darstellungsmöglichkeiten einher. Die erschwerten Sichtverhältnisse bergen wiederum Risiken für prolongierte Manipulationszeiten und intraoperative Komplikationen. [13, 15, 22, 118] Jedoch scheint der Endothelzellverlust nach DMEK im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik langsamer voranzuschreiten, sodass sich die endgültigen Zahlen nach 24 Monaten aneinander annähern. [10]

Ham et al. vergleichen ebenfalls die Endothelzellverluste zwischen den verschiedenen Keratoplastiken untereinander. Hier schneidet die DMEK im Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren mit 39 % Verlusten, gefolgt von der DSAEK mit 53 % und der perforierenden Keratoplastik mit 70 % gut ab. [108]

Weitere Langzeitstudien über noch längere Zeiträume sind im Hinblick auf die Abhängigkeit des Transplantatüberlebens von der endothelialen Situation der Cornea wünschenswert.

Hornhautdicke

Der Hydrationszustand der Hornhaut hängt maßgeblich von der Pumpfunktion der Endothelzellen ab. Daher ist die postoperative Entquellung der Cornea ein gutes Maß, um die Funktionsfähigkeit des Transplantates zu überprüfen. Die Beobachtungen hinsichtlich des Rückganges eines präoperativ vorhandenen Hornhautödems durch die endotheliale Dysfunktion, sind in der Literatur vergleichbar. Girbardt et al. beschreiben präoperativ eine Hornhautdicke von $710 \pm 146 \mu\text{m}$, die sich nach einem Monat auf $554 \pm 69 \mu\text{m}$, nach drei Monaten auf $532 \pm 81 \mu\text{m}$, nach sechs Monaten auf $521 \pm 35 \mu\text{m}$ und nach 12 Monaten auf $517 \pm 38 \mu\text{m}$ reduziert. [36] Ähnliche Ergebnisse liefern Ciechanowski, Drouzas et al. Hier betrug die Hornhautdicke präoperativ $667 \pm 94 \mu\text{m}$ und reduzierte sich im Verlauf auf $526 \pm 46 \mu\text{m}$ im sechsten postoperativen Monat. [58] Die Arbeit von Rauch macht vergleichbare Angaben. Das Hornhautödem reduzierte sich von präoperativ $650 \mu\text{m}$ auf $503 \mu\text{m}$ nach drei Monaten, auf $508 \mu\text{m}$ nach sechs Monaten und auf $509 \mu\text{m}$ nach 12 Monaten postoperativ. Das entspricht einer Dickenabnahme von etwa 22 %, welche nach dem dritten postoperativen Monat erzielt und fortan konstant gehalten wurde. [73]

Auch die im Rahmen dieser Arbeit gemessene Abnahme der Hornhautdicke von 12,5 % innerhalb des ersten halben Jahres hielt sich annähernd konstant und betrug zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung im zweiten postoperativen Jahr 13 %. Konkret reduzierte sich die Hornhautdicke von $599 \pm 58 \mu\text{m}$ präoperativ auf $524 \pm 42 \mu\text{m}$ in den ersten sechs Monaten bzw. auf $521 \pm 48 \mu\text{m}$ im zweiten postoperativen Jahr.

Birbal et al. veröffentlichten eine Arbeit mit einem Nachsorgezeitraum von fünf Jahren. Die mittlere Hornhautdicke betrug hier nach fünf Jahren im Mittel $539 \mu\text{m}$, was einer Dickenabnahme um 19 % entspricht. [107]

Ausgedehntere Nachbeobachtungszeiträume sind unter dem Aspekt der Tendenz des längerfristigen Funktionserhaltes des Transplantates wünschenswert.

Patientenzufriedenheit

Eine erfolgreiche Keratoplastik ist nicht nur anhand der objektiv messbaren Ergebnisse festzumachen. Vor allem spielt der subjektiv verbesserte Seheindruck des Patienten eine entscheidende Rolle bei der Evaluation des Therapieerfolges. Befragungen aus der Universitäts-Augenklinik in Erlangen bringen hervor, dass Patienten mit einem endgültigen Visus von 0,5 nicht zufrieden sind. [25] Zu berücksichtigen ist dabei jedoch auch, dass die Visus-Differenz zwischen beiden Augen einen erheblichen Einfluss auf das Seherleben hat. Vor allem größere refraktive Unterschiede können so durchaus den subjektiven Gewinn an Sehqualität negativ beeinträchtigen. In der Literatur wird angegeben, dass ein Abbildungsunterschied auf der Netzhaut von bis zu 7 % toleriert werden kann. Das heißt ein Refraktionsunterschied kann noch ausgeglichen werden, solange er unter 4 dpt liegt. Jedoch ist auch hier mit einer großen Spanne des individuellen Empfindens in der Bevölkerung zu rechnen. Die Aniseikonie kann sich klinisch als Verschwommensehen oder Ermüdungserscheinungen der Augen mit Kopfschmerzen äußern. Auch Doppelbilder und im schlimmsten Fall sogar eine Supprimierung des schwächeren Auges ist denkbar. [135]

Es ist daher möglich, dass trotz sehr guter Visusergebnisse der Operationserfolg für den Patienten nicht zufriedenstellend ist. [57]

Dass der objektiv ermittelte Visus das subjektiv empfundene Seherleben nur bedingt repräsentiert, zeigen Daten von Melles et al. Bei fünf Patienten war kaum eine Änderung der Sehschärfe zu verzeichnen, dennoch berichteten sie von einem subjektiv stark optimierten Seheindruck. [24]

In der vorliegenden Studie wurde der subjektiv empfundene Seheindruck des Patienten nach der Operation unabhängig von der messbaren Visusverbesserung betrachtet. Es sollte so nicht ausschließlich die Sehschärfe als Kriterium des Operationserfolges herangezogen werden, sondern vor allem der Einfluss der Operation auf bestimmte Tätigkeiten des alltäglichen Lebens. Deshalb wurde explizit nach Aktivitäten wie Lesen, Autofahren, Berufsausübung und die Erledigung von Haushaltsaufgaben gefragt. Anhand individueller Erfahrungsmitteilungen auf den Patientenfragebögen und in den Patientengesprächen im Rahmen der Nachuntersuchungen fiel auf, dass die Erwartungshaltung der Patienten an die Operation nicht zwangsläufig die herausragende endgültige Sehschärfe darstellte. Viel mehr wertschätzten die Patienten die zurückgewonnene Lebensqualität. Zitat: „Die beiden Operationen haben mir wieder Lebensqualität gegeben. Dafür bin ich der UKH dankbar!“

5.2 Komplikationen

Die hintere lamelläre Keratoplastik in Form einer DMEK hat sich als ein verlässliches und sicheres Verfahren in der Hornhautchirurgie erwiesen. Dennoch muss mit gewissen Komplikationen sowohl intra- als auch postoperativ gerechnet werden.

Neben den allgemeinen ophthalmologischen Operationsrisiken, welche Blutungen, Infektionen, Unverträglichkeitsreaktionen auf Medikamente und Operationsmaterialien, sowie das geringe Risiko der Verletzung von Nerven und Muskeln im Auge umfassen, spielen hauptsächlich geschickliche Herausforderungen beim Präparations- und Transplantationsvorgang eine Rolle. [56] Das Transplantat kann beim Vorbereiten einreißen oder sich beim Verpflanzen sehr stark einrollen wodurch das regelrechte Entfalten und Positionieren Schwierigkeiten bereiten kann. Die damit einhergehende prolongierte Manipulation am Transplantat wirkt sich negativ auf dessen Qualität, insbesondere auf die Endothelzelldichte aus.

Risikofaktoren intraoperativer Komplikationen

Aufgrund des stetig größer werdenden Erfahrungsschatzes, können zunehmend auch Aussagen über Rahmenbedingungen getroffen werden, welche den Verlauf einer DMEK-Operation wesentlich beeinflussen können.

Transplantate der Spender im Alter unter 55 Jahren, lassen sich schwerer präparieren und transplantieren, da sie zum einen dünner sind und zum anderen ein ausgeprägteres Rollungsverhalten zeigen. Gerade in vitrektomierten Empfängeraugen mit tiefer Augenvorderkammer, bietet das trägere Spontanrollungsverhalten der Transplantate der Spender ab 55 einen Vorteil. [10, 95, 118, 165]

Einen weiteren Einflussfaktor stellt die Pseudophakie des Spenderauges dar. Bei Patienten, die zuvor eine Kataraktoperation erhalten hatten, konnten gelegentlich fokale Adhäsionen festgestellt werden. Diese Verwachsungen erschweren die Präparation und können insbesondere zur Entstehung von Rissen beitragen. [118, 137] Ebenso werden Spender mit einem bekannten Diabetes mellitus Typ 2 in der Anamnese als risikobehaftet eingestuft, da auch hier vermehrt Risse während der Präparation beobachtet werden konnten. In der Literatur werden die Glykationsprodukte als mögliche Ursache herangezogen. Diese resultieren aus der chronischen Hyperglykämie und lagern sich zwischen dem hinteren Stroma und der Descemet-Membran ab. Diese Ablagerungen verursachen eine stärkere Haftung der Schichten untereinander und verändern zusätzlich die Zugfestigkeit der Descemet-Membran. [137, 163]

Transplantatdehiszenz

Ablösungsvorgänge treten im Zuge einer abnehmenden Luft- bzw. Gasfüllung in der Augenvorderkammer auf. Meist muss ab dem dritten bis vierten postoperativen Tag mit beginnenden Dehiszenzen gerechnet werden. [118]

Verschiedene Angaben in der Literatur deuten darauf hin, dass die Transplantatdehiszenz eine häufige Komplikation der DMEK-Operation darstellt. Teilweise wird hierbei explizit von der häufigsten Komplikation gesprochen. [95]

Droutsas et al. und Yoeruek et al. berichten von einer Dehiszenzrate von bis zu einem Drittel. [24, 57, 78] Laut Price et al. erfolgte aufgrund einer Transplantatablösung sogar bei mehr als der Hälfte aller Patienten eine erneute Lufteingabe in die Augenvorderkammer. [21]

Folgeeingriffe sind aufgrund dessen bei der posterioren lamellären Keratoplastik im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik häufiger notwendig. [18] Vergleicht man die hinteren lamellären Keratoplastiken untereinander ist die DMEK hinsichtlich der Notwendigkeit eines Zweiteingriffs zur Korrektur der Transplantatanheftung anfänglich der DSAEK unterlegen gewesen. Kruse et al. beschreiben bei 82 % der DMEK-Patienten eine partielle Transplantatablösung, wohingegen dies nur bei 20 % der DSAEK Patienten zu beobachten war. [19]

Die Optimierung einzelner Transplantationsschritte hat bis heute jedoch dazu geführt, dass bereits primär eine vollständige und im Verlauf suffiziente Anlage der Spenderlamelle an der Stromarückfläche des Empfängers erfolgt. Aktuell ist bei weniger als 15 % aller Eingriffe mit einem Re-Bubbling aufgrund von Dehiszenzen zu rechnen. [118] In dieser Studie wurde bei fünf Patienten (7 %) ein Re-Bubbling durchgeführt.

Als mögliche Ursache für eine Dehiszenz kommt bspw. auch die fehlerhafte Transplantatausrichtung in Frage, bei der das Endothel dem Stroma anliegt. Sind die Endothelzellen stromawärts ausgerichtet, können sie ihre Pumpfunktion nicht aufnehmen und der Operationserfolg bleibt aus. [10, 118]

Vorstellbar wäre zudem eine Behinderung der Adhärenz durch das Verbleiben von Membranresten im Empfängergeraue nach unvollständiger Descemetorhexis [103] oder aber ein Überlappen der Decemetmbranen von Spender und Empfänger. [104] Daneben spielen natürlich auch vorangegangene Eingriffe am betroffenen Auge eine Rolle. Nach Trabekulektomie oder Einlage eines Drainageimplantates im Rahmen einer Glaukomtherapie, kann das beschleunigte Entweichen der Luft zu einem vermehrten Auftreten von Transplantatdislokationen führen. [136]

Endothelzellverlust

Der Verlust von Endothelzellen im Transplantat im Rahmen der DMEK ist offenbar multifaktoriell bedingt. Einbußen sind sowohl vor der Operation im Rahmen der

Konservierung [143], als auch intraoperativ aufgrund chirurgischer Manipulation [10, 137, 167] und postoperativ bspw. im Rahmen von Augeninnendurckschwankungen oder Immunreaktionen möglich. [141, 142, 157, 167] Auf die beiden zuletzt genannten Komplikationen soll in einem gesonderten Abschnitt genauer eingegangen werden.

Lie et al. brachten Ergebnisse zum Endothelzellverlust im Rahmen einer bis zu dreiwöchigen Konservierung in einer Organkultur. Die Verluste belaufen sich auf bis zu 5,5 % und werden damit als vertretbar angesehen. [30]

Angaben zum Zellverlust durch die Spenderlamellenpräparation bewegen sich zwischen 0 und 24 %. [140] Dabei ist davon auszugehen, dass die Lernkurve des Operateurs ebenso wie die individuellen Transplantateigenschaften einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Spanne der Verlustangaben haben. Unmittelbar postoperativ liegt der Endothelzellverlust bereits bei bis zu 40 %. [137]

Relevant ist auch der vermehrte Endothelzellverlust weiblicher Spenderhornhäute im Vergleich zu dem der Männer. Frauen erkranken im Durchschnitt zweieinhalb- bis dreimal häufiger als Männer an der Fuchs'schen Endotheldystrophie. [14] Die Beobachtungen dieser Studie zeigen, dass der Endothelzellverlust weiblicher Spenderhornhäute im Mittel 1303 ± 400 Zellen/mm² beträgt, wohingegen bei den Transplantaten der männlichen Spender ein Verlust von im Mittel 845 ± 532 Zellen/mm² zu verzeichnen ist. Somit ist bei weiblichen Hornhautspenden mit einem um etwa 35 % erhöhtem Zellverlust zu rechnen.

Zudem ist ein gewisser Verlust von Endothelzellen über die Zeit aber auch physiologisch. Bei der Geburt zählt die durchschnittliche menschliche Hornhaut etwa 6000 Zellen/mm². Bei einem Verlust von 0,6 % pro Jahr ergibt sich also bei einem 60-jährigen Patienten noch ein Endothelzellbestand von etwa 2200 Zellen/mm². Eine Regeneration des Zellbestandes findet in der Regel nicht statt, da adulte Hornhautendothelzellen in der G-Phase des Zellzyklus arretiert sind. [128, 171]

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Betrachtung der Zellverluste ist das Wissen um die Schwankungen bei der Messung, insbesondere bei phasenkontrastmikroskopischer Betrachtung eines Hornhauttransplantates im Rahmen der Qualitätssicherung in der Hornhautbank. Eine vollautomatische Erhebung der Endothelzelldaten ist für phasenmikroskopische Bilder bisher nicht etabliert und erfordert demnach speziell ausgebildete und erfahrende Mitarbeiter. Aufgrund technischer Gegebenheiten beschränkt sich die Auswertung des Endothelzellcounts oft nur auf einen Bruchteil der Hornhaurückfläche. Optimale Rahmenbedingungen zur Zellzählung erhält man zudem nur in entquollenem Zustand der Spenderlamelle, da nur dann Zellgrenzen verlässlich darstellbar sind.

Gerade bei der DMEK wird neuerdings immer öfter von der Dextran-Entquellung abgesehen, da sie aufgrund des fehlenden Stromas verzichtbar erscheint und zudem

toxische Eigenschaften des Dextrans auf die Endothelzellen nachgewiesen werden konnten. [141, 143, 170]

Auch die Beobachtungen dieser Studie zeigen einen erhöhten Endothelzell-dichteverlust bei Spenderhornhäuten mit längerer Verweildauer im Entquellmedium (Dextran 5-6 %). Während in der Gruppe der Transplantate mit einer Verweildauer von zwei Tagen im Dextranmedium Endothelzell-dichteverluste von 891 ± 519 Zellen/mm² zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung gemessen wurden, waren es in der Gruppe der Transplantate mit einer Verweildauer von drei bis vier Tagen 1363 ± 385 Zellen/mm². Das entspricht einem zusätzlichen Verlust von 53 %.

Auch die Bestimmung der Endothelzell-dichte mittels Konfokalmikroskopie im Rahmen der ambulanten Patientennachsorge unterliegt je nach Rahmenbedingungen, insbesondere bei ausgeprägten Guttæ, teils starken Schwankungen. Die Abbildung 39 veranschaulicht, wie je nach Messmethode oder Positionierung des Zähl-ausschnittes ganz unterschiedliche Ergebnisse geliefert werden. [145, 146]

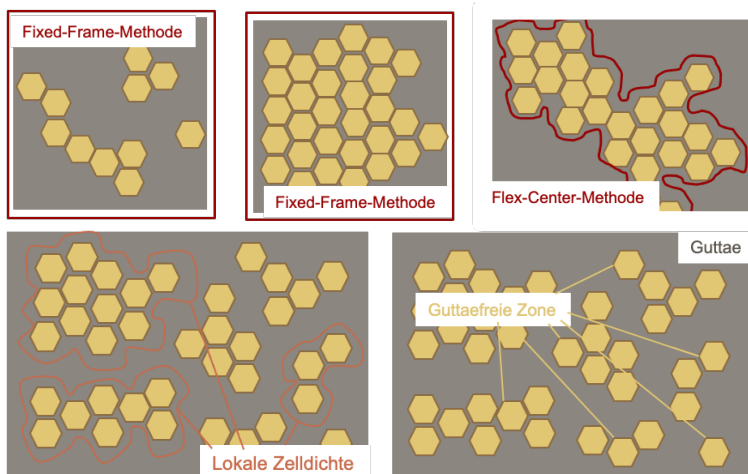


Abbildung 39: Die Abbildung vergleicht zwei Methoden zur Beurteilung der Endothelzell-dichte aus konfokalen Bildern und veranschaulicht eine objektive Messmethode zur Erhebung der Endothelzell-dichte. Bei der Fixed-Frame-Methode werden sichtbare Zellen in einem festgelegten Rahmen gezählt. Bei der Flex-Center-Methode werden zusammenhängende Endothelzellnester mit klaren Zellen gezählt und durch die Gesamtfläche aller Zellen dividiert. Die effektive Zelldichte bezieht nun auch die von Guttæ überlagerten Flächen mit ein. Sie wird als Produkt der lokalen Zelldichte und der guttaefreien Zone berechnet. [145, eigene Darstellung]

Transplantatversagen

Zur ätiologischen Abgrenzung des Transplantatversagens wird ein primäres, nicht immunologisches Versagen von einem sekundären Versagen aufgrund einer immunologisch bedingten Abstoßungsreaktion unterschieden.

Sofern die Hornhaut nach drei Monaten noch nicht merklich aufgeklart ist, kann von einem primären Transplantatversagen ausgegangen werden. Die Ursachen hierfür können sowohl im Zusammenhang mit dem Operationshergang stehen, bspw.

aufgrund einer Upside-Down Implantation oder stärkerer Manipulation. Es kann außerdem Ausdruck einer Dysfunktion des Spenderendothels sein. [10, 95, 110]

Die Rate an primärem Versagen der Spenderlamelle lag in den vergangenen Jahren bei bis zu 9 %. [110] Aufgrund des Erfahrungszuwachses konnte jedoch eine deutlich rückläufige Tendenz verzeichnet werden. Die Universitäts-Augenklinik in Köln verzeichnete bspw. in einer Reihe von 100 DMEK-Operationen kein einziges primäres Transplantatversagen. [13] Auch im Rahmen unserer Studie ließ sich kein primäres Transplantatversagen beobachten.

Wird das Transplantat infolge immunologischer Prozesse abgestoßen, spricht man vom sekundären Transplantatversagen. Klinisch manifestiert sich diese Komplikation meist innerhalb der ersten zwei Jahre. [167] Oft können Augenrötung, Hornhautödem, Descemet-Falten, Zellen in der Vorderkammer und die charakteristischen Khodadoust-Linien, endotheliale Präzipitatlinien aus Lymphozyten, nachgewiesen werden. [18, 21, 111] Eine Visusverschlechterung ist möglich, jedoch kann die Klinik manchmal auch sehr diskret sein, sodass die Sehschärfe nicht wesentlich beeinträchtigt wird. [148, 167] Das Risiko einer immunologischen Abstoßungsreaktionen ist bei der DMEK im Vergleich zur DSAEK oder der perforierenden Keratoplastik niedriger. [84, 167, 170]

Anshu et al. beschreiben in 0,7 % der Fälle ein sekundäres Transplantatversagen im Rahmen einer DMEK, wohingegen es bei einer DSAEK 9 % und bei einer perforierenden Keratoplastik sogar 17 % der Fälle sind. [84] In der Studie von Seitz et al. lag die Wahrscheinlichkeit für eine Immunreaktion mit 8,9 % ebenfalls signifikant höher als in der DMEK-Gruppe mit 4,5 %. [167] In unserer Studie wurde bei sechs Patienten (8 %) eine diffuse Transplantatreaktion im Sinne einer beginnenden Abstoßungsreaktion beobachtet.

Anhand dieser geringen Prozentangaben lässt sich vermuten, dass der Hornhaut ein immunologisches Privileg zugutekommt. In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl von Mechanismen des Immunregulationsnetzes im vorderen Augensegment erforscht. Eine detaillierte Aufführung dieser Erkenntnisse würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, weswegen im Folgenden nur kurz die Grundlagen der Immunbiologie der Hornhaut genannt werden sollen.

Die Vorderkammer-assoziierte abweichende Immunantwort, bekannt als so genannte AcAID (Anterior chamber-Associated Immune Deviation), schützt das Auge vor den Schäden einer Immunantwort auf eine Infektion, indem es eine potenziell schädigende Antwort auf eine Infektion unterdrückt. Dies geschieht durch die Expression von immunsuppressiven Faktoren und einer systemischen Unterdrückung potenziell schädigender zellvermittelter und humoraler Reaktionen. [144] Weitere Faktoren sind das Fehlen von Blutgefäßen und antigenpräsentierenden Zellen in der Hornhaut, sowie die fehlende Expression von MHC-Klasse-II-Komplex zur Präsentation extrazellulärer Antigene. [85]

Intraokuläre Druckerhöhung

Von einer intraokulären Druckerhöhung spricht man bei einem Wert ab 22 mmHg oder einem Druckanstieg von mindestens 10 mmHg im Vergleich zum Vorbefund. Ein längerfristig erhöhter Augeninnendruck kann ungünstige Auswirkungen auf das Überleben des Transplantates und damit auch auf das klinische Ergebnis der DMEK haben. Davon abgesehen kann eine okuläre Hypertension den Gesamtzustand des Auges negativ beeinflussen. [62, 170] Postoperative Druckentgleisungen treten im Rahmen der DMEK vor allem infolge der Steroidtherapie, bei einem vorbestehenden Glaukom oder diagnostizierter bullöser Keratopathie auf. [57, 61, 62] Maier et al. beschreiben eine Inzidenz von 12 % für das Auftreten einer relevanten Augeninnendruckerhöhung in den ersten 12 Monaten postoperativ. Davon konnten 8 % in Assoziation mit der postoperativen Steroidapplikation zur Prophylaxe einer Immunreaktion gebracht werden. Die Steroidresponse ist eine potenziell visusbedrohende Nebenwirkung, die in einigen Fällen zu einer Vermehrung von extrazellulärer Matrix im Trabekelmaschenwerk führen kann. Bei den so genannten High-Respondern kommt es als Folge zur Erhöhung des Augendruckes auf über 31 mmHg oder um mehr als 15 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert. Dies ist je nach Quelle bei etwa 5 % der Patienten der Fall. Bei Patienten mit bereits bestehendem primärem Offenwinkelglaukom liegt der Anteil von Steroidrespondern deutlich höher. Die Angaben hierzu sind in der Literatur jedoch uneinheitlich. Dennoch lässt sich anhand der Literatur ein vorbestehendes primäres Offenwinkelglaukom als Risikofaktor für eine postoperative intraokuläre Druckerhöhung im Zuge der Steroidtherapie festhalten. Ein angepasstes Therapieregime und engmaschige Kontrollen des Augeninnendruckes sind bei diesen Patienten zu empfehlen. [157, 147] Aufgrund der geringen Fallzahl von Patienten mit vorbestehendem primärem Offenwinkelglaukom (n = 4), lässt sich anhand der Beobachtungen dieser Studie keine valide Aussage treffen.

Price et al. liefern bezüglich der postoperativen Steroidtherapie folgende Erkenntnisse. Im Rahmen der Studie wurde die lokale Gabe von Prednisolon mit der Gabe von Fluorometholon - einem weniger stark wirksamen Glukokortikoid - nach einer DMEK untersucht. Zwar zeigte sich unter der Fluorometholontherapie mit 1,4 % eine höhere Rate an Abstoßungsreaktionen als unter der Therapie mit Prednisolon, jedoch war der Anteil der Patienten mit einer intraokulären Druckerhöhung mit 6 % gegenüber 22 % bei der Prednisolontherapie auch signifikant kleiner. Um das Risiko einer Steroidresponse zu minimieren, bestünde also die Möglichkeit weniger stark wirksame Glukokortikoide in der postoperativen Therapie einzusetzen. Langfristige Studien für eine eindeutige Stellungnahme fehlen jedoch bisher. [63]

5.3 Re-Bubbling

Die erneute Lufteingabe in die Augenvorderkammer in lokaler oder topischer Anästhesie, dient der Therapie einer partiellen Transplantatablösung und war unmittelbar nach Einführung des Transplantationsverfahrens bei nahezu jedem zweiten Patienten indiziert. Durch eine entsprechende Optimierung der Operationstechnik und dem Erfahrungszuwachs der Chirurgen, wurden Re-Bubbling-Eingriffe in der Vergangenheit immer seltener notwendig. Vor allem durch die Verwendung des SF₆-Gasgemisches, welches im Vergleich zur Luft langsamer resorbiert wird, ist ein Re-Bubbling heute seltener notwendig. [118, 136, 170] In der Literatur werden hinsichtlich der konkreten Re-Bubbling Raten jedoch uneinheitliche Angaben gemacht. So findet man Berichte, bei denen bis zu einem Drittel der Patienten eine erneute Lufteingabe erhielten, wohingegen andere Daten eine Rate von deutlich unter 15 % angeben. [24, 67, 118] Die Ursache hierfür kann unter anderem in der individuell bevorzugten Handhabung durch den behandelnden Ophthalmologen gefunden werden. [95]

Im Allgemeinen wird bei zentral vorliegenden und weitreichenderen Ablösungen ein Re-Bubbling empfohlen. Kleinere Dehiszenzen mit einer Ausdehnung unter einem Drittel der Transplantatgesamtgröße und eher randständig gelegene Dehiszenzen führen in aller Regel trotzdem zum gewünschten Operationserfolg. Bei Verbesserung der Transparenzeigenschaften der Hornhaut innerhalb der ersten Wochen, ist auch ein konservatives Vorgehen durch beobachtendes Abwarten möglich. [32, 43, 118, 136]

Weitere Gründe für die zurückhaltende Indikationsstellung sind der mit dem Eingriff verbundene Endothelzellverlust im Zuge eines weiteren Operationstraumas, sowie eine Ausdehnung der bereits vorhandenen Dehiszenz infolge intraoperativer Komplikationen. [25, 136] Um die negativen Begleiterscheinungen durch einen Folgeeingriff zu minimieren, wurden entsprechend der Art der Ablösung verschiedene Vorgehensweisen bei der Lufteingabe etabliert. Bei schlechter Visualisierung des Transplantates durch eine stark ödematöse Hornhaut, bei tiefer Dehiszenz oder bei peripher nicht sichtbarem Transplantatrand erfolgt der Zugang über Bereiche, in denen das Transplantat noch anliegt. Bei flachen Ablösungen mit sichtbarem Transplantatrand wird der Zugang über nicht anliegende Bereiche gewählt. Eine exakte Darstellung der vorherrschenden Situation in der Augenvorderkammer ist hierbei essenziell. Dass sich diese Herangehensweise bewährt, belegen die Daten einer Studie von Melles et al. Hier war zur Anlage des Transplantates bei 97 % aller Dehiszenzen lediglich ein einmaliges Re-Bubbling notwendig, wohingegen andere Studien häufig von mehrfach notwendigen Lufteingaben berichten. [19, 108, 136]

Ein weiterer Aspekt ist der Zeitpunkt des Re-Bubbings. Während einerseits das bereits angesprochene abwartende Vorgehen empfohlen wird, lassen sich andererseits nachvollziehbare Argumente für einen unmittelbaren Eingriff zur Wiederanlage anbringen. Beim späten Re-Bubbling, bspw. nach über einem Monat postoperativ, kann

sich das Entfalten der Spenderlamelle aufgrund der zunehmend steiferen Transplantateigenschaften und ausgeprägteren Fibrosierungen als komplizierter erweisen. [136]

Eine weitere Empfehlung für das umgehende Re-Bubbling trotz guter Visusergebnisse stellt der Verdacht auf eine periphere Faltenbildung bei eingerollten Transplantatkanten dar. Im Falle einer Umwandlung der Endothelzellen in Myofibroblasten, können dann in diesen umschriebenen Bereichen Zugkräfte entstehen, welche möglicherweise das Ablösen der Spenderlamelle begünstigen. [35, 118]

Im Rahmen dieser Studie ist aufgrund der geringen Fallzahl ($n = 5$) keine eindeutige Aussage bezüglich der Folgen eines Re-Bubbling-Eingriffs möglich. Anhand der Einzelfallbetrachtungen lässt sich ein erhöhter Endothelzellichteverlust nach Re-Bubbling vermuten. Konkret zählt der Verlust 1613 ± 432 Zellen/ mm^2 im Vergleich zu 1061 ± 524 Zellen/ mm^2 im Gesamtkollektiv. Jedoch ist zu erwähnen, dass sich bei nahezu allen Fällen dieser Studie die Visusqualität trotz Re-Bubbling zufriedenstellend entwickelte. Der Visusanstieg lag bei 0,1 bis 0,3. Nur bei einem Patienten kam es zu einem Visusabfall um 0,45.

Um Kriterien für klinisch relevante Dehiszenzen festlegen zu können und um den negativen Effekt einer Ablösung auf das visuelle Outcome exakt zu prognostizieren, bedarf es jedoch weiterer Vergleichsstudien mit größeren Fallzahlen.

5.4 Intrakamerale Fortecortineingabe

Die verbreitete Standardtherapie einer endothelialen Immunreaktion nach lamellärer Keratoplastik ist eine Kombination aus lokalen und systemischen Kortikosteroiden. In einer retrospektiven klinischen Beobachtung der Universitäts-Augenklinik in Halle wurde die Wirksamkeit einer zusätzlichen intrakameralen Fortecortininjektion im direkten Vergleich zur Standardbehandlung mit lokalen und systemischen Kortikosteroiden allein untersucht. Die Sehschärfe der Patienten der Studiengruppe verbesserte sich bereits nach drei Monaten signifikant, wohingegen es in der Kontrollgruppe nach dieser Zeit zu keiner signifikanten Veränderung des bestkorrigierten Visus kam. Eine Ergänzung durch eine intrakamerale Kortikosteroidinjektion kann also den therapeutischen Effekt verstärken und damit ein schnelleres Ansprechen ermöglichen. Insbesondere Patienten, bei denen eine systemische Immunsuppression aufgrund von Nebenwirkungen oder einer Begleiterkrankung nicht in hoher Dosierung oder über einen längeren Zeitraum verabreicht werden sollten, könnten von dieser adjuvanten Therapie profitieren. [148]

Im Rahmen dieser Studie wurde bei sechs Patientenaugen unter dem Verdacht einer beginnenden Abstoßungsreaktion eine Fortecortineingabe etabliert. Betrachtet man die einzelnen Fälle, so lassen sich sowohl in Hinblick auf die Visuentwicklung als auch in Hinblick auf den Endothelzellichteverlust ähnlich gute oder sogar bessere Ergebnisse als im Gesamtkollektiv erkennen. Der mittlere Visusanstieg lag bei 0,39 gegenüber

0,28 im Gesamtkollektiv. Der Endothelzellichteverlust betrug 1100 ± 689 Zellen/mm² gegenüber 1061 ± 524 Zellen/mm² im Gesamtkollektiv.

Weitere Längsschnittstudien mit einer längeren Nachbeobachtungszeit sind jedoch wünschenswert, um die Vorteile dieser Therapiealternative zu kräftigen und sie in das bereits etablierte Schema zu integrieren.

5.5 Spendermangel

Rund 9000 Hornhauttransplantationen finden derzeit bundesweit im Jahr statt. [164] Aus dem Jahresbericht 2022 der DGFG geht jedoch hervor, dass im Vergleich nur 4406 Spenderhornhäute transplantiert wurden. [162] Anhand dieser Betrachtung wird deutlich, dass der Bedarf zurzeit aus eigenen Ressourcen nicht gedeckt werden kann. Im Jahr 2019 wurden 1388 zusätzliche Spenderhornhäute aus den USA, den Niederlanden und aus Italien importiert. [138] Aus dem deutschen Keratoplastikregister 2021 geht hervor, dass zum Stichtag 31.12.2021 insgesamt 4614 Patienten auf der Warteliste für eine Hornhaut standen. [166] Laut der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft warten Patienten in Deutschland bis zu ein Jahr auf eine Hornhaut. [164] Ein Grund für den stetig steigenden Bedarf sei der wachsende Anteil der Senioren im Sinne der aktuellen demographische Entwicklung. [151] Ein weiterer Aspekt ist die fortwährend zurückhaltende Zustimmung zur Gewebespende. Zwar stieg diese in den letzten Jahren stetig bis auf 41 % im Jahr 2020 an, dennoch kämen womöglich weitaus mehr Menschen als potenzielle Spender in Frage. Einen weiteren entscheidenden Grund stellt vor allem auch die ungeklärte Spenderbereitschaft der Verstorbenen dar. In der Abbildung wird verdeutlicht, dass die Entscheidung sowohl zur Zustimmung als auch zur Ablehnung zu rund zwei Dritteln auf dem mutmaßlichen Willen der Verstorbenen basiert. (Abb. 40) Das zeigt wie wichtig ein Gespräch über die Möglichkeit einer Organ- und Gewebespende zu Lebzeiten ist. [162]

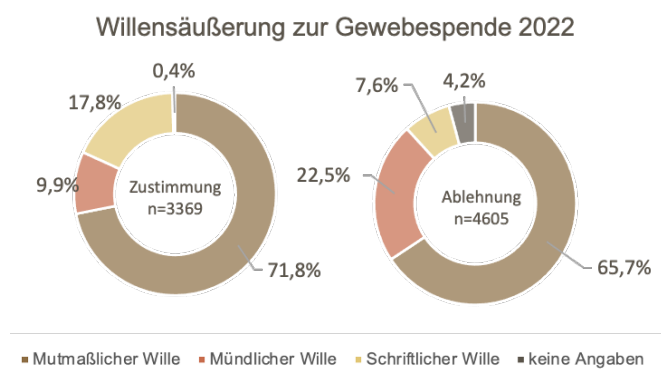


Abbildung 40: Willensbekundung hinsichtlich einer Gewebespende im Jahr 2020. Eingeschlossen sind hierunter Spenden der Augenhornhaut, Herzklappen, Gefäße sowie Amnion/ Plazenta. [162, eigene Darstellung]

Moderne Ansätze zur Begegnung des Spendermangels

Der Mangel an Hornhautspenden fungiert als treibende Kraft für die Entwicklung fortschrittlicher Operationstechniken. Um dem Spendermangel zu begegnen, werden in der Literatur verschiedene Ansätze diskutiert. Der grundlegende Gedanke ist hierbei die Versorgung mehrerer Patienten mit nur einem Spendergewebe. [9, 70] Im folgenden Abschnitt sollen einige ausgewählte Ansätze kurz vorgestellt werden.

Die Abbildung 41 zeigt schematisch das Split-Cornea-Konzept. Hierbei sollen zwei Patienten mit unterschiedlichen Therapiekonzepten von nur einem Transplantat profitieren. Vorstellbar wäre bspw. die Behandlung einer Fuchs'schen Endotheldystrophie mit Hornhautödem des einen Patienten mittels DMEK und die Versorgung einer Stromanarbe oder eines Keratokonus bei einem anderen Patienten mittels DALK. [8] Der vielversprechenden Theorie stehen vor allem logistische Herausforderungen gegenüber. Die Einbestellung der Patienten muss optimal koordiniert sein, um für beide Operationen einen zufriedenstellenden Erfolg realisieren zu können. Die Ergebnisse von Lie et al. und Heindl et al. sprechen für die klinische Realisierbarkeit dieser kombinierten Patientenversorgung. [28, 71]

Das Split-Cornea-Konzept zeigte im Vergleich zu den herkömmlichen Operationstechniken - der DALK und der DMEK - keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die visuellen und refraktiven Ergebnisse. Ebenso erscheinen die Komplikationsraten und die Endothelzellverluste vergleichbar. [8, 28, 70]

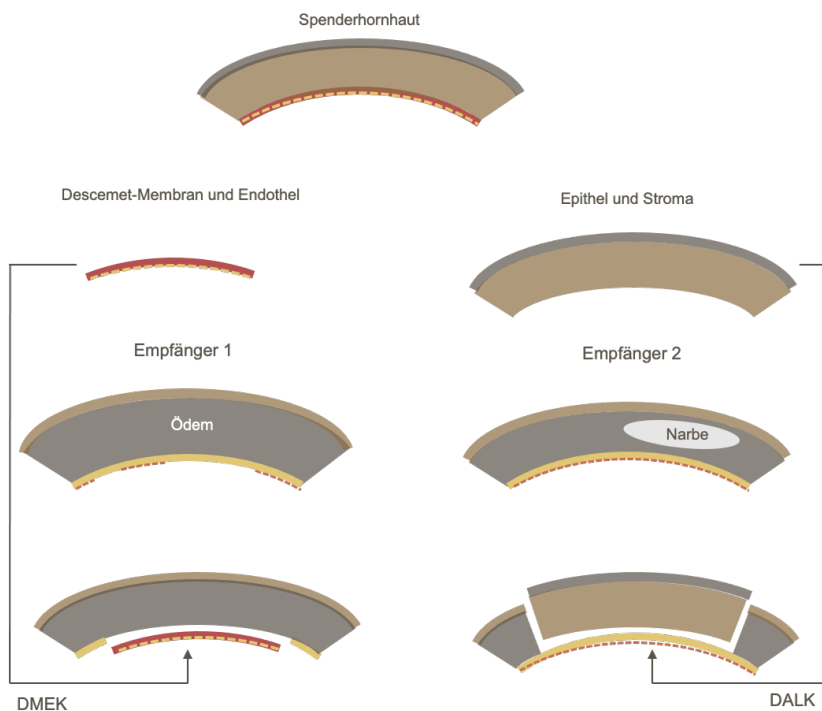


Abbildung 41: Split-Cornea-Konzept: Möglichkeit der Versorgung von zwei Patienten mit unterschiedlichen Operationsindikationen durch ein Transplantat. Während bei der DMEK die Descemet-Membran benötigt wird, dient bei der DALK das vordere Stroma, die Bowmann-Membran und das Epithel als Transplantat. [8, eigene Darstellung]

Einen anderen Ansatz verfolgt die Hemi- bzw. Quarter-DMEK. Hierbei soll ein Transplantat auf zwei bzw. vier Empfänger mit gleicher Therapiestrategie verteilt werden. Bei der Hemi-DMEK werden aus dem kreisförmigen Transplantat zwei halbkreisförmige Transplantate gewonnen. Dabei unterscheidet sich das Ausmaß der Endothelzelloberfläche nicht von der herkömmlichen DMEK. Ein Unterschied besteht hier lediglich in der Transplantatform. Bei der Quarter-DMEK entstehen vier Transplantate aus einer Spenderhornhaut. Die Oberfläche entspricht dann jedoch nur noch einem Transplantat mit einem Durchmesser von 6 mm, statt der üblichen 8,5 - 9,5 mm bei der herkömmlichen DMEK. (Abb. 42)

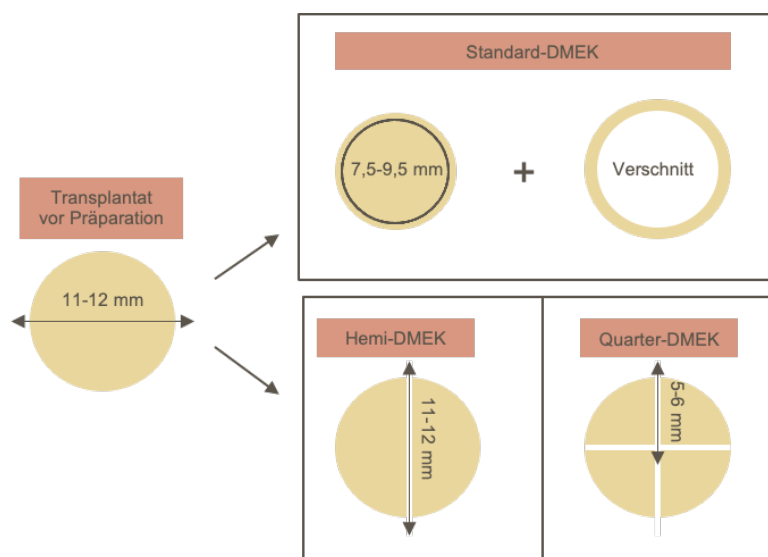


Abbildung 42: Transplantationsform und -größe bei Hemi-DMEK und Quarter-DMEK im Vergleich zur herkömmlichen DMEK. Der äußere Rand wird bei der herkömmlichen DMEK verworfen, was zu einem Gewebeabfall von ca. 50 % führt. Im Vergleich dazu kommt es bei der Hemi-DMEK und der Quarter-DMEK zu keinem Verschnitt. Diese Aufteilung ist jedoch derzeit in Deutschland aus juristischen Gründen nicht möglich. [34, eigene Darstellung]

Die Arbeit von Ham et al. beschreibt insbesondere für die Hemi-DMEK ein vergleichbares visuelles Outcome. Ein wesentlicher Nachteil bei der Quarter-DMEK stellt die Visuserholung über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten dar. Aus klinischer Sicht dauert die Visusrehabilitation im Vergleich zur herkömmlichen DMEK, bei der das Auge oft innerhalb weniger Wochen wieder funktionsfähig ist, also einfach zu lange. Langzeitbeobachtungen bezüglich der Endothelzellichte und des Transplantatversagens stehen derzeit noch aus. In der Literatur wird jedoch beschrieben, dass auch die Transplantation nur kleiner Descemet-Membrananteile die Hornhaut hinreichend aufklaren lassen kann, sofern die Lamelle zentral platziert wird und in der Peripherie noch gesunde Hornhautendothelzellen des Empfängers

vorhanden sind, welche im Verlauf den Bereich zwischen dem Rand der Descemetorhexis und dem Transplantat selbst überbrücken. [34, 118]

5.6 Herausforderungen aufgrund der COVID-19 Pandemie

Ende 2019 begann mit dem neuartigen schweren respiratorischen Syndrom, verursacht durch das Coronavirus, eine aufreibende Zeit mit etlichen Herausforderungen in nahezu allen Bereichen des Lebens und mit teilweise erheblichen Einschränkungen für die gesamte Gesellschaft.

Herausforderungen für die Kliniken

Wie in vielen anderen Fachbereichen, mussten auch in den Kliniken für Augenheilkunde zahlreiche elektive Eingriffe verschoben werden. Dies war zum einen auf reduzierte Kapazitäten seitens der Klinik aber auch auf den ausdrücklichen Wunsch der Patienten selbst zurückzuführen. [152]

Die Abbildung 43 zeigt exemplarisch die Verteilung der DMEK-Operationen in den Jahren 2019 und 2020 an der Universitäts-Augenklinik in Halle. 2019 wurden 95 Augen operiert, 2020 waren es 112 Augen. Insgesamt wurden 207 Patientenaugen operiert. Es zeigt sich eine über das gesamte Jahr annähernd gleiche Verteilung der Operationen in beiden Jahren. Im dritten Quartal fanden in beiden Jahren die meisten DMEK-Operationen statt. Der Lockdown in Zusammenhang mit der COVID-19 Pandemie ab März und erneut ab Dezember 2020 schien zumindest insgesamt keinen nennenswerten Einfluss auf die Umsetzung der Operationen gehabt zu haben.

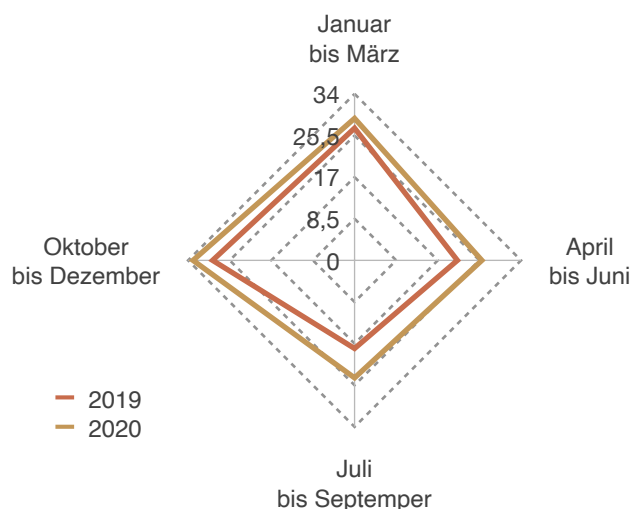


Abbildung 43: Veranschaulichung der Verteilung der DMEK-Operationen 2019 und 2020 an der Universitätsklinik und Poliklinik für Augenheilkunde in Halle (Saale)

Herausforderungen für die Hornhautbanken

Die Arbeit der Hornhautbanken ist geprägt von sich fortwährend ändernden Rahmenbedingungen. Diese Änderungen ergeben sich durch neue Gesetzestexte und

soziokulturelle Entwicklungen, aber auch vor dem Hintergrund aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse und der Weiterentwicklung von Operationsverfahren.

Die in der Abbildung 44 abgebildeten zentralen Tätigkeitsbereiche sind für die Umsetzung der Herausforderungen der Hornhautbanken im Zuge der kontinuierlichen Entwicklungen und Transformation von besonderer Relevanz. Diese zahlreichen Einflüsse machen deutlich, dass sich Hornhautbanken ständig im Spannungsfeld zwischen nutzbringendem Handeln und breit gefächerten Erwartungen der Gesellschaft bewegen. Im Zentrum stehen dabei die zu versorgenden Patienten und ihre behandelnden Ophthalmochirurgen, die als Kunden qualitativ einwandfreie Hornhautgewebe und einen angemessenen Service erwarten. [138]



Abbildung 44: Tätigkeitsbereiche der Hornhautbanken: infrastrukturell (braun), personell (rot), finanziell (gelb). Diese lassen sich nicht strikt voneinander trennen. Vielmehr trägt die Wechselwirkung zwischen den einzelnen Sektoren maßgeblich zur Entwicklung von ganzheitlichen Lösungen bei, insbesondere in schwierigen Pandemiezeiten. [138, eigene Darstellung]

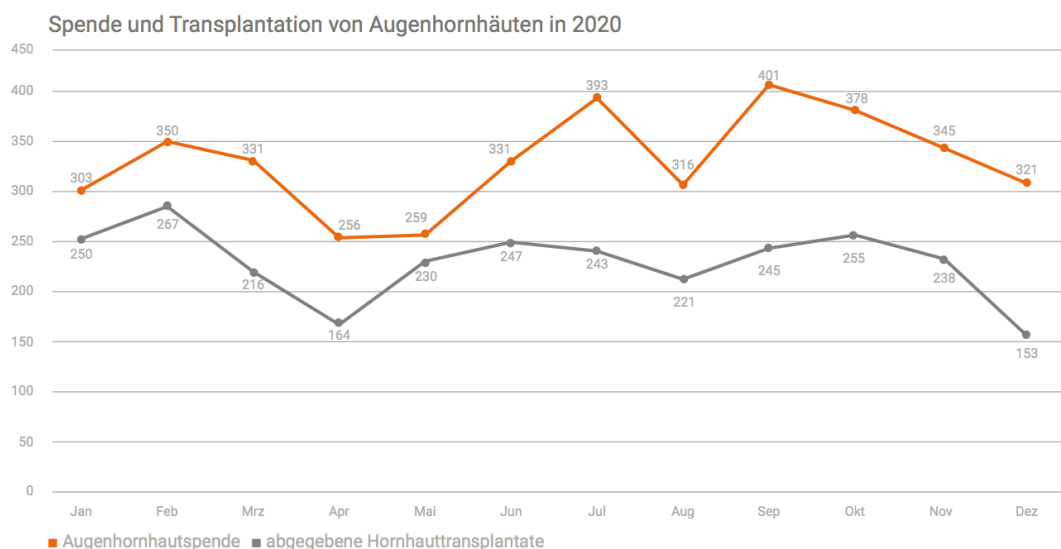
Im Zuge der COVID-19 Pandemie mussten sich die Hornhautbanken erneuten Vorgaben anpassen. Das ohnehin gründliche Screening möglicher Gewebespende wurde um die detaillierte Erhebung der Reiseanamnese und die Erfragung von Aufenthalten in COVID-19 Risikogebieten erweitert. Auch Kontakte mit COVID-19 Infektions- und Verdachtsfällen wurden geprüft. Potenzielle Gewebespende mit einer bestätigten SARS-CoV-2 Infektion wurden ebenso wie Kontaktpersonen entsprechend der Richtlinien des Paul-Ehrlich-Institutes sicherheitshalber ausgeschlossen. [153, 159, 160]

Prof. Dr. med. Arne Viestenz, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Augenheilkunde in Halle und Leiter der Mitteldeutschen Corneabank Halle, berichtete

auf der offiziellen Homepage der DGFG, wie in der Mitteldeutschen Corneabank in Halle konkret auf die Pandemie reagiert wurde. Zitat:

„Um die Sicherheit von Hornhautspenden zu verbessern, haben wir an der MCH in Halle ein Pilotprojekt gestartet, in dem wir Bindehaut - sowie Rachen-Abstriche von Spenderinnen und Spendern auf Corona-Viren testen. Damit soll ein potenzielles Infektionsrisiko bei möglichst vielen Hornhautempfängern reduziert werden.“ [152]

Die Abbildung 45 veranschaulicht, dass sowohl die Anzahl der Hornhautspenden, als auch die Vermittlung der Transplantate durch die genannten Maßnahmen einen merklichen Einbruch verzeichneten. Ende März 2020 sanken beide Zahlen um etwa 25 %. Gekoppelt an die Zeiten des Lockdowns konnten ähnliche Einbrüche auch im weiteren Verlauf beobachtet werden. Hierdurch weitete sich das bereits zuvor angesprochene Spannungsfeld zwischen dem hippokratischen Grundsatz „primum non nocere“ („Zuerst einmal nicht schaden“) und dem in vielen Regionen nicht gedeckten Bedarf an Spendergewebe noch weiter auf. [153, 159]



Entwicklung der Corona-Pandemie in Deutschland 2020

27.01.: Erster bestätigter COVID-19-Fall in Deutschland

11./12.03.: WHO erklärt COVID-19-Ausbruch zur Pandemie

22.03.: Erster Lockdown in Deutschland mit Ausgangs- und Kontaktbeschränkungen

Ende März/Anfang April: Erste Infektionswelle mit 6.000 Neuinfektionen/Tag. Aufschub/Wegfall planbarer OPs

20.04.: Erste vorsichtige Maßnahmenlockerungen in Deutschland

28.04.: Sukzessive Wiederaufnahme planbarer OPs

Ab Mai: Neuinfektionen/Tag bei unter 1.000. Weitere Lockerungen deutschlandweit

05.08: Beginn zweiter Infektionswelle. Erstmals seit Mai Neuinfektionen/Tag bei über 1.000.

Ab Oktober: Rasanter Anstieg der Neuinfektionen (teilweise 10.000/Tag). Deutschland

01.11.: Teil-Lockdown, Impfstrategie wird beschlossen

16.12.: Harter Lockdown auch über die Feiertage

26.12.: Impfstart in Deutschland

Abbildung 45: Entwicklung der Hornhautspende und -vermittlung der MCH im Jahr 2020. Im Rahmen des ersten Lockdowns ging das Spende- und Transplantationsgeschehen von März auf April um nahezu 25 % zurück. Ab Oktober kam es aufgrund rasant steigender Infektionszahlen und einem weiteren Lockdown zu erneuten Einschränkungen. [162]

5.7 Ausblick

Natürlich befindet sich das Forschungsfeld rund um die Hornhautdystrophien und deren Therapieoptionen bis heute im stetigen Wandel. Ein wesentliches Ziel stellt immer noch die Optimierung der Operationstechniken dar. Diesbezüglich soll im folgenden Abschnitt ein kleiner Überblick über bisher noch nicht vollends erprobte Verfahren gegeben werden.

Busin et al. stellten mit der UT-DSAEK ein „ultradünn“ Transplantat bestehend aus Descemet-Membran und Stromalamelle vor. Durch ein mikrokeratomgestütztes und daher sehr aufwändiges Präparationsverfahren, sind Transplantatdicken von $<100\ \mu\text{m}$ möglich. Bisher konnten für diese Technik sehr gute Visusergebnisse erzielt werden, welche nach ersten Erkenntnissen zumindest der herkömmlichen DSAEK überlegen sind. Die immunologische Abstoßungsrate scheint durch den minimierten Stromaanteil vergleichbar mit der Abstoßungsrate der DMEK zu sein. Darüber hinaus könnte die UT-DSAEK, ähnlich wie die DSAEK und anders als die DMEK, bei allen Augentypen durchgeführt werden. Das heißt auch bei Aphakie, Vorhandensein von Vorderkammer-IOLs oder schlechter Visualisierung der Vorderkammer. Schließlich könnten UT-DSAEK-Transplantate im Gegensatz zu DMEK-Transplantaten selbst von relativ unerfahrenen Augenbanktechnikern routinemäßig präpariert werden, wodurch der Gewebeabfall reduziert und die Qualität des zu transplantierenden Gewebes weiter verbessert werden kann. Konkrete Aussagen sind bisher aufgrund fehlender prospektiver Studien jedoch nicht möglich. [93]

Tannhäuser et al. stellten als Modifikation der oben genannten UT-DSAEK die Mikrokeratom- und Excimer-Laser gestützte endotheliale Keratoplastik als so genannte MELEK vor. Hierbei wird die Spenderlamelle mit dem Mikrokeratom zugeschnitten und vor der Implantation mittels Excimer-Laser geglättet und OCT-kontrolliert verschmälert. Dieses Verfahren kombiniert die leichte Implantierbarkeit und niedrige Re-Bubbling-Rate nach DSAEK mit den guten Visusergebnissen nach DMEK. Doch auch hier lässt die bisher geringe Patientenzahl noch keine signifikanten Aussagen zu, zudem liegen keine Langzeitergebnisse vor. [122]

Studený et al. stellten in einer Arbeit die DMEK-S als „Descemet-membrane-endothelial-keratoplasty with a stromal rim“ vor. Die Spenderlamelle wird hier als Hybridtransplantat bezeichnet und besteht aus einem peripheren Spenderstromaring mit blanker Descemet-Membran im Zentrum. Diese Operationstechnik soll ein einfacheres Platzieren des Transplantates ermöglichen und dabei die Visusergebnisse der DSAEK übertreffen. Ein Nachteil liegt auch hier in der aufwändigen und komplexen Präparationstechnik, welche jedoch in Zukunft durch Fortschritte in der Arbeit mit der Femtosekundenlasertechnik standardisiert werden könnten. [115, 116]

6. Zusammenfassung

Die DMEK ist derzeit die gängigste Methode zur Therapie endothelialer Hornhauterkrankungen. Aufgrund der schnellen Rekonvaleszenz des Visus und der geringen Komplikationsrate, setzte sie sich gegen die vorherigen Operationsmethoden durch und etabliert sich nun zunehmend als Goldstandard. Auch die Beobachtungen dieser Studie bekräftigen das DMEK-Verfahren als erfolgreich und sicher.

Neben dem klinischen Outcome der Operation war in dieser Studie insbesondere auch der von den Patienten subjektiv empfundene Therapieerfolg von Interesse. Anhand der Patientenbefragung kann ein beachtlicher Zugewinn an Lebensqualität infolge der DMEK angenommen werden. Insbesondere der Einfluss auf die Selbstständigkeit und Teilhabe durch das gesteigerte Sehvermögen ist bezeichnend. So zufriedenstellend ein enormer Unterschied zwischen prä- und postoperativem Befund auch sein mag, es sollte dennoch kritisch reflektiert werden, ob eine frühere Indikationsstellung zur DMEK dem Patienten jahrelange Beschwerden nicht sogar ersparen könnte. Die im Rahmen dieser Studie präoperativ durchgeführte Endothelzellmikroskopie sollte diesbezüglich Hinweise auf Kriterien zur Früherkennung einer Fuchs'schen Endotheldystrophie liefern. Weiterführende Untersuchungen insbesondere der Polymegatismen und der durchschnittlichen Endothelzellgröße wären in diesem Zusammenhang denkbar.

Weiterhin sollte durch die Untersuchung der Rahmenbedingungen ein Anreiz für die kritische Betrachtung der Kriterien in Frage kommender Spender gesetzt werden. Spenderhornhäute sind wertvoll und begrenzt. Derzeit laufen zahlreiche Forschungen zum weiteren Erkenntnisgewinn über die Hornhautlamellen mit dem Ziel, der Gewebeknappheit zu begegnen. Die Weiterentwicklung der Methoden erfolgt rasant, dennoch braucht es Zeit, bis alternative Verfahren ausreichend erprobt sind. Bis dahin kommt den Hornhautspenden eine ausgesprochene Bedeutung zu. Eine ideale Spenderauswahl anhand von sorgfältig und differenziert gewählten Kriterien ist daher essentiell. Diese Studie untersuchte diesbezüglich patienten-, spender- und transplantatseitige Rahmenbedingungen auf ihren Einfluss auf das visuelle Outcome in der Therapie endothelialer Hornhauterkrankungen mittels DMEK. Aus den Ergebnissen dieser Studie geht hervor, dass das Alter und das Geschlecht der Spender zumindest kein relevantes Risiko für ein schlechteres visuelles Outcome darstellen. Diese Kriterien sollten daher nicht zu einer Einschränkung potenzieller Spender führen. Da in dieser Studie auch eine vergleichsweise geringe Endothelzellzahl keinen entscheidenden Einfluss auf das visuelle Outcome zeigte, könnte auch eine weniger strenge Selektion der Spendergewebe aufgrund der Endothelzelldichte in Betracht gezogen werden.

Anhand der Beobachtungen dieser Studie lassen sich zwei potenzielle Risikofaktoren für vermehrte Zellverluste feststellen:

1. Eine verlängerte Lagerung des Spendergewebes im Dextranmedium

Hinsichtlich der weiteren Optimierung der Rahmenbedingungen der DMEK sollte daher eine möglichst kurze Verweildauer der Gewebelamelle im Dextranmedium angestrebt werden. Alternativ bestünde die Möglichkeit auf eine Entquellung gänzlich zu verzichten.

2. Das weibliche Spendergeschlecht

Dieser Risikofaktor ist auf das Vererbungsmuster der Fuchs'schen Endotheldystrophie zurückzuführen, bei dem Frauen im Durchschnitt bis zu dreimal häufiger betroffen sind als Männer [14]. Möglicherweise könnten alternative Verfahren wie bspw. die Hemi- oder Quarter-DMEK bevorzugt mit Transplantaten männlicher Spender durchgeführt werden, da hier im Vergleich geringere Endothelzellverluste als bei weiblichen Spenderhornhäuten zu erwarten sind. Eine Prüfung der genannten Vermutungen durch weiterführende Studien wäre wünschenswert.

Schlussendlich ist zu bedenken, dass große Zellverluste auf die Präparation und anschließende Transplantation zurückzuführen sind und daher auch stets die Expertise des Operateurs berücksichtigt werden muss.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Lang G, Augenheilkunde [E-Book]. Hrsg. 6., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019
- 2 Walter P, Plange N, Basiswissen Augenheilkunde [E-Book]. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 2017
- 3 Cursiefen C, Seitz B, Kruse FE. Glänzende Bilanz und viele Perspektiven. Dtsch Arztebl. 2005 Nov; 102(45): 3078-3080
- 4 Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). Cornea. 2006 Sep; 25(8): 987-990
- 5 Flockerzi E, Maier P, Böhringer D, Reinshagen H, Kruse FE, Cursiefen C, Reinhard T, Geerling G, Torun N, Seitz B. 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 Apr; 188: 91-98
- 6 Cursiefen C, Bachmann B. Therapie der Fuchs-Endotheldystrophie mittels DMEK: Erfahrungen aus den letzten 10 Jahren. Ophthalmologe. 2019 Mar; 116(3): 218-220
- 7 Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation: Vorpräparierte Hornhautlamellen für DMEK verringern Reoperationsrate. Im Internet (Stand Februar 2024): <https://gewebenetzwerk.de/precut-verringert-reoperationsrate/>
- 8 Heindl LM, Riss S, Bachmann BO, Laaser K, Kruse FE, Cursiefen C. Split cornea transplantation for 2 recipients: a new strategy to reduce corneal tissue cost and shortage. Ophthalmology. 2011 Feb; 118(2): 294-301
- 9 Bachmann BO, Pogorelov P, Kruse FE, Cursiefen C. Patientenzufriedenheit nach posteriorer lamellärer Keratoplastik (DSAEK). Klin Monbl Augenheilkd. 2008 Jun; 225(6): 577-581
- 10 Cursiefen C, Kruse FE. DMEK: posteriore lamelläre Keratoplastiktechnik. Ophthalmologe. 2010 Apr; 107(4): 370-376
- 11 Cursiefen C, Kuchle M, Naumann GO. Changing indications for penetrating keratoplasty: histopathology of 1,250 corneal buttons. Cornea. 1998 Sep; 17(5): 468-470
- 12 Cursiefen C, Kruse FE et al, posteriore lamelläre Keratoplastik (DSAEK). Ophthalmologe. 2009 Oct; 106(10): 939-952
- 13 Maier P, Reinhard T, Cursiefen C. Descemet stripping endothelial keratoplasty-rapid recovery of visual acuity. Dtsch Arztebl. 2013 May; 110(21): 365-371
- 14 Wilson SE, Bourne WM. Fuchs' dystrophy. Cornea. 1988; 7(1): 2-18
- 15 Siebelmann S, Matthaei M, Hörster R, Cursiefen C, Bachmann B. Lutein and Brilliant Blue-Based Dye for Donor Preparation and Transplantation in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. Cornea. 2017 Apr; 36(4): 440-444

- 16 Melles GR, Wijdh RH, Nieuwendaal CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea*. 2004 Apr; 23(3): 286-288
- 17 Heinzlmann S, Maier P, Reinhard T. Perspektiven der hinteren lamellären Keratoplastik. Auf der Suche nach der perfekten Lamelle. *Ophthalmologe*. 2011 Sep; 108(9): 825-832
- 18 Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Slomovic A, Rootman D. Comparison of posterior lamellar keratoplasty techniques to penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2008 Sep; 115(9): 1525-1533
- 19 Tourtas T, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Kruse FE. Descemet membrane endothelial keratoplasty versus descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2012 Jun; 153(6): 1082-1090
- 20 Saethre M, Drolsum L. The role of postoperative positioning after DSAEK in preventing graft dislocation. *Acta Ophthalmol*. 2014 Feb; 92(1): 77-81
- 21 Price MO, Giebel AW, Fairchild KM, Price FW Jr. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival. *Ophthalmology*. 2009 Dec; 116(12): 2361-2368
- 22 Koenig SB, Covert DJ, Dupps WJ Jr, Meisler DM. Visual acuity, refractive error, and endothelial cell density six months after Descemet stripping and automated endothelial keratoplasty (DSAEK). *Cornea*. 2007 Jul; 26(6): 670-674
- 23 Anshu A, Price MO, Tan DT, Price FW Jr. Endothelial keratoplasty: a revolution in evolution. *Surv Ophthalmol*. 2012 May; 57(3): 236-252
- 24 Droutsas K, Ham L, Dapena I, Geerling G, Oellerich S, Melles G. Visus nach Descemet-Membran Endothelkeratoplastik (DMEK): Ergebnisse der ersten 100 Eingriffe bei Fuchs'scher Endotheldystrophie. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2010 Jun; 227(6): 467-477
- 25 Heindl LM, Kruse FE, Cursiefen C. Komplikationen nach posteriorer lamellärer Keratoplastik (DSAEK): Vermeiden, Erkennen und Behandeln. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2010 Jun; 227(6): 478-482
- 26 Reinhard T, Böhringer D, Bogen A, Sundmacher R. The transplantation law: a chance to overcome the shortage of corneal grafts in germany? *Transplant Proc*. 2002 Jun; 34(4): 1322-1324
- 27 Cursiefen C, Kuchle M, Naumann GO. Changing indications for penetrating keratoplasty: histopathology of 1,250 corneal buttons. *Cornea*. 1998 Sep; 17(5): 468-470
- 28 Heindl LM, Riss S, Laaser K, Bachmann BO, Kruse FE, Cursiefen C. Split cornea transplantation for 2 recipients - review of the first 100 consecutive patients. *Am J Ophthalmol*. 2011 Oct; 152(4): 523-532

- 29 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 Jan; 118(1): 209-218
- 30 Lie JT, Birbal R, Ham L, van der Wees J, Melles GR. Donor tissue preparation for Descemet membrane endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Sep; 34(9): 1578-1583
- 31 Ruhe K, Finis D, Fuchsluger T, Geerling G. Spontane Visuserholung durch Endothelzellmigration bei großem, zentralem postoperativem Descemetdefekt. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012 Jun; 229(6): 632-634
- 32 Jacobi C, Zhivov A, Korbmacher J, Falke K, Guthoff R, Schlötzer-Schrehardt U, Cursiefen C, Kruse FE. Evidence of endothelial cell migration after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2011 Oct; 152(4): 537-542
- 33 Lisch W, Seitz B. Endotheliale Hornhautdystrophien (HD) - Diagnose und Therapie. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012 Jun; 229(6): 594-602
- 34 Müller TM, Lavy I, Baydoun L, Lie JT, Dapena I, Melles GR. Case Report of Quarter-Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Endothelial Dystrophy. *Cornea*. 2017 Jan; 36(1): 104-107
- 35 Heindl LM, Schlötzer-Schrehardt U, Cursiefen C, Bachmann BO, Hofmann-Rummelt C, Kruse FE. Myofibroblast metaplasia after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2011 Jun; 151(6): 1019-1023
- 36 Girbardt C, Oertel N, Adamek-Dyk J, Wiedemann P, Nestler A. Refraktive Veränderungen bei Triple-Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik. *Ophthalmologe*. 2016 Mar; 113(3): 217-222
- 37 Fuchs E. Dystrophia epithelialis corneae. *Graefes Archiv für Ophthalmologie*. 1910; 76(3): 478-508
- 38 Seitz B, Lisch W, Weiss J. Die revidierte neueste IC³D-Klassifikation der Hornhautdystrophien. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2015 Mar; 232(3): 283-294
- 39 Schrittenlocher S, Schaub F, Hos D, Siebelmann S, Cursiefen C, Bachmann B. Evolution of Consecutive Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcomes Throughout a 5-Year Period Performed by Two Experienced Surgeons. *Am J Ophthalmol*. 2018 Jun; 190: 171-178
- 40 N. Hofmann, R. Michaelis, T. Petrich, L. Blomberg, M. Börgel. Verwendung vorpräparierter Hornhauttransplantate für DMEK - Kenntnisstand zu Transplantatüberleben und klinischem Erfolg. *Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation. DGFG*. 2017
- 41 Siebelmann S, Matthaei M, Heindl LM, Bachmann BO, Cursiefen C. Die Bedeutung der intraoperativen optischen Kohärenztomografie (MI-OCT) bei der Behandlung von Hornhautdystrophien. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018 Jun; 235(6): 714-720

- 42 Lee WB, Jacobs DS, Musch DC, Kaufman SC, Reinhart WJ, Shtein RM. Descemet's stripping endothelial keratoplasty: safety and outcomes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2009 Sep; 116(9): 1818-1830
- 43 Dirisamer M, Dapena I, Ham L, van Dijk K, Oganer O, Frank LE, van der Wees J, Melles GR. Patterns of corneal endothelialization and corneal clearance after descemet membrane endothelial keratoplasty for fuchs endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2011 Oct; 152(4): 543-555
- 44 BVA Berufsverband der Augenärzte e.V. Augenärzte informieren: Hornhauttransplantation (Keratoplastik). Im Internet (Stand März 2020): <https://www.augeninfo.de/offen/index.php?thema=513>
- 45 Flockerzi E, Maier P, Böhringer D, Reinshagen H, Kruse F, Cursiefen C, Reinhard T, Geerling G, Torun N, Seitz B; all German Keratoplasty Registry Contributors. 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 Apr; 188: 91-98
- 46 Werkmeister RM, Stegmann H, Dos Santos VA, Schmidl D, Schmetterer L. Bildgebung in der Kornea mittels optischer Kohärenztomografie – historische Entwicklung und neueste technische Fortschritte. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018 Dec; 235(12): 1342-1351
- 47 Lang SJ, Bischoff M, Böhringer D, Seitz B, Reinhard T. Analysis of the changes in keratoplasty indications and preferred techniques. *PLoS One*. 2014 Nov; 9(11): e112696
- 48 Reinshagen H, Maier PC, Böhringer D. Leistungsbericht 2015 der Sektion Gewebetransplantation und Biotechnologie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2017 Jun; 234(6): 815-816
- 49 Seitz B, Daas L, Bischoff-Jung M, Szentmáry N, Suffo S, El-Husseiny M, Viestenz A, Milioti G. Anatomy-based DMEK Wetlab in Homburg/Saar: Novel aspects of donor preparation and host maneuvers to teach descemet membrane endothelial keratoplasty. *Clin Anat*. 2018 Jan; 31(1):1 6-27
- 50 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 Sep; 120(9): 1778-1785
- 51 Böhringer D, Böhringer S, Poxleitner K, Birnbaum F, Schwartzkopff J, Maier P, Sundmacher R, Reinhard T. Long-term graft survival in penetrating keratoplasty: the biexponential model of chronic endothelial cell loss revisited. *Cornea*. 2010 Oct; 29(10): 1113-1117
- 52 Radhakrishnan S, Rollins AM, Roth JE, Yazdanfar S, Westphal V, Bardenstein DS, Izatt JA. Real-time optical coherence tomography of the anterior segment at 1310 nm. *Arch Ophthalmol*. 2001 Aug; 119(8): 1179-1185

- 53 Price MO, Price FW Jr. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty: comparative outcomes with microkeratome-dissected and manually dissected donor tissue. *Ophthalmology*. 2006 Nov; 113(11): 1936-1942
- 54 Kaden R. DMEK: Wohin geht die Reise? Nachgefragt bei Prof. Dr. med. Claus Cursiefen. *Köln. Z. prakt. Augenheilkd*. 2016; 37: 5-7
- 55 Arenas E, Esquenazi S, Anwar M, Terry M. Lamellar corneal transplantation. *Surv Ophthalmol*. 2012 Nov; 57(6): 510-529
- 56 Cursiefen C, Schaub F, Bachmann BO. Update minimalinvasive lamelläre Keratoplastik: DMEK, DSAEK und DALK. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016 Sep; 233(9): 1033-1042
- 57 Meltendorf C, Torun N, Thieme H. Therapeutische Hornhautchirurgie. Teil 1: Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2015 Mar; 232(3): 313-332
- 58 Ciechanowski PP, Droutsas K, Baydoun L, Dirisamer M, Oellerich S, Melles GR. Standardisierte Descemet-Membran-Endothelkeratoplastik (DMEK) : Technik und aktuelle Ergebnisse. *Ophthalmologe*. 2014 Nov; 111(11): 1041-1049
- 59 Kruse FE, Schrehardt US, Tourtas T. Optimizing outcomes with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014 Jul; 25(4): 325-334
- 60 Muraine M, Gueudry J, He Z, Piselli S, Lefevre S, Toubreau D. Novel technique for the preparation of corneal grafts for descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2013 Nov; 156(5): 851-859
- 61 Maier AK, Wolf T, Gundlach E, Klamann MK, Gonnermann J, Bertelmann E, Jousen AM, Torun N. Intraocular pressure elevation and post-DMEK glaucoma following Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Dec; 252(12): 1947-1954
- 62 Naveiras M, Dirisamer M, Parker J, Ham L, van Dijk K, Dapena I, Melles GR. Causes of glaucoma after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(5): 958-966
- 63 Price MO, Price FW Jr, Kruse FE, Bachmann BO, Tourtas T. Randomized comparison of topical prednisolone acetate 1% versus fluorometholone 0.1% in the first year after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2014 Sep; 33(9): 880-886
- 64 Ham L, Balachandran C, Verschoor CA, van der Wees J, Melles GR. Visual rehabilitation rate after isolated descemet membrane transplantation: descemet membrane endothelial keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 2009 Mar; 127(3): 252-255
- 65 van Dijk K, Ham L, Tse WH, Liarakos VS, Quilendrino R, Yeh RY, Melles GR. Near complete visual recovery and refractive stability in modern corneal transplantation: Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cont Lens Anterior Eye*. 2013 Feb; 36(1): 13-21

- 66 Garweg J, Böhnke M, Draeger J. Die Verleihung von Spendergewebe zur Keratoplastik. *Spektrum der Augenheilk.* 1989; 3: 103-107
- 67 Guerra FP, Anshu A, Price MO, Giebel AW, Price FW. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss. *Ophthalmology.* 2011 Dec; 118(12): 2368-2373
- 68 Jeng BH. Is There a Cutoff in Favor of Penetrating Keratoplasty Rather than Endothelial Keratoplasty for Long-Standing Endothelial Decompensation? *Klin Monbl Augenheilkd.* 2021 Aug; 238(8): 881-884
- 69 Melles GR. Posterior lamellar keratoplasty: DLEK to DSEK to DMEK. *Cornea.* 2006 Sep; 25(8): 879-881
- 70 Heindl LM, Cursiefen C. Split-Cornea-Transplantation - ein neues Konzept gegen Spendermangel. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2012 Jun; 229(6): 608-614
- 71 Lie JT, Groeneveld-van Beek EA, Ham L, van der Wees J, Melles GR. More efficient use of donor corneal tissue with Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): two lamellar keratoplasty procedures with one donor cornea. *Br J Ophthalmol.* 2010 Sep; 94(9): 1265-1266
- 72 Duncker GI. Keratoplastik und Hornhautbank. *Ophthalmologe.* 1995 Jun; 92(3): 366-376
- 73 Rauch L. Einfluss von Spenderparametern auf das funktionelle und morphologische Ergebnis der Descemet-Membran endothelialen Keratoplastik-einjährige prospektive klinische Beobachtungsstudie. Johannes Gutenberg-Universität Mainz. 2021
- 74 Wacker K, Baratz KH, Bourne WM, Patel SV. Patient-Reported Visual Disability in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy Measured by the Visual Function and Corneal Health Status Instrument. *Ophthalmology.* 2018 Dec; 125(12): 1854-1861
- 75 Stewart RM, Hiscott PS, Kaye SB. Endothelial migration and new descemet membrane after endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2010 Apr; 149(4): 683-684
- 76 Dapena I, Ham L, Droutsas K, van Dijk K, Moutsouris K, Melles GR. Learning Curve in Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: First Series of 135 Consecutive Cases. *Ophthalmology.* 2011 Nov; 118(11): 2147-2154
- 77 Luther M, Grünauer-Kloevokorn C, Weidle E, Passarge E, Rupprecht A, Hoffmann K, Foja S. TGC-Repeats im Intron 2 des TCF4-Gens haben eine große Vorhersagekraft bezüglich Fuchs-Hornhautendotheldystrophie. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016 Feb; 233(2): 187-194
- 78 Yoeruek E, Bayyoud T, Röck D, Szurman P, Bartz-Schmidt KU. Klinische Ergebnisse nach Descemet-Membran-Endothelzelltransplantation. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2012 Jun; 229(6): 615-620

- 79 Dapena I, Moutsouris K, Droutsas K, Ham L, van Dijk K, Melles GR. Standardized "no-touch" technique for descemet membrane endothelial keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 2011 Jan; 129(1): 88-94
- 80 Kruse FE, Laaser K, Cursiefen C, Heindl LM, Schlötzer-Schrehardt U, Riss S, Bachmann BO. A stepwise approach to donor preparation and insertion increases safety and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2011 May; 30(5): 580-587
- 81 Parker J, Dirisamer M, Naveiras M, Ham L, van der Wees J, Melles GR. Endothelial cell density after Descemet membrane endothelial keratoplasty: 1- to 4-year follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2011 Jun; 151(6): 1107-1107
- 82 Ham L, Dapena I, Van Der Wees J, Melles GR. Endothelial cell density after descemet membrane endothelial keratoplasty: 1- to 3-year follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2010 Jun; 149(6): 1016-1017
- 83 Cursiefen C, Heiligenhaus A. Immunreaktionen im Zeitalter der lamellären Hornhauttransplantation: Mission completed?. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2013 May; 230(5): 484-485
- 84 Anshu A, Price MO, Price FW Jr. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012 Mar; 119(3): 536-540
- 85 Bertelmann E, Torun N, Pleyer U. Aktueller Stand der lokalen und systemischen Immunsuppression nach Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2013 May; 230(5): 505-511
- 86 Fuchsluger T, Lisch W, Geerling G, Seitz B. Hornhaut: endotheliale Dystrophien, endotheliale Degenerationen. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2015 Jan; 232(1): 85-96
- 87 Hara T, Hara T. Ten-year results of anterior chamber fixation of the posterior chamber intraocular lens. *Arch Ophthalmol*. 2004 Aug; 122(8): 1112-1116
- 88 Yamazoe K, Yamaguchi T, Hotta K, Satake Y, Konomi K, Den S, Shimazaki J. Outcomes of cataract surgery in eyes with a low corneal endothelial cell density. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Dec; 37(12): 2130-2136
- 89 Chaurasia S, Price FW Jr, Gunderson L, Price MO. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: clinical results of single versus triple procedures (combined with cataract surgery). *Ophthalmology*. 2014 Feb; 121(2): 454-458
- 90 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 Jun; 149(6): 922-925.e2
- 91 Hoerster R, Stanzel TP, Bachmann BO, Siebelmann S, Felsch M, Cursiefen C. Intensified Topical Steroids as Prophylaxis for Macular Edema After Posterior Lamellar Keratoplasty Combined With Cataract Surgery. *Am J Ophthalmol*. 2016 Mar; 163: 174-179

- 92 Steven P, Le Blanc C, Velten K, Lanckenau E, Krug M, Oelckers S, Heindl LM, Gehlsen U, Hüttmann G, Cursiefen C. Optimizing descemet membrane endothelial keratoplasty using intraoperative optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Sep; 131(9): 1135-1142
- 93 Busin M, Albé E. Does thickness matter: ultrathin Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014 Jul; 25(4): 312-318
- 94 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 Sep; 122(9): 1757-1764
- 95 Luft N, Dirisamer M, Priglinger S. Descemet-Membran-Endothelkeratoplastik (DMEK). *Klin Monbl Augenheilkd.* 2017 Mar; 234(3): 354-364
- 96 Melles GR, Wijdh RH, Nieuwendaal CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea.* 2004 Apr; 23(3): 286-288
- 97 Madjlessi F, Marx W, Reinhard T, Althaus C, Sundmacher R. Impressions- und Applanationstonometrie bei pathologischen Hornhäuten. Vergleich mit der intraokularen Nadeldruckmessung. *Ophthalmologe.* 2000 Jul; 97(7): 478-481
- 98 Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea.* 2006 Sep; 25(8): 886-889
- 99 Price MO, Baig KM, Brubaker JW, Price FW Jr. Randomized, prospective comparison of precut vs surgeon-dissected grafts for descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2008 Jul; 146(1): 36-41
- 100 McCauley MB, Price MO, Fairchild KM, Price DA, Price FW Jr. Prospective study of visual outcomes and endothelial survival with Descemet membrane automated endothelial keratoplasty. *Cornea.* 2011 Mar; 30(3): 315-319
- 101 Dapena I, Ham L, Melles GR. Endothelial keratoplasty: DSEK/DSEK or DMEK--the thinner the better? *Curr Opin Ophthalmol.* 2009 Jul; 20(4): 299-307
- 102 Breksler A, Dirisamer M, Priglinger S et al. State of the Art - Hornhautbanking im Zeitalter der lamellären Keratoplastik. *Spektrum Augenheilkd.* 2015 Mar; 29(1): 3-9
- 103 Dapena I, Ham L, Moutsouris K, Melles GR. Incidence of recipient Descemet membrane remnants at the donor-to-stromal interface after descemetorhexis in endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol.* 2010 Dec; 94(12): 1689-1690
- 104 Tourtas T, Schlomberg J, Wessel JM, Bachmann BO, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse FE. Graft adhesion in descemet membrane endothelial keratoplasty dependent on size of removal of host's descemet membrane. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Feb; 132(2): 155-161
- 105 Rodríguez-Calvo-de-Mora M, Quilendrino R, Ham L, Liarakos VS, van Dijk K, Baydoun L, Dapena I, Oellerich S, Melles GR. Clinical outcome of 500 consecutive

- cases undergoing Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2015 Mar; 122(3): 464-470
- 106 Böhnke M. Spendergewebe für die Keratoplastik. Erfahrungsbericht aus der Hamburger Hornhautbank [Donor tissue for keratoplasty. Report of experiences by the Hamburg cornea bank]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1991 Jun; 198(6): 562-71
- 107 Birbal RS, Ni Dhubhghaill S, Bourgonje VJA, Hanko J, Ham L, Jager MJ, Böhringer S, Oellerich S, Melles GRJ. Five-Year Graft Survival and Clinical Outcomes of 500 Consecutive Cases After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2020 Mar; 39(3): 290-297
- 108 Feng MT, Price MO, Miller JM, Price FW Jr. Air reinjection and endothelial cell density in Descemet membrane endothelial keratoplasty: five-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Jul; 40(7): 1116-1121
- 109 Baydoun L, van Dijk K, Dapena I, Musa FU, Liarakos VS, Ham L, Melles GR. Repeat Descemet membrane endothelial keratoplasty after complicated primary Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2015 Jan; 122(1): 8-16
- 110 Ćirković A, Schlötzer-Schrehardt U, Weller JM, Kruse FE, Tourtas T. Clinical and ultrastructural characteristics of graft failure in DMEK: 1-year results after repeat DMEK. *Cornea*. 2015 Jan; 34(1): 11-7
- 111 Dapena I, Ham L, Netuková M, van der Wees J, Melles GR. Incidence of early allograft rejection after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2011 Dec; 30(12): 1341-1345
- 112 Yoeruek E, Rubino G, Bayyoud T, Bartz-Schmidt KU. Descemet membrane endothelial keratoplasty in vitrectomized eyes: clinical results. *Cornea*. 2015 Jan; 34(1): 1-5
- 113 Luft N, Priglinger S, Pretzl J et al. Descemet-Membran-Endothelkeratoplastik (DMEK) – Klinische Ergebnisse der ersten 120 Fälle. *Spektrum Augenheilkd* 2015 Mar; 29(1): 10-18
- 114 Dirisamer M, Parker J, Naveiras M, Liarakos VS, Ham L, van Dijk K, Melles GR. Identifying causes for poor visual outcome after DSEK/DSEK following secondary DMEK in the same eye. *Acta Ophthalmol*. 2013 Mar; 91(2): 131-139
- 115 Studeny P, Farkas A, Vokrojova M, Liskova P, Jirsova K. Descemet membrane endothelial keratoplasty with a stromal rim (DMEK-S). *Br J Ophthalmol*. 2010 Jul; 94(7): 909-914
- 116 Jardine GJ, Holiman JD, Galloway JD, Stoeger CG, Chamberlain WD. Eye Bank-Prepared Femtosecond Laser-Assisted Automated Descemet Membrane Endothelial Grafts. *Cornea*. 2015 Jul; 34(7): 838-843
- 117 Lam FC, Baydoun L, Satué M, Dirisamer M, Ham L, Melles GR. One year outcome of hemi-Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Nov; 253(11): 1955-1958

- 118 Bachmann BO, Schrittenlocher SA, Schaub F, Siebelmann S, Matthaei M, Cursiefen C. DMEK: Probleme vermeiden, erkennen, lösen. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2017 Nov; 234(11): 1354-1361
- 119 Luebke J, Maier PC. Biomechanik und Augeninnendruck bei Hornhauterkrankungen [Corneal Biomechanics and Measurement of Intraocular Pressure Measurement in Pathological Corneas]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2019 Jun; 236(6): 751-755
- 120 Kohlhaas M, Boehm AG, Spoerl E, Pürsten A, Grein HJ, Pillunat LE. Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry. *Arch Ophthalmol.* 2006 Apr; 124(4): 471-476
- 121 Clemmensen K, Hjortdal J. Intraocular pressure and corneal biomechanics in Fuchs' endothelial dystrophy and after posterior lamellar keratoplasty. *Acta Ophthalmol.* 2014 Jun; 92(4): 350-354
- 122 Thannhäuser CL, Palka K, Herbst H, Schroeter J, Pham DT. Mikrokeratom- und Excimer-Laser-gestützte endotheliale Keratoplastik (MELEK). *Klin Monbl Augenheilkd.* 2014 Oct; 231(10): 1008-1011
- 123 Augustin AJ. Intraoperative optische Kohärenztomografie – eine aktuelle Übersicht klinischer Studien zur Anwendung im Vorder- und Hinterabschnitt. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2018 Jul; 235(7): 820-829
- 124 Daniel MC, Böhringer D, Lapp T, Maier PC, Reinhard T, Lang SJ. Die Keratoplastik in Deutschland: systematische Auswertung der Krankenhausqualitätsberichte der Jahre 2006 bis 2017. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2021 Mar; 238(3): 288-292
- 125 Gain P, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F, Thuret G. Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Feb; 134(2): 167-173
- 126 Harminder S Dua, Lana A Faraj & Dalia G Said. Dues layer: Discovery, characteristics, clinical applications, controversy and potential relevance to glaucoma. *Expert Review of Ophthalmology.* 2015 Oct; 10(6): 1-17
- 127 Cursiefen C, Heindl LM. Perspektiven der tiefen anterioren lamellären Keratoplastik. *Ophthalmologe.* 2011 Sep; 108(9): 833-839
- 128 Güell JL, El Husseiny MA, Manero F, Gris O, Elies D. Historical Review and Update of Surgical Treatment for Corneal Endothelial Diseases. *Ophthalmol Ther.* 2014 Dec; 3(1-2): 1-15
- 129 Seitz B. Perforierende Keratoplastik: aktuelle Indikationen und Operationstechniken. German Medical Science GMS Publishing House; 2009 Jul
- 130 Universitätsklinikum Halle (Saale). Mitteldeutsche Corneabank Halle (MCH. Im Internet (Stand März 2020): <https://www.umh.de/einrichtungen/kliniken-und-departments/augenheilkunde/mitteldeutsche-corneabank-halle>

- 131 Collins J.F., Augustin A.J. Diagnostische Verfahren bei Hornhauterkrankungen. Collins J.F., Augustin A.J. (eds) Augenheilkunde. Springer, Berlin, Heidelberg. 1997
- 132 Girbardt C, Wiedemann P, Nestler A. Triple-Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik. Indikationen, Variationen und Ergebnisse. Ophthalmologe. 2016 Mar; 113(3): 213-216
- 133 Zachary N, Burkhart ZN, Feng MT, Price FW Jr, Price MO. One-year outcomes in eyes remaining phakic after Descemet membrane endothelial keratoplasty. J Cataract Refract Surg. 2014 Mar; 40(3): 430-434
- 134 Heinzlmann S, Maier P, Böhringer D, Hüther S, Eberwein P, Reinhard T. Cystoid macular oedema following Descemet membrane endothelial keratoplasty. Br J Ophthalmol. 2015 Jan; 99(1): 98-102
- 135 Burggraf MH. Augenärztliche Begutachtung [E-Book]. Stuttgart: Thieme; 2016
- 136 Fernández López E, Baydoun L, Gerber-Hollbach N, Dapena I, Liarakos VS, Ham L, Melles GR. Rebubbling Techniques for Graft Detachment After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. Cornea. 2016 Jun; 35(6): 759-764
- 137 Seitz B, Daas L, Flockerzi E, Suffo S. „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ DMEK - Spender und Empfänger Schritt für Schritt. Ophthalmologe. 2020 Aug; 117(8): 811-828
- 138 Salla S, Menzel-Severing J, Geerling G, Walter P. Current Challenges Facing Cornea Banks. Klin Monbl Augenheilkd. 2021 Jun; 238(6): 663-672
- 139 Siebelmann S, Lopez Ramos S, Scholz P, Matthaei M, Schrittenlocher S, Heindl LM, Bachmann B, Cursiefen C. Graft Detachment Pattern After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Comparing Air Versus 20% SF6 Tamponade. Cornea. 2018 Jul; 37(7): 834-839
- 140 Tausif HN, Johnson L, Titus M, Mavin K, Chandrasekaran N, Woodward MA, Shtein RM, Mian SI. Corneal donor tissue preparation for Descemet's membrane endothelial keratoplasty. J Vis Exp. 2014 Sep; (91): 51919
- 141 Maier PC, Reinhard T. Therapeutic Options in Endothelial Decompensation Following Glaucoma Surgery. Klin Monbl Augenheilkd. 2019 Jun; 236(6): 756-761
- 142 Hos D, Tuac O, Schaub F, Stanzel TP, Schrittenlocher S, Hellmich M, Bachmann BO, Cursiefen C. Incidence and Clinical Course of Immune Reactions after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Retrospective Analysis of 1000 Consecutive Eyes. Ophthalmology. 2017 Apr; 124(4): 512-518
- 143 Bachmann BO, Pleyer U, Maier PC, Reinhard T, Seitz B, Cursiefen C. Perioperative/postoperative antientzündliche Therapie bei/nach Hornhautchirurgie/Hornhauttransplantation [Perioperative/Postoperative Anti-Inflammatory Therapy During/After Corneal Surgery/Transplantation]. Klin Monbl Augenheilkd. 2019 May; 236(5): 653-661

- 144 Cone RE, Pais R. Anterior Chamber-Associated Immune Deviation (ACAID): An Acute Response to Ocular Insult Protects from Future Immune-Mediated Damage? *Ophthalmol Eye Dis.* 2009 Nov; 1: 33-40
- 145 Wacker K, Reinhard T, Maier P. Pathogenese, Diagnose und Klinik der Fuchs-Endotheldystrophie. *Ophthalmologe.* 2019 Mar; 116(3): 221-227
- 146 McLaren JW, Bachman LA, Kane KM, Patel SV. Objective assessment of the corneal endothelium in Fuchs' endothelial dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Feb; 55(2): 1184-1190
- 147 Pleyer U, Ursell PG, Rama P. Intraocular pressure effects of common topical steroids for post-cataract inflammation: are they all the same? *Ophthalmol Ther.* 2013 Dec; 2(2): 55-72
- 148 Fiorentzis M, Viestenz A, Viestenz A, Seitz B. Intracameral Dexamethasone Injection as Adjuvant Therapy in Endothelial Immune Reaction After Penetrating and Posterior Lamellar Keratoplasty: A Retrospective Clinical Observation. *Adv Ther.* 2017 Aug; 34(8): 1928-1935
- 149 Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation: LaMEK preloaded – Hornhauttransplantat für DMEK. Im Internet (Stand Oktober 2021): <https://gewebenetzwerk.de/lamek-preloaded/>
- 150 Grewing V, Fritz M, Müller C, Böhringer D, Reinhard T, Patel SV, Wacker K. Visual Function and Corneal Health Status (V-FUCHS) auf Deutsch: Ein Fragebogen spezifisch für Fuchs-Endotheldystrophie. *Ophthalmologe.* 2020 Feb; 117(2): 140-146
- 151 Deutsches Ärzteblatt. In Deutschland fehlen Hornhautspender für Transplantationen. Im Internet (Stand Januar 2021): <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/102836/In-Deutschland-fehlen-Hornhautspender-fuer-Transplantationen>
- 152 Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation: Update: Gewebespende und -transplantation in der COVID-19-Pandemie. Im Internet (Stand Juli 2021): <https://gewebenetzwerk.de/update-gewebespende-und-transplantation-in-der-covid-19-pandemie/>
- 153 Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation: Gewebespende unter Corona . Im Internet (Stand Juni 2021): <https://gewebenetzwerk.de/gewebespende-unter-corona/>
- 154 Pels L. Organ culture: the method of choice for preservation of human donor corneas. *Br J Ophthalmol.* 1997 Jul; 81(7): 523-525
- 155 Bundesärztekammer. Richtlinien zum Führen einer Hornhautbank. *Dtsch Arztebl.* 2000; 97(31-32): A-2122 / B-1805 / C-1610
- 156 Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation: PI_UKH und DGFG veranstalten Hallesches Hornhaut-Symposium anlässlich 20 Jahre Hornhautbank Halle. Im Internet (Stand April 2019): <https://gewebenetzwerk.de/wp-content/uploads/>

2019/04/PI_UKH-und-DGFG-veranstalten-Hallesches-Hornhaut-Symposium-anlässlich-20-Jahre-Hornhautbank-Halle.pdf

157 Heinzlmann S, Daniel MC, Maier PC, Reinhard T, Böhringer D. Automatisierte Zellzählung in Spenderhornhäuten aus Organkultur mittels „Deep Learning“ erreicht hohe Präzision und Genauigkeit. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2019 Dec; 236(12): 1407-1412

158 Kampik, Anselm et al. *Augenärztliche Therapie* [E-Book]. Stuttgart: Thieme Verlag; 2002

159 Menzel-Severing J, Salla S, Geerling G. Eye Banks: Future Perspectives. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2021 Jun; 238(6): 674-678

160 Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation: Gewebespende in der COVID-19-Pandemie. Im Internet (Stand März 2020): <https://gewebenetzwerk.de/gewebespende-in-der-covid-19-pandemie/>

161 Schrittenlocher S, Bachmann B, Tiurbe AM, Tuac O, Velten K, Schmidt D, Cursiefen C. Impact of preoperative visual acuity on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019 Feb; 257(2): 321-329

162 Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation: Jahresbericht 2022. Im Internet (Stand Mai 2023): https://gewebenetzwerk.de/wp-admin/admin-ajax.php?action=download_attachment&filename=/2023/05/DGFG-Jahresbericht-2022.pdf

163 Vianna LM, Stoeger CG, Galloway JD, Terry M, Cope L, Belfort R Jr, Jun AS. Risk factors for eye bank preparation failure of Descemet membrane endothelial keratoplasty tissue. *Am J Ophthalmol.* 2015 May; 159(5): 829-834

164 Deutsches Ärzteblatt. Mehr als 9.000 Augenhornhauttransplantationen pro Jahr in Deutschland. Im Internet (Stand Juni 2021): <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/124448/Mehr-als-9-000-Augenhornhauttransplantationen-pro-Jahr-in-Deutschland>

165 Schaub F, Enders P, Zachewicz J, Heindl LM, Stanzel TP, Cursiefen C, Bachmann BO. Impact of Donor Age on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcome: Evaluation of Donors Aged 17-55 Years. *Am J Ophthalmol.* 2016 Oct; 170: 119-127

166 DOG-Kornea: Präsentation zum Deutschen Keratoplastikregister 2021. Im Internet (Stand Juni 2023): <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2022/11/Deutsches-Keratoplastik-Register-2021.pdf>

167 Jablonski LK, Zemova E, Daas L, Munteanu C, Seitz B. Different Course of Immune Reactions and Endothelial Cell Loss after Penetrating Low-Risk Keratoplasty and Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Endothelial Dystrophy. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2023 May

168 Maier PC, Reinhard T. Cataract Surgeries in Patients with Fuchs Endothelial Dystrophy. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2022 Jun; 239(6): 767-774

- 169 Zander D, Grewing V, Glatz A, Lapp T, Maier PC, Reinhard T, Wacker K. Predicting Edema Resolution After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Dystrophy Using Scheimpflug Tomography. *JAMA Ophthalmol.* 2021 Apr 1; 139(4): 423-430
- 170 Seitz B, Daas L, Wykrota AA, Flockerzi E, Suffo S. Graft Failure after PKP and DMEK: What is the Best Option? *Klin Monbl Augenheilkd.* 2022 Jun; 239(6): 775-785
- 171 Menzel-Severing J, Geerling G. Descemet Stripping without Transplantation in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2022 Jun; 239(6): 760-766

8. Thesen

1. Die DMEK ist ein effektives und sicheres Verfahren zur Therapie endothelialer Hornhauterkrankungen. Aufgrund der schnellen Rekonvaleszenz des Visus und der geringen Komplikationsrate, etabliert sich dieses Verfahren zunehmend als Goldstandard.
2. Hinsichtlich der endgültigen Visus- und Endothelzellzahentwicklung konnte kein relevanter Unterschied zwischen DMEK und Triple-DMEK festgestellt werden.
3. Alter und Geschlecht des Spenders stellen kein relevantes Risiko für einen zufriedenstellenden Therapieerfolg dar.
4. Auch eine postoperativ vergleichsweise geringe Endothelzellzahl zeigte keinen entscheidenden Einfluss auf das visuelle Outcome.
5. Potenzielle Risikofaktoren für vermehrte Endothelzellverluste sind zum einen eine verlängerte Lagerung des Spendergewebes im Dextranmedium und zum anderen das weibliche Spendergeschlecht.
6. Für die gängige Kultivierungsdauer von bis zu 29 Tagen konnte keine relevante Assoziation mit einem vermehrten Endothelzellverlust nachgewiesen werden.
7. Hinsichtlich der visuellen Erscheinungen war postoperativ insbesondere ein Rückgang des verminderten Farbempfindens und des Verschwommensehens zu verzeichnen.
8. Infolge der DMEK profitieren die Patienten von einem Zugewinn an Lebensqualität. Insbesondere der Einfluss auf die Selbstständigkeit und Teilhabe durch das gesteigerte Sehvermögen ist bezeichnend.

Anhang

V-Fuchs-Fragebogen

Informationen für Ärzte und Wissenschaftler

Visual Function and Corneal Health Status

V-FUCHS-Instrument

- **Hintergrund und Veröffentlichungen:** V-FUCHS ist ein Fragebogeninstrument mit 15 Fragen, das auf Papier vom Patienten selbst ausgefüllt wird. V-FUCHS wurde entwickelt und validiert, um charakteristische Seheinschränkungen bei Fuchs-Endotheldystrophie zu messen. Bitte verweisen Sie auf: **Wacker K, Baratz KH, Bourne WM, Patel SV; *Ophthalmology* 2018, 125(12):1854-1861, <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.06.018>**
- **Sind Übersetzungen von V-FUCHS verfügbar?** Sollten Sie interessiert sein, V-FUCHS in Ihrer Muttersprache zu verwenden, kontaktieren Sie bitte die Autoren. Wir stellen gern Übersetzungspakete inkl. Protokoll zur Verfügung und informieren Sie, ob bereits andere Wissenschaftler sich in der Übersetzungsphase befinden.
V-FUCHS auf Deutsch: Die Reliabilität und Validität der professionellen Übersetzung durch zertifizierte Vorwärts- und Rückwärtsübersetzer bestätigte sich. Bitte verweisen Sie auf: **Grewing V, Fritz M, Müller C, Böhringer C, Reinhard T, Patel SV, Wacker K; *Der Ophthalmologe* 2019, <https://doi.org/10.1007/s00347-019-0938-7>**
- **Wie wurde V-FUCHS entwickelt?** Die Fragen (Items) wurden nach semistrukturierten Patienteninterviews, Diskussionen mit Fachexperten und einer umfassenden Literaturrecherche entwickelt. Items 8 und 10 sind modifiziert nach NEI-VFQ-25 (entwickelt durch RAND, unterstützt durch das NEI; Mangione et al. *Arch Ophthalmol*, 1998;116:1496-504). Item 12 entstammt Catquest-9SF (Lundström und Pesudovs, *J Cat Refract Surg*, 2009; 35:504-513). Items 13, 14 und 15 sind modifiziert aus dem „Straylight questionnaire“ (van der Meulen et al., *Cornea*, 2012; 31:380-386). Alle Items wurden einem Prätest unterzogen und auf Reliabilität und Validität untersucht.

- **Wie können Rasch-basierte V-FUCHS Scores berechnet werden?**

1. Item number	2. Score
	Never Rarely Some times Most of the time All the time
	↓ ↓ ↓ ↓ ↓
1. During the past month, my eyesight changed over the course of the day	<input type="checkbox"/> 0 <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4

Details finden Sie in der Veröffentlichung Wacker et al. *Ophthalmology* 2018, siehe oben.

- **Bitte kontaktieren Sie uns bei Fragen:**
Dr. med. Katrin Wacker, FEBO, Klinik für Augenheilkunde, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland: katrin.wacker@uniklinik-freiburg.de
Sanjay V. Patel, MD FRCOphth, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA:
patel.sanjay@mayo.edu

Visual Function and Corneal Health Status

V-FUCHS Fragebogen

(Version Juli 2019)

Ihr Sehvermögen im Alltag

Sie werden gebeten, die folgenden Fragen zu beantworten, weil wir verstehen möchten, inwieweit Ihr Sehen Ihr Alltagsleben einschränkt. Das Ausfüllen des Fragebogens dauert etwa fünf Minuten.

Denken Sie bei der Beantwortung der folgenden Fragen bitte ausschließlich an Schwierigkeiten, die Sie möglicherweise wegen Ihres Sehens haben. Es geht ausschließlich darum, wie Ihr Sehvermögen sich darauf auswirkt, wie gut Sie die genannten Tätigkeiten ausführen können; es geht nicht um die Auswirkungen etwaiger anderer Gesundheitsprobleme.

Wenn Sie bei einer bestimmten Aktivität eine Brille oder Kontaktlinsen tragen, beantworten Sie alle Fragen bitte so, als würden Sie, falls erforderlich, Ihre beste Brille oder Ihre besten Kontaktlinsen tragen.

Vielen Dank, dass Sie den Fragebogen ausfüllen!

Bitte wenden...

1. Wie häufig treten bei Ihnen folgende Schwierigkeiten auf?

Kreuzen Sie bei jeder Frage bitte das Kästchen ☒ an, das Ihre Situation am besten widerspiegelt (wenn Sie Ihre beste Brille oder Kontaktlinsen tragen, falls erforderlich).

	Nie	Selten	Manch- mal	Meistens	Immer
	↓	↓	↓	↓	↓
Im vergangenen Monat hat sich mein Sehen im Tagesverlauf verändert.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im vergangenen Monat habe ich vor allem morgens verschwommen gesehen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im vergangenen Monat hatte ich vor allem morgens Schwierigkeiten scharf zu sehen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insgesamt wird es schwieriger, Einzelheiten zu erkennen, z.B. die Blätter an den Bäumen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nachts haben helle Lichtquellen einen Strahlenkranz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nachts erscheinen helle Lichtquellen, z. B. Straßenlaternen, als wären sie von einem Lichthof umgeben.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im vergangenen Monat waren aufgrund meines Sehvermögens meine Alltagstätigkeiten beeinträchtigt.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ID.: _____

Datum: ____/____/____

Seite 2

2. Haben Sie aufgrund Ihres Sehvermögens Schwierigkeiten

Kreuzen Sie bei jeder Frage bitte das Kästchen an, das Ihre Situation am besten widerspiegelt (wenn Sie Ihre beste Brille oder Kontaktlinsen tragen, falls erforderlich).

	Keine	Geringe	Einige	Große	Extreme
	Schwierigkeiten				
	↓	↓	↓	↓	↓
Normale Druckschrift auf Papier zu lesen?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Text auf einem Bildschirm zu lesen?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arbeiten oder Hobbys auszuführen, die eine gute Nahsicht erfordern?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Text auf Medikamentenflaschen und Packungsbeilagen zu lesen?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beim Einkaufen die Preise auf den Artikeln zu erkennen?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zu erkennen, was vor Ihnen ist, wenn Sie vom Tageslicht in den Schatten gehen oder fahren, wie beispielsweise beim Einfahren in ein Parkhaus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zu erkennen, was vor Ihnen ist, wenn Ihnen nachts ein Auto mit Scheinwerfern entgegen kommt?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bei niedrigem Sonnenstand (Sonnenaufgang oder -untergang) zu erkennen, was vor Ihnen ist?...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

ID.: _____

Datum: ____/____/____

Seite 3

Studienfragebogen

Fragebogen zur Patientenzufriedenheit im Rahmen einer DMEK											
<p>Mit einer eingeschränkten Sehkraft im Alltag zurechtzukommen ist eine echte Herausforderung. Doch auch der Weg bis zur DMEK und die erste Zeit nach der Operation sind nicht immer einfach. Wir möchten von Ihnen erfahren, welche Beschwerden Ihnen zu schaffen machten und immer noch machen und welchen Einfluss die DMEK auf Ihre Lebensqualität genommen hat.</p>											
OP-Termin	___ / ___ / ____										
Welches Auge wurde operiert?	rechts		links		beidseits						
Wie beurteilen Sie die Schmerzen vor der Operation?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
	sehr gering							sehr stark			
Wie beurteilen Sie die Schmerzen in den ersten Tagen unmittelbar nach der Operation ?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Wie oft hatten sie nach Ihrer Entlassung bis zur 1. Nachuntersuchung Schmerzen	die ganze Zeit		meistens		hin und wieder		selten		nie		
Haben Sie derzeit Schmerzen?											
	Hatten sie vor der Operation folgende Beschwerden?					Sind Ihnen auch derzeit folgende Beschwerden bekannt?					
	ja		nein			ja		nein			
Blendungsschmerz/ Blendungserscheinungen											
vermindertes Farbempfinden („Nebelsehen“ / „Schleier vor den Augen“)											
Verschwommensehen											
Lichtempfindlichkeit											
Lichtblitze											
andere Störungen der optischen Wahrnehmung											
...wenn ja: Wie äußern sich diese?											

Fragebogen zur Patientenzufriedenheit im Rahmen einer DMEK

	Hatten Sie vor der Operation regelmäßig folgende Beschwerden?		Haben Sie derzeit regelmäßig folgende Beschwerden?	
	ja	nein	ja	nein
Kopfschmerzen				
Müdigkeit/ Abgeschlagenheit				
Schwindel				
Wann definieren Sie den Beginn der Beschwerden	Beschwerden seit ca.			
Wann definieren Sie die Beeinträchtigung durch die abnehmende Sehkraft im Alltag?	Beeinträchtigungen seit ca.			
Wie äußerten sich die Beeinträchtigungen der abnehmenden Sehkraft im Alltag? Fühlten Sie sich ...	stark beeinträchtigt	beeinträchtigt	gering beeinträchtigt	überhaupt nicht beeinträchtigt
beim Lesen/ Handarbeiten/ Schminken?				
im Haushalt?				
beim Autofahren?				
im Beruf?				
in Bezug auf Ihre Leistungsfähigkeit/ Selbstständigkeit				
Wie äußern/ äußerten sich die postoperativen Beschwerden im Alltag? Fühlten Sie sich...	stark beeinträchtigt	beeinträchtigt	gering beeinträchtigt	überhaupt nicht beeinträchtigt
beim Lesen/ Handarbeiten?				
im Haushalt?				
beim Autofahren?				
im Beruf?				
in Bezug auf Ihre Leistungsfähigkeit/ Selbstständigkeit ?				
Waren Sie sich nach Ihrer Entlassung auf Hilfe von Familie und Freunden angewiesen?	nein	wenn ja, wie lange?	wenn ja, in welchen Situationen?	

Fragebogen zur Patientenzufriedenheit im Rahmen einer DMEK

Wie lange fühlten Sie sich durch postoperative Beschwerden im Alltag eingeschränkt?	weniger als	1 Monat	6 Monate	12 Monate	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Wie schätzen Sie ihre Sehkraft zum jetzigen Zeitpunkt im Vergleich zur Situation vor der Operation ein?	optimal	besser	unverändert	schlechter	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Wie beurteilen Sie den Einfluss der Operation auf die Lebensqualität?	optimal	besser	unverändert	schlechter	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
„Die Lebensqualität ist heute im Vergleich zur Lebensqualität vor der Operation _____.“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Wie bewerten Sie die Aufklärung bezüglich...	sehr gut	gut	ausreichend	mangelhaft	schlecht
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Operationshergang	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Komplikationen unter der Operation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... Komplikationen nach der Operation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Erklärungen

- (1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.
- (2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.
- (3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Halle, den 01. Februar 2024

Danksagung

Ich möchte zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. med. habil. Thomas Hammer meinen besonderen Dank aussprechen, der mich von der Themensuche bis zum Abschluss der Arbeit zuverlässig unterstützte und bei sämtlichen Fragen und Problemen ein wunderbarer Ansprechpartner war. Ich möchte mich außerdem bei dem gesamten Ärzte- und Pflegeteam der Universitätsklinik und Poliklinik für Augenheilkunde in Halle für die Durchführung der Untersuchungen bedanken.

Ich danke Prof. Dr. med. Arne Viestenz, der mir als Leiter der mitteldeutschen Corneabank Halle den Zugang zu den transplantatseitigen Daten ermöglichte. Einen besonderen Dank möchte ich in diesem Zusammenhang auch an Frau E. Vetter für Ihre Unterstützung bei der Datenerhebung richten.

Insbesondere danke ich auch PhD J. Horn aus dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik für die zuverlässige Unterstützung von der Erhebungsplanung bis zur Auswertung der Studiendaten.

Ich danke allen Patienten, die sich die Zeit für die Beantwortung der Fragebögen und zusätzliche Untersuchungen genommen haben.

Vor allem danke ich meinen Eltern, Freunden und Kollegen, die mich so selbstverständlich bei sämtlichen Arbeiten unterstützt haben.