

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

**Evaluierung der Erfolgsrate bei
Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty
in Abhängigkeit unterschiedlicher Anästhesieformen**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2025**

vorgelegt von: Christoph Andres
geboren am: 25.10.1991 in Neunkirchen (Saar)

Tag der Promotion: 15.06.2026

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Berthold Seitz

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Volk

3. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. rer. physiol. Carola Meier

Inhaltsverzeichnis

Glossar	- 1 -
Abbildungsverzeichnis	- 3 -
Tabellenverzeichnis	- 4 -
1 Zusammenfassung / Summary	- 6 -
1.1 Zusammenfassung.....	- 6 -
1.2 Summary	- 6 -
2 Einleitung	- 8 -
2.1 Anatomische Grundlagen der Hornhaut.....	- 8 -
2.2 Physiologische Grundlagen der Hornhaut	- 10 -
2.3 Indikationen zur Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik	- 11 -
2.3.1 Fuchs'sche Endotheldystrophie	- 11 -
2.3.2 Bullöse Keratopathie	- 13 -
2.4 Keratoplastik bei Endothelerkrankungen.....	- 13 -
2.4.1 Grundlagen der Hornhauttransplantation.....	- 13 -
2.4.2 Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik	- 14 -
2.5 Anästhesieformen in der Ophthalmologie	- 15 -
2.6 Allgemeinanästhesie	- 17 -
2.6.1 Intubationsnarkose	- 19 -
2.6.2 Total intravenöse Anästhesie	- 20 -
2.6.3 Narkoseverlauf.....	- 20 -
2.6.4 Narkoseausleitung.....	- 21 -
2.7 Paraboläranästhesie	- 21 -
2.8 Oberflächenanästhesie.....	- 24 -
2.9 Auswahl der Anästhesieform	- 26 -
2.10 Fragestellung.....	- 31 -
3 Material und Methoden	- 32 -
3.1 Patientengruppe.....	- 32 -
3.2 Anästhesieformen.....	- 33 -
3.3 Spendergewebe	- 33 -
3.4 Intraoperative Präparation des Spendergewebes.....	- 34 -
3.5 Durchführung der Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik (DMEK)	- 36 -
3.6 Erfasste Messdaten.....	- 38 -
3.6.1 Visus.....	- 38 -
3.6.2 Pachymetrie.....	- 39 -
3.6.3 Endothelzellmessung.....	- 39 -
3.7 Zielgrößen	- 39 -
3.8 Statistische Methoden, Datengewinnung und Auswertung	- 40 -
4 Ergebnisse	- 41 -
4.1 Gesamtpopulation	- 41 -

4.2	Gruppenanalyse nach Anästhesieform.....	- 43 -
4.3	Intraoperative Schwierigkeiten in Abhängigkeit der Anästhesieform.....	- 44 -
4.4	Postoperative Folgeeingriffe in Abhängigkeit der Anästhesieform.....	- 46 -
4.5	Klinische Verlaufsdaten des Visus in Abhängigkeit der Anästhesieform.....	- 48 -
4.6	Klinische Verlaufsdaten der Hornhautdicke in Abhängigkeit der Anästhesieform.....	- 50 -
4.7	Klinische Verlaufsdaten der Endothelzellzahl in Abhängigkeit der Anästhesieform.....	- 51 -
5	Diskussion.....	- 53 -
5.1	Optimierung der DMEK zu einem minimal-invasivem Eingriff.....	- 53 -
5.2	Wahl der Anästhesieform.....	- 54 -
5.3	Intra- und postoperative Komplikationen der DMEK in Bezug auf die Anästhesieformen ...	- 55 -
5.4	Funktionelle Ergebnisse nach DMEK in Bezug auf die Anästhesieformen.....	- 58 -
5.5	Limitationen.....	- 59 -
5.6	Fazit.....	- 60 -
6	Literaturverzeichnis.....	- 61 -
7	Publikation und Danksagung.....	- 70 -
7.1	Publikation.....	- 70 -
7.2	Danksagung.....	- 71 -
8	Lebenslauf.....	- 72 -

Glossar

Abkürzung	Erklärung
%	Prozent
&	Et-Zeichen, Kaufmännisches Und
a	Jahr/Jahre (je nach Kontext)
AG	Arbeitsgemeinschaft
α -MSH	Alpha Melanozyten-stimulierendes Hormon
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATP1B1	Enzym-kodierendes Gen für die Untereinheit beta der Natrium-Kalium-Adenosintriphosphatase
BK	Bullöse Keratopathie
BkV / bkV	bester korrigierter Visus
BSS	Balanced salt solution
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
©	Copyright
ca.	circa = zirka
CCT	Central corneal thickness (zentrale Hornhautdicke)
chem.	chemisch
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
Co.	Compagnie
COL8A2	Gen für Kollagen-Typ 8 mit alpha 2-Kette
CTG	Cytosine-thymine-guanine-repeats
DGFG	Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation
d.h.	das heißt
DMEK	Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik
DOG	Deutsche ophthalmologische Gesellschaft
DORC	Dutch Ophthalic Research Center
Dpt	Dioptrien
Dr.	Doktor
DSAEK	Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty
EDO	Einzel-Dosis-Ophthiole
EKG	Elektrokardiogramm
ECC	Endothelial cell count (Endothelzellzahl)
et al.	et alia, lateinisch: und andere
EZZ	Endothelzellzahl
fas-L	Fas-Ligand
FED	Fuchs'sche Endothel Dystrophie
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
ggf.	gegebenenfalls
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
ISBN	Internationale Standardbuchnummer
IOD	Intraokularer Druck
ITN	Intubationsnarkose
KANK4	KN motif and ankyrin repeat domains (Protein-kodierendes Gen)
KG	Kommanditgesellschaft
KI	Konfidenzintervall
LAMC1	Laminin subunit Gamma 1 (Protein-kodierendes Gen)
Lme	Linear-mixed-Effects Model
m	männlich
μ m	Mikrometer
MAC	Minimale alveoläre Konzentration

mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
m/s	Meter pro Sekunde
n	Anzahl der Patienten
OK	okuläre Komorbidität
p	p-Wert
Para	Parabulbäranästhesie
PAS	Periodic Acid Schiff (histologische Färbemethode)
PERI	Peribulbäranästhesie
pH-Wert	Maß für sauren oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung
pharm.	pharmazeutisch
pK _a	a: acid, Wert für die Säurekonstante
pKPL	perforierende Keratoplastik
PONV	Postoperative nausea and vomiting
Prof.	Professor
pTV	Primäres Transplantatversagen
Qa-I	Qa-I-Antikörper
®	Registered Trademark
RETRO	Retrobulbäranästhesie
RNA	Englisch für ribonucleic acid, Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
SF ₆	Schwefelhexafluorid
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
TBC	Tuberkulose
TCF4	Transcription factor 4
TE	Transplantatentfaltung
TGF-β	Transforming growth factor beta
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
Tropfen	Tropfenanästhesie
uPat	unruhiger Patient
US	United States (of America)
usw.	und so weiter
VA	Visual acuity
VAT	Vis-à-tergo
vgl.	vergleiche
VKT	Vorderkammertiefe
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
ZHD	Zentrale Hornhautdicke
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Anatomie der Hornhaut – der fünfschichtige Aufbau der Hornhaut von außen/oben nach innen/unten: Epithel (mit Oberflächenzellen, Stachelzellen, Basalzellen und Basalmembran), Bowman-Lamelle, Stroma, Descemet-Membran, Endothel..... - 9 -
- Abbildung 2:** Fuchs'sche Endotheldystrophie. Darstellung der Guttae auf Höhe der Pupille in zehnfacher Vergrößerung (linke Aufnahme) sowie bei sechszehnfacher Vergrößerung (mittlere Aufnahme). Passend zu den Guttae zeigt die Endothelzellzahlmessung ein aufgehobenes Zellmuster durch Verformung und Vergrößerung der Hornhautendothelzellen (rechte Aufnahme)..... - 12 -
- Abbildung 3:** Spaltlampenbefund der bullösen Keratopathie: ödematös aufgequollene Hornhaut aufgrund reduzierter Endothelzellen mit deutlich erkennbarer blasenförmiger Abhebung des Epithels..... - 13 -
- Abbildung 4:** Schematische Darstellung der einzelnen Schritte bei der Durchführung einer DMEK:..... - 15 -
- Abbildung 5:** Entwicklung der prozentualen Verteilung des bevorzugten Anästhesieverfahrens (RETRO = Retrobulbäranästhesie, PERI = Peribulbäranästhesie, ITN = Intubationsnarkose) bei der Kataraktoperation nach Umfragen bei Mitgliedern des größten US-amerikanischen Augenchirurgenverbands, der American Society of Cataract and Refractive Surgery. Bei Anwendung einer Tropfenanästhesie wurde diese von 81 % der Befragten mit einer gleichzeitigen intrakameralen Lidocaingabe kombiniert. - 16 -
- Abbildung 6:** Endotrachealtubus mit Cuff, der in Reklination des Kopfs bis in die Trachea vorgeschoben wird. ... - 19 -
- Abbildung 7:** Injektionsorte bei Durchführung einer Parabulbäranästhesie..... - 22 -
- Abbildung 8:** Honan-Balloon für die Kompressionsphase nach Injektion der Parabulbäranästhesie, Einstellung des Drucks auf ca. 30 mmHg für eine Dauer von etwa 5 Minuten (Weigt, Spraul, & Weiss, 2003). - 23 -
- Abbildung 9:** Durchführung einer Tropfenanästhesie: Aufblick des Patienten und Reklination des Kopfes wobei das Unterlid mit einem Tupfer nach unten gezogen wird..... - 25 -
- Abbildung 10:** Einzelne Schritte bei der Präparation der Spenderhornhaut - 34 -
- Abbildung 11:** Vorpräparierte und zur Implantation bereite Spenderlamelle im Mikroinjektor - 36 -
- Abbildung 12:** Schematische Darstellung der Entfernung des erkrankten Hornhautendothels und der Descemetmembran..... - 37 -
- Abbildung 13:** Injektion der Spenderlamelle aus dem Mikroinjektor in die Vorderkammer - 37 -
- Abbildung 14:** Entwicklung des Visus im zeitlichen Verlauf nach Anästhesiegruppe: Im Follow-up kam es in allen drei Gruppen zur statistisch signifikanten Visusverbesserung ($p < 0,01$). Dabei bestand weder präoperativ noch beim finalen Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Anästhesiegruppen ($p = 0,16$)..... - 49 -
- Abbildung 15:** Entwicklung der Hornhautdicke im zeitlichen Verlauf nach Anästhesiegruppe. Im Follow-up kam es in allen drei Gruppen zur statistisch signifikanten Abnahme der Hornhautdicke ($p < 0,01$). Dabei bestand lediglich bei der Kontrolle nach 6 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied für eine noch dickere Hornhautdicke in der Gruppe der Tropfenanästhesie, wohingegen bei den anderen Follow-Up-Kontrollen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Anästhesiegruppen bestand ($p = 0,09$)..... - 50 -
- Abbildung 16:** Entwicklung der Endothelzellzahl im zeitlichen Verlauf in Abhängigkeit von der Anästhesiegruppe: Im Follow-up kam es in allen drei Gruppen zur Abnahme der Endothelzellzahl ($p < 0,01$). - 52 -

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Übersicht der Vor- und Nachteile der Anästhesieformen</i>	- 30 -
<i>Tabelle 2: Aufteilung der Gesamtpopulation in die Anästhesiegruppen mit Berücksichtigung präoperativer Charakteristika</i>	- 43 -
<i>Tabelle 3: Intraoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Anästhesieform</i>	- 45 -
<i>Tabelle 4: Postoperative Folgeeingriffe je nach Anästhesiegruppe</i>	- 47 -

Als Grundlage für die Auswertung der vorliegenden Arbeit wurden die Daten aus den nachfolgend genannten klinischen Studien herangezogen, deren Ergebnisse bereits in den „Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde“ und dem „International Journal of Clinical Ophthalmology and Visual Sciences“ publiziert wurden:

[3]

Andres C, Trouvain AM, Szurman P, Seitz B, Fries FN, Rickmann A
Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) Anesthesia Analysis.
Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2025 Feb; 242 (2):146-152
doi: 10.1055/a-2268-9295. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38574678

[124]

Rickmann A, Andres C, Boden K, Wahl S, Szurman P
Analysis of different types of anesthesia in descemet membrane endothelial keratoplasty.
International Ophthalmology, 2020 Mar; 40 (3): 541-545
doi: 10.1007/s10792-019-01210-9. Epub 2019 Nov 25. PMID: 31768812

1 Zusammenfassung / Summary

1.1 Zusammenfassung

Einführung: Die Descemet-Membran-Endothel Keratoplastik (DMEK) stellt ein etabliertes Verfahren der Hornhautteiltransplantation der posterioren Hornhautschichten dar, welches mittlerweile auch in Tropfenanästhesie durchgeführt wird. Dabei birgt die Tropfenanästhesie jedoch am wenigsten Akinesie während des Eingriffs, was potenziell die Handhabung der delikaten Transplantatlamelle beeinflussen könnte. Ziel dieser Studie war es daher die Resultate einer durchgeführten DMEK im Hinblick auf Sicherheit und klinischen Outcome in Abhängigkeit drei verschiedener Anästhesieverfahren (Tropf-, Parabolbär- und Allgemeinanästhesie) zu beurteilen.

Methoden: Die monozentrische, retrospektive Studie umfasste 346 Fälle, bei denen im Zeitraum zwischen Juli 2016 bis Dezember 2018 eine DMEK mittels verschiedener Anästhesieverfahren erfolgte (n=54 in Tropfenanästhesie, n=137 in Parabolbäranästhesie, n=155 in Allgemeinanästhesie). Zu analysierende Faktoren umfassten intraoperative und postoperative Komplikationen, sowie der funktionelle Outcome bezüglich der Endothelzellzahl, der zentralen Hornhautdicke und des Visus. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum nach erfolgter DMEK betrug $9,4 \pm 2,8$ Monate.

Ergebnisse: Intraoperative Schwierigkeiten, wie erhöhter Druck aus dem Glaskörperaum (Vis-à-tergo, VAT) ($p=0,01$) oder ein unruhiger Patient ($p=0,04$) traten in der Gruppe der in Tropfenanästhesie operierten Patienten häufiger auf. Dies führte jedoch weder zu einer postoperativ erhöhten Rate an Re-Bubbling oder primären Transplantatversagen ($p=0,39$) in der Gruppe der Tropfenanästhesie. Hingegen waren ein Re-Bubbling oder eine Re-DMEK prozentual häufiger nötig, wenn die Transplantatpräparation erschwert war (jeweils $p=0,2$, $p=0,13$), wobei die Transplantatpräparation insgesamt unabhängig von der gewählten Anästhesieform ist. Unter Berücksichtigung der funktionellen Ergebnisse waren der postoperative Visus, die Endothelzellzahl und die zentrale Hornhautdicke in den drei Anästhesiegruppen vergleichbar.

Fazit: Die DMEK ist unter Tropfenanästhesie durchführbar und zeigte vergleichbare funktionelle postoperative Ergebnisse mit DMEK-Eingriffen unter Parabolbär- und Allgemeinanästhesie. Dennoch sollte die Tropfenanästhesie aufgrund des höheren Risikos für intraoperative Schwierigkeiten ein Verfahren für besonders kooperative Patienten und erfahrene Operateure bleiben.

1.2 Summary

Purpose: The Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) is an established procedure for performing a partial corneal transplant of the posterior corneal layers that is now also performed under topical anaesthesia. However, topical anaesthesia is the least likely to cause akinesia during the

procedure, which could potentially affect the handling of the fragile graft layer. The aim of this study was therefore to assess the results of a DMEK performed with regard to safety and clinical outcome depending on three different anaesthesia methods (topical, peribulbar or general anaesthesia).

Methods: The monocentric, retrospective study included 346 cases in which DMEK was performed between July 2016 and December 2018 using various anaesthesia techniques (n=54 under topical anaesthesia, n=137 under peribulbar anaesthesia, n=155 under general anaesthesia). Factors to be analysed included intraoperative and postoperative complications, as well as functional outcome in terms of endothelial cell count (ECC), central corneal thickness (CCT) and visual acuity (VA). The average observation period after DMEK was 9.4 ± 2.8 months.

Results: Intraoperative difficulties, such as increased pressure from the vitreous cavity (vis-à-tergo, VAT) ($p=0.01$) or a restless patient ($p=0.04$) occurred more frequently in the group of patients operated under topical anaesthesia. However, this did not lead to a postoperative increase in the rate of re-bubbling or primary graft failure ($p=0.39$) in the topical anaesthesia group. On the other hand, re-bubbling or re-DMEK were required more frequently in percentage terms if the transplantation was more difficult ($p=0.2$, $p=0.13$ in each case), whereby the overall preparation of the transplant is independent of the selected type of anaesthesia. Taking the functional results into account, the postoperative visual acuity, endothelial cell count and central corneal thickness were comparable in the three anaesthesia groups.

Conclusion: DMEK can be performed under topical anaesthesia and showed comparable functional postoperative results with DMEK procedures under peribulbar and general anaesthesia. Nevertheless, topical anaesthesia should remain a procedure for particularly cooperative patients and experienced surgeons due to the higher risk of intraoperative difficulties.

2 Einleitung

2.1 Anatomische Grundlagen der Hornhaut

Die Hornhaut (lateinisch: Cornea/Kornea) ist eine klare Struktur, die sich vom Bulbus ausgehend vor der Regenbogenhaut und der Pupille nach vorne wölbt. Zirkulär wird sie durch den Limbus von der Sklera abgegrenzt [139]. Dabei hat sie bei Erwachsenen einen vertikalen Durchmesser von etwa 11 bis 12 mm und einen horizontalen Durchmesser von etwa 9 bis 11 mm [139]. Peripher weist die Kornea dabei eine größere Dicke auf als zentral [128]. Die Form der Hornhaut entspricht am ehesten einer horizontal elliptischen Figur mit sphärischer Wölbung [132].

Die Kornea hat zwei wesentliche Funktionen: Zum einen dient sie als Schutz vor Fremdkörpern und Keimen, zum anderen ist sie zu etwa drei Viertel für die optische Brechkraft des Auges verantwortlich (Gesamtbrechkraft der Hornhaut etwa +43 Dpt) [92]. Da sie frei von Blutgefäßen ist, erhalten die anterioren Teile der Hornhaut Nährstoffe über den Tränenfilm und mittels Diffusion aus dem Randschlingennetz der Bindehaut, wobei posteriore Schichten über das Kammerwasser versorgt werden [92]. Die Gefäßfreiheit der Hornhaut ist mit einer immunologischen Privilegierung verbunden [33,140], die sich vor allem bei der Hornhauttransplantation positiv auswirkt. Daher ist eine Gewebetypisierung bei einer Hornhautspende nur selten erforderlich [140]. Die Hornhaut ist das am dichtesten innervierte Gewebe des menschlichen Körpers. Die Versorgung des subepithelialen und des tiefen Nervenplexus erfolgt über den Nervus ophthalmicus, der den ersten Ast des Nervus trigeminus darstellt [1].

Aufbau: Die Hornhaut besteht aus fünf differenzierbaren Schichten [139] (Abbildung 1) – darunter von außen nach innen:

1. *Epithel*: (unverhornt mehrschichtiges Plattenepithel, Dicke 40 bis 60 µm) [139]:

An der Oberfläche der äußeren Zellen befinden sich dabei Mikrovilli, die das Anlagern des Tränenfilms und von Muzin erleichtern. Nach einer Lebenszeit von wenigen Tagen werden die oberen Zellen in den Tränenfilm abgeschilfert. Das Epithel kann nach einer Schädigung regenerieren. Die limbalen Stammzellen dienen der physiologischen Barriere und verhindern eine Konjunktivalisierung (Überwachsen der Bindehaut) der Hornhaut.

2. *Bowman-Lamelle* (auch: Lamina limitans anterior, Dicke etwa 12 µm) [139]:

Sie ist eine azelluläre Schicht und mit der Basalmembran des Hornhautepithels fest verbunden. Die Bowman-Lamelle besteht hauptsächlich aus Kollagen und Proteoglykanen und grenzt die Basalmembran des Epithels zum Stroma ab. Es besteht eine hohe Widerstands- jedoch keine Regenerationsfähigkeit. Daher kommt es im Falle einer Verletzung zur Narbenbildung.

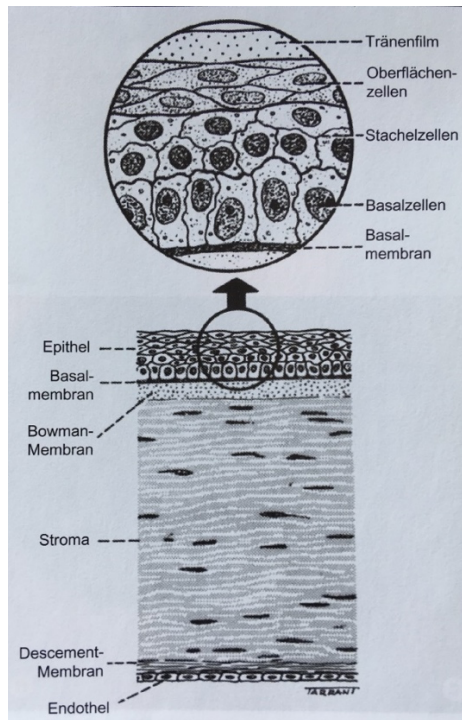


Abbildung 1: Anatomie der Hornhaut – der fünfschichtige Aufbau der Hornhaut von außen/oben nach innen/unten: **Epithel** (mit Oberflächenzellen, Stachelzellen, Basalzellen und Basalmembran), **Bowman-Lamelle** (mit Kollagen und Proteoglykanen), **Stroma** (hauptsächlich Kollagenfasern und Fibroblasten), **Descemet-Membran** (feine Kollagenfasern), **Endothel** (hexagonale Endothelzellen)

Quelle: Kanski Klinische Ophthalmologie. Ein systematischer Ansatz, 8. Auflage, Brad Bowling, © 2017 Elsevier GmbH Deutschland, Seite 165

3. *Stroma* (auch: Substantia propria, Dicke 400 bis 500 μm) [139]:

Das Stroma macht etwa 90 % der Hornhautdicke aus und besteht überwiegend aus gleichmäßig ausgerichteten Kollagenfaserschichten. Die Regelmäßigkeit der Kollagenfaserschichten wird durch eine Proteoglykangrundsubstanz (Chondroitinsulfat und Keratansulfat) mit modifizierten Fibroblasten (Keratozyten) erreicht. Durch diese gleichmäßig ausgerichteten Hornhautkollagenfasern und die Avaskularität wird die Klarheit der Kornea aufrechterhalten. Es handelt sich um ein bradytrophes Gewebe [139].

4. *Descemet-Membran* (auch: Lamina limitans posterior, Dicke 8 bis 10 μm) [139]:

Es handelt sich um eine dünne Schicht aus einem feinen Netz von Kollagenfasern und damit eine sehr feste elastische Faserschicht. Die anteriore geordnete Schicht entwickelt sich in utero. Die posteriore ungeordnete Zone wird während des gesamten Lebens von den Endothelzellen gebildet und nimmt daher an Dicke zu. Bei Basalmembrancharakter besteht regeneratives Potential [139].

5. *Endothel* (Zelldichte durchschnittlich 3000 Zellen pro mm², Dicke etwa 4 µm) [33,139]:

Das Endothel besteht aus einer Einzelschicht von hexagonalen Zellen, die über Zonulae occludentes interzellulär verbunden sind. Die Aufgabe der Endothelzellen ist, über eine Pumpfunktion, das Entquellen des Stromas. Dabei nimmt die Anzahl der Endothelzellen jährlich um etwa 0,6 % ab [14]. Es besteht keine Regenerationsfähigkeit, weshalb der übermäßige Verlust von Endothelzellen zu einem erhöhten Wassergehalt in der Kornea und damit zu einer allmählichen Hornhauteintrübung führen kann [58].

2.2 Physiologische Grundlagen der Hornhaut

Aufgrund der Gefäßlosigkeit der Hornhaut kommt zum einen das Randschlingennetz, bestehend aus Bindehautgefäßen, episkleralen Gefäßen und Lederhautgefäßen, zum anderen Metabolite, die aus dem Tränenfilm und dem Kammerwasser diffundieren, für die Versorgung mit Nährstoffen auf [139]. Des Weiteren besteht die Blut-Kammerwasser-Schranke durch das Endothel der Arterien im Bereich der Iris, wodurch die Einwanderung von Zellen des Immunsystems und Antigenen in die Vorderkammer verhindert wird [26]. Als Hauptmetabolite des Stoffwechsels werden hauptsächlich Glukose (mehr über das Kammerwasser) und Sauerstoff (mehr über den Tränenfilm) mittels Diffusion benötigt [26]. Als Stoffwechselendprodukte fallen daher hauptsächlich Wasser, Kohlendioxid und Laktat an [145]. Lediglich das Randschlingennetz der Hornhaut ist in der Lage die peripheren Bereiche direkt mittels Sauerstoffs und Glukose zu versorgen [26]. Bei einer Verletzung des Randschlingennetzes kommt es daher zu einer Funktionsuntüchtigkeit der Hornhaut [32].

Für einen optimalen Visus ist die Transparenz der Hornhaut von entscheidender Bedeutung [33]. Sie ist bedingt durch die regelmäßige und ultrastrukturelle Anordnung der Proteinbestandteile sowie den streng definierten Wassergehalt des Stromas [58], der in der Regel bei etwa 70 % liegt [32]. Dabei ist der Wassereinstrom abhängig von einer intakten Barrierefunktion von Epithel und Endothel, den wasserbindenden Ionen innerhalb des Stromas sowie dem Wasser- und Nährstofftransport durch Epithel und Endothel [32,159]. Über das Hornhautendothel wird die Kornea permanent mit Wasser versorgt und durch Ionenschleusen in der inneren und äußeren Schicht mit entsprechend bestehendem Konzentrationsgrad reguliert. Auf Epithelseite wird das Wasser in den Tränenfilm gegeben, auf Endothelseite hingegen in die Vorderkammer des Auges [32]. Da es sich um Tight junctions handelt, wird umgekehrt verhindert, dass Wasser aus dem Tränenfilm in die Hornhaut einströmt. Wird diese Ordnung des Wassergehalts der Kornea aufgehoben, kommt es zur Eintrübung der Hornhaut und damit zum Visusverlust [33]. Ursachen hierfür können unter anderem eine Minderung der Endothelzellzahl nach operativen Eingriffen sein (bullöse Keratopathie) oder die Fuchs'sche-Endotheldystrophie, die im Folgenden näher beschrieben werden.

2.3 Indikationen zur Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik

2.3.1 Fuchs'sche Endotheldystrophie

Bei der Fuchs'schen Endotheldystrophie (FED) handelt es sich um eine bilaterale Erkrankung mit verfrühtem Endothelzellverlust der Hornhaut [2], die zu Beginn des 20. Jahrhunderts von Herrn Prof. Ernst Fuchs aus Wien beschrieben wurde („dystrophia epithelialis corneae“) [45]. Dabei treten die meisten Fälle sporadisch auf; seltener ist ein autosomal-dominanter Erbgang verantwortlich (COL8A2-Mutation) [86]. Krachmer und Kollegen beschrieben bereits ein familiär gehäuftes Auftreten der FED [72]. Bei über 79 % der Patienten mit einer FED wurden vermehrte CTG-Trinukleotidwiederholungen im TCF4-Gen in der Keimbahn nachgewiesen [78]. Weitere Studien zeigten, dass das TCF4-Gen am häufigsten betroffen ist, gefolgt von KANK4, LAMC1 und ATP1B1 [78]. Häufiger tritt die FED beim weiblichen Geschlecht und bei Rauchern auf [95]. Fehlerhafte Antworten auf oxidativen Stress, Aktivierung der Antwort auf ungefaltete Proteine und RNA-Toxizität durch Missplicing scheinen bei der Ausbildung der FED relevant zu sein [78]. Der Krankheitsbeginn liegt dabei meist im mittleren Lebensalter. 5 % der Bevölkerung über dem 50. Lebensjahr leiden an einer FED [30]. Symptomatisch wird die FED durch langsam progressives Verschwommensehen infolge eines zunehmenden Hornhautödems [86]. Der wesentliche Befund ist die Cornea guttata [86]. Dabei liegen unregelmäßige Wucherungen bzw. Kollagenausbuchtungen der Descemet-Membran vor, die von anormalen Endothelzellen sezerniert werden (Abbildung 2). Das regelmäßige Endothelzellmuster ist aufgehoben und im Mikroskop erscheinen die Zellzwischenräume wie dunkle Flecken. Die Guttatae sind am ehesten in der horizontalen Lidspalte zu beobachten. Bei Voranschreiten der Erkrankung kommt es zu deren Konfluieren [86]. Zunächst wird versucht durch Zellvergrößerung und Zellmigration den Zellverlust zu kompensieren [86]. Bei weiterer Progression funktioniert dieser Korrekturmechanismus nicht mehr und es kommt zur Dekompensation der Hornhaut. Das bedeutet für den Patienten, dass durch den Verlust der Endothelzellen deren Pumpfunktion entfällt, wodurch sich immer mehr Kammerwasser in der Hornhaut einlagert. Folglich nimmt die Hornhautdicke zu, was die Patienten durch eine schleichende Visusabnahme und ein reduziertes Kontrastsehen bemerken. Die Descemet-Membran wird immer dicker sowie unregelmäßiger und es kommt zur Ausbildung eines zentralen Stromaödems [86]. Bei einem solchen Ödem sind Descemet-Falten zu erkennen, da das Endothel den Quellungszustand nicht mehr aufrechterhalten kann. Im fortgeschrittenen Stadium wird zudem das Epithel abgehoben und es entwickelt sich ein Epithelödem mit Mikrozysten und Bullae [86]. An der Spaltlampe kann dies zunächst als Haze (englisch für Schleier) festgestellt werden [86]. Kommt es dabei zu einer Ruptur der Hornhautoberfläche ist dies mit starken Schmerzen durch die frei liegenden Nervenenden sowie einer erhöhten Infektionsgefahr verbunden. Bei einer FED können sich daher Veränderungen in allen Hornhautschichten und nicht nur im Endothel zeigen, wie Ernst Fuchs zunächst feststellte [45,86].

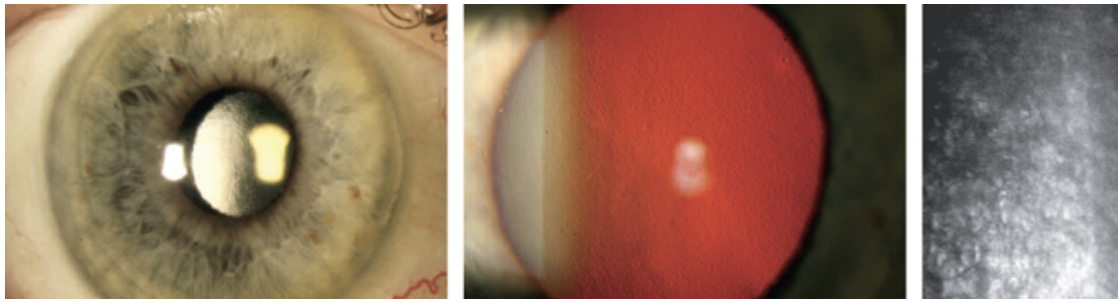


Abbildung 2: Fuchs'sche Endotheldystrophie. Darstellung der Guttae auf Höhe der Pupille in zehnfacher Vergrößerung (linke Aufnahme) sowie bei sechszehnfacher Vergrößerung (mittlere Aufnahme). Passend zu den Guttae zeigt die Endothelzellzahlmessung ein aufgehobenes Zellmuster durch Verformung und Vergrößerung der Hornhautendothelzellen (rechte Aufnahme).

Zur klinischen Beobachtung kommen initial standardisierte Visus- und Refraktionsbestimmungen zum Einsatz. Hochkontrastvisus, Kontrastwahrnehmung, Blendempfindung und Farbsehen können verändert sein [86]. Außerdem werden eine In-vivo-Konfokalmikroskopie oder eine Scheimpflug-Untersuchung durchgeführt, mit der eine erhöhte Reflektivität der ansonsten regelmäßig angeordneten Kollagenlamellen als Backscatter gemessen werden kann [86]. Darüber hinaus sind Analysen zu Tomografie, Topografie und Aberrationen möglich [153]. Dadurch sind Veränderungen der Keratozytenzahl, Nerven und extrazellulären Matrix – auch schon bei Patienten mit nicht konfluierenden Guttae – zu objektivieren [153]. Dabei wird der Zusammenhang der Strukturveränderungen mit der reduzierten Endothelzellfunktion deutlich. Die Dickenzunahme der Hornhaut nimmt mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung weiter zu und ist selten auch bereits bei Patienten ohne klinisch sichtbares Hornhautödem zu erkennen [86]. Durch die Zunahme der Hornhautdicke im Zentrum wölbt sich die Hornhautrückfläche im Verlauf der Erkrankung nach innen in die Vorderkammer [153], wohingegen die Vorderfläche des Hornhautstromas durch das stabile Kollagengerüst lange unverändert bleibt [153]. Infolge der Zellvergrößerung und Zellmigration sind bei der klinischen Untersuchung unterschiedlich große (sogenannter Polymegalismus) und unterschiedlich geformte (sogenannter Pleomorphismus) Zellen bei der Endothelzellzahl-Messung zu sehen [153]. Sobald beidseits zentrale Guttae und Dekompensationszeichen vorliegen, kann die klinische Diagnose einer FED gestellt werden [160].

Behandlungsmöglichkeiten der FED bestehen konservativ in der Gabe von entquellenden osmotisch aktiven Augentropfen [105]. Bei bereits spontan perforierten Bullae sollten eine therapeutische Kontaktlinse sowie Zykloplegie und topische Antibiotika zum Einsatz kommen [105]. Eine Transplantation der Hornhaut mittels perforierender Keratoplastik (pKPL), Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty (DSEAK) oder DMEK haben dabei hohe Erfolgsraten. Die FED ist heute sogar die Hauptindikation für eine Hornhauttransplantation [44]. Bei abzusehender erforderlicher Phakoemulsifikation sollte die Kataraktchirurgie sowie Kunstlinsenimplantation kombiniert mit der DMEK angestrebt werden, da eine alleinige Kataraktoperation zu weiterem Endothelzellverlust führen kann [63].

2.3.2 Bullöse Keratopathie

Die bullöse Keratopathie (BK) ist meist Folge einer Entzündung, eines Traumas oder eines schweren bzw. komplizierten, vorausgegangenen operativen Eingriffs [77]. Häufig entsteht unter anderem im Rahmen der Phakoemulsifikation eine Schädigung des Hornhautendothels von derart hohem Ausmaß, dass es zum Eindringen von Kammerwasser in die oberen Hornhautschichten kommt [142]. Der Endothel-Epithel-Dekompensation folgt eine Hydratation der Kornea mit Stromaödem und bullöser Abhebung des Hornhautepithels [142] (Abbildung 3).

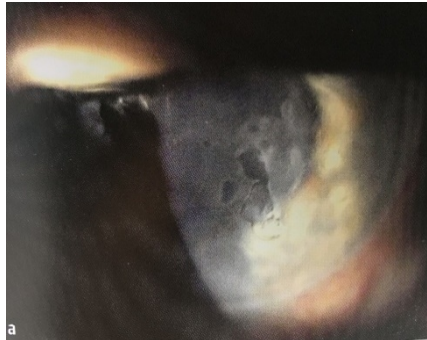


Abbildung 3: Spaltlampenbefund der bullösen Keratopathie: ödematös aufgequollene Hornhaut aufgrund reduzierter Endothelzellen mit deutlich erkennbarer blasenförmiger Abhebung des Epithels. Quelle: Lang, Gerhard K.; „Augenheilkunde“, 5. Auflage © 2014 Georg Thieme Verlag KG, Seite 109

Klinisch auffällig wird die BK ähnlich wie die FED: Durch den progredienten Endothelzellverlust kommt es zu einer schleichenden Sehverschlechterung [12]. Wie bei der FED schwillt die Hornhaut über Nacht bei geschlossenem Lid mehr an, weshalb das Sehvermögen morgens schlechter ist als abends [152]. Bei der Untersuchung des vorderen Augenabschnitts sieht man an der Spaltlampe die Hornhautverdickung, das Epithelödem und die bullöse Abhebung des Hornhautepithels [152]. Therapeutisch kann zunächst wie bei der FED versucht werden den Befund durch hyperosmolare Lösungen zu verbessern [118]. Bei bereits zu weit fortgeschrittenem Befund oder nicht mehr ausreichender Wirkung muss auf ein Hornhauttransplantationsverfahren zurückgegriffen werden [118], welche im Folgenden erläutert wird.

2.4 Keratoplastik bei Endothelerkrankungen

2.4.1 Grundlagen der Hornhauttransplantation

Bei einer Hornhauttransplantation wird krankhaftes oder geschädigtes Empfängerhornhautgewebe durch gesundes klares Spendergewebe ersetzt. Grundsätzlich sollte das Spendergewebe nach der „Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank“ des Paul-Ehrlich-Instituts (nach Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats durch den Vorstand der Bundesärztekammer in der Sitzung vom 14.02.2014 beschlossen) innerhalb von 72 Stunden nach dem

Tod entnommen und konserviert werden. Alle Spenderhornhautgewebe werden in einer Hornhautbank konserviert und durchlaufen vor der Transplantation diverse Kontrollmechanismen bzw. Untersuchungen [50]: Es müssen Kontraindikationen (Todesursache unbekannt, systemische Infektionen wie z.B. HIV, Virushepatitis, Syphilis, Tuberkulose, Zustand nach Organtransplantation, hämatologisches Malignom) beim Spender ausgeschlossen werden [137]. Die Hornhaut wird mikroskopisch und auf die Endothelzellzahl hin geprüft. Zur Konservierung eignet sich eine Hypothermie, unter der das Hornhautgewebe sieben bis zehn Tage verwendbar bleibt [126] bzw. ein Organkulturmedium, in dem die Haltbarkeit des Gewebes etwa vier Wochen beträgt [137]. Hingegen sollten beim Empfänger präoperativ bestimmte Faktoren, falls vorhanden, optimiert werden, um eine gute Prognose zu fördern (starke Hornhautvaskularisation, Anomalien der Lider, Tränenfilmfunktionsfunktion, vordere Synechien, nicht reguliertes Glaukom, Uveitis, usw.) [126].

Bei Erkrankungen des Hornhautendothels kann zur Behandlung eine perforierende Keratoplastik (pKPL), Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK) bzw. eine Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik (DMEK) durchgeführt werden [136].

2.4.2 Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik

Bei einer DMEK wird das Hornhautendothel entfernt und durch gesundes Spenderhornhautendothel ersetzt [29]. Daher kommt dieses Verfahren bei Patienten mit Endothelerkrankungen zum Einsatz, wie z.B. die FED. Die DMEK zählt zu den posterioren lamellären Keratoplastiken. Dabei ist die Indikationsstellung für die Durchführung einer DMEK ab einer Beeinträchtigung des Patienten im Alltag gerechtfertigt [10]. Bei einer DMEK sind starke postoperative Refraktionsänderungen selten. Weitere Vorteile gegenüber einer pKPL sind ein gutes funktionales Ergebnis, ein geringeres Blutungs- und Infektionsrisiko, kaum korneale Denervation und ein tektonisch stabiles Ergebnis. Darüber hinaus bleibt der Bulbus intakt und es kommt keine Naht zum Einsatz [87]. Dadurch ist die Visusrehabilitation deutlich schneller als bei einer pKPL und die Transplantatabstoßungsrate geringer. Jedoch ist eine steile Lernkurve des Chirurgen in Kauf zu nehmen [129].

Neben verschiedenen Techniken zur Präparation der Spenderlamelle, wurde für die vorliegende Arbeit die „Liquid-Bubble-Technik“ (Kapitel 3.4) verwendet [143]: An der Irisbasis wird unterhalb der Descemet-Membran Trypanblau eingegeben, wodurch sich die Descemet-Membran und das Endothel ablösen. Das abgelöste Gewebe wird möglichst berührungsfrei für die Transplantation in einer Glaskartusche konserviert [143]. Somit werden nur Endothel und Descemet-Membran transplantiert.

Am Empfängerauge wird danach durch eine korneale Inzision das erkrankte Endothel entfernt (Descemetorhexis) [143] und anschließend die Lamelle aus der Kartusche vorsichtig in die Vorderkammer des Empfängers injiziert, dort entrollt und mittels einer Luft- bzw. Gasblase an die Empfängerhornhaut gedrückt (Abbildung 4).

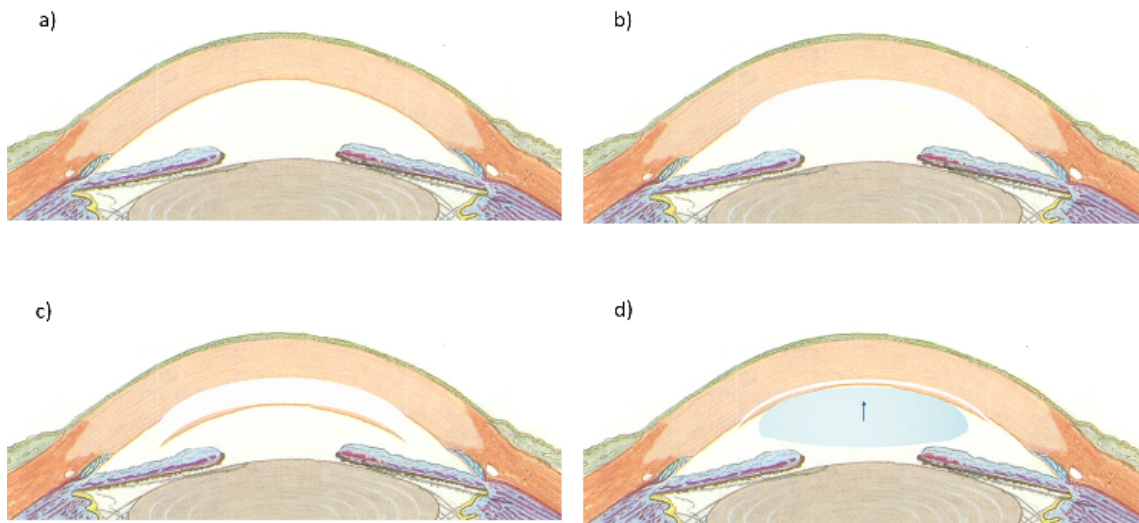


Abbildung 4: Schematische Darstellung der einzelnen Schritte bei der Durchführung einer DMEK:

a) präoperativ

b) intraoperativ: Entfernung von Hornhautendothel und Descemet-Membran mittels Descemetorhexis

c) intraoperativ: Implantation des Spenderhornhautendothels mit der Spender-Descemet-Endothel-Membran

d) postoperativ: Luftblase in der Vorderkammer zur Fixation des Spendergewebes an der Empfängerhornhaut

Schon während der Operation kann es zum Einreißen der Lamelle oder zu Komplikationen bei der intrakameralen Entfaltung kommen. Die Situation, dass während des operativen Eingriffs am vorderen Augenabschnitt durch eine druckpassive Erhöhung des Blutvolumens Druck von hinten aus dem Glaskörperraum auf die Linse wirkt, wird als Vis-à-tergo (VAT) bezeichnet. Infolge kommt es zur Vorverlagerung des Iris-Linsen-Diaphragmas, wodurch die Vorderkammer abflacht [112]. Hierdurch kann im Rahmen einer DMEK die Entfaltung der Transplantatlamelle in der Vorderkammer und auch deren Positionierung erschwert sein. Weitere mögliche Komplikationen sind eine unzureichende Funktionsaufnahme des Transplantats, möglicherweise durch Dehiszenz, Einrollung oder Drehung, wodurch es zu einem Transplantatversagen kommen kann [138]. Dadurch kann ein Folgeeingriff (z.B. Re-Bubbling, Transplantatdrehung oder Re-DMEK) notwendig werden.

2.5 Anästhesieformen in der Ophthalmologie

Im Rahmen von operativen Eingriffen am Auge hat Goerig 2015 die Anfänge der Lokalanästhesie durch Koller beschrieben, der durch die Applikation von Kokain die Ausschaltung der Hornhautsensibilität nachweisen konnte [48]. Da durch Forschung und Studien in der Anwendung von Lokalanästhetika weitere Wirkstoffe entwickelt wurden, gibt es heutzutage Substanzen, zum Beispiel Tetracain, mit deutlich höherer relevanter analgetischer Potenz [147]. Sofern ein Lokalanästhetikum eine höhere

analgetische Potenz aufweist, muss es geringer dosiert werden, um gleiche analgetische Wirkeffekte zu erzielen [96]. Mit der geringeren Dosierung eines Medikaments geht in der Folge auch eine geringere Toxizität beziehungsweise eine bessere Verträglichkeit einher [96].

In der Ophthalmochirurgie zeigte sich im Laufe der letzten Jahre ein deutlicher Wandel im quantitativen Verhältnis der Lokal- zur Allgemeinanästhesie [149]. Dabei geht der Trend eindeutig zu Verfahren der Lokalanästhesie und dabei immer mehr hin zur Tropfenanästhesie, je nach Eingriff gegebenenfalls kombiniert mit der intrakameralen Applikation eines Lokalanästhetikums. Dies lässt sich besonders gut beobachten an der operativen Behandlung der Katarakt, die als häufigster ophthalmochirurgischer Eingriff in Deutschland jährlich etwa 600.000-mal durchgeführt wird und dabei immer häufiger eine Parabulbär- oder Tropfenanästhesie zum Einsatz kommen (Abbildung 5) [149].

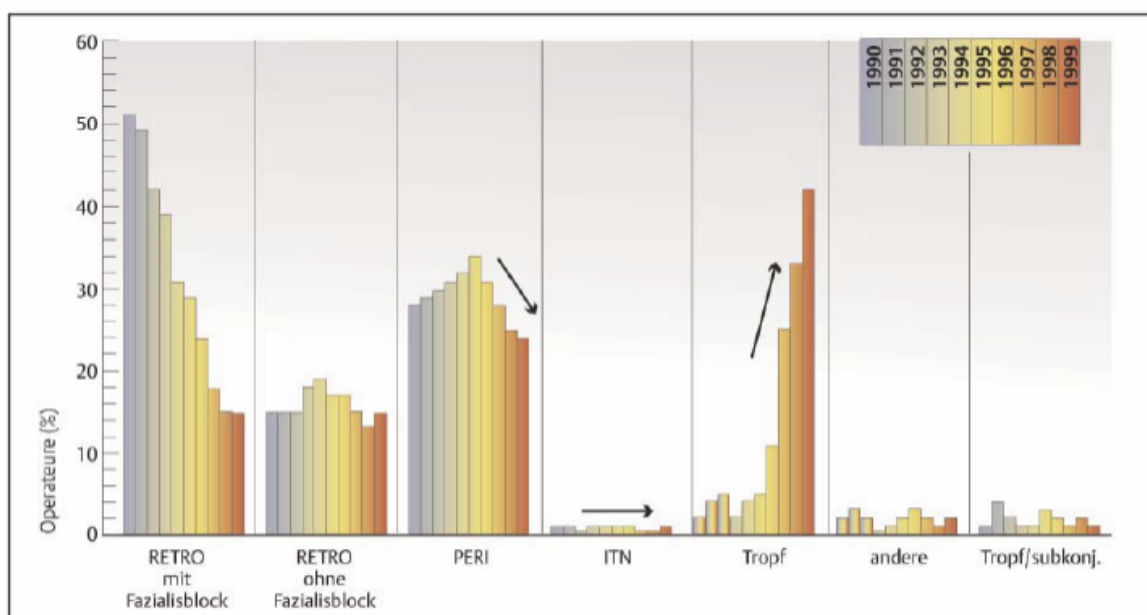


Abbildung 5: Entwicklung der prozentualen Verteilung des bevorzugten Anästhesieverfahrens (RETRO = Retrobulbäranästhesie, PERI = Peribulbäranästhesie, ITN = Intubationsnarkose) bei der Kataraktoperation nach Umfragen bei Mitgliedern des größten US-amerikanischen Augenchirurgenverbands, der American Society of Cataract and Refractive Surgery. Bei Anwendung einer Tropfenanästhesie wurde diese von 81 % der Befragten mit einer gleichzeitigen intrakameralen Lidocaingabe kombiniert.

Quelle: Van Aken, Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Regionale Schmerztherapie (ISBN: 978-3-13-795403-3), © 2010 Georg Thieme Verlag KG, Seite 529

Jeder Eingriff am Auge führt zu einer Reizung der lokalen Nozizeptoren, wodurch die Entstehung von Schmerzen hervorgerufen wird [113]. Dabei handelt es sich bei der Kornea um polymodale Nozizeptoren, die durch mechanische, thermische und chemische Auslöser gleichermaßen gereizt werden [89]. Es besteht in der Regel eine Proportionsempfindlichkeit, d.h. die Nozizeptoren leiten so lange Schmerzsignale weiter, wie der auslösende Schmerzreiz anhält [6].

Dabei ist bei einer Keratoplastik entscheidend, dass vor allem die kornealen Äste des subepithelialen und tiefen Plexus, die vom Nervus ophthalmicus (erster Ast des Nervus trigeminus/fünfter Hirnnerv)

innerviert werden (Kapitel 2.1) [33], eine ausreichende Analgesie erfahren. Dies kann mit einer Tropfen- bzw. Oberflächenanästhesie sowie durch eine Parabolbäranästhesie durch Blockade der Nozizeptoren erreicht werden [119]. Alternativ kann durch eine Allgemeinanästhesie die Verarbeitung der von den Nervenfasern des Nervus ophthalmicus fortgeleiteten Schmerzreizen im Zerebrum ausgeschaltet werden [102].

Je nach ophthalmochirurgischem Eingriff sind inzwischen zahlreiche Möglichkeiten für eine adäquate Schmerzausschaltung etabliert. Prinzipiell werden sowohl die kurzfristig wirksame Oberflächenanästhesie (Tropfenanästhesie) der Konjunktiva und Kornea, die in Form einer Tropfen- oder Gelapplikation verabreicht wird und mit einer intrakameralen Anästhesie kombiniert werden kann als auch die Infiltrations- und Leitungsanästhesie der Lider besonders häufig eingesetzt [119]. Darüber hinaus gibt es die subkonjunktivale Anästhesie, die Subtenonanästhesie, die Retrobulbäranästhesie und die Parabolbäranästhesie als injektive Verfahren [119]. Ist zusätzlich eine Sedierung des Patienten erforderlich oder zusätzlich eine Ausschaltung von Temperatur- oder Berührungsempfinden sowie Bewegungen gewünscht, kann ein allgemeinanästhesiologisches Verfahren, meist in Form einer Intubationsnarkose (ITN), angewandt werden [119].

Bei der Auswahl des Anästhesieverfahrens sollte immer nach der größtmöglichen Patientensicherheit entschieden werden. Während eine ITN sowohl bei der pKPL als auch DMEK Anwendung findet, sollte die Tropfen- und Parabolbäranästhesie nur bei der DMEK durchgeführt werden [156]. Darüber hinaus gibt es je nach Eingriff auch Erfordernisse oder medizinische Gründe, die eine bestimmte Anästhesieform notwendig machen [119]. Vorteil einer Allgemeinanästhesie ist das perioperative Monitoring des Patienten mit stets abrufbaren Kreislauf- und Beatmungsparametern [102]. Da der Patient bei dieser Methode schläft, kommt sie hauptsächlich bei Angstpatienten, Kindern oder Patienten mit eingeschränkter Kognition zum Einsatz [119].

Da in der vorliegenden Arbeit die Tropfen-, Parabolbär- und Allgemeinanästhesie analysiert wurden, wird im Folgenden auch nur auf diese Anästhesieformen und das entsprechende perioperative Prozedere im Rahmen einer DMEK näher eingegangen.

2.6 Allgemeinanästhesie

Die Durchführung der sogenannten Vollnarkose sollte beim Patienten eine Hypnose, also einen Bewusstseinsverlust mit anterograder Amnesie, aber auch eine Analgesie und eine Relaxierung der Skelettmuskulatur erreichen [156], wobei es dabei folgende Möglichkeiten gibt: Zum einen sind Inhalationsnarkotika verfügbar, die über einen endotracheal liegenden Tubus oder eine Larynxmaske gasförmig verabreicht werden, zum anderen stehen auch Injektionsnarkotika, die über einen peripheren venösen Zugang verabreicht werden, zur Verfügung. Nach heutigem Standard wird in der Regel eine balancierte Narkose angewandt, die eine Kombination aus Injektions- und Inhalationsnarkotika darstellt

[67]. Es kommen hochpotente Opioide und Muskelrelaxanzien zum Einsatz, wobei durch die Kombination geringere Einzeldosen notwendig sind und dadurch Nebenwirkungen geringer ausfallen [67]. Bei der balancierten Anästhesie wird die Einleitung per Injektion von meist Propofol, Ketamin oder Barbituraten begonnen und zur Aufrechterhaltung Inhalationsanästhetika (Flurane), Opioide (Fentanyl) und Muskelrelaxanzien (Mivacurium) gegeben [52]. Nachfolgend wird auf die zuletzt genannten Medikamentengruppen etwas näher eingegangen. Die Inhalations- und Injektionsnarkotika werden in den Kapiteln 2.6.1 „Intubationsnarkose“ und 2.6.2 „Totale intravenöse Anästhesie“ näher besprochen.

Hauptvertreter der Hypnotika sind wesentlich die Benzodiazepine, deren Wirkung abhängig von der Dosierung anxiolytisch, anterograd amnestisch, zentral muskelrelaxierend und antikonvulsiv ist [110]. Sie haben daher keinen analgetischen Effekt [103]. Sie werden im Rahmen der Prämedikation zur Anxiolyse eingesetzt [103]. Aufgrund der Lipophilie sind sie sehr gut wirksam und können die Blut-Hirn-Schranke gut passieren [103]. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen die Kumulation der Metabolite bei zu hoher Dosierung und die schnell einsetzende Abhängigkeit [103]. Bei einer Monointoxikation können Kohle oder Laxanzien verabreicht werden [59].

Unter den Opioiden werden Substanzen zusammengefasst, die Liganden der Opioidrezeptoren sind und in ihren Eigenschaften dem Morphin ähneln [146]. Je nach Rezeptor, an den das Opioid bindet, entsteht bei reinen Agonisten am μ -Rezeptor ein stark analgetischer Effekt [130]. Unerwünschte Wirkungen bei der Gabe sind eine Zunahme des Muskeltonus der glatten Muskulatur sowie eine Atemdepression, ein emetischer Effekt, ein möglicher Anstieg des Hirndrucks sowie Entzugssymptome nach zu raschem Absetzen [15].

Muskelrelaxanzien (Hauptmediator Acetylcholin) reduzieren den Muskeltonus, wobei zunächst kleine und erst im Verlauf große Skelettmuskeln ausgeschaltet werden [121]. Dadurch erleichtern sie die Intubation [117], weshalb sie meist zur Narkoseeinleitung verabreicht werden. Jedoch sollten sie nur gegeben werden, wenn bereits die Möglichkeit zur Beatmung besteht, da nach deren Gabe die Skelettmuskulatur ausgeschaltet ist und die Atmung zum Erliegen kommt [117]. Am Auge geht damit weniger Druck von außen auf den Bulbus durch die entspannten äußeren Augenmuskeln einher, wodurch das Risiko für VAT sinkt [43]. Aufgrund der bei der Gabe des depolarisierenden Muskelrelaxanz Succinylcholin entstehenden anhaltenden Depolarisation, steigt der Tonus auf die äußeren Augenmuskeln mit einem einhergehenden erhöhten Risiko für VAT, weshalb depolarisierende Muskelrelaxanzien bei Augenoperationen eher nicht verwendet werden [69]. Daher werden in der Ophthalmochirurgie die nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien wie Mivacurium, Atracurium, Pancuronium, Rocuronium und Vecuronium bevorzugt [117].

2.6.1 Intubationsnarkose

Der Begriff Intubationsnarkose setzt voraus, dass der Patient bei der Allgemeinanästhesie intubiert wird und dass der Tubus durch die Glottis entsprechend endotracheal zu liegen kommt. Die Intubationsnarkose stellt den besten Aspirationsschutz dar und sollte immer bei Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen gewählt werden [38].

Endotrachealtuben (Abbildung 6) sind biegsame Kunststoffröhren mit Manschetten (Cuff), die nach erfolgreicher endotrachealer Lage mit der Blockerspritze aufgeblasen werden. Dadurch wird der Tubus fixiert und die Trachea nach distal abgedichtet, weshalb eine Beatmung mit positivem Druck möglich ist und dadurch der Aspirationsschutz besteht [53].



Abbildung 6: Endotrachealtubus mit Cuff, der in Reklination des Kopfs bis in die Trachea vorgeschoben wird.

Quelle: Thieme.de, Ärzte in Weiterbildung, Magazin, Skills für den Klinikalltag, Archiv, Archiv 2016, Endotracheale Intubation

Mögliche Risiken einer Fehlintubation sind Hypoxie, Regurgitation von Magensaft, Verletzungen an Lippen, Zähnen oder Stimmbändern, reflektorische Laryngo- oder Bronchospasmen durch die Schleimhautreizung, Brady- oder Tachykardie durch eine Vagusreizung, sowie Halsschmerzen, Dysphagien, Pharyngitiden, Laryngitiden und Heiserkeit [27].

Als Inhalationsanästhetika kommen flüchtige Flüssigkeiten wie die Flurane oder Gase wie Distickstoffmonoxid und Xenon zum Einsatz [8]. Da die Inhalationsnarkotika gut steuerbar sind, werden sie meist zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie angewandt [28]. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen zeigen sich in einer möglichen positiven oder negativen Chronotropie und negativer Inotropie [107]. Durch die Inhalationsnarkose wird nicht mehr auf eine Hyperkapnie oder eine Hypoxie angesprochen, weshalb Inhalationsnarkotika eine Atemdepression hervorrufen können [107]. Des Weiteren verursachen die Flurane eine Vasodilatation mit einer möglichen Folge eines Hirndruckanstiegs [74].

2.6.2 Total intravenöse Anästhesie

Bei der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) wird initial ein Bolus injiziert und die Aufrechterhaltung mittels Perfusor gesteuert [120]. Durch die Injektion über einen Perfusor wird ein konstanter Plasmaspiegel erreicht [97]. Dadurch können auch Narkotika mit kurzer Halbwertszeit gewählt werden, weil die Narkosetiefe zügig an den Bedarf angepasst werden kann und sehr gut steuerbar ist [120].

Zu den Injektionsanästhetika zählen die Barbiturate, Etomidat, Ketamin und Propofol. Bei guter Lipophilie zeigen die Injektionsanästhetika einen schnellen Wirkungseintritt nach 20 bis 60 Sekunden, jedoch auch eine kurze Wirkdauer [120]. Daher sind sie mit Ausnahme von Propofol schlecht steuerbar und werden primär zur Narkoseeinleitung angewendet [62].

Barbiturate wirken in Abhängigkeit von der Dosierung sedativ, hypnotisch und narkotisch, jedoch nicht analgetisch oder muskelrelaxierend [39]. Unerwünschte Wirkungen sind eine kardiovaskuläre Depression, eine Atemdepression, eine Zunahme des Vagotonus, sowie eine mögliche Kumulation der Metabolite [39].

Etomidat wirkt hypnotisch, aber nicht muskelrelaxierend oder analgesierend. Es hat eher hypertensive Effekte, weshalb eine Kardiodepression nicht vorkommt [36].

Ketamin wirkt analgetisch und führt eine Amnesie mit Bewusstseinsverlust herbei. Es steigert den Blutdruck und aktiviert den Sympathikus [42]. Weitere Wirkungen sind eine mögliche Atemdepression sowie gesteigerte Abwehrreflexe des Pharynx und des Larynx.

Propofol führt zu einem angenehmen Einschlafen und Aufwachen bei ansonsten hypnotischer, jedoch nicht analgetischer Wirkung [154]. Es wird zur Narkoseeinleitung und wegen seiner guten Steuerbarkeit auch für die Aufrechterhaltung der Narkose verwendet [154]. Unerwünschte Wirkungen sind eine mögliche Atemdepression bis hin zur Apnoe, die negative Inotropie sowie die lokalen Schmerzen in Form eines Brennens bei der Injektion [154].

2.6.3 Narkoseverlauf

Zunächst wird die Präoxygenierung durchgeführt. Dazu wird eine Gesichtsmaske dicht auf das Gesicht gesetzt und der Patient für drei bis fünf Minuten mit reinem Sauerstoff beatmet [20], um eine Verbesserung der Apnoetoleranz zu erreichen (Zeit nach Einsetzen eines Atemstillstandes bis zum Abfall des Sauerstoffpartialdrucks). Im Anschluss wird zunächst das Opioid intravenös appliziert und danach das Hypnotikum. Die Beatmung wird mittels der Beutelmaske fortgeführt, wobei der Kopf überstreckt bleiben sollte. Sofern unter der Maskenbeatmung die Hebung und Senkung des Thorax sicher verifiziert werden können (Zuhilfenahme eines Pulsoxymeters), kann das Muskelrelaxans appliziert werden. Im nächsten Schritt folgt die Intubation und schließlich die Umstellung auf die maschinelle Beatmung mit den inhalativen Anästhetika [102].

2.6.4 Narkoseausleitung

Mit der Narkoseausleitung wird bei absehbarem Ende der Operation begonnen. Dabei ist die Kommunikation zwischen Operateur und Anästhesist wichtig. Sobald das Ende der Operation durch den Operateur abgeschätzt werden kann, sollte der Anästhesist informiert werden und dieser wiederum ab jenem Zeitpunkt keine langwirksamen Substanzen sowie keine Opioide oder Muskelrelaxanzien verabreichen. Dadurch kann ein Narkoseüberhang vermieden werden [120]. Gegen Ende der Operation sind die Hypnose und Relaxierung der Analgesierung deutlich unterzuordnen. In den letzten Minuten vor Operationsende, die durch den Operateur definiert und benannt werden müssen, sollten keine Hypnotika mehr eingesetzt werden und die Beatmung mit 100 % Sauerstoff erfolgen [61]. Die Extubation sollte dann erfolgen, wenn eine suffiziente Spontanatmung des Patienten zu erkennen ist sowie die Schutzreflexe des Patienten wiederhergestellt sind.

Einen Narkoseüberhang durch Opioide erkennt man durch ein normales bis erhöhtes Atemzugvolumen und eine verminderte Atemfrequenz [94]. Eine Antagonisierung kann mit Naloxon erfolgen. Ein Narkoseüberhang durch Muskelrelaxanzien zeigt sich durch eine flache und schnelle Atmung, wobei der Patient auch häufig unruhig ist. Die Muskelfunktion ist reduziert, sodass der Patient die Augen nur schwer öffnen kann [134]. Eine Antagonisierung der Muskelrelaxanzien kann mit Neostigmin oder Pyridostigmin erfolgen und sollte immer mit der Gabe von Atropin kombiniert werden, um mögliche Wechselwirkungen zu vermeiden. Sugammadex kann zur Antagonisierung bei der Verwendung von Rocuronium oder Vecuronium verwendet werden [106]. Bei einem Überhang durch Hypnotika kommt es zu einem verminderten Atemzugvolumen bei jedoch gesteigerter Atemfrequenz. In diesem Fall sollte zusätzlich eine Beatmung erfolgen [73]. Nach der Extubation erfolgt die Phase der postoperativen Versorgung im Aufwachraum.

2.7 Parabolbäranästhesie

Die Parabolbäranästhesie zählt zu den Infiltrationsanästhesien. Sie wurde in den 1980er-Jahren von der Retrobulbäranästhesie her weiterentwickelt, da sich bei der Durchführung einer Retrobulbäranästhesie häufig schwere Komplikationen zeigten. Als Ziel der Parabolbäranästhesie gilt es die afferenten und efferenten Äste der sensiblen und motorischen Äste des Nervus ophthalmicus (erster Ast des Nervus trigeminus, Hirnnerv V) und des Nervus maxillaris (zweiter Ast des Nervus trigeminus, Hirnnerv V) in einem großen Bereich der Orbita zu analgesieren. Dabei ist je nach verwendetem Lokalanästhetikum ein Wirkeintritt nach 10 bis 20 Minuten zu erwarten. Die Intention dieser Technik ist die sichere Injektion außerhalb des Muskelkonus [119].

Die Injektionstechnik wurde 1994 erstmalig durch Davis und Mandel beschrieben, wobei zwei Injektionen durchgeführt werden [31]: die erste Injektion erfolgt temporal unten, die zweite Injektion nasal oben jeweils transkutan durch das Ober- und Unterlid (Abbildung 7).

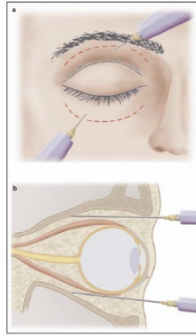


Abbildung 7: Injektionsorte bei Durchführung einer Parabulbäranästhesie.

a) Vorderansicht; transpalpebrale Injektion temporal unten und nasal oben (rechtes Auge)

b) Seitenansicht: Injektionen außerhalb des orbitalen Muskelkonus

Quelle: Van Aken, Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Regionale Schmerztherapie (ISBN 978-3-13-795403-3), © 2010 Georg Thieme Verlag KG, Kapitel 15, Seite 540

Alternativ ist auch eine transkonjunktivale Injektion durch Abziehen des Lides mit dem Finger möglich. Bei beiden Injektionsarten sollte der Bulbus in Primärposition stehen und der Patient geradeaus schauen [155]. Um sicher außerhalb des Muskelkonus zu bleiben, sollte die Injektionskanüle parallel zum Orbitaboden vorgeschoben werden, sodass das Lokalanästhetikum retroäquatorial injiziert werden kann [155]. Je nach Belieben oder bei unzureichender Analgesie kann die Injektion wiederholt werden. Es werden abgestumpfte Kanülen mit einer Länge zwischen 20 und 30 mm verwendet, wobei in den letzten Jahren ein Trend eher zur Verwendung kürzerer Nadeln (unter 22 mm Länge) zu verzeichnen ist [155]. Dabei empfiehlt es sich die Öffnung des Kanülenschliffs zum Bulbus hin auszurichten, um möglichst eine Skleraperforation zu vermeiden [37]. Neuerdings wird von Davis und Mandel berichtet, dass lediglich eine Injektion temporal unten ausreichend ist für den analgesierenden Effekt. Sollte die Wirkung wider Erwarten nicht ausreichend sein, kann mittels einer zweiten Injektion nasal unten (hier explizit nicht oben) ergänzt werden. In letzter Zeit wird zunehmend empfohlen auf die nasal obere Injektion zu verzichten, da durch ein größeres Volumen der ersten Injektion eine ausreichende Analgesierung festgestellt wurde und somit das Risiko für Komplikationen im Rahmen der zweiten Injektion (z.B. höherer Druck auf den Bulbus mit intraoperativer VAT) reduziert wird [34]. Das Lokalanästhetikum wird sehr nahe am Operationsfeld injiziert, wodurch es zu einer Diffusion an die Rezeptoren der sensiblen nervalen Strukturen kommt und die Blockade der Nozizeption erreicht wird [84]. Sobald das Anästhetikum injiziert wurde, nimmt der intraokuläre Druck zu. Es kommt zur Volumenreduktion der okulären Kompartimente [19] und gesteigerter Penetration des Lokalanästhetikums. Bei erfolgreicher Injektion tritt eine Oberlidptosis ein [150].

Als Injektionslösung empfiehlt sich ein Gemisch von 10 ml, das aus 0,75%igem Bupivacain (Carbostesin) und 2%igem Lidocain (Xylocain) in einem Mischungsverhältnis von 1 zu 1,5 hergestellt werden sollte. Dabei sind die Injektionsvolumina nur Richtwerte, die individuell angepasst werden müssen [119]. Post injectionem ist eine kurze Kompressionsphase zu empfehlen, wofür z.B. ein Honan Ballon (Abbildung 8) verwendet werden kann.



Abbildung 8: Honan-Balloon für die Kompressionsphase nach Injektion der Parabolbulbäranästhesie, Einstellung des Drucks auf ca. 30 mmHg für eine Dauer von etwa 5 Minuten (Weigt, Spraul, & Weiss, 2003).

Quelle: <https://altomed.com/product/honan-balloon-complete/> (30.09.2022)

Zu den Komplikationen im Rahmen der Para- bzw. Retrobulbäranästhesie zählen die Hämatombildung [46] oder die Bulbusperforation [9] und systemische Komplikationen, wie das Risiko einer intraarteriellen Injektion in die Arteria ophthalmica mit retrogradem Fluss in die Arteria carotis interna, das Risiko einer direkten subarachnoidalen Injektion oder Diffusion mit Übertritt in das Kompartiment des zentralen Nervensystems (ZNS) und vasovagale oder allergische Reaktionen [68]. Deshalb kann bei perioperativ auftretenden Komplikationen eine akute und schnelle interdisziplinäre Behandlung des Patienten notwendig werden. Sofern das Lokalanästhetikum bei der Retrobulbäranästhesie in den Liquorraum gelangt, kann es von dort aus in den Hirnstamm diffundieren, was unbehandelt letale Folgen hätte [18].

Darüber hinaus können die verwendeten Lokalanästhetika verschiedene Nebenwirkungen haben [80]. Dies können am kardialen System eine induzierte Bradykardie, Störungen der kardialen Erregungsausbreitung und -weiterleitung, eine Asystolie oder die direkte Vasodilatation sein. Am ZNS bewirken die Lokalanästhetika primär Exzitationen und Krämpfe sowie im Verlauf dann eine Depression der zentralnervösen Aktivitäten mit der Möglichkeit eines Atemstillstandes [80].

Weitere klinische Zeichen einer möglichen systemischen Reaktion auf die Lokalanästhetika sind geistige Verwirrung bis hin zur Bewusstlosigkeit. Bei subarachnoidaler Penetration kann es zur extraokulären Parese oder Amaurose des Partnerauges kommen. Darüber hinaus sind fokale neurologische Zeichen wie eine Aphagie oder Hemi- oder Paraplegie, Übelkeit, Erbrechen, eine Dysphagie sowie eine plötzliche kardiale Instabilität mit Dyspnoe oder Atemdepression bis hin zur Apnoe möglich [80].

Die Retro- und Parabolbulbäranästhesie können auch ein Auslöser für eine ischämische postoperative Komplikation sein. Durch beide Infiltrationsanästhesien steigt das Risiko für eine verminderte Durchblutung der Netzhaut und der Papille. Es kann eine transitorische Visusreduktion durch die lokale Durchblutungsminderung verursacht werden [83]. Dieses Risiko ist besonders hoch bei einer

generalisierten Angiosklerose, bei einer eingeschränkten papillären oder retinalen Autoregulation – wie bei einem primär chronischen Offenwinkelglaukom oder bei einer bereits vorher existierenden Reduktion des Perfusionsdrucks, z.B. durch stenosierende Gefäßprozesse der Carotis-interna oder Arteria ophthalmica. Sind entsprechende Vorerkrankungen bekannt, sollte auf ein geringeres Injektionsvolumen des Lokalanästhetikums geachtet werden [83].

Unter den bei der Parabulbäranästhesie verwendeten Substanzen gibt es Medikamente mit vasodilatatorischen Eigenschaften, wie Lidocain und Medikamente mit vasokonstriktorischen Eigenschaften, wie Bupivacain oder Ropivacain. Durch die Vasokonstriktion wird die Dauer der nozizeptorischen Blockade verlängert, weil die Resorption des Lokalanästhetikums deutlich verlangsamt wird und das Lokalanästhetikum länger diffundieren kann. Dadurch ist bei Zusatz eines Vasokonstriktors das Risiko für eine systemische Toxizität herabgesetzt [51]. Dies kann man sich bei Lokalanästhetika mit vasodilatatorischen Eigenschaften und damit kürzerer Wirkdauer zu Nutze machen, um die Wirkzeit zu verlängern.

2.8 Oberflächenanästhesie

Durch eine Oberflächenanästhesie (auch Tropfenanästhesie) kann eine sichere Analgesie der Kornea und der Konjunktiva erreicht werden [5]. Zudem werden unerwünschte reflektorische Bewegungen reduziert [5]. Typische Anwendungen für die Tropfenanästhesie sind diagnostische Maßnahmen, bei denen Untersuchungsgeräte direkt an der Augenoberfläche angesetzt werden, wie z.B. die Applanationstonometrie. Darüber hinaus kommt die Oberflächenanästhesie bei Fremdkörper- oder Hornhautfadenentfernungen, intravitrealen Injektionen und mittlerweile auch Kataraktoperationen und DMEK zum Einsatz.

Zur Durchführung der Tropfenanästhesie wird das Lokalanästhetikum im Aufblick und gleichzeitiger Rückwärtsbeugung des Kopfes in den Bindehautsack des inferioren Fornix appliziert, wobei das Unterlid mit einem Tupfer nach unten gezogen werden sollte und damit eine größere Auffangfläche für den Tropfen erzielt wird [23] (Abbildung 9). Dabei sollte ein Kontakt des Tropfbehältnisses mit den Wimpern zur Verhinderung einer Kontamination vermieden werden [144]. Zur Wahrung der Sterilität empfiehlt es sich bei Operationen sterile wässrige Lösungen in Einmalampullen (Opthiolen) zu verwenden. Der erste applizierte Tropfen kann ein Brennen verursachen. Sobald sich der erste Tropfen ausreichend mit dem Tränenfilm verbunden und durch weitere Lidschläge über Kornea und Konjunktiva verteilt hat, sollten nachfolgend applizierte Tropfen nicht mehr brennen [23]. Die verwendeten Substanzen wirken nach etwa 30 bis 60 Sekunden und haben eine Wirkdauer von etwa 20 bis 30 Minuten [23].

Die Konzentration des Lokalanästhetikums ist am Ort der Applikation am größten. Entsprechend der Lipophilie und in Abhängigkeit des pK_a -Wertes (Stoffkonstante für die Stärke einer Säure) verteilt sich

das Lokalanästhetikum nach der Applikation entlang eines Konzentrationsgefälles und wird schnell resorbiert. Die Absorption ins umliegende Gewebe hängt mitunter vom Perfusionszustand des Gewebes ab [148]. Aufgrund der eher kleinen Schleimhautoberfläche ist es unwahrscheinlich, dass toxische Dosen systemisch aufgenommen werden [88].

Die Wirkung von Lokalanästhetika beruht auf der Blockade von Natriumkanälen, sodass der Natriumeinstrom zur Auslösung des Aktionspotenzials verhindert wird, welches die Schmerzweiterleitung in Gang setzen würde [64]. Da sich die Bindungsstelle des Lokalanästhetikums am Natriumkanal an der Zellinnenseite befindet und das Lokalanästhetikum erst durch die Zellmembran muss, ist eine Lipophilie Voraussetzung [64].

Chemisch kann man Lokalanästhetika in Ester- und Amidtypen unterscheiden. Bei den Lokalanästhetika vom Estertyp ist das Procain besonders zu erwähnen, da es wegen seiner Potenz von 1,0 für alle anderen Lokalanästhetika als Referenzanästhetikum betrachtet wird.



Abbildung 9: Durchführung einer Tropfenanästhesie: Aufblick des Patienten und Reklination des Kopfes wobei das Unterlid mit einem Tupfer nach unten gezogen wird

Quelle: Aus „Limbus basale versus Fornix basale Trabekulektomie und Limbus basale tiefe Sklerektomie: Eine retrospektive Studie in Greifswald“ von Maria Woratz, Seite 10 Eigentum des Archivs der Greifswalder Augenklinik aus dem Jahr 2008

Neben dem Procain sind folgende häufig in der Oberflächenanästhesie verwendete Substanzen vom Estertyp [17]:

- Oxybuprocain
- Proxymetacain

Die Lokalanästhetika vom Amidtyp werden hepatisch verstoffwechselt [151]. Wesentliche Vertreter in der Oberflächenanästhesie sind [60]:

- Lidocain (Xylocain 2 % Gel)
- Mepivacain (Scandicain 1 % Injektionslösung)

Die genannten Substanzen wirken vasodilatatorisch, weshalb es nach der Applikation zu einer vermehrten Injektion der Konjunktiven (Hyperämie) kommen kann [116]. Da die Nozizeption der Konjunktiva und der Kornea nach Applikation des Oberflächenanästhetikums blockiert ist, muss zur

Vermeidung einer Epithelverletzung auf einen Lidschluss geachtet bzw. ein Verband angebracht werden [119].

Oxybuprocain hat in der Oberflächenanästhesie der Ophthalmologie eine weite Verbreitung gefunden, weil es einen schnellen Wirkungseintritt und eine ausreichende Wirkungsdauer bei 0,4%iger Lösung besitzt. Darüber hinaus führt es nicht zu einer Gefäßerweiterung [115].

Ansonsten sind systemische Nebenwirkungen der synthetischen Oberflächenanästhetika sehr selten. Jedoch können sie epithelschädigend wirken, da es nach kurzzeitig wiederholter lokaler Anwendung zu einer ödematösen Zellauflockerung des Epithels kommt [99]. Der Epithelschaden geht mit einer punktförmigen bis diffusen Trübung der Hornhautoberfläche bis hin zu einer schweren Keratopathie mit Narbenbildung (Keratitis neuroparalytica) einher, wobei dieser Effekt bei der Anwendung von 0,4%igem Proxymetacain und Oxybuprocain gering ist [40].

Die zur Oberflächenanästhesie eingesetzten Lokalanästhetika vom Amidtyp haben in der Regel eine gute Verträglichkeit. Lediglich durch zugesetzte Konservierungsmittel (häufig Benzalkoniumchlorid) kann eine allergische Reaktion ausgelöst werden. Bei den Oberflächenanästhetika vom Estertyp (Procain, Tetracain) treten eher allergische Reaktionen durch die im Stoffwechsel entstehende Paraaminobenzoensäure auf. Meist kommt es jedoch lediglich zu einer Bindehautkongestion mit Chemosis, die keine Applikation eines Antihistaminikums erforderlich machen [100].

2.9 Auswahl der Anästhesieform

Allen unter 2.6, 2.7 und 2.8 genannten Verfahren ist gemein, dass in der präoperativen Phase – abhängig sowohl vom Patientenwunsch als auch von dessen Allgemeinzustand als auch von den Anforderungen des Eingriffs durch den Ophthalmologen und den Anästhesisten – eine Abwägung über das am ehesten geeignete anästhesiologische Verfahren vorzunehmen ist. Dazu zählen die körperliche Untersuchung zur Feststellung der Operationsfähigkeit sowie die hinreichende Aufklärung des Patienten über den Anästhesie- und Operationsablauf und mögliche Risiken bzw. Folgen.

Wichtig ist die ausführliche Kommunikation mit den Patienten. Für viele ist die Vorstellung einer Operation am Auge der Auslöser für einen Angstzustand. Häufig können solche Patienten durch ein diesem Zustand in Empathie und Zeit angepasstes Aufklärungsgespräch insoweit beruhigt werden, dass sie keine Angst mehr vor der bevorstehenden Operation zeigen und sich entsprechend gegen die Allgemeinanästhesie aber für ein lokalanästhesiologisches Verfahren entscheiden. Gegebenenfalls könnte unterstützend eine anxiolytische Prämedikation verabreicht werden [71].

Grundsätzlich gilt es zu beachten, dass die verschiedenen anästhesiologischen Verfahren zu unterschiedlichen Patientenzuständen führen. So ist die Anxiolyse des Patienten mittels einer Allgemeinanästhesie am ehesten gewährleistet [81], da der Patient dann medikamentös in einen

hypnotischen und anterograd amnestischen Zustand versetzt wird. Entsprechend kann er den intraoperativen Abläufen nicht folgen und kann durch Einflüsse von außen nicht weiter getriggert werden [102]. Sollte der Patient z.B. an einer Agoraphobie leiden, könnte das sterile Abdecktuch über dem Patienten eine Panikattacke hervorrufen. Bei anderen Patienten könnten z.B. akustische Phänomene im Operationssaal eine Angststörung provozieren. In solchen Fällen wäre durch die Allgemeinanästhesie sichergestellt, dass der Patient nicht unruhig werden kann. Damit wäre gewährleistet, dass das Risiko für intraoperative Komplikationen nicht durch einen unruhigen Patienten hervorgerufen werden kann.

Hingegen wird bei den lokalanästhesiologischen Verfahren nur eine Blockade der sensiblen Wahrnehmung (Analgesie) erreicht. Die motorische Funktion bleibt erhalten, sodass keine Bulbusakinesie vorliegt. Wird die DMEK in Tropfenanästhesie durchgeführt, ist eine gute Mitarbeit des Patienten von Nöten. Der Patient muss gut fixieren und seine Bulbusmotilität kontrollieren können [65]. Nur dann ist der Eingriff in einer Oberflächenanästhesie möglich und dem Patienten und Operateur zumutbar [65]. Bei nervösen, panischen oder psychisch instabilen Patienten kann die Gabe von anxiolytischen oder leicht sedierenden Medikamenten hilfreich sein. Bei Kindern oder Patienten mit Spontannystagmus, Demenz oder Ruhetremor sollte die Indikation für die Tropfenanästhesie sehr streng gestellt werden oder um von vornherein die größte Patientensicherheit zu wahren der Eingriff in Allgemeinanästhesie durchgeführt werden [75]. Bekannte Allergien oder Krampfleiden stellen Kontraindikationen für die Anwendung von Lokalanästhetika dar [79]. Sollte aufgrund okulärer Begleiterkrankungen die Fixation erschwert sein (z.B. bei retinalen Dystrophien oder Degenerationen, fortgeschrittenes Glaukom), wäre zur Gewährleistung der intraoperativen Sicherheit die Parabulbäranästhesie der Tropfenanästhesie vorzuziehen [66].

Neben der Mitarbeit des Patienten spielt auch die Erfahrung des Operateurs eine große Rolle für den sicheren Ablauf des Eingriffs [141]. In der vorliegenden Studie wurden die Patienten nur von Ärzten operiert, die eine langjährige Erfahrung bezüglich der Hornhautchirurgie hatten. Für lernende Ärzte besteht die größte Sicherheit bei einer Allgemeinanästhesie, da die Abläufe gegebenenfalls noch nicht routiniert sind und entsprechend die Dauer des Eingriffs zunehmen kann. Zwar bedingt dies eine längere Inhalation oder Injektion der Anästhetika mit dadurch steigenden Konzentrationen und damit einhergehenden stärker möglichen systemischen Reaktionen, aber da der Patient sediert ist, kann er bei zunehmender Dauer des operativen Eingriffs nicht unruhig werden [119]. In der Folge sind intraoperative Komplikationen durch Nervosität oder reduzierte Compliance ausgeschaltet und der Operateur kann sich besser konzentrieren [56].

Hinsichtlich der Invasivität des gewählten anästhesiologischen Verfahrens ist die Oberflächenanästhesie sicherlich die am wenigsten invasive und damit schonendste Methode [157]. Durch die lokale Verabreichung der Tropfenanästhetika wird in der Regel keine systemische Reaktion im Sinne einer unerwünschten Arzneimittelwirkung erreicht [41]. Nach der Gabe von Lidocain sind jedoch

pupillenerweiternde Effekte beschrieben [25]. Claesson et al. konnten dabei zeigen, dass topisch gegebenes Lidocain in unterschiedlichen Dosierungen und bei verschiedenen pH-Werten am Empfängerauge eine unterschiedlich stark ausgeprägte Mydriasis hervorruft, was man sich mitunter bei der Kataraktoperation zu Nutze machen kann [25]. Für die Durchführung der DMEK sollte jedoch eine enge Pupille vorliegen. Bei der Parabulbäranästhesie wird das Anästhetikum nicht appliziert, sondern transkutan durch die Lidhaut parabulbär injiziert [155]. Die Injektion wird von vielen Patienten als unangenehm empfunden, vor allem wenn sich immer mehr Anästhetikum neben dem Bulbus verteilt. Darüber hinaus können bei der parabulbären Injektion auch die unter Kapitel 2.7 beschriebenen Komplikationen oder Risiken eintreten, die eventuell eine Erweiterung des Eingriffs oder zusätzliche Maßnahmen erfordern [131]. Unter diesen Umständen stellt die Parabulbäranästhesie ein invasiveres und risikoreicheres Verfahren als die Tropfenanästhesie dar. Bei den Patienten dieser Studie, die den Eingriff in Parabulbäranästhesie bekamen, wurde stets eine periphere Venenverweilkanüle (pVK) angelegt. Zwar kam dies in der vorliegenden Arbeit nicht vor, dennoch kann die Anlage einer peripheren Venenverweilkanüle zu unerwünschten Wirkungen wie einer Armvenenthrombose führen [122]. Auch unter Berücksichtigung dieses Gesichtspunkts stellt die Parabulbäranästhesie ein invasiveres Verfahren als die Tropfenanästhesie dar, bei der Patienten in der vorliegenden Studie gänzlich ohne pVK-Anlage auskamen. Darüber hinaus wird der Patient mit der pVK im Rahmen der Parabulbäranästhesie meist nur aus reiner Vorsichtsmaßnahme, falls intraoperativ schnell gehandelt werden müsste, versorgt. In der Regel erfolgt keine Medikamentengabe über die pVK [155]. Dies führt in der Praxis häufig dazu, dass die Sinnhaftigkeit der pVK-Anlage von den Patienten hinterfragt wird und ab und zu wenig Toleranz aufgezeigt wird.

Das invasivste Anästhesieverfahren ist sicherlich die Allgemeinanästhesie. Neben der Anlage peripherer Gefäßzugänge wird die Invasivität zusätzlich durch das Einbringen des Tubus oder der Larynxmaske gesteigert [4]. Damit eine Intubation überhaupt toleriert wird, müssen in der Regel vorab medikamentös die Schutzreflexe ausgeschaltet werden [4]. Durch den Einsatz einer Larynxmaske oder der endotrachealen Intubation können dadurch bedingte Komplikationen oder Risiken auftreten (Hustenreiz, Dysphagie, Verletzungen von Zähnen oder an der Zunge) [49]. Zudem können im Rahmen der Allgemeinanästhesie systemische Nebenwirkungen durch die verabreichten Narkotika auftreten, woraufhin auch nach dem Eingriff im Aufwachraum der Patient noch hinsichtlich seiner Vitalparameter überwacht werden muss [4]. Neben einer Überhangreaktion der verwendeten Narkotika mit entsprechender kardialer oder Atemdepression können auch Übelkeit oder Erbrechen bzw. bei schweren Verläufen eine maligne Hyperthermie die Folge sein [54].

Je nach gewähltem anästhesiologischem Verfahren wirken die Anästhetika unterschiedlich schnell bzw. lange. Dabei können bei der Oberflächenanästhesie die Lokalanästhetika zielgerichtet direkt am Operationsfeld gegeben werden [66]. Hingegen muss bei einer Parabulbäranästhesie abgewartet werden, bis das Lokalanästhetikum entsprechend diffundiert und dadurch die Analgesie erfolgreich hergestellt

ist [34]. Bei der Allgemeinanästhesie werden nicht die Nozizeptoren der sensorischen Schmerzweiterleitung blockiert, sondern die Schmerzwahrnehmung in den entsprechenden zentralen schmerzverarbeitenden Systemen ausgeschaltet [4]. Entsprechend kann durch die zentrale Blockade der Schmerzwahrnehmung der längste analgetische Effekt erreicht werden [81], wohingegen bei einer Oberflächenanästhesie gegebenenfalls nach 15 bis 20 Minuten das Lokalanästhetikum nachgegeben werden muss [41]. Das Erreichen der sicheren Analgesie durch Tropfenanästhetika, sodass der Patient schmerzfrei operiert werden kann, wird durch deren Auswaschen durch den Tränenfilm erschwert [66]. Durch das Auswaschen haben die Analgetika eine kürzere Kontaktzeit mit den zu operierenden Strukturen und folglich auch mit den sensorischen Nozizeptoren, wodurch sich die analgetische Potenz verringert [147]. Dieser Effekt lässt sich durch eine höhere Viskosität des Lokalanästhetikums steigern. Gibt man z.B. ein gelartiges Oberflächenanästhetikum auf das Auge, wird das Auswaschen durch den Tränenfilm verzögert, wodurch die Kontaktzeit des Analgetikums mit der Konjunktiva und der Kornea verlängert wird und die lokale Konzentration entsprechend zunimmt [133]. Entsprechend ist auch die analgetische Potenz erhöht und ein Nachtropfen oder -gelen nicht direkt notwendig [133].

Wie in jeder Fachrichtung gibt es auch in der Augenheilkunde Faktoren, die bei der ophthalmologischen Anästhesie berücksichtigt werden müssen:

Davon ist ein grundlegender Faktor der intraokulare Druck, der für den Operateur idealerweise in einem Bereich von 10 bis 20 mmHg liegen sollte [104]. Jedoch kann es durch eine ungünstige Lagerung des Patienten mit Behinderung des venösen Abstroms, sowie durch eine Hyperkapnie, Husten oder Pressen und Würgen zum Anstieg des intraokularen Drucks kommen. Umgekehrt können Anästhetika (z.B. Barbiturate und Propofol) den intraokularen Druck senken [104]. Von Ketamin sind dosisabhängig Anstiege und Abfälle des intraokularen Drucks beschrieben [111].

Als weiterer Faktor ist der okulokardiale Reflex nach Aschner zu nennen, bei dem es sich um einen trigeminovagalen Reflex handelt, der afferent über Ziliarnerven und das Ganglion ciliare zum sensorischen Kern des Nervus trigeminus und efferent über den Nervus vagus vermittelt wird. Mögliche Auslöser sind ein Zug an den äußeren Augenmuskeln, aber auch eine plötzliche Erhöhung des Augeninnendrucks oder eine Manipulation am Bulbus. Es kann zur Herzrhythmusstörungen kommen [35]. Folglich kann der okulokardiale Reflex unbehandelt zum Herzstillstand führen [35]. Daher sollte bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen eine Überwachung der Herzfrequenz während des Eingriffs sichergestellt sein.

Darüber hinaus können bei der Durchführung einer Anästhesie Komplikationen aufgrund von Prodromalsymptomen auftreten. Jeder Arzt, der eine Lokalanästhesie durchführt, muss die manuellen Fähigkeiten und technischen Voraussetzungen erfüllen, um Zwischenfälle zu beherrschen.

Häufig werden Benzodiazepine als Prämedikation zur Anxiolyse eingesetzt, was vasovagale Reaktionen reduziert [85]. Allerdings steigt dadurch die relative Krampfschwelle und bei kardial negativ inotropen Effekt kann es zur Verstärkung kardialer Nebenwirkungen kommen [85].

Zentralnervös wurden toxische Spiegel von Lokalanästhetika nur durch artifizielle Überdosierungen erreicht. Es kommt zu einer zu schnellen Resorption. Alternativ können toxische Wirkungen am ZNS durch eine intravasale Applikation hervorgerufen werden. Durch die Überdosierung steigt der freie Anteil des Lokalanästhetikums im Plasma [11].

Im Kopf-Hals-Bereich besteht eine sehr dichte Gefäßversorgung, weshalb die Lokalanästhetika dort rasch resorbiert werden. Bei einer intraarteriellen Injektion gelangt das Lokalanästhetikum ins Zerebrum, wodurch es bereits bei kleinen Dosen zu Komplikationen kommt. Bei intravenöser Injektion ist eine Flussumkehr mit ähnlichen Erscheinungen möglich [11]. Prodromalsymptome sind Taubheit, verwaschene Sprache und Geschmacksirritation durch die direkte Beeinflussung sensibler Nervenenden. Im Elektro-Enzephalogramm kann sich ein normales Muster oder bereits ein Krampfmuster zeigen [11]. Gelangt das Lokalanästhetikum in den Liquorraum, sind eine Hirnstammdepression mit einem Atemstillstand, Bewusstlosigkeit und Hypotension zu erwarten. Die zerebrale Intoxikation mit Anästhetika ist, wenn Hypoxie und Hypotension beherrscht werden, vollständig reversibel [70].

Tabelle 1: Übersicht der Vor- und Nachteile der Anästhesieformen

Anästhesieform	Vorteile	Nachteile
<i>Tropfenanästhesie</i>	<ul style="list-style-type: none"> - minimalinvasiv - kein Injektionsrisiko - schnelle Erholung 	<ul style="list-style-type: none"> - keine Bulbusakinesie - Schmerzen - Unruhe des Patienten möglich
<i>Retro-/Peribulbäre Anästhesie</i>	<ul style="list-style-type: none"> - gute Analgesie - Bulbusakinesie - geringe systemische Belastung 	<ul style="list-style-type: none"> - Injektionsrisiken (z. B. Hämatom, Perforation) - Oculo-kardialer Reflex möglich
<i>Allgemeinanästhesie</i>	<ul style="list-style-type: none"> - vollständige Schmerzfreiheit - keine Patientenbewegung - optimal bei komplexen Fällen 	<ul style="list-style-type: none"> - höheres perioperatives Risiko - erhöhter logistischer Aufwand - längere Erholungszeit

Am Muskel zeigen hyperkontraktive Einzelfasern eine Zell- und Gewebeschädigung. Konzentrationsabhängig kommt es im Intrazellularraum zu einer Erweiterung des Membransystems mit lytischer Degeneration des sarkoplasmatischen Retikulums und der Mitochondrien mit gleichzeitiger Ausbildung eines Ödems und Nekrosearealen [163]. Das stärkste myotoxische Potenzial zeigt Bupivacain, da durch die bei der Gabe entstandenen erhöhten Kalziumspiegel die Wiederaufnahme des Kalziums in das sarkoplasmatische Retikulum gehemmt sind [163]. Entsprechend steigt die intrazelluläre Kalziumkonzentration an und es kommt zur Zytotoxizität [163]. Eine Störung der

Augenmotilität bei betroffenen Augenmuskeln führt zu Doppelbildern, die aber im Verlauf reversibel sind [114].

Daher ist die Auswahl der Anästhesieform und ausführlichen Aufklärung für den Patienten sehr wichtig. Im Bestreben minimalinvasiver zu operieren und gleichzeitig die Anästhesieform so kurz und gering wie möglich zu halten, sollten jedoch die jeweiligen Vor- und Nachteile der jeweiligen Anästhesieformen (Tabelle 1) beachtet werden.

2.10 Fragestellung

Technische Verfeinerungen wie No-Touch-Präparationstechniken, Implantation des Transplantats mit Clear-Cornea-Kartuschen und geschlossenem Spülsystem zur Gewährleistung eines stabilen Augennendrucks, haben die DMEK zu einem minimalinvasiven Verfahren gemacht [143]. Daher führte das Bestreben auch das Anästhesieverfahren so minimalinvasiv wie möglich zu halten zur Anwendung von Lokalanästhesie statt Allgemeinanästhesie bei der DMEK.

Die Anästhesie mit topischer und intrakameraler Anästhesie scheint dabei weniger invasiv zu sein [161], während die parabolbäre Anästhesie für den Patienten bei der Verabreichung potenziell schmerzhaft ist. Darüber hinaus birgt letztere das Risiko seltener, aber schwerer Komplikationen [158]. Die topische Anästhesie hat sich daher für viele Operationen im vorderen Augenabschnitt durchgesetzt, dennoch wird diese Anästhesieform bei der DMEK als umstritten angesehen, insbesondere wegen der fehlenden Akinesie und dem daraus resultierenden Risiko von Vis-à-tergo (VAT). Dieses Risiko kann insbesondere bei unerwartet langen Operationszeiten oder intraoperativen Schmerzen relevant sein und das empfindliche Transplantatgewebe schädigen [22].

Da es bisher keine wissenschaftlich erhobenen Daten zum Outcome der DMEK unter Durchführung verschiedener Anästhesieformen gab, war das Ziel dieser Studie die Sicherheit und die klinischen Ergebnisse der DMEK in topischer, parabolbärer oder Vollnarkose zu vergleichen.

Da es einer entsprechenden Lernkurve zur Durchführung der DMEK bedarf [123], wurden zur Erhebung der Daten nur Eingriffe ausgewertet, die durch erfahrene Operateure erfolgt sind. Spezielle Beachtung fanden dabei intraoperative Komplikationen unter anderem VAT und Unruhe des Patienten, die zu einer erhöhten Manipulation des Transplantats führen können. Postoperativ wurden ein erforderliches Re-Bubbling, eine Transplantatdrehung oder die Notwendigkeit einer Re-DMEK in die Auswertung der Daten miteinbezogen. Weiterhin wurde die klinische Erfolgsrate der DMEK hinsichtlich des Visus, der Pachymetrie (Messung der Hornhautdicke) und der Endothelzellzahl in Abhängigkeit des gewählten Anästhesieverfahrens verglichen, um entsprechende Vor- und Nachteile der gewählten Narkoseart zu definieren.

3 Material und Methoden

3.1 Patientengruppe

Den ausgewerteten Daten liegt eine retrospektive Datenanalyse zu Grunde, die entsprechend den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki erfolgte und durch die lokale Ethikkommission bewilligt wurde (Kennnummer 96/21, Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes).

Es wurden 346 Patienten, bei denen zwischen Juli 2016 und Dezember 2018 eine DMEK durchgeführt wurde, eingeschlossen. Gründe für die Indikationsstellung zur DMEK waren die FED, die BK oder eine erforderliche Re-DMEK. Andere Indikationsstellungen für eine DMEK wurden in der Studie ausgeschlossen. Die Einteilung der Patienten erfolgte anhand der Anästhesieform in drei Gruppen (Tropfenanästhesie, Parabulbäranästhesie, Allgemeinnarkose).

Alle Patienten wurden vor der geplanten Operation über die Durchführung der DMEK und den damit verbundenen Risiken sowie den drei möglichen Anästhesieverfahren aufgeklärt. Anhand der Entscheidung des Patienten bezüglich der gewünschten Anästhesie wurde nach der schriftlichen Einwilligung die Operation durchgeführt. Die Wahl der Anästhesieform lag primär in der Präferenz des Patienten, ausgenommen der Operateur hielt aufgrund des Allgemeinzustandes den Patienten für die jeweilige Anästhesieform nicht geeignet. Patienten, die ein instabiles Iris-Linsen-Diaphragma hatten oder bei denen zu erwarten war, dass sie unkooperativ waren, wurde aktiv von einer Tropfenanästhesie abgeraten.

Um die perioperativen Daten besser vergleichen zu können, wurden die operierten Patienten in definierten Zeitabständen postoperativ für die Kontrollen einbestellt, wobei zwischen den Terminen in der Augenklinik Sulzbach darüber hinaus engmaschige Vorstellungen bei den niedergelassenen betreuenden Augenärzten empfohlen wurden. So fand die erste Untersuchung nach der Operation in einem Zeitraum von vier bis sechs Wochen in der Hornhautsprechstunde statt. Weitere Termine wurden jeweils drei bzw. sechs Monate und ein Jahr postoperativ vereinbart.

Um die klinische Erfolgsrate der DMEK in Abhängigkeit des gewählten Anästhesieverfahrens evaluieren zu können, wurden präoperativ und bei jeder Verlaufskontrolle die Sehschärfe (Visus), die Endothelzellzahl und die zentrale Hornhautdicke bestimmt. Darüber hinaus wurden sowohl präoperativ als auch bei den postoperativen Visiten der Befund der Spaltlampenuntersuchung des vorderen Augenabschnitts, insbesondere der Hornhaut, als auch der Funduskopie dokumentiert.

Ebenso erfasste Daten waren die Indikation für die DMEK, der Linsenstatus oder okuläre Komorbiditäten, sowie deskriptive Charakteristika der Patienten und des Spendergewebes. Wichtige Zielgrößen beim Vergleich der drei Anästhesiegruppen waren die Raten der intraoperativen Auffälligkeiten bei der Präparation und Implantation. Dies umfasste u.a. Transplantateinrisse, erschwerter Einblick bei dekompensierter Hornhaut, VAT (Vis-à-tergo) und damit einhergehende

komplizierte Entfaltung der Lamelle oder erschwerte Operationsbedingungen durch einen unruhigen Patienten.

Auch wurden die Raten für ein erforderliches postoperatives Re-Bubbling, eine Transplantatdrehung oder gar eine Re-DMEK erhoben. Kam es postoperativ aufgrund einer Dehiszenz der Spenderlamelle zu einem Ödem der Hornhaut, welches die Sehschärfe signifikant minderte, war die Indikation für ein Re-Bubbling gegeben. Zu dessen Durchführung wurde in der Regel eine Tamponade mit einem Luft-Gasgemisch verwendet, die unter aseptischen Bedingungen im Operationssaal in die Vorderkammer eingegeben wurde. Eine Transplantatdrehung wurde bei ‚upside-down‘-Position des Transplantats unter gleichen Bedingungen vorgenommen.

3.2 Anästhesieformen

Sofern die DMEK mittels einer Tropfenanästhesie erfolgte, wurde zweiprozentiges Lidocaingel (Xylocain® 2% - Gel, Astra Zeneca GmbH, Wedel, Deutschland) auf die Augenoberfläche appliziert und intraoperativ intrakameral Lidocain 1% (Lidocain Braun 10 mg/ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) gegeben.

Bei den mittels Parabolbäranästhesie durchgeführten DMEK-Eingriffen wurde ein Gemisch von 5 ml 2%igen Prilocain (Xylonest® 2%, Astra Zeneca GmbH, Wedel, Deutschland) und 3 ml 0.5%igem Carbostesin (Carbostesin® 5%, Aspen Germany GmbH, München, Deutschland) perkutan inferotemporal des Bulbus injiziert. Anschließend wurde für etwa 5 Minuten ein Hanon-Druckballon auf die Orbita aufgebracht.

In den Fällen, in denen eine Allgemeinanästhesie seitens der Patienten gewünscht oder auch vom Operateur angeraten war, wurden zur Durchführung durch den Anästhesisten als Hypnotikum Propofol (Propofol 1% MCT Fresenius, Fresenius KABI Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland), als Analgetikum das Opioid Remifentanil (Remifentanil-hameln 5mg Pulver, hameln pharma GmbH, Hameln, Deutschland) und als Muskelrelaxanz Rocuronium (Rocuroniumbromid B. Braun 10mg/ml Injektionslösung, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) verabreicht.

3.3 Spendergewebe

Die Spenderhornhäute, die von der Deutschen Gesellschaft für Gewebetransplantation (DGFG) vermittelt wurden, stammten von Verstorbenen, die sich zu Lebzeiten zur Hornhautspende bereit erklärten oder deren Angehörige im möglichen Sinne des Verstorbenen über die Organspende entschieden hatten [164]. Die Hornhäute wurden entsprechend der Bedingungen des Transplantationsgesetzes entnommen [165]. Dabei oblag die Arbeit im Reinraum der Gewebebank

einem streng zertifizierten Qualitätssicherungssystem, das unter Aufsicht des Landesgesundheitsministeriums und des Paul-Ehrlich-Instituts steht [166]. Das Spendergewebe wurde in Organkulturmedium bis zu 34 Tage gelagert und hatte mindestens eine Endothelzellzahl von 2.200 Zellen pro mm².

3.4 Intraoperative Präparation des Spendergewebes

Bei den in dieser Studie zugrundeliegenden Patientendaten wurde die präoperative Präparation der Spenderlamelle standardisiert nach der „Liquid-Bubble Technik“ von fünf erfahrenen Hornhautchirurgen der Augenklinik Sulzbach unmittelbar vor der DMEK im Operationsaal durchgeführt [143]. Die einheitliche Methodik während der Präparation des Spendergewebes verlief wie folgend beschrieben (Abbildung 10):

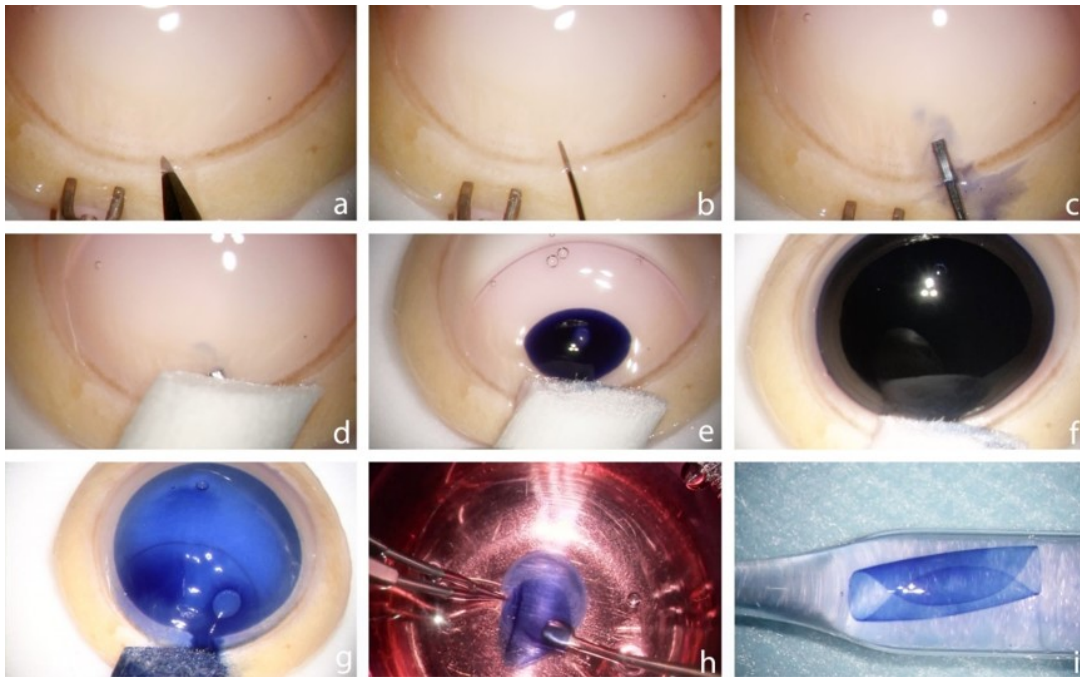


Abbildung 10: Einzelne Schritte bei der Präparation der Spenderhornhaut

- a) Fixierung der Spenderhornhaut auf dem Präparationsblock. Fassen der Spenderlamelle mit der DMEK-Keratoplastik-Pinzette, dann scharfe Inzision unter der Irisbasis und Eröffnung des Schlemmkanals mittels Parazentese-Lanze.
- b) Präparation der verstärkten Adhärenzen auf Höhe der Schwalbe-Linie mit dem stumpfen Spatel in tangentialer Richtung.
- c) Einführen der Viskokanalostomie-Kanüle in den vorpräparierten Spalt.
- d) Abdichten des vorpräparierten Spalts mit eingeführter Viskokanalostomie-Kanüle mittels eines angelegten Wattetupfers.
- e)-g) Vorsichtige Injektion von Trypanblau über die Viskokanalostomie-Kanüle, wodurch die sogenannte „Liquid bubble“ entsteht.
- h) Ablösen der präparierten Spenderlamelle mit der DMEK-Olive im Nährmedium.
- i) Retrogrades Aufziehen in die DMEK-Implantations-Kartusche (Mikroinjektorsystem).

Zunächst musste die Lamelle des Spenders unter sterilen Bedingungen präpariert werden. Dazu wurde das Spenderpräparat auf einem handelsüblichen Präparationsblock mit der Epithelseite nach unten fixiert (Abbildung 10a) [123]. Dabei sollte das Endothel mit etwas Flüssigkeit der Nährlösung (Kulturmedium) bedeckt werden, um die Entstehung von Descemetfalten oder ähnliche Stresssituationen sowie die Austrocknung des Transplantats zu vermeiden. Unter dem Mikroskop wurde zunächst die Stelle der Irisbasis identifiziert. Anschließend begann die exakte Präparation mit einem Parazentese-Messer (Mani, Utsunomiya Japan) unterhalb der Irisbasis und vor dem Skleralsporn (Abbildung 10a). Meist bestand im Bereich der etwa ersten 2 mm der Schwalbelinie eine besonders starke Adhärenz zwischen Descemet-Membran und Stroma. Ab hier wurde deshalb die Präparation mit einem stumpfen Spatel (Göttinger, Geuder, Heidelberg, Germany) und in tangentialer Technik zu den Seiten und in Richtung Hornhautzentrum fortgesetzt (Abbildung 10b), um ein fälschliches Präparieren des kornealen Stromas zu verhindern. Sobald die Region des höheren Widerstandes zwischen Stroma und Descemet-Membran überwunden war, ging man mit einer stumpfen Viskokanalostomie-Kanüle (Eagle-Labs, St. Rancho, Cucamonga, USA) in den direkt unter der Descemet-Membran entstandenen prädescemetalen Spalt (Abbildung 10c). Um während der folgenden Injektion einen Reflux des Farbstoffs zu vermeiden, musste zeitgleich der zuvor präparierte Tunnel mit einem Wattetupfer (Pro-Ophtha® Augenstäbchen steril, Lohmann und Rauscher GmbH, Neuwied, Deutschland) unter manuellem Druck von außen abgedichtet werden (Abbildung 10d). Über die Kanüle wurde dann Trypanblau (Vision Blue, DORC, Zuidland, Netherlands) vorsichtig und langsam in den vorpräparierten Spalt eingegeben, wodurch eine Flüssigkeitsblase entstand, die zur kompletten Dissektion der Descemet-Membran von den Stromaanteilen und dem Rest der Hornhaut führte (Abbildung 10e und f). Sobald der dichtende Wattetupfer entfernt wurde, kam es zu einem Ausfluss des Farbstoffs nach außen, wodurch die Descemet-Membran sich passiv erneut an das Stroma anlegte. Die Hornhaut des Spenders konnte anschließend mit einem Trepan (DMEK-Set, Geuder, Heidelberg, Deutschland) trepaniert werden [143]. Anschließend wurde die präparierte Lamelle mittels des sogenannten Olivenspatels (DMEK-Set, Geuder, Heidelberg, Deutschland) von der stromalen Seite ausgehend abgezogen und retrograd in den DMEK-Injektor (DMEK-Mikroinjektorsystem, Geuder, Heidelberg, Deutschland) aufgezogen (Abbildung 10h) [125]. Dabei persistierte die homogene Färbung durch das Trypanblau auf der stromalen Seite. Damit war die Spenderlamelle für die Transplantation vorbereitet und wurde auf einem separaten sterilen Tisch bis zur Implantation gelagert (Abbildung 11).



Abbildung 11: Vorpräparierte und zur Implantation bereite Spenderlamelle im Mikroinjektor

3.5 Durchführung der Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik (DMEK)

Vor der Operation wurden die Patienten abjodiert und steril abgedeckt. Es folgte der Einsatz eines Lidsperrers (Weiss Lidsperrer geschlossen für Erwachsene 9 cm, Medizin-technische Instrumente GmbH, Balgheim, Deutschland). Sodann wurde ein Clear Cornea Tunnel von temporal mit der 2,75 mm Phakolanze (Phakolanze, Alcon Pharma GmbH, Freiburg im Breisgau, Deutschland) präpariert sowie mehrere Parazentesen angelegt.

Sofern eine Triple-DMEK erfolgte, wurde die lineare Kapsulorhexis rund und in ausreichender Größe durchgeführt. Darauf fanden die Hydrodissektion und Hydrodelineation statt. Im nächsten Schritt erfolgte die Phakoemulsifikation von Nukleus und Epinukleus und es wurden die Rindenreste abgesaugt. Danach erfolgte das vorsichtige Polishing der Hinterkapsel sowie die Kontrolle über einen intakten Kapselsack. Zur Implantation der Intraokularlinse wurden die Kapselblätter mit Viskoelastikum gestellt und die gefaltete Intraokularlinse endokapsulär implantiert. In der Folge wurde die Intraokularlinse zentriert und das Viskoelastikum wieder abgesaugt.

Nachfolgend ist der Ablauf der DMEK beschrieben. Falls die Kataraktoperation mit Mydriasis der DMEK vorausging, wurde Miochol (Miochol-E Pulver und Lösungsmittel, Dr. Gerhard Mann, Chem.-pharm. Fabrik GmbH, Berlin, Deutschland) zur Verengung der Pupille intracamerale eingegeben. Mit der Blumenthal-Lanze (Blumenthal Conjunctiva Dissector, SURTEX[®], New Malden Surrey, United Kingdom) folgte als nächstes das Setzen des kornealen inversen Tunnelschnitts, um mit der gebogenen Irispinzette die Iris (DMEK-Set, Geuder, Heidelberg, Deutschland) bei etwa sechs Uhr zu fassen und mit der Wackerschere (DMEK-Set, Geuder, Heidelberg, Deutschland) eine Iridektomie einzuschneiden, wonach sich meist eine regelrecht dreieckige Iridektomie mit Rotreflex zeigte. Das Exzidat sollte Pigmentepithel enthalten. Danach konnte das Rest-Pigment ausgespült und die Vorderkammer mit der Gabe von BSS (Balanced Salt Solution, sterile Augenspüllösung, Alcon Pharma GmbH, Freiburg, Deutschland) über die Parazentese vertieft werden.

Vor Entfernen des erkrankten Endothels und der zugehörigen Descemet-Membran im Empfängerauge, wurde zur vereinfachten Orientierung mit dem Aufsatzmarker der entsprechende Durchmesser des Spendertransplantats auf der Hornhautoberfläche des Patienten markiert. Mittels Price Hakens (DMEK-

Set, Geuder, Heidelberg, Deutschland) wurde entlang der Demarkationslinie unter Spülung mit BSS (Balanced Salt Solutions) eine zirkuläre Descemetorhexis, entsprechend zur Größe des Spendergewebes, in das Empfängergewebe vorgenommen. Anschließend wurde die Endothel-Descemetschicht mit dem Descemetschaber (DMEK-Set, Geuder, Heidelberg, Deutschland) vorsichtig entfernt (Abbildung 12).

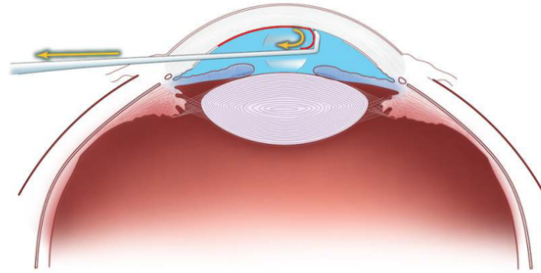


Abbildung 12: Schematische Darstellung der Entfernung des erkrankten Hornhautendothels und der Descemetmembran.

Vom separaten Tisch wurde als nächstes der DMEK-Injektor mit der darin befindlichen vorpräparierten Transplantatlamelle genommen und diese durch vorsichtiges Handling intrakameral injiziert (Abbildung 13).

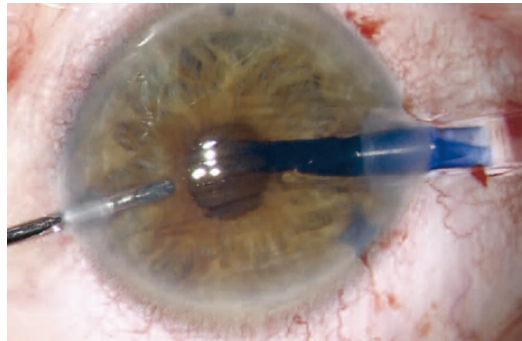


Abbildung 13: Injektion der Spenderlamelle aus dem Mikroinjektor in die Vorderkammer

Unter Hypotonisierung der Vorderkammer wurde die Lamelle mit der Endothelseite des Transplantats nach unten an das Empfänger-Stroma angelegt. Sobald dieser Zustand erreicht wurde, konnte die Vorderkammer erneut mit BSS tonisiert und das Transplantat mit richtiger Orientierung ausgestrichen werden. Über eine Parazentese wurde anschließend eine Gastamponade mit 10% Schwefelhexafluorid (SF₆, ophthalmologisches Gas SF6 Multi, Artikelnummer GOT 007-00, med_tec GmbH, Mömbris, Deutschland) zur Fixation in die Vorderkammer gegeben. Abschließend wurde ein Tropfen Ofloxacin (Floxal[®] EDO[®], Dr. Gerhard Mann, Chem.-pharm. Fabrik GmbH, Berlin, Deutschland) gegeben und ein Verband angelegt. Um die richtige Lage des Transplantats zu wahren, sollte der Patient eine Rückenlagerung einhalten.

Bei der ersten Visite wurde die korrekte Lage und Adhärenz des Transplantats sowie die ausreichende Gasfüllung der Vorderkammer durch den Operateur überprüft. Anschließend wurde postoperativ mit der Gabe von Prednisolonacetat (Inflanfran[®] forte 10mg/ml, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Deutschland) sechsmal täglich und Ofloxacin Augentropfen aus Ein-Dosis-Ophtiolen (Floxal[®] EDO[®], Dr. Gerhard Mann, Chem.-pharm. Fabrik GmbH, Berlin, Deutschland) viermal täglich begonnen. Dazu wurde auch mindestens sechsmal täglich ein Tränenersatzmittel lokal appliziert. Die Häufigkeit der Gabe der einzelnen Tropfen wurde jedoch im Einzelfall angepasst. Die Funktion des Gases, die Transplantatlamelle durch den Auftrieb an die Empfängerhornhaut anzulegen, konnte nur in einer Liegeposition der Patienten sichergestellt werden. Deshalb hatten die Patienten während des stationären Aufenthalts eine strenge Bettruhe und wurden durch das Pflegepersonal am Bett getropft. Wegen der durch die Bettruhe provozierten Immobilität bekamen die Patienten zur Thromboseprophylaxe gewichtsadaptiert Heparin-Injektionen subcutan (Clexane 4000 Einheiten (40mg/0,4ml) Injektionslösung, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt, Deutschland). Sobald eine Aufklärungstendenz der Hornhaut zu erkennen war, konnte in der Regel die Entlassung aus der stationären Versorgung erfolgen. Dies war je nach Situation meistens zwischen dem dritten und vierten Tag möglich. Inflanfran[®] forte wurde weiter sechsmal täglich getropft und monatlich um einen Tropfen reduziert. Letztlich sollten die Patienten eine Erhaltungsdosis von einem Tropfen täglich für 36 Monate applizieren, um eine Abstoßung des Transplantats möglichst zu vermeiden. Ofloxacin wurde ab der Entlassung für eine weitere Woche viermal täglich getropft.

Sollte postoperativ die Gasblase zu schnell entwichen sein oder es zu einem visusmindernden Hornhautödem aufgrund einer Transplantatdeshiszenz gekommen sein, wurde eine erneute Eingabe der Gastamponade (Re-Bubbling) unter aseptischen Bedingungen erforderlich. Bei einer ‚upside-down‘-Position des Transplantats wurde entsprechend eine Transplantatdrehung unter aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Zur Nachsorge wurden die Patienten in definierten Zeitabständen nach der Operation zur Kontrolle, Untersuchung und Beratung in die Hornhautsprechstunde der Ambulanz einbestellt: innerhalb von vier bis sechs Wochen, nach drei Monaten, nach sechs Monaten und nach einem Jahr.

3.6 Erfasste Messdaten

3.6.1 Visus

Zur Bestimmung des Visus saß der Patient im Untersuchungsstuhl und wurde aufgefordert die präsentierten Optotypen in fünf Metern Entfernung zu benennen. Je nach Situation war ein Ausgleich mit sphärozyklischen Korrekturgläsern zur Bestimmung des besten korrigierten Visus notwendig.

3.6.2 Pachymetrie

Wesentliches Merkmal der Endothelerkrankungen ist die Entstehung eines Hornhautödems durch den Verlust bzw. den Funktionsausfall der Endothelzellen. Entsprechend kommt es zu einer deutlichen Zunahme der Hornhautdicke. Diese kann mittels einer Pachymetrie bestimmt werden und beträgt am gesunden Auge zentral etwa 520 µm. Diese Messung wurde mit Hilfe der Pentacam (Pentacam, Typ 70700, Firma Oculus, Wetzlar, Deutschland) durchgeführt.

Die Pentacam ist eine Kombination aus Spaltbeleuchtung und Scheimpflugkamera, die sich gemeinsam um das Auge drehen. Durch die Beleuchtung der intraokulären Strukturen entsteht ein Streulicht, das von der Scheimpflugkamera erkannt und aufgenommen wird. Dadurch ist eine komplette Messung von der Hornhautvorderfläche bis zur Vorderfläche der Linse möglich. Durch die Drehung des Gerätes wird der vordere Augenabschnitt somit in allen Segmentpositionen aufgenommen. Aufgrund der Detektion der Grenzflächen in den Schnittbildern können die einzelnen Schichten und in der Folge auch ein dreidimensionales Bild der Hornhauttopographie errechnet werden. Der Messvorgang an sich dauert ca. zwei Sekunden, wobei bis zu 50 Segmentaufnahmen erzeugt werden können [167].

3.6.3 Endothelzellmessung

Der Funktionsverlust des Hornhautendothels bei den Endothelerkrankungen lässt sich mittels eines Endothelzellverlustes sowie durch den Polymegalismus und Pleomorphismus erkennen (Kapitel 2.3.1) [168]. Objektivieren lässt sich dies durch eine Endothelzellmessung, bei der durch eine Endothelmikroskopie die Anzahl der Endothelzellen pro mm² ausgezählt werden kann. Darüber hinaus kann mittels Histogramms die Formveränderung der Endothelzellen dargestellt werden. Die Endothelzellmessung wurde am Endothel Mikroskop durchgeführt (Endothel Microscop, CEM-530, Firma Oculus/NIDEK, Wetzlar, Deutschland).

3.7 Zielgrößen

Zu den primären Zielgrößen gehören die intraoperativen und postoperativen Komplikationen. Dazu zählen VAT, die eine komplizierte Entfaltung der Transplantatlamelle in der Vorderkammer des Empfängerauges verursachen können, aber auch eine erschwerte Situation für den Operateur durch einen unruhigen Patienten. Weniger von der Anästhesieform abhängig, wurden weitere Komplikationen, wie Schwierigkeiten bei der Transplantatpräparation mit Einrissen des Transplantats oder erschwerter intraoperativer Einblick durch fortgeschrittene Hornhaut-Dekompensation dokumentiert. Ebenso wurde postoperativ die Rate an Re-Bubbling, Transplantat-Drehung und Re-DMEK ermittelt.

Zu den sekundären Zielgrößen gehören die postoperative Visusentwicklung, Hornhautdicke und Endothelzellzahl. Aufgrund der Tatsache, dass die Hornhaut präoperativ durch den Endothelzellverlust ein zunehmendes Hornhautödem entsprechend einer Hornhauttrübung mit einhergehendem

Visusverlust entwickelte, sollte die Hornhaut nach erfolgreicher DMEK wieder aufklaren und der beste korrigierte Visus wieder ansteigen. Anhand der oben beschriebenen Messmethode konnten daher prä- und postoperative Visusergebnisse verglichen werden.

Durch das im Rahmen des Endothelzellverlustes bei den unter Kapitel 2.3. genannten Erkrankungen entstehende Hornhautödem kommt es zu einer Zunahme der Hornhautdicke. Nach erfolgter DMEK-Operation sollte durch das neue und wieder arbeitende Endothel die Hornhautdicke abnehmen. Mit der Durchführung der Pachymetrie an der Pentacam konnte die Hornhautdicke so präoperativ und bei den postoperativen Kontrollen verglichen werden.

Präoperativ kommt es bei den Endothelerkrankungen zu einer deutlichen Strukturveränderung und einem Verlust der Endothelzellen (Kapitel 2.3). Nach erfolgter DMEK sollte sich wieder eine Wabenstruktur des Hornhautendothels und eine deutlich höhere Endothelzellzahl pro mm^2 zeigen. Durch die Endothelzellmikroskopie war ein Vergleich der Anzahl der Endothelzellen präoperativ und bei den postoperativen Kontrollen möglich.

3.8 Statistische Methoden, Datengewinnung und Auswertung

Die Daten wurden retrospektiv in einem eigens dafür entwickelten Datenbanksystem (REDCap) erfasst und mittels Programm R ausgewertet. Numerische Ergebnisse wurden deskriptiv als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) und Range angegeben. P-Werte von $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant erachtet. Die p-Werte beziehen sich auf statistische Unterschiede zwischen jeweils zwei Vergleichsgruppen (Pearson's Chi-Quadrat-Test, Linear Model ANOVA). Alle statistischen Analysen wurden mit einem Mixed Model durchgeführt, das in Programm R (Version 3.6.3, R Core Team 2015) unter Verwendung des easystats ecosystem und lme4 package erfolgte [13,82].

4 Ergebnisse

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es die Sicherheit und den Outcome der DMEK in Abhängigkeit der drei Anästhesieverfahren Tropfenanästhesie, Parabolbäranästhesie und Allgemeinanästhesie darzustellen. Nachfolgend wird zunächst das Gesamtkollektiv beschrieben, bevor in Abhängigkeit des jeweiligen Anästhesieverfahrens die genannten Beobachtungsparameter zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten analysiert werden. Anschließend wird in Abhängigkeit der Notwendigkeit eines der Folgeeingriffe Re-Bubbling, Transplantatdrehung oder Re-DMEK bei postoperativen Komplikationen der jeweilige Beobachtungsparameter über den zeitlichen Verlauf der Untersuchungszeitpunkte beschrieben. Abschließend werden erneut in Abhängigkeit des Anästhesieverfahrens die einzelnen Beobachtungsparameter in ihrer zeitlichen Entwicklung dargestellt. Fälle, die durch Abwesenheit der Patienten nicht über den kompletten Beobachtungszeitraum von einem Jahr verfolgt werden konnten oder bei denen aufgrund anderer Umstände, z.B. durch eine reduzierte Compliance, einzelne Messungen nicht möglich waren, wurden im Rahmen der statistischen Auswertung mit dem Programm R korrekt berücksichtigt.

4.1 Gesamtpopulation

Von den 346 Fällen waren 190 (55 %) weiblich und 156 (45 %) männlich. Zur Vereinfachung wird nachfolgend für beide Geschlechter der Begriff Patient in der Einzahl und Patienten in der Mehrzahl verwendet.

Das Alter der Patienten betrug durchschnittlich $72,6 \pm 9,9$ Jahre (40-99). Hingegen ergab sich für das durchschnittliche Alter des Transplantatspenders ein Mittelwert von $73,1 \pm 10,7$ Jahren (44-90, $p=0,8$).

Die zu der DMEK führende Diagnose war bei 264/346 (76,3 %) die FED (Kapitel 2.3.1) und bei 45/346 (13 %) die BK, wie sie beispielsweise im Verlauf nach einer komplizierten Kataraktoperation auftreten kann (Kapitel 2.3.2). In den verbleibenden 37 der 346 beobachteten Fälle (10,7 %) fand die DMEK als Re-DMEK statt, da es z.B. im Rahmen der vorausgegangenen Transplantation zu einem Transplantatversagen kam.

Von den 346 in die Studie eingeschlossenen Fällen hatten insgesamt 203 (58,7 %) eine für den Visus relevante okuläre Nebendiagnose (z.B. diabetische Retinopathie, Glaukom, altersabhängige Makuladegeneration, Amblyopie). Aufgrund einer zusätzlich bestehenden Katarakt wurde eine sogenannte Triple-DMEK bei 120/346 (34,7 %) durchgeführt. Dabei handelt es sich um ein kombiniertes Vorgehen der Hornhautteiltransplantation zusammen mit der Phakoemulsifikation der eingetrübten Linse und entsprechendem Ersatz durch eine Intraokularlinse (Kapitel 3.5).

Die DMEK wurde 54-mal (15,6 %) in Tropfenanästhesie durchgeführt, wohingegen in 137 (39,6 %) Fällen der Eingriff in Parabolbaranästhesie stattfand. Bei 155 (44,8 %) der Patienten war der Eingriff in Allgemeinanästhesie erfolgt.

Bei den in dieser Studie beobachteten Patienten fand die Operation ausschließlich in der Augenklinik Sulzbach statt und die Eingriffe wurden insgesamt von fünf verschiedenen Operateuren mit vergleichbarer Lernkurve durchgeführt. Der erste Operateur operierte 89/346 (25,7 %) und der Zweite 95/346 (27,5 %). 58/346 (16,8 %) der DMEK-Eingriffe erfolgten vom dritten Operateur. Der vierte Operateur führte 49/346 (14,2 %) Eingriffe durch und 55/346 (15,9 %) wurden vom fünften Chirurgen operiert. In der post-hoc Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss der Operateure auf das postoperative Ergebnis (alle p-Werte >0,05).

Bei 200/346 (57,8 %) verlief der operative Eingriff der DMEK komplikationslos. Hingegen traten bei den übrigen 146/346 Fällen (42,2 %) intraoperative Schwierigkeiten auf, wie z.B. eine komplizierte Präparation der Spenderlamelle (41/146, 28,1 %), eine erschwerte Entfaltung des Transplantats in der Vorderkammer (34/146, 23,3 %), ein erschwerter Einblick aufgrund fortgeschrittenem Hornhautödem (36/146, 24,7 %), VAT (32/146, 21,9 %) oder unruhigen Patienten (3/146, 2 %).

Postoperativ wurde aufgrund einer Transplantatdehiszenz bei 111/346 (32,1 %) ein Re-Bubbling erforderlich. In 27/346 Fällen (7,8 %) war eine Transplantatdrehung aufgrund einer ‚upside-down‘-Position nach der DMEK notwendig. Aufgrund einer persistierenden Hornhautdekomensation bei nicht funktionierendem Transplantat (primäres Transplantatversagen) wurde bei 29/346 (8,4 %) eine erneute DMEK (Re-DMEK) durchgeführt.

In der Gesamtpopulation lag der mittlere präoperative Visus bei $0,26 \pm 0,17$. Nach vier bis sechs Wochen verbesserte sich der Visus statistisch signifikant auf $0,47 \pm 0,23$ ($p=0,04$). Bei der postoperativen Kontrolle nach drei Monaten lag der Mittelwert des Visus bei $0,56 \pm 0,23$. Sechs Monate nach der Operation war der Visus auf einen Mittelwert von $0,62 \pm 0,24$ angestiegen. Für die Werte ein Jahr nach der Operation lag der Mittelwert bei $0,67 \pm 0,23$. Somit lag im Vergleich zum Ausgangswert eine statistisch signifikante Besserung des Visus vor ($p<0,01$).

Hinsichtlich der Ergebnisse der Hornhautdicke in der Gesamtpopulation zeigten sich folgende Werte: Präoperativ betrug die mittlere Hornhautdicke $657 \pm 86 \mu\text{m}$. Bereits bei der Kontrolle nach vier bis sechs Wochen sanken die Werte statistisch signifikant auf einen Mittelwert von $554 \pm 46 \mu\text{m}$ ($p<0,01$). Im Verlauf nach drei Monaten ergab sich für die Hornhautdicke ein Mittelwert von $538 \pm 38 \mu\text{m}$. Die Hornhautdicke sank danach weiter, sodass sich bei der Kontrolle nach sechs Monaten ein durchschnittlicher Wert von $536 \pm 34 \mu\text{m}$ ergab. Bei der finalen Kontrolle nach einem Jahr lag die Hornhautdicke bei einem Mittelwert von $531 \pm 35 \mu\text{m}$, womit die Hornhautdicke im Vergleich zum Ausgangswert statistisch signifikant abnahm ($p<0,01$).

Bei der Endothelzellzahl verhielten sich die Werte der Gesamtpopulation wie nachfolgend beschrieben: Präoperativ lag die Zellzahl des Endothels der Spenderhornhaut bei einem Mittelwert von 2369 ± 207 Zellen / mm^2 . Vier bis sechs Wochen nach dem operativen Eingriff verminderte sich die Endothelzellzahl statistisch signifikant auf einen Mittelwert von 1598 ± 324 Zellen / mm^2 ($p < 0,01$). Nach drei Monaten lag die Endothelzellzahl bei einem Mittelwert von 1543 ± 323 Zellen / mm^2 . Im Verlauf nach sechs Monaten lag die Zellzahl bei 1546 ± 312 Zellen / mm^2 . Bei der Abschlusskontrolle nach einem Jahr lag der Mittelwert bei 1473 ± 311 Zellen / mm^2 . Damit bestand ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) der Zellzahl nach 1 Jahr im Vergleich zur Spenderhornhaut vor der Transplantation.

4.2 Gruppenanalyse nach Anästhesieform

Die Gesamtpopulation wurde nachfolgend anhand der durchgeführten Anästhesieverfahren in drei Gruppen eingeteilt (Tropfenanästhesie, Parabulbäranästhesie und Allgemeinanästhesie). Tabelle 2 zeigt die deskriptiven Charakteristika aller Fälle gruppiert in die drei verschiedenen Anästhesieverfahren.

Tabelle 2: Aufteilung der Gesamtpopulation in die Anästhesiegruppen mit Berücksichtigung präoperativer Charakteristika

Allgemeine Daten		Tropfen (n=54)	Para (n=137)	ITN (n=155)	Total (n=346)	p (95%-KI)
Geschlecht (%)	m	55,6	40,1	45,8	45,1	0,15 ²
	w	44,4	59,9	54,2	54,9	
Alter des Patienten in Jahren \pm SD		74,3 $\pm 10,5$	74,9 $\pm 8,9$	69,9 $\pm 10,1$	72,6 $\pm 9,9$	0,92 ¹
Diagnose (%)	FED	85,2	72,3	76,8	76,3	0,33 ²
	BK	7,4	13,9	14,2	13,0	
	Re-DMEK	7,4	13,9	9,0	10,7	
okuläre Komorbidität (%)	-	42,6	44,5	38,1	41,3	0,52 ²
	+	57,4	55,5	61,9	58,7	
alleinige DMEK (%)		81,5	65,7	59,4	65,3	0,01 ²
Triple-DMEK (%)		18,5	34,3	40,6	34,7	

¹ Linear Model ANOVA

² Pearson's Chi-Squared test

Legende zu Tabelle 2

Abkürzung	Bedeutung	Abkürzung	Bedeutung	Abkürzung	Bedeutung
m:	männlich	FED:	Fuchs'sche Endotheldystrophie	Tropfen:	Tropfenanästhesie
w:	weiblich	BK:	Bullöse Keratopathie	Para:	Parabulbäranästhesie
n:	Anzahl der Patienten	RDMEK:	Re-DMEK	ITN:	Allgemeinanästhesie
SD:	Standardabweichung	- :	Es lag keine Nebendiagnose vor	p:	p-Wert
Total:	Werte für das Gesamtkollektiv	+ :	Es lag eine Nebendiagnose vor	KI:	Konfidenzintervall

Angabe des Alters als Mittelwert \pm Standardabweichung

Entsprechend waren 30/54 (55,6 %), die in Tropfenanästhesie operiert wurden, männlich und 24/54 (44,4 %) weiblich. In der Gruppe der Parabulbäranästhesie waren 82/137 (59,9 %) weiblich und 55/137 (40,1 %) männlich. In der Gruppe der Allgemeinanästhesie waren 84/155 (54,2 %) weiblich und 71/155

(45,8 %) männlich. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied der Geschlechterverteilung in Bezug auf die einzelnen Anästhesiegruppen ($p=0,15$, Pearson's Chi Squared Test).

Der Mittelwert des Alters der Patienten, die in Tropfenanästhesie operiert wurden, betrug $74,3 \pm 10,5$ Jahre, in der Gruppe der Parabolbäranästhesie $74,9 \pm 8,9$ Jahre und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie $69,9 \pm 10,1$ Jahre. Unter Berücksichtigung des Alters bestand keine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen ($p=0,92$, Pearson's Chi Squared Test).

Im Hinblick auf die zugrundeliegende Diagnose, die zu der DMEK führte, zeigte sich folgende Verteilung: In der Gruppe der Tropfenanästhesie hatten 46/54 (85,2 %) eine FED und jeweils 4/54 (7,4 %) eine BK oder kamen zur Re-DMEK. In der Gruppe der Parabolbäranästhesie lag bei 99/137 (72,3 %) eine FED vor, wohingegen jeweils 19/137 (13,9 %) eine BK hatten oder die Re-DMEK erfolgte. In der Gruppe der Allgemeinanästhesie hatten 119/155 (76,8 %) eine FED, 22/155 (14,2 %) eine BK und 14/155 (9,0 %) waren als Re-DMEK eingeschlossen. Es gab im Hinblick auf die ursprüngliche Diagnose zwischen den Anästhesiegruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,33$, Pearson's Chi-Squared-Test).

Bei 203/346 Fällen (58,7 %) bestand eine okuläre Komorbidität, wobei 31/54 den Eingriff in Tropfen- (57,4 %), 76/137 in Parabolbär- (55,5 %) und 96/155 in Allgemeinanästhesie (61,9 %) bekamen. Die okuläre Komorbidität stellte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Anästhesiegruppen dar ($p=0,52$, Pearsons's Chi-Squared Test).

Insgesamt bestand bei 120/346 Fällen (34,7 %) zum Zeitpunkt der DMEK noch ein phaker Zustand, d.h. es war im Voraus noch keine Kataraktoperation erfolgt. Entsprechend hatten 10/54 (18,5 %), die in Tropfenanästhesie operiert wurden, den Eingriff kombiniert mit Phakoemulsifikation und Implantation einer Intraokularlinse (Triple-DMEK). In der Gruppe der Parabolbäranästhesie wurde bei 47/137 (34,3 %) eine Triple-DMEK vorgenommen und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie waren es 63/155 (40,6 %). Statistisch signifikant wurde die Triple-DMEK in der Gruppe der Allgemeinanästhesie am häufigsten durchgeführt ($p=0,01$, Pearson's Chi Squared Test).

Zusammenfassend zeigte sich bei der Analyse in diesem Abschnitt, dass die präoperativen und nicht beeinflussbaren Größen wie Geschlecht, Alter, zu Grunde liegende Diagnose und Bestehen einer okulären Komorbidität sich nicht statistisch signifikant zwischen den einzelnen Anästhesiegruppen unterscheiden.

4.3 Intraoperative Schwierigkeiten in Abhängigkeit der Anästhesieform

Als nächstes folgt die Analyse der Operation der DMEK, wobei dabei verschiedene intraoperative Risiken berücksichtigt wurden, die sich wesentlich für den Outcome der DMEK manifestieren können. Es kam bei keinem der Eingriffe zu einer systemischen Komplikation oder unerwünschten

Arzneimittelwirkung durch die verwendeten Anästhetika. Die entsprechenden statistischen Daten sind in Tabelle 3 abgebildet. Dabei wurden alle p-Werte mit dem Pearson's Chi-Squared Test ermittelt.

Intraoperative Schwierigkeiten, welche vom Operateur bei der Präparation oder Implantation beschrieben wurden, traten bei 146/346 Fällen (42,3 %) auf, wobei die Verteilung in der Gruppe der Tropfenanästhesie mit 28/54 Fällen (51,9 %) am höchsten lag. Hingegen kam es zu intraoperativen Schwierigkeiten bei 59/137 (43,1 %) in der Gruppe der Parabolbäranästhesie und bei 59/155 (38,1 %) in der Gruppe der Allgemeinanästhesie. Damit kamen intraoperative Schwierigkeiten in der Gruppe der Tropfenanästhesie statistisch signifikant häufiger vor ($p=0,04$, Pearson's Chi Squared Test).

Tabelle 3: Intraoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Anästhesieform

Intraoperative Schwierigkeiten	Tropf (n=54)	Para (n=137)	ITN (n=155)	Total (n=346)	p (95%-KI)
keine (n)	26	78	96	200	0,04 ²
%	48,1	56,9	61,9	57,8	
Präparation (n)	7	15	19	41	0,91 ²
%	13,0	10,9	12,3	11,8	
EB (n)	3	17	16	36	0,38 ²
%	5,6	12,4	10,3	10,4	
Entfaltung (n)	7	10	17	34	0,4 ²
%	13,0	7,3	11,0	9,8	
VAT (n)	9	16	7	32	0,01 ²
%	16,7	11,7	4,5	9,2	
Pat unruhig	2	1	0	3	0,04 ²
%	3,7	0,7	0,0	0,9	

² Pearson's Chi-Squared test

Legende zu Tabelle 3

Abkürzung	Bedeutung	Abkürzung	Bedeutung
n:	Anzahl der Patienten	Pat unruhig:	Blickunruhe bei Nervosität des Patienten
Keine:	Keine intraoperativen Komplikationen	Tropf:	Tropfenanästhesie
Entfaltung:	Erschwerte intraoperative Entfaltung der Transplantatlamelle	Para:	Parabolbäranästhesie
Präparation:	Komplikation bei der Präparation der Spenderlamelle	ITN:	Allgemeinanästhesie
EB:	Erschwerter intraoperativer Einblick	p:	p-Wert
VAT:	Vis-à-tergo	KI:	Konfidenzintervall

Angaben als Anzahl der Patienten und prozentualen Anteil

Nachfolgend werden die intraoperativen Schwierigkeiten im Einzelnen benannt. Betreffend die Präparation der Spenderlamelle, traten in der Gruppe der Tropfenanästhesie bei 7/54 (13 %) Komplikationen, wie peripherer Transplantateinriss oder adhärenente Membran, auf. In der Gruppe der Parabolbäranästhesie lag dies bei 15/137 (10,9 %) und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie kam es in 19/155 Fällen (12,3 %) zu Komplikationen. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Anästhesiegruppen bezüglich der Präparation ($p=0,91$). Die Präparation der Spenderhornhaut ist unabhängig vom gewählten Narkoseverfahren, hat jedoch einen möglichen Einfluss auf die postoperativen Ergebnisse. Daher wurde die Beobachtung der Präparation der Spenderlamelle

im Hinblick auf den postoperativen Outcome und eventuell erforderliche Folgeoperationen in die Studie mit aufgenommen.

Unter Betrachtung des Einblicks in das Patientenaug während der Operation zeigte sich in der Gruppe der Tropfenanästhesie bei 3/54 Fällen (5,6 %) ein erschwerter Einblick aufgrund einer stark dekompensierten Hornhaut. In der Gruppe der Parabolbäranästhesie waren es 17/137 (12,4 %) und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie waren es 16/155 (10,3 %). Das Ausmaß des Hornhautstroma- bzw. Epithelödems ist verantwortlich für den erschwerten Einblick, jedoch unabhängig von der gewählten Anästhesieform. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,38$).

Im Hinblick auf die korrekte Ausrichtung und Positionierung der Transplantatlamelle in der Vorderkammer des Empfängerauges konnte in einzelnen Fällen eine erschwerte Entfaltung aufgrund der Eigenschaften der Lamelle beobachtet werden. Dies kam in der Gruppe der Tropfenanästhesie bei 7/54 Fällen (13 %), in der Gruppe der Parabolbäranästhesie bei 10/137 (7,3 %) und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie bei 17/155 Fällen (11 %) vor. Die erschwerte Transplantatentfaltung trat in der Gruppe der Tropfenanästhesie am häufigsten auf, jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,4$). Die durch die erschwerte Entfaltung verlängerte Operationszeit, konnte aufgrund des retrospektiven Charakters nicht gemessen werden.

In der vorliegenden Studie trat VAT in der Gruppe der Tropfenanästhesie bei 9/54 (16,7 %), in der Gruppe der Parabolbäranästhesie bei 16/137 (11,7 %) und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie bei 7/155 (4,5 %) auf. VAT trat damit statistisch signifikant häufiger für die Gruppe der Tropfenanästhesie auf ($p=0,01$).

Als letzte mögliche intraoperative Komplikation wurde die Situation eines während der Operation unruhigen Patienten beurteilt, wobei die Patienten, die den Eingriff in Allgemeinanästhesie bekamen, für diese Beobachtung nicht in Betracht kamen. In der Gruppe der Tropfenanästhesie beschrieben die Operateure in 2/54 Fällen (3,7 %), dass der Patient unruhig war ($p=0,04$). In der Gruppe der Parabolbäranästhesie war es 1/137 Patienten (0,7 %). Die statistische Aussagekraft ist jedoch bei der geringen Anzahl an betroffenen Patienten eingeschränkt. Dennoch kann festgehalten werden, dass bei Operationen in Tropfenanästhesie die Patienten potenziell schlechter fixieren und damit auch unruhiger sein können und entsprechend das Risiko für intraoperative Komplikationen erhöht sein kann.

4.4 Postoperative Folgeeingriffe in Abhängigkeit der Anästhesieform

Nachfolgend geht es um mögliche Komplikationen, die sich nach erfolgter DMEK zeigen können und die eine erneute Revision des operativen Eingriffs erfordern. Zu nennen sind einerseits das Re-Bubbling, welches angewandt wurde, wenn frühzeitig postoperativ die Gastamponade aus der Vorderkammer entwichen war oder sich eine Transplantatdehiszenz zeigte. Andererseits zählte das Verfahren der

Transplantatdrehung dazu, wenn der Verdacht auf eine ‚upside-down‘-Position bestand und im Verlauf keine Aufklärungstendenz der Empfängerhornhaut einsetzte. Zuletzt wurde eine Re-DMEK mit in die Beobachtung eingeschlossen, die durchgeführt wurde, wenn es im Verlauf nach ggf. Re-Bubbling und/oder Transplantatdrehung weiterhin nicht zu einer entsprechenden Aufklärung der Hornhaut kam (primäres Transplantatversagen). Tabelle 4 zeigt die Häufigkeiten der entsprechenden Folgeeingriffe in Abhängigkeit der Anästhesieverfahren.

Es zeigte sich, dass bei insgesamt 111/346 Fällen (32,1 %) ein Re-Bubbling erforderlich wurde, was sich wie folgt auf die verschiedenen Anästhesiegruppen verteilte: Es waren 15/54 (27,8 %) in der Gruppe der Tropfenanästhesie, 55/137 (40,1 %) aus der Gruppe der Parabolbäranästhesie und 41/155 (26,5%) aus der Gruppe der Allgemeinanästhesie. Das Re-Bubbling wurde in der Gruppe der Parabolbäranästhesie statistisch signifikant häufiger durchgeführt ($p=0,03$, Pearson’s Chi-Squared Test). Im allgemeinen Vergleich der Fälle mit intraoperativen Komplikationen und der Notwendigkeit eines Re-Bubbling (5 %) zu Fällen ohne intraoperative Komplikationen aber notwendigem Re-Bubbling (18,7 %) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Notwendigkeit eines Re-Bubbling ($p=0,15$).

Tabelle 4: Postoperative Folgeeingriffe je nach Anästhesiegruppe

Folgeeingriffe		Tropf (n=54)	Para (n=137)	ITN (n=155)	Total (n=346)	p (95%-KI)
Re-Bubbling	+ (n)	15	55	41	111	0,03 ²
	+ (%)	27,8	40,1	26,5	32,1	
Transplantatdrehung	+ (n)	4	14	9	27	0,37 ²
	+ (%)	7,4	10,2	5,8	7,8	
Re-DMEK	+ (n)	7	11	11	29	0,34 ¹
	+ (%)	13,0	8,0	7,1	8,4	

¹ Linear Model ANOVA

² Pearson’s Chi-Squared Test

Legende zu Tabelle 4

Abkürzung	Bedeutung	Abkürzung	Bedeutung
postop Kompl.	Postoperative Komplikationen	Tropf	Tropfenanästhesie
n	Anzahl der Patienten	Para	Parabolbäranästhesie
%	Prozentualer Anteil	ITN	Allgemeinanästhesie
+	war erforderlich	Total	Summe der Patienten
-	war nicht erforderlich	p	p-Wert
KI	Konfidenzintervall		

Für den Folgeeingriff der Transplantatdrehung galt, dass dieser bei 27/346 (7,8 %) inkludierten Fällen notwendig wurde. Davon waren 4/54 (7,4 %) aus der Gruppe der Tropfenanästhesie, 14/137 (10,2 %) aus der Gruppe der Parabolbäranästhesie und 9/155 (5,8 %) aus der Gruppe der Allgemeinanästhesie. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Anästhesiegruppen in Bezug auf eine notwendige Transplantatdrehung ($p=0,37$, Pearson’s Chi-Squared-Test). Allgemein führte eine Transplantatdrehung (27/346) jedoch im Vergleich zu der Gruppe ohne Transplantatdrehung statistisch signifikant häufiger zu einer Re-DMEK (13/27) ($p=0,001$).

Die Zahl für das erforderliche Eingreifen in Form einer Re-DMEK war bei insgesamt 29/346 Fällen (8,4 %) notwendig. Aus der Gruppe der Tropfenanästhesie haben dabei 7/54 (13 %), aus der Gruppe der Paraulbäranästhesie 11/137 (8,0 %) und aus der Gruppe der Allgemeinanästhesie 11/155 (7,1 %) eine Re-DMEK benötigt. Somit war eine Re-DMEK bei den Patienten, die in Tropfenanästhesie operiert wurden, insgesamt öfter notwendig. Dennoch bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,34$, Linear Model ANOVA).

Allgemein zeigte sich zwischen den Patienten mit intraoperativen Komplikationen und im Verlauf notwendiger Re-DMEK ($n=16$; 4,7 %) und den Patienten ohne intraoperative Komplikationen aber trotzdem im Verlauf notwendiger Re-DMEK ($n=13$, 3,8 %) kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,06$, Linear Modell ANOVA). Demnach war eine Re-DMEK nach dem Auftreten von intraoperativen Komplikationen nicht häufiger notwendig als bei den Patienten ohne intraoperative Komplikationen.

Darüber hinaus gab es nach der Analyse keinen statistisch signifikanten Zusammenhang für die Notwendigkeit einer Re-DMEK bei Transplantatversagen abhängig von der ursprünglichen Diagnose ($p=0,08$) oder der Durchführung einer Triple-DMEK ($p=0,3$). Auch die Endothelzellzahl der Spenderhornhaut ($p=0,09$) zeigte keine statistische Signifikanz für ein Transplantatversagen. Mögliche während der Operation auftretende intraoperative Komplikationen, wie z.B. VAT ($p=0,57$) oder die erschwerte Transplantatentfaltung in der Vorderkammer des Patienten ($p=0,71$) waren ebenfalls nicht statistisch signifikant in Bezug auf die Notwendigkeit einer Re-DMEK. Ein Re-Bubbling stand ebenfalls in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang zur Re-DMEK ($p=0,37$).

4.5 Klinische Verlaufsdaten des Visus in Abhängigkeit der Anästhesieform

Nun folgt zur Analyse des Outcomes die Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Beobachtungsparameter in den jeweiligen Anästhesiegruppen. Dabei wird mit den Angaben für den Visus begonnen (Abbildung 14), anschließend mit der Hornhautdicke fortgeführt und zuletzt mit der Endothelzellzahl abgeschlossen. Die Berechnung der genannten p-Werte erfolgte mit dem Linear Model ANOVA.

Der Mittelwert des präoperativen Visus ($n=346$) betrug in der Gruppe der Tropfenanästhesie $0,27 \pm 0,14$, in der Gruppe der Paraulbäranästhesie $0,24 \pm 0,17$ und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie $0,29 \pm 0,18$.

Nach vier bis sechs Wochen ($n=288$) war der Mittelwert des Visus in der Gruppe der Tropfenanästhesie $0,50 \pm 0,23$, in der Gruppe der Paraulbäranästhesie $0,45 \pm 0,21$ und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie $0,47 \pm SD 0,25$. Die Mittelwerte für den Visus waren in allen drei Gruppen vergleichbar und statistisch bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,79$). Betreffend den Visus bei

der Kontrolle nach drei Monaten (n=262) nach der erfolgten DMEK betrug der Mittelwert bei der Gruppe der Tropfenanästhesie $0,58 \pm 0,25$, bei der Gruppe der Parabolbäranästhesie $0,55 \pm 0,22$ und für die Gruppe in Allgemeinanästhesie $0,57 \pm 0,23$ ($p=0,82$). Bei der postoperativen Verlaufskontrolle nach sechs Monaten (n=270) betrug der Mittelwert des Visus in der Gruppe der Tropfenanästhesie $0,63 \pm 0,25$, für die Gruppe der Parabolbäranästhesie $0,62 \pm 0,21$ und für die Gruppe der Allgemeinanästhesie $0,62 \pm 0,26$ ($p=0,99$). Für die Abschlusskontrolle nach einem Jahr (n=226) ergab sich für den Visus in der Gruppe der Tropfenanästhesie ein Mittelwert von $0,75 \pm 0,18$, in der Gruppe der Parabolbäranästhesie von $0,65 \pm 0,22$ und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie $0,67 \pm 0,26$. Insgesamt hatte die Gruppe der Tropfenanästhesie ein Jahr nach der erfolgten DMEK den größten Anstieg des Visus zu verzeichnen, wobei die genannten p-Werte keine statistische Signifikanz zwischen den einzelnen Gruppen ergaben ($p=0,28$).

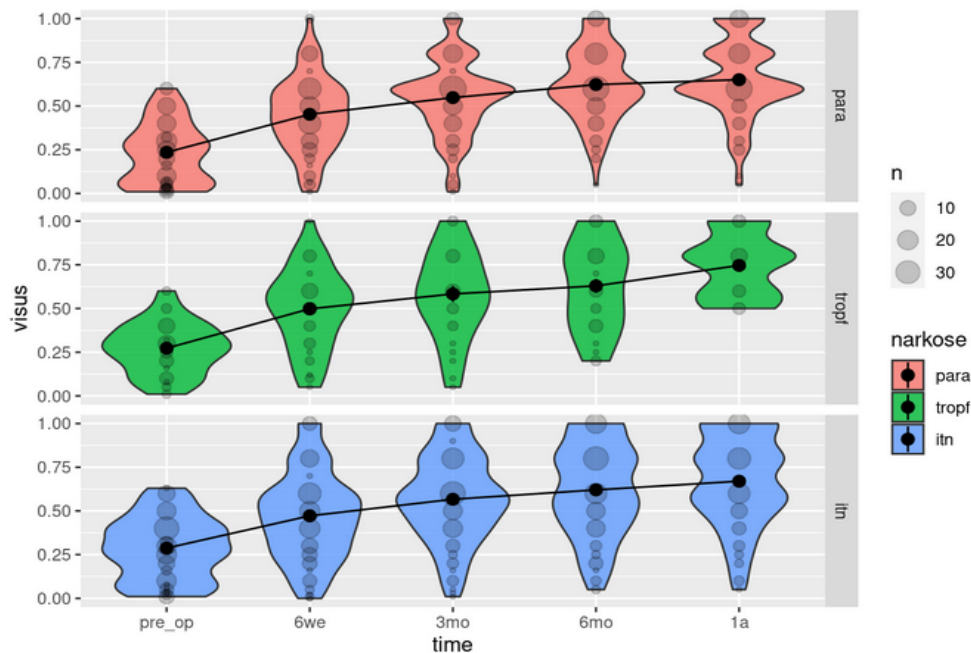


Abbildung 14: Entwicklung des Visus im zeitlichen Verlauf nach Anästhesiegruppe: Im Follow-up kam es in allen drei Gruppen zur statistisch signifikanten Visusverbesserung ($p < 0,01$). Dabei bestand weder präoperativ noch beim finalen Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Anästhesiegruppen ($p = 0,16$).

Legende zu Abbildung 14

Abkürzung	Bedeutung	Abkürzung	Bedeutung
pre_op	präoperativ	tropf	Tropfenanästhesie
6we	Kontrolle nach 6 Wochen	para	Parabolbäranästhesie
3mo	Kontrolle nach 3 Monaten	itn	Allgemeinanästhesie
6mo	Kontrolle nach 6 Monaten	time	Zeit-Angabe
1a	Kontrolle nach 1 Jahr	n	Anzahl der Patienten

Insgesamt zeigte sich für alle drei Gruppen ein statistisch signifikanter Anstieg des Visus im zeitlichen Verlauf ($p < 0,01$). Die Auswertung der Statistik zeigt jedoch, dass es keinen signifikanten Unterschied auf das Ergebnis des Visus in Abhängigkeit des gewählten Anästhesieverfahrens gibt ($p = 0,16$).

4.6 Klinische Verlaufsdaten der Hornhautdicke in Abhängigkeit der Anästhesieform

Nachfolgend erfolgt für die Analyse des klinischen Outcomes die Auswertung für die Hornhautdicke abhängig von den jeweiligen Anästhesiegruppen. Eine Übersicht über die Entwicklung der Hornhautdicke im zeitlichen Verlauf gibt Abbildung 15. Die Angaben sind dabei als Mittelwerte in μm mit Standardabweichung zu interpretieren. Die Berechnung der p-Werte erfolgte auch für den Parameter der Hornhautdicke mit dem Linear Model ANOVA.

Präoperativ ($n = 346$) betrug der Mittelwert der Hornhautdicke in der Gruppe der Tropfenanästhesie $666 \pm 84 \mu\text{m}$, in der Gruppe der Parabolbaranästhesie $667 \pm 92 \mu\text{m}$ und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie $645 \pm 80 \mu\text{m}$ ($p = 0,29$).

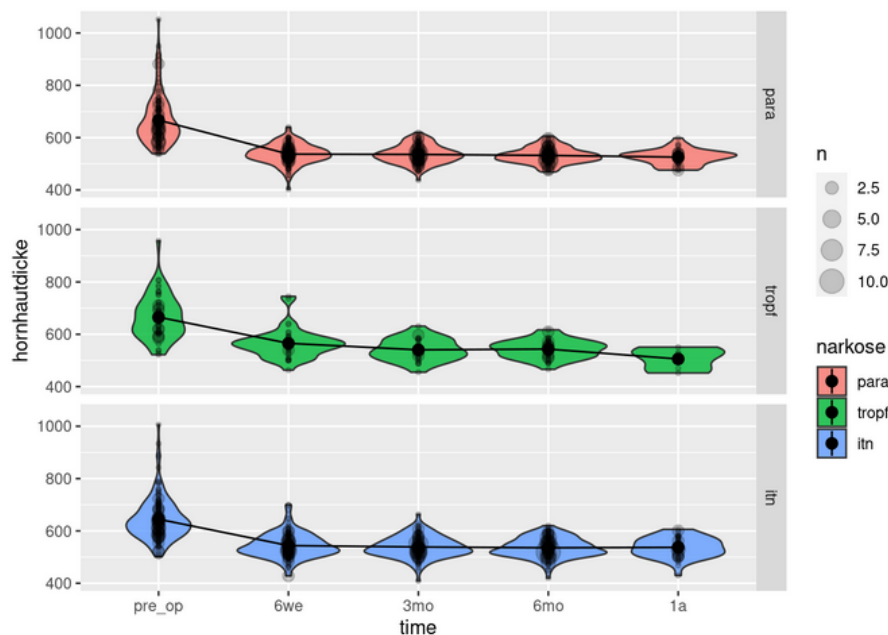


Abbildung 15: Entwicklung der Hornhautdicke im zeitlichen Verlauf nach Anästhesiegruppe. Im Follow-up kam es in allen drei Gruppen zur statistisch signifikanten Abnahme der Hornhautdicke ($p < 0,01$). Dabei bestand lediglich bei der Kontrolle nach 6 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied für eine noch dickere Hornhautdicke in der Gruppe der Tropfenanästhesie, wohingegen bei den anderen Follow-Up-Kontrollen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Anästhesiegruppen bestand ($p = 0,09$).

Legende zu Abbildung 15

Abkürzung	Bedeutung	Abkürzung	Bedeutung
pre op	präoperativ	tropf	Tropfenanästhesie
6we	Kontrolle nach 6 Wochen	para	Parabolbaranästhesie
3mo	Kontrolle nach 3 Monaten	itn	Allgemeinanästhesie
6mo	Kontrolle nach 6 Monaten	time	Zeit-Angabe
1a	Kontrolle nach 1 Jahr	n	Anzahl der Patienten

Bei der Kontrolle nach vier bis sechs Wochen (n=288) war der Mittelwert der Hornhautdicke in der Gruppe der Tropfenanästhesie $565 \pm 57 \mu\text{m}$, in der Gruppe der Parabolbäranästhesie $537 \pm 39 \mu\text{m}$ und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie $544 \pm 47 \mu\text{m}$. Insgesamt zeigte sich statistisch signifikant eine noch deutliche dickere Hornhautdicke in der Gruppe der Tropfenanästhesie ($p=0,03$). Drei Monate nach der DMEK (n=262) war der Mittelwert der Hornhautdicke in der Gruppe der Tropfenanästhesie $540 \pm 41 \mu\text{m}$, in der Gruppe der Parabolbäranästhesie $536 \pm 35 \mu\text{m}$ und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie $539 \pm 41 \mu\text{m}$ ($p=0,86$). Der Mittelwert der Hornhautdicke nach sechs Monaten (n=270) betrug in der Gruppe der Tropfenanästhesie $543 \pm 34 \mu\text{m}$, in der Gruppe der Parabolbäranästhesie $532 \pm 29 \mu\text{m}$ und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie $536 \pm 37 \mu\text{m}$ ($p=0,39$). Nach einem Jahr (n=226) lag der Mittelwert der Hornhautdicke in der Gruppe der Tropfenanästhesie bei $506 \pm 42,4 \mu\text{m}$, in der Gruppe der Parabolbäranästhesie bei $526 \pm 28,6 \mu\text{m}$ und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie bei $537 \pm 38,1 \mu\text{m}$ ($p=0,28$). Damit kann schlussfolgernd gesagt werden, dass es postoperativ zu einer statistisch signifikanten Besserung der Hornhautdicke in allen Gruppen kam ($p<0,01$), jedoch hängt die Entwicklung der Hornhautdicke statistisch nicht signifikant von der Wahl des Anästhesieverfahrens ab ($p=0,09$).

4.7 Klinische Verlaufsdaten der Endothelzellzahl in Abhängigkeit der Anästhesieform

In diesem Abschnitt wird die Endothelzellzahl für den klinischen Outcome der DMEK hinsichtlich möglicher Unterschiede zwischen den Anästhesiegruppen analysiert, wobei sich die Angaben für die präoperativen Werte auf die Spenderhornhaut und nicht auf die Patienten beziehen. Die zeitliche Entwicklung der Zahl der Endothelzellen ist graphisch in Abbildung 16 gezeigt. Für den Beobachtungsparameter der Endothelzellzahl erfolgte die Berechnung aller genannten p-Werte ebenfalls mit dem Linear Model ANOVA.

Präoperativ (n=346) war der Mittelwert der Endothelzellzahl in der Gruppe der Tropfenanästhesie $2349 \pm 195 \text{ Zellen} / \text{mm}^2$, in der Gruppe der Parabolbäranästhesie $2360 \pm 205 \text{ Zellen} / \text{mm}^2$ und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie $2383 \pm 214 \text{ Zellen} / \text{mm}^2$. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Anästhesiegruppen vor ($p=0,63$). Nach sechs Wochen (n=288) war der Mittelwert in der Gruppe der Tropfenanästhesie bei $1578 \text{ Zellen} \pm 343 \text{ Zellen} / \text{mm}^2$, in der Gruppe der Parabolbäranästhesie $1500 \pm 276 \text{ Zellen} / \text{mm}^2$ und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie $1687 \pm 335 \text{ Zellen} / \text{mm}^2$. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten der Gruppe der Allgemeinanästhesie, bei der sechs Wochen nach der erfolgten DMEK noch die meisten Endothelzellen gemessen werden konnten ($p<0,01$).

Drei Monate (n=262) nach der erfolgten DMEK war der Mittelwert der Endothelzellzahl in der Gruppe der Tropfenanästhesie 1536 ± 348 Zellen / mm^2 , in der Gruppe der Parabolbäranästhesie 1480 ± 303 Zellen / mm^2 und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie 1603 ± 328 Zellen / mm^2 . Der statistisch signifikante Unterschied blieb auch drei Monate nach der Operation zu Gunsten der Gruppe der Allgemeinanästhesie bestehen ($p=0,02$). Der Mittelwert der Endothelzellzahl nach sechs Monaten (n=270) lag in der Gruppe der Tropfenanästhesie bei 1516 ± 333 Zellen / mm^2 , in der Gruppe der Parabolbäranästhesie bei 1482 ± 296 Zellen / mm^2 und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie bei 1610 ± 311 Zellen / mm^2 . Auch nach 6 Monaten hatte damit die Gruppe der Allgemeinanästhesie statistisch signifikant mehr Endothelzellen als die beiden anderen Anästhesiegruppen ($p=0,01$). Abschließend zeigte sich ein Jahr nach der erfolgten DMEK (n=226) in der Gruppe der Tropfenanästhesie ein Mittelwert von 1745 ± 197 Zellen / mm^2 , bei den Patienten, die in Parabolbäranästhesie operiert wurden, 1364 ± 249 Zellen / mm^2 und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie 1529 ± 335 Zellen / mm^2 . Nach einem Jahr zeigte sich damit eine statistisch signifikant niedrigere Endothelzellzahl in der Gruppe der Parabolbäranästhesie ($p=0,04$). Insgesamt war die postoperative Endothelzellzahl in allen Gruppen statistisch signifikant niedriger im Vergleich zu den präoperativen Werten ($p<0,01$).

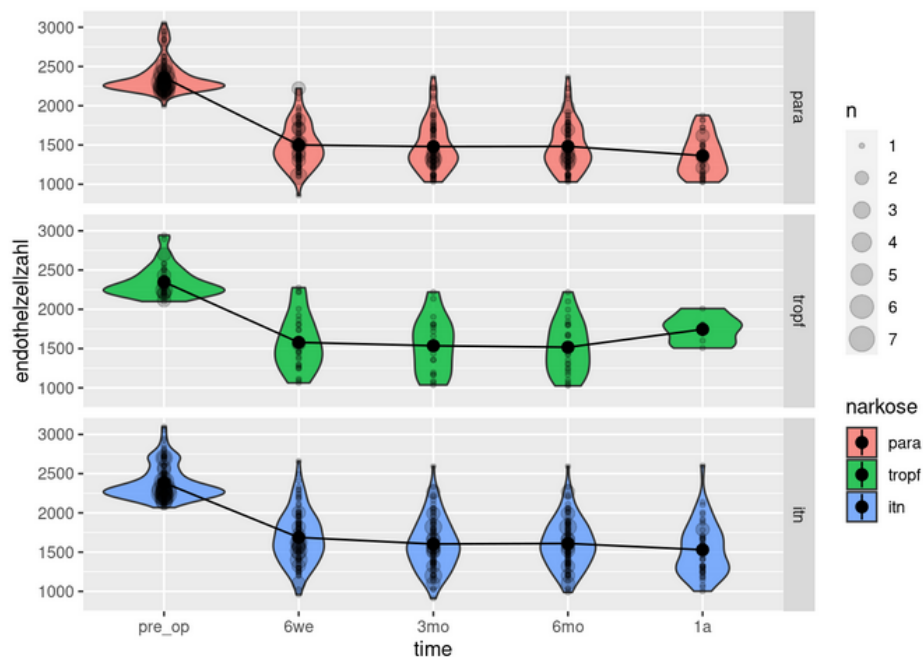


Abbildung 16: Entwicklung der Endothelzellzahl im zeitlichen Verlauf in Abhängigkeit von der Anästhesiegruppe: Im Follow-up kam es in allen drei Gruppen zur statistisch signifikanten Abnahme der Endothelzellzahl ($p<0,01$).

Legende zu Abbildung 16

Abkürzung	Bedeutung	Abkürzung	Bedeutung
pre_op	Präoperativ	tropf	Tropfenanästhesie
6we	Kontrolle nach 6 Wochen	para	Parabolbäranästhesie
3mo	Kontrolle nach 3 Monaten	itn	Allgemeinanästhesie
6mo	Kontrolle nach 6 Monaten	time	Zeit-Angabe
1a	Kontrolle nach 1 Jahr	n	Anzahl der Patienten

5 Diskussion

Die Descemet Membran Endothel Keratoplastik (DMEK) ist ein modernes, minimalinvasives Verfahren zur Transplantation der Hornhautendothelschicht. Aufgrund der hohen Anforderungen an Präzision und die empfindliche Struktur des transplantierten Gewebes ist die Wahl des geeigneten Anästhesieverfahrens ein entscheidender Faktor für den Operationserfolg. Dabei kommen unterschiedliche Anästhesieformen zum Einsatz – von lokaler Betäubung mittels Tropfanästhesie bis hin zur Allgemeinanästhesie – abhängig von patientenbezogenen Faktoren, chirurgischen Erfordernissen und individuellen Präferenzen. Da es bisher keine wissenschaftlichen Daten zur Anwendung verschiedener Anästhesieverfahren im Rahmen der DMEK und deren Outcome gab, wurde dies zum Anlass für die vorliegende Studie genommen: In dieser Arbeit werden die verschiedenen Anästhesieoptionen bei der DMEK vorgestellt und hinsichtlich ihrer Vor- und Nachteile sowie ihrer Anwendung in der Praxis beleuchtet.

5.1 Optimierung der DMEK zu einem minimal-invasivem Eingriff

Mit Weiterentwicklungen der Operationstechniken, ist inzwischen bei den Erkrankungen des Hornhautendothels, eine perforierende Keratoplastik nicht mehr zwingend notwendig [101]. Vielmehr konnte durch die Einführung der DMEK eine deutlich weniger invasive und damit schonendere Hornhautteiltransplantation geschaffen werden [90]. Erstmals beschrieb Melles 2006 die erfolgreiche Transplantation einer organisch kultivierten Lamelle von Descemet-Membran und Endothel durch einen Hornhauttunnel-Schnitt bei einem Patienten mit FED [91].

Oberg et al. konnten 2012 bereits für die DSAEK, eine weitere Form der lamellären Keratoplastik, zeigen, dass die Einheilung und Entwicklung des Transplantates bei einer Durchführung des Eingriffs in Lokalanästhesie zufriedenstellend war und auch die Anwendung einer Tropfanästhesie bei der Durchführung einer DSAEK zu einer guten Visusentwicklung des operierten Auges führt [98].

Aus diesen Versuchen heraus wurde, im weiteren Verlauf die Operationstechnik weiter optimiert. So wurde 2011 ein Mikroinjektorsystem mit einer Glaskartusche entwickelt und 2014 die sogenannte „Liquid Bubble“- Technik beschrieben [143]. Dabei handelt es sich um ein berührungsloses Verfahren, um das Hornhautendothel mit der Descemet-Membran schonend von der Spenderhornhaut zu lösen (Kapitel 3.4) [143]. Mittels des Mikroinjektorsystems gelingt es die Transplantatlamelle von der Spenderhornhaut in das Empfängerauge zu transferieren [125]. Dabei kommt eine Glaskartusche zum Einsatz, in die das bereits präparierte Transplantat ohne Berührung aufgezogen wird und direkt aus der Glaskartusche heraus in die Vorderkammer der Empfängerauges injiziert werden kann [124].

Da die DMEK durch die genannten Entwicklungen der Operationstechnik vereinfacht wurde und der Eingriff unterdessen auch immer mehr zur Routine wurde, ist auch der zeitliche Aufwand geringer

geworden. Somit wurde die Hornhautteiltransplantation nicht mehr nur in Allgemeinanästhesie, sondern auch mittels den in den Kapiteln 2.7 und 2.8 beschriebenen lokalanästhesiologischen Verfahren durchgeführt.

5.2 Wahl der Anästhesieform

Die Wahl der Anästhesieform bei der DMEK stellt einen entscheidenden Aspekt des perioperativen Managements dar und hat unmittelbare Auswirkungen auf den Operationsverlauf sowie das postoperative Ergebnis [124]. Grundsätzlich kommen bei der DMEK drei Anästhesieformen infrage: Tropfenanästhesie, retrobulbäre/peribulbäre Regionalanästhesie und Allgemeinanästhesie [3]. Jede Methode bringt spezifische Vor- und Nachteile mit sich, deren Abwägung patientenindividuell erfolgen muss.

Die Tropfenanästhesie bietet den Vorteil einer minimalen Invasivität und schnellen postoperativen Erholung [23]. Sie eignet sich besonders für kooperative Patienten und kurze, komplikationsarme Eingriffe. Allerdings ist die intraoperative Augenmotilität unter Tropfenanästhesie nicht kontrollierbar, was bei der hochpräzisen DMEK-Prozedur problematisch sein kann [138]. Zudem kann ein spontanes Augenpressen (z.B. durch Unruhe oder Schmerzen) die Operationsbedingungen erheblich beeinträchtigen [112]. Auch in dieser Studie traten die intraoperativen Komplikationen in der Gruppe der Tropfenanästhesie statistisch signifikant häufiger auf ($p=0,04$).

Demgegenüber ermöglicht die parabolbäre Regionalanästhesie eine deutlich bessere Kontrolle der Bulbusbewegung sowie Schmerzfreiheit während des Eingriffs [31]. Dies verbessert die operativen Bedingungen, insbesondere beim Einbringen und Entfalten des Transplantats [124]. Nachteile dieser Technik bestehen in potenziellen Komplikationen wie retrobulbären Hämatomen, Nervenschädigungen oder okulo-kardialen Reflex [35,131], die bei den Patienten dieser Studie nicht auftraten. Zudem kann es bei älteren oder multimorbiden Patienten schwierig sein, eine sichere Lagerung und Injektion durchzuführen [37].

Die Allgemeinanästhesie kommt insbesondere bei nicht-kooperativen Patienten, ausgeprägter Angststörung oder bei komplexen chirurgischen Verhältnissen zum Einsatz [81]. Sie gewährleistet vollständige Immobilität und Schmerzfreiheit, was die Präzision des Eingriffs fördert [20]. Allerdings ist sie mit einem höheren logistischen und personellen Aufwand sowie systemischen Risiken verbunden, insbesondere bei älteren oder kardiopulmonal vorerkrankten Patienten – eine Gruppe, die häufig für eine DMEK in Frage kommt [4].

Ein weiterer Aspekt ist die postoperative Phase: Während unter Allgemeinanästhesie in der Regel eine raschere postoperative Ruhe gegeben ist, was für die Transplantat-Anhaftung förderlich sein kann, zeigt die Tropfenanästhesie eine geringere Belastung für den Gesamtorganismus [119]. Die

Regionalanästhesie stellt in dieser Hinsicht einen Kompromiss dar, erfordert jedoch eine genaue Einschätzung möglicher Risiken und eine erfahrene Handhabung [119].

5.3 Intra- und postoperative Komplikationen der DMEK in Bezug auf die Anästhesieformen

Die vorliegende Studie zeigt, dass intraoperative Komplikationen – unter anderem eine erschwerte Präparation der Spenderhornhaut, eine schwierige Entfaltung der Transplantatlamelle in der Vorderkammer, erschwerte Operationsbedingungen für den Operateur bei unruhigen oder schmerzgeplagten Patienten oder VAT– mit 51,9 % in der Gruppe der Tropfenanästhesie statistisch signifikant am häufigsten auftraten ($p=0,04$), wohingegen das Risiko mit 43,1 % in der Gruppe der Paralytikanästhesie und 38,1 % in der Gruppe der Allgemeinanästhesie deutlich geringer war.

Da die Präparation der Transplantatlamelle an der Spenderhornhaut und damit noch nicht am Patienten erfolgt, ist ihre Durchführung unabhängig von der gewählten Anästhesieform. Diese Tatsache wurde durch die prozentuale Verteilung der erschwerten Transplantatpräparation zwischen den Anästhesiegruppen (Tropfenanästhesie 13 %, Paralytikanästhesie 10,9 % und Allgemeinanästhesie 12,3 %) bestätigt und es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,91$). Jedoch können Komplikationen bei der Präparation der DMEK-Lamelle, wie z.B. ein peripherer Transplantateinriss oder eine adhärenente Membran, Einfluss auf die postoperative Entwicklung der Hornhaut haben.

Die erschwerte Entfaltung der Transplantatlamelle in der Vorderkammer des Empfängerauges kam prozentual bei den Patienten in Tropfenanästhesie am häufigsten (13 %) jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,4$) vor. Da die Patienten bei Bewusstsein sind und entgegen der Paralytikanästhesie keine Bulbusakinesie besteht, kann die Entfaltung bei unruhigen Patienten z.B. infolge schlechter Fixationsaufnahme bei okulärer Komorbidität aber auch bei abgeflachter Vorderkammer erschwert sein. Bei Durchführung der DMEK in Allgemeinanästhesie war das Risiko des unruhigen Patienten nicht gegeben und die prozentuale Häufigkeit der erschwerten Transplantatentfaltung seltener (11 %) als bei der Gruppe der Tropfenanästhesie. In der Gruppe der Paralytikanästhesie, bei der es durch die Lokalanästhetika zusätzlich zur Bulbusakinesie kommt, trat die erschwerte Transplantatentfaltung prozentual am wenigsten auf (7,3 %). Alle Patienten aus der Studie hatten präoperativ vergleichbare Werte für die Vorderkammertiefe und Achsenlänge.

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient während des Eingriffs unruhig wird oder nicht ausreichend analgisiert ist, zeigte sich bei der Durchführung der Tropfenanästhesie (3,7 %) am meisten ($p=0,04$). Sollte die sich steigernde Unruhe des Patienten mit einer Schmerzzunahme begründet sein, haben Rowley et al. 2000 gezeigt, dass durch den Zusatz von Hyaluronidase zum Lokalanästhetikum eine bessere Anästhesie erreicht werden kann, was sich gut bei einer Paralytikanästhesie umsetzen lässt

[127]. Durch die Hyaluronidase wird die ubiquitär vorkommende Hyaluronsäure zum Tetrasaccharid umgebaut und dadurch die Gewebeporosität für das Lokalanästhetikum erhöht [127]. Als mögliche Ursachen für diese gesteigerte Porosität gilt einerseits die Besonderheit des Injektionsortes in der Ophthalmochirurgie: Die Konstruktion der Orbita entspricht einer knöchernen Höhle, sodass das Lokalanästhetikum und die zugesetzte Hyaluronidase post injectionem höher konzentriert im Injektionsfeld und damit im Operationsbereich vorliegen [127]. Andererseits vermutet Rowley, dass der Volumenüberschuss nach der Injektion des Lokalanästhetikums in die Orbita mit dem Hyaluronidase-zusatz durch die verbesserte Gewebeporosität schneller abgebaut wird. So wird die Zeit bis zum Wirkeintritt verkürzt, jedoch umgekehrt auch die Wirkdauer herabgesetzt. Durch die verbesserte Gewebeporosität entsteht eine sichere Akinesie des Bulbus und damit eine geringere Häufigkeit von VAT. Daher kann bei Patienten, bei denen sich während des Eingriffs des ersten Auges VAT zeigte, überlegt werden, den Eingriff am Partnerauge unter Zusatz von Hyaluronidase (Kinetin) beziehungsweise einer Erhöhung der Konzentration von etwa 30 Einheiten pro ml auf 50 Einheiten pro ml durchzuführen [127].

Das Auftreten von VAT war die häufigste intraoperative Komplikation in der vorliegenden Studie. VAT war für die Gruppe der Tropfenanästhesie (16,7 %) gegenüber der Gruppe der Parabulbäranästhesie (11,7 %) und der Gruppe der Allgemeinanästhesie (4,5 %) statistisch signifikant ($p=0,01$). Die Ursachen für VAT sind vielfältig. Eine Erklärung, warum VAT unter einer Tropfenanästhesie häufiger auftritt, konnten Chronopoulos et al. 2017 zeigen: Durch die nur inkomplette Akinesie im Rahmen der Oberflächenanästhesie ist der Muskeltonus in den extraokulären Muskeln erhöht, was einen komprimierenden Effekt auf die Sklera bedeutet [21]. Durch diese Kompression steigt der Druck auf den Glaskörperraum, was VAT entspricht. Darüber hinaus kann VAT intraoperativ durch Schwankungen des Augeninnendrucks hervorgerufen werden, welcher der Dynamik des Kammerwasserabflusses obliegt [93]. So lässt z.B. bei systolischen Blutdruckwerten zwischen 50 und 60 mmHg aufgrund des verminderten choroidalen Blutvolumens die Kammerwasserproduktion nach und der Augeninnendruck (intraokularer Druck, IOD) fällt ab [162]. Umgekehrt kann durch eine plötzliche Erhöhung des systolischen Blutdrucks (z.B. bei einem aufgeregten oder Schmerz-geplagten Patient) auch der Augeninnendruck steigen, was einer druckpassiven Erhöhung des Blutvolumens entspricht [162]. Daher haben alle Patienten mit einem erhöhten IOD ein höheres Risiko für VAT. Ein erhöhter Druck von außen auf den Bulbus kann z.B. auch durch den Lidsperrer oder das parabulbäre Injektionsdepot im Rahmen der Parabulbäranästhesie auftreten. Alle Zustände, die einem Valsalva-Manöver ähneln (z.B. reflektorisches Sistieren der Atmung bei psychischer Anspannung, intraoperative Kopftieflage, endotracheale Intubation) können VAT provozieren, weil es durch die Obstruktion des venösen Abflusses zu einem zentralnervösen Druck und in der Folge auch zu einem erhöhten choroidalen Blutvolumen kommt [24]. Deshalb kann VAT auch eine unerwünschte Wirkung im Rahmen einer Allgemeinanästhesie sein. Fiorentzis et al. zeigten 2017, dass die Gabe von Muskelrelaxanzien das Risiko für VAT im Rahmen einer pKPL erhöhten [43]. Dazu passend stellten

Morinello et al. 2018 eine Studie vor, in der sie das Auftreten von VAT bei Hornhauttransplantation zwischen einer balancierten Anästhesie mit Desfluran und Remifentanyl und einer TIVA mit Propofol und Remifentanyl verglichen [93]. Insgesamt trat VAT bei 38,1 % der Patienten in der TIVA-Gruppe auf und bei 56,9 % in der Gruppe der balancierten Anästhesie [93]. Als Risikofaktoren für VAT konnten das Alter ($p < 0,001$), der ASA-Score ($p < 0,001$), Nikotinabusus ($p = 0,003$), neurologische Erkrankungen ($p = 0,002$) und das jeweilige Anästhesieverfahren ($p < 0,001$) identifiziert werden [93].

Als praktische Maßnahme eignet sich die Okulopression, um VAT zu vermeiden. Diese sollte mit einem Druck von etwa 40 mmHg für 5 Minuten durchgeführt werden, wodurch das Volumen der okulären Kompartimente durch den Einschluss von Kammerwasser, Glaskörper und auch Aderhaut abnimmt [57]. Entsprechend fällt der IOD nach der Okulopression um etwa 10 mmHg auf sehr niedrige Werte ab. Im Verlauf kommt es zu einer Vertiefung der Vorderkammer, da das durch die Okulopression verdrängte Kammerwasser schneller ersetzt wird als der ausgepresste Glaskörper [57]. Durch die Effekte der Okulopression sind sekundäre okuläre oder orbitale Kreislaufveränderungen zu erwarten. Durch den Druck auf das Auge, was einer Bulbusmassage ähnelt, penetriert das injizierte Lokalanästhetikum besser ins Gewebe, wodurch eine Verstärkung der Wirkung der Parabolbäranästhesie zu verzeichnen ist [57]. Dadurch können jedoch auch die unerwünschten Wirkungen mit der schon beschriebenen hämodynamischen Relevanz zunehmen.

Die Folge von VAT ist, dass das Iris-Linsen-Diaphragma nach anterior verlagert wird, wodurch die Vorderkammer abflacht und die Entfaltung des Spendertransplantats im Empfängerauge schwieriger wird [109]. Daher beschrieben Hayashi et al. in ihrer Studie von 2017 bereits einige Techniken zum Erlernen der Durchführung einer DMEK bei Patienten mit enger Vorderkammer [55]. Durch die engere Vorderkammer steigt das Risiko für eine Berührung von Endothelzellen, was mit einem Endothelzellverlust einhergeht [108]. Durch den Endothelzellverlust steigt das Risiko für ein primäres Transplantatversagen, was in der Gruppe der Tropfenanästhesie statistisch signifikant am häufigsten auftrat ($p = 0,04$). Es bestand jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Rate für Re-Bubbling und Transplantatdrehung ($p = 0,37$). Die Kausalität von VAT mit dem primären Transplantatversagen beschrieben Leon et al. bereits in ihrer Studie von 2018 [76].

Im Hinblick auf die Notwendigkeit eines Re-Bubbling gab es eine statistische Signifikanz ($p = 0,03$) für die Gruppe der Parabolbäranästhesie, die mit 40,1 % deutlich über der Gruppe der Tropfenanästhesie (27,8 %) und der Gruppe der Allgemeinanästhesie (26,5 %) lag. Damit lässt sich sagen, dass kein direkter Zusammenhang zwischen den deutlich häufigeren intraoperativen Komplikationen in der Gruppe der Tropfenanästhesie und der Notwendigkeit für ein Re-Bubbling im postoperativen Verlauf besteht. Bereits Birbal et al. zeigten 2018, dass eine höhere Rate des Re-Bubbling eher mit der Komplexität der Transplantatpräparation zusammenhängt [16], die von der Wahl des Anästhesieverfahrens unabhängig ist. Das Re-Bubbling konnte in einigen Fällen sehr gut zu einer Aufklärungstendenz und einer Verbesserung des Hornhautbefundes mit Einheilen der

Transplantatlamelle im Verlauf verhelfen. Dennoch wurde bei 13,0 % der 54 Patienten, die in Tropfenanästhesie operiert wurden, eine Re-DMEK aufgrund eines primären Transplantatversagens notwendig, wohingegen es in der Gruppe der Parabolbäranästhesie 8,0 % der 137 Patienten und in der Gruppe der Allgemeinanästhesie 7,1 % der 155 Patienten waren. Entsprechend bestand im Hinblick auf das Transplantatversagen ein Zusammenhang zwischen den gehäuft auftretenden intraoperativen Komplikationen (51,9 %) und der Notwendigkeit einer Re-DMEK in der Tropfengruppe. Dieser Zusammenhang war jedoch statistisch gesehen nicht signifikant ($p=0,4$).

Insgesamt war eine Transplantatdrehung postoperativ viel seltener notwendig (7,8 %) als ein Re-Bubbling (32,1 %). Auch hier waren die Patienten aus der Gruppe der Parabolbäranästhesie (10,2 %) häufiger betroffen als Patienten, die eine Tropfenbetäubung (7,4 %) oder Intubationsnarkose (5,8 %) bekamen, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,37$). Folglich führen die häufigeren intraoperativen Komplikationen in der Gruppe der Tropfenanästhesie auch nicht zu einer vermehrten Transplantatdrehung.

Anders als bei der Verteilung für Re-Bubbling und Transplantatdrehung führen die in der Gruppe der Tropfenanästhesie öfter aufgetretenen intraoperativen Komplikationen häufiger zur Notwendigkeit einer Re-DMEK, jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,34$). Dennoch war die Re-DMEK bei Patienten ohne intraoperative Komplikationen nicht statistisch signifikant seltener erforderlich ($p=0,06$). Jedoch lässt sich sagen, dass die Re-DMEK nach erfolgter Transplantatdrehung statistisch signifikant häufiger notwendig wird ($p=0,001$).

5.4 Funktionelle Ergebnisse nach DMEK in Bezug auf die Anästhesieformen

Sowohl für den Visus als auch die Hornhautdicke als auch die Endothelzellzahl zeigte sich eine statistisch signifikante Entwicklung im Verlauf. Infolge der Transplantation neuer Endothelzellen wurde das Kammerwasser wieder aus der Hornhaut abgepumpt, wodurch die Hornhautdicke abnimmt und im Verlauf der Visus aufklart. Dabei gab es bei den ersten Kontrollen noch etwas Schwankungen, sodass z.B. für die Hornhautdicke bei der Kontrolle nach sechs Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied bestand, wobei die Gruppe der Tropfenanästhesie noch die größte Hornhautdicke aufwies. Die größten Entwicklungen konnten bei der Kontrolle nach einem Jahr erhoben werden. Dabei bestand für den Visus und die Hornhautdicke keine statistische Signifikanz zwischen den Anästhesiegruppen, sodass die Entwicklung von Visus und Hornhautdicke von der gewählten Anästhesieform unabhängig ist. Die Endothelzellzahl war bei der Kontrolle nach einem Jahr statistisch signifikant niedriger ($p<0,01$) als präoperativ, wobei die geringsten Endothelzellzahlen in der Gruppe der Parabolbäranästhesie gemessen wurden ($p=0,04$).

Siebelmann et al. konnten mit „The Cologne rebubbling study“ zeigen, dass die Anzahl der wiederholten Gas-Injektionen in die Vorderkammer keinen Einfluss auf den Visus und auch nicht auf die mittlere

Endothelzellendichte hat [135]. Es wurden 1541 DMEK-Eingriffe von 1254 Patienten untersucht, wobei in 499 Fällen ein Re-Bubbling notwendig war. Dabei benötigten 79,8 % der Patienten ein Re-Bubbling, 16,6 % der Patienten zwei weitere, 2,6 % der Patienten drei weitere, 0,8 % der Patienten vier weitere und 0,2 % ein fünftes Re-Bubbling. Insgesamt wurden im Rahmen dieser Studie 624 Re-Bubbling-Eingriffe vorgenommen, wobei nach einem Jahr der Durchschnitt des besten korrigierten Visus bei logMar 0,13 (Dezimalvisus 0,8) lag [135]. Bereits 2014 kamen Spaniol et al. in einer kleineren Kohorte zur gleichen Feststellung [47].

5.5 Limitationen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden nach bestem Wissen und Gewissen erhoben und sind vergleichbar mit den Resultaten aus anderen Projekten. Dennoch gibt es einige Limitationen, die hinsichtlich der Aussagekraft dieser Studie bedacht werden sollten.

Mögliche vorliegende Allgemeinerkrankungen oder entsprechende Einnahme von Medikamenten wurde bei den Hornhautspendern nicht berücksichtigt, obwohl dadurch eine reduzierte Transplantatqualität oder erschwerte Bedingungen für die Präparation der Spenderhornhaut oder die Funktion der Endothelzellen denkbar wären. Eine entsprechende Charakterisierung der Hornhautspender war jedoch aufgrund der rechtlichen Vorgaben der DFG zur Wahrung des Datenschutzes nicht möglich.

Außerdem ist das Studiendesign als retrospektive und nicht randomisierte Studie mit einer kleinen Anzahl an Patienten zu nennen. Darüber hinaus besteht eine ungleiche Populationsgröße und Verteilung auf die drei Anästhesiegruppen, was jedoch bei den Berechnungen der Ergebnisse mit dem Programm R berücksichtigt wurde.

Des Weiteren zeigte sich, dass zu den jeweiligen Kontrollen nach sechs Wochen, drei, sechs und zwölf Monaten nie alle Patienten erschienen sind und damit die Populationsgröße je nach Kontrolltermin variiert. Von den 346 operierten Patienten kamen insgesamt nur 226 zur Kontrolle nach einem Jahr, was die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sicherlich weiter verschleiern. Eine sichere Aussagekraft wäre zudem bei einem längeren Beobachtungszeitraum zu treffen.

Auch betreffend die operativen Fähigkeiten der Chirurgen muss bedacht werden, dass diese zwar von Beginn im Juli 2016 zwar gut waren, sich aber im Verlauf bis Dezember 2018 durchaus weiterentwickelt haben. Folglich konnten die genannten intraoperativen Komplikationen gegen Ende des Beobachtungszeitraums sicherlich oft besser gemanagt werden als zu Beginn.

Unklar ist ebenso, ob die Patienten sich wirklich an die strenge Rückenlagerung und die vorgesehene Applikationsfrequenz der Tropfen gehalten haben oder die Gasblase durch viel Bewegung schneller aus der Vorderkammer entwich oder es zur Transplantatdehiszenz kam.

5.6 Fazit

Zusammenfassend gilt, dass die DMEK ein fortschrittliches Verfahren zur Behandlung von endothelialen Hornhauterkrankungen darstellt, bei dem die Descemet-Membran und die Endothelzellen transplantiert werden. Da die Operation im Auge sehr präzise und sensibel ist, spielt die Wahl der Anästhesie eine wichtige Rolle für den Erfolg und das Wohlbefinden der Patienten.

Die Durchführung der DMEK in Tropfenanästhesie bietet hinsichtlich der Invasivität und der systemischen unerwünschten Wirkungen bedingt durch die Anästhetika gegenüber den anderen Anästhesieverfahren einige Vorteile, die auch schon aus der Kataraktchirurgie bekannt sind [113]. Allerdings konnte mit der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass intraoperative Komplikationen – am häufigsten VAT – am ehesten bei einer Anästhesie in Tropfenform (16,7%, hingegen Paralbäranästhesie 11,7% und Allgemeinanästhesie 4,5%) vorkommen ($p=0,01$). Um VAT zu vermeiden, wäre es deshalb ratsam präoperativ ein ausführliches Screening hinsichtlich der folgenden Parameter durchzuführen: Alter, ASA-Score, asiatischer Phänotyp (da häufig geringere Vorderkammertiefe [7]), Nikotinabusus, okuläre Diagnosen (Glaukom, okuläre Hypertension, hohe Myopie, Pseudoexfoliationssyndrom), systemische Diagnosen (Adipositas, arterielle Hypertonie, COPD, neurologische Erkrankungen) [93,112]

Die Wahl der Anästhesie bei DMEK sollte daher diese Screening-Inhalte, aber auch die Angst- und Schmerzempfindlichkeit des Patienten, die Komplexität des Eingriffs und die Präferenzen des Chirurgen berücksichtigen. Aus diesen Überlegungen heraus und aufgrund der in der vorliegenden Studie erhobenen Daten lässt sich für die Erfolgsrate der DMEK festhalten, dass diese durchaus in einer örtlichen Betäubung durchgeführt werden kann und diese in den meisten Fällen ausreichend ist, da sie schonend ist und eine schnelle Genesung ermöglicht. Die Entwicklung des Visus, der Hornhautdicke und der Endothelzellzahl waren dabei unabhängig von der gewählten Anästhesieform. Dennoch sollte eine Tropfenanästhesie aufgrund der möglichen und häufiger auftretenden intraoperativen unerwünschten Ereignisse stets eine individuelle Entscheidung bleiben und nur in Absprache zwischen Patient, Anästhesist und Chirurg getroffen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Al-Aqaba MA, Dhillon VK, Mohammed I, Said DG, Dua HS (2019) Corneal nerves in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 73:100762
2. Altamirano F, Ortiz-Morales G, O'Connor-Cordova MA, Sancén-Herrera JP, Zavala J, Valdez-Garcia JE (2024) Fuchs endothelial corneal dystrophy: an updated review. *Int Ophthalmol* 44:61
3. Andres C, Trouvain AM, Szurman P, Seitz B, Fries FN, Rickmann A (2025) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) Anesthesia Analysis. *Klin Monbl Augenheilkd* 242:146–152
4. Antkowiak B (2001) How do general anaesthetics work? *Naturwissenschaften* 88:201–213
5. Ascaso FJ, Peligero J, Longás J, Grzybowski A (2015) Regional anesthesia of the eye, orbit, and periocular skin. *Clin Dermatol* 33:227–233
6. Asiedu K (2024) Neurophysiology of corneal neuropathic pain and emerging pharmacotherapeutics. *J Neurosci Res* 102:e25285
7. Aung T, Nolan WP, Machin D, Seah SK, Baasanhu J, Khaw PT, Johnson GJ, Foster PJ (2005) Anterior chamber depth and the risk of primary angle closure in 2 East Asian populations. *Arch Ophthalmol* 123:527–532
8. Ayanoğlu Taş B, Şanlı Karip C, Abitağaoğlu S, Öztürk MC, Erdoğan Arı D (2024) Comparison of minimal-flow sevoflurane versus desflurane anesthesia: randomized clinical trial. *Braz J Anesthesiol* 72:77–82
9. Babu N, Kumar J, Kohli P, Ahuja A, Shah P, Ramasamy K (2022) Clinical Presentation and Management of Eyes with Globe Perforation during Peribulbar and Retrobulbar Anesthesia: A Retrospective Case Series. *Korean J Ophthalmol* 36:16–25
10. Bachmann B, Schaub F, Cursiefen C (2016) Therapie von Hornhautendothelerkrankungen mittels DMEK und UT-DSAEK. *Ophthalmologe* 113:196–203
11. Bangha E, Maibach HI, Elsner P (1996) Toxicology of topica local anesthetics. *Skin Pharmacol* 9:376–380
12. Bates AK, Cheng H, Hiorns RW (1986) Pseudophakic bullous keratopathy: relationship with endothelial cell density and use of a predictive cell loss model. A preliminary report. *Curr Eye Res* 5:363–366
13. Bates D, Mächler M, Bolker BM, Walker SC (2015) Fitting Linear Mixed-Effects Models Using Ime4. *Journal of Statistical Software* 67:1–48
14. Bertelmann E, Pleyer U, Rieck P (2006) Risk factors for endothelial cell loss post-keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* 84:766–70
15. Bertsche T, Mikus G (2011) Unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen in der Analgetikatherapie. *Ther Umsch* 68:19–26
16. Birbal RS, Sikder S, Lie JT, Groeneveld-van Beek EA, Oellerich S, Melles GRJ (2018) Donor Tissue Preparation for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: An Updated Review. *Cornea* 37:128–135
17. Biscoping J, Bachmann-Mennenga MB (2000) Lokalanästhetika: Vom Ester zum Isomer. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 35:285–292
18. Boret H, Petit D, Ledantec P, Bénéfice S (2002) Anesthésie du tronc cérébral après anesthésie péribulbaire. *Ann Fr Anesth Reanim* 21:725–727
19. Bowmann R, Liu C, Sarkies N (1996) Intraocular pressure changes after peribulbar injections with and without ocular compression. *Br J Ophthalmol* 80:394–397

20. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M (2018) Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesth Analg* 127:1246–1258
21. Chronopoulos A, Thumann G, Schutz J (2017) Positive vitreous pressure: Pathophysiology, complications, prevention, and management. *Surv Ophthalmol* 62:127–133
22. Chua A, Chua MJ, Kam P (2018) Recent advances and anaesthetic considerations in corneal transplantation. *Anaesth Intensive Care* 46:162–170
23. Chuang LH, Yeung L, Ku WC, Yang KJ, Lai CC (293 n. Chr.) Safety and efficacy of topical anesthesia combined with a lower concentration of intracameral lidocaine in phacoemulsification: paired human eye study. *J Cataract Refract Surg* 33:
24. Çiçek A, Duru N, Duru Z, Altunel O, Haşhaş ASK, Arifoğlu HB, Alabay B, Ataş M (2017) The assessment of choroidal thickness with spectral-domain optical coherence tomography during Valsalva maneuver. *Int Ophthalmol* 37:843–848
25. Claesson M, Johansson M, Behndig A (2009) Mydriasis with different preparations of topically administered lidocaine hydrochloride. *J Cataract Refract Surg* 35:277–281
26. Coca-Prados M (2014) The blood-aqueous barrier in health and disease. *J Glaucoma* 23:36–38
27. Cooper RM (2019) Preparation for and Management of „Failed“ Laryngoscopy and/or Intubation. *Anesthesiology* 130:833–849
28. Coppens M, Steenhout A, De Baerdemaeker L (2023) Adjuvants for balanced anesthesia in ambulatory surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 37:409–420
29. Cursiefen C, Kruse FE (2010) DMEK: posteriore lamelläre Keratoplastiktechnik. *Ophthalmologe* 107:370–376
30. Cursiefen C, Bachmann B (2019) Therapie der Fuchs-Endotheldystrophie mittels DMEK: Erfahrungen aus den letzten 10 Jahren. *Ophthalmologe* 116:218–220
31. Davis DB 2nd, Mandel MR (1986) Posterior peribulbar anesthesia: an alternative to retrobulbar anesthesia. *J Cataract Refract Surg* 12:182–184
32. Delbosc B, Piquot X, Erbezci M (1993) Physiology of the cornea: stromal hydration and its regulation. *J Fr Ophtalmol* 16:129–136
33. DelMonte DW, Kim T (2011) Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 37:588–598
34. Demediuk OM, Dhaliwal RS, Papworth DP, Devenyi RG, Wong DT (1995) A comparison of peribulbar and retrobulbar anesthesia for vitreoretinal surgical procedures. *Arch Ophthalmol* 113:908–913
35. Dowgird M (1994) Aschner's cardio-ocular reflex and its importance in eye surgery. *Klin Oczna* 96:171–173
36. Dumps C, Bolkenius D, Halbeck E (2017) Medikamente zur intravenösen Narkoseinduktion: Etomidat. *Anaesthesist* 66:969–980
37. Edge R, Navon S (1999) Scleral perforation during retrobulbar and peribulbar anesthesia: risk factors and outcome in 50,000 consecutive injections. *J Cataract Refract Surg* 25:1237–1244
38. Eichelsbacher C, Ilper H, Noppens R, Hinkelbein J, Loop T (2018) „Rapid sequence induction and intubation“ beim aspirationsgefährdeten Patienten: Handlungsempfehlungen für das praktische anästhesiologische Management. *Anaesthesist* 67:568–583
39. Ernst BJ, Clark GF, Grundmann O (2015) The Physicochemical and Pharmacokinetic Relationships of Barbiturates - From the Past to the Future. *Curr Pharm Des* 21:3681–3691

40. Fan WY, Wang DP, Wen Q, Fan TJ (2017) The cytotoxic effect of oxybuprocaine in human corneal epithelial cells by inducing cell cycle arrest and mitochondria-dependent apoptosis. *Hum Exp Toxicol* 36:765–775
41. Fathy W, Hussein M, Khalil H (2019) Comparative Effect of Local Anesthesia with Lidocaine 2% Versus Topical Anesthesia on Cognitive Function in Ophthalmic Surgery. *Anesth Pain Med* 9:e97172
42. Feeney A, Papakostas GI (2023) Pharmacotherapy: Ketamine and Esketamine. *Psychiatr Clin North Am* 46:277–290
43. Fiorentzis M, Morinello E, Viestenz A, Zuche H, Seitz B, Viestenz A (2017) Muscle Relaxants as a Risk Factor for Vis-à-tergo During Penetrating Keratoplasty: A Prospective Interventional Study. *Adv Ther* 34:2674–2679
44. Flockerzi E, Maier P, Böhringer D, Reinshagen H, Kruse F, Cursiefen C, Reinhard T, Geerling G, Torun N, Seitz B (2018) Trends in Corneal Transplantation from 2001 to 2016 in Germany: A Report of the DOG-Section Cornea and its Keratoplasty Registry. *Am J Ophthalmol* 188:91–98
45. Fuchs E (1910) Dystrophia epithelialis corneae. *Graefes Archiv für Ophthalmologie* 76:478–508
46. Garft K, Burt P, Burt B (2016) Peribulbar anesthesia causing bilateral orbital hemorrhage. *Int Med Case Rep J* 26:43–46
47. Gerste RD (2020) Hornhauttransplantation mit lamelläarer Keratoplastik: Auch ein häufigeres Re-Bubbling hat keinen negativen Einfluss auf den Visus. *Dtsch Arztebl* 44:A2113
48. Goerig M (2015) Aus dem Nachlass von Carl Koller. *Anaesthesist* 64:469–477
49. Goldfuss S, Wittmann S, Würschinger F, Bitzinger D, Seyfried T, Holzamer A, Fischer M, Camboni D, Sinner B, Zausig YA (2019) Anaesthesia-related complications and side-effects in TAVI: a retrospective study in Germany. *BMJ Open* 9:e025825
50. Gorovoy IR, Cui QN, Gorovoy MS (2014) Donor tissue characteristics in preparation of DMEK grafts. *Cornea* 33:683–685
51. Govêia CS, Magalhães E (2010) Ropivacaine in peribulbar anesthesia - vasoconstrictive properties. *Rev Bras Anesthesiol* 60:495–512
52. Gupta D (2012) Balanced anesthesia-baseline anesthesia. *Ann Neurol* 72:629–630
53. Haas CF, Eakin RM, Konkle MA, Blank R (2014) Endotracheal Tubes: old and new. *Respir Care* 59:933–955
54. Harris M, Chung F (2013) Complications of general anesthesia. *Clin Plast Surg* 40:503–513
55. Hayashi T, Oyakawa I, Kato N (2017) Techniques for Learning Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Eyes of Asian Patients With Shallow Anterior Chamber. *Cornea* 36:390–393
56. Heard JA, Zacarias AAG, Lawrence AT, Stoicea N, Palettas M, Fiorda-Diaz J, Guertin MG, Tandon A, Lowery DS (2020) A prospective observational cohort study to evaluate patients' experience during sequential cataract surgery under monitored anesthesia care and topical anesthesia. *Medicine* 99:e21834
57. Hessemer V, Heinrich A, Jacobi KW (1989) Augeninnendruck und okuläre Hämodynamik nach Okulopression mit und ohne zusätzliche Retrobulbäranästhesie. *Fortschr Ophthalmol* 86:767–772
58. Hodson S (1977) The endothelial pump of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16:589–591
59. Hoffman EJ, Warren EW (1993) Flumazenil: a benzodiazepine antagonist. *Clin Pharm* 12:641–656

60. Holmdahl MH (1998) Xylocain (lidocaine, ligncaine), its discovery and Gordh's contribution to its clinical use. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 113:8–12
61. Huang X, Tan R, Lin JW, Li G, Xie J (2023) Development of prediction models to estimate extubation time and midterm recovery time of ophthalmic patients undergoing general anesthesia: a cross-sectional study. *BMC Anesthesiol* 23:83
62. Hughes LM, Irwin MG, Nestor CC (2023) Alternatives to remifentanyl for the analgesic component of total intravenous anaesthesia: a narrative review. *Anaesthesia* 78:620–625
63. Hwang HB, Lyu B, Yim HB (2015) Endothelial Cell Loss after Phacoemulsification according to Different Anterior Chamber Depths. *J Ophthalmol* 2015:210716
64. Jackson T, McLure HA (2006) Pharmacology of local anesthetics. *Ophthalmol Clin Norht Am* 19:155–161
65. Jaichandran V (2013) Ophthalmic regional anaesthesia: A review and update. *Indian J Anaesth* 57:7–13
66. Johnston RL, Whitefield LA, Giralt J, Harrun S, Akerele T, Bryan SJ, Kayali N, Claoué CM (1998) Topical versus peribulbar anesthesia, without sedation, for clear corneal phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 24:407–410
67. Juckenhöfel S, Feisel C, Schmitt HJ, Biedler A (1999) TIVA mit Propofol/Remifentanyl oder balancierte Anästhesie mit Sevofluran/Fentanyl bei laparoskopischen Operationen. Hämodynamik, Aufwachverhalten und Nebenwirkungen. *Anaesthesist* 48:807–812
68. Kazancıoğlu L, Batçık Ş, Kazdal H, Şen A, Gediz BŞ, Erdivanlı B (2017) Complication of Peribulbar Block: Brainstem Anaesthesia. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 45:231–233
69. Kelly RE, Dinner M, Turner LS, Haik B, Abramson DH, Daines P (1993) Succinylcholine increases intraocular pressure in the human eye with the extraocular muscles detached. *Anesthesiology* 79:948–952
70. Kiyatkin EA (2019) Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: Morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl. *Neuropharmacology* 151:219–226
71. Klitynska OV, Layoch NV, Kruchak RY, Gurando VR, Shetelya VV, Sheveria SS, Mochalov IO (2024) Local anesthesia in adolescents with high anxiety levels. *Wiad Lek* 77:1922–1927
72. Krachmer JH, Purcell JJ Jr, Young CW, Bucher KD (1978) Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. *Arch Ophthalmol* 96:2036–2039
73. Kripke DF (2016) Mortality Risk of Hypnotics: Strengths and Limits of Evidence. *Drug Saf* 39:93–107
74. Krishnakumar M, Ramesh V, Goyal A, Pruthi N (2020) Clinical visualization of cerebral vasodilatation by desflurane. *Can J Anaesth* 67:605–606
75. Lee SH, Hyung WSW, Seo S, Kim J, Han C, Choi KY, Youn H, Jeong HG (2025) The Risk of Dementia after Anesthesia Differs according to the Mode of Anesthesia and Individual Anesthetic Agent. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 23:65–75
76. Leon P, Parekh M, Nahum Y, Mimouni M, Giannaccare G, Sapigni L, Ruzza A, Busin M (2018) Factors Associated With Early Graft Detachment in Primary Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 187:117–124
77. Li G, Zheng J, Gong J, Sameer A, Li X, Zhang Y, Tighe S, Zhu Y, Wang P (2019) Efficacy of Anterior Stromal Puncture Surgery with Corneal Bandage Lens for Bullous Keratopathy. *Int J Med Sci* 16:660–664
78. Liu X, Zheng T, Zhang Y, Liu H, Wang L, Liu P (2021) Genetic mutations and molecular mechanisms of Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Eye Vis (Lond)* 8:24

79. Liu Z, He S, Li L (2019) General Anesthesia versus Local Anesthesia for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Stereotact Funct Neurosurg* 97:381–390
80. Long B, Chavez S, Gottlieb M, Montrieff T, Brady WJ (2022) Local anesthetic systemic toxicity: A narrative review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med* 59:42–48
81. Lu D, Uldry Lavergne CG, Choi S, Park J, Kim J, Zhao S, Desimone Q, Lendaro E, Chen B, Han BX, Wang F, Goldstein N (2024) General anesthesia activates a central anxiolytic center in the BNST. *Cell Rep* 43:114909
82. Lüdecke D, Waggoner PD, Makowski D (2019) insight: A Unified Interface to Access Information from Model Objects in R. *Journal of Open Source Software* 4:1412
83. Lung S, Luksch A, Weigert G, Georgopoulos M, Menapace R, Polska E, Garhofer G, Findl O, Schmetterer L (2006) Influence of infusion volume on the ocular hemodynamic effects of peribulbar anesthesia. *J Cataract Refract Surg* 32:1509–1512
84. Luyet C, Eng KT, Kertes PJ, Avila A, Muni RH, McHardy P (2012) Real-time evaluation of diffusion of the local anesthetic solution during peribulbar block using ultrasound imaging and clinical correlates of diffusion. *Reg Anesth Pain Med* 37:455–459
85. Manani G, Alberton L, Bazzato MF, Berengo M, Da Corte Zandatina S, Di Pisa A, Favero G, Favero G, Floreani S, Guarda-Nardini L, Mazzuchin M, Parolin P, Sivoletta S, Stellini E, Tonello S, Zanette G (2005) Analysis of an anxiolytic technique applied in 1179 patients undergoing oral surgery. *Minerva Stomatol* 54:551–568
86. Matthaei M, Hribek A, Clahsen T, Bachmann B, Cursiefen C, Jun AS (2019) Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Annu Rev Vis Sci* 5:151–175
87. Matthaei M, Schrittenlocher S, Hos D, Siebelmann S, Bucher F, Schaub F, Hoerster R, Siggel R, Roters S, Heindl LM, Bachmann B, Cursiefen C (2019) Zehn Jahre „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ bei Fuchs-Dystrophie: Was haben wir gelernt? *Ophthalmologe* 116:236–242
88. McGee HT, Fraunfelder FW (2007) Toxicities of topical ophthalmic anesthetics. *Expert Opin Drug Saf* 6:637–640
89. McKay TB, Seyed-Razavi Y, Ghezzi CE, Dieckmann G, Nieland TJJ, Cairns DM, Pollard RE, Hamrah P, Kaplan DL (2019) Corneal pain and experimental model development. *Prog Retin Eye Res* 71:88–113
90. Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J (2006) Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea* 25:987–990
91. Melles GR (2006) Posterior lamellar keratoplasty: DLEK to DSEK to DMEK. *Cornea* 25:879–881
92. Mohan RR, Kempuraj D, D'Souza S, Ghosh A (2022) Corneal stromal repair and regeneration. *Prog Retin Eye Res* 91:101090
93. Morinello E, Wittmann D, Hager T, Seitz B, Volk T (2018) Anaesthesia influences vis-a-tergo in corneal transplantations. *Anästh Intensivmed* 59:632–639
94. Nagappa M, Weingarten TN, Montandon G, Sprung J, Chung F (2017) Opioids, respiratory depression, and sleep-disordered breathing. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 31:469–485
95. Nealon CL, Halladay CW, Gorman BR, Simpson P, Roncone DP, Canania RL, Anthony SA, Sawicki Rogers LR, Leber JN, Dougherty JM, Cooke Bailey JN, Crawford DC, Sullivan JM, Galor A, Wu WC, Greenberg PB, Lass JH, Iyengar SK, Peachey NS (2023) Association between Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy, Diabetes Mellitus and multimorbidity. *Cornea* 42:1140–1149
96. Nestor CC, Ng C, Sepulveda P, Irwin MG (2022) Pharmacological and clinical implications of local anaesthetic mixtures: a narrative review. *Anesthesia* 77:339–350

97. Nimmo AF, Absalom AR, Bagshaw O, Biswas A, Cook TM, Costello A, Grimes S, Mulvey D, Shinde S, Whitehouse T, Wiles MD (2019) Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA): Joint Guidelines from the Association of Anaesthetists and the Society for Intravenous Anaesthesia. *Anaesthesia* 74:211–224
98. Oberg T, Sikder S, Jorgensen A, Mifflin M (2012) Topical-intracameral anesthesia without preoperative mydriatic agents for Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty and phacoemulsification cataract surgery with intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 38:384–386
99. Ogbuehi KC, Chijuka JC, Osuagwu UL (2012) Changes in central corneal thickness values after instillation of oxybuprocaine hydrochloride 0.4%. *Cont Lens Anterior Eye* 35:199–202
100. Ogle OE, Mahjoubi G (2012) Local anesthesia: agents, techniques and complications. *Dent Clin North Am* 56:133–148
101. Okumura N, Koizumi N (2020) Regeneration of the Corneal Endothelium. *Curr Eye Res* 45:303–312
102. Oliveira CR, Bernardo WM, Nunes VM (2017) Benefit of general anesthesia monitored by bispectral index compared with monitoring guided only by clinical parameters. Systematic review and meta-analysis. *Braz J Anesthesiol* 67:72–84
103. Olkkola KT, Ahonen J (2008) Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol* 335–360
104. Olmez G, Cakmak SS, Caca I, Unlu MK (2004) Intraocular pressure and quality of blockade in peribulbar anesthesia using ropivacaine or lidocaine with adrenaline: a double-blind randomized study. *Tohoku J Exp Med* 204:203–208
105. Ong Tone S, Kocaba V, Böhm M, Wylegala A, White TL, Jurkunas UV (2021) Fuchs endothelial corneal dystrophy: The vicious cycle of Fuchs pathogenesis. *Prog Retin Eye Res* 80:100863
106. Ozciftci S, Sahiner Y, Sahiner IT (2022) Effects of sugammadex and neostigmine on mucociliary clearance in general anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 26:4289–4294
107. Pandit SK, Green CR (1994) General anesthetic techniques. *Int Anesthesiol Clin* 32:55–79
108. Parekh M, Leon P, Ruzza A, Borroni D, Ferrari S, Ponzin D, Romano V (2018) Graft detachment and rebubbling rate in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Surv Ophthalmol* 63:245–250
109. Park Y, Kim M, Won J, Kim H, Park Y-H (2016) Vitreoretinal Complications after Penetrating Keratoplasty. *Retina* 36:2110–2115
110. Peng L, Morford KL, Levander XA (2022) Benzodiazepines and Related Sedatives. *Med Clin North Am* 106:113–129
111. Peuler M, Glass DD, Arens JF (1975) Ketamine and intraocular pressure. *Anesthesiology* 43:575–578
112. Pham DT, Häberle H, Weller A (1999) Vis-à-tergo. Uveale Effusion und explosive Blutung in der Katarakt-Chirurgie. *Ophthalmologie* 96:702–705
113. Pham DT, Castello R (2010) Topische Anästhesie in der Kataraktchirurgie. *Klin Monbl Augenheilkd* 227:605–610
114. Phillips PH, Guyton DL, Hunter DG (2001) Superior oblique overaction from local anesthesia for cataract surgery. *J AAPOS* 5:329–332
115. Pianka P, Weintraub-Padova H, Lazar M, Geyer O (2001) Effect of sub-Tenon's and peribulbar anesthesia on intraocular pressure and ocular pulse amplitude. *J Cataract Refract Surg* 27:1221–1226
116. Piegeler T, Werdehausen R (2018) Systemische Effekte der Amid-Lokalanästhetika: Alte Substanzen, neue Wunderwaffen? *Anaesthesist* 67:525–528

117. Plaud B, Baillard C, Bourgain JL, Bourouche G, Desplanque L, Devys JM, Fletcher D, Fuchs-Buder T, Lebuffe G, Meistelman C, Motamed C, Raft J, Servin F, Sirieix D, Slim K, Velly L, Verdonk F, Debaene B (2020) Guidelines on muscle relaxants and reversal in anaesthesia. *Anaesth Crit Care Pain Med* 39:125–142
118. Price MO, Mehta JS, Jurkunas UV, Price FW Jr (2021) Corneal endothelial dysfunction: Evolving understanding and treatment options. *Prog Retin Eye Res* 82:100904
119. Pucchio A, Pur DR, Dhawan A, Sodhi SK, Pereira A, Choudhry N (2023) Anesthesia for ophthalmic surgery: an educational review. *Int Ophthalmol* 43:1761–1769
120. Ramirez MF, Gan TJ (2023) Total intravenous anesthesia versus inhalation anesthesia: how do outcomes compare? *Curr Opin Anaesthesiol* 36:399–406
121. Ramzan MI, Somogyi AA, Walker JS, Shanks CA, Triggs EJ (1981) Clinical pharmacokinetics of the non-depolarising muscle relaxants. *Clin Pharmacokinet* 6:25–60
122. Recke AL, Kahle B (2018) Oberflächliche Phlebitis und Venenthrombose der oberen Extremität - banal oder nicht? *Phlebologie* 47:335–337
123. Rickmann A, Opitz N, Szurman P, Boden KT, Jung S, Wahl S, Haus A, Damm LJ, Januschowski K (2018) Clinical Comparison of Two Methods of Graft Preparation in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Curr Eye Res* 43:12–17
124. Rickmann A, Andres C, Boden K, Wahl S, Szurman P (2019) Analysis of different types of anesthesia in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Int Ophthalmol* 40:541–545
125. Rickmann A, Wahl S, Katsen-Globa A, Szurman P (2019) Safety analysis and results of a borosilicate glass cartridge for no-touch graft loading and injection in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Int Ophthalmol* 39:2295–2301
126. Romano V, Passaro ML, Ruzza A, Parekh M, Airaldi M, Levis HJ, Ferrari S, Costagliola C, Semeraro F, Ponzin D (2024) Quality assurance in corneal transplants: Donor cornea assessment and oversight. *Surv Ophthalmol* 69:465–482
127. Rowley SA, Hale JE, Finlay RD (2000) Sub-Tenon's local anaesthesia: the effect of hyaluronidase. *Br J Ophthalmol* 84:435–436
128. Rüfer F, Westphal S, Erb C (2007) Vergleich von zentraler und peripherer Hornhautdicke zwischen Normalprobanden und Patienten mit chronischem Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und Pseudoexfoliationsglaukom. *Klin Monbl Augenheilkd* 224:636–640
129. Schlötzer-Schrehardt U, Bachmann BO, Tourtas T, Zenkel M, Rössler K, Kruse FE (2013) Reproducibility of Graft Preparations in Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology* 120:1769–1777
130. Scholz J, Steinfath M, Schulz M (1996) Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokinet* 31:275–292
131. Schrader WF, Schargus M, Schneider E, Josifova T (2010) Risks and sequelae of scleral perforation during peribulbar or retrobulbar anesthesia. *J Cataract Refract Surg* 36:885–889
132. Seitz B, Blüthner K, Kruse FE, Reinhard T, Sundmacher R (2004) Hornhauttransplantation: Zu geringe Spenderbereitschaft. *Dtsch Arztebl* 101:A3326-3330
133. Shah H, Reichel E, Busbee B (2010) A novel lidocaine hydrochloride ophthalmic gel for topical ocular anesthesia. *Local Reg Anesth* 3:57–63
134. Shay D, Wongtangman K, Eikermann M, Schaefer MS (2020) The effects of acetylcholinesterase inhibitors on morbidity after general anesthesia and surgery. *Neuropharmacology* 173:108134

135. Siebelmann S, Kolb K, Scholz P, Matthaei M, Franklin J, Händel A, Schrittenlocher S, Hayashi T, Guell JL, Bachmann B, Cursiefen C (2021) The Cologne rebubbling study: a reappraisal of 624 rebubbings after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 105:1082–1086
136. Soh YQ, Poh SSJ, Peh GSL, Mehta JS (2021) New Therapies for Corneal Endothelial Diseases: 2020 and Beyond. *Cornea* 40:1365–1373
137. Sousa SJFE, Sousa SBFE (2018) Eye bank procedures: donor selection criteria. *Arq Bras Oftalmol* 81:73–79
138. Spaniol K, Borrelli M, Holtmann C (2015) Komplikationen der Descemetmembran-Endothel-Keratoplastik. *Ophthalmologie* 112:974–981
139. Sridhar MS (2018) Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol* 66:190–194
140. Streilein JW, Yamada J, Dana MR, Ksander BR (1999) Anterior chamber-associated immune deviation, ocular immune privilege, and orthotopic corneal allografts. *Transplant Proc* 31:1472–1475
141. Stuhlmacher ES, Suffo S, Munteanu C, Seitz B, Daas L (2023) Assessing the Learning Curve for DMEK Using Post-Procedural Clinical Outcomes-Comparison of Four Different Surgeons during Two Different Periods. *J Clin Med* 12:811
142. Sugar A (1989) An analysis of corneal endothelial and graft survival in pseudophakic bullous keratopathy. *Trans AM Ophthalmol Soc* 87:762–801
143. Szurman P, Januschowski K, Rickmann A, Damm LJ, Boden KT, Opitz N (2016) Novel liquid bubble dissection technique for DMEK lenticule preparation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 254:1819–1823
144. Taşlı H, Coşar G (2001) Microbial contamination of eye drops. *Cent Eur J Public Health* 9:162–164
145. Tran TL, Hamann S, Heegaard S (2023) Aquaporins in Eye. *Adv Exp Med Biol* 1398:203–209
146. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H (2008) Opioid pharmacology. *Pain physician* 11:S133–S153
147. Tsoumani AT, Asproudis IC, Damigos D (2010) Tetracaine 0.5% eyedrops with or without lidocaine 2% gel in topical anesthesia for cataract surgery. *Clin Ophthalmol* 7:967–970
148. Tucker GT, Mather LE (1979) Clinical pharmacokinetics of local anaesthetics. *Clin Pharmacokinet* 4:241–278
149. Upadhyay P, Ichhpujani P, Solanki A (2023) Recent trends in anesthetic agents and techniques for ophthalmic anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 39:343–348
150. Vagge A, Simonetti F, Marengo M, Burtolo C, Musolino M, Traverso CE (2021) Peribulbar anesthesia for strabismus surgery in adult patients. *Eur J Ophthalmol* 31:3367–3371
151. Vegh V, Cizmarik J, Hahnenkamp K (2006) Is there a place for local anesthetics structurally different from classical amid or ester local anesthetics? *Curr Opin Anaesthesiol* 19:509–515
152. Vincent SJ (2018) Painless bilateral bullous keratopathy. *Cont Lens Anterior Eye* 41:452–454
153. Wacker K, Reinhard T, Maier P (2019) Pathogenese, Diagnose und Klinik der Fuchs-Endotheldystrophie. *Ophthalmologie* 116:221–227
154. Walsh CT (2018) Propofol: Milk of Amnesia. *Cell* 175:10–13
155. Wang HS (1988) Peribulbar anesthesia for ophthalmic procedures. *J Cataract Refract Surg* 14:441–443

156. Wang X, Dang GF, Li YM, Li WF, Wu XY (2014) General anesthesia versus local anesthesia for penetrating keratoplasty: a prospective study. *Int J Ophthalmol* 7:278–282
157. Weindler J, Weindler M, Ruprecht KW (2004) Lokalanästhesie in der Ophthalmochirurgie. *Ophthalmologie* 101:847–864
158. Weiss JL, Deichman CB (1989) A comparison of retrobulbar and periorcular anesthesia for cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 107:96–98
159. Wiederholt M (1980) Physiology of epithelial transport in the human eye. *Klin Wochenschr* 58:975–984
160. Wilson SE, Bourne WM (1988) Fuchs' dystrophy. *Cornea* 7:2–18
161. Yeung SN, Kim P, Lichtinger A, Amiran MD, Hollands S, Teitel S, Levitt MA, Slomovic AR (2012) Combined topical and intracameral anesthesia for Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. *Int Ophthalmol* 32:273–276
162. Zhao D, Cho J, Kim M, Guallar E (2014) The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 158:615–627
163. Zink W, Graf BM (2004) Local anesthetic myotoxicity. *Reg Anesth Pain Med* 29:333–340
164. Die Augenhornhautspende - Augenlinik Saar - Sulzbach. URL: <https://www.augenklinik-sulzbach.de/aerzte-haupt/knappschafts-gewebebank/die-augenhornhautspende> (04.05.2025)
165. Deutsche Stiftung Organtransplantation Transplantationsgesetz. URL: <https://www.dso.de/Pages/Ueber-die-DSO/Transplantationsgesetz.aspx> (04.05.2025)
166. Reinraum-Gewebebank - Augenlinik Saar - Sulzbach. URL: <https://www.augenklinik-sulzbach.de/behandlungsspektrum/hornhaut-transplantation/reinraum-gewebebank> (04.05.2025)
167. Messprinzip, Lizenz, Netzwerk. URL: <https://www.pentacam.com/de/augenarzt-diagnostisch-ohne-pentacamr/technik/messprinzip-lizenz-netzwerk.html> (04.05.2025)
168. OCULUS / NIDEK CEM-530 - OCULUS Optikgeräte GmbH. URL: <https://www.oculus.de/de/produkte/oculus-nidek-cem-530/> (04.05.2025)

7 Publikation und Danksagung

7.1 Publikation

Christoph Andres, André M Trouvain, Peter Szurman, Berthold Seitz, Fabian N Fries, Annekatri Rickmann

Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) Anesthesia Analysis

Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2024, doi: 10.1055/a-2268-9295

Annekatri Rickmann, Christoph Andres, Karl T Boden, Silke Wahl, Peter Szurman

Analysis of different types of anesthesia in descemet membrane endothelial keratoplasty

International Ophthalmology, 2020; 40 (4) 542 -545

Patricia Stahn, Hubert H. Lim, Marc Kannengießer, Christoph Andres, Dietmar J Hecker, Edgar Janunts, Benjamin Hoetzer, Marius Hinsberger, Cathleen Schreiter, Achim Langenbacher, Bernhard Schick, Gentiana I Wenzel

Signal Modulation for Optical Stimulation of the Peripheral Auditory System

ARO 38th Annual MidWinter-Meeting, 2015, Baltimore, USA

Patricia Stahn, Marc Kannengießer, Dietmar J Hecker, Christoph Andres, Achim, Langenbacher, Lim Hubert H, Bernhard Schick, Gentiana I Wenzel

Stimulation des peripheren Hörorgans mittels kontinuierlichen Laserwellen

HNO-Kongress, 2014, Dortmund

7.2 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Berthold Seitz für die Möglichkeit danken meine Dissertation über die Augenklinik des Universitätsklinikum des Saarlandes durchführen zu können. Für die Annahme als Doktorand danke ich ihm sehr herzlich.

Mein ausdrücklicher Dank gilt meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Berthold Seitz für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die interessante Aufgabenstellung. Ihm und dem Betreuer Herrn PD Dr. med. Karl Thomas Boden herzlichen Dank für ihre fortwährende fachkundige Betreuung.

Ganz besonders innigen Dank an Frau PD Dr. med. Annekatrik Rickmann für ihren allzeitigen geduldigen und kompetenten Beistand. Nicht selbstverständlich war die Zeitinvestition und die große Mühe bei der Veröffentlichung der klinischen Studie in den Klinischen Monatsblättern des Georg Thieme Verlags. Herzlichen Dank auch für die Hilfsbereitschaft und Teilhabe an der außerordentlichen Expertise bei der wissenschaftlichen Arbeit.

Herzlichen Dank auch an Prof. Dr. med. Peter Szurman und Dr. med. Fabian Fries für die kompetente Meinung und Beratung nach der Korrekturlektüre.

Vielen Dank auch an Herrn Dr. Rudolph Siegel für die Hilfestellung in allen möglichen Belangen der statistischen Auswertung und Fragestellungen.

Abschließend gebührt ein ganz besonderer Dank meinen lieben Eltern. Vielen Dank für Eure immerwährende liebevolle Unterstützung, Eure steten Ermutigungen und Eure endlose Geduld, mit der ihr mich während des gesamten Studiums und nun auch bei Erstellung dieser Arbeit begleitet habt.

8 Lebenslauf

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