

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

**Unterschiedlicher Verlauf von Immunreaktionen und Endothelzellverlust
nach perforierender Low-Risk-Keratoplastik und Descemet Membrane En-
dothelial Keratoplasty bei Fuchs-Endotheldystrophie**

Different course of immune reactions and endothelial cell loss after penetrating Low-risk Keratoplasty and Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von: Laura Katharina Jablonski
geb. am: 30.09.1998 in Troisdorf

1. Tag der mündlichen Prüfung: 11.01.2024
2. Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger
3. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Berthold Seitz
4. Mitberichterstatter: Prof. Dr. Matthias Werner Laschke

Große Teile der vorliegenden medizinischen Dissertation wurden am 05. Mai 2023 in der Fachzeitschrift „Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde“ online veröffentlicht [28].

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	6
1.1. Deutsch	6
1.2. Englisch	8
2. Einleitung.....	10
2.1. Kornea.....	10
2.2. Fuchs-Endotheldystrophie	12
2.3. Keratoplastik.....	15
2.4. Untersuchte Operationstechniken.....	17
2.4.1. Perforierende Keratoplastik.....	17
2.4.2. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty	20
2.5. Immunologische Abstoßungsreaktionen.....	22
2.6. Endothelzellverlust	25
2.7. Fragestellung.....	27
3. Methodik	28
3.1. Studienaufbau	28
3.2. Untersuchungsmethoden.....	28
3.2.1. Spaltlampe	28
3.2.2. Spiegelmikroskop.....	29
3.2.3. Pentacam	31
3.2.4. Visusbestimmung	31
3.3. Statistische Auswertung.....	32
4. Ergebnisse	35
4.1. Beschreibung von Patientenkohorte und Operationen.....	35
4.2. Immunreaktionen.....	36
4.2.1. Häufigkeiten der Immunreaktionen.....	36
4.2.2. Zeitlicher Rahmen der Immunreaktionen.....	37
4.2.3. Auswirkungen der Immunreaktionen auf die Zielparameter.....	39
4.3. Endothelzellverlust nach Keratoplastik	43
4.3.1. Deskriptive Auswertung	43
4.3.2. Endothelzelldichte	43
4.3.3. Endothelzellmorphologie	44
4.4. Hornhautdicke und Visus nach Keratoplastik	46
4.4.1. Hornhautdicke	46
4.4.2. Visus.....	48
4.5. Fünf-Jahres-Follow-up.....	50
4.5.1. Kohortenanalyse des Fünf-Jahres-Follow-ups	50
4.5.2. Endothelzellen fünf Jahre postoperativ	51
4.5.3. Hornhautdicke fünf Jahre postoperativ	51
4.5.4. Visus fünf Jahre postoperativ	51

5. Diskussion	53
5.1. Studiendesign und Patientenkohorte.....	53
5.2. Immunreaktionen	54
5.3. Endothelzellverlust	58
5.4. Hornhautdicke und Visus nach Keratoplastik	60
5.5. Limitationen der Studie	61
5.6. Fazit	62
6. Literaturverzeichnis.....	64
7. Abkürzungsverzeichnis	70
8. Tabellenverzeichnis.....	71
9. Abbildungsverzeichnis.....	72
10. Publikationsverzeichnis.....	74
11. Danksagung.....	75
12. Lebenslauf.....	76

1. Zusammenfassung

1.1. Deutsch

Einleitung: Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Häufigkeit von Immunreaktionen und den Endothelzellverlust nach perforierender Keratoplastik (PKP) versus Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) bei Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie gegenüberzustellen.

Patienten und Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 962 Operationen – 225 Excimer-Laser-PKP und 727 DMEK – von 700 Patienten, die zwischen dem 28.06.2007 und dem 27.08.2020 in der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar durchgeführt wurden, statistisch ausgewertet. Nach einer Kohortenanalyse wurden zum einen die Prävalenz und der zeitliche Verlauf der aufgetretenen Immunreaktionen mittels Kaplan-Meier-Verfahren sowie die Auswirkung der Immunreaktionen auf die Endothelzellen, die Hornhautdicke und den Visus analysiert. Zum anderen wurden die Endothelzellichte, der Polymegalismus und der Pleomorphismus der Endothelzellen, die Hornhautdicke im Pupillenzentrum und der Visus für die Zeitpunkte U1=Präoperativ, U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ und U5=5 Jahre postoperativ deskriptiv ausgewertet. Weiter erfolgte dazu jeweils eine statistische Testung auf Unterschiede zwischen den beiden Operationsarten sowie im longitudinalen Verlauf.

Ergebnisse: Insgesamt traten im beobachteten Zeitraum 54 Immunreaktionen auf, wobei die relative Häufigkeit für eine solche bei der PKP mit 8,9% signifikant größer war als bei der DMEK mit 4,5% ($p=0,011$). Der Vergleich der beiden Kaplan-Meier-Kurven im Log-Rank-Test ergab ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Operationstechniken ($p=0,012$). Der Endothelzellverlust durch die Immunreaktionen war nur für die PKP signifikant ($p=0,003$). Für die Analyse des Polymegalismus, des Pleomorphismus und der Hornhautpachymetrie bei Operationen mit Immunreaktionen ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. Der bestkorrigierte logMAR Visus stieg hingegen bei der PKP mindestens sechs Wochen nach der Immunreaktion, während er bei der DMEK mit der Immunreaktion sank, sodass sich die Operationsarten hier signifikant unterschieden ($p=0,025$).

Auf alle Operationen bezogen sank die Endothelzellichte in beiden Gruppen signifikant innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahren (jeweils $p<0,0001$), bei der DMEK stärker als bei der PKP ($p<0,0001$). Außerdem war die Zelldichte bei der PKP durchschnittlich signifikant höher als bei der DMEK ($p<0,0001$). Der Polymegalismus sank nur bei der DMEK signifikant im zeitlichen Verlauf ($p<0,0001$), so dass sich der longitudinale Verlauf der beiden Operationsarten in Bezug auf den Polymegalismus signifikant unterschied ($p=0,033$). Der Pleomorphismus war bei der DMEK weiterhin insgesamt signifikant höher als bei der PKP ($p<0,0001$). Nach fünf Jahren waren in der Gruppe der PKP hingegen sowohl der Polymegalismus ($p=0,006$) als auch der Pleomorphismus ($p=0,006$) höher als in der Gruppe der DMEK.

Die Hornhautdicke nahm nach der Keratoplastik insgesamt bei beiden Operationsarten signifikant ab (jeweils $p<0,0001$). Die Gruppe der PKP hatte präoperativ eine viel dickere Hornhaut als die Gruppe der DMEK, so dass die Hornhaut auch im Gesamtdurchschnitt bei der PKP dicker war ($p<0,0001$). Da

sich die Hornhautdicke bei der PKP durch die Operation stärker veränderte als bei der DMEK, unterschied sich auch der longitudinale Verlauf der Pachymetrie zwischen den beiden Operationsarten signifikant ($p < 0,0001$).

Der Visus verbesserte sich in dieser Studie nach PKP (unkorrigiert: $p = 0,023$ und bestkorrigiert: $p < 0,0001$) und nach DMEK (jeweils $p < 0,0001$) signifikant, wobei die Gruppe der DMEK insgesamt einen höheren Visus hatte (jeweils $p < 0,0001$).

Schlussfolgerungen: Die Prognose der DMEK bei Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie ist in Bezug auf Immunreaktionen günstiger als die der PKP, da nach der DMEK signifikant seltener Immunreaktionen auftraten und diese auch milder verliefen. Die Endothelzellichte war allerdings bei der PKP während des gesamten postoperativen Follow-ups höher und auch die stärkere Abnahme der Hornhautdicke nach der PKP muss bei dem Vergleich der beiden Operationstechniken berücksichtigt werden [28].

1.2. Englisch

Introduction: The aim of the present study is to compare the frequency of immune reactions and endothelial cell loss after penetrating keratoplasty (PKP) versus Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) in patients with Fuchs Endothelial Dystrophy.

Patients and methods: In this retrospective study, a total of 962 surgeries – 225 excimer-laser-PKP and 727 DMEK – of 700 patients performed between 28.06.2007 and 27.08.2020 in the Department of Ophthalmology, University of Saarland Medical Center in Homburg/Saar were statistically analysed. After a cohort analysis, the prevalence and time course of the immune reactions were analysed using the Kaplan-Meier method, as well as the effect of the immune reactions on the endothelial cells, corneal thickness and visual acuity. Furthermore the endothelial cell density, the polymegethism and the pleomorphism of the endothelial cells, the corneal thickness in the pupil centre and the visual acuity were descriptively evaluated for the time points U1=Preoperative, U2=6 weeks postoperative, U3=6 to 9 months postoperative, U4=1 to 2 years postoperative and U5=5 years postoperative. Also, a statistical test for differences between the two types of surgery as well as in the longitudinal course was performed.

Results: A total of 54 immune reactions occurred during the observed time, whereby the relative frequency of such a reaction was significantly greater with PKP (8.9%) than with DMEK (4.5%) ($p=0.011$). The comparison of the two Kaplan-Meier curves in the log-rank test also revealed a significant difference between the two surgical techniques ($p=0.012$). Endothelial cell loss due to immune responses was significant only for PKP ($p=0.003$). There were no significant results for the analysis of polymegethism, pleomorphism and corneal pachymetry in OPs with immune responses. In contrast, the best-corrected logMAR visual acuity increased with PKP at least six weeks after the immune response, whereas it decreased with the immune response in DMEK, so that the types of surgery differed significantly here ($p=0.025$).

For all surgeries, endothelial cell density decreased significantly in both groups within the first two postoperative years ($p<0.0001$ in each group), more so in DMEK than in PKP ($p<0.0001$). In addition, cell density was significantly higher on average in PKP than in DMEK ($p<0.0001$). Polymegethism decreased significantly over time only in DMEK ($p<0.0001$), so that the longitudinal course of the two types of surgery differed significantly with respect to polymegethism ($p=0.033$). Pleomorphism was significantly higher in DMEK than in PKP ($p<0.0001$). After five years, however, both polymegethism ($p=0.006$) and pleomorphism ($p=0.006$) were higher in the PKP group than in the DMEK group.

In total the corneal thickness decreased significantly after keratoplasty in both types of surgery ($p<0.0001$ in each group). The PKP group preoperatively had a much thicker cornea than the DMEK group and therefore also on average ($p<0.0001$). As the corneal thickness changed more in the PKP than in the DMEK group due to the surgery, the longitudinal course of the pachymetry also differed significantly between the two types of surgery ($p<0.0001$).

Visual acuity improved significantly in this study after PKP (uncorrected: $p=0.023$ and best-corrected: $p<0.0001$) and after DMEK (both $p<0.0001$), with the DMEK group having a higher overall visual acuity (both $p<0.0001$).

Conclusions: The prognosis of DMEK in patients with Fuchs endothelial dystrophy is more favourable than that of PKP with regard to immune reactions, since after DMEK immune reactions occurred significantly less frequently and were also milder. However, the endothelial cell density was higher with PKP during the entire postoperative follow-up and the greater decrease in corneal thickness after PKP must also be taken into account when comparing the two surgical techniques [28].

2. Einleitung

2.1. Kornea

Das Betrachten des Aufbaus und der Funktion der Hornhaut des menschlichen Auges ist für das Verständnis der Indikationen, der Operationstechnik und den postoperativen Komplikationen der Keratoplastik (KPL) unerlässlich. Die Kornea ist ein transparentes und avaskuläres Gewebe, welches die darunterliegende Iris sowie die Pupille bedeckt. Sie wird zirkulär von der Sklera umschlossen, welche das übrige Auge nach außen begrenzt und somit schützt. Der Übergang von Hornhaut zu Sklera wird als Limbus bezeichnet. Die Hornhaut weist eine horizontal elliptische Form auf und ist annähernd sphärisch gekrümmt. Horizontal misst die Kornea 11 bis 12 mm und vertikal 9 bis 11 mm. Der Radius der vorderen Krümmung beträgt 7,8 mm, während der Radius der hinteren Krümmung bei 6,5 mm liegt. Zudem ist die Hornhaut im Zentrum dünner als in der Peripherie [66].

Die Kornea übernimmt im Wesentlichen zwei Aufgaben in Hinblick auf die Physiologie des Auges. Zum einen bildet sie zusammen mit der Sklera eine wichtige Schutzfunktion für alle Strukturen, die sie von der Außenwelt abschirmt. Gleichzeitig spielt sie aber auch bei der Refraktionskraft des Auges eine entscheidende Rolle und trägt zur Brechung des Lichtes bei. Mit +40 bis +44 Dioptrien (dpt) macht die Brechkraft der Kornea etwa 70% der kompletten Refraktionskraft des Auges aus und übernimmt damit einen weit größeren Teil als die Linse. Die hohe Brechkraft ist einerseits durch die Krümmung der Hornhaut bedingt, andererseits ist auch die hohe Differenz zwischen dem Brechungsindex der Luft (1,0) und dem Brechungsindex des Hornhautgewebes (1,376) dafür ursächlich [66].

Weiter lässt sich die Kornea histologisch in sechs Schichten unterteilen (siehe Abbildung 1), welche unterschiedliche Strukturen und Funktionen aufweisen. Nach außen gerichtet befindet sich die Epithelzellschicht. Diese ist etwa 50 µm dick und besteht aus fünf bis sieben Schichten gleichförmiger Zellen. Bei diesen Zellen handelt es sich um nicht verhornendes Plattenepithel, welches außen von dem Tränenfilm des Auges bedeckt wird. Das Zusammenspiel zwischen der oberen Epithelzellschicht und dem Tränenfilm sorgt für eine ausreichende Befeuchtung der Kornea bei jedem Lidschlag. Im Wesentlichen bildet die Epithelzellschicht vor allem eine Schutzbarriere vor Infektionen, Chemikalien und Wasser. Zur Immunabwehr befinden sich im peripheren Teil der Epithelzellschicht auch Langerhanszellen. Die beschriebenen Zellschichten sitzen der sogenannten Bowman-Lamelle auf. Diese umfasst etwa 12 µm Dicke. Sie begrenzt die Stromaschicht von anterior, ist azellulär und besteht aus Kollagen I, Kollagen V sowie aus Proteoglykanen. Das sich anschließende Stroma bildet mit 400 bis 500 µm den dicksten Teil der Hornhaut. Es besteht hauptsächlich aus Kollagen I, welches zu Fibrillen zusammengelagert vorliegt. Diese Fibrillen bilden wiederum Lamellen, welche gitterartig angeordnet die Stabilität und Struktur der Hornhaut gewährleisten. Die extrazelluläre Matrix besteht außerdem aus Proteoglykanen und Proteosaminoglykanen. Die Synthese der extrazellulären Matrix erfolgt durch die Keratozyten. Das Stroma ermöglicht neben Struktur und Stabilität auch die hohe Brechkraft der Kornea, sowie deren Transparenz [66]. Nach posterior wird das Stroma von der azellulären, sogenannten Dua-Schicht begrenzt, welche erst 2013 entdeckt wurde. Diese besteht aus lediglich fünf bis acht Lamellen und weist

eine Dicke von 6 bis 15 μm auf. Die Dua-Schicht ist in der Abbildung 1 nicht dargestellt [17, 66]. Daran angrenzend befindet sich die Descemet-Membran. Diese ist 7 μm dick und besteht aus Kollagen IV und Laminin. Dieser Lamelle sitzt die Endothelzellschicht auf. Sie besteht aus nur einer Zellschicht und misst 5 μm Dicke. Die hexagonalen Endothelzellen übernehmen eine wichtige Aufgabe im Stoffwechsel der Hornhaut. Sie entfernen das Wasser aus der Stromaschicht und ermöglichen so deren Transparenz [66].

Die Hornhaut stellt in mehreren Hinsichten eine Besonderheit dar. Erstens ist sie das am dichtesten sensibel innervierte Gewebe des menschlichen Körpers und daher sehr empfindlich gegenüber physikalischen und chemischen Reizen. Ursprung der Innervation ist ein Ast des Nervus trigeminus – der Nervus ophtalmicus. Die unmyelinisierten Nervenfasern reichen vom Stroma und der Peripherie bis in die äußersten Zellschichten der Epithelzellschicht. Die von peripher einsprießenden, zirkulären Nervenfasern bilden in der Epithelzellschicht den sogenannten subbasalen Nervenplexus. Die sensible Innervation ist zum einen Teil des Kornealreflexes, welcher das Auge durch den Lidschluss schützt. Zum anderen spielt die Innervation aber auch eine entscheidende Rolle in der Wundheilung der Hornhaut. Dabei vermitteln unter anderem neurotrophe Faktoren (wie z.B. der Insulin like growth factor 1) eine narbenlose Abheilung, die die Funktion der Hornhaut als transparentes Gewebe mit hoher Brechkraft sichert. Eine Denervierung der Kornea kann über Narbenbildung zum Visusverlust des Auges führen [42]. Die physiologische Wundheilung unterscheidet sich je nach histologischer Schicht der Kornea. Die Epithelzellschicht kann sich unter anderem mit Hilfe der Limbus-Stammzellen regenerieren. Das Stroma erneuert sich hingegen durch die Keratozyten. Diese können sich über Fibroblasten zu Myofibroblasten differenzieren. Die Endothelzellen proliferieren kaum und schließen einen Gewebeschaden hauptsächlich durch Zellmigration und Zellvergrößerung, so dass sie bei diesem Prozess oft an ihrer charakteristischen hexagonalen Form und an ihrer Funktion einbüßen müssen [37].

Eine weitere Besonderheit der Hornhaut ist ihre Sonderstellung in Bezug auf die Immunologie, welche Hornhauttransplantationen erleichtert. Die Abwesenheit von Lymph- und Blutgefäßen erschwert die Migration von Immunzellen in die Hornhaut [16, 71]. Außerdem befinden sich im Kammerwasser immunsuppressive Zytokine, die auch im Rahmen der sogenannten Anterior Chamber-Associated Immune Deviation (ACAID) eine durch Antigene induzierte Inflammation des Auges hemmen. Das HLA-Matching spielt bei Hornhauttransplantationen weiterhin keine entscheidende Rolle, da die HLA-Antigene in der Kornea im Gegensatz zu den meisten anderen Geweben kaum exprimiert werden [9].

Wie bereits erwähnt, ist die Kornea selbst gänzlich avaskulär. Sie erhält die benötigten Nährstoffe in erster Linie über das Kammerwasser und über den Tränenfilm. Außerdem erhält sie eine schwache Blutversorgung über kleine Gefäße am Limbus [66]. Kommt es zu Neovaskularisationen der Hornhaut, handelt es sich dabei immer um eine Pathologie. Neu einsprießende Blut- und Lymphgefäße gehen von dem limbalen Gefäßplexus aus. Ursächlich sein können Infektionen, Entzündungen, Ulzerationen, Narben, Chemikalien, eine Hypoxie, eine Aniridie, eine Limbusstammzellinsuffizienz und Operationen (OPs) [16, 64]. Neovaskularisationen führen zu einer verminderten Sehschärfe und erhöhen bei einer

Hornhauttransplantation erheblich das Risiko für Immunreaktionen (von rund 10% Immunreaktionen in avaskulären Empfängerhornhäuten auf mehr als 50% in vaskularisierten Hornhäuten), da die Hornhaut durch die Gefäßeinsprossung ihre immunologische Sonderstellung verliert [16, 30].

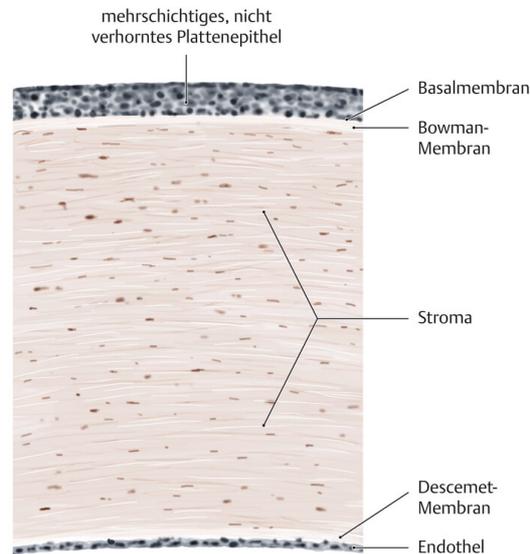


Abbildung 1: Aufbau der Kornea (Bildquelle: <https://eref.thieme.de/cockpits/clAna0001/0/co-Ana00080/4-10073>)

2.2. Fuchs-Endotheldystrophie

Die Fuchs-Endotheldystrophie (FED) ist die am weitesten verbreitete Hornhautdystrophie, die das Endothel betrifft, und stellt gleichzeitig auch die Hornhautdystrophie dar, welche weltweit am häufigsten mittels KPL therapiert wird [46]. Die genaue Prävalenz der Dystrophie kann nicht ermittelt werden, da die Diagnosestellung meist nicht frühzeitig erfolgt. Unter Kaukasiern ist die Prävalenz vermutlich am höchsten [48]. Erstmals beschrieben wurde die FED 1910 von dem Wiener Arzt Ernst Fuchs [46].

Es handelt sich um eine langsam fortschreitende Erkrankung, die autosomal-dominant mit variabler Expressivität und unvollständiger Penetranz vererbt werden kann. Die meisten Fälle treten allerdings sporadisch auf [46]. Ursächlich für die sogenannte early-onset Variante (mit Beginn in der dritten Lebensdekade) sind vor allem Mutationen im sogenannten COL8A2-Gen, welches auf Chromosom 1p34.3-p32.3 lokalisiert ist. Diese Mutationen betreffen die Struktur der Descemet-Membran (vor allem Kollagen VIII). Mutationen in dem Gen SLC4A11 verschiedener Chromosomen sind mit der late-onset Variante (mit Beginn in der fünften Lebensdekade) assoziiert. Dieses Gen codiert für den NaBC1-Ionenkanal, dessen Funktion eine wichtige Rolle bei der Entquellung der Hornhaut spielt [18]. In der Pathogenese der FED wirken noch eine Reihe weiterer Mutationen in teils bekannten, teils unbekanntem Genen mit. Dies gilt vor allem für die late-onset Variante [46]. Neben COL8A2 und SLC4A11 sind TCF4, ZEB1, AGBL1, DMPK, LOXHD1, KANK4, LAMC1 und ATP1B1 weitere bekannte Gen-Loci für Mutationen, die im Zusammenhang mit der FED stehen. Außerdem kann ein Alter über 40 Jahren, ein weibliches Geschlecht und das Rauchen zu den Risikofaktoren für die Erkrankung gezählt werden

[48]. Es wurde auch eine Korrelation zwischen dem Auftreten der FED und weiteren Erkrankungen beschrieben. Dazu gehören der Keratokonus (KK), die altersabhängige Makuladegeneration und kardiovaskuläre Erkrankungen [18]. Der genaue Pathomechanismus der Krankheit ist komplex und noch nicht vollständig verstanden [48]. Physiologisch pumpen die Endothelzellen das Kammerwasser, welches entlang der okulären Druckgradienten in die Hornhaut diffundiert und diese mit Nährstoffen versorgt, aus der Kornea heraus. So gewährleisten sie, dass in der Hornhaut kein Ödem entsteht. Vor allem das Stroma darf nicht mehr als 3,5 mg Wasser enthalten, da die Kornea sonst ihre Transparenz verliert. Für das Abpumpen der Flüssigkeit ist in erster Linie die Na⁺/K⁺-ATPase verantwortlich, welche mit Aquaporinen und dem sogenannten Natriumborat-Cotransporter zusammenarbeitet. Neben Mutationen in den Genen für diese Ionenkanäle führt auch eine Störung der Mitochondrien zu einer Dysfunktion der Endothelzellen, da diese in ihrer Funktion auf die Bereitstellung von ATP angewiesen sind. Weiter ist die Hornhaut durch ihren direkten Kontakt zum UV-Licht auch oxidativem Stress ausgesetzt, der die DNA schädigen und so zur Apoptose der Endothelzellen führen kann. Außerdem bewirken Trinukleotidwiederholungen im bereits erwähnten TCF4-Gen eine RNA-Toxizität und bei der Translation der CTG-Wiederholungen entstehen Proteine, die die Funktion der Endothelzellen zusätzlich schädigen können. Ebenfalls diskutiert wird die Rolle von ungefalteten Proteinen, die im Endoplasmatischen Retikulum akkumulieren und so eine Apoptose induzieren. Ein wichtiges charakteristisches Merkmal der FED stellt außerdem das Auftreten von sogenannten Guttas dar. Dabei handelt es sich um Kollagenanhäufungen auf der Descemet-Membran. Diese extrazelluläre Matrix wird von dysfunktionalen Endothelzellen sezerniert und führt zu einer Verdickung der Descemet-Membran [46, 48].

Die FED tritt bilateral, aber meist asymmetrisch auf. Das durch die Dysfunktion der Endothelzellen entstehende Ödem verursacht eine Reihe von Symptomen. Dazu zählen vor allem ein vermindertes Sehvermögen, Schmerzen, eine erhöhte Blendungsempfindlichkeit und Sehstörungen, wie zum Beispiel Halos [46].

Die für die Erkrankung ursächliche Dysfunktion ist zwar in den Endothelzellen lokalisiert, die pathologischen Veränderungen lassen sich aber in allen Schichten der Hornhaut nachweisen. Die gesamte Kornea ist verdickt, was zum einen in der Einlagerung von Flüssigkeit und zum anderen in der pathologischen Anhäufung von extrazellulärer Matrix begründet ist [72]. Um diese und weitere Veränderungen zu beobachten, ist eine ausführliche Diagnostik notwendig. Am geläufigsten ist die Untersuchung mittels Spiegelmikroskopie. Dabei wird nicht-invasiv ein Bild der Endothelzellen hergestellt, anhand dessen sich verschiedene Parameter bestimmen lassen. Dazu gehören die Endothelzellzahl pro mm², der Polymegalismus beziehungsweise der sogenannte coefficient of cell variation (CV), der Pleomorphismus beziehungsweise der Anteil hexagonaler Endothelzellen (6A-Wert) und die Darstellung von Guttas. Die Spiegelmikroskopie wird allerdings dadurch limitiert, dass eine ausreichende Visualisierung der Endothelzellen nur bei einer transparenten Kornea möglich ist. Bei einem fortgeschrittenen Verlauf der FED können Ödeme oder Narben die Untersuchung unmöglich machen. Eine weitere diagnostische Technik stellt die Bildgebung mittels Konfokalmikroskop dar. Diese Untersuchung erfolgt ebenfalls

nicht-invasiv, benötigt allerdings ein Kopplungsgel. Mit dem Konfokalmikroskop können alle Schichten der Hornhaut in hoher Qualität dargestellt werden [67]. Bei beiden Untersuchungen lassen sich charakteristischerweise Veränderungen der Endothelzellen beobachten. Durch die Apoptose mehrerer Endothelzellen nimmt die Dichte an Endothelzellen ab. Um entstandene Lücken auszugleichen, findet eine Migration der Zellen statt. Dabei verlieren diese ihre hexagonale Form und variieren in ihrer Größe. Zusätzlich lassen sich auf den mikroskopischen Bildern Guttae in Form von dunklen Flecken erkennen [72]. Weiter wird zur Diagnosestellung auch eine Spaltlampenuntersuchung durchgeführt. Durch verschiedene Belichtungsarten kann der Fokus auf unterschiedliche Bereiche eingestellt werden. So lassen sich mit der sogenannten Retroillumination beispielsweise die Zahl und die Verbreitung der Guttae bestimmen [67]. Auch die zentrale Verdickung der Hornhaut, die Verdickung der Descemet-Membran und eine Trübung des Stroma lassen sich mittels Spaltlampenmikroskopie erkennen [72]. Schließlich können auch die Scheimpflug-Kamera, die optical coherence tomography (OCT) und die Ultraschall-Biomikroskopie angewendet werden, um strukturelle Veränderungen hinsichtlich der Topographie, der Tomographie und der optischen Eigenschaften aufzudecken. Bei der FED nimmt die gesamte Hornhautdicke zu und besonders die Rückfläche der Kornea wölbt sich nach innen. Die Oberfläche der Hornhaut wird dadurch unregelmäßig und die Brechkraft verändert sich. Außerdem lässt sich das sogenannte Backscatter (Rückstreulicht) erkennen, welches durch die erhöhte Reflektivität des Stroma erzeugt wird [67, 72]. Weiterhin müssen der Visus und die Refraktion bestimmt werden. Die Diagnose und die Therapieplanung ergeben sich letztendlich aus den Ergebnissen der genannten Untersuchungen sowie den Angaben zum subjektiven Empfinden der Betroffenen [72].

Die Einteilung in Stadien erfolgt hauptsächlich anhand der histologischen Veränderungen. Beispielsweise kann die Einteilung nach der sogenannten Krachmer Scale in Grad 0 bis Grad 5 erfolgen. Diese Skala orientiert sich an der Ausprägung der Guttae. Bei Grad 5 lässt sich zusätzlich ein Ödem beobachten [46]. Ebenfalls etabliert hat sich eine Einteilung der Erkrankung in vier Stadien. In Stadium 1 lassen sich bereits zentrale, nicht-verschmelzende Guttae und eine verdickte Descemet-Membran nachweisen, während die Betroffenen noch asymptomatisch sind. Im zweiten Stadium verschmelzen die Guttae untereinander und breiten sich in die Peripherie aus. Zusätzlich nimmt die Endothelzellendichte ab und die Endothelzellen variieren sowohl in ihrer Form als auch in ihrer Größe. Da sich nun auch ein Ödem entwickelt, klagen die Patienten über eine schmerzlose Visusminderung und eine erhöhte Blendungsempfindlichkeit. Die Symptome sind morgens besonders ausgeprägt. In Stadium 3 schreitet das Ödem der Hornhaut weiter fort. Die Veränderungen betreffen nun auch das Epithel und die subepitheliale Schicht. Dort bilden sich sogenannte Bullae. Wenn diese platzen, führt das zu Schmerzen und macht das Auftreten von Infektionen wahrscheinlicher. Im letzten Stadium lässt der Schmerz zwar nach, die pathologischen Veränderungen schreiten jedoch voran. Die Hornhaut verliert ihre Transparenz und es findet ein fibröser Umbau des Gewebes statt. Zusätzlich zu dieser Narbenbildung lässt sich auch eine Neovaskularisation der Kornea beobachten. Die Sehschärfe sinkt stark herab [18, 46].

Obwohl in beiden Einteilungen von dem Vorhandensein von Guttæ ausgegangen wird, lassen sich auch Formen der FED ohne Guttæ finden. Andererseits kommen Guttæ nicht ausschließlich bei der FED, sondern beispielsweise auch im Rahmen der sogenannten Cornea guttata und physiologisch in höherem Alter vor. Daher muss für die Diagnosestellung auch ein Ödem der Hornhaut festgestellt werden [18]. Die Abbildung 2 zeigt das Bild einer eingetrübten Kornea.

Aktuell besteht die einzige kurative Therapie der FED in der Durchführung einer Hornhauttransplantation [49]. Zusätzlich gibt es einige weitere Behandlungsansätze, deren Nutzen allerdings noch nicht ausreichend belegt werden konnte und die daher außerhalb von Studien nicht geläufig sind. Dazu gehört zum einen die Injektion von kulturell gezüchteten Endothelzellen in erkrankte Hornhäute. Diese Zellen können an ein Substrat (zum Beispiel Kollagen, Amnionmembran oder korneales Stroma) gebunden oder einzeln appliziert werden. Eine weitere Therapie stellt die Verabreichung von sogenannten ROCK-Inhibitor Augentropfen dar. Dieses Verfahren kann einzeln oder als Ergänzung zur Gewebezüchtung beziehungsweise zur zentralen Descemetorhexis angewendet werden, um die Migration und die Adhäsion der injizierten Endothelzellen an die Empfängerhornhaut zu ermöglichen. Sowohl die kulturelle Gewebezüchtung als auch die Applikation der ROCK-Inhibitor Augentropfen wurden in Tiermodellen erfolgreich getestet und könnten in Zukunft die Keratoplastik ergänzen oder vielleicht sogar ersetzen [13, 49]. Weiter ist es auch denkbar, Behandlungen zukünftig an die zugrunde liegenden Mutationen anzupassen [13]. Eine Reihe von Medikamenten, die an der Pathogenese der FED ansetzen, befindet sich bereits in Testungen. Dazu zählen unter anderem TGF- β -Inhibitoren, N-Acetylcystein und Lithium. Die beiden letzteren sollen oxidativen Stress in der Hornhaut reduzieren [49]. Da es sich bei der FED um eine fortschreitende Erkrankung handelt, wird eine KPL aktuell nach einigen Jahren zwangsläufig notwendig. Sowohl die PKP als auch die DMEK führen in den meisten Fällen zu einer Besserung der Sehschärfe. Nach beiden OP-Techniken können jedoch Komplikationen auftreten [46].



Abbildung 2: Eingetrübte Hornhaut (Bildquelle: <https://augenlinik-saarland.de/patienten/augenerkrankungen-und-ihre-behandlungen/fuchs-hornhautendotheldystrophie>)

2.3. Keratoplastik

Als KPL wird die Transplantation von Hornhautgewebe des Auges bezeichnet. Sie ist die erfolgreichste und am weitesten verbreitete Transplantation am Menschen und ihr hält ein großer Stellenwert zur Reduktion der Blindheit inne, da Erkrankungen der Hornhaut die fünft häufigste Ursache für Erblindung darstellen [38]. Für einige Erkrankungen stellt sie die einzige kurative Therapie dar. Sie wird

angewendet, um die Optik des Auges zu verbessern oder Defekte der Hornhaut zu decken [65]. Mitte des 20. Jahrhunderts wurden vor allem entzündliche Erkrankungen der Kornea mittels KPL therapiert. In den 1980er Jahren wurde diese Indikation hauptsächlich durch das Transplantatversagen und die Bullöse Keratopathie (BK) abgelöst. Ende des 20. Jahrhunderts wurden schließlich die FED sowie der KK zu den Hauptindikationen für eine KPL [31]. Weitere Indikationen für eine KPL sind unter anderem mechanische oder chemische Traumata des Auges, Narben oder Ulzerationen der Hornhaut sowie andere Dystrophien oder Degenerationen der Kornea [38].

Die PKP, bei der alle Schichten der Hornhaut transplantiert werden, stellt das älteste Verfahren dar. Die erste erfolgreiche PKP wurde 1905 in der Tschechischen Republik durch Eduard Zirm durchgeführt. Seitdem war die PKP lange Zeit der Goldstandard zur Behandlung von Erkrankungen der Kornea. Mitte des 20. Jahrhunderts entwickelte sich dann jedoch ein von der PKP abweichendes Verfahren, die sogenannte lamelläre KPL. Bei dieser OP-Technik werden nur bestimmte Schichten der Hornhaut transplantiert. 1956 wurde durch Tillet das Konzept der hinteren lamellären KPL entwickelt, bei der nur die inneren Schichten der Kornea transplantiert werden. Ende des 20. Jahrhunderts wurde durch Melles das Konzept der hinteren lamellären KPL wieder aufgegriffen und verbessert. Zusätzlich wurde das Verfahren der sogenannten Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK) entwickelt. Bei der DALK werden nur die äußeren Schichten der Hornhaut transplantiert. 2006 wurde die hintere lamelläre KPL von Melles um die DMEK erweitert, bei der nur die Descemet-Membran mit der Endothelzellschicht transplantiert wird. Zu den hinteren lamellären KPL zählt außerdem die seltener durchgeführte Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK). Mit Beginn des 21. Jahrhunderts hat sich der Goldstandard für die OP der Kornea verschoben [20]. Dies macht die zuletzt veröffentlichte Umfrage des Deutschen Keratoplastikregisters 2021 der Sektion DOG-Kornea deutlich: Während die PKP 2007 mit 90,8% noch die am häufigsten durchgeführte KPL in Deutschland war, sank ihr Anteil an den Hornhauttransplantationen bis 2021 auf nur noch 31,7%. Grund dafür ist ein enormer Anstieg der Zahl an durchgeführten hinteren lamellären KPL. Ihr Anteil in Deutschland stieg von 5,4% im Jahr 2007 auf 65,5% im Jahr 2021 an. Hier überwog im Jahr 2021 deutlich die DMEK. Die DALK als weiteres lamelläres Verfahren erfuhr in Deutschland zwar zwischenzeitlich einen Anstieg an OPs, machte 2021 aber nur noch 2,8% an der Gesamtzahl der durchgeführten KPL aus. Die Entwicklung der OP-Verfahren in Deutschland sowie der Anstieg der Zahl an durchgeführten KPL zwischen 2007 und 2021 zeigt sich in der Abbildung 3 [63].

Welches Operationsverfahren im Einzelfall zu wählen ist, ist unter anderem von der Indikation der OP und somit von den betroffenen Hornhautschichten abhängig [31].

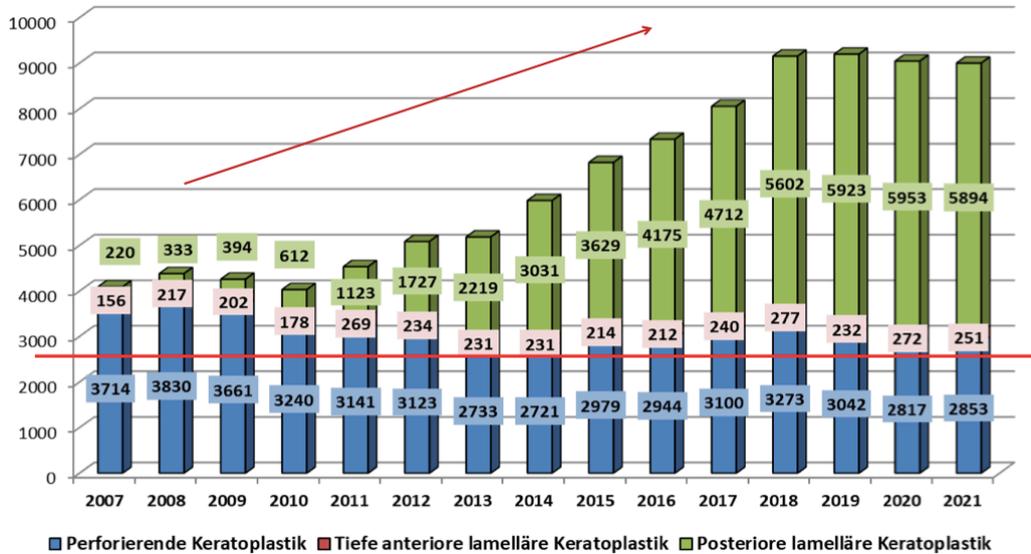


Abbildung 3: Anteil der Operations-Techniken an allen Keratoplastiken in Deutschland zwischen 2007 und 2021 (Bildquelle: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2022/11/Deutsches-Keratoplastik-Register-2021.pdf>)

2.4. Untersuchte Operationstechniken

2.4.1. Perforierende Keratoplastik

Die PKP ist die älteste erfolgreiche Technik zur Hornhauttransplantation. Sie ist weltweit verbreitet [65]. Die wichtigsten Indikationen für eine PKP sind die FED, der KK, die BK, Hornhautnarben, eine Keratitis und eine Transplantatdekomensation. Relative Kontraindikationen sind hingegen unter anderem eine aktive Entzündung des Auges, ein schwer zu kontrollierendes Glaukom, starke Vaskularisationen, fehlende Compliance oder ein akuter Hydrops der Kornea bei KK [43].

Vor der OP sind die Beratung und die Aufklärung der Patienten entscheidend. Im Vorhinein sollten dabei auch Risikopatienten erkannt werden, bei denen ein Transplantatversagen im Verlauf wahrscheinlich ist. Bei diesen Patienten sollte sowohl ein HLA-Matching als auch eine systemische Immunsuppression in Betracht gezogen werden. Bei Entscheidung für eine PKP werden die Patienten auf eine Warteliste für Spenderhornhäute gesetzt [43]. Nach dem Deutschen Keratoplastikregister 2021 der Sektion DOG-Kornea warteten zum Stichtag 31.12.2021 4614 Patienten auf eine Hornhautspende. Die durchschnittliche Wartezeit betrug sechs Wochen für eine PKP und acht Wochen für eine DMEK [63]. Bevor die PKP durchgeführt werden kann, sollten außerdem verschiedene Grunderkrankungen, wie zum Beispiel ein Diabetes mellitus sowie Lidfehlstellungen oder ein erhöhter intraokulärer Druck optimal eingestellt beziehungsweise korrigiert werden. Eventuell ist vor der OP auch eine YAG-Iridotomie erforderlich, welche ein Winkelblock-Glaukom nach der Hornhauttransplantation verhindern soll [43]. Des Weiteren wird die Pupille vor der OP mittels Pilocarpin verengt, um die Linse zu schützen [58].

Unmittelbar vor Beginn der OP muss die Zuordnung von Spenderhornhaut zu Patienten kontrolliert und das vorbehandelte Spendergewebe inspiziert werden. Die Spenderhornhaut wird dann im OP präpariert und an die Größe der Empfängerhornhaut angepasst. Der Durchmesser des Transplantates sollte

situationsgerecht größer sein als das entfernte Empfängerewebe (um etwa 0,25 mm) [43]. Die Größe des Transplantates sollte auch auf die Indikation der OP abgestimmt werden. Bei einem KK wählt man zum Beispiel vorzugsweise einen Transplantatdurchmesser von 8,0 mm, bei der FED haben sich hingegen 7,5 mm bewährt. Insgesamt gilt für den Transplantatdurchmesser: Je größer das Transplantat ist, desto vorteilhafter für das optische Outcome und je kleiner das Transplantat ist, desto vorteilhafter für das immunologische Outcome. Die Spenderhornhaut kann dann von endothelial oder von epithelial präpariert werden. Der Zugang von epithelial mit einer künstlichen Vorderkammer hat sich allerdings durchgesetzt, da aus diesem ein günstigerer Schnittwinkel resultiert [58].

Die Patienten werden in Intubationsnarkose und vollständig relaxiert operiert [38, 58]. Der Kopf des Patienten und der Limbus der Kornea sollten horizontal positioniert werden [58, 60]. Vor der Trepanation der Empfängerhornhaut müssen einige Vorbereitungen getroffen werden. Als erstes sollte eine sorgfältige Hautdesinfektion durchgeführt werden. Es wird eine Lidsperre verwendet, um die Sicht auf das OP-Feld zu optimieren und der vis à tergo entgegenzuwirken [58]. Außerdem muss eine Zentrierung erfolgen. Dabei ist die Limbuszentrierung der Pupillenzentrierung vorzuziehen [60]. Es wird eine radiale Keratotomie-Markierung (acht Stiche) verwendet, die am Limbus zentriert wird. Am Limbus wird eine Parazentese durchgeführt und die Vorderkammer wird mit einem Visoelastikum befüllt [43].

Die Trepanation der Spender- und der Empfängerhornhaut kann mechanisch oder kontaktlos mittels Laser durchgeführt werden. Mechanische Trepane sind unter anderem der Handtrepan, der Motortrepan, Saugtrepane, das Geführte Trepan System (GTS) nach Krumeich und der Hanna-Trepan [60]. Vorrangig sollte allerdings die kontaktlose Trepanation angewendet werden, da die mechanische Trepanation durch Distorsionen eher mit irregulären Schnittflächen einhergeht. Werden diese irregulären Schnittflächen vernäht, führt dies zu einer vertikalen Verkippung und im Verlauf zu einem Astigmatismus der Kornea [58]. Für die kontaktlose Trepanation gibt es zwei etablierte Laser: Den 193-nm-Excimerlaser und den Femtosekundenlaser [60]. Bei der Laser-Exzision kann auch ein sogenanntes Eye-tracking angewendet werden. Die Trepanation läuft dabei automatisiert ab und kleinste Bewegungen der Patienten (beispielsweise durch den Herzschlag) können ausgeglichen werden. Dieses Verfahren macht die Präparation der Empfängerhornhaut noch genauer [29]. Die Spender- und die Empfängerdezentrierung, die vertikale Verkippung und die horizontale Torsion des Transplantates werden verringert, so dass sich postoperativ ein höherer Visus ergibt [59]. Neben einer höheren topographischen Regularität der Kornea bietet die kontaktlose Trepanation weitere Vorteile. Umliegendes Gewebe kann nicht verletzt werden, da der Laser automatisch stoppt, sobald Kontakt zum Kammerwasser besteht [60]. Zudem wird die Blut-Kammerwasser-Schranke perioperativ durch den Laser weniger gestört als durch einen mechanischen Trepan [59]. Weiter ist bei der Präparation mittels Laser jede Form in vertikaler und horizontaler Richtung möglich und auch eine instabile Hornhaut kann im Notfall operiert werden. Der Femtosekundenlaser hat allerdings den Nachteil, dass eine Abflachung der Kornea notwendig wird, was vor allem für den KK erschwert sein kann [60]. Die Trepanation der Empfänger- und der Spenderhornhaut sollte möglichst einheitlich durchgeführt werden [58].

Nach der Trepanation müssen noch bestehende Gewebebrücken mittels Hornhautschere durchtrennt werden. Danach kann die erkrankte Hornhaut des Patienten entfernt werden. An dieser Stelle erfolgt routinemäßig eine chirurgische Iridektomie, um ein Urrets-Zavalía-Syndrom zu vermeiden [43, 58]. Im Anschluss an die Trepanation wird die zuvor präparierte Spenderhornhaut im vorbereiteten Empfängerbett positioniert und mit vier oder acht Situationsnähten (Nylon der Stärke 10-0) fixiert. Bei intakter Bowman-Lamelle wird das Transplantat dann durch die doppelt fortlaufende Kreuzstichnaht nach Hoffmann (ebenfalls Nylon 10-0) (siehe Abbildung 4) endgültig fixiert. Diese dichtet den Wundverschluss mit wenig Nahtmaterial ab und weist seltener Fadenlockerungen auf. Liegen Defekte der Bowman-Lamelle vor, sollte stattdessen ein Wundverschluss mit Einzelknüpfnähten durchgeführt werden. Auch die Kombination aus beiden Nahttechniken ist möglich. Nach Entfernung des Visoelastikums und Eingabe von steriler Spülflüssigkeit in die Vorderkammer werden die Knoten versenkt und dann die Situationsnähte entfernt. Die Fäden werden gegebenenfalls nachjustiert und die Lidsperre entfernt. Wichtig ist die anschließende Kontrolle der Regularität der Hornhaut mittels Placiduscheibe [43, 58].

Nach der OP ist eine ausreichende Nachsorge essenziell für das frühzeitige Erkennen von Komplikationen. Die Patienten verlassen das Krankenhaus mit Seitenschutzbrille sowie einer immunsuppressiven Medikation zur Vermeidung von Immunreaktionen. Standardmäßig werden lokale Steroide in Form von Augentropfen oder Salben verschrieben. Diese Medikation sollte fünfmal täglich angewendet und über sechs bis neun Monate ausgeschlichen werden. In Einzelfällen kann auch eine dauerhafte Therapie mit beispielsweise Prednisolonacetat notwendig sein. Bei Bedarf können außerdem eine Medikation zur Senkung des intraokulären Druckes, Gleitmittel oder Antiinfektiva verschrieben werden. Die regelmäßigen klinischen Kontrollen erfolgen in den ersten sechs Wochen nach OP einmal wöchentlich und im Verlauf in größeren Abständen in einem ambulanten Rahmen. Sie umfassen die Erhebung von Anamnese, Spaltlampenuntersuchungen, die Refraktometrie und die Visusbestimmung, die Keratometrie, die Topografie, die Pachymetrie, die Endothelzellanalyse und die Tensionsanalyse. Bei den Untersuchungen sollen Komplikationen wie eine Fadenlockerung, Immunreaktionen, Infektionen, Reizzustände, eine okuläre Hypertension, eine primäre Transplantatinsuffizienz, eine Stufenbildung oder Vaskularisationen detektiert werden, damit diese frühzeitig und effektiv behandelt werden können. Die Fäden werden routinemäßig zweizeitig nach zwölf Monaten und nach 18 Monaten ambulant entfernt. Die Steroidtherapie sollte vier Wochen vorher abgesetzt und nach erfolgreicher Fadenentfernung kurzzeitig wieder angesetzt werden [60].

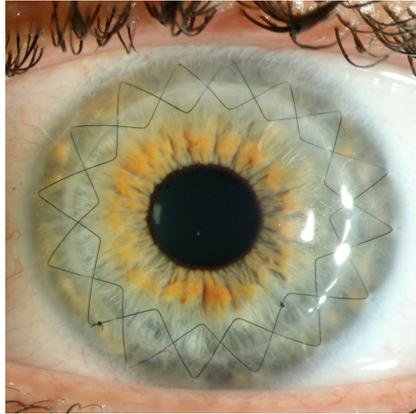


Abbildung 4: Doppelt fortlaufende Kreuzstichnaht nach Hoffmann (Bildquelle: <https://augenklinik-saarland.de/forschung/homburger-keratokonuscenter>)

2.4.2. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

Die DMEK ist ein erst 2006 etabliertes Verfahren zur Transplantation von Hornhäuten. Bei der DMEK wird im Gegensatz zur PKP nur die Descemet-Membran mit der Endothelzellschicht transplantiert. Die OP-Technik ist inzwischen weit verbreitet und stellt die erste Wahl bei der Behandlung von Erkrankungen der Endothelzellschicht der Kornea dar. Hinsichtlich dieser Indikation hat die DMEK auch die DSAEK abgelöst, bei der zusätzlich eine dünne Stromaschicht transplantiert wird. Mit der DMEK kann eine deutlich höhere Sehschärfe erreicht werden als mit der DSAEK [15, 20]. Zudem wurde bei der DMEK im Vergleich zur PKP und zur DSAEK auch eine geringere Abstoßungsrate beschrieben. Der Endothelzellverlust nach DMEK und nach DSAEK ist zwar ungefähr gleich hoch, beide Verfahren sind jedoch in der Regel Endothel schonender als die PKP [14]. Die wichtigsten Indikationen für eine DMEK sind die FED, die Posteriore Polymorphe Hornhaut-Dystrophie, die BK und eine Endothel-Dekomensation nach einer OP oder einem Trauma. Kontraindiziert ist die DMEK bei Erkrankungen, die auch andere Schichten der Kornea betreffen, wie beispielsweise stromale Narben. Dies kann auch gelten, wenn eine endotheliale Erkrankung bereits zu einer starken, ödematösen Quellung und Schädigung des Stroma geführt hat. Erschwert ist die OP außerdem bei einem Zustand nach Vitrektomie, bei Aphakie oder Hypotonie des Auges [61, 62, 69]. Zudem gelten wie bei der PKP ein nicht kontrollierbares Glaukom sowie eine akute Entzündung als relative Kontraindikationen [43, 61, 62].

Ebenfalls wie bei einer PKP müssen gewisse präoperative Vorbereitungen getroffen werden. Wenn die Patienten nach Eintragung in die Warteliste eine Hornhautspende erhalten, kann präoperativ eine YAG-Iridotomie bei 6:00 Uhr angelegt werden. Alternativ ist auch eine chirurgische Iridotomie während der OP zur Prophylaxe eines intraokulären Druckanstiegs durch die später angelegte Lufttamponade (sogeannter „Luftblock“) möglich. Weiterhin wird die Pupille des Patienten präoperativ eng getropft. Vor der OP erfolgt auch hier die Präparation der Spenderhornhaut. Die Abtrennung der Descemet-Membran mit der Endothelzellschicht von der restlichen Kornea kann vorab durch die Hornhautbank erfolgen, da das präparierte Transplantat in einem Organmedium aufbewahrt werden darf [43, 61, 62]. Für die Präparation wird das Korneoskleralscheibchen des Spenders mit dem Endothel nach oben auf einer

Haltevorrichtung fixiert. Die Endothelzellen werden mittels Trypanblau angefärbt. Die Präparation sollte am Trabekelmaschenwerk beginnen. Die Descemet-Membran und die Endothelzellen werden standardmäßig mit einem Hockey-Messer und einer Pinzette vorsichtig von der restlichen Hornhaut abgelöst. Anschließend erfolgt eine weitere Färbung und die endgültige Trepanation [15, 43]. Zur Schonung des empfindlichen Endothels wurde eine No-Touch-Technik entwickelt, bei der nur die äußeren Ränder der Descemet-Membran durch die Instrumente berührt werden. Zudem ist eine Trepanation auf einer weichen Kontaktlinse möglich. Dies soll die Prozedur erleichtern und schont zusätzlich auch das Stroma, welches dann gegebenenfalls für eine DALK weiterverwendet werden kann [15]. Nach Ablösung der posterioren Schichten von der Hornhaut rollen sich diese automatisch zusammen, wobei die Endothelschicht dabei nach außen zeigt. Schädigungen der Endothelzellen durch unnötige Berührungen sollten unbedingt vermieden werden, da dadurch der Endothelzellverlust beschleunigt wird [14].

Erst nach der beschriebenen Präparation der Spenderhornhaut beginnt die OP am Patienten. Die DMEK kann in Retrobulbäranästhesie erfolgen [14]. Zur Vermeidung einer Vis à tergo erfolgt eine Lagerung in der Anti-Trendelenburg-Position. Zusätzlich kann der vitreale Druck vor der OP durch eine digitale Massage des Bulbus oder durch eine Okulopression reduziert werden. Bei intraoperativ steigendem Druck kann auch die Spannung des Lidspekulums gesenkt werden [15]. Schließlich wird mit einem Trepan eine Stanzmarke aufgebracht, an deren Markierung sich die sogenannte Descemetorhexis orientieren soll. Dann erfolgen eine limbale Inzision sowie drei Parazentesen (zum Beispiel bei 12:00 Uhr, 10:30 Uhr, 1:30 Uhr und 7:30 Uhr am rechten beziehungsweise 4:30 Uhr am linken Auge). Nachdem die Vorderkammer eine Lufttamponade erhalten hat, kann die Descemet-Membran mit der Endothelschicht entfernt werden. Dazu wird ein gebogenes Häkchen oder eine Pinzette und schließlich ein sogenannter Descemet-Scraper verwendet. Im Anschluss werden vorhandene Descemet-Reste entfernt. Die Parazentese, durch die die Füllung der Vorderkammer mit Luft erfolgte, wird außerdem anschließend mit einer 10-0-Nylon-Einzelknüpfnaht verschlossen, so dass die Vorderkammer während der Vorbereitung der Transplantatinjektion mit Luft gefüllt bleibt [15, 43, 61, 62].

Vor der Transplantation wird das Spendergewebe durch Spülung vom Organmedium befreit und erneut mit Trypanblau angefärbt. Dann wird es in eine Glaspipette aufgesaugt und mit Hilfe dieser in die Vorderkammer des Patienten eingepflanzt. Kurz vor der Injektion des Transplantates wird die Luft aus der Vorderkammer entfernt und durch eine Balanced Salt Solution (BSS) ersetzt. Nach der Transplantation wird auch der Tunnel, durch den diese erfolgte mit einer 10-0-Nylon-Einzelknüpfnaht verschlossen [15, 43, 61, 62]. Im Anschluss kann Luft zwischen Descemet-Membran und Stroma injiziert werden. Diese unterstützt das Ausrollen des Gewebes. Durch vorsichtiges Bestreichen der Kornea von außen kann eine Zentrierung des Transplantates erwirkt werden. Bei der korrekten Ausrichtung des Transplantates helfen Markierungen. Nach erfolgreicher Positionierung (siehe Abbildung 5) wird die Luft vollständig aspiriert. Stattdessen wird hinter dem Transplantat 20% SF₆(Schwefelhexafluorid)-Gas injiziert. Auf diese Weise wird das Transplantat gegen das Stroma gedrückt. Der Patient wird in diesem Zustand für kurze Zeit belassen, dann wird ein Teil des Gases wieder entfernt. Um eine ausreichende Adhärenz des

Transplantates zu gewährleisten, sollte der Patient mindestens weitere 24 Stunden waagrecht auf dem Rücken liegen [15, 61, 62]. Eine unvollständige Adhärenz ist eine gefürchtete frühe Komplikation der DMEK. Häufig wird ein sogenanntes Re-Bubbling notwendig, bei dem erneut Gas in die Vorderkammer eingegeben wird. Liegt das Transplantat im Verlauf trotzdem nicht vollständig am Stroma an, muss postoperativ mit einem geringeren Visus gerechnet werden. Ursachen für eine mangelnde Adhärenz können Descemet-Reste des Empfängers, eine falsche Ausrichtung des Transplantates, Blutungen oder Fibrinanlagerungen sein [43, 61, 62, 69].

Postoperativ werden verschiedene Medikamente verordnet. In den ersten Wochen nach der OP sollte ein Antibiotikum (zum Beispiel Ofloxacin-Augentropfen fünfmal täglich für zwei Wochen) lokal getropft werden. Zudem können auch Entzündungshemmer und Tränenersatzmittel lokal verabreicht werden. Zusätzlich muss unbedingt eine Immunsuppression erfolgen. Dazu eignen sich Prednisolonacetat- oder Dexamethason-Augentropfen. Die Anwendung dieser erfolgt täglich für mindestens ein Jahr, die Dosis wird über diesen Zeitraum tropfenweise ausgeschlichen. Bei Bedarf sollte außerdem die Behandlung eines erhöhten Augeninnendruckes erfolgen [15, 43, 61, 62].

Nach zwei Wochen werden die beiden temporären Einzelknüpfnähte am Limbus entfernt [61, 62].

Ein Astigmatismus und in Folge die Notwendigkeit einer Anpassung von harten Kontaktlinsen ist nicht zu erwarten. Die Hornhaut klart meist schon nach wenigen Tagen wieder auf [43].

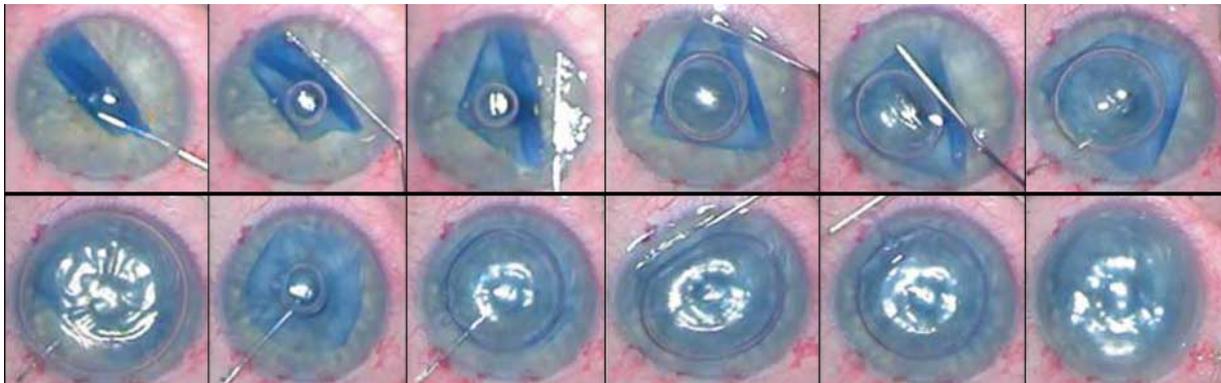


Abbildung 5: Positionierung der Spenderlamelle in der Vorderkammer des Empfängerauges (Bildquelle: <https://www.elza-institute.com/de-ch/herrin-der-dmek/>)

2.5. Immunologische Abstoßungsreaktionen

Wie bereits beschrieben nimmt die Kornea eine immunologische Sonderrolle innerhalb der Transplantationsmedizin ein. Dennoch stellen Transplantatabstoßungen die häufigste Ursache für Transplantatversagen dar. Insgesamt ereignet sich bei 18-21% aller Hornhauttransplantationen eine Abstoßungsreaktion. In 50-90% der Fälle kann diese erfolgreich behandelt werden [39]. Die Häufigkeit und der Verlauf der Immunologischen Abstoßungsreaktion (IAR) unterscheiden sich jedoch je nach OP-Technik. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine IAR auftritt, ist laut Literatur nach Transplantation der gesamten Kornea im Rahmen einer PKP deutlich höher als nach einer DMEK. Auch das Risiko für ein Transplantatversagen als Folge der IAR ist nach der PKP höher als nach der DMEK [1].

Die IAR nach KPL lassen sich in verschiedene klinische Formen einteilen. Man unterscheidet die epitheliale, die subepitheliale, die stromale und die endotheliale Abstoßungsreaktion. Diese Einteilung beruht auf der Tatsache, dass die Gewebeschichten der Hornhaut isoliert oder zeitlich versetzt von einer Immunreaktion betroffen sein können. Dieses Phänomen erklärt sich durch die unterschiedlich starke Expression von HLA-Antigenen in den Schichten der Kornea [52].

Die epitheliale Immunreaktion tritt meist früh innerhalb weniger Wochen nach der OP auf, da sich die Epithelzellen nach dieser Zeitspanne erneuern. Insgesamt ist die epitheliale Immunreaktion mit einem Anteil von 1-10% eher selten. Sie wird außerdem meist als unkompliziert erachtet und induziert nur gelegentlich Immunreaktionen in tieferen Hornhautschichten. Diese IAR verläuft meist asymptomatisch. Die epitheliale Immunreaktion kann mit Hilfe der Spaltlampe anhand einer fluoresceinpositiven Migrationslinie, die am Transplantatrand beginnt und als Nekrosezone über die Hornhaut wandert, detektiert werden. Differentialdiagnostisch sollten Epitheliopathien durch Austrocknung oder Nahtspannung sowie eine Herpeskeratitis abgeklärt werden. Epithelisierungsstörungen stellen eine mögliche Komplikation dar. Diese können mit Gleitmitteln behandelt werden [52].

Bei der subepithelialen Immunreaktion handelt es sich um disseminierte Infiltrate im anterioren Stroma, die aus Lymphozyten und Makrophagen bestehen und auf das Transplantat beschränkt sind. Diese Immunreaktion ist ebenfalls eher selten und reversibel. Sie kann durch eine Photophobie symptomatisch werden, meist handelt es sich aber um einen Zufallsbefund. Differentialdiagnostisch muss auch an eine durch Adenoviren verursachte Keratokonjunktivitis gedacht werden. Um die Weiterentwicklung zu einer endothelialen Immunreaktion zu verhindern, sollte eine lokale Steroidtherapie erfolgen [52].

Die stromale Immunreaktion ist mit 1-2% die seltenste aller klinischen Formen. Sie äußert sich durch eine akute Eintrübung des Transplantates, die sich von peripher nach zentral ausbreitet. Ihr liegt eine Migration von Lymphozyten zugrunde. Die stromale Abstoßungsreaktion ist nur schwer von einer endothelialen Immunreaktion oder einer Einschmelzung im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis abzugrenzen. Die eindeutige Unterscheidung gelingt erst nach der Aufklärung des Transplantates. Da die Prognose schlecht ist, muss umgehend eine Steroidtherapie eingeleitet werden. Trotzdem wird im Verlauf häufig eine Re-KPL notwendig. In den meisten Fällen einer stromalen Immunreaktion liegt gleichzeitig eine endotheliale Immunreaktion vor [52].

Letztere ist die häufigste und bedrohlichste aller Immunreaktionen der KPL [52]. Sie lässt sich im Allgemeinen in eine akut-diffuse und eine chronisch-fokale Form unterteilen. Die akut-diffuse Abstoßung kann durch in der Spaltlampenuntersuchung sichtbare retrokorneale Präzipitate, Immunzellen in der Vorderkammer des Auges und das sogenannte Tyndall-Phänomen, welches auf einer Trübung des Kammerwassers beruht, diagnostiziert werden [44]. Die chronisch-fokale Immunreaktion ist hingegen durch die sogenannte Khodadoust-Linie charakterisiert. Dabei handelt es sich um eine zytotoxische Migrationsfront, welche aus Makrophagen und Lymphozyten besteht und von peripher ausgehend über die Hornhaut wandert [44, 52]. Zusätzlich treten eventuell vordere Synechien oder Vaskularisationen im Randbereich des Transplantates auf. Es entwickeln sich Descemet-Falten, ein Endothel- sowie ein

Stromaödem. Die Tight Junctions der Endothelzellen gehen verloren und die Descemet-Membran liegt teils völlig frei. Auch bei dieser Form der endothelialen Abstoßung können Immunzellen in der Vorderkammer auftreten. Zudem kann im Rahmen der diffusen endothelialen Immunreaktion ein Pleomorphismus der Endothelzellen sowie ein kontinuierlicher Endothelzellverlust beobachtet werden. Erst bei einer Endothelzellendichte von etwa 1000-1500 Zellen/mm² nach knapp zwei Jahren stagniert dieser Zellverlust. Prognostisch scheint die akut-diffuse Reaktion günstiger zu sein als die chronisch-fokale Reaktion. Die beiden Unterformen der endothelialen Abstoßungsreaktion können aber auch kombiniert auftreten [52]. Gemeinsam ist ihnen die Gefahr der dauerhaften Transplantateintrübung mit Verlust des Sehvermögens [44, 52]. Bei der DMEK lassen sich die endothelialen IAR nicht in akut-diffuse oder chronisch-fokale Abstoßungen unterteilen. Die Immunreaktionen laufen hier meist eher diskret ab. Klinisch ausgeprägte Immunreaktionen sind selten, während eine Veränderung der Endothelzellen oft schon früh beobachtet werden kann. Eine Khodadoust-Linie sowie diffuse endotheliale Präzipitate können bei der DMEK ein Hinweis auf eine IAR sein [27].

Histologisch betrachtet ist die IAR charakterisiert durch die Infiltration von Lymphozyten, Makrophagen, Neutrophilen, Natürlichen Killerzellen und dem Einwachsen von Blut- sowie Lymphgefäßen in die Hornhaut. Dem liegt pathogenetisch sowohl ein direkter als auch ein indirekter Weg der Allosensibilisierung der T-Zellen in den Lymphknoten zugrunde. Bei dem direkten Weg gelangen vor allem Dendritische Zellen der Spenderhornhaut entlang der Lymphgefäße in regionale Lymphknoten und präsentieren den dort lokalisierten T-Lymphozyten des Empfängers die allo-genen MHC-Moleküle der Klasse II. Bei der indirekten Kaskade werden die fremden Antigene (in erster Linie MHC-Moleküle der Klasse I) den naiven T-Lymphozyten durch Antigen präsentierende Zellen des Empfängers präsentiert. Während der indirekte Weg meist Immunreaktionen bei Transplantationen mit niedrigem Risiko indiziert, ist der direkte Weg eher für schwere und akute Immunreaktionen bei hoher Risikolage verantwortlich, da sich normalerweise keine der für den direkten Weg benötigten MHC-Moleküle der Klasse II in der Kornea befinden. Die gemeinsame Endstrecke beider Wege der Sensibilisierung stellt schließlich die vornehmlich durch Th1-Zellen hervorgerufene Immunreaktion dar. Im Rahmen dieser nehmen auch Zytokine eine wichtige Rolle ein. So führen unter anderem IL-1, TNF- α und IFN- γ zu einer Chemotaxis [27, 40, 53].

Falls sich die IAR symptomatisch äußert, stehen die Symptome einer Iritis sowie die Beeinträchtigung des Visus im Vordergrund [39].

Therapeutisch nimmt die Steroidtherapie einen hohen Stellenwert ein. Nach Detektion einer Immunreaktion sollte halbstündlich ein Glucocorticoid wie Prednisolonacetat lokal und hoch dosiert appliziert werden. Zusätzlich sollten auch systemisch Steroide verabreicht werden. In der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes hat sich außerdem eine intrakamerale Fortecortin-Injektion als prognostisch günstig erwiesen. Wenn ein Herpesrezidiv differentialdiagnostisch nicht ausgeschlossen werden kann, sollte zusätzlich mit Aciclovir behandelt werden. Bei gleichzeitig vorliegender okulärer Hypertension oder persistierenden Oberflächendefekten müssen diese Komplikationen außerdem mitbehandelt werden

[60]. Trotz Therapie kann es zu einem Transplantatversagen kommen, welches eine Re-KPL notwendig werden lässt. Auch das Auftreten von Rezidiven nach erfolgreicher Behandlung der IAR ist möglich. Nach rechtzeitiger und effektiver Therapie kann sich der Visus innerhalb einiger Wochen wieder vollständig erholen. Die Verdickung der Kornea bildet sich hingegen nur langsam oder teils gar nicht zurück. Patienten mit KK haben eine günstigere Prognose für den Therapieerfolg nach IAR als Patienten mit FED oder Trauma [44].

Um das Risiko eines Transplantatversagens durch IAR möglichst gering zu halten, werden Steroide oder andere Immunsuppressiva nicht nur therapeutisch, sondern auch prophylaktisch eingesetzt. Diese perioperative Therapie erfolgt mehrmals täglich und wird innerhalb einiger Monate nach OP ausgeschlossen. In Ausnahmen erfolgt die Medikation lebenslanglich. Ein weiterer Teil der Prävention von IAR ist das Minimieren von Risikofaktoren. Dazu zählt zum Beispiel die Wahl eines möglichst kleinen Transplantates [60]. Neben einem großen Transplantat existieren noch eine Reihe weiterer Risikofaktoren für eine IAR. Dazu zählen ein niedriges Patientenalter, Allergien, die atopische Dermatitis, eine HSV1-Infektion, Vor-OPs am Auge, ein trockenes Auge, ein präoperatives Glaukom, jede Form der Keratitis, eine vorausgegangene IAR, vordere Synechien, Fadenlockerungen und Neovaskularisationen. Die genannten Faktoren beeinflussen die physiologisch vorhandene immunologische Sonderrolle der Kornea. Die Durchführung von HLA-Matching bei diesen Hochrisiko-Hornhäuten hat keinen wesentlichen Einfluss auf das Auftreten von IAR [27].

2.6. Endothelzellverlust

Da der Endothelzellverlust nach KPL ein wichtiger Aspekt dieser Arbeit ist, werden die Endothelzellen im Folgenden genauer beleuchtet. Die Endothelzellschicht besteht aus einer Reihe an hexagonalen Endothelzellen, welche die Kornea nach posterior abschließen. Die Endothelzellen sitzen der Descemet-Membran auf und sind untereinander durch Proteine wie Zonula occludens-1 verbunden. Diese Tight Junctions bilden allerdings keine vollständige Barriere, so dass ausgewählte Moleküle von der Vorderkammer in die Kornea gelangen können. Die Natrium-Kalium-ATPase der Endothelzellen übernimmt eine Pumpfunktion, sodass Wasser und Ionen aus dem Stroma zurück ins Kammerwasser befördert werden. Die Endothelzellen befinden sich in der G1-Phase des Zellzyklus und proliferieren nicht. Wenn es durch Zellverlust zu Lücken in der Endothelzellschicht kommt, werden diese Lücken durch Vergrößerung und Migration der noch vorhandenen Zellen ausgeglichen [19].

Die Endothelzellschicht soll zwei wesentliche Funktionen erfüllen. Zum einen dient sie als Barriere, zum anderen ist ihre Pumpleistung notwendig, um die Hornhaut transparent zu halten. Wenn diese Aufgaben nicht mehr erfüllt werden können, führt dies unter anderem zur Aufquellung der Stromaschicht und somit zu einem Ödem, welches sich klinisch in einem reduzierten Visus, Schmerzen und einer Blendungsempfindlichkeit äußern kann [19].

Die Physiologie der Endothelzellen kann aus verschiedenen Gründen gestört sein. Die FED, die Hinterepolymorphe-Hornhautdystrophie, die BK, die kongenitale hereditäre Endotheldystrophie und das

iridokorneale endotheliale Syndrom sind zum Beispiel Erkrankungen, die mit einer Dysfunktion der Endothelzellen einhergehen. Aber auch HSV-induzierte Hornhautentzündungen, Traumata, Glaukome und ein Transplantatversagen durch Endothelzellverlust können zu einer Dekompensation der Hornhaut führen [19].

Die Endothelzellzahl gesunder Hornhäute nimmt im Erwachsenenalter jedes Jahr um 0,6% ab, sodass sich die Endothelzellichte mit dem Alter von etwa 3000 bis 4000 Zellen/mm² auf etwa 2600 Zellen/mm² verringert. Dieser physiologische Zellverlust ist aber so gering, dass die Funktionen der Endothelzellschicht weiterhin aufrechterhalten werden können [11, 50, 51, 66].

Nach einer KPL ist der natürliche Endothelzellverlust beschleunigt. In einer PKP-Studie von Patel et al. (2010) betrug der Endothelzellverlust nach einem Jahr 34%, nach fünf Jahren 59% und nach 20 Jahren 74% der präoperativen Spenderzellichte [50]. Bei der PKP beeinflussen die Indikationen Trauma, Verätzung, Verbrennung, Glaukom, die FED, die BK und die kongenitale hereditäre Endotheldystrophie die Endothelzellzahl negativ [36]. In einer Studie von I.R. und M.S. Gorovoy aus dem Jahr 2014 lag der Endothelzellverlust nach DMEK ein Jahr nach der OP bei durchschnittlich 19% [21]. Für die ersten sechs Monate nach der DMEK wurden aber auch stärkere Endothelzellverluste von 29-48% beschrieben. Nach diesem Zeitraum ist der Endothelzellverlust bei der DMEK dann meist deutlich geringer. Für die DMEK ist das Re-Bubbling ein wichtiger Risikofaktor des Zellverlustes [22]. Das weibliche Geschlecht und ein niedriges Spenderalter sowie ein großes Transplantat wirken sich hingegen positiv auf die Endothelzellichte im Rahmen einer KPL aus [34].

Neben dem akuten Zellverlust durch das Trauma der OP triggern vor allem endotheliale Immunreaktionen einen akuten Endothelzellverlust nach KPL. Unabhängig davon lässt sich aber auch ein chronischer Endothelzellverlust beobachten, der möglicherweise auf eine Endothelzellmigration zwischen Spender- und Empfängerhornhaut zurückzuführen ist. So wandern Spenderendothelzellen von der Korneamitte in die Peripherie, um Lücken in der Endothelzellschicht auszugleichen. Für den chronischen Zellverlust könnten aber auch latente chronische Immunreaktionen verantwortlich sein [36].

Mit einem vermehrten Endothelzellverlust gehen letztlich eine Endothelzeldysfunktion, der Polymegalisimus (erhöhte Größenvariation der Zellen) und der Pleomorphismus (verringertes Anteil hexagonaler Zellen) einher [36]. Zur Erfassung des Ausmaßes eines Endothelzellverlustes eignen sich die Spiegelmikroskopie und die Pachymetrie [57].

Die Endothelzeldysfunktion durch starken Zellverlust nach einer KPL kann schließlich eine Re-KPL notwendig werden lassen. Dafür eignen sich vor allem die DMEK und die DSAEK, da bei diesen OP-Techniken nur das dysfunktionale Endothel ausgetauscht wird [36]. Zur symptomatischen Behandlung einer Hornhautdekomensation können auch andere Therapien zum Einsatz kommen. Dazu zählen die lokale Applikation hypertoner Kochsalzlösung, die Amnionmembran-Transplantation, Verbandslinsen, die Phototherapeutische Keratektomie, die Bindehautoberöffnung, die vordere Stroma-Punktion, das Kollagen-Crosslinking und die Applikation von ROCK-Inhibitor Augentropfen [19].

Um eine geringe postoperative Endothelzellichte zu vermeiden, sollte ein qualitätsgesichertes Transplantat mit mindestens 2000 Zellen/mm² und eine möglichst Endothel schonende OP-Technik gewählt werden [60].

2.7. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll sich mit dem Vergleich der Low-Risk-Excimer-Laser-PKP und der DMEK bei Patienten mit FED beschäftigen. Vergleichspunkte sind dabei die Häufigkeit und der Verlauf von Immunreaktionen sowie der Endothelzellverlust nach OP. In diesem Rahmen wurde der prä- und postoperative Verlauf von 192 Patienten, die zwischen 2007 und 2019 eine PKP erhalten hatten, und 508 Patienten, die zwischen 2013 und 2020 einer DMEK unterzogen wurden, retrospektiv analysiert. Alle einbezogenen OPs wurden in der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar an Patienten mit FED durchgeführt. Die im Rahmen der KPL während prä- und postoperativen Untersuchungen erhobenen Daten wurden in zwei nach OP-Technik getrennten Datenbanken festgehalten und schließlich anonymisiert ausgewertet [28].

Folgende Fragestellungen sollen in dieser Dissertation aufgegriffen werden:

1. Wie häufig traten Immunreaktionen nach Low-Risk-Excimer-PKP und DMEK bei FED auf?
2. In welchem zeitlichen Rahmen ereigneten sich diese Immunreaktionen?
3. Welche Auswirkungen hatten die Immunreaktionen auf die Endothelzellen, die Hornhautdicke und den Visus?
4. Wie entwickelten sich die Endothelzellzahl und -morphologie nach Low-Risk-Excimer-PKP und DMEK bei FED? Wie entwickelten sich währenddessen die Hornhautdicke und der Visus?

3. Methodik

3.1. Studienaufbau

Im Rahmen dieser Dissertation erfolgte die retrospektive Datenerhebung an insgesamt 962 Augen von 700 Patienten, welche zwischen dem 28.06.2007 und dem 27.08.2020 in der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar eine KPL erhalten hatten. Davon wurden 225 Augen von 192 Patienten mittels Excimer-Laser-PKP und 737 Augen von 508 Patienten mittels DMEK operiert.

In die vorliegende Studie wurden nur Patienten einbezogen, die aufgrund der Diagnose FED operiert wurden, da zum besseren Vergleich von PKP und DMEK von einer Low-Risk-PKP ausgegangen wurde. Andere OP-Indikationen, andere OP-Techniken und Re-KPL wurden nicht berücksichtigt.

Zu den Zielgrößen der vorliegenden Studie zählten die OP-Technik, das OP-Datum, das Geschlecht und das Alter der Patienten, die Augenseite der OP, der Transplantatdurchmesser, das Auftreten von Immunreaktionen mit Datum und Unterteilung in akut-diffus beziehungsweise chronisch-fokal für die PKP sowie die Endothelzelldichte (CD in Zellen/mm²), der Polymegalismus (CV in Prozent), der Pleomorphismus (Anteil hexagoanler Zellen beziehungsweise 6A in Prozent), die Hornhautdicke im Pupillenzentrum (in μm), der unkorrigierte Logarithmus des minimum angle of resolution (logMAR) Visus (s.c.=sine correctione) und der bestkorrigierte logMAR Visus (c.c.=cum correctione).

Weiter wurden folgende Untersuchungszeitpunkte festgelegt: U1=Präoperativ, U2=6 Wochen nach OP, U3=6 bis 9 Monate nach OP, U4=1 bis 2 Jahre nach OP und U5=5 Jahre nach OP sowie T1=Vor Immunreaktion und T2=Mindestens 6 Wochen nach Immunreaktion.

Die Daten zu den Patienten, den OPs und den Untersuchungen wurden aus den zugehörigen Patientenakten entnommen und gemeinsam mit weiteren OPs anderer Indikationen in zwei nach OP-Technik getrennten Microsoft-Access Datenbanken (Microsoft Corporation Redmond, USA) erhoben. Der Stichtag, nach dem keine Datenerhebung mehr stattfand, war der 07.10.2021. Die Daten aus den Datenbanken wurden dann zusammengeführt und anonymisiert ausgewertet. Die Unterscheidung der beiden Gruppen PKP und DMEK wurde auch bei der Auswertung beibehalten. Für diese Studie wurden keine Untersuchungen oder Therapien durchgeführt, alle Daten stammen aus von der Dissertationsarbeit unabhängigen Routine-Untersuchungen vor und nach medizinisch indizierter KPL. Die Kennnummern der zu dieser Arbeit zugehörigen Ethikvota lauten Bu 13/21 und Bu 217/20 [28].

3.2. Untersuchungsmethoden

3.2.1. Spaltlampe

Die Spaltlampe, welche seit Beginn des 20. Jahrhunderts Einsatz findet, ist das am weitesten verbreitete diagnostische Mittel in der Augenheilkunde. Mit ihr lassen sich sowohl die vorderen als auch die hinteren Abschnitte des Auges beurteilen. Im Wesentlichen besteht das Instrument aus zwei verschiedenen Elementen. Zum einen besitzt es ein Mikroskop, mit dem man das untersuchte Auge in einer

Vergrößerung von sechsfach bis 40-fach betrachten kann. Dieses Mikroskop ist meist mit einer Kamera verbunden, sodass man die mikroskopische Untersuchung auch digital dokumentieren kann. Bei dem zweiten entscheidenden Element der Spaltlampe handelt es sich um eine Lichtquelle. Verschiedene Einstellungen dieser, wie Winkel und Neigung des Lichtstrahls, Breite des Lichtstrahls, Intensität des Lichtes und Farbfilter, erlauben die Betrachtung unterschiedlicher Strukturen und Pathologien. Die Spaltlampe wird in der Regel zu Beginn jeder augenärztlichen Untersuchung genutzt. Mit diesem Instrument können auch spezifische Untersuchungen des Augenlids, der Wimpern, der Meibom-Drüsen, des Tränenfilms und -kanals, der Konjunktiva, des Limbus, aller Hornhautschichten, der Vorderkammer, der Iris, der Linse und mit besonderen Lupen auch der Retina durchgeführt werden. Zur vollständigen Diagnostik kommen aber trotz vielfältiger Einsatzmöglichkeiten der Spaltlampe meist noch weitere Untersuchungen zum Einsatz [41]. Die Abbildung 6 zeigt beispielhaft das Spaltlampenbild eines an einer Katarakt erkrankten Auges.

Für diese Dissertation war die Spaltlampenuntersuchung vor allem zur Detektion von Immunreaktionen von Bedeutung. Diese wurden anhand von Zellen beziehungsweise einem Tyndall-Effekt in der Vorderkammer mit oder ohne retrokorneale Präzipitate diagnostiziert [28].

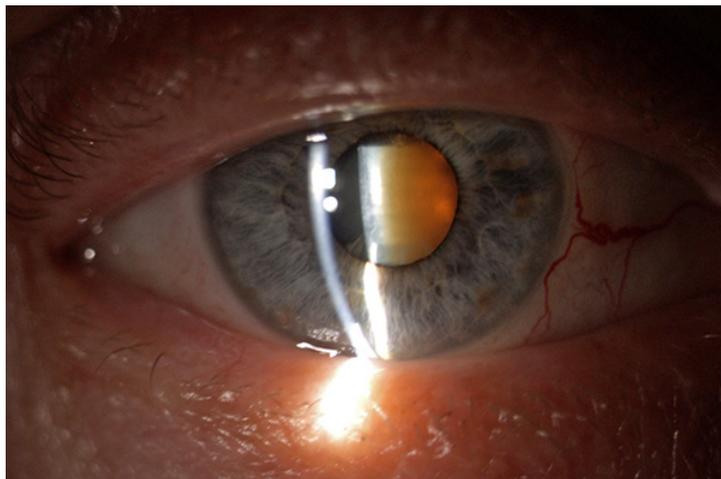


Abbildung 6: Spaltlampenuntersuchung einer fortgeschrittenen Katarakt (Bildquelle: <https://auge-online.de/diagnostik/spaltlampe>)

3.2.2. Spiegelmikroskop

Das Spiegelmikroskop wird im klinischen Alltag zur Diagnostik der Endothelzellschicht der Kornea angewendet. Die Möglichkeit der Darstellung der Endothelzellen beruht auf der Tatsache, dass der Brechungsindex der Zellen höher als der Brechungsindex des dahinter befindlichen Kammerwassers ist. So kann die Endothelzellschicht bei Beleuchtung durch eine Lichtquelle wie die einer Spaltlampe als Spiegel fungieren. Bei Vergrößerung des durch die Reflektion des Lichtes entstehenden Bildes werden die einzelnen Endothelzellen sichtbar. Dieses Prinzip wurde weiterentwickelt, so dass heute Geräte existieren, die kontaktlos funktionieren und zusätzlich eine Software beinhalten, die das automatische Fokussieren und Analysieren der Endothelzellen ermöglicht. Bei der Analyse erfolgt eine Zellzählung sowie

eine Auswertung der Zellform und -größe. Zusätzlich wird auch die zentrale Dicke der Hornhaut in μm ausgemessen. Die wichtigsten Parameter der Spiegelmikroskopie sind also die Zelldichte (CD) in Zellen pro mm^2 , der Polymegalismus (CV) in Prozent als Wert für die Größenvariation der Zellen und der Pleomorphismus beziehungsweise der Anteil hexagonaler Zellen (6A) in Prozent. Der Polymegalismus und der Pleomorphismus können auch durch eine manuelle Auswertung der Bilder der Endothelzellen beurteilt und anschließend zum Beispiel auf einer Skala von 0 bis 4 eingeschätzt werden. Die physiologische Endothelzelldichte liegt bei rund 2400 Zellen/ mm^2 . Bei Endothelzellverlust sinkt diese Zahl, während der Polymegalismus und der Pleomorphismus ansteigen [41]. Einen hohen Polymegalismus erkennt man an einem hohen CV-Wert, während ein hoher Pleomorphismus bei einem niedrigen 6A-Wert vorliegt. In der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes wird das Endothelmikroskop EM-3000 (Tomey GmbH Erlangen Germany) verwendet. Es liefert die postoperativen Daten zur Beurteilung der Endothelzellentwicklung nach PKP und DMEK [28]. Die Abbildung 7 stellt beispielhaft das Ergebnis einer spiegelmikroskopischen Untersuchung dar. Die Abbildung 8 zeigt hingegen die verschiedenen Stadien einer auch bei FED auftretenden Cornea guttata in der Spiegelmikroskopie.



Abbildung 7: Spiegelmikroskopie einer gesunden Kornea (Bildquelle: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5819094/>)

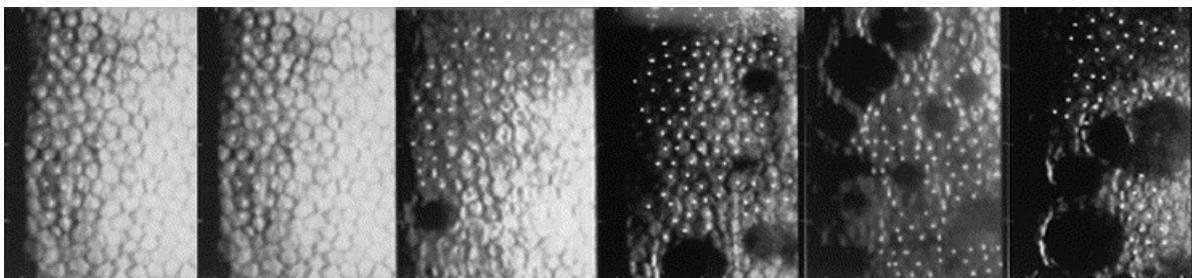


Abbildung 8: Spiegelmikroskopische Darstellung verschiedener Stadien von Cornea guttata (ganz links: gesunde Kornea) (Bildquelle: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161642005014636>)

3.2.3. Pentacam

Die kontaktlose Untersuchung mittels in Abbildung 9 dargestellter Pentacam (OCULUS Optikgeräte GmbH Wetzlar Germany) ermöglicht eine detaillierte Vermessung des vorderen Augenabschnittes. Die Messung erfolgt durch eine automatisch rotierende Scheimpflug-Kamera, welche ein 3D-Bild erstellt. Es lassen sich die Topographie der Hornhautoberfläche, die Hornhautdicke, der Kammerwinkel, das Kammervolumen, die Kammertiefe, die Zentralradien, die Linsendicke, die Linsentrübung und auch die Tomographie des vorderen Augenabschnittes ermitteln. Diese Untersuchung spielt eine wichtige Rolle in der Diagnostik des KK, des Glaukoms und im Rahmen von KPL und Katarakt-OPs [5]. In dieser Arbeit wurde nur die Dicke der Hornhaut über dem Pupillenzentrum einbezogen [28]. In einer Studie von S. Al-Ageel und A.M. Al-Muammar aus dem Jahr 2009 betrug die mit der Pentacam gemessene zentrale Hornhautdicke gesunder Augen durchschnittlich $552,6 \pm 36,8 \mu\text{m}$ [2].



Abbildung 9: Pentacam Untersuchungsapparat (Bildquelle: <https://www.augen-darmstadt.de/medizin-technik-it/pentacam>)

3.2.4. Visusbestimmung

Für die Bestimmung der Sehschärfe ist nach der Europäischen Norm EN ISO 8596 die Verwendung des Landoltrings (siehe Abbildung 10) vorgeschrieben. Dabei wird die zu erkennende Öffnung des Rings in Winkelminuten angegeben. Der Visus entspricht dem Kehrwert der kleinsten erkennbaren Öffnung [6]. In der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes wird routinemäßig die Visusbestimmung mittels Zahlenreihen auf Schrifttafeln durchgeführt. Im Rahmen dieser Disseration wurde sowohl der s.c. Visus (ohne Sehhilfe) als auch der c.c. Visus (mit bestmöglicher Korrektur) ausgewertet. Um die Visusanalyse auch an die subjektive Empfindung der Sehschärfe anzupassen, wurde für die Auswertung außerdem jeweils der logMAR Visus verwendet. Bei der Interpretation des logMAR Visus muss beachtet werden, dass ein niedriger Wert des logMAR Visus bedeutet, dass ein hoher Visus vorliegt.

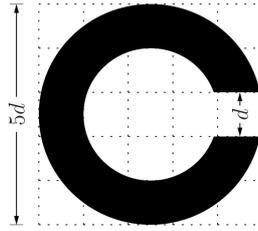


Abbildung 10: Landoltring zur Visusbestimmung (Bildquelle: <https://de.wikipedia.org/wiki/Landoltring>)

3.3. Statistische Auswertung

Zur Statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS 27.0.10 (IBM Corporation Armonk, USA) angewendet. Im ersten Schritt wurden die entsprechenden Daten hierfür aus den Datenbanken extrahiert und anonymisiert. Zusätzlich wurde aber zuvor auch ausgewertet, wie hoch der Anteil der FED jeweils insgesamt an den beiden Datenbanken war. Die Unterteilung nach OP-Technik wurde beibehalten, so dass zwischen zwei Gruppen unterschieden wurde: Die PKP-Gruppe und die DMEK-Gruppe. Die Gruppen wurden teils getrennt, teils zusammen betrachtet. Ein Vergleich der OP-Gruppen war möglich, da die beiden Gruppen sich in Bezug auf Alter-, Geschlechter- und Augenseitenverteilung nicht deutlich voneinander unterschieden. Dies wurde für nominalskalierte Daten mit dem Chi-Quadrat-Test und für quantitative Merkmale mit dem t-Test aufgedeckt.

Zunächst wurden jeweils die Patientenkohorten beschrieben. Dazu wurden deskriptive Verfahren wie Häufigkeit, Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung verwendet und verschiedene Parameter wie die OP-Technik, das Geschlecht, das Alter, die Augenseite, das OP-Datum, der Transplantatdurchmesser betrachtet. Für die DMEK-OPs, zu denen fünf Jahre postoperativ Daten vorlagen, wurde auch die Häufigkeit von Re-Bubbling ermittelt. Die deskriptive Analyse wurde separat für alle OPs und getrennt nach OP-Gruppe durchgeführt. Die beschriebenen Kohorten waren die Gesamtheit aller OPs, die OPs mit Immunreaktion und die OPs, zu denen nach fünf Jahren noch Untersuchungen vorlagen. Für die Testung auf einen Gruppenunterschied in Bezug auf das OP-Datum wurde ebenfalls der Chi-Quadrat-Test angewendet.

Weiter wurden auch die Zielparameter zunächst mittels deskriptiver Verfahren ausgewertet. Bei den Zielparametern handelte es sich um folgende Werte: CD, CV und 6A aus der Spiegelmikroskopie, die Hornhautdicke im Pupillenzentrum, der s.c. Visus und der c.c. Visus (jeweils logMAR). Diese Zielparameter wurden zu fünf verschiedenen Untersuchungszeitpunkten ausgewertet. Diese Zeitpunkte U1-U5 wurden bereits unter 3.1. Studienaufbau definiert. Allerdings wurden bei der Auswertung nicht alle Daten jedes Zielparameters zu jedem Zeitpunkt berücksichtigt. Da die präoperativen Daten aus der Spiegelmikroskopie nur die Situation der Endothelzellen des Empfängers abbilden und diese bei der KPL durch die Endothelzellen des Spenders ersetzt werden, wurden diese Daten nicht in die Analyse miteinbezogen. Für den Zielparameter CD konnte als präoperativer Wert stattdessen die Spenderendotheldichte aus den Unterlagen der Hornhautbank entnommen werden. Für die beiden anderen Zielparameter

aus der Spiegelmikroskopie bestand die Auswertung nur in der Betrachtung des postoperativen Verlaufs.

Für die OPs, auf die eine Immunreaktion folgte, wurde zusätzlich eine deskriptive Auswertung der Zielparameter zu den ebenfalls bereits definierten Zeitpunkten T1 und T2 durchgeführt. Wie viele Tage T1 und T2 jeweils von der Immunreaktion entfernt waren, wurde zusätzlich deskriptiv ausgewertet. Auf die jeweiligen deskriptiven Auswertungen der Zielparameter folgten Tests, die signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Ergebnissen aufdecken sollten.

Gruppenunterschiede sowie Unterschiede zwischen Zeitpunkten innerhalb der Gruppen wurden für die Endothelzellparameter sowie für die Hornhautdicke und den Visus zu U1-4 mit den Tests der Zwischen- und Innersubjektkontraste berechnet. Anschließend erfolgte jeweils ein paarweiser Vergleich. Die zum Zeitpunkt U5 erhobenen Daten wurden wiederum mit dem Mann-Whitney-U-Test bzw. dem t-Test auf einen Gruppenunterschied überprüft. Für die Ergebnisse der Zielparameter zu T1 und T2 wurde ebenfalls getestet, ob es einen Gruppenunterschied gab. Dazu wurde der t-Test angewendet. Weiter wurden die Differenzen zwischen T1 und T2 errechnet und deskriptiv dargestellt sowie mit dem gepaarten t-Test auf Signifikanz getestet. Außerdem wurden diese Differenzen mittels t-Test auf einen Gruppenunterschied geprüft.

Weiterhin erfolgte eine Analyse des Auftretens von Immunreaktionen. Hierzu wurde als erstes ermittelt, wie häufig Immunreaktionen in den beiden OP-Gruppen auftraten. Diese deskriptive Auswertung beinhaltete absolute und relative Häufigkeiten. Die Immunreaktionen wurden in der PKP-Gruppe unterteilt in akut-diffuse und chronisch-fokale Immunreaktionen. Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde nach einem Gruppenunterschied für die Wahrscheinlichkeit eine Immunreaktion zu erleiden geforscht. Dies wurde auch gesondert für die Fünf-Jahre-Postoperativ-Kohorte durchgeführt. Weiter wurden für die Immunreaktionen der beiden OP-Gruppen Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Diese Analysen wurden sowohl für alle OPs als auch nur für solche, auf die eine Immunreaktion folgte, durchgeführt. Dabei wurde unter anderem jeweils der nichtparametrische Kaplan-Meier-Schätzer verwendet, die jeweilige Mediane Ereignisfreie Zeit soweit möglich ermittelt sowie eine grafische Darstellung für beide Gruppen in Kaplan-Meier-Kurven durchgeführt. Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Gruppen wurden zudem mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen. Zur Beurteilung des zeitlichen Rahmens der Immunreaktionen wurden die akut-diffusen und die chronisch-fokalen Immunreaktionen zusammengefasst und für jede OP nur die erste Immunreaktion als Ereignis gewertet, falls sich nach einer OP mehrere Immunreaktionen ereigneten. Ergänzend wurde ermittelt, ob es OPs gab, nach denen wiederholte Immunreaktionen beobachtet werden konnten. Da nur ein solcher Fall auftrat, wurde dieser genauer betrachtet.

Bei allen statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau (Alpha-Fehler) von 5% festgelegt. Bei einem Wert von $p < 0,05$ bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Stichproben. Zur Erstellung der den Ergebnissen entsprechenden Grafiken wurde ebenfalls SPSS sowie Microsoft-Excel verwendet. Als Zitierhilfe für diese Dissertation diente das Literaturverwaltungsprogramm Zotero

6.0.23 (Roy Rosenzweig Center for History and New Media der George Mason University Fairfax, USA) [28].

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung von Patientenkohorte und Operationen

In die Studie wurden insgesamt 962 OPs an 700 Patienten eingeschlossen. Bei diesen OPs handelte es sich um 225 (23,4%) PKP- und 737 (76,6%) DMEK-OPs. Die PKP-OPs wurden an 192 (27,4%) und die DMEK-OPs an 508 (72,6%) der insgesamt 700 Patienten durchgeführt. Insgesamt waren 375 (53,6%) Patienten weiblich und 325 (46,4%) männlich. Für das Alter aller Patienten konnte ein Mittelwert von $69,7 \pm 9,4$ Jahren (Median: 71 Jahre, Range 38-95 Jahre) ermittelt werden. Von den 962 OPs fanden 501 (52,1%) am rechten und 461 (47,9%) am linken Auge statt. Alle Patienten waren an FED erkrankt. Der Anteil der FED an allen Indikationen der in den Datenbanken erfassten OPs betrug 27,4% (insgesamt 8,7% in der PKP-Datenbank (hier 19% bis 2013 und 8,2% ab 2013) und 80% in der DMEK-Datenbank) [28].

Innerhalb der PKP-Gruppe waren 107 (55,7%) Personen weiblich und 85 (44,3%) männlich, während in der DMEK-Gruppe 268 (52,8%) weiblich und 240 (47,2%) männlich waren. Für das Alter in der PKP-Gruppe konnte ein Mittelwert von $70,1 \pm 9,7$ Jahren (Median: 72 Jahre, Range: 41-91 Jahre) ermittelt werden. In der DMEK-Gruppe lag der Mittelwert für das Alter hingegen bei $69,6 \pm 9,3$ Jahren (Median: 70 Jahre, Range: 38-95 Jahre). Unter den 225 PKP-OPs wurden 123 (54,7%) am rechten und 102 (45,3%) am linken Auge durchgeführt. In der DMEK-Gruppe wurde 378-mal (51,3%) das rechte Auge und 359-mal (48,7%) das linke Auge operiert. Die beiden OP-Gruppen ließen sich statistisch vergleichen, da sie sich in Bezug auf das Geschlecht ($p=0,498$), das Alter ($p=0,508$) und die Augenseite ($p=0,402$) nicht statistisch signifikant voneinander unterscheiden. Die untenstehende Tabelle 1 fasst die Demographien der beiden OP-Gruppen nochmals zusammen [28].

		PKP	DMEK
GESCHLECHT	<i>Weiblich</i>	n=107 55,7%	n=268 52,8%
	<i>Männlich</i>	n=85 44,3%	n=240 47,2%
ALTER [JAHRE]		$70,1 \pm 9,7$ 41-91	$69,6 \pm 9,3$ 38-95
AUGE	<i>Rechts</i>	n=123 54,7%	n=378 51,3%
	<i>Links</i>	n=102 45,3%	n=359 48,7%

Tabelle 1: Demographie der Operations-Gruppen. Deskriptive Darstellung demographischer Daten bei perforierender Keratoplastik (PKP) und Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (n=absolute Anzahl; für das Alter: erste Zeile: Mittelwert \pm Standardabweichung, zweite Zeile: Spannweite) [28]

Die OPs in der PKP-Gruppe wurden zwischen dem 28.06.2007 und dem 06.09.2019 durchgeführt, während in der DMEK-Gruppe zwischen dem 25.07.2013 und dem 27.08.2020 operiert wurde. Die in Abbildung 11 gezeigte Verteilung des OP-Datums macht deutlich, dass die PKP als Mittel der Wahl zur Operation der FED in der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes ab 2013 stetig von der DMEK abgelöst wurde [28].

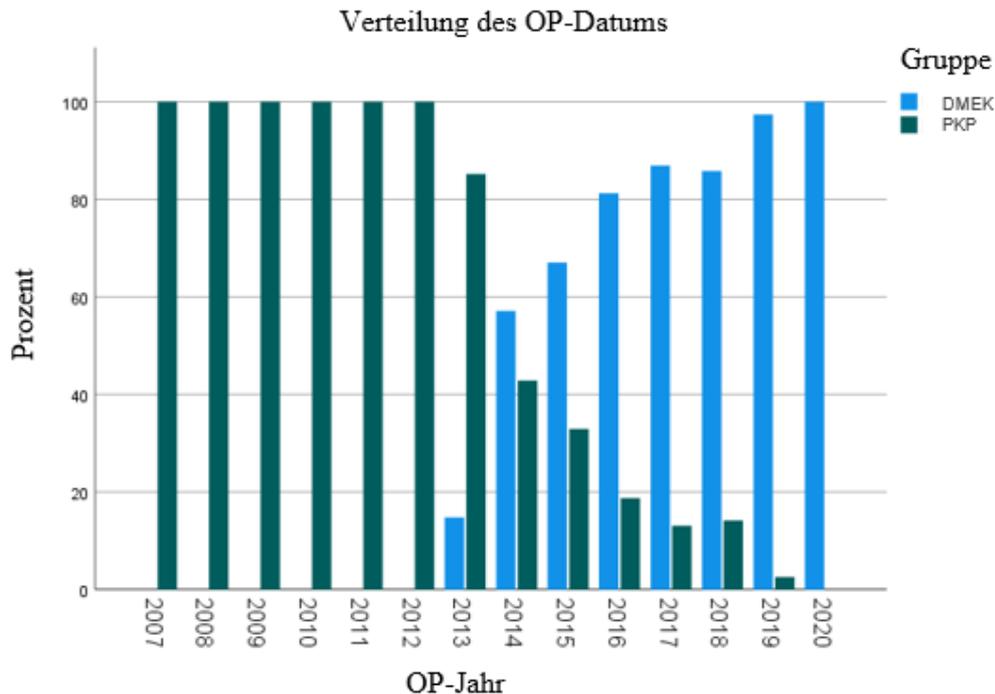


Abbildung 11: Verteilung des Operations-Datums nach Jahren für die **perforierende Keratoplastik (PKP)** (grün) und die **Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)** (blau) [28]

In der PKP-Gruppe betrug der durchschnittliche Transplantatdurchmesser $7,9 \pm 0,3$ mm (Median: 8,1mm, Range: 7,1-8,6mm), während in der DMEK-Gruppe immer ein Durchmesser von 7,5 mm gewählt wurde [28].

4.2. Immunreaktionen

4.2.1. Häufigkeiten der Immunreaktionen

Insgesamt traten im beobachteten Zeitraum von knapp 83 Monaten ab OP-Datum 54 Immunreaktionen bei 53 OPs auf. Das ergab einen Anteil der OPs mit stattgehabter IAR von 5,6% an allen OPs. Von diesen Immunreaktionen ereigneten sich 21 nach einer PKP und 33 nach einer DMEK. In der PKP-Gruppe lag die Wahrscheinlichkeit für mindestens eine Immunreaktion mit 8,9% signifikant höher als in der DMEK-Gruppe mit 4,5% ($p=0,011$) [28].

Im Gegensatz zur DMEK-Gruppe konnten die Immunreaktionen der PKP-Gruppe weiter in 15 (71,4%) akut-diffuse und 6 (28,6%) chronisch-fokale IAR unterteilt werden. In dieser Gruppe lag die Wahrscheinlichkeit für eine akut-diffuse Abstoßung bei 6,7%, beziehungsweise bei 2,7% für eine chronisch-

fokale Abstoßung. Es gab zudem eine PKP-OP, nach der sich zunächst eine akut-diffuse und anschließend eine chronisch-fokale Immunreaktion entwickelte, sodass sich in der PKP-Gruppe nur 20 statt 21 OPs mit nachfolgender IAR befanden [28].

In der DMEK-Gruppe gab es außerdem einen Patienten, der an beiden operierten Augen jeweils eine Immunreaktion erlitt, sodass insgesamt nur 52 Patienten eine IAR hatten [28].

Bezogen auf die OPs, nach denen mindestens eine IAR beobachtet wurde, konnten 30 (56,6%) weiblichen und 23 (43,4%) männlichen Patienten zugeordnet werden. Innerhalb der PKP-Gruppe waren 10 (50%) der Patienten mit einer Immunreaktion weiblich und 10 (50%) männlich, während in der DMEK-Gruppe 19 (59,4%) der Patienten mit einer IAR weiblich und 13 (40,6%) männlich waren. Der Altersdurchschnitt lag insgesamt bei $70,7 \pm 7,4$ Jahren (Median: 71 Jahre, Range 56-86). In der PKP-Gruppe konnte ein Mittelwert von $69,3 \pm 7,6$ Jahren (Median: 71,5 Jahre, Range: 57-84) ermittelt werden. In der DMEK-Gruppe lag der Mittelwert für das Alter der Patienten mit einer IAR hingegen bei $71,4 \pm 7,2$ Jahren (Median: 70,5 Jahre, Range: 56-86). Weiter waren von allen Augen, die eine Immunreaktion aufwiesen, insgesamt 23 (43,4%) rechte Augen und 30 (56,6%) linke Augen. In der PKP-Gruppe waren 9 (45 %) der Augen mit Immunreaktion rechte und 11 (55%) linke Augen. Entsprechend wurden in der DMEK-Gruppe 14 (42,4%) rechte und 19 (57,6%) linke Augen gezählt. Auch in der Kohorte mit Immunreaktionen unterschieden sich die OP-Gruppen in Bezug auf Geschlecht ($p=0,57$), Alter ($p=0,273$) und Augenseite ($p=1,0$) nicht statistisch signifikant.

4.2.2. Zeitlicher Rahmen der Immunreaktionen

In der Abbildung 12 sind die Kaplan-Meier-Kurven für ausschließlich solche PKP- und DMEK-OPs dargestellt, bei welchen eine Immunreaktion auftrat. Die Kurve beginnt mit der ersten beobachteten IAR und endet mit der letzten Immunreaktion im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 1951 ± 1191 Tagen beziehungsweise etwa 64 ± 39 Monaten. Die Kurven zeigen, wann sich die Abstoßungsreaktionen in der jeweiligen OP-Gruppe ereigneten. In der Grafik sowie in den damit verbundenen Berechnungen wurde die zweite Immunreaktion, die bei einer der PKP-OPs auftrat, nicht berücksichtigt.

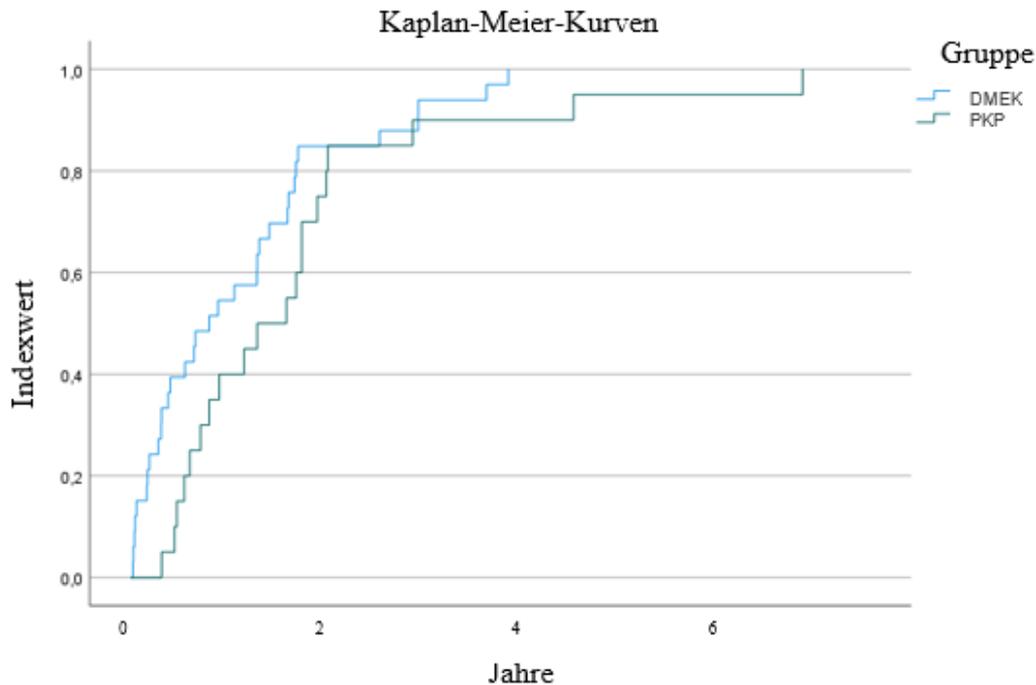


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für die Operationen der **perforierenden Keratoplastik (PKP)** (grün) und der **Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)** (blau), bei denen eine Immunreaktion auftrat (Ereignis=Immunreaktion, Beobachtungszeitraum: 64 ± 39 Monate)

Insgesamt vergingen zwischen allen IAR und den ihr vorausgehenden OPs im Schnitt $441,1 \pm 59,1$ Tage (95%-KI [325,4-557]). Der Median der immunreaktionsfreien Zeit lag hier bei 350 Tagen, also bei einem knappen Jahr (95%-KI [197,8-502,2]), die Spannweite lag bei 6-2272 Tagen [28].

Betrachtet man nur die PKP-Gruppe lagen durchschnittlich $565,7 \pm 116,1$ Tage (95%-KI [338,2-793,2]) zwischen den Immunreaktionen und den vorausgegangenen OPs. Der Median der immunreaktionsfreien Zeit betrug hier 427 Tage (95%-KI [113,6-740,4]) beziehungsweise etwa 14 Monate, die Spannweite hingegen 104-2272 Tage [28]. Nach etwa einem halben Jahr (180 Tage) hatten in dieser Gruppe schon 20% der IAR stattgefunden, nach etwa einem Jahr (383 Tage) 45% und nach etwas mehr als 2,5 Jahren (953 Tage) 90%. Unterteilt nach Art der Immunreaktion wurde festgestellt, dass in der PKP-Gruppe für die akut-diffusen Abstoßungen der Mittelwert entsprechend bei $608,6 \pm 585,3$ Tagen (Median: 427 Tage, Range: 104-2272 Tage) lag. Gleichzeitig wurde für die chronisch-fokalen Reaktionen in derselben Gruppe ein Mittelwert von $478 \pm 229,1$ Tagen (Median: 568,5 Tage, Range: 147-683 Tage) ermittelt. In der Kaplan-Meier-Analyse wurden die akut-diffusen und die chronisch-fokalen IAR jedoch zusammengefasst.

In der DMEK-Gruppe vergingen im Schnitt $365,8 \pm 61,6$ Tage (95%-KI [245-486,6]) bis eine Immunreaktion auftrat. Der Median der immunreaktionsfreien Zeit lag bei 265 Tagen (95%-KI [77,1-452,9]), also bei etwa neun Monaten, das Minimum bei 6 Tagen und das Maximum bei 1277 Tagen [28]. In dieser OP-Gruppe hatten nach einem halben Jahr (183 Tage) bereits 42,4% der Immunreaktionen stattgefunden, nach etwa einem Jahr (350 Tage) 57,6% und nach etwas mehr als 2,5 Jahren (971 Tage) 90,9%.

Die Abstände zwischen dem OP-Datum und der ersten IAR unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden OP-Gruppen ($p=0,095$) [28].

Für beide OP-Gruppen konnten zudem die in der Abbildung 13 dargestellten Kaplan-Meier-Kurven erstellt werden, welche alle OPs miteinbeziehen. Diese zeigen, wie sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer ersten Immunreaktion über den Untersuchungszeitraum entwickelte. Der Beginn des Untersuchungszeitraumes wurde jeweils mit dem Tag der KPL definiert, der Beobachtungszeitraum umfasste hier durchschnittlich 1632 ± 969 Tage, also etwa 54 ± 32 Monate [28].

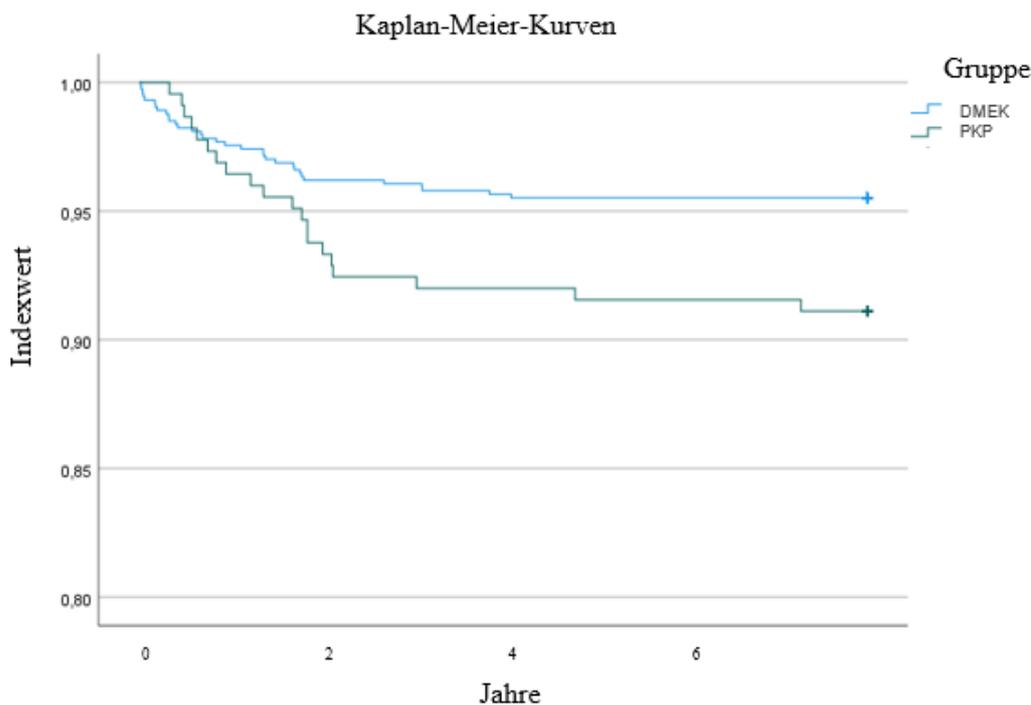


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven, die die Wahrscheinlichkeit nach **perforierender Keratoplastik (PKP)** (grün) oder **Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)** (blau) keine Immunreaktion zu erleiden, anzeigen (Ereignis=Immunreaktion, Beobachtungszeitraum: 54 ± 32 Monate) [28]

Im Vergleich der beiden OP-Gruppen im Log-Rank-Test zeigte sich eine mit $p=0,012$ statistisch signifikant höhere Rate von Immunreaktionen in der PKP-Gruppe. Die Abbildung 13 zeigt für die PKP-Gruppe nach etwa einem Jahr eine Wahrscheinlichkeit von 4% und nach etwa drei Jahren eine Wahrscheinlichkeit von 8% für eine Immunreaktion. Bei der DMEK-Gruppe lag dieser Wert hingegen bei 2,6% nach etwa einem Jahr und bei 4,3% nach etwa drei Jahren [28].

Bei der PKP-OP, nach der zwei IAR auftraten, lag knapp ein Jahr (384 Tage) zwischen den beiden Immunreaktionen.

4.2.3. Auswirkungen der Immunreaktionen auf die Zielparameter

Insgesamt gab es in der PKP-Gruppe 13 und in der DMEK-Gruppe 21 OPs, zu denen zumindest für einen der Zielparameter vor der Immunreaktion (T1) und mindestens sechs Wochen nach der

Immunreaktion (T2) Untersuchungsergebnisse vorlagen. In der PKP-Gruppe lag dabei T1 durchschnittlich $93,9 \pm 69,7$ Tage (Median: 90 Tage) vor der IAR und T2 durchschnittlich $401,4 \pm 382,3$ Tage (Median: 266 Tage) nach der IAR. In der DMEK-Gruppe war T1 durchschnittlich $51,1 \pm 51,8$ Tage (Median: 42 Tage) vor der Immunreaktion und T2 durchschnittlich $315,9 \pm 260,8$ Tage (Median: 219 Tage) nach der Immunreaktion [28]. Die Tabelle 2 zeigt die deskriptive Auswertung der Zielparameter Endothelzelldichte (CD), Polymegalismus (CV), Pleomorphismus beziehungsweise Anteil hexagonaler Endothelzellen (6A), Hornhautdicke im Pupillenzentrum sowie s.c. Visus (logMAR) und c.c. Visus (logMAR) für den Zeitpunkt vor der Immunreaktion und den Zeitpunkt nach der Immunreaktion jeweils für die beiden OP-Gruppen sowie zusätzlich die Differenzen dieser Parameter zwischen T2 und T1 anteilig an T1 in Prozent. Für die Differenzbildung konnten nur solche OPs einbezogen werden, die zu T1 und zu T2 Untersuchungsergebnisse für den jeweiligen Parameter vorzuweisen hatten. Für die deskriptiven Ergebnisse zu T1 und zu T2 konnten hingegen auch solche OPs eingeschlossen werden, zu denen es nur zu T1 oder zu T2 eine Messung gab. Daher bilden die Differenzen der Tabelle auch nicht die Differenzen ab, die sich aus den in der Tabelle angegebenen Werten für T1 und T2 ergeben würden. Außerdem konnte für den Pleomorphismus der DMEK-Gruppe zu T2 aufgrund mangelnder Untersuchungsergebnisse keine Auswertung erfolgen.

	PKP			DMEK		
	T1	T2	Diff. [%]	T1	T2	Diff. [%]
CD [Zellen/mm ²]	1982,7 ± 304,3 n=11	1426,9 ± 297,7 n=13	(-27,4) ± 22,7 n=11 (-42,5)-(-12,1)	1968,1 ± 409,1 n=9	1349,6 ± 650,9 n=11	(-30,1) ± 64,4 n=9 (-133,4)-71,5
CV [%]	63,2 ± 15,5 n=13	52 ± 17,5 n=10	(-11,9) ± 39,3 n=10 (-40)-16,3	65,2 ± 25,6 n=11	77 ± 46,4 n=9	54,1 ± 83,9 n=9 (-79,4)-187,6
6A [%]	36,1 ± 33,5 n=11	38,7 ± 15,8 n=6	27,2 ± 65,2 n=4 (-76,7)-131,2	23,2 ± 13,1 n=6		
Pachy [μm]	581,4 ± 91,4 n=13	608,3 ± 87,8 n=12	8,5 ± 19,8 n=12 (-4)-21,1	670,8 ± 154,6 n=21	627,3 ± 94,8 n=21	(-6,5) ± 27,5 n=21 (-19)-6,1
s.c. Visus (logMAR)	0,8 ± 0,3 n=5	1 ± 0,4 n=6	(-21,9) ± 76,8 n=2 (-701,8)-657,9	0,9 ± 0,3 n=9	0,7 ± 0,3 n=16	0 ± 34 n=6 (-45,3)-34
c.c. Visus (logMAR)	0,3 ± 0,3 n=10	0,5 ± 0,3 n=11	116,6 ± 155,5 n=9 (-38,9)-233,2	0,7 ± 0,4 n=17	0,5 ± 0,2 n=16	(-31,3) ± 62,7 n=15 (-62,7)-15,7

Tabelle 2: Zielparameter vor und nach Immunreaktion. **Endothelzelldichte CD** [Zellen/mm²], **Polymegalismus** anhand des CV-Wertes [%], **Pleomorphismus** anhand des 6A-Wertes [%], **Hornhautdicke im Pupillenzentrum** [μm], **sine correctione Visus (logMAR)** [dimensionslos] und **cum correctione Visus (logMAR)** [dimensionslos] vor und nach Immunreaktion sowie Differenzen dieser Parameter zwischen den Zeitpunkten [%] bei **perforierender Keratoplastik (PKP)** und **Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)** (jeweils erste Zeile: Mittelwert ± Standardabweichung, zweite Zeile: Anzahl Operationen, dritte Zeile: 95%-KI für Differenzen; T1=Vor Immunreaktion, T2=Mindestens 6 Wochen nach Immunreaktion, Diff.=T2-T1 als Anteil von T1) [28]

Die Endothelzellparameter Endothelzelldichte (CD), Polymegalismus (CV) und Pleomorphismus (6A) unterschieden sich jeweils zu T1 und T2 nicht signifikant zwischen den OP-Gruppen. Die Endothelzell-dichte war in der PKP-Gruppe zu T1 durchschnittlich um $14,6 \pm 159,4$ Zellen/mm² (95%-KI [(-349,6)-320,4]) größer als in der DMEK-Gruppe (p=0,928). Auch zu T2 war die Zelldichte in der PKP-Gruppe durchschnittlich größer als in der DMEK-Gruppe (p=0,723). Mit $77,2 \pm 212,9$ Zellen/mm² (95%-KI [(-535,5)-381]) hatte sich die Differenz zwischen den Gruppen zu T2 noch vergrößert. Der Polymegalismus war zu T1 in der PKP-Gruppe um $2,0 \pm 8,9$ Prozentpunkte (95%-KI [(-16,8)-20,7]) kleiner als in der DMEK-Gruppe (p=0,828). Zu T2 war der Polymegalismus in der PKP-Gruppe um $25,0 \pm 15,8$ Prozentpunkte (95%-KI [(-8,2)-58,2]) kleiner als in der DMEK-Gruppe, sodass sich auch hier die Differenz zu T2 zwischen den Gruppen vergrößert hatte (p=0,131). Für den Prozentsatz hexagonaler Zellen konnte der Gruppenvergleich nur für T1 durchgeführt werden. Hier überragte die PKP-Gruppe die DMEK-

Gruppe mit durchschnittlich $12,9 \pm 11,4$ Prozentpunkten (95%-KI $[(-37,4)-11,5]$) ($p=0,277$). Der Pleomorphismus war also vor Immunreaktion ebenfalls in der DMEK-Gruppe höher.

In der PKP-Gruppe war der Unterschied zwischen T1 und T2 nur für die Endothelzellichte mit $(-543) \pm 450,1$ Zellen/ mm^2 (95%-KI $[(-845,4)-(-240,6)]$) signifikant ($p=0,003$). Die Endothelzellichte sank bei der PKP also um $27,4 \pm 22,7\%$ (95%-KI $[(-42,5)-(-12,1)]$) mit der IAR. Der Polymegalismus ($p=0,366$) und der Pleomorphismus ($p=0,468$) sanken ebenfalls. In der DMEK-Gruppe war der Unterschied zwischen T1 und T2 hingegen für keinen der Parameter statistisch signifikant (CD: $p=0,407$; CV: $p=0,287$), die Endothelzellichte sank hier nach Immunreaktion, während der Polymegalismus stieg [28].

Auch zeigten sich für die Endothelzellichte ($p=0,988$) und den Polymegalismus ($p=0,219$) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den errechneten Differenzen (T2-T1) der beiden OP-Gruppen, wobei der absolute Endothelzellverlust durch die IAR in der DMEK-Gruppe um $9,3 \pm 590,1$ Zellen/ mm^2 (95%-KI $[(-1764,6)-1783,1]$) größer war als in der PKP-Gruppe und sich der Polymegalismus in den beiden OP-Gruppen unterschiedlich verhielt.

Die Hornhautdicke im Pupillenzentrum unterschied sich weder zu T1 ($p=0,069$) noch zu T2 ($p=0,565$) statistisch signifikant zwischen den OP-Techniken. Zu T1 war die Hornhaut in der DMEK-Gruppe durchschnittlich um $89,4 \pm 47,5$ μm (95%-KI $[(-7,2)-186,1]$) dicker als in der PKP-Gruppe. Auch zu T2 war die Hornhaut in der DMEK-Gruppe im Durchschnitt noch um $19,1 \pm 32,7$ μm (95%-KI $[(-48,4)-86,5]$) dicker.

Die Hornhautdicke in der PKP-Gruppe stieg nach IAR, während sie in der DMEK-Gruppe sank. Der Unterschied der Differenzen der beiden OP-Gruppen war aber nicht statistisch signifikant ($p=0,131$). Auch die Veränderung der Hornhautdicke zwischen T1 und T2 war in keiner der beiden OP-Gruppen statistisch signifikant (PKP: $p=0,164$; DMEK: $p=0,293$) [28].

Die beiden OP-Techniken unterschieden sich in Bezug auf den s.c. Visus (logMAR) zu T1 nicht statistisch signifikant voneinander ($p=0,949$). Die DMEK-Gruppe verzeichnete hier einen durchschnittlich um nur $0,01 \pm 0,2$ höheren logMAR Visus als die PKP-Gruppe (95%-KI $[(-0,4)-0,4]$). Nach den IAR (T2) war der Wert in der DMEK-Gruppe jedoch signifikant um $0,4 \pm 0,2$ kleiner als in der PKP-Gruppe (95%-KI $[0-0,7]$) ($p=0,036$). Der unkorrigierte Visus war also vor den Immunreaktionen bei der PKP unwesentlich höher als bei der DMEK, während sich dieses Verhältnis nach den Abstoßungen umkehrte und signifikant wurde.

Der c.c. Visus (logMAR) war zu T1 in der DMEK-Gruppe signifikant um $0,3 \pm 0,2$ höher als in der PKP-Gruppe (95%-KI $[(-0,3)-0,4]$) ($p=0,024$), der bestkorrigierte Visus lag also ebenfalls vor den IAR in der PKP-Gruppe über dem der DMEK-Gruppe. Zu T2 war der Wert hingegen in der PKP-Gruppe um $0,02 \pm 0,1$ größer als in der DMEK-Gruppe (95%-KI $[(-0,2)-0,2]$) ($p=0,829$), so dass auch der bestkorrigierte Visus nach den Immunreaktionen in der DMEK-Gruppe höher war.

Die OP-Arten unterschieden sich in Bezug auf die Differenzen (T2-T1) des s.c. Visus (logMAR) nicht statistisch signifikant ($p=0,578$). Für den c.c. Visus (logMAR) waren diese Differenzen hingegen zwischen den beiden OP-Gruppen signifikant verschieden ($p=0,025$), da der c.c. Visus (logMAR) in der PKP-Gruppe stieg, während er in der DMEK-Gruppe sank. Der bestkorrigierte Visus sank bei der PKP also mit den IAR, während er bei der DMEK stieg. Weiter war die Veränderung des logMAR Visus zwischen T1 und T2 in keiner der beiden OP-Gruppen und weder für den s.c. Visus noch für den c.c. Visus statistisch signifikant (PKP: $p=0,737$ und $p=0,102$; DMEK: $p=0,927$ und $p=0,157$).

4.3. Endothelzellverlust nach Keratoplastik

4.3.1. Deskriptive Auswertung

Die Tabelle 3 zeigt die deskriptive Auswertung der Endothelzellparameter Endothelzelldichte (CD), Polymegalismus (CV) und Pleomorphismus (6A) für die Untersuchungszeitpunkte U1-4 [28].

	<i>PKP</i>				<i>DMEK</i>			
	<i>U1</i>	<i>U2</i>	<i>U3</i>	<i>U4</i>	<i>U1</i>	<i>U2</i>	<i>U3</i>	<i>U4</i>
CD [Zellen /mm ²]	2339 ± 338,8 n=210	1946,9 ± 365,6 n=137	1839,6 ± 379,4 n=154	1631,7 ± 485,5 n=206	2609,2 ± 273,4 n=720	1643,2 ± 411 n=478	1438,9 ± 471,9 n=487	1298,1 ± 471,5 n=364
CV [%]		51,6 ± 20,2 n=137	47 ± 14,1 n=153	50,2 ± 17,3 n=204		52,4 ± 16,2 n=478	49,6 ± 14,7 n=487	49,1 ± 15 n=364
6A [%]		47,6 ± 17,6 n=91	47 ± 17,2 n=115	40,9 ± 14,4 n=137		37,5 ± 13,9 n=274	36,6 ± 12,8 n=352	36,4 ± 13,2 n=281

Tabelle 3: Endothelzellparameter prä- und postoperativ. **Endothelzelldichte CD** [Zellen/mm²], **Polymegalismus** anhand des CV-Wertes [%] und **Pleomorphismus** anhand des 6A-Wertes [%] zu vier Untersuchungszeitpunkten bei **perforierender Keratoplastik (PKP)** und **Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)** (jeweils erste Zeile: Mittelwert ± Standardabweichung, zweite Zeile: Anzahl Operationen; U1=Präoperativ, U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ) [28]

4.3.2. Endothelzelldichte

In die Analyse der Endothelzelldichte wurden 94 PKP- und 193 DMEK-OPs eingeschlossen, für die zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine Endothelzelldichte vorlag. Insgesamt war die Zelldichte in der PKP-Gruppe signifikant um $169,5 \pm 32,2$ Zellen/mm² höher als in der DMEK-Gruppe (95%-KI [106,1-232,9]) ($p<0,0001$). Bei beiden OP-Techniken nahm die Endothelzelldichte mit zunehmenden Follow-up signifikant ab (jeweils $p<0,0001$) [28]. Aufgrund dieses Ergebnisses zeigt die Tabelle 4 detailliert,

wie groß der absolute Zellverlust jeweils zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten in den beiden OP-Gruppen war (jeweils $p < 0,0001$). Hier zeigt sich, dass die Abnahme der Zelldichte jeweils kurz nach der KPL am größten war.

	<i>U1-U2</i>	<i>U2-U3</i>	<i>U3-U4</i>
PKP	398,4 ± 49,3 300,5-496,3	145,2 ± 36,6 72,6-217,8	182,9 ± 48,4 86,7-279,1
DMEK	855,5 ± 26,8 802,7-908,3	214,9 ± 26,3 163,1-266,7	265,6 ± 27,4 211,5-319,7

Tabelle 4: Endothelzellendifferenzen zwischen Untersuchungszeitpunkten. Differenzen der **Endothelzell-dichte** CD [Zellen/mm²] zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1-4 für die Operationen der **perforierenden Keratoplastik (PKP)** und der **Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)** (jeweils erste Zeile: Mittelwert ± Standardabweichung, zweite Zeile: 95%-KI; U1=Präoperativ, U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ)

Die Abbildung 14 zeigt den Verlauf der Mittelwerte der Endothelzelldichte (CD) über die vier Beobachtungszeitpunkte für die beiden OP-Techniken. Da der frühe Endothelzellverlust zwischen der präoperativen Spenderendothelzell-dichte und dem Zeitpunkt sechs Wochen nach der OP in der DMEK-Gruppe stärker war als in der PKP-Gruppe, unterschied sich der longitudinale Verlauf der Endothelzell-dichte signifikant zwischen den beiden OP-Arten ($p < 0,0001$) [28].

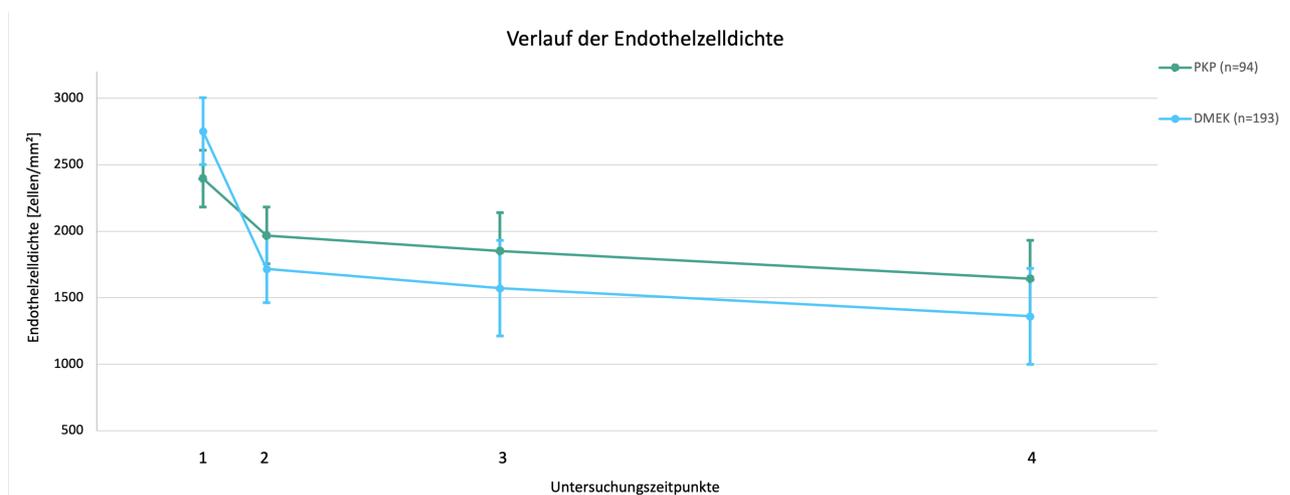


Abbildung 14: Verlauf der Mittelwerte der **Endothelzell-dichte** CD [Zellen/mm²] über die vier Beobachtungszeiträume U1-4 für die **perforierende Keratoplastik (PKP)** (grün) und die **Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)** (blau) (U1=Präoperativ, U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ) [28]

4.3.3. Endothelzellmorphologie

In die Analyse der Endothelzellmorphologie wurden für den Polymegalismus 99 PKP- und 193 DMEK-OPs und für den Pleomorphismus 50 PKP- und 72 DMEK-OPs eingeschlossen [28].

Die OP-Gruppen unterschieden sich in Bezug auf den mittleren Polymegalismus nicht signifikant ($p=0,13$), durchschnittlich lag der CV-Wert aber in der DMEK-Gruppe um $1,9 \pm 1,3$ Prozentpunkte höher als in der PKP-Gruppe (95%-KI $[(-0,6)-4,4]$). In der PKP-Gruppe veränderte sich der Polymegalismus insgesamt nicht signifikant ($p=0,537$) mit zunehmendem Follow-up. Da der Polymegalismus in der DMEK-Gruppe aber postoperativ statistisch signifikant sank ($p<0,0001$), unterschied sich der longitudinale Verlauf der beiden OP-Arten in Bezug auf den Polymegalismus signifikant ($p=0,033$) [28]. Weil die Abnahme des CV-Wertes für die DMEK zwischen allen Untersuchungszeitpunkten signifikant war, zeigt die Tabelle 5 diese jeweilige Differenz zwischen jedem Untersuchungszeitpunkt und dem darauffolgenden Untersuchungszeitpunkt. Folgende Signifikanzen wurden dabei für die CV-Abnahme zwischen den Untersuchungszeitpunkten errechnet: U2 zu U3 mit $p=0,003$, U2 zu U4 mit $p<0,0001$ und U3 zu U4 mit $p=0,038$.

	<i>U2-U3</i>	<i>U3-U4</i>
DMEK	$3,2 \pm 1,1$ 1,1-5,4	$2,3 \pm 1,1$ 0,1-4,5

Tabelle 5: Differenzen des Polymegalismus zwischen Untersuchungszeitpunkten für die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. Differenzen des **Polymegalismus** angegeben als CV-Wert [%] zwischen den Untersuchungszeitpunkten U2-4 für die Operationen der **Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)** (jeweils erste Zeile: Mittelwert \pm Standardabweichung, zweite Zeile: 95%-KI; U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ)

Der Prozentsatz hexagonaler Zellen lag durchschnittlich in der PKP-Gruppe signifikant um $5,9 \pm 1,5$ Prozentpunkte höher als in der DMEK-Gruppe (95%-KI $[2,9-9]$) ($p<0,0001$) [28]. Für den Pleomorphismus konnte für beide OP-Arten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungszeitpunkten festgestellt werden (PKP: $p=0,367$; DMEK: $p=0,11$). Der longitudinale Verlauf des Pleomorphismus war auch nicht zwischen den beiden OP-Techniken verschieden ($p=0,283$).

Die Abbildung 15 stellt den Verlauf des Polymegalismus anhand der Mittelwerte von CV über die drei postoperativen Untersuchungszeitpunkte getrennt nach OP-Gruppe dar. Die Abbildung 16 zeigt dies für den Pleomorphismus anhand des 6A-Wertes [28].

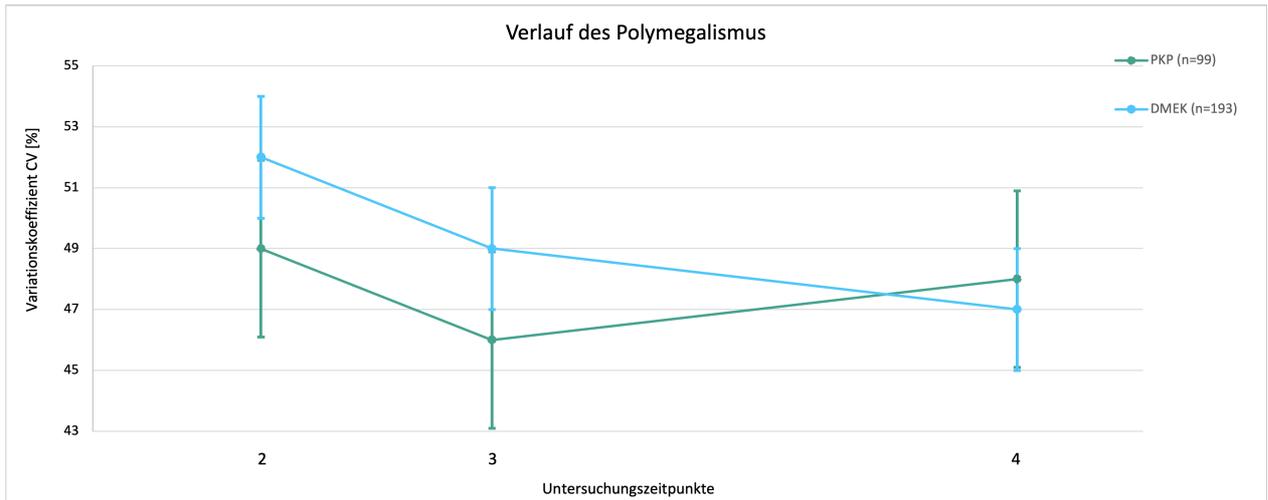


Abbildung 15: Verlauf des **Polymegalismus** anhand der Mittelwerte von CV [%] über die Beobachtungszeiträume U2-4 für die **perforierende Keratoplastik (PKP)** (grün) und die **Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)** (blau) (U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ) [28]

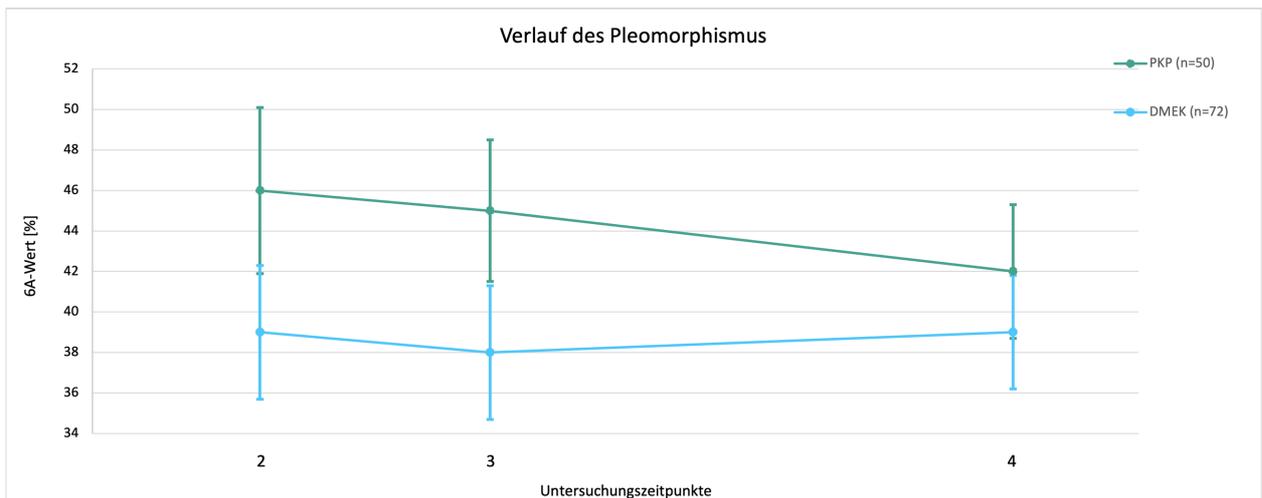


Abbildung 16: Verlauf des **Pleomorphismus** anhand der Mittelwerte von 6A [%] über die Beobachtungszeiträume U2-4 für die **perforierende Keratoplastik (PKP)** (grün) und die **Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)** (blau) (U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ) [28]

4.4. Hornhautdicke und Visus nach Keratoplastik

4.4.1. Hornhautdicke

Die Tabelle 6 zeigt die deskriptive Auswertung der Hornhautdicke im Pupillenzentrum unterteilt nach den Untersuchungszeitpunkten U1-U4 und nach der OP-Gruppe.

	<i>U1</i>	<i>U2</i>	<i>U3</i>	<i>U4</i>
PKP	750 ± 181,3 n=176	552,7 ± 67,3 n=158	534,8 ± 68,1 n=156	553,3 ± 77,5 n=211
DMEK	639,7 ± 85,4 n=717	564,7 ± 83,4 n=609	540,5 ± 60,8 n=567	551,2 ± 70,2 n=436

Tabelle 6: Hornhautdicke im Pupillenzentrum prä- und postoperativ. **Hornhautdicke im Pupillenzentrum** [μm] zu vier Untersuchungszeitpunkten bei **perforierender Keratoplastik (PKP)** und **Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)** (jeweils erste Zeile: Mittelwert \pm Standardabweichung, zweite Zeile: Anzahl Operationen; *U1*=Präoperativ, *U2*=6 Wochen postoperativ, *U3*=6 bis 9 Monate postoperativ, *U4*=1 bis 2 Jahre postoperativ)

Für 103 PKP- und 308 DMEK-OPs konnte bezüglich der Hornhautdicke im Pupillenzentrum eine statistische Testung auf Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten und zwischen den OP-Gruppen durchgeführt werden. Diese ergab, dass sich die Hornhautdicke bei beiden OP-Arten im longitudinalen Verlauf signifikant veränderte (jeweils $p < 0,0001$): Sowohl bei der PKP als auch bei der DMEK nahm die Hornhautdicke nach der OP stark ab und stieg schließlich zwischen *U3* und *U4* wieder leicht an. In der PKP-Gruppe waren genauer betrachtet die Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt präoperativ und allen postoperativen Zeitpunkten mit $p < 0,0001$ stark signifikant. Für die Abnahme der Hornhautdicke zwischen *U2* und *U3* ergab sich ein p -Wert von 0,015 und für den leichten Anstieg der Dicke zwischen *U3* und *U4* ein p -Wert von 0,017. Die Differenz zwischen *U2* und *U4* war bei der PKP als einzige mit $p = 0,626$ nicht signifikant. In der DMEK-Gruppe war die Pachymetrie zwischen allen Untersuchungszeitpunkten signifikant verschieden (alle außer *U2* zu *U4* ($p = 0,029$) und *U3* zu *U4* ($p = 0,023$) mit einem p -Wert von $< 0,0001$). Daher zeigt die folgende Tabelle 7 die durchschnittlichen Differenzen zwischen jedem Untersuchungszeitpunkt und dessen nachfolgendem Untersuchungszeitpunkt für die Hornhautdicke der DMEK-Gruppe.

	<i>U1-U2</i>	<i>U2-U3</i>	<i>U3-U4</i>
DMEK	76,8 ± 5,5 66-87,6	21 ± 4,2 12,6-29,3	(-9,9) ± 4,3 (-18,4)-(-1,4)

Tabelle 7: Differenzen der Hornhautdicke zwischen Untersuchungszeitpunkten für die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. Differenzen der **Hornhautdicke** [μm] zwischen den Untersuchungszeitpunkten für die Operationen der **Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)** (jeweils erste Zeile: Mittelwert \pm Standardabweichung, zweite Zeile: 95%-KI; *U1*=Präoperativ, *U2*=6 Wochen postoperativ, *U3*=6 bis 9 Monate postoperativ, *U4*=1 bis 2 Jahre postoperativ)

Die PKP-Gruppe hatte insgesamt eine um $26,7 \pm 5,8 \mu\text{m}$ signifikant dickere Hornhaut als die DMEK-Gruppe (95%-KI [15,2-38,1]) ($p < 0,0001$). Da sich die Hornhautdicke bei der PKP sechs Wochen postoperativ stärker verändert hatte als bei der DMEK, unterschied sich auch der longitudinale Verlauf der Pachymetrie zwischen den beiden OP-Arten signifikant ($p < 0,0001$). Die Abbildung 17 stellt den zeitlichen Verlauf der Hornhautdicke für die ausgewerteten OPs getrennt nach OP-Gruppe grafisch dar.

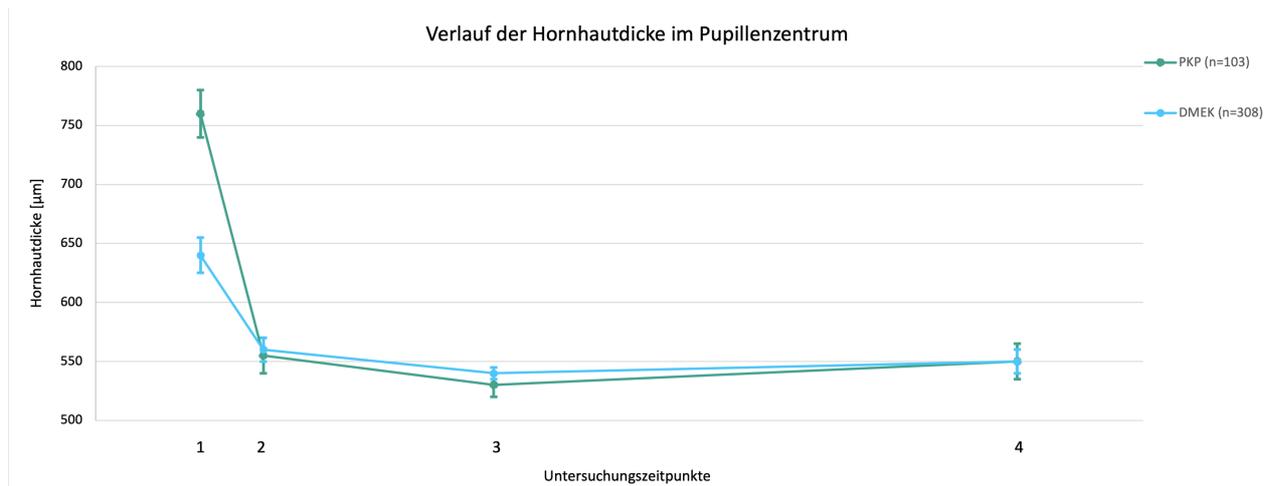


Abbildung 17: Verlauf der Mittelwerte der **Hornhautdicke im Pupillenzentrum** [μm] über die Beobachtungszeiträume U1-4 für die **perforierende Keratoplastik (PKP)** (grün) und die **Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)** (blau) (U1=Präoperativ, U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ)

4.4.2. Visus

Die Tabelle 8 zeigt die deskriptive Statistik des s.c. Visus (logMAR) und des c.c. Visus (logMAR) differenziert nach den Untersuchungszeitpunkten U1-U4 und getrennt nach OP-Gruppe.

	PKP				DMEK			
	U1	U2	U3	U4	U1	U2	U3	U4
s.c. Visus (logMAR)	1,0 ± 0,4 n=143	0,9 ± 0,3 n=130	0,8 ± 0,3 n=108	0,8 ± 0,4 n=142	0,7 ± 0,3 n=431	0,5 ± 0,3 n=411	0,4 ± 0,3 n=296	0,4 ± 0,3 n=205
c.c. Visus (logMAR)	0,7 ± 0,3 n=135	0,6 ± 0,3 n=136	0,5 ± 0,3 n=142	0,5 ± 0,3 n=179	0,5 ± 0,2 n=623	0,3 ± 0,2 n=619	0,2 ± 0,2 n=546	0,2 ± 0,2 n=411

Tabelle 8: Visus prä- und postoperativ. **Sine correctione Visus (logMAR)** [dimensionslos] und **cum correctione Visus (logMAR)** [dimensionslos] zu vier Untersuchungszeitpunkten bei **perforierender Keratoplastik (PKP)** und **Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)** (jeweils erste Zeile: Mittelwert ± Standardabweichung, zweite Zeile: Anzahl Operationen; U1=Präoperativ, U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ)

In die weitere Auswertung des Visus wurden 37 PKP- und 42 DMEK-OPs für den s.c. Visus (logMAR) einbezogen. Durchschnittlich lag der unkorrigierte logMAR Visus in der PKP-Gruppe signifikant um $0,5 \pm 0,05$ höher als in der DMEK-Gruppe (95%-KI [0,4-0,6]) ($p < 0,0001$), die Patienten in der DMEK-Gruppe hatten also im Durchschnitt einen höheren unkorrigierten Visus als in der PKP-Gruppe. Bei beiden OP-Techniken veränderte sich der unkorrigierte logMAR Visus im longitudinalen Verlauf zudem statistisch signifikant (PKP: $p = 0,023$; DMEK: $p < 0,0001$). Eine Signifikanz war genauer betrachtet in der PKP-Gruppe aber nur für die Unterschiede zwischen U1 und U3 ($p = 0,013$), U1 und U4 ($p = 0,033$) sowie zwischen U2 und U3 ($p = 0,007$) gegeben. In der DMEK-Gruppe waren die Unterschiede zwischen U1 und U2 ($p < 0,0001$), U1 und U3 ($p < 0,0001$), U1 und U4 ($p < 0,0001$), U2 und U3 ($p = 0,005$) sowie

zwischen U2 und U4 ($p=0,032$) statistisch signifikant. Der unkorrigierte logMAR Visus verhielt sich bei den beiden OP-Techniken nicht signifikant verschieden ($p=0,147$). In der untenstehenden Abbildung 18 ist die Entwicklung des s.c. Visus (logMAR) für die genannten 79 OPs über den Untersuchungszeitraum getrennt nach OP-Gruppe dargestellt. Hier wird ersichtlich, dass der unkorrigierte Visus bei beiden OP-Techniken mit der KPL anstieg und erst zwischen U3 und U4 wieder leicht abnahm.

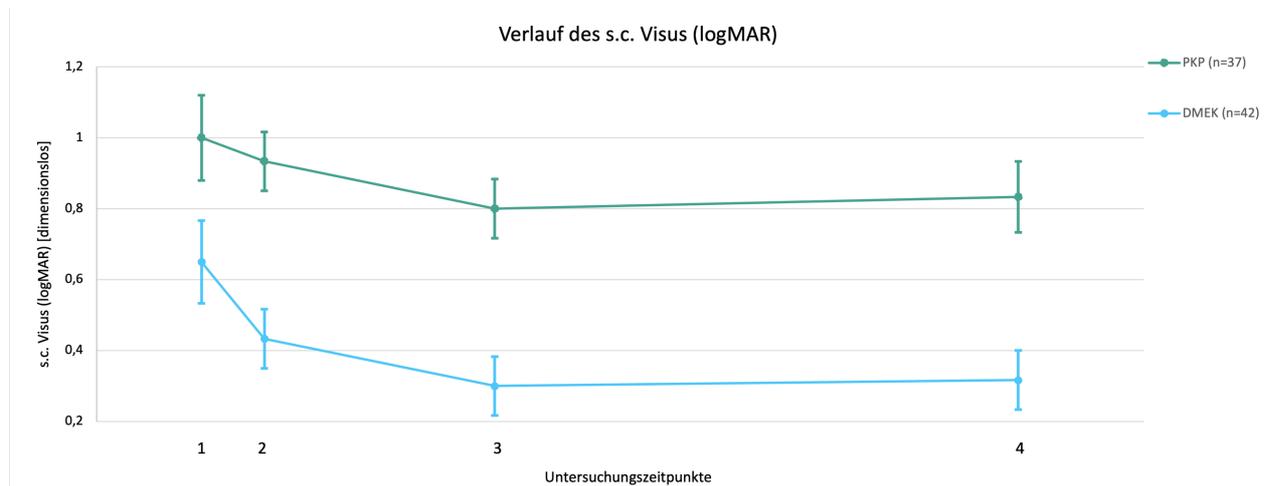


Abbildung 18: Verlauf der Mittelwerte des *sine correctione* Visus (logMAR) [dimensionslos] über die Beobachtungszeiträume U1-4 für die **perforierende Keratoplastik (PKP)** (grün) und die **Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)** (blau) (U1=Präoperativ, U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ)

Für den bestkorrigierten logMAR Visus konnten 66 PKP- und 285 DMEK-OPs in die folgende Analyse eingeschlossen werden. In der PKP-Gruppe war der untersuchte Parameter im longitudinalen Verlauf signifikant um durchschnittlich $0,3 \pm 0,02$ größer als in der DMEK-Gruppe (95%-KI [0,2-0,3]) ($p<0,0001$), so dass die Patienten der DMEK-Gruppe auch hier im Durchschnitt einen besseren Visus hatten als in der PKP-Gruppe. Außerdem sank der c.c. Visus (logMAR) sowohl nach PKP als auch nach DMEK signifikant mit der Zeit (jeweils $p<0,0001$). Der bestkorrigierte Visus stieg also bei beiden OP-Arten im postoperativen Verlauf an. In der PKP-Gruppe war die Zunahme des bestkorrigierten Visus zwischen allen Untersuchungszeitpunkten außer U1 und U2 ($p=0,405$) statistisch signifikant. Der p-Wert lag dabei außer für U3 zu U4 ($p=0,038$) immer bei $<0,0001$. In der DMEK-Gruppe war nur der Unterschied zwischen U3 und U4 nicht signifikant ($p=0,353$). Alle anderen p-Werte lagen bei $<0,0001$. Der longitudinale Verlauf des bestkorrigierten logMAR Visus unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden OP-Techniken ($p=0,89$). Die Abbildung 19 zeigt die Entwicklung des c.c. Visus (logMAR) über die Untersuchungszeitpunkte U1-4 für die insgesamt 351 ausgewerteten OPs getrennt nach OP-Technik.

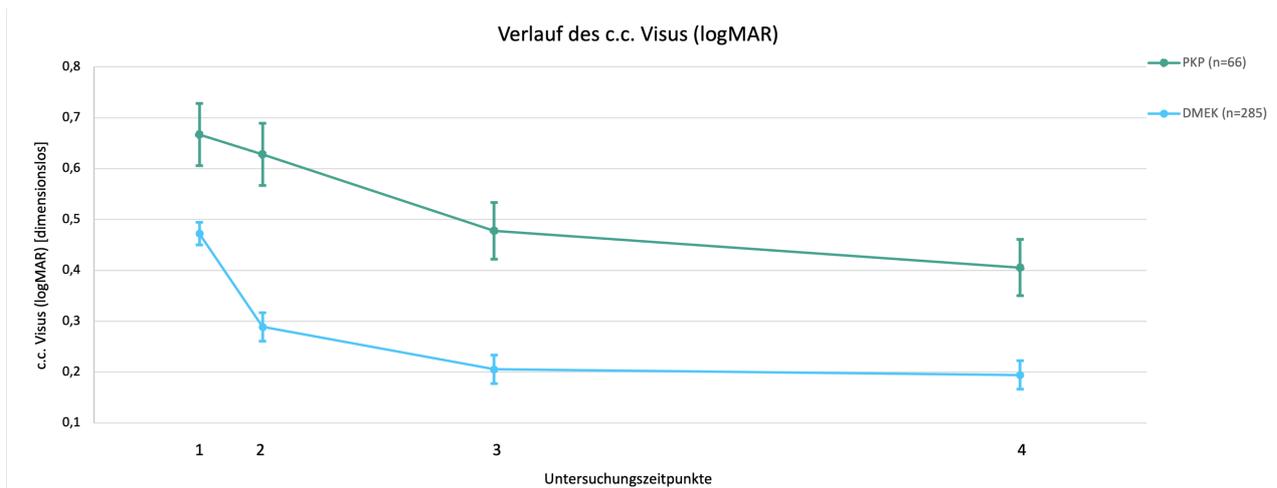


Abbildung 19: Verlauf der Mittelwerte des *cum correctione Visus* (logMAR) [dimensionslos] über die Beobachtungszeiträume U1-4 für die *perforierende Keratoplastik* (PKP) (grün) und die *Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty* (DMEK) (blau) (U1=Präoperativ, U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ)

4.5. Fünf-Jahres-Follow-up

4.5.1. Kohortenanalyse des Fünf-Jahres-Follow-ups

Es gab insgesamt 50 OPs von 50 Patienten, für die fünf Jahre postoperativ Untersuchungsergebnisse vorlagen. Dabei handelte es sich um 33 (66%) PKP- und 17 (34%) DMEK-OPs. Insgesamt waren 26 (52%) der OPs weiblichen und 24 (48%) männlichen Patienten zugeordnet. In der PKP-Gruppe befanden sich 16 (48,5%) OPs von weiblichen und 17 (51,5%) OPs von männlichen Patienten. In der DMEK-Gruppe waren hingegen 10 (58,8%) OPs weiblichen und 7 (41,2%) OPs männlichen Patienten zugeordnet. Die OP-Gruppe hatte auch in dieser Kohorte keinen signifikanten Einfluss auf das Geschlecht ($p=0,559$). Im Ganzen lag der Altersdurchschnitt bei $66,6 \pm 8,1$ Jahren (Median: 67,5 Jahre, Range: 45-81 Jahre). In der PKP-Gruppe lag dieser Durchschnitt bei $66,2 \pm 8,7$ Jahren (Median: 64 Jahre, Range: 45-81 Jahre) und in der DMEK-Gruppe bei $67,2 \pm 6,9$ Jahren (Median: 69 Jahre, Range: 51-80 Jahre). Die statistische Testung ergab hier ebenfalls keinen signifikanten Gruppenunterschied ($p=0,702$). Weiter wurden 29 (58%) OPs am rechten und 21 (42%) OPs am linken Auge durchgeführt. Genauer waren es in der PKP-Gruppe 17 (51,5%) OPs auf der rechten und 16 (48,5%) OPs auf der linken Augenseite sowie in der DMEK-Gruppe 12 (70,6%) OPs auf der rechten und 5 (29,4%) OPs auf der linken Augenseite. Auch hier unterschieden sich die OP-Gruppen nicht signifikant voneinander ($p=0,238$). Die PKP-OPs dieser Kohorte fanden zwischen dem 28.06.2007 und dem 26.03.2015 statt, die DMEK-OPs zwischen dem 05.09.2013 und dem 10.09.2015. Insgesamt wurden in dieser Kohorte drei Immunreaktionen beobachtet, die alle der DMEK-Gruppe zuzuordnen sind. Daher ergab sich diesbezüglich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied ($p=0,013$). In der DMEK-Gruppe erfolgte zudem in 8 von 17 Fällen (47,1%) ein Re-Bubbling. In wiederum 3 der 8 Fällen (17,6%) musste das Re-Bubbling wiederholt werden.

4.5.2. Endothelzellen fünf Jahre postoperativ

Unter den 50 OPs gab es jeweils 48 OPs, für die eine Endothelzellendichte beziehungsweise ein CV-Wert vorlag. Für den Prozentsatz hexagonaler Zellen (6A) waren es hingegen 34 OPs. Die Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung der drei Endothelzellparameter zum Untersuchungszeitpunkt U5 getrennt nach OP-Gruppen [28].

	PKP	DMEK
CD [Zellen/mm²]	1317 ± 417 n=32	929 ± 470 n=16
CV [%]	61,2 ± 20,6 n=32	44,8 ± 19,2 n=16
6A [%]	25,9 ± 15,8 n=21	38,6 ± 14,1 n=13

*Tabelle 9: Endothelzellparameter fünf Jahre postoperativ. Deskriptive Statistik der Endothelzellparameter **Endothelzellendichte** CD [Zellen/mm²], **Polymegalismus** anhand des CV-Wertes [%] und **Pleomorphismus** anhand des 6A-Wertes [%] für die **perforierende Keratoplastik (PKP)** und die **Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)** zum Untersuchungszeitpunkt U5 (jeweils erste Zeile: Mittelwert ± Standardabweichung, zweite Zeile: Anzahl Operationen; U5=5 Jahre postoperativ) [28]*

Die Zelldichte war auch nach fünf Jahren bei der PKP signifikant größer als bei der DMEK ($p=0,005$). Der Polymegalismus und der Pleomorphismus waren ebenfalls in der PKP-Gruppe signifikant höher ($p=0,005$ und $p=0,006$) [28].

4.5.3. Hornhautdicke fünf Jahre postoperativ

Die Hornhautdicke im Pupillenzentrum wurde fünf Jahre postoperativ bei insgesamt 49 OPs gemessen. Davon waren 33 PKP- und 16 DMEK-OPs. In der PKP-Gruppe lag die Hornhautdicke im Pupillenzentrum bei durchschnittlich $592,2 \pm 45 \mu\text{m}$. Für die DMEK-Gruppe wurde ein Mittelwert von $559,3 \pm 50,1 \mu\text{m}$ berechnet. Die OP-Arten unterschieden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant ($p=0,052$).

4.5.4. Visus fünf Jahre postoperativ

Der unkorrigierte Visus (logMAR) konnte fünf Jahre nach OP für 17 PKP- und 14 DMEK-OPs erfasst werden. Für die PKP-Gruppe ergab sich ein Mittelwert von $0,72 \pm 0,51$. In der DMEK-Gruppe lag dieser Visus bei durchschnittlich $0,44 \pm 0,25$. Für den s.c. Visus zeigte sich fünf Jahre postoperativ kein signifikanter Gruppenunterschied ($p=0,062$).

Der bestkorrigierte Visus (logMAR) lag fünf Jahre postoperativ für 27 PKP- und 16 DMEK-OPs vor. In der PKP-Gruppe konnte ein Mittelwert von $0,34 \pm 0,27$ ermittelt werden. In der DMEK-Gruppe betrug der s.c. Visus (logMAR) im Durchschnitt $0,17 \pm 0,19$. Fünf Jahre nach der OP hatten die Patienten

der DMEK-Gruppe einen signifikant höheren bestkorrigierten Visus als die Patienten der PKP-Gruppe ($p=0,029$).

5. Diskussion

5.1. Studiendesign und Patientenkohorte

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, welche zwischen 2007 und 2020 in der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar eine KPL (PKP oder DMEK) aufgrund einer FED erhalten hatten [28].

In demselben Zeitraum wurden in der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes insgesamt 2588 PKP- und 921 DMEK-OPs durchgeführt.

In der vorliegenden Studie war der Anteil der DMEK-OPs (76,6%) an der FED-Kohorte jedoch wesentlich größer als der Anteil der PKP-OPs (23,5%). Weiterhin wurde bei der Betrachtung der OP-Daten deutlich, dass sich die Verteilung in Bezug auf das OP-Datum zwischen den beiden OP-Gruppen unterschied [28]. Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen der Umfrage des Deutschen Keratoplastikregisters 2021 der Sektion DOG-Kornea, die zeigten, dass die Anzahl durchgeführter PKP-OPs von 2007 bis 2021 zugunsten der DMEK deutlich abgenommen hatte [63]. Dass in dem Beobachtungszeitraum von 13 Jahren insgesamt aber trotzdem deutlich mehr PKP-OPs als DMEK-OPs durchgeführt wurden, könnte darin begründet sein, dass die DMEK in der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes erst ab 2013 eingeführt wurde.

Die FED nahm allerdings an der PKP-Datenbank einen viel geringeren Anteil als an der DMEK-Datenbank ein, da sich die DMEK nicht für alle Hornhauterkrankungen eignet [28].

Die Wahl eines retrospektiven Studiendesigns, bei dem die Analyse der Zielparame-ter nur für solche OPs möglich war, zu denen zu den definierten Untersuchungszeitpunkten verwertbare Untersuchungsergebnisse vorlagen, führte vermutlich zu einer Selektion von OPs, nach denen sich weniger Komplikationen ereigneten und bei denen das übliche Wiedervorstellungsschema in der Klinik somit auch eingehalten werden konnte. Diese Selektion kann sich allerdings nur auf die Analyse der Zielparame-ter der Untersuchungen und nicht auf die Auswertung der IAR ausgewirkt haben. Letztere könnte jedoch insofern verzerrt sein, als dass nach dem Stichtag am 07.10.2021 noch Immunreaktionen aufgetreten sein könnten beziehungsweise zukünftig noch auftreten könnten, welche in die durchgeführte Auswertung nicht mit einbezogen wurden.

Die Gesamtkohorte war in Bezug auf die Geschlechterverteilung sowie die Verteilung der Augenseite annähernd ausgeglichen. Der Anteil weiblicher Patienten (53,6%) und der Anteil rechter Augen (52,1%) überwiegte jedoch jeweils leicht. Das Alter der einbezogenen Patienten wies mit 57 Jahren eine hohe Spannweite auf. Die Verteilung von Geschlecht, Alter und Augenseite bildeten sich in beiden OP-Gruppen ähnlich wie in der Gesamtkohorte ab. Wie bereits erwähnt, unterschieden sich somit die OP-Gruppen in Bezug auf die Kohortenanalyse nicht signifikant [28].

5.2. Immunreaktionen

Insgesamt trat nach 5,6% aller OPs mindestens eine Immunreaktion auf. Entscheidend ist der Unterschied dieser Häufigkeit zwischen den OP-Gruppen: Mit 8,9% war der Anteil der OPs mit IAR in der PKP-Gruppe signifikant höher als der Anteil in der DMEK-Gruppe mit 4,5% ($p=0,011$) [28]. Dass nach der PKP vermehrt Abstoßungsreaktionen auftreten als nach der DMEK, zeigten schon einige andere Studien: Akanda et al. (2015) veröffentlichten beispielsweise in ihrer Metaanalyse, dass die PKP für Immunreaktionen ein etwa 1,5-fach (95%-KI [1-2,32]) höheres Risiko gegenüber den posterioren lamellären KPL aufwies [1]. Bei Woo et al. (2019) lag die Abstoßungsrate der PKP-Gruppe bei 14,1% und die der DMEK-Gruppe bei 1,7% ($p<0,001$). In der genannten Studie wurde neben der FED auch die BK eingeschlossen [73]. Heinzlmann et al. (2016) gaben für eine FED-Kohorte Abstoßungsraten von 18% (PKP) und 7% (DMEK) an [24]. In der bereits veröffentlichten Literatur findet man für die Immunreaktionsrate der PKP teils deutlich höhere Werte als 8,9%. Hjortdal et al. (2013) beobachteten beispielsweise eine Abstoßungsrate von 16% für Patienten mit FED [25]. In einer Studie von Birbal et al. (2020), die verschiedene Indikationen einbezog, lag die Abstoßungsrate in einer DMEK-Kohorte mit 2,8% innerhalb von fünf Jahren unter der Abstoßungsrate der vorliegenden Studie [8]. Eine andere Studie von Vasiliauskaitė et al. (2020) ergab hingegen einen der Immunreaktionsrate der vorliegenden Studie von 4,5% für die DMEK-Gruppe sehr ähnlichen Wert von 4% innerhalb von zehn Jahren [70].

Weiter konnten die endothelialen IAR der PKP-Gruppe in akut-diffuse und chronisch-fokale Abstoßungen unterteilt werden: In dieser Studie überwogen die akut-diffusen Reaktionen mit 71,4% [28]. Eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine akut-diffuse Abstoßung bildete sich auch in der Studie von Molter et al. (2020) ab, in der 101 Immunreaktionen akut-diffus und 76 chronisch-fokal waren. Auch diese Studie bezog verschiedene Indikationen ein [44].

Auch in der Kohorte der Immunreaktionen überwog das weibliche Geschlecht (56,6%). Mit einem Durchschnitt von $70,7 \pm 7,4$ Jahren unterschied sich das Alter der Patienten mit IAR kaum von dem Alter der Gesamtkohorte (durchschnittlich $69,7 \pm 9,4$ Jahre). Gleichzeitig befanden sich in der IAR-Kohorte jedoch im Gegensatz zur Gesamtkohorte mehr linke (56,6%) als rechte (43,4%) Augen. In der PKP-Gruppe mit IAR war die Geschlechterverteilung im Vergleich zur gesamten Unterkohorte ausgeglichen. Abgesehen davon ähnelten die Verteilungen von Geschlecht, Alter und Augenseite in der PKP- und in der DMEK-Gruppe denen der gesamten IAR-Kohorte und auch in dieser Unterkohorte unterschieden sich die Gruppen jeweils nicht signifikant in Bezug auf diese Eigenschaften. Auch wenn die Suche nach Risikofaktoren für eine Immunreaktion nicht Ziel dieser Studie war, unterstützt diese Analyse die Ergebnisse von Barraquer et al. (2019). Laut der genannten Studie bestehe kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter oder dem Geschlecht der Patienten und dem Auftreten von IAR nach PKP [7].

Betrachtet man nur die OPs, nach denen eine Immunreaktion auftrat, ergab sich insgesamt ein Median der immunreaktionsfreien Zeit von knapp einem Jahr (350 Tage (95%-KI [197,8-502,2])). In der PKP-Gruppe lag dieser Median bei 427 Tagen beziehungsweise 14 Monaten (95%-KI [113,6-740,4]) und

somit im zweiten postoperativen Jahr [28]. In der bereits zitierten Studie von Molter et al. (2020), die PKP-OPs mit verschiedenen Indikationen untersuchte, lag der Median der immunreaktionsfreien Zeit mit 19,3 Monaten (95%-KI [14,7-26,6]) ebenfalls im zweiten postoperativen Jahr [44]. In der vorliegenden Studie traten die akut-diffusen Reaktionen der PKP-Gruppe später auf als die chronisch-fokalen Immunreaktionen. In der DMEK-Gruppe ereigneten sich die IAR bei einem Median der immunreaktionsfreien Zeit von 265 Tagen beziehungsweise knapp neun Monaten (95%-KI [77,1-452,9]) im ersten postoperativen Jahr, also früher als in der PKP-Gruppe. Für diesen Gruppenunterschied konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p=0,095$) [28]. In der Publikation von Hos et al. (2017) lag der durchschnittliche Zeitpunkt für eine Immunreaktion nach einer DMEK-OP bei $9,8 \pm 13,4$ Monaten [26]. Für die Ereigniszeitanalyse, welche alle OPs miteinschloss, konnte ein signifikanter Gruppenunterschied ermittelt werden ($p=0,012$), da die IAR nach der PKP signifikant häufiger auftraten als nach der DMEK [28].

Seitz et al. (2001) veröffentlichten eine Studie, die eine kumulierte Drei-Jahres-Transplantationsreaktionsrate nach Kaplan-Meier von 4,9% für PKP-OPs bei FED angab [56]. In der vorliegenden Studie lag die Transplantationsreaktionsrate für die PKP-Gruppe nach einem Jahr bei 4% und nach drei Jahren bei 8% und somit höher als in der Studie von 2001. Die niedrigere Drei-Jahres-Transplantationsreaktionsrate in der Studie von Seitz et al. (2001) könnte im zeitlichen Kontext der OPs begründet sein, da die OPs dort zwischen 1992 und 1997 durchgeführt wurden. Während dieses Zeitraumes gab es die DMEK als Alternative noch nicht. Es ist davon auszugehen, dass in der vorliegenden Studie ab 2013 in der PKP-Gruppe eher fortgeschrittene FED-Stadien behandelt wurden, die aufgrund eines lange bestehenden Hornhautödems mit stromalen Narben nicht mittels DMEK behandelt werden konnten. So unterschieden sich möglicherweise die Kohorten der beiden gegenüber gestellten Studien in Bezug auf das präoperative Stadium der Grunderkrankung [28, 46, 56]. Für die DMEK-Gruppe lag das Risiko einer Immunreaktion innerhalb des ersten Jahres bei 2,6% und nach drei Jahren bei 4,3%. Diese Wahrscheinlichkeiten liegen teils über bereits in anderen Studien veröffentlichten Prozentangaben [28]. In der Studie von Hos et al. (2017) ergab sich beispielsweise eine Wahrscheinlichkeit von 0,9% für eine Immunreaktion innerhalb des ersten Jahres und eine Wahrscheinlichkeit von 2,3% für eine Immunreaktion innerhalb von vier Jahren bei DMEK-OPs [26].

Bei der Untersuchung der Endothelzellen vor und nach einer IAR war die Zelldichte jeweils in der PKP-Gruppe tendenziell höher als in der DMEK-Gruppe ($p=0,928$ und $p=0,723$). Außerdem hatte sich die Gruppendifferenz nach den Immunreaktionen vergrößert. In der PKP-Gruppe war die Endothelzellendichte jedoch mit den Immunreaktionen hochsignifikant um durchschnittlich $27,4 \pm 22,7\%$ (95%-KI [(-42,5)-(-12,1)]) gesunken ($p=0,003$), während die Zelldichte in der DMEK-Gruppe nicht statistisch signifikant abgenommen hatte ($p=0,407$) [28]. Der Endothelzellverlust in der DMEK-Gruppe war zwar absolut um $9,3 \pm 590,1$ Zellen/ mm^2 (95%-KI [(-1764,6)-1783,1]) größer als in der PKP-Gruppe ($p=0,988$), die Anzahl auswertbarer OPs war hier aber für die PKP größer. Eine Studie von Musch et al. aus dem Jahr 1991 wies für PKP-OPs einen ebenfalls statistisch signifikanten Endothelzellverlust von

11,8% nach Immunreaktionen nach ($p < 0,0001$). Der Zellverlust war außerdem höher als nach Vergleichs-OPs, nach denen keine IAR aufgetreten war ($p = 0,06$). Hier wurde allerdings nur der KK als OP-Indikation eingeschlossen [47]. In der bereits zitierten Studie von Hos et al. (2017) sank die Endothelzell-dichte im Anschluss an eine IAR auch bei der DMEK signifikant von durchschnittlich $1741 \pm 274,5$ Zellen/ mm^2 vor der Immunreaktion auf durchschnittlich $1356 \pm 380,3$ Zellen/ mm^2 drei Monate nach IAR (mittlerer Zellverlust: 50,7%, $p = 0,04$) und auf $1290 \pm 359,0$ Zellen/ mm^2 ein Jahr nach IAR (mittlerer Zellverlust: 53,1%, $p = 0,01$) [26]. Monnereau et al (2014) zeigten außerdem, dass die Endothelzell-dichte von mittels DMEK operierten Hornhäuten, die eine IAR durchliefen, sowohl vor ($p = 0,011$) als auch nach ($p = 0,024$) der Immunreaktion signifikant niedriger war als von Vergleichs-Hornhäuten ohne Immunreaktion. Diese Studie schloss jedoch nicht nur Patienten mit FED ein [45].

Der Polymegalismus war vor ($p = 0,828$) und nach den IAR ($p = 0,131$) in der DMEK-Gruppe tendenziell höher als in der PKP-Gruppe. Auch hier vergrößerte sich die Gruppendifferenz nach der Immunreaktion im Vergleich zu vor der Immunreaktion, da der Polymegalismus nach der IAR in der PKP-Gruppe eher gesunken ($p = 0,366$) und in der DMEK-Gruppe eher gestiegen war ($p = 0,287$). Der Pleomorphismus war vor den Immunreaktionen ebenfalls in der DMEK-Gruppe tendenziell höher als in der PKP-Gruppe ($p = 0,277$). Tatsächlich stieg der Prozentsatz hexagonaler Zellen in der PKP-Gruppe außerdem mit den Abstoßungsreaktionen ($p = 0,468$). Dass der Polymegalismus und der Pleomorphismus in der PKP-Gruppe mit den IAR gesunken waren, erscheint widersprüchlich zu einem Endothelzellverlust durch eine Immunreaktion. Schließlich war aber auch nur der Zellverlust signifikant [28]. Dass der Polymegalismus in der DMEK-Gruppe hingegen mit den IAR stieg, war bei hier ebenfalls gesunkener Endothelzellzahl nach den Immunreaktionen auch zu erwarten. Das Verhalten des Pleomorphismus durch die Abstoßungen konnte für die DMEK-Gruppe leider nicht ermittelt werden. Es konnten keine Studien gefunden werden, die ebenfalls die PKP und die DMEK gegenüberstellten, dabei die Veränderungen von Größe und Form der Endothelzellen durch Immunreaktionen beobachteten und so einen sinnvollen Vergleich ermöglichen würden. Monnereau et al. (2014) stellten allerdings in einer DMEK-Kohorte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Hexagonalität der Endothelzellen von Hornhäuten nach Immunreaktion und der Hexagonalität der Endothelzellen von Hornhäuten ohne Immunreaktion fest ($p = 0,177$) [45].

In Bezug auf das Ereignis der IAR waren die Hornhäute der DMEK-Gruppe zuvor ($p = 0,069$) und mindestens sechs Wochen danach ($p = 0,565$) tendenziell dicker als die der PKP-Gruppe. Nach den Immunreaktionen verkleinerte sich die Gruppendifferenz, was darin begründet ist, dass die Hornhäute in der PKP-Gruppe nach den Immunreaktionen tendenziell dicker waren als vor den Immunreaktionen ($p = 0,164$), während die Dicke in der DMEK-Gruppe mit den IAR durchschnittlich wider Erwarten eher abgenommen hatte ($p = 0,293$) [28]. Die Differenzen zwischen der Pachymetrie im Pupillenzentrum vor und nach den Abstoßungen unterschieden sich allerdings nicht auf einem signifikanten Niveau zwischen den OP-Gruppen ($p = 0,131$). Trotzdem lassen diese Ergebnisse die Tendenz erkennen, dass die Immunreaktionen der PKP eher zu einer Anschwellung der Hornhäute führen könnten als bei der DMEK. Bei

Molter et al. (2020) stieg die Hornhautdicke im Pupillenzentrum in einer PKP-Kohorte mit FED von $557,3 \pm 53 \mu\text{m}$ nach OP auf $678,5 \pm 181 \mu\text{m}$ sechs Wochen nach akuter Abstoßungsreaktion ($p < 0,001$) [44]. Hos et al. (2017) untersuchten die Hornhautdicke vor und drei Monate nach Immunreaktionen bei DMEK-OPs, verwendeten allerdings den Parameter CCT (Central Corneal Thickness). Hier stieg die Hornhautdicke durchschnittlich von $554,1 \pm 39,1 \mu\text{m}$ vor den Immunreaktionen auf $576,4 \pm 84,9 \mu\text{m}$ danach ($p = 0,43$) [26].

Der s.c. Visus (logMAR) unterschied sich zwar vor den Immunreaktionen nicht signifikant zwischen den OP-Gruppen ($p = 0,949$), nach den Immunreaktion war dieser jedoch in der PKP-Gruppe signifikant um $0,4 \pm 0,2$ (95%-KI [0-0,7]) höher als in der DMEK-Gruppe ($p = 0,036$). Der unkorrigierte Visus war also nach den IAR bei der DMEK signifikant besser als bei der PKP. Der c.c. Visus (logMAR) war wiederum nur vor den Immunreaktionen in der DMEK-Gruppe signifikant um $0,3 \pm 0,2$ (95%-KI [(-0,3)-0,4]) höher als in der PKP-Gruppe ($p = 0,024$). Jedoch lag der c.c. Visus (logMAR) nach den IAR in der PKP-Gruppe wieder durchschnittlich um $0,02 \pm 0,1$ (95%-KI [(-0,2)-0,2]) höher als in der DMEK-Gruppe ($p = 0,829$). Der bestkorrigierte Visus war also vor den Immunreaktionen in der PKP-Gruppe signifikant besser als in der DMEK-Gruppe. Weiter waren für den c.c. Visus (logMAR) im Gegensatz zum s.c. Visus (logMAR) ($p = 0,578$) die Differenzen zwischen den Zeitpunkten vor und nach einer IAR signifikant zwischen den OP-Gruppen verschieden ($p = 0,025$), da der bestkorrigierte Visus in der PKP-Gruppe mit den Immunreaktionen eher gesunken war ($p = 0,102$), während eben dieser Visus in der DMEK-Gruppe mit den Immunreaktionen tendenziell gestiegen war ($p = 0,157$).

Zusammenfassend können diese Ergebnisse so gedeutet werden, dass sich die Immunreaktionen in der PKP-Gruppe im Gegensatz zur DMEK-Gruppe eher negativ auf die Sehkraft der Patienten auswirkten. Bei Molter et al. (2020) wurden sowohl der s.c. Visus (logMAR) als auch der c.c. Visus (logMAR) vor und nach Immunreaktionen von PKP-OPs bei FED untersucht. Hier ergab sich jeweils ein Anstieg zwischen dem postoperativ gemessenen Wert und dem Wert zum Zeitpunkt sechs Wochen nach der akuten Abstoßungsreaktion: Der s.c. Visus (logMAR) war von $0,7 \pm 0,6$ auf $1,1 \pm 0,6$ gestiegen ($p = 0,008$) und der c.c. Visus (logMAR) war von $0,6 \pm 0,4$ auf $0,8 \pm 0,4$ gestiegen ($p > 0,05$) [44]. Bei der bereits zitierten Studie von Hos et al. (2017) war der c.c. Visus (logMAR) nach IAR bei DMEK-OPs gestiegen: Vor den Immunreaktionen betrug der korrigierte logMAR Visus durchschnittlich $0,27 \pm 0,28$, drei Monate danach betrug dieser logMAR Visus $0,42 \pm 0,44$. Diese Verschlechterung der Sehschärfe war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,36$) [26]. In diesen beiden Beispielen wirkten sich die Immunreaktionen negativ auf die Sehschärfe aus, statistisch signifikant war diese Verschlechterung allerdings nur für den s.c. Visus (logMAR) in der Studie zur PKP, sodass die beiden Publikationen die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen.

Die Tatsache, dass in der Auswertung der Zielparameter für die Immunreaktionen einige Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren, liegt unter anderem darin begründet, dass die Anzahl der wertbaren Untersuchungen zu den OPs mit IAR teilweise sehr gering war.

5.3. Endothelzellverlust

Interessanterweise war die Endothelzelldichte in der PKP-Gruppe signifikant um durchschnittlich $169,5 \pm 32,2$ Zellen/mm² höher als in der DMEK-Gruppe (95%-KI [106,1-232,9]) ($p < 0,0001$), obwohl die Spenderendothelzelldichte in der DMEK-Kohorte über der der PKP-Kohorte lag und Brand et al. (2021) nachwies, dass die Spenderendothelzelldichte einen positiven Einfluss auf die postoperative Endothelzelldichte nach einer PKP hat ($p < 0,001$) [12, 28]. Auch nach fünf Jahren war die Zelldichte in der vorliegenden Studie bei der PKP immer noch signifikant größer als bei der DMEK ($p = 0,005$). Eine Ursache für die höhere Endothelzelldichte der PKP-Gruppe der vorliegenden Studie könnte unter anderem der kleinere DMEK-Transplantatdurchmesser von 7,5 mm sein [28]. Langenbucher et al. (2003) wiesen für die BK nach, dass ein großer Trepanationsdurchmesser mit einem geringeren Zellverlust einhergeht ($p = 0,01$) [33]. Auch nach Seitz et al. (2000) führen größere Transplantatdurchmesser zwar häufiger zu Immunreaktionen, was sich im Übrigen auch in der vorliegenden Studie bestätigte, haben gleichzeitig jedoch ein besseres postoperatives Outcome in Bezug auf funktionelle Zielparameter [55]. Das Auftreten von Immunreaktionen kann als Einflussfaktor auf den Gruppenunterschied der Endothelzelldichte hingegen nahezu ausgeschlossen werden, da diese wie bereits beschrieben in der PKP-Gruppe sogar signifikant häufiger auftraten [28].

Weiterhin sank die Zelldichte wie erwartet in beiden OP-Gruppen signifikant mit der Zeit ($p < 0,0001$) [28]. Gemeinsam war den OP-Gruppen außerdem, dass die Differenz der Endothelzelldichte erwartungsgemäß zwischen dem Zeitpunkt vor der OP und dem Zeitpunkt sechs Wochen postoperativ am größten war ($398,4 \pm 49,3$ Zellen/mm² (95%-KI [300,5-496,3]) in der PKP-Gruppe und $855,5 \pm 26,8$ Zellen/mm² (95%-KI [802,7-908,3]) in der DMEK-Gruppe). Danach wurden diese Differenzen in beiden Gruppen erst kleiner und dann wieder etwas größer. Fünf Jahre postoperativ ergab sich ein jeweils noch kleinerer Mittelwert der Endothelzelldichte als zum Zeitpunkt ein bis zwei Jahre postoperativ. Da die Zelldifferenz zwischen dem Zeitpunkt vor der OP und sechs Wochen postoperativ bei der DMEK deutlich größer war, unterschied sich das Verhalten des Endothelzellverlustes auch signifikant zwischen den OP-Gruppen ($p < 0,0001$) [28]. Aus einigen Publikationen, wie auch der von Heinzlmann et al. (2016), ist bereits bekannt, dass nach der DMEK-OP eher ein früher starker Endothelzellverlust stattfindet, der sich aber nach einiger Zeit stabilisiert, während der Zellverlust nach einer PKP hingegen chronisch fortschreitet [24, 58].

Heidemann et al. (2008) beobachteten nach der PKP bei der Indikation FED einen größeren Endothelzellverlust als in der vorliegenden Studie. Die Zelldichte sank von 2779 ± 413 Zellen/mm² präoperativ auf 1303 ± 454 Zellen/mm² nach einem Jahr [23]. Wesentlich geringer war der Zellverlust nach der PKP bei Price et al. (2010). Hier wurden 2691 ± 295 Zellen/mm² präoperativ, 2411 ± 583 Zellen/mm² nach sechs Monaten und 2154 ± 665 Zellen/mm² nach einem Jahr gemessen. Neben der FED bezog die Studie jedoch auch andere Indikationen ein [54]. Bei Tóth et al. (2019) zeigte sich ein Endothelzellverlust von 1887 ± 409 Zellen/mm² vor der ersten Fadenentfernung auf 1703 ± 379 Zellen/mm² nach der zweiten Fadenentfernung für die Excimer-Laser-PKP bei FED [68]. Langenbucher et al. (2003) stellten einen

Endothelzellverlust von $8,9 \pm 17,3\%$ während einem durchschnittlichen Follow-up von 29 ± 17 Monaten bei FED nach PKP fest [33].

Bei Gorovoy et al. (2015) sank die Endothelzelldichte in einer DMEK-Kohorte deutlich weniger als in der vorliegenden Studie: Die durchschnittliche Spenderendothelzelldichte betrug hier 2740 ± 210 Zellen/ mm^2 und sank auf 2210 ± 550 Zellen/ mm^2 nach einem Jahr [21]. Hayashi et al. (2020) beobachteten bei FED hingegen einen der vorliegenden Studie ähnlichen Abfall der Zelldichte schon wenige Monate nach der DMEK-OP, welcher mit der Zeit abnahm: Die Spenderendothelzelldichte sank hier von 2717 ± 218 Zellen/ mm^2 auf 1802 ± 343 Zellen/ mm^2 einen Monat postoperativ, auf 1757 ± 367 Zellen/ mm^2 nach drei Monaten, auf 1740 ± 376 Zellen/ mm^2 nach sechs Monaten und auf 1694 ± 404 Zellen/ mm^2 nach zwölf Monaten [22]. Aljundi et al. (2021) zeigten in ihrer Studie nach der DMEK bei vitrektomierten Augen einen signifikanten Zellverlust von 2535 ± 236 Zellen/ mm^2 präoperativ auf 1889 ± 291 Zellen/ mm^2 mindestens sechs Monate postoperativ ($p < 0,01$) [3].

Bei der Bewertung des Endothelzellverlustes in der vorliegenden Studie sollte auch die Operationsindikation nicht außer Acht gelassen werden. Es wurden nur Patienten mit FED eingeschlossen [28]. Langenbacher et al. (2002) zeigten beispielsweise, dass der Zellverlust nach der PKP bei der FED signifikant höher war als bei dem KK und signifikant niedriger als bei der BK (jeweils $p < 0,0001$). Bei der FED sank die Endothelzelldichte von 1524 ± 528 Zellen/ mm^2 sechs Monate postoperativ auf 1222 ± 520 Zellen/ mm^2 nach zwei Jahren [32]. Auch für die DMEK wurde bereits gezeigt, dass die Indikation einen Einfluss auf den Endothelzellverlust haben kann: Heinzelmann et al. (2016) wiesen beispielsweise ebenfalls nach, dass der Endothelzellverlust bei der BK im Vergleich zur FED beschleunigt ist [24]. Andere Studien wie die von Lekhanont et al. (2021) oder von Arslan et al. (2019) konnten für die DMEK hingegen keinen signifikanten Einfluss der Indikation auf den Endothelzellverlust nachweisen [4, 35].

Analog zu der Endothelzelldichte wurde zur Betrachtung des Endothelzellverlustes auch die Endothelzellmorphologie untersucht. Es ist hervorzuheben, dass nur der Polymegalismus in der DMEK-Gruppe im longitudinalen Verlauf statistisch signifikant sank ($p < 0,0001$). In der PKP-Gruppe hingegen zeigte dieser Parameter keine klare Tendenz ($p = 0,537$), sodass sich der zeitliche Verlauf des Polymegalismus auch signifikant zwischen den beiden OP-Techniken unterschied ($p = 0,033$). Das Absinken des Polymegalismus bei der DMEK-Gruppe war bei gleichzeitig sinkender Zellzahl nicht zu erwarten [28].

Der Prozentsatz hexagonaler Zellen veränderte sich weder bei der PKP ($p = 0,367$) noch bei der DMEK ($p = 0,11$) signifikant mit der Zeit, sodass sich der longitudinale Verlauf des 6A-Wertes auch nicht signifikant zwischen den beiden OP-Arten unterschied ($p = 0,283$).

Weiter waren sowohl der Polymegalismus ($p = 0,13$) als auch der Pleomorphismus ($p < 0,0001$) in der DMEK-Gruppe bis zwei Jahre postoperativ durchschnittlich größer als in der PKP-Gruppe. Diese Ergebnisse sind kompatibel mit der Beobachtung, dass die Endothelzelldichte in der DMEK-Gruppe durchschnittlich kleiner war als in der PKP-Gruppe ($p < 0,0001$) [28].

Die Tatsache, dass der Polymegalismus in der PKP-Gruppe nach fünf Jahren gestiegen war, während dieser Wert in der DMEK-Gruppe gleichzeitig gesunken war und sich diese Endpunkte auch signifikant

zwischen den Gruppen unterschieden ($p=0,005$), unterstützt im Gegensatz zu den Ergebnissen der Endothelzellverdichte nach fünf Jahren die bereits erwähnte Erkenntnis, dass der Endothelzellverlust nach der DMEK eher akut stattfindet und nach einiger Zeit nachlässt, während der Zellverlust nach einer PKP chronisch voranschreitet, da der Endothelzellverlust und der Polymegalismus miteinander einhergehen. Und auch der Prozentsatz hexagonaler Zellen hatte sich in der PKP-Gruppe nach fünf Jahren negativ entwickelt, während dieser gleichzeitig in der DMEK-Gruppe leicht gestiegen war. Der Prozentsatz hexagonaler Zellen war in der DMEK-Gruppe zu diesem Zeitpunkt außerdem statistisch signifikant höher als in der PKP-Gruppe ($p=0,006$), der Pleomorphismus war zu diesem Zeitpunkt also bei der DMEK geringer [24, 28, 58].

5.4. Hornhautdicke und Visus nach Keratoplastik

Die Veränderung der Pachymetrie im Pupillenzentrum und des Visus wurden zusätzlich analysiert, da ein Endothelzellverlust diese Parameter beeinflussen könnte.

Die Hornhautdicke im Pupillenzentrum änderte sich im longitudinalen Verlauf in beiden OP-Gruppen signifikant (jeweils $p<0,0001$). In beiden OP-Gruppen nahm die Dicke der Hornhaut aufgrund der OP zwischen der Messung präoperativ und der Messung sechs Wochen postoperativ am stärksten ab. Nach ein bis zwei Jahren stieg die Hornhautdicke wieder leicht an. Nach fünf Jahren hatte die Hornhautdicke im Pupillenzentrum im Vergleich zum postoperativen Zeitpunkt nach zwei Jahren bei der PKP weiter um durchschnittlich 7% und bei der DMEK um durchschnittlich 1,5% zugenommen. Da die Hornhautdicke bei der PKP postoperativ stärker abgenommen hatte als bei der DMEK, unterschied sich der longitudinale Verlauf der Pachymetrie zwischen den beiden OP-Arten signifikant ($p<0,0001$).

Weiter lässt sich festhalten, dass die Hornhäute der PKP-Gruppe im Durchschnitt signifikant dicker waren als die der DMEK-Gruppe ($p<0,0001$), was sich aber dadurch erklären lässt, dass die Hornhautschwellung in der PKP-Gruppe präoperativ deutlich ausgeprägter war als in der DMEK-Gruppe.

Der Gruppenunterschied war zum Zeitpunkt fünf Jahre postoperativ nicht mehr signifikant ($p=0,052$). Wie in der vorliegenden Studie war die Hornhautdicke in der Publikation von Heidemann et al. (2008) bei der PKP bei Patienten mit FED erst gesunken und nach einem Jahr wieder leicht angestiegen: Die Pachymetrie lag präoperativ bei $759 \pm 95 \mu\text{m}$, nach sechs Monaten bei $542 \pm 59 \mu\text{m}$ und ein Jahr nach der OP bei $579 \pm 56 \mu\text{m}$ [23]. In der Studie von Borderie et al. (2005), welche verschiedene OP-Indikationen einschloss, lag die zentrale Hornhautdicke eine Woche nach der PKP bei durchschnittlich $655 \mu\text{m}$, nach einem Monat bei $558 \mu\text{m}$, nach sechs Monaten bei $533 \mu\text{m}$, nach einem Jahr bei $538 \mu\text{m}$, nach zwei Jahren bei $558 \mu\text{m}$ und nach fünf Jahren bei $568 \mu\text{m}$. Die Hornhautdicke stieg hier ab dem Zeitpunkt sechs Monate postoperativ stetig an, während sie zuvor kontinuierlich gesunken war [10]. In der mehrfach zitierten Studie von Hayashi et al. (2020) sank die Central Corneal Thickness (CCT) nach DMEK-OPs zunächst ebenfalls. Allerdings veränderte sich diese von durchschnittlich $664,5 \pm 122,9 \mu\text{m}$ vor der OP zu $564,3 \pm 107,0 \mu\text{m}$ nach einem Monat, zu $533,4 \pm 65,1 \mu\text{m}$ nach sechs Monaten sowie zu

534,7 ± 45,2 µm nach einem Jahr und stieg somit zu diesem letzten Untersuchungszeitpunkt kaum wieder an [22].

Ein wichtiges Ergebnis der vorliegenden Studie in Bezug auf den Visus ist die Tatsache, dass sowohl der logMAR des unkorrigierten Visus ($p < 0,0001$) als auch der logMAR des bestkorrigierten Visus ($p < 0,0001$) in der PKP-Gruppe durchschnittlich signifikant höher lag als in der DMEK-Gruppe. Das bedeutet, dass der Visus vor und nach den DMEK-OPs im Durchschnitt höher war als vor und nach den PKP-OPs. Nach fünf Jahren war nur noch der c.c. Visus (logMAR) in der PKP-Gruppe statistisch signifikant höher als in der DMEK-Gruppe ($p = 0,029$).

Weiter sanken der s.c. Visus (logMAR) (PKP: $p = 0,023$; DMEK: $p < 0,0001$) und der c.c. Visus (logMAR) (jeweils $p < 0,0001$) insgesamt in beiden OP-Gruppen signifikant im longitudinalen Verlauf. Abgesehen von dem s.c. Visus (logMAR) in der DMEK-Gruppe, der nach fünf Jahren wieder leicht angestiegen war, sanken die Werte des logMAR Visus auch fünf Jahre postoperativ noch ab. Folglich erlangten die Patienten beider OP-Gruppen durch die KPL durchschnittlich eine Verbesserung ihrer Sehkraft. Da sich die beiden OP-Gruppen in Bezug auf den zeitlichen Verlauf des Visus sehr ähnlich verhielten, unterschied sich der longitudinale Verlauf des s.c. Visus (logMAR) ($p = 0,147$) und des c.c. Visus (logMAR) ($p = 0,89$) nicht statistisch signifikant zwischen den OP-Arten.

Auf eine Verbesserung des Visus bezogen ebenfalls erfolgreich waren im Durchschnitt die PKP-OPs bei der FED in der Studie von Heidemann et al. (2008): Hier lag der präoperative c.c. Visus (logMAR) bei $1,38 \pm 0,12$ und sank auf $0,68 \pm 0,35$ nach einem halben Jahr sowie auf $0,47 \pm 0,22$ nach einem ganzen Jahr. Vergleichend mit der Publikation von Heidemann et al. (2008) startete die PKP-Kohorte der vorliegenden Studie mit einem besseren Visus und erreichte nach ein bis zwei Jahren einen korrigierten logMAR Visus, der knapp über $0,47 \pm 0,22$ lag [23]. Weiter verbesserte sich der korrigierte Visus auch in einer DMEK-Kohorte bei Hayashi et al. (2020): Der logMAR Visus sank hier von $1,15 \pm 0,72$ vor der OP auf $0,31 \pm 0,27$ nach einem Monat, auf $0,14 \pm 0,10$ nach sechs Monaten und auf $0,11 \pm 0,11$ nach einem Jahr [22]. In der vorliegenden Studie startete die DMEK-Kohorte im Vergleich dazu mit einem besseren Visus, endete nach ein bis zwei Jahren jedoch mit einem etwas höheren korrigierten logMAR Visus. Heinzelmann et al. (2016) veröffentlichten für ihre Studie zur FED und zur BK außerdem auch, dass der korrigierte Visus nach einer DMEK durchschnittlich signifikant besser war als nach einer PKP ($p < 0,05$) [24].

5.5. Limitationen der Studie

Abschließend sind einige Faktoren zu berücksichtigen, welche die Aussagekraft der vorgestellten Ergebnisse limitieren.

Zum einen muss das Studiendesign in die Betrachtung miteinbezogen werden: Die Aufteilung der beiden OP-Gruppen erfolgte nicht durch eine randomisierte Zuteilung, sondern vor jeder OP wurde individuell und nach medizinischem Maßstab entschieden, ob eine PKP oder eine DMEK durchgeführt werden soll. Dies führte wahrscheinlich dazu, – und das lässt sich beispielsweise an den präoperativ

dickeren Hornhäuten in der PKP-Kohorte erkennen – dass ab 2013 in der PKP-Gruppe eher fortgeschrittene Stadien der FED behandelt wurden als in der DMEK-Gruppe [28].

Die Wahl der Untersuchungszeitpunkte entspricht zwar dem standardisierten Ablauf für Kontrolluntersuchungen nach einer KPL in der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes, schloss aber solche OPs für die Auswertung der Endothelzellen, der Pachymetrie und des Visus aus, nach denen sich die Patienten von diesem Zeitschema stark abweichend zu Untersuchungen vorgestellt hatten. Dies traf vor allem dann zu, wenn die Patienten Komplikationen hatten und wegen dieser außerhalb von vereinbarten Terminen in der Klinik erschienen waren. Daher ist auch davon auszugehen, dass die Studie dadurch verzerrt wurde, dass in die Auswertung der Untersuchungsergebnisse insgesamt weniger komplikationsreiche OPs einbezogen wurden als es anteilig an allen OPs gab. Zu dem Untersuchungszeitpunkt nach fünf Jahren könnte hingegen eine gegenteilige Verzerrung die Ergebnisse beeinflusst haben: Zu diesem Zeitpunkt fanden für gewöhnlich keine Nachuntersuchungen mehr statt, so dass Patienten, die sich fünf Jahre nach der KPL erneut vorgestellt hatten, wahrscheinlich vermehrt unter Komplikationen litten als der Durchschnitt.

Ebenfalls verzerrt wurden eventuell die Inzidenzen der IAR, da die verwendeten Daten dieser Studie recht aktuell sind und daher erst kurz nach Erfassung dieser Daten aufgetretene oder noch in Zukunft auftretende Immunreaktionen nicht mehr einbezogen wurden beziehungsweise werden.

Weiterhin führten sowohl die Tatsache, dass durch das Zeitschema nicht alle OPs in die Auswertung der Untersuchungen einbezogen wurden, als auch die ohnehin kleine Anzahl an OPs mit Immunreaktion dazu, dass für die Analyse der Untersuchungsergebnisse bei OPs mit Immunreaktion die Anzahl N teilweise sehr klein war und daher auch weniger Ergebnisse statistisch signifikant werden konnten.

Letztlich wurden in die Bewertung der Veränderungen der Zielparameter durch die IAR erfolgte Therapien weder in Quantität noch Qualität miteinbezogen, da diese im Rahmen der vorliegenden Studie nicht erfasst wurden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Art und der Zeitpunkt einer Therapie den Therapieerfolg beeinflussen und sich so auch auf die in der vorliegenden Studie untersuchten Zielparameter nach den Immunreaktionen auswirkten [28, 52].

Zu berücksichtigen ist außerdem für alle Auswertungen von den Untersuchungsergebnissen und auch für die Kohortenanalyse, dass einzelne Ausreißer die berechneten Mittelwerte teils verzerrt haben könnten.

5.6. Fazit

Der Keratoplastik kommt als der am häufigsten durchgeführten Transplantation mit der Fähigkeit verschiedene Erkrankungen der Hornhaut kurativ zu behandeln und Erblindungen zu verhindern ein großer Stellenwert in der Medizin zu [38]. Ziel dieser Arbeit war es, die Low-Risk-Excimer-PKP und die DMEK einander gegenüberzustellen und so herauszufinden, welche OP-Methode sich in Bezug auf Immunreaktionen und den Endothelzellverlust am besten für Patienten mit FED eignet [28].

In der vorliegenden Studie traten die Immunreaktionen der PKP mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit auf und hatten stärkere negative Auswirkungen auf die Hornhaut als bei der DMEK. Die Immunreaktionen wirkten sich nur in der PKP-Gruppe signifikant negativ auf die Endothelzeldichte der Hornhäute aus. Außerdem quollen die Hornhäute nach einer Immunreaktion bei der PKP im Durchschnitt auf, während die Hornhautdicke nach einer Immunreaktion bei der DMEK sogar tendenziell abnahm. Diese Ergebnisse waren allerdings nicht statistisch signifikant [28]. Ebenfalls unterstützend in der Annahme, dass die Immunreaktionen nach der DMEK milder ablaufen als nach der PKP, ist die Beobachtung, dass sich die Veränderung des bestkorrigierten Visus nach einer Immunreaktion signifikant zwischen den OP-Techniken unterschied: Nach den PKP-OPs sank der durchschnittliche bestkorrigierte Visus mit den Immunreaktionen eher und nach den DMEK-OPs stieg dieser Wert mit den Abstoßungen tendenziell an. Zudem war der unkorrigierte Visus nach den Immunreaktionen bei der DMEK signifikant höher als bei der PKP.

In Bezug auf die Entwicklung der Endothelzellen nach der PKP und der DMEK waren die Ergebnisse der vorliegenden Studie teils überraschend. Die Endothelzeldichte sank zwar erwartungsgemäß in beiden OP-Gruppen, war jedoch durchschnittlich in der PKP-Gruppe signifikant höher als in der DMEK-Gruppe. Dies änderte sich auch in einem späteren Fünf-Jahres-Follow-up nicht. Der Polymegalismus und der Pleomorphismus waren innerhalb der ersten zwei Jahre nach der DMEK durchschnittlich größer als nach der PKP. Erst nach fünf Jahren kehrten sich diese Verhältnisse signifikant um. Paradoxerweise sank der Polymegalismus in der DMEK-Gruppe außerdem trotz Endothelzellverlust signifikant im longitudinalen Verlauf [28].

Die Hornhautdicke veränderte sich sowohl nach der PKP als auch nach der DMEK signifikant. Sie reduzierte sich dabei vor allem im Vergleich zwischen dem Zeitpunkt vor der OP und sechs Wochen postoperativ. Auch der Visus der Patienten verbesserte sich bei beiden OP-Arten signifikant. Hervorzuheben ist aber, dass der Visus nach der DMEK durchschnittlich signifikant höher war als nach der PKP.

Abschließend lässt sich sagen, dass die DMEK der PKP bei Patienten mit FED in Anbetracht der selteneren und mildereren Immunreaktionen vorgezogen werden sollte. Auch die Auswertung des für die Lebensqualität der Patienten wichtigen Visus spricht für eine DMEK bei FED. Der Verlauf der Endothelzeldichte stellte sich im Gegensatz dazu wider Erwarten nach PKP besser dar, sodass der Endothelzellverlust und dessen Ursachen nach der DMEK in der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar gegebenenfalls im Verlauf genauer untersucht werden sollten, um auch für die Qualität der Endothelzellen nach der DMEK künftig optimale Ergebnisse erzielen zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Akanda ZZ, Naeem A, Russell E, Belrose J, Si FF, Hodge WG (2015) Graft Rejection Rate and Graft Failure Rate of Penetrating Keratoplasty (PKP) vs Lamellar Procedures: A Systematic Review. *PLoS One* 10:e0119934
2. Al-Ageel S, Al-Muammar AM (2009) Comparison of central corneal thickness measurements by Pentacam, noncontact specular microscope, and ultrasound pachymetry in normal and post-LASIK eyes. *Saudi J Ophthalmol* 23:181–187
3. Aljundi W, Abdin A, Suffo S, Seitz B, Daas L (2021) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) in Previously Vitrectomized Eyes: Complications and Clinical Outcomes. *Klin Monbl Augenheilkd* 238:1101–1107
4. Arslan OŞ, Doğan C, Mergen B (2019) Six-Month Results of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in 100 Eyes: First Clinical Results from Turkey. *Turk J Ophthalmol* 49:235–42
5. Auffarth GU, Borkenstein AFM, Ehmer A, Mannsfeld A, Rabsilber TM, Holzer MP (2008) Scheimpflug- und Topographiesysteme in der ophthalmologischen Diagnostik. *Ophthalmologe* 105:810–817
6. Bach M, Kommerell G (1998) Sehschärfebestimmung nach Europäischer Norm: wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung. *Klin Monbl Augenheilkd* 212:190–195
7. Barraquer RI, Pareja-Aricó L, Gómez-Benlloch A, Michael R (2019) Risk factors for graft failure after penetrating keratoplasty. *Medicine (Baltimore)* 98:e15274
8. 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
9. Böhringer D, Grotejohann B, Ihorst G, Reinshagen H, Spierings E, Reinhard T (2018) Rejection Prophylaxis in Corneal Transplant. *Dtsch Arztebl Int* 115:259–265
10. Borderie VM, Touzeau O, Bourcier T, Allouch C, Zito E, Laroche L (2005) Outcome of graft central thickness after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 112:626–633
11. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO (1997) Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:779–782
12. Brand J, Langenbacher A, Zemova E, Stachon T, Weber M, Rebmann J, Seitz B, Szentmáry N (2021) Prä- und intraoperative Einflussgrößen auf die Endothelzellentwicklung in der Früh- und Spätphase nach perforierender Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* 238:904–911
13. Bruinsma M, Tong CM, Melles GRJ (2013) What does the future hold for the treatment of Fuchs endothelial dystrophy; will ‘keratoplasty’ still be a valid procedure?. *Eye (Lond)* 27:1115–1122
14. Chen S, Terry MA (2019) Step-by-step Descemet’s membrane endothelial keratoplasty surgery. *Taiwan J Ophthalmol* 9:18–26

15. Ciechanowski PP, Droutsas K, Baydoun L, Dirisamer M, Oellerich S, Melles GRJ (2014) Standardized Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): technique and latest results. *Ophthalmologie* 111:1041–1049
16. Cursiefen C, Seitz B, Dana M, Streilein JW (2003) Angiogenese und Lymphangiogenese in der Hornhaut. *Ophthalmologie* 100:292–299
17. 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
18. Elhalis H, Azizi B, Jurkunas UV (2010) Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Ocul Surf* 8:173–184
19. Feizi S (2018) Corneal endothelial cell dysfunction: etiologies and management. *Ther Adv Ophthalmol* 10:2515841418815802
20. Flockerzi E, Maier P, Böhringer D, Reinshagen H, Kruse F, Cursiefen C, Reinhard T, Geerling G, Torun N, Seitz B (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
21. Gorovoy IR, Gorovoy MS (2015) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Postoperative Year 1 Endothelial Cell Counts. *Am J Ophthalmol* 159:597–600
22. 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
23. Heidemann DG, Dunn SP, Chow CYC (2008) Comparison of Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty in Patients With Fuchs Endothelial Dystrophy. *Cornea* 27:161–167
24. Heinzlmann S, Böhringer D, Eberwein P, Reinhard T, Maier P (2016) Outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty, Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty from a single centre study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 254:515–522
25. Hjortdal J, Pedersen IB, Bak-Nielsen S, Ivarsen A (2013) Graft rejection and graft failure after penetrating keratoplasty or posterior lamellar keratoplasty for fuchs endothelial dystrophy. *Cornea* 32:e60–3
26. 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
27. Hos D, Matthaei M, Bock F, Maruyama K, Notara M, Clahsen T, Hou Y, Le VNH, Salabarria A, 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
28. Jablonski LK, Zemova E, Daas L, Munteanu C, Seitz B (2023) Unterschiedlicher Verlauf von Immunreaktionen und Endothelzellverlust nach perforierender Low-Risk-Keratoplastik und Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty bei Fuchs-Endotheldystrophie. *Klin Monbl Augenheilkd* (online)
 29. Janunts E, Schirra F, Szentmáry N, Seitz B, Langenbacher A (2013) Eye-Tracker-Guided Non-Mechanical Excimer Laser Assisted Penetrating Keratoplasty. *Sensors (Basel)* 13:3753–3764
 30. Kühle M, Cursiefen C, Nguyen NX, Langenbacher A, Seitz B, Wenkel H, Martus P, Naumann GOH (2002) Risk factors for corneal allograft rejection: intermediate results of a prospective normal-risk keratoplasty study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240:580–584
 31. 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
 32. Langenbacher A, Seitz B, Nguyen NX, Naumann GOH (2002) Corneal endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty depends on diagnosis: a regression analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240:387–392
 33. Langenbacher A, Nguyen NX, Seitz B (2003) Predictive donor factors for chronic endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty in a regression model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 241:975–981
 34. Lass JH, Beck RW, Benetz BA, Dontchev M, Gal RL, Holland EJ, Kollman C, Mannis MJ, Price Jr. F, Raber I, Stark W, Stulting RD, Sugar A (2011) Baseline Factors Related to Endothelial Cell Loss following Penetrating Keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 129:1149–1154
 35. Lekhanont K, Pisitpayat P, Cheewaruangroj N, Jongkhajornpong P, Nonpassopon M, Anothaisintawee T (2021) Outcomes of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Bangkok, Thailand. *Clin Ophthalmol* 15:2239–2251
 36. Liu M, Hong J (2018) Risk Factors for Endothelial Decompensation after Penetrating Keratoplasty and Its Novel Therapeutic Strategies. *J Ophthalmol* 2018:1389486
 37. Ljubimov AV, Saghizadeh M (2015) Progress in corneal wound healing. *Prog Retin Eye Res* 49:17–45
 38. Maghsoudlou P, Sood G, Akhondi H (2022) Cornea Transplantation. *StatPearls, Treasure Island (FL)*. Im Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539690/>; Stand 19.01.2022
 39. Mahabadi N, Czyz CN, Tariq M, Havens SJ (2020) Corneal Graft Rejection. *StatPearls*. Im Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519043/>; Stand: 19.08.2022
 40. Marino J, Paster J, Benichou G (2016) Allorecognition by T Lymphocytes and Allograft Rejection. *Front Immunol* 7:582
 41. Martin R (2018) Cornea and anterior eye assessment with slit lamp biomicroscopy, specular microscopy, confocal microscopy, and ultrasound biomicroscopy. *Indian J Ophthalmol* 66:195–201

42. McKay TB, Seyed-Razavi Y, Ghezzi CE, Dieckmann G, Nieland TJJ, Cairns DM, Pollard RE, Hamrah P, Kaplan DL (2020) Corneal pain and experimental model development. *Prog Retin Eye Res* 71:88–113
43. Meltendorf C, Torun N, Thieme H (2015) Therapeutische Hornhautchirurgie. *Klin Monbl Augenheilkd* 232:313–334
44. Molter Y, Milioti G, Langenbacher A, Seitz B (2020) Zeitpunkt, Rezidive und Prognose der immunologischen Abstoßungsreaktion nach Keratoplastik. *Ophthalmologe* 117:548–556
45. 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
46. Moshirfar M, Somani AN, Vaidyanathan U, Patel BC (2021) Fuchs Endothelial Dystrophy. *StatPearls*. Im Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545248/>; Stand: 19.08.2022
47. Musch DC, Schwartz AE, Fitzgerald-Shelton K, Sugar A, Meyer RF (1991) The Effect of Allograft Rejection After Penetrating Keratoplasty on Central Endothelial Cell Density. *Am J Ophthalmol* 111:739–742
48. Nanda GG, Alone DP (2019) Review: Current understanding of the pathogenesis of Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Mol Vis* 25:295–310
49. Okumura N, Hayashi R, Koizumi N (2018) Perspective of Future Potent Therapies for Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Open Ophthalmol J* 12:154–163
50. Patel SV, Diehl NN, Hodge DO, Bourne WM (2010) Donor risk factors for graft failure in a 20-year study of penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 128:418–425
51. Patel SV (2014) Graft Survival and Endothelial Outcomes in the New Era of Endothelial Keratoplasty. *Exp Eye Res* 95:40–47
52. Pleyer U, Bertelmann E (2005) Differenzialdiagnose und Therapie der Transplantatabstoßung nach Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* 222:863–869
53. Pleyer U, Schlickeiser S (2009) The taming of the shrew? The immunology of corneal transplantation. *Acta Ophthalmol* 87:488–497
54. Price MO, Gorovoy M, Benetz BA, Price Jr. FW, Menegay HJ, Debanne SM, Lass JH (2010) Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty Outcomes Compared with Penetrating Keratoplasty from the Cornea Donor Study. *Ophthalmology* 117:438–444
55. Seitz B, Langenbacher A, Zagrada D, Budde W, Kus MA (2000) Hornhautdimensionen bei verschiedenen Hornhautdystrophien und ihre Bedeutung für die perforierende Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* 217:152–158
56. Seitz B, Langenbacher A, Diamantis A, Cursiefen C, Küchle M, Naumann GOH (2001) Immunreaktionen nach perforierender Keratoplastik – Eine prospektive randomisierte Vergleichsstudie zwischen Excimerlaser- und Motortrepanation. *Klin Monbl Augenheilkd* 218:710–719

57. Seitz B, Langenbucher A, Nguyen NX, Kus MM, Kühle M, Naumann GOH (2001) Graft endothelium and thickness after penetrating keratoplasty, comparing mechanical and excimer laser trephination: a prospective randomised study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239:12–17
58. Seitz B, Langenbucher A, Naumann GOH (2005) Die perforierende Keratoplastik Eine 100-jährige Erfolgsgeschichte. *Ophthalmologie* 102:1128–1139
59. Seitz B, Langenbucher A, Naumann GOH (2011) Perspektiven der Excimerlaser-Trepanation für die Keratoplastik. *Ophthalmologie* 108:817–824
60. Seitz B, El-Husseiny M, Langenbucher A, Szentmáry N (2013) Prophylaxe und Management von Komplikationen bei perforierender Keratoplastik. *Ophthalmologie* 110:605–613
61. Seitz B, Daas L, Bischoff-Jung M, Szentmáry N, Suffo S, El-Husseiny M, Viestenz A, Milioti G (2017) Anatomy-based DMEK Wetlab in Homburg/Saar: Novel aspects of donor preparation and host maneuvers to teach descemet membrane endothelial keratoplasty. *Clin Anat* 31:16–27
62. Seitz B, Daas L, Flockerzi E, Suffo S (2020) [Descemet membrane endothelial keratoplasty DMEK - Donor and recipient step by step]. *Ophthalmologie* 117:811–828
63. Seitz B (2022) Deutsches Keratoplastikregister 2021 Sektion DOG-Kornea. Im Internet: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2022/11/Deutsches-Keratoplastik-Register-2021.pdf>; Stand: 25.06.2023
64. Sharif Z, Sharif W (2019) Corneal neovascularization: updates on pathophysiology, investigations & management. *Rom J Ophthalmol* 63:15–22
65. Sigh R, Gupta N, Vanathi M, Tandon R (2019) Corneal transplantation in the modern era. *Indian J Med Res* 50:7–22
66. Sridhar MS (2018) Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol* 66:190–194
67. Tone SO, Jurkunus UV (2019) Imaging the Corneal Endothelium in Fuchs Corneal Endothelial Dystrophy. *Semin Ophthalmol* 34:340–346
68. Tóth G, Butskhrikidze T, Seitz B, Langenbucher A, Hager T, Akhmedova E, El-Husseiny M, Szentmáry N (2019) Endothelial cell density and corneal graft thickness following excimer laser vs. femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty – a prospective randomized study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 257:975–981
69. Trindade BLC, Eliazar GC (2019) Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): an update on safety, efficacy and patient selection. *Clin Ophthalmol* 13:1549–1557
70. Vasiliauskaitė I, Oellerich S, Ham L, Dapena I, Baydoun L, van Dijk K, Melles GRJ (2020) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Ten-Year Graft Survival and Clinical Outcomes. *Am J Ophthalmol* 217:114–120
71. Vendomèle J, Khebizi Q, Fisson S (2017) Cellular and Molecular Mechanisms of Anterior Chamber-Associated Immune Deviation (ACAID): What We Have Learned from Knockout Mice. *Front Immunol* 8:1686

72. Wacker K, Reinhard T, Maier P (2018) Pathogenese, Diagnose und Klinik der Fuchs-Endotheldystrophie. *Ophthalmologie* 116:221–227
73. Woo J, Ang M, Htoon HM, Tan D (2019) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 207:288–303

7. Abkürzungsverzeichnis

ACAID	Anterior Chamber-Associated Immune Deviation
BK	Bullöse Keratopathie
BSS	Balanced Salt Solution
c.c. Visus	Cum correctione Visus
CCT	Central Corneal Thickness
CD	Cell density
CV	Coefficient of cell variation
DALK	Deep Anterior Lamellar Keratoplasty
DMEK	Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty
dpt	Dioptrien
DSAEK	Descemet Stripping And Automated Endothelial Keratoplasty
FED	Fuchs-Endotheldystrophie
GTS	Geführtes Trepan System
KK	Keratokonus
KPL	Keratoplastik
logMAR	Logarithmus des minimum angle of resolution
OCT	Ocular coherence tomography
OP/OPs	Operation/Operationen
PKP	Perforierende Keratoplastik
s.c. Visus	Sine correctione Visus
T1	Vor Immunreaktion
T2	Mindestens 6 Wochen nach Immunreaktion
U1	Präoperativ
U2	6 Wochen postoperativ
U3	6 bis 9 Monate postoperativ
U4	1 bis 2 Jahre postoperativ
U5	5 Jahre postoperativ

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographie der Operations-Gruppen. Deskriptive Darstellung demographischer Daten bei perforierender Keratoplastik (PKP) und Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (n=absolute Anzahl; für das Alter: erste Zeile: Mittelwert \pm Standardabweichung, zweite Zeile: Spannbreite) [28].....	S. 35
Tabelle 2: Zielparameter vor und nach Immunreaktion. Endothelzelldichte CD [Zellen/mm ²], Polymegalismus anhand des CV-Wertes [%], Pleomorphismus anhand des 6A-Wertes [%], Hornhautdicke im Pupillenzentrum [μ m], sine correctione Visus (logMAR) [dimensionslos] und cum correctione Visus (logMAR) [dimensionslos] vor und nach Immunreaktion sowie Differenzen dieser Parameter zwischen den Zeitpunkten [%] bei perforierender Keratoplastik (PKP) und Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (jeweils erste Zeile: Mittelwert \pm Standardabweichung, zweite Zeile: Anzahl Operationen, dritte Zeile: 95%-KI für Differenzen; T1=Vor Immunreaktion, T2=Mindestens 6 Wochen nach Immunreaktion, Diff.=T2-T1 als Anteil von T1) [28]	S. 41
Tabelle 3: Endothelzellparameter prä- und postoperativ. Endothelzelldichte CD [Zellen/mm ²], Polymegalismus anhand des CV-Wertes [%] und Pleomorphismus anhand des 6A-Wertes [%] zu vier Untersuchungszeitpunkten bei perforierender Keratoplastik (PKP) und Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (jeweils erste Zeile: Mittelwert \pm Standardabweichung, zweite Zeile: Anzahl Operationen; U1=Präoperativ, U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ) [28].....	S. 43
Tabelle 4: Endothelzellparameter prä- und postoperativ. Endothelzelldichte CD [Zellen/mm ²] zwischen den Untersuchungszeitpunkten U1-4 für die Operationen der perforierenden Keratoplastik (PKP) und der Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (jeweils erste Zeile: Mittelwert \pm Standardabweichung, zweite Zeile: 95%-KI; U1=Präoperativ, U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ).....	S. 44
Tabelle 5: Differenzen des Polymegalismus zwischen Untersuchungszeitpunkten für die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. Differenzen des Polymegalismus angegeben als CV-Wert [%] zwischen den Untersuchungszeitpunkten U2-4 für die Operationen der Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (jeweils erste Zeile: Mittelwert \pm Standardabweichung, zweite Zeile: 95%-KI; U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ).....	S. 45
Tabelle 6: Hornhautdicke im Pupillenzentrum prä- und postoperativ. Hornhautdicke im Pupillenzentrum [μ m] zu vier Untersuchungszeitpunkten bei perforierender Keratoplastik (PKP) und Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (jeweils erste Zeile: Mittelwert \pm Standardabweichung, zweite Zeile: Anzahl Operationen; U1=Präoperativ, U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ).....	S. 47
Tabelle 7: Differenzen der Hornhautdicke zwischen Untersuchungszeitpunkten für die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. Differenzen der Hornhautdicke [μ m] zwischen den Untersuchungszeitpunkten für die Operationen der Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (jeweils erste Zeile: Mittelwert \pm Standardabweichung, zweite Zeile: 95%-KI; U1=Präoperativ, U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ).....	S. 47
Tabelle 8: Visus prä- und postoperativ. Sine correctione Visus (logMAR) [dimensionslos] und cum correctione Visus (logMAR) [dimensionslos] zu vier Untersuchungszeitpunkten bei perforierender Keratoplastik (PKP) und Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (jeweils erste Zeile: Mittelwert \pm Standardabweichung, zweite Zeile: Anzahl Operationen; U1=Präoperativ, U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ)	S. 48
Tabelle 9: Endothelzellparameter fünf Jahre postoperativ. Deskriptive Statistik der Endothelzellparameter Endothelzelldichte CD [Zellen/mm ²], Polymegalismus anhand des CV-Wertes [%] und Pleomorphismus anhand des 6A-Wertes [%] für die perforierende Keratoplastik (PKP) und die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) zum Untersuchungszeitpunkt U5 (jeweils erste Zeile: Mittelwert \pm Standardabweichung, zweite Zeile: Anzahl Operationen; U5=5 Jahre postoperativ) [28].....	S. 51

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der Kornea (Bildquelle: https://eref.thieme.de/cockpits/clAna0001/0/coAna00080/4-10073).....	S. 12
Abbildung 2: Eingetrübte Hornhaut (Bildquelle: https://augenlinik-saarland.de/patienten/augenerkrankungen-und-ihre-behandlungen/fuchs-hornhautendotheldystrophie).....	S. 15
Abbildung 3: Anteil der Operations-Techniken an allen Keratoplastiken in Deutschland zwischen 2007 und 2021 (Bildquelle: https://www.dog.org/wp-content/uploads/2022/11/Deutsches-Keratoplastik-Register-2021.pdf)	S. 17
Abbildung 4: Doppelt fortlaufende Kreuzstichnaht nach Hoffmann (Bildquelle: https://augenlinik-saarland.de/forschung/homburger-keratokonuscenter).....	S. 20
Abbildung 5: Positionierung der Spenderlamelle in der Vorderkammer des Empfängerauges (Bildquelle: https://www.elza-institute.com/de-ch/herrin-der-dmek/).....	S. 22
Abbildung 6: Spaltlampenuntersuchung einer fortgeschrittenen Katarakt (Bildquelle: https://auge-online.de/diagnostik/spaltlampe)	S. 29
Abbildung 7: Spiegelmikroskopie einer gesunden Kornea (Bildquelle: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5819094/).....	S. 30
Abbildung 8: Spiegelmikroskopische Darstellung verschiedener Stadien von Cornea guttata (ganz links: gesunde Kornea) (Bildquelle: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161642005014636)	S. 30
Abbildung 9: Pentacam Untersuchungsapparat (Bildquelle: https://www.augen-darmstadt.de/medizin/technik-it/pentacam).....	S. 31
Abbildung 10: Landoltring zur Visusbestimmung (Bildquelle: https://de.wikipedia.org/wiki/Landoltring).....	S. 32
Abbildung 11: Verteilung des Operations-Datums nach Jahren für die perforierende Keratoplastik (PKP) (grün) und die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (blau) [28].....	S. 36
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für die Operationen der perforierenden Keratoplastik (PKP) (grün) und der Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (blau), bei denen eine Immunreaktion auftrat (Ereignis=Immunreaktion, Beobachtungszeitraum: 64 ± 39 Monate).....	S. 38
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven, die die Wahrscheinlichkeit nach perforierender Keratoplastik (PKP) (grün) oder Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (blau) keine Immunreaktion zu erleiden, anzeigen (Ereignis=Immunreaktion, Beobachtungszeitraum: 54 ± 32 Monate) [28].....	S. 39
Abbildung 14: Verlauf der Mittelwerte der Endothelzelldicke CD [Zellen/mm ²] über die vier Beobachtungszeiträume U1-4 für die perforierende Keratoplastik (PKP) (grün) und die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (blau) (U1=Präoperativ, U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ) [28].....	S. 44
Abbildung 15: Verlauf des Polymegalismus anhand der Mittelwerte von CV [%] über die Beobachtungszeiträume U2-4 für die perforierende Keratoplastik (PKP) (grün) und die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (blau) (U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ) [28].....	S. 46
Abbildung 16: Verlauf des Pleomorphismus anhand der Mittelwerte von 6A [%] über die Beobachtungszeiträume U2-4 für die perforierende Keratoplastik (PKP) (grün) und die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (blau) (U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ) [28].....	S. 46
Abbildung 17: Verlauf der Mittelwerte der Hornhautdicke im Pupillenzentrum [µm] über die Beobachtungszeiträume U1-4 für die perforierende Keratoplastik (PKP) (grün) und die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (blau) (U1=Präoperativ, U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ).....	S. 48
Abbildung 18: Verlauf der Mittelwerte des sine correctione Visus (logMAR) [dimensionslos] über die Beobachtungszeiträume U1-4 für die perforierende Keratoplastik (PKP) (grün) und die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (blau) (U1=Präoperativ, U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ).....	S. 49
Abbildung 19: Verlauf der Mittelwerte des cum correctione Visus (logMAR) [dimensionslos] über die Beobachtungszeiträume U1-4 für die perforierende Keratoplastik (PKP) (grün) und die Descemet	

Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) (blau) (U1=Präoperativ, U2=6 Wochen postoperativ, U3=6 bis 9 Monate postoperativ, U4=1 bis 2 Jahre postoperativ).....S. 50

10. Publikationsverzeichnis

1. Jablonski LK, Zemova E, Loay Daas, Munteanu C, Seitz B (2023) Unterschiedlicher Verlauf von Immunreaktionen und Endothelzellverlust nach perforierender Low-Risk-Keratoplastik und Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty bei Fuchs-Endotheldystrophie. Klin Monbl Augenheilkd (online: 05.05.2023, Abdruck in Ausgabe der Fachzeitschrift noch ausstehend) [28]

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank folgenden Menschen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Ich danke meinem Doktorvater Professor Dr. med. Berthold Seitz für die Möglichkeit und das Vertrauen an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes *UKS* in Homburg/Saar meine Dissertationsarbeit verfassen zu dürfen. Ich möchte mich außerdem für die Überlassung des Themas dieser Arbeit bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meinen Betreuern Dr. med. Elena Zemova und Dr. med. Loay Daas für die Unterstützung und Hilfe während der Datenerhebung, der Datenauswertung sowie der Erstellung der Promotionsarbeit und der zugehörigen Publikation.

Ich möchte mich weiterhin gerne bei Cristian Munteanu für die ausgesprochen große Hilfe bei der statistischen Auswertung und Interpretation der statistischen Ergebnisse bedanken. Mein Dank geht auch an die Mitarbeiter der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes *UKS* in Homburg/Saar für Organisatorisches, die Erlaubnis zur Mitnutzung der Räumlichkeiten, die Offenheit und Hilfsbereitschaft bei Fragen sowie den freundlichen Umgang.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei meinen Eltern bedanken, ohne deren liebevolle Unterstützung und stetige Motivation ich heute nicht an diesem Punkt meines Lebens stände und die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten.

Abschließend möchte ich von ganzem Herzen meinem Partner für seine emotionale und technische Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit sowie während des gesamten Studiums danken. Ebenso dankbar bin ich meiner besten Freundin, die ebenfalls immer ein offenes Ohr für mich hatte.

12. Lebenslauf

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