

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

Häufigkeit von Cornea guttata auf Transplantaten nach perforierender Keratoplastik mit Verlauf

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät

Der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2022

Vorgelegt von Silvana Ulrika Schönit,
geboren am 31.07.1997 in Offenburg

1. Tag der mündlichen Prüfung: 25.08.2022
2. Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Menger
3. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Berthold Seitz
4. Mitberichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Kolja Freier

Für meine Eltern

Große Teile der vorliegenden medizinischen Dissertation wurden am 03. Februar 2022 in dem amerikanischen Journal „CORNEA“ veröffentlicht [91].

Inhaltsverzeichnis

1. Glossar.....	8
2. Zusammenfassung.....	9
3. Einleitung	12
3.1. Aufbau der Hornhaut.....	12
3.2. Die Geschichte der Keratoplastik.....	14
3.3. Die Keratoplastik im 21. Jahrhundert.....	16
3.4. Ätiologie der Cornea guttata und der Fuchs'schen Endotheldystrophie	18
3.5. Stadien der Fuchs'schen Endotheldystrophie.....	20
3.6. Histopathologie und Pathogenese der Cornea guttata	21
3.7. Diagnostik und Therapieansätze der Cornea guttata	24
3.8. Durchführung und Komplikationen der perforierenden Keratoplastik	27
3.9. Eignung der Spenderhornhaut	29
3.10. Fragestellung	30
4. Patienten und Methoden.....	32
4.1. Studienkollektiv.....	32
4.2. Datenbank und Zielgrößen	32
4.3. Untersuchungsmethoden	35
4.3.1. Spiegelmikroskop.....	35
4.3.2. Pentacam	36
4.4. Statistische Methoden.....	36
5. Ergebnisse	38
5.1. Beschreibung des Studienkollektivs.....	38
5.2 Prävalenz postoperativer Cornea guttata	39
5.3. Einfluss der Transplantatherkunft auf die postoperative Prävalenz kornealer Guttata	40
5.4. Einfluss inflammatorischer Risikofaktoren auf die postoperative Prävalenz kornealer Guttata	42
5.5. Progression des Guttae-Schweregrades.....	43
5.6. Einfluss der Cornea guttata auf klinische und morphologische Parameter	45
5.6.1. Einfluss der Cornea guttata auf den Fernvisus	45

5.6.2. Einfluss der Cornea guttata auf die Hornhautdicke	47
5.6.3. Einfluss der Cornea guttata auf die Endothelzelldicke.....	49
5.6.4. Einfluss der Cornea guttata auf den Pleomorphismus der kornealen Endothelzellen	51
5.6.5. Einfluss der Cornea guttata auf den Polymegalismus der kornealen Endothelzellen.....	53
5.7. Einflussfaktoren auf Ausprägung und Schweregrad der Cornea guttata.....	54
5.7.1. Einfluss des Spenderalters	54
5.7.2. Einfluss des Empfängeralters	55
5.7.3. Einfluss des Empfängeralters	56
5.7.4. Einfluss der präoperativen Diagnose Fuchs´sche Endotheldystrophie.....	57
5.8. Einfluss der Cornea guttata auf das Transplantatüberleben	57
6. Diskussion	59
6.1. Beschreibung des Studienkollektivs.....	59
6.2. Prävalenz postoperativer Cornea guttata	60
6.3. Einfluss der Transplantatherkunft auf die postoperative Prävalenz kornealer Guttata	61
6.4. Einfluss inflammatorischer Risikofaktoren auf die postoperative Prävalenz kornealer Guttata	62
6.5. Progression des Guttatae-Schweregrades.....	63
6.6. Einfluss der Cornea guttata auf klinische und morphologische Parameter	64
6.6.1. Einfluss der Cornea guttata auf den Fernvisus	64
6.6.2. Einfluss der Cornea guttata auf die Hornhautdicke.....	65
6.6.3. Einfluss der Cornea guttata auf die Endothelzelldicke.....	65
6.6.4. Einfluss der Cornea guttata auf den Pleomorphismus der kornealen Endothelzellen	67
6.6.5. Einfluss der Cornea guttata auf den Polymegalismus der kornealen Endothelzellen.....	67
6.7. Einflussfaktoren auf Ausprägung und Schweregrad der Cornea guttata.....	68
6.7.1. Einfluss des Spenderalters	68
6.7.2. Einfluss des Empfängeralters	68
6.7.3 Einfluss des Empfängeralters	69
6.7.4. Einfluss der präoperativen Diagnose Fuchs´sche Endotheldystrophie.....	69
6.8. Einfluss der Cornea guttata auf das Transplantatüberleben	70
6.9. Limitationen der vorgestellten Studie	70

7.	Fazit.....	71
8.	Abbildungsverzeichnis	72
9.	Tabellenverzeichnis.....	74
10.	Literaturverzeichnis.....	75
11.	Anhang	83
	11.1. Exemplarische Aufnahmen für die Pleomorphismus-Kategorisierung	84
	11.2. Exemplarische Aufnahmen für die Polymegalismus-Kategorisierung.....	85
	11.3. Einverständniserklärung der Autoren.....	86
12.	Danksagung	89
13.	Publikationsverzeichnis.....	90
14.	Lebenslauf der Autorin.....	91

Glossar

1. Glossar

- 1) ATP – Adenosintriphosphat
- 2) CEC – Korneale Endothelzellen
- 3) CG – Cornea guttata
- 4) CV – Coefficient of Cell Variation (Polymegalismus)
- 5) DALK – Deep anterior lamellar keratoplasty
- 6) DMEK – Descemet-Membrane endothelial keratoplasty
- 7) DSAEK – Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty
- 8) EZD – Endothelzellichte
- 9) EMT – Epithelial-mesenchymale Transition
- 10) FECD – Fuchs'sche Endotheldystrophie
- 11) G0 – keine Cornea guttata
- 12) G1 bis G3 CG – Cornea guttata Schweregrad 1 bis Schweregrad 3
- 13) HH – Hornhaut
- 14) logMAR – logarithm of the minimum angle of resolution
- 15) PKP – Perforierende Keratoplastik
- 16) Pleo 0 – kein Pleomorphismus
- 17) Pleo 1 bis Pleo 3 – Pleomorphismus Schweregrad 1 bis Schweregrad 3
- 18) Poly 0 – kein Polymegalismus
- 19) Poly 1 bis Poly 3 – Polymegalismus Schweregrad 1 bis Schweregrad 3
- 20) UPR – Unfolded Protein Response (Antwort auf ungefaltete Proteine)
- 21) Visus c.c. – Visus cum correctione (korrigierter Fernvisus)
- 22) Visus s.c. – Visus sine correctione (unkorrigierter Fernvisus)

Zusammenfassung

2. Zusammenfassung

Fragestellung

Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz und den Schweregrad kornealer Guttata nach perforierender Keratoplastik zu bestimmen und mögliche Konsequenzen für die morphologischen und funktionellen Ergebnisse herauszustellen.

Methodik

Diese retrospektive Studie analysierte die postoperativen Untersuchungen von 1758 perforierenden Keratoplastiken, die im Zeitraum von 2009 bis 2019 an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar durchgeführt wurden. Das Alter und Geschlecht des Patienten, sowie das Alter des Spenders, die Herkunft des Transplantats und die Indikation für die Keratoplastik wurden erfasst. Außerdem wurden im Rahmen der klinischen Untersuchungen bis einschließlich September 2020 insgesamt 6662 postoperativ aufgenommene Endothelzellaufnahmen ($3,77 \pm 2,29$ pro operiertem Auge) analysiert. Neben Hornhautdicke und Visus wurde die Häufigkeit und der Schweregrad der Guttatae (eingeteilt in die Stadien G0 ohne Guttatae und G1–G3 mit zunehmendem Schweregrad), der Pleomorphismus und der Polymegalismus der Endothelzellen, die Endothelzellichte sowie die 36-Monats-Überlebensrate des Transplantats erfasst.

Ergebnisse

14,9% der Transplantate zeigten bei der ersten Untersuchung innerhalb von neun Monaten Guttatae, dabei am häufigsten die mildeste Ausprägung G1 (13,6%). Transplantate der universitätseigenen Hornhautbank (13,9%) waren seltener ($p=0,034$) betroffen als solche aus externen Hornhautbanken (17,6%). Der korrigierte Fernvisus blieb im Stadium G1 ($0,43 \pm 0,24$) im Vergleich zur Kontrollgruppe G0 ($0,43 \pm 0,23$) unverändert. Die Endothelzellichte nahm im Stadium G1 verglichen mit G0 ab ($p<0,001$). Die Hornhautdicke nahm von G0 ($541,4 \pm 65,8 \mu\text{m}$) nach G3 ($597,5 \pm 101,0 \mu\text{m}$) zu ($p<0,001$). Sowohl der Pleomorphismus ($p<0,001$) als auch der Polymegalismus ($p<0,001$) der Endothelzellen waren in betroffenen Augen stärker ausgeprägt. In 13,5% der Fälle wurde während der durchschnittlichen Follow-up-Dauer von $25,0 \pm 19,9$ Monaten eine Progression des Guttatae-Schweregrads festgestellt. Ein höheres Spenderalter war mit dem Auftreten von höhergradigen Guttatae im Verlauf assoziiert ($p<0,001$). Das Auftreten einer Cornea guttata hatte in den ersten drei Jahren nach perforierender Keratoplastik keinen Einfluss auf das Transplantatüberleben ($p=0,591$).

Schlussfolgerungen

Unsere Studie impliziert, dass vor allem mild ausgeprägte Guttatae nach perforierender Keratoplastik auftreten, welche die Sehstärke und die 36-Monats-Überlebensrate des Transplantats nicht beeinflussen. Das milde Guttatae-Stadium führt jedoch bereits zu einer Zunahme der Hornhautdicke,

Zusammenfassung

einem Endothelzellverlust und einer veränderten Endothelzellmorphologie. Außerdem kann eine Zunahme des Guttæ-Schweregrades in 13,5% aller Fälle im klinischen Verlauf beobachtet werden.

2.1. Summary

Purpose

The aim of this study was to determine the prevalence and severity of corneal guttata following penetrating keratoplasty and to determine its impact on morphological and functional outcomes.

Methods

This retrospective study analysed the postoperative examinations of 1758 penetrating keratoplasties performed between 2009 and 2019 in the Department of Ophthalmology at the Saarland University Medical Center in Homburg/Saar. Information on patient's age and sex, as well as donor age, graft origin, and the indication for the intervention was gathered. In addition, a total of 6662 postoperative endothelial cell images (3.77 ± 2.29 per eye) were analysed during clinical examinations up to September 2020. Furthermore, corneal thickness and visual acuity, frequency and severity of corneal guttata (divided into stages G0 without corneal guttata and G1–G3 with increasing severity), pleomorphism and polymegethism of endothelial cells, endothelial cell density as well as the 36-month graft survival were analysed.

Results

14.9% of grafts showed corneal guttata in the first examination within nine months, with the mildest expression G1 (13.6%) being the most frequent. Grafts from our in-house eye bank (13.9%) were affected less frequently ($p=0.034$) than those from external eye banks (17.6%). Best-corrected visual acuity did not differ in G1 (0.43 ± 0.24) compared to G0 (0.43 ± 0.23). The mean endothelial cell density was lower in G1 compared to G0 ($p<0.001$). Corneal thickness increased from G0 ($541.4 \pm 65.8 \mu\text{m}$) to G3 ($597.5 \pm 101.0 \mu\text{m}$) ($p<0.001$). Both pleomorphism ($p<0.001$) and polymegethism ($p<0.001$) of endothelial cells were correlated with the appearance of corneal guttata. Progression of guttæ severity was detected in 13.5% of cases during the mean follow-up time of 25.0 ± 19.9 months. Higher donor age was associated with the occurrence of higher-graded guttæ during follow-up ($p<0.001$). The occurrence of postoperative guttæ had no effect on graft survival in the first three years after penetrating keratoplasty ($p=0.591$).

Conclusions

Our study suggested that corneal guttata were transplanted in 14.9% of penetrating keratoplasties, most of which were low-grade guttæ not affecting the 36-month graft survival or the visual acuity, but

Zusammenfassung

already leading to a loss of endothelial cell density, increase in corneal thickness and alteration of endothelial cell morphology. In 13.5% of the cases, a progression was demonstrated in the postoperative course.

Einleitung

3. Einleitung

3.1. Aufbau der Hornhaut

Das Verständnis der Pathophysiologie der Cornea guttata (CG) setzt einen Überblick über den Aufbau und die Physiologie der Hornhaut (HH) des menschlichen Auges voraus.

Die HH ist ein avaskuläres, transparentes Gewebe, welches als vorderer Teil der äußeren Augenhaut unter anderem als strukturelle Barriere für den Augapfel dient und ihn so vor Infektionen schützt [26]. Sie wird zirkulär durch den Limbus corneae von der Sklera getrennt. Der Limbus corneae enthält dabei Stammzellen, welche die Regeneration des Hornhautepithels gewährleisten [62]. Aufgrund der Avaskularität zählt die HH zu den bradytrophen Geweben und wird folglich vor allem durch Diffusion, unter anderem aus dem Kammerwasser und aus dem Tränenfilm, mit Nährstoffen versorgt [21].

Die Oberfläche der HH ist sphärisch gewölbt und weist horizontal eine elliptische Fläche mit einem Durchmesser von durchschnittlich 11,5 bis 12,5 mm auf [88]. Die Dicke des Gewebes nimmt dabei von zentral (circa 551 bis 565 μm) nach peripher (circa 612 bis 640 μm) durch einen höheren Gehalt an Kollagenfasern zu [31, 103]. Außerdem kommt es zu einer natürlichen Zunahme der Hornhautdicke im Alterungsprozess [103].

Eine wichtige Aufgabe der HH ist die Beteiligung an der Gesamtbrechkraft des optischen Apparats. Durch die unterschiedlichen Brechungsindizes von Luft (1,0) und Hornhautgewebe (1,376) kommt dabei die hohe Brechkraft der HH von 40 bis 44 Dioptrien zustande. Insgesamt trägt sie damit 70% zu der Gesamtbrechkraft des Auges (circa 60 Dioptrien) bei [103].

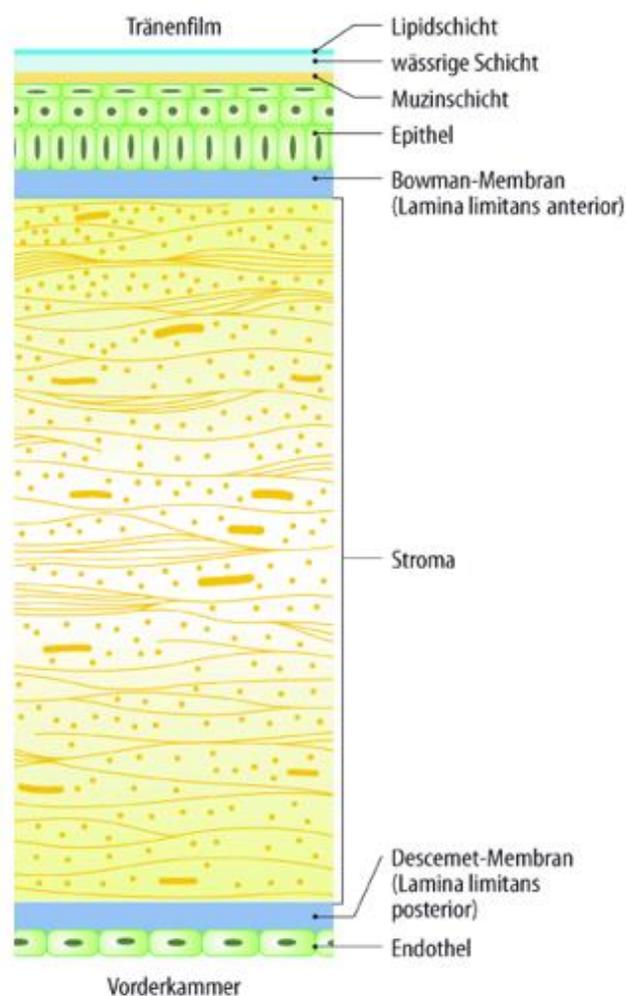


Abbildung 1: Aufbau der Hornhaut.

Bildquelle: Grehn, F. (2019).
Augenheilkunde (32. Auflage). Springer.

Einleitung

Im Aufbau der HH können sechs Schichten unterschieden werden. Von außen nach innen besteht das Gewebe aus der Epithelschicht, der Bowman-Lamelle, dem kornealen Stroma, der Dua-Schicht, der Descemet-Membran und der innen liegenden Endothelzellschicht [103]. **Abbildung 1** veranschaulicht die Schichtung der HH.

Das 50 µm dicke Epithelium besteht aus mehrschichtig unverhorntem Plattenepithel mit fünf bis sieben Zellschichten. Die Epithelzellen weisen eine Lebenszeit von sieben bis zehn Tagen auf und unterliegen mit ihrer hohen Mitoserate der ständigen Regeneration. Als äußerste Schicht der HH bildet das Epithelium eine Schutzbarriere gegen Umwelteinflüsse, unter anderem gegen Chemikalien und Keime. Aufgrund ihrer Avaskularität verfügt die HH außerdem über ihre eigene Immunabwehr, hierzu dienen die im Epithel gelegenen Langerhans-Zellen [103]

Die zweite Schicht der HH, die Bowman-Lamelle (12 µm), besteht aus Kollagen und Proteoglykanen und ist nicht regenerationsfähig. Nach einer Verletzung heilt sie nur unter Narbenbildung wieder aus. Ihre Aufgabe besteht in der Sicherstellung der Epithelstruktur [103].

Die breiteste Schicht, das transparente Stroma, macht circa 80–85% der Dicke der HH aus und sorgt für mechanische Festigkeit. Hauptsächlich besteht es aus extrazellulärer Matrix, Kollagenfibrillen, Wasser und Glykosaminoglykanen [103].

Die Dua-Schicht (10-20 µm) ist gekennzeichnet durch ihre bemerkenswerte Belastbarkeit. Entdeckt wurde sie erst 2013 von dem gleichnamigen Ophthalmologen H. Dua bei der Anwendung der „big-bubble“-Technik (nach Anwar) im Rahmen von lamellierenden Keratoplastiken. Diese Technik umfasst die Injektion von Luft in das Hornhautstroma der Empfängerhornhaut mit einer folgenden Abhebung der Descemet-Membran. Das Verbleiben eines „Prä-Descemet-Stromas“ bei der Anwendung des Verfahrens führte zur Entdeckung einer bislang unbekanntenen Schicht der Kornea, der Dua-Schicht [27]. Da ihre Existenz als eigene Schicht in der Literatur kontrovers diskutiert wird, kommt sie in **Abbildung 1** nicht zur Darstellung.

Die Descemet-Membran mit einer Gesamtdicke von 7 µm ist die Basalmembran des kornealen Endotheliums [103]. Sie besteht aus einer vorderen gebundenen Schicht (anterior banded layer) und einer hinteren ungebundenen Schicht (posterior non-banded layer). Die vordere Schicht hat eine konstante Dicke von ca. 3 µm. Die hintere Schicht nimmt im Laufe des Lebens an Dicke zu. So verändert sich ihre Dicke von ca. 3 µm in der zweiten zu einer Dicke von ca. 10 µm in der achten Lebensdekade [54].

Das Endothelium besteht aus einer einschichtigen Zellschicht aus hexagonalen, metabolisch aktiven Zellen. Als hinterste Schicht der HH bildet es die Grenzschicht zum Kammerwasser der Vorderkammer. Die in den kornealen Endothelzellen (CEC) befindlichen Carboanhydrasen und Na⁺/K⁺-Adenosintri-phosphatasen (Na⁺/K⁺-ATPasen) stellen die wichtigsten Transportsysteme der

Einleitung

Gewebsschicht dar und sind für die Regulation des Flüssigkeitsstroms von dem kornealen Stroma zum Kammerwasser verantwortlich. Der aktive Transport durch die Na^+/K^+ -ATPasen wirkt dabei unter Energieverbrauch dem Flüssigkeitseinstrom durch passive Diffusion entgegen. Durch die Transportsysteme wird die akkurate Hydratation der HH gewährleistet, welche die Voraussetzung für die Transparenz der HH ist [103].

Die Endothelzelldichte (EZD) von Personen zwischen zehn und 19 Jahren beträgt durchschnittlich 3400 Zellen/ mm^2 und nimmt auf circa 2300 Zellen/ mm^2 im Alter von 80 bis 89 Jahren ab [124]. Der mittlere Endothelzellverlust beläuft sich dabei auf 0,6% pro Jahr [16]. Gleichzeitig nehmen der Polymegalismus, also die Spannbreite an verschiedenen Zellgrößen, und der Pleomorphismus, also die Spannbreite an unterschiedlichen Zellformen, mit dem Alter zu [16].

3.2. Die Geschichte der Keratoplastik

Die Idee des Hornhautersatzes ist bereits mehrere hundert Jahre alt. Schon 1789 schlug der französische Ophthalmologe Guillaume Pellier de Quengsy das Konzept der Keratoprothetik vor. Er wollte die trübe Kornea durch einen künstlichen transparenten Ersatz aus Glas austauschen [23].

Im 19. Jahrhundert fanden die ersten experimentellen Versuche statt. Karl Himley formulierte 1813 das Konzept der Keratoplastik mit Xenotransplantaten, welches sein Student Franz Reisinger 1824 zu realisieren versuchte. Seine Versuche der Transplantation tierischer HH auf den Menschen blieben jedoch erfolglos [64]. 1838 gelang Richard Kissam die erste erfolgreiche therapeutische Transplantation einer HH vom Schwein zum Menschen, die zumindest kurzfristig den Erfolg eines transparenten Transplantates erbrachte [101].

Wie dieser Versuch durch Kissam scheiterten die meisten experimentellen Versuche zu dieser Zeit vor allem an einem begrenzten Wissen über Antiseptik, die erfolgreiche Operationstechnik, Immunologie und Anästhesiologie. Frühe Eintrübungen und Infektionen der HH waren die Konsequenz [19].

1840 beschrieb Mühlbauer erstmals die Technik der lamellären Keratoplastik. Durchsetzen sollte sich jedoch zunächst die perforierende Keratoplastik (PKP), da Versuche des lamellären Hornhautersatzes durch in der optischen Achse situierte Vernarbungsprozesse mit damit einhergehendem störenden Einfluss auf den Visus gekennzeichnet waren [36, 76].

Die erste erfolgreiche PKP unter Verwendung der HH eines menschlichen Donors wurde 1905 durch Eduard Zirm durchgeführt. Der Transplantat-Empfänger war ein 45-jähriger Mann mit durch Kalk verätzten Augen. Der Donor des Transplantates war ein 11-jähriger Junge, dessen rechtes Auge wegen eines inoperablen Fremdkörpers enukleiert werden musste. Von der HH seines rechten Auges wurden

Einleitung

je eine periphere und eine zentrale Partie entnommen und jeweils auf eines der beiden Augen des 45-jährigen Mannes transplantiert. Zumindest auf einem Auge konnte durch dieses Verfahren eine Transparenz der HH sowie eine Wiederherstellung der Sehkraft erzielt werden (**Abbildung 2**) [127].

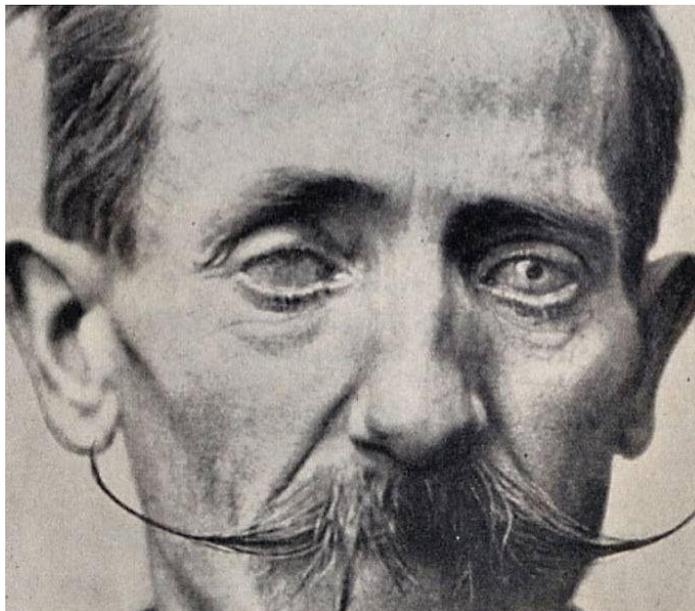


Abbildung 2: Die erste erfolgreiche Keratoplastik durch Eduard Zirm im Jahre 1905: Das rechte Auge des Patienten ist stark getrübt, während das linke Auge ein transparentes Transplantat aufweist.

Bildquelle: <https://alchetron.com/Eduard-Zirm> (aufgerufen 04/2022)

1944 schuf Richard Townley Paton in New York durch die Gründung der ersten Hornhautbank einen weiteren Meilenstein in der Geschichte der Hornhauttransplantation. Die für die Operationen benötigten HH stammten dabei von Hingerichteten [81].

Gerrit Melles führte 1999 Techniken zum selektiven Ersatz bestimmter HH-Partien wieder ein [69]. Für Pathologien im vorderen Bereich der HH bei gleichzeitig intaktem Endothel fand die DALK (Deep anterior lamellar keratoplasty) und für Erkrankungen des hinteren Abschnitts der HH die PLK (Posterior lamellar keratoplasty) Anwendung [70, 71].

2006 wurde die posteriore lamelläre Keratoplastik zu der DSAEK (Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty) weiterentwickelt, im Rahmen dieser Technik werden das Endothel, die Descemet-Membran und Anteile des Stromas ersetzt [39]. Im gleichen Jahr gelang Gerrit Melles mit der erfolgreichen Durchführung einer DMEK (Descemet membrane endothelial keratoplasty) ein weiterer Meilenstein in der Revolutionierung der lamellären Keratoplastik. Bei dieser neueren Methodik werden nur die Descemet-Membran und das Endothel ersetzt [68]. Die DMEK zählt wie die

Einleitung

DSAEK zu den posterioren lamellären Keratoplastiken. In den folgenden Jahren nahm die Anzahl der Durchführungen posteriorer Hornhautersatztechniken kontinuierlich zu [33].

3.3. Die Keratoplastik im 21. Jahrhundert

Nachdem im 20. Jahrhundert die Grundlagen für die erfolgreiche Durchführung eines Hornhautersatzes unter Verwendung einer menschlichen Spenderhornhaut geschaffen waren, gewann die Methodik der Keratoplastik im 21. Jahrhundert an Bedeutung. So stieg die Anzahl der verzeichneten Hornhauttransplantationen in Deutschland von 4730 Durchführungen im Jahr 2001 auf eine Anzahl von 7325 Transplantationen im Jahr 2016, was einer Zunahme um den Faktor von circa 1,5 entsprach [33].

An dem Universitätsklinikum in Homburg/Saar verzehnfachte sich die Anzahl der durchgeführten Keratoplastiken ab dem Jahr 2005 (65 Keratoplastiken) bis zum Jahr 2021 (676 Keratoplastiken). Nach der Gründung der *LIONS-Hornhautbank in Homburg/Saar* im Jahr 2000 verdreifachte sich die Anzahl der prozessierten Spendergewebe bis zum Jahr 2018 annähernd [98].

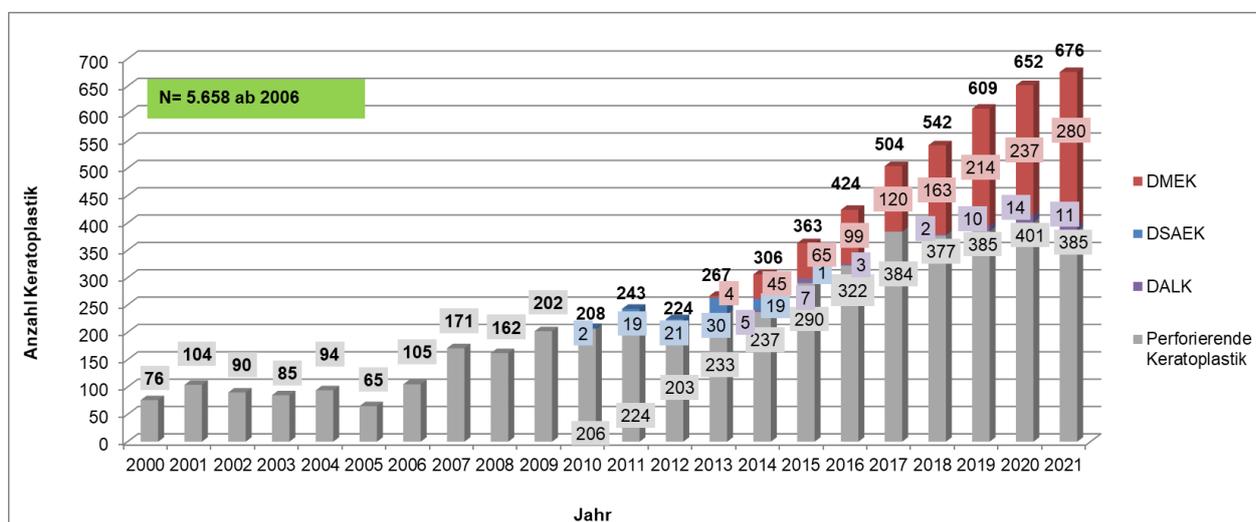


Abbildung 3: Durchgeführte Keratoplastiken am Universitätsklinikum in Homburg/Saar von 2000 bis 2021, aufgegliedert in die verschiedenen Verfahren DMEK (Descemet membrane endothelial keratoplasty), DSAEK (Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty), DALK (Deep anterior lamellar keratoplasty) und perforierende Keratoplastik. N = Anzahl der Operationen.

Bildquelle: Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS), Homburg/Saar

Einleitung

Abbildung 3 illustriert die stetige Zunahme der Durchführungshäufigkeit von Keratoplastiken am Universitätsklinikum in Homburg/Saar zwischen 2000 und 2021. Von 2006 bis 2021 wurden insgesamt 5658 Keratoplastiken an der Universitätsklinik durchgeführt.

Während im 20. Jahrhundert am häufigsten die PKP in Deutschland durchgeführt wurde, fand am Anfang des 21. Jahrhunderts ein zunehmender Wechsel zu den lamellären Verfahren statt. Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) gründete im Jahr 2000 das „Deutsche Keratoplastik-Register“, welches die folgenden Daten erfasste: Die anfänglich hohe Anzahl an durchgeführten PKP sank von einem relativen Anteil von 96,0% an allen Keratoplastiken im Jahr 2006 auf einen Anteil von 40,1% im Jahr 2016 [33]. Das legt nicht nur die entsprechende **Abbildung 4** nahe, welche die prozentuellen Angaben aller Keratoplastikverfahren für alle Transplantationszentren in Deutschland darstellt, sondern auch **Abbildung 3**, in welcher der Anteil lamellärer Verfahren (DMEK, DSAEK und DALK) an der Gesamtzahl durchgeführter Keratoplastiken im Laufe der Jahre von 2010 bis 2021 am Transplantationszentrum in Homburg/Saar stetig größer wurde.

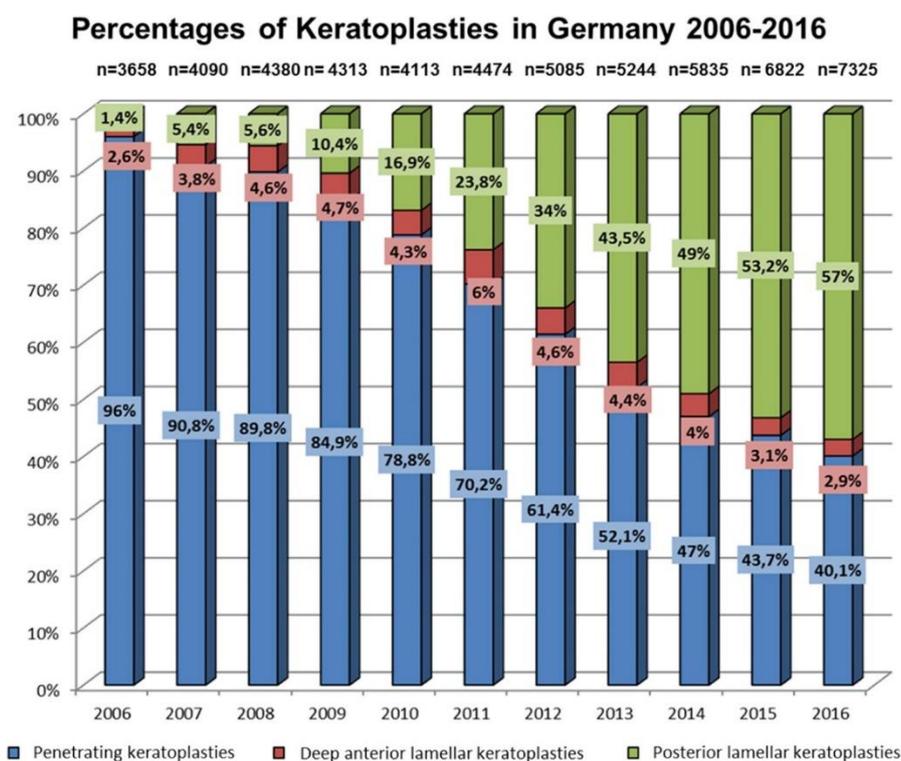


Abbildung 4: Prozentsatz der angewendeten Verfahren (perforierende Keratoplastik, tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik und posteriore lamelläre Keratoplastik) in Deutschland von 2006 bis 2016. 2014 wurden erstmals mehr posteriore lamelläre Keratoplastiken als perforierende Keratoplastiken durchgeführt. n = Anzahl der Operationen.

Bildquelle: Flockerzi et al. (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

Einleitung

Während die anterioren Transplantationstechniken nach einem Peak im Jahre 2011 seither zunehmend seltener eingesetzt wurden, wurde die Indikationsstellung für die posterioren Transplantationstechniken zunehmend häufiger gestellt. Im Jahr 2014 übertrumpfte die Anzahl an durchgeführten posterioren lamellären Keratoplastiken erstmals die Anzahl an durchgeführten PKP in Deutschland [33].

Der zunehmende Wechsel zu lamellären Verfahren lässt sich durch wichtige postoperative Komplikationen der PKP erklären. Zu diesen zählen unter anderem der hohe postoperative Astigmatismus, das Auftreten eines postoperativen Sekundärglaukoms und die längere Rekonvaleszenzphase [74, 79, 125].

Die Hauptindikation zur Durchführung einer Keratoplastik im Jahr 2016 in Deutschland stellte an erster Stelle die Fuchs´sche Endotheldystrophie (FECD, 46%) dar, gefolgt vom Hornhautödem am pseudophakischen Auge (bullöse Keratopathie, 13%), der Re-Keratoplastik nach Transplantatversagen (11%), dem Keratokonus (8%) und kornealen Vernarbungen (6%) [33].

3.4. Ätiologie der Cornea guttata und der Fuchs'schen Endotheldystrophie

Der Begriff „Cornea guttata“ („Gutta“ = lat. für „Tröpfchen“) wurde 1921 von A. Vogt geprägt, der bei Patienten mit der Erkrankung FECD tröpfchenartige Auswüchse der HH in der Spaltlampenuntersuchung (**Abbildung 5a**) feststellte [112].

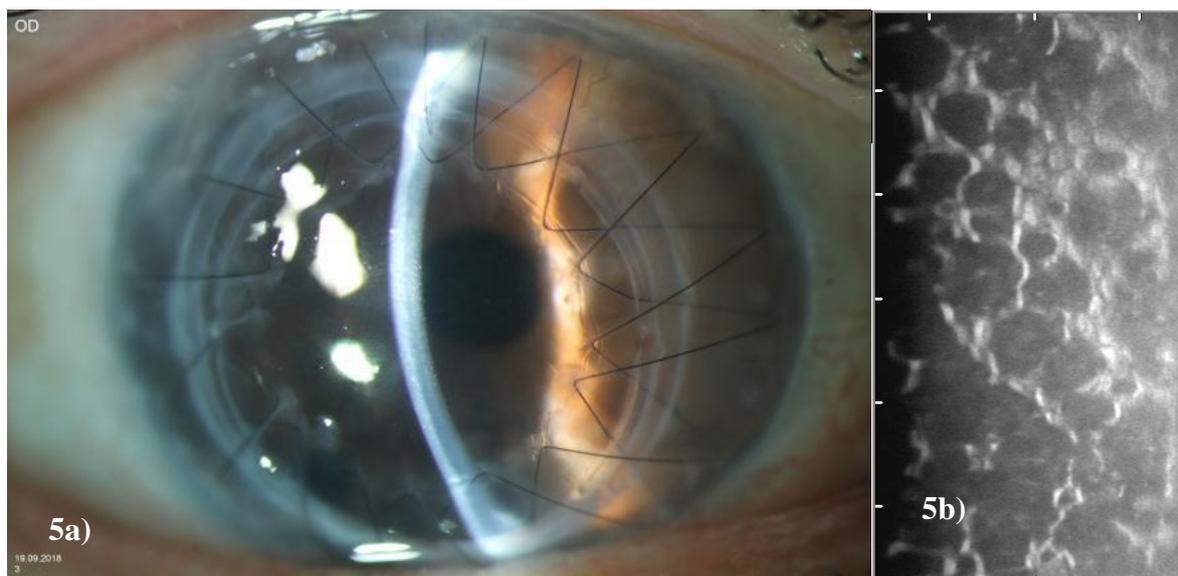


Abbildung 5: *a) Mithilfe der Spaltlampe dargestellte Cornea guttata, einen Monat nach perforierender Keratoplastik (eigenes Bild). b) Ausgeprägte Cornea guttata in der Endothelzellmikroskopie, teilweise mit zentralen Aufhellungen der dunklen Areale (eigenes Bild).*

Einleitung

In der Endothelzellmikroskopie (*Abbildung 5b*) präsentieren sich Guttae als dunkle Areale, welche zum Teil einen zentralen reflektierenden Punkt aufweisen [12].

Guttae sind Kollagenakkumulationen der Descemet-Membran. Entstehen können sie primär durch den natürlichen Alterungsprozess oder sekundär durch Verletzungen, Entzündungen oder als klinisches Charakteristikum der FECD [12, 63, 118]. Diese ist eine bilaterale degenerative Erkrankung der HH, die unbehandelt zu einer Sehbeeinträchtigung bis hin zur Erblindung führen kann [35, 122].

Der wesentliche Unterschied zwischen der primär isolierten CG und der sekundären CG im Rahmen der FECD besteht darin, dass die Erkrankung FECD im Verlauf zum Auftreten kornealer Ödeme führt [22]. Die Progression von der isoliert auftretenden CG zu dem Krankheitsbild der FECD mit Hornhautödemen kann dabei über Jahrzehnte andauern, wodurch die frühzeitige Diagnose und die Prävalenzanalyse der Erkrankung erschwert wird [90, 119].

Die Ermittlung der Prävalenz kornealer Guttata in der Allgemeinbevölkerung zeigte unterschiedliche Ergebnisse an Populationen verschiedener Ethnien. Die Reykjavik Eye Study (RES) [128] ermittelte eine Prävalenz von 15-23% an einer kaukasischen Bevölkerung mit einem Mindestalter von 50 Jahren. Vergleichbare Bedingungen waren in einer Studie von Kitagawa et al. [59] gegeben, in welcher außerdem statistisch signifikant unterschiedliche Prävalenzen für Singapurer (6,7%) und Japaner (3,7%) ermittelt wurden. Die Ethnie einer Population erwies sich damit als Einflussfaktor auf die Prävalenz. Ein höheres Lebensalter, das weibliche Geschlecht und eine dünnere HH wurden ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für eine CG assoziiert [47].

Die FECD, gekennzeichnet durch das Auftreten einer sekundären CG, wird in eine Early-Onset- und eine Late-Onset-Form unterteilt. Die seltene Early-Onset-Form der Erkrankung unterliegt einem starken genetischen Einfluss [79]. Klinische Anzeichen zeigen sich bei Betroffenen üblicherweise bereits in der ersten Lebensdekade. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen [40]. Es lassen sich Assoziationen zwischen Mutationen im COL8A-Gen, welches Einfluss auf die Struktur der Descemet-Membran nimmt, und dem Auftreten des Krankheitsbildes feststellen [40, 75].

Die häufigere Late-Onset-Form des Krankheitsbildes unterliegt unter anderem einem autosomal-dominanten Erbgang mit variabler Penetranz und Expressivität, häufig tritt die Endotheldystrophie jedoch auch sporadisch auf [74, 90]. Die CG zeigt sich initial meist in der vierten Lebensdekade, chirurgische Interventionen werden jedoch in der Regel erst ab der sechsten oder siebten Lebensdekade in Anspruch genommen [2, 90].

Das Auftreten der Late-Onset-Form unterliegt einem heterogenen Feld an genetischen Mutationen [75]. Zu diesen zählt unter anderem die Trinukleotid-Repeat-Expansion im Intron des Transkriptionsfaktors 4 (TCF4), welche in verschiedenen Populationen mit dem Auftreten der FECD assoziiert wurde [7, 100]. In einer Studie an deutschen Probanden konnte diese bei 77% der von FECD

Einleitung

betroffenen und bei 11,5% der gesunden Teilnehmer nachgewiesen werden [34]. Mutationen im SLC4A11-Gen, welches für die Ionenkanäle des Hornhautendothels kodiert, die den Wasserhaushalt der HH generieren, wurden ebenfalls mit der Erkrankung in Verbindung gebracht. Eine Mutation führte hierbei zur Entstehung einer Kanalopathie mit Ausbildung von Hornhautödemen [102]. Ein weiteres Beispiel für das Spektrum an assoziierten Mutationen stellt die Missense-Mutation im LOXHD1-Gen dar, welche eine Assoziation mit Schwerhörigkeit und der Erkrankung FECD zeigte [85].

Neben dem Alter zählt vor allem das weibliche Geschlecht zu den Risikofaktoren für die Entwicklung der Late-Onset-Form der FECD. Mit einem Verhältnis von 2,5-4 : 1 prädominieren Frauen das Krankheitsbild [90, 119]. Außerdem können sowohl ein Diabetes mellitus als auch das Zigarettenrauchen die schädlichen Auswirkungen auf die Endothelzellfunktion im Rahmen der FECD durch den provozierten oxidativen Stress verstärken [126].

3.5. Stadien der Fuchs'schen Endotheldystrophie

Das Erscheinungsbild der FECD lässt sich in verschiedene Stadien einteilen, welche die Entwicklung vom Auftreten einer mild ausgeprägten CG bis hin zu den charakteristischen kornealen Ödemen beschreiben [1, 75]:

Im ersten Stadium der Erkrankung tritt die CG initial vor allem zentral auf der HH auf. Eine definitive Diagnose der FECD ist in diesem Stadium nicht möglich, sondern erst bei einer Progression des Krankheitsbildes zu fortgeschrittenen Stadien mit Ödembildung. Die zentrale CG kann sich bereits in dem milden ersten Stadium in die Peripherie der HH ausbreiten und konfluieren. Das anfänglich zentrale Auftreten mit Konfluieren in die Peripherie ist dabei nicht nur für Guttae im Rahmen der FECD beschrieben worden, sondern auch in Studien zur CG im Allgemeinen, unabhängig ihrer Ätiologie [38, 63]. Außerdem geht das Auftreten der CG bereits in diesem Stadium mit einer Verdickung der Descemet-Membran einher. Aufgrund der anfänglichen Beschwerdelosigkeit wird die CG meist als Zufallsbefund in routinemäßigen Augenuntersuchungen festgestellt [1, 90]

Im zweiten Stadium der FECD schreitet das Konfluieren der CG weiter in die Peripherie fort. Der mit dem Auftreten der CG einhergehende Endothelzellverlust wird durch eine Verformung der Zellen (Zellpleomorphismus) sowie eine Veränderung der Zellgrößen (Zellpolymegalismus) kompensiert [1, 12]. Es kommt zu einer erhöhten Blendungsempfindlichkeit und einer schmerzlosen Abnahme der Sehstärke, die sich morgens am gravierendsten äußert. Dieses Phänomen ist auf die beim Schlafen geschlossenen Augen und die damit einhergehende Flüssigkeitsansammlung in der HH zurückzuführen. Die Flüssigkeitsansammlung geht bei geöffneten Lidern im Tagesverlauf unter

Einleitung

anderem durch Verdunstung zurück [1, 32]. Mit der Zurückbildung des Hornhautödems tritt eine Verbesserung der Sehstärke im Tagesverlauf ein, weshalb Patienten verschiedene Brillen mit über den Tag wechselnden Sehstärken benötigen können [90]. Des Weiteren leiden einige Betroffene unter einer schlechten Nachtsicht, einer Trübung der Kornea sowie unter Schmerzen beim Blinzeln [75].

Das dritte Stadium der Erkrankung ist durch flüssigkeitsgefüllte Blasen der HH gekennzeichnet, welche den Visus des Patienten weiter beeinträchtigen. Zudem können diese platzen und dabei zu Schmerzen führen [1].

Im vierten Stadium der FECD kommt es durch die geplatzten Bullae zur subepithelialen Narbenbildung der HH mit starker Visuseinschränkung. Die Schmerzen nehmen in diesem Entwicklungsstadium der Erkrankung in der Regel wieder ab [1]. Durch die Einführung der Hornhauttransplantation in der Therapie der FECD ist das Stadium in den Ländern, die Zugriff auf die Interventionstechnik haben, selten geworden [75].

3.6. Histopathologie und Pathogenese der Cornea guttata

Die CG beschreibt warzenförmige Auswüchse der Descemet-Membran. Grund für diese sind kollagene und fibrilläre Ablagerungen. Über den lokalen Gewebsablagerungen ist die Endothelzell-dichte geringer und es kann ein polymorphes Zellmuster vorliegen [12]. Zur Histopathologie und zu der Pathogenese dieser kornealen Veränderungen liegen vor allem Studien an Patienten mit einer sekundären CG im Rahmen der FECD vor, welche im Folgenden vorgestellt werden sollen.

Auf der betroffenen HH konnte eine verstärkte Expression verschiedener Komponenten der extrazellulären Matrix festgestellt werden. Zu diesen zählen die Kollagentypen I, III und XVI, die Glykoproteine Laminin und Fibronectin sowie das Proteoglykan Agrin [41, 121]. Im Anfangsstadium der Dystrophie kommt es vor allem zu Ablagerungen des Fibronectins, in fortgeschrittenen Stadien zusätzlich zur Ablagerung von Laminin und dem Kollagentyp IV im hinteren Teil der Descemet-Membran [41]. Der Grund für die Ablagerungen ist bisher nicht bekannt. Gene, welche die epithelial-mesenchymale Transition (EMT) induzieren, werden als Auslöser jedoch in Betracht gezogen [79]. Die EMT beschreibt dabei einen Prozess, bei dem Zellen sowohl ihre Zellpolarität als auch ihre Zellverbindungen verlieren und sich in Zellen mit mesenchymalen Eigenschaften umwandeln [107].

Die Transparenz des kornealen Stromas und damit die uneingeschränkte Sehkraft sind nur dann gewährleistet, wenn der Flüssigkeitsgehalt der HH angemessen reguliert wird. Die Aufgabe dieser Regulation kommt dem kornealen Endothelium zu, welches die Flüssigkeit mithilfe von endothelialen

Einleitung

Pumpen unter Adenosintri-phosphat (ATP)-Verbrauch vom Stroma in die Vorderkammer des Auges befördert [103]. Durch das Auftreten der Guttata kommt es zu einem Zelluntergang der CEC, damit verbunden sinkt die Anzahl der endothelialen Pumpen. Aus deren Verlust wiederum resultiert eine Hyperhydratation der Kornea, die sich folglich durch eine verschwommene Sicht sowie eine verminderte Sehschärfe äußern kann [12, 38, 79].

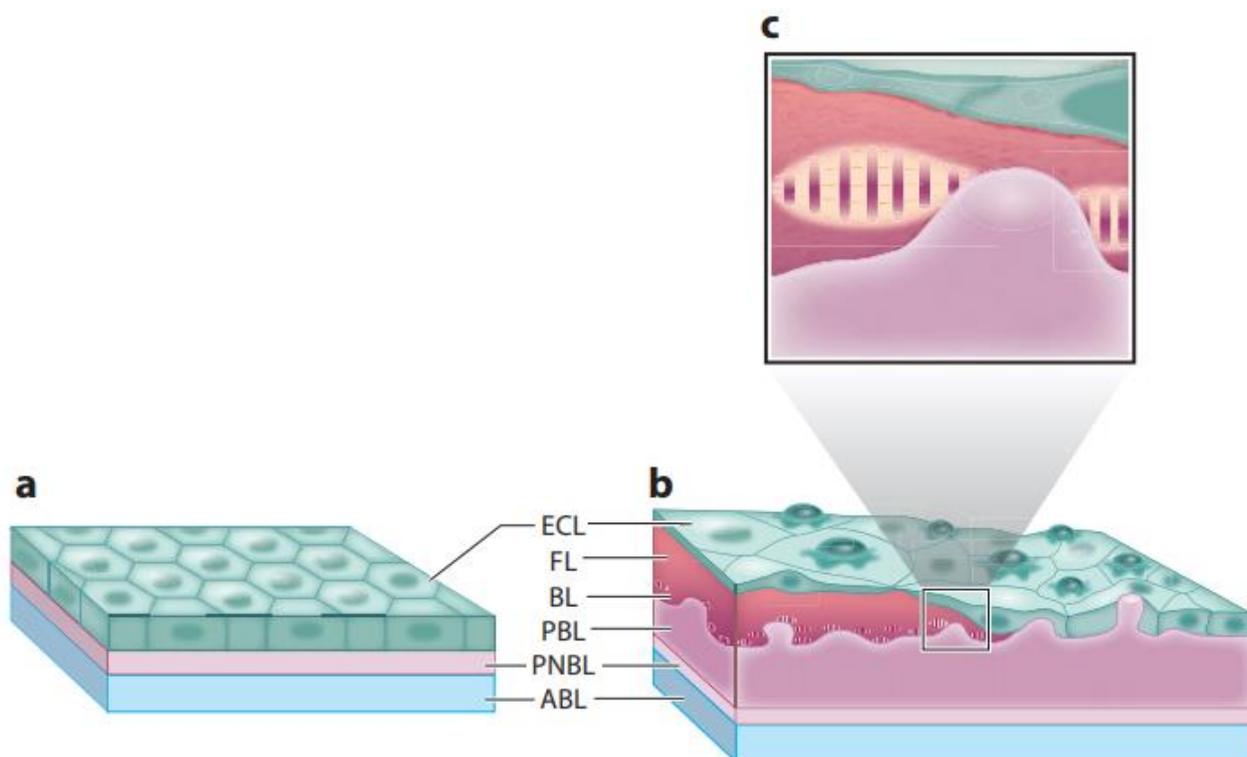


Abbildung 6: *a) Descemet-Membran und Endothelzellschicht im gesunden Auge, b) Veränderungen im Rahmen der Fuchs'schen Endotheldystrophie, c) Skizze der veränderten Schichtung bei Vorliegen von kornealen Guttata. ABL = Vordere gebundene Schicht der Descemet-Membran, PNBL = hintere ungebundene Schicht, PBL = hintere gebundene Schicht, BL = Grenzschrift, FL = Schicht mit Kollagenfibrillen und basalmembranähnlichem Material, ECL = Endothelzellschicht.*

Bildquelle: Matthaei et al. (2019) Fuchs endothelial corneal dystrophy: clinical, genetic, pathophysiologic, and therapeutic aspects. Annu Rev Vis Sci 5:151–175

Abbildung 6 stellt die verschiedenen Schichten der Descemet-Membran im gesunden Auge (**6a**) und ihre Veränderungen im Rahmen der Late-Onset-FECD (**6b**) dar. Während sich die Descemet-Membran im gesunden Auge lediglich aus der vorderen gebundenen Schicht (ABL) und der hinteren ungebundenen Schicht zusammensetzt (PNBL), zeigen sich in der veränderten HH weitere Schichten. Die vordere gebundene Schicht bleibt unverändert, die hintere ungebundene Schicht stellt sich dagegen entweder verdünnt dar oder ist gänzlich verschwunden. Es lässt sich außerdem zusätzlich eine hintere gebundene Schicht (PBL) mit den charakteristischen warzenförmigen Auswüchsen der

Einleitung

Descemet-Membran, den Guttae, abgrenzen, eine darauffolgende Grenzschicht (BL), sowie eine letzte Schicht der Descemet-Membran (FL), welche Kollagenfibrillen und basalmembranähnliches Material enthält. Die aufsitzende Endothelzellschicht (ECL) enthält schließlich die in ihrer Zellmorphologie veränderten CEC [52, 66]. **Abbildung 6c** verdeutlicht die veränderte Schichtung der Descemet-Membran in von Guttae betroffenen Augen.

Die CG tritt vor allem in der horizontalen Lidspaltenregion der HH auf. Wie in **Abbildung 6** veranschaulicht, kommt es beim Konfluieren der CG zu einer Dickenzunahme der Descemet-Membran, die mit dem Fortschreiten der Erkrankung zunehmend irregulärer konfiguriert ist [52, 116].

Die Pathophysiologie der FECD setzt sich aus verschiedenen Mechanismen zusammen, welche unter anderem die Kanalopathien, den Einfluss des oxidativen Stresses und die EMT umfassen [75]. Einer der häufigsten Gründe für die Entwicklung der Erkrankung sind die bereits genannten Kanalopathien, die unter anderem durch die Mutation im SLC4A11-Gen bedingt sein können [79, 102]. Der schädigende oxidative Stress erklärt sich durch die starke UV-Licht-Exposition der HH. Diese und die Exposition von Luftsauerstoff (vor allem von Dioxigenen) führen zur Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies [79]. Auch die direkte Aussetzung gegenüber schädigenden Faktoren, wie luftverschmutzenden Stoffen in Form von Gasen, Dämpfen oder Zigarettenrauch, beeinträchtigen die Funktion der HH [20]. Es kommt zu Schäden der mitochondrialen Desoxyribonukleinsäure (DNA) der CEC, was letztlich zu deren Apoptose führt [57, 90]. Der Expression des Transkriptionsfaktors NRF2 kommt dabei eine tragende Rolle in der Ausbildung von Antioxidantien zu, welche zur Verhinderung des oxidativen Stresses der CEC vonnöten sind. Seine Funktion ist unter anderem von dem Gen DJ-1 abhängig, welches bei der Dystrophie des Öfteren vermindert exprimiert vorliegt, wodurch die schützenden Antioxidantien in zu geringer Zahl vorliegen [65, 79].

In von FECD betroffenen Augen wurde zudem eine verminderte Aktivität des mitochondrialen Enzyms Cytochrom-c-Oxidase festgestellt, einem Bestandteil des vierten Komplexes der Atmungskette, sowie eine gesteigerte Anzahl an Mitochondrien in den CEC [37, 109]. Eine Theorie zur Krankheitsgenese, welche die verschiedenen aufgeführten Pathomechanismen sowie die beobachteten Veränderungen der Mitochondrien berücksichtigt, beschreibt den Ablauf eines sogenannten „mitochondrialen Burnouts“ [72]. Durch den Zellverlust im Rahmen der FECD müssen die verbliebenen CEC den Wasserhaushalt der gesamten Kornea regulieren, woraus ein Anstieg des ATP-Bedarfs auf zellulärer Ebene resultiert. Eine Erhöhung der mitochondrialen Masse und des mitochondrialen Kalziums soll die Bereitstellung des benötigten ATPs gewährleisten [10, 56, 72]. Dieser Vorgang geht jedoch mit einer vermehrten oxidativen Phosphorylierung und demnach auch mit einer vermehrten Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies einher [129]. Ein Teufelskreis entsteht, bei dem die maximale Erzeugung von ATP durch die verbliebenen Zellen gewährleistet werden muss, welche dadurch jedoch gleichzeitig irreversibel oxidativ geschädigt werden. Es kommt zu einem

Einleitung

„mitochondrialen Burnout“, das mit einer gesteigerten Kalziumfreisetzung verbunden ist und letztlich zur Apoptose der CEC führt [72].

Das Auftreten von Guttatae ist zudem mit einer Zunahme der Hornhautdicke assoziiert [50]. Dabei bleibt die Vorderfläche der HH durch ihr beständiges Kollagengerüst länger unverändert als ihre Rückfläche, die sich charakteristischerweise im Verlauf der Erkrankung nach innen in die Vorderkammer wölbt. Durch die Umstrukturierungen der HH verändert sich auch ihre Gesamtbrechkraft, was die Sehstärke Betroffener negativ beeinflusst [17, 113].

Die CEC bei Patienten mit FECD zeigten außerdem ein vergrößertes Endoplasmatisches Retikulum mit verstärktem Nachweis der Antwort auf ungefaltete Proteine (UPR, Unfolded Protein Response). Die UPR beschreibt einen Vorgang, bei dem unvollständig oder fehlgefaltete Proteine dem Abbauweg des Endoplasmatischen Retikulums zugeführt werden [30]. Ziel der UPR ist eine Rekonvaleszenz der normalen Zellfunktion, unter anderem durch den Abbau der fehlgefalteten Proteine und durch die verstärkte Synthese von Chaperonen, den Hilfsproteinen der Proteinfaltung. Eine Beeinträchtigung dieser Homöostase mit insuffizienter UPR führt zu einer Stressreaktion des Endoplasmatischen Retikulums mit folgender Apoptose der betroffenen Zellen [80, 105].

3.7. Diagnostik und Therapieansätze der Cornea guttata

Sowohl die primären als auch die sekundären Guttatae lassen sich in der Spaltlampenuntersuchung (*Abbildung 5a*) als tröpfchenartige Auswüchse der HH identifizieren [112]. Die Descemet-Membran, die im jungen Alter in der Regel spaltlampenmikroskopisch nicht sichtbar ist, präsentiert sich bei Patienten mit FECD als grauerscheinende, unregelmäßige, verdickte Struktur [116]. In der Endothelzelmikroskopie (*Abbildung 5b*) zeigen sich Guttatae außerdem als kleine, dunkle Areale [12].

Mit der Erkrankung einhergehende Umgestaltungen der Nerven, der Proteine der extrazellulären Matrix und der Keratozytenzahl lassen sich anhand der In-vivo-Konfokalmikroskopie oder der Scheimpflug-Untersuchung visualisieren und quantifizieren. Dabei zeigt sich eine erhöhte Reflektivität der Kollagenlamellen, die als „Backscatter“ (Rückstreulicht) bezeichnet wird [114, 116].

Liegt auf beiden Augen eine zentrale CG ohne Zeichen einer Entzündung des vorderen Augenabschnitts (unter anderem einer Iritis, Keratitis oder eines Hornhautulkus) vor, dann ist das Vorhandensein einer FECD wahrscheinlich [122]. Durch die Progression der Erkrankung über mehrere Dekaden bis hin zur Ausbildung von Hornhautödemen wird die Abgrenzung zur isolierten CG jedoch erschwert [90, 119].

Einleitung

Ein spezifischer Fragebogen „Visual Function and Corneal Health Status“ (V-FUCHS) wurde entwickelt, mit dessen Hilfe individuelle Alltagseinschränkungen der Dystrophie und der Erfolg nach einer therapeutischen Keratoplastik visualisiert werden können. Die Evaluation der Beschwerden mittels des Fragebogens soll außerdem eine Stütze in der individuellen Therapieentscheidung darstellen. Die Fragen umfassen dabei unter anderem die Blendungssymptomatik, die individuelle Sehstärke und mögliche Schwankungen derselben im Tagesverlauf [115]. Nach der Publikation des V-FUCHS durch Wacker et al. [115] im Jahr 2018 wurde 2020 eine deutsche Übersetzung von Grewing et al. [42] veröffentlicht.

Da die primäre CG meist als Zufallsbefund bei routinemäßigen Augenuntersuchungen festgestellt wird, ergibt sich für Betroffene bei asymptomatischem Verlauf keine therapeutische Konsequenz. Für milde, symptomatische Stadien der FECD gibt es symptomatische Therapieoptionen, zu diesen zählt die lokale Applikation von hyperosmotischen Kochsalzlösungstropfen oder -salben zur kornealen Dehydratation. Diese sollen das Verschwommensehen am Morgen reduzieren und werden typischerweise vor dem Einschlafen und nach dem Aufwachen appliziert [28]. Um die mit der Erkrankung verbundenen Schmerzen und anderweitigen Beschwerden zu reduzieren, bieten sich unter anderem die phototherapeutische Keratektomie oder eine Amnionmembrantransplantation an [32]. Neuere Therapieansätze beinhalten die Inhibierung Rho-assoziiierter Kinasen (ROCK). Durch diese sollen die Zelladhäsion und die Zellproliferation der CEC gefördert werden. Korneales Kollagen-Crosslinking kann dabei helfen, die Notwendigkeit einer Hornhauttransplantation hinauszuzögern sowie die Sehstärke zu verbessern und die provozierten Beschwerden zu lindern [32]. Gentherapien, wie die Adenovirus-Vektor-Therapie, könnten in Zukunft ebenfalls einen Benefit in der Behandlung der Erkrankung erbringen [44].

Lange wurde die Hornhauttransplantation erst dann durchgeführt, wenn Patienten sich bereits in einem Spätstadium der FECD befanden und unter einer starken Visuseinschränkung sowie Schmerzen litten. Mit Einführung des Einsatzes der posterioren lamellären Keratoplastik in der Therapie des Erkrankungsbildes werden heute auch Patienten operativ behandelt, die sich in früheren Erkrankungsstadien befinden [116].

Die DMEK und die DSAEK zeigen verglichen mit der PKP geringere Abstoßungsraten der Transplantate und geringere Raten sowohl für intra- als auch postoperative Komplikationen. Außerdem kam es nach den beiden Verfahren, dabei insbesondere nach der DMEK, zu einer schnelleren Verbesserung des Visus nach der Intervention, verglichen mit der langen Rekonvaleszenzphase nach der PKP [4, 25, 39, 87]. Aufgrund dieser Vorteile gelten heute die minimalinvasiven Verfahren als Goldstandard in der Therapie der FECD [25].

Abbildung 7 illustriert die verschiedenen Möglichkeiten des kompletten sowie des partiellen Hornhautersatzes in der Therapie der FECD.

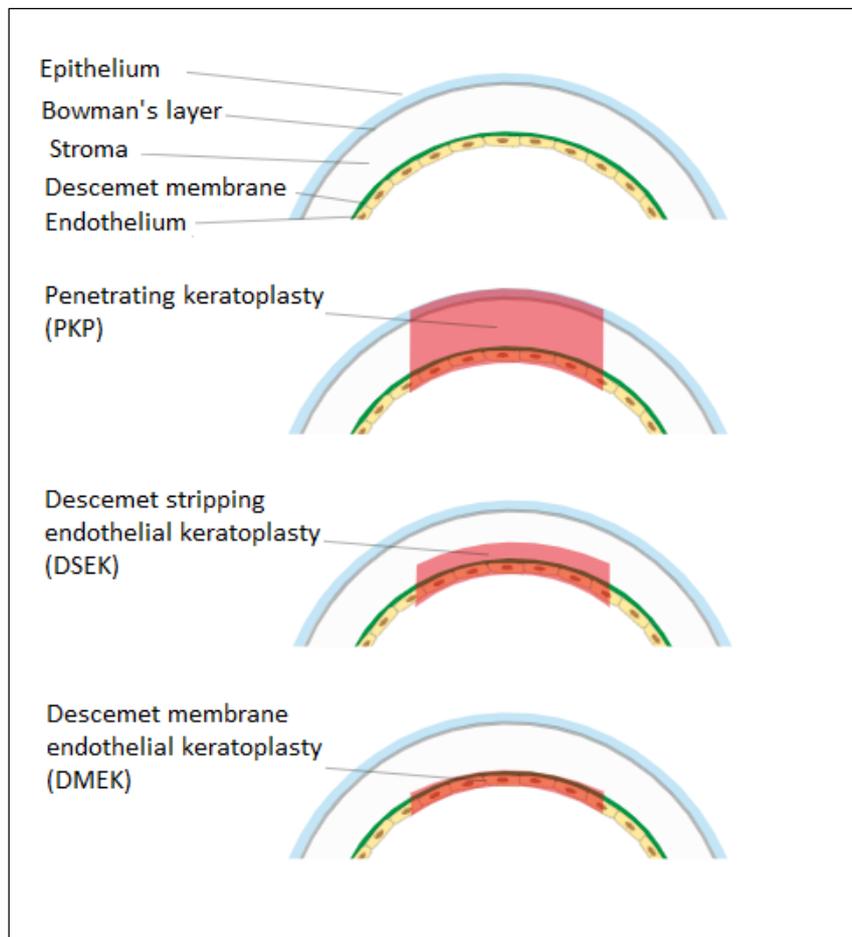


Abbildung 7: Die verschiedenen Transplantationstechniken in der Therapie der Fuchs'schen Hornhautendotheldystrophie. Bei der PKP (penetrating keratoplasty) werden alle Schichten der Hornhaut ersetzt, bei der DSAEK/ DSEK (Descemet-stripping (automated) endothelial keratoplasty) nur das Endothel, die Descemet-Membran und eine Stromalamelle und bei der DMEK (Descemet membrane endothelial keratoplasty) die Descemet-Membran und das Endothel. Epithelium = Epithel, Bowman's layer = Bowman-Lamelle, Descemet membrane = Descemet-Membran.

Bildquelle: <https://www.elza-institute.com/de-ch/herrin-der-dmek/> (aufgerufen 04/22)

Die Indikation für eine Hornhauttransplantation wird anhand von verschiedenen Kriterien gestellt, die beispielsweise mithilfe der genannten Fragebögen [42, 115] standardisiert erfasst werden können. Zu diesen zählen vor allem die subjektiven Beschwerden des Patienten, unter anderem die Visuseinschränkung, und deren Auswirkungen auf den Alltag des Patienten [115, 116].

3.8. Durchführung und Komplikationen der perforierenden Keratoplastik

Im Vergleich zu den lamellären Verfahren mit nur partiellem Ersatz der Gewebsschichten, werden bei der PKP alle Schichten der HH ersetzt.

Zu den präoperativen Überlegungen zählt die Wahl einer individuell optimal passenden Transplantatgröße. Aus immunologischer Sicht sollte das Transplantat so klein wie nötig, aufgrund der Auswirkungen auf die optische Qualität so groß wie möglich sein [96]. Eine perfekte Balance der beiden Standpunkte führt zur Wahl der idealen Transplantatgröße. Hierbei lassen sich außerdem Differenzen zwischen den einzelnen präoperativ vorliegenden Krankheitsbildern feststellen. Während bei der FECD kleinere Transplantate mit 7,5 mm-Durchmesser ideal erscheinen, sind es beim Keratokonus eher 8,0 mm-Transplantate. Kleinere Transplantate, mit einem Durchmesser von 5,5 bis 7 mm, werden nur noch selten für immunologische Einzelfälle benötigt [94, 96].

Nach Beachtung möglicher Kontraindikationen und abgeschlossener präoperativer Diagnostik an der Spenderhornhaut und an dem Empfängerauge kann die PKP durchgeführt werden. Die Exzision sowohl der Spender- als auch der Empfängerhornhaut wird dabei einheitlich mit dem gleichen Trepansystem durchgeführt, beispielsweise mit dem geführten Trepansystem nach Krumeich oder mithilfe der in Homburg/Saar bevorzugten Technik der nicht-mechanischen Laser-Trepanation (mittels 193-nm-Excimerlasers oder Femtosekundenlasers) [97]. Das Anbringen einer runden, offenen Metallmaske (Spendermaske) mit acht Orientierungszähnen ermöglicht das Erzielen einer akkuraten Passform des Transplantats. Eine korrespondierende Empfängermaske bewirkt eine Optimierung der Passform des Empfängerbettes in der vertikalen sowie in der horizontalen Dimension [8, 97]. Für die Lasertrepanation der Spenderhornhaut wird diese in eine Vorderkammer eingespannt und appliziert. Die Empfängertrepanation wird mithilfe eines Vakuumsaugrings mit dem Ziel einer limbus- oder pupillenzentrierten Trepanation durchgeführt. Sollte es beim Vorgang des Ansaugens zu einer geringfügigen Dezentrierung kommen, kann der Laser zur Optimierung nachjustiert werden [13].

Die kontaktfreie Trepanation der HH bietet zahlreiche Vorteile. Zum einen verhindert sie das Auftreten einer Deformation des Hornhautgewebes, zum anderen unterbricht der Laserprozess zum Schutz der intraokularen Strukturen, wenn Kammerwasser in den Ablationsgraben eindringt. Der 193-nm-Excimerlaser bietet zudem die Möglichkeit der kontaktfreien Trepanation einer instabilen Kornea. Diese Methodik kann im Rahmen einer Keratoplastik à chaud, das heißt einer notfallmäßigen Hornhauttransplantation, die beispielsweise aufgrund eines perforierten Hornhautulkus indiziert sein kann, durchgeführt werden [61, 93, 97].

Nach erfolgter Trepanation der Gewebe wird die Spenderhornhaut im Empfängerbett platziert und mit acht Situationsnähten fixiert. Die Orientierungszähnen an Spender- und Empfängermaske helfen bei der Platzierung der Naht. Insbesondere die zweite Situationsnaht spielt dabei eine große Rolle in der

Einleitung

korrekten Transplantateinpassung [96, 98]. Ein wasserdichter Wundverschluss ist nur durch eine exakte Trepanation und eine adäquate Positionierung der Spenderhornhaut gewährleistet. Unter der Voraussetzung einer präzise durchgeführten Trepanation ist eine geringere Fadenspannung notwendig, um einen wasserdichten Verschluss nach Entfernung der Situationsnähte zu garantieren. Bei geringerer Fadenspannung ist postoperativ ein schnellerer Visusanstieg zu erwarten [96].

Die finale Naht erfolgt in der Regel als gekreuzt-diagonal fortlaufende Kreuzstichnaht nach Hoffmann (*Abbildung 8*) mit 2 x 8 Durchstichen [48]. Bei der exakten Festlegung der Ein- und Ausstichstellen kann der Homburger Kreuzstichnahtmarker nach Suffo behilflich sein [104]. Ist die Bowman-Lamelle nicht intakt, erfolgt die Fixierung der Spenderhornhaut typischerweise mithilfe von 24 Einzelknüpfnähten. Die Naht nach Hoffmann sollte jedoch aufgrund ihrer besseren funktionellen Ergebnisse mit früherer visueller Rehabilitation, besserer topografischer Regularität und einem selteneren Auftreten von Fadenlockerungen, bei intakter Bowman-Lamelle der Einzelknüpfnaht vorgezogen werden [55, 97]. Sowohl im Falle der Einzelknüpfnähte als auch bei der doppelt fortlaufenden Naht werden die Fäden jeweils nach einem und nach eineinhalb Jahren postoperativ entfernt [97].

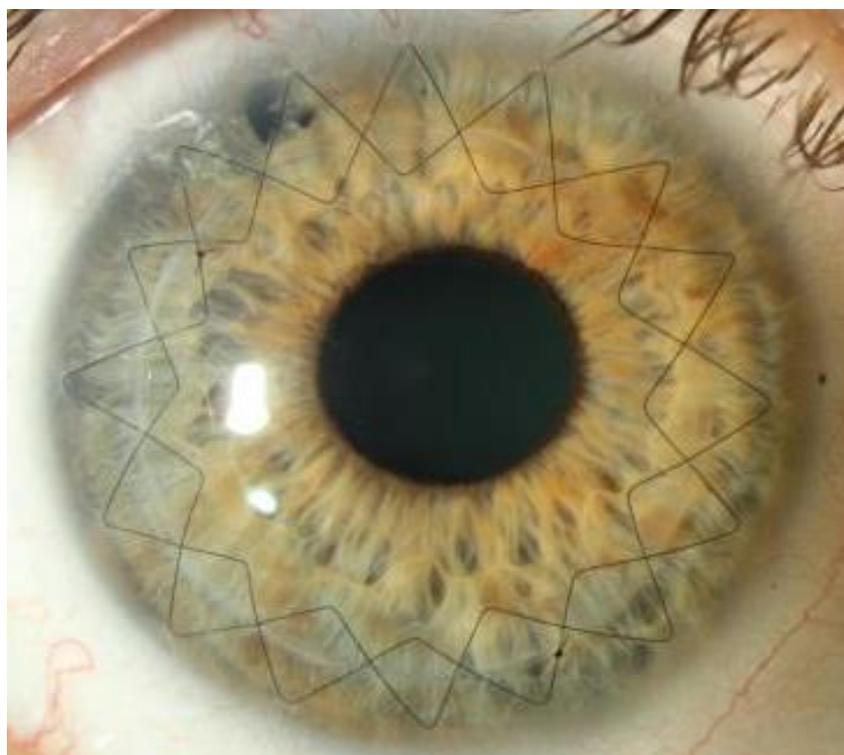


Abbildung 8: Gekreuzt-diagonal fortlaufende Kreuzstichnaht nach Hoffmann (eigenes Bild).

Einleitung

Bei Hornhauterkrankungen mit begleitender Katarakt kann eine Triple-Prozedur durchgeführt werden. Neben der PKP werden bei diesem Kombinationseingriff sowohl eine Kataraktextraktion als auch die Implantation einer Hinterkammerlinse durchgeführt. Für die einzeitige Intervention ergibt sich hierbei, verglichen mit der zweizeitigen Operation, ein geringeres Risiko für Infektionen und Blutungen sowie eine schnellere visuelle Erholung [95, 106].

Eine wichtige potentielle Komplikation der PKP ist der hochgradige Astigmatismus. Die frühe Form der Hornhautverkrümmung bei noch liegenden Fäden scheint ihre Ursache unter anderem in der Technik der Fadenlegung zu haben. Die Pathogenese der irregulären Hornhautkrümmung nach der Fadenentfernung lässt sich vor allem durch intraoperative Determinanten, wie unter anderem topographische Diskrepanzen von Spenderhornhaut und Empfängerauge, begründen [96].

Zu den weiteren postoperativen Komplikationen zählen unter anderem immunologische Abstoßungsreaktionen, die alle Schichten der HH betreffen können, das zystoide Makulaödem, die postoperative Katarakt und das postoperative Glaukom [99, 125]. Die wichtigsten intraoperativen Komplikationen sind unter anderem der Glaskörperverlust und expulsive Blutungen [24].

3.9. Eignung der Spenderhornhaut

Vor der PKP sollte eine Spendertomographie mittels VA-OCT (Optische Kohärenztomographie der Vorderabschnitte) zum Ausschluss verschiedener beeinträchtigender Faktoren oder Kontraindikationen erfolgen. Zu den Kontraindikationen für die PKP können unter anderem ein Keratokonus oder eine bereits refraktiv-chirurgisch therapierte Spenderhornhaut zählen. Zur präoperativen Erfassung dieser hinderlichen Faktoren wird die optische Kohärenztomographie durchgeführt. Wenn die Spenderhornhaut für die PKP ausgeschlossen wird, kann sie in vielen Fällen alternativ für die posteriore lamelläre Keratoplastik eingesetzt werden [67].

Das Auftreten kornealer Guttata nach PKP wurde bereits in einer Studie von Nahum et al. [77] beschrieben, deren genaue Prävalenz und Einfluss auf das postoperative Outcome jedoch bisher nicht in größeren Studien untersucht. In Deutschland soll allgemein ein standardisiertes Verfahren zum präoperativen Screening der Transplantate das Auftreten von kornealen Pathologien nach der PKP verhindern. Dabei wird die Endothelzellschicht präoperativ in der Hornhautbank in der Regel nach Entnahme der Spenderhornhaut und am Ende der Organkultivierung mittels eines Endothelzellmikroskops inspiziert. Spenderhornhäute, die eine stark veränderte Endothelzellmorphologie aufweisen, wie beispielsweise einen ausgeprägten Pleomorphismus oder Polymegalismus der CEC, werden ebenso wie Transplantate mit zentral gelegenen Mehrzellnekrosen, ausgeprägter Vakuolisierung oder einer ausgeprägten CG von der Transplantation ausgeschlossen.

Einleitung

Außerdem soll eine zusätzliche Spaltlampenuntersuchung das Vorliegen von weiteren relevanten Pathologien ausschließen, zu denen beispielsweise zentral gelegene Stromatrübungen von optischer Relevanz zählen können [92].

In den Hornhautbanken wird zwischen Spendergeweben unterschieden, die sich für jede Art der Keratoplastik eignen, solchen, die sich nur für posteriore oder anteriore lamelläre Verfahren oder eine notfallmäßige Keratoplastik *à chaud* eignen, und solchen, die verworfen werden müssen. Ein Transplantat gilt entsprechend der Richtlinie der Bundesärztekammer aus dem Jahr 2018 dann als geeignet für die elektive PKP, wenn es eine EZD von über 2000 Zellen/mm² aufweist oder bei einer geringeren Zelldichte eine eigenständige Genehmigung vorliegt. Des Weiteren müssen präoperativ unter anderem Infektionskrankheiten ausgeschlossen und die Spendereinwilligung vor der Transplantation überprüft werden [18].

Im vierten Leistungsbericht der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) aus dem Jahr 2013 lag die Gesamtverwerfungsquote von Spenderhornhäuten in den erfassten deutschen Hornhautbanken bei $32 \pm 16\%$ [84]. In einer weiteren Studie von Kramp et al. [60] zeigte sich, dass 46,3% aller Transplantate an der *LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz* ohne Einschränkungen für jede Form der Keratoplastik geeignet waren, 16,4% der Transplantate mussten dagegen verworfen werden.

3.10. Fragestellung

In dieser Arbeit sollen retrospektiv die Untersuchungen sowohl der gesunden als auch der von CG betroffenen HH nach PKP anhand verschiedener klinischer Parameter beurteilt und miteinander verglichen werden. Dafür wurden alle postoperativen Routine-Untersuchungen bis einschließlich September 2020 der von 2009 bis September 2019 an der Augenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar operierten Patienten in der Datenbank festgehalten.

Nach Erhebung der Daten wird in dieser Dissertation auf folgende Fragestellungen genauer eingegangen:

1. Bei wie viel Prozent der Patienten trat postoperativ eine CG auf und wie stark war diese ausgeprägt?
2. Gab es Unterschiede in Auftreten und Schweregrad der CG zwischen Transplantaten der klinikinternen *LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz* und Transplantaten aus externen Hornhautbanken?
3. Wie entwickelte sich die aufgetretene CG im klinischen Verlauf?

Einleitung

4. Wie beeinflussten das Auftreten und die Ausprägung der CG verschiedene klinische und morphologische Parameter des Patienten?
5. Welchen Einfluss hatte das Alter des Spenders und des Empfängers sowie das Geschlecht des Empfängers auf das Auftreten und den Schweregrad der CG?
6. Hatte die Indikation für die Intervention (FECD vs. andere Indikationen) einen Einfluss auf das Auftreten und den Schweregrad der CG?
7. Hatte eine postoperativ aufgetretene CG einen Einfluss auf das 36-Monats-Transplantatüberleben?

4. Patienten und Methoden

4.1. Studienkollektiv

Das Studienkollektiv dieser retrospektiven Studie setzte sich aus 1522 Patienten zusammen, an denen 1758 PKP im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 25.09.2019 am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar durchgeführt wurden. Die postoperativen Follow-up-Untersuchungen der Patienten wurden bis einschließlich September 2020 erfasst. Das einzige zusätzliche Einschlusskriterium für die Studie war das Vorliegen einer auswertbaren spiegelmikroskopischen Endothelzellaufnahme nach PKP, anhand derer man das Vorliegen und den Ausprägungsgrad der CG festlegen konnte. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Nr. 13/21) genehmigt.

4.2. Datenbank und Zielgrößen

In der Access-Datenbank (Microsoft 2016) wurden die folgenden patientenbezogenen Daten aus der Patientenakte festgehalten: Patientennamen, Geburtsdatum und Geschlecht, Indikation für die Keratoplastik, das Operationsdatum und das operierte Auge. Außerdem wurden die Hornhautbank, aus der das transplantierte Gewebe stammte, und das Alter des Hornhautspenders aus dem Bericht der entsprechenden Hornhautbank entnommen und in der Datenbank erfasst.

Die folgenden postoperativ erfassten Untersuchungsparameter wurden in die Datenbank aufgenommen:

1. Der Visus des Patienten: Es wurden der s.c. Visus (sine correctione, ohne Brillenkorrektur) und der c.c. Visus (cum correctione, mit Brillenkorrektur) in logMAR (Logarithm of the minimum angle of resolution) berücksichtigt. Die logarithmische Skalierung diente der möglichst präzisen Erfassung der subjektiven Empfindung des Patienten, da bei Patienten mit geringem Visus bereits ein schwacher Anstieg der Sehstärke eine starke subjektive Verbesserung bewirken kann [6].
2. Mithilfe der Pentacam® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) wurde die Hornhautdicke am Pupillenzentrum des Auges erfasst.
3. Mithilfe des Endothelzellmikroskops (EM 3000©, Tomey GmbH, Nagoya, Japan) konnte die Vitalität der HH und dabei insbesondere die der CEC durch die folgenden Parameter beurteilt werden (*Abbildung 9*):
 - 3.1. Auftreten und Schweregrad (G0–G3) der CG

Patienten und Methoden

- 3.2. EZD (Endothelzelldichte) in N/mm^2
- 3.3. Parameter „6A“, der den Prozentsatz hexagonaler Zellen erfasst, als Aufschluss über den Pleomorphismus der CEC
- 3.4. Parameter CV (Coefficient of Cell Variation, dimensionslose Größe), der Aufschluss über den Polymegalismus der CEC gibt
- 3.5. Der Polymegalismus und der Pleomorphismus wurden zudem in die Kategorien 0 (keine Auffälligkeiten) bis 3 (am stärksten ausgeprägte Veränderungen der Morphologie) eingeteilt
4. Des Weiteren wurde die Überlebenszeit des Transplantats in Monaten festgehalten.

Untersuchungsdatum		15.05.2017		Stationär/Ambulant		UID		14877	
Standard Pentacam Casia TMS5 ORA / CORVIS / C-Quant Endothelzellen									
EM-3000									
Number	34	SD	236	Guttata	0				
CD in Zellen/mm ²	1795	CV	42	Pleomorphismus	1				
AVG	557	MAX	1362	Polymegalismus	0				
CCT in µm	527	MIN	174						
		6A	55						

Abbildung 9: Felder der Datenbank mit den Parametern der Endothelzellmikroskopie. Für diese Studie verwendet wurden: CD = Endothelzelldichte, CV = Coefficient of Cell Variation, 6A = dimensionslose Größe, die Aufschluss über den Pleomorphismus der Endothelzellen gibt, Guttata (Kategorien von 0 bis 3), Pleomorphismus (Kategorien von 0 bis 3) und Polymegalismus (Kategorien von 0 bis 3). Die übrigen Parameter wurden zum Teil für andere Studien verwendet.

Der Schweregrad der Guttatae wurde durch eine Kategorisierung von Grad 0 (G0) bis Grad 3 (G3), angelehnt an eine Publikation von Huang et al. [50], bestimmt. Ein vierter Schweregrad, der in der genannten Publikation dem ödematösen Stadium entsprach, wurde aufgrund der Problematik, diese zuverlässig mithilfe des Spiegelmikroskops zu diagnostizieren, nicht miteinbezogen. Darum wurden die restlichen drei Stadien in ihrem erfassten Spektrum leicht erweitert. Das folgende Schema (**Tabelle I**) wurde durch zwei Doktoranden der Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes (Frau Lena-Marie Schmitz und die Autorin dieser Dissertation, Frau Silvana Schönit) erstellt und auf alle Endothelzellbilder des Studienkollektivs angewendet. Der Prozentsatz der betroffenen Fläche bezog sich dabei jeweils auf das sichtbare Feld in der Endothelzellmikroskopie.

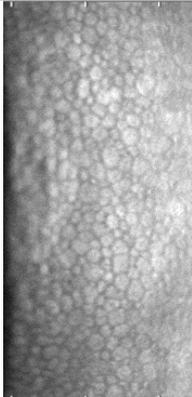
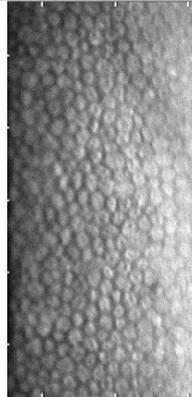
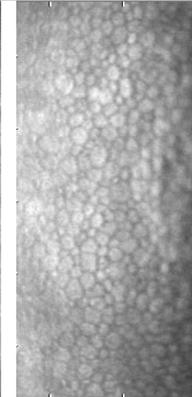
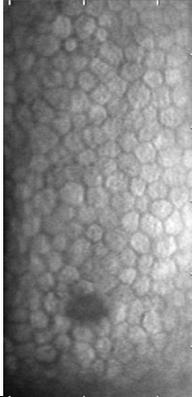
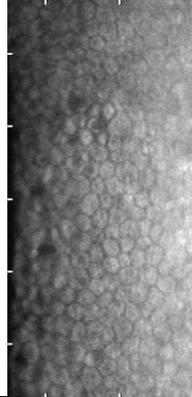
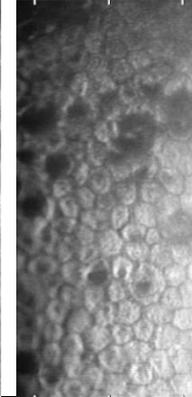
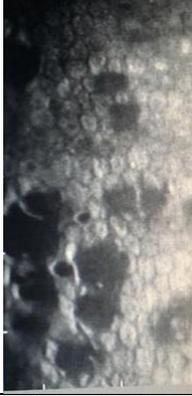
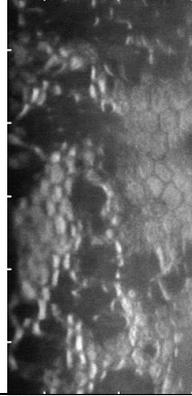
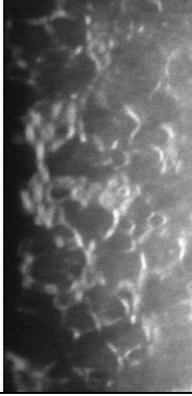
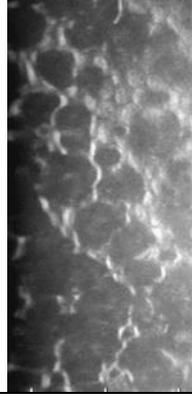
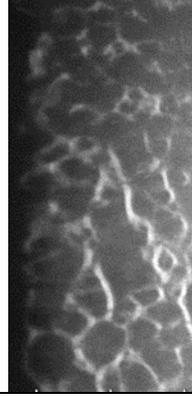
CG-Schweregrad	Betroffene Fläche	Exemplarische Aufnahmen		
G0 (keine CG)	0%			
G1	<40%			
G2	40-80%			
G3	>80%			

Tabelle 1: Illustrationen der verschiedenen Cornea guttata (CG)-Kategorien von Grad 0 bis Grad 3 (eigene Bilder). Grad 0 = keine Cornea guttata, G1 = Guttæ Grad 1, G2 = Guttæ Grad 2, G3 = Guttæ Grad 3.

Patienten und Methoden

Eine weitere Kategorisierung der spiegelmikroskopischen Aufnahmen erfolgte anhand der Morphologie der CEC. Hierfür wurden Vergleichsbilder (*siehe Anhang*) für die Pleomorphismuskategorien von 0 bis 3 (Pleo 0, Pleo 1, Pleo 2 und Pleo 3 mit aufsteigendem Schweregrad) und die Polymegalismuskategorien von 0 bis 3 (Poly 0, Poly 1, Poly 2 und Poly 3 mit aufsteigendem Schweregrad) erstellt. Diese dienen als Stütze für die Einteilung der vorliegenden Aufnahmen in die entsprechenden Ausprägungsgrade.

4.3. Untersuchungsmethoden

4.3.1. Spiegelmikroskop

Das Spiegelmikroskop EM 3000© (Tomey GmbH, Nagoya, Japan) (**Abbildung 10**) mit integriertem Auflichtmikroskop lieferte Daten zur Endothelzellmorphologie und -zahl. Die Aufnahme konnte mit dem Gerät kontaktlos an sieben verschiedenen Positionen der Kornea getätigt werden, darunter ganz zentral und an sechs peripheren Stellen (**Abbildung 11**). Aufgenommen wurde eine Fläche von 0,25 x 0,54 mm der HH. Die in dieser Studie verwendeten Endothelzellbilder wurden in der Regel an zentraler Stelle aufgenommen.

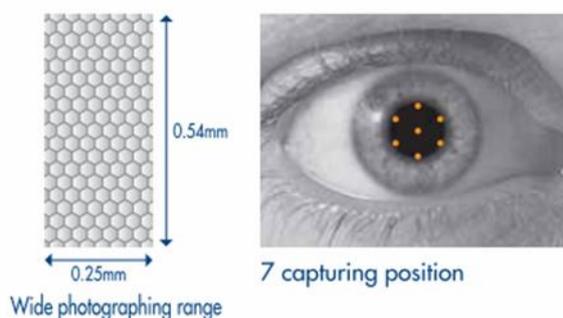


Abbildung 10: Spiegelmikroskop EM-3000

Bildquelle: <https://www.eyefox.com/produkt/154/das-em-3000-endothelmikroskop.html> (aufgerufen 04/2022)

Abbildung 11: Die sieben möglichen Positionen der mikroskopischen Endothelzellaufnahme mit dem Spiegelmikroskop EM-3000.

Bildquelle: <http://www.tomeyusa.com/pdf/EM-3000.pdf> (aufgerufen 04/2022)

4.3.2. Pentacam

Die Untersuchung mittels Pentacam® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) (**Abbildung 12**) diente der Ermittlung der Hornhautdicke (Pachymetrie). Durch die automatisch rotierende Scheimpflugkamera konnten innerhalb von zwei Sekunden über 100.000 Höhenwerte erfasst und ausgewertet werden. Dadurch ist die Messmethodik in der Bestimmung der Hornhautdicke besonders präzise und wurde in dieser Studie der Ermittlung der zentralen Hornhautdicke mittels Spiegelmikroskops vorgezogen [5]. Auch bei der Untersuchung mithilfe der Scheimpflugkamera konnte aus verschiedenen Aufnahmepositionen, wie dem Apex oder der dünnsten Stelle der HH, gewählt werden. In dieser Studie wurde die Pachymetrie des Pupillenzentrums, als zentraler Stelle der HH, in die Datenerhebung aufgenommen.



Abbildung 12: Untersuchungsapparat Pentacam

Bildquelle:

<https://www.brooksideoptometric.com/doctor-s-blog/the-oculus-pentacam-my-personal-experience> (aufgerufen 04/22)

4.4. Statistische Methoden

Zur statistischen Analyse wurde die SPSS-Software der Version 27.0 (IBM Corp, Armonk, New York) verwendet. Das Patientenkollektiv wurde anhand von diversen deskriptiven Daten beschrieben,

Patienten und Methoden

die Minimum, Maximum, Median, Standardabweichung sowie absolute und relative Häufigkeiten beinhalteten.

Das Kaplan-Meier-Verfahren wurde angewendet, um die Progression des Schweregrades postoperativer Guttae darzustellen. Mithilfe der Log-Rank-Tests konnten die zeitliche Dauer bis zur Progression zu den jeweiligen CG-Schweregraden verglichen, sowie der Einfluss der präoperativen Diagnose FECD und des Empfängergeschlechts auf die Prävalenz postoperativer Guttae im klinischen Verlauf ermittelt werden. Die Cox-Regression zeigte den Einfluss des Empfänger- und Spenderalters auf die Prävalenz postoperativer Guttae im Verlauf. Nominalskalierte Daten wurden mithilfe der Chi-Quadrat-Tests verglichen. Zum paarweisen Vergleich der Mittelwerte diverser klinischer Parameter (unter anderem des Visus s.c. und des Visus c.c.), in Abhängigkeit von der CG-Ausprägung, kamen Post-hoc-Tests zum Einsatz. Tests der Zwischensubjekteffekte, im Sinne einer zweifaktoriellen Varianzanalyse, gaben Aufschluss darüber, inwiefern sich die Intergruppenvarianz (Visus/Hornhautdicke/EZD) zu einem bestimmten Zeitpunkt durch die Gruppenvariablen (CG/keine CG) erklären ließ. Zum Vergleich sowohl des durchschnittlichen Empfänger- als auch des durchschnittlichen Spenderalters in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer CG wurden t-Tests verwendet. Für den Vergleich des Empfänger- und Spenderalters in Abhängigkeit von dem CG-Schweregrad wurde die Varianzanalyse ANOVA (analysis of variance) verwendet.

Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau (Alpha-Fehler) von 5% festgelegt.

Ergebnisse

5. Ergebnisse

5.1. Beschreibung des Studienkollektivs

In die Studie wurden 1688 Augen von 1522 Patienten eingeschlossen, an denen insgesamt 1758 PKP durchgeführt wurden. 874 Patienten (57,4%) waren männlich und 648 Patienten (42,6%) waren weiblich. Insgesamt wurden 862 linke (51,1%) und 826 rechte Augen (48,9%) in die Analyse eingeschlossen.

Das Empfängeralter des Studienkollektivs variierte von zwei bis 95 Jahren am Tag der Operation und lag durchschnittlich bei $55,3 \pm 19,0$ Jahren (*Abbildung 13*).

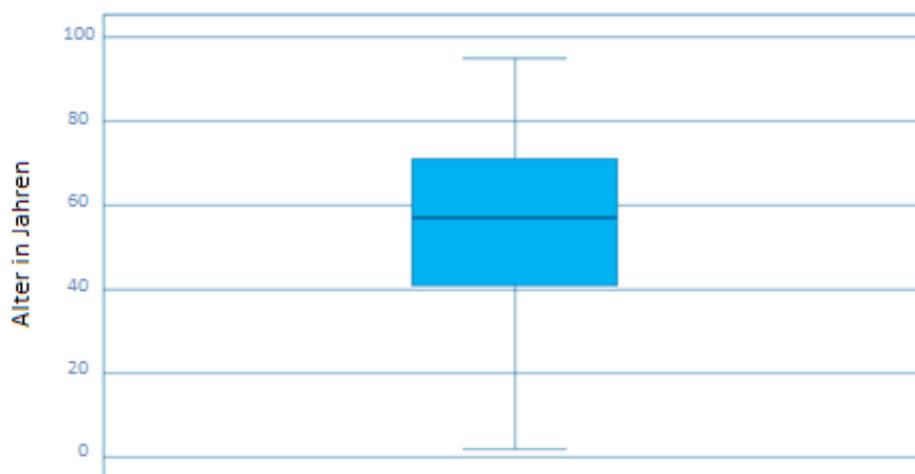


Abbildung 13: Boxplot der Altersverteilung der Transplantatempfänger in Jahren.

Das Alter des Spenders variierte von neun bis 103 Jahren und lag durchschnittlich bei $66,3 \pm 16,4$ Jahren.

Der Keratokonus war mit 477 (27,1%) Fällen die Hauptindikation für die PKP, gefolgt von kornealen Narben mit 230 (13,1%), der FECD mit 200 (11,4%), immunologischen und nicht-immunologischen Transplantatreaktionen mit 161 (9,2%), Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensationen (HEED) am pseudophaken Auge mit 160 (9,1%), infektiösen Hornhautulzera mit 125 (7,1%), hohem Astigmatismus mit 71 (4,0%), anderen Hornhautdystrophien (ausgenommen der FECD) mit 60 (3,4%) und weiteren Indikationen mit 274 (15,6%) Fällen (*Abbildung 14*).

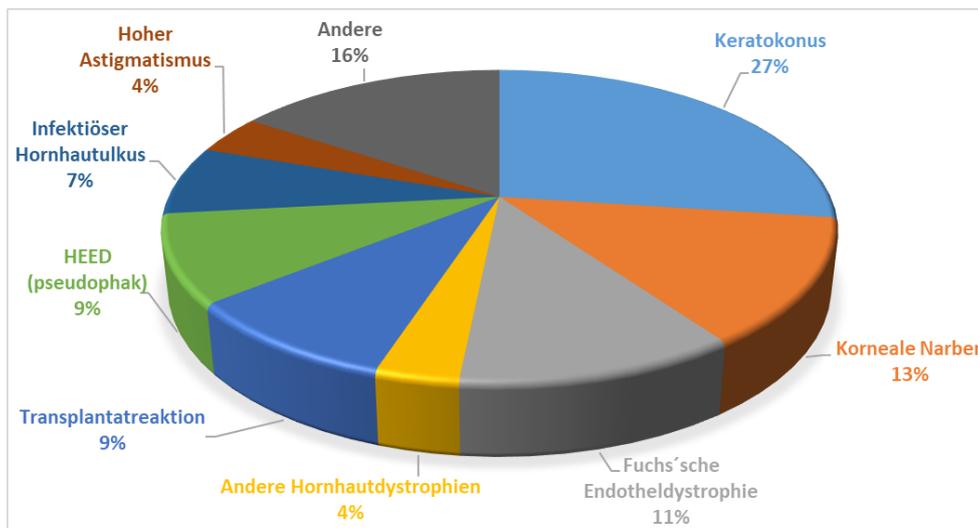


Abbildung 14: Verteilung der Keratoplastik-Indikationen. HEED = Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation.

5.2 Prävalenz postoperativer Cornea guttata

In die Bestimmung der Prävalenz postoperativer Guttatae wurden alle Patienten eingeschlossen, die innerhalb der ersten neun Monate postoperativ eine beurteilbare Aufnahme in der Spiegelmikroskopie aufwiesen. Folglich konnten 1424 der 1758 Operationen in die Prävalenzanalyse miteinbezogen werden.

CG-Ausprägung		Häufigkeit
Keine CG	G0	1212 (85,1%)
CG	G1	193 (13,6%)
	G2	13 (0,9%)
	G3	6 (0,4%)
	Gesamt	212 (14,9%)
Alle		1424 (100%)

Tabelle 2: Prozentsatz und Ausprägungsgrad einer postoperativen Cornea guttata (CG). G0 = keine Guttatae, G1 = Guttatae Grad 1, G2 = Guttatae Grad 2, G3 = Guttatae Grad 3.

Ergebnisse

Es zeigte sich eine Häufigkeit postoperativer Guttatae von 14,9% (n=212). Dabei trat am häufigsten die mildeste Ausprägung G1 CG in 13,6% (n=193) der Fälle auf (*Tabelle 2*).

5.3. Einfluss der Transplantatherkunft auf die postoperative Prävalenz kornealer Guttata

Um den Einfluss der Transplantatherkunft auf die Prävalenz postoperativer Guttatae zu ermitteln, wurde der Prozentsatz der CG in Abhängigkeit der Herkunft berechnet. Dabei wurde zunächst nur zwischen Transplantaten der universitätseigenen *LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz* (n=1056; 74,2%) und Transplantaten aus 18 verschiedenen externen Hornhautbanken (n=368; 25,8%) unterschieden (*Abbildung 15*).

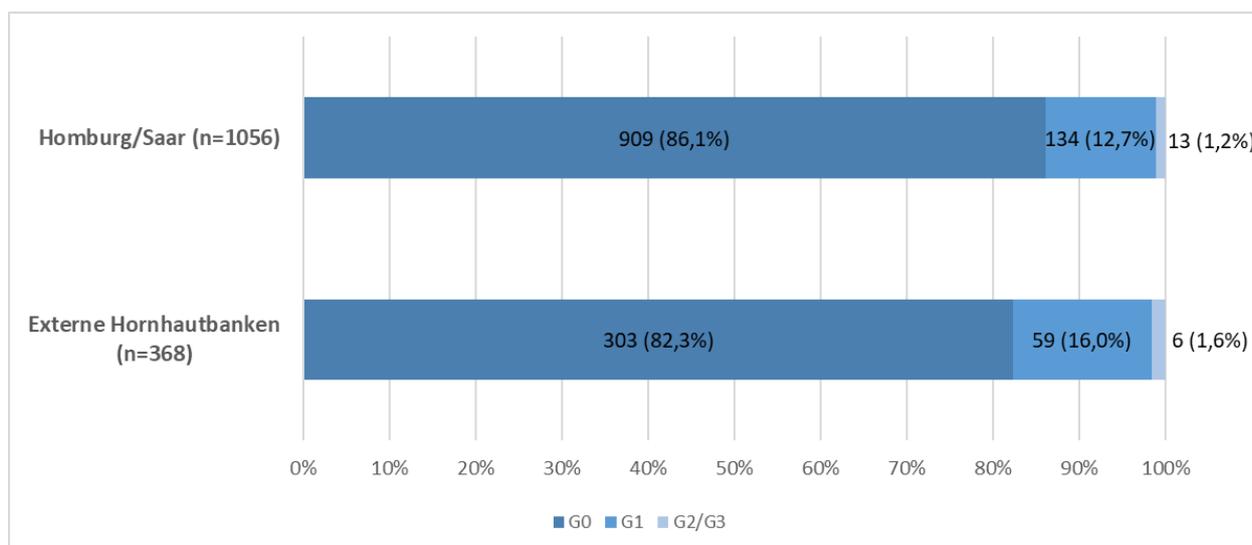


Abbildung 15: Verteilung der Cornea guttata-Schweregrade, in Abhängigkeit von der Transplantatherkunft ($p=0,034$). Es wurde unterschieden zwischen Transplantaten der universitätseigenen *LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz* in Homburg/Saar (1056 Transplantate) und Transplantaten aus 18 verschiedenen externen Hornhautbanken (368 Transplantate). G0 = keine Cornea guttata, G1 = Guttatae Grad 1, G2 = Guttatae Grad 2, G3 = Guttatae Grad 3, n = Anzahl der Transplantate.

Transplantate der Hornhautbank Homburg/Saar zeigten eine statistisch signifikant niedrigere CG-Prävalenz mit insgesamt 13,9% (n=147) betroffener Transplantate, verglichen mit 17,6% (n=65) betroffener Transplantate aus externen Hornhautbanken ($p=0,034$). Dabei traten G1 CG auf 12,7% (n=134) der Transplantate der Hornhautbank Homburg/Saar auf, verglichen mit 16,0% (n=59) der

Ergebnisse

Transplantate aus externen Hornhautbanken, sowie G2 CG auf 1,0% (n=11) verglichen mit 0,5% (n=2) und G3 CG auf 0,2% (n=2) verglichen mit 1,1% (n=4) der externen Transplantate.

Aufgrund der abweichenden postoperativen Prävalenzen zwischen Transplantaten der universitätseigenen Hornhautbank und solchen aus externen Hornhautbanken, wurde im Folgenden die Gruppe externer Hornhautbanken weiter in ihre einzelnen Hornhautbanken untergliedert.

Abbildung 16 gibt einen Überblick darüber, wie oft Guttatae auf Transplantaten aus den verschiedenen externen Hornhautbanken in den ersten neun Monaten postoperativ vorkamen. In die Grafik miteinbezogen wurden nur die sieben Hornhautbanken, aus denen mindestens 15 Spenderhornhäute stammten. Die geringste CG-Prävalenz zeigten dabei die Hornhautbank G aus den Niederlanden (10%; n=2) und die Hornhautbank F aus Deutschland (12,5%; n=2). Deutlich höhere Prävalenzen zeigten sich bei Transplantaten der Hornhautbank B aus Deutschland (19,4%; n=13) und der ebenfalls deutschen Hornhautbank A (22,2%; n=28). Ein statistisch signifikantes Level konnten die Unterschiede jedoch nicht erzielen ($p=0,599$).

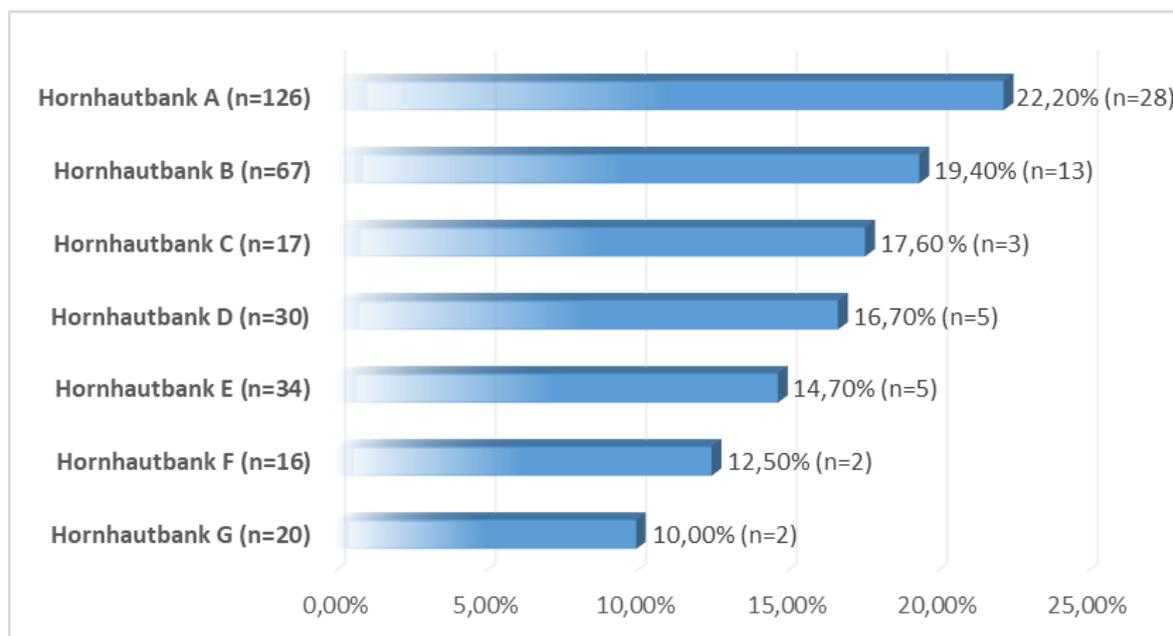


Abbildung 16: Vorkommen kornealer Guttatae bei der ersten Untersuchung innerhalb von neun Monaten auf Transplantaten der externen Hornhautbanken A, B, C, D und F aus Deutschland, Hornhautbank E aus Italien und Hornhautbank G aus den Niederlanden. n = Anzahl der Transplantate.

5.4. Einfluss inflammatorischer Risikofaktoren auf die postoperative Prävalenz kornealer Guttata

Da Guttatae nicht nur primär, sondern auch sekundär, unter anderem im Rahmen inflammatorischer Prozesse, auftreten können [12], wurde die Prävalenz der CG im Folgenden unter Berücksichtigung festgelegter Risikofaktoren neu berechnet. In die Analyse wurden erneut nur die Operationen eingeschlossen, zu denen eine beurteilbare Endothelzellaufnahme innerhalb von neun Monaten postoperativ vorlag. Um außerdem ein Verzerrungsbias aufgrund der unterschiedlichen postoperativen CG-Prävalenzen in Abhängigkeit von der Transplantatherkunft zu verhindern, wurden nur die Transplantate aus der universitätseigenen Hornhautbank in Homburg/Saar für die Prävalenzanalyse berücksichtigt, aus welcher die meisten Transplantate (n=1056) stammten.

Es wurde die postoperative CG-Prävalenz der Gruppe C (304 Operationen) berechnet, welche alle Operationen an den Patienten einschloss, die in der Vorgeschichte (89 Fälle) oder im aktuellen klinischen Verlauf (139 Fälle) eine immunologische Transplantatabstoßung erlitten hatten, sowie derer Patienten, bei denen bereits eine PKP in der Vorgeschichte durchgeführt worden war (239 Fälle). Die Gruppe D (752 Operationen) setzte sich aus allen Operationen ohne die genannten Risikofaktoren zusammen.

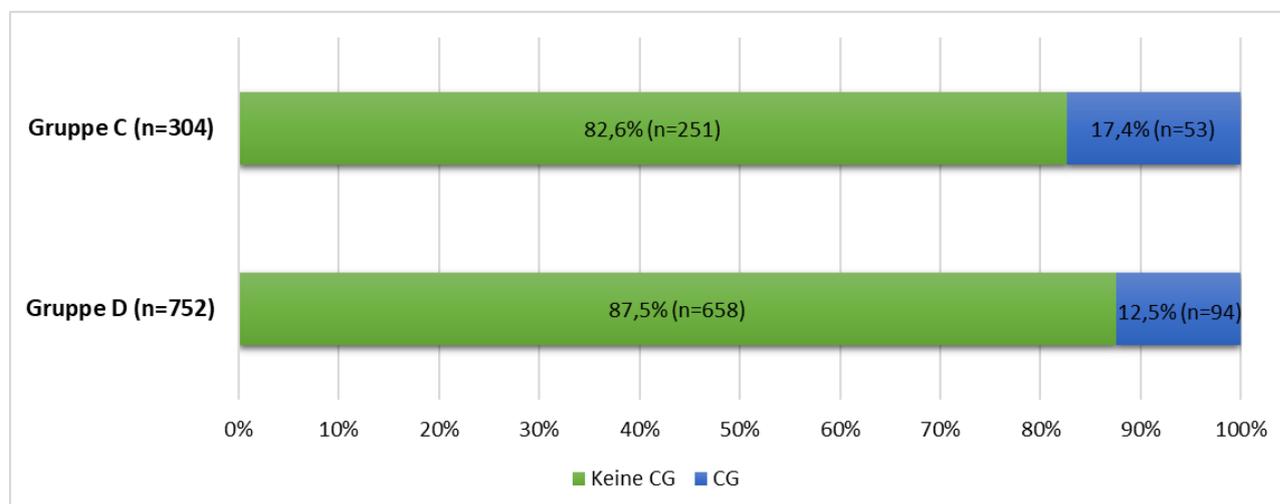


Abbildung 17: Prävalenz einer postoperativen Cornea guttata (CG) bei der ersten Untersuchung innerhalb von neun Monaten in der Gruppe C (304 Operationen), verglichen mit der Gruppe D (752 Operationen, $p=0,036$). Gruppe C schließt alle Operationen mit festgelegten Risikofaktoren ein, Gruppe D setzt sich aus den restlichen Operationen zusammen, bei denen keine Risikofaktoren vorlagen. n = Anzahl der Operationen.

Ergebnisse

Die CG-Prävalenz bei der ersten Untersuchung innerhalb von neun Monaten lag dabei mit 17,4% (n=53) in der Gruppe C mit den festgelegten Risikofaktoren statistisch signifikant höher ($p=0,036$) als in der Gruppe D mit 12,5% (n=94) betroffener Transplantate (**Abbildung 17**). Dies deutet darauf hin, dass entzündliche Prozesse die Häufigkeit der Guttae nach PKP erhöhen können.

5.5. Progression des Guttae-Schweregrades

Um die Häufigkeit einer Progression des Guttae-Schweregrades aufzuzeigen, wurde das CG-Stadium zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Untersuchung bestimmt. Da auch Patienten in die Analyse miteingeschlossen wurden, bei denen das erste beurteilbare spiegelmikroskopische Bild nicht innerhalb der ersten neun Monaten postoperativ aufgenommen worden war, lag der Prozentsatz betroffener Transplantate mit 15,9% höher als in der vorangegangenen Prävalenzanalyse. Zum Zeitpunkt der maximalen CG-Ausprägung der Individuen des Studienkollektivs wiesen 26,8% eine CG auf.

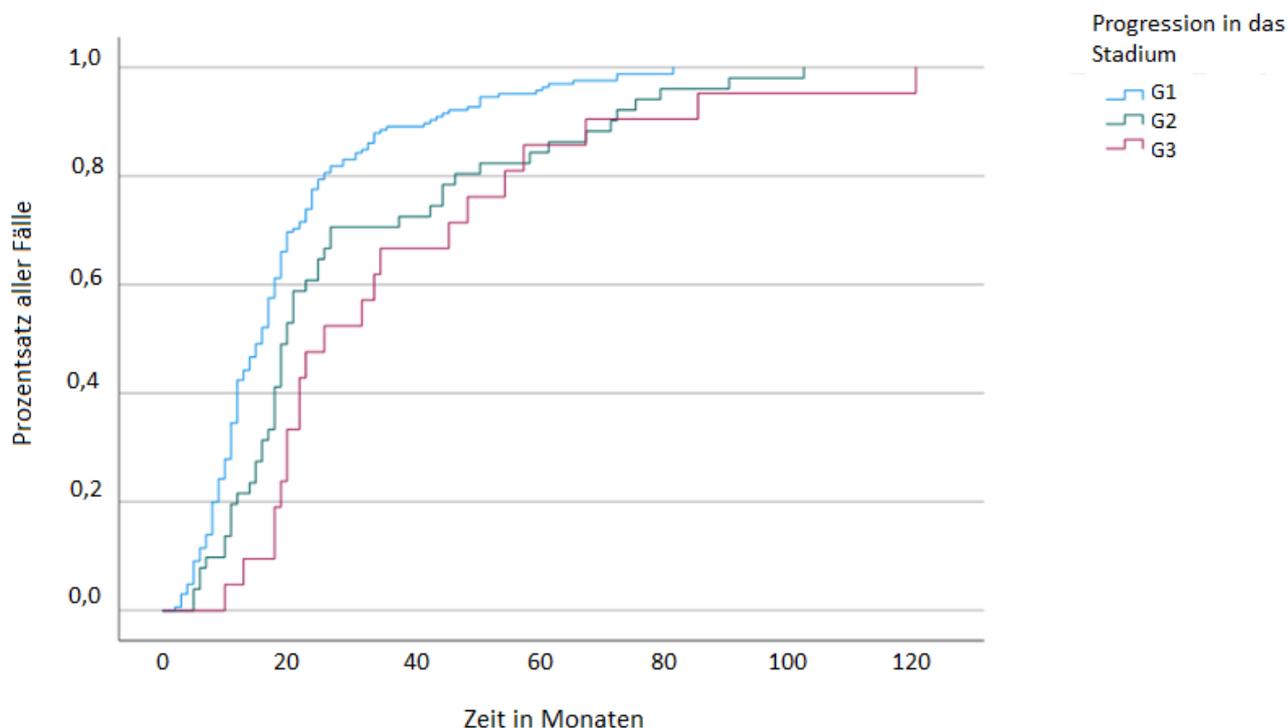


Abbildung 18: Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt alle erfassten Fälle der Progression des Guttae-Schweregrades. Die blaue Kurve illustriert die Progression von einem Guttae Grad 0 (G0) zu einem Guttae Grad 1 (G1), die grüne Kurve zeigt die Progression von einem geringeren Guttae Grad (G0, G1) zu einem Grad 2 (G2) und die rote Kurve zeigt die Progression von einem geringeren Guttae Grad (G0, G1, G2) zu einem Guttae-Schweregrad 3 (G3) ($p<0,001$).

Ergebnisse

Eine Progression vom postoperativen Stadium G0 in das Stadium G1 trat in 165 Fällen nach einer durchschnittlichen Zeit von $19,8 \pm 1,2$ Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 17,4 bis 22,2 Monaten postoperativ auf. Eine Progression von einem nicht-betroffenen Transplantat bzw. einem milden CG-Stadium (G0, G1 CG) in das Stadium G2 trat in 51 Fällen nach $30,3 \pm 3,4$ Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 23,5 bis 37,0 Monaten auf. Eine Progression von einem nicht-betroffenen Transplantat bzw. einem milden bis moderaten CG-Stadium (G0/G1/G2 CG) in ein Stadium G3 CG trat in 21 Fällen nach einer durchschnittlichen Zeit von $37,9 \pm 6,0$ Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 26,1 bis 49,6 Monaten auf (Log-Rank-Test, $p < 0,001$). Die Progression zu den verschiedenen Guttae-Schweregraden ist in **Abbildung 18** in Form einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Insgesamt zeigte sich in 237 Fällen (13,5%) eine Progression, dabei entweder von einer vorher nicht-betroffenen HH zum Auftreten einer CG oder von einem niedrigeren zu einem höheren CG-Stadium. Im Gegensatz dazu zeigte sich in 1521 (86,5%) Fällen während der gesamten klinischen Follow-up-Dauer von durchschnittlich $25,0 \pm 19,9$ Monaten keine Progression. In 44 der 279 Fälle (15,8%), in denen eine CG unmittelbar postoperativ auftrat, kam es zu einem Fortschreiten des CG-Schweregrades. Nicht jede erfasste hochgradige CG zeigte bei früheren Untersuchungen alle erwarteten Zwischenstadien.

Die seltene Progredienz, ausgehend von G1 CG in das Stadium G3 CG, wird in **Abbildung 19** anhand des Beispiels eines männlichen Patienten nach PKP dargestellt.

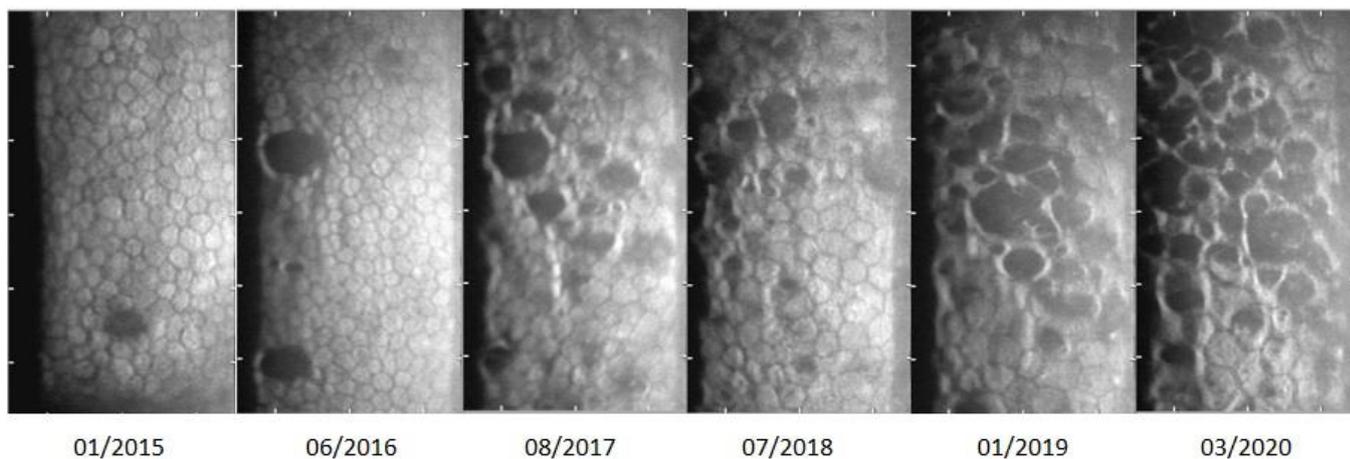


Abbildung 19: Postoperativer Verlauf (Januar 2015 bis März 2020) eines männlichen Patienten, der im Juli 2014 im Alter von 65 Jahren am Universitätsklinikum Homburg/Saar mittels perforierender Keratoplastik operiert wurde.

Ergebnisse

Abbildung 20 illustriert die Verteilung postoperativer CG-Schweregrade zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung und zum Zeitpunkt der maximalen CG-Ausprägung der Individuen des Studienkollektivs. Es lässt sich eine Verdreifachung des Vorkommens höhergradiger CG-Stadien (G2 und G3) von anfänglich 29 (1,6%) auf schlussendlich 97 (5,5%) betroffene Transplantate beobachten.

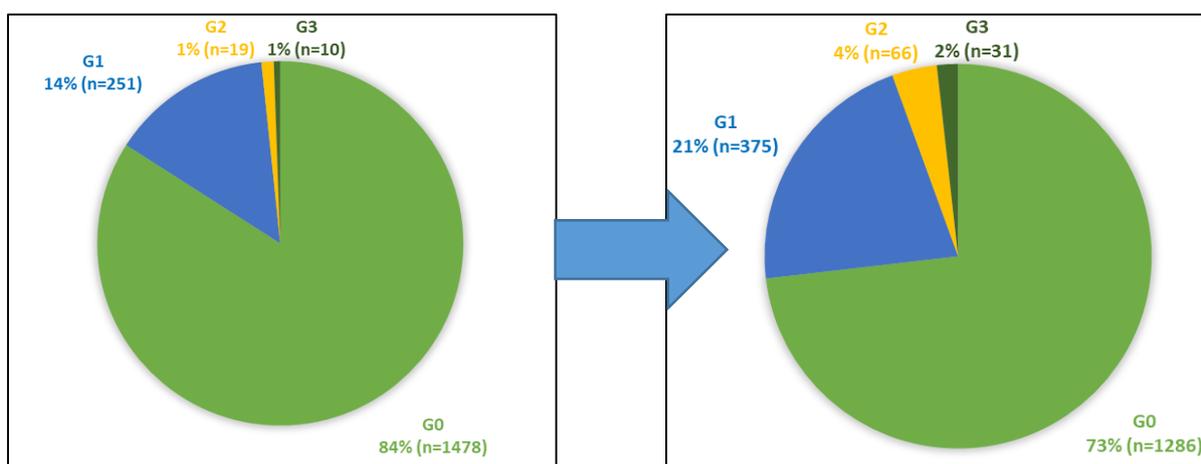


Abbildung 20: Verteilung der Cornea guttata-Schweregrade zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (links) und zum Zeitpunkt der maximalen Guttatae-Ausprägung (rechts). G0 = keine Cornea guttata, G1 = Guttatae Grad 1, G2 = Guttatae Grad 2, G3 = Guttatae Grad 3. n = Anzahl der Transplantate.

5.6. Einfluss der Cornea guttata auf klinische und morphologische Parameter

Im Folgenden soll der Einfluss des Vorliegens und des Schweregrades der CG auf verschiedene klinische Parameter, unter anderem auf den Visus und die Hornhautdicke, sowie auf morphologische Parameter, wie den Plemorphismus und den Polymegalismus der CEC, analysiert werden.

5.6.1. Einfluss der Cornea guttata auf den Fernvisus

Es wurde der Einfluss des CG-Schweregrades auf den Fernvisus (Visus s.c. und Visus c.c. in logMAR) ermittelt. Hierfür wurden alle postoperativen Untersuchungen, unabhängig von dem Untersuchungszeitpunkt, herangezogen und der Mittelwert des Fernvisus in Abhängigkeit von dem CG-Schweregrad berechnet.

Der unkorrigierte Fernvisus (**Abbildung 21**) unterschied sich in der Gruppe mit G1 CG mit einem Mittelwert von $0,83 \pm 0,41$ nicht statistisch signifikant von dem Mittelwert der Kontrollgruppe G0 CG mit $0,84 \pm 0,41$ ($p=1,0$). In dem Stadium G2 nahm der Fernvisus auf $0,86 \pm 0,40$ ab ($p=1,0$), ein

Ergebnisse

statistisch signifikant geringerer Visus ergab sich jedoch erst für das Stadium G3, für das ein Mittelwert von $1,1 \pm 0,52$ ermittelt werden konnte ($p=0,002$).

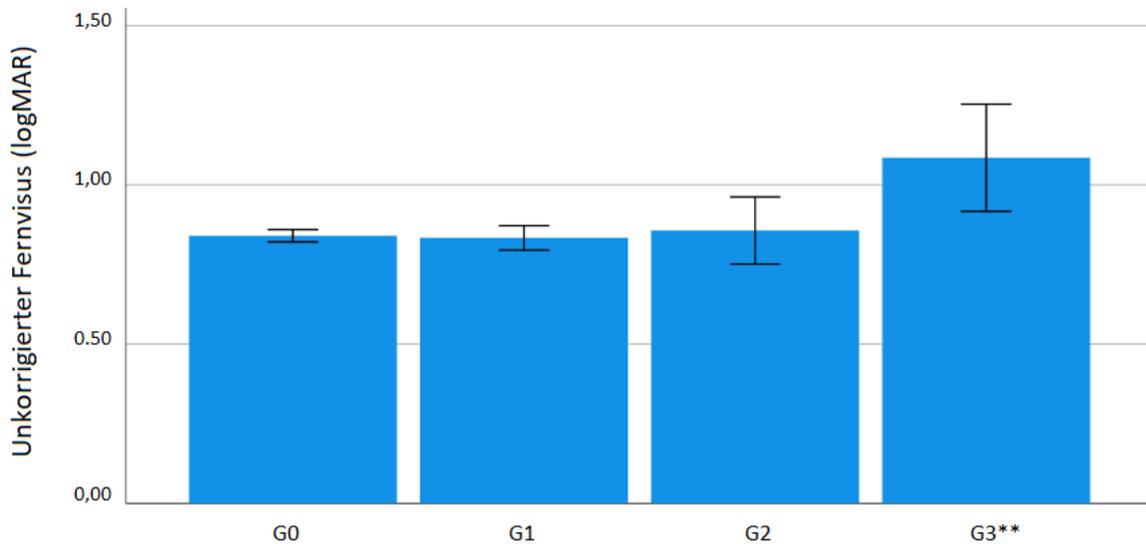


Abbildung 21: Unkorrigierter Fernvisus in Abhängigkeit von dem Guttae-Schweregrad. logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution, G0 = keine Cornea guttata, G1 = Guttae Grad 1, G2 = Guttae Grad 2, G3 = Guttae Grad 3, ** $p < 0,01$ (verglichen mit G0).

Die Analyse des korrigierten Fernvisus in Abhängigkeit von der CG-Ausprägung zeigte eine analoge Graphik (**Abbildung 22**).

Der korrigierte Fernvisus in der Gruppe G1 CG unterschied sich mit einem Mittelwert von $0,46 \pm 0,31$ (in logMAR) ebenfalls nicht statistisch signifikant von dem Mittelwert der Kontrollgruppe G0 CG mit $0,45 \pm 0,31$ ($p=1,0$). In dem Stadium G2 CG mit einem Fernvisus von $0,51 \pm 0,36$ ($p=0,838$) und in dem Stadium G3 CG mit einem Visus von $0,57 \pm 0,32$ ($p=0,165$) konnte eine Visusverminderung anhand unserer Daten zwar angenommen, jedoch verglichen mit der Kontrollgruppe G0 CG nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden.

Um die Entwicklung des Fernvisus im zeitlichen Verlauf zu analysieren, wurde der durchschnittliche unkorrigierte Fernvisus (in logMAR) in Abhängigkeit von dem Vorhandensein einer CG auf eine zeitliche Achse aufgetragen. Die zweifaktorielle Varianzanalyse ergab, dass weder der Visus im Allgemeinen ($p=0,201$) noch der Visus im zeitlichen Verlauf ($p=0,071$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne CG aufwies ($p=0,20$).

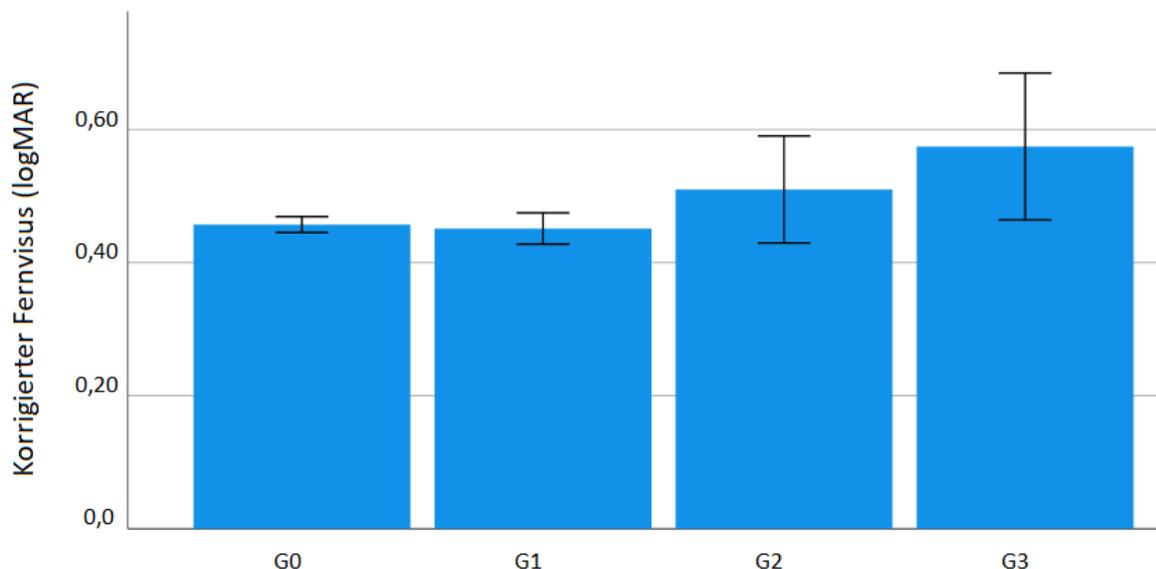


Abbildung 22: Korrigierter Fernvisus in Abhängigkeit von dem Guttae-Schweregrad. *logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution*, G0 = keine Cornea guttata, G1 = Guttae Grad 1, G2 = Guttae Grad 2, G3 = Guttae Grad 3.

Die zweifaktorielle Varianzanalyse des korrigierten Visus bestätigte, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne CG vorlagen, weder in Bezug auf den Fernvisus im Allgemeinen ($p=0,15$), noch in Bezug auf seine Entwicklung im zeitlichen Verlauf ($p=0,056$).

5.6.2. Einfluss der Cornea guttata auf die Hornhautdicke

Bereits das Stadium G1 führte, verglichen mit der Ausprägung G0 CG, zu einer Verdickung der HH um $6,4 \pm 2,3 \mu\text{m}$. Es zeigte sich ein Mittelwert von $541,4 \pm 65,8 \mu\text{m}$ im Stadium G0 und ein Mittelwert von $547,7 \pm 64,5 \mu\text{m}$ im Stadium G1 ($p=0,03$). Von Ausprägungsgrad G2 CG betroffene HH waren mit $582,7 \pm 69,3 \mu\text{m}$ um $41,3 \pm 5,8 \mu\text{m}$ ($p<0,001$) und von G3 CG betroffene HH mit $597,5 \pm 101,0 \mu\text{m}$ um $56,1 \pm 8,6 \mu\text{m}$ ($p<0,001$) dicker als HH der Kontrollgruppe G0 CG. Die Post-hoc-Tests legten damit eine Vergrößerung der Hornhautdicke mit Zunahme des CG-Stadiums nahe.

Ergebnisse

Abbildung 23 veranschaulicht die Hornhautdicke am Pupillenzentrum in Abhängigkeit von dem CG-Schweregrad.

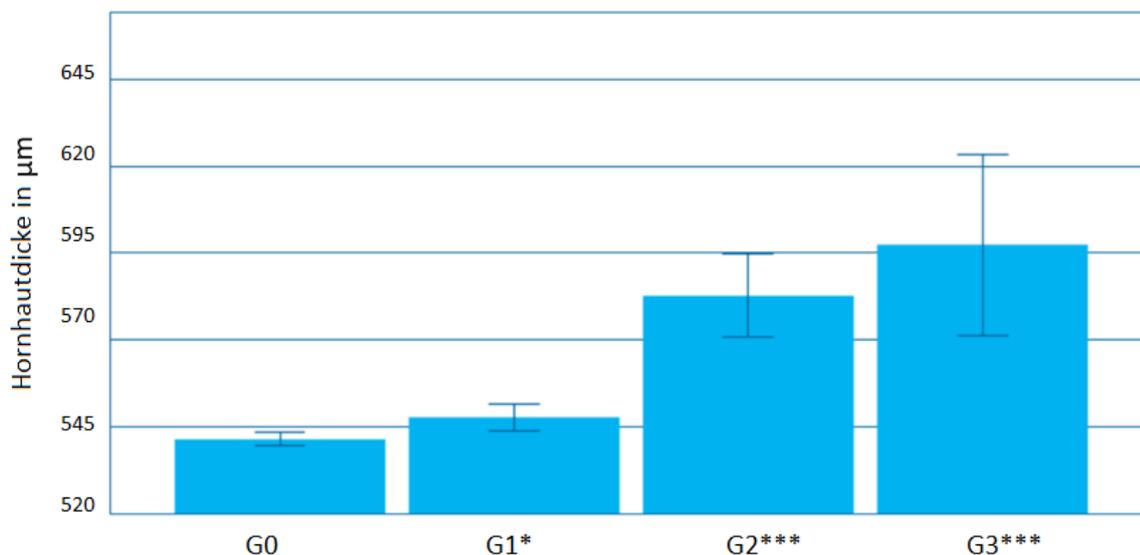


Abbildung 23: Hornhautdicke in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Cornea guttata. G0 = keine Cornea guttata, G1 = Guttatae Grad 1, G2 = Guttatae Grad 2, G3 = Guttatae Grad 3. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ (verglichen mit der Ausprägung G0).

In der Gruppe ohne CG zeigte sich innerhalb der ersten drei Monate nach PKP eine durchschnittliche Hornhautdicke von $546,7 \pm 2,2 \mu\text{m}$, verglichen mit $547,1 \pm 5,3 \mu\text{m}$ in der Gruppe mit einer CG. In den folgenden drei Monaten (4.–6. postoperativer Monat) verringerte sich die Hornhautdicke zunächst auf $534,4 \pm 3,9 \mu\text{m}$ in der Gruppe ohne CG, verglichen mit $533,1 \pm 7,6 \mu\text{m}$ in der Gruppe mit einer CG. Im weiteren postoperativen Verlauf nahm die Hornhautdicke jedoch kontinuierlich bis auf $560,4 \pm 4,2 \mu\text{m}$ in der G0-CG-Gruppe, verglichen mit $570,5 \pm 5,6 \mu\text{m}$ in der CG-Gruppe, nach 3 Jahren zu ($p < 0,001$) (**Abbildung 24**).

Betroffene Augen wiesen im Durchschnitt eine dickere HH auf als nicht-betroffene Augen ($p = 0,001$). In der Entwicklung der Hornhautdicke über die Zeit zeigten die Gruppe mit einer CG und die Gruppe ohne eine CG keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,71$), beide wiesen eine kontinuierliche Zunahme der Hornhautdicke über die Zeit auf ($p < 0,001$).

Ergebnisse

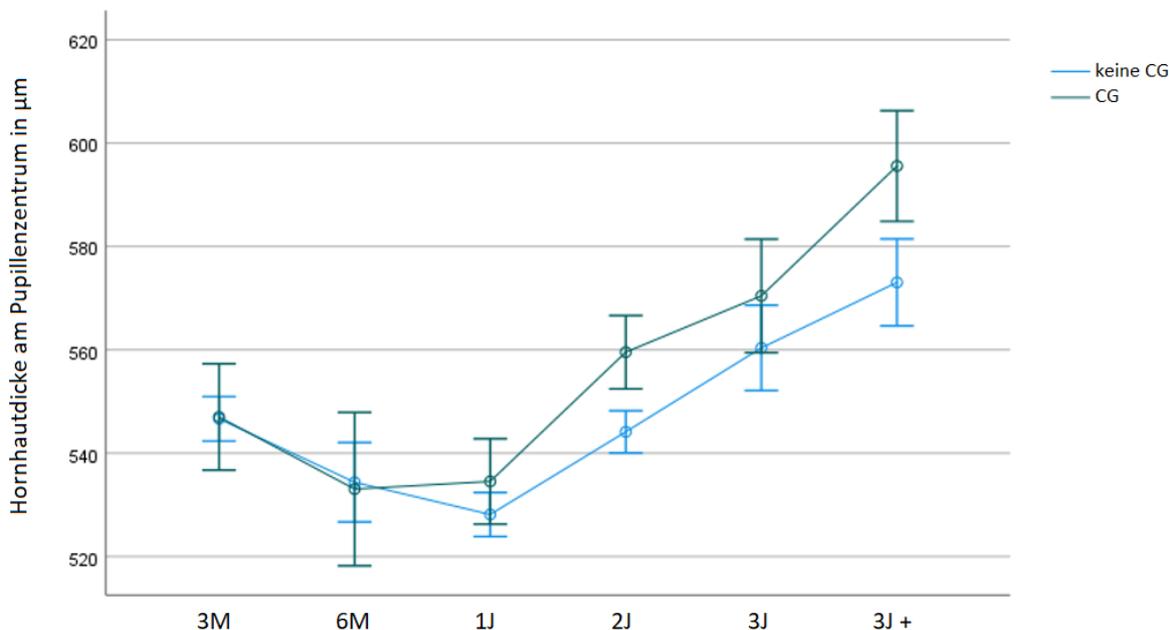


Abbildung 24: Hornhautdicke im zeitlichen Verlauf nach Keratoplastik in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Cornea guttata (CG). M = Monate, J = Jahre.

5.6.3. Einfluss der Cornea guttata auf die Endothelzellichte

HH im Guttatae-Stadium G1 wiesen mit durchschnittlich $1672,0 \pm 446,0$ Endothelzellen/mm² insgesamt $130,3 \pm 15,6$ Zellen/mm² ($p < 0,01$) weniger und HH im Stadium G2 mit $1689,0 \pm 451,2$ Zellen/mm² insgesamt $113,3 \pm 40,8$ Zellen/mm² ($p = 0,033$) weniger auf als in der Kontrollgruppe G0 CG ($1802,3 \pm 459,1$ Zellen/mm²). Im Stadium G3 zeigte sich, verglichen mit der Kontrollgruppe G0 CG, eine Reduktion der Zelldichte um $162,9 \pm 62,5$ Zellen/mm² auf $1639,4 \pm 417,0$ Zellen/mm², diese Reduktion der EZD konnte im Post-hoc-Test jedoch kein statistisch signifikantes Level erreichen ($p = 0,055$).

Eine statistisch signifikante Abnahme der EZD zeigte sich somit für G1 CG und G2 CG, verglichen mit der Ausprägung G0 CG, und konnte für G3 CG anhand unserer Daten angenommen, jedoch nicht in statistisch signifikanter Weise nachgewiesen werden.

Abbildung 25 veranschaulicht die Mittelwerte der EZD in Abhängigkeit von dem CG-Schweregrad.

Ergebnisse

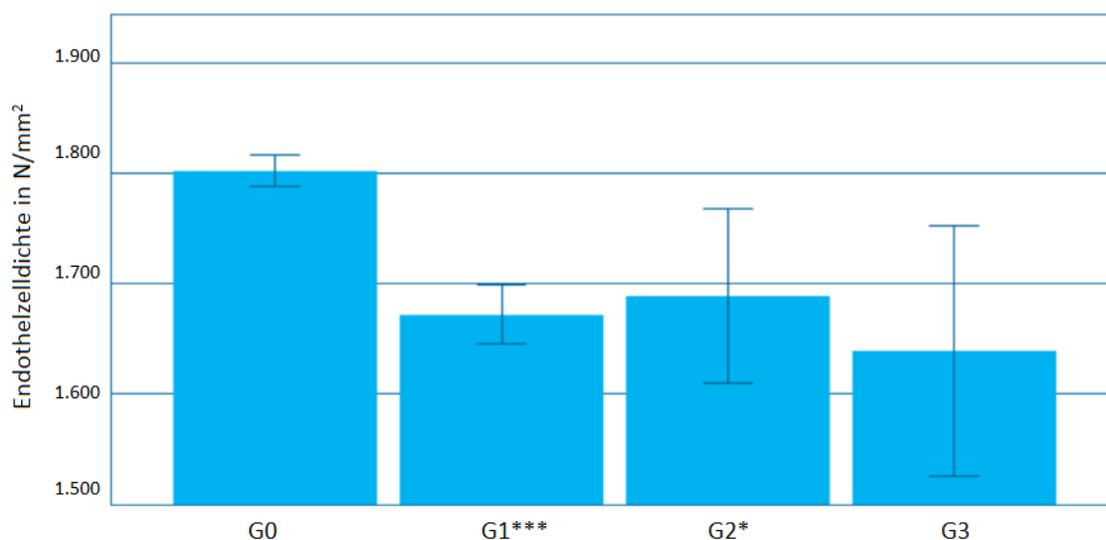


Abbildung 25: Endothelzellichte in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Cornea guttata. G0 = keine Cornea guttata, G1 = Guttiae Grad 1, G2 = Guttiae Grad 2, G3 = Guttiae Grad 3. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ (verglichen mit dem Stadium G0).

Im Gesamtverlauf sank die EZD sowohl in der Gruppe der Augen mit einer CG als auch in derjenigen ohne eine CG ab (**Abbildung 26**).

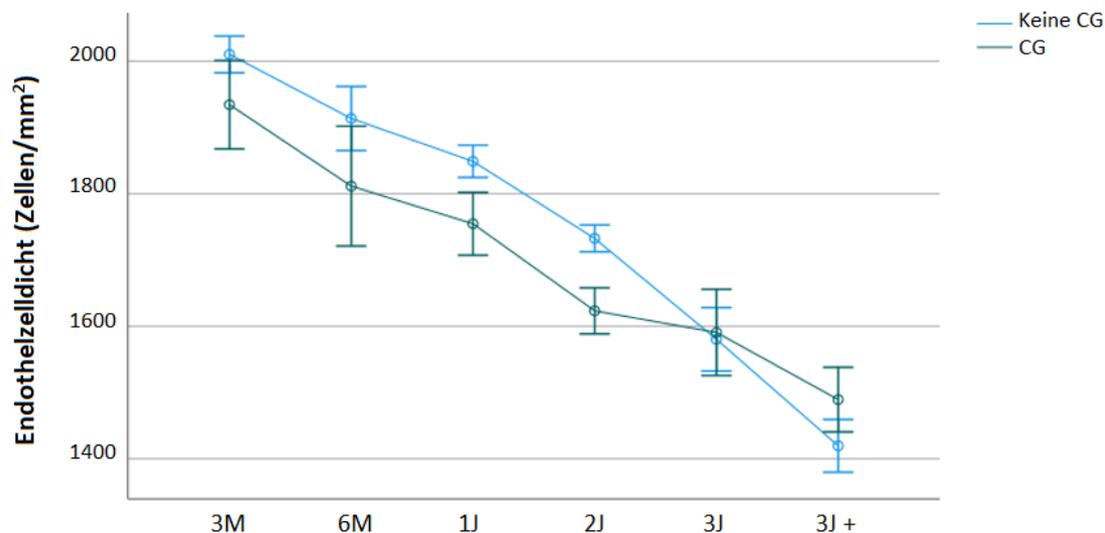


Abbildung 26: Endothelzellichte im zeitlichen Verlauf nach Keratoplastik, in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Cornea guttata (CG). M = Monate, J = Jahre.

Ergebnisse

Augen ohne eine CG wiesen dabei innerhalb der ersten drei Monate postoperativ durchschnittlich $2010,4 \pm 347,9$ Zellen/mm² auf und nach drei Jahren noch $1580,2 \pm 478,5$ Zellen/mm². Von CG betroffene Augen wiesen innerhalb der ersten drei Monate $1934,4 \pm 389,2$ Zellen/mm² auf und nach drei Jahren noch $1590,6 \pm 428,5$ Zellen/mm². Die EZD der beiden Gruppen glich sich nach drei Jahren an, während zuvor eine statistisch signifikant niedrigere EZD in der Gruppe der von CG betroffenen Augen beobachtet werden konnte ($p=0,001$).

5.6.4. Einfluss der Cornea guttata auf den Pleomorphismus der kornealen Endothelzellen

Der Pleomorphismus der CEC wurde durch den Prozentsatz hexagonaler Zellen (6A-Wert) beschrieben. Bereits im Stadium G1 fiel dabei, verglichen mit der G0-CG-Gruppe, eine statistisch signifikante Abnahme des Prozentsatzes hexagonaler Zellen und damit eine Zunahme des Pleomorphismus auf ($p<0,001$). In den Stadien G2 und G3 zeigten sich in den Post-hoc-Tests weitere Zunahmen des Pleomorphismus im Vergleich zur Kontrollgruppe G0 CG. Mit $22,1 \pm 29,1\%$ hatte sich der Prozentsatz hexagonaler Zellen in dem Stadium G3 CG, verglichen mit den $40,3 \pm 17,6\%$ hexagonaler Zellen auf HH mit G0 CG, annähernd halbiert ($p<0,001$). **Abbildung 27** illustriert den durchschnittlichen Prozentsatz hexagonaler Zellen in Abhängigkeit von dem CG-Schweregrad, der anhand aller verfügbaren postoperativen Endothelzellaufnahmen des Studienkollektivs, unabhängig von dem Aufnahmezeitpunkt, ermittelt wurde.

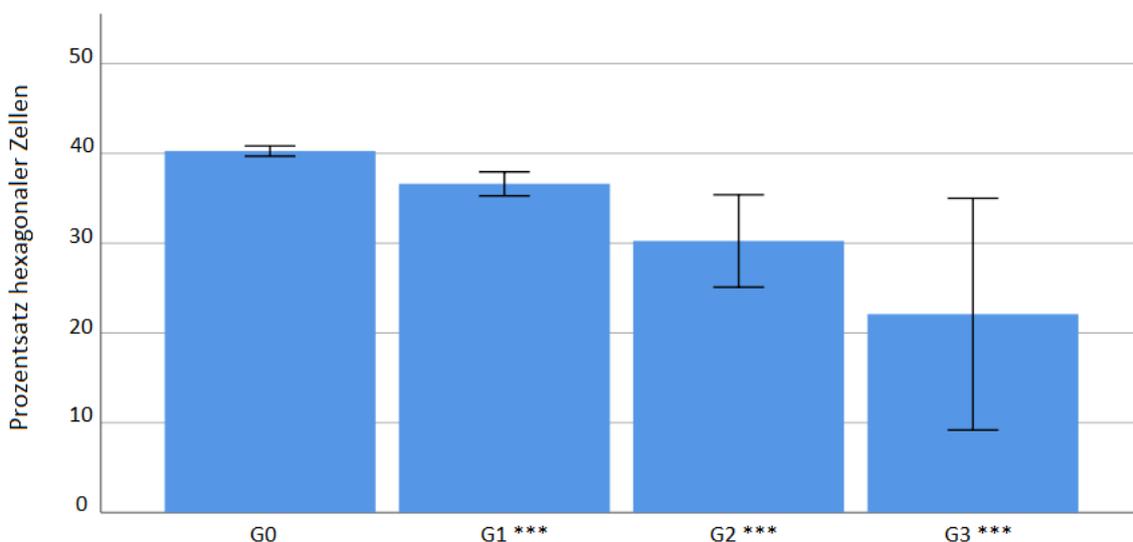


Abbildung 27: Prozentsatz hexagonaler Zellen (Pleomorphismus) in Abhängigkeit von dem Schweregrad der kornealen Guttata. G0 = keine Cornea guttata, G1 = Guttatae Grad 1, G2 = Guttatae Grad 2, G3 = Guttatae Grad 3. *** $p<0,001$ (verglichen mit dem Stadium G0).

Ergebnisse

Des Weiteren wurde die Korrelation zwischen Guttata-Ausprägungsgrad und Pleomorphismus der CEC anhand der Einteilung spiegelmikroskopischer Aufnahmen in die Pleomorphismus-Kategorien Pleo 0 (kein Pleomorphismus) bis Pleo 3 (ausgeprägter Pleomorphismus) analysiert. Auch für diese Analyse wurden alle verfügbaren Endothelzellbilder, unabhängig von ihrem postoperativen Aufnahmezeitpunkt, hinsichtlich der Pleomorphismus-Ausprägung ausgewertet.

Dabei konnte gezeigt werden, dass 76,8% der Aufnahmen von Patienten mit G0 CG die Pleomorphismus-Kategorie Pleo 0 oder Pleo 1 aufwiesen, wohingegen es bei G1 CG noch 63,2%, bei G2 CG noch 27,5% und bei G3 CG 0,0% waren. Die höhergradigen Pleomorphismus-Kategorien Pleo 2 und Pleo 3 zeigten sich dementsprechend nur auf 23,1% der spiegelmikroskopischen Endothelzellaufnahmen von Patienten mit G0 CG, in dem Stadium G3 stieg der Prozentsatz höhergradiger Pleomorphismus-Kategorien dagegen auf 100% an. Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests konnte eine statistisch signifikante Zunahme des Pleomorphismus mit Zunahme des CG-Schweregrades nachgewiesen werden ($p < 0,001$).

Abbildung 28 illustriert die kontinuierliche Abnahme der Pleomorphismus-Kategorien Pleo 0 und Pleo 1 bei gleichzeitiger Zunahme der Pleomorphismus-Kategorien Pleo 2 und 3 mit Zunahme des CG-Schweregrades.

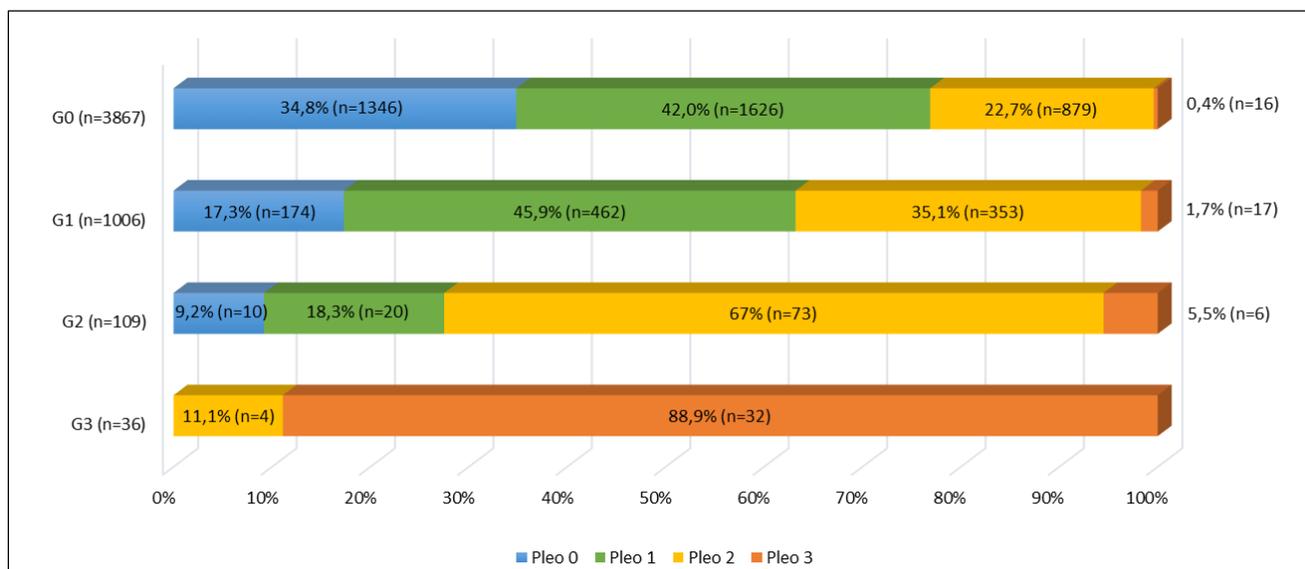


Abbildung 28: Häufigkeit der Pleomorphismus-Kategorien 0–3 auf Hornhäuten mit den verschiedenen Ausprägungsgraden kornealer Guttata. G0 = keine Cornea guttata, G1 = Guttata Grad 1, G2 = Guttata Grad 2, G3 = Guttata Grad 3. Pleo 0 = Pleomorphismusgrad 0, Pleo 1 = Pleomorphismusgrad 1, Pleo 2 = Pleomorphismusgrad 2, Pleo 3 = Pleomorphismusgrad 3. n = Anzahl der Endothelzellbilder.

5.6.5. Einfluss der Cornea guttata auf den Polymegalismus der kornealen Endothelzellen

Der Polymegalismus, repräsentiert durch den mittels Spiegelmikroskops ermittelten Parameter CV (Coefficient of cell variation), besitzt als relatives Streuungsmaß keine Einheit. Eine Zunahme des CV bedeutet eine Zunahme des Polymegalismus. In dieser Analyse zeigte sich eine Zunahme des CV von $46,2 \pm 14,5$ auf HH mit G0 CG über $50,1 \pm 16,8$ auf HH mit G1 CG bis hin zu $65,4 \pm 18,3$ auf HH mit G3 CG. Mithilfe von Post-hoc-Tests konnte ein verstärkter Polymegalismus der CEC mit zunehmendem Ausprägungsgrad der CG nachgewiesen werden ($p < 0,001$).

Abbildung 29 illustriert die kontinuierliche Zunahme der Größenvarianz der CEC mit zunehmender CG-Ausprägung auf der HH.

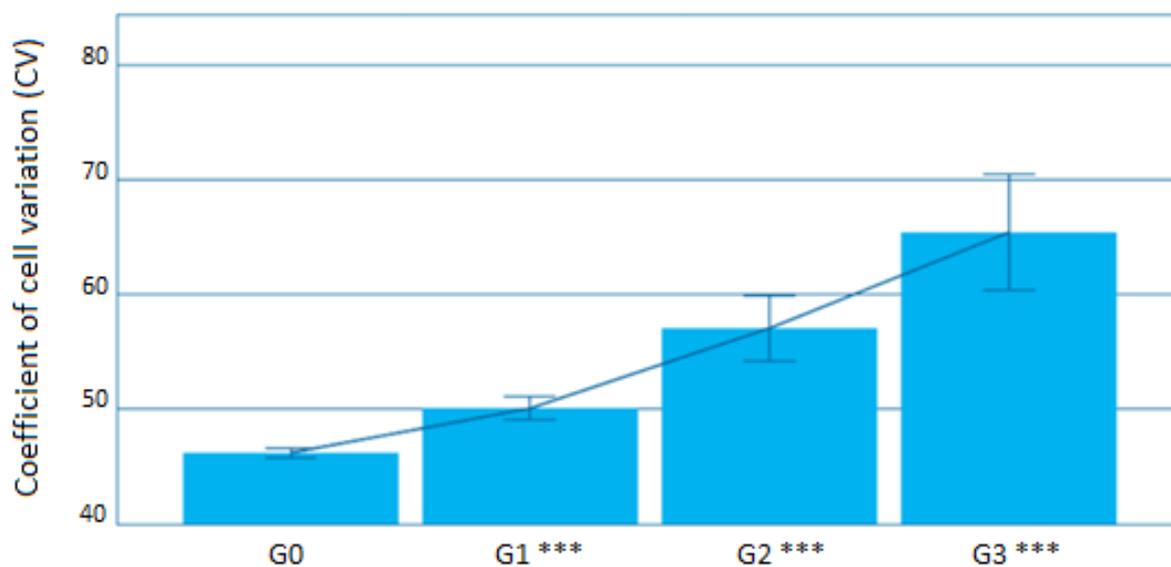


Abbildung 29: Polymegalismus in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Cornea guttata. G0 = keine Cornea guttata, G1 = Guttæ Grad 1, G2 = Guttæ Grad 2, G3 = Guttæ Grad 3. *** $p < 0,001$ (verglichen mit dem Stadium G0).

Darüber hinaus wurde der Einfluss des CG-Schweregrades auf das Vorliegen der Polymegalismus-Kategorien Poly 0 bis Poly 3 analysiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass 88,2% der spiegelmikroskopischen Aufnahmen von Patienten mit G0 CG die Polymegalismus-Kategorie Poly 0 oder Poly 1 aufwiesen, wohingegen es bei G1 CG noch 63,2%, bei G2 CG noch 54,1% und bei G3 CG 2,8% waren. Die höhergradigen Polymegalismus-Kategorien Poly 2 und Poly 3 zeigten sich dementsprechend nur auf 11,8% der spiegelmikroskopischen Endothelzellaufnahmen von Patienten mit G0 CG, dagegen stieg deren Prozentsatz auf 97,2% im Stadium G3 an. Mithilfe des Chi-Quadrat-

Ergebnisse

Tests konnte eine statistisch signifikante Zunahme des Polymegalismus in Verbindung mit einer Zunahme des CG-Schweregrades nachgewiesen werden ($p < 0,001$).

Abbildung 30 illustriert die kontinuierliche Abnahme milder Polymegalismus-Kategorien (Poly 0 und Poly 1) in höhergradigen CG-Stadien bei gleichzeitiger Zunahme moderater bis ausgeprägter Polymegalismus-Kategorien (Poly 2 und Poly 3).

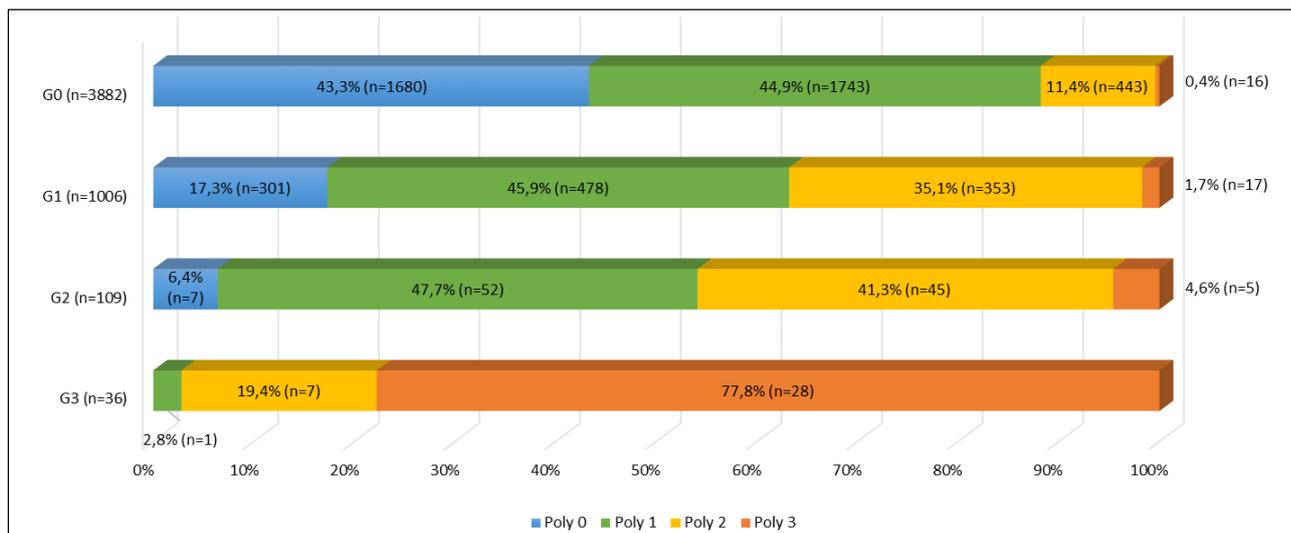


Abbildung 30: Häufigkeit der Polymegalismus-Kategorien 0–3 auf Hornhäuten mit den verschiedenen Ausprägungsgraden kornealer Guttata. G0 = keine Cornea guttata, G1 = Guttatae Grad 1, G2 = Guttatae Grad 2, G3 = Guttatae Grad 3. Poly 0 = Polymegalismusgrad 0, Poly 1 = Polymegalismusgrad 1, Poly 2 = Polymegalismusgrad 2, Poly 3 = Polymegalismusgrad 3. n = Anzahl der Endothelzellbilder.

5.7. Einflussfaktoren auf Ausprägung und Schweregrad der Cornea guttata

Im Folgenden soll der Einfluss verschiedener patientenbezogener Merkmale auf die postoperative CG-Prävalenz bestimmt werden. Hierfür wurden unter anderem der Einfluss des Spenderalters sowie des Empfängeralters und -geschlechts analysiert, aber auch der Einfluss der präoperativen Diagnose FECD.

5.7.1. Einfluss des Spenderalters

Der Einfluss des Spenderalters auf die Prävalenz und den Schweregrad der CG wurde zum Zeitpunkt der maximalen CG-Ausprägung bestimmt. Für die Analyse wurde das tatsächliche Alter des

Ergebnisse

Spenderendothels herangezogen, das sich aus dem Alter des Spenders zum Zeitpunkt der Transplantation zuzüglich der postoperativen Zeit ergab. Das mittlere Spenderalter in der Gruppe ohne eine CG betrug dabei $67,2 \pm 16,6$ Jahre, im Gegensatz zu $70,7 \pm 15,4$ Jahren bei Transplantaten mit einer CG (G1, G2 und G3). Dieser Unterschied zeigte unter Verwendung des t-Tests eine statistische Signifikanz ($p < 0,001$), die auch mithilfe einer Cox-Regression bestätigt werden konnte ($p = 0,002$; $B = 0,004$; $SE = 0,001$).

Darüber hinaus betrug das mittlere Spenderalter $69,6 \pm 16,1$ Jahre bei leicht betroffenen Transplantaten mit der Ausprägung G1 CG und $74,7 \pm 12,7$ Jahre bei Transplantaten mit G2 CG. Bei Transplantaten mit der Ausprägung G3 CG lag das Spenderalter mit $74,8 \pm 9,3$ Jahren am höchsten (ANOVA, $p < 0,001$). In **Abbildung 31** wurden die Stadien G2 und G3 zusammengefasst, dies diente zur Verdeutlichung des Unterschiedes zwischen mild von Guttae betroffenen und moderat bis stark betroffenen HH.

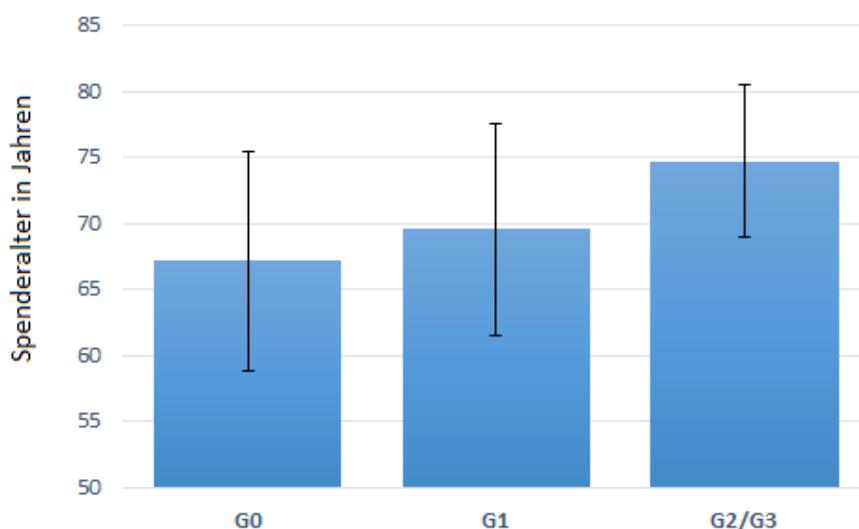


Abbildung 31: Spenderalter in Jahren in Abhängigkeit von dem Cornea guttata-Schweregrad zum Zeitpunkt der maximalen Guttae-Ausprägung. G0 = keine Cornea guttata, G1 = Guttae Grad 1, G2 = Guttae Grad 2, G3 = Guttae Grad 3.

5.7.2. Einfluss des Empfängeralters

Der Einfluss des Empfängeralters wurde ebenfalls zum Zeitpunkt der maximalen CG-Ausprägung bestimmt. Das Durchschnittsalter der Patienten ohne eine CG betrug dabei $55,9 \pm 33,1$ Jahre, verglichen mit $58,9 \pm 17,1$ Jahren bei Patienten mit einer CG (G1, G2 und G3). Mithilfe des t-Tests ($p = 0,012$) konnte die höhere Prävalenz als statistisch signifikant herausgestellt werden. Die Cox-

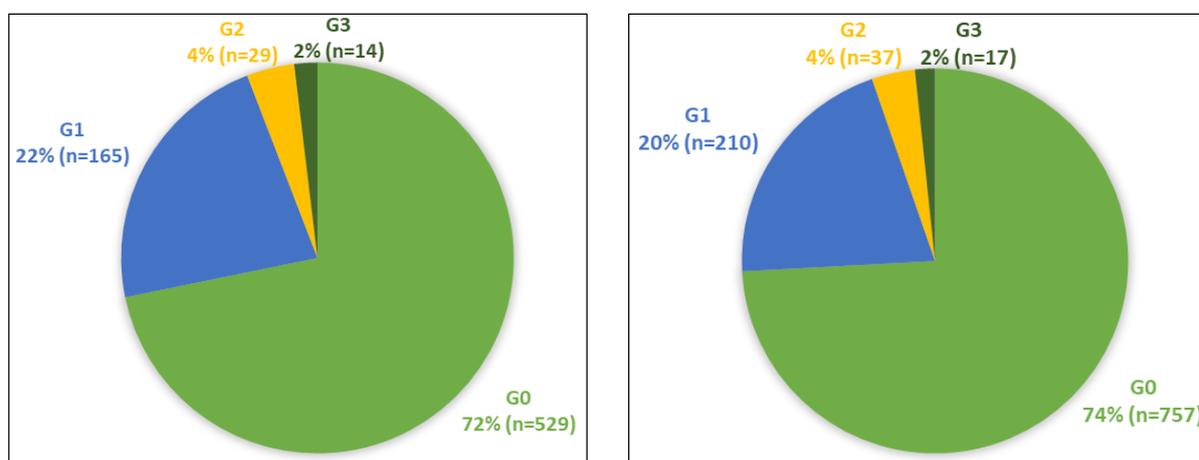
Ergebnisse

Regression bestätigte das statistisch signifikant höhere Empfängeralter in der CG-Gruppe ($p=0,015$; $B=0,006$; $SE=0,003$).

Zusätzlich wurde das Empfängeralter in Abhängigkeit von dem entsprechenden Guttæ-Schweregrad zum Zeitpunkt der maximalen CG-Ausprägung bestimmt. Dabei zeigte sich in der Gruppe mit einer G1 CG ein durchschnittliches Patientenalter von $58,3 \pm 17,4$ Jahren, verglichen mit einem Alter von $59,1 \pm 16,3$ bei Patienten mit G2 CG und $65,8 \pm 13,7$ Jahren bei Patienten mit G3 CG. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen CG-Schweregraden zeigten jedoch in der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) keine statistische Signifikanz ($p=0,186$).

5.7.3. Einfluss des Empfängergeschlechts

Auch der Einfluss des Empfängergeschlechts wurde zum Zeitpunkt der maximalen CG-Ausprägung bestimmt. Weibliche Patienten (28,2%) wiesen dabei eine geringfügig höhere CG-Prävalenz auf als männliche Patienten (25,9%), dieser Unterschied zeigte jedoch weder zum genannten Zeitpunkt mittels Chi-Quadrat-Tests ($p=0,744$), noch auf einer Überlebenskurve mittels Log-Rank-Tests eine statistische Signifikanz ($p=0,744$). Die genaue Verteilung der Guttæ-Schweregrade, in Abhängigkeit von dem Empfängergeschlecht, wird in **Abbildung 32** illustriert.



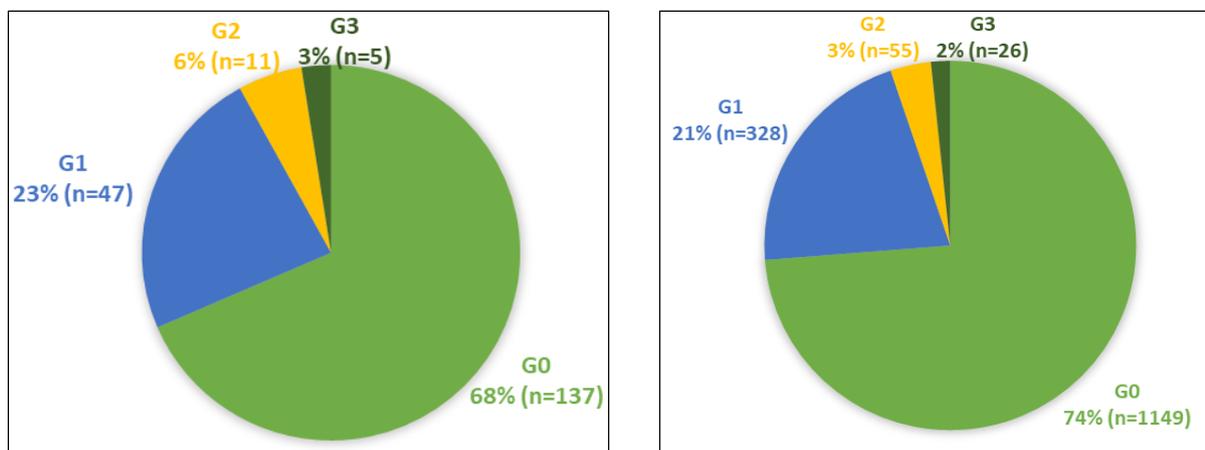
32a) Weibliche Patienten

32b) Männliche Patienten

Abbildung 32: Prävalenz postoperativer Guttæ-Schweregrade zum Zeitpunkt der maximalen Guttæ-Ausprägung, in Abhängigkeit von dem Empfängergeschlecht. Das linke Kreisdiagramm (**32a**) zeigt dabei die Verteilung bei den weiblichen und das rechte (**32b**) die bei den männlichen Patienten der Studie. G0 = keine Cornea guttata, G1 = Guttæ Grad 1, G2 = Guttæ Grad 2, G3 = Guttæ Grad 3. n = Anzahl der Transplantate.

5.7.4. Einfluss der präoperativen Diagnose Fuchs'sche Endotheldystrophie

Um zu überprüfen, ob Patienten mit der PKP-Indikation FECD (11,4%) im Vergleich zu Patienten mit anderen Keratoplastik-Indikationen (88,6%) ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer postoperativen CG hatten, wurden die CG-Prävalenzen der beiden Gruppen zum Zeitpunkt der maximalen CG-Ausprägung bestimmt und miteinander verglichen. Dabei zeigten 31,5% in der Gruppe mit der PKP-Indikation FECD postoperativ eine CG, verglichen mit 26,3% in der Gruppe mit anderen PKP-Indikationen. Die Unterschiede waren weder zum Zeitpunkt der maximalen CG-Ausprägung unter Verwendung eines Chi-Quadrat-Tests ($p=0,297$), noch unter Verwendung eines Log-Rank-Tests auf einer Überlebenskurve ($p=0,944$) statistisch signifikant. Die exakte Verteilung der CG-Schweregrade, in Abhängigkeit der PKP-Indikation, zeigt **Abbildung 33**.



33a) Fuchs'sche Endotheldystrophie

33b) Andere Keratoplastik-Indikationen

Abbildung 33: Prävalenz postoperativer Guttata-Schweregrade zum Zeitpunkt der maximalen Guttata-Ausprägung, in Abhängigkeit von der Keratoplastik-Indikation. Das linke Kreisdiagramm (**33a**) zeigt dabei die Verteilung bei den Patienten mit der Indikation Fuchs'sche Endotheldystrophie und das rechte (**33b**) die bei den Patienten mit anderen Keratoplastik-Indikationen. G0 = keine Cornea guttata, G1 = Guttata Grad 1, G2 = Guttata Grad 2, G3 = Guttata Grad 3. n = Anzahl der Transplantate.

5.8. Einfluss der Cornea guttata auf das Transplantatüberleben

Um die Auswirkungen der postoperativen CG auf das Transplantatüberleben zu untersuchen, wurde das Studienkollektiv in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe zeigte eine CG ($n=212$) bei der ersten Untersuchung innerhalb von neun Monaten, während die zweite Gruppe ($n=1212$) keine CG aufwies. Die Gesamtüberlebensrate der Transplantate nach 36 Monaten betrug insgesamt 90,5% und

Ergebnisse

zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit einer CG (89,6 %) und der Gruppe ohne eine CG (90,6 %) unter Verwendung des Log-Rank-Tests ($p=0,591$).

Des Weiteren wurde das Überleben von Transplantaten mit der Ausprägung G0 oder G1 CG mit solchen Transplantaten verglichen (**Abbildung 34**), die bei der ersten postoperativen Untersuchung die CG-Ausprägung G2 oder G3 aufwiesen. In der G2/G3-Gruppe ($n=19$) lag die 36-Monats-Überlebensrate (84,2%) zwar niedriger als in der G0/G1-Gruppe (90,6%, $n=1405$), die Ergebnisse zeigten jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,269$).

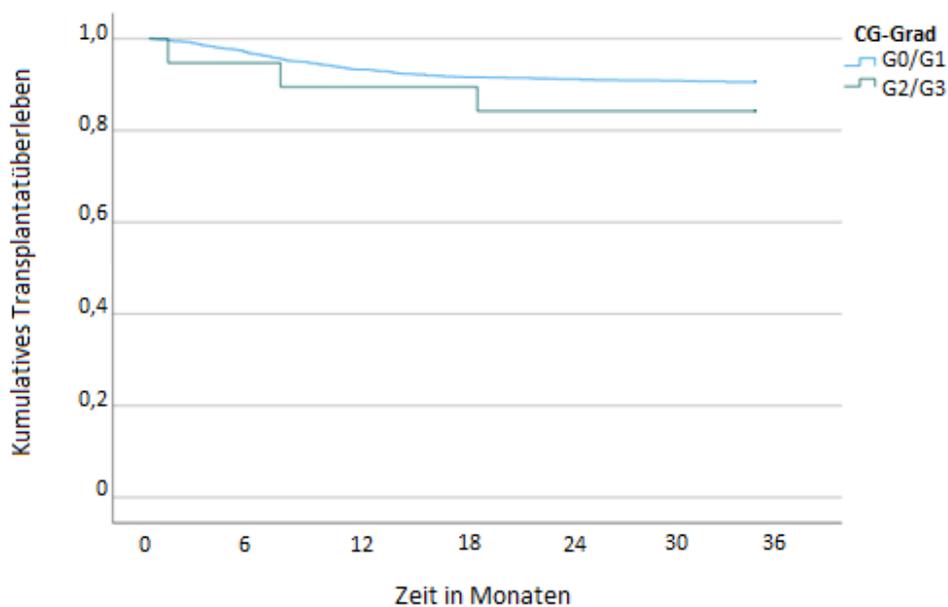


Abbildung 34: Kumulatives Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Cornea-guttata (CG)-Ausprägung bei der ersten Untersuchung innerhalb von neun Monaten postoperativ ($p=0,269$).
G0 = keine Cornea guttata, G1 = Guttae Grad 1, G2 = Guttae Grad 2, G3 = Guttae Grad 3

6. Diskussion

In dieser Studie wurden retrospektiv die personenbezogenen Daten von 1758 PKP an 1522 Patienten und die zugehörigen klinischen Parameter der postoperativen Untersuchungen analysiert. Im Folgenden sollen wichtige Studien zum Vergleich mit den Ergebnissen dieser Studie herangezogen und gegebene Unterschiede diskutiert werden. Als wichtige Vergleichsstudie darf dabei unter anderem die Studie von Nahum et al. [77] genannt werden, die in Italien das Auftreten und den Einfluss postoperativer Guttae nach verschiedenen Keratoplastik-Verfahren anhand von 1116 Augen ermittelte. Eine zweite wichtige Vergleichsstudie von Borderie et al. [14] bestimmte in Frankreich den Einfluss bereits präoperativ bei der Organkultur festgestellter Guttae auf der Spenderhornhaut auf das postoperative Outcome und umfasste dabei ein Studienkollektiv von insgesamt 168 HH (davon 43 HH mit einer CG).

6.1. Beschreibung des Studienkollektivs

Die vorliegende retrospektive Studie an Patienten, die im Zeitraum von 2009 bis 2019 am Universitätsklinikum des Saarlandes mittels PKP operiert wurden, untersuchte ausschließlich die Patienten, die postoperativ mindestens eine beurteilbare Aufnahme in der kontaktlosen Spiegelmikroskopie aufwiesen.

Sowohl in Bezug auf das Geschlecht als auch in Bezug auf die Augen war die Verteilung im Studienkollektiv nahezu ausgeglichen. Es wurden lediglich etwas mehr männliche (57,4%, n=874) als weibliche Patienten (42,6%, n= 648) und mehr linke (51,1%, n=862) als rechte Augen (48,9%, n=826) in die Studie eingeschlossen. Aufgrund der erfassten postoperativen Kontrolluntersuchungen bis einschließlich September 2020 konnten Beobachtungszeiträume der jeweiligen Patienten mit einer Zeitdauer von bis zu 122 Monaten in unsere Studie eingeschlossen werden. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum lag bei $25,0 \pm 19,9$ Monaten.

Eine Studie von Pluzsik et al. [82] untersuchte die Häufigkeit verschiedener PKP-Indikationen im Zeitraum von 2011 bis 2018 am Universitätsklinikum in Homburg/Saar. Mit 21,5% war der Keratokonus die führende Indikation, die FECD machte einen Anteil von 9,1% aller erfassten Indikationen in diesem Zeitraum aus. In unserer Studie war ebenfalls der Keratokonus mit 27,1% die führende Indikation, die FECD machte einen Anteil von 11,4% an allen PKP-Indikationen aus. Die unterschiedlichen Häufigkeiten in dieser Studie, verglichen mit der Studie von Pluzsik et al. [82], können durch den geringfügig abweichenden Erfassungszeitraum und das Selektionskriterium dieser retrospektiven Studie bedingt sein.

Diskussion

Die Studie von Pluzsik et al. [47] zeigte außerdem ein durchschnittliches Empfängeralter von $57,6 \pm 18,7$ Jahren zum Zeitpunkt der Operation, passend zu unserem errechneten Mittelwert von $55,3 \pm 19,0$ Jahren. Auch hier können die Abweichungen durch die oben genannten Einflussfaktoren erklärt werden.

Das Spenderalter variierte in unserer Studie zwischen neun und 103 Jahren mit einem Mittelwert von $66,3 \pm 16,4$ Jahren. Über 70% der Transplantate dieser Studie stammten aus der *LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz*. In einer Studie von Kramp et al. [60] konnte an dieser mit $70,3 \pm 15,0$ Jahren im Zeitraum von 2006 bis 2016 ein geringfügig höheres durchschnittliches Spenderalter als im Rahmen dieser Dissertation festgestellt werden.

6.2. Prävalenz postoperativer Cornea guttata

14,9% aller in die Studie eingeschlossenen Transplantate zeigten zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung innerhalb von neun Monaten nach PKP eine CG. Der Ausschluss der Transplantate für die Prävalenzanalyse, die innerhalb dieses Zeitraums keine beurteilbare spiegelmikroskopische Aufnahme aufwiesen, verhinderte ein Verzerrungsbias. Damit schloss die Analyse unter anderem Patienten aus, die erst nach Jahren zur ersten Untersuchung kamen, oder solche, die anfänglich aufgrund der postoperativen Schwellung der HH bzw. des Vorliegens von Descemet-Falten keine beurteilbare spiegelmikroskopische Aufnahme aufwiesen, weshalb ein mögliches Vorliegen einer CG zu dem frühen postoperativen Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden konnte [29]. Eben diese häufigen Störfaktoren zu früheren postoperativen Zeitpunkten führten zu der Wahl der Neun-Monats-Grenze für die Prävalenzanalyse.

Die einzige bei Literaturrecherchen gefundene Studie, die den Prozentsatz der Guttatae nach PKP untersuchte, ist die bereits genannte Studie von Nahum et al. [77] aus dem Jahr 2015. Diese Studie zeigte mit einer Prävalenz von 10,5% betroffenen Transplantaten nach PKP ein vergleichbares Ergebnis wie diese Dissertationsstudie [77]. Die Studie [77] lässt sich jedoch in zweifacher Hinsicht nur eingeschränkt für den Vergleich heranziehen: Zwar schloss sie 1116 Augen ein, an diesen wurden jedoch größtenteils endotheliale Keratoplastiken durchgeführt und lediglich 19 PKP, von denen zwei postoperativ eine CG aufwiesen. Überdies wurde der Schweregrad der CG nicht mittels eines objektiven Klassifikationssystems bestimmt, sondern nur zwischen einer isolierten CG und „Guttatae-Pflastern“ unterschieden [77].

Die Studie von Borderie et al. [14] ermittelte, dass von 168 kultivierten Spenderhornhäuten, die für die Transplantation zugelassen worden waren, präoperativ in der Hornhautbank 43 (25,6%) von Guttatae betroffen waren. 35 (20,8%) Spenderhornhäute waren nach Definition der Studie mild betroffen (ein

Diskussion

bis drei Guttae im mikroskopischen Bildausschnitt) und acht HH (4,8%) wiesen mit mindestens vier Guttae im mikroskopischen Bildausschnitt eine stärkere Ausprägung der Hornhautpathologie auf.

Die postoperativ ermittelte Prävalenz in dieser Dissertationsstudie lag mit 14,9% somit zwischen den präoperativ ermittelten 25,6% der Studie von Borderie et al. [14] und den postoperativ ermittelten 10,5% der Studie von Nahum et al. [77].

Das Auftreten der Guttae unmittelbar nach der PKP lässt vermuten, dass diese bereits präoperativ auf dem Transplantat bestanden haben könnten. In Deutschland soll ein standardisiertes Verfahren zum präoperativen Screening der Transplantate grundsätzlich die Transplantation von Spenderhornhäuten mit ausgeprägten kornealen Pathologien verhindern. Dabei dienen die Endothelzellmikroskopie sowie die Spaltlampenuntersuchung dem Ausschluss sichtbarer Hornhautpathologien auf den Spenderhornhäuten, darunter auch ausgeprägten Guttae [11, 92]. Doch auch trotz der vorgeschriebenen präoperativen Untersuchungen konnte diese Studie milde sowie hochgradige Guttae innerhalb der ersten neun Monate nach der PKP nachweisen. Deren Auftreten unmittelbar nach der Intervention lässt darauf schließen, dass Guttae in der Hornhautbank präoperativ mit der inversen Lichtmikroskopie nicht zuverlässig detektiert werden können.

Nach einer neuen Studie von Safi et al. [89] aus dem Jahr 2021 korrelieren jedoch mehrere morphologische Kriterien, die präoperativ durch die inverse Lichtmikroskopie nachgewiesen werden können, mit dem Auftreten einer postoperativen CG. Zu diesen Kriterien zählen unter anderem das Vorhandensein von Zellmembrandefekten und -unterbrechungen sowie ein geringer Anteil an hexagonalen und zirkulären Zellen (<50%) im Spenderendothel [89].

Nicht alle postoperativ festgestellten Guttae sind jedoch eindeutig auf bereits präoperativ auf dem Transplantat vorliegende Guttae zurückzuführen. Im postoperativen Verlauf könnten auch sekundäre CG-Fälle auf einer zuvor gesunden Spenderhornhaut auftreten, beispielsweise in Folge intra- und postoperativer Wechselwirkungen zwischen der Spenderhornhaut und dem Empfängerauge, einschließlich leichter Entzündungsreaktionen. Diese könnten zu Schäden in der Endothelzellschicht des Transplantats und damit zur Ausbildung einer CG führen [58, 76].

6.3. Einfluss der Transplantatherkunft auf die postoperative Prävalenz kornealer Guttata

Es zeigten sich Unterschiede in der CG-Prävalenz nach PKP in Abhängigkeit von der Transplantatherkunft. So traten Guttae signifikant häufiger ($p=0,034$) auf Transplantaten aus den externen Hornhautbanken im Allgemeinen (17,7%) als auf Transplantaten der universitätseigenen

Diskussion

LIONS-Hornhautbank in Homburg/Saar (13,9%) auf. Die detaillierte Prävalenzanalyse innerhalb der Gruppe der externen Hornhautbanken machte außerdem deutlich, dass auf Transplantaten aus einigen Hornhautbanken (vor allem aus den Hornhautbanken A und B in Deutschland) besonders häufig (in 22,5% bzw. 19,9% der Fälle) Guttiae nach der PKP auftraten.

Die Hornhautbanken in Deutschland unterliegen den bereits erläuterten einheitlichen Richtlinien einschließlich Grenzwerten für die Verwerfung eines Transplantates [92]. Die Richtlinie der Bundesärztekammer [18] beschreibt die Voraussetzungen für die Organspende und die Herstellung der Spenderhornhaut in der Hornhautbank, mit dem Ziel der Sicherstellung vergleichbarer Bedingungen in den deutschen Hornhautbanken. Die Ergebnisse dieser Studie legen die Schlussfolgerung nahe, dass das präoperative Screening und die Prozessierung der Spenderhornhäute in den individuellen Hornhautbanken, auch trotz bundesweit festgelegter Vorgehensweisen, abweicht und die Herkunft des Transplantats damit die CG-Prävalenz beeinflussen kann.

6.4. Einfluss inflammatorischer Risikofaktoren auf die postoperative Prävalenz kornealer Guttata

Entzündliche Prozesse können eine Ursache für eine sekundäre CG sein [12]. In dieser Studie konnte dies durch die signifikant höhere Prävalenz postoperativer Guttiae unter Berücksichtigung festgelegter Risikofaktoren belegt werden. So lag die Prävalenz in der Gruppe ohne immunologische Transplantatabstoßungen oder Re-PKP signifikant niedriger. Dies unterstützt die bereits aufgeführten Erklärungsansätze für postoperative Guttiae, die nicht nur die Transplantation bereits präoperativ betroffener Spenderhornhäute berücksichtigen, sondern auch Immunreaktionen im Empfängerauge.

In einer Studie von Nakashima et al. [78] aus Japan wurde das Auftreten von Cornea pseudoguttata analysiert. Cornea pseudoguttata beschreiben transiente korneale Veränderungen, die sich morphologisch ähnlich der primären CG in der Endothelzellmikroskopie darstellen und beispielsweise infolge entzündlicher Veränderungen des vorderen Augenabschnittes entstehen können [78]. In der genannten Studie [78] an einer Population von 3521 Patienten konnte bei einem Anteil von 1,1% (40 Patienten) eine Cornea pseudoguttata nachgewiesen werden. Die betroffenen Individuen litten alle unter Erkrankungen des vorderen Augenabschnitts, vor allem solchen entzündlicher Genese, wie beispielsweise einer Keratitis [78].

Die statistisch signifikant niedrigere CG-Prävalenz beim Ausschluss der Patienten mit inflammatorischen Risikofaktoren in dieser Dissertationsstudie könnte zum Teil auch auf transiente korneale Veränderungen im Sinne solcher Cornea pseudoguttata zurückzuführen sein. Das Verzerrungsbias durch transiente Hornhautveränderungen wird in der Kalkulation der CG-Prävalenz

Diskussion

durch die Follow-up-Dauer von durchschnittlich 25 Monaten in dieser Studie jedoch möglichst geringgehalten.

Insgesamt wies das Studienkollektiv (mit dem Einschlusskriterium einer bewertbaren Spiegelmikroskopieaufnahme innerhalb der ersten neun Monate) 139 Fälle von immunologischen Transplantatreaktionen im klinischen Verlauf nach PKP auf, das entsprach 7,9% des Studienkollektivs. Die Rate der Transplantatabstoßungen nach PKP beläuft sich nach mehreren Studien auf durchschnittlich 3 bis 30% (in Abhängigkeit der Follow-up-Dauer nach PKP) [45, 99]. Da nach einer Studie von Molter et al. [73] Abstoßungsreaktionen vor allem im zweiten postoperativen Jahr auftreten, sollten in unserer Studie mit der durchschnittlichen Follow-up-Dauer von über zwei Jahren post-PKP die meisten Immunreaktionen der Studienpopulation berücksichtigt worden sein.

6.5. Progression des Guttæ-Schweregrades

In dieser Studie konnte bei der überwiegenden Mehrheit der Transplantate nach PKP (86,5%) weder eine Progression des CG-Schweregrades, noch ein spätes Auftreten einer CG über den gesamten klinischen Untersuchungszeitraum nachgewiesen werden. In der Studie von Nahum et al. [77] wurde nur in einem Fall eine Progression postoperativer Guttæ beobachtet. In dieser Studie wurde jedoch nicht zwischen einzelnen CG-Stadien von G0 bis G3 differenziert, sondern es wurde lediglich zwischen einer isolierten CG und größeren CG-Flächen auf der HH unterschieden, weswegen eine Progression möglicherweise nicht in gleichem Ausmaß observiert werden konnte. Außerdem konnten nur 15 der 45 Augen mit einer postoperativen CG über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren nach der Feststellung der Hornhautpathologie beobachtet werden, in unserer Studie fand die Progression zu einem höheren Guttæ-Stadium jedoch durchschnittlich erst nach über zwei Jahren statt.

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte, dass ausgehend von einem geringeren CG-Schweregrad ein Fortschreiten bis hin zu einem G3-Stadium länger dauerte als ein Fortschreiten zu einem G1- oder G2-Stadium. Die Überlappung der G2- und G3-Kurven sowie die beobachteten Sprünge zwischen zwei CG-Graden mit Aussparen eines Zwischenstadiums könnten dadurch erklärt werden, dass einige Patienten nicht regelmäßig zu allen Nachuntersuchungen in das Uniklinikum kamen und somit nicht alle Änderungen des CG-Schweregrades frühzeitig bzw. überhaupt erfasst wurden. Eine andere mögliche Erklärung könnte sein, dass in der vorangegangenen Endothelzellaufnahme nur ein geringgradig befallener Bereich examiniert wurde, während in anderen, nicht untersuchten Bereichen der HH, bereits stärker befallene Bereiche vorhanden waren. Das Spiegelmikroskop erfasst letztlich nur eine Fläche von 0,25 x 0,54 mm der HH, die gesamte Kornea dagegen hat einen horizontalen Durchmesser von 11,5 bis 12,5 mm [88].

Diskussion

In 165 Fällen konnte eine G1 CG auf vorher postoperativ als G0 CG eingestuften Transplantaten nachgewiesen werden. Auch hier könnte die Ursache darin liegen, dass eine bereits auf der HH vorhandene CG in einer vorherigen Untersuchung durch das Spiegelmikroskop nicht erfasst worden war. Daraus ließe sich schließen, dass der Prozentsatz der Guttatae nach PKP höher liegen würde, als in dieser Studie kalkuliert. Diese potentielle Verfälschung wird jedoch dadurch möglichst geringgehalten, dass die Bilder der Endothelzellmikroskopie in der Regel zentral auf der HH aufgenommen wurden, wo sich Guttatae für gewöhnlich initial manifestieren [38, 63].

Da auch einige der in dieser Studie beobachteten CG-Fälle nach über zwei Jahren post-PKP festgestellt wurden, könnten diese außerdem auf den natürlichen Alterungsprozesses zurückzuführen sein, da Guttatae in höherem Alter häufiger auftreten, wie in mehreren Studien nachgewiesen wurde [47, 63].

6.6. Einfluss der Cornea guttata auf klinische und morphologische Parameter

6.6.1. Einfluss der Cornea guttata auf den Fernvisus

Die Erkrankung FECD, welche sich durch das Auftreten einer sekundären CG auszeichnet, kann die Sehkraft verschlechtern [35, 117]. Eine Studie von Watanabe et al. [120] zeigte, dass die Sehkraft bei Patienten mit FECD mit zunehmender Dichte kornealer Guttata abnahm. Dabei erklärten die Autoren die Visusabnahme mit einer intraokulären Vorwärtsstreuung des Lichts, die durch die CG verursacht werden sollte [120]. Die Ergebnisse von Watanabe et al. [120] passen zu den Ergebnissen dieser Dissertationsstudie, da die Sehkraft der Patienten dieses Studienkollektivs zumindest in den fortgeschrittenen Stadien der CG abnahm. Dies zeigte jedoch nur bei der Messung des Visus s.c. statistische Signifikanz. Guttatae zeigten ebenfalls einen negativen Einfluss auf den Visus c.c., die Differenz hinsichtlich der statistischen Signifikanz lag jedoch vermutlich darin begründet, dass geringfügig weniger Daten für den Visus c.c. als für den Visus s.c. für das Stadium G3 CG vorlagen.

Im Allgemeinen zeigte die Untersuchung über die Zeit mittels zweifaktorieller Varianzanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne eine CG, was dadurch erklärt werden kann, dass die CG-Gruppe zum größten Teil G1 CG aufwies, welche nachweislich keinen Einfluss auf den Visus der Patienten hatten. Das würde auch die Resultate der Studie von Nahum et al. [77] und Borderie et al. [14] erklären. In beiden Studien [14, 77], deren Studienkollektiv sich jeweils ebenfalls hauptsächlich aus geringfügig betroffenen Transplantaten zusammensetzte, zeigte die CG keinen Einfluss auf die Sehkraft.

6.6.2. Einfluss der Cornea guttata auf die Hornhautdicke

Eine Korrelation zwischen der Dichte kornealer Guttata und einer Zunahme der Hornhautdicke legten Studien von Huang et al. [50] und Watanabe et al. [120] nahe. In unserer Studie ließ sich eine Zunahme der Hornhautdicke in der CG-Gruppe im Allgemeinen bestätigen ($p=0,001$), außerdem nahm die Dicke der HH von dem Stadium G1 CG bis in das Stadium G3 CG zu.

Im postoperativen Verlauf ließ sich eine deutliche Schwellung der HH innerhalb der ersten drei Monate beobachten. In einer Studie von Ehlers et al. [29] konnte eine maximale Schwellung der HH vor allem an den ersten Tagen post-PKP beobachtet werden, diese bildete sich anschließend innerhalb der ersten Monaten zurück. Das lässt sich auch durch die Varianzanalyse unserer Studie belegen, in der sowohl in der CG-Gruppe als auch in der Vergleichsgruppe in den ersten drei Monaten eine Schwellung der HH vorlag, die sich in den folgenden drei Monaten wieder zurückbildete ($p=0,011$). Im weiteren postoperativen Verlauf kam es zu einer kontinuierlichen Zunahme der Hornhautdicke, die sowohl Patienten mit als auch ohne eine CG betraf ($p<0,001$).

6.6.3. Einfluss der Cornea guttata auf die Endothelzellichte

In unserer Studie konnte eine Abnahme der EZD für die Stadien G1 und G2 verglichen mit dem CG-Stadium G0 von statistischer Signifikanz nachgewiesen werden. Im Stadium G3 CG konnte überdies eine stärkere Abnahme der EZD aufgrund unserer Daten angenommen, jedoch nicht statistisch signifikant bestätigt werden. Das Fehlen der statistischen Signifikanz kann darauf zurückgeführt werden, dass in dieser Studie die EZD nicht manuell ausgezählt, sondern computergeneriert von dem Spiegelmikroskop ermittelt wurde. Dabei kann die computergenerierte Zählung bei Endothelzellaufnahmen mit einer hohen Dichte kornealer Guttata durch die verschwommenen Endothelzellgrenzen sowie das potentielle Vorliegen einer Hornhautschwellung ungenauer sein. Eine präzisere Analyse der EZD könnte dabei in folgenden Studien durch die Bestimmung der effektiven Endothelzellichte realisiert werden [112, 116].

Die Studie von Nahum et al. [77] zeigte zum 2-Jahres-Zeitpunkt nach Keratoplastik in Bezug auf die EZD keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der CG-Gruppe und der Gruppe ohne eine CG. Es zeigten sich in der letztgenannten Studie [77] nach zwei Jahren durchschnittlich 1633 ± 427 Zellen/mm² bei Augen ohne eine CG, verglichen mit 1555 ± 454 Zellen/mm² in der Gruppe der von CG betroffenen Augen. Unsere Analyse ergab vergleichbare Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt mit $1732,6 \pm 456,7$ Zellen/mm² in der Gruppe ohne eine CG, verglichen mit $1623,2 \pm 446,8$ Zellen/mm² in der Gruppe mit einer CG. Die Gesamtanalyse des Vergleichs betroffener mit nicht-betroffenen Transplantaten zeigte jedoch in unserer Studie eine statistisch signifikant niedrigere EZD in der Gruppe der von Guttatae betroffenen Spenderhornhäute ($p=0,01$). Die höhere EZD in unserer Studie

Diskussion

könnte unter anderem dadurch bedingt sein, dass die Durchführung der PKP präoperativ eine höhere EZD auf der Spenderhornhaut voraussetzt als die lamellären Keratoplastikverfahren, welche in der Studie von Nahum et al. [77] vor allem untersucht wurden.

Eine Studie von Borderie et al. [14] verglich die EZD von Spenderhornhäuten, die von einer CG betroffen waren, mit der EZD nicht-betroffener Spenderhornhäute nach der Organkultur in der Hornhautbank. Dabei lag die EZD in der Gruppe nicht-betroffener Transplantate statistisch signifikant höher als in der Gruppe betroffener Transplantate [14].

In einer weiteren Studie von Jackson et al. [53] konnte eine reziproke Proportionalität zwischen der Anzahl an Guttae in der Endothelzellmikroskopie und der EZD herausgestellt werden, die mit unseren Beobachtungen der abnehmenden EZD in höhergradigen CG-Stadien, auch trotz des Fehlens statistischer Signifikanz, vereinbar wäre.

Die EZD nimmt physiologisch mit dem Alter um circa 0,6% pro Jahr ab [16]. In Augen mit der Erkrankung FECD ist der jährliche Endothelzellverlust je nach Stadium der Erkrankung laut einer Studie von Reinprayoon et al. auf 7,7% bis 8,4% erhöht [83]. Nach PKP ist der durchschnittliche jährliche Endothelzellverlust ebenfalls im Allgemeinen erhöht [15].

Eine Metaanalyse [123] bezüglich des Endothelzellverlusts nach PKP zeigte deutlich heterogene Ergebnisse. Die Metaanalyse griff unter anderem die Studie von Ishiyama et al. [51] auf, bei der sich ein Jahr nach PKP eine EZD von $1928,4 \pm 863,2$ Zellen/ mm^2 zeigte, die sich ausgehend von diesem Wert um 26,8% auf $1411,3 \pm 951,2$ Zellen/ mm^2 nach zwei Jahren und um 44,1% auf $1077,6 \pm 991,5$ Zellen/ mm^2 nach drei Jahren reduzierte. In unserer Studie präsentierte sich im Durchschnitt aller Augen eine EZD von $1801,8 \pm 13,6$ Zellen/ mm^2 ein Jahr postoperativ, welche um 6,9% auf $1677,9 \pm 10,3$ Zellen/ mm^2 nach zwei Jahren und um 12,0% auf $1585,4 \pm 20,6$ Zellen/ mm^2 nach drei Jahren abnahm. Damit zeigte sich ein geringerer Endothelzellverlust als in der genannten Studie von Ishiyama et al. [51]. Die Unterschiede in der Dichtenabnahme zwischen der genannten Studie [51] und unserer könnten durch das Einschlusskriterium unserer Studie, welches das Vorliegen einer beurteilbaren Spiegelmikroskopieaufnahme festlegte, bedingt sein. Durch die bereits geschilderte Heterogenität der Studien in Bezug auf die Entwicklung der EZD im postoperativen Verlauf gestaltet sich ein Vergleich der prozentualen Abnahme der EZD nach PKP allerdings problematisch [123].

Die EZD war in unserer Studie postoperativ bis zum Zeitpunkt der 3-Jahres-Kontrolle nach PKP in der CG-Gruppe niedriger als in der Vergleichsgruppe ohne eine CG. Nach drei Jahren schien die korneale Pathologie keinen Einfluss mehr auf die EZD zu haben, dies könnte durch den allgemein erhöhten Endothelzellverlust nach PKP bedingt sein [15].

6.6.4. Einfluss der Cornea guttata auf den Pleomorphismus der kornealen Endothelzellen

Ein gesteigerter Pleomorphismus der CEC in Assoziation mit der Erkrankung FECD und dem mit der Erkrankung einhergehenden Endothelzellverlust wurde bereits in einigen Studien beschrieben [1, 28, 32].

Eine Studie von Chiou et al. [22] zeigte einen stärkeren Pleomorphismus in von CG betroffenen (unabhängig von der Ätiologie der Pathologie) als in nicht-betroffenen Augen. Unsere Studie bestätigte das Ergebnis dieser Studie [22], in dem es annähernd zu einer Halbierung des Prozentsatzes hexagonaler Zellen im Stadium G3 ($22,1 \pm 29,1\%$), verglichen mit der Gruppe G0 CG ($40,3 \pm 17,6\%$) kam. Auch das milde Stadium G1 und das Stadium G2 zeigten in unserer Studie bereits einen gesteigerten Pleomorphismus. Die Analyse endothelialer Bilder ohne computergenerierte Ermittlung des 6A-Wertes, aber mithilfe festgelegter Pleomorphismus-Kategorien, bestätigte das Resultat durch eine stetige Zunahme höhergradiger Pleomorphismus-Kategorien mit Zunahme des CG-Stadiums.

Die Veränderungen der Endothelzellmorphologie treten laut einer Studie von Giasson et al. [38], ebenso wie die CG, vor allem im zentralen Bereich der HH auf. Die Aufnahmen unter Verwendung der zentralen Position des Endothelzellmikroskops gewährleisteten die bestmögliche Detektion der morphologischen Veränderungen in unserer Studie.

6.6.5. Einfluss der Cornea guttata auf den Polymegalismus der kornealen Endothelzellen

Ein gesteigerter Polymegalismus der CEC in Assoziation mit der Erkrankung FECD und dem mit der Erkrankung einhergehenden Endothelzellverlust wurde in der Literatur ebenfalls bereits beschrieben [1, 32]. Die bereits aufgeführte Studie von Chiou et al. [22] wies neben dem gesteigerten Pleomorphismus auch einen gesteigerten Polymegalismus in von CG betroffenen Augen nach.

Eine Studie von Yee et al. [124] berechnete einen durchschnittlichen CV von 0,22 im Alter von unter 20 Jahren und 0,29 bis 0,30 ab einem Alter von 50 Jahren. In unserer Studie lag der durchschnittliche CV-Wert bereits in der Kontrollgruppe ohne eine CG bei $46,2 \pm 14,5$ bei einem durchschnittlichen Spenderalter von 66,3 Jahren. Unsere Probanden zeigten demnach bereits in der Gruppe ohne eine CG einen stärker ausgeprägten Polymegalismus als in der Vergleichsstudie von Yee et al. [124]. Die Unterschiede können durch den postinterventionellen Charakter dieser Dissertationsstudie bedingt sein, so kann die Zellmorphologie nach PKP in Assoziation mit dem Endothelzellverlust ebenfalls verändert sein [43].

Der CV-Wert nahm in unserer Studie kontinuierlich von $46,2 \pm 14,5$ in der Referenzgruppe G0 CG bis hin zu $65,4 \pm 18,3$ im Stadium G3 CG zu. Die Ergebnisse zeigten damit eine Zunahme des

Diskussion

Polymegalismus in Abhängigkeit von dem CG-Schweregrad. Auch die Analyse der festgelegten Polymegalismus-Kategorien bestätigte dieses Resultat.

6.7. Einflussfaktoren auf Ausprägung und Schweregrad der Cornea guttata

6.7.1. Einfluss des Spenderalters

Eine Studie von Hermel et al. [46] zeigte, dass ein höheres Spenderalter die Wahrscheinlichkeit für den präoperativen Verwurf eines Transplantates erhöhte. Weitere Studien aus Tübingen [86] und Homburg/Saar [60] präzisieren dies mit dem Ergebnis, dass ein Alter des Donors von über 80 Jahren mit einer erhöhten präoperativen Disqualifikationsrate einherging. Eine Studie von Uphoff et al. [110] zeigte außerdem, dass Transplantate von älteren Spendern einen erhöhten Endothelzellverlust nach PKP aufwiesen. Das Spenderalter ist aufgrund des Mangels an Spendergewebe jedoch kein Grund für die allgemeine Disqualifikation eines Transplantates [49], so war auch in unserer Studie der älteste Spender 103 Jahre alt. Allgemein kommen Guttatae in der Bevölkerung jedoch vor allem in Assoziation mit einem höheren Lebensalter vor [47, 63].

In dieser Studie wurde der Einfluss des Spenderalters auf die Ausbildung der Guttatae im postoperativen Verlauf untersucht. Das korrigierte Spenderalter setzte sich aus dem Alter des Spenders und dem postoperativen Zeitraum der transplantierten HH im Empfängerauge zusammen. Es wurde damit eine individuelle Follow-up-Dauer von bis zu zehn Jahren berücksichtigt. Dabei zeigte sich nicht nur ein statistisch signifikant höheres korrigiertes Spenderalter in der CG-Gruppe im Allgemeinen, sondern auch ein signifikant höheres Alter in der Gruppe höhergradiger CG-Stadien. Dieser Zusammenhang zwischen einem höheren Lebensalter und höhergradigen CG-Stadien konnte auch in einer Studie von Lorenzetti et al. [63] nachgewiesen werden.

6.7.2. Einfluss des Empfängeralters

Aufgrund des Einflusses des Alters auf die Ausbildung kornealer Guttata [47, 63] wurde neben dem Spenderalter auch der Einfluss des Empfängeralters auf die Ausprägung und den Schweregrad der CG analysiert.

Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikant höheres Empfängeralter in der Gruppe der von CG betroffenen Augen. Das lässt die Schlussfolgerung zu, dass nicht nur das Alter des Spenders, und damit der Zustand der Spenderhornhaut, die Prävalenz der Guttatae mitbestimmt, sondern auch das Alter des Empfängers und damit einhergehende Veränderungen in dem Gewebe des Empfängerauges.

Diskussion

Zu den altersassoziierten Veränderungen könnte beispielsweise eine schlechtere postoperative Wundheilung zählen. Wundheilungsstörungen sind bekanntermaßen mit einem höheren Lebensalter assoziiert und mit der mit zunehmendem Lebensalter einhergehenden höheren Prävalenz von Komorbiditäten, zu welchen beispielsweise ein Diabetes mellitus Typ 2 oder eine Niereninsuffizienz zählen können [9].

6.7.3 Einfluss des Empfängergeschlechts

Da das weibliche Geschlecht in einigen Studien mit einer höheren CG-Prävalenz assoziiert war [47, 59, 128], untersuchten wir das Auftreten und den Schweregrad der CG in Abhängigkeit von dem Empfängergeschlecht. Tatsächlich zeigte sich eine geringfügig höhere Prävalenz bei weiblichen Individuen, diese war jedoch nicht von statistischer Signifikanz. Das Auftreten der Guttæ schien demnach nicht durch das Empfängergeschlecht beeinflusst zu werden.

Das Spendergeschlecht wurde in dieser Studie nicht analysiert, weswegen über einen möglichen Einfluss dieses Parameters keine Aussage getroffen werden kann. In der Studie von Borderie et al. [14] konnte in der Hornhautbank eine höhere CG-Prävalenz bei weiblichen (29%) verglichen mit männlichen (22%) Spendern festgestellt werden, die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant.

6.7.4. Einfluss der präoperativen Diagnose Fuchs'sche Endotheldystrophie

Die posteriore lamelläre oder perforierende Keratoplastik ist die einzige definitive Therapie der FECD [111]. Durch die Keratoplastik kann eine statistisch signifikante Visusverbesserung erzielt werden [108]. Guttæ sind das klinische Charakteristikum der FECD, daher diente die Evaluation ihrer Prävalenz nach Durchführung der PKP in dieser Studie gleichzeitig auch der Evaluation des Therapieerfolgs im Sinne einer Genesung des Patientenauges von der Erkrankung.

Zur Analyse wurde nicht die Prävalenz innerhalb der ersten neun Monate, sondern die Prävalenz zum Zeitpunkt der maximalen CG-Expression gewählt, um einen Einfluss der Diagnose auf den gesamten vorliegenden postoperativen Verlauf des jeweiligen Patienten zu analysieren. Es zeigten sich zwar höhere postoperative CG-Prävalenzen bei Patienten mit der präoperativen Diagnose FECD, die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant. Die Resultate dieser Studie bekräftigten damit den Nutzen der PKP in der Therapie der FECD und sprachen gegen ein Rezidiv der Grunderkrankung in Form von postoperativ aufgetretenen Guttæ auf dem Transplantat.

6.8. Einfluss der Cornea guttata auf das Transplantatüberleben

In unserer Studie zeigte sich in der CG-Gruppe (89,6%), verglichen mit der Gruppe ohne eine CG (90,6%), zwar ein geringeres 36-Monats-Transplantatüberleben, jedoch ohne statistische Signifikanz. Auch die Studie von Nahum et al. [77] zeigte innerhalb der ersten zwei Jahre nach PKP, und die Studie von Borderie et al. [14] innerhalb der ersten drei Jahre nach PKP, keinen statistisch signifikanten Einfluss der Guttatae auf das Transplantatüberleben.

In der Gruppe höhergradiger Guttatae (G2/G3 CG) zeigte sich in dieser Dissertationsstudie ein geringeres 36-Monats-Transplantatüberleben von 84,2%, verglichen mit 90,6% in der G0/G1-CG-Gruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz. In der Studie von Borderie et al. [14] konnte ein geringeres Transplantatüberleben von Transplantaten mit höhergradigen, gruppierten Guttatae, verglichen mit Transplantaten mit keinen oder isolierten Guttatae, statistisch signifikant nachgewiesen werden. Das Fehlen von statistischer Signifikanz in unserer Studie kam am ehesten durch die wesentlich kleinere G2/G3-Gruppe (n=19), verglichen mit der deutlich größeren G0/G1-Gruppe (n=1405), zustande.

Die höhere 3-Jahres-Transplantatüberlebensrate (90,5%) im Vergleich zur Studie von Borderie et al. (79,4 %) [14] könnte auf das Einschlusskriterium dieser Dissertationsstudie zurückzuführen sein, das nur Patienten mit beurteilbarer postoperativer Endothelzellaufnahme einschloss. Infolgedessen wurden Patienten mit einem frühen Transplantatverlust innerhalb des ersten postoperativen Jahres höchstwahrscheinlich nicht in die Analyse miteinbezogen.

6.9. Limitationen der vorgestellten Studie

Eine Limitation dieser Studie ist die kleine Fläche, die mithilfe der Endothelzellmikroskopie erfasst wurde. Dies könnte zu falsch-negativen Ergebnissen in der Auswertung der HH hinsichtlich CG post-PKP geführt haben, da Guttatae in dem kleinen inspizierten Feld der HH möglicherweise fehlten, in anderen Bereichen derselben aber vorhanden waren. Eine weitere Limitation stellt die Unterscheidung zwischen CG und anderen Hornhautpathologien, unter anderem transienten Hornhautveränderungen, dar. Diesen Störfaktor versuchten wir zu minimieren, in dem wir immer die Gesamtzahl (insgesamt 6662 Aufnahmen, $3,77 \pm 2,29$ pro operiertem Auge) aller im Beobachtungszeitraum aufgenommenen Endothelzellbilder jedes Individuums der Studienpopulation beachteten.

Außerdem zeigen sich je nach Position auf der HH Unterschiede in der Endothelzellmorphologie und EZD, was die Analyse dieser Parameter beeinflussen haben könnte [3, 38]. Zur Minimierung eines

Fazit

Verzerrungsbias durch diesen Störfaktor wurde regelhaft die zentrale Position des Endothelzellmikroskops gewählt.

Darüber hinaus wurde die subjektive Refraktion im Rahmen der regulären Besuche in der Ambulanz des Universitätsklinikums ermittelt, nicht gesondert durch einen Optiker. Dabei wurde für den Visus c.c. nur die Brillen-korrigierte Sehschärfe und keine Korrektur durch Kontaktlinsen miteingeschlossen.

Die Kategorisierung des Pleomorphismus und Polymegalismus erfolgte in dieser Studie anhand von Vergleichsbildern, jedoch ohne festgelegte morphologische Kriterien, weshalb sie dem subjektiven Einfluss des Untersuchers unterlag. Die Analyse dieser Kategorien diente jedoch vor allem der Bestätigung der Analysen zu den Parametern CV und 6A, welche computergeneriert durch das Spiegelmikroskop ermittelt wurden.

7. Fazit

Die vorliegende Studie, die anhand von 1758 PKP an 1522 Patienten durchgeführt wurde, legte nahe, dass Guttatae bei circa 15% der PKP transplantiert werden. Es handelt sich dabei vor allem um mild ausgeprägte Guttatae, welche die postoperative Sehstärke der Patienten nicht beeinflussen. Bereits diese milde CG-Ausprägung führt jedoch zu einer Zunahme der Hornhautdicke, einem Verlust der EZD und einer Veränderung der Endothelzellmorphologie. Darüber hinaus konnte in 13,5% der Fälle während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten eine Progression des CG-Schweregrades nachgewiesen werden.

Ein höheres Spenderalter war nicht nur mit einem höheren Risiko für eine CG im Allgemeinen, sondern auch mit einem höheren Risiko für eine hochgradige CG nach PKP assoziiert. Das Empfängergeschlecht und die präoperative Diagnose FECD schienen die postoperative Prävalenz kornealer Guttatae nicht zu beeinflussen. Das Vorliegen einer CG hatte keinen Einfluss auf das 36-Monats-Transplantatüberleben nach PKP.

Milde Guttatae, welche die häufigste Ausprägungsform nach PKP darstellten, schienen im Vergleich zu hochgradigen Guttatae nur einen geringen Einfluss auf den postoperativen Outcome der Patienten zu haben. Diese Studie gibt Anlassung zur Durchführung weiterer Studien mit dem Ziel, eine standardisierte Methode zur zuverlässigen Detektion von hochgradigen Guttatae in der Hornhautbank zu etablieren.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der Hornhaut.....	12
Abbildung 2: Die erste erfolgreiche Keratoplastik durch Edudard Zirm im Jahre 1905: Das rechte Auge des Patienten ist stark getrübt, während das linke Auge ein transparentes Transplantat aufweist.	15
Abbildung 3: Durchgeführte Keratoplastiken am Universitätsklinikum in Homburg/Saar von 2000 bis 2021, aufgliedert in die verschiedenen Verfahren DMEK (Descemet membrane endothelial keratoplasty), DSAEK (Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty), DALK (Deep anterior lamellar keratoplasty) und PKP (perforierende Keratoplastik).	16
Abbildung 4: Prozentsatz der angewendeten Verfahren (perforierende Keratoplastik, tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik und posteriore lamelläre Keratoplastik) in Deutschland von 2006 bis 2016.	17
Abbildung 5: a) Mithilfe der Spaltlampe dargestellte Cornea guttata, einen Monat nach perforierender Keratoplastik (eigenes Bild). b) Ausgeprägte Cornea guttata in der Endothelzellmikroskopie, teilweise mit zentralen Aufhellungen der dunklen Areale.....	18
Abbildung 6: a) Descemet-Membran und Endothelzellschicht im gesunden Auge, b) Veränderungen im Rahmen der Fuchs'schen Endotheldystrophie, c) Skizze der veränderten Schichtung bei Vorliegen von kornealen Guttata.	22
Abbildung 7: Die verschiedenen Transplantationstechniken in der Therapie der Fuchs'schen Hornhautendotheldystrophie.	26
Abbildung 8: Gekreuzt-diagonal fortlaufende Kreuzstichnaht nach Hoffmann.	28
Abbildung 9: Felder der Datenbank mit den Parametern der Endothelzellmikroskopie.	33
Abbildung 10: Spiegelmikroskop EM-3000.	35
Abbildung 11: Die sieben möglichen Positionen der mikroskopischen Endothelzellaufnahme mit dem Spiegelmikroskop EM-3000.	35
Abbildung 12: Untersuchungsapparat Pentacam.	36
Abbildung 13: Boxplot der Altersverteilung in Jahren.....	38
Abbildung 14: Verteilung der Keratoplastik-Indikationen.	39
Abbildung 15: Verteilung der Cornea guttata Schweregrade, in Abhängigkeit von der Transplantatherkunft ($p=0,034$). Es wurde unterschieden zwischen Transplantaten der universitätseigenen LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz in Homburg/Saar (1056 Transplantate) und Transplantaten aus 18 verschiedenen externen Hornhautbanken (368 Transplantate).	40
Abbildung 16: Vorkommen kornealer Guttata bei der ersten Untersuchung innerhalb von neun Monaten auf Transplantaten der externen Hornhautbanken A, B, C, D und F aus Deutschland, Hornhautbank E aus Italien und Hornhautbank G aus den Niederlanden.	41

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 17: Prävalenz postoperativer Cornea guttata bei der ersten Untersuchung innerhalb von neun Monaten in der Gruppe C (304 Operationen) mit festgelegten Risikofaktoren, verglichen mit der Gruppe D (752 Operationen) ohne Risikofaktoren ($p=0,036$).	42
Abbildung 18: Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt alle erfassten Fälle der Progression des Guttae-Schweregrades. Die blaue Kurve illustriert die Progression von einem Guttae Grad 0 (G0) zu einem Guttae Grad 1 (G1), die grüne Kurve zeigt die Progression von einem niedrigeren Guttae Grad (G0, G1) zu einem Grad 2 (G2) und die rote Kurve zeigt die Progression von einem niedrigeren Guttae Grad (G0, G1, G2) zu einem Guttae-Schweregrad 3 (G3) ($p<0,001$).	43
Abbildung 19: Postoperativer Verlauf (Januar 2015 bis März 2020) eines männlichen Patienten, der im Juli 2014 im Alter von 65 Jahren am Universitätsklinikum Homburg/Saar mittels perforierender Keratoplastik operiert wurde.	44
Abbildung 20: Verteilung der Cornea guttata-Schweregrade zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (links) und zum Zeitpunkt der maximalen Guttae-Ausprägung (rechts).	45
Abbildung 21: Unkorrigierter Fernvisus in Abhängigkeit von dem Guttae-Schweregrad.	46
Abbildung 22: Korrigierter Fernvisus in Abhängigkeit von dem Guttae-Schweregrad.	47
Abbildung 23: Hornhautdicke in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Cornea guttata.	48
Abbildung 24: Hornhautdicke im zeitlichen Verlauf nach Keratoplastik in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Cornea guttata.	49
Abbildung 25: Endothelzelldicke in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Cornea guttata.	50
Abbildung 26: Endothelzelldicke im zeitlichen Verlauf nach Keratoplastik, in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Cornea guttata.	50
Abbildung 27: Prozentsatz hexagonaler Zellen (Pleomorphismus) in Abhängigkeit von dem Schweregrad der kornealen Guttata.	51
Abbildung 28: Häufigkeit der Pleomorphismus-Kategorien 0–3 auf Hornhäuten mit den verschiedenen Ausprägungsgraden kornealer Guttata.	52
Abbildung 29: Polymegalismus in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Cornea guttata.	53
Abbildung 30: Häufigkeit der Polymegalismus-Kategorien 0–3 auf Hornhäuten mit den verschiedenen Ausprägungsgraden kornealer Guttata.	54
Abbildung 31: Spenderalter in Jahren in Abhängigkeit von dem Cornea guttata-Schweregrad zum Zeitpunkt der maximalen Guttae-Ausprägung.	55
Abbildung 32: Prävalenz postoperativer Guttae-Schweregrade zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung, in Abhängigkeit von dem Empfängergeschlecht.	56
Abbildung 33: Prävalenz postoperativer Guttae-Schweregrade zum Zeitpunkt der maximalen Ausprägung, in Abhängigkeit von der Keratoplastik-Indikation.	57
Abbildung 34: Kumulatives Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Cornea-guttata-Ausprägung bei der ersten Untersuchung innerhalb von neun Monaten postoperativ.	58

9. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Illustrationen der verschiedenen Guttæ-Kategorien von Grad 0 bis Grad 3.</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 2: Prozentsatz und Ausprägungsgrad einer postoperativen Cornea guttata.</i>	<i>39</i>

10. Literaturverzeichnis

1. Adamis AP, Filatov V, Tripathi BJ, Tripathi RA, Mesh C (1993) Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Surv Ophthalmol* 38:149–168
2. Afshari NA, Pittard AB, Siddiqui A, Klintworth GK (2006) Clinical study of Fuchs corneal endothelial dystrophy leading to penetrating keratoplasty: a 30-year experience. *Arch Ophthalmol* 124:777–780
3. Amann J, Holley GP, Lee S-B, Edelhauser HF (2003) Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. *Am J Ophthalmol* 135:584–590
4. Anshu A, Price MO, Price FW (2012) Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 119:536–540
5. Auffarth GU, Borkensein AFM, Ehmer A, Mannsfeld A, Rabsilber TM, Holzer MP (2008) Scheimpflug- und Topographiesysteme in der ophthalmologischen Diagnostik. *Ophthalmologie* 115:810–817
6. Bach M, Kommerell G (1998) Sehschärfebestimmung nach Europäischer Norm: Wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung. *Klin Monbl Augenheilkd* 212:190–195
7. Baratz KH, Tosakulwong N, Ryu E, Brown WL, Branham K, Chen W, Tran KD, Schmid-Kubista KE, Heckenlively JR, Swaroop A, Abecasis G, Bailey KR, Edwards AO (2010) E2-2 protein and Fuchs's corneal dystrophy. *N Engl J Med* 363:1016–1024
8. Behrens A, Seitz B, Kuchle M, Langenbucher A, Kus MM, Rummelt C, Naumann GO (1999) "Orientation teeth" in non-mechanical laser corneal trephination for penetrating keratoplasty: 2.94 microm Er:YAG v 193 nm ArF excimer laser. *Br J Ophthalmol* 83:1008–1012
9. Beyene RT, Derryberry SL, Barbul A (2020) The effect of comorbidities on wound healing. *Surg Clin North Am* 100:695–705
10. Bhosale G, Sharpe JA, Sundier SY, Duchon MR (2015) Calcium signaling as a mediator of cell energy demand and a trigger to cell death. *Ann N Y Acad Sci* 1350:107–116
11. Bigar F, Schimmelpfennig B, Hürzeler R (1978) Cornea guttata in donor material. *Arch Ophthalmol* 96:653–655
12. Bigar F, Hürzeler R, Rejman P (1980) Cornea guttata. *Klin Monbl Augenheilkd* 176:644–647

Literaturverzeichnis

13. Birnbaum F, Maier P, Reinhard T (2011) Perspektiven der Femtosekundenlaser-assistierten Keratoplastik. *Ophthalmologie* 108:807–816
14. Borderie V, Sabolic V, Touzeau O, Scheer S, Carvajal-Gonzalez S, Laroche L (2001) Screening human donor corneas during organ culture for the presence of guttae. *Br J Ophthalmol* 85:272–276
15. Bourne WM, Hodge DO, Nelson LR (1994) Corneal endothelium five years after transplantation. *Am J Ophthalmol* 118:185–196
16. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO (1997) Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:779–782
17. Brunette I, Sherknies D, Terry MA, Chagnon M, Bourges J-L, Meunier J (2011) 3-D characterization of the corneal shape in Fuchs dystrophy and pseudophakic keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:206–214
18. Bundesärztekammer (2018) Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank, Erste Fortschreibung. *Dtsch Arztebl* 2018 A1–A18
19. Calne R (1994) The history and development of organ transplantation: biology and rejection. *Baillieres Clin Gastroenterol* 8:389–397
20. Cejka C, Cejkova J (2015) Oxidative Stress to the cornea, changes in corneal optical properties, and advances in treatment of corneal oxidative injuries. *Oxid Med Cell Longev* 2015:591530
21. Charalel RA, Engberg K, Noolandi J, Cochran JR, Frank C, Ta CN (2012) Diffusion of protein through the human cornea. *Ophthalmic Res* 48:50–55
22. Chiou A, Kaufman S, Beuerman R, Ohta T, Soliman H, Kaufman H (1999) Confocal microscopy in cornea guttata and Fuchs' endothelial dystrophy. *Br J Ophthalmol* 83:185–189
23. Chirila TV, Hicks CR (1999) The origins of the artificial cornea: Pellier de Quengsy and his contribution to the modern concept of keratoprosthesis. *Gesnerus* 56:96–106
24. Cruz GKP, Ferreira MA, De Azevedo IC, Santos VEP, Flores VGT, Gonçalves E de AP (2019) Clinical and surgical factors and intraoperative complications in patients who underwent penetrating keratoplasty. *Rev Lat Am Enfermagem* 27: e3141
25. Cursiefen C, Bachmann B (2019) Therapie der Fuchs-Endotheldystrophie mittels DMEK. *Ophthalmologie* 116:218–220

Literaturverzeichnis

26. DelMonte DW, Kim T (2011) Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 37:588–598
27. 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
28. Eghrari AO, Gottsch JD (2010) Fuchs' corneal dystrophy. *Expert Rev Ophthalmol* 5:147–159
29. Ehlers N (1974) Graft thickness after penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmologica* 52:893–903
30. Engler C, Kelliher C, Spitze AR, Speck CL, Eberhart CG, Jun AS (2010) Unfolded protein response in Fuchs endothelial corneal dystrophy: a unifying pathogenic pathway? *Am J Ophthalmol* 149:194–202
31. Feizi S, Jafarinasab MR, Karimian F, Hasanpour H, Masudi A (2014) Central and peripheral corneal thickness measurement in normal and keratoconic eyes using three corneal pachymeters. *J Ophthalmic Vis Res* 9:296–304
32. Feizi S (2018) Corneal endothelial cell dysfunction: etiologies and management. *Ther Adv Ophthalmol* 10:2515841418815802.
33. Flockerzi E, Maier P, Böhringer D, Reinshagen H, Kruse F, Cursiefen C, Reinhard T, Geerling G, Torun N, Seitz B, all German keratoplasty registry contributors (2018) Trends in corneal transplantation from 2001 to 2016 in Germany: A report of the DOG-section cornea and its keratoplasty registry. *Am J Ophthalmol* 188:91–98
34. Foja S, Luther M, Hoffmann K, Rupprecht A, Gruenauer-Kloevekorn C (2017) CTG18.1 repeat expansion may reduce TCF4 gene expression in corneal endothelial cells of German patients with Fuchs' dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255:1621–1631
35. Fuchs E (1910) Dystrophia epithelialis corneae. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 76:478–508
36. Geerling G, Duncker GIW, Krumeich J, Melles GRJ (2005) Lamelläre Keratoplastik. *Ophthalmologie* 102:1140–1151
37. Gendron SP, Thériault M, Proulx S, Brunette I, Rochette PJ (2016) Restoration of mitochondrial integrity, telomere length, and sensitivity to oxidation by in vitro culture of Fuchs' endothelial corneal dystrophy cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57:5926–5934

Literaturverzeichnis

38. Giasson CJ, Solomon LD, Polse KA (2007) Morphometry of corneal endothelium in patients with corneal guttata. *Ophthalmology* 114:1469–1475
39. Gorovoy MS (2006) Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea* 25:886-889
40. Gottsch JD, Sundin OH, Liu SH, Jun AS, Broman KW, Stark WJ, Vito ECL, Narang AK, Thompson JM, Magovern M (2005) Inheritance of a novel COL8A2 mutation defines a distinct early-onset subtype of Fuchs corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:1934–1939
41. Goyer B, Thériault M, Gendron SP, Brunette I, Rochette PJ, Proulx S (2018) Extracellular matrix and integrin expression profiles in Fuchs endothelial corneal dystrophy cells and tissue model. *Tissue Eng Part A* 24:607–615
42. Grewing V, Fritz M, Müller C, Böhringer D, Reinhard T, Patel SV, Wacker K (2020) Visual Function and Corneal Health Status (V-FUCHS) auf Deutsch: Ein Fragebogen spezifisch für Fuchs-Endotheldystrophie. *Ophthalmologe* 117:140–146
43. Gupta AKR, Gupta RKR (2016) Quantitative & qualitative analysis of endothelial cells of donor cornea before & after penetrating keratoplasty in different pathological conditions. *Indian J Med Res* 143:213–219
44. Hay EA, Knowles C, Kolb A, MacKenzie A (2017) Using the CRISPR/Cas9 system to understand neuropeptide biology and regulation. *Neuropeptides* 64:19–25
45. Heinzelmann S, Böhringer D, Maier PC, Seitz B, Cursiefen C, Maier A-KB, Dietrich-Ntoukas T, Geerling G, Viestenz A, Pfeiffer N, Reinhard T (2021) Survey of rejection prophylaxis following suture removal in penetrating keratoplasty in Germany. *Klin Monbl Augenheilkd* 238:591–597
46. Hermel M, Salla S, Fuest M, Walter P (2017) The role of corneal endothelial morphology in graft assessment and prediction of endothelial cell loss during organ culture of human donor corneas. *Acta Ophthalmol* 95:205–210
47. Higa A, Sakai H, Sawaguchi S, Iwase A, Tomidokoro A, Amano S, Araie M (2011) Prevalence of and risk factors for cornea guttata in a population-based study in a southwestern island of Japan: the Kumejima study. *Arch Ophthalmol* 129:332–336
48. Hoffmann F (1978) Die Kreuznaht für die perforierende Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 173:696-700

Literaturverzeichnis

49. Hofmann N, Derks M, Börgel M, Engelmann K (2017) Einfluss des Donoralters auf das Transplantatüberleben: Ist der demografische Wandel auch von Bedeutung für die Augenhornhautgewebespende? *Ophthalmologe* 114:440–444
50. Huang J, Tepelus TC, Baghdasaryan E, Huang P, Shi Y, Hsu HY, Sadda SR, Lee OL (2019) Correlation between guttata severity and thickness of Descemet's membrane and the central cornea. *Curr Eye Res* 44:849–855
51. Ishiyama S, Mori Y, Nejima R, Tokudome T, Shimmura S, Miyata K, Amano S (2016) Comparison of long-term outcomes of visual function and endothelial cell survival after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty using mixed-effects models. *Cornea* 35:1526–1532
52. Iwamoto T, DeVoe AG (1971) Electron microscopic studies on Fuchs' combined dystrophy. I. Posterior portion of the cornea. *Invest Ophthalmol* 10:9–28
53. Jackson AJ, Robinson FO, Frazer DG, Archer DB (1999) Corneal guttata: A comparative clinical and specular micrographic study. *Eye* 13:737–743
54. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ (1982) The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol* 100:1942–1947
55. Jonas JB, Budde WM (1999) Loosening of single versus double running sutures in penetrating keratoplasty for keratoconus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237:522–523
56. Jornayvaz FR, Shulman GI (2010) Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem* 47:69–84
57. Jurkunas UV, Bitar MS, Funaki T, Azizi B (2010) Evidence of oxidative stress in the pathogenesis of Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Am J Pathol* 177:2278–2289
58. Kitagawa K, Fujisawa A, Mizuno T, Sasaki K (2001) Twenty-three cases of primary cornea guttata. *Jpn J Ophthalmol* 45:93–98
59. Kitagawa K, Kojima M, Sasaki H, Shui Y-B, Chew SJ, Cheng H-M, Ono M, Morikawa Y, Sasaki K (2002) Prevalence of primary cornea guttata and morphology of corneal endothelium in aging Japanese and Singaporean subjects. *Ophthalmic Res* 34:135–138
60. Kramp K, Suffo S, Laun D, Bischoff-Jung M, Huber M, Langenbucher A, Seitz B (2020) Analyse von Einflussfaktoren auf die Eignung von kornealem Spendergewebe in der LIONS

Literaturverzeichnis

- Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz von 2006 bis 2016. *Klin Monbl Augenheilkd* 237:1334-1342
61. Kuchle M, Seitz B, Langenbucher A, Naumann GO (1999) Nonmechanical excimer laser penetrating keratoplasty for perforated or predecemental corneal ulcers. *Ophthalmology* 106:2203–2209
 62. Lim P, Fuchsluger TA, Jurkunas UV (2009) Limbal stem cell deficiency and corneal neovascularization. *Semin Ophthalmol* 24:139–148
 63. Lorenzetti DWC, Uotila MH, Parikh N, Kaufman HE (1967) Central cornea guttata. Incidence in the general population. *Am J Ophthalmol* 64:1155–1158
 64. Maghsoudlou P, Sood G, Akhondi H (2022) Cornea transplantation. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
 65. Malhotra JD, Miao H, Zhang K, Wolfson A, Pennathur S, Pipe SW, Kaufman RJ (2008) Antioxidants reduce endoplasmic reticulum stress and improve protein secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:18525–18530
 66. Matthaei M, Hribek A, Clahsen T, Bachmann B, Cursiefen C, Jun AS (2019) Fuchs endothelial corneal dystrophy: clinical, genetic, pathophysiologic, and therapeutic aspects. *Annu Rev Vis Sci* 5:151–175
 67. Mäurer S, Asi F, Rawer A, Damian A, Seitz B, Langenbucher A, Eppig T (2019) Konzept zur 3-D-Vermessung von Hornhautspenderewebe mithilfe eines klinischen OCT. *Ophthalmologie* 116:640–646
 68. Melles G, Ong T, Ververs B, Wees J van der (2006) Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea* 25:987–990
 69. Melles GR, Eggink FA, Lander F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH, Binder PS (1998) A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 17:618–626
 70. Melles GR, Lander F, Rietveld FJ, Remeijer L, Beekhuis WH, Binder PS (1999) A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 83:327–333
 71. Melles GR, Lander F, Beekhuis WH, Remeijer L, Binder PS (1999) Posterior lamellar keratoplasty for a case of pseudophakic bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol* 127:340–341

Literaturverzeichnis

72. Méthot SJ, Proulx S, Brunette I, Rochette PJ (2020) Chronology of cellular events related to mitochondrial burnout leading to cell death in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Sci Rep* 10:1–10
73. Molter Y, Milioti G, Langenbacher A, Seitz B (2020) Zeitpunkt, Rezidive und Prognose der immunologischen Abstoßungsreaktion nach Keratoplastik. *Ophthalmologie* 117:548–556
74. Moshirfar M, Ding Y, Shah TJ (2018) A historical perspective on treatment of Fuchs' endothelial dystrophy: We have come a long way. *J Ophthalmic Vis Res* 13:339–343
75. Moshirfar M, Somani AN, Vaidyanathan U, Patel BC. Fuchs endothelial dystrophy (2021) In *StatPearls*. StatPearls Publishing
76. Mühlbauer FX (1840) Ueber Transplantation der Cornea. *Gekrönte Preisschrift*.
77. Nahum Y, Canton V, Ponzin D, Busin M (2015) Prevalence of guttae in the graft following corneal transplantation. *Br J Ophthalmol* 99:1660–1663
78. Nakashima Y, Yoshitomi F, Oshika T (2007) Clinical evaluation of cornea pseudoguttata. *Br J Ophthalmol* 91:22–25
79. Nanda GG, Alone DP (2019) Review: Current understanding of the pathogenesis of Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Mol Vis* 25:295–310
80. Okumura N, Hashimoto K, Kitahara M, Okuda H, Ueda E, Watanabe K, Nakahara M, Sato T, Kinoshita S, Tourtas T, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse F, Koizumi N (2017) Activation of TGF- β signaling induces cell death via the unfolded protein response in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Sci Rep* 7:6801
81. Paton D (1991) The founder of the first eye bank: R. Townley Paton, MD. *Refract Corneal Surg* 7:190–195
82. Pluzsik MT, Seitz B, Flockerzi FA, Langenbacher A, Tóth G, Bohle RM, Szentmáry N (2020) Changing trends in penetrating keratoplasty indications between 2011 and 2018 - histopathology of 2123 corneal buttons in a single center in Germany. *Curr Eye Res* 45:1199–1204
83. Reinprayoon U, Jermjutitham M, Kasetsuwan N (2021) Rate of cornea endothelial cell loss and biomechanical properties in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Front Med (Lausanne)* 8:757959

84. Reinshagen H, Boehringer D, Seitz B, Reinhard T (2015) Aktivitäten der Sektion Gewebetransplantation und Biotechnologie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. *Ophthalmologie* 112:70–72
85. Riazuddin SA, Parker DS, McGlumphy EJ, Oh EC, Iliff BW, Schmedt T, Jurkunas U, Schleif R, Katsanis N, Gottsch JD (2012) Mutations in LOXHD1, a recessive-deafness locus, cause dominant late-onset Fuchs corneal dystrophy. *Am J Hum Genet* 90:533–539
86. Röck T, Hofmann J, Thaler S, Bramkamp M, Bartz-Schmidt KU, Yoeruek E, Röck D (2016) Factors that influence the suitability of human organ-cultured corneas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 254:135–141
87. Rudolph M, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Epstein D, Kruse FE (2012) Corneal higher-order aberrations after Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 119:528–535
88. Rüfer F, Schröder A, Erb C (2005) White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea* 24:259–261
89. Safi T, Daas L, Kiefer G-L, Sharma M, Ndiaye A, Deru M, Alexandersson J, Seitz B (2021) Semiquantitative criteria in the eye bank that correlate with cornea guttata in donor corneas. *Klin Monbl Augenheilkd* 238:680–687
90. Sarnicola C, Farooq AV, Colby K (2019) Fuchs endothelial corneal dystrophy: Update on pathogenesis and future directions. *Eye Contact Lens* 45:1–10
91. Schönit S, Maamri A, Zemova E, Munteanu C, Safi T, Daas L, Seitz B (2022). Prevalence and impact of cornea guttata in the graft following penetrating keratoplasty in Germany. Epub ahead of print.
92. Schroeter J, Maier P, Bednarz J, Blüthner K, Quenzel M, Pruß A, Reinhard T (2009) Arbeitsrichtlinien. *Ophthalmologie* 106:265–276
93. Seitz B, Langenbacher A, Kus MM, Küchle M, Naumann GO (1999) Nonmechanical corneal trephination with the excimer laser improves outcome after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 106:1156–1165
94. Seitz B, Langenbacher A, Zagrada D, Budde W, Kus MM (2000) Hornhautdimensionen bei verschiedenen Hornhautdystrophien und ihre Bedeutung für die perforierende Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* 217:152–158

Literaturverzeichnis

95. Seitz B, Langenbacher A, Viestenz A, Dietrich T, Kuchle M, Naumann GOH (2003) Katarakt und Keratoplastik - simultane oder sequenzielle Operation? *Klin Monbl Augenheilkd* 220:326–329
96. Seitz B, Langenbacher A, Naumann GOH (2005) Die perforierende Keratoplastik. Eine 100-jährige Erfolgsgeschichte. *Ophthalmologie* 102:1128–1139
97. Seitz B, El-Husseiny M, Langenbacher A, Szentmáry N (2013) Prophylaxe und Management von Komplikationen bei perforierender Keratoplastik. *Ophthalmologie* 110:605–613
98. Seitz B, Daas L, Milioti G, Szentmáry N, Langenbacher A, Suffo S (2019) Excimerlaser-assistierte perforierende Keratoplastik. *Ophthalmologie* 116:1221–1230
99. Singh R, Gupta N, Vanathi M, Tandon R (2019) Corneal transplantation in the modern era. *Indian J Med Res* 150:7–22
100. Sirp A, Leite K, Tuvikene J, Nurm K, Sepp M, Timmusk T (2020) The Fuchs corneal dystrophy-associated CTG repeat expansion in the TCF4 gene affects transcription from its alternative promoters. *Sci Rep* 10:18424
101. Snyder C (1963) Richard Sharp Kissam, MD, and “Ceratoplastice in man“. *Arch Ophthalmol* 70:870–872
102. Soumitra N, Loganathan SK, Madhavan D, Ramprasad VL, Arokiasamy T, Sumathi S, Karthiyayini T, Rachapalli SR, Kumaramanickavel G, Casey JR, Rajagopal R (2014) Biosynthetic and functional defects in newly identified SLC4A11 mutants and absence of COL8A2 mutations in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *J Hum Genet* 59:444–453
103. Sridhar MS (2018) Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol* 66:190–194
104. Suffo S, Seitz B, Daas L (2020) Der Homburger Kreuzstichnaht-Marker für die doppelt fortlaufende Kreuzstichnaht bei der perforierenden Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* 238:808–814
105. Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, Samali A (2006) Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep* 7:880–885
106. Taylor DM (1976) Keratoplasty and intraocular lenses. *Ophthalmic Surg* 7:31–42
107. Thiery JP, Acloque H, Huang RYJ, Nieto MA (2009) Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 139:871–890

Literaturverzeichnis

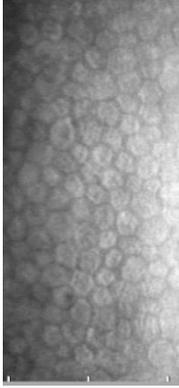
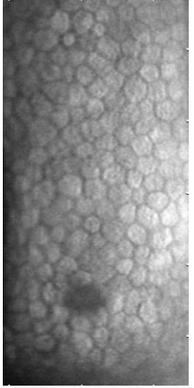
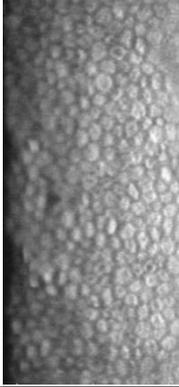
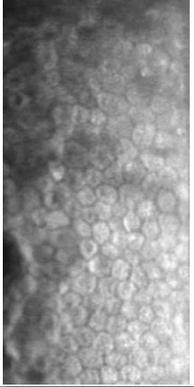
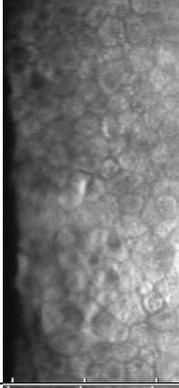
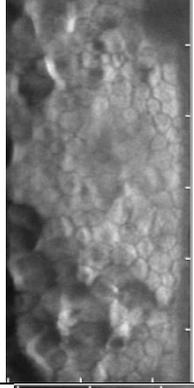
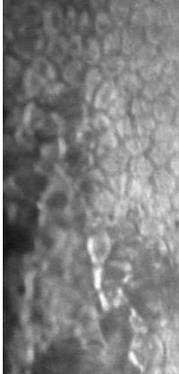
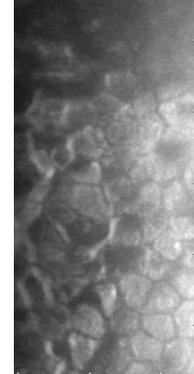
108. Trousdale ER, Hodge DO, Baratz KH, Maguire LJ, Bourne WM, Patel SV (2014) Vision-related quality of life before and after keratoplasty for Fuchs' endothelial dystrophy. *Ophthalmology* 121:2147–2152
109. Tuberville AW, Wood TO, McLaughlin BJ (1986) Cytochrome oxidase activity of Fuchs' endothelial dystrophy. *Curr Eye Res* 5:939–947
110. Uphoff J, Bednarz J, Engelmann K, Hamburg-Eppendorf U-A (2001) Verlauf der Endothelzeldichte nach perforierender Keratoplastik. *Ophthalmologe* 98:550–554
111. Vedana G, Villarreal G, Jun AS (2016) Fuchs endothelial corneal dystrophy: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 10:321–330
112. Vogt A (1921) Weitere Ergebnisse der Spaltlampenmikroskopie des vordern Bulbusabschnittes: (Cornea, Vorderkammer, Iris, Linse, vorderer Glaskörper, Conjunctiva, Lidränder.) I. Abschnitt: Hornhaut. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 106:63–103
113. Wacker K, McLaren JW, Patel SV (2015) Directional posterior corneal profile changes in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56:5904–5911
114. Wacker K, McLaren JW, Amin SR, Baratz KH, Patel SV (2015) Corneal high-order aberrations and backscatter in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Ophthalmology* 122:1645–1652
115. Wacker K, Baratz KH, Bourne WM, Patel SV (2018) Patient-reported visual disability in Fuchs' endothelial corneal dystrophy measured by the visual function and corneal health status instrument. *Ophthalmology* 125:1854–1861
116. Wacker K, Reinhard T, Maier P (2019) Pathogenese, Diagnose und Klinik der Fuchs-Endotheldystrophie. *Ophthalmologe* 116:221–227
117. Wacker K, Grewing V, Fritz M, Böhringer D, Reinhard T (2020) Morphological and optical determinants of visual disability in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Cornea* 39:726–731
118. Waring GO, Font RL, Rodrigues MM, Mulberger RD (1976) Alterations of Descemet's membrane in interstitial keratitis. *Am J Ophthalmol* 81:773–785
119. Waring GO, Rodrigues MM, Laibson PR (1978) Corneal dystrophies. II. Endothelial dystrophies. *Surv Ophthalmol* 23:147–168

Literaturverzeichnis

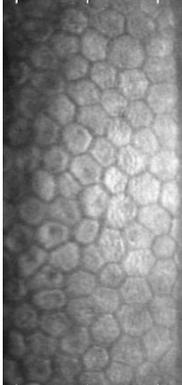
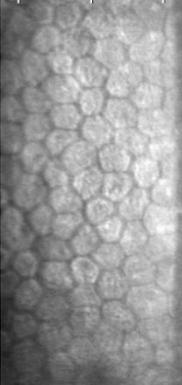
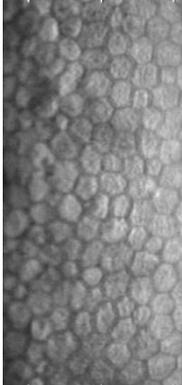
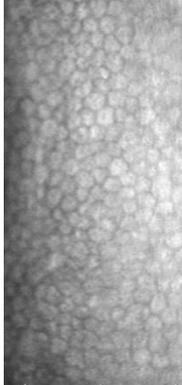
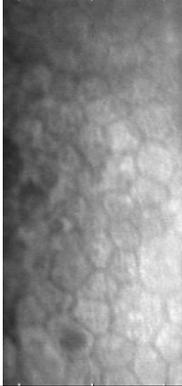
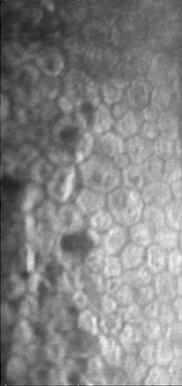
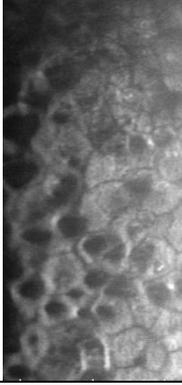
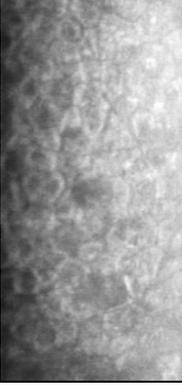
120. Watanabe S, Oie Y, Fujimoto H, Soma T, Koh S, Tsujikawa M, Maeda N, Nishida K (2015) Relationship between corneal guttae and quality of vision in patients with mild Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Ophthalmology* 122:2103–2109
121. Weller JM, Zenkel M, Schlötzer-Schrehardt U, Bachmann BO, Tourtas T, Kruse FE (2014) Extracellular matrix alterations in late-onset Fuchs' corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55:3700–3708
122. Wilson SE, Bourne WM (1988) Fuchs' dystrophy. *Cornea* 7:2–18
123. Yang K, Zhao Y, Lu H, Zang Y, Mao Y, Hong J, Jie Y (2020) Graft survival and endothelial outcomes after penetrating keratoplasty and Descemet stripping automated endothelial keratoplasty: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 20:2794–2804
124. Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF (1985) Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res* 4:671–678
125. Zemba M, Stamate A-C (2017) Glaucoma after penetrating keratoplasty. *Rom J Ophthalmol* 61:159–165
126. Zhang X, Igo RP, Fondran J, Mootha VV, Oliva M, Hammersmith K, Sugar A, Lass JH, Iyengar SK (2013) Association of smoking and other risk factors with Fuchs' endothelial corneal dystrophy severity and corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:5829–5835
127. Zirm E (1906) Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 64:580–593
128. Zoega GM, Arnarsson A, Sasaki H, Söderberg PG, Jonasson F (2013) The 7-year cumulative incidence of cornea guttata and morphological changes in the corneal endothelium in the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol* 91:212–218
129. Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ (2014) Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev* 94:909–950

11. Anhang

11.1. Exemplarische Aufnahmen für die Pleomorphismus-Kategorisierung

Pleomorphismus-Ausprägungsgrad	Exemplarische Aufnahmen	
Pleo 0 (kein Pleomorphismus)		
Pleo 1 (milder Pleomorphismus)		
Pleo 2 (moderater Pleomorphismus)		
Pleo 3 (ausgeprägter Pleomorphismus)		

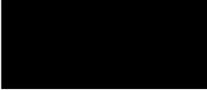
11.2. Exemplarische Aufnahmen für die Polymegalismus-Kategorisierung

Polymegalismus-Ausprägungsgrad	Exemplarische Aufnahmen	
Poly 0 (kein Polymegalismus)		
Poly 1 (milder Polymegalismus)		
Poly 2 (moderater Polymegalismus)		
Poly 3 (ausgeprägter Polymegalismus)		

11.3. Einverständniserklärung der Autoren

Große Teile der vorliegenden medizinischen Dissertation wurden am 03. Februar 2022 in dem amerikanischen Journal „CORNEA“ unter dem Titel „Prevalence and impact of cornea guttata in the graft after penetrating keratoplasty in Germany“ publiziert.

Mit ihrer Unterschrift erklären sich die Autoren der Publikation damit einverstanden, dass die Daten, Illustrationen und Teile des Textes der genannten Publikation in dieser Dissertationsarbeit verwendet werden dürfen.

Name	Unterschrift
Silvana Schönit	
Amine Maamri	
Dr. med. Elena Zemova	
Cristian Munteanu	
Tarek Safi	
Dr. med. Loay Daas	
Prof. Dr. med. Berthold Seitz	

12. Danksagung

Mein Dank gilt dem Direktor der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum in Homburg/Saar, Herrn Prof. Dr. med. Berthold Seitz (MD, ML, FEBO), für die Möglichkeit, an der Klinik für Augenheilkunde zu promovieren. Danke für die ausgezeichnete Betreuung und die Geduld in allen Fragen, die während meiner Promotion aufgetreten sind.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Elena Zemova und Herrn Dr. med. Loay Daas, die mich in der Formulierung der wissenschaftlichen Fragestellungen und deren Umsetzung unterstützt haben. Danke für Ihre entgegengebrachte Geduld und Mühe, die fachliche Expertise und die Unterstützung bei der Verfassung meiner Dissertationsschrift.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Lena-Marie Schmitz und Herrn Dr. med. Amine Maamri, die mir bei der Datenerhebung geholfen haben. Frau Christina Turner danke ich für die sprachliche Korrektur der auf Englisch verfassten Publikation.

Herrn Cristian Munteanu danke ich für die statistische Auswertung dieser Arbeit, sowie das Erstellen zahlreicher Graphiken, welche die Veranschaulichung der statistischen Ergebnisse erst möglich machten.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und Alina, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet und mich bei meinem Promotionsvorhaben stets unterstützt haben. Außerdem danke ich Andreas für seine konstruktiven Verbesserungsvorschläge in allen Fragen zu meiner Promotion und beim Verfassen dieser Dissertationsschrift.

13. Publikationsverzeichnis

1. Schönit S., Maamri A., Zemova E., Daas L., Munteanu C., Seitz B. Häufigkeit der Cornea guttata auf dem Transplantat im Verlauf nach perforierender Keratoplastik. Vortrag auf dem 119. DOG-Kongress am 30.09.2021.
2. Schönit S., Maamri A., Zemova E., Munteanu C., Safi T., Daas L., Seitz B. Prevalence and impact of cornea guttata in the graft after penetrating keratoplasty in Germany. Am 03. Februar 2022 online in dem amerikanischen Journal „CORNEA“ publiziert. Epub ahead of print.

Lebenslauf der Autorin

14. Lebenslauf der Autorin

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