

Aus der Klinik für Augenheilkunde
Direktor : Univ.-Prof. Dr. med. Walter Sekundo
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit der Universitäts-Augenklinik Mainz

**Irregularität der hinteren Hornhautoberfläche nach
Femtosekundenlaser- assistierter versus Mikrokeratom-
assistierter Descemet stripping automated endothelial keratoplasty
(DSAEK)**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Yohan Ko Lee
aus Las Palmas de Gran Canaria, Spanien

Marburg, 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
08.04.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Walter Sekundo

1.Korreferent: Prof. Dr. Thomas Kohnen

Inhaltverzeichnis:

1. Einleitung	6
1.1. Das menschliche Auge	6
1.2. Die Anatomie der Hornhaut.....	8
1.2.1. Die Epithelschicht	9
1.2.2. Die Bowman-Schicht	10
1.2.3. Das Stroma	10
1.2.4. Die Descemet-Membran.....	11
1.2.5. Das Endothel	11
1.3. Die Hornhautpathologie	15
1.3.1. Die Fuchs-Endotheldystrophie.....	16
1.4. Keratoplastik	19
1.4.1. Perforierende Keratoplastik.....	19
1.4.2. DSAEK.....	19
1.4.2.1. Vorteile der DSAEK.....	21
1.4.2.2. Indikation	21
1.4.2.3. Die Mikrokeratom assistierte DSAEK	22
1.4.2.4. Die Femtosekundenlaser assistierte DSAEK	23
1.4.3. DMEK.....	23
1.5. Ziel der Arbeit	24
2. Material und Methode.....	26
2.1. Studiendesign.....	26
2.2. Patienten.....	26
2.3. Spenderhornhäute	29
2.3.1. Hornhautspende	29
2.3.2. Hornhautkultivierung.....	29
2.3.3. Hornhautbegutachtung	30
2.4. Intrakorneale Schnittführung.....	30
2.4.1. VisuMax Femtosekundenlaser	31

2.4.2. Amadeus II Mikrokeratom	32
2.5. DSAEK Operation und post-OP Behandlung	33
2.6. Kontrolluntersuchung	33
2.6.1. Visus-Test	33
2.6.2. Endothelzellmessung	36
2.6.3. Hornhauttopographie	37
2.6.3.1. Placido-basiert	37
2.6.3.2. Scheimflug basierte Hornhauttopographie	38
2.6.4. Optische Kohärenztomographie (OCT)	39
2.6.4.1. RTVue	41
2.7. Prozessierung der Bilder	42
2.8. Prozessierung der Rückfläche	42
2.8.1. Markierung der Hornhaurückfläche	43
2.8.2. Polynomische Kurve 2. Grades	43
2.9. Statistische Auswertung	45
2.9.1. Wurzel des mittleren quadratischen Fehlers	45
2.9.2. Weitere Auswertung	46
3. Ergebnisse	47
3.1. Patienten	47
3.2. Spender	47
3.3. Transplantate	47
3.4. Prä-OP Untersuchung	48
3.4.1. Beskorrigierte Visus	48
3.5. Post-OP Untersuchung	48
3.5.1. Nachbehandlungszeit	48
3.5.2. Bestkorrigierte Visus	48
3.5.3. Endothelzellzahl	49
3.5.4. Astigmatismus	49
3.5.5. Unregelmäßigkeiten der Hornhaurückfläche	49

4. Diskussion.....	51
4.1. Endotheliale Zelldichte.....	52
4.2. Unregelmäßigkeiten der Hornhautrückfläche	53
4.3. Visuelle Resultate	54
4.4. Schlussfolgerung	56
5. Zusammenfassung	57
6. Englische Zusammenfassung.....	59
7. Abbildungsverzeichnis	61
8. Tabellenverzeichnis.....	63
9. Literaturverzeichnis	64
10. Verzeichnis der akademischen Lehrer	73
11. Danksagung	74

1. Einleitung

1.1. Das menschliche Auge

Das menschliche Auge gehört zu den fünf Sinnesorganen. Es wandelt das aus der Umgebung reflektierte Licht (elektromagnetische Strahlung mit einer Wellenlänge zwischen 400 nm und 750 nm) in Nervenimpulse um und schließlich werden diese Reize im Gehirn verarbeitet und als optische Wahrnehmung in Licht und Farben registriert. (70)

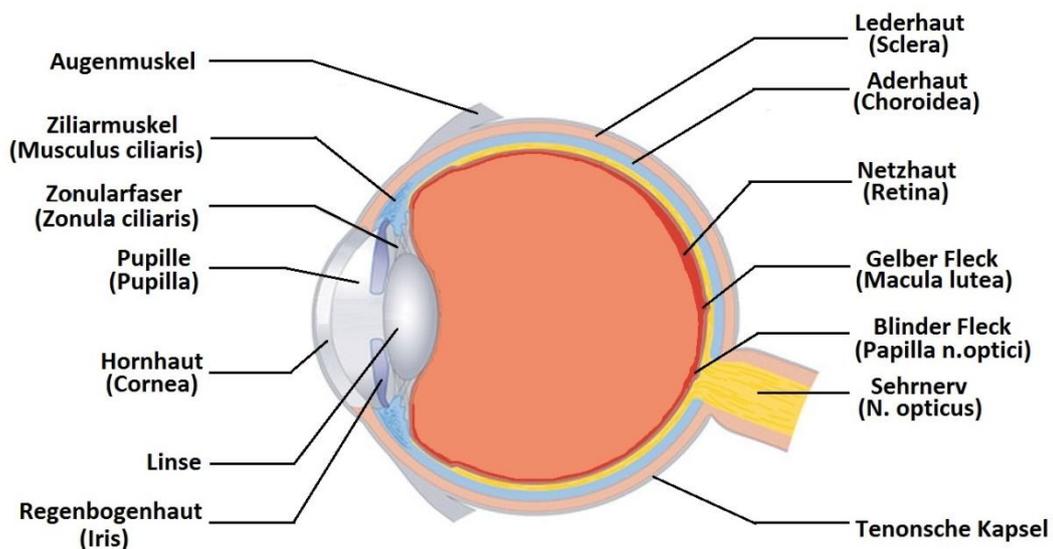


Abbildung 1: (A.1)

Darstellung eines sagittal geschnittenen menschlichen Sehorgans mit seinen anatomischen Bezeichnungen.

Das kugelförmige Auge wiegt in der Regel um die 7,5 Gramm und ist ein Hohlorgan. Sein Durchmesser beträgt ungefähr 24 Millimeter und ist in drei unterschiedlichen Schichten aufgebaut. Die äußere Schicht (Tunica externa Bulbi)

teilt sich in Hornhaut, vorderer durchsichtiger Augapfelbereich, wodurch Licht in das Auge eindringt, und in weiße Lederhaut, wo die Augenmuskulatur ansetzt. Die mittlere Schicht (Tunica media bulbi) bildet sich aus einer gefäßreichen Aderhaut (Choroidea), der Regebogenhaut (Iris) für die Lichtadaptation und des Ziliarkörpers, der der Akkommodation und Kammerwasserbildung dient. Die innere Augenhaut (Tunica interna bulbi oder Retina) enthält die Photorezeptoren, Stäbchen und Zapfen, die für die Wahrnehmung von Farbe und Helligkeit zuständig sind.

Die Makula (gelber Fleck) hat einen Durchmesser von 2 mm und befindet sich in der Mitte der Retina. Sie ist der Bereich der Netzhaut mit der größten Sehzellichte und dadurch der Punkt mit dem schärfsten Sehen.

Der Sehnerv (Nervus opticus) ist etwa 3-4 mm dick, 4 cm lang und leitet die Signale von der Retina zum Gehirn. Das eigentliche Bild entsteht erst im Sehzentrum im visuellen Cortex am Hinterkopf.

Die Augen sind in den Augenhöhlen des Gesichts (Orbitae) eingebettet. Sie sind von den Anhangsorganen der Augenmuskeln, Wimpern, Fettgewebe, Augenlidern und Tränenapparat umgeben, die das Organ vor Schmutz, Trauma, Austrocknen und Infektionen schützen. (2)

Der dioptrische Apparat des Auges setzt sich aus Hornhaut (Cornea), Kammerwasser, Iris (Pupille), Linse und Glaskörper zusammen und bildet das Sammellinsensystem. Dieses System führt zur Bündelung der ins Auge fallenden Lichtstrahlen und führt damit zu einer scharfen Abbildung auf der Netzhautenebene. (69)

Die Cornea ist ein transparentes, horizontal elliptisch und sphärisch gewölbtes Gewebe der vorderen äußeren Augenhaut (Tunica externa bulbi). Der Radius dieser Wölbung misst etwa 7,7 mm. Im Zentrum ist die Cornea mit 0,55 mm dünner als am Rand mit 0,70 mm. Aus diesem Grund wäre die Cornea eigentlich eine konkave Linse (Zerstreuungslinse), wenn die Augenkammer mit Luft statt Kammerwasser gefüllt wäre. Die Hornhaut hat mit einer Brechkraft von +43 dpt (70%), den größten Anteil an der Bildfokussierung des menschlichen Auges, die

insgesamt bei etwa +62 dpt (100%) liegt. (3, 58)

Die Linse ist ein kristallklarer elastischer Körper, der sich durch den Ziliarmuskel, an dem die Augenlinse durch Zonularfasern aufgehängt ist, verformen lässt. Im Rahmen der Akkommodation kann die Linse im Kindesalter ihre Brechkraft von +19 dpt bis +33 dpt durch Veränderung der Krümmung modulieren. (27, 59) Die Akkommodation nimmt im Laufe des Lebens ab und ist gleich Null gegen das 60. Lebensjahr.

Die Iris (Regenbogenhaut) ist eine pigmentierte Blende des Auges und trennt die vordere von der hinteren Augenkammer. Sie ist für die Regulation des Lichteinfalls in das Auge (Adaptation) zuständig. (27, 59)

Der Glaskörper (Corpus vitreum) liegt zwischen Linse und Netzhaut. Er besteht aus 98% Wasser, 2% Hyaluronsäure, <1% Kollagenfasern und ist für die Versorgung nicht-vaskularisierten Gewebes des dioptrischen Apparates, Augeninnendruck und Form des Auges verantwortlich. (59) Alle Veränderungen wie Trübungen und Irregularitäten an diesen Bestandteilen beeinträchtigen die Sehfähigkeit.

1.2. Die Anatomie der Hornhaut

Die Hornhaut (Cornea) ist eine gewölbte, transparente und uhrenglasförmige Scheibe, die von Tränenflüssigkeit benetzt ist. Sie ist der vordere durchsichtige Augapfelbereich der äußeren Augenhaut (Tunica externa bulbi) und macht mit seiner Brechkraft von durchschnittlich +43dpt den Hauptanteil an der Bildfokussierung aus. (3) Mikroskopisch besteht die Cornea aus fünf verschiedenen Schichten, die jeweils wichtige Funktionen ausüben. (26)

Schichtaufbau der Hornhaut

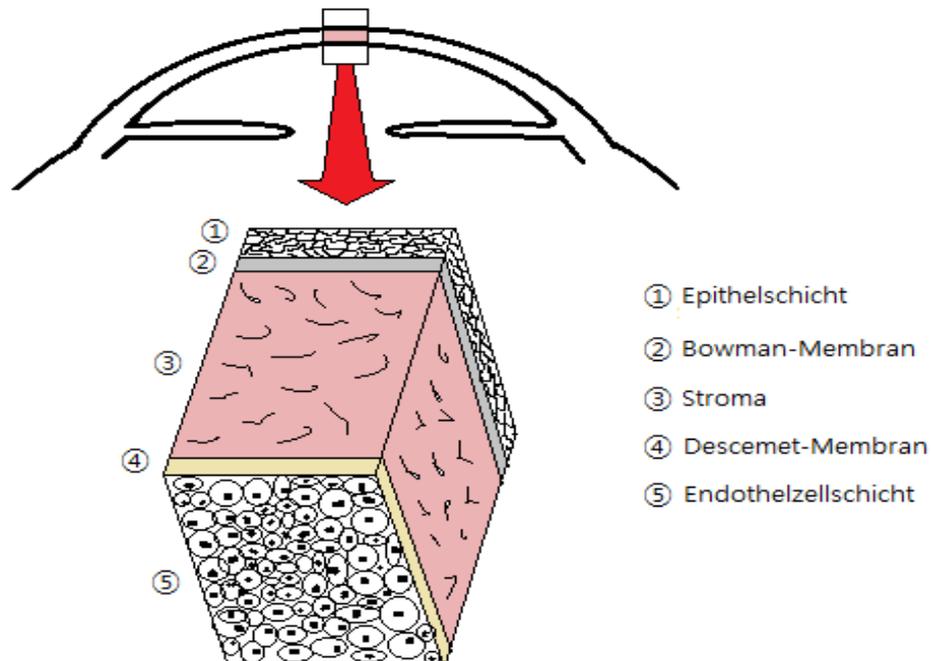


Abbildung 2: (A.2)

Darstellung der Hornhaut (Querschnitt), die aus 5 verschiedenen Schichten besteht. Von außen nach innen sind dies Epithelschicht, Bowman-Schicht, Stroma, Descemet-Membran und Endothelium.

1.2.1. Die Epithelschicht

Das Epithelium ist die oberste Schicht der Hornhaut mit einer Dicke von etwa 40-60 μm . Sie besteht aus 5-6 Zellschichten, nicht verhornendem Plattenepithel. (65) Diese setzt sich aus drei Zelltypen zusammen: den Basal-, Flügel- und Schuppzellen und erfüllt eine wichtige Barrierefunktion gegen die Penetration von Mikroorganismen. Die durch permanente Zellteilung regenerationsfähigen

Basalzellen liegen an der Basalmembran und sind hochprismatische Zellen mit senkrecht stehendem Zellkern. Sie machen 35-45% der Epitheldicke aus. Die komplette Restitution eines geschädigten Epithels dauert in der Regel bis zu sieben Tage. Das Epithel ist durch die sehr gute sensorische Innervation vom ophthalmischen Ast des Nervus Trigeminus eines der empfindlichsten Gewebe des Körpers.

1.2.2. Die Bowman-Schicht

Die Bowman-Schicht, auch Bowman-Lamelle genannt (Lamina limitans anterior) ist ca. 12 μm dick und liegt zwischen der Basalmembran und dem Stroma. Sie besteht aus kondensierten Protoglykanen und Kollagenfibrillen (meist aus Kollagen Typ 1), wobei keine Zellen im Gewebe vorkommen. (25) Das enge Zusammenspiel mit der Basalmembran sowie die Schutzfunktion des kornealen Stroma gegen mechanische Schäden machen diese Kollagenschicht notwendig für die Erhaltung des Epithels und des Stromas. Läsionen an der Bowman-Schicht heilen nur unter Narbenbildung, da sie keine Regenerationsfähigkeit besitzt.

1.2.3. Das Stroma

Das Stroma (Substantia propria) liegt zwischen der Bowman-Schicht und Descemet-Membran. Es ist 400-500 μm dick und macht etwa 90% der gesamten Hornhautdicke aus. Es besteht zu ca. 97% aus extrazellulärer Matrix – Kollagenfibrillen, Proteoglykanen, Glykosaminoglykanen, Keratinsulfat und Chondroitinsulfat, die durch ihre Oberflächenladung große Mengen an Wasser binden können. (32, 35) Die restlichen 2-3 % setzen sich aus zellulären Bestandteilen wie vereinzelt Makrophagen und wandernden lymphatischen Zellen zusammen. (32) Mit einem Kollagen Typ 1 und Kollagen Typ III Anteil von

9:1 haben diese Kollagenfibrillen ein charakteristisches bindegewebiges Kollagenmuster. Die Substantia Propria bildet sich aus 100-150 Lamellen mit Fibrillen, mit je 4-5 μm dicken Schichten. Durch eine spezielle gitterförmige Anordnung dieser Schichten wird eine hochstabile und klare Cornea sichergestellt. Trübungen der Hornhaut bewirken Änderungen in der Brechkraft und im Reflexionsverhalten, die durch Stauungen des Stromas in Folge einer gestörten Wasserregulation hervorgerufen wird. Läsionen im Stroma heilen nur unter Narbenbildung. Freie Keratozyten, die an die Verletzungsstelle kommen, wandeln sich in Fibroblasten um und ersetzen den defekten Raum durch Kollagene und Proteoglykane.

1.2.4. Die Descemet-Membran

Die Descemet-Membran (Demour-Membran, Lamina limitans posterior und hintere Basalmembran) ist eine glasklare homogene Membran, die aus Kollagen Typ IV Typ VIII und Laminin besteht. (53, 54) Sie liegt zwischen dem Stroma und dem Endothel und setzt sich aus drei verschiedenen Schichten zusammen. Die ans Stroma angrenzende ca. 0,3 μm dicke Schicht, dann die vordere Schicht mit ca. 2-4 μm Dicke und die hintere Schicht mit mehr als 4 μm Dicke. Sie ist bei der Geburt 3 μm dick und dehnt sich im Laufe der Zeit bis zu 10 μm im Erwachsenenalter aus. Damit ist sie die dickste Basalmembran des Menschen. Die Zunahme der Dicke im Laufe des Lebens kommt nur bei der hinteren Schicht durch die Ansammlung der Endothelkollagenen als Ausscheidungsprodukte des Endothels an der hinteren Schicht. Die Descemet-Membran ist elastisch und die widerstandsfähigste Membran der gesamten Cornea. Sie dient als Schutzschicht vor dem Endothel gegen Infektionen sowie gegen mechanische und chemische Läsionen. Bei Verletzungen der Membran kommt es immer zum Ausheilen unter Narbenbildung.

(5)

1.2.5. Das Endothel

Das Endothel ist eine aus mosaikartig angeordneten kubisch hexagonalen Zellen gebildete Einzelschicht, die zwischen der Descemet-Membran und der Vorderkammer liegt. Die Endothelzellen haben eine Dicke von etwa 5 μm und einen Durchmesser von 20 μm . Sie sind eng miteinander durch nicht desmosomale komplexe Anschlussstellen verbunden. (24)

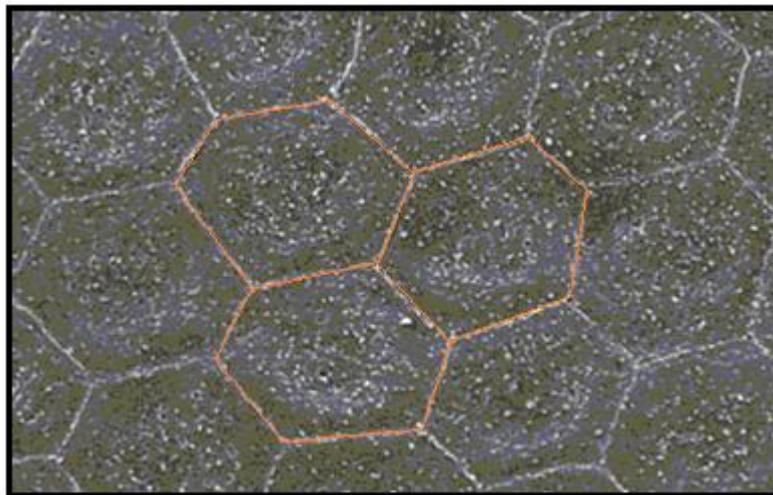


Abbildung 3: (A.3)

Elektronenmikroskopische Aufnahme eines normalen Endothels mit überwiegend hexagonaler Morphologie.

Die Zelldichte ist zum Zeitpunkt der Geburt mit bis zu 4000 Zellen/ mm^2 (35) am höchsten und nimmt mit der Zeit (auch unabhängig von Endothelerkrankungen) stetig ab. (35) Bei gesunden jungen Erwachsenen ist die Endothelzelldichte etwa 3500 Zellen/ mm^2 und im hohen Alter nur noch etwa 2000 Zellen/ mm^2 . (77) Nicht nur durch den Alterungsprozess, sondern auch durch Verletzungen, Entzündungen, Krankheiten der Hornhaut wie die Fuchs-Endotheldystrophie und iatrogene

Ursachen kann es zu einem schnellen Zelluntergang kommen. (76)

Die physiologische Hauptfunktion des kornealen Endothels dient der Regulation von Stoffwechselprodukten für die Versorgung höher liegender Hornhautschichten und gleichzeitig der Aufrechterhaltung des Flüssigkeithaushaltes. Durch den osmotischen Gradienten und den Augeninnendruck kommt es permanent zur passiven Flüssigkeitsverschiebung aus der Vorderkammer in das korneale Stroma. Dieser konstante Fluss von Kammerwasser in die avaskuläre Hornhaut ermöglicht die Ernährung der Zellen. (16, 51) Kommt es aber zu einer überschüssigen Flüssigkeitsansammlung, quillt und trübt sich die Hornhaut. Dafür gibt es aktive und passive Mechanismen, die das exzessive Wasser in die Gegenrichtung, vom Stroma zur Vorderkammer, abtransportieren. (16, 44, 78) Auch die gitterartige Gliederung der Kollagenfibrillen, Tight- und Gap-Junctions zwischen den Endothelzellen, arbeiten als Barrierefunktion und verhindern das übermäßige Eindringen von Kammerwasser in das Hornhautstroma. (43) Die durch diesen Stoffwechselfvorgang penetrierte Flüssigkeit wird mithilfe $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ unter ATP-Verbrauch wieder aus dem Stroma herausgepumpt. (32, 52) Die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ pumpt aktiv Natrium aus der Endothelzelle heraus und somit fließt auch Wasser durch den osmotischen Gradienten zurück in die Vorderkammer. Die α -Carboanhydrase ist ein energieverbrauchendes Enzym. Sie bildet Bikarbonate, die aktiv durch die Zellmembran diffundieren und passiv Flüssigkeit mitziehen. (42) Durch diese Systeme wird die Versorgung des Stromas mit Nährstoffen sowie die Transparenzerhaltung der Hornhaut gewährleistet. (21)

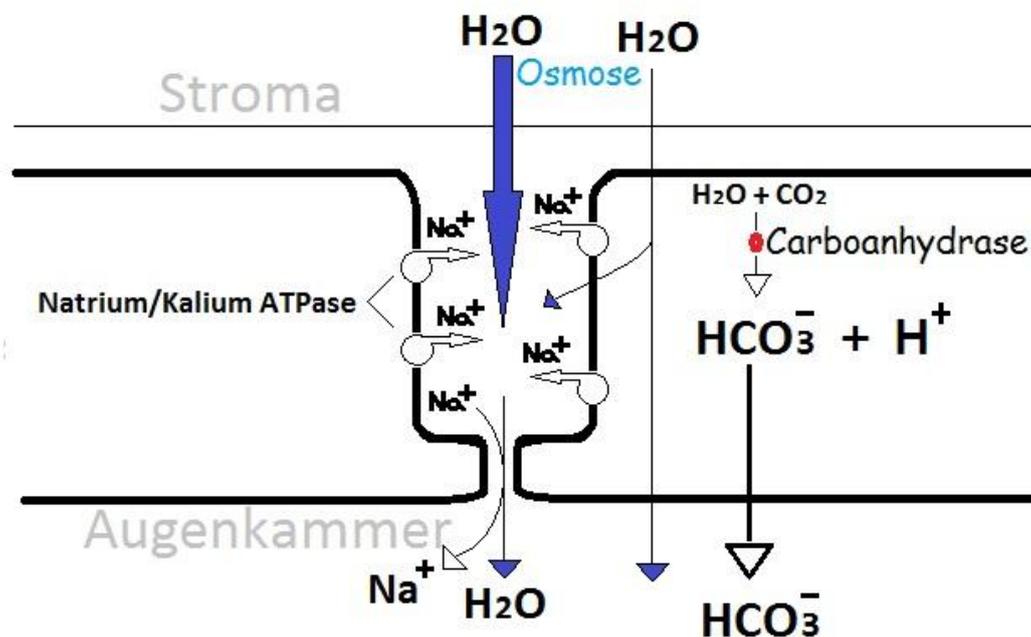


Abbildung 4: (A.4)

Endotheliale Pumpmechanismen der Hornhaut:

Die Na^+ - K^+ -ATPase, die auch als Natrium-Kalium-Pumpe bezeichnet wird, transportiert unter Verbrauch von ATP drei Natrium-Ionen aus der Zelle heraus und im Gegenzug werden zwei Kalium-Ionen in die Zelle hineintransportiert. Dies führt dazu, dass sich innerhalb der Zelle sehr wenige Natrium-Ionen befinden und außerhalb der Zelle dagegen sehr viele, was gleichzeitig Flüssigkeit mit sich zieht. Das Enzym α -Carboanhydrase katalysiert die Hydratisierung von Kohlenstoffdioxid zu Kohlensäure und umgekehrt. Kohlensäure dissoziiert zu Hydrogencarbonat und einem Proton. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Flüssigkeitsspiegels.

Ist jedoch die Mindest-Zelldichte von etwa 500 Endothelzellen/ mm^2 nicht erfüllt oder die Pump- und Barrierefunktion des Hornhautendothels (z.B. durch eine Entzündung) beeinträchtigt, so strömt vermehrt Kammerwasser in das Stroma ein

und führt zur Schwellung und Eintrübung der Cornea. (8) Gehen diese hexagonalen Zellen einmal unter, kommt es kaum zu einer Regeneration. (36) Bei Schädigung der Endothelzelle reagieren die benachbarten Zellen mit Größenzunahme, Verlust der hexagonalen Form durch Polymorphismus, Polymegatismus und sie werden zu Riesenzellen. So wird trotz abnehmender Zelldichte, die Descemet-Membran stets lückenlos vom Endothel bedeckt und die Funktion kompensiert. (23) Die abgestorbenen Zellen des Endothels werden zu Endothelkollagen umgewandelt und an der Descemet-Membran gekoppelt. (32)

1.3. Die Hornhautpathologie

Hornhauterkrankungen lassen sich in 2 großen Gruppen unterteilen. Die entzündlichen und nicht-entzündlichen Grunderkrankungen. Die entzündlichen Erkrankungen sind Keratitiden, die durch chemische (Säure, Lauge), physikalische (UV-Strahlen), mechanische (Fremdkörper) Reize entstandene Geschwüre mit Infektion durch Eintritt von Mikroorganismen wie Bakterien, Viren und Pilzen aufgrund oberflächlicher Verletzung der Hornhaut. Zu den nicht-entzündlichen Erkrankungen gehören Hornhautdystrophien und Degenerationen. Hornhaut-Degenerationen sind nicht angeborenen Veränderungen der Hornhaut die durch multifaktorielle Einflüsse wie Alter, Verletzungen, Entzündungen und Infektionen zur formalen, strukturellen und funktionellen Veränderungen führt. (9)

Die Hornhautdystrophien, bei denen nicht selten in fortgeschrittenen Stadien eine Hornhauttransplantation notwendig ist, handelt es sich um erbliche, bilaterale und progressive Erkrankungen, die im Laufe des Lebens nahezu immer zur Hornhauttrübungen führen. (79, 80) Bis Dato sind 25 verschiedene Formen von Hornhautdystrophien beschrieben und Großteil davon wird autosomal-dominant vererbt. Die Hornhautdystrophien wurden anhand ihres Erscheinungsbildes eingeteilt. Auf Grund der Insuffizienz und Fehlinterpretationen der konventionellen Klassifikation der Hornhautdystrophien nach Phänotyp wurde

eine neue internationale Klassifikation mit Einbeziehung der genetischen Analysen erstellt. Hier werden die Erkrankungen in 4 verschiedenen Kategorien eingeteilt. (80)

Kategorie 1: klinisch und histologisch klar definierte Dystrophie mit Identifikation des Gens und der Mutationen.

Kategorie 2: klinisch und histologisch klar definierte Dystrophie mit bekannter Chromosomenlokalisierung und unbekannter Genidentifikation.

Kategorie 3: klinisch und histologisch klar definierte Dystrophie ohne genetische Analyse.

Kategorie 4: Verdacht auf eine neue oder bereits dokumentierte Dystrophie, wobei die Eigenständigkeit noch nicht erwiesen ist. (79)

1.3.1. Die Fuchs-Endotheldystrophie

Die Fuchs-Endotheldystrophie ist eine angeborene autosomal-dominant vererbte, langsam fortschreitende Erkrankung des Hornhautendothels, die zu einer reduzierten Endothelzelldichte führt. (4) Trotz früher Erkennung der Krankheitszeichen an der Spaltlampe, manifestiert sich diese Krankheit frühestens im 40. bis 50. Lebensjahr mit Visusminderung, Erosionen, Fotophobie, Irritation und Fremdkörpergefühl. (10) Ein Gen auf dem Chromosom 18 erhöht das Risiko an einer Fuchs-Endotheldystrophie zu erkranken um den Faktor 30. (7) Meistens sind beide Augen betroffen, wobei Frauen vier mal häufiger erkranken als Männer. (68) Aufgrund des degenerativen Alterungsprozesses gehen Endothelzellen der Hornhaut zugrunde und der normale Hydratationszustand des Hornhautstromas kann nicht mehr gewährleistet werden. Folglich kommt es zum Hornhautödem, Trübung und Abhebung des Hornhautepithels (Keratitis bullosa), was zu einer Visusverminderung und – durch das Platzen der Epithelbläschen- zu Schmerzen führt. (4) Die Ablagerung von Endothelzellresten verursacht die Verdickung und

tropfenförmige Verwölbung der Descemet-Membran (Cornea Guttata).

Nach der neuen internationalen Klassifikation würde die Fuchs-Endotheldystrophie zu der Kategorie 1 gehören. (79)

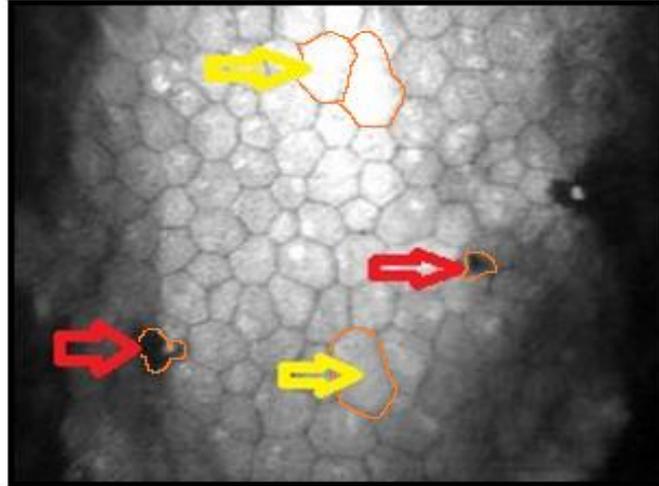


Abbildung 5: (A.5)

Endothelaufnahme in der Anfangsphase einer Fuchs-Endotheldystrophie.

Roter Pfeil: einzelne Guttae; Gelber Pfeil: Endothelzellschädigung mit Polymegatismus der benachbarten gesunden Zellen.

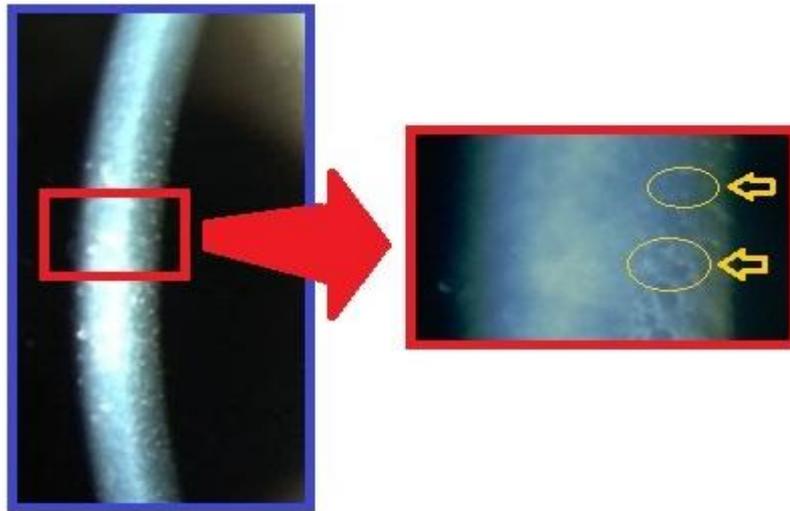


Abbildung 6: (A.6)

Spaltlampen-Aufnahme einer Cornea guttata mit Ausdehnung in die Peripherie.

Gelber Pfeil: Guttatae, fokale Kollagenanhäufungen auf der Rückseite der Descemet-Membran

Stadium 1: Cornea guttata mit Ausdehnung in die Peripherie.

Stadium 2: Epithel- und Stromaödem.

Stadium 3: Epithelblasen (bullöse Keratopathie), die rupturieren.

Stadium 4: Vaskularisation, Vernarbung ggf. Superinfektion; Winkelblock. (10, 68)

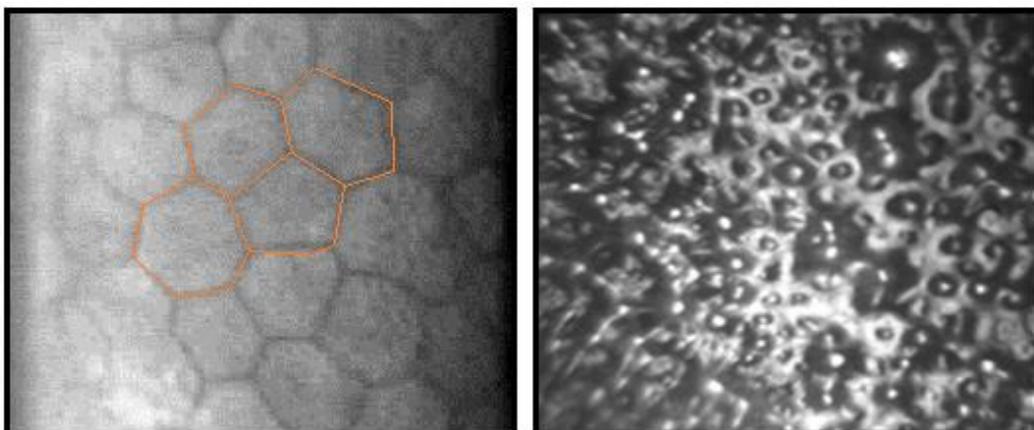


Abbildung 7: (A.7)

Die Abbildung zeigt eine mit Guttae überzogene verzernte Endothelmorphologie bei einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Fuchs-Endotheldystrophie in Vergleich zu einem gesunden Endothels..

Die Diagnose wird mit Hilfe einer Spaltlampe (Erkennung der Parenchymtrübung, Guttae und Epithelblasen) und einem Endothelmikroskop (Veränderung der Endothelschicht) erstellt. Ein charakteristisches Symptom ist die frühmorgendliche schlechte Sehschärfe, die im Verlauf des Tages durch Abdunsten der Flüssigkeit besser wird. Die Patienten klagen über die Zunahme der Blendungsempfindlichkeit und in fortgeschrittenen Stadien über schmerzhaftere Ereignisse vergesellschaftet mit reaktiver Tränensekretion. (10) Die Therapiemöglichkeiten sind Entzug von Wasser aus der Hornhaut durch hyperosmolare Augentropfen oder die operative Entfernung der erkrankten Hornhaut und die Transplantation einer gesunden Spenderhornhaut. (4)

1.4. Keratoplastik

1.4.1. Perforierende Keratoplastik

Bei der Keratoplastik (Hornhauttransplantation) wird die erkrankte Hornhaut durch gesunde Spenderhornhaut ersetzt. Sie ist die erfolgreichste Organtransplantation in der Medizin. In dieser invasiven offenen perforierenden Keratoplastik (PKP) wird die gesamte Hornhaut mit allen Schichten trepaniert und verpflanzt. Schon seit dem 18. Jahrhundert wurde immer wieder an Tieren und Menschen versucht, die geschädigte Kornea durch gesunde Spenderhornhaut von Schweinen, Kaninchen und Leichen zu ersetzen. (64) All diese Versuche sind an der

technischen und chirurgischen Unreife bis in das 20. Jahrhundert gescheitert. Die Verbesserung der chirurgischen Techniken durch das OP-Mikroskop, Instrumentarium, Nahtmaterial, Entstehung von Hornhautbanken und die Entwicklung der Konservierungsmethoden haben zu den heutigen guten operativen Ergebnissen beigetragen. (1, 41, 45)

1.4.2. DSAEK

Die DSAEK (Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty) ist neben der DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty) eine der Hornhauttransplantationen der hinteren Hornhaut-Lamelle. Verglichen mit der perforierenden Keratoplastik ist sie das neuere Therapieverfahren bei endothelialen Hornhauterkrankungen. Bis in den 90er Jahren war die perforierende Keratoplastik (PKP) die einzige operative Therapiemethode bei hornhauttrübenden Endothelerkrankungen. Hier wurden alle Hornhautschichten ersetzt, obwohl lediglich das Endothel erkrankt war. Aus diesem Grund wurde versucht nur die betroffene Endothelschicht auszutauschen und das gesunde Gewebes zu erhalten. Alle Operationen, die nach diesem Konzept funktionieren, werden als tiefe posteriore lamelläre Keratoplastik oder Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty (DLEK) bezeichnet. (60) Ein weiterer Fortschritt der DLEK war die Entwicklung der DSAEK-Technik Ende der 90er Jahre. Dabei wird bei der Spenderpräparation statt der manuellen Präparation, das Mikrokeratom verwendet.

Die Mikrokeratom assistierte DSAEK ist die am häufigsten angewendete Methode zur Gewinnung der endothelialen Lamelle der Spenderhornhaut. Das Mikrokeratom ist ein hochpräziser Schnittapparat, der in der Ophthalmologie außerdem für das Schneiden von Flaps in der refraktiven Chirurgie (LASIK) verwendet wird. Bei der DSAEK wird die Spenderhornhaut in eine künstliche Vorderkammerbank eingespannt. Der Mikrokeratomkopf, an dem die Klinge

montiert ist, wird durch einen Ansaugring und einer Führungsschiene auf der Hornhaut in Position gebracht. Dann gleitet der motorisierte Mikrokeratomkopf mit konstanter Geschwindigkeit über die Schiene und schneidet die Hornhaut mit der zum Oszillieren gebrachten Klinge. Für eine gleichmäßige Schnittführung, wird synchron die bogenförmige Hornhaut durch eine Basisplatte platt gedrückt. Die Schnitttiefe wird durch die Distanz-Einstellung zwischen der Basisplatte und der Klinge reguliert. Bei diesem Schnitt werden die oberen Hornhautschichten (3/4 bis 4/5 der Hornhaut) abgetragen und übrig bleibt eine ca 150-250 μm dicke hintere Lamelle. Diese wird noch einmal zentral trepaniert und in das erkrankte Auge des Patienten transplantiert. (15)

Nach der Operation wird das hintere endotheliale Transplantat durch Luftblasen-Injektion statt mit Nahtmaterial an der hinteren Hornhautfläche befestigt. (48)

Bei der PKP sowie bei der lamellären Keratoplastik werden Spenderhornhäute verwendet, die zuvor kultiviert wurden. Durch die Kultivierung des Transplantates sind die Keratoplastiken gut planbar und die Gewebe können vorher mikroskopisch beurteilt werden. Hiermit ist auch die Transplantation von Hornhäuten, die das Qualitätskriterium nicht erreichen (Endothelzellichte <2000 Zellen/ mm^2), vermeidbar. (81) Bei der PKP wird das Auge komplett geöffnet und die neue Spenderhornhaut durch Nähte befestigt. Bei dieser offenen Prozedur kann es zu bestimmten unerwünschten Nebenwirkungen kommen, vor allem aber häufig zu irregulärem Astigmatismus. Deswegen wurde die Technik der posterioren lamellären Keratoplastik verbessert und weiterentwickelt. (15, 49)

1.4.2.1. Vorteile der DSAEK

Bei der offenen Prozedur am Auge (PKP-Technik) kann es zu Komplikationen wie Blutungen, Perforationen, Wundheilungsstörungen, Infektionen, Immunreaktionen mit Abstoßungen, Neovaskularisation und fadenassoziierte Problemen kommen. Insbesondere die Astigmatismusinduktion stellt ein häufiges und

ernstzunehmendes Problem dar. Die Ergebnisse im Verhältnis zum Visus verschlechtern sich. Das Endresultat ist sehr schwer vorhersehbar. Bis ein behandelter Patient die vollständige Genesung erreicht, muss er u.U. im Durchschnitt bis zu 2 Jahre lang mit einem schlechteren Sehvermögen auskommen. Durch die Entwicklung der neuen OP-Technik DSAEK durch Gerrit Melles, bei der vorderen Hornhautschichten erhalten bleiben, hat man viele der unerwünschten Komplikationen verringert oder ausgeschlossen. Hierdurch kommt es auch zur schnelleren Wundheilung und zum Visusanstieg. (15) Patienten können bereits zwei Wochen nach dem Eingriff wieder ihren normalen Tätigkeiten, mit Ausnahme von Schwimmen, nachgehen. Dies ist ein sehr wichtiger Punkt bei allen Patienten, die von einer geringeren postoperativen Belastung profitiert. (5)

1.4.2.2. Indikation

Diese Operationsmethode kommt nicht bei allen Hornhauterkrankungen in Betracht. Sinnvoll ist sie immer dann, wenn nur die hintere Hornhautschicht erkrankt ist, wie bei Patienten mit einem Trauma der Endothelschicht, z.B. nach einer traumatischen Operation des grauen Stars, bei Patienten mit einer angeborenen Erkrankung des Hornhaut-Endothels wie die Fuchssche Endotheldystrophie, Iridocorneales Endothelsyndrom (ICE), hinterer polymorphe Endotheldystrophie nach Schlichting (PPD) u.a. Ein wichtiges Kriterium ist auch, dass die sekundäre stromale Trübung noch keine irreversiblen Veränderungen wie Narben oder Neovaskularisationen aufweist. (15)

1.4.2.3. Die Mikrokeratom assistierte DSAEK

Die Mikrokeratom assistierte DSAEK ist die klassische Methode zur Gewinnung der endothelialen Lamelle der Spenderhornhaut. Das Mikrokeratom ist ein

hochpräziser Schnittapparat, der in der Ophthalmologie außerdem für die Herstellung von Flaps bei der refraktiven Chirurgie (LASIK) verwendet wird. Bei der DSAEK wird die Spenderhornhaut in eine künstliche Vorderkammerbank eingespannt. Der Mikrokeratomkopf, an dem die Klinge montiert ist, wird durch einen Ansaugring und einer Führungsschiene auf der Hornhaut in Position gebracht. Dann gleitet der motorisierte Mikrokeratomkopf mit konstanter Geschwindigkeit über die Schiene und schneidet die Hornhaut mit der zum Oszillieren gebrachten Klinge. Für eine gleichmäßige Schnitfführung, wird synchron die bogenförmige Hornhaut durch eine Basisplatte glatt gedrückt. Die Schnitttiefe wird durch die Distanz-Einstellung zwischen der Basisplatte und der Klinge reguliert. Bei diesem Schnitt werden die oberen Hornhautschichten (3/4 bis 4/5 der Hornhaut) abgetragen und übrig bleibt eine ca 150-250 μm dicke hintere Lamelle. Diese wird noch einmal zentral scheibförmig präpariert und in das erkrankte Auge des Patienten transplantiert. (15)

1.4.2.4. Die Femtosekundenlaser assistierte DSAEK

Bei der neuen Femtosenkundenlaser assistierten DSAEK-Technik sind lamelläre Schnitte mit dem Laserstrahl statt Messerklinge möglich. Ihre Lichtimpulsdauer liegen im Femtosekunden-Bereich (1 Femtosekunde = 10^{-15} s). Ein Infrarot-Laserstrahl mit einer Wellenlänge von 1052 nm erreicht in dieser Zeit eine Strecke von 0,3 μm . Auf Grund der guten Fokussierbarkeit von 10 μm lässt sich das Hornhautgewebe sehr präzise schneiden. Der Femtosekundenlaser hat theoretisch deutliche Vorteile gegenüber der Mikrokeratom-Methode. Mit Hilfe einer computerunterstützten Software lassen sich Eindringtiefe, Durchmesser, Schnittwinkel, Muster und die Energie einstellen. (72, 74) Die Schnitttiefe ist kontinuierlich regulierbar, dadurch steigt die Dickenreproduzierbarkeit des lamellären Gewebematerials.

Für die Präparation des Transplantates mit Hilfe des Femtosekundenlasers wird

zunächst das Spendergewebe in die künstliche Vorderkammer eingespannt. Anschließend wird die gekrümmte Hornhaut durch ein konkaves oder planes Kontaktglas (je nach Laserhersteller) gedrückt und je nach Lasereinstellung die Hornhaut geschnitten. Profilierte Trepanationmuster (z. B. Top-Hat-Profil, Mushroom-Profil, Zig-Zag-Profil) der Schnittkante können theoretisch zu einer besseren Transplantatadaptation bei PKP führen. (40) Der Femtosekundenlaser wird an der Hornhaut auch bei der LASIK (Femto-LASIK) und in der Präparation von Hornhauttunnel vor Einführung von Hornhautringsegmenten eingesetzt.

1.4.3. DMEK

Die DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty) ist die fortgeschrittenste Technik für isolierte endotheliale Transplantation. Diese Weiterentwicklung der DSAEK-Technik ermöglicht bessere Visus-Endergebnisse durch die spezielle manuelle Präparation des Transplantates. Mittels einer feinen Pinzette wird von der Spenderhornhaut das Präparat gewonnen, das jetzt ohne Stromafasern nur noch aus Descemet-Membran und Endothel besteht. Hiermit werden die störenden Irregularitäten der Stroma vermieden und bessere visuelle Ergebnisse erreicht.(50) Nach Gewinn des Transplantates wird dieses in gerollter Form in die Vorderkammer durch einen speziellen Injektor eingebracht. Dann wird zunächst die dünne eingerollte Descemetmembran mit Spenderendothel mittel Luftblase auf der Iris komplett entfaltet. Danach wird durch Injektion einer zweiten Luftblase unterhalb des Transplantates die endgültige Adaptation an der Hornhaurückfläche erreicht. (39)

Diese DMEK-Methode führt zu besseren Ergebnissen als die DSAEK-Methode, ist aber durch die OP-technische Komplexität noch nicht die dominierende Methode für endotheliale Transplantation.

1.5. Ziel der Arbeit

Die verschiedenen Methoden zur Präparation der Spenderhornhaut bei der endothelialen Keratoplastik werden diskutiert. (46, 66, 67, 72)

In diesem Forschungsprojekt sollen zwei verschiedene Präparationsmethoden untersucht werden. Zum einen die Femtosekundenlaser assistierte intrastromale Schnittführung und zum anderen die Schnittführung mittels Mikrokeratom. Allerdings werden in den USA fast alle EK wie in Deutschland unter Verwendung von Mikrokeratom präparierten Spenderhornhäuten durchgeführt. (19) Der Grund ist, dass die Visusergebnisse unter Verwendung des Mikrokeratoms überlegener zu sein scheinen, als mit dem Femtosekunden Laser. Es wird vermutet, dass Irregularitäten der posterioren Hornhautoberfläche ein Faktor für die schlechtere Visusentwicklung bei Verwendung der Femtosekundenlaser sein könnten. (12) Allerdings unterscheiden sich Femtosekundenlaser sowohl in Bezug auf die Energieparameter als auch in Bezug auf das benutzte Kontaktglas (sog. „Interface“). Zur Aufklärung dieser Fragestellung führten wir eine klinische retrospektive Studie durch, bei der die Gewebemorphologie und bestkorrigierte Sehschärfe der Patienten nach beiden Therapiemethoden verglichen wurden.

Nach unserem Wissen ist diese Arbeit die erste Studie, die postoperative Unregelmäßigkeiten der hinteren Hornhautoberfläche und den best-korrigierten Visus zwischen den oben erwähnten DSAEK - Verfahren vergleicht und zwar unter Verwendung eines Femtosekundenlasers mit gekrümmtem Interface, dem VisuMax® Femtosekundenlaser (Carl Zeiss Meditec AG/Jena).

2. Material und Methode

2.1. Studiendesign

In dieser retrospektiven Studie wurden 22 Patienten nach lamellärer Hornhauttransplantation (DSAEK) eingeschlossen. Diese Patienten wurden wiederum in zwei Gruppen unterteilt: Vor der Operation wurden acht der 22 Spenderhornhäute mit dem 200kHz VisuMax® Femtosekundenlaser (Carl Zeiss Meditec AG, Jena Deutschland; Femtosekundenlasergruppe) präpariert, während 14 Transplantate mit dem Amadeus II Mikrokeratom (Zieler Ophthalmic System AG, Port, Schweiz; Mikrokeratomgruppe) bearbeitet wurden. Der primäre Endpunkt im Vergleich beider Gruppen war die postoperative bestkorrigierte Sehschärfe. Ausserdem wurde postoperativ eine Endothelzellmessung im zentralen Hornhautbereich durchgeführt und mit präoperativen Messungen an den Transplantaten verglichen. Des Weiteren wurde postoperativ die Hornhauttopographie verglichen. Als eine mögliche Ursache für eine postoperative Visusreduktion wurden ferner Unregelmäßigkeiten an der Hornhaurückfläche quantifiziert. Dies geschah mittels Spectral-Domain OCT (RTVue; Optovue, Fremont, USA). Dabei wurden Hornhautschnittbilder aufgenommen und die Abweichung der Rückfläche von einer idealen Rückfläche in Form einer Parabel berechnet.

2.2. Patienten

Die Patienten, die in dieser retrospektiven, klinischen, nicht randomisierten Single Center Fallstudie eingeschlossen sind, wurden im Zeitraum von November 2007 bis Januar 2010 von niedergelassenen Ärzten wegen ihrer endothelialen Erkrankungen (Fuchs-Endotheldystrophie und bullöse Keratopathie) in die

Augenklinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz überwiesen. Es wurden insgesamt 22 Augen von 22 Patienten in die Studie einbezogen. Davon waren 15 (66%) weibliche und 7 (33%) männliche Patienten. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei der Femtosekunden-Gruppe bei $76,5 \pm 4,4$ Jahren und bei der Mikrokeratomgruppe bei $73,0 \pm 4,2$ Jahren. Die Gruppeneinteilung der Patienten zu den jeweiligen Gruppen hing von der Verfügbarkeit der Geräte zur Lamellenpräparation ab. Sieben der acht Patienten aus der Femtosekundenlasergruppe und zwölf der vierzehn Patienten aus der Mikrokeratomgruppe waren an einer Fuchs-Endotheldystrophie erkrankt. Die pseudophake bullöse Keratopathie kam nur einmal in der Femtosekundenlasergruppe und zweimal in der Mikrokeratomgruppe vor.

Patient	Gruppe	Diagnose
1	FSL	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakie
2	FSL	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakie
3	FSL	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakie
4	FSL	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakie
5	FSL	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakie
6	FSL	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakie
7	FSL	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakie, Diabetische Retinopathie, hohe Myopie Partielle Netzhautablösung
8	FSL	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakie
9	MK	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakie
10	MK	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakie, hohe Myopie

Patient	Gruppe	Diagnose
11	MK	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakie, hohe Myopie
12	MK	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakia
13	MK	Nicht exsudative Makuladegeneration, Primär Offenwinkel-Glaukom (mit Augentropfen behandelt), pseudophake bullöse Keratopathie, Pseudophakie
14	MK	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakie
15	MK	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakie
16	MK	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakie
17	MK	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakie, diabetische Makulopathie
18	MK	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakie
19	MK	Akutes Winkelblock-Glaukom (vor DSAEK) pseudophake bullöse Keratopathie, Pseudophakie
20	MK	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakia
21	MK	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakia
22	MK	Fuchs-Dystrophie, Pseudophakia

Tabelle 1

Diagnose und applizierte Präpartionsmethode für die Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK). FSL=Femtosekunden Laser Gruppe; MK=Mikrokeratom Gruppe.

2.3. Spenderhornhäute

2.3.1. Hornhautspende

Die Hornhautspende wurde explizit nur mit dem Einverständnis des Verstorbenen oder seiner Angehörigen durchgeführt. Eine solche Spende kann bis zu 72 Stunden nach dem Tod durchgeführt werden. Kontraindikationen für eine Spende sind u.a. Infektionskrankheiten wie AIDS und Hepatitis oder unklaren neurologischen Erkrankungen in der Anamnese. Das Spendergewebe wird in der Hornhautbank auf Transplantationsfähigkeit und Qualität der Endothelschicht analysiert. Je nach Untersuchungsergebnis wird das Hornhautscheibchen bis zur Transplantation im Kulturmedium konserviert oder verworfen. Alle Spenden und Untersuchungen in dieser Arbeit erfolgten im Einklang mit der TPG-Gewebeverordnung, dem Transplantationsgesetz und dem Arzneimittelgesetz.

2.3.2. Hornhautkultivierung

Alle Hornhäute, die die Hornhautbank erreichen, werden zuerst nach ihrer Transplantationsfähigkeit untersucht. Erst wenn sie diesen Test bestehen, werden diese kultiviert. Für die Kultivierung werden die Spenderhornhäute in eine spezielle Nährlösung (Kulturmedium 1) gelegt. In dieser Lösung sind Nährstoffe zur Erhaltung der Hornhaut und Antibiotika zum Schutz vor bakteriellen Infektionen enthalten. Die Hornhaut kann in dieser Lösung sowie unter sterilen Bedingungen bei ca. 34 °C im Blutschrank bis zu 5 Wochen konserviert werden. Die Sterilität des Gewebematerials wird durch Bearbeitung in einem Reinraum unter einer Laminar-Flow Werkbank sicher gestellt. Bei der Verarbeitung der Hornhaut ist die Benutzung von Mundschutz, Handschuhen und Kittel obligatorisch. Während der Kultivierungsphase im Medium 1 nehmen die Hornhäute Flüssigkeit auf und

schwellen an. Aus diesem Grund wird dieses Gewebe mindestens 24 Stunden vor der Operation vom Kulturmedium 1 in das dextranshaltige Kulturmedium 2 umgesetzt, welches der Hornhaut Wasser entzieht.

2.3.3. Hornhautbegutachtung

Die Qualitätskontrolle findet direkt nach der Gewebeentnahme aber auch während der Kultivierung in der Hornhautbank statt. Hier werden die Endothelzellen und Epithel mit dem inversen Phasenkontrastmikroskop (Nikon Eclipse TE 2000-S, Tokyo, Japan) untersucht. Die Zellzahl wird mit dem Programm Rhine-Tec (Rhine-Tec, Krefeld, Germany) bestimmt und digital gespeichert. Zu den Analysen gehören auch mikrobiologische Tests und Blutuntersuchung des Spenders, um die Übertragung von infektiösen Krankheiten wie Hepatitis B und C, AIDS und Syphilis zu vermeiden. Sind die Tests unauffällig, so wird sie im Medium 1 kultiviert und nach drei bis fünf Tagen die Vitalität und Funktion des Endothels erneut begutachtet. Drei bis vier Tage nach Umsetzung in das Medium 2, erfolgt kurz vor der Operation die Abschlussbegutachtung. Verfügt die Hornhaut über eine regelmäßige Endothelstruktur und eine Endotheldichte von mindestens 2000 Zellen pro mm^2 , wird diese schließlich als optisches Transplantat zur Operation freigegeben.

Das Ziel der Hornhautbegutachtung ist die Minimierung der Kontaminationsrisiken und die Kontrolle der Gewebefunktion durch ein standardisiertes Verfahren.

2.4. Intrakorneale Schnittführung

Alle lamellären Hornhautpräparationen finden weniger als 24 Stunden vor der Operation statt. Eine Gruppe wurde mit dem Femtosekundenlaser und die andere Gruppe mit einem Mikrokeratom behandelt. Zur Herstellung einer ca. 150 μm

dicken posterioren Lamelle, wurde das Präparat zunächst in einer künstlichen Vorderkammer fixiert. Durch Vorderkammerinfusion mit physiologischer Kochsalz-Lösung wurde der Augeninnendruck konstant auf 60 mmHg Wassersäule gehalten. Dann wurde die zentrale Hornhautdicke mithilfe eines Pachymeters (DGH-Pachette, DGH Technology, Inc, Exton, Pennsylvania, USA) gemessen. Mit diesem Wert wurde die Schnitttiefe für die erwünschte Lamellendicke berechnet. Darauf folgte die tiefen-genaue lamelläre Schnittführung.

2.4.1. VisuMax Femtosekundenlaser

Bei den acht Patienten der Gruppe 1 wurde dazu der 200 kHz VisuMax® Femtosekundenlaser (Carl-Zeiss-Meditec, Jena, Deutschland) verwendet. Die Vorbereitung der Hornhaut in der künstlichen Vorderkammer wurde steril auf einer höhenadaptierbaren Arbeitsplattform direkt unter dem Instrument durchgeführt. Zur Präparation des Transplantates wird das speziell für den VisuMax-Laser entwickelte, gekrümmte Kontaktglas an den Laser angebracht. Durch die gekrümmte Kontaktglasform kann eine optimale Anpassung an die gekrümmte Augenoberfläche geschaffen werden. Dies hat auch den Zweck, eine Verformung der Hornhaut zu minimieren



Abbildung 8: (A.8)

Die spezielle adaptierbare Arbeitsplattform mit der zu präparierenden Hornhaut wird in ihrer künstlichen Vorderkammer dargestellt. Hier wird steril die Spenderhornhaut für Transplantation verarbeitet.

Je nach Einstellung des Gerätes mit der integrierten Computersoftware entlädt der Laserstrahl in der konfigurierten Tiefe eine definierte Energie pro festgelegte Fläche. In unserem Fall wurde die Energie auf 185 nJ und ein Schnittwinkel zwischen Schnittboden und Schnittwand von 90 Grad eingestellt. An der Schnittebene entstehen multiple kleine Bläschen, die diese Schichten trennen. Durch das Trennen von der noch verbliebenen Gewebsbrücke durch den Operateur wird die erwünschte Lamelle gewonnen. Nach der Präparation findet eine visuelle Beurteilung des Schnittverlaufes an der Spaltlampe statt.

2.4.2. Amadeus II Mikrokeratom

In Gruppe 2 wurden bei 14 Patienten die Hornhautlamelle der zweiten Gruppe mit dem Amadeus II Mikrokeratom (Ziemer Ophthalmic Systems, Port, Schweiz) gewonnen. Zunächst wurde das sklerokorneale Scheibchen in die künstliche Vorderkammer des Amadeus II Mikrokeratoms eingespannt. Der Schnitt erfolgte durch das gleichmäßige Gleiten des Mikrokeratomkopfes mit oszillierender Klinge über die Führungsschiene. Gleichzeitig wurde die Hornhaut von einer Basisplatte glatt für einen wellenlosen Schnitt gedrückt. Die Schnitttiefe betrug 450 µm (Basisplatte- Klingendistanz 450 µm) und der Durchmesser 9,5 mm. Nach dem Schnitt wurde die vordere Lamelle wieder aufgelegt, wo sie bis zur Operation verblieb.

Sowohl die Laser- als auch die Mikrokeratompräparation erfolgte durch den Augenarzt Dr. J. Vetter

2.5. DSAEK Operation und post-OP Behandlung

Zunächst wurde zentral auf der Empfängerhornhaut ein 8 mm messender Kreis markiert. Im ersten Teil des Eingriffes wurden zwei Präzentesen als Zugänge zur vorderen Augenkammer geschaffen. Anschließend wurde die Infusion zur Druckerhaltung eingesetzt. Danach wurde basal bei 6 Uhr eine Iridektomie mit einem Vitrektor durchgeführt (sog. Ando-Iridektomie), um ein Pupillarblock vorzubeugen. Dann wurde mittels umgedrehtem Sinskey-Haken das komplette Endothel samt Descemet' im markierten Bereich entfernt, die sogenannte Descemetorhexis. Nach der Entfernung der erkrankten Endothelzellen wurde im zweiten Teil des Eingriffes das erkrankte Gewebe durch eine gesunde Endothelschicht inklusive Descemet'-Membran und hintere Stromalamelle, die vorher mittels Mikrokeratom oder Femtosekundenlaser präpariert wurde, substituiert. Das Spenderscheibchen wird mit einem Durchmesser von 8,25 bis 8,5 mm trepaniert, in einen Spatel nach Busin eingelegt und durch einen 4,0 mm weiten Clear-Cornea-Tunnel mit der Busin-Pinzette hindurch in die Vorderkammer gezogen. Nach der Positionierung des Transplantates am hinteren Hornhautbereich wird für die Fixation eine Luftblase injiziert. Der Hauptschnitt und beide Parazentesen werden mit Nylon-Fäden der Stärke 10x0 verschlossen. Postoperativ werden die Patienten gebeten, den Rest des Tages in Rückenlage zu verbringen, um die Fixation des Transplantates durch die Luftblase zu unterstützen. Alle Operationen wurden entweder von Prof. Dr. Walter Sekundo oder Dr. Jochen Wahl durchgeführt.

2.6. Kontrolluntersuchung

2.6.1. Visus-Test

Die bestkorrigierte Sehschärfe des operierten Auges wurde mit der Optotypentafel nach Snellen untersucht. Die Patienten befinden sich 6 Meter (20 Fuß) von der Tafel entfernt und versuchen mit optimaler Sehkorrektur die Optotypen, Buchstaben des lateinischen Alphabets, zu erkennen. Bei der Untersuchung nimmt die Größe der Optotypen ab. Jeder Zeile der Snellentafel ist abhängig von der Buchstabengröße ein Quotient zugeordnet. Der Zähler beschreibt die Entfernung des Patienten zur Tafel und der Nenner die Distanz für eine Auflösung von einer Winkelminute, d.h. die maximale Entfernung, bei der bei einem Visus von 1.0 der Buchstabe noch zu erkennen ist. Die Zeilen sind in 1dB Stufen geordnet. Alle 3 Zeilen verändert sich der Visus nach unten um das doppelte oder nach oben um die Hälfte.

E	1	20/200
F P	2	20/100
T O Z	3	20/70
L P E D	4	20/50
P E C F D	5	20/40
E D F C Z P	6	20/30
F E L O P Z D	7	20/25
D E F P O T E C	8	20/20
L E F O D P C T	9	
F D P L T C E O	10	
F E Z O L C F T D	11	

Abbildung 9: (A.9)

Hier ist eine Snellen-Tafel mit ihren Optotypen und Visusangaben dargestellt,

womit die Sehstärke der Patienten gemessen wird. Diese Tafel ist schwarz auf einen weißen Hintergrund gedruckt. Eine rotgrüne Linie lenkt den Blick zu den gewünschten Teilen der Tafel. Die farbigen Linien können auch benutzt werden, um Farbwahrnehmungen zu messen. Der Quotient neben den Buchstaben beschreibt die Entfernung des Patienten zur Tafel (Zähler) und die Distanz für eine Auflösung von einer Winkelminute (Nenner), d.h. die maximale Entfernung, bei der bei einem Visus von 1.0 der Buchstabe noch zu erkennen ist.

20 Fuß	6 Meter	Visus	logMAR
20/200	6/60	0.1	+1.0
20/160	6/48	0.125	+0.9
20/125	6/38	0.16	+0.8
20/100	6/30	0.2	+0.7
20/80	6/24	0.25	+0.6
20/63	6/19	0.32	+0.5
20/50	6/15	0.4	+0.4
20/40	6/12	0.5	+0.3
20/32	6/9.5	0.63	+0.2
20/25	6/7.5	0.8	+0.1
20/20	6/6	1.0	+0.0
20/16	6/4.8	1.25	-0.1
20/12.5	6/3.8	1.60	-0.2
20/10	6/3	2.0	-0.3

Tabelle 2

Darstellung der Snellen-Tafel Konversionstabelle. Auf dieser Tabelle ist die Sehschärfe des Patienten in Visus und logMAR abhängig vom Quotienten (Zähler: Entfernung des Patienten zur Tafel; Nenner: Distanz für eine Auflösung von einer

Winkelminute) nach dem Snellen oder metrischen Distanz ablesbar.

2.6.2. Endothelzellmessung

Die Endothelzellzahl wurde postoperativ mit dem Topcom SP3000 P (Topcon, Tokyo, Japan) gemessen. Dieses Gerät fokussiert automatisch die endotheliale Schichtebene der Hornhaut und nimmt ein Bild digital auf. Anschließend werden die Zellgrenzen im Bild automatisch herausgearbeitet und u.a. die durchschnittliche Zellgröße sowie deren Standardabweichung berechnet.



Abbildung 10: (A.10)

Darstellung des Endothelmessgerätes Topcom SP-3000 P (Topcon, Tokyo, Japan). Es ermöglicht eine kontaktfreie Messung der Endothelzelldichte samt Standardabweichung.

2.6.3. Hornhauttopographie

Der Hornhauttopograph wird zur Messung der Oberflächenkrümmung der Kornea eingesetzt. In dieser Studie wurden zwei Geräte verwendet. Die Placido-basierte Hornhauttopographie wurde mittels Tomey TMS 4TM (Tomey, Nagoya, Japan) erhoben und die Scheimpflug-basierte Hornhauttopographie mit der Pentacam (Oculus, Wetzlar, Deutschland).

2.6.3.1. Placido-basierte Hornhauttopographie

Das in dieser Studie angewandte Gerät Tomey TMS 4 (Tomey, Nagoya, Japan) verfügt über beleuchtete Ringe, deren Reflexbild auf der Hornhaut über eine hochauflösende Videokamera erfasst wird. Die Reflexlinien liegen in Abhängigkeit von der Hornhautkrümmung enger beisammen oder weiter auseinander. Mittels einer Computersoftware wird für jeden Punkt auf der Hornhaut der Ringabstand und daraus die Hornhautkrümmung ermittelt. Dieses Placido-Verfahren ist in der Ophthalmologie der Goldstandard bei Messungen vorderer Hornhautkrümmungen.



Abbildung 11: (A.11)

Darstellung des Placido-basierten Hornhauttopographen Tomey TMS (Tomey, Nagoya, Japan). Dieses Gerät misst die Hornhautoberfläche nach dem Placido-Prinzip. Durch den Joystick lässt sich das Gerät präzise steuern und die Messung im richtigen Moment auslösen.

2.6.3.2. Scheimpflug-basierte Hornhauttopographie

Der Hornhauttopograph Pentacam (Oculus, Wetzlar, Deutschland) ermittelt radiäre Hornhautquerschnitte durch seitliche Bildaufnahmen eines die Hornhaut durchlaufenden Lichtspaltes. Die Scheimpflugsche Kamera kreist 360° um die zentrale optische Achse und registriert bis zu 25000 Messpunkte. Dieses Verfahren wird Scheimpflug-basierte Hornhauttopographie benannt. Diese Rohdaten werden dann durch eine Computersoftware errechnet und zu einer räumlichen Illustration rekonstruiert. Durch das Zusammensetzen der Einzelaufnahmen ist die dreidimensionale Darstellung der vorderen und hinteren Hornhautoberfläche, Vorderkammer, Iris bis hin zur Linse möglich. (56, 57) Hieraus wird die Hornhautkrümmung berechnet.



Abbildung 12: (A.12)

Darstellung des Scheimpflug-basierten Hornhauttomographen Pentacam (Oculus, Wetzlar, Deutschland).

2.6.4. Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die optische Kohärenztomographie (engl. optical coherence tomography, OCT) ist ein nicht-invasives Messverfahren, das mit Lichtstrahlen Schnittbilder von Augengewebe mit hoher Auflösung produzieren kann. Diese Technologie ermöglicht eine präzise quantitative Biomorphometrie, annäherungsweise vergleichbar mit einem histologischen Schnitt. (29, 34) Anders als bei der Sonographie werden hier statt Schallwellen vom Augengewebe reflektierte elektromagnetische Wellen geringer Kohärenzlänge anhand eines Interferometers detektiert. Aus den Streueigenschaften des Gewebes wird die Distanz der verschiedenen Strukturen errechnet und zur Bildgebung eingesetzt. Dieses Verfahren wurde 1981 von Huang et. al. zum ersten Mal vorgestellt.

Die OCT-Methode basiert auf dem Michelson-Interferometer Prinzip. Hier wird niedrigkohärentes Licht (Infrarotlicht) durch einen Strahlteiler (ein halbdurchlässiger Spiegel) in zwei Teile aufgeteilt. Das unreflektierte Licht trifft auf einen komplett reflektierenden Spiegel und erreicht wieder den Strahlteiler. Das 90 Grad reflektierte Licht trifft auf das zu untersuchende Gewebe und wird von dort wieder zum Strahlteiler zurück geblendet. Durch die Fusion dieser beiden Wellen am Strahlteiler kommt es zur Wellenüberlagerung und dabei entstehen Interferenzen, die am Detektor gemessen werden. Abhängig von den Brechungsindices der Gewebsschichteigenschaften werden die elektromagnetischen Wellen unterschiedlich gestreut und reflektiert. (22, 27, 28) Die Interferenzbildung zwischen den hornhautreflektierten Wellen und den spiegelreflektierten Referenzwellen wird vom Detektor erfasst und nach Zeitverzögerung, d. h. Laufzeit der Lichtstrahlen im Gewebe, analysiert. (30) Aus diesen Daten lässt sich ähnlich wie bei der Sonographie ein präzises Schnittbild der

Hornhaut erzeugen. Die Auflösungskapazität des Kohärenztomographen ist von der Wellenlänge der verwendeten Strahlung und der Kohärenzlänge abhängig (63). Wellenlängen im nahinfraroten Spektralbereich um 800 nm ermöglichen eine axiale Auflösung von 0.5-15 μm und eine transversale Auflösung von 10 μm . Wellenlängen im Bereich von 1300 nm erlauben eine Eindringtiefe von 1-3 mm im Gewebe. (18, 37)

Für diese Bildgebung der Tiefenprofile (A-Scans) gibt es zwei OCT-Systeme. Die Time Domain OCT (älteres Modell) erzeugt durch Interferenzen nur im Bereich der Kohärenzlänge hohe Auflösung im μm -Bereich. Wohingegen die Fourier Domain OCT die gesamte Tiefeninformation durch die Erfassung des Interferenzspektrums erhält und somit deutlich exaktere Bilder liefert.

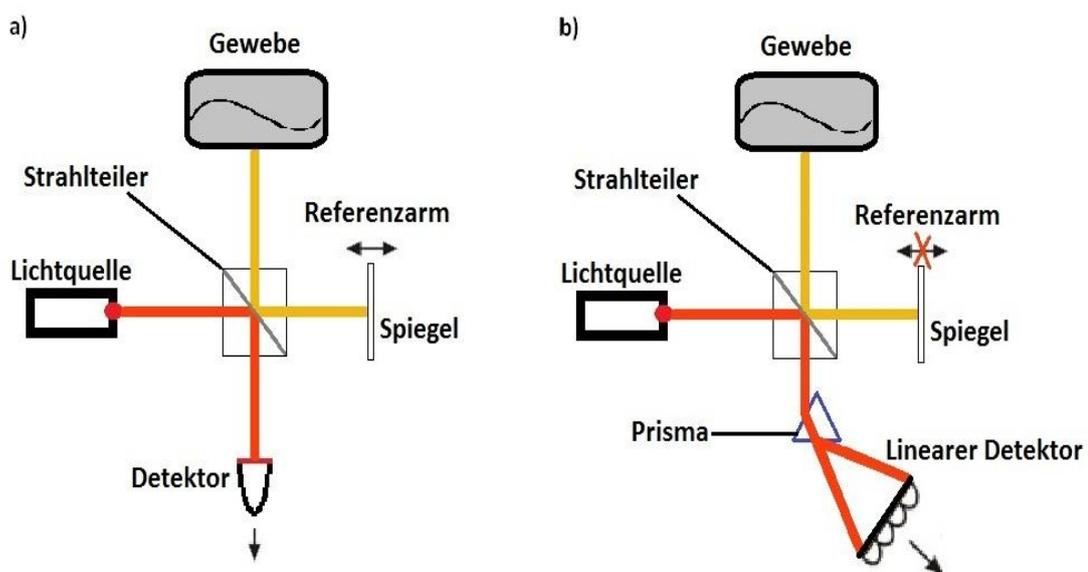


Abbildung 13: (A.13)

(a) Time Domain OCT: Kurzkohärentes Licht aus der Lichtquelle wird mit einem Strahlteiler in einen Referenz- und einen Probenstrahl aufgespalten und zurückreflektiert. Die Interferenzen werden am Detektor sichtbar, wenn die Überlagerung von beiden Strahlen innerhalb der Kohärenzlänge koinzidiert.

(b) Fourier Domain OCT: Mit einem Prisma wird das Licht spektral zerlegt und das gesamte Spektrum (Tiefendaten) mit einem Zeilendetektor erfasst.

2.6.4.1. RTVue

In dieser Studie wurde ein Spectral-Domain (Fourier-Domain) OCT (RTVue; Optovue, Fremont, USA) für die Evaluation der Hornhautdicke, Unregelmäßigkeiten des Tranplantates und der Empfängerhornhaut eingesetzt. Die kontaktfreie Darstellung des vorderen Augenabschnitts findet an einem spaltlampenähnlichen System statt.

Das RTVue-System besteht aus drei Komponenten. Der RTVue-Scanner ist der Hauptbestandteil und enthält alle Informationen, die durch das Interferometer erhoben werden. Diese Daten werden durch einen integrierten Computer analysiert, geordnet und gespeichert.



Abbildung 14: (A.14)

Darstellung des RTVue-System mit ihren drei Elementen (Scanner, Computer und

Basis). Hiermit sind Messungen der Hornhaut und der Vorderkammer mit einer hohen Auflösung im μm Bereich möglich.

Als Lichtquelle dieses Systems wurde eine Superlumineszenzdiode mit einer Wellenlänge von $\lambda=830\pm 10\text{ nm}$ und einer Leistung von $750\ \mu\text{W}$ verwendet. Ein transversales Bildfeld von 2-12 mm bei einer Messtiefe von 2-2,3 mm ist möglich. Die axiale Auflösung im Gewebe betrug $5\ \mu\text{m}$ und die transversale $15\ \mu\text{m}$ bei einer Messgeschwindigkeit von 26 000 A-scan/Sekunde.

2.7. Prozessierung der Bilder

Unter Einsatz der RTVue OCT wurden für die Bewertung der zentralen $4\times 4\text{ mm}$ Fläche der Hornhaut vier horizontale Schnittbilder mit einem Abstand von je 1mm erfasst (siehe Abbildung 15).

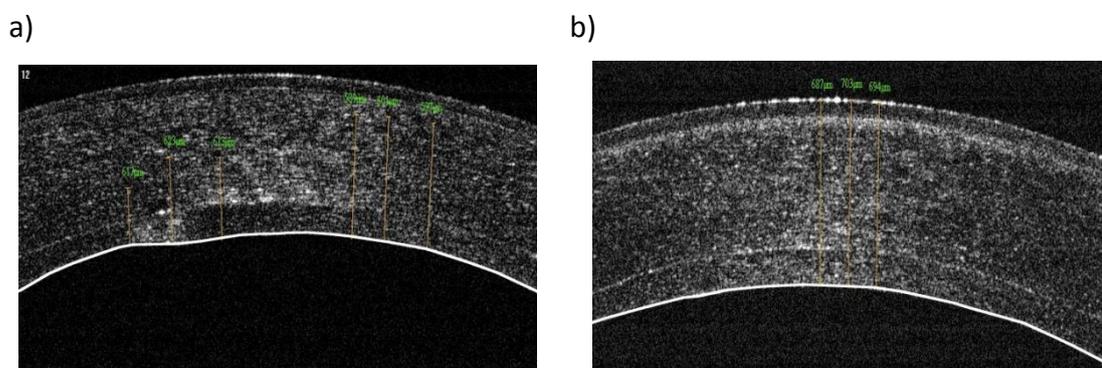


Abbildung 15: (A.15)

Beispiele für horizontale Schnittbilder mit der optischen Kohärenz-Tomographie nach einer Femtosekundenlaser-assistierten DSAEK (a, Femtosekundenlaser Gruppe) und einer Mikrokeratom-assistierten DSAEK mit einem mechanischen Mikrokeratom (b, Mikrokeratom Gruppe).

2.8. Prozessierung der Rückfläche

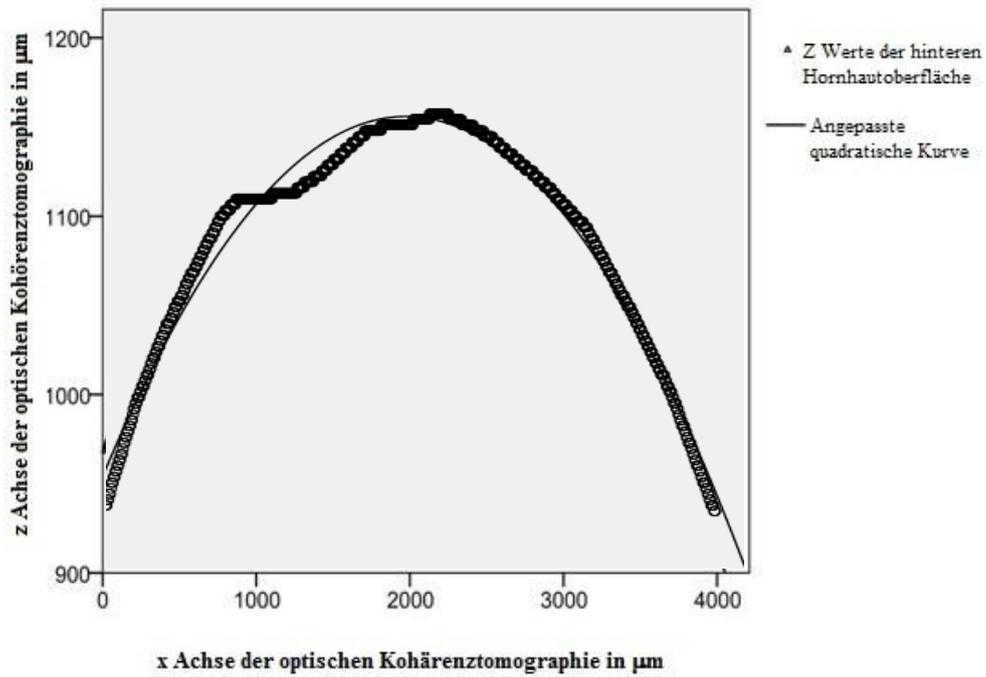
2.8.1. Markierung der Hornhaurückfläche

In jedem der vier horizontalen Schnittbilder der Hornhaut wurde zunächst die Hornhaurückfläche optisch mit einer weißen Linie in der Software des RTVue markiert. Jeder Punkt auf dieser Linie wurde in x- und y-Koordinaten aufgeschlüsselt, die in μm umgerechnet wurden. Die Daten wurden mit SPSS (SPSS, IBM, Chicago, USA) erfasst und weiter verarbeitet. In Abbildung 16a und 16b sind die Punkte auf einem Koordinatensystem dargestellt.

2.8.2. Polynomische Kurve 2. Grades

Eine polynomische Kurve 2. Grades wurde als die ideale Kurve für die hintere Hornhautoberfläche gewählt. Diese wurde mittels Regressionsanalyse an die erhobenen Rückflächenkoordinaten angepasst. Die Abweichung der eigentlichen Hornhaurückfläche zu der idealen Kurve wurde in Form der Wurzel des mittleren quadratischen Fehlers berechnet. In den Abbildungen 16a und 16b sind die jeweils die Rückflächendaten der Abbildungen 15a und 15b, sowie die dazu gefittete Parabel dargestellt.

a)



b)

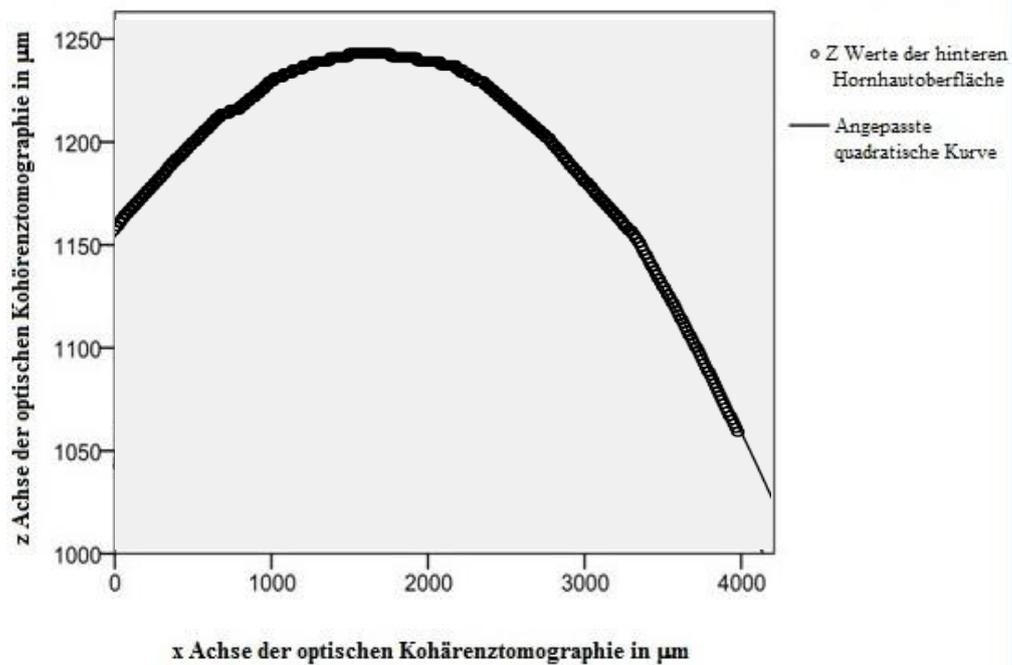


Abbildung 16: (A.16)

Auf den Abbildungen ist die hintere Hornhautoberfläche abgebildet (Kreise). Zusätzlich wurde eine Polynomische Kurve 2. Grades zu den erhobenen Datenpunkten angepasst (Linie). Für die Quantifizierung der Annäherung zwischen der Kurve und den Datenpunkten wurde die Wurzel des mittleren quadratischen Fehlers (WMQF) berechnet. (16a Femtosekundenlaser und 16b Mikrokeratom)

2.9. Statistische Auswertung

2.9.1. Wurzel des mittleren quadratischen Fehlers

Die statistische Überprüfung der Ergebnisse auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurde mit dem Programm SPSS (SPSS, IBM, Chicago, USA) durchgeführt. Der Mittelwert der WMQF aus den 4 Einzelquerschnitten pro Patientenhornhaut wurde gebildet. Die WMQF wurde als Maß für die Irregularität der Oberfläche herangezogen. Sie ist ein gängiges Mittel in der Mathematik zur Darstellung von Oberflächenunregelmäßigkeiten. Dabei werden durch die Bildung des Quadrates starke Abweichungen gegenüber geringen Abweichungen akzentuiert.

Die Formel lautet:

$$\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (e_i)^2}$$

$$e(i) = V(i) - P(t)$$

$$V(i) = \text{Istwert}$$

$$P(t) = \text{Prognosewert}$$

$$n = \text{Anzahl Ex-post-Perioden}$$

2.9.2. Weitere Auswertung

Die Werte wurden mit der Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA) verglichen, um die Signifikanzunterschiede zu ermitteln. Mit der Applikation der Bonferroni-Korrektur wurde die Alphafehler-Kumulierung der Paarvergleiche neutralisiert. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert $<0,05$ gewählt.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

Das Patientenalter in der Femtosekundenlasergruppe war mit 77,7 [70,8; 83,2] Jahren (Mittelwert [min; max]) signifikant höher als das der Mikrokeratomgruppe mit 72,0 [58,0; 78,1] Jahren ($p=0,026$).

3.2. Spender

Das durchschnittliche Spenderalter betrug 68,2 [\pm 17,2] Jahre (Mittelwert [\pm Standardabweichung]) bei der Femtosekundenlasergruppe und 75,3 [\pm 10,5] Jahre bei der Mikrokeratomgruppe (p -Wert von 0,237).

3.3. Transplantate

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen in Bezug auf die Kultivierungsdauer im Kulturmedium 1 und 2 (Femtosekundenlasergruppe: 15,3 [\pm 2,1] Tage, Mikrokeratomgruppe 16,9 [\pm 4,1]; p -Wert=0.293). Ein Unterschied bestand bei der Kultivierungszeit im Medium 2, wo der Entquellungsprozess stattfindet (Femtosekundenlasergruppe: 3,9 [\pm 0,4] Tage und Mikrokeratomgruppe: 2,6 [\pm 0,9] Tage; $p=0.002$). Die Transplantate wurden während der Kultivierung begutachtet und nach der Endothelzelldichte gemessen. Diese lag in der Femtosekundenlasergruppe bei 2382,4 [\pm 201,5] Zellen/mm² und in der Mikrokeratomgruppe bei 2532,0 [\pm 225,7] Zellen/mm². Der p -Wert lag bei 0,136. Bei der letzten Begutachtung kurz vor der Transplantation wurden die Hornhäute ein letztes Mal bezüglich Endothelzelldichte untersucht. Diese war 2313,4 [\pm 209,7] Zellen/ mm² bei der Femtosekundenlasergruppe und 2384,6 [\pm

176,9] Zellen/ mm² bei der Mikrokeratomgruppe (p-Wert = 0,405).

3.4. Präoperative Untersuchung

3.4.1. Bestkorrigierter Visus

Bei allen Patienten dieser Studie wurde präoperativ der bestkorrigierte Visus gemessen. In der Femtosekundenlasergruppe resultierte ein bestkorrigierter Visus von 0,91 [\pm 0,37] logMAR und in der Mikrokeratomgruppe ergab sich 0,92 [\pm 0,35] logMAR. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nicht (p=0,956).

3.5. Postoperative Untersuchungen

3.5.1. Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit der beiden Gruppen ergab keinen Unterschied. Die Femtosekundenlasergruppe wurde 11,1 [\pm 4,0] Monate lang nachbeobachtet und die Mikrokeratomgruppe 8,5 [\pm 3,7] Monate lang (p= 0,159).

3.5.2. Bestkorrigierter Visus

Bei dem postoperativen bestkorrigierten Visus zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der Mittelwert des bestkorrigierten Visus der Femtosekundenlasergruppe ergab einen schlechteren Mittelwert 0,48 [0,2; 0,9] logMAR als der Mittelwert von 0,33 [0,1; 0,5] logMAR bei der Mikrokeratomgruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p=0,038).

3.5.3. Endothelzellzahl

Die Ergebnisse der postoperativen Endothelzellzahl-Messung der beiden Gruppen mit dem Topcom SP3000 P (Topcon, Tokyo, Japan) weist mit einem p-Wert von 0,766 keinen signifikanten Unterschied auf. (Femtosekundenlasergruppe: 1055 [322; 1827] Zellen/ mm², Mikrokeratomgruppe: 1128 [465; 2339] Zellen/ mm²).

3.5.4. Astigmatismus

Die postoperative Untersuchung der Hornhautoberfläche der beiden Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des endgültigen absoluten cornealen Astigmatismus. Die Placido basierte Analyse zeigte bei der Femtosekundenlasergruppe einen Mittelwert von 1,49 [0,28; 6,60] Dioptrie und bei der Mikrokeratomgruppe 1,91 [0,00; 6,55] Dioptrie (p= 0,628).

3.5.5. Unregelmäßigkeiten der Hornhaurückfläche

Die Abweichung der realen Hornhaurückfläche zu einer idealen zeigte in der Femtosekundenlasergruppe einen WMQF-Wert von $9,9 \pm 2,2 \mu\text{m}$, während in der Mikrokeratomgruppe die Abweichung nur $5,7 \pm 2,2 \mu\text{m}$ betrug (p<0,001). Die Korrelation zwischen dem WMQF-Wert und dem bestkorrigierten Visus in LogMAR betrug 0.438 (Pearson-Korrelationswert; p=0.041; siehe Abbildung 17).

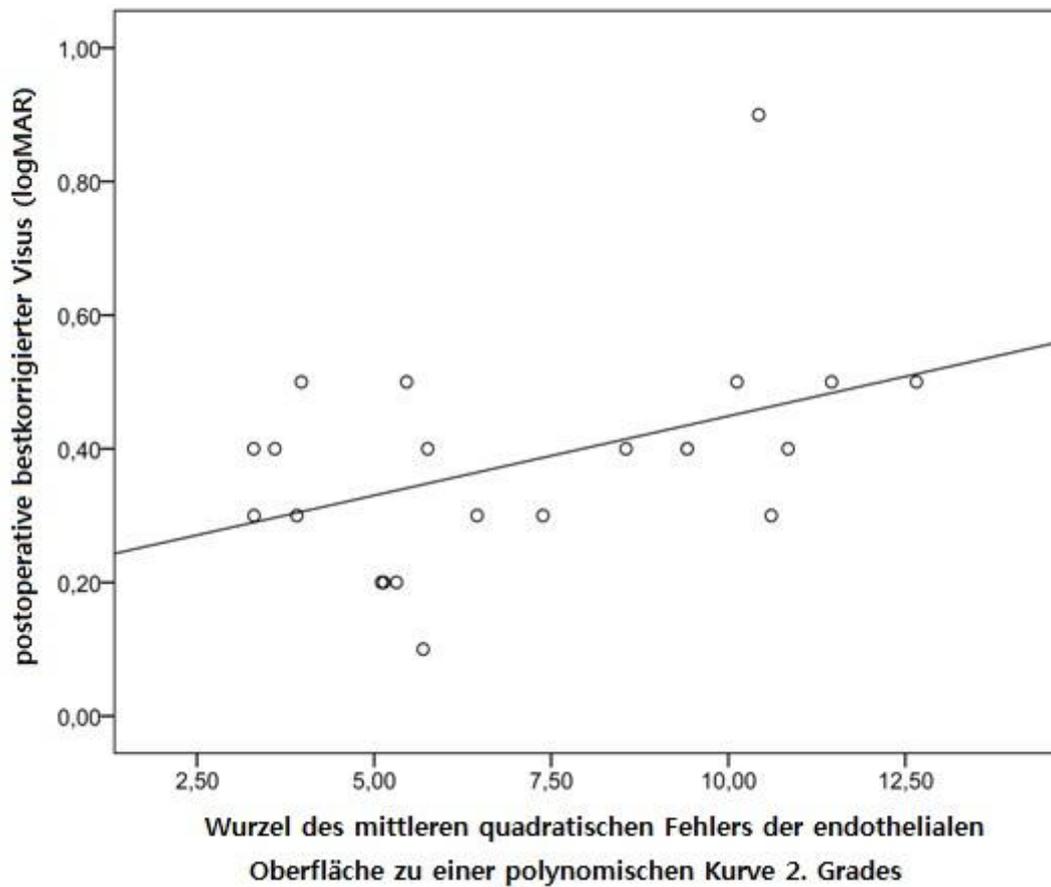


Abbildung 17: (A.17)

Die Korrelation der hinteren Oberflächenirregularität, ausgedrückt als die Wurzel des mittleren quadratischen Fehlers (WMQF) zu einer polynomischen Kurve zweiten Grades zum postoperativen bestkorrigierten Visus ist dargestellt.

4. Diskussion

Die perforierende Keratoplastik war lange Zeit die bevorzugte Methode unter den Hornhauttransplantationen für Indikationen wie die bullöse Keratopathie nach Katarakt-Operation oder die Fuchs-Endotheldystrophie. (17, 38, 75) Seitdem sind in erster Linie von Gerrit Melles aus den Niederlanden neue endotheliale Keratoplastik-OP-Techniken entwickelt worden, die bei endothelialen Erkrankungen zunehmend Anwendung finden. (48) Hiermit sind Operationen unter Erhaltung der gesunden vorderen Hornhautanteile möglich geworden. Bedeutend sind die Fortschritte insbesondere in Bezug auf die visuellen Ergebnisse und Erholungszeiten, die die endotheliale Keratoplastik mittlerweile zur Therapie der Wahl bei endothelialen Erkrankungen machen. (61)

Viele ophthalmologische Zentren mit einer refraktiven Klinik verfügen heutzutage über einen Femtosekundenlaser. Prinzipiell kann dieser auch für die Präparation der endothelialen Lamelle an der Spenderhornhaut zur Vorbereitung auf die endotheliale Keratoplastik genutzt werden. Damit könnten weitere Kosten für die Anschaffung oder Umbau eines speziellen Mikrokeratomes vermieden werden.

Der Femtosekundenlaser assistierte intrastromale Schnitt hat theoretisch mehrere Vorteile im Vergleich zu dem Schnitt mit einem mechanischen Mikrokeratom. Die Schnitttiefe ist kontinuierlich regulierbar, was die Reproduzierbarkeit der Dicke der endothelialen Lamelle steigern kann. Außerdem schneidet ein Femtosekundenlaser planar (also parallel zur Oberfläche), während ein Mikrokeratom typischerweise meniscusförmige Schnitte erzeugt (d.h. die Lamelle ist in der Peripherie dicker als in der Mitte). Allerdings werden fast alle DSAEK-Transplantate mit einem Mikrokeratom durchgeführt, der Femtosekundenlaser kommt nur sehr selten zum Einsatz. (20)

Grund dafür könnte sein, dass wie von mehreren Autoren berichtet, mikroskopische Schnittoberflächen-Unregelmäßigkeiten bei den tiefen intrasomalen Femtosekundenlaserschnitten auftreten. (31) Diese dürften dann zu

einer Disparität zwischen der Wirtshornhauatrückseite und der stromalen Transplantatoberfläche führen (sog. „Interface“) und könnten ein Faktor für schlechtere klinische Ergebnisse im Vergleich zur Mikrokeratom-Präparation sein. (13) Momentan gibt es nur wenige Publikationen, die visuelle Ergebnisse nach Femtosekundenlaser assistierter DSAEK beschreiben. (13, 11) Wir vermuten allerdings, dass auch die resultierende Oberflächenbeschaffenheit der Hornhauatrückfläche nach endothelialer Transplantation eine Rolle für das klinische Ergebnis haben könnte. Daher wurde in unserer retrospektiven Studie postoperativ die Morphologie der hinteren Hornhautoberfläche und die bestkorrigierte Sehstärke der Patienten nach Femtosekundenlaser assistierter und Mikrokeratom assistierter DSAEK verglichen und beide Faktoren miteinander korreliert.

4.1. Endotheliale Zelldichte

Ein sehr wichtiger Parameter für eine langfristige Überlebenszeit des Transplantatmaterials ist die endotheliale Zelldichte. (11, 13) Der endotheliale Zelluntergang während der Kultivierungszeit war $69,0 [\pm 72,1]$ Zellen/ mm^2 in der Femtosekundenlasergruppe und $147,4 [\pm 160,6]$ Zellen/ mm^2 in der Mikrokeratomgruppe. Es gab keinen Hinweis auf einen Unterschied in der Kultivierungszeit und in der zentralen endothelialen Zelldichte vor und nach der Kultivierung. Keinen signifikanten Unterschied gab es auch bei der postoperativen endothelialen Zellzahl zwischen den beiden Gruppen mit $1055 [322; 1827]$ Zellen/ mm^2 versus $1128 [465; 2339]$ Zellen/ mm^2 .

Der endotheliale Zellverlust in unserer Studie lag in der Femtosekundenlasergruppe bei 55% und in der Mikrokeratomgruppe bei 53%. Dies entspricht Daten vergleichbarer Studien, in denen der Endothelzellverlust zwischen 34% und 61% nach DSEK und DSAEK angegeben war. (6, 47, 33, 73, 62)

Der Endothelzellverlust kann intraoperativ (z.B. durch Quetschung während der Insertion) aber auch postoperativ (z.B. durch subklinische Abstossung) entstanden sein. Hier sind weitere Untersuchungen dieser Prozedur mit neuen Instrumenten und/oder neue Insertionstechniken nötig.

4.2. Unregelmäßigkeiten der Hornhaurückfläche

Es ist bekannt, dass die Fokussierung der für die LASIK zugelassenen Femtosekundenlaser sehr genau ist. Jedoch kann der Femtosekundenlaser bei tiefen intrastromalen Schnitten in der Spenderhornhaut Unregelmäßigkeiten in der Dicke des lamellären Transplantates hervorrufen. Diese Unregelmäßigkeiten führen stärker als beim Mikrokeratom zu Unregelmäßigkeiten an der Hornhaurückfläche beim Empfänger. Eine Mögliche Ursache besteht in der Schnitttiefe: Im Gegensatz zur Flap-Erzeugung für die Lasik-Operation mit Schnitttiefen zwischen 90 und 120 μm ist es für die Erzeugung der hinteren Lamelle notwendig den Schnitt in einer Tiefe bis zu 500 oder 600 μm zu vollziehen. Gerade in einer Spenderhornhaut mit ihrer verminderten Transparenz erwartet man eine stärkere Dispersion und Streuung des Laserstrahls. Das wiederum kann nicht nur zu einer Reduktion der Energie, sondern zu einer geringen Präzision der Plasmaerzeugung und einem unebenen Schnitt führen. Eine andere potentielle Ursache hierfür scheint die Applanations-bedingte Kompression der Hornhaut während der Schnittprozedur des Femtosekundenlasers zu sein. Auch wenn es sich bei dem Kontaktglas des VisuMax® Femtosekundenlasers um ein gebogenes Kontaktglas handelt, so entspricht die Krümmung nicht komplett der natürlichen Hornhautkrümmung. Somit kommt es während der Applantation zu einer Verformung der Hornhaut unter dem Kontaktglas und zu einer Kompression. Da die Sklerokornealscheibe in der Peripherie fixiert ist, hat die Descemet-Membran weniger Platz und bildet Falten aus. Ein gerader Schnitt durch eine komprimierte und gefaltete Struktur ergibt eine gefaltete Schnittlinie sobald die Applantation

aufgehoben wird. Eine gewellte Schnittfläche bei der Präparation des Transplantates hat zur Folge, dass das Transplantat in seiner Dicke variiert, was bei dem Empfänger zu Unregelmäßigkeiten in der Hornhaurückfläche führen kann. Diese wiederum können zu einer Reduktion der Sehschärfe führen, da nicht nur die Hornhautvorderfläche, sondern auch die Hornhaurückfläche eine Fokussierungsfunktion erfüllt. Diese ergibt sich aus ihrer konkaven Form und dem Unterschied im Brechungsindex zwischen Hornhaut (1,373) und Vorderkammerflüssigkeit (1,335). (31)

In dieser Studie müssen bestimmte Einschränkungen berücksichtigt werden. Dies sind sowohl der retrospektive, nicht-randomisierte Charakter der Studie als auch die niedrige Patientenzahl. Die Unterschiede bei der Empfänger-Hornhautdicke und bei der Dehydratationszeit der Transplantate zwischen den zwei untersuchten Gruppen könnten eine Folge davon sein. Aufgrund der schlechteren funktionellen Ergebnisse nach Femtosekundenlaser-assistierter DSAEK wurde diese Präparationstechnik zugunsten der Präparation mit dem Mikrokeratom verlassen. Dies erklärt die geringe Fallzahl.

4.3. Visuelle Resultate

Unsere Ergebnisse zeigten eine deutliche Besserung des bestkorrigierten Visus durch die DSAEK in beiden Gruppen. Dabei verbesserte sich der logMAR Wert in der Mikrokeratomgruppe um 0,59 und in der Femtosekundenlasergruppe um 0,43. Dieser Unterschied war mit $p=0,038$ signifikant. Nieuwendaal et al.(55) berichtete von einer durchschnittlichen bestkorrigierten Sehschärfe von 0,18 logMAR in einer Gruppe von 15 Patienten nach einer manuellen Dissektion der Lamelle für die DLEK. Im direkten Vergleich sind unsere Visusergebnisse unterlegen, insbesondere bei der Femtosekundenlasergruppe. Andere Studien von Bahar et al. (6) und Covert et al.(14) berichteten über einen durchschnittlichen bestkorrigierten Visus

nach DSAEK von 0,34 logMAR bis 0,23 logMAR bei einer Nachuntersuchungszeit von 6 bis 12 Monaten. Ähnliche Ergebnisse wie unsere mit einem durchschnittsbestkorrigierten Visus von 0,54 logMAR erhoben Cheng et al.(13) in einer Studie, in der ebenfalls zwei Patientengruppen nach Keratoplastik verglichen wurden. Eine Gruppe bekam eine Femtosekundenlaser assistierte DSAEK und die zweite Gruppe eine perforierende Keratoplastik.

Wie bereits oben erwähnt, könnte eine mögliche Ursache für die suboptimalen visuellen Ergebnisse nach Femtosekundenlaser assistierter Präparation ein stärker gewellter Schnittverlauf im Vergleich zum Mikrokeratom-assistierten Schnitt sein. Dieser würde wiederum im Empfänger zur Ausbildung von Wellen an der Transplantatrückfläche führen. Aus diesem Grund untersuchten wir ob es einen Zusammenhang zwischen dem bestkorrigierten Visus und der Irregularität der hinteren Hornhautoberfläche gibt. Die in der Abbildung 17 aufgezeigte Analyse dieser Fragestellung zeigt uns einen positiven Zusammenhang der beiden Parameter mit $p < 0.05$. Brown et al. [19] bewertete die Gewebemorphologie nach einem intrastromalen Schnitt mit einem Femtosekundenlaser (IntraLase Corp., Irvine, Californien, USA) mit Hilfe der Ultrahigh resolution OCT. Die Schnitttiefe betrug etwa die Hälfte der Hornhautdicke. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen fanden sie keine signifikanten Dickenunregelmäßigkeiten am Gewebe. Wir vermuten, dass die Entstehung der Wellen im Schnittverlauf eine Folge der Verformung der Hornhaut während der Applanation ist. Diese Verformung bzw. Stauchung ist in den tiefen Schichten der Hornhaut ausgeprägter, als in den oberflächlichen. Folglich ist sie bei endothelnahen lamellären Hornhautschnitten von besonderer Bedeutung und kann mit der Stauchung bei mittlerer Schnitttiefe nicht verglichen werden. Wegen dieser Stauchung der Hornhaut durch die Applanation empfiehlt Soong et al. (72) ein konkav gekrümmtes Kontaktglas mit dem Ziel, die genannte Faltenbildung zu reduzieren. Der in unseren Untersuchungen benutzte VisuMax® Femtosekundenlaser verfügt zwar über ein konkav gekrümmtes Kontaktglas. Trotzdem konnten im Vergleich mit dem

Mikrokeratom keine guten Visusergebnisse erzielt werden. Die hintere Oberflächenirregularität der Transplantatoberfläche kann auch bei der mechanischen Trennung der zu transplantierenden Spender-Lamelle von dem vorderen Spendergewebe entstehen. Möglicherweise würden durch Modifizierung der Femtosekundenlaser-Konfiguration geringere Abstände zwischen den Mikrokavitationen dazu führen, dass bei der intrastromalen Trennung nach Schnitt weniger Gewebebrücken zurück bleiben und die Schnittoberfläche homogener wird. (71)

4.4. Schlussfolgerung

Sowohl bei Verwendung des VisuMax® Femtosekundenlasers als auch des Amadeus® II Mikrokeratomes wird die Hornhaut vor dem intrakornealen Schnitt durch eine Kontaktfläche abgeflacht. Unsere Ergebnisse zeigen, dass diese Applanation zu einer Fältelung an der endothelialen Seite der Hornhaut führt, die auch mit dem konkav gekrümmten Kontaktglas des Femtosekundenlasers nicht völlig vermeidbar ist. Des Weiteren spielen bei dem Femtosekundenlaser andere Ursachen, wie Energieverlust und/oder -dispersion eine Rolle. Wir fanden außerdem, dass die transplantierte Lamelle nach Präparation mit dem Femtosekundenlaser für eine DSAEK eine stärkere Irregularität der Dicke aufweist, als nach Mikrokeratom-assistierter DSAEK. Dies führte bei Patienten nach Femtosekundenlaser assistierter DSAEK zu einer stärkeren Fältelung auf der endothelialen Seite als bei Patienten nach Mikrokeratom-assistierten DSAEK. Diese Fältelung korrelierte invers mit der best-korrigierten Sehschärfe der Patienten. Unsere Resultate zeigen somit eine Überlegenheit der Mikrokeratom assistierten gegenüber der Femtosekundenlaser assistierten Transplantatpräparation bei der DSAEK.

5. Zusammenfassung

Die perforierende Keratoplastik wird seit 1905 bei Hornhauterkrankungen wie der bullösen Keratopathie und Fuchs'-Endothel-Dystrophie angewandt. In den letzten Jahren sind neue Operationstechniken wie die endotheliale Keratoplastik entwickelt worden. Dadurch sind Hornhauttransplantationen unter Erhaltung der vorderen Hornhautanteile möglich geworden. Damit haben sich die visuellen Ergebnisse verbessert und die Visus-Erholungszeiten verkürzt. Mittlerweile ist die DSAEK zur Mainstream-Therapie bei endothelialen Hornhauterkrankungen geworden. Wenngleich inzwischen eine neue sog. DMEK-Technik für eine isolierte endotheliale Transplantation ohne Stromafasern entwickelt worden ist und bessere visuelle Ergebnisse liefert, ist sie gegenwärtig aufgrund der technischen Komplexität den auf Hornhauttherapie spezialisierten Zentren vorbehalten, so dass die DSAEK-Methode dominiert.

Die verschiedenen Methoden zur Präparation der Spenderhornhaut für die EK werden diskutiert. In diesem Forschungsprojekt sollen zwei verschiedene Methoden der Transplantatpräparation für die EK untersucht werden. Zum einen die Femtosekundenlaser-assistierte intrasomale Schnittführung unter Verwendung eines gekrümmten Interfaces und zum anderen die Schnittführung mittels Mikrokeratom mit planarer Applanation. Die klinischen Visusergebnisse unter Verwendung des Mikrokeratoms scheinen besser zu sein, als die mit dem Femtosekundenlaser. Es wird vermutet, dass Irregularitäten der posterioren Hornhautoberfläche ein Faktor für die schlechtere Visuentwicklung bei Verwendung der Femtosekunden Laser sein können.

Zur Erörterung dieser Fragestellung wurde bei 22 Patienten im Rahmen einer klinischen retrospektiven Studie nach einer DSAEK die Morphologie der inneren Oberfläche der Hornhauttransplantate und die bestkorrigierte Sehstärke untersucht. Acht von 22 Spenderhornhäuten wurden mit dem 200kHz VisuMax® Femtosekundenlaser (Carl Zeiss Meditec AG, Jena Deutschland;

Femtosekundenlaser Gruppe) präpariert, während 14 Transplantate mit dem Amadeus® II Mikrokeratom (Ziemer Ophthalmic System AG, Port, Schweiz; Mikrokeratom Gruppe) bearbeitet wurden.

Der postoperative bestkorrigierte Visus zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,038$) zwischen den beiden Gruppen. Der Mittelwert des bestkorrigierten Visus der Femtosekundenlasergruppe ergab einen schlechteren Mittelwert 0,48 [0,2; 0,9] logMAR als der Mittelwert von 0,33 [0,1; 0,5] logMAR bei der Mikrokeratomgruppe.

Zur Evaluation der Irregularität der endothelialen Hornhautmorphologie (RTVue; Optovue, Fremont, USA) wurde eine Regressionsanalyse (SPSS, IBM, Chicago, USA) mit einer idealen polynomischen Kurve 2. Grades durchgeführt, um die Wurzel des mittleren quadratischen Fehlers als Maßstab für die Unregelmäßigkeit der Oberfläche ermitteln zu können. Die Wurzel des quadratischen Fehlers betrug 9,9 [$\pm 2,2$] μm in der Femtosekundenlasergruppe und 5,7 [$\pm 2,2$] μm in der Mikrokeratom-Gruppe. Daraus resultierte ein hoch-signifikanter Irregularitätsunterschied mit $p < 0,001$.

Bei der Fragestellung ob es einen Zusammenhang zwischen dem bestkorrigierten Visus und der Irregularität der hinteren Hornhautoberfläche gibt, zeigte sich ein positiver Zusammenhang der beiden Parameter mit einem Pearson-Korrelationswert von 0,438 ($p=0,05$).

Somit zeigen unsere Ergebnisse, dass die Mikrokeratom assistierte Transplantatpräparation bei der DSAEK zu geringeren Fältelungen der Hornhautinnenfläche und folglich zur überlegenen Visus als bei der Femtosekundenlaser-Methode führt.

6. Englische Zusammenfassung

Penetrating keratoplasty (PKP) has been applied in corneal diseases like bullous keratopathy and Fuchs Endothelial Dystrophy since 1905. In recent years, new surgical techniques such as endothelial keratoplasty (EK) have been developed. This is how transplantations with preservation of the anterior corneal layers have become possible. Thus, the visual results have improved and shortened the visual recovery times for patients. The natural anatomy of the organ is preserved, and it is more resistant to mechanical trauma. Meanwhile, the EK has become the treatment of choice for endothelial diseases. Various methods of preparation of the donor cornea for the EK exist. In this research project two different preparation methods are investigated: The femtosecond laser assisted and the microkeratome assisted intrastromal tissue separation. It is assumed that irregularities of the posterior corneal surface contribute to the poorer visual acuity postoperatively when using femtosecond laser for preparation.

To elucidate this question in our clinical retrospective study, the morphology of the postoperative posterior corneal surface and the best corrected visual acuity of 22 patients after a DSAEK were correlated.

Eight out of 22 donor corneas were prepared with the 200 kHz VisuMax® femtosecond laser (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany; femtosecond laser group), while 14 grafts were processed with the Amadeus® II microkeratome (Ziemer Ophthalmic System AG, Port, Switzerland; microkeratome group). The postoperative best corrected visual acuity showed a significant difference ($p = 0.038$) between the two groups. The mean best corrected visual acuity in the femtosecond laser group showed a worse mean 0.48 [0.2; 0.9] logMAR than the mean of 0.33 [0.1;0.5] logMAR in the microkeratome group.

To evaluate the irregularity of the corneal endothelial morphology (RTVue; Optovue, Fremont, USA), a regression analysis (SPSS, IBM, Chicago, USA) with an ideal polynomial curve of second degree were performed to determine the root

mean square error as a measure for the irregularity of the surface.

The irregularity root mean square error of $9.9 [\pm 2.2] \mu\text{m}$ in the femtosecond laser group and $5.7 [\pm 2.2] \mu\text{m}$ in the microkeratome group resulted in a significant difference ($p < 0.001$.)

A correlation between the best corrected visual acuity and the irregularity of the posterior corneal surface was confirmed with Pearson's correlation value of 0.438 ($p < 0.05$.)

Thus our results indicate that the microkeratome assisted DSAEK graft preparation leads to lower gathers in the inner surface of the cornea, and consequently leads to superior visual acuity than the femtosecond laser method.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	6
Eigene Darstellung, Daten entnommen aus:	
Taschenatlas Augenheilkunde 2004 Georg Thieme Verlag, Stuttgart	
Abbildung 2	9
Eigene Darstellung, Daten entnommen aus:	
http://www.interlens.org /img/cont_querschnittthornhaut.jpg	
Abbildung 3	12
Modifiziert nach Yohan Ko Lee	
Quelle modifiziert übernommen aus:	
http://urbanshakedown.wordpress.com/the-shape-of-nature/	
Abbildung 4	14
Eigene Darstellung, Daten entnommen aus:	
Waring GO, Bourne WM, Edelhauser HF, et al: The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. Ophthalmology 89:546, 1982	
Abbildung 5	17
Modifiziert nach Yohan Ko Lee	
Quelle modifiziert übernommen aus:	
http://www.hopkinsmedicine.org/wilmer/conditions/fuchs/about/stagesfuchs.html	
Abbildung 6	17
Eigene Darstellung, Daten entnommen aus:	
http://smjohnsonmd.com/Fuch'sDystrophy.html	
Abbildung 7	18
Modifiziert nach Yohan Ko Lee	
Quelle modifiziert übernommen aus:	

<http://www.nidektechnologies.it/products4-clinicalapplications.html>

Abbildung 8	31
http://www.meditec.zeiss.com/visumax	
Abbildung 9	34
Quelle modifiziert übernommen aus:	
http://www.laserlocators.com/wp-content/uploads/	
Abbildung 9	34
Quelle modifiziert übernommen aus:	
http://www.visionforum.co.uk/2011/06/measuring-and-converting-visual-acuity/	
Abbildung 10	36
http://www.topcon-medical.eu	
Abbildung 11	37
http://new.optimetrics.com/topographers-specmicroscope/topographer-tomey-tms-4.html	
Abbildung 12	39
http://www.pentacam.com/premium/sites/technische_daten.php	
Abbildung 13	40
Modifiziert nach Yohan Ko Lee	
Quelle modifiziert übernommen aus:	
http://de.wikipedia.org/wiki/Optische_Kohärenztomografie	
Abbildung 14	41
www.unimedizinmainz.de/augenlaser-zentrum/uebersicht.html	
Abbildung 15	42
eigene Untersuchungsdaten	
Abbildung 16	44

eigene Untersuchungsdaten

Abbildung 17 **50**

eigene Untersuchungsdaten

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	27
Diagnose und postoperative bestkorrigierte Sehschärfe	
Tabelle 2:	35
Snellen-Tafel Konversionstabelle	

9. Literaturverzeichnis

1. Albert DM, Edwards DD (Hrsg.). Corneal Surgery. The History of Ophthalmology. Blackwell Science: 225-33, 1996.
2. Augustin AJ. Augenheilkunde : mit 144 Tabellen. Berlin {[u.a.]: Springer, p. 1513 p. 1207-1223, 2007.
3. Augustin AJ. Augenheilkunde : mit 144 Tabellen. Berlin {[u.a.]: Springer, p. 1513 p. 229, 2007.
4. Augustin AJ. Augenheilkunde : mit 144 Tabellen. Berlin {[u.a.]: Springer, p. 1513 p. 240, 2007.
5. Bachmann BO, Pogorelov P, Kruse FE, Cursiefen C. Patientenzufriedenheit nach posteriorer lamellärer Keratoplastik (DSAEK). Klin Monatsbl Augenheilkd 225 (06): 577,581, 2008.
6. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Slomovic A, Rootman D. Comparison of posterior lamellar keratoplasty techniques to penetrating keratoplasty. Ophthalmology 115 (9): 1525-33, 2008.
7. Baratz KH, Tosakulwong N, Ryu E, Brown WL, Branham K, Chen W, Tran KD, Schmid-Kubista KE, Heckenlively JR, Swaroop A, Abecasis G, Bailey KR, Edwards AO. E2-2 Protein and Fuchs's Corneal Dystrophy. New England Journal of Medicine 363 (11): 1016-1024, 2010.
8. Bourne WM Kaufman HE The endothelium of clear corneal transplants. Arch Ophthalmol 94: 1730-1732, 1976.
9. Burk A BRCATSuaT, p. 212 2011. Checkliste Augenheilkunde : 130 Tabellen. Stuttgart {[u.a.]: Thieme, p. 212 2011.
10. Burk A, Burk R. Checkliste Augenheilkunde : 130 Tabellen. Stuttgart {[u.a.]: Thieme, p. 615 p.214-217, 2011.
11. Cheng YY HF, Pels E, Wijdh RJ, van Cleynenbreugel H, Eggink CA, van Rij G, Rijneveld WJ, Nuijts RM. Preliminary results of femtosecond laser-assisted descemet stripping endothelial keratoplasty. Arch Ophthalmol., 2008.

12. Cheng YY, Schouten JS, Tahzib NG, Wijdh RJ, Pels E, van Cleynenbreugel H, Eggink CA, Rijneveld WJ, Nuijts RM. Efficacy and safety of femtosecond laser-assisted corneal endothelial keratoplasty: a randomized multicenter clinical trial. *Transplantation* 88 (11): 1294-302, 2009.
13. Cheng YY SJ, Tahzib NG, Wijdh RJ, Pels E, van Cleynenbreugel H, Eggink CA, Rijneveld WJ, Nuijts RM. Efficacy and safety of femtosecond laser-assisted corneal endothelial keratoplasty: a randomized multicenter clinical trial. *Transplantation*, 2009.
14. Covert DJ, Koenig SB. New triple procedure: Descemet's stripping and automated endothelial keratoplasty combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 114 (7): 1272-7, 2007.
15. Cursiefen C, Kruse FE. [Descemet's stripping with automated endothelial keratoplasty (DSAEK)]. Vol. 105. 2008/02/09 ed, p. 183-90, 192, 2008.
16. Cursiefen C, Kuchle M, Naumann GO. Changing indications for penetrating keratoplasty: histopathology of 1,250 corneal buttons. *Cornea* 17 (5): 468-70, 1998.
17. Davson H. *The Physiology of the Eye*: Academic Press, New York, 1972.
18. Dobbins KR, Price FW, Jr., Whitson WE. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the midwestern United States. *Cornea* 19 (6): 813-6, 2000.
19. Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, Kartner FX, Schuman JS, Fujimoto JG. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med* 7 (4): 502-7, 2001.
20. Eye Bank Association of America Statistical Report 2009 2010.
21. Eye Bank Association of America. Statistische Bericht 2009. Eye Bank Association of America (EBAA), 2010.
22. Fromm M HU, Wiederholt M, Hierholzer K. *Pathophysiologie des Menschen.*: Weinheim: Chapman & Hall, 1991.
23. Fujimoto. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography.

- Nature medicine, 1995.
24. Geroski DH MM, Yee RW, Edelhauser HF Pump function of the human corneal endothelium. *Ophthalmology*: 92: 759-763 1985.
 25. Green WT KMMHISD, Hitchings RA, Hunter PA (Hrsg). *Atlas der Augenkrankheiten*. Thieme, Stuttgart, New York: 121-125, 1996.
 26. Grehn F. *Augenheilkunde : mit 20 Tabellen*. Berlin {[u.a.]}: Springer, 1998.
 27. Grehn F. *Augenheilkunde : mit 20 Tabellen ;*. Heidelberg: Springer-Medizin-Verl., p. 504 p.5, 2008.
 28. Grehn F. *Augenheilkunde : mit 20 Tabellen ;* . Heidelberg: Springer-Medizin-Verl., p. 504 p.4, 2008.
 29. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science* 254 (5035): 1178-81, 1991.
 30. Huang D, Wang J, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Micron-resolution ranging of cornea anterior chamber by optical reflectometry. *Lasers Surg Med* 11 (5): 419-25, 1991.
 31. Izatt JA HM, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto, JG. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.*: 112(12):1584-9, 1994.
 32. Jones YJ, Goins KM, Sutphin JE, Mullins R, Skeie JM. Comparison of the femtosecond laser (IntraLase) versus manual microkeratome (Moria ALTK) in dissection of the donor in endothelial keratoplasty: initial study in eye bank eyes. *Cornea* 27 (1): 88-93, 2008.
 33. Junqueira LC CJ. *Histologie* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1991.
 34. Koenig SB, Covert DJ, Dupps WJ, Jr., Meisler DM. Visual acuity, refractive error, and endothelial cell density six months after Descemet stripping and automated endothelial keratoplasty (DSAEK). *Cornea* 26 (6): 670-4, 2007.
 35. Koop N, Brinkmann R, Lankenau E, Flache S, Engelhardt R, Birngruber R.

- [Optical coherence tomography of the cornea and the anterior eye segment]. *Ophthalmologie* 94 (7): 481-6, 1997.
36. Krieglstein GK, Jonescu-Cuypers CP, S. Funktionelle Anatomie und Untersuchungsmethoden Atlas der Augenheilkunde: Springer-Verlag Berlin, Heidelberg New York: Laing RA, Neubauer L, Oak S, p. 68 ff, 1999.
 37. Laing RA, NL, Oak S, Leibowitz HN. Evidence for mitosis in the adult corneal endothelium. *Ophthalmology*: 91: 1129-1134, 1984.
 38. Liu B, Brezinski ME. Theoretical and practical considerations on detection performance of time domain, Fourier domain, and swept source optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 12 (4): 044007, 2007.
 39. Maeno A, Naor J, Lee HM, Hunter WS, Rootman DS. Three decades of corneal transplantation: indications and patient characteristics. *Cornea* 19 (1): 7-11, 2000.
 40. Maier P, RT, Cursiefen C: Descemet stripping endothelial, acuity. *krrov*, 10.3238/arztebl.2013.0365 DAID.
 41. Maier PC, Birnbaum F, Reinhard T. [Therapeutic applications of the femtosecond laser in corneal surgery]. *Klin Monbl Augenheilkd* 227 (6): 453-9.
 42. Mannis MJ, Krachmer JH. Keratoplasty: a historical perspective. *Surv Ophthalmol* 25 (5): 333-8, 1981.
 43. Maurice DM. Cellular Membrane activities in the corneal endothelium of the intact eye. *Experientia*: 24: 1094- 1095, 1968.
 44. Maurice DM. The structure and transparency of the cornea. *J Physiol (Lond.)*: 136: 263-286, 1957.
 45. Maurice DM, RM. *The Biochemistry of the Eye* (Graymore, C. N.,ed.): Academic Press, New York, 1970.
 46. McCarey BE, Kaufman HE. Improved corneal storage. *Invest Ophthalmol* 13 (3): 165-73, 1974.
 47. McCauley MB, Price FW, Jr., Price MO. Descemet membrane automated

- endothelial keratoplasty: hybrid technique combining DSAEK stability with DMEK visual results. *J Cataract Refract Surg* 35 (10): 1659-64, 2009.
48. Mearza AA, Qureshi MA, Rostron CK. Experience and 12-month results of descemet-stripping endothelial keratoplasty (DSEK) with a small-incision technique. *Cornea* 26 (3): 279-83, 2007.
 49. Melles GR, Eggink FA, Lander F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH, Binder PS. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 17 (6): 618-26, 1998.
 50. Melles GR, Kamminga N. [Techniques for posterior lamellar keratoplasty through a scleral incision]. *Ophthalmologe* 100 (9): 689-95, 2003.
 51. Melles GRJ OT, Ververs B, van der Wees J: Descemet membrane. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea* 2006; 25: 987-90.
 52. Mergler S PU. The human corneal endothelium: new insights into electrophysiology and ion channels. *Prog Retin Eye Res*: 26:359-378 2007.
 53. Mishima S HM. The function of the corneal endothelium in relation to corneal hydration and nutrition. *Is J Med S*: 8: 1507-1518 1972.
 54. Nakayasu K, Tanaka M, Konomi H, Hayashi T. Distribution of types I, II, III, IV and V collagen in normal and keratoconus corneas. *Ophthalmic Res* 18 (1): 1-10, 1986.
 55. Newsome DA, Gross J, Hassell JR. Human corneal stroma contains three distinct collagens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22 (3): 376-81, 1982.
 56. Nieuwendaal CP, van Velthoven ME, Biallostowski C, van der Meulen IJ, Lapid-Gortzak R, Melles GR, Verbraak FD. Thickness measurements of donor posterior disks after descemet stripping endothelial keratoplasty with anterior segment optical coherence tomography. *Cornea* 28 (3): 298-303, 2009.
 57. Oculus. Pentacam (2008) - Technische Daten. http://www.oculus.de/de/sites/detail_ger.php?page=403.
 58. Oculus. Pentacam (2010) - Das Messprinzip. <http://www.pentacam.de/>

sites/messprinzip.php

59. Patzelt J. Basics Augenheilkunde. München: Elsevier, Urban & Fischer, p. 119 p. 2-3, 2009.
60. Patzelt J. Basics Augenheilkunde. München: Elsevier, Urban & Fischer, p. 119 p. 4, 2009.
61. Price FW, Jr., Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 50 eyes: a refractive neutral corneal transplant. J Refract Surg 21 (4): 339-45, 2005.
62. Price FW, Jr., Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 200 eyes: Early challenges and techniques to enhance donor adherence. J Cataract Refract Surg 32 (3): 411-8, 2006.
63. Price MO, Price FW, Jr. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty: comparative outcomes with microkeratome-dissected and manually dissected donor tissue. Ophthalmology 113 (11): 1936-42, 2006.
64. Price MO, Price FW, Jr. Endothelial cell loss after descemet stripping with endothelial keratoplasty influencing factors and 2-year trend. Ophthalmology 115 (5): 857-65, 2008.
65. Puliafito. Optical coherence tomography: 20 years after. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2010.
66. Rohrbach JM TF. Geschichte der Keratoplastik. Vortrag bei der 88. Tagung der Württembergischen Augenärztlichen Vereinigung in Tübingen, 2004.
67. Sachsenweger. Augenheilkunde: Thieme, p. 443 p.100, 2003.
68. Sarayba MA, Ignacio TS, Binder PS, Tran DB. Comparative study of stromal bed quality by using mechanical, IntraLase femtosecond laser 15- and 30-kHz microkeratomes. Cornea 26 (4): 446-51, 2007.
69. Sarayba MA, Maguen E, Salz J, Rabinowitz Y, Ignacio TS. Femtosecond laser keratome creation of partial thickness donor corneal buttons for lamellar keratoplasty. J Refract Surg 23 (1): 58-65, 2007.
70. Schlote T. Taschenatlas Augenheilkunde (ISBN 3-13-131481-8) © 2004

Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2004.

71. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen : mit Pathophysiologie ; mit 85 Tabellen ; mit herausnehmbaren Repetitorium. Heidelberg: Springer-Medizin-Verl., p. 979 p. 347-348, 2010.
72. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen : mit Pathophysiologie ; mit 85 Tabellen ; mit herausnehmbaren Repetitorium. Heidelberg: Springer-Medizin-Verl., p. 979 p. 346-347, 2010.
73. Seitz B, Langenbucher A, Hofmann-Rummelt C, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. Nonmechanical posterior lamellar keratoplasty using the femtosecond laser (femto-plak) for corneal endothelial decompensation. *Am J Ophthalmol* 136 (4): 769-72, 2003.
74. Soong HK, Mian S, Abbasi O, Juhasz T. Femtosecond laser-assisted posterior lamellar keratoplasty: initial studies of surgical technique in eye bank eyes. *Ophthalmology* 112 (1): 44-9, 2005.
75. Terry MA, Chen ES, Shamie N, Hoar KL, Friend DJ. Endothelial cell loss after Descemet's stripping endothelial keratoplasty in a large prospective series. *Ophthalmology* 115 (3): 488-496 e3, 2008.
76. Terry MA, Ousley PJ. Endothelial replacement without surface corneal incisions or sutures: topography of the deep lamellar endothelial keratoplasty procedure. *Cornea* 20 (1): 14-8, 2001.
77. Thompson RW, Jr., Price MO, Bowers PJ, Price FW, Jr. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 110 (7): 1396-402, 2003.
78. Waring GO, 3rd, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology* 89 (6): 531-90, 1982.
79. Waring GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The Corneal Endothelium - Normal and Pathologic Structure and Function. *Ophthalmology* 89 (6): 531-590, 1982.

80. Waring GO BW, Edelhauser HF, Kenyon KR The corneal endothelium: normal and pathologic structure and function. *Ophthalmologie*: 89: 531-590 1982.
81. Weiss JS MH, Lisch W et al. (2011) IC3D-Klassifikation von Hornhautdystrophien. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 228(Suppl 1):S1-S39
82. Weiss JS MH, Lisch W et al, of TIDc, *Cornea* tcd, 2):S1–S42 S. (2008) The IC3D classification of the corneal dystrophies. . *Cornea*27(Suppl 2):S1-S42
83. Wilhelm FW. *Augenbanken*. Berlin {[u.a.]}: de Gruyter, p. 2.7.5.1 Endothelzelldichte, 2002.

10. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer:

Universitätsmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz waren die Damen und Herren:

Beetz, Bhakdi, Birklein, Blettner, Brantzen, Brockerhoff, Buhl, Deppert, Dietrich, Emser, Espinola-Klein, Galle, Gervais, Gockel, Grabbe, Heinrichs, Helling, Jansky, Kneist, Kurz, Küchle, Lackner, Lang, Letzel, Lieb, Otto, Paul, Pitz, Rademacher, Saloga, Sekundo, Schier, Thieme, Thömke, Urban, Voßmerbäumer, Wahl, Werhahn, Wölfel.

Universitätsklinik Homburg Saar:

Becker, Bruns, Hoth, Hüttermann, Kienecker, Lipp, Löbrich, Speicher, Stahl, Richter.

11. Danksagung

Ein besonderes Wort des Dankes gilt meinem Doktorvater Univ.- Professor Dr. med. Walter Sekundo für die Überlassung des Themas und seine Betreuung.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jan Vetter danke ich herzlich für seine lange Unterstützung mit Verbesserungsvorschlägen und Anregungen, die zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke den Mitarbeitern der Hornhautbank der Universitäts-Augenklinik Mainz für ihre freundliche Einarbeitung während der gesamten Phase, die zur Verfügungstellung der Räumlichkeiten und Untersuchungsgeräte für die Durchführung der Dissertation.

Meinen Eltern und meinen Freunden, insbesondere meinem Freund Adrian Eppel danke ich für die liebevolle Unterstützung und Motivation während des Studiums sowie zur Durchführung und Fertigstellung dieser Promotionsschrift.