**Role of initial intraocular pressure on graft adhesion after Descemet
membrane endothelial keratoplasty**

Aus der Augenklinik
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades Dr. med.
vorgelegt von

Nikola Schmeckenbächer

**Als Dissertation genehmigt von der
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

Vorsitzender des Promotionsorgans: Prof. Dr. Markus F. Neurath

Gutachter: PD Dr. Theofilos Tourtas

Gutachter: Prof. Dr. Friedrich Kruse

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Mai 2021

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung auf Deutsch	1
1.1. Hintergrund und Ziele	1
1.2. Methoden	1
1.3. Ergebnisse und Beobachtungen	2
1.4. Schlussfolgerungen	2
2. Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext	3
2.1. Einleitung	3
2.2. Anatomischer Aufbau der Cornea	3
2.3. Relevante Erkrankungen: Die Fuchs`sche Hornhaut-Endothel-Dystrophie (FECD)	6
2.4. Die Keratoplastik	7
2.5. Die Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik (DMEK)	10
2.5.1. Präoperativ	10
2.5.2. Die Operation	11
2.5.3. Postoperative Komplikationen: Transplantatdehiszenz und Rebubbling	13
2.6. Ziele der Studie	14
3. Originalpublikation	15
4. Literaturverzeichnis	16
5. Abkürzungsverzeichnis	21
6. Anhang	22
7. Danksagung	23

1. Zusammenfassung auf Deutsch

1.1. Hintergrund und Ziele

Durch die Studie sollten Erkenntnisse über einen möglichen Zusammenhang des intraoperativ bei DMEK gemessenen Augeninnendruckes und postoperativer Transplantatadhäsion gewonnen werden.

1.2. Methoden

Diese retrospektive, empirische Einzelfallstudie schloss 118 Augen von 118 Patienten ein, welche sich zwischen Mai und Juli 2015 einer DMEK oder mit Phakoemulsifikation kombinierter DMEK (Triple-DMEK) an der Augenklinik des Universitätsklinikums Erlangen in Deutschland unterzogen hatten.

Die Operation, sowie die Präparation der Spenderhornhäute wurde unter Voll- oder Regionalanästhesie durch 2 Chirurgen (F.K. & T.T.) durchgeführt. Die Größe der Spenderhornhaut variierte zwischen 7,5 und 8,0 mm, abhängig von der Größe der Empfängerhornhaut. Operationsindikation war die Fuchs'sche-Endothel-Dystrophie. Um einen Pupillarblock durch die in der Vorderkammer befindlichen Luftblase zu verhindern, wurde bei allen Patienten am präoperativen Tag mittels Nd:YAG Laser bei 6 und 12 Uhr eine Iridotomie durchgeführt. Die Standard-Operationsmethode beinhaltet das Entrollen der Spenderhornhaut mithilfe einer kleinen Luftblase (no-touch technique). Um das Transplantat zu zentrieren und komplett zu entfalten, wird die Luftblase durch behutsamen Druck auf die Hornhaut zur Seite geführt. Nach korrekter Positionierung des Transplantats wird diese Luftblase entfernt und eine neue Luftblase zwischen Transplantat und Iris injiziert. Die Vorderkammer wird für eine festgelegte Zeit (ungefähr 60 Minuten) komplett mit der Luftblase gefüllt, um die Adhäsion des Transplantats mit dem hinteren Stroma aufrecht zu erhalten. Anschließend wird sie wieder auf ca. 80% des Vorderkammervolumens reduziert. Der Patient sollte eine liegende Position für die nächsten zwei Tage einhalten, bis sich die Luftblase resorbiert hat.

Drei Augeninnendruckmessungen wurden pro Auge aufeinanderfolgend mittels Schiötz Tonometrie vorgenommen. Die Erste, nachdem die Vorderkammer komplett

mit der Luftblase gefüllt wurde, die zweite nach 60 Minuten kompletter Füllung und zuletzt nach Reduktion der Luftblase auf 80% des Vorderkammervolumens.

Ausschlusskriterien waren vorangegangene Augenoperationen (Cataract-Operationen ausgenommen), Ausfall der Nachuntersuchungen, jegliche Anwendung augeninnendrucksenkender Medikation prä- und postoperativ, sowie geringe intraindividuelle Reproduzierbarkeit von Augeninnendruckmessungen.

Je nach Transplantatadhäsion wurden nach einer Woche postoperativ drei Gruppen definiert: Augen mit vollständiger Transplantatadhäsion (Gruppe 1), Augen mit inkompletter Transplantatadhäsion, die jedoch keine weitere operative Intervention benötigten (Gruppe 2) und Augen mit der Indikation zur erneuten Lufteingabe in die Vorderkammer (Rebubbling) (Gruppe 3).

Der Haupt-Zielparameter war die Adhäsion des Transplantats in Korrelation zur Höhe des intraoperativ mittels Schiötz Tonometrie gemessenen Augeninnendruckes.

1.3. Ergebnisse und Beobachtungen

54 von 118 Patienten (45.8%), welche sich einer DMEK unterzogen, erfüllten die oben genannten Ein-und Ausschlusskriterien. Bei 43 (79.6%) Augen wurde bei einer Nachuntersuchung nach einer Woche vollständige Transplantatadhäsion erreicht. Unterschiede des durch die Luftblase generierten initialen Augeninnendruckes (vor und nach Volumenreduktion) zeigten zu keinem gemessenen Zeitpunkt statistische Signifikanz in Bezug auf Augen mit postoperativ kompletter oder inkompletter Transplantatadhäsion.

1.4. Schlussfolgerungen

Unvollständige Transplantatadhäsion während der frühen Nachuntersuchungen konnte nicht mit der Höhe des initial gemessenen Augeninnendruckes während DMEK assoziiert werden. Wir konnten keinen Beweis dafür finden, dass höhere Augeninnendruckwerte die Transplantatadhäsion fördern und zu geringeren Rebubbling-Raten nach DMEK führen.

2. Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext

2.1. Einleitung

Die menschliche Hornhaut (Cornea) ist wesentlich an der Augenfunktion beteiligt und mikroanatomisch fünfschichtig aufgebaut. Während die oberflächlichen Schichten von Relevanz für die perforierende und vordere lamelläre Keratoplastik sind, sind ihre hinteren Anteile bedeutend für die hinteren lamellären Keratoplastiken, wie die DSAEK und die DMEK.

2.2. Anatomischer Aufbau der Cornea

Makroanatomie

Die Hornhaut ist eine transparente, avaskuläre Struktur, welche die im Augeninneren gelegenen Strukturen schützt. Mit ca. 43 Dioptrien verfügt sie über die höchste Brechkraft aller optisch brechenden Medien im menschlichen Auge. Sie ist konvex geformt und hat einen Durchmesser von ungefähr 11,5mm. Ihre Dicke nimmt von zentral (550-565µm) nach peripher (610-640µm) zu (Feizi et al., 2014). Sie ist dicht innerviert durch lange Ziliarnerven, welche aus der ophthalmischen Abzweigung des Trigemiusnervs entspringen. Ernährt wird sie via Diffusion durch den Tränenfilm von anterior, sowie auch von posterior durch das Kammerwasser und peripher durch die Limbusgefäße.

Mikroanatomie

Die menschliche Hornhaut ist fünfschichtig aufgebaut (DelMonte und Kim, 2011). Von außen nach innen gliedert sie sich wie folgt:

- I. Das Hornhautepithel: Es bildet die wichtigste Schutzbarriere des Auges nach außen mit immunologischer Funktion und bietet eine glatte optische Oberfläche. Embryologisch stammt es aus dem Oberflächenektoderm ab. Mikroanatomisch besteht es aus nicht verhorntem Plattenepithel mit 5 bis 7 Zellschichten im Zentrum und 7 bis 10 Zellschichten in der Peripherie bei einer durchschnittlichen Dicke von 40-50µm (DelMonte und Kim, 2011). Eine Hornhautepithelzelle verfügt über eine mittlere Überlebenszeit von 7-10 Tagen (Hanna et al., 1961). Die oberflächlichen Zellen sind mit Mikrovilli besetzt, stabilisieren den Tränenfilm und nehmen Nährstoffe auf. Die tiefer gelegenen Basalzellen sind mitotisch und differenzieren sich zu höher gelegenen Zellen der Epithelzellschicht. Mittels basalen Hemidesmosomen sind sie mit

der Basalzellmembran verbunden, was zur Widerstandsfähigkeit des Hornhautepithels beiträgt.

Die Stammzellen des Epithels befinden sich am Hornhautlimbus. Dieser bildet die Barriere zur Konjunktiva und verhindert so ein Überwachsen der Hornhaut durch ebendiese. Die Limbusstammzell-Hypothese besagt, dass Epithelstammzellen vom peripheren Limbus nach zentral migrieren, um sich dort zu differenzieren und dortigen Zellverlust auszugleichen (Saghizadeh et al., 2017).

- II. Die Bowman Membran (Lamina limitans anterior): Sie ist eine etwa 12-15µm dicke, robuste Struktur aus vorwiegend Typ I und V Kollagen und ein azelluläres Kondensat des Hornhautstromas. Die Bowman Membran trägt zur Formgebung der Hornhaut bei und besitzt keine Regenerationsfähigkeit. So führt eine Verletzung dieser Struktur stets zur Narbenbildung (DelMonte und Kim, 2011).
- III. Das Hornhautstroma (Substantia propria): Mikroanatomisch besteht dieses ungefähr 400-500µm dicke Bindegewebe aus etwa 200 parallel angeordneten Kollagenlamellen, Glykosaminoglykanen und miteinander verbundenen Keratozyten. Zusätzlich enthält es Nervenfasern. Die Glykosaminoglykane können große Mengen an Wasser binden und tragen so wesentlich zum Erhalt des Brechungsindex bei. Das Hornhautstroma macht etwa 80-90% der Gesamtdicke der Hornhaut aus und bietet durch seinen besonderen Aufbau und das gebildete Quellungs-gleichgewicht hohe mechanische Stabilität, gute Lichttransparenz und verhindert Reflexionen und Streuungen. (DelMonte und Kim, 2011)
- IV. Die Descemet Membran (Lamina limitans posterior): Sie wird auch als hintere Basalmembran bezeichnet und besteht aus resistenten und elastischen Typ IV Kollagenfasern und Laminin (Lisch et al., 2012). Ihre Dicke nimmt im Laufe des Lebens zu und erreicht beim erwachsenen Menschen Werte von etwa 7-10µm. Damit stellt sie die dickste Basalmembran des menschlichen Körpers dar. Sie wird durch konstante Sekretion der darunterliegenden Endothelzellen gebildet (Rio-Cristobal und Martin, 2014) und kompensiert die mit zunehmendem Alter abnehmende Pumpleistung des Endothels. Man kann sie in eine an das Stroma angrenzende ungebündelte, eine gebündelte anteriore und in eine formlose, ungebündelte, posteriore Schicht unterteilen. Die

Descemet Membran bildet eine Schutzschicht für das darunter liegende Hornhautendothel und heilt bei Verletzung narbig aus.

- V. Das Hornhautendothel: Es besteht aus einem Monolayer etwa 500 000 hexagonaler Endothelzellen. Diese sind über Hemidesmosomen mit der darüber liegenden Descemet Membran verbunden (Edelhauser HF, 1991). Da die Endothelzellen über keine Fähigkeit zur Mitose und somit zur Regeneration verfügen, nimmt die zentrale Endothelzelldichte im Laufe des Lebens von ca. 3500 Zellen/mm² in der Jugend um etwa 0,6% pro Jahr bei Erwachsenen ab. (Cursiefen et al., 2008, Zavala et al., 2013).

Nach Edelhauser existieren drei physiologische Funktionen des Hornhautendothels (Edelhauser, 1991):

- I Es stellt eine Barriere für das Kammerwasser dar
- II Es funktioniert als Ionenpumpe
- III Es hält die Transparenz der Cornea aufrecht

Gap-junctions und tight-junctions zwischen den Endothelzellen bilden die Barriere für das Kammerwasser. In der lateralen Membran der Endothelzellen befindet sich eine Na⁺/K⁺Adenosintriphosphatase, welche als Ionenpumpe fungiert und H₂O gegen den hydrostatischen Druck vom Stroma in Richtung Kammerwasser der Vorderkammer transportiert (Nishida, 2005). Dadurch kommt es zu einer kontinuierlichen Entwässerung des Stromas und somit zur Aufrechterhaltung des Hydratationsgleichgewichts. Dies trägt maßgeblich zur Transparenz der Hornhaut bei.

Die Endothelzelldichte sollte nicht unter Werte von 300-500 Zellen/mm² abfallen (Röck et al., 2015). Ist das Hornhautendothel in seiner Barrierefunktion gestört und/oder kann seine Pumpfunktion nicht mehr aufrecht erhalten, so kann es zur Hornhautdekomensation mit Quellung und Trübung kommen. Es droht die Entwicklung irreversibler Hornhautschäden. Bei ausgeprägtem Hornhautödem kann es zur Ablösung des Epithels von der Basalmembran kommen, wodurch Blasen auf der Hornhautoberfläche entstehen; dieses Krankheitsbild nennt sich „Bullöse Keratopathie“ (Güell et al., 2014).

Die Kombination aus altersbedingter Abnahme der Endothelzelldichte, Verdünnung und Degeneration der Zellen führt zu einer erhöhten Durchlässigkeit und Abnahme der Pumpfunktion. Diese sogenannte

Endothelzellinsuffizienz kann auch durch andere Ursachen wie z.B. Traumata, operative Komplikationen (v.a. bei Phakoemulsifikation), Entzündungen oder aber erbliche Endothelerkrankungen bedingt sein. Bei Letzteren stellt die FECD die relevanteste, weil häufigste Form der Hornhautendotheldystrophien dar.

2.3. Relevante Erkrankungen: Die Fuchs'sche Hornhaut-Endothel-Dystrophie (FECD)

Ernst Fuchs (*1851-†1930), ein österreichischer Augenarzt, publizierte 1910 eine Studie von 13 Patienten, welche eine Kombination spezifischer Symptome aufwiesen: langsam bi- oder unilaterale, progressive Trübung der zentralen Hornhaut, Epithelödem, Bullae, herabgesetzte Hornhautsensibilität und ein deutlich reduzierter Visus. Die Patienten bemerkten zudem eine erhöhte Blendungsempfindlichkeit und eine Visusbesserung im Tagesverlauf. Da ihm zur Erhebung dieser Befunde lediglich eine Lupe und noch keine Spaltlampe zur Verfügung stand, interpretierte er die Symptome als epithelialen Ursprungs und benannte diese Form der Hornhautdystrophie „Dystrophia epithelialis corneae“ (Fuchs, 1910). Sechs Jahre später konnte Leonhard Koeppe mittels Nernstspaltlampe die inzwischen für das Krankheitsbild der FECD obligaten „endothelialen Dellen“ beschreiben (Koeppe, 1916). Im Jahre 1921 bezeichnete Vogt diese Dellen als die uns heute aus dem augenärztlichen Alltag bekannte „Cornea guttata“ (Vogt, 1921). Histologisches Korrelat bilden warzenförmige Verdickungen der zentralen Descemet Membran (Hogan, 1974), welche aus von atypischen Endothelzellen gebildeten kollagenähnlichen Fasern bestehen. 1920 beschrieb der deutsche Augenarzt Ernst Kraupa die Entwicklung eines Hornhautödems aufgrund dieser progredienten Hornhautendothelveränderungen (Krachmer et al., 1978). Bei Vorhandensein oben beschriebener Klinik spricht man bei dieser endothelialen Dystrophie nun von der Fuchs-endothelialen Hornhautdystrophie. Sie tritt meist bilateral auf, kann jedoch in ihrer Ausprägungsschwere bei beiden Augen variieren. Das Vorliegen einer Cornea guttata ist nicht zwingend gleichbedeutend mit dem Auftreten subjektiver und objektiver Anzeichen einer Endotheldekompensation (Lisch, 2012).

In der Regel tritt die FECD sporadisch auf. Selten ist sie autosomal dominant vererbt.

Im Vollstadium wird die Erkrankung an der Spaltlampe definiert durch

- I. Cornea guttata
- II. Stroma-und Epithelödem
- III. Epitheliale Bullae.

Mikroskopisch relevant sind

- I. Reduzierte Endothelzellichte, abnorme Zellform/-größe
- II. Verdickte Descemet Membran, Guttæ (Borboli und Colby, 2002).

Klinisch imponiert ein im Verlauf der Erkrankung progredienter Visusverlust, Photophobie, Abnahme des Kontrastsehens und der Farbtintensität (Cabrerizo et al., 2014). Die klinische Symptomatik unterliegt tageszeitlichen Schwankungen. Aufgrund mangelnder nächtlicher Dehydratation der Hornhaut und morgendlich ausgeprägtem Hornhautödem ist das Sehen morgens am schlechtesten, im Laufe des Tages kommt es jedoch zur Visusbesserung. Im Spätstadium kommt es durch Aufbrechen der epithelialen Bullae zu schmerzhaften, rezidivierenden Hornhauterosionen (Bullöse Keratopathie).

Die FECD führt im zunehmenden Lebensalter zu überdurchschnittlich raschem Endothelzelluntergang. Der genaue Mechanismus ist noch nicht endgültig erforscht. Eghrari et al. beschrieben 2015 den möglichen Zusammenhang von dysregulierten Signalwegen, oxidativem Stress und Zellapoptose mit der Krankheitspathogenese. Bisweilen wurden etliche genetische Mutationen identifiziert.

Eine konservative Therapie der FECD ist nur in bedingtem Umfang möglich. Kurzweilig lässt sich ein Hornhautödem durch die Applikation hypertoner Natriumchlorid-Augentropfen symptomatisch behandeln. Dies stellt meist jedoch nur die therapeutische Überbrückung bis zur definitiven operativen Therapie dar. Diese kann heutzutage ausschließlich durch eine Keratoplastik erfolgen.

2.4. Die Keratoplastik

Hornhauterkrankungen stellen weltweit die fünfthäufigste Ursache für Erblindung dar (Flaxman et al., 2017). Die Keratoplastik stellt die beim Menschen häufigste und erfolgreichste Transplantation dar und fand ihre Ursprünge im Jahre 1905 (Moffatt et al., 2005).

Bereits 1789 stellte der französische Chirurg Pellier de Quengsy die Idee vor, ein Transplantat zu verwenden um eine getrübe Hornhaut zu ersetzen (Chirila et al.,

1999). Erste experimentelle Versuche mit Fremdtransplantaten wurden 1813 durch Karl Himley vorgeschlagen und 1824 von Franz Reisinger erfolglos durchgeführt. 1838 transplantierte Richard Kissam erstmals erfolgreich eine Schweinehornhaut.

Die penetrierende Keratoplastik (PK), also die Transplantation sämtlicher Hornhautschichten, wurde erstmals erfolgreich von Eduard Zirm (*1863-†1944), einem österreichischen Augenarzt, im Jahre 1905 durchgeführt (Zirm E., 1906). Er transplantierte einem Farmer, welcher durch einen Ätzkalkunfall erblindete, die Hornhaut eines verunglückten Jungen. Zur Transplantatgewinnung verwendete er den bereits Ende des 19. Jahrhunderts von Arthur von Hippel vorgestellten zirkulären „von Hippel Trepan“ (von Hippel, 1877). Mangels Mikroskop fixierte Zirm die Hornhaut über Konjunktivalgewebsbrücken von außen im Auge des Empfängers.

Die PK blieb über die folgenden 100 Jahre der Goldstandard der Hornhauttransplantation (Chen und Terry, 2019). Die Nachfrage wuchs und so auch der Bedarf an Spenderhornhäuten. So kam es, dass in den 1930er Jahren zunehmend Kadavertransplantate verwendet wurden (Filatov und Sitchevska, 1935). 1944 wurde dann durch Richard Paton die erste Hornhautbank in New York gegründet (Paton, 1991).

1956 gelang Charles Tillett erstmals die Durchführung einer endothelialen Keratoplastik (EK) (Tillet, 1956). Er schuf eine vordere Stromalamelle, trepanierte das hintere Stroma, DM und Endothel und ersetzte es durch Annähen des Spendergewebes an der Lamelle. In den 1960er Jahren führte José Barraquer dieselbe Prozedur mithilfe eines Mikrokeratoms durch (Barraquer, 1972).

Der Niederländer Gerrit Melles gilt als der Pionier der modernen EK. 1998 beschrieb er eine nahtlose Methode der posterioren lamellären Keratoplastik (PLK) (Melles et al., 1998). Am Limbus erfolgte eine Inzision, über welche das Endothel, die DM und das hintere Stroma herausgeschnitten und durch ein aus denselben Schichten bestehendes Transplantat ersetzt wurde. Das Ganze wurde über eine Luftblase in der gewünschten Position gehalten und konnte somit nahtlos erfolgen. Lediglich der korneosklerale Zugang wurde mit Nähten verschlossen.

2001 modifizierte Mark Terry die PLK durch die Verwendung neuer Instrumente und Ersatz der Luftblase durch viskoelastisches Material. Er benannte diese Technik „Deep lamellar endothelial keratoplasty“ (DLEK) (Terry und Ousley, 2001). Die nahtlose Technik eliminierte das Risiko der Hornhautirritation durch Nähte und die Notwendigkeit der großen intraoperativen Eröffnung der Hornhaut. Obwohl die

postoperativen Ergebnisse bezüglich schnellerer Visuserholung der PK weit überlegen waren, limitierte der hohe technische Anspruch und die Zeitaufwändigkeit der Operation die Popularität der DLEK (Chen und Terry, 2019).

Gerrit Melles modifizierte die Technik 2003, indem er lediglich die Empfänger-DM entfernte und das Lösen der stromalen Lamelle des Empfängergewebes durch die Descemetorhexis ersetzte. Hierbei wird die DM von der Vorderkammer aus abgezogen (Melles et al., 2004). Dies wurde von Francis W. Price weiter modifiziert und als „Descemet`s stripping endothelial keratoplasty“ (DSEK) eingeführt (Price und Price, 2005). Mark S. Gorovoy verwendete 2006 bei gleicher Technik zur Transplantatgewinnung ein automatisiertes Mikrokeratom und benannte das Vorgehen um in „Descemet`s stripping automated endothelial keratoplasty“ (DSAEK) (Gorovoy, 2006).

Die finale Modifikation der EK wurde 2006 erneut durch Gerrit Melles initiiert. Es erfolgte die reine Transplantation von Endothel und DM ohne das adhärenste posteriore Stroma. Somit stellt dies die einzige Operation dar, bei welcher der anatomische Aufbau der Hornhaut postoperativ wiederhergestellt ist. Gerrit Melles nannte diese Methode „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ (DMEK) (Melles et al., 2006).

Eine von Theofilos Tourtas 2009 durchgeführte Studie an 83 Augen zeigte, dass die DMEK im Vergleich zur DSAEK zu deutlich besseren und schnelleren postoperativen Visuserholungen führt. Dieser Fakt besteht auch neben der Tatsache, dass die Rebubbling-Raten bei DMEK um 62% höher lagen als bei der DSAEK. Im untersuchten 6-Monats-Zeitraum konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben der Endothelzellen beobachtet werden (Tourtas et al., 2012). Verschiedene von Chen und Terry zusammengefasste Studien zeigen jedoch eine signifikant niedrigere Abstoßungsrate des Transplantats bei der DMEK (0-7%) im Vergleich zur DSAEK (10-22%) (Chen und Terry, 2019).

2.5. Die Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik (DMEK)

2.5.1. Präoperativ

Vor der DMEK muss sowohl das Transplantat, als auch der Patient auf die Operation vorbereitet werden.

Die Korneoskleralscheibe der Spenderhornhaut wird aus dem Kulturmedium entnommen und mit dem Endothel nach oben gerichtet auf ein Trepanationssystem gelegt. Nach der Zentrierung erfolgt das Ansaugen des Transplantats. So wird ein Verrutschen während der Präparation verhindert. Zur besseren Orientierung wird das Transplantat markiert. Das Endothel wird nun mit Trypanblau angefärbt, um die Markierung besser sichtbar zu machen. Normalerweise lagert sich Trypanblau nicht in den Endothelzellen an. Bei Belassen für ungefähr 60 Sekunden lagert es sich jedoch in den durch die Markierung beschädigten Endothelzellen an. Anschließend wird das Trypanblau abgewaschen. Nun werden periphere Anteile der Descemetmembran mit dem darüber liegenden Endothel (etwa 1-1,5mm jenseits der Markierung) mithilfe einer Rasierklinge ringförmig entfernt. Das Messer wird lediglich mit der scharfen Spitze und unter leichtem Druck verwendet um diesen Rand abzukratzen und abziehen. So entsteht eine 360°-Lücke von etwa 1-2mm Breite angrenzend an das Trabekelmaschenwerk (Kruse et al., 2011). Nun erfolgt das erneute Anfärben mit Trypanblau für 60 Sekunden um die Ränder der DM deutlicher sichtbar zu machen. Mithilfe eines stumpfen Messers werden anschließend die angrenzenden Anteile der DM stumpf bis an die Transplantatgrenze abgehoben. Es ist dabei höchste Vorsicht geboten, um die Ränder des Transplantats nicht zu beschädigen. Dies könnte im folgenden Schritt, dem „Stripping“, zu Rissen im Transplantat führen. Als „Stripping“ bezeichnet man den Prozess des endgültigen Abhebens des Transplantats vom darunterliegenden Stroma. Da die Verwendung einer einzigen Pinzette zu Rissen und Verlust des Transplantats führen kann, empfiehlt sich die bimanuelle Technik mittels zweier Pinzetten (Kruse et al., 2011). Die Verwendung von zwei Pinzetten bei der Präparation des Transplantates führt zu einer Erfolgsrate von 98% (Kruse et al., 2014). Das Transplantat wird mithilfe der ersten Pinzette auf 11 Uhr außerhalb der Markierung und mit der zweiten auf 2 Uhr gefasst. Nun wird die DM mit beiden Pinzetten zeitgleich Richtung Zentrum präpariert. Ist dieses erreicht, wird der gesamte Block um 90 Grad gedreht und

dieselbe Prozedur erneut durchgeführt. Dabei muss darauf geachtet werden, dass zentral ein kleiner Anteil der DM am Stroma belassen wird, damit sich während dieses Schrittes das Transplantat nicht komplett löst. Für die Trepanation wird der gleiche Trepan verwendet, welcher schon für die Markierung zu Anfang Verwendung fand. Anschließend wird das Transplantat mit den Pinzetten nun vollständig abgelöst und in eine Schale mit Kulturmedium (CorneaMax) gegeben. Innerhalb von etwa 10 Sekunden beginnt das Transplantat sich nun spontan zu rollen; die Endothelseite zeigt dabei nach außen.

Auswahlkriterien für Spenderhornhäute sind unter anderem das Alter. So lässt sich sagen, dass die Descemet Membran jüngerer Spender (unter 55 Jahren) dünner ist und sich stärker rollt als die DM älterer Spender (Kruse et al., 2014).

Auch der Patient muss auf die Operation vorbereitet werden. Am präoperativen Tag wird er einer YAG-Laser-Iridotomie unterzogen. Hierbei werden mittels Neodym-dotierten Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (YAG-Laser) zwei periphere Iridotomien auf 12 und 6 Uhr geschaffen, welche postoperativ die Zirkulation des Kammerwassers aufrechterhalten sollen. Durch die am Ende der DMEK-Operation eingebrachte Luftblase droht ansonsten die Verlegung des Kammerwinkels und ein Winkelblockglaukom.

2.5.2. Die Operation

Die DMEK Operation erfolgt in Vollnarkose des Patienten. Die Insertion des Transplantats wird maßgeblich durch die Größe der Vorderkammer beeinflusst, da dies Auswirkungen auf die Planung der Parazentesen hat. Aus diesem Grund wird das Hornhautepithel zunächst mit einem 9mm Trepan markiert, um einen Eindruck über die Dimensionen der Hornhaut zu gewinnen. Anschließend wird ein limbaler, 2,5mm breiter Zugang auf 12 Uhr geschaffen. Es folgen zwei weitere ca. 1,5mm breite Parazentesen auf 3 und 9 Uhr und zwei kleinere Parazentesen auf 1 und 11 Uhr. Nun wird die Vorderkammer mit Luft gefüllt und die Descemet Membran mittels inversem Haken über die Parazentesen entlang der epithelialen Markierung kreisförmig entfernt (Descemetorhexis, Durchmesser etwa 9-10mm). Bei der nun folgenden Injektion des Transplantats in die Vorderkammer, spielt dessen Orientierung eine wichtige Rolle. Am Ende der Präparation rollt sich das Transplantat spontan mit der Endothelseite nach außen und wird in diesem Zustand mit

Trypanblau angefärbt und in den Injektor gelegt. Anschließend erfolgt die Injektion einer kleinen Luftblase ins Zentrum der Transplantatrolle. Diese erleichtert die Injektion und Entfaltung bzw. Orientierung in der Vorderkammer. Einer Verdrehung wird so vorgebeugt („Bubble in the roll-Technik“) (Akbaba et al., 2017). Nun wird das Transplantat über die 12 Uhr Inzision mit dem Shooter in die Vorderkammer eingebracht. Um ein Kollabieren der Vorderkammer zu verhindern, wird zusätzlich ein Infusionsinstrument, welches hauptsächlich in der Cataract-Chirurgie seine Anwendung findet, eingebracht. Während der Injektion wird diese Spülung ausgeschlichen, um ein Wegschwemmen des Transplantats zu verhindern. So ist die Vorderkammer am Ende des Injektionsvorganges fast kollabiert und das Transplantat in einer 12 zu 6 Uhr Orientierung auf der Oberfläche der Iris ausgerichtet.

Nun folgt der wohl anspruchsvollste Schritt der gesamten Operation: die Entfaltung des Transplantats. Zunächst streicht der Operateur das Transplantat mit Hilfe einer Kanüle auf der Hornhautoberfläche atraumatisch unter Bewegung der kleinen Luftblase aus („no-touch technique“). Diese befindet sich nun zwischen Transplantat und Stroma und wird im nächsten Schritt, nach korrekter Positionierung des Transplantats, aspiriert. Es erfolgt die erneute Injektion einer Luftblase in die Vorderkammer, diesmal zwischen Transplantat und Iris. Für eine definierte Zeit (etwa 60 Minuten) ist die Vorderkammer nun komplett von der Luftblase ausgefüllt, um die Adhäsion des Transplantats an die Rückseite des Hornhautstromas zu gewährleisten. Anschließend wird die Luftblase erneut auf etwa 80% des Vorderkammervolumens reduziert. Wenn nun am Ende der Operation keine Hinweise auf Rollung des Transplantats oder unvollständige Entfaltung vorliegen, werden die Parazentesen und der Zugang durch Hydratation abgedichtet und der Patient kann den Operationssaal verlassen. Er wird gebeten, die nächsten zwei Tage eine liegende Position einzuhalten, bis sich die Luftblase resorbiert hat. Dies unterstützt die Adhäsion durch die Tamponade und dient der Risikoreduktion bezüglich der Entwicklung postoperativer Transplantatdehiszenzen.

Die Tamponierung des Transplantats durch die Luftblase kann auch durch die Injektion eines 20%igen SF₆-Gas-Luftgemisches erfolgen. Hierfür wird die Luftblase am Ende der Operation durch eine Blase aus 20%igem SF₆-Gas ausgetauscht, welche nun ebenfalls 80% des Vorderkammervolumens ausfüllt (Güell et al., 2015).

In Bezug auf die von uns durchgeführte Studie ist zu erwähnen, dass drei Messungen des Augeninnendrucks intraoperativ erfolgten: zuerst, nachdem die Vorderkammer mit der Luftblase komplett gefüllt wurde; dann nach 60 Minuten kompletter Füllung (vor Reduktion) und zuletzt nach Reduktion auf 80% des Vorderkammervolumens.

Zuletzt soll noch auf eine Erweiterung der DMEK, die Triple-DMEK, eingegangen werden. Bei phaken Patienten lässt sich die DMEK um eine Phakoemulsifikation und Hinterkammerlinsenimplantation erweitern. Indikationen für diese Operation ist eine mit einer Cataract-Erkrankung kombinierte Hornhautendothelzellinsuffizienz. Sie erfolgt in einer Sitzung und erspart den Patienten einen Sekundäreingriff bei Cataract. Studien zufolge hat sie keine negativen Einflüsse auf die Endothelfunktion oder die Transplantatadhäsion und erhöht nicht das Risiko postoperativer Komplikationen (Laaser et al., 2012).

2.5.3. Postoperative Komplikationen: Transplantatdehiszenz und Rebubbling

Generell ist die Rate an postoperativen Komplikationen nach DMEK eher gering. Man kann zwischen Früh- und Spätkomplikationen unterscheiden. Frühkomplikationen, welche Tage bis Wochen postoperativ auftreten, beinhalten eine unvollständig geschlossene Wunde, erhöhten Augeninnendruck, Blutung und Infektion. Nach Monaten bis Jahren können Spätkomplikationen in Form von Transplantatabstoßung, Hornhautschwellung, Cataract und Astigmatismus auftreten. Die am Häufigsten beobachtete Komplikation nach DMEK ist die Transplantatdehiszenz (Dirisamer et al., 2012). Sie tritt vor allem in der frühen postoperativen Phase (24-72 Stunden postoperativ) auf, wenn sich die Luftblase resorbiert und die Adhäsion nicht vollständig ist. Das Transplantat kann sich auf diese Weise postoperativ partiell oder vollständig ablösen, was eine erneute, operative Lufteingabe in die Vorderkammer (Rebubbling) erfordert, um es wieder anzulegen (Röck et al., 2015). Eine Transplantatdehiszenz führt im Bereich der Abhebung von der Empfängerhornhaut zu einem Verlust der endothelialen Pumpfunktion. Ähnlich den zugrundeliegenden Endothelerkrankungen kann es hier zu einer vermehrten Quellung und Trübung des Stromas kommen. Es entwickelt sich ein Ödem. Transplantatdehiszenzen und ihr Ausmaß lassen sich in den postoperativen Kontrollen an der Spaltlampe oder aber in der optischen

Kohärenztomographie (OCT) detektieren. Kleinere periphere Dehiszenzen legen sich häufig spontan und ohne Notwendigkeit eines Rebubblings an. Weiterentwicklungen der Operationstechnik haben die Rebubblingraten von initial 50-77% auf 0-20% gesenkt (Güell et al., 2015). Beispielsweise zeigten Tourtas et al. 2014, dass die intraoperative Verwendung einer großen Luftblase zu einer geringeren postoperativen Dehiszenzrate führt (Tourtas et al., 2014).

2.6. Ziele der Studie

Die Studie wurde durchgeführt, um Erkenntnisse über mögliche Auswirkungen des intraoperativ gemessenen Augeninnendrucks auf das potentielle Risiko der Entwicklung einer Transplantatdehiszenz während der frühen Nachuntersuchungen nach DMEK zu gewinnen. Die Transplantatdehiszenz stellt heutzutage nach wie vor die häufigste postoperative Komplikation der DMEK dar. Sie führt zu protrahierten Klinikaufenthalten und erhöhten Raten postoperativer Reintervention (Rebubbling). Für eine möglichst detaillierte Auswertung wurden je nach postoperativem Outcome drei unterschiedliche Patientenkollektive gruppiert. Die Notwendigkeit eines Rebubblings stellte dabei die wichtigste Komplikationsmessgröße dar.

3. Originalpublikation

Schmeckenbächer N, Frings A, Kruse FE, Tourtas T (2017) Role of Initial Intraocular Pressure in Graft Adhesion After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. Cornea. 36(1):7-10.

DOI: 10.1097/ICO.0000000000001055

4. Literaturverzeichnis

Akbaba Y, Weller JM, Rössler K, Armitage WJ, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse FE, Tourtas T (2017) "Bubble-in-the-roll" technique using the endoject DMEK injector: Influence of the air bubble on endothelial cell loss. *Cornea*. 36(12):1576-1579.

Barraquer JI (1972) Lamellar keratoplasty. (Special techniques). *Ann Ophthalmol*. 4(6):437-469.

Borboli S, Colby K (2002) Mechanism of disease: Fuchs' endothelial dystrophy. *Ophthalmol Clin North Am*. 15(1):17-25.

Cabrerizo J, Livny E, Musa FU, Leeuwenburgh P, van Dijk K, Melles GR (2014) Changes in color vision and contrast sensitivity after descemet membrane endothelial keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *Cornea*. 33(10):1010-1015.

Chen SY, Terry MA (2019) Step-by-step Descemet's membrane endothelial keratoplasty surgery. *Taiwan J Ophthalmol*. 9:18-26.

Chirila TV, Hicks CR (1999) The origins of the artificial cornea: Pellier de Quengsy and his contribution to the modern concept of keratoprosthesis. *Gesnerus*. 56(1-2):96-106.

Cursiefen C, Kruse FE, Naumann GOH (2008) Special anatomy and pathology in intraocular microsurgery - cornea and limbus. In: *Applied pathology for ophthalmic microsurgeons*. Naumann GOH, Holbach L, Kruse FE (Hrg.) Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 97-130.

DelMonte DW, Kim T (2011) Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 37(3):588-598.

Dirisamer M, van Dijk K, Dapena I, Ham L, Oganer O, Frank LE, Melles GR (2012) Prevention and management of graft detachment in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 130:280-291.

Edelhauser HF (1991) The corneal endothelium. Podos SM, Yanoff M (eds) *Textbook of Ophthalmology*, Vol 8. In: *External diseases: cornea, conjunctiva, sclera, eyelids, lacrimal system* (Chandler JW, Sugar J, Edelhauser HF, (associated eds) 6.

London: Mosby, 6.1-6.11.

Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD (2015) Fuchs corneal dystrophy. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 134:79-97.

Feizi S, Jafarinasab MR, Karimian F, Hasanpour H, Masudi A (2014) Central and peripheral corneal thickness measurement in normal and keratoconic eyes using three corneal pachymeters. *J Ophthalmic Vis Res.* 9(3):296-304.

Filatov VP, Sitchevska O (1935) Transplantation of the cornea. *Arch Ophthalmol.* 13(3):321-347.

Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Silvester A, Stevens GA, Tahhan N, Wong TY, Taylor HR (2017) Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 5(12):e1221-e1234.

Fuchs E (1910) Dystrophia epithelialis corneae. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 76(3):478–508.

Gorovoy MS (2006) Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea.* 25(8):886-889.

Güell JL, El Hussein MA, Manero F, Gris O, Elies D (2014) Historical review and update of surgical treatment for corneal endothelial diseases. *Ophthalmol Ther.* 3(1-2):1-15.

Güell JL, Morral M, Gris O, Elies D, Manero F (2015) Comparison of sulfur hexafluoride 20% versus air tamponade in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology.* 122(9):1757-1764.

Hanna C, Bicknell DS, O'Brien JE (1961) Cell turnover in the adult human eye. *Arch Ophthalmol.* 65(5):695-698.

Hogan MJ, Wood J, Fine M (1974) Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol.* 78:363-383.

Güell JL, Morral M, Gris O, Elies D, Manero F (2015) Comparison of sulfur hexafluoride 20% versus air tamponade in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology.* 122(9):1757-1764.

Koepe L (1916) Klinische Beobachtungen mit der Nerstspaltlampe und dem Hornhautmikroskop. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 91:363-379.

Krachmer JH, Purcell JJ, Jr, Young CW, Bucher KD (1978) Corneal endothelial dystrophy: A study of 64 families. *Arch Ophthalmol.* 96(11):2036-2039.

Kruse FE, Laaser K, Cursiefen C, Heindl LM, Schlötzer-Schrehardt U, Riss S, Bachmann BO (2011) A Stepwise Approach to Donor Preparation and Insertion Increases Safety and Outcome of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 30:580-587.

Laaser K, Bachmann BO, Horn FK, Cursiefen C, Kruse FE (2012) Descemet membrane endothelial keratoplasty combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation: Advanced triple procedure. *Am J Ophthalmol.* 154(1):47-55.e2.

Lisch W, Seitz B (2012) Endotheliale Hornhautdystrophien (HD) – Diagnose und Therapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 229:594-602.

Melles GR, Eggink FA, Lander F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH, Binder PS (1998) A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea.* 17(6):618.

Melles GR, Wijdh RH, Nieuwendaal CP (2004) A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea.* 23(3):286-288.

Melles GR (2006) Posterior lamellar keratoplasty: DLEK to DSEK to DMEK. *Cornea.* 25(8):879-881.

- Moffatt SL, Cartwright VA, Stumpf TH (2005) Centennial review of corneal transplantation. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 33(6):642-57.
- Nishida T (2005) Cornea. In: *Cornea*. 2nd ed. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, (Hrg.) Elsevier Mosby, London, 3-26.
- Paton D (1991) The founder of the first eye bank: R. Townley Paton, MD. *Refract Corneal Surg.* 7(2):190-194.
- Price FJ, Price M (2005) Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 50 eyes: A refractive neutral corneal transplant. *J Refract Surg.* 21(4):339-345.
- Rio-Cristobal A, Martin R (2014) Corneal assessment technologies: current status. *Surv Ophthalmol.* 59(6):599-614.
- Röck T, Bramkamp M, Bartz-Schmidt KU, Röck D, Yörük E (2015) Causes that influence the detachment rate after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 253:2217-2222.
- Saghizadeh M, Kramerov AA, Svendsen CN, Ljubimov AV (2017) Concise Review: Stem Cells for Corneal Wound Healing. *Stem Cells.* 35(10):2105-2114.
- Terry MA, Ousley PJ (2001) Deep lamellar endothelial keratoplasty in the first united states patients: Early clinical results. *Cornea.* 20(3):239-243.
- Tillett CW (1956) Posterior lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 41(3):530- 533.
- Tourtas T, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Kruse FE (2012) Descemet membrane endothelial keratoplasty versus descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 153(6):1082- 1090.e2.
- Tourtas T, Schlomberg J, Wessel JM, Bachmann BO, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse FE (2014) Graft adhesion in descemet membrane endothelial keratoplasty

dependent on size of removal of host's descemet membrane. JAMA Ophthalmol. 132(2):155-161.

Vogt A (1921) Atlas der Spaltlampenmikroskopie. 1. Aufl. Berlin: Springer.

von Hippel A (1877) Über die operative Behandlung totaler stationärer Hornhaut-Trübungen. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 23(2):79-160

Zavala J, López Jaime GR, Rodríguez Barrientos CA, Valdez-Garcia J (2013) Corneal endothelium: developmental strategies for regeneration. Eye. 27(5):579-588.

Zirm E (1906) A successful total keratoplasty. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 64(3):580-593.

5. Abkürzungsverzeichnis

DM	Descemet Membran
DMEK	Descemet membrane endothelial keratoplasty
DLEK	Deep lamellar endothelial keratoplasty
DSAEK	Descemet stripping automated endothelial keratoplasty
DSEK	Descemet stripping endothelial keratoplasty
EK	Endotheliale Keratoplastik
FECD	Fuchs'sche Hornhautendotheldystrophie
PK	Penetrierende Keratoplastik
PLK	Posteriore lamelläre Keratoplastik
SF6	Schwefelhexafluorid
Triple-DMEK	DMEK + Phakoemulsifikation + Hinterkammerlinsenimplantation
YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser

6. Anhang

Intraoperative Augeninnendruckmessung mittels Schiötz Tonometer
(Quelle: Augenklinik Erlangen)

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich auf dem Weg der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

In erster Linie gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Friedrich E. Kruse, dem Klinikdirektor der Augenklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Er hat mir diese Dissertation ermöglicht und stand mir zuverlässig während dem gesamten Prozess zur Seite.

Besonders herzlich bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Theofilos Tourtas, welcher mich mit viel Geduld bei der Abfassung der Dissertation begleitet hat und mich stets mit Rat und Tat unterstützt hat. Ebenso danke ich meinem zweiten Betreuer Herrn Dr. med. Andreas Frings, welcher mir das Thema offeriert und mit mir erarbeitet hat.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die es mir ermöglicht haben diesen Punkt in meinem Leben zu erreichen und mich während der Arbeit an dieser Dissertation fortwährend ermutigt und unterstützt haben.