

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
der Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg/Saar,  
Direktor: Prof. Dr. med. Berthold Seitz ML, FEBO

**Häufigkeit und Schweregrad der Cornea guttata auf dem  
Transplantat im Verlauf nach Descemet Membrane Endothelial  
Keratoplasty (DMEK)**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

*Der Medizinischen Fakultät*

Der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von: Lena-Marie Gabriele Schmitz

geb. am: 10.01.1997 in Bitburg

Für meine Familie

Teilergebnisse dieser medizinischen Dissertationsstudie wurden bereits am 02.07.2022 in dem Journal ‚Acta Ophthalmologica‘ veröffentlicht [86].

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Glossar .....</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>7</b>
2.1	Zusammenfassung.....	7
2.2	Abstract.....	8
<b>3</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>9</b>
3.1	Die Hornhaut.....	9
3.2	Erkrankungen der Hornhaut.....	12
3.3	Allgemeines zur Keratoplastik.....	20
3.4	Descemet Membran Endothelial Keratoplastik DMEK .....	22
3.5	Fragestellung und Zielsetzung .....	27
<b>4</b>	<b>Patienten und Methodik.....</b>	<b>28</b>
4.1	Studienaufbau .....	28
4.2	Datenbank .....	29
4.3	Untersuchungsmethoden.....	32
4.4	Statistische Methoden .....	35
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>36</b>
5.1	Beschreibung des Studienkollektivs .....	36
5.2	Postoperative Prävalenz und Schweregrad der Cornea guttata.....	38
5.3	Zeitliche Relation zwischen Keratoplastik und Cornea guttata.....	39
5.4	Progression der Cornea guttata im Verlauf.....	40
5.5	Einfluss des Alters von Empfänger und Spender .....	42
5.6	Vergleich der Messparameter unterteilt nach dem Guttae-Schweregrad .....	44
5.7	Entwicklung der Messparameter über den Untersuchungszeitraum.....	50
5.8	Einfluss der Cornea guttata auf das Transplantatüberleben.....	56
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>58</b>
6.1	Studienkollektiv .....	58
6.2	Postoperative Prävalenz der Cornea guttata .....	59

6.3	Zeitliche Relation zwischen Keratoplastik und Cornea guttata.....	61
6.4	Progression der Cornea guttata .....	62
6.5	Einfluss des Alters von Empfänger und Spender .....	63
6.6	Einfluss der Cornea guttata auf die Messparameter und zeitliche Entwicklung .....	64
6.7	Einfluss der Cornea guttata auf das Transplantatüberleben.....	68
6.8	Limitation der vorgestellten Studie.....	70
6.9	Schlussfolgerungen.....	71
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>72</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>75</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>85</b>
<b>11</b>	<b>Publikationsverzeichnis.....</b>	<b>86</b>
<b>12</b>	<b>Lebenslauf der Autorin .....</b>	<b>87</b>

# 1 Glossar

1.	ATP	Adenosintriphosphat
2.	CD	Zelldichte
3.	CG	Cornea guttata
4.	CV	Zellvariationskoeffizient
5.	DGFG	Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation
6.	DLEK	Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty
7.	DMEK	Descemet Membran Endothelial Keratoplasty
8.	Dpt	Dioptrien
9.	DS(A)EK	Descemet Stripping (Automated) Endothelial Keratoplasty
10.	ECD	Endothelzelldichte
11.	FED	Fuchs'sche Endotheldystrophie
12.	G0	Keine Cornea guttata
13.	G1-3	Cornea guttata Grad 1-3
14.	HEED	Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation
15.	HH	Hornhaut
16.	IOL	Intraokularlinse
17.	KI	Konfidenzintervall
18.	PKP	Perforierende Keratoplastik
19.	Pleo 0-3	Pleomorphismusgrade 0-3
20.	Poly 0-3	Polymegalismusgrade 0-3
21.	UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
22.	Visus c.c.	Visus cum correctione
23.	Visus s.c.	Visus sine correctione

## 2 Zusammenfassung

### 2.1 Zusammenfassung

**Fragestellung:** Ziel dieser Studie war es, das Auftreten sowie den Schweregrad einer Cornea guttata im zeitlichen Verlauf nach Descemet Membran Endothelial Keratoplasty (DMEK) zu ermitteln und den Einfluss auf die klinischen und morphologischen Parameter zu erfassen.

**Patienten und Methode:** In der retrospektiven Studie wurden im Zeitraum von 2013 bis 2019 insgesamt 664 Transplantationen an 633 Augen untersucht. Mittels der postoperativen spiegelmikroskopischen Kontrollaufnahmen wurden die Häufigkeit, der Schweregrad und der zeitliche Verlauf der Guttata ermittelt. Die Einteilung der kornealen Guttata erfolgte in 4 definierte Schweregrade (G0 (keine Guttata), G1-G3 mit zunehmendem Schweregrad). Verschiedene klinische Parameter wie Visus, Hornhautdicke, Endothelzelldicke und Pleomorphismus sowie Polymegalismus wurden zu bestimmten Zeitintervallen (6 Wochen, 6 Monate, 12 Monate und dann jährlich) analysiert.

**Ergebnisse:** Bei 124 (18,7%) der 664 operierten Augen konnte eine Cornea guttata in der ersten postoperativen Kontrolluntersuchung festgestellt werden. 16,9% wiesen ein mildes Stadium G1 und nur 1,8% ein höhergradiges Stadium G2 oder G3 auf. Klinisch ließen sich besonders zwischen den niedriggradigen Stadien G0/G1 und den höhergradig betroffenen Augen mit G2/G3 statistisch signifikante Unterschiede aufweisen. Es wurde eine Verringerung des bestkorrigierten Visus von G1 zu G3 ( $p=0,03$ ) aufgezeigt. In der zentralen Pachymetrie konnte eine Dickenzunahme der Hornhäute von G0 und G1 zu G3 ( $p<0,01/p=0,04$ ) festgestellt werden. Zusätzlich wurde eine statistisch signifikante Abnahme der Endothelzelldicke ( $p<0,001$ ), des Prozentsatzes an hexagonalen Zellen ( $p=0,003$ ) sowie eine statistisch signifikante Zunahme des Zellvariationskoeffizienten ( $p=0,04$ ) bei Zunahme des Guttata-Stadiums nachgewiesen.

**Diskussion:** Bei 18,7% der Transplantate konnte eine Cornea guttata bereits in der ersten Kontrolluntersuchung unmittelbar postoperativ festgestellt werden. Dies legt nahe, dass die Transplantate bereits präoperativ von Guttata betroffen gewesen sein könnten und trotz der strengen Qualitätskontrollen nicht erkannt wurden. Unsere Studie verdeutlicht, dass 90% der betroffenen Transplantate nur eine milde Form der Cornea guttata (G1) aufwiesen, welche keine relevanten Auswirkungen auf die funktionellen und morphologischen Ergebnisse zeigte, wengleich die CG-Grade G2 und G3 die postoperativen Resultate relevant beeinflussten.

## 2.2 Abstract

**Objective:** The aim of this study was to determine the occurrence and severity of a corneal guttata over time after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) and to investigate the impact on various clinical parameters.

**Patients and Methods:** The retrospective study examined a total of 664 corneal transplantations on 633 eyes between 2013 and 2019. The frequency and the time course of the guttae after the operation were examined by using specular microscopic images. The severity was classified according to 4 previously defined grades (G0 (no guttae), G1-G3 with increasing severity). Various clinical parameters of routine postoperative examinations, such as visual acuity, corneal thickness, endothelial cell density, pleomorphism and polymegaly were analyzed at specific time intervals (6weeks, 6months, 12 months and then annually).

**Results:** In 124 (18.7%) of the 664 operated eyes a corneal guttata could be detected immediately postoperatively in the first control examination. In 16.9% a mild grade G1 was most common and only 1.8% of the grafts showed a higher grade G2 or G3. In the clinical examination, differences could be shown especially between G0/G1 and the higher grade stages G2/G3. A significant decrease of the best corrected visual acuity could be shown between G1 and G3 ( $p=0.03$ ). Central pachymetry showed an increase of corneal thickness between G0 and G1 to G3 ( $p<0.01/p=0.04$ ). In addition, a statistically significant decrease of endothelial cell density ( $p<0.001$ ), hexagonal cells ( $p<0.01$ ) and a significant increase of the cell variation coefficient ( $p=0.04$ ) could be detected with increasing guttae grades.

**Conclusion:** In 18.7% of the grafts a corneal guttata could already be detected in the first examination immediately after transplantation. This suggests that the guttae could have affected grafts already preoperatively and could not be detected beforehand despite the strict quality controls in the eye bank. However, the study also found that 90% of affected grafts had only a mild form of corneal guttata (G1), which had no relevant impact on the functional and morphological outcomes of the transplantation. Nevertheless CG grades G2 and G3 relevantly influenced postoperative outcomes after DMEK.

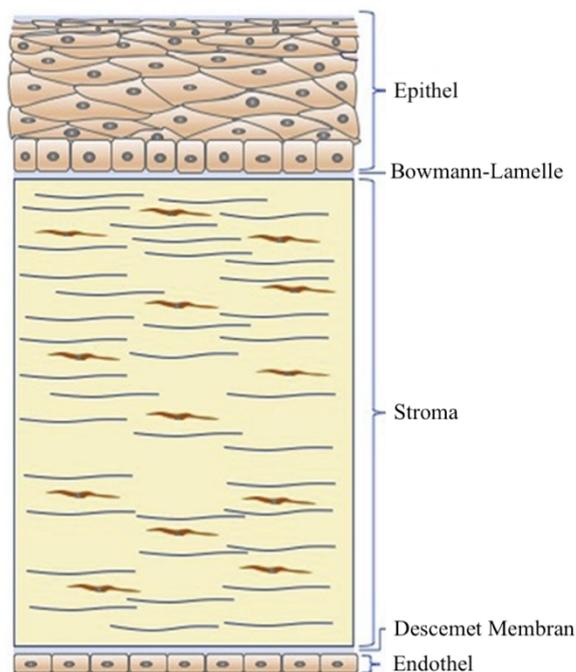
## 3 Einleitung

### 3.1 Die Hornhaut

Die Kornea erfüllt mit ihrer speziellen Anatomie und Physiologie eine Vielzahl an wichtigen Funktionen für das menschliche Sehorgan. Auf der einen Seite übernimmt sie als Bestandteil der äußeren Augenhaut eine Schutzfunktion des Auges vor potentiell äußeren Einflüssen. Auf der anderen Seite übernimmt sie einen Großteil der dioptrischen Funktion unseres Sehorgans. Die Gesamtbrechkraft des Auges beträgt ca. 60 Dioptrien (dpt), zu der die Kornea zusammen mit dem Tränenfilm einen Anteil von ungefähr 70% (ca. 43 dpt) beiträgt. Sie ist eingelagert in die Lederhaut (Sklera), in die sie am peripher gelegenen, mit erneuerbaren Stammzellen ausgestatteten Limbus übergeht [93].

Der Durchmesser beträgt durch ihre elliptische Form bedingt 11-12 mm vertikal und 12-13 mm horizontal [82]. Sie hat Zentral eine Dicke von ca. 550  $\mu\text{m}$ , die in der Peripherie auf ca. 620  $\mu\text{m}$  ansteigt. Dabei kann die Hornhaut (HH) als Meniskus-Linse bezeichnet werden. Durch ihre annähernd sphärische Krümmung ergibt sich ein Vorderflächenradius von 7,5 mm und ein Rückflächenradius von 6,5 mm. Diese Krümmung sowie die Differenz der Brechungsindizes zwischen Luft (1,0) und Kornea (1,376), sind maßgeblich für die Brechung und Bündelung der auf das Auge auftreffenden Lichtstrahlen [93].

Unterteilt werden kann die Kornea in 6 histologische Schichten (*Abb.1*). Von außen nach innen gliedert sie sich in das mehrschichtige unverhornte Plattenepithel (Epithelium cornea), mit einer Dicke von 50  $\mu\text{m}$  und 5-7 Zelllagen. Dieses erfüllt eine mechanische, aber auch eine immunologische Schutzfunktion. Durch tight junctions zwischen den oberflächlich gelegenen Zellen, bildet das Epithel eine mechanische Permeabilitätsbarriere und verhindert das Eindringen von



*Abbildung 1: Schematische Darstellung der Histologie der Kornea [43]*

Tränenflüssigkeit in die interzellulären Zwischenräume. Mit Hilfe von speziell zur Diffusion und zur Aufnahme von Nährstoffen und Sauerstoff eingelagerter gap junctions, ermöglicht das Epithel zusätzlich einen Teil der Versorgung des gefäßlosen Stromas. Die Oberfläche des Epithels bildet eine Gleitfläche für den Tränenfilm, der ebenfalls einen bedeutenden Anteil an der Brechkraft des optischen Apparates darstellt. Besonders ist, dass die komplette Epithelzellschicht mit Stammzellen aus dem peripheren Limbus alle 7-10 Tage erneuert werden kann. Dies ermöglicht dem Epithel, als einzigem Bestandteil der Kornea, die Fähigkeit zur Wundheilung und Regeneration. Zudem kann mit Hilfe von peripher eingelagerten Langerhans-Zellen eine immunologische Reaktion induziert werden. An die Basalmembran des Epithels angelegt findet sich die bindegewebige Bowman-Lamelle (Lamina limitans anterior) mit einer Dicke von 8-14  $\mu\text{m}$ . Sie gewährleistet der HH durch ihre feste kollagenhaltige Faserstruktur die ausreichende Stabilität [93].

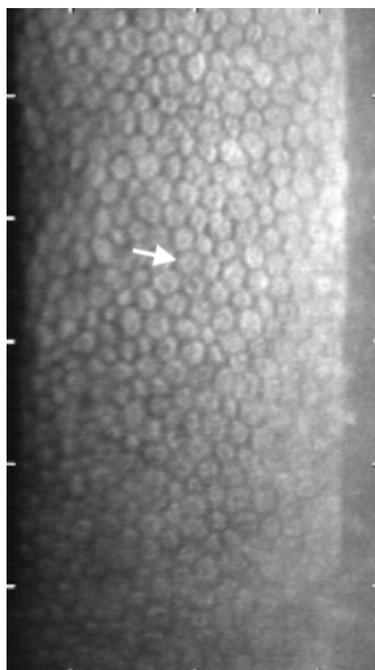
Anschließend an die Basalmembran folgt das Hornhautstroma (Substantia propria), welches mit 400-500  $\mu\text{m}$  etwa 85% der Gesamtdicke der HH ausmacht. Dieses ist zusammengesetzt aus einem wesentlichen Anteil aus Wasser und Glykosaminoglykanen. Entscheidend für die korneale Transparenz ist neben den parallel angelegten, von den Keratozyten gebildeten Kollagenfibrillen (Typ I, III, V und VI), die Avaskularität des Stromas [43,64,93]. Eine 2013 neu entdeckte azelluläre prädescemetale Korneaschicht, nach dem Entdecker als Dua's layer bezeichnet, befindet sich zwischen Stroma und Descemet-Membran und ist in der schematischen Abbildung (*Abb. 1*) nicht dargestellt [22].

Die Descemet-Membran (Lamina limitans posterior) mit 7 - 10  $\mu\text{m}$  liegt als Basalmembran dem Endothel an und wird aus widerstandsfähigen elastischen Fasern des Kollagen Typ IV, VIII und Laminin gebildet. Sie besteht aus einer vorderen gebundenen und einer hinteren ungebundenen Schicht. Durch das vom Endothel synthetisierte Kollagen nimmt die hintere Schicht der Descemet-Membran im Laufe des Lebens weiter an Dicke zu, während die vordere gebundene Schicht konstant ihre Dicke von ca. 3  $\mu\text{m}$  beibehält [51,71].

Die Hinterwand der Kornea wird aus einem einschichtigen 5  $\mu\text{m}$  dicken Endothel (Endothelium cornea), bestehend aus hexagonal geformten Endothelzellen, gebildet (*Abb. 2*). Das Sechseck ist die effizienteste Form für die Endothelzelle, da es bei größtmöglicher Fläche im Vergleich zu seinem Umfang die stabilste und oberflächenbedeckendste Form darstellt. Ein ideal formiertes Endothel würde daher aus 100% hexagonal geformten Zellen bestehen. Definitionsgemäß spricht man jedoch bereits bei einem Anteil von ca. 60% hexagonalen Zellen

von einer gesunden HH [62]. Aufgabe des Endothels ist die Barrierefunktion zwischen der Augenvorderkammer und der Kornea.

Durch membrangebundene Adenosintriphosphat (ATP) - abhängige  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -Kanäle ermöglicht das Endothel, dass das über Diffusion in das Hornhautstroma gelangte Kammerwasser aktiv abgepumpt werden kann. Dadurch wird eine Quellung des Stromas, mit den Folgen einer Transparenzminderung verhindert und dennoch die Versorgung der avaskulären HH mit Nährstoffen aus dem Kammerwasser gewährleistet [93].



*Abbildung 2: Spiegelmikroskopische Aufnahme einer Endothelzellschicht - Pfeil zeigt auf eine hexagonale Zelle (eigenes Bild aus der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums des Saarlandes)*

Im Laufe des Lebens verringert sich die Zelldichte (CD) der Endothelzellen, da diese im Gegensatz zu den Epithelzellen nicht regenerationsfähig sind. Zu Beginn des Lebens beträgt die CD ca. 3500 Zellen/ $\text{mm}^2$  und fällt im Erwachsenenalter jährlich ab. Verschiedenen Studien zu Folge, sinkt die Endothelzellzahl dabei abhängig vom Alter um 0,22-0,6% jährlich ab [16,62]. Durch zu hohe Zellverluste kann die für die Transparenz der Kornea essentielle Pumpfunktion des Endothels eingeschränkt werden. Ab einer Senkung der Endothelzelldichte (ECD) unter einen Grenzwert von etwa 500 Zellen/ $\text{mm}^2$  kann dies zu einem Funktionsverlust des Endothels mit den Folgen einer Hornhautdekomensation führen. Prognostisch ungünstige Faktoren können zudem die Folgen einer Dekompensation, auch bei noch ausreichender Zellzahl, beschleunigen. Zu diesen Faktoren zählen ein verringerter Anteil an hexagonal geformten Zellen (Zunahme des Pleomorphismus) sowie starke, durch die Zellverluste bedingte

Zellvergrößerungen (Zunahme des Polymegalismus), die in einer Zelldysfunktion resultieren. Folglich kommt es zu einem vermehrten Einstrom des Kammerwassers in das korneale Stroma, welcher durch das Endothel nicht mehr ausreichend kompensiert werden kann. Daraus resultiert eine Ödembildung und eine Transparenzminderung der Hornhaut mit einer damit einhergehenden Abnahme des Visus [52,93].

## 3.2 Erkrankungen der Hornhaut

Die Kornea kann durch vielfältige Erkrankungsbilder unterschiedlicher Genese betroffen sein. Dabei unterscheiden sich kongenitale Ätiologien, wie beispielsweise die kongenitalen hereditären Hornhautdystrophien von weiteren degenerativen oder erworbenen Erkrankungen, die durch äußere Verletzungen oder Infektionen hervorgerufen werden können. Nahezu jede einzelne Schicht der Kornea kann durch eine Erkrankung betroffen sein, wobei die Erkrankungen selten ausschließlich auf eine Schicht der Kornea beschränkt bleiben. Besonders die Fuchs'sche Endotheldystrophie (FED) ist dabei hervorzuheben. Sie stellt mit Abstand die führende Indikation der operativen Therapie mittels Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) dar und ist gekennzeichnet durch das bilaterale Auftreten von kornealen Guttata [59].

Im Folgenden werde ich auf die für diese Dissertation bedeutsamen Erkrankungen genauer eingehen.

### 3.2.1 Hornhautdystrophien - Allgemeines

Einen besonderen Stellenwert in den Erkrankungen der HH nehmen die genetisch determinierten Dystrophien ein. Definiert wird eine Dystrophie als ein progressiver Prozess in Folge einer erblich bedingten Erkrankung einer bestimmten Zellart, die ursprünglich eine normale Funktion hatte [52,104].

Eingeteilt werden diese klassischerweise nach ihrer anatomischen Position in anteriore (das Epithel und die Bowmann-Lamelle betreffende), stromale (das Stroma betreffende) und posteriore (die Descemet-Membran und das Endothel betreffende) Dystrophien. Die aktualisierte IC3D Klassifikation richtet sich nach der betroffenen Zellart, in der die Dystrophie

ihren Ursprung findet. Demnach gibt es 4 verschiedene Arten: (1) epitheliale/subepitheliale, (2) epithelialstromale, (3) stromale und (4) endotheliale Dystrophien [107].

Klinisch manifestieren sich die kornealen Dystrophien mit einer Verminderung der kornealen Transparenz, die mit einer Verschlechterung der Sehschärfe einhergeht. Kennzeichnend ist das beidseitige Auftreten, was durch die genetische Komponente bedingt ist und durch keinerlei entzündliche Vorgänge hervorgerufen wird [45].

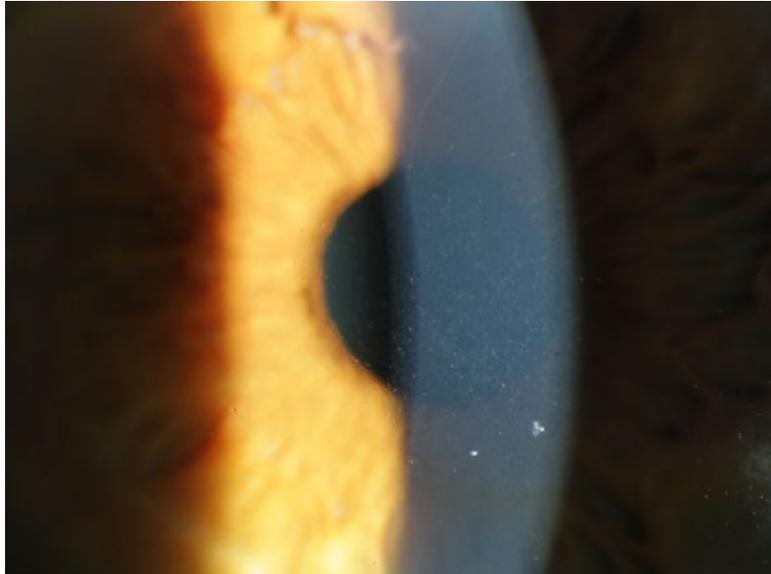
### 3.2.2 *Ätiologie und Einflussfaktoren der Cornea guttata und Fuchs'schen Endotheldystrophie*

Die als Cornea guttata (CG) bezeichneten, aus Kollagenfibrillen gebildeten, warzenartigen Auswüchse der Descemet-Membran wurden 1921 von Prof. Dr. Vogt erstmalig entdeckt und als Guttata (Latein: Gutta = Tröpfchen) beschrieben [28,92]. Unterschieden werden dabei primäre Guttae, die isoliert ohne weiteren Krankheitswert auftreten können oder in Zusammenhang mit einer FED auftreten und eine Progression aufweisen von sekundären Formen, die durch Verletzungen oder Entzündungen bedingt sein können [13,105].

Wie die Kumejima Studie von Higa et al. [41] demonstrierte, ergab der direkte Vergleich verschiedener Altersgruppen statistisch signifikant höhere Prävalenzen der CG mit zunehmendem Alter [41]. Neben altersphysiologischen Vorgängen wurden in dieser Studie weitere Einflussfaktoren der primären CG untersucht. Dabei konnten deutliche Zusammenhänge mit ethnischen aber auch hormonellen Prädispositionen festgestellt werden. Besonders zeigte sich im weiblichen Geschlecht und in der kaukasischen Bevölkerung ein gehäuftes Auftreten von Guttae in verschiedenen Studien [41,112]. Während in der japanischen Studie eine Prävalenz der CG von 4,1% mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen weiblichen (5,8%) und männlichen Patienten (2,4%) ermittelt wurde, fand man in einer kaukasischen Bevölkerungsstudie Prävalenzen von 15-23% [41,112]. Obwohl in der zuletzt genannten Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der CG zwischen Männern und Frauen gefunden werden konnten, zeigte sich dennoch ein insgesamt früheres Auftreten der CG im weiblichen Geschlecht [112].

Sowohl die primären als auch die sekundären Formen der aus Kollagen- und Fibrillenfasern gebildeten Warzen können mit Hilfe der Spaltlampe als kleine grauschimmernde Tropfen

erkannt werden (**Abb. 3**). Verglichen wird das Endothel dabei in der Retroillumination häufig mit der Optik von ‚gehämmertem Metall‘ [52].



*Abbildung 3: Mit der Spaltlampe dargestellte Guttæ (eigenes Bild aus der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums des Saarlandes)*

Die primäre Form der CG wird in der Literatur gehäuft als eine noch kompensierte Frühform der FED ohne klinische Manifestation bezeichnet. Sie wird als Risikofaktor für eine endotheliale Dekompensation betrachtet, wobei herauszustellen ist, dass die im fortgeschrittenen Alter sehr häufig festzustellenden unilateral auftretenden Guttæ, nicht immer progressive Verläufe bis hin zur manifesten FED aufweisen müssen. Somit kann diskutiert werden, ob die isoliert auftretenden CG ohne Hornhautdekomensation als kompensierte FED Frühformen oder als degenerative Hornhautprozesse gewertet werden sollten [52].

Die FED ist eine in der Allgemeinbevölkerung häufig vorkommende endotheliale Dystrophie, die wie in einer amerikanischen Studie von 2012 nachgewiesen werden konnte, mit einer Mindestprävalenz von 11% in der Bevölkerung über dem 50. Lebensjahr vorliegt [24]. Spezifisch für die FED sind progrediente Zellverluste des Endothels in Zusammenhang mit morphologischen Veränderungen der Zellform und Zellgröße sowie die bereits beschriebenen klinisch charakteristischen Guttæ [30].

Ursächlich für die Entstehung der FED und den damit einhergehenden kornealen Guttata konnten verschiedene genetische Prädispositionen ermittelt werden. Auszugehen ist jedoch auch hier von einer Kombination aus genetischen Faktoren und Umweltfaktoren, die das Ausbrechen der Erkrankung bedingen. Bisher können in der Literatur zwei verschiedene Formen der FED differenziert werden. Unterschieden werden die beiden Formen danach, wann sie erstmalig in Erscheinung treten und klinisch diagnostiziert werden können [24,34,107]. Zum einen kann von einer frühzeitig auftretenden FED, dem „early-onset-type“, gesprochen werden. Hierbei kann die Erkrankung bereits in der 1. Lebensdekade als klinisch manifest bezeichnet werden und wird schon während der 3.-4. Lebensdekade symptomatisch. Ursächlich konnte hier eine Genmutation des Kollagen Typ VIII nachgewiesen werden, welches einen wichtigen Bestandteil der Descemet-Membran darstellt und von den Endothelzellen sezerniert wird. Ein häufiger Gendefekt ist eine Punktmutation auf dem Kollagen 8  $\alpha 2$  Gen (*COL8A2-Gen*), welches für die  $\alpha 2$ -Kette des Kollagens Typ VIII codiert. Interessant ist, dass bei dem early-onset-type die Prävalenz von Frauen im Vergleich zu Männern bei 1:1 liegt [34].

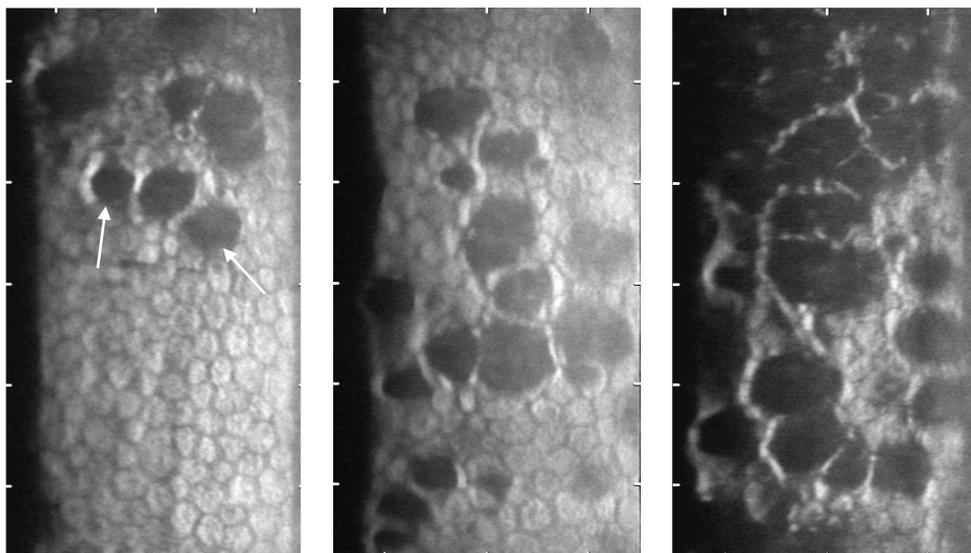
Zum anderen wird ein ‚late-onset-type‘ differenziert. Die Auftrittswahrscheinlichkeit dieser Form hat ihren Höhepunkt in der 4.-5. Lebensdekade, in der sie erstmalig klinisch auffällig wird [24]. Bei dieser Form konnte eine wesentlich größere Anzahl an hereditären Veränderungen festgestellt werden, die in denselben phänotypischen Ausprägungen resultieren. Die exakte genetische Erfassung dieser Form gelang allerdings bisher nicht vollständig. Als ein Hauptfaktor wurde in einer Studie von Wieben et al. [108] eine Trinukleotid-Expansionserkrankung des transcription factor 4 Gens (*TCF4-Gen*) auf Chromosom 18 festgestellt [108]. Dieses endcodiert für das E2-2 Protein, welches als Transkriptionsfaktor in das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung involviert ist [10]. Es stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem sich wiederholenden Basentriplet Thymin, Guanin und Cytosin (TGC) und einer FED dar. Die Studie führte dazu genetische Untersuchungen an 66 Patienten mit einer FED und an 63 Patienten mit gesunden HH durch. Die Ergebnisse zeigten, dass es in der Gruppe der Patienten mit FED signifikant häufiger zum Auftreten einer TGC-Expansion mit 79%, im Vergleich zu der Gruppe mit den gesunden HH mit 3% kam. Eine TGC-Repeatlänge von > 50 Wiederholungen erbrachte eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 96% und könnte somit ein möglicher Prädiktor für das Erkrankungsrisiko darstellen [108].

Die Häufigkeitsverteilung von Frauen zu Männern beträgt hier 4:1, wobei der Einfluss von Östrogen als mögliche Ursache weiter untersucht wird [53].

### 3.2.3 Pathophysiologie der Cornea Guttata und der Fuchs'schen Endotheldystrophie

Zur Veranschaulichung der Pathomechanismen der primären kornealen Guttata wurden verschiedenen Studien betrachtet. Da vor allem Studien in Bezug auf die kornealen Guttata in Zusammenhang mit einer FED vorliegen, diese jedoch auch auf die Pathophysiologie der isoliert auftretenden Guttatae angewendet werden können, werden diese Studien im Folgenden vorgestellt:

Initial zeigen sich die den hinteren Teil der Hornhaut betreffenden Veränderungen in der Regel asymptomatisch. Die FED kann dabei durch die warzenförmigen Auswüchse der Descemet-Membran, die als CG bezeichnet werden, identifiziert werden [107]. In diesem Stadium lässt sich noch keine manifestierte Hornhautdekomensation feststellen, jedoch können die Guttatae bereits mittels Spaltlampenuntersuchung identifiziert werden. Können keine Anzeichen eines entzündlichen oder infektiösen Prozesse nachgewiesen werden, kann es sich sowohl um primäre isoliert auftretende Guttatae als auch um Guttatae in Zusammenhang mit einer FED handeln. Im Laufe der Erkrankung kann es in beiden Formen zu einer Dickenzunahme der Descemet-Membran kommen [52]. Die zunächst nur den hinteren Teil der HH betreffenden Veränderungen, können in einem frühen Stadium ebenfalls mithilfe einer spiegelmikroskopischen Untersuchung identifiziert werden (*Abb. 4*) [45,72].



**Abbildung 4:** Spiegelmikroskopische Endothelzellaufnahmen mit zunehmendem Schweregrad der Cornea Guttata - exemplarisch in Bild 1 mit Pfeilen markiert (eigene Bilder aus der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes)

Die Guttæ lassen sich dort als dunkle fokale Areale mit zentraler Aufhellung erkennen [45,72]. In diesem Stadium ist eine Therapie des Patienten noch nicht indiziert. Häufig verbleiben die Patienten über einen langen Zeitraum in diesem milden Stadium und sind in der Regel unwesentlich in ihrem Sehvermögen eingeschränkt [107].

Die Zunahme der von einer CG betroffenen Fläche kennzeichnet sich durch zunehmende, durch die unregelmäßige Verdickung der Descemet-Membran induzierte Endothelzellverluste [13]. Im Verlauf führen die progredienten Zellverluste zu verschiedenen Umbauprozessen und Funktionsstörungen des Endothels. Da das Endothel über keine Regenerationsmechanismen verfügt, besteht die Heilung des geschädigten Endothels in einer Zellvergrößerung, Ausdehnung und Migration der Zellen, um weiterhin eine zusammenhängende flächendeckende Zellschicht aufrechtzuerhalten. Das Resultat sind morphologische Zellveränderungen, die mit einer Abnahme des Anteils an hexagonalen Zellen und einer Zunahme der Zellvariationen in Form (Pleomorphismus) und Größe (Polymegalismus) einhergehen [30]. Folglich kommt es zu einer verringerten ECD und einer damit einhergehenden Abnahme der Anzahl und der Funktionalität der  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasen}$  in den Endothelzellen [25,30]. Dabei steigt die Anzahl der Guttæ umgekehrt proportional zum Abfallen der ECD an [13]. Diese Anomalien beginnen typischerweise zentral und breiten sich in Richtung Peripherie aus. Besonders bei der Frühform der FED findet eine derartige Ausbreitung der CG bis hin zum Limbus statt. Im Unterschied dazu tritt die Spätform bevorzugt ohne weitere Ausdehnung nur im Zentrum der Kornea auf [52,107].

Im Verlauf der Erkrankung spricht man definitionsgemäß auf Grund des Vorliegens eines Stromaödems schließlich von einer klinisch manifesten dekompensierten FED. Zu diesem Zeitpunkt wird von einer progredienten Form der Guttæ ausgegangen und nicht mehr von isoliert auftretenden Guttæ gesprochen [52]. Das Fortschreiten der Erkrankung resultiert in der verringerten Pumpfunktion des Endothels mit einem konsekutiven Stromaödem und geht mit einer Verdickung der Descemet-Membran einher. Durch die verringerte Barriere sowie fehlende Kompensationsmöglichkeiten des Endothels, kann das Kammerwasser zunehmend in das Stroma diffundieren. Besonders zu Beginn der klinisch manifesten FED, in der ein Stromaödem festzustellen ist, sind die Symptome jedoch stark schwankend. Dies begründet sich darin, dass tagsüber das Auge über Verdunstungsmechanismen der Progression des Stromaödems entgegenwirken kann. Nachts bei Lidschluss ist dieser Kompensationsmechanismus nicht mehr vorhanden, wodurch die Quellung der HH über Nacht nicht mehr ausgeglichen werden kann [25,31,52]. Zu beachten ist, dass dieser

Kompensationsversuch des Auges nur in den anfänglichen Stadien möglich ist. Durch die progrediente Zellverminderung des Endothels, kann die Quellung des Stromas im Verlauf nicht weiter durch die reine Verdunstung des Kammerwassers über den Tag hinweg ausgeglichen werden und die Quellung kann ungehindert fortschreiten [25].

Das Vollstadium äußert sich schließlich in einer nicht mehr aufzuhaltenden durch die ödematöse Quellung bedingten Transparenzminderung der HH. Dieses klinische Vollstadium wird geprägt von starken Schmerzen, einem stark gerötetem Auge mit Epiphora und einer Photophobie [107]. Patienten berichten besonders in den Morgenstunden von visuellen Einschränkungen, die durch die über Nacht bei geschlossenem Lid nicht vorhandenen Kompensationsmechanismen bedingt sind [25]. Im weiteren Verlauf beginnt auch das Epithel sich ödematös zu verändern. Dies resultiert in der Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation (HEED). Die Folge können subepitheliale Flüssigkeitseinlagerungen, die sogenannten Bullae sein, die dann zu schmerzhaften Hornhauterosionen führen können [95,102,107]. Durch das Austreten der Flüssigkeit wird die ödematöse Schwellung zwar rückläufig, jedoch verschlechtert sich die Sehschärfe bedingt durch die Hornhauterosionen weiter [39,52,102]. Folge der Verletzungen sind zudem bindegewebige Umbauprozesse, die zur Ausbildung eines subepithelialen fibrösen Pannus in der Hornhaut sowie zu stromalen Hornhautnarben führen [52]. Daraus resultiert eine noch stärkere Eintrübung der HH, wenngleich die Schmerzen des Patienten durch die Heilungsprozesse der Erosionen rückläufig sind [45].

#### *3.2.4 Therapie der Cornea Guttata und Fuchs'schen Endotheldystrophie*

Für die CG existiert keine kausale medikamentöse Therapieoption. Dabei ergibt sich zudem in der Regel selten, eine relevante Therapieindikation für die häufig als Zufallsbefund entdeckten asymptomatisch verbleibenden isoliert auftretenden Guttae [52]. Es besteht jedoch die Möglichkeit, nach Einsetzen einer ödematösen Quellung der HH, die Symptome des stromalen Ödems über einen gewissen Zeitraum medikamentös zu lindern. Dazu können sogenannte hyperosmotische Augentropfen oder -salben (wie z.B. 5%ige Natrium-Chlorid (NaCl) - Tropfen) zur Verringerung des Ödems und Verbesserung des Verschwommensehens verwendet werden [52].

Eine kausale Therapie bietet für den Betroffenen ab einer manifesten Dekompensation nur der operative Eingriff. Während vor mehr als einem Jahrzehnt noch die perforierende Keratoplastik

(PKP) Mittel der Wahl war, steht heute besonders die DMEK im Vordergrund. Sie ermöglicht die gezielte Transplantation des initial betroffenen Gewebes [90,96].

Die Tendenz, die operative Therapie bereits in früheren Stadien anzustreben, steigt immer weiter an [27]. Die frühe operative therapeutische Maßnahme begründet sich darin, dass die DMEK den selektiven Austausch des betroffenen Gewebes ermöglicht und dabei das intakte Eigengewebe erhalten werden kann. Ist die HH bei der FED bereits in weiteren Anteilen wie durch stromale Narben geschädigt, ist die operative Therapie mittels DMEK nicht mehr ausreichend [52].

Außerdem treten für den Patienten in den frühen Stadien trotz der klinisch nur geringfügig verschlechterten Visusergebnisse, bedeutende Einschränkungen im Alltag auf. Anders als lange Zeit angenommen, geht man heute davon aus, dass bereits vor einem klinisch manifestierten Stromaödem Veränderungen der zentralen Hornhautdicke und strukturelle Veränderungen der vorderen Hornhautanteile durch Fibrosierungsprozesse stattfinden [44]. Diese frühen Veränderungen der HH führen zu erhöhten optischen Aberrationen und zu einer verstärkten Streuung des in das Auge eintreffenden Lichtes. Folge für den Patienten sind somit eine erhöhte Blendeempfindlichkeit und eine durch den irregulären Astigmatismus bedingte Sehverschlechterung [101].

Bei der Indikation einer operativen Therapie sollte deshalb neben den klinisch festzustellenden morphologischen Hornhautveränderungen, dem Visus und der Refraktion immer die subjektive Sehverschlechterung des Patienten mitbetrachtet werden [102]. Zur Ermittlung des noch subklinischen Hornhautödems, welches bedeutend die Sehqualität beeinträchtigen kann, sollte deshalb immer eine tomographische Mitbewertung der HH Densitometrie stattfinden. Falls die ödematösen Veränderungen des Stromas bereits stark ausgeprägt sind, können diese ebenfalls mittels Spaltlampenuntersuchung diagnostiziert werden [95].

Da der Eingriff unter Sichtverminderung, vor allem durch die ödematöse Quellung bedingt, erschwert sein kann, können zur Vorbereitung 5%-ige NaCl-Tropfen präoperativ verabreicht werden [90]. Bei einem fortgeschrittenen Stadium mit irreversiblen Schädigungen des Stromas und Epithels, wie beispielsweise durch permanente Stromanarben nach einer länger bestehenden FED, verbleibt als kausale Therapie lediglich die PKP [52].

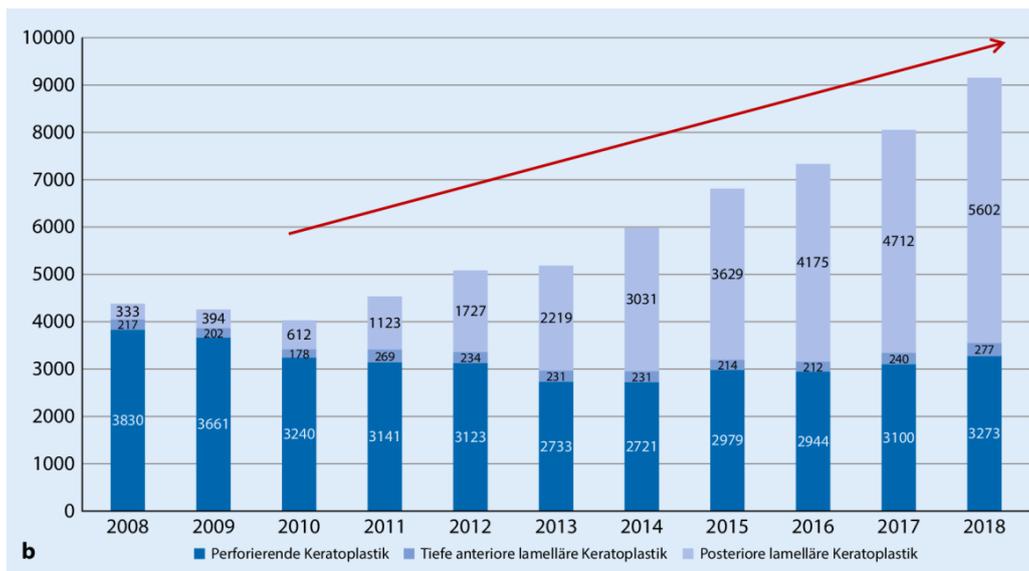
### 3.3 Allgemeines zur Keratoplastik

Die Keratoplastik war die erste erfolgreich durchgeführte Gewebetransplantation und kann in der Medizin als eine der größten Errungenschaften betrachtet werden. Die erste, als erfolgreich deklarierte vollständige Hornhauttransplantation gelang Eduard Zirm im Jahr 1905. Er transplantierte die HH eines 11-jährigen Jungen, welcher nach einer intraokularen Verletzung durch einen Fremdkörper enukleiert werden musste an einen 45-jährigen Mann, der eine Verätzung der Augen erlitt. Trotz Eintrübung der partiell transplantierten rechten HH, blieb die linke HH klar und führte erfolgreich zu einer Verbesserung der Sehschärfe des Patienten [4,110]. Auch heute noch zählt die Hornhauttransplantation zu den am häufigsten und erfolgreichsten durchgeführten Gewebetransplantationen [29].

Mit der Entwicklung neuer Techniken, wurden nach und nach immer mehr Möglichkeiten zur operativen Therapie verschiedenster Erkrankungen möglich. Deutlich zu erkennen ist dabei der Wandel und die Entwicklung der Keratoplastik-Verfahren im letzten Jahrzehnt. Während 2008 die perforierende Technik noch die Mehrheit mit 87,4% der durchgeführten Transplantationen ausmachte, lösten die posterioren lamellären Techniken diese bereits 2014 mit 50,7% ab [90].

Durch das neue Verfahren der DMEK eröffneten sich immer weitere therapeutische Möglichkeiten, besonders für die endothelialen Dystrophien. Während in der Zeit von 2000-2010 der Keratokonus noch den größten Anteil der Indikationen für eine operative Therapie mittels Keratoplastik darstellte, lösen die endothelialen Dystrophien diese Position heute ab [103]. Durch die neu entwickelte Technik wurde eine selektive Transplantation von Endothel und Descemet-Membran möglich und somit eine optimale Therapieoption für die den hinteren Teil der HH betreffende Dystrophie geschaffen. Unter anderem zählt die DMEK heute zu dem Goldstandard für die Behandlung der FED in frühen Stadien [18,48].

Wie in der Grafik zu erkennen, findet durch die Zunahme der hinteren lamellären Transplantationen ein stetiger Anstieg der pro Jahr durchgeführten Keratoplastiken statt (*Abb.5*) [90].



*Abbildung 5: Absolute Zahlen der in Deutschland verwendeten Keratoplastik-Verfahren von 2008 bis 2018 [90]*

Neben den sich verändernden Indikationen, spielen auch die operativen Ergebnisse bei diesem Wandel eine entscheidende Rolle. Während die Zeit für die Rehabilitation nach einer PKP bei  $64,0 \pm 101,2$  Tagen liegt, braucht dieser Prozess nach einer DMEK lediglich  $9,3 \pm 17,4$  Tage [57]. Dadurch profitieren die Patienten von einer deutlich schnelleren visuellen Rehabilitation im Vergleich zur PKP. Studien zeigen, dass visuelle Ergebnisse binnen 6 Monaten nach DMEK bereits bei 75,4% der Fälle von  $\geq 0,5$  und bei 45,4% der Fälle sogar von  $\geq 0,8$  erreicht werden können [75].

Ein weiterer Vorteil, verglichen mit anderen posterioren Techniken wie beispielsweise der Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK), stellen die postoperativ seltener auftretenden optischen Aberrationen dar. Begründet werden kann dies durch die bei der DSAEK auftretenden Unregelmäßigkeiten in der Transplantatdicke. Neben der Schwierigkeit bei der DSAEK am gesamten Transplantat die gleiche Dicke an stromalen Anteilen zu erzielen, stellen die unvermeidlichen Stromaschnittstellen Ursachen für optische Aberrationen dar, welche bei der DMEK vermieden werden können [20].

## 3.4 Descemet Membran Endothelial Keratoplastik DMEK

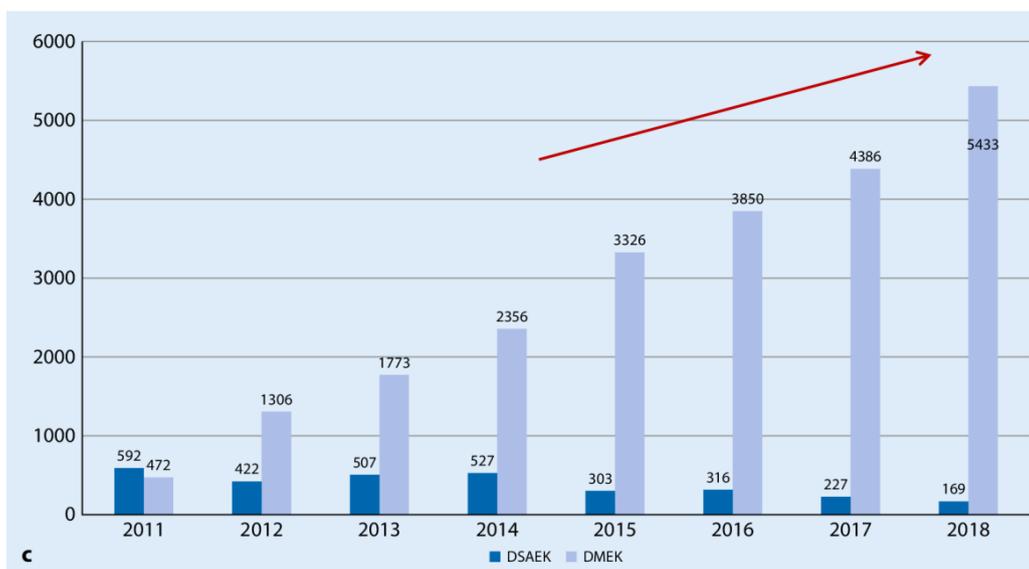
### 3.4.1 Geschichte

Die erste erfolgreiche hintere lamelläre Transplantation führten Melles et al. [65] 1998 durch. Als erstem Operateur gelang es ihm eine partielle Transplantation in Form einer posterioren lamellären Keratoplastik, auch Deep Lamellär Endothelial Keratoplasty (DLEK) genannt, durchzuführen [65]. Die Verwendung eines selektiven Endothelersatzes ermöglichte den Augenchirurgen erstmals, die Augenoberfläche intakt zu halten und den sogenannten ‚open-sky‘-Schritt zu vermeiden. Zusätzlich konnte die Wundgröße verringert und nahtbedingte Komplikationen minimiert werden. Bei der von ihm genutzten Technik führte Melles lediglich über eine kleine sklerokorneale Inzision das Endothel und die Descemet-Membran, zusammen mit einem Teil des posterioren Stromas, in das Empfängerauge ein. Mittels Luftinjektion in die Augenvorderkammer drückte er das Transplantat an den übrigen Teil des Empfängerstromas an [65].

Verbessert werden konnte die Technik der DLEK von F.W. Price [77]. Dieser verstärkte die Transplantatanhaftung, indem er die perioperativ injizierte Luft einige Zeit postoperativ in der Vorderkammer des EmpfängerAuges beließ. Mit Hilfe der 2004 von Melles et al. entwickelten Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty (DSEK), wurde schließlich die Ablösung der Descemet-Membran unter Durchführung einer Descemetorhexis ohne Dissektion des Hornhautstromas im Empfängerauge ermöglicht [68]. Das Verfahren wurde durch die Einführung der Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK) nach Mark Gorovoy weiter modifiziert. Es vereinfachte eine genaue Einstellung der Schnitttiefe und eine exakte automatisierte Skalpelführung, wodurch das Risiko einer fehlerhaften manuellen Transplantatpräparation minimiert werden konnte [32].

Während sich die DLEK- und DSAEK-Techniken unter den Augenchirurgen weiter etablierten, forschte Melles nach einer Methode, die eine weitere Minimierung des notwendigen Spendergewebes ermöglichen sollte. Bereits 2002 führte er die erste erfolgreiche DMEK mit der alleinigen Transplantation von Endothel und Descemet-Membran an einem Spenderaugenmodell durch [66]. Bei einem Patienten mit einer FED gelang es ihm 2006 erstmalig durch die neue Technik eine Spenderlamelle in vivo, ohne Bestandteil eines Stromaaanteils, mittels Glaspipette in die vordere Augenkammer zu injizieren [67].

Große Schwierigkeiten stellte die erschwerte Spenderpräparation, aber auch das Fixieren der extrem dünnen Lamelle am Empfängerstroma dar. Während bei der automatisierten Transplantatpräparation mit einem Mikrokeratom geschnitten wird, muss bei der DMEK das Transplantat vorsichtig von den Stromaanteilen der HH abgezogen werden. Dies bedingt ein erhöhtes Rissrisiko, mit einer erhöhten Rate an Transplantatverwerfungen und ist zudem mit einer verlängerten Lernkurve der Operateure verbunden [6]. Eine Lösung zur Fixierung des Transplantates fand sich wie bereits bei der DLEK in einer Gas- / Lufttamponade, welche die postoperative Adhärenz stark verbesserte und ein Wiederaurollen verhinderte. Damit konnte die Häufigkeit einer Transplantatablösung nach DMEK deutlich verringert werden. Heute ist die Häufigkeit vergleichbar mit der nach einer DSAEK [77]. Wie in **Abbildung 6** zu erkennen, hat sich in Deutschland die DMEK als Mittel der Wahl für die posterioren lamellären Transplantationen etabliert und erlebt seit dem letzten Jahrzehnt auf Grund der zahlreichen Vorteile, die sich im Vergleich zu anderen Techniken herausstellten, ein stetiges Wachstum [90].



**Abbildung 6:** Absolute Zahlen der in Deutschland verwendeten posterioren lamellären Verfahren von 2008 bis 2018 (DSAEK=Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty; DMEK=Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty) [90]

### 3.4.2 Operationstechnik

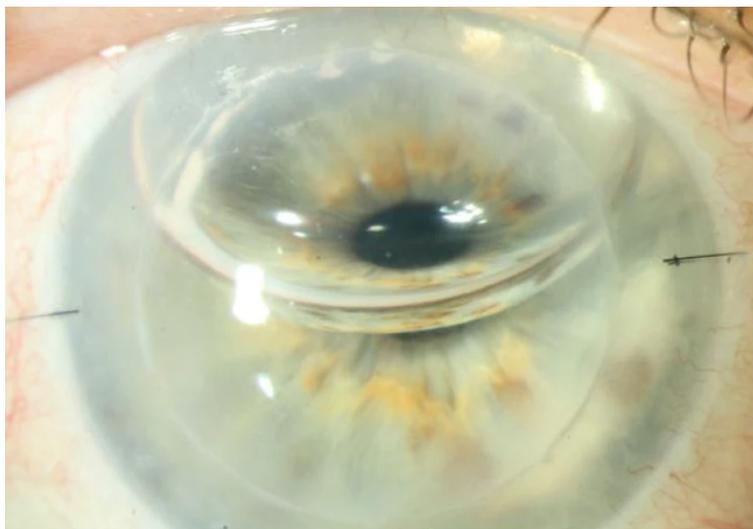
Einen Tag vor der DMEK findet die Präparation des sogenannten ‚precut tissue‘ statt, welches bis zur Verwendung in einem Dextran-freien Medium konserviert wird. Dabei stellten Abdin et al. [1] in einer Studie von 2018 heraus, dass die Konservierung in einem Medium ohne Dextran bessere postoperative Ergebnisse im Vergleich zur Lagerung in einem dextranhaltigen Medium erzielte. Es zeigten sich bezogen auf die visuelle Erholung, die ECD, die Hornhautdicke und die Re-Keratoplastik-Rate statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) bessere Resultate ohne Dextran [1].

Zur Spenderpräparation wird mittels des 7,5-mm-Trepans des Moria-DSAEK-Trepanationssystems eine kreisförmige Markierung auf dem Endothel, in Größe des späteren Transplantates angebracht. Mithilfe einer Klinge werden außerhalb der Trepanationsmarkierung multiple polygonale lamelläre 1,5 mm große Inzisionen vorbereitet, die als Anhaltspunkte für das zirkuläre Ablösen des Endothel-Descemet-Membran-Transplantates dienen. Durch eine kleine Pinzette kann das Transplantat der Spenderhornhaut durch einen leichten zirkulären Zug angehoben und abgelöst werden [90]. Bachmann et al. [8] hat 2010 eine Methode entwickelt, die es mittels Markierungen auf dem Transplantat erleichtert, die anteroposteriore Orientierung nach Injektion in das Auge des Empfängers zu erkennen. Dadurch soll es ermöglicht werden, eine eventuelle, aber fatale Verdrehung des Transplantates während der Entfaltung zu bemerken und etwaige Komplikationen durch eine nicht mögliche Aufnahme der Funktion des Endothels bei sogenannter upside-down Lage der Spenderlamelle zu verhindern [8].

Für die Transplantation werden nun 3 Parazentesen und ein Hornhautphakoschnitt für die spätere Einführung der Lamelle am Empfängerauge vorbereitet. Die Descemetorhexis wird anschließend durch die Parazentesen durchgeführt [90]. Dabei hat sich herausgestellt, dass eine größere abgetragene Fläche im Empfängerauge später zu einem verringerten Risiko von Transplantatablösungen führt, da dadurch die Überlappung zwischen Spender- und Empfänger-Descemet-Membran verhindert werden kann [98].

Über eine Glaskartusche, in welche die vorbereitete Spenderlamelle eingeführt wird, kann schließlich die Lamelle durch den Hornhautphakoschnitt mit Hilfe einer Mikropinzette eingeführt werden. Durch leichtes Klopfen auf die HH und mit Hilfe einer kleinen eingespritzten Luftblase, kann sich die Lamelle im Empfängerauge entfalten [90].

Über eine Kanüle wird daraufhin eine Endotamponade, bestehend aus einem Schwefelhexafluorid (SF<sub>6</sub>)-Gasgemisch oder aus gefilterter Raumluft, eingeführt (*Abb. 7*). Diese soll die Anhaftung des Transplantates verbessern und verbleibt postoperativ je nach Resorptionsgeschwindigkeit für bis zu etwa einer Woche in der Augenvorderkammer [90].



*Abbildung 7: 20%-SF<sub>6</sub>-Gasamponade nach Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty bei Zustand nach einer endothelialen Dekompensation eines Transplantates nach perforierender Keratoplastik (Bild aus der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes) [90]*

Wie in einer Studie von 2016 gezeigt werden konnte, hat sich dabei vor allem die Nutzung der 20%-SF<sub>6</sub>-Gas Tamponade bewährt. Die Rate der Transplantatdehiszenzen war dabei im Vergleich zu einer reinen Lufttamponade statistisch signifikant geringer [84].

Zusätzlich zu der Transplantation einer HH, kann in einem einzigen operativen Eingriff ebenfalls eine bei dem Patienten bestehende Katarakt therapiert werden. Dabei findet vor der Transplantation der neuen Spenderlamelle die Kataraktextraktion und die Implantation der Intraokularlinse (IOL) statt. Gesprochen wird dann von einer Triple-DMEK, angelehnt an die Triple-Prozedur bei der PKP [85].

### 3.4.3 Transplantateignung

Gemäß unserem internen Qualitätsmanagementprotokoll des Klaus Faber Zentrums für Hornhauterkrankungen inkl. LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz muss vor einer Transplantation eine ‚sterile Spendertomographie‘ erfolgen. Während bei der DMEK annähernd keine Veränderungen der Krümmung oder Biomechanik der patienteneigenen HH durch die Spenderlamelle entstehen können, ist dies ein entscheidendes Auswahlkriterium der Spenderhornhäute für die PKP. Die mittels optischer Kohärenztomographie der Augenvorderabschnitte (VA-OCT) untersuchten Spenderhornhäute, die beispielsweise einen refraktiven chirurgischen Eingriff aufweisen oder keratokonusverdächtig sind, können demnach nur noch für die Transplantation mittels DMEK verwendet werden [61,90].

Anschließend werden die Transplantate mittels Spaltlampenmikroskop durch Bewegungen der Spaltlampe in verschiedenen Beleuchtungsrichtungen betrachtet. Dadurch können Stromaeintrübungen sowie -defekte (z.B. Narben durch Verletzungen) oder Stromaveränderungen infektiöser Genese (z.B. Narben nach herpetischer Keratitis), die optische Relevanz zeigen, identifiziert werden. Im sogenannten regredienten Licht, findet die Beurteilung der Gesamttransparenz des Hornhautgewebes statt.

Die Begutachtung des Endothels wird mit Hilfe des inversen Phasenkontrastmikroskops durchgeführt. Jede HH wird in der Mitte sowie in den vier peripheren Quadranten sorgfältig untersucht. Voraussetzung für ein DMEK-Transplantat ist eine ECD von  $\geq 2200$  Zellen/mm<sup>2</sup>. Darüber hinaus wird die Morphologie der Zellen unter dem Mikroskop analysiert, wobei der Schwerpunkt auf der Hexagonalität und der einheitlichen Größe der Zellen liegt. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der neuesten Studien der LIONS Hornhautbank die demonstrieren, dass mit 26,5% eine verminderte Endothelzellqualität den häufigsten Verwerfungsgrund von Spenderhornhäuten darstellte [47].

Das Endothel wird zudem sorgfältig nach vorbestehenden Guttæ abgesucht, welche ebenfalls einen Verwerfungsgrund für die Transplantate darstellen. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass aufgrund der Lagerung in einem dextranfreien Medium eine Quellung des Transplantates die Folge sein kann und eine genaue Beurteilung des Endothels häufig erschwert wird. Dadurch ist eine exakte Abgrenzung der einzelnen Endothelzellen nicht immer möglich und auch das typische gehämmerte Aussehen der Guttæ kann nicht immer sicher erkannt werden [1].

### 3.5 Fragestellung und Zielsetzung

Derzeit existieren keine klaren Kriterien für den Nachweis von Guttæ bei Spenderhornhäuten in der präoperativen Kontrolluntersuchung und auch keine eindeutige Datenlage über die tatsächliche Prävalenz postoperativer CG-Fälle. Infolgedessen bleiben korneale Guttæ trotz der genauen und strengen Inspektion von Spenderhornhäuten in vielen Fällen unbemerkt und können daher bei der DMEK weiterhin transplantiert werden.

Die folgende Arbeit beschäftigt sich deshalb mit der Prävalenz und dem zeitlichen Verlauf von Guttæ nach DMEK oder Triple-DMEK. Zudem wird untersucht, inwieweit die Guttæ im Transplantat Einfluss auf die postoperativen funktionellen Ergebnisse sowie die morphologischen Eigenschaften der HH aufweisen. Insgesamt wurden 466 Patienten, die im Zeitraum von Juli 2013 bis Dezember 2019 operiert wurden, untersucht. Die follow-up Untersuchungen der Zielparameter wurden bis einschließlich September 2020 erfasst. In einer Datenbank wurden das Auftreten und der zeitliche Verlauf einer CG sowie die klinischen Untersuchungsbefunde der postoperativen Kontrolluntersuchungen dokumentiert.

#### **Folgende Fragen sollen in dieser Dissertation ausgearbeitet werden:**

1. Wie hoch war der Prozentsatz der CG auf den Transplantaten nach DMEK oder Triple-DMEK?
2. Zu welchem Zeitpunkt traten die Guttæ im postoperativen Verlauf auf?
3. Wie veränderte sich der Schweregrad der CG im Verlauf?
4. Welchen Einfluss hatte das Spender- und Empfängeralter auf die Prävalenz postoperativer CG?
5. Welche Auswirkungen hatten die unterschiedlichen CG-Grade auf die klinischen und morphologischen Parameter?
6. Wie entwickelten sich die klinischen Parameter im Verlauf nach DMEK oder Triple-DMEK bei Augen mit Guttæ verglichen mit den Augen ohne Guttæ?

## 4 Patienten und Methodik

### 4.1 Studienaufbau

In die retrospektive Datenerhebung wurden 664 Operationen an 633 Augen von 466 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.07.2013 bis 31.12.2019 mittels DMEK/Triple-DMEK oder Re-DMEK (z.B. nach Transplantatabstoßung) an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Homburg/Saar operiert wurden. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt und wird unter der Identifikationsnummer BU217/29 geführt.

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war das Vorhandensein von mindestens einer auswertbaren Endothelzellaufnahme mittels kontaktlosem Spiegelmikroskop (EM-3000 ©; Tomey GmbH, Erlangen, Deutschland) zur Bewertung des Endothels. Dabei wurde zur Beurteilung der postoperativen CG-Prävalenz differenziert, in welchem Zeitintervall die Endothelzellaufnahme aufgenommen und zur Auswertung eingeschlossen werden konnte.

Um eine fehlerhafte Interpretation der Ergebnisse, aufgrund von fehlenden oder nicht auswertbaren Aufnahmen innerhalb des unmittelbar postoperativen Untersuchungszeitraumes zu vermeiden, wurden zusätzlich zur Bestimmung der postoperativen Punktprävalenz in der ersten erfassbaren Kontrolluntersuchung, die Patienten selektiert, die eine 6-Wochen-Kontrolluntersuchung in der Auswertung aufzeigten. Dadurch reduzierte sich die Anzahl der eingeschlossenen Operationen in dieser Patientengruppe auf 482 Augen.

Die Auswertung der klinischen Parameter im zeitlichen Verlauf fand zu den Untersuchungszeitpunkten T1-T6 statt (*Abb. 8*).



*Abbildung 8: Zeitintervalle der Untersuchungszeitpunkte (T1-T6)*

Um möglichst große Fallzahlen für die Auswertung der einzelnen klinischen Parameter in Bezug auf die CG zu erhalten, wurden zusätzlich alle weiteren Untersuchungszeitpunkte mit einer auswertbaren spiegelmikroskopischen Aufnahme miteinbezogen.

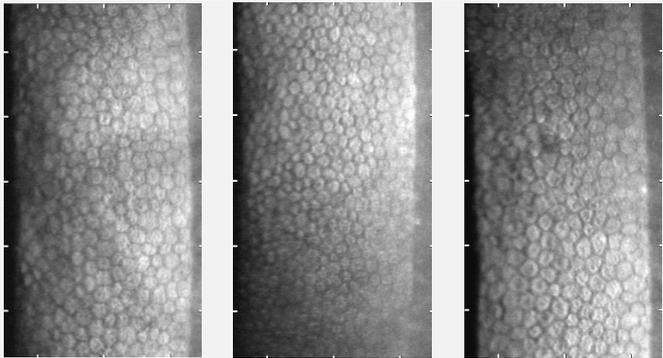
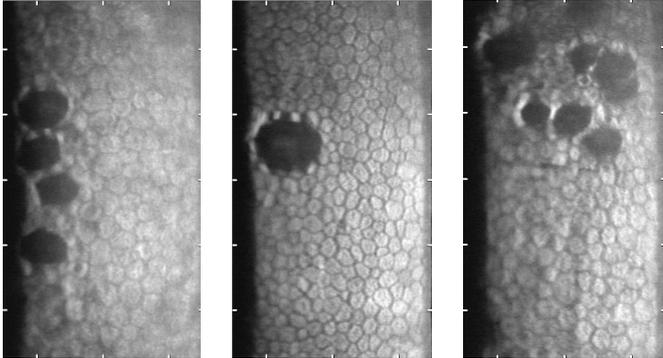
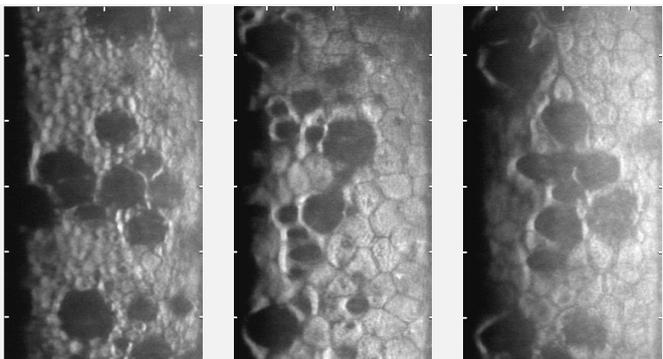
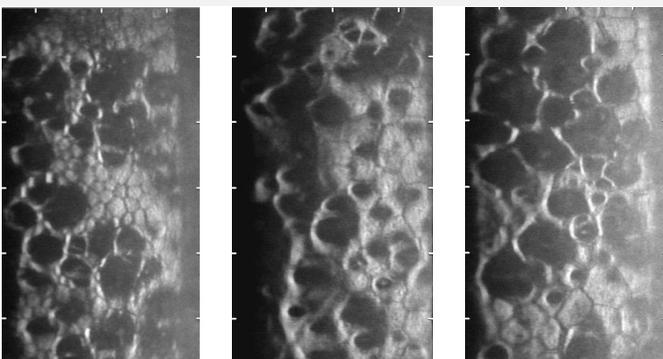
## 4.2 Datenbank

Für jede Operation wurden folgende Daten der Patienten erfasst: Name, Geschlecht, Alter, Patienten-ID, Grunderkrankung und betroffenes Auge (links oder rechts). Unterschieden wurde bei den Grunderkrankungen zwischen der FED als Hauptindikation der DMEK und anderen seltenen Indikationen die unter „Sonstiges“ (z.B. Pseudophake bullöse Keratopathie) zusammengefasst wurden. Ebenso wurden Informationen über die Herkunft der Spenderlamelle sowie das Spenderalter festgehalten. Auch die Operationstechnik (DMEK/Re-DMEK oder Triple-DMEK) sowie eine mögliche Abstoßungsreaktion oder ein Transplantatversagen wurden dokumentiert.

Zur Beurteilung des postoperativen Verlaufs und dem Einfluss der CG auf die klinischen Ergebnisse wurden Untersuchungen der folgenden **Zielparameter** zu den oben genannten Zeitintervallen eingeschlossen:

1. **s.c. Visus** (sine correctione, ohne Brillenkorrektur) und **c.c. Visus** (cum correctione, mit Brillenkorrektur)
2. **Hornhautdicke** im Bereich **der Apex** mittels Scheimpflug-Tomographie (Pentacam® Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland)
3. **CD** (Zelldichte) und **CCT** (zentrale Hornhautdicke) mittels kontaktlosem Spiegelmikroskop (EM-3000 ©; Tomey)
4. **CV** (Koeffizient der Zellvariationen = Polymegalismus) und **6A** (Prozentsatz an hexagonalen Zellen = Pleomorphismus) mittels kontaktlosem Spiegelmikroskop (EM-3000 ©; Tomey)

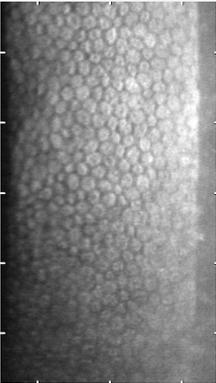
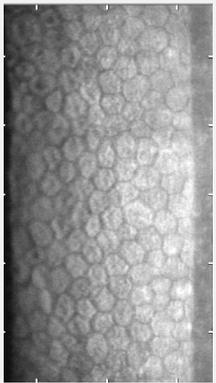
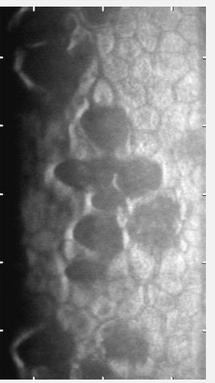
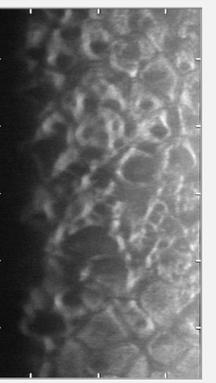
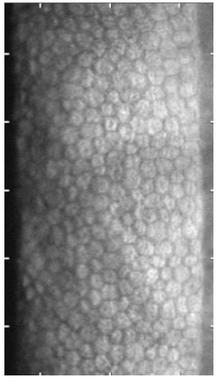
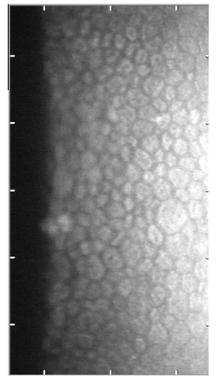
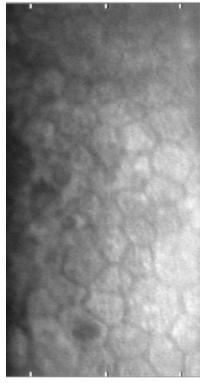
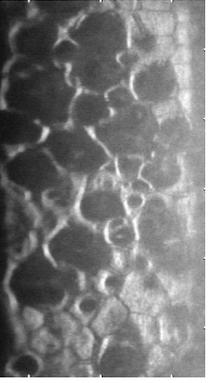
Der Schweregrad der CG wurde mithilfe der postoperativen Endothelzellaufnahmen klassifiziert. Die verwendete Klassifikation der CG-Grade wurde dabei an die 2019 von Huang et al. veröffentlichte Publikation angelehnt [44]. Das dort verwendete CG-Stadium 4, welches sich durch eine ödematöse Hornhautquellung auszeichnet, wurde in dieser Studie auf Grund der erschwerten Beurteilbarkeit mittels spiegelmikroskopischer Aufnahme nicht berücksichtigt. Es wurde sich primär auf die von einer CG betroffene Fläche fokussiert. An die Änderung angepasst wurde die Einteilung der Schweregrade G1-G3 (**Tab. 9**).

GRAD	GUTTATA			
<b>G0</b>	keine Guttae			
<b>G1</b>	< 40% Guttae im sichtbaren Feld			
<b>G2</b>	40-80% Guttae im sichtbaren Feld			
<b>G3</b>	> 80% Guttae im sichtbaren Feld			

**Tabelle 1:** Klassifizierung der Cornea guttata mit Hilfe spiegelmikroskopischer Aufnahmen in 4 verschiedene Schweregrade: Cornea guttata Grad 0 (G0) - Grad 3 (G3)

Analog zu der Bewertung der Schweregrade der unterschiedlichen CG-Grade, fand eine Bewertung der Endothelzellaufnahmen in Bezug auf die Ausprägung des Polymegalismus und Pleomorphismus in 4 verschiedene Schweregrade von Grad 0 bis Grad 3 statt. Hierzu wurde ebenfalls ein Bewertungsschema erstellt, welches beispielhaft in **Tabelle 2** dargestellt ist.

Die zusätzliche Bewertung der beiden Parameter fand als Ergänzung zu den mittels spielemikroskopischer Software berechneten 6A-Werte (Pleomorphismus) und CV-Werte (Polymegalismus) statt. Eine ideale Kornea bestünde aus einem Endothel mit 100% hexagonal geformter Zellen. In der Realität entspricht jedoch bereits ein Anteil von 60% hexagonal geformter Zellen mit einer CV-Variabilität von 26-28% einer gesunden HH [62].

GRAD	0	1	2	3
PLEO- MORPHISMUS				
POLY- MEGALISMUS				

**Tabelle 2:** Klassifizierung des Pleomorphismus (Pleo 0 - Pleo 3) sowie Polymegalismus (Poly 0 - Poly 3) in 4 verschiedene Schweregrade

## 4.3 Untersuchungsmethoden

### 4.3.1 Spiegelmikroskopie

Die Spiegelmikroskopie ist eine nicht-invasive bildgebende Methode, die eine Beurteilung und Dokumentation der Morphologie und Funktionalität des Hornhautendothels am Patienten ermöglicht. Sie ist heute die am weitesten verbreitete Technik zur klinischen Bewertung und Untersuchung der FED [63,97]. Ermöglicht wird die in-vivo-Visualisierung des Endothels unter Verwendung eines Spaltlampen-Biomikroskops, welches ein vergrößertes Bild des spiegelnden reflektierten Lichtes des Hornhautendothels darstellt [62]. In der klinischen Praxis wird an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes das kontaktlose EM-3000 Spiegelmikroskop von Tomey verwendet (**Abb. 9**).

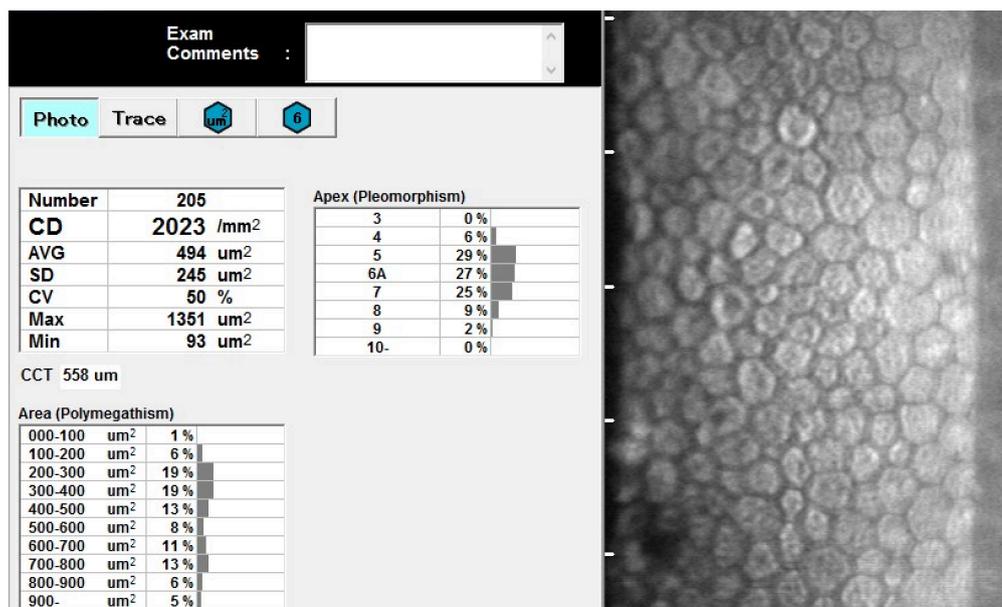


**Abbildung 9:** Spiegelmikroskop EM-3000 von Tomey

Quelle: [www.tomeyusa.com](http://www.tomeyusa.com)

Es hat sich erwiesen, dass die Bestimmung der ECD mittels kontaktlosem Spiegelmikroskop im direkten Vergleich zu einem Kontakt-Spiegelmikroskop als gleichwertig zu betrachten ist und reproduzierbare Ergebnisse aufzeigt [69,89].

Anhand der spiegelmikroskopischen Aufnahme können schließlich mittels der automatischen Zell-Analyse-Software EM1100 (Softwareversion 1.5, Tomes) hinreichende Parameter über das Endothel bestimmt, analysiert und berechnet werden (**Abb. 10**). Zu diesen Messungen des Spiegelmikroskops zählen die zentrale Hornhautdicke (CCT), die minimale Zellfläche (Min.) die maximale Zellfläche (Max.) und die durchschnittliche Zellfläche (AVG = average) in  $\mu\text{m}^2$ . Dazu wird ebenfalls die mittlere Standardabweichung (SD) berechnet.



**Abbildung 10:** Zell-Analyse-Software EM 1100 mit Endothelzellaufnahme (Number = Nummerierung Endothelzellaufnahme, CD = Zelldichte, AVG = mittlere Zellfläche, SD = Standardabweichung der AVG, CV = Zellvariationskoeffizient, Max./Min. = maximale/minimale Zellfläche, Apex = pleomorphisches Histogramm, Area = polymorphes Histogramm)

Zur Bestimmung der ECD, welche die Zellzahl pro mm<sup>2</sup> angibt, muss die durchschnittliche Zellfläche (AVG) in Beziehung zur Umrechnungseinheit 10<sup>6</sup> gesetzt werden.

$$ECD = \frac{10^6}{AVG}$$

Der Pleomorphismus gibt die Variationen an Zellformen an. Mittels 6A-Wert kann dabei der Anteil an hexagonalen Zellen in Prozent dargestellt werden. Im pleomorphischen Histogramm können zudem die Arten der verschiedenen Zellformen ermittelt und prozentual in Bezug zu allen betrachteten Zellen dargestellt werden.

Zur Darstellung des Polymegalismus kann neben dem polymorphen Histogramm, mit dem prozentualen Anteil der verschiedenen Zellflächen in Bezug zu allen betrachteten Zellen, der CV-Wert (Zellvariationskoeffizient) berechnet werden. Hierzu wird die Standardabweichung (SD) der Zellflächen durch die mittlere Zellfläche (AVG) dividiert.

$$CV = \frac{SD}{AVG}$$

### 4.3.2 Pentacam

Die Pentacam ermöglicht eine kontaktlose und sehr schnelle Beurteilung des vorderen Augenabschnitts. Das Prinzip hinter diesem Messgerät ist die Kombination der Spaltlampe und



**Abbildung 11:** Pentacam® HR von  
Oculus

Quelle: [www.pentacam.com](http://www.pentacam.com)

einer rotierenden Scheimpflugkamera, welche die Aufnahme des gestreuten Spaltlichtes ermöglicht und in einzelnen Bildsequenzen darstellt. Mithilfe der in dem Gerät integrierten Software kann aus den einzelnen Schnittbildsequenzen eine gesamtheitliche Darstellung der Hornhautfläche in einem 3D-Bild ermöglicht werden. Aus diesem rekonstruierten Bild können Informationen über die Vorderkammertiefe, das Kammervolumen, den Kammerwinkel sowie über das Hornhautvolumen, die Brechwerte der Hornhautvorder- und rückfläche und über die für diese Studie bedeutsame Pachymetrie der HH ermittelt werden [5,94]. Die Pentacam rekonstruiert dafür eine detaillierte Karte über die gesamte Hornhautdickenverteilung [55].

An der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes wird die Pentacam® HR von Oculus Optikgeräte GmbH (Wetzlar, Deutschland) verwendet (**Abb. 11**).

Für diese Studie wurde die Hornhautdicke im Bereich der apikalen Zone (Apex) für die verschiedenen CG-Stadien betrachtet und die Ergebnisse miteinander verglichen. Als Apex bezeichnet man die höchste Stelle der HH, an deren Mitte die Hornhautdicke ermittelt wird. In einer internationalen multizentrischen Studie konnte eine durchschnittliche Apex-Dicke in gesunden Hornhäuten von 539  $\mu\text{m}$  beschrieben werden [26].

#### 4.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe der SPSS-Software (IBM® SPSS® Statistics, Version 22, International Business Machines Corporation (IBM), Armonk, New York, USA) durchgeführt. Das Signifikanzniveau (alpha-Fehler) wurde in allen Tests mit einem p-Wert von 5% festgelegt.

Mittels deskriptiver Statistik wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten, das Minimum, das Maximum sowie der Median, der Mittelwert und die Standardabweichung zur Darstellung der ermittelten Patientendaten erfasst. Auf diese Weise wurden ebenfalls die Zielparameter (Visus s.c., Visus c.c., Hornhautdicke im Bereich der Apex, CCT, CV, 6A, CD) der Kontrolluntersuchungen im Verlauf dargestellt.

Zur Ermittlung des Zeitpunktes einer CG sowie zur Darstellung der Progression über die Zeit wurde eine Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse angewandt.

Der Vergleich der Zielparameter bei nominalskalierten Daten, wie den verschiedenen Altersgruppen, in Bezug auf das Vorhandensein einer CG sowie den Schweregrad und auf das Vorhandensein eines Transplantatversagens oder einer Immunreaktion, wurde mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

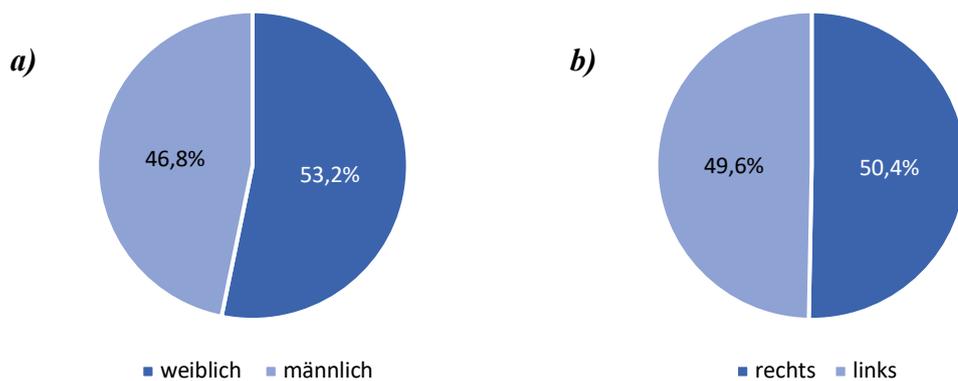
Die statistische Signifikanz zwischen den Zielgrößen und den CG-Graden wurde mithilfe einer Posthoc-Analyse zum multiplen Mittelwertsvergleich der einzelnen Stichproben überprüft. Gruppen, zwischen denen eine gleiche Varianz angenommen wurde, konnten mittels Bonferroni-Test (Visus c.c., Hornhautdicke im Bereich der Apex, CCT, CV, 6A, CD) und Gruppen ohne gleiche Varianz mittels Dunnett's-t-Test (s.c.) hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz analysiert werden.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Beschreibung des Studienkollektivs

#### 5.1.1 Geschlecht, Alter und Augen pro Keratoplastik

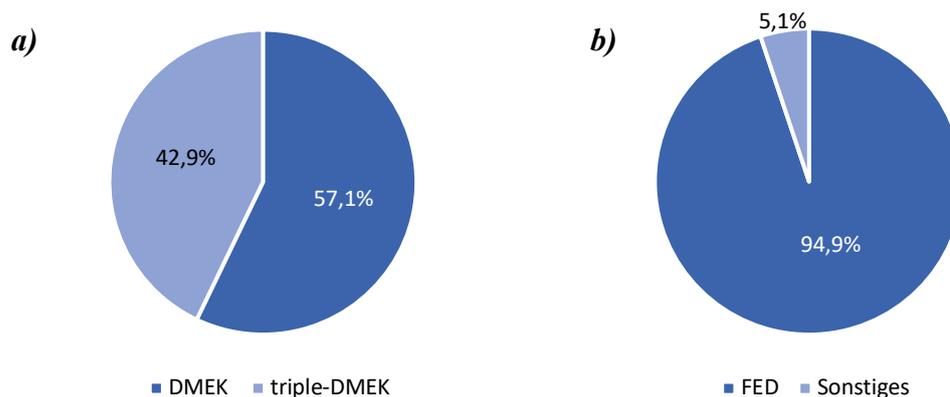
In die Studie konnten 664 Operationen an 633 Augen von 466 Patienten miteingeschlossen werden. 248 (53,2%) der Patienten waren weiblichen Geschlechts und 218 (46,8%) der Patienten waren männlichen Geschlechts (*Abb. 12b*). Das mittlere Alter am Tag der Operation betrug im gesamten Patientenkollektiv  $69,1 \pm 9,5$  Jahre. Das maximale Alter lag bei 90 Jahren, das minimale Alter lag bei 32 Jahren. Es wurden 314 (49,6%) linke und 319 (50,4%) rechte Augen operiert (*Abb. 12a*).



**Abbildung 12:** *a) Relative Verteilung des Geschlechtes in Prozent; b) Relative Verteilung der Augen (rechts/links) in Prozent*

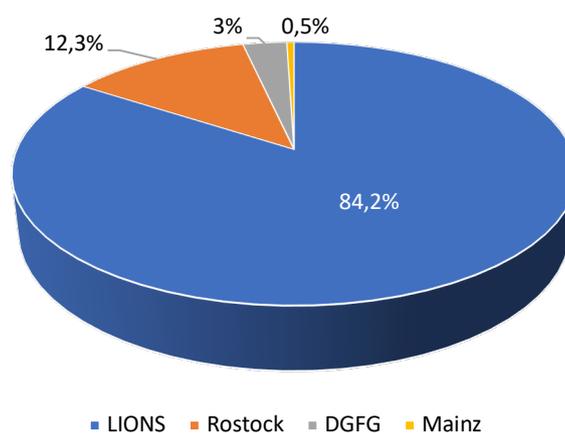
#### 5.1.2 Operationstechnik, Grunderkrankung und Transplantatherkunft

Von den insgesamt 664 Operationen wurden 379 (57,1%) mittels DMEK und 285 (42,9%) mittels Triple-DMEK durchgeführt (*Abb. 13a*). Die führende Indikation zur Operation war mit 94,9% bei 630 operierten Augen die FED. Unter „Sonstiges“ mit 34 (5,1%) operierten Augen wurden weitere seltenere Indikationen (Pseudophake bullöse Keratopathie, HEED bei Rieger-Syndrom, HEED bei Vorderkammerlinse, Re-DMEK bei Hornhautdekomensation) zusammengefasst (*Abb. 13b*).



**Abbildung 13:** **a)** Relative Verteilung der Operationstechniken in Prozent (DMEK=Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty); **b)** Relative Verteilung der Indikationen in Prozent (FED= Fuchs'sche Endotheldystrophie)

559 (84,2%) Transplantate stammten aus dem Klaus Faber Zentrum für Hornhauterkrankungen inkl. LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz. Weitere 105 (15,8%) HH stammten aus den Hornhautbanken Rostock mit 82 Transplantaten (12,3%), der Deutschen Gesellschaft für Gewebetransplantation (DGFG) mit 20 Transplantaten (3%) und Mainz mit 3 Transplantaten (0,5%) (**Abb. 14**).



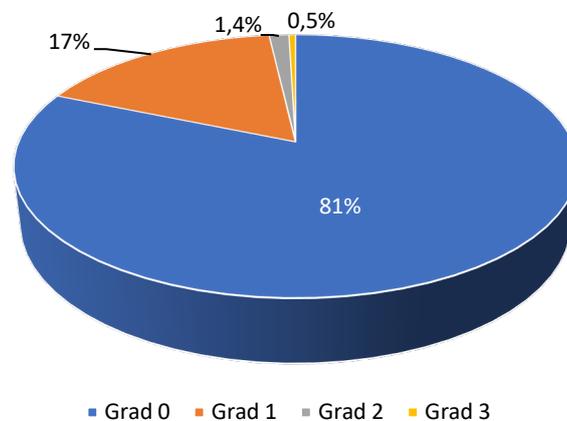
**Abbildung 14:** Relative Verteilung der Herkunft der Transplantate in Prozent (LIONS = Klaus Faber Zentrum für Hornhauterkrankungen inkl. LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz, DGFG = Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation)

## 5.2 Postoperative Prävalenz und Schweregrad der Cornea guttata

### 5.2.1 Postoperative Punktprävalenz

In der Gesamtbetrachtung aller in die Studie mit einbezogenen Augen, ohne Differenzierung des Zeitpunktes der ersten Kontrolluntersuchung, konnten im Zeitintervall zwischen Juli 2013 und September 2020 bei 124 der 664 HH unmittelbar postoperativ eine CG nach  $1,25 \pm 2,2$  Monaten (Median = 1 Monat) festgestellt werden. Die postoperative Prävalenz betrug damit 18,7%.

Unterteilt nach Operationstechnik zeigte sich bei 75 der 379 Augen (19,9%) nach DMEK und bei 49 der 285 Augen nach Triple-DMEK (17,2%) eine CG ohne statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,7$ ). Die mittlere Zeit nach DMEK bis zum Auftreten einer CG betrug  $1,3 \pm 2,3$  Monate (Median = 1 Monat) und nach Triple-DMEK  $1,1 \pm 2,0$  Monate (Median 1 Monat). In der Differenzierung der CG-Grade, klassifiziert nach der in **Tabelle 1** definierten Schweregraden wurden 112 Augen (16,9%) als ein G1, 9 Augen (1,4%) als ein G2 und 3 Augen (0,5%) als ein G3 eingestuft (**Abb. 15**).



**Abbildung 15:** Relative Verteilung der Schweregrade der Cornea guttata von Grad 0 bis Grad 3 in Prozent

### 5.2.2 Prävalenz im 6-Wochen-Intervall

Zusätzlich zur Prävalenz im gesamten Patientenkollektiv wurde die postoperative Prävalenz bei der Patientengruppe bestimmt, die im Zeitintervall bis T1 ein auswertbares spiegelmikroskopisches Endothelzellbild aufwies. Insgesamt wurden 482 Augen mit einer

Kontrolluntersuchung innerhalb des 6-Wochen-Intervalls einbezogen. In der hier ausgewählten Patientengruppe waren bei der ersten Kontrolluntersuchung 96 Transplantate von einer CG betroffen und es zeigte sich eine postoperative Punktprävalenz von 19,9%.

53 (19,7%) der 269 mittels DMEK operierten Augen und 43 (20,2%) der 213 mittels Triple-DMEK operierten Augen wiesen eine CG auf. Beurteilt nach den in **Tabelle 1** definierten Schweregraden, zeigte sich, dass 86 Augen (17,8%) von einem G1, 8 Augen (1,7%) von einem G2 und 2 Augen (0,4%) von einem G3 betroffen waren.

### 5.3 Zeitliche Relation zwischen Keratoplastik und Cornea guttata

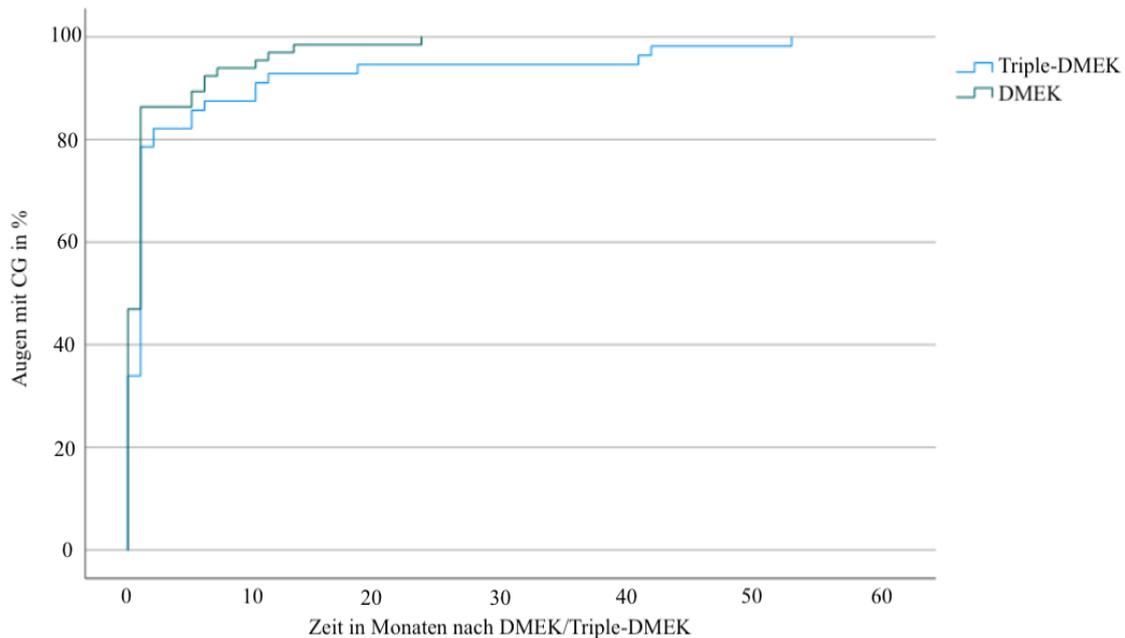
Zur Darstellung der zeitlichen Relation zwischen Operationstag und erstmaliger Feststellung einer CG wurde eine Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse angewandt. Dabei wurde das Auftreten des Ereignisses (erstmalige Beobachtung einer CG) innerhalb eines Beobachtungszeitraumes untersucht, ohne eine Differenzierung in den Schweregraden vorzunehmen. Ausgangspunkt der Zeitanalyse stellte die Operation mittels DMEK (inklusive Re-DMEK) oder Triple-DMEK dar.

In **Abbildung 16** sind die Kaplan-Meier-Kurven der Patienten (n=482) dargestellt, die unmittelbar postoperativ in einem 6-wöchigen-Intervall eine auswertbare spiegelmikroskopische Kontrolluntersuchung aufwiesen. Das Patientenkollektiv wurde ausgewählt, um eine genaue Darstellung der zeitlichen Relation im gesamten postoperativen Verlauf zwischen Transplantation und CG-Ermittlung zu ermöglichen und eine fehlerhafte Interpretation oder Verzerrung durch nicht vorhandene oder nicht auswertbare Endothelzellaufnahmen zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Routineuntersuchung T1 zu vermeiden.

Von den 482 untersuchten Augen waren im gesamten postoperativen Verlauf insgesamt 120 Augen von einer CG betroffen. Bei 24 Transplantaten (5,0%) die eine 6-wöchigen Kontrolluntersuchung aufzeigten wurde die CG erst nach einem zunächst unauffälligen Endothelzellbild diagnostiziert. Dennoch konnte bei 102 Augen (85%) die CG innerhalb der ersten 2 Monate ermittelt werden.

Der mittlere Zeitabstand zwischen Operation und CG-Ermittlung betrug  $2,7 \pm 7,6$  Monate (Median = 1 Monat). Differenziert nach Operationstechnik betrug der mittlere Zeitabstand nach

DMEK  $1,6 \pm 3,8$  Monate (Median = 1 Monat) und nach Triple-DMEK  $4,0 \pm 10,4$  Monate (Median = 1 Monat). Der maximale Zeitraum zwischen Operation und CG-Ermittlung betrug nach DMEK 23 Monate und nach Triple-DMEK 52 Monate. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von der zeitlichen Relation zwischen beiden Operationstechniken festgestellt werden (Log-Rank-Test  $p=0,7$ ).



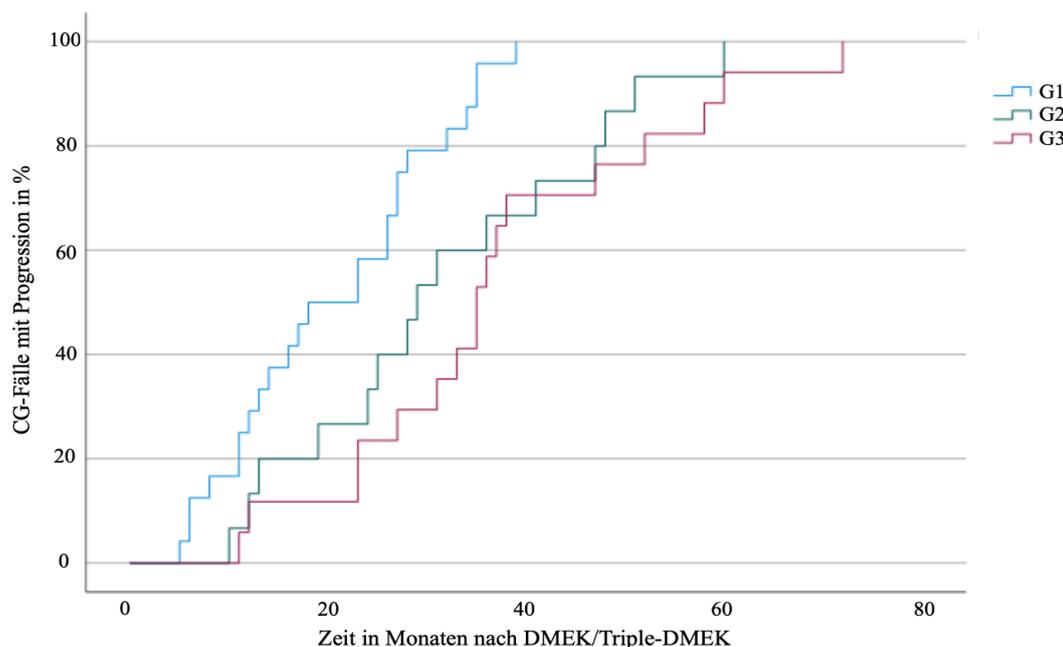
**Abbildung 16:** Kaplan-Meier-Kurven für die Zeitanalyse des Auftretens einer Cornea guttata (CG) in Prozent unterteilt nach DMEK/Triple-DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty) der Patienten mit einer 6-Wochen Kontrolluntersuchung

#### 5.4 Progression der Cornea guttata im Verlauf

Zur Begutachtung der Progression des Schweregrades im Verlauf wurden alle postoperativ aufgenommenen Endothelzellbilder ( $n=2559$ ) untersucht. Im Mittel konnten pro Patienten  $3,1 \pm 4$  Endothelzellbilder bewertet werden. Dazu wurden ebenfalls die im Verlauf nach einem zunächst unauffälligen Endothelzellbild aufgetretenen CG-Fälle als eine Progression des CG-Stadiums bewertet. Es zeigte sich, dass bei 27 (4,1%) der 664 operierten Augen, die zunächst nicht von einer CG betroffen waren, eine CG zu einem späteren Zeitpunkt nachgewiesen werden konnte. 24 dieser Augen waren von einem G1 und 3 weitere Augen direkt von einem

G2 betroffen. Insgesamt konnte somit eine Periodenprävalenz von 151 (22,7%) Guttae im gesamten postoperativen Verlauf ermittelt werden. Bei 136 (20,3%) Transplantaten zeigte sich zum Zeitpunkt der Erstermittlung ein G1, bei 12 (1,8%) Transplantaten ein G2 und bei 3 Transplantaten (0,5%) ein G3, unabhängig vom Zeitpunkt der Erstdiagnose.

In **Abbildung 17** sind die Kaplan-Meier-Kurven der Augen mit einer Progression dargestellt.



**Abbildung 17:** Progression der Cornea guttata (CG) bis zur maximalen Ausprägung (blau: Progression gesunde Hornhaut (G0) zu einem Cornea guttata Grad 1 (G1); grün: Progression G0/G1 zu einem Cornea guttata Grad 2 (G2); rot: Progression G0/G1/G2 zum höchsten Cornea guttata Grad 3 (G3) (DMEK=Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty))

Beobachtet wurde die Dauer der Progression bis hin zur maximalen Ausprägung, ausgehend vom initialen CG-Stadium. Die blaue Kurve zeigt das Auftreten von niedriggradigen Guttae (G1) auf initial gesunden HH (G0) bei 24 Augen nach einer durchschnittlichen Zeit von  $20,5 \pm 2,1$  Monaten nach der Operation. Die grüne Kurve zeigt das Fortschreiten einer gesunden oder geringgradigen CG G0/G1 zu einer höhergradigen CG G2 bei 15 Augen nach einer durchschnittlichen Zeit von  $31,6 \pm 3,9$  Monaten. Die rote Kurve zeigt die Progression der CG-Stadien G0/G1/G2 zum höchsten Grad der CG, G3, bei 17 Augen nach einer durchschnittlichen

Zeit von  $37,1 \pm 4,0$  Monaten. Proportional zur Zunahme der Ausprägung eines CG-Stadiums stieg dabei auch die Dauer der Progression nach Transplantation statistisch signifikant an ( $p < 0,001$ ). Am Ende der Nachbeobachtungszeit mit durchschnittlich  $20,1 \pm 15,8$  Monaten blieben 513 Augen (77,3%) der Population als G0 klassifiziert, 113 (17,0%) Augen wiesen ein Stadium G1, 18 (2,7%) Augen ein Stadium G2 und 20 (3,0%) Augen ein Stadium G3 auf.

### 5.5 Einfluss des Alters von Empfänger und Spender

Das mittlere Alter der Patienten ohne CG betrug zum Zeitpunkt der Operation  $68,8 \pm 9,4$  (Median = 69) Jahre. Bei der Vergleichsgruppe der 151 Patienten, bei denen eine CG unabhängig von Schweregrad und Zeitpunkt der Erstermittlung festgestellt wurde, betrug das Alter im Mittel  $69,4 \pm 9,3$  (Median = 70) Jahre. Es stellte sich mit  $p = 1,0$  kein statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren Altersverteilung zwischen Patienten mit einer CG und Patienten ohne eine CG dar.

Empfängeralter	G0	G1	G2	G3
< 60J	92 (77,3%)	24 (20,2%)	2 (1,7%)	1 (0,8%)
60-80J	372 (76,9%)	80 (16,5%)	15 (3,1%)	17 (3,5%)
> 80J	49 (80,3%)	9 (14,8%)	1 (1,6%)	2 (3,3%)

**Tabelle 3:** Verteilung der Altersgruppen (J = Jahre) des Empfängers am Operationstag, unterteilt nach dem Schweregrad der Cornea guttata (G0 = keine Guttatae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3)

Unterteilt in 3 verschiedene Altersgruppen, konnten am Tag der Operation 119 (17,9%) Patienten unter dem 60. Lebensjahr, 484 (72,9%) Patienten zwischen dem 61. und dem 80. Lebensjahr und 61 (9,2%) Patienten über dem 80. Lebensjahr differenziert werden (**Tab. 3**). Die Prävalenz, unterteilt in diese drei Gruppen, wies keinen statistisch signifikanten

Unterschied mit  $p=0,9$  (Chi-Quadrat-Test) auf. Ebenfalls konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Alter des Patienten und der Verteilung der verschiedenen Schweregrade G0-G3 festgestellt werden ( $p=0,8$ ; Chi-Quadrat-Test).

Neben dem Einfluss des Patientenalters wurde auch das Alter des Hornhautspenders am Tag der Entnahme betrachtet (**Tab. 4**). Für 658 Augen konnte das Spenderalter nachvollzogen werden. 49 (7,4%) Hornhautspender waren zum Zeitpunkt der Spende jünger als 60 Jahre, 402 (61,1%) der Organspender waren zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr und 207 (31,5%) der Spender gehörten zu der Gruppe der über 80-Jährigen. Eine CG wurde bei 28,5% der Transplantate der über 80-jährigen Spender, bei 20,2% der Transplantate der 60-80-jährigen Spender und bei 22,4% der Transplantate der Spender unter dem 60. Lebensjahr diagnostiziert. Zu erkennen war eine höhere CG-Prävalenz bei den Spendern über dem 80. Lebensjahr. Vergleicht man die Prävalenz innerhalb der verschiedenen Altersgruppen wurde mit  $p=0,2$  ein statistisch signifikanter Unterschied verfehlt.

Spenderalter	G0	G1	G2	G3
< 60J	<b>38</b> (77,6%)	<b>9</b> (18,4%)	<b>1</b> (2,0%)	<b>1</b> (2,0%)
60-80J	<b>321</b> (79,9%)	<b>60</b> (14,9%)	<b>10</b> (2,5%)	<b>11</b> (2,7%)
> 80J	<b>148</b> (71,5%)	<b>44</b> (21,3%)	<b>7</b> (3,4%)	<b>8</b> (3,9%)

**Tabelle 4:** Verteilung der Altersgruppen (J = Jahre) des Spenders am Tag der Entnahme, unterteilt nach dem Schweregrad der Cornea guttata (G0 = keine Guttatae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3)

Während das mittlere Spenderalter der Patienten mit einer G0 bei  $74,1 \pm 10,1$  Jahren lag, waren die Spender der Transplantate mit einer CG G1 durchschnittlich  $74,9 \pm 10,2$  Jahre alt. Bei der Gruppe der CG G2 betrug das mittlere Alter  $76,4 \pm 8,9$  Jahre und bei den Patienten mit einer CG G3 lag es bei  $74,8 \pm 8,5$  Jahren. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den in der finalen Untersuchung festgestellten CG-Graden und dem Alter des Spenders ermittelt werden ( $p=0,7$ ).

## 5.6 Vergleich der Messparameter unterteilt nach dem Guttata-Schweregrad

Wie bereits im Methodenteil (Kapitel 5.1.) erläutert, haben wir die im Folgenden dargestellten Zielparameter im gesamten postoperativen Verlauf beobachtet. Dabei wurde verglichen, wie sich die verschiedenen CG-Grade, unabhängig vom Untersuchungszeitpunkt, auf die Messparameter auswirkten. In **Tabelle 5** sind die Zielparameter als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung zusammengefasst.

	<b>G0</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>
<b>unkorrigierter Fernvisus (s.c.)</b>	0,44 $\pm$ 0,25 (n=1082)	0,45 $\pm$ 0,22 (n=282)	0,38 $\pm$ 0,2 (n=36)	0,48 $\pm$ 0,2 (n=24)
<b>bestkorrigierter Fernvisus (c.c.)</b>	0,64 $\pm$ 0,26 (n=1902)	0,66 $\pm$ 0,24 (n=467)	0,58 $\pm$ 0,26 (n=64)	0,57 $\pm$ 0,19 (n=43)
<b>Zentrale Hornhautdicke (CCT) in <math>\mu\text{m}</math></b>	524,3 $\pm$ 58,3 (n=1658)	530,0 $\pm$ 56,1 (n=417)	549,7 $\pm$ 71,6* (n=49)	558,3 $\pm$ 56,4** (n=33)
<b>Hornhautdicke am Apex in <math>\mu\text{m}</math></b>	549,4 $\pm$ 67,6 (n=1983)	548,5 $\pm$ 51,1 (n=481)	567,6 $\pm$ 62,5 (n=68)	574,0 $\pm$ 60,0 (n=42)
<b>Zelldichte (CD) in Zellen/<math>\text{mm}^2</math></b>	1502,5 $\pm$ 459,5 (n=1998)	1407,6 $\pm$ 437,8 *** (n=472)	1492,0 $\pm$ 471,8 (n=58)	1352,2 $\pm$ 559,4 (n=37)
<b>Anteil hexagonaler Zellen (6A) in %</b>	35,8 $\pm$ 17,4 (n=1460)	34,2 $\pm$ 17,8 (n=325)	24,8 $\pm$ 18,6* (n=25)	21,8 $\pm$ 14,2** (n=19)
<b>Zellvariationskoeffizient (CV)</b>	53,4 $\pm$ 17,6 (n=1998)	57,2 $\pm$ 18,0*** (n=472)	59,8 $\pm$ 16,6* (n=58)	59,2 $\pm$ 19,0 (n=37)

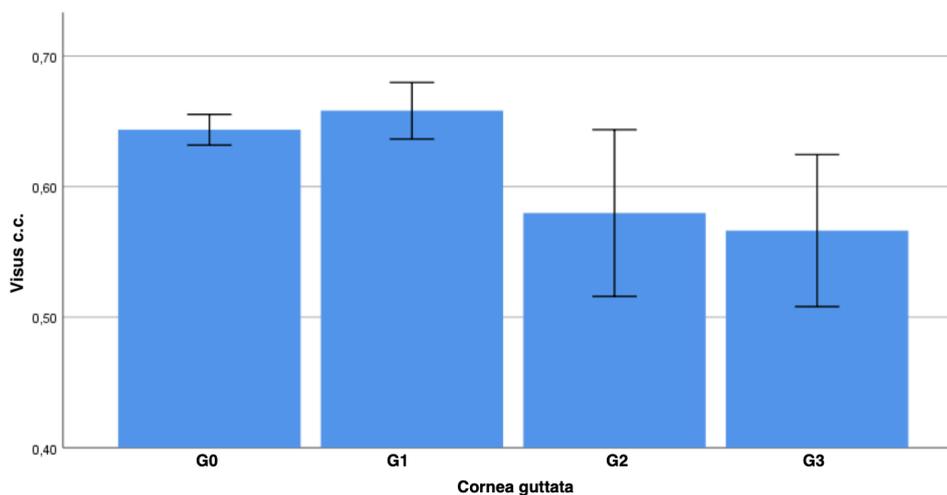
**Tabelle 5:** Klinische Parameter (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) in Abhängigkeit des Guttata-Schweregrades (G0 = keine Guttatae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3; n = Messungen in absoluten Zahlen). \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  (verglichen mit G0)

Die Ergebnisse wurden im Folgenden auf ihre statistische Signifikanz zwischen den Gruppen G0-G3 untersucht. In den Abschnitten 5.6.1-5.6.5 sind zur besseren Veranschaulichung die Diagramme der einzelnen CG-Grade mit statistisch signifikant getesteten Ergebnissen dargestellt.

### 5.6.1 Einfluss der Cornea guttata auf den Visus

**Abbildung 18** stellt den Vergleich des bestkorrigierten Fernvisus (c.c.) zwischen den verschiedenen CG-Gruppen dar. Innerhalb der Grade 0-3 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied mit  $p=0,02$  ermittelt werden. Es wurde eine Abnahme des Visus bei Zunahme des CG-Grades festgestellt. Bei Betrachtung der HH ohne eine CG (G0) und der HH mit einer milden CG (G1) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p=0,8$ ). Zu erkennen war jedoch eine Abnahme der Sehschärfe bei den höhergradigen CG-Stadien G2/G3. Eine statistisch signifikante Abnahme ließ sich zwischen einem G1 und einem G3 mit  $p=0,03$  evaluieren.

Im Vergleich des nicht korrigierten Visus (s.c.), wurde innerhalb der einzelnen Gruppen G0-G3 kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt ( $p=0,3$ ).

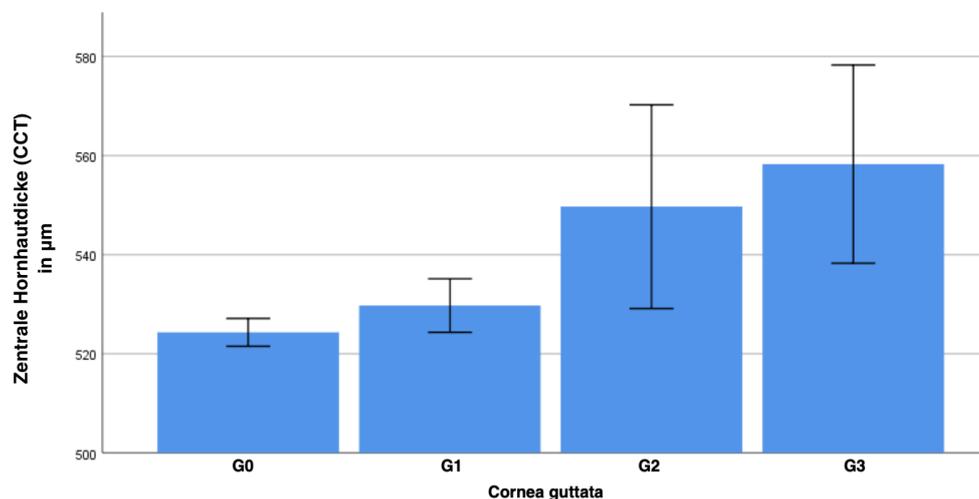


**Abbildung 18:** Vergleich des bestkorrigierten Visus (c.c.) in Abhängigkeit des Guttata-Schweregrades (G0 = keine Guttae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3)

### 5.6.2 Einfluss der Cornea guttata auf die Hornhautdicke

Zur Beurteilung der Pachymetrie wurden zwei verschiedene Messverfahren angewandt. Zum einen wurde die CCT, gemessen mit dem Spiegelmikroskop, betrachtet. Zum anderen wurde die Hornhautdicke im Bereich der Apex, gemessen mit der Pentacam, mit einbezogen. Der Vergleich beider Parameter innerhalb der Gruppen G0-G3 zeigte statistisch signifikante Unterschiede mit  $p < 0,001$  in der CCT und  $p = 0,01$  im Bereich der Apex. Die pachymetrischen Messungen beider Verfahren verdeutlichten, dass eine Zunahme des CG-Grades zu einer Zunahme der Hornhautdicke führte.

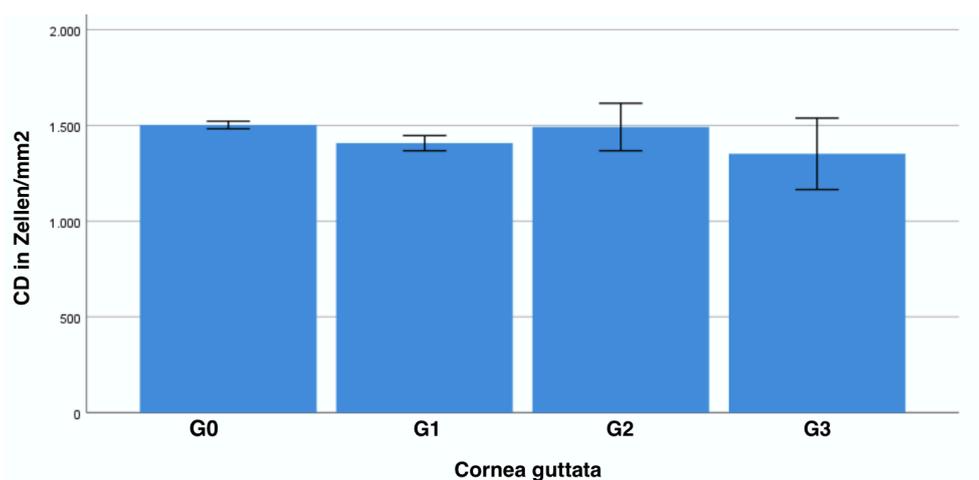
Vergleicht man die einzelnen CG-Grade hinsichtlich der CCT, fällt auf, dass statistisch signifikante Unterschiede im direkten Vergleich der einzelnen Gruppen festgestellt werden konnten (*Abb. 19*). Während zwischen den Augen ohne eine CG (G0) und den Augen mit einer CG G1 mit einer Dickenzunahme von  $5,4 \pm 3,1 \mu\text{m}$  kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte, zeigten sich im Vergleich der gesunden HH zu einem G2 ( $p = 0,02$ ) und zu einem G3 ( $p < 0,01$ ) statistisch signifikante Unterschiede. Im Vergleich von einer CG G1 zu einer CG G3 ließ sich ebenfalls eine statistisch signifikante Dickenzunahme von  $33,9 \pm 10,2 \mu\text{m}$  mit  $p < 0,01$  nachweisen.



**Abbildung 19:** Vergleich der zentralen Hornhautdicke (CCT) in Abhängigkeit des Guttata-Schweregrades (G0 = keine Guttae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3)

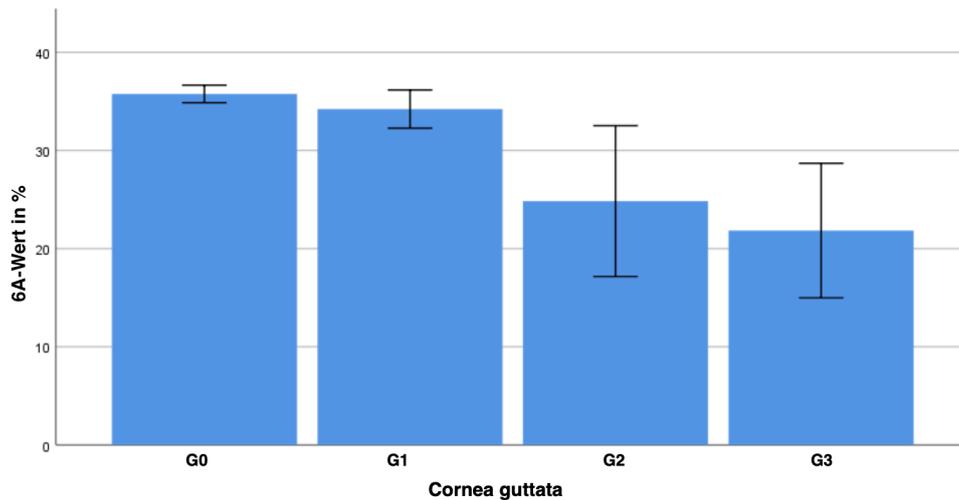
### 5.6.3 Einfluss der Cornea guttata auf die Endothelzellmorphologie

Mit  $p < 0,001$  hat sich auch in der ECD ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich aller Mittelwerte innerhalb der Gruppen zwischen G0-G3 gezeigt. Bei dem direkten Vergleich der einzelnen CG-Grade miteinander ließ sich jedoch nur eine statistisch signifikante Abnahme der ECD zwischen einem G0 und einem G1 feststellen ( $p < 0,001$ ) (**Abb. 20**).



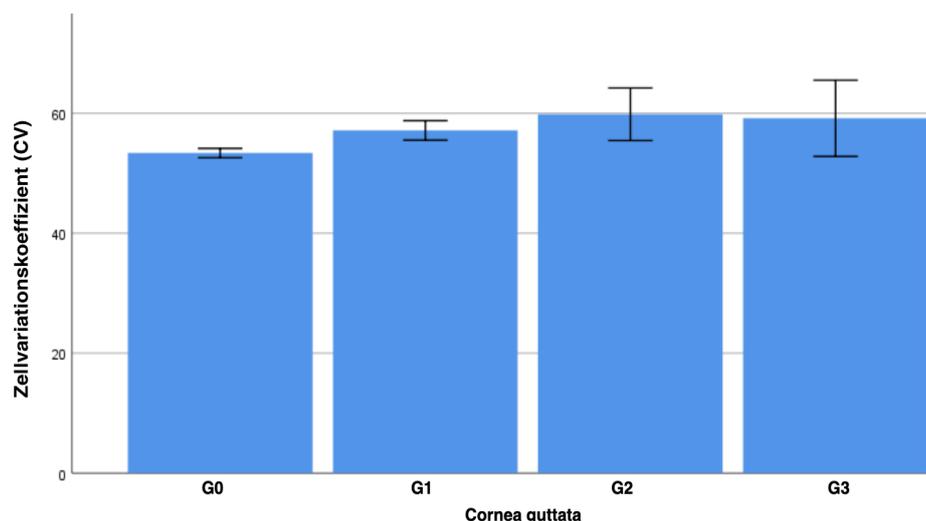
**Abbildung 20:** Vergleich der Endothelzelldichte (CD) in Abhängigkeit des Guttata-Schweregrades (G0 = keine Guttae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3)

Zur Untersuchung der morphologischen Zellveränderungen wurde der 6A-Wert (**Abb. 21**) zur Beurteilung des Pleomorphismus und der CV-Wert (**Abb. 22**) zur Beurteilung des Polymegalismus betrachtet. Mit  $p < 0,001$  konnten bei beiden Messparametern statistisch signifikante Unterschiede innerhalb aller Schweregrade evaluiert werden. Statistisch signifikant verminderte sich der 6A-Wert von einem G0 zu einem G2 ( $p = 0,01$ ) und einem G3 ( $p = 0,003$ ). Mit  $12,4 \pm 4,1\%$  konnte ebenfalls im Vergleich zu einer CG G1 eine statistisch signifikante Abnahme des 6A-Wertes zu einem G3 festgestellt werden ( $p = 0,02$ ).



**Abbildung 21:** Vergleich des Prozentsatzes an hexagonalen Zellen (6A) in Abhängigkeit des Guttata-Schweregrades (G0 = keine Guttae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3)

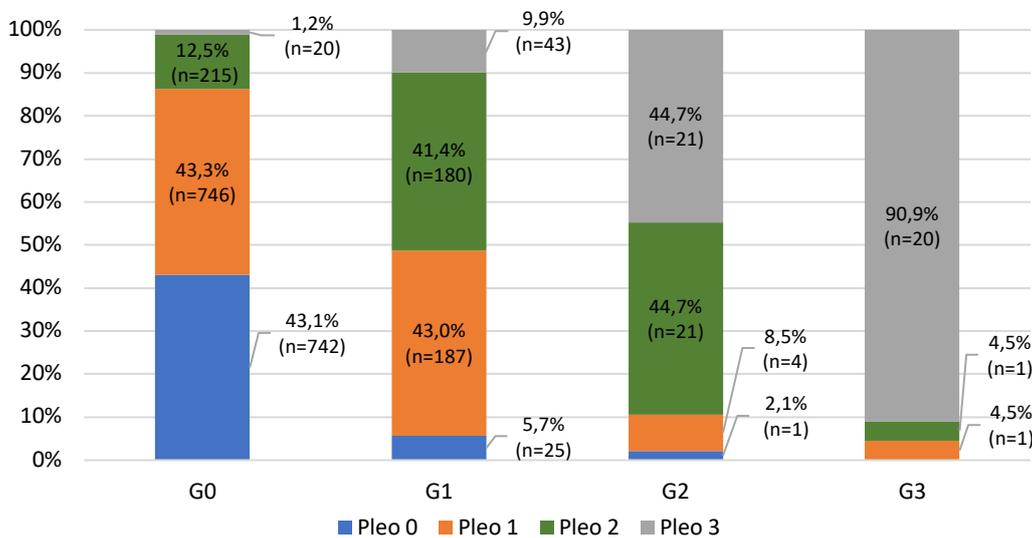
Im Bereich des Polymegalismus wurde eine Zunahme des CV-Wertes bei Zunahme des Schweregrades aufgezeigt. Insgesamt stellte sich jedoch im direkten Vergleich nur zwischen einer CG G0 und den Augen mit einer CG G1 ( $p < 0,001$ ) sowie einer CG G2 ( $p = 0,04$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied dar.



**Abbildung 22:** Vergleich des Zellvariationskoeffizienten (CV) in Abhängigkeit des Guttata-Schweregrades (G0 = keine Guttae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3)

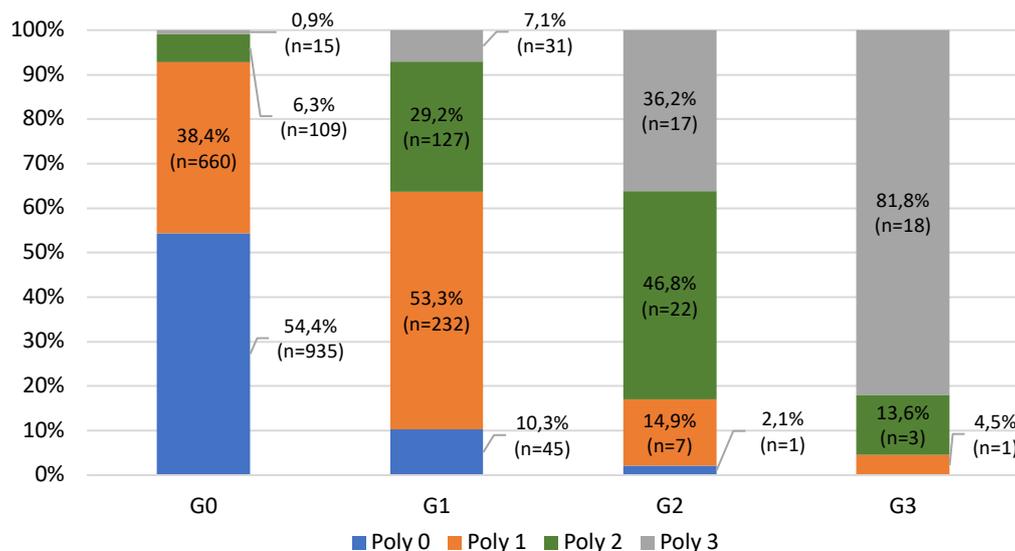
Die zur weiteren Analyse des Pleomorphismus und Polymegalismus untersuchten Endothelzellbilder ergaben ebenfalls einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den verschiedenen CG-Schweregraden und den morphologischen Parametern. Es konnte gezeigt werden, dass mit  $p < 0,001$  (Chi-Quadrat-Test) ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den verschiedenen CG-Graden und Pleomorphismus- sowie Polymegalismusgraden bestand. Proportional mit der Zunahme der von einer CG betroffenen Fläche kam es ebenfalls zu einer Zunahme der Vielfalt an Zellgrößen und Zellformvariationen.

**Abbildung 23** veranschaulicht die Entwicklung der Pleomorphismusgrade bei einer Zunahme des CG-Schweregrades. Während bei den gesunden Augen ohne eine CG und mit einer milden CG G1 vor allem die niedriggradigen Pleomorphismusstadien Pleo 0 und Pleo 1 mit einem Anteil von 86,4% bei G0 und 48,7% bei G1 in der Bewertung der Endothelzellaufnahmen dominierten, wiesen die höhergradigen CG-Stadien eine wesentliche Zunahme der höhergradigen Pleomorphismusstadien Pleo 2 und Pleo 3 mit 89,4% bei G2 und 95,4% bei G3 auf. Besonders bei einer CG G3 kam es somit zu einer deutlichen Zunahme des höchstgradigen Pleomorphismusstadiums Pleo 3 mit einem Anteil von 90,9% ( $n=20$ ).



**Abbildung 23:** Häufigkeit der verschiedenen Pleomorphismusgrade (Pleo 0 - Pleo 3) in Abhängigkeit des Guttata-Schweregrades (G0 = keine Guttatae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3; n = Anzahl Messungen in absoluten Zahlen) in Prozent

Gleiches spiegelt sich ebenfalls in der Bewertung des Polymegalismus wider. Während Augen ohne eine CG noch bei 92,8% der Fälle und Augen mit einer milden CG G1 bei 63,6% der Fälle einen niedrigen Polymegalismusgrad (Poly 0 oder Poly 1) aufwiesen, zeigten sich in den Augen mit einer höhergradigen CG vor allem die Polymegalismusgrade Poly 2 und Poly 3 mit 83,0% bei den Augen mit einer CG G2 und 95,4% bei den Augen mit einer CG G3 (**Abb. 24**).



**Abbildung 24:** Häufigkeit der verschiedenen Polymegalismusgrade (Poly 0 - Poly 3) in Abhängigkeit des Guttata-Schweregrades (G0 = keine Guttatae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3; n = Anzahl Messungen in absoluten Zahlen) in Prozent

## 5.7 Entwicklung der Messparameter über den Untersuchungszeitraum

In Betrachtung der Messparameter über den gesamten Untersuchungszeitraum wurden, wie in Kapitel 5.1 beschrieben, bestimmte Untersuchungszeitpunkte einbezogen (**Abb. 8**). Neben der Entwicklung über die Zeit wurde differenziert betrachtet, ob ein Unterschied der Messparameter zwischen den Patienten ohne eine CG und den Patienten mit einer CG festzustellen war.

In **Tabelle 6** sind die Zielparameter des gesamten Patientenkollektivs über die Zeitintervalle T1-T4 zusammengefasst. Die **Abbildungen 25-29** zeigen die unterschiedlichen Messparameter

über die Zeit, mit der Differenzierung zwischen Augen ohne eine CG und Augen mit einer CG über die Untersuchungszeitpunkte T1-T6.

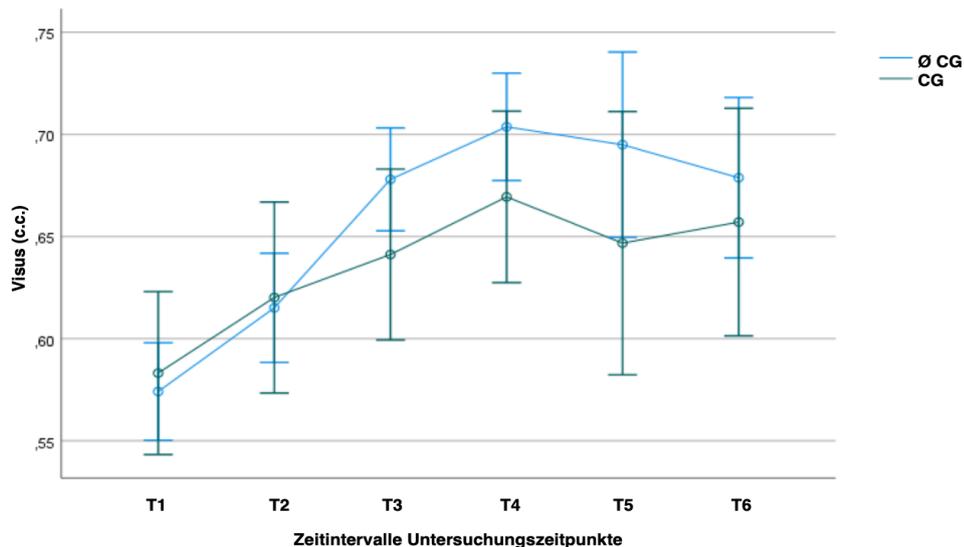
	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>
<b>Visus c.c.</b>	0,58 ± 0,2 (n=584)	0,62 ± 0,2 (n=456)	0,67 ± 0,2 (n=526)	0,69 ± 0,3 (n=494)
<b>Zentrale Hornhautdicke (CCT) in µm</b>	541,3 ± 66,9 (n=497)	508,5 ± 50,0 (n=383)	518,0 ± 52,9 (n=480)	527,9 ± 57,6 (n=421)
<b>Hornhautdicke am Apex in µm</b>	563,1 ± 73,8 (n=602)	538,1 ± 69,8 (n=472)	538,0 ± 49,9 (n=554)	552,8 ± 57,6 (n=510)
<b>Zelldichte (CD) in Zellen/mm<sup>2</sup></b>	1722,0 ± 371,9 (n=600)	1566,6 ± 398,0 (n=467)	1408,9 ± 478,0 (n=556)	1378,8 ± 452,1 (n=506)
<b>Anteil hexagonaler Zellen (6A) in %</b>	34,5 ± 20,7 (n=345)	35,1 ± 17,6 (n=317)	35,1 ± 16,9 (n=446)	35,6 ± 16,1 (n=391)
<b>Zellvariationskoeffizient (CV)</b>	55,7 ± 17,7 (n=600)	54,7 ± 16,8 (n=467)	52,8 ± 17,3 (n=556)	52,8 ± 17,9 (n=506)

**Tabelle 6:** Verlauf der klinischen Parameter über definierte Zeitintervalle T1-T4 (T1 = 6 Wochen, T2 = 6 Monate, T3 = 12 Monate, T4 = 2 Jahre; n = Anzahl der Messungen in absoluten Zahlen; Visus c.c. = cum correctione)

### 5.7.1 Entwicklung des Visus

Mit  $p < 0,001$  wurde eine statistisch signifikante Zunahme der bestkorrigierten Sehschärfe über die Zeit ermittelt. Bereits 6 Wochen nach der Operation wurden visuelle Ergebnisse mit einer mittleren bestkorrigierten Sehschärfe von  $0,58 \pm 0,2$  erzielt. Besonders im ersten postoperativen Jahr zwischen T1 und T2 ( $p=0,03$ ) sowie T2 und T3 ( $p=0,02$ ) konnte ein statistisch signifikanter Anstieg vermerkt werden. Im weiteren Verlauf wurden keine weiteren statistisch signifikanten Verbesserungen zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten mehr festgestellt.

In allen Augen wurde über die Zeit eine Besserung des Visus vermerkt, unabhängig davon ob eine CG vorhanden war oder nicht (**Abb. 25**). Während der bestkorrigierte Visus bei Augen mit CG nach 6 Wochen bei  $0,59 \pm 0,2$  und nach 12 Monaten bei  $0,64 \pm 0,2$  lag, betrug dieser bei Augen ohne CG  $0,57 \pm 0,2$  nach 6 Wochen und  $0,68 \pm 0,2$  nach 12 Monaten. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen in der Entwicklung über die Zeit mit  $p=0,61$  ermittelt werden.



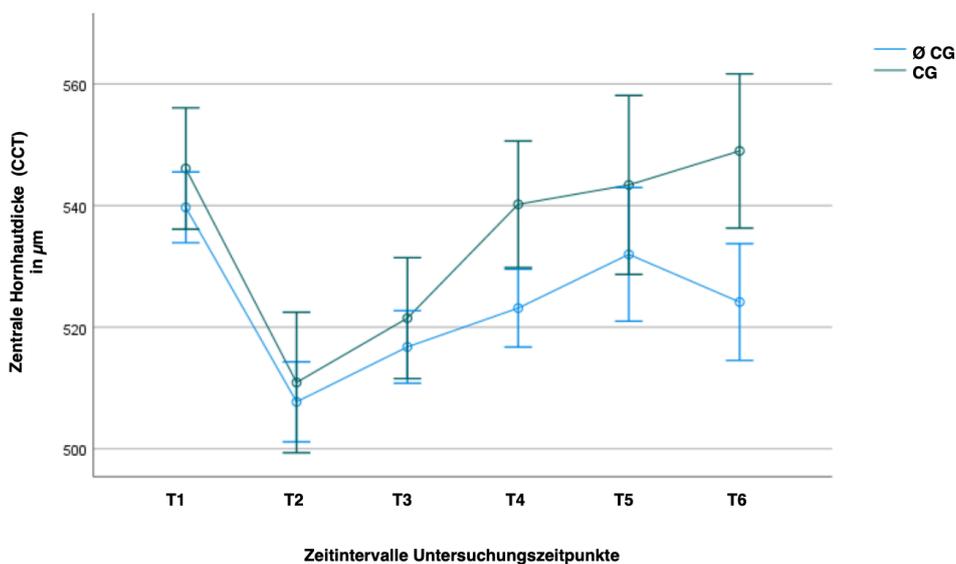
**Abbildung 25:** Darstellung des bestkorrigierten Fernvisus (c.c.) über die Zeitintervalle T1-T6, unterteilt nach Cornea guttata (CG)/keine Cornea guttata (T1 = 6 Wochen, T2 = 6 Monate, T3 = 12 Monate, T4 = 2 Jahre, T5 = 3 Jahre, T6 = 3+ Jahre)

### 5.7.2 Entwicklung der Hornhautdicke

Mit  $p<0,001$  wurde auch in der Entwicklung der zentralen Hornhautdicke ein statistisch signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf vermerkt. Während die HH unmittelbar postoperativ in der 6-wöchigen Kontrolluntersuchung eine maximale Dicke erreichten, kam es innerhalb der ersten 6 Monate zu einer statistisch signifikanten Abnahme um  $33,6 \pm 4,5 \mu\text{m}$  ( $p<0,001$ ). Im weiteren Verlauf kam es wiederum zu einer geringfügigen Zunahme der Hornhautdicke zwischen T2-T3 ( $p=0,03$ ) und T3-T4 ( $p=0,004$ ). Zwischen den weiteren Untersuchungszeitpunkten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Hornhautdicke festgestellt.

Mit  $p < 0,001$  konnte ebenfalls bei Betrachtung der Hornhautdicke im Bereich der Apex eine statistisch signifikante Veränderung über die Zeit vermerkt werden. Auch hier fand sich die maximale Hornhautdicke zum Zeitpunkt T1 nach 6 Wochen, mit einer anschließenden statistisch signifikanten Abnahme um  $27,1 \pm 4,5 \mu\text{m}$  ( $p < 0,001$ ) zum Zeitpunkt T2.

Betrachtet man die Entwicklung der Hornhautdicke über die Zeit im Vergleich zwischen Augen mit einer CG und ohne eine CG, ließen sich mit  $p = 0,4$  (CCT) und  $p = 0,17$  (Apex) keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Entwicklung zwischen beiden Gruppen beobachten (*Abb. 26*).

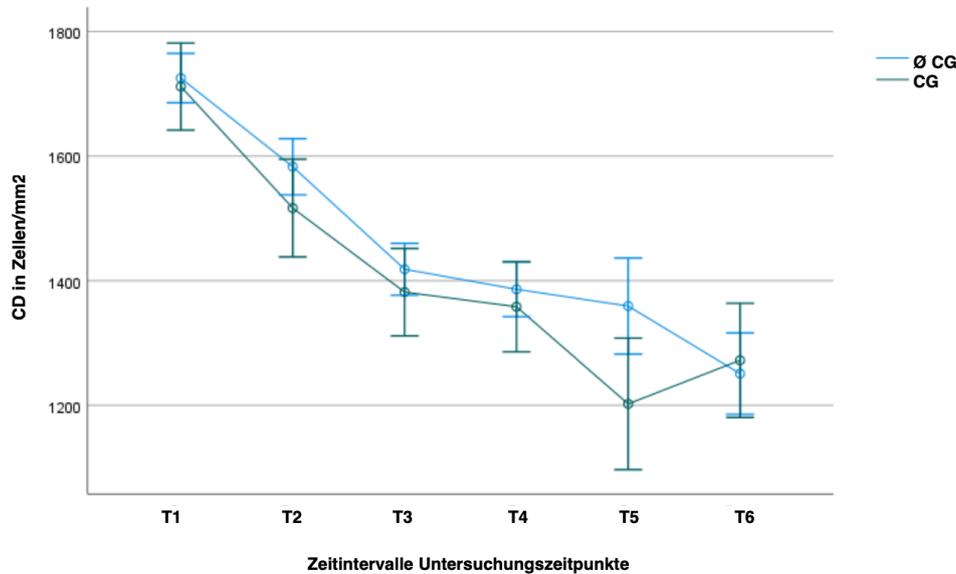


**Abbildung 26:** Darstellung der zentralen Hornhautdicke (CCT) über die Zeitintervalle T1-T6, unterteilt nach Cornea guttata (CG)/keine Cornea guttata (T1 = 6 Wochen, T2 = 6 Monate, T3 = 12 Monate, T4 = 2 Jahre, T5 = 3 Jahre, T6 = 3+ Jahre)

### 5.7.3 Entwicklung der Endothelzellmorphologie

Betrachtet man die Entwicklung der ECD über den Zeitraum T1-T6, wurde mit  $p < 0,001$  eine statistisch signifikante Abnahme der Zellzahl im Verlauf über den gesamten Untersuchungszeitraum ermittelt. Vergleicht man den Verlauf zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten, war eine statistisch signifikante Abnahme innerhalb des ersten postoperativen Jahres zwischen T1 und T2 ( $p < 0,001$ ) sowie T2 und T3 ( $p < 0,001$ ) festzustellen. Im späteren Verlauf ließ sich zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (T3-T6) keine weitere statistisch signifikante Abnahme der ECD aufzeigen.

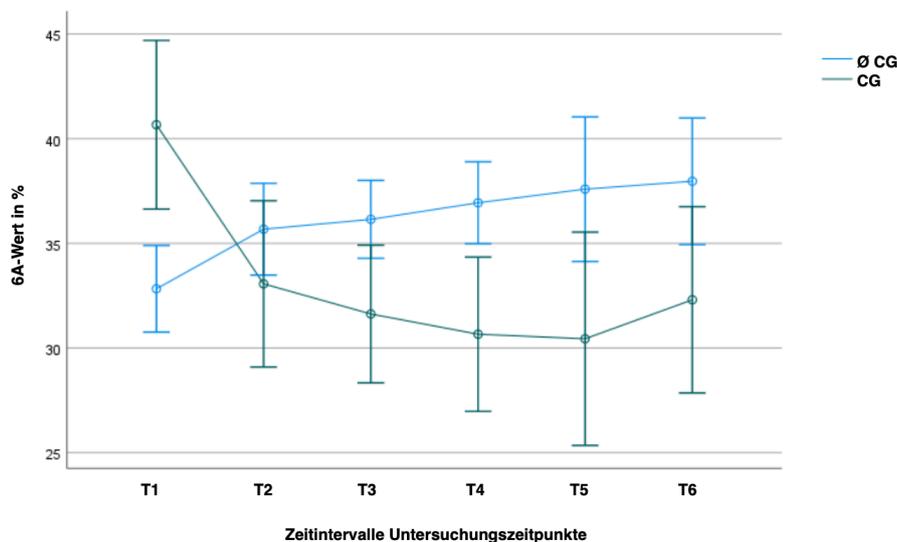
Mit  $p=0,4$  wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der ECD über die Zeit zwischen HH mit CG und HH ohne CG ermittelt (**Abb. 27**). In beiden Fällen kam es im Verlauf über die Zeit zu einer Abnahme der ECD. Mit  $1725 \pm 381$  Zellen/ $\text{mm}^2$  bei den Augen ohne CG und mit  $1711 \pm 342$  Zellen/ $\text{mm}^2$  bei den Augen mit CG zum Zeitpunkt T1, verringerte sich die ECD im Verlauf auf  $1386 \pm 440$  Zellen/ $\text{mm}^2$  bei den Augen ohne CG und auf  $1358 \pm 482$  Zellen/ $\text{mm}^2$  bei den Augen mit CG zum Zeitpunkt T3.



**Abbildung 27:** Darstellung der Zelldichte (CD) über die Zeitintervalle T1-T6, unterteilt nach Cornea guttata (CG)/keine Cornea guttata (T1 = 6 Wochen, T2 = 6 Monate, T3 = 12 Monate, T4 = 2 Jahre, T5 = 3 Jahre, T6 = 3+ Jahre)

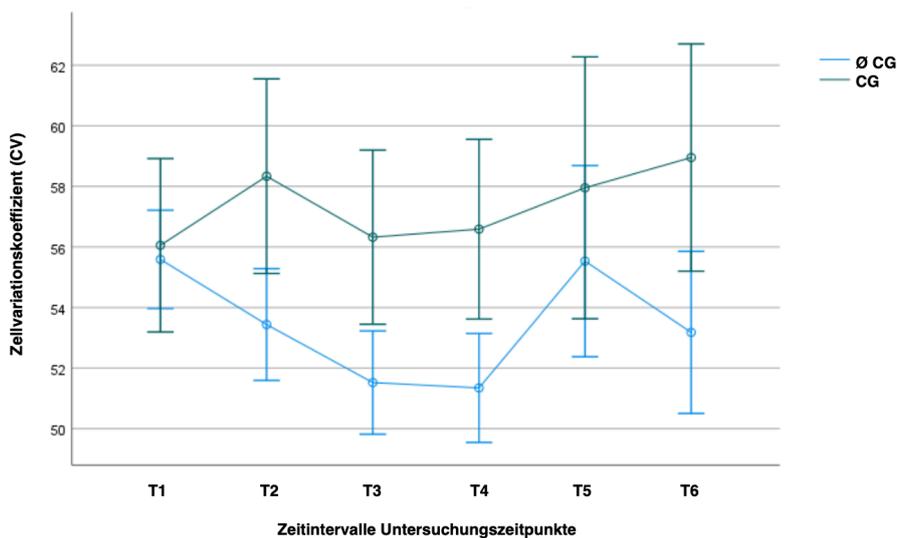
In Bezug auf die Entwicklung des 6A-Wertes ( $p=0,98$ ), sowie die des CV-Wertes ( $p=0,2$ ) über die Zeit, ließ sich keine statistisch signifikante Veränderung feststellen.

Betrachtet man die zeitliche Entwicklung des 6A-Wertes im Vergleich zwischen den Augen mit CG und den Augen ohne CG wurde ein statistisch signifikanter Unterschied mit  $p<0,001$  evaluiert. Während es zu einer leichten Zunahme an hexagonalen Zellen im postoperativen Verlauf in Endothelien ohne CG kam, konnte gleichzeitig eine Abnahme des Prozentsatzes an hexagonalen Zellen bei Augen mit einer CG über die Zeit vermerkt werden. Während zum Zeitpunkt T3 nach 12 Monaten der 6A-Wert bei Augen ohne CG noch  $36 \pm 17\%$  betrug, fiel dieser bei den Augen mit CG auf  $32 \pm 17\%$  ab (**Abb. 29**).



**Abbildung 28:** Darstellung des Prozentsatzes an hexagonalen Zellen (6A) über die Zeitintervalle T1-T6, unterteilt nach Cornea guttata/keine Cornea guttata (T1 = 6 Wochen, T2 = 6 Monate, T3 = 12 Monate, T4 = 2 Jahre, T5 = 3 Jahre, T6 = 3+ Jahre)

Mit  $p=0,28$  wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Entwicklung des CV-Wertes zwischen Augen mit und Augen ohne CG über die Zeit ermittelt (**Abb. 28**).



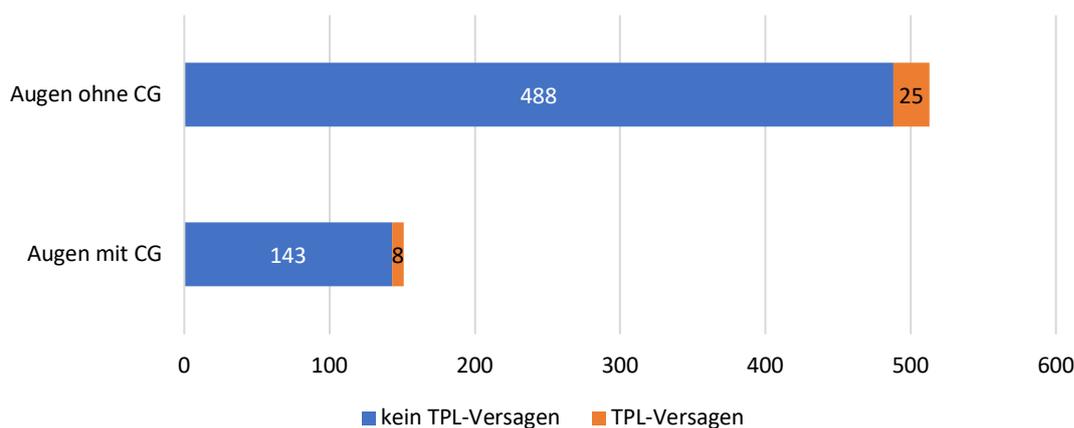
**Abbildung 29:** Darstellung des Zellvariationkoeffizienten (CV) über die Zeitintervalle T1-T6, unterteilt nach Cornea guttata/keine Cornea guttata (T1 = 6 Wochen, T2 = 6 Monate, T3 = 12 Monate, T4 = 2 Jahre, T5 = 3 Jahre, T6 = 3+ Jahre)

## 5.8 Einfluss der Cornea guttata auf das Transplantatüberleben

### 5.8.1 Einfluss der Cornea guttata auf das Transplantatversagen

Bei den insgesamt 664 durchgeführten Operationen konnten in 95,0% (631) der Fälle die Transplantate erfolgreich über die mittlere follow-up Zeit von  $20,1 \pm 15,8$  Monaten erhalten werden. Ein Transplantatversagen wurde bei 33 (5,0%) Augen beobachtet.

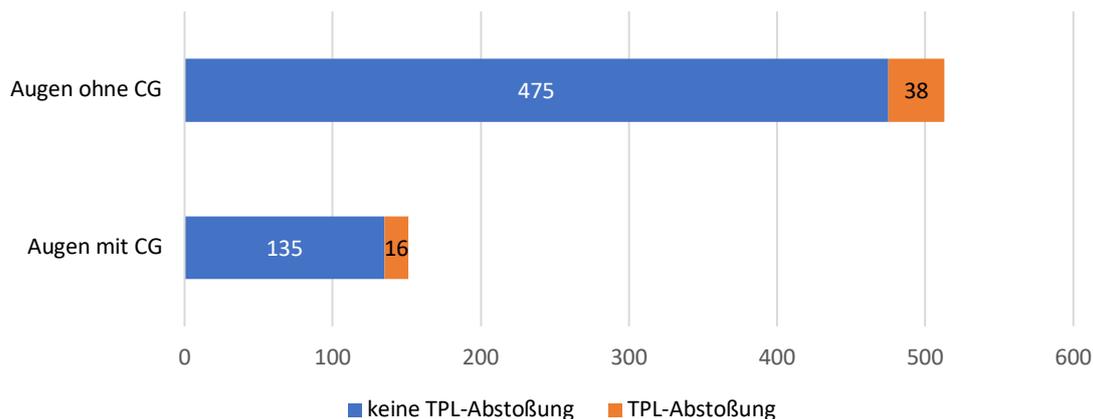
Aufgeteilt nach Augen mit einer CG und Augen ohne eine CG wurde kein statistisch signifikanter Unterschied im Transplantatüberleben nachgewiesen ( $p=0,8$ , Chi-Quadrat-Test). Von den insgesamt 513 HH ohne CG waren 25 (4,8%) Augen von einem Transplantatversagen betroffen. In der Gruppe der 151 von einer CG betroffenen HH fand bei 8 (5,3%) Augen ein Transplantatversagen statt (*Abb. 30*).



**Abbildung 30:** Absolute Zahlen an Transplantatversagen (TPL-Versagen) bei gesunden Augen und bei Augen mit einer Cornea guttata (CG)

### 5.8.2 Einfluss der Cornea guttata auf die immunologische Transplantatabstoßung

Außerdem untersuchten wir den Zusammenhang zwischen einer immunologischen Transplantatabstoßung und dem Vorhandensein einer CG. Insgesamt wurde bei 54 (8,1%) Augen eine Immunreaktion festgestellt. 38 (7,4%) der betroffenen Augen wiesen keine CG ( $n=513$ ) auf, weitere 16 (10,6%) Augen waren von einer CG ( $n=151$ ) betroffen. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Augen mit und den Augen ohne CG ermittelt ( $p=0,2$ , Chi-Quadrat-Test) (*Abb. 31*).



**Abbildung 31:** Absolute Zahlen an Transplantatabstoßungen (TPL-Abstoßung) bei gesunden Augen und bei Augen mit einer Cornea guttata (CG)

### 5.8.3 Einfluss der immunologischen Transplantatabstoßung auf die morphologische Parameter

Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen morphologischen Veränderungen der Endothelzellen und einer Transplantatabstoßungsreaktion untersucht. Auch hier wurde der CV-Wert als Parameter für den Polymegalismus und der 6A-Wert als Parameter für den Pleomorphismus verwendet.

Der mittlere CV-Wert betrug bei der Gruppe der von einer Transplantatabstoßung betroffenen Augen  $59,8 \pm 17,2$ . Bei der Gruppe der HH ohne Transplantatabstoßung wurde ein geringfügig niedrigerer Mittelwert von  $55,4 \pm 17,6$  erfasst. Es wurde jedoch keine statistische Signifikanz nachgewiesen ( $p=0,9$ , t-Test).

Der Vergleich des 6A-Wertes ergab einen Mittelwert von  $37,9 \pm 20,2\%$  bei den Augen mit Transplantatabstoßung und einen Wert von  $34,4 \pm 18,9\%$  bei den Augen ohne Transplantatabstoßung. Auch hier wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p=0,6$ , t-Test).

## 6 Diskussion

Diese retrospektive Studie befasste sich mit der Ermittlung der postoperativen Prävalenz kornealer Guttata und der Darstellung und Auswertung der postoperativen klinischen Ergebnisse der insgesamt 664 an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Homburg/Saar durchgeführten hinteren lamellären Keratoplastiken. Hervorzuheben sind dabei wichtige Vergleichsstudien insbesondere zur Prävalenz der kornealen Guttata in der Bevölkerung sowie zu den Auswirkungen der Guttatae auf die klinischen Parameter, da diese zu den vorrangig in dieser Studie untersuchten Zielsetzungen zählten [41,46,88,111,112].

### 6.1 Studienkollektiv

In unser Studienkollektiv konnten alle mittels DMEK oder Triple-DMEK operierten Patienten miteingeschlossen werden, die eine auswertbare spiegelmikroskopische Endothelzellaufnahme in der postoperativen Kontrolluntersuchung aufwiesen. Dadurch verkleinerte sich die ursprünglich Patientenzahl von 710 zwischen 2013 und 2019 operierten Augen auf 664 Operationen. Die maximale Nachbeobachtungszeit betrug 83,2 Monate. Im Mittel betrug diese  $19,6 \pm 15,8$  Monate.

Mit einem Anteil von 53,2% an Frauen und 46,8% an Männern sowie 50,4% rechten und 49,6% linken Augen, handelte es sich um ein annähernd ausgeglichenes Studienkollektiv. Insgesamt wurden 379 Augen mittels DMEK und 285 Augen mittels Triple-DMEK operiert. Damit lag die DMEK mit einem Anteil von 57,1% leicht über dem Anteil der Triple-DMEK.

Mit 94,9% dominierte in unserer Studie die FED als Grunderkrankung zur Indikation für eine DMEK oder Triple-DMEK. Unsere Ergebnisse der Indikationsstatistik sind dabei ähnlich zu denen einer Registerstudie von 2019, bei der rund 90% der möglichen Indikationen zur DMEK die FED ausmachte [23]. Wie bereits weitere Studien von Seitz et al. [90] und Bachmann et al. [7] verdeutlichen, kann dies auf die Entwicklungen und Veränderungen der Indikationen zur Keratoplastik im letzten Jahrzehnt zurückgeführt werden [7,90]. Die Therapie mittels DMEK wird heutzutage als Goldstandard zur Behandlung der FED ohne stromale Narben angewandt. Sie löste die PKP, wie in einer Studie von Malleron et al. [58] gezeigt, bereits 2016 als Therapie der frühen FED gänzlich ab [58].

Unsere Studie ermittelte ein durchschnittliches Alter des Patienten am Tag der Operation von 69 Jahren. Vergleichbare Ergebnisse mit einem geringfügig höheren mittleren Alter von 75 Jahren am Tag der DMEK erbrachte Malleron et al. [58]. Die Studie zeigte, dass das durchschnittliche Alter von Patienten bei DMEK gering über dem von Patienten bei PKP lag [58]. Eine Begründung könnte darin liegen, dass die Hauptindikation zur DMEK die FED darstellt und die Erkrankung im steigenden Alter eine zunehmende Prävalenz aufweist [60,111].

Mit 559 (84,2%) Transplantaten stammte der weitaus größte Anteil aus dem Klaus Faber Zentrum für Hornhautrekrankungen inkl. LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz und nur 105 (15,8%) weitere Transplantate aus anderen Hornhautbanken.

## 6.2 Postoperative Prävalenz der Cornea guttata

Vergleicht man die unmittelbar postoperative Prävalenz der CG von 18,7% mit Studien zur Bevölkerungsprävalenz kornealer Guttata, dann fällt auf, dass besonders in der Betrachtung der verschiedenen miteinbezogenen Ethnien und Geschlechter unterschiedliche Ergebnisse beobachtet werden können [41,112]. Dies gibt Hinweise darauf, dass eine genetische Komponente bei der Entstehung der Guttatae eine bedeutende Rolle spielt.

In der Reykjavik-Studie von 2006 konnte eine Punktprävalenz von 7% bei Männern und 11% bei Frauen ermittelt werden. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Auftrittswahrscheinlichkeit zwischen beiden Geschlechtern herausgestellt, wenngleich Frauen potentiell früher von einer CG betroffen waren. Das durchschnittliche Alter der Probanden mit kornealer Guttata betrug 70 Jahre, während das der Patienten ohne bei 68 Jahren lag [111]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in unserer Studie, sowohl bezogen auf das Alter des Spenders als auch auf das Alter des Empfängers.

In einer an die vorherige Studie angelehnten, prospektiven Kohortenstudie einer kaukasischen Bevölkerung über einen 7-Jahreszeitintervall, wurde eine kumulierte Prävalenz der primären CG von 15-23% ermittelt. Eingeschlossen wurden dabei nur Probanden über dem 50. Lebensjahr, die keine potentiell einflussnehmenden Augenerkrankungen wie z.B. eine Uveitis, Katarakt oder andere Hornhautrekrankungen aufwiesen. Aufgrund der Auswahl der in dieser Studie mit eingeschlossenen Patienten über dem 50. Lebensjahr und hauptsächlich aus der kaukasischen Bevölkerung, lässt sich vor allem die hier ermittelte Prävalenz als Vergleichswert

für die Ergebnisse unserer Studie mit einer Prävalenz von 18,7% heranziehen [112]. Zu beachten ist jedoch, dass in unserer Studie außerhalb von nicht auswertbaren Endothelzellaufnahmen keinerlei weitere Ausschlusskriterien, wie beispielsweise die potentiell einflussnehmenden Augenerkrankungen, berücksichtigt wurden.

Im Vergleich zur Reykjavik-Studie berichtete eine asiatische bevölkerungsbasierte Studie aus 2011 von einer Gesamtprävalenz in Japan von nur 4,1%. Es konnten hierbei im Vergleich zu der 2006 von Zoega et al. [112] durchgeführten Studie jedoch statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Auftrittswahrscheinlichkeit bei Frauen mit 5,8% und Männern mit 2,4% aufgezeigt werden [41]. Eine Studie von Krachmer et al. [46] bestätigte das vermehrte Auftreten einer CG beim weiblichen Geschlecht. Die Ergebnisse zeigten, dass Frauen nicht nur häufiger, sondern auch stärker von CG betroffen waren als Männer [46].

Eine für unsere Studie wichtige Vergleichsstudie, die die postoperative Prävalenz von Guttae nach PKP untersucht hat, wurde 2022 veröffentlicht [88]. In dieser Studie, wurden ähnliche Ergebnisse der postoperativen Prävalenz der kornealen Guttata festgestellt. Mit 14,9% zeigte sich ein leicht geringerer Anteil postoperativer Guttae in der ersten Kontrolluntersuchung. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass in der beschriebenen Studie keine Kontrolluntersuchungen mit einbezogen wurden, die später als 9 Monate postoperativ durchgeführt wurden. Besonders hervorzuheben ist, dass die in der genannten Studie festgestellten Häufigkeiten der einzelnen CG-Schweregrade ähnlich zu denen in unserer Studie sind. Unsere Ergebnisse zeigten, dass 90% der Augen, von einer milden CG G1 betroffen waren, in der Vergleichsstudie waren es 91%. Herauszustellen ist, dass die in dieser Studie verwendete Klassifikation, die an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes für diese Studien entworfen wurde, analog verwendet wurde und somit eine optimale Vergleichbarkeit bietet [88].

In Bezug auf die CG-Prävalenz nach DMEK konnte lediglich eine einzelne im Jahr 2015 von Nahum et al. [73] durchgeführte Studie betrachtet werden. In dieser Studie wurde eine postoperative Prävalenz von 4% nach lamellären Keratoplastiken nachgewiesen. Von den 1116 operierten Augen wurden jedoch nur 19 mittels DMEK operierte Augen mit einbezogen. Dadurch kann diese Studie nur sehr begrenzt als Vergleichswert für die hier ermittelten Daten verwendet werden [73].

### 6.3 Zeitliche Relation zwischen Keratoplastik und Cornea guttata

Im gesamten Studienkollektiv wurde bei 82,1% der Augen die CG unmittelbar in der ersten Kontrolluntersuchung nach 0,6 Monaten (Median) nachgewiesen. Durch die zeitliche Nähe zwischen Operation und erstmaliger CG-Beobachtung kann vermutet werden, dass die Guttatae bereits präoperativ auf den Transplantaten vorhanden gewesen sein könnten und trotz der genauen präoperativen Begutachtungen der Transplantate, nach einem strengen Qualitätsmanagement-System, nicht vorher erkannt wurden [50].

Eine retrospektive Studie von Safi et al. [83] untersuchte dazu morphologische Merkmale, die zur Detektion einer CG in der präoperativen Untersuchung genutzt werden könnten und hinweisend auf Guttatae im Transplantat sein könnten. Die Studie ergab, dass Guttatae häufiger bei Spenderhornhäuten auftraten, die Zellmembrandefekte oder kleine verdickte Bereiche der Zellmembran, so genannte "Blebs", aufwiesen. Ebenso wurde festgestellt, dass ein Zusammenhang zwischen einem Anteil von weniger als 50% sechseckig oder kreisförmig geformter Zellen und dem Auftreten postoperativer CG bestand [83]. Bei der Detektion der beschriebenen morphologischen Merkmale muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Transplantate während der Lagerung im dextranfreien Kulturmedium untersucht werden müssen. Dies führt zu einer Quellung der HH auf 1000-1500  $\mu\text{m}$ , sodass die Endothelzellen nicht immer klar abgegrenzt werden können und auch das typische gehämmerte Aussehen der Guttatae kaum noch zu erkennen sein kann. Zudem verursacht das Medium selbst eine verstärkte Lichtstreuung und -brechung, was die Auflösung und Klarheit des reflektierten Bildes erheblich beeinträchtigen kann [1].

Betrachtet man die zeitliche Relation in der Patientengruppe, die eine 6-wöchige Kontrolluntersuchung aufwies, wurden die Guttatae nach einem durchschnittlichen Zeitabstand von im Mittel  $2,7 \pm 7,6$  Monaten nach DMEK oder Triple-DMEK entdeckt. Ziel der Beobachtung dieser definierten Patientengruppe war die Vermeidung einer Verzerrungsbias der zeitlichen Relation zwischen Operation und CG-Erstdiagnose, durch im frühen postoperativen Verlauf nicht auswertbare oder nicht vorhandenen Endothelzellaufnahmen. Eine Ursache für nicht auswertbare Endothelzellaufnahmen unmittelbar postoperativ stellten vorübergehende ödematöse Quellungen der HH sowie mögliche Falten der Descemet-Membran dar, die durch den perioperativen endothelialen Stress bedingt sein können [9,33]. Der hier ermittelte zeitliche Zusammenhang zwischen Operation und CG-Erstermittlung bestärkt wiederum unsere Vermutung, dass die Guttatae in den meisten Fällen bereits präoperativ auf den Transplantaten

vorhanden gewesen sein müssen. Dennoch zeigt sich, dass es auch in einigen Fällen erst zu einem späteren Zeitpunkt zur Entdeckung kornealer Guttata gekommen ist und diese möglicherweise erst im Verlauf entstanden sind.

#### **6.4 Progression der Cornea guttata**

Bei 27 (4,1%) Augen unserer untersuchten Patienten zeigte sich eine CG nach einem zunächst unauffälligen postoperativen Endothelzellbild. Für dieses Phänomen gibt es verschiedene Erklärungsansätze: Zum einen könnte es sich dabei um neu aufgetretene Guttatae handeln, die nicht präoperativ auf dem Transplantat vorhanden gewesen sind. Sie können eine Folge des endothelialen Stresses während der Operation sein oder aufgrund potenziell schädlicher Interaktionen des Endothels im postoperativen Verlauf mit der neuen Wirtsumgebung bedingt sein [74,109]. Des Weiteren könnte es sich jedoch auch um neue CG-Fälle handeln, die im Verlauf der physiologischen Alterungsprozesse entstanden sind [78,87].

In der Literatur wird ebenso beschrieben, dass Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Guttatae und inflammatorischen Prozessen im anterioren Bereich des Auges bestehen. Diese sogenannten ‚Pseudoguttata‘ sind als potentiell reversibel anzunehmen und wurden im Zusammenhang mit Iritiden und Keratitiden beobachtet [74,109]. Als pathophysiologischer Prozess werden durch die Inflammation bedingte Lockerungen des Endothelzellverbandes vermutet, die aufgrund interzellulärer Flüssigkeitsansammlungen bedingt sein könnten [91]. Annehmbar ist nun, dass es im klinischen Verlauf bei einigen Augen zu einem inflammatorischen Prozess mit dem Erscheinen von Pseudoguttata gekommen ist, die fälschlicherweise als echte CG bewertet wurden.

Weiterhin fand während des gesamten postoperativen Verlaufs bei 29 Augen eine Progression von einer niedriggradigen CG zu einer höhergradigen CG statt. Besonders bei Augen, die bereits zu Beginn der Ermittlung ein höhergradiges CG-Stadium 2 aufwiesen, zeigte sich im Verlauf bei 50% der Fälle eine Progression zu einer CG G3. Die Beobachtungen einer Progression der Guttata über die Zeit, decken sich mit den Resultaten der von Zoega et al. [112] durchgeführten prospektiven Kohortenstudie. Dabei kam es ebenfalls abhängig vom Schweregrad der CG bei Erstdiagnose, häufiger zu einer Progression bei bereits zu Beginn schwerer betroffenen Augen [112].

Neben dem Vorhandensein einer echten stattgehabten Progression könnte es ebenfalls sein, dass es im Verlauf zu geringen Positionsänderungen der spiegelmikroskopischen Endothelzellaufnahmen gekommen ist und es sich somit lediglich um eine Neubewertung durch Betrachtung einer anderen Position des Endothels handeln könnte [112]. Die Verzerrung einer Neubewertung sollte jedoch auf Grund der zentralen Aufnahme des Endothels möglichst gering gehalten werden, da in der Regel die Ausbreitung der Guttatae von Zentral nach Peripher stattfindet [31,56].

In einer Studie von Gottsch et al. [35] wurde 2006 die Progression der CG bei 4 Patienten mit einer FED mittels Retroillumination in der Spaltlampe beobachtet. Die Ergebnisse zeigten, dass es bereits innerhalb eines 2-jährigen Beobachtungszeitraumes zu einer Zunahme von Guttatae kam [35]. Diese Ergebnisse decken sich mit unseren Resultaten bezüglich der zeitlichen Verläufe einer Progression über 2 - 3 Jahre.

## **6.5 Einfluss des Alters von Empfänger und Spender**

Eine Studie von Higa et al. [41] stellte einen Zusammenhang zwischen einem höheren Alter und dem Auftreten einer kornealen Guttata dar. Im direkten Vergleich zeigte sich bei der Altersgruppe der 40-49-Jährigen eine CG Prävalenz von 2,8%, während es bei den 70-79-Jährigen bereits 6,3% waren. Die Ergebnisse stellten sich als statistisch signifikant heraus. Zwischen dem Alter und dem Schweregrad einer CG konnte jedoch kein Zusammenhang ermittelt werden [41].

In Betrachtung unserer Studie wurden ähnliche Ergebnisse in Bezug auf das Alter des Hornhautspenders beobachtet. Mit 28,5% war die Prävalenz der kornealen Guttata bei den Spender über dem 80. Lebensjahr am höchsten. Sie lag 8,3% über der Prävalenz der Spender zwischen dem 60.-80. Lebensjahr und 6,1% über der Prävalenz der Spender unter dem 60. Lebensjahr. Es wurden in unserer Studie jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Prävalenz der CG bei den verschiedenen Altersgruppen nachgewiesen. Dies kann damit begründet werden, dass die Gruppe der Spender unter dem 60. Lebensjahr, sowie die Gruppe der Spender über dem 80. Lebensjahr wesentlich kleiner als die Vergleichsgruppe der Spender zwischen dem 60.-80. Lebensjahr waren. Wie bereits in der Literatur beschrieben, kommt es mit zunehmendem Alter insgesamt zu einem vermehrten Auftreten kornealer Guttata, was

wiederum unsere Vermutung über die Zunahme der postoperativen Prävalenz bei einem höheren Spenderalter unterstützt [78,87].

In Bezug auf die verschiedenen CG-Grade 1-3 konnten wir ebenfalls, wie bereits von Higa et al. [41] ermittelt, keinen Zusammenhang zum Alter des Spenders feststellen [41].

Wie in einer retrospektiven Studie von Kramp et al. [47] gezeigt, lag das durchschnittliche Spenderalter in den Jahren 2006-2016 in Betrachtung der Lions Hornhautbank bei  $70,3 \pm 15$  Jahren. Insgesamt waren 78,2% der Spender über 60 Jahre alt. Die am stärksten vertretene Gruppe stellten die 60-79-jährigen Spender dar. Ausschlaggebend für die Verwendung der Transplantate zur posterioren lamellären Keratoplastik, war dabei die Beurteilung des Endothels. Nur Transplantate mit  $>2200$  Zellen/mm<sup>2</sup> und einer ausreichenden Endothelzellqualität, analysiert mit dem „Robin Endothel Analyzer“ (REA), wurden dabei an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Homburg/Saar für eine Transplantation freigegeben. Es zeigte sich, dass ein erhöhtes Alter des Spenders mit einer erhöhten Verwerfungsrate der Transplantate einherging und den häufigste Verwerfungsgrund eine verminderte Endothelzellqualität darstellte [47].

Das Alter des Empfängers zeigte in unserem Patientenkollektiv keinen Einfluss auf die Prävalenz einer CG.

## **6.6 Einfluss der Cornea guttata auf die Messparameter und zeitliche Entwicklung**

### *6.6.1 Entwicklung über die Zeit und Einfluss der Cornea guttata auf den Visus*

Vergleicht man die Sehschärfe innerhalb der verschiedenen Guttata-Stadien, wurden besonders im Bereich des bestkorrigierten Visus bei den Augen ohne CG oder mit einer niedriggradigen CG bessere Ergebnisse im Vergleich zu den höhergradigen CG-Stadien G2 oder G3 erzielt. Der Einfluss der von einer CG betroffenen Fläche auf die Sehschärfe wurde bereits in einigen Studien von Oie et al. [76], Wacker et al. [100] und Watanabe et al. [106] untersucht. Die Ergebnisse zeigen einheitlich, dass Zusammenhänge zwischen der Zunahme der von einer kornealen Guttata betroffenen Endothelfläche und den visuellen Ergebnissen des Patienten bestehen. Die Verschlechterung der Sehschärfe bei den Augen mit einer höhergradigen CG, wurde in diesen Studien damit begründet, dass es durch die Zunahme der von einer CG

bedeckten Fläche zu einer erhöhten Unregelmäßigkeit der hinteren Hornhautfläche kommt. Daraus resultiert wiederum eine Verstärkung der Hornhautaberration, mit einer vermehrten Vorwärtsstreuung des Lichtes und einer damit verbundenen Abnahme der Sehschärfe [76,100,106].

Bezüglich der visuellen Erholung über die Zeit nach DMEK wurde eine statistisch signifikante Besserung über die Zeit sowohl bei Augen mit einer kornealen Guttata als auch bei Augen ohne ermittelt. Innerhalb des 6-monatigen Zeitintervalls konnte bei 60,5% der Patienten ein Visus von über 0,6 und bei 33,1% ein Visus von über 0,8 verzeichnet werden. Betrachtet man die Entwicklung der Sehschärfe 1 Jahr postoperativ erreichten 41,1% der Patienten einen Visus von über 0,8 und 21,7% sogar einen Visus von über 1,0.

Unsere Ergebnisse können dabei mit den prospektiven Studien über die visuellen Ergebnisse nach DMEK von Dirisamer et al. [19] und Rodríguez-Calvo-de-Mora et al. [81] über insgesamt 200 bzw. 500 DMEK-Operationen verglichen werden. Auch hier wurden bereits innerhalb eines 6-monatigen Zeitintervalls nach Operation hervorragende visuelle Ergebnisse erzielt. In über 75% der Fälle wurde nach 6 Monaten ein Visus von 0,8 und in über 40% sogar ein Visus von 1,0 erreicht. Dabei müssen die Resultate dieser Studien im Vergleich zu unseren Ergebnissen differenziert betrachtet werden, da in den beschriebenen Studien die Patienten ausgeschlossen wurden, die durch okuläre Komorbiditäten, wie eine Katarakt oder eine altersbedingte Makuladegeneration ein geringeres visuelles Potential aufwiesen [19,81]. Dennoch spiegeln die Studien unsere Ergebnisse einer schnellen und erfolgreichen visuellen Rehabilitation im Verlauf nach DMEK wider.

#### *6.6.2 Entwicklung über die Zeit und Einfluss der Cornea guttata auf die Hornhautdicke*

Wie bereits vielfach in der Literatur (Watanabe et al. [106], Burns et al. [17]) beschrieben, konnte auch in unserer Studie ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Zunahme der von einer kornealen Guttata betroffenen Fläche und der Dicke der HH festgestellt werden [17,106]. Mit  $524 \pm 58 \mu\text{m}$  bei den Augen ohne CG und mit  $530 \pm 56 \mu\text{m}$  bei den Augen mit einer milden CG G1 stellten sich keine relevanten statistisch signifikanten Unterschiede dar. Dahingegen wurde eine statistisch signifikante Dickenzunahme bei G2 mit  $550 \pm 71 \mu\text{m}$  und G3 mit  $558 \pm 56 \mu\text{m}$  im Vergleich zu einer gesunden HH festgestellt. Die Ergebnisse werden unterstützt durch die Studie von Huang et al. [44], an deren Guttatae-Klassifikation

unserer Studie angelehnt wurde. Es zeigte sich dort ebenso keine relevante Dickenzunahme zwischen HH ohne CG und den Augen mit einer milden CG, wenngleich sich statistisch signifikante Unterschiede zu den höhergradig betroffenen Augen darstellten.

In einer Studie von Doughty et al. [21], in der eine vergleichbare Klassifikation der kornealen Guttata in 3 verschiedene Grade vorgenommen wurde, konnte ebenfalls analog zu unserer Studie eine statistisch signifikante Zunahme der CCT zwischen Augen mit einer milden CG und Augen mit einer höhergradig eingestuften CG festgestellt werden [21]. Anzunehmen ist hierbei, dass mit Zunahme der von Guttatae betroffenen Fläche gleichzeitig die Funktionalität des Endothels sinkt. Analog zur Pathophysiologie der FED führt eine Abnahme der ECD zu einer Form- und Größenveränderung der Zellen. In diesem Zusammenhang kommt es zur Dysfunktionalität der Pumpfunktion, mit den Folgen einer ödematösen Aufquellung der gesamten HH [95,101].

Vergleicht man die Entwicklung der Hornhautdicke über die Zeit, wurden sowohl bei den Augen mit kornealer Guttata, als auch bei den Augen ohne ähnliche Verläufe festgestellt. Dabei ist wiederum zu berücksichtigen, dass der Anteil an HH mit einer milden CG, die verglichen mit einer gesunden HH kaum Einfluss auf die Hornhautdicke aufwies, wesentlich höher war als der Anteil der Augen mit einer CG G2 oder G3. Zunächst zeigte sich unmittelbar postoperativ eine maximale Hornhautdicke bei beiden Gruppen von  $541 \pm 66,9 \mu\text{m}$ . Diese sank dann zum Zeitpunkt T2 nach 6 Monaten auf eine minimale Dicke von  $509 \pm 50,0 \mu\text{m}$  und stieg im weiteren Verlauf nur geringfügig an. Unsere Resultate bestätigen die Ergebnisse einer Studie am Universitätsklinikum Köln von Hayashi et al. [40], in der ebenfalls in der ersten Kontrolluntersuchung nach einem Monat die maximale Hornhautdicke von  $564 \pm 107,0 \mu\text{m}$  erreicht wurde und diese im Verlauf nach 6 Monaten wieder auf  $533 \pm 65,1 \mu\text{m}$  absank [40].

### *6.6.3 Entwicklung über die Zeit und Einfluss der Cornea guttata auf die Endothelzellmorphologie*

Wie in einer Studie von Giasson et al. [31] beschrieben, stellt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der ECD zwischen Augen mit kornealer Guttata und Augen ohne dar. Während die Augen ohne Guttatae eine durchschnittliche ECD von  $2999 \pm 292 \text{ Zellen/mm}^2$  aufwiesen, konnte bei Augen mit einer kornealen Guttata eine Verringerung auf  $2175 \pm 515 \text{ Zellen/mm}^2$  festgestellt werden [31]. Im direkten Vergleich der Ergebnisse mit unserer Studie muss jedoch berücksichtigt werden, dass wir ausschließlich Augen nach einer Keratoplastik untersucht

haben und dadurch bei beiden Gruppen eine durchschnittlich geringere ECD resultierte [14,38]. Unsere Ergebnisse bestätigen jedoch die statistisch signifikanten Unterschiede der ECD zwischen Augen mit kornealer Guttata und Augen ohne kornealer Guttata.

In der Literatur werden Kompensationsmechanismen der Endothelzellverluste beschrieben, die mit einer Zunahme der Zellvariationen sowie einer Abnahme des Anteils an hexagonalen Zellen einhergehen. Dieser Mechanismus ließ sich von Bourne et al. [16] bereits bei gesunden Augen von Erwachsenen mit einem physiologisch stattfindenden Endothelzellverlust von 0,6% pro Jahr beobachten [16].

Giasson et al. [31] führte dazu Untersuchungen der morphologischen Eigenschaften von HH mit und ohne Guttatae durch. Die Ergebnisse unterstreichen unsere statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Augen mit Guttatae und Augen ohne Guttatae in Bezug auf den 6A-Wert, CV-Wert sowie auf den Polymegalismus und Pleomorphismus. In unserer Studie konnte ein statistisch signifikant verminderter Anteil an hexagonalen Zellen bei Augen mit kornealer Guttata, verglichen mit den Augen ohne nachgewiesen werden. Während es zu einer Abnahme der physiologisch sechseckig geformten Zellen kam, konnte gleichzeitig eine Zunahme der viereckig bzw. achteckig geformten Zellen nachgewiesen werden. Dies wiederum spiegelt die Zunahme des Pleomorphismus, innerhalb der Augen mit einer CG, im Vergleich zu den gesunden Augen wider [31].

Betrachtet man die Entwicklung der ECD über die Zeit unabhängig vom Guttatae-Grad, ließ sich eine statistisch signifikante Abnahme innerhalb des ersten postoperativen Jahres bei unseren Patienten beobachten. Dass Zellverluste besonders in der frühen postoperativen Phasen nach DMEK festgestellt werden können, zeigte sich auch in weiteren von Birbal et al. [14], Ham et al. [38] und van Dooren et al. [99] durchgeführten Studien. Diese verdeutlichten ebenfalls, dass auch im späteren postoperativen Verlauf weiterhin Endothelzellverluste in geringerem, statistisch nicht signifikantem Ausmaß beobachtet werden können. Begründet wird dies damit, dass durch das initial während der Operation entstandene Trauma das langfristige Überleben der Endothelzellen beeinflusst wird [38,99]. Beschrieben werden postoperative Senkungen der ECD um bis zu 50% in den ersten 2-3 Jahren postoperativ [12]. Mit einem Zeitabstand von ca. 10 Jahren stabilisieren sich diese postoperativ verstärkten Zellverluste und stagnieren bei einer kontinuierlich weiterhin mäßig sinkenden ECD [54].

Untersuchungen zu einflussnehmenden Faktoren der ECD im postoperativen Verlauf nach Keratoplastik zeigten, dass Patienten die ursprünglich an einer FED oder bullösen Keratopathie

erkrankt waren, verstärkte Endothelzellverluste im Vergleich zu Augen mit anderweitigen Grunderkrankungen, wie beispielsweise einem Keratokonus, aufwiesen [12]. Ein Erklärungsansatz kann in der Literatur darin gefunden werden, dass es nach Transplantation zu endothelialen Zellimmigrationen zwischen der Spenderhornhaut und der Empfängerhornhaut kommen kann. Dabei zeigte der Keratokonus insgesamt die geringste Immigrationsneigung, was zu einem höheren Anteil an Endothelzellen im Transplantat führte [49,79].

In Bezug auf die hier untersuchten Parameter wurden in unserer Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede im postoperativen Verlauf zwischen den Augen mit einer kornealen Guttata und den gesunden Transplantaten festgestellt. Tendenziell wiesen die Augen mit kornealer Guttata jedoch insgesamt eine verminderte ECD mit erhöhten CV-Werten auf. Die Ergebnisse von Zoega et al. [112] decken sich dabei mit den Resultaten aus unserer Studie und bestätigen, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Entwicklung der ECD und des CV-Wertes über die Zeit zwischen beiden Gruppen bestanden [112].

Im Vergleich dazu, wurde in unserer Studie jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Augen mit kornealer Guttata und den Augen ohne kornealer Guttata in Bezug auf den 6A-Wert ermittelt. Während es zu einer Abnahme des 6A-Wertes über die Zeit bei den Augen mit Guttatae kam, konnte eine Zunahme des 6A-Wertes bei den Augen ohne Guttata ermittelt werden. Eine Begründung könnte hier ebenfalls darin liegen, dass es durch die verminderte ECD bei den Augen mit Guttatae zu physiologischen Anpassungsprozessen der Endothelzellformen und einer damit einhergehenden Abnahme des 6A-Wertes kam [31].

## **6.7 Einfluss der Cornea guttata auf das Transplantatüberleben**

Insgesamt kann das Transplantatversagen als ein seltenes Ereignis nach DMEK gewertet werden. In der Literatur wird von einem prozentualen Anteil des Transplantatversagens von 3,1 - 8,8% gesprochen [11,37]. Vergleicht man die DMEK mit weiteren Operationstechniken, kann ein geringeres Abstoßungsrisiko im Vergleich zur PKP und im Vergleich zur DSAEK beobachtet werden [3]. Bei der Betrachtung des Transplantatversagens in Zusammenhang mit einer CG wurden in unserer Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit denen aus der 2001 von Borderie et al. [15] durchgeführten Studie zum Einfluss von Guttatae auf Transplantate und das postoperative Ergebnis. Von den 168 untersuchten Transplantaten in deren Studienkollektiv zeigten 43 (25,6%) in der präoperativen Kontrolluntersuchung eine korneale Guttata. Eingeteilt wurden

die Augen in 3 verschiedene Gruppen. Gruppe 1 wies keine Guttatae, Gruppe 2 wies 1-3 nicht konfluierende Guttatae und Gruppe 3 konfluierende Guttatae auf. Im Vergleich der HH mit kornealer Guttata und der HH ohne konnte in Bezug auf das Transplantatüberleben, ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Es stellte sich jedoch heraus, dass mit  $p=0,007$  die Augen der Gruppe 3 im Vergleich zu den Augen der Gruppen 1 und 2 eine geringere Transplantatüberlebensrate aufwiesen [15]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in der Studie von Schönit et al. [88]. Mit einem prozentualen Anteil von insgesamt 9,5% lag das Transplantatversagen nach PKP, wie bereits in der Literatur beschrieben, leicht über dem aus unserer Studie nach DMEK mit 4,9%. Im Vergleich der Häufigkeit eines Transplantatversagens zwischen der Gruppe mit kornealer Guttata (10,4%) und der Gruppe ohne kornealer Guttata (9,4%) zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede [88].

Auch eine immunologische Abstoßungsreaktion wird nach DMEK nur sehr selten beobachtet [3]. Eine prospektive Vergleichsstudie über einen 1-Jahres-Beobachtungszeitraum erfasste nur bei 5,1% der mittels DMEK operierten Augen eine Abstoßungsreaktion [37]. Eine weitere 2017 durchgeführte Kohortenstudie berichtet sogar nur von 12 stattgefundenen Abstoßungsreaktionen in einem Patientenkollektiv von 905 operierten Augen [42]. Hinsichtlich der immunologischen Transplantatabstoßung wurde in unserer Studie eine Tendenz zu gehäuften Abstoßungsreaktionen bei Augen mit CG (10,6%) im Vergleich zu Augen ohne CG (7,5%) nachgewiesen, die jedoch keine statistische Signifikanz aufzeigte. Wie in einer Studie von Achiron et al. [2] ermittelt, bestehen dabei statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen einem zunehmendem Alter des Spenders und einer möglichen Transplantatabstoßungsreaktion [2]. In Bezug auf unsere Studie könnte dahingegen vermutet werden, dass es gerade deshalb zu einem gehäuften Auftreten einer Abstoßungsreaktion bei Augen mit einer kornealen Guttata kam, da die Prävalenz bei den Transplantaten der über 80-Jährigen mit 28,5% höher als bei den Augen der Vergleichsgruppe der Spender unter 80 Jahren mit 20,4% lag. Ebenso unterstützen die Ergebnisse der Studie von Schönit et al. [88] unsere Vermutung. Dabei wurde untersucht, wie häufig Guttatae bei Augen mit einer Transplantatabstoßung und wie häufig bei Augen ohne eine Transplantatabstoßung aufgetreten sind. Es zeigte sich, dass mit 17,4% die Augen mit einer Abstoßungsreaktion statistisch signifikant ( $p=0,04$ ) häufiger von Guttatae betroffen waren, als die Vergleichsgruppe der Augen ohne Abstoßungsreaktion mit 12,5% [88].

Des Weiteren könnte auch hier ein möglicher Erklärungsansatz sein, dass Entzündungsprozesse der HH Einfluss auf die Entstehung von Guttatae haben. Die in der Literatur beschriebenen

Cornea pseudoguttata, bei denen es sich um eine vorübergehende Form während eines Entzündungsprozesses handelt, könnten als echte Guttatae fehlgedeutet worden sein [74,109]. Durch die lange Nachbeobachtungszeit der Patienten von durchschnittlich 20 Monaten sollte eine Verzerrung durch transiente Pseudoguttata jedoch möglichst gering gehalten werden.

Darüber hinaus wird beschrieben, dass Zusammenhänge zwischen morphologischen Zellveränderungen und dem Auftreten von Transplantatabstoßungen bestehen, die bereits vor Beginn der Reaktion auf den Entzündungsprozess hinweisend sind [70]. Dahingegen konnten wir keine statistisch signifikanten Unterschiede in den morphologischen Parametern feststellen.

## 6.8 Limitation der vorgestellten Studie

Ein limitierender Faktor der hier vorgestellten retrospektiven Studie stellte die Notwendigkeit einer Endothelzellaufnahme mittels kontaktlosem Spiegelmikroskop für die Aufnahme in das Studienkollektiv und für die Bewertung einer kornealen Guttata dar. Durch das nicht Vorhandensein oder dem Vorliegen einer nicht auswertbaren Endothelzellaufnahme konnten nicht alle mittels DMEK oder Triple-DMEK operierten Augen zwischen 2013 und 2019 in die Studie miteinbezogen werden.

Ebenso muss berücksichtigt werden, dass in einer einzelnen spiegelmikroskopischen Aufnahme lediglich ein kleiner zentraler Abschnitt des Endothels, von 0,25 mm x 0,54 mm aufgezeichnet werden kann. Dadurch könnte es zu falsch negativen oder geringer eingestuften CG-Stadien gekommen sein. Dies wiederum wäre ebenfalls eine Begründung, warum bei einigen Fällen die Zwischenstadien G1 oder G2 im Verlauf einer Progression beispielsweise von einem G0 zu einem G3 nicht dokumentiert werden konnten. Diesen Störfaktor versuchte wir zu minimieren indem jede Endothelzellaufnahme in derselben zentralen Einstellung erfolgte. Da es sich bei einer Progression jedoch um einen fortlaufenden Prozess handelt und unsere Endothelzellaufnahmen nur in bestimmten Abständen angefertigt wurden, könnten es auch sein, dass Zwischenstadien nicht festgehalten worden sind.

Des Weiteren wurden alle postoperativen Kontrolluntersuchungen in die Studie miteinbezogen, die bis zur maximal möglichen Beobachtungsdauer, unabhängig vom Operationsdatum, auszuwerten waren. Dadurch ergaben sich für alle in die Studie mitaufgenommenen Patienten unterschiedliche Beobachtungszeiträume, in denen das Endothel und die Zielparameter beobachtet werden konnten. Dies hatte zur Folge, dass nicht zu allen Untersuchungszeitpunkten

gleich viele Daten erhoben werden konnten. Jedoch wurde dadurch eine wesentlich größere Menge auswertbarer Daten mit einer stärkeren Aussagekraft erzielt.

## 6.9 Schlussfolgerungen

Diese Studie hatte den Zweck, die Häufigkeit und den Schweregrad von Guttatae auf den Transplantaten nach DMEK zu ermitteln und den zeitlichen Verlauf herauszuarbeiten. Dabei war es besonders wichtig, den Einfluss einer kornealen Guttata auf die klinischen Resultate im Vergleich zu gesunden, nicht betroffenen Augen zu ermitteln.

Bei 18,7% der Patienten wurde die CG bereits in der ersten Routineuntersuchung unmittelbar nach DMEK/Triple-DMEK festgestellt. Dies legt nahe, dass die Transplantate bereits präoperativ von einer kornealen Guttata betroffen gewesen sein könnten und trotz der sehr strengen Qualitätskontrollen nicht erkannt worden sind.

Lediglich bei 4,1% der Patienten wurde die CG nach einer zunächst unauffälligen Endothelzellaufnahme festgestellt. Dies wiederum bestätigt unsere Vermutung, dass es sich bei einem Großteil der CG-Fälle um transplantierte Formen handelte und die Guttatae nur in seltenen Fällen erst im Verlauf, durch degenerative oder entzündliche Prozesse bedingt, auf den Transplantaten aufgetreten sind.

Eine wichtige Erkenntnis dieser Studie war es zudem, dass 90% der betroffenen Transplantate nur von einer milden Form der kornealen Guttata (G1) betroffen waren und diese keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die funktionellen und morphologischen Ergebnisse der Transplantate zeigten.

Dahingegen sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die höhergradig betroffenen Augen im direkten Vergleich das postoperative Outcome relevant beeinflussten und somit eine bedeutende Rolle für eine erfolgreiche Keratoplastik spielen. Die Ergebnisse dieser Dissertation spiegeln daher die dringende Notwendigkeit einer präoperativ stattfindenden Untersuchung des Endothels auf mögliche Guttatae wider und stellen einen Anstoß für die Erforschung eines einheitlichen und zuverlässigen Screeningverfahrens in den Hornhautbanken dar.

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Schematische Darstellung der Histologie der Kornea [43].....	9
<b>Abbildung 2:</b> Spiegelmikroskopische Aufnahme einer Endothelzellschicht - Pfeil zeigt auf eine hexagonale Zelle (eigenes Bild aus der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums des Saarlandes).....	11
<b>Abbildung 3:</b> Mit der Spaltlampe dargestellte Guttæ (eigenes Bild aus der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums des Saarlandes).....	14
<b>Abbildung 4:</b> Spiegelmikroskopische Endothelzellaufnahmen mit zunehmendem Schweregrad der Cornea Guttata - exemplarisch in Bild 1 mit Pfeilen markiert (eigene Bilder aus der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes) .....	16
<b>Abbildung 5:</b> Absolute Zahlen der in Deutschland verwendeten Keratoplastik-Verfahren von 2008 bis 2018 [90].....	21
<b>Abbildung 6:</b> Absolute Zahlen der in Deutschland verwendeten posterioren lamellären Verfahren von 2008 bis 2018 (DSAEK=Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty; DMEK=Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty) [90].....	23
<b>Abbildung 7:</b> 20%-SF6-Gastamponade nach Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty bei Zustand nach einer endothelialen Dekompensation eines Transplantates nach perforierender Keratoplastik (Bild aus der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes) [90].....	25
<b>Abbildung 8:</b> Zeitintervalle der Untersuchungszeitpunkte (T1-T6) .....	28
<b>Abbildung 9:</b> Spiegelmikroskop EM-3000 von Tomey.....	32
<b>Abbildung 10:</b> Zell-Analyse-Software EM 1100 mit Endothelzellaufnahme (Number = Nummerierung Endothelzellaufnahme, CD = Zelldichte, AVG = mittlere Zellfläche, SD = Standardabweichung der AVG, CV = Zellvariationskoeffizient, Max./Min. = maximale/minimale Zellfläche, Apex = pleomorphisches Histogramm, Area = polymorphes Histogramm) .....	33
<b>Abbildung 11:</b> Pentacam® HR von Oculus .....	34
<b>Abbildung 12:</b> <b>a)</b> Relative Verteilung des Geschlechtes in Prozent; <b>b)</b> Relative Verteilung der Augen (rechts/links) in Prozent.....	36
<b>Abbildung 13:</b> <b>a)</b> Relative Verteilung der Operationstechniken in Prozent (DMEK=Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty); <b>b)</b> Relative Verteilung der Indikationen in Prozent (FED= Fuchs'sche Endotheldystrophie).....	37

- Abbildung 14:** Relative Verteilung der Herkunft der Transplantate in Prozent (LIONS = Klaus Faber Zentrum für Hornhauterkrankungen inkl. LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz, DGGG = Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation)..... 37
- Abbildung 15:** Relative Verteilung der Schweregrade der Cornea guttata von Grad 0 bis Grad 3 in Prozent..... 38
- Abbildung 16:** Kaplan-Meier-Kurven für die Zeitanalyse des Auftretens einer Cornea guttata (CG) in Prozent unterteilt nach DMEK/Triple-DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty) der Patienten mit einer 6-Wochen Kontrolluntersuchung..... 40
- Abbildung 17:** Progression der Cornea guttata (CG) bis zur maximalen Ausprägung (blau: Progression gesunde Hornhaut (G0) zu einem Cornea guttata Grad 1 (G1); grün: Progression G0/G1 zu einem Cornea guttata Grad 2 (G2); rot: Progression G0/G1/G2 zum höchsten Cornea guttata Grad 3 (G3) (DMEK=Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty) ..... 41
- Abbildung 18:** Vergleich des bestkorrigierten Visus (c.c.) in Abhängigkeit des Guttata-Schweregrades (G0 = keine Guttae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3) ..... 45
- Abbildung 19:** Vergleich der zentralen Hornhautdicke (CCT) in Abhängigkeit des Guttata-Schweregrades (G0 = keine Guttae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3) ..... 46
- Abbildung 20:** Vergleich der Endothelzelldicke (CD) in Abhängigkeit des Guttata-Schweregrades (G0 = keine Guttae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3) ..... 47
- Abbildung 21:** Vergleich des Prozentsatzes an hexagonalen Zellen (6A) in Abhängigkeit des Guttata-Schweregrades (G0 = keine Guttae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3).... 48
- Abbildung 22:** Vergleich des Zellvariationskoeffizienten (CV) in Abhängigkeit des Guttata-Schweregrades (G0 = keine Guttae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3) ..... 48
- Abbildung 23:** Häufigkeit der verschiedenen Pleomorphismusgrade (Pleo 0 - Pleo 3) in Abhängigkeit des Guttata-Schweregrades (G0 = keine Guttae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3; n = Anzahl Messungen in absoluten Zahlen) in Prozent..... 49
- Abbildung 24:** Häufigkeit der verschiedenen Polymegalismusgrade (Poly 0 - Poly 3) in Abhängigkeit des Guttata-Schweregrades (G0 = keine Guttae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3; n = Anzahl Messungen in absoluten Zahlen) in Prozent..... 50
- Abbildung 25:** Darstellung des bestkorrigierten Fernvisus (c.c.) über die Zeitintervalle T1-T6, unterteilt nach Cornea guttata (CG)/keine Cornea guttata (T1 = 6 Wochen, T2 = 6 Monate, T3 = 12 Monate, T4 = 2 Jahre, T5 = 3 Jahre, T6 = 3+ Jahre) ..... 52
- Abbildung 26:** Darstellung der zentralen Hornhautdicke (CCT) über die Zeitintervalle T1-T6, unterteilt nach Cornea guttata (CG)/keine Cornea guttata (T1 = 6 Wochen, T2 = 6 Monate, T3 = 12 Monate, T4 = 2 Jahre, T5 = 3 Jahre, T6 = 3+ Jahre) ..... 53

- Abbildung 27:** Darstellung der Zelldichte (CD) über die Zeitintervalle T1-T6, unterteilt nach Cornea guttata (CG)/keine Cornea guttata (T1 = 6 Wochen, T2 = 6 Monate, T3 = 12 Monate, T4 = 2 Jahre, T5 = 3 Jahre, T6 = 3+ Jahre) ..... 54
- Abbildung 28:** Darstellung des Prozentsatzes an hexagonalen Zellen (6A) über die Zeitintervalle T1-T6, unterteilt nach Cornea guttata/keine Cornea guttata (T1 = 6 Wochen, T2 = 6 Monate, T3 = 12 Monate, T4 = 2 Jahre, T5 = 3 Jahre, T6 = 3+ Jahre) ..... 55
- Abbildung 29:** Darstellung des Zellvariationkoeffizienten (CV) über die Zeitintervalle T1-T6, unterteilt nach Cornea guttata/keine Cornea guttata (T1 = 6 Wochen, T2 = 6 Monate, T3 = 12 Monate, T4 = 2 Jahre, T5 = 3 Jahre, T6 = 3+ Jahre) ..... 55
- Abbildung 30:** Absolute Zahlen an Transplantatversagen (TPL-Versagen) bei gesunden Augen und bei Augen mit einer Cornea guttata (CG)..... 56
- Abbildung 31:** Absolute Zahlen an Transplantatabstoßungen (TPL-Abstoßung) bei gesunden Augen und bei Augen mit einer Cornea guttata (CG) ..... 57

## 8 Tabellenverzeichnis

<b><i>Tabelle 1:</i></b> Klassifizierung der Cornea guttata mit Hilfe spiegelmikroskopischer Aufnahmen in 4 verschiedene Schweregrade: Cornea guttata Grad 0 (G0) - Grad 3 (G3).....	30
<b><i>Tabelle 2:</i></b> Klassifizierung des Pleomorphismus (Pleo 0 - Pleo 3) sowie Polymegalismus (Poly 0 - Poly 3) in 4 verschiedene Schweregrade.....	31
<b><i>Tabelle 3:</i></b> Verteilung der Altersgruppen (J = Jahre) des Empfängers am Operationstag, unterteilt nach dem Schweregrad der Cornea guttata (G0 = keine Guttae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3).....	42
<b><i>Tabelle 4:</i></b> Verteilung der Altersgruppen (J = Jahre) des Spenders am Tag der Entnahme, unterteilt nach dem Schweregrad der Cornea guttata (G0 = keine Guttae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3).....	43
<b><i>Tabelle 5:</i></b> Klinische Parameter (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) in Abhängigkeit des Guttata-Schweregrades (G0 = keine Guttae, G1 = Grad 1, G2 = Grad 2, G3 = Grad 3; n=Messungen in absoluten Zahlen). * $p < 0,05$ ; ** $p < 0,01$ ; *** $p < 0,001$ (verglichen mit G0)	44
<b><i>Tabelle 6:</i></b> Verlauf der klinischen Parameter über definierte Zeitintervalle T1-T4 (T1 = 6 Wochen, T2 = 6 Monate, T3 = 12 Monate, T4 = 2 Jahre; n=Anzahl der Messungen in absoluten Zahlen; Visus c.c. = cum correctione).....	51

## 9 Literaturverzeichnis

1. Abdin A, Daas L, Pattmüller M, Suffo S, Langenbacher A, Seitz B (2018) Negative impact of dextran in organ culture media for pre-stripped tissue preservation on DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty) outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 256:2135–2142
2. Achiron A, Nahum Y, Tiosano A, Shehadeh Mashor R, Tuuminen R, Elbaz U, Bahar I, Livny E (2021) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty outcomes between young and old graft recipients. *Curr Eye Res* 46:1460–1466
3. Anshu A, Price MO, Price FW (2012) Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology* 119:536–540
4. Armitage WJ, Tullo AB, Larkin DFP (2006) The first successful full-thickness corneal transplant: a commentary on Eduard Zirm's landmark paper of 1906. *Br J Ophthalmol* 90:1222–1223
5. Auffarth GU, Borkensein AFM, Ehmer A, Mannsfeld A, Rabsilber TM, Holzer MP (2008) Scheimpflug- und Topographiesysteme in der ophthalmologischen Diagnostik. *Ophthalmologie* 105:810–817
6. Bachmann B, Schaub F, Cursiefen C (2016) Therapie von Hornhautendothelerkrankungen mittels DMEK und UT-DSAEK. *Ophthalmologie* 113:196–203
7. Bachmann B, Schrittenlocher S, Matthaei M, Siebelmann S, Cursiefen C (2019) „Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty“ in komplexen Augen. *Ophthalmologie* 116:228–235
8. Bachmann BO, Laaser K, Cursiefen C, Kruse FE (2010) A method to confirm correct orientation of Descemet membrane during Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 149:922–925
9. Bachmann BO, Schrittenlocher SA, Schaub F, Siebelmann S, Matthaei M, Cursiefen C (2017) DMEK: Probleme vermeiden, erkennen, lösen. *Klin Monbl Augenheilkd* 234:1354–1361
10. Baratz KH, Tosakulwong N, Ryu E, Brown WL, Branham K, Chen W, Tran KD, Schmid-Kubista KE, Heckenlively JR, Swaroop A, Abecasis G, Bailey KR, Edwards AO (2010) E2-2 protein and Fuchs's corneal dystrophy. *N Engl J Med* 363:1016–1024
11. Baydoun L, Ham L, Borderie V, Dapena I, Hou J, Frank LE, Oellerich S, Melles GRJ (2015) Endothelial survival after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Effect of surgical indication and graft adherence status. *JAMA Ophthalmol* 133:1277–1285

12. Bertelmann E, Pleyer U, Rieck P (2006) Risk factors for endothelial cell loss post-keratoplasty. *Acta Ophthalmol* 84:766–770
13. Bigar F, Hürzeler R, Rejman P (1980) Cornea guttata. *Klin Monbl Augenheilkd* 176:644–647
14. Birbal RS, Ni Dhubhghaill S, Bourgonje VJA, Hanko J, Ham L, Jager MJ, Böhringer S, Oellerich S, Melles GRJ (2020) Five-year graft survival and clinical outcomes of 500 consecutive cases after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 39:290–297
15. Borderie VM (2001) Screening human donor corneas during organ culture for the presence of guttae. *Br J Ophthalmol* 85:272–276
16. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO (1997) Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:779–782
17. Burns RR, Bourne WM, Brubaker RF (1981) Endothelial function in patients with cornea guttata. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20:77–85
18. Cursiefen C, Bachmann B (2019) Therapie der Fuchs-Endotheldystrophie mittels DMEK. *Ophthalmologie* 116:218–220
19. Dirisamer M (2011) Efficacy of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Clinical outcome of 200 consecutive cases after a learning curve of 25 cases. *Arch Ophthalmol* 129:1435–43
20. Dirisamer M, Parker J, Naveiras M, Liarakos VS, Ham L, Dijk K van, Melles GRJ (2013) Identifying causes for poor visual outcome after DSEK/DSEK following secondary DMEK in the same eye. *Acta Ophthalmol* 91:131–139
21. Doughty MJ, Jonuscheit S, Button NF (2011) Central corneal thickness and intraocular pressure measures in human corneas with endothelial guttata: an observational quality control study. *Clin Exp Optom* 94:425–432
22. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J (2013) Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology* 120:1778–1785
23. Dunker SL, Veldman MHJ, Winkens B, van den Biggelaar FJHM, Nuijts RMMA, Kruit PJ, Dickman MM (2021) Real-world outcomes of DMEK: A prospective dutch registry study. *Am J Ophthalmol* 222:218–225
24. Eghrari AO, McGlumphy EJ, Iliff BW, Wang J, Emmert D, Riazuddin SA, Katsanis N, Gottsch JD (2012) Prevalence and severity of Fuchs corneal dystrophy in Tangier Island. *Am J Ophthalmol* 153:1067–1072
25. Feizi S (2018) Corneal endothelial cell dysfunction: etiologies and management. *Ther Adv Ophthalmol* 10:2515841418815802

26. Feng MT, Kim JT, Ambrósio RJ, Belin MW, Grewal SPS, Yan W, Shaheen MS, Jordan CA, McGhee C, Maeda N, Neuhann TH, Dick HB, Steinmueller A (2012) International values of central pachymetry in normal subjects by rotating Scheimpflug camera. *Asia Pac J Ophthalmol* 1:13–18
27. 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 (2018) Trends in corneal transplantation from 2001 to 2016 in Germany: A report of the DOG-Section cornea and its keratoplasty registry. *Am J Ophthalmol* 188:91–98
28. Fuchs E (1910) Dystrophia epithelialis corneae. *Graefes Arch für Ophthalmologie* 76:478–508
29. Gain P, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F, Thuret G (2016) Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol* 134:167–173
30. Geroski DH, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF (1985) Pump function of the human corneal endothelium: Effects of age and cornea guttata. *Ophthalmology* 92:759–763
31. Giasson CJ, Solomon LD, Polse KA (2007) Morphometry of corneal endothelium in patients with corneal guttata. *Ophthalmology* 114:1469–1475
32. Gorovoy MS (2006) Descemet-Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 25:886–889
33. Gorovoy MS (2014) DMEK complications. *Cornea* 33:101–104
34. Gottsch JD, Sundin OH, Liu SH, Jun AS, Broman KW, Stark WJ, Vito ECL, Narang AK, Thompson JM, Magovern M (2005) Inheritance of a novel COL8A2 mutation defines a distinct early-onset subtype of Fuchs corneal dystrophy. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 46:1934–1939
35. Gottsch JD, Sundin OH, Rencs EV, Emmert DG, Stark WJ, Cheng CJ, Schmidt GW (2006) Analysis and documentation of progression of Fuchs corneal dystrophy with retroillumination photography. *Cornea* 25:485–489
36. Goyer B, Thériault M, Gendron SP, Brunette I, Rochette PJ, Proulx S (2018) Extracellular matrix and integrin expression profiles in Fuchs endothelial corneal dystrophy cells and tissue model. *Tissue Eng Part A* 24:607–615
37. Guerra FP, Anshu A, Price MO, Giebel AW, Price FW (2011) Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: Prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss. *Ophthalmology* 118:2368–2373
38. Ham L, van Luijk C, Dapena I, Wong TH, Birbal R, van der Wees J, Melles GRJ (2009) Endothelial cell density after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: 1- to 2-year follow-up. *Am J Ophthalmol* 148:521–527

39. Hamill CE, Schmedt T, Jurkunas U (2013) Fuchs endothelial cornea dystrophy: a review of the genetics behind disease development. *Semin Ophthalmol* 28:281–286
40. Hayashi T, Schrittenlocher S, Siebelmann S, Le VNH, Matthaei M, Franklin J, Bachmann B, Cursiefen C (2020) Risk factors for endothelial cell loss after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK). *Sci Rep* 10:11086
41. Higa A (2011) Prevalence of and risk factors for cornea guttata in a population-based study in a southwestern island of Japan: The Kumejima study. *Arch Ophthalmol* 129:332–6
42. Hos D, Tuac O, Schaub F, Stanzel TP, Schrittenlocher S, Hellmich M, Bachmann BO, Cursiefen C (2017) Incidence and clinical course of immune reactions after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Retrospective analysis of 1000 consecutive eyes. *Ophthalmology* 124:512–518
43. Hos D, Matthaei M, Bock F, Maruyama K, Notara M, Clahsen T, Hou Y, Le VNH, Salabarria A-C, Horstmann J, Bachmann BO, Cursiefen C (2019) Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res* 73:100768
44. Huang J, Tepelus TC, Baghdasaryan E, Huang P, Shi Y, Hsu HY, Sadda SR, Lee OL (2019) Correlation between guttata severity and thickness of Descemet’s membrane and the central cornea. *Curr Eye Res* 44:849–855
45. Klintworth GK (2009) Corneal dystrophies. *Orphanet J Rare Dis* 4:7
46. Krachmer JH, Purcell JJ Jr, Young CW, Bucher KD (1978) Corneal endothelial dystrophy: A study of 64 families. *Arch Ophthalmol* 96:2036–2039
47. Kramp K, Suffo S, Laun D, Bischoff-Jung M, Huber M, Langenbucher A, Seitz B (2020) Analyse von Einflussfaktoren auf die Eignung von kornealem Spendergewebe in der LIONS Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz von 2006 bis 2016. *Klin Monbl Augenheilkd* 237:1334–1342
48. Lang SJ, Bischoff M, Böhringer D, Seitz B, Reinhard T (2014) Analysis of the changes in keratoplasty indications and preferred techniques. *PLoS One* 9:e112696
49. Langenbucher A, Seitz B, Nguyen NX, Naumann GO (2002) Corneal endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty depends on diagnosis: a regression analysis. *Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol* 240:387–392
50. Laun D, Suffo S, Kramp K, Bischoff M, Huber M, Langenbucher A, Seitz B (2022) How implementing a quality management system at the LIONS eye bank Saar-Lor-Lux, Trier/Western palatinate from 2006 to 2016 impacted the rate and reasons for discarding human organ-cultured corneas. *Klin Monbl Augenheilkd* 239:717–723
51. Levy SG, Moss J, Sawada H, Dopping-Hepenstal PJC, McCartney ACE (1996) The composition of wide-spaced collagen in normal and diseased Descemet’s membrane. *Curr Eye Res* 15:45–52

52. Lisch W, Seitz B (2012) Endotheliale Hornhautdystrophien (HD) – Diagnose und Therapie. *Klin Monbl Augenheilkd* 229:594–602
53. Liu C, Miyajima T, Melangath G, Miyai T, Vasanth S, Deshpande N, Kumar V, Ong Tone S, Gupta R, Zhu S, Vojnovic D, Chen Y, Rogan EG, Mondal B, Zahid M, Jurkunas UV (2020) Ultraviolet a light induces DNA damage and estrogen-DNA adducts in Fuchs endothelial corneal dystrophy causing females to be more affected. *Proc Natl Acad Sci USA* 117:573–583
54. Liu M, Hong J (2018) Risk factors for endothelial decompensation after penetrating keratoplasty and its novel therapeutic strategies. *J Ophthalmol* 2018:1389486
55. Lopes BT, Ramos IC, Dawson DG, Belin MW, Ambrósio R (2016) Detection of ectatic corneal diseases based on pentacam. *Med Phys* 26:136–142
56. Lorenzetti DWC, Uotila MH, Parikh N, Kaufman HE (1967) Central cornea guttata: Incidence in the general population. *Am J Ophthalmol* 64:1155–1158
57. Maier A-KB, Gundlach E, Gonnermann J, Klamann MKJ, Eulufi C, Bertelmann E, Jousseaume AM, Torun N (2013) Fellow eye comparison of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty. *Cornea* 32:1344–1348
58. Malleron V, Bloch F, Zevering Y, Vermion J-C, Semler-Collery A, Goetz C, Perone J-M (2022) Evolution of corneal transplantation techniques and their indications in a french corneal transplant unit in 2000–2020. *PLoS One* 17:e0263686
59. Matthaei M, Bachmann B, Siebelmann S, Cursiefen C (2018) Technik der „Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty“ (DMEK): Videobeitrag. *Ophthalmologe* 115:778–784
60. Matthaei M, Elsner E, Caramoy A, Adler W, Siebelmann S, Schaub F, Skevas C, Liakopoulos S, Bachmann B, Cursiefen C, Heindl LM (2018) Fuchs endothelial corneal dystrophy and macular drusen: evidence for coincidence? *Eye (Lond)* 32:840–841
61. Mäurer S, Asi F, Rawer A, Damian A, Seitz B, Langenbacher A, Eppig T (2019) Konzept zur 3-D-Vermessung von Hornhautspendergewebe mithilfe eines klinischen OCT. *Ophthalmologe* 116:640–646
62. McCarey BE, Edelhauser HF, Lynn MJ (2008) Review of corneal endothelial specular microscopy for FDA clinical trials of refractive procedures, surgical devices and new intraocular drugs and solutions. *Cornea* 27:1–16
63. McLaren JW, Bachman LA, Kane KM, Patel SV (2014) Objective assessment of the corneal endothelium in Fuchs' endothelial dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55:1184–1190
64. Meek KM, Knupp C (2015) Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res* 49:1–16

65. Melles GR, Eggink FA, Lander F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH, Binder PS (1998) A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 17:618–626
66. Melles GR, Lander F, Rietveld FJ (2002) Transplantation of Descemet's membrane carrying viable endothelium through a small scleral incision. *Cornea* 21:415–8
67. Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J (2006) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK). *Cornea* 25(8):987–90
68. Melles GR, Wijdh RH, Nieuwendaal CP (2004) A technique to excise the Descemet membrane from a recipient cornea (Descemetorhexis). *Cornea* 23:286–288
69. MÓdis LJ, Langenbucher A, Seitz B (2002) Corneal endothelial cell density and pachymetry measured by contact and noncontact specular microscopy. *J Cataract Refract Surg* 28:1763–1769
70. Monnereau C, Bruinsma M, Ham L, Baydoun L, Oellerich S, Melles GRJ (2014) Endothelial cell changes as an indicator for upcoming allograft rejection following Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 158:485–495
71. Murphy C, Alvarado J, Juster R (1984) Prenatal and postnatal growth of the human Descemet's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25:1402–1415
72. Nagaki Y, Hayasaka S, Kitagawa K, Yamamoto S (1996) Primary cornea guttata in Japanese patients with cataract: specular microscopic observations. *Jpn J Ophthalmol* 40:520–525
73. Nahum Y, Canton V, Ponzin D, Busin M (2015) Prevalence of guttae in the graft following corneal transplantation. *Br J Ophthalmol* 99:1660–1663
74. Nakashima Y, Yoshitomi F, Oshika T (2007) Clinical evaluation of cornea pseudoguttata. *Br J Ophthalmol* 91:22–25
75. Oellerich S, Baydoun L, Peraza-Nieves J, Ilyas A, Frank L, Binder PS, Melles GRJ (2017) Multicenter study of 6-month clinical outcomes after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 36:1467–1476
76. Oie Y, Watanabe S, Nishida K (2016) Evaluation of visual quality in patients with Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Cornea* 35:55–58
77. Price MO, Gupta P, Lass J, Price FW (2017) EK (DLEK, DSEK, DMEK): New frontier in cornea surgery. *Annu Rev Vis Sci* 3:69–90
78. Rao GP, Kaye SB, Agius-Fernandez A (1998) Central corneal endothelial guttae and age-related macular degeneration : is there an association? *Indian J Ophthalmol* 46:145–7
79. Reinhard T, Böhringer D, Hüschen D, Sundmacher R (2002) Chronischer Endothelzellverlust des Transplantats nach perforierender Keratoplastik: Einfluss der Migration von Endothelzellen vom Transplantat zur Wirtshornhaut. *Klin Monbl Augenheilkd* 219:410–416

80. Röck T, Landenberger J, Bramkamp M, Bartz-Schmidt KU, Röck D (2017) The evolution of corneal transplantation. *Ann Transplant* 22:749–754
81. Rodríguez-Calvo-de-Mora M, Quilendrino R, Ham L, Liarakos VS, van Dijk K, Baydoun L, Dapena I, Oellerich S, Melles GRJ (2015) Clinical outcome of 500 consecutive cases undergoing Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology* 122:464–470
82. Rüfer F, Schröder A, Erb C (2005) White-to-white corneal diameter: Normal values in healthy humans obtained with the orbiscan II topography system. *Cornea* 24:259–261
83. Safi T, Daas L, Kiefer G-L, Sharma M, Ndiaye A, Deru M, Alexandersson J, Seitz B (2021) Semiquantitative criteria in the eye bank that correlate with cornea guttata in donor corneas. *Klin Monbl Augenheilkd* 238:680–687
84. Schaub F, Enders P, Snijders K, Schrittenlocher S, Siebelmann S, Heindl LM, Bachmann BO, Cursiefen C (2017) One-year outcome after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) comparing sulfur hexafluoride (SF6) 20% versus 100% air for anterior chamber tamponade. *Br J Ophthalmol* 101:902–908
85. Schmidt I, Schlötzer-Schrehardt U, Langenbucher A, Eppig T, Hager T, Zimpfer A, Seitz B (2019) Ultrastructural findings in graft failure after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) and new triple procedure. *Medicine (Baltimore)* 98:e15493
86. Schmitz LM, Safi T, Munteanu C, Seitz B, Daas L. (2022) Prevalence and severity of cornea guttata in the graft following Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK). *Acta Ophthalmol* 100:e1737–1745
87. Schnitzer JI, Krachmer JH (1981) A specular microscopic study of families with endothelial dystrophy. *Br J Ophthalmol* 65:396–400
88. Schönit S, Amine M, Zemova E, Munteanu C, Safi T, Daas L, Seitz B (2021) Prevalence and impact of cornea guttata in the graft after Penetrating Keratoplasty in Germany. *Cornea* 41:1495–1502
89. Seitz B, Müller EE, Langenbucher A, Kus MM, Naumann GOH (1997) Reproduzierbarkeit und Validität eines neuen automatisierten Verfahrens der spiegelmikroskopischen Hornhautendothelanalyse. *Ophthalmologe* 94:127–135
90. Seitz B, Daas L, Flockerzi E, Suffo S (2020) „Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty“ DMEK – Spender und Empfänger Schritt für Schritt. *Ophthalmologe* 117: 811–828
91. Slezak H, Grabner G, Stur M (1983) Cornea pseudoguttata. *Klin Monbl Augenheilkd* 182:7–9
92. Son H-S, Villarreal G, Meng H, Eberhart CG, Jun AS (2014) On the origin of 'guttae'. *Br J Ophthalmol* 98:1308–1310

93. Sridhar MS (2018) Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol* 66:190–194
94. Stavridis E, Eppig T, Szentmáry N, Seitz B, Langenbacher A (2015) Reproduzierbarkeit der Messungen der Scheimpflug-Tomografie für die Brechwerte der vorderen und hinteren Hornhautgrenzfläche. *Klin Monbl Augenheilkd* 232:1297–1303
95. Sun SY, Wacker K, Baratz KH, Patel SV (2019) Determining subclinical edema in Fuchs endothelial corneal dystrophy: Revised classification using Scheimpflug tomography for preoperative assessment. *Ophthalmology* 126:195–204
96. Tan DT, Dart JK, Holland EJ, Kinoshita S (2012) Corneal transplantation. *Lancet* 379:1749–1761
97. Tone SO, Jurkunas U (2019) Imaging the corneal endothelium in Fuchs corneal endothelial dystrophy. *Semin Ophthalmol* 34:340–346
98. Tourtas T, Schlomberg J, Wessel JM, Bachmann BO, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse FE (2014) Graft adhesion in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty dependent on size of removal of host's Descemet membrane. *JAMA Ophthalmol* 132:155–161
99. Van Dooren B, Mulder PGH, Nieuwendaal CP, Beekhuis WH, Melles GRJ (2004) Endothelial cell density after posterior lamellar keratoplasty (Melles techniques): 3 years follow-up. *Am J Ophthalmol* 138:211–217
100. Wacker K, McLaren JW, Amin SR, Baratz KH, Patel SV (2015) Corneal high-order aberrations and backscatter in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Ophthalmology* 122:1645–1652
101. Wacker K, McLaren JW, Kane KM, Patel SV (2018) Corneal optical changes associated with induced edema in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Cornea* 37:313–317
102. Wacker K, Reinhard T, Maier P (2019) Pathogenese, Diagnose und Klinik der Fuchs-Endotheldystrophie. *Ophthalmologe* 116:221–227
103. Wang J, Hasenpus A, Schirra F, Bohle RM, Seitz B, Szentmáry N (2013) Changing indications for penetrating keratoplasty in Homburg/Saar from 2001 to 2010 - histopathology of 1,200 corneal buttons. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251:797–802
104. Warburg M, Møller HU (1989) Dystrophy: a revised definition. *J Med Genet* 26:769–771
105. Waring GO, Font RL, Rodrigues MM, Mulberger RD (1976) Alterations of Descemet's membrane in interstitial keratitis. *Am J Ophthalmol* 81:773–785
106. Watanabe S, Oie Y, Fujimoto H, Soma T, Koh S, Tsujikawa M, Maeda N, Nishida K (2015) Relationship between corneal guttae and quality of vision in patients with mild Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Ophthalmology* 122:2103–2109

107. Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, Seitz B, Bredrup C, Kivelä T, Munier FL, Rapuano CJ, Nischal KK, Kim EK, Sutphin J, Busin M, Labbé A, Kenyon KR, Kinoshita S, Lisch W (2015) IC3D classification of corneal dystrophies - Edition 2. *Cornea* 34:117–159
108. Wieben ED, Aleff RA, Tosakulwong N, Butz ML, Highsmith WE, Edwards AO, Baratz KH (2012) A common trinucleotide repeat expansion within the transcription factor 4 (TCF4, E2-2) gene predicts Fuchs corneal dystrophy. *PLoS One* 7:e49083
109. Zantos SG, Holden BA (1981) Guttate endothelial changes with anterior eye inflammation. *Br J Ophthalmol* 65:101–103
110. Zirm E (1906) Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 64:580–593
111. Zoega GM, Fujisawa A, Sasaki H, Kubota A, Sasaki K, Kitagawa K, Jonasson F (2006) Prevalence and risk factors for cornea guttata in the Reykjavik eye study. *Ophthalmology* 113:565–569
112. Zoega GM, Arnarsson A, Sasaki H, Söderberg PG, Jonasson F (2013) The 7-year cumulative incidence of cornea guttata and morphological changes in the corneal endothelium in the Reykjavik eye study. *Acta Ophthalmol* 91:212–218

## 10 Danksagung

Mein Dank gilt allen voran dem Direktor der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar, Herrn Prof. Dr. med. Berthold Seitz (MD, ML, FEBO), für die Gelegenheit meine Promotionsarbeit unter seiner Leitung absolvieren zu dürfen. Ich bedanke mich herzlich für die Betreuung und Unterstützung rund um die Fertigstellung der Dissertation und der gemeinsamen Publikationsschrift.

Ein besonderer Dank gilt ebenso Herrn Dr. med. Loay Daas und Herrn Tarek Safi für ihre Mitwirkung bei der Ausarbeitung und Umsetzung dieser Forschungsarbeit mit ihrer fachlichen Expertise, sowie ihrer Geduld bezüglich aller Fragen und Herausforderungen, die sich im Verlauf gestellt haben. Weiterhin gilt mein Dank Silvana Schönit, für die gemeinsame Datenerhebung und Ausarbeitung unserer Studien.

Auch an Herrn Cristian Munteanu möchte ich meinen besonderen Dank für die Geduld und Unterstützung bei der statistischen Auswertung ausrichten. Frau Christina Turner danke ich für die sprachliche Korrektur der englischen Publikation und für die Mithilfe am gesamten Publikationsverfahren.

Zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern und meinem Bruder, die mich während der gesamten Zeit unterstützt haben und mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

## 11 Publikationsverzeichnis

1. Schmitz LM, Suffo S, Munteanu C, Seitz B, Daas L. Häufigkeit und Schweregrad der Cornea guttata auf dem Transplantat im Verlauf nach Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). Vortrag auf dem 119. DOG-Kongress am 02.10.2021
2. Schmitz LM, Safi T, Munteanu C, Seitz B, Daas L. (2022) Prevalence and severity of cornea guttata in the graft following Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK). Acta Ophthalmologica [86].

In den o.g. Veröffentlichungen wurden bereits Teilergebnisse dieser Dissertationsstudie publiziert. Hervorzuheben sind dabei folgende Kapitel aus unserem Ergebnisteil **5.2.-5.6** und **5.8** sowie folgende Abbildungen (**Abb. 16, 17**) und Tabellen (**Tab. 1, 3, 4, 5**).

## 12 Lebenslauf der Autorin

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht

Tag der Promotion: 21.11.2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Seitz

Prof. Dr. med. U. Sester