

Einfluss der individuellen mikrochirurgischen Technik auf Endothelzellichte und Pachymetrie nach perforierender Keratoplastik bei Patienten mit Fuchs-Dystrophie oder Keratokonus

Surgeon's Impact on Graft Endothelial Cell Density and Corneal Thickness after Penetrating Keratoplasty for Keratoconus and Fuchs' Dystrophy

Autoren

N. Szentmáry¹, S. Goebels¹, A. Langenbacher², N. Nguyen³, B. Seitz²

Institute

¹ Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

² Experimentelle Ophthalmologie, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

³ Klinik für Augenheilkunde, Universität Tübingen

Schlüsselwörter

- Kornea
- Pathologie
- Endothel

Key words

- cornea
- pathology
- endothelium

Zusammenfassung



Ziel: Ziel dieser Studie ist es, die Endothelzellichte (EZD) und zentrale Hornhautdicke (CCT) des Transplantats nach perforierender Keratoplastik (PKP) bei verschiedenen Operateuren im Kurz- und Langzeitverlauf zu vergleichen.

Patienten und Methode: 370 Augen mit Keratokonus (KK) oder Fuchs-Dystrophie (FUCHS) wurden untersucht nach erfolgter standardisierter primärer Excimer-Laser-Keratoplastik (PKP) durch 4 erfahrene Operateure. EZD und CCT wurden 12 Monate nach PKP vor Fadenzug und 2 Jahre nach Fadenzug bestimmt.

Ergebnisse: 12 Monate nach PKP war die Endothelzellichte signifikant höher bei Operateur 1 bei Patienten mit FUCHS im Vergleich zu Operateur 3 ($p=0,05$) und 4 ($p=0,04$), bei Patienten mit KK im Vergleich von Operateur 1 zu 2 und 4 ($p=0,001$; $p=0,006$). Jedoch war dieser Unterschied 2 Jahre nach Fadenzug bei FUCHS nicht mehr signifikant ($p > 0,5$), bei KK nur noch im Vergleich von Operateur 1 zu Operateur 2 ($p=0,04$). Die Ergebnisse bez. der Hornhautdicke waren inhomogen.

Schlussfolgerung: Die individuelle intraoperative Herangehensweise verschiedener Operateure scheint einen Einfluss auf die EZD im Kurzzeitverlauf zu haben, welche jedoch im Langzeitverlauf nach Fadenzug an Bedeutung verliert.

Einleitung



Ab welcher Grenze der Endothelzellichte eine Hornhautdekomensation auftritt, ist bisher nicht genau bekannt [1,2]. Eine geringe Endothelzellzahl zwischen 300 und 700 Zellen/mm² kann mit einem erhöhten Risiko von Transplantatversagen einhergehen. Der Erhalt einer hohen Zelldichte bei perforierender Keratoplastik (PKP) könnte der Schlüssel zu einer signifikanten Klar-

Abstract



Purpose: The aim of this study was to examine the short- and long-term variability of graft endothelial cell density (ECD) and central corneal thickness (CCT) after penetrating keratoplasty (PKP) between different surgeons.

Patients and Methods: 370 eyes with keratoconus (KC) or Fuchs' dystrophy (FUCHS) after standardised primary excimer laser PKP (four experienced surgeons) were analysed. ECD and CCT were determined at 12 months after PKP before suture removal, and at two years after final suture removal.

Results: 12 months after PKP, ECD was significantly higher for surgeon 1 in FUCHS as compared to surgeons 3 ($p=0.05$) and 4 ($p=0.04$), in KC it was significantly higher for surgeon 1 as compared to surgeon 2 ($p=0.001$) and for surgeon 1 as compared to surgeon 4 ($p=0.006$). However, in FUCHS this difference was no longer significant two years after suture removal ($p > 0.5$), and in KC only in comparison of surgeons 1 and 2 ($p=0.04$). Results concerning CCT were inhomogeneous.

Conclusions: The surgeon's individual handwriting seems to have an impact on the ECD in the short-term after PKP. However, differences between surgeons tend to become insignificant in the long run after suture removal.

heit des Transplantats gerade im Langzeitverlauf sein. Die Zelldichte des Spendertransplantats ist von vielen Faktoren abhängig. Neben der Zelldichte des Spenders [3,4], der Post-mortem-Zeit [5,6], der Aufbewahrungszeit [5,6] und der Todesursache [7] spielt auch das Alter des Spenders eine Rolle [6,8–10]. Die Operationstechnik selbst beeinflusst ebenfalls die postoperative Zellzahl des Transplantats. Es zeigte sich kein Nachteil für das Spenderendothel bei der von der epithelialen

eingereicht 15. 10. 2014
akzeptiert 14. 1. 2015

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1545734>
Online-publiziert 30.4.2015
Klin Monatsbl Augenheilkd 2015; 232: 1184–1189 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Dr. Nóra Szentmáry
Klinik für Augenheilkunde
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße 1
66424 Homburg/Saar
Tel.: + 49/(0)6841/1822387
Fax: + 49/(0)6841/1622340
nszentmary@hotmail.com

Tab. 1 Spenderparameter von 88 Patienten mit Fuchs-Dystrophie der Operateure 1–4: Median (Minimum–Maximum).

	Spenderalter (Jahre)	Post-mortem-Zeit (h)	Aufbewahrungszeit (h)	Endothelzelldichte des Spenders (Zellen/mm ²)
Operateur 1 (n = 34)	65,0 (21–97)	6,0 (1–36)	230,0 (12–1050)	2560 (2080–3489)
Operateur 2 (n = 29)	68,0 (52–89)	13,0 (2–72)	236,0 (10–3456)	2700 (2210–3400)
Operateur 3 (n = 15)	71,0 (53–90)	10,0 (2–34)	282,0 (76–668)	2500 (2050–3100)
Operateur 4 (n = 10)	71,0 (41–80)	12,0 (2–52)	360,0 (192–648)	2560 (2304–3000)

Tab. 2 Spenderparameter von 88 Patienten mit Keratokonus der Operateure 1–4: Median (Minimum–Maximum).

	Spenderalter (Jahre)	Post-mortem-Zeit (h)	Aufbewahrungszeit (h)	Endothelzelldichte des Spenders (Zellen/mm ²)
Operateur 1 (n = 60)	57,0 (12–88)	6,0 (1–56)	231,0 (7–912)	2688 (2066–3456)
Operateur 2 (n = 48)	62,0 (17–89)	9,0 (1–72)	216,0 (4–648)	2700 (2246–3418)
Operateur 3 (n = 36)	64,0 (13–96)	17,0 (2–72)	282,0 (97–720)	2800 (2000–3300)
Operateur 4 (n = 23)	57,0 (17–76)	8,0 (1–72)	240,0 (41–792)	2700 (2300–3200)

Seite her durchgeführten Excimer-Laser-Trepanation mittels künstlicher Vorderkammer im Vergleich zur mechanischen Trepanation [11]. Trotz eines gut definierten chirurgischen Ablaufs und einer standardisierten Arbeitsweise kann die individuelle intraoperative Herangehensweise des Operateurs einen Effekt auf das Überleben des Spender- und/oder Empfängerendothels haben. Das Ziel dieser Arbeit war es, Kurz- und Langzeitverlauf von Operationsergebnissen bei PKP verschiedener Operateure in Bezug auf die Spenderendothelzelldichte und die zentrale Hornhautdicke bei 2 häufigen Hornhauterkrankungen zu untersuchen.

Patienten und Methode



Design

Es handelt sich um eine retrospektive, klinische Single-Center-Querschnittsstudie.

Patienten- und Spenderdetails

Die PKPs wurden zwischen 1995 und 2003 an der Augenklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt.

Einschlusskriterien:

1. primäre homologe runde PKP oder PKP mit simultaner Kataraktoperation
2. phake Patienten mit Keratokonus (KK, 68,1%) oder Fuchs-Dystrophie (FUCHS; 31,9%)
3. standardisierte Spendergröße (7,5 oder 8,0 mm), standardisierte Operationstechnik
4. 4 erfahrene Operateure

Ausschlusskriterien:

1. intraoperative Komplikationen wie z.B. Glaskörperverlust, Blutung, vordere Synechie
2. postoperative Komplikationen wie immunologische Abstoßungsreaktion, Infektion oder dekompensiertes Glaukom

Unsere Studienpopulation bestand aus 370 Augen von 370 Patienten (61,1% männlich). Das mittlere Patientenalter betrug $44,3 \pm 18,0$ Jahre (12,2–92,2 Jahre). Die Diagnose FUCHS lag in 118 Augen (31,9%) vor, KK in 252 Augen (68,1%). 188 der operierten Augen (50,8%) waren linke Augen. Für „Operateur 1“ wurden 59 Spenderhornhäute (62,7%) in Organkultur aufbewahrt, für

„Operateur 2“ 69 (89,6%), für „Operateur 3“ 49 (96,0%) und für „Operateur 4“ 29 (87,8%). Die präoperative Endothelzelldichte unterschied sich nicht signifikant unter den verschiedenen Operateuren (► **Tab. 1** und **2**). Diese Studie wurde gemäß den Richtlinien der Helsinki-Deklaration durchgeführt.

Trepanation und Nahttechniken

Alle 4 erfahrenen Operateure führten die nichtmechanische Trepanation mit dem 193-nm-MEL-70-Excimer-Laser durch (Carl Zeiss-Meditec, Jena) und verwendeten runde Metallmasken mit 8 Orientierungszähnen. Die Spendertrepanation erfolgte mit 10388 ± 2836 Pulsen bei einer Energie von $18,0 \pm 2,1$ mJ, die Empfängertrepanation mit 6312 ± 1654 Pulsen bei einer Energie von $20,0 \pm 1,9$ mJ. Die Empfängertrepanation wurde von der epithelialen Seite her durchgeführt. Das korneosklerale Scheibchen wurde in einer künstlichen Vorderkammer (Polytech, Rossdorf) auf einem Viskoelastikumbett fixiert (Healon®, Advanced Medical Optics, Ettlingen). Nach der Spendertrepanation wurde das Spenderscheibchen mit der endothelialen Seite nach unten in einem Viskoelastikumbett (z.B. Healon) in einer feuchten Kammer aufbewahrt, bis die Empfängertrepanation abgeschlossen ist. Eine Sautter-Pinzette mit 2 Spitzen half, die 1. Naht zu setzen, ohne das Spenderscheibchen zu verschieben. Nach der temporären Fixation des Spenderscheibchens in das Empfängerbett mittels 8 10-0-Nylon-Einzelknüpfnähten wurde ein permanenter Wundverschluss mittels einer doppelt fortlaufenden, sich diagonal überkreuzenden Naht mit 10-0-Nylon durchgeführt (Kreuzstichnaht nach Hoffmann) [12]. Weitere Details dieser Trepanation und Nahttechnik wurden in früheren Arbeiten beschrieben [13–15]. 88 Augen von 88 Patienten mit FUCHS (23,7%) erhielten gleichzeitig eine extrakapsuläre Kataraktextraktion mit PMMA-Hinterkammerlinsenimplantation (= Triple Procedure) via Open Sky.

Messmethoden und Zielgrößen

In der Frühphase nach PKP, 6–12 Wochen nach PKP (1), 12 Monate nach Keratoplastik vor Fadenzug (2) und im Langzeitverlauf 6–12 Wochen (3), 1 Jahr (4) sowie 2 Jahre nach kompletter Fadenentfernung (5) wurden sowohl die Endothelzelldichte (EZD; Spiegelmikroskop, EM-1000, Tomey, Erlangen) als auch die zentrale Pachymetrie bestimmt (CCT; AL-1000, Tomey). Spiegelmikroskopiebilder wurden mittels einer Bilddigitalisierung auf-

Tab. 3 Endothelzelldichte in Zellen/mm² zu 5 verschiedenen Zeitpunkten (Median) bei Patienten mit Fuchs-Dystrophie: 6–12 Wochen und 12 Monate nach PKP sowie 6–12 Wochen, 1 Jahr und 2 Jahre nach letztem Fadenzug.

	6–12 Wochen nach PKP	12 Monate nach PKP mit liegenden Fäden	6–12 Wochen nach letzter Faden-ex	1 Jahr nach letzter Faden-ex	2 Jahre nach letzter Faden-ex
Operateur 1 (n = 34)	2200	1950	1837	1600	1435
Operateur 2 (n = 29)	2100	1500	1180	1200	725
Operateur 3 (n = 15)	1562	1536	1325	1057	650
Operateur 4 (n = 10)	1579	1171	900	825	870

Faden-ex: Fadenentfernung

Tab. 4 Endothelzelldichte in Zellen/mm² zu 5 verschiedenen Zeitpunkten (Median) bei Patienten mit Keratokonus: 6–12 Wochen und 12 Monate nach PKP sowie 6–12 Wochen, 1 Jahr und 2 Jahre nach letztem Fadenzug.

	6–12 Wochen nach PKP	12 Monate nach PKP mit liegenden Fäden	6–12 Wochen nach letzter Faden-ex	1 Jahr nach letzter Faden-ex	2 Jahre nach letzter Faden-ex
Operateur 1 (n = 60)	2150	2150	2000	1823	1890
Operateur 2 (n = 48)	2042	1800	1549	1379	1025
Operateur 3 (n = 36)	2041	1650	1585	1600	1650
Operateur 4 (n = 23)	1909	1583	1500	1550	1550

Faden-ex: Fadenentfernung

genommen und mit der automatischen Zellanalysesoftware EM-110 (Software Version 1.5, Tomey) ausgewertet. Nach der automatischen Zellanalyse wurde jedes Bild anschließend manuell bearbeitet, um falsche Zellgrenzen zu korrigieren oder fehlende Zellgrenzen zu ergänzen [16, 17]. Um den relativen „intraoperativen Endothelzellverlust“ zu bestimmen, berechneten wir den Quotienten aus der Differenz aus der präoperativen EZD und der EZD 6–12 Wochen postoperativ und der präoperativen EZD.

Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung verwendeten wir die Software SPSS/PC Version 12.0 (Windows XP). Der nicht parametrische Test (Mann-Whitney-U-Test für unpaarige Gruppen) wurde für den Vergleich von Variablen verwendet. Ein p-Wert von kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant angenommen.

Ergebnisse

Der relative operativ bedingte Verlust von Endothelzellen bei FUCHS/KK lag bei Operateur 1 bei 11/16%, bei Operateur 2 bei 24/24%, bei Operateur 3 bei 35/23% und bei Operateur 4 bei 35/28%. Zwölf Monate nach PKP betrug die mittlere Endothelzelldichte (EZD) bei FUCHS/KK bei Operateur 1 2100/2100 Zellen/mm², bei Operateur 2 1525/1665 Zellen/mm², bei Operateur 3 1500/2000 Zellen/mm² und bei Operateur 4 1206/1750 Zellen/mm². Die Messungen der Endothelzelldichte zu den 5 verschiedenen Zeitpunkten sind in **Tab. 3** und **4** dargestellt.

Bei Patienten mit FUCHS war die EZD zu allen Zeitpunkten bis 1 Jahr nach Fadenzug bei Operateur 1 signifikant höher als bei den Operateuren 3 und 4 (**Tab. 3** und **7**). Zwei Jahre nach Fadenzug war der Unterschied jedoch nicht mehr signifikant. Operateur 2 erreichte 1 Jahr nach Fadenzug eine signifikant höhere EZD im Vergleich zu Operateur 3 und 4 ($p_3 = 0,04; 0,03$).

Bei Patienten mit KK zeigte sich zu allen Zeitpunkten bis 1 Jahr nach Fadenzug eine signifikant höhere postoperative EZD bei Operateur 1 im Vergleich zu Operateur 2 ($p_0 = 0,05; p_1 = 0,001; p_2 = 0,05$). Zu den Zeitpunkten 6–12 Wochen sowie nach 12 Mo-

naten nach PKP war die EZD signifikant höher bei Operateur 1 als bei Operateur 4 ($p_0 = 0,01; p_1 = 0,006$; **Tab. 4** und **7**).

Ein Jahr nach Fadenzug zeigten sich signifikante Unterschiede in der Hornhautdicke bei FUCHS-Patienten zwischen Operateur 1 und 3 ($p_3 = 0,03$) und zwischen Operateur 3 und 4 ($p_3 = 0,03$) (**Tab. 5** und **8**). Bei an Keratokonus erkrankten Patienten zeigte sich lediglich zwischen Operateur 1 und 3 ($p_3 = 0,002$) und zwischen Operateur 2 und 3 ($p_3 = 0,01$) 1 Jahr nach Fadenzug ein signifikanter Unterschied (**Tab. 6** und **8**). Zu den früheren oder späteren Zeitpunkten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Operateuren bez. der Hornhautdicke festgestellt werden.

Diskussion

Bisher sind kaum Informationen über klinisch relevante Mechanismen zur Regeneration von menschlichen kornealen Endothelzellen in vivo in der Literatur zu finden. Das momentane Verständnis ist, dass Wundheilung durch Vergrößerung, Ausdünnung und Migration der verbliebenen Endothelzellen stattfindet Edelhofer et al. [18, 19] postulierten das Konzept der endothelialen Stammzellen. Dennoch ist der idiopathische, chronische Endothelzellverlust eines der größten noch ungeklärten Probleme der Hornhauttransplantationen. Verschiedene Mechanismen, die den chronischen Endothelzellverlust nach PKP erklären sollen, wurden diskutiert. Dazu gehören z.B. die chronisch-immunologische Transplantatreaktion niedrigen Grades mit diskreter Entzündung des vorderen Augenabschnitts, welche klinisch kaum zu erfassen ist [20], apoptotische Reaktionen [21] oder die Migration der Endothelzellen des Spenders zum Empfänger entlang eines Dichtegradienten [22–24]. Die 1. Theorie wird dadurch unterstützt, dass sich im Langzeitverlauf einer ipsilateralen autologen Rotationskeratoplastik ein signifikant niedrigerer Endothelzellverlust zeigt als bei der homologen Keratoplastik [20, 25]. Die Idee der Migration wird durch die Tatsache bekräftigt, dass Patienten mit KK, also exzellentem Empfängerendothel, einen geringeren Endothelzellverlust im Langzeitverlauf haben (2,9%)

Tab. 5 Zentrale Pachymetrie in μm zu 5 verschiedenen Zeitpunkten (Median) bei Patienten mit Fuchs-Dystrophie: 6–12 Wochen und 12 Monate nach PKP sowie 6–12 Wochen, 1 Jahr und 2 Jahre nach letztem Fadenzug.

	6–12 Wochen nach PKP	12 Monate nach PKP mit liegenden Fäden	6–12 Wochen nach letzter Faden-ex	1 Jahr nach letzter Faden-ex	2 Jahre nach letzter Faden-ex
Operateur 1 (n = 34)	543	537	541	582	583
Operateur 2 (n = 29)	548	503	561	589	601
Operateur 3 (n = 15)	535	546	555	581	484
Operateur 4 (n = 10)	509	527	518	529	552

Faden-ex: Fadenentfernung

Tab. 6 Zentrale Pachymetrie in μm zu 5 verschiedenen Zeitpunkten (Median) bei Patienten mit Keratokonus: 6–12 Wochen und 12 Monate nach PKP sowie 6–12 Wochen, 1 Jahr und 2 Jahre nach letztem Fadenzug.

	6–12 Wochen nach PKP	12 Monate nach PKP mit liegenden Fäden	6–12 Wochen nach letzter Faden-ex	1 Jahr nach letzter Faden-ex	2 Jahre nach letzter Faden-ex
Operateur 1 (n = 60)	545	550	545	546	576
Operateur 2 (n = 48)	524	511	531	542	547
Operateur 3 (n = 36)	546	533	561	618	587
Operateur 4 (n = 23)	535	545	575	608	572

Faden-ex: Fadenentfernung

als Patienten mit FUCHS (11,2%) oder Patienten mit extrem schlechtem Empfängerendothel wie bei der pseudophaken bulbösen Keratopathie (19,3%) [22]. In unoperierten Augen verringert sich die Endothelzelldicke jährlich um 0,5% [26]. Im Vergleich hierzu verringert sich die Endothelzelldicke innerhalb von 2 Monaten nach PKP um 17%, vom 3. bis zum 5. Jahr nach PKP um 7,8% [2], bis zum 10. Jahr um 4,2% [27] und erst im 10. bis 15. Jahr nach PKP entspricht die Abnahme der Endothelzelldicke derjenigen der normalen jährlichen Verringerung [28]. Diese genannten Veränderungen der EZD wurden bei Patienten mit den Diagnosen KK, FUCHS, aphakem oder pseudophakem Hornhautödem oder Herpes simplex gefunden. Im Gegensatz hierzu findet sich nach einer Kataraktextraktion 10 Jahre nach OP ein Endothelzellverlust der zentralen Kornea von 2,5% jährlich [29].

Nach unserem Wissen ist die mögliche Rolle der individuellen intraoperativen Herangehensweise der Operateure auf die Endothelzelldicke im Kurz- und Langzeitverlauf bei PKP noch nicht evaluiert worden. Wir fanden signifikante Unterschiede zwischen den Operateuren bez. des intraoperativen Endothelzellverlusts und bez. der EZD sowohl im Kurzzeitverlauf als auch bis 1 Jahr nach komplettem Fadenzug. Dieser Unterschied war mit Abstand am größten bei Patienten mit FUCHS. Die größeren Spenderscheiben von üblicherweise 8,0 mm im Durchmesser, die bei großen Hornhäuten von Keratokonuspatienten zum Einsatz kommen, welche eine höhere EZD am Empfängerrand haben, können zu einer früheren Migration in Richtung des Transplantats führen, falls dort eine niedrigere EZD vorliegt. Daher können in Keratokonusaugen die Unterschiede zwischen den Operateuren im Langzeitverlauf kompensiert werden. Außer einem bisher ungeklärten Unterschied zwischen Operateur 1 und 2 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der EZD 2 Jahre nach komplettem Fadenzug. Diese Ergebnisse unterstellen, dass der Einfluss der individuellen Herangehensweise des Operateurs auf die EZD im Langzeitverlauf, also 2 Jahre nach Fadenentfernung, weitgehend vernachlässigbar ist. Mögliche Unterschiede zwischen den Operateuren könnten in der Anzahl der schon durchgeführten PKPs, in der OP-Dauer, in der intraoperati-

ven Verwendung von Luft zum Stellen der Vorderkammer oder unterschiedlichen Verfahren zur Entfernung des Viskoelastikums am Ende der OP liegen.

Da die verschiedenen Methoden zur Evaluierung des Hornhautendothels in vivo, wie das Kontakt- und Nichtkontaktspiegelmikroskop und die konfokale In-vivo-Mikroskopie, untereinander nicht austauschbar sind [30–32], verwendeten wir in unserer Studie über 10 Jahre lang konstant das gleiche Spiegelmikroskop, um die Endothelzelldicke zu bestimmen. Wir sind uns bewusst, dass sich die Methode der postoperativen Beurteilung des Endothels von der Beurteilung in der Hornhautbank unterscheidet und daher unser künstliches Konstrukt, welches wir für den „intraoperativen Endothelzellverlust“ verwenden, nicht perfekt den tatsächlichen Endothelzellverlust während PKP abbilden kann. Da sich in einer weiteren Studie aus unserer Arbeitsgruppe zeigte, dass der Endothelzellverlust nach einer Triple Procedure nicht größer ist als der nach einer PKP [11], haben wir Patienten mit PKP und mit Triple Procedure nicht in getrennten Gruppen ausgewertet.

Im Hinblick auf die Theorie der Migration scheint der Trepanndurchmesser eine entscheidende Rolle für die Endothelzelldicke des Spenders zu spielen, da er das Verhältnis der Spenderfläche zur verbleibenden Empfängerfläche bestimmt. Andererseits erhöht sich bei zunehmendem Spenderdurchmesser das Risiko einer immunologischen Transplantatabstoßung [33, 34]. In dieser Studie konnte jedoch dieser Einflussfaktor ausgeschlossen werden, da standardisiert ein Durchmesser von 7,5 mm bei Patienten mit FUCHS und ein Durchmesser von 8,0 mm bei Patienten mit KK verwendet wurde. Patienten mit einer erhöhten Transplantatdicke über dem normalen Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall (zu jedem postoperativen Zeitpunkt) haben ein erhöhtes Risiko eines späteren Transplantatversagens [35]. Zusätzlich zeigte eine frühere Studie aus unserer Arbeitsgruppe, dass die zentrale Hornhautdicke invers mit der Endothelzelldicke erst nach Komplettfadenentfernung, i.e. > 18 Monate postoperativ, korreliert [11]. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie zusätzlich die Transplantatdicke erhoben. Es zeigte sich weder im Kurz- noch im Langzeitverlauf (bis 2 Jahre nach kompletter Fadenentfer-

Tab. 7 Vergleich der Endothelzellichte des Spenders zu verschiedenen Zeitpunkten: 6–12 Wochen (p_0) und 12 Monate nach PKP (p_1) sowie 6–12 Wochen (p_2), 1 Jahr (p_3) und 2 Jahre nach letztem Fadenzug (p_4) bei verschiedenen Operateuren (Operateur 1, 2, 3, 4) bei Fuchs-Dystrophie und Keratokonus. Die Tabelle zeigt in der Hälfte unten links die p-Werte bei Patienten mit Fuchs-Dystrophie, oben rechts die bei Patienten mit Keratokonus.

		Keratokonus			
		Operateur 1	Operateur 2	Operateur 3	Operateur 4
Fuchs-Dystrophie	Operateur 1	–	$p_0 = 0,05$ $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,05$ $p_3 = 0,3$ $p_4 = 0,04$	$p_0 = 0,07$ $p_1 = 0,3$ $p_2 = 0,8$ $p_3 = 0,4$ $p_4 = 0,4$	$p_0 = 0,01$ $p_1 = 0,006$ $p_2 = 0,07$ $p_3 = 0,5$ $p_4 = 0,9$
	Operateur 2	$p_0 = 0,1$ $p_1 = 0,07$ $p_2 = 0,1$ $p_3 = 0,2$ $p_4 = 0,7$	–	$p_0 = 0,9$ $p_1 = 0,06$ $p_2 = 0,3$ $p_3 = 0,09$ $p_4 = 0,1$	$p_0 = 0,3$ $p_1 = 0,7$ $p_2 = 0,8$ $p_3 = 0,4$ $p_4 = 0,1$
	Operateur 3	$p_0 < 0,001$ $p_1 = 0,05$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,02$ $p_4 = 1,0$	$p_0 = 0,09$ $p_1 = 0,7$ $p_2 = 0,1$ $p_3 = 0,04$ $p_4 = 0,9$	–	$p_0 = 0,3$ $p_1 = 0,1$ $p_2 = 0,3$ $p_3 = 0,2$ $p_4 = 0,4$
	Operateur 4	$p_0 = 0,001$ $p_1 = 0,04$ $p_2 = 0,01$ $p_3 = 0,04$ $p_4 = 0,5$	$p_0 = 0,03$ $p_1 = 0,1$ $p_2 = 0,06$ $p_3 = 0,03$ $p_4 = 0,8$	$p_0 = 0,4$ $p_1 = 0,2$ $p_2 = 1,0$ $p_3 = 0,9$ $p_4 = 0,8$	–

Tab. 8 Vergleich der zentralen Hornhautdicke zu verschiedenen Zeitpunkten: 6–12 Wochen (p_0) und 12 Monate nach PKP (p_1) sowie 6–12 Wochen (p_2), 1 Jahr (p_3) und 2 Jahre nach letztem Fadenzug (p_4) bei verschiedenen Operateuren (Operateur 1, 2, 3, 4) bei Fuchs-Dystrophie und Keratokonus. Die Tabelle zeigt in der Hälfte unten links die p-Werte bei Patienten mit Fuchs-Dystrophie, oben rechts die bei Patienten mit Keratokonus.

		Keratokonus			
		Operateur 1	Operateur 2	Operateur 3	Operateur 4
Fuchs-Dystrophie	Operateur 1	–	$p_0 = 0,08$ $p_1 = 0,1$ $p_2 = 0,3$ $p_3 = 0,2$ $p_4 = 0,8$	$p_0 = 0,9$ $p_1 = 0,2$ $p_2 = 0,3$ $p_3 = 0,002$ $p_4 = 0,3$	$p_0 = 0,9$ $p_1 = 0,8$ $p_2 = 0,9$ $p_3 = 0,4$ $p_4 = 0,09$
	Operateur 2	$p_0 = 0,8$ $p_1 = 0,2$ $p_2 = 0,8$ $p_3 = 0,06$ $p_4 = 1,0$	–	$p_0 = 0,1$ $p_1 = 0,8$ $p_2 = 0,09$ $p_3 = 0,01$ $p_4 = 0,5$	$p_0 = 0,2$ $p_1 = 0,1$ $p_2 = 0,1$ $p_3 = 0,6$ $p_4 = 0,2$
	Operateur 3	$p_0 = 0,5$ $p_1 = 0,6$ $p_2 = 0,3$ $p_3 = 0,03$ $p_4 = 0,6$	$p_0 = 0,7$ $p_1 = 0,4$ $p_2 = 0,2$ $p_3 = 0,6$ $p_4 = 1,0$	–	$p_0 = 0,8$ $p_1 = 0,3$ $p_2 = 0,6$ $p_3 = 0,09$ $p_4 = 0,3$
	Operateur 4	$p_0 = 0,2$ $p_1 = 0,4$ $p_2 = 0,8$ $p_3 = 0,5$ $p_4 = 0,2$	$p_0 = 0,2$ $p_1 = 0,6$ $p_2 = 1,0$ $p_3 = 0,1$ $p_4 = 0,2$	$p_0 = 0,1$ $p_1 = 0,3$ $p_2 = 0,2$ $p_3 = 0,03$ $p_4 = 0,01$	–

nung) ein Zusammenhang zwischen der EZD und der Pachymetrie. Das könnte daran liegen, dass die Gesamtanzahl der Endothelzellen immer deutlich über der Grenze einer beginnenden endothelialen Dekompensation lag, welche ja erst zu einer Zunahme der Hornhautdicke führt [11]. Insgesamt scheint es, als ob bis 2 Jahre nach Fadenentfernung die individuelle Herangehensweise des Operateurs keinen direkten Einfluss auf die Pachymetrie hat.

Um das Überleben der Endothelzellichte nach PKP prognostizieren zu können und Homogenität zu erreichen, versuchten wir, die OP-Technik zu standardisieren. Unsere Ergebnisse zeigen, dass während des Langzeitverlaufs die vermuteten, aber nicht bewiesenen Mechanismen des idiopathischen Endothelzellverlusts nach PKP die endgültige Endothelzellzahl bestimmen und nicht primär die individuelle intraoperative mikrochirurgische Technik des Operateurs. Heutzutage werden Patienten mit Fuchs-Hornhautdystrophie zunehmend mittels „Descemet Strip-

ping Endothelial Keratoplasty“ (DMEK) statt PKP operiert. Bei der DMEK ist das transplantierte Gewebavolumen geringer, was zu einem signifikant geringeren Risiko immunologischer Abstoßungsreaktionen führte. Abstoßungsreaktionen werden so fast völlig vermieden [36]. In zukünftigen Studien ist noch zu klären, ob die individuelle intraoperative mikrochirurgische Technik des Operateurs im Langzeitverlauf bei DMEK einen größeren Einfluss auf den Endothelzellverlust hat als die nicht bewiesenen Mechanismen des idiopathischen Endothelzellverlusts. Zusammenfassend zeigte sich, dass sich die individuelle intraoperative Herangehensweise des Operateurs auf die Endothelzelldichte im Kurzzeitverlauf nach PKP auswirkt, vor allem in Augen mit FUCHS. Im Langzeitverlauf verlieren jedoch die Unterschiede zwischen den Operateuren an Bedeutung.

Danksagung

Unterstützung erfolgte durch den Deutschen Akademischen Auslandsdienst (DAAD, Grant Nr. 331 4 03 003)) sowie die Alexander von Humboldt-Stiftung (Forschungsstipendium, Dr. Nóra Szentmáry).

Interessenkonflikt

Nein.

Literatur

- 1 Kus MM, Seitz B, Langenbacher A et al. Endothelium and pachymetry of clear corneal grafts 15 to 33 years after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 600–602
- 2 Bourne WM, Hodge DO, Nelson LR. Corneal endothelium five years after transplantation. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 185–196
- 3 Musch DC, Meyer RF, Sugar A. Predictive factors for endothelial cell loss after penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 80–83
- 4 Uphoff J, Bednarz J, Engelmann K. Verlauf der Endothelzähldichte nach perforierender Keratoplastik: Einfluss von spender- und empfangen-abhängigen Faktoren. *Ophthalmologe* 2001; 98: 550–554
- 5 Böhlinger D, Reinhard T, Spelsberg H et al. Influencing factors on chronic endothelial cell loss characterised in a homogeneous group of patients. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 35–38
- 6 Langenbacher A, Nguyen NX, Seitz B. Predictive donor factors for chronic endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty in a regression model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 975–981
- 7 Redbrake C, Becker J, Salla S et al. The influence of the cause of death and age on human corneal metabolism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3553–3556
- 8 Gain P, Thuret G, Chiquet C et al. Cornea procurement from very old donors: post organ culture cornea outcome and recipient graft outcome. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 404–411
- 9 Bergmann B, Böhne M, Winter R et al. Verlauf der Endothelzelldichte nach perforierender Keratoplastik. *Fortschr Ophthalmol* 1991; 88: 262–265
- 10 Culbertson WW, Abbott RL, Forster RK. Endothelial cell loss in penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1982; 89: 600–604
- 11 Seitz B, Langenbacher A, Nguyen NX et al. Graft endothelium and thickness after penetrating keratoplasty, comparing mechanical and excimer laser trephination: a prospective randomised study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 12–17
- 12 Hoffmann F. Nahttechnik bei perforierender Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1976; 169: 584–590
- 13 Naumann GOH, Seitz B, Lang GK et al. Excimer-Laser-193 nm Trepanation bei der perforierenden Keratoplastik – Bericht über die ersten 70 Patienten. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1993; 203: 252–261
- 14 Seitz B, Langenbacher A, Kus MM et al. Nonmechanical corneal trephination with the excimer laser improves outcome after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1999; 106: 1156–1164
- 15 Seitz B, Langenbacher A, Nguyen NX et al. Ergebnisse der ersten 1000 konsekutiven elektiven nichtmechanischen Keratoplastiken mit dem Excimerlaser – Eine Studie über mehr als 12 Jahre. *Ophthalmologe* 2004; 101: 478–488
- 16 Seitz B, Müller EE, Langenbacher A et al. Reproduzierbarkeit und Validität eines neuen automatisierten Verfahrens der spiegelmikroskopischen Hornhautendothelanalyse. *Ophthalmologe* 1997; 94: 127–135
- 17 Patel SV, Hodge DO, Bourne WM. Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 311–319
- 18 Edelhauser HF. The resiliency of the corneal endothelium to refractive and intraocular surgery. *Cornea* 2000; 19: 263–273
- 19 Amann J, Holley GP, Lee SB et al. Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 584–590
- 20 Birnbaum F, Reinhard T, Böhlinger D et al. Endothelial cell loss after autologous rotational keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 57–59
- 21 Rieck PW, Gigon M, Jaroszewski J et al. Increased endothelial survival of organ-cultured corneas stored in FGF-2-supplemented serum-free medium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3826–3832
- 22 Langenbacher A, Seitz B, Nguyen NX et al. Corneal endothelial cell loss after nonmechanical penetrating keratoplasty depends on diagnosis: a regression analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 387–392
- 23 Reinhard T, Böhlinger D, Hüschen D et al. Chronischer Endothelzellverlust des Transplantats nach perforierender Keratoplastik: Einfluss der Migration von Endothelzellen vom Transplantat zur Wirtshornhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002; 219: 410–416
- 24 Bertelmann E, Hartmann C, Scherer M et al. Outcome of rotational keratoplasty: Comparison of endothelial cell loss in autografts versus allografts. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1437–1440
- 25 Groh MJ, Seitz B, Kühle M et al. Aufklarer der Wirtshornhaut nach perforierender Keratoplastik wegen pseudophaker Hornhautendothel-Epithel-Dekomensation. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 215: 275–280
- 26 Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 779–782
- 27 Ing JJ, Ing HH, Nelson LR et al. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1998; 105: 1855–1865
- 28 Patel SV, Hodge DO, Bourne WM. Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 311–319
- 29 Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Continued endothelial cell loss ten years after lens implantation. *Ophthalmology* 1994; 101: 1014–1022
- 30 Mõdis L jr., Langenbacher A, Seitz B. Corneal endothelial density and pachymetry measured by contact and noncontact specular microscopy. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 1763–1769
- 31 Imre L, Nagymihály A. Reliability and reproducibility of corneal endothelial image analysis by in vivo confocal microscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 356–360
- 32 Klais CM, Bühren J, Kohnen T. Comparison of endothelial cell count using confocal and contact specular microscopy. *Ophthalmologica* 2003; 217: 99–103
- 33 Seitz B, Langenbacher A, Zagrada D et al. Hornhautdimensionen bei verschiedenen Hornhautdystrophien und ihre Bedeutung für die perforierende Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000; 217: 152–158
- 34 Price FW jr., Whitson WE, Johns S et al. Risk factors of corneal graft failure. *J Refract Surg* 1996; 12: 134–143
- 35 Borderie VM, Touzeau O, Bourcier T et al. Outcome of graft central thickness after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2005; 112: 626–633
- 36 Steven P, Hos D, Heindl LM et al. Immunreaktionen nach DMEK, DSAEK und DALK. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2013; 230: 494–499