

Aus der Augenklinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einfluss von Spenderparametern auf das funktionelle und morphologische Ergebnis  
der Descemet-Membran endothelialen Keratoplastik –  
einjährige prospektive klinische Beobachtungsstudie

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Lilian Rauch  
aus München

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

[REDACTED]

1. Gutachter:

[REDACTED]

2. Gutachter:

[REDACTED]

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	III
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Historischer Hintergrund.....	1
1.2 Epidemiologie.....	1
1.3 Hornhautspende.....	2
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Grundlagen .....	3
2.2 Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty .....	7
2.2.1 Indikation .....	7
2.2.2 Komplikationen .....	7
2.2.3 Vorteile gegenüber anderen Therapien .....	11
2.3 Hornhautspende.....	12
2.3.1 Aktuelle Zahlen .....	12
2.3.2 Kriterien für Entnahme und Verwendung.....	13
2.3.3 Vergleiche mit EU und aktueller Literatur .....	14
3 Material und Methoden.....	14
3.1 Studiendesign .....	14
3.2 Patientenkollektiv .....	15
3.3 Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty .....	16
3.3.1 Präparation .....	16
3.3.2 Operation.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
3.3.3 Nachsorge .....	18
3.4 Spender-Hornhäute.....	19
3.5 Ophthalmologische Untersuchungen .....	19
3.6 Statistische Analyse .....	20
4 Ergebnisse.....	21

4.1	Deskription des Patientenkollektivs .....	21
4.2	Endothelzellzahl .....	22
4.3	Visus .....	23
4.4	OCT..... <b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>	
4.5	Pentacam .....	30
4.6	Augeninnendruck .....	31
4.7	Komplikationen.....	32
4.8	Deskription des Spenderkollektivs .....	34
4.9	Assoziation zwischen der postoperativen Endothelzellzahl des Patienten und den Eigenschaften der Spender-Hornhäute.....	36
5	Diskussion .....	44
5.1	Vergleich mit Literatur .....	44
5.1.1	Endothelzellzahl.....	44
5.1.2	Visus.....	45
5.1.3	Zentrale Hornhautdicke .....	45
5.1.4	Komplikationen .....	45
5.1.5	Korrelation mit Spender-Hornhäuten .....	48
5.2	Ausblick.....	52
5.3	Limitationen der Studie.....	54
6	Zusammenfassung .....	55
7	Literaturverzeichnis .....	57
8	Danksagung .....	IV
9	Tabellarischer Lebenslauf .....	V

## **Abkürzungsverzeichnis**

<b>AMD</b>	Altersbedingte Makuladegeneration
<b>AT</b>	Augentropfen
<b>BCVA</b>	Best corrected visual acuity (bester korrigierter Visus)
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>CCT</b>	Central corneal thickness (zentrale Hornhautdicke)
<b>DEC</b>	Descemet endothelial complex /Descemet-Endothel-Komplex
<b>DLEK</b>	Descemet Lamellar Endothelial Keratoplasty
<b>DM</b>	Descemet Membran
<b>DMEK</b>	Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty/ Descemet-Membran endotheliale Keratoplastik
<b>dpt</b>	Dioptrie
<b>DSAEK</b>	Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty
<b>DSEK</b>	Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty
<b>EC</b>	Endothelzellen
<b>ECD</b>	Endothelial Cell Density/ Endothelzellichte
<b>et al.</b>	et alii/et aliae (lateinisch) = und andere
<b>IOD</b>	Intraokulardruck
<b>LogMAR</b>	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
<b>Max</b>	Maximum
<b>MD</b>	Mittelwert
<b>Min</b>	Minimum
<b>µm</b>	Mikrometer
<b>mm</b>	Millimeter
<b>mm<sup>2</sup></b>	Quadratmillimeter
<b>OCT</b>	Optische Kohärenztomografie

<b>PKP</b>	Perforierende Keratoplastik
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SF6</b>	Schwefelhexafluorid
<b>UT-DSAEK</b>	ultrathin-DSAEK
<b>vgl.</b>	vergleiche
<b>z. B.</b>	zum Beispiel
<b>ZMÖ</b>	Zystoides Makulaödem

## **Tabellen- und Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1 Keratoplastiken in der Augenklinik Mainz</b> .....	2
<b>Abbildung 2 Anatomie der Hornhaut und des Tränenfilms</b> .....	4
<b>Abbildung 3 Endothelzellmikroskopie</b> .....	5
<b>Abbildung 4 Verschiedene Arten der Keratoplastik</b> .....	6
<b>Abbildung 5 Anteil der Keratoplastiken in Mainz</b> .....	12
<b>Abbildung 6 Präparation der Spenderlamelle</b> .....	17
<b>Abbildung 7 Fertigstellung der Präparation</b> .....	18
<b>Abbildung 8 Altersverteilung des Patientenkollektivs</b> .....	22
<b>Abbildung 9 Boxplots der ECD</b> .....	23
<b>Abbildung 10 Boxplots des Visus</b> .....	24
<b>Abbildung 11 Makula-OCT Patient 1, intraretinale Zysten</b> .....	26
<b>Abbildung 12 Makula-OCT Patient 2</b> .....	27
<b>Abbildung 13 Makula-OCT Patient 3</b> .....	28
<b>Abbildung 14 Transplantatanlage postoperativ</b> .....	29
<b>Abbildung 15 Transplantatanlage Grad 1</b> .....	29
<b>Abbildung 16 Transplantatanlage Grad 2</b> .....	30
<b>Abbildung 17 Transplantatanlage Grad 3</b> .....	30
<b>Abbildung 18 Transplantatanlage Grad 4</b> .....	30
<b>Abbildung 19 Boxplots der zentralen Hornhautdicke</b> .....	31
<b>Abbildung 20 Makula-OCT-Aufnahmen im postoperativen Verlauf</b> .....	34
<b>Abbildung 21 Histogramm zur Altersverteilung des Spenderkollektivs</b> .....	36
<b>Abbildung 22 Scatterplot</b> .....	38
<b>Abbildung 23 Scatterplot</b> .....	39
<b>Abbildung 24 Scatterplot</b> .....	39
<b>Abbildung 25 Scatterplot</b> .....	40
<b>Abbildung 26 Scatterplot</b> .....	40
<b>Abbildung 27 Scatterplot</b> .....	41
<b>Abbildung 28 Boxplots</b> .....	42
<b>Abbildung 29 Boxplots</b> .....	42
<b>Tabelle 1 Mittelwert (MD), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) der ECD</b> .....	23



<b>Tabelle 2 Mittelwert (MD), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) des Visus .....</b>	<b>24</b>
<b>Tabelle 3 Mittelwert (MD), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der Makuladicke.....</b>	<b>25</b>
<b>Tabelle 4 Transplantatanlage postoperativ .....</b>	<b>29</b>
<b>Tabelle 5 Mittelwert (MD), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) der zentralen Hornhautdicke.....</b>	<b>31</b>
<b>Tabelle 6 Mittelwert (MD), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) des Augeninnendrucks .....</b>	<b>32</b>
<b>Tabelle 7 Eigenschaften der Spenderhornhäute präoperativ.....</b>	<b>35</b>
<b>Tabelle 8 Quantile Regression mittels mixed-model effects, univariat .....</b>	<b>37</b>
<b>Tabelle 9 Quantile Regression mittels mixed-model effects, multivariabel .....</b>	<b>37</b>
<b>Tabelle 10 Prozentuale Abnahme der ECD im postoperativen Verlauf bezogen auf den Linsenstatus des Spenders .....</b>	<b>43</b>
<b>Tabelle 11 Prozentuale Abnahme der ECD im postoperativen Verlauf bezogen auf das Spenderalter .....</b>	<b>43</b>

## **1 Einleitung**

### **1.1 Historischer Hintergrund**

Die DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty) wird aktuell als Goldstandard in der Therapie endothelialer Hornhauterkrankungen angesehen(1). Über verschiedene Meilensteine in der Evolution der posterioren Keratoplastik entwickelte sie sich zum momentan besten Verfahren. Im Jahr 1998 stellte Gerrit Melles die posteriore lamelläre Keratoplastik vor, bei der erstmals eine Lamelle der Spenderhornhaut ohne Nähte implantiert und lediglich durch eine Luftblase in der Vorderkammer am posterioren Stroma gehalten wurde(2, 3). Mark A. Terry griff diese Methode erneut auf unter der Bezeichnung DLEK (Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty). Trotz guter Visusergebnisse wurde die Methode überschattet durch hohe technische Anforderungen an den Operateur(2, 4). Die Einführung der Descemetorhexis im Jahr 2003 durch Melles stellt einen weiteren Meilenstein in der Entwicklung der posterioren Keratoplastik dar(2), sodass durch den Beitrag von Marianne und Francis Price die DSEK (Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty) ihren Einzug fand(2). Durch den Einsatz vorpräparierter Transplantate mit Mikrokeratom durch Mark Gorovoy etablierte sich die DSAEK (Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty)(5, 6), die lange Zeit als populärste Keratoplastik Anwendung fand. Schließlich folgte erneut ein Beitrag von Melles im Jahr 2006, bei dem er die DMEK vorstellte(2, 7). Im Jahr 2009 kam eine Weiterentwicklung der DSAEK auf, die sogenannte ultrathin-DSAEK (UT-DSAEK), bei der die Dicke des Transplantats weniger als 120 µm aufweist, und hinsichtlich des postoperativen Ergebnisses mit der DMEK vergleichbar ist(8, 9).

In Deutschland wurde die DMEK zum ersten Mal im Jahr 2009 an der Universität Erlangen von Herrn Professor Kruse durchgeführt(10-12).

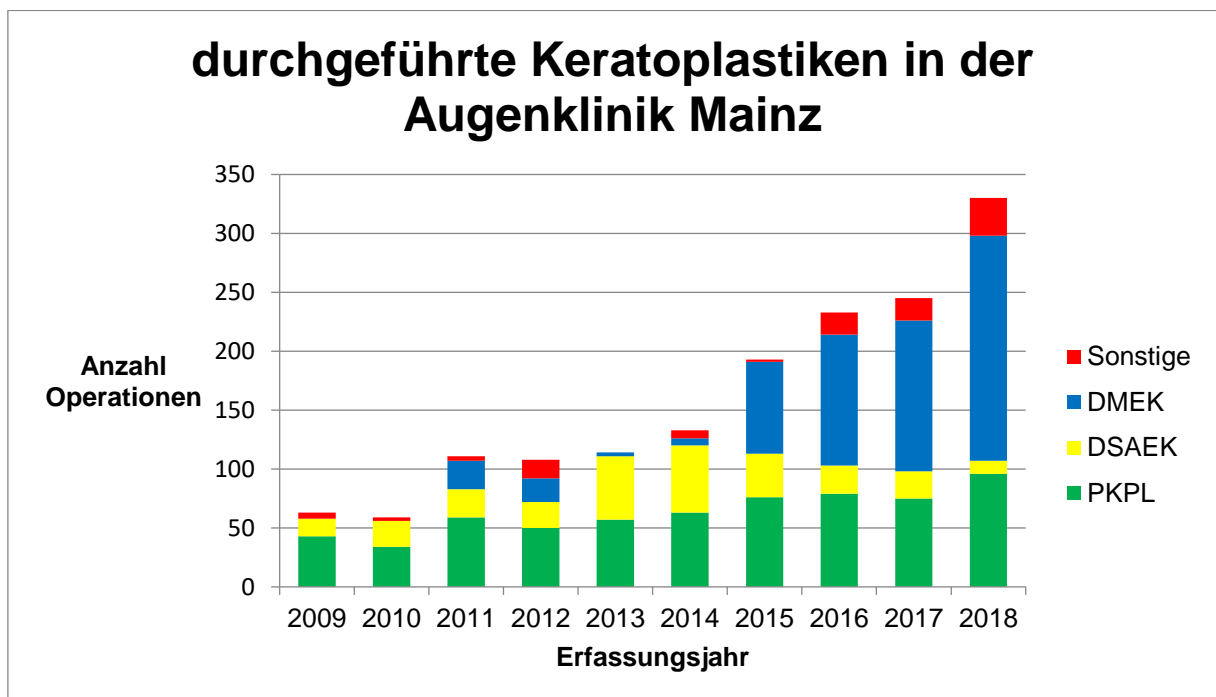
An der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz werden seit den 1970er-Jahren Keratoplastiken durchgeführt, wobei die erste DMEK im Jahr 2011 durch Doktor Jan Vetter erfolgte.

### **1.2 Epidemiologie**

Jährlich werden in Europa mehr als 23000 Keratoplastiken durchgeführt (Stand 2016)(13), darunter mehr als 7300 in Deutschland. Davon sind 53 % DMEK und 4,4 % DSAEK (Jahr 2016) (14). Mit 46 % ist die häufigste Indikation dafür die Fuchs-Endothel-Dystrophie(14). Insgesamt hat die Anzahl der Keratoplastiken deutlich

zugenommen, was durch die Entwicklung neuer operativer Verfahren mit höheren Visusprognosen, geringeren Komplikationsraten, aber auch frühzeitiger Operationsindikation zu erklären ist. Die posteriore lamelläre Keratoplastik hat die perforierende Keratoplastik bei den Endothelerkrankungen bis auf sehr fortgeschrittene Fälle fast komplett abgelöst.

In Mainz fanden in den Jahren 2016-2018 808 Keratoplastiken statt, darunter 430 DMEK und 58 DSAEK, wobei die Anzahl der DSAEK rückläufig ist. Mit 58 % (191 durchgeführte DMEK) stellte darunter die DMEK im Jahr 2018 den größten Anteil dar.



**Abbildung 1 Keratoplastiken in der Augenklinik Mainz** Die Zunahme der Anzahl der Keratoplastiken insgesamt von 2009-2018 wird deutlich, vor allem durch Zunahme der Anzahl an DMEK seit ihrer Einführung im Jahr 2011.

### 1.3 Hornhautspende

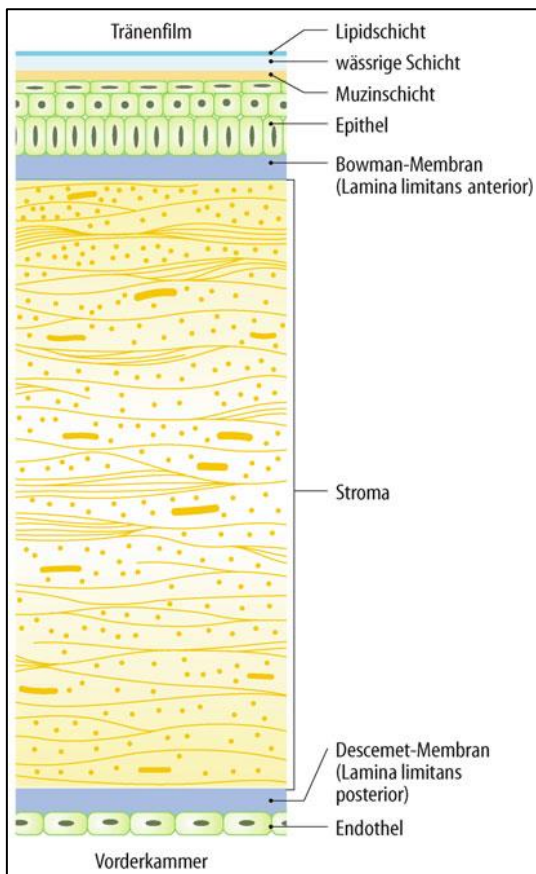
In Deutschland unterliegt die Entnahme von Spenderhornhäuten strengen Kriterien. Im Gegensatz zu Organen ist die Entnahme des kornealen Gewebes bis zu 72 Stunden nach Versterben bzw. Herz-Kreislauf-Stillstand möglich, was auch in der Hornhautbank Mainz Anwendung findet. Die Transplantation von Hornhäuten stellt die häufigste unter allen Gewebetransplantationen dar. Berechnungen ergaben, dass sich dennoch in Deutschland im Jahr 2016 etwa 3575 Patienten auf der Warteliste für eine Keratoplastik befanden(14). Laut anderen Quellen wird die Zahl sogar auf 4000-5000 pro Jahr geschätzt(15). Diesem Engpass geschuldet werden etwa 500-

1000 Hornhäute jährlich aus dem Ausland importiert(15). Aufgrund dieser enormen Bedeutung für alle beteiligten Parteien, auch unter wirtschaftlichem Aspekt betrachtet, ist es wichtig, klare Leitlinien und Vorschriften für einen hohen Qualitätsstandard, bestmögliche Patientenversorgung und ein optimales Outcome aufzustellen. Dies betrifft auch die Selektion des Spendergewebes, das anhand von Kriterien, bezogen auf verschiedene Merkmale des Spenders, wie z. B. Alter und Vorerkrankungen oder Entnahmezeitpunkt und Beschaffenheit der Hornhaut, klassifiziert wird. Es stellt sich die Frage, ob und in welchem Maße das Kurz- und Langzeitergebnis als auch das postoperative Komplikationsprofil einer Keratoplastik damit korreliert. Aufgrund dessen soll im Folgenden die Hypothese untersucht werden, dass das morphologische und funktionelle Ergebnis der DMEK, insbesondere bestkorrigierter Visus und Endothelzellichte, von den Eigenschaften der Spender abhängt, sowie der Einflussfaktor einzelner Parameter diesbezüglich analysiert werden.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Grundlagen**

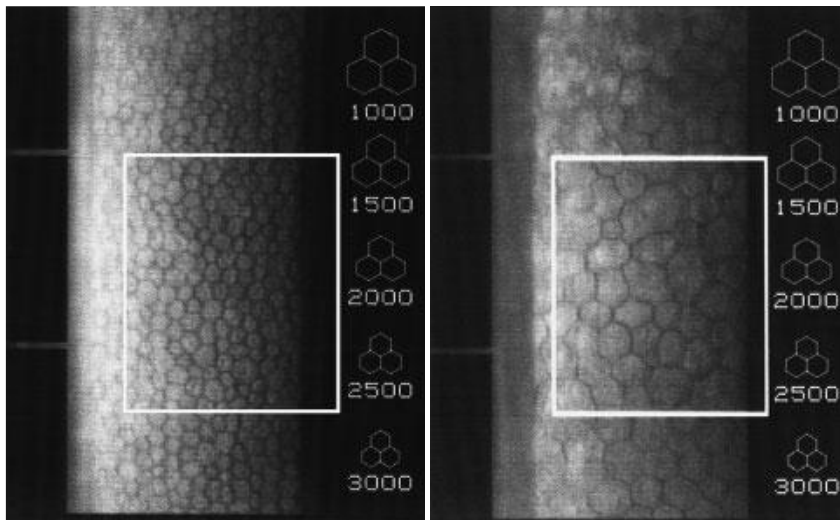
Die Hornhaut ist mit etwa 43 dpt maßgeblich an der Brechung des in das Auge einfallenden Lichtes und damit für das Sehvermögen beteiligt. Mit einem Durchmesser von 10-12 mm und einer Dicke von etwa 550 µm liegt sie als äußerste Schicht des Bulbus der Luft zugewandten Seite des Auges auf. Wie in Abbildung 2(16) dargestellt, besteht sie aus verschiedenen Anteilen.



**Abbildung 2 Anatomie der Hornhaut und des Tränenfilms** Quelle: (16), mit freundlicher Genehmigung von Springer

Unter dem äußeren Tränenfilm befindet sich mehrschichtiges Plattenepithel, aufgelagert auf die nicht regenerationsfähige Bowman-Membran. Das gefäßfreie Stroma besteht aus dichten, parallel angeordneten Keratinozyten, Fibrillen und Proteoglykanen, was ihm Transparenz und seinen physiologisch niedrigen Wassergehalt von 78 % verleiht(16). Der posteriore Teil setzt sich zusammen aus der aus elastischen Fasern (Kollagen VIII und Laminin) bestehenden, circa 5-10  $\mu\text{m}$  dicken Descemet-Membran und dem der Vorderkammer zugewandten einschichtigen, etwa 4  $\mu\text{m}$  dicken Endothel. Die Endothelzellen weisen eine hexagonale Form auf. Defekte werden nur durch Vergrößerung und Migration der benachbarten Zellen und damit einhergehendem Qualitätsverlust geschlossen. Die Interzellularspalten sind durch Tight Junctions miteinander verbunden, was dem Endothel seine Stabilität verleiht sowie eine Diffusionsbarriere für das Kammerwasser darstellt. Über den aktiven Transport von Kalium, Natrium und Bikarbonat aus den Endothelzellen in das Kammerwasser wird dem Hornhautstroma Wasser entzogen. Durch Mikroskopieren kann die Dichte der Endothelzellen bestimmt werden. Bei der Geburt beträgt sie etwa 5000-6000 Zellen/ $\text{mm}^2$  (4) und beim jungen Erwachsenen etwa 3500 Zellen/ $\text{mm}^2$ , bis sie im Alter physiologisch auf

etwa 2000 Zellen/ mm<sup>2</sup> abnimmt, wie in Abbildung 3 (17) veranschaulicht. Bei pathologischer Abnahme der Anzahl der Endothelzellen auf Werte unter 300 Zellen/mm<sup>2</sup> und nicht ausreichender Pumpfunktion, sogenannter Endothelinsuffizienz, kann das Gleichgewicht des Hydratationszustandes der Hornhaut nicht gewährleistet werden. Dies führt zu ödematösem Aufquellen, Trübung der Hornhaut, vor allem morgendlicher Visusminderung(16-18) sowie vermindertem Kontrastsehen.



**a)** **Abbildung 3 Endothelzellmikroskopie** a) physiologische hexagonale Endothelzellen, ECD etwa 3000 Zellen/mm<sup>2</sup>, b) Vergrößerung und Formverlust erkennbar, ECD etwa 1000 Zellen/mm<sup>2</sup> (zu Teilen aus (17), mit freundlicher Genehmigung von Thieme)

Im frühen Stadium ist es möglich, diese Symptome durch die Anwendung von hypertonen Natriumchlorid-Augentropfen zu lindern. Einen kurativen Ansatz bietet langfristig jedoch lediglich eine posteriore lamelläre Keratoplastik(17).

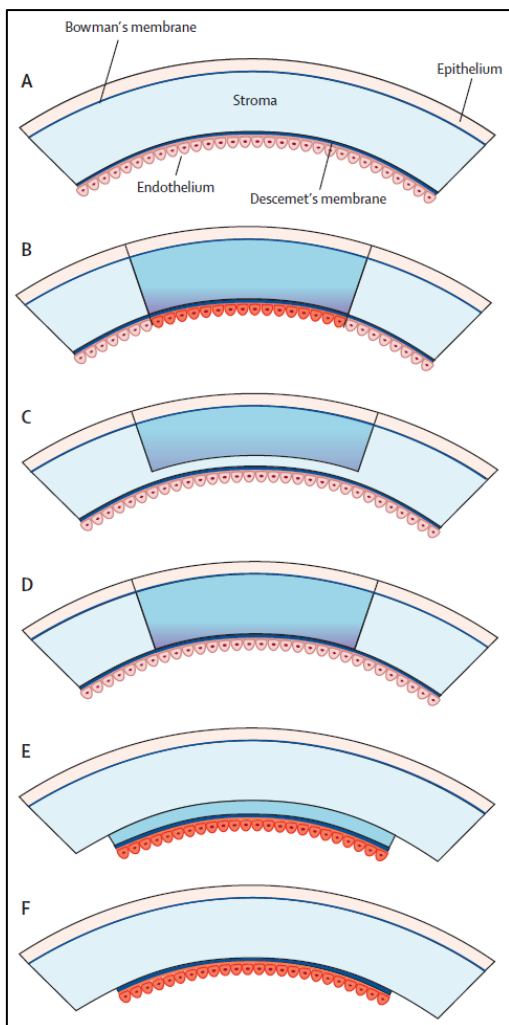
Je nach ersetzter Schicht der Hornhaut werden verschiedene Arten der Keratoplastik unterschieden.

Bei der perforierenden Keratoplastik (PKP) wird durch einen Trepan ein alle Schichten durchdringendes zylinderförmiges Stück der Hornhaut entfernt und durch ein dem Durchmesser entsprechendes Spenderscheibchen ersetzt. Das Transplantat wird dabei durch Nähte fixiert.

Wird lediglich eine bestimmte Lamelle der Hornhaut ausgetauscht, spricht man von einer lamellären Keratoplastik(16-18). Je nach Lokalisation untergliedert man dabei in anteriore und posteriore lamelläre Keratoplastik (Abbildung 4 und 5, zur Übersicht, siehe(18, 19)). Die anteriore Keratoplastik betrifft dementsprechend Epithel, Bowman-Membran und darunter befindliches Stroma. Bei Keratokonus, tiefen

Narben oder stromalen Veränderungen der Hornhaut ist diese Form der Operation indiziert(16). Werden Endothel, Descemet-Membran und gegebenenfalls hintere Anteile des Stromas ersetzt, spricht man von einer posterioren lamellären Keratoplastik. Dabei wird die Vorderkammer mit Luft gefüllt, sodass das Spendergewebe ohne Nähte am posterioren Pol des Stromas anheftet (16-18).

Zur posterioren lamellären Keratoplastik zählen verschiedene Operationsverfahren. Über lange Zeit galt dabei als Goldstandard die sogenannte DSAEK. Dabei wird nach Descemetorhexis ein mit einem Mikrokeratom vorpräpariertes Spendergewebe aus Endothel, Descemet-Membran und stromalen Anteilen verpflanzt. Ist die Donorlamelle frei von Spenderstroma, spricht man von der DMEK (20). Letztere wurde 2006 durch Melles vorgestellt und hat seitdem trotz technisch hoher Anforderungen das operative Verfahren der Keratoplastik revolutioniert(21).



**Abbildung 4 Verschiedene Arten der Keratoplastik** bearbeitet nach Tan et al. (19); A) Anatomie der Hornhaut, B) Perforierende Keratoplastik, C) Anteriore lamelläre Keratoplastik, D) Tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (Deep anterior lamellar keratoplasty = DALK), E) Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty, F) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

## **2.2 Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty**

### **2.2.1 Indikation**

Die DMEK stellt heutzutage den Goldstandard der operativen Therapie der kornealen endothelialen Dysfunktion dar. Die am häufigsten gestellte Indikation ist die Fuchs'sche Endotheldystrophie. Diese autosomal dominant vererbte Erkrankung, die obligat beide Augen betrifft, manifestiert sich etwa um das 40.-50. Lebensjahr(22). Endothelzellen degenerieren und werden insuffizient, sodass der Wasserhaushalt der Hornhaut nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Die Kornea schwillt bis auf die doppelte Dicke an und es bilden sich in der Maximalform das Epithel anhebende, schmerzhafte Blasen in Form einer Keratitis bullosa(16). In der Spaltlampenuntersuchung ist die Erkrankung bereits frühzeitig als Cornea guttata erkennbar in Form von drusenartigen Veränderungen der Descemet-Membran, die im regredienten Licht als Wassertröpfchen erscheinen(17). In der Endothelzellmikroskopie ist eine geringere Endothelzelldichte (englisch endothelial cell density, ECD) nachweisbar sowie ein vergrößertes und polymorphes Endothelmuster erkennbar(16). Eine Kataraktoperation kann das Zugrundegehen der Endothelzellen triggern und beschleunigen (17). Die Betroffenen beklagen vor allem morgendliches verschwommenes Sehen, höhere Blendungsempfindlichkeit, geringere Farbwahrnehmung und erhebliche Visusminderung. Frauen sind etwa 3-4 Mal häufiger betroffen als Männer. Insgesamt beträgt die Prävalenz der Fuchs'schen Endotheldystrophie bei über 50-jährigen etwa 5 %(23). Durch die sich verändernde Altersstruktur in Deutschland ist die Inzidenz steigend. Eine weitere Indikation zur DMEK stellt die pseudophake bullöse Keratopathie dar. Dabei wird durch operative Eingriffe, häufig Kataraktoperationen, Schaden und demzufolge Dekompensation der Endothelzellen verursacht. Das klinische Bild imponiert in vergleichbarer Form wie das der Fuchs'schen Endotheldystrophie (4, 16). Darüber hinaus kann eine DMEK indiziert sein bei sekundärer Endothelkompensation nach vorherigen Keratoplastiken, Glaukom- und Glaskörperchirurgien sowie weiteren hereditären Endotheldystrophien.

### **2.2.2 Komplikationen**

Vor allem in den ersten der DMEK folgenden Stunden kann durch Pupillarblock ein massiver Augennendruckanstieg erfolgen(24). Durch die Gastamponade in der



Vorderkammer kommt es zur mechanischen Verlegung des Kammerwinkels und zu einem Winkelblock. Schmerzen des betroffenen Auges können darauf hindeuten(25). Falls durch Lagerung des Patienten nicht zu beheben, ist es nötig, durch Parazentese Luft aus der Vorderkammer teilweise abzulassen (26-28). Eine engmaschige Kontrolle des Intraokulardruckes (IOD) ist daher in dieser Zeit unerlässlich. Zur Prophylaxe eines Pupillarblocks wird intraoperativ eine basale Iridektomie nach Ando bei sechs Uhr durchgeführt, sodass sich das Gas verteilen kann. Auch während der gesamten Dauer der Verwendung steroidhaltiger Augentropfen (AT) sind IOD-Kontrollen durchzuführen, da ein Teil der Patienten als sogenannte Steroidresponder mit einem Druckanstieg reagieren kann(26) (je nach Studie unterschiedliche Prävalenz, 3,4-6,4 % (29), 0-22 %(30), 11,6 %(31)).

Die mit etwa 10 % am häufigsten auftretende Komplikation der DMEK ist die Transplantatdehiszenz(31, 32). Durch zunehmende Resorption der in der Vorderkammer befindlichen Luft/Gas-Tamponade, kann bereits am Operationstag nach wenigen Stunden post DMEK ein derartiger Befund beobachtet werden. Periphere Ablösungen können nach dem Prinzip „watch and wait“ behandelt werden, bergen aber bei Faltenbildung ein höheres Risiko sich auszubreiten(28). Zentrale, die optische Achse beeinträchtigende Abhebungen erfordern einen Rebubbling-Eingriff, bei dem eine erneute Luftergabe in die Vorderkammer die Lamelle an das Stroma drücken soll(32). Die Schwelle, ab welchem Grad der Ablösung ein Rebubbling durchgeführt wird, variiert je nach Operateur. Wenn ein Drittel oder mehr der gesamten Transplantatfläche von der Dehiszenz betroffen ist oder sich ein Fortschreiten der Ablösung zeigt, wird aktuell die Empfehlung dazu ausgesprochen (33, 34). Bei einem geringeren Anteil kann abgewartet werden. Die Verwendung von Schwefelhexafluorid (SF<sub>6</sub>) in 10-20-prozentiger Konzentration statt reiner gefilterter Raumluft bewirkt eine langsamere Resorption des Gases, sodass das Transplantat länger an das Stroma gedrückt wird und niedrigere Rebubblingraten erzielt werden können (Rebubblingrate nach einer Woche 12,1 % (SF<sub>6</sub>) versus 29,1 % (Raumluft)(35)). Bei in der Literatur je nach Kriterien und Operateur stark variierenden Angaben zu Rebubblingraten von 2,5-23 % (26, 28, 31, 36, 37) ist im Mittel mit einer Rate von etwa 15 % zu rechnen. Trotz eines Rebubbling-Eingriffs werden langfristig gleichwertige Visus-Ergebnisse erzielt wie bei unkomplizierten Verläufen. Die postoperative Abnahme der ECD kann dadurch allerdings beschleunigt (vgl. 54 % vs. 35 % nach 6 Monaten)(36) eintreten.

Eine weitere postoperative Komplikation stellt das zystoide Makulaödem (ZMÖ) dar, auch bekannt als Irvine-Gass-Syndrom(38). Je nach Literatur wird dies bei etwa 3-12,5 % der Patienten beobachtet, mit Auftreten meist in den ersten sechs Monaten postoperativ(24, 28, 39, 40). Eine Aufklärung der Hornhaut, jedoch mit ausbleibendem Visusanstieg, gibt Hinweise darauf. Die intensiviertere Applikation steroidhaltiger AT, vor allem in den ersten Wochen postoperativ, und Förderung der Adhärenz der Patienten in der korrekten selbständigen Anwendung, stellen präventive Maßnahmen dar(38, 41). Bei Diagnose eines ZMÖ sind bis zum Abklingen eine Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika und gegebenenfalls Acetazolamid per os sowie engmaschige OCT-Kontrollen indiziert(41). Mit kurzfristigen Visusreduktionen ist in gegebenem Fall häufig zu rechnen(26, 39).

Im Falle einer vorausgegangenen Kataraktoperation mit Einbau einer hydrophilen Intraokularlinse besteht das Risiko, dass sich an dieser bei Kontakt mit der in der Vorderkammer befindlichen Luft Kalzifikationen bilden, die die Sehschärfe stark herabsetzen können(24). Dies kann einen erneuten Linsenaustausch erforderlich machen(26, 42).

Im Mittel verändert sich durch eine DMEK die Refraktion um 0,6 dpt in hyperope Richtung, was im Vergleich zu anderen Keratoplastiken eine geringe Veränderung darstellt(24, 26).

Eine Immunreaktion nach DMEK ist möglich, mit einem Auftreten von etwa 1-5 % innerhalb der ersten 5 Jahre postoperativ(24, 28, 31, 40, 43-46) jedoch unwahrscheinlicher als nach DSAEK (8-12 %) und PKP (20 %) (24, 34, 43, 44, 47). In einer längerfristigen Studie (n=57) wurde innerhalb eines 10-jährigen Beobachtungszeitraums bei 4 % der DMEK-Patienten eine Immunreaktion nachgewiesen(48). Vom Patienten selbst häufig unbemerkt, wird eine Reaktion klinisch sichtbar anhand endothelialer Präzipitate und gegebenenfalls eines Hornhautödems(24, 26). Die präventive Steroidtherapie wird im Eintreten eines solchen Falls deutlich intensiviert, sodass in den meisten Fällen eine erneute Transplantation verhindert werden kann(24, 44). Bei Non-Compliance des Patienten hinsichtlich der topischen Steroidtherapie erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung deutlich(24, 34, 44).

Auch ohne Immunreaktion kann es zu Transplantatversagen kommen (Häufigkeit 2 %(40), 3 %(43, 45), innerhalb von 5 Jahren postoperativ; 6 % innerhalb von 10 Jahren(48)). Trotz anliegender Lamelle werden Endothel-Dekompensationszeichen

klinisch sichtbar. In diesem Fall muss eine erneute Transplantation erfolgen (Re-DMEK/ DSAEK/ KPL)(28).

In einem Fallbericht von Musayeva et al. wurde eine hintere Glaskörperabhebung mit symptomatischer vitreomakulärer Traktion sechs Wochen nach erfolgter DMEK beschrieben, was verdeutlicht, dass bei Visusreduktion unklarer Ursache postoperativ nach DMEK auch der hintere Augenabschnitt kontrolliert und in Betracht gezogen werden sollte(49).

Bereits präoperativ bei der Präparation des Transplantats ist es möglich, dass Komplikationen auftreten. Es können Risse in der DM entstehen. In dieser Situation wird nach Möglichkeit versucht, diese durch geschicktes Ablösen nicht weiter zu vergrößern oder sie durch Entfernen peripherer Areale als runde Außenkante zu integrieren. Solange die DM integer bleibt, haben selbst zentral gelegene Risse langfristig keinen Effekt auf den Visus des Patienten. Eine Beschädigung der DM resultiert postoperativ als Hornhautödem an entsprechender Stelle. Dieses regeneriert sich jedoch nach einiger Zeit durch Migration angrenzender Endothelzellen (50). Durch Melaninablagerungen können sich an eingerissenen Stellen postoperativ bräunliche Konturen bilden, die aber nicht als pathologisch zu erachten sind (26).

Während der Implantation besteht das Risiko, dass der Descemet-Endothelkomplex (DEC) in falscher Ausrichtung implantiert wird (Up-Side-Down). Dies kann aus nicht hinreichendem Rollungsverhalten der Lamelle resultieren, sodass kein Rückschluss auf die Pole möglich ist. Bei starker Hornhauttrübung des Empfängers und entsprechend reduziertem Einblick besteht vermehrt die Gefahr (26).

Zur Prävention sind eine Markierung der Lamelle, Anfärben durch Trypanblau oder intraoperative OCT-Aufnahmen sinnvoll. Eine schnelle, kostengünstige und effektive Technik ist dabei die Markierung der stromalen Seite der Lamelle durch einen Braille-R-Buchstaben, wie in einer klinischen prospektiven Studie von Wasielica-Poslednik et al. beschrieben (51). Das Zeichen des Braille-R-Buchstaben wird während der Präparation durch einen mit Farbe benetzten Sinsky-Haken Punkt für Punkt vorsichtig aufgetragen. Die Ausrichtung ist somit selbst bei asymmetrischer Trepanation bei der Transplantation eindeutig zu identifizieren und kann, wenn nötig, schnell korrigiert werden (51).

Sollte es bei einer Implantation zu einer Up-Side-Down-Positionierung des Transplantats gekommen sein, kann die Ausrichtung postoperativ korrigiert werden. In einer Fallserie von Dragnea et al. konnte somit in drei von vier Fällen durch postoperative Korrektur eine Re-DMEK umgangen werden (52). In einem einzelnen Fallbericht von Mariacher et al. erweist sich diese Vorgehensweise ebenfalls als erfolgreich(53).

Eine weitere Komplikation können durch Iridektomie hervorgerufene Blutungen sein, die, wenn unstillbar, sogar zu Abbruch und Verschiebung der DMEK führen können(26).

### **2.2.3 Vorteile gegenüber anderen Therapien**

Im Vergleich zu PKP und DSAEK erfolgt bei DMEK eine deutlich schnellere Visusrehabilitation. Bereits nach Tagen bis Wochen sind Verbesserungen zu verzeichnen. Bei 75 % der Patienten ohne weitere ophthalmologische Komorbiditäten kann nach einem Jahr ein Visus von  $\geq 0,8$  Snellen erreicht werden, beim Gesamtkollektiv sind es etwa 66 %(2, 54). Auch nach mittelfristigen Zeiträumen sprechen Studien für einen weiterhin hohen und stabilen Visus (Gesamtkollektiv MW 0,18 LogMAR postoperativ nach 5 Jahren, MW 0,13 LogMAR für Kohorte ohne ophthalmologische Vorerkrankungen(40); BCVA  $\geq 0,8$  bei 82 %, BCVA  $\geq 1,0$  bei 54 % des Gesamtkollektivs(45); BCVA  $\geq 0,8$  bei 82 %(48) nach 5 Jahren). Eine längerfristige Studie mit 10-jähriger postoperativer Beobachtung (n=57) zeigt ebenfalls zufriedenstellende Ergebnisse (BCVA  $\geq 0,8$  bei 89 % des Gesamtkollektivs)(48).

Die erheblich kleinere Inzision bei DMEK von 2,5- 3,0 mm im Vergleich zu DSAEK (bis 5 mm) und PKP (ca. 25 mm) resultiert in deutlich schnellerer Wundheilung(34). Durch die mittels Lufteingabe in der Vorderkammer entstandene Endotamponade kann auf eine Naht verzichtet werden und dementsprechende Komplikationen, wie eine Fadenlockerung, entfallen.

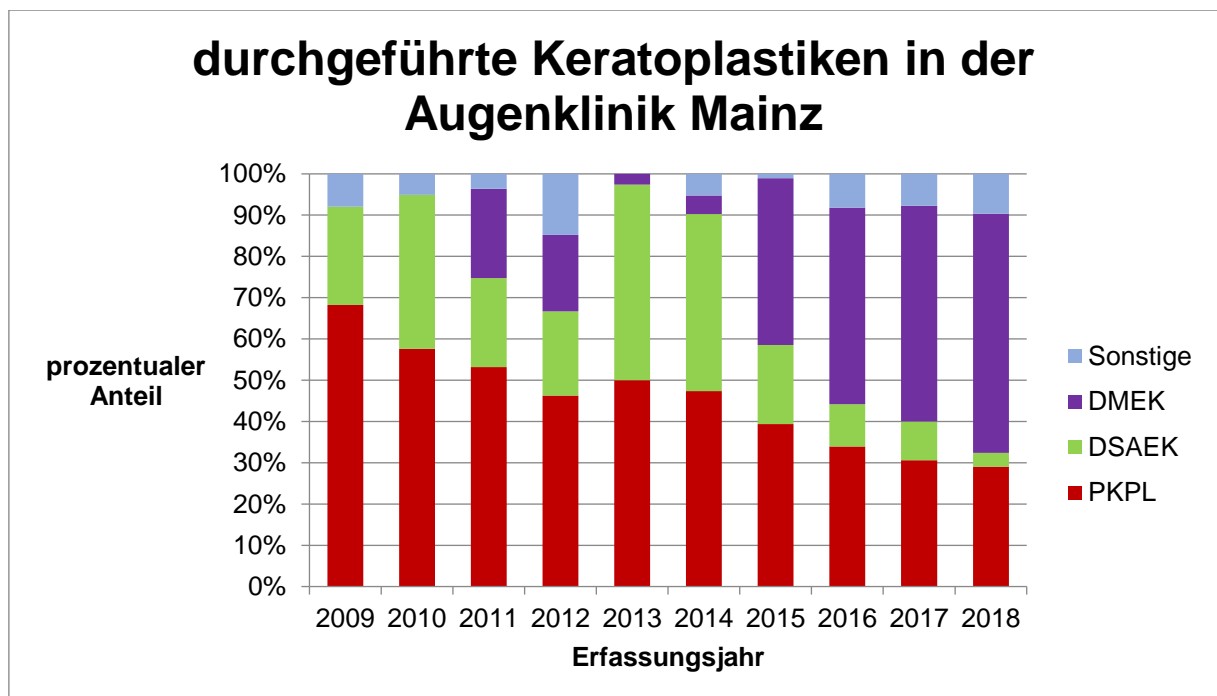
Überlagerungen des Empfänger- und Spenderstromas am Interface wie nach DSAEK sind nicht vorhanden(20, 55, 56). Das Risiko einer Transplantatabstoßung ist verglichen mit anderen Techniken gering (siehe 2.2.2 Komplikationen) (20, 44).

Der anteriore, gesunde Anteil der Cornea des Patienten und die Sensibilität bleiben erhalten und es werden nur geringe Änderungen der Refraktion induziert (26).

Insgesamt ist die DMEK hinsichtlich Outcome und Komplikationen der DSAEK überlegen(30). Die postoperativen Visusergebnisse, ECD sowie Überlebensrate der

Transplantate nach UT-DSAEK sind jedoch mit denen der DMEK vergleichbar (8, 57, 58). Die Refraktion wird nach UT-DSAEK ebenso wenig wie nach DMEK beeinflusst (57). Nach 5 Jahren wird die Überlebensrate des Transplantats nach DMEK auf etwa 83 % -97, 4 % geschätzt (31, 40, 43, 45, 46, 48), (vgl. DSAEK 78,4 % - 93 % (31, 34, 43); PKP 54,6 % - 66,5 % (31, 34)). Ergebnisse aus einer längerfristigen Studie (n=57) zeigten ein Transplantatüberleben von 79 % 10 Jahre postoperativ nach DMEK(48).

Im Jahr 2014 überstieg in Deutschland erstmals der Anteil posteriorer lamellärer Keratoplastiken den der PKP, was den Trend der darauffolgenden Jahre zu immer dünner werdenden Transplantaten, wie bei der DMEK, ankündigte(14). Auch an der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz macht sich diese Entwicklung deutlich bemerkbar, was folgendes Diagramm veranschaulicht.



**Abbildung 5 Anteil der Keratoplastiken in Mainz** Seit 2009 ist ein deutlicher Anstieg des Anteils der lamellären Keratoplastiken erkennbar, insbesondere der DMEK.

## 2.3 Hornhautspende

### 2.3.1 Aktuelle Zahlen

Im Jahr 2016 wurden 749 Hornhäute an die Hornhautbank Rheinland-Pfalz in Mainz gespendet. Bei einer Verwurfsrate von 41 %, konnten 58 % im gleichen Jahr für Transplantationen verwendet werden(59).

Im Jahr 2017 betrug die Anzahl an Hornhautspenden 717. Davon konnten 56 % für Keratoplastiken verwendet werden. Aufgrund von Qualitätsmängeln mussten 44 % verworfen werden(60).

Im Jahr 2018 wurden 766 Hornhäute gespendet mit anschließender Verwurfsrate von 34 %.

Damit ist die Anzahl der gespendeten Hornhäute in etwa konstant geblieben, was sich mit den Einschätzungen der Hornhautbank Rheinland-Pfalz bezüglich der Spendebereitschaft deckt. Die häufigsten Gründe für den Verwurf liegen mit absteigendem Vorkommen in der Messung von weniger als 1500 ECD in der Primärbegutachtung (etwa 30 % des Verwurfs), Überschreitung der maximalen Kulturdauer sowie positiver Serologie und Kontraindikationen des Spenders.

Laut Angaben der Hornhautbank Rheinland-Pfalz befinden sich dauerhaft etwa 90 Personen auf ihrer Warteliste für eine Hornhaut zur Verwendung für eine Keratoplastik, darunter etwa 50 allein in der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz (Stand 15.09.2020).

### **2.3.2 Kriterien für Entnahme und Verwendung**

Jedes Mitgliedsland der Europäischen Union verfügt über eigene Gesetze bezüglich der Hornhautspende. In Deutschland ist das Paul-Ehrlich-Institut für die Regelung zuständig(61). Mit lediglich minimalen Abweichungen der einzelnen Hornhautbanken bestehen bundesweit einheitliche Gesetze.

Während bei der Organspende das Herz-Kreislauf-System bis zur Entnahme aufrechterhalten werden muss, kann in Deutschland eine Hornhaut-Exzision bis zu 72 Stunden nach Todeseintritt, bzw. Herz-Kreislauf-Stillstand, erfolgen.

Bei Hornhäuten besteht Blutkontakt nur in peripheren Anteilen, ein Großteil der Nährstoffe sowie Sauerstoff wird aus dem Tränenfilm gewonnen. Dies bewirkt eine hohe Toleranz gegenüber Hypoxie (62).

In der Hornhautbank Rheinland-Pfalz in Mainz werden unter anderem folgende absolute Kontraindikationen der Hornhäute kontrolliert: Infektionserkrankungen (Hepatitis B und C, HIV, HTLV I/II) und Risikofaktoren dafür (langjährige Hämodialyse), systemische, virale, Pilz- oder parasitäre Infektionen, die zum Zeitpunkt der Spende nicht unter Kontrolle sind, bakterielle Septikämie mit multiresistenten Keimen wie z. B. MRSA, VRE, ESBL, MRGN, zentralnervöse Erkrankungen unklarer Genese (z. B. multiple Sklerose, amyotrophe Lateralsklerose, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson), Risiko einer Krankheitsübertragung durch

Prionen (z. B. Creutzfeld-Jakob), Empfänger von Hetero- und Xenotransplantaten (z. B. einer biologischen Herzklappe), hämatologische Neoplasien (z. B. Leukämie, Lymphom), Erkrankungen und Operationen der Hornhaut sowie Kontamination der Medien. Entsprechende Serologien und Untersuchungen werden vor Ort durchgeführt(63, 64).

Voraussetzung für die Verwendung der exzidierten Hornhaut als optisches Transplantat ist eine ECD von mehr als 2000 Zellen pro mm<sup>2</sup> (65, 66) Insgesamt darf die Kultur der organkultivierten Spenderhornhäute inklusive Entquellung maximal 34 Tage andauern(67).

### **2.3.3 Vergleiche mit EU und aktueller Literatur**

Trotz unterschiedlicher gesetzlicher Regelungen der einzelnen EU-Staaten gehört ein Großteil der europäischen sowie einige außereuropäische Hornhautbanken der European Eye Bank Association an. Diese technisch-wissenschaftliche non-profit Organisation dient dem Informationsaustausch und der Vernetzung von Hornhautbanken. Durch Erstellen von Leitlinien fungiert sie als seriöse Referenz für hohe Qualitätsstandards. Die gesetzliche Entnahmepflicht in Deutschland innerhalb von 72 Stunden stellt eine Erweiterung dar des von der European Eye Bank Association empfohlenen Zeitfensters von 48 Stunden. Die von der Hornhautbank Rheinland-Pfalz angewandten Ausschlusskriterien zur Hornhaut-Entnahme entsprechen denen der European Eye Bank Association.

In Großbritannien und den USA muss eine Entnahme der Hornhaut innerhalb von 24 Stunden post mortem erfolgen(68, 69).

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Im Zeitraum zwischen August 2016 und September 2019 wurde eine prospektive, beobachtende, klinische Kohortenstudie an der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz bewilligt. Ursprünglich war geplant, zwei Vergleichsgruppen (Operation DMEK versus PKP) gegenüberzustellen. Die Untersuchung der PKP-Kohorte wurde jedoch wegen zu geringer Anzahl durchgeführter Operationen eingestellt. Durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz wurde eine

Fallzahlplanung für einen Korrelationskoeffizient nach Pearson mit dem Fallzahlkalkulationsprogramm nQuery 5.0 vorgenommen. Eine Fallzahl von jeweils 101 Personen pro Studiengruppe wurde mittels Fisher's z-Test berechnet, um bei 80 % Power und einem Signifikanzniveau von 5 % einen Korrelationskoeffizienten von 0.85 (Alternativhypothese), gegeben der Nullhypothese eines Korrelationskoeffizienten von 0.75, nachzuweisen. Aufgrund der zu geringen Anzahl durchgeführter PKP im besagten Zeitraum, schied diese Kohorte aus und der Korrelationskoeffizient wurde von 0,75 auf 0,7 geändert. Damit wurde eine neue Fallzahl von 55 für die DMEK-Kohorte berechnet.

Als primärer und sekundärer Endpunkt wurden ECD und bestkorrigierter Visus festgelegt. Patientendaten wurden präoperativ sowie bei den Follow-Up-Untersuchungen 1 Woche, 4 Wochen, 3 Monate, 6 Monate sowie 12 Monate postoperativ erhoben. Infrage kommenden Patienten wurde Informationsmaterial ausgehändigt und sie erhielten ein persönliches Aufklärungsgespräch, bei dem Fragen und Unklarheiten angesprochen werden konnten. Alle Teilnehmer gaben vor Studieneinschluss ihre schriftliche Einwilligung zur Verwendung ihrer klinischen Daten zu wissenschaftlichen Zwecken. Ein durch die verantwortliche Studienleiterin [REDACTED] (Funktionsoberärztin der Klinik) oder den Operateur gegengezeichnetes Exemplar erhielt jeder Teilnehmer zurück. Ein Exemplar verblieb im Studienzentrum. Die Studie geht einher mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki.

### **3.2 Patientenkollektiv**

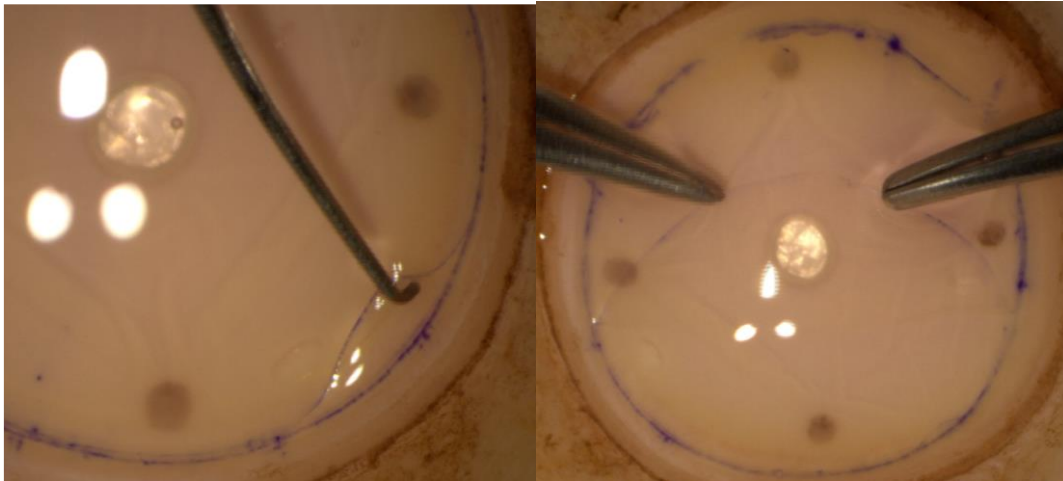
Die Einschlusskriterien waren Alter  $\geq 18$  Jahre, unabhängig von Geschlecht, Visus und Linsenstatus, mit Hornhautendothelsuffizienz (z. B. Fuchs'sche Endotheldystrophie, bullöse Keratopathie), bei denen eine primäre lamelläre Keratoplastik (DMEK) indiziert war. Ausschlusskriterien waren Indikation zur HLA-typisierten Keratoplastik, Indikation zur kombinierten DMEK mit Kataraktoperation (Tripel-Operation) sowie vorherige ophthalmologische Operationen mit Ausnahme unkomplizierter Kataraktoperationen. Die Rekrutierung erfolgte in der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz. Patienten, bei denen die Indikation einer DMEK gestellt wurde, wurden auf die Teilnahme an der Studie angesprochen.



### **3.3 Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty**

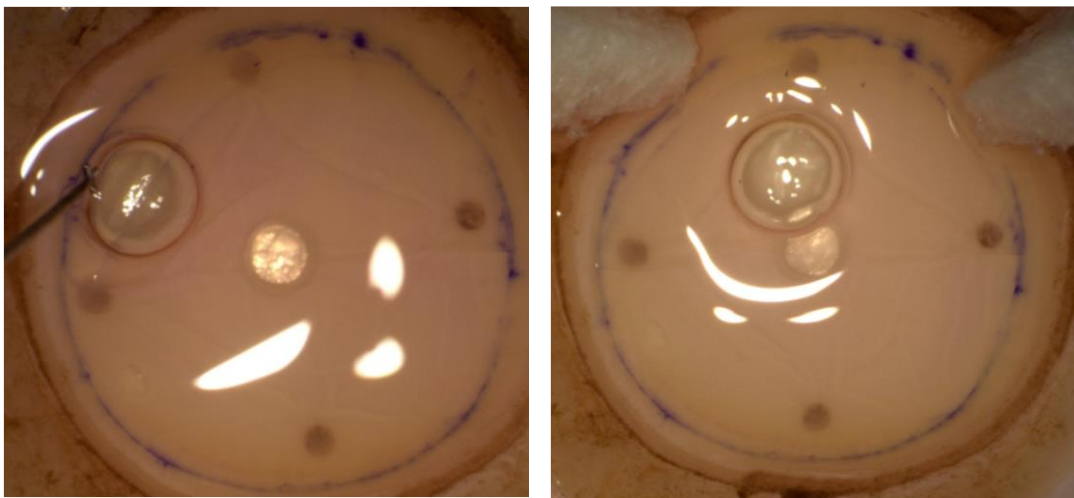
#### **3.3.1 Präparation**

Die Operationen der Studienpatienten wurden im Zeitraum von November 2016 bis September 2018 durchgeführt. Die Präparation der Spenderhornhäute sowie die Operation aller in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden durch den erfahrenen Operateur [REDACTED], an der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die Präparation der Spenderlamelle erfolgte unmittelbar vor der DMEK. Dabei wurde die Hornhaut auf der Ansaugvorrichtung des Trepens (Barron Vacuum Donor 112 Cornea Punch, Katena) fixiert und mit einer Trepanklänge, die zuvor zirkulär mit einem Stift markiert wurde von 9,5 mm Durchmesser oberflächlich eingeschnitten. Mithilfe eines Sinsky Hakens (Geuder AG, Heidelberg, Germany) wurde der DEC kreisförmig peripher vom Stroma abgelöst und mit geraden Pinzetten (Geuder) von zwei Stellen in Richtung Zentrum abgezogen. Der zentrale Anteil des DEC wurde anheftend belassen, sodass eine Lamellenseite vorsichtig umgeklappt werden konnte. Der Farbstoff Trypanblau wurde nur bei größeren, im Rahmen der Präparation aufgetretenen Einrissen verwendet. Zwischen die sich nun berührenden Endothelflächen wurde mit einer 30G Nadel, angeschlossen an eine 1 ml-Spritze, eine Luftblase gesetzt. Die freiliegende stromale Fläche wurde nach Abtrocknen mit einem Dreieckstupfer durch einen mit Farbstoff benetzten Sinsky-Haken (Secureline® skin marker) mit vier Punkten markiert, wobei drei der Punkte eine radiäre Achse bildeten und einer der Punkte rechts davon gesetzt wurde. Durch diese Markierung konnte eine Inversion des Transplantates während der Operation klar identifiziert und korrigiert werden. Nach Zurückklappen der Lamelle wurde der DEC auf die gewünschte Größe von 8,00-8,50 mm trepaniert (Barron Cornea 124 Donor Button Punch, Katena) und anschließend ins Kulturmedium überführt, wo er durch einmaligen Griff mit einer Knüpfpinzette vollständig vom Stroma abgelöst wurde.



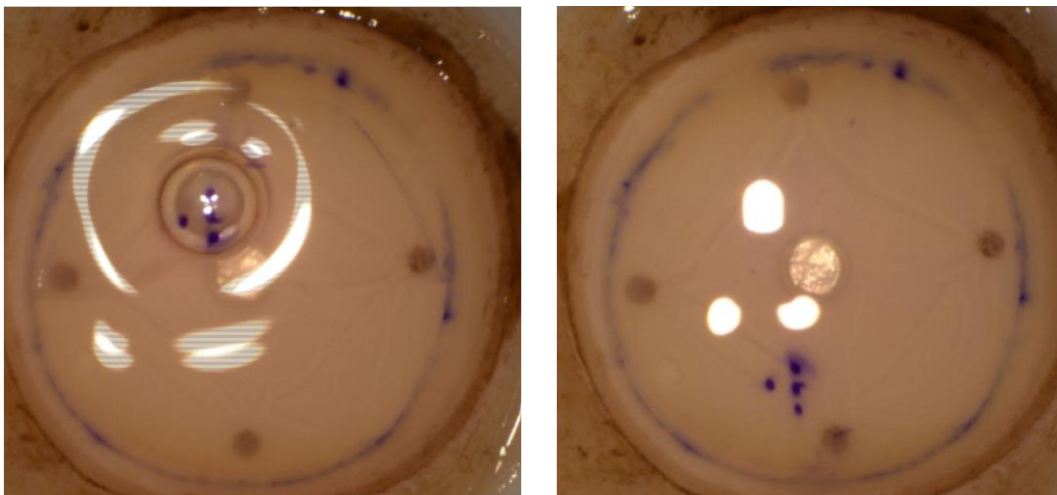
a)

b)



c)

d)



e)

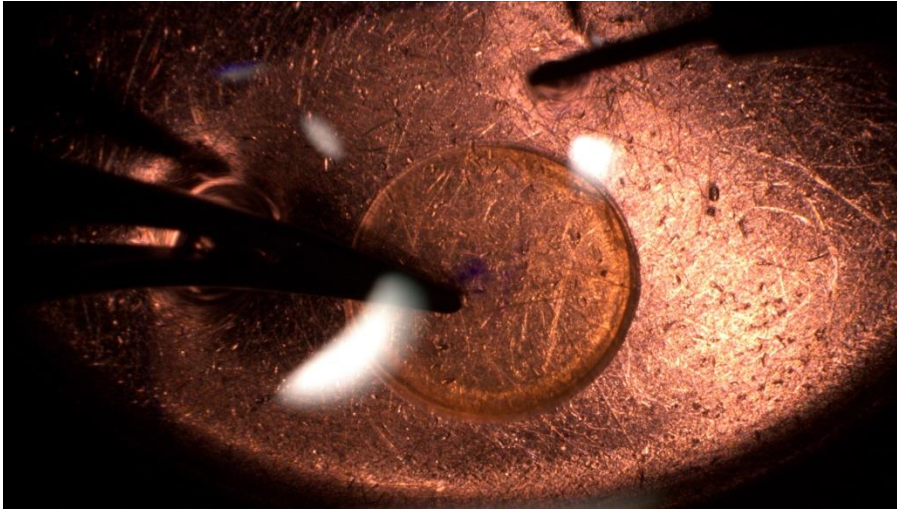
f)

**Abbildung 6 Präparation der Spenderlamelle** a) Ablösen des DEC (9,5 mm Durchmesser) kreisförmig peripher vom Stroma, b) Abziehen des DEC mit zwei geraden Pinzetten in Richtung Zentrum, c) Umklappen einer Lamellenseite und Einsetzen einer Luftblase mittels 30G Nadel, d) Abtrocknen der über der Luftblase liegenden

## Material und Methoden

---

stromalen Seite durch Dreieckstupfer, e) Markierung der abgetrockneten Fläche mit Braille-R-Letter mittels Sinsky-Haken und Farbstoff, f) Zurückklappen der Lamellenseite



**Abbildung 7 Fertigstellung der Präparation** Nach Trepanation der gewünschten Größe und Überführung ins Kulturmedium, vollständige Ablösung vom Stroma mittels Knüppelpinzette

Bei 53 der 55 Studienteilnehmer wurde die Operation unter Lokalanästhesie mit Tetracain 1 % AT durchgeführt. Bei zwei Teilnehmern erfolgte der Eingriff unter Vollnarkose. Nach erfolgter Descemetorhexis von etwa 9,00-10,00 mm Durchmesser mithilfe eines inversen Sinsky-Hakens wurde durch Eingabe von Trypanblau (Vision blue) in die Vorderkammer für ca. 30 Sekunden das Stroma auf restliche Descemet-Membran-Reste überprüft und diese, falls nötig, entfernt. Anschließend wurde der DEC über eine Kartusche durch eine Inzision in die Vorderkammer überführt. Durch vorsichtiges Berühren der Cornea oder Zugabe von Luftblasen entfaltete sich die Lamelle und konnte positioniert werden. Nach Kontrolle der korrekten Ausrichtung wurde Luft mit einem Anteil von 10 % Schwefelhexafluorid (SF<sub>6</sub>) in die Vorderkammer injiziert, um das Transplantat gegen das Stroma des Empfängers zu drücken. Im Falle einer inversen Ausrichtung wurde das Transplantat durch Spülung mit isotonischer Salzlösung (*engl.* balanced salt solution) in die richtige Richtung gewendet und dann mit dem Gasgemisch gegen das Stroma gedrückt.

### 3.3.2 Nachsorge

Zur Nachsorge wurden die Patienten in der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz bis zum zweiten postoperativen Tag stationär aufgenommen. Sie wurden angehalten, nach der Operation drei Stunden ausschließlich Rückenlagerung einzunehmen und die Position anschließend an diesem Tag nur zum Toilettengang

und zum Essen kurz zu verlassen. Die erste IOD-Kontrolle und Spaltlampenuntersuchung erfolgte postoperativ nach drei Stunden. Bei regelrechtem Befund wurde am Folgetag erneut kontrolliert und ein Hornhaut-OCT durchgeführt. Während der ersten zwei Wochen postoperativ sollten stündlich Dexamethason (0,1 %)-AT (DEXA EDO®) angewendet und anschließend auf 6 Anwendungen pro Tag reduziert werden. Diese intensivierete topische Steroidtherapie diente der Prophylaxe eines Makulaödems. Die Patienten wurden angehalten, nach monatlicher Reduktion um eine Anwendung bis auf eine Anwendung pro Tag, die topische Steroidtherapie mindestens über ein Jahr konstant fortzuführen, um einer Immunreaktion entgegenzuwirken. Zur Infektionsprophylaxe wurden während der ersten Woche postoperativ Ofloxacin-AT verordnet (Floxal EDO®). Zur Befeuchtung des Auges wurden Tränenersatzmittel (z.B. Vidisept EDO®) nach Bedarf empfohlen. Die Relevanz der Compliance, insbesondere bezogen auf die topischen Steroide, wurde betont.

### **3.4 Spender-Hornhäute**

Die Bereitstellung der Spenderhornhäute und deren Daten erfolgte durch die Hornhautbank des Landes Rheinland-Pfalz in Mainz. Folgende Daten wurden über die Spender bzw. Spenderhornhäute erhoben: Geschlecht, Alter, Linsenstatus, Todesursache, Diagnosen des Spenders, ECD und Anteil nekrotischer Zellen des Transplantats, Zeit zwischen dem Todeszeitpunkt und dem Transfer der Hornhaut in das Kulturmedium sowie Dauer der Lagerung im Kulturmedium vor der Transplantation.

Die Hornhäute wurden durch die Hornhautbank Rheinland-Pfalz nach Protokoll prozessiert, aufbewahrt und versandt. Dabei wurden zwei Medien verwendet. Medium I diente der Aufbewahrung (Biochrom GmbH; Culture Medium I; Artikelnummer F 9016) (70) bei 34 +/- 1°Celsius im Brutschrank. Medium II (Biochrom GmbH; Culture Medium II; Artikelnummer F 9017) fungierte als Entquell- und Transportmedium. Der Versand erfolgte bei Zimmertemperatur, maximal zwischen 10 und 40°Celsius (66).

### **3.5 Ophthalmologische Untersuchungen**

Präoperativ sowie bei jeder Follow-Up-Untersuchung wurden die gleichen klinischen Untersuchungen auf gleiche Weise durchgeführt. Allgemein-, Medikamenten-, vor allem AT, sowie ophthalmologische Anamnese wurden erhoben. Präoperative

ophthalmologische und allgemeine Vorerkrankungen, vor allem Diabetes, wurden festgehalten sowie Komplikationen im postoperativen Verlauf dokumentiert. Das Auftreten von ZMÖ, diabetischer Retinopathie, AMD, Glaukom oder Durchführung eines Rebubbleings wurde bei jeder Untersuchung ausgeschlossen oder bei Auftreten dokumentiert. Es erfolgte eine Spaltlampenuntersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts in Mydriasis sowie eine Augeninnendruckmessung durch Applanationstonometrie nach Goldmann bzw. palpatorischer IOD-Einschätzung. Die Refraktion wurde mithilfe des Autorefraktometers „AR 360 A“ von Nidek gemessen und es erfolgte ein Sehtest. Die Angabe des bestkorrigierten Fernvisus (BCVA) erfolgte als Dezimalzahl. OCT-Aufnahmen (Heidelberg Engineering, Spectralis, Tracking Laser Tomographie, Software Version 6.3.4) der Hornhaut und Makula wurden präoperativ und bei jedem Follow-Up angefertigt und somit Makuladicke sowie Anlage des Transplantats beurteilt. Die Anlage wurde klassifiziert in fünf Kategorien: 1. Transplantat anliegend, 2.  $\leq \frac{1}{4}$  nicht anliegend, 3.  $> \frac{1}{4} \leq \frac{1}{2}$  nicht anliegend, 4.  $> \frac{1}{2} \leq \frac{3}{4}$  nicht anliegend, 5. Transplantat komplett gelöst. Die zentrale Hornhautdicke (CCT) wurde mittels Pentacam-Aufnahmen (Oculus, Wetzlar, Deutschland) bestimmt. Die Endothelzellzahlmessung und deren Dichteberechnung erfolgten durch ein Mikroskop (SP-3000P; Topcon, Tokyo, Japan) und entsprechende Software (IMAGEnet 2000 Endothelial Cell Analysis).

### **3.6 Statistische Analyse**

Zur Dokumentation wurden Prüfbögen erstellt und die klinischen Daten der Studienteilnehmer in SPSS- und Excel-Tabellen übertragen. Der Umgang mit den Daten erfolgte komplett anonymisiert und vertraulich. Den Patienten wurde die entsprechende Spender-Hornhaut zugeordnet und die anonymisierten Daten der Spender wurden hinzugefügt. Zur statistischen Analyse wurde das Programm RStudio verwendet. Durch das Matching von Spender-Hornhaut und Empfänger wurden Assoziationen für bestimmte Eigenschaften der Spender und der postoperativen ECD der Patientenhornhaut ermittelt. Als Test wurde eine quantile Regression univariat und multivariabel durchgeführt.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Deskription des Patientenkollektivs**

In die Studie eingeschlossen wurden 55 Augen von 42 Patienten (19 männlich (34,5 %), 36 weiblich (65,5 %)). 13 Patienten sind dementsprechend mit beiden Augen in der Studie aufgeführt. Von den 55 Augen sind 30 rechts und 25 links. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer zum Operationszeitpunkt war 69,7 Jahre, mit einer Standardabweichung von 11,6 Jahren, Minimum 40,6 Jahre, Maximum 86,9 Jahre. Die Diagnose, die die Indikation zur Durchführung der DMEK stellte, waren bei 54 Augen Fuchs'sche Endotheldystrophie und bei einem Auge pseudophake bullöse Keratopathie. Insgesamt waren 48 der 55 Augen pseudophak und 7 phak. Bei 6 Augen bzw. 4 Patienten wurde die Diagnose einer Map-Dot-Fingerprint-Endotheldystrophie gestellt. Von 55 Augen waren 12 von Teilnehmern, die an Diabetes erkrankt waren, jedoch alle ohne diabetische Retinopathie/Makulopathie. 7 Augen von 6 Patienten waren betroffen von einer trockenen AMD und 4 Augen von 3 Patienten von einem Glaukom.

Aus Gründen wie Versterben (2 Studienteilnehmer), Krankheit, keine Möglichkeit der Betreuung Angehöriger, Nichterscheinen zum Termin oder sonstiger Ursachen konnten nicht alle Daten zu den jeweiligen Follow-Up-Untersuchungen erhoben werden. Die präoperative Untersuchung wurde durchgeführt bei 55 Augen, eine Woche postoperativ bei 54 Augen, vier Wochen postoperativ bei 54 Augen, drei Monate postoperativ bei 53 Augen, sechs Monate postoperativ bei 52 Augen und zwölf Monate postoperativ bei 49 Augen. Durch Kontaktaufnahme zu niedergelassenen Augenärzten der Studienteilnehmer wurde versucht, fehlende Daten nachzutragen. Das Einverständnis der Teilnehmer wurde zuvor eingeholt.

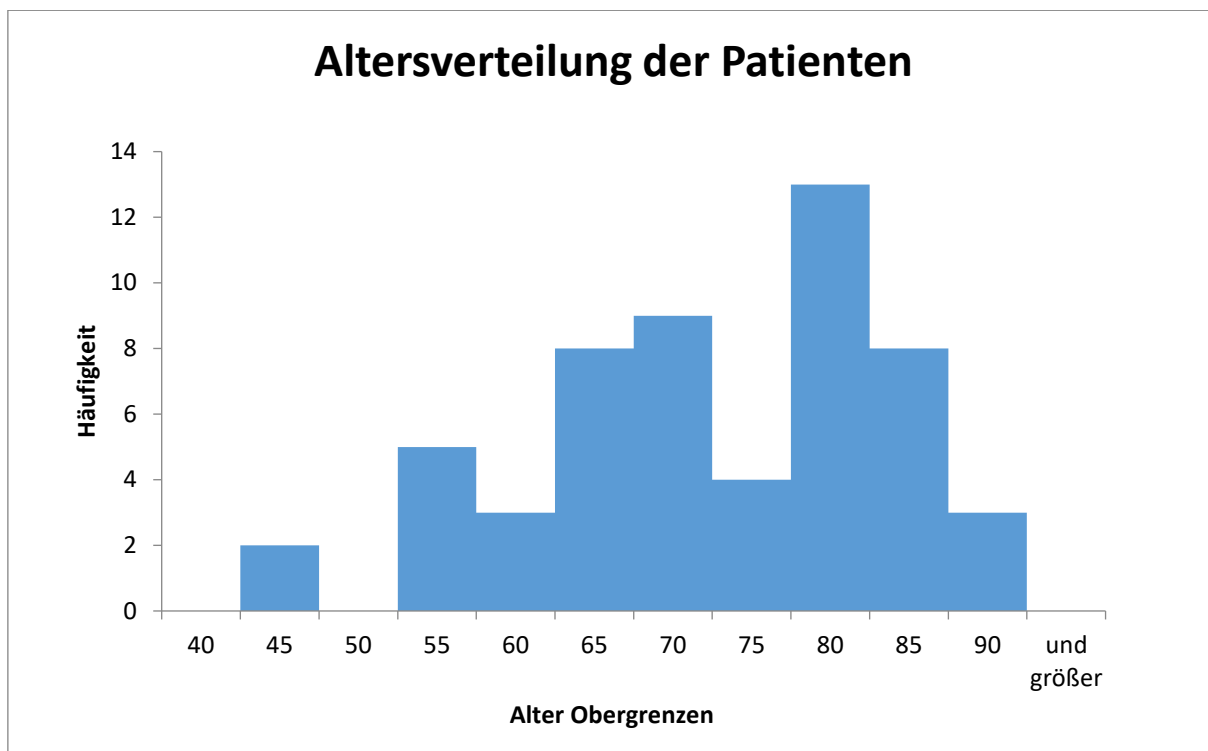


Abbildung 8 Altersverteilung des Patientenkollektivs zum Operationszeitpunkt

#### 4.2 Endothelzellzahl

Bei jeder Follow-Up-Untersuchung wurde die ECD der Hornhaut bestimmt. Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Hornhäute des Spender- und Patientenkollektivs wurden berechnet und in nachfolgender Tabelle 1 zum jeweiligen Zeitpunkt dargestellt. Präoperativ waren beim Patientenkollektiv keine Endothelzellen im Mikroskop erkennbar, da durch Voranschreiten der Erkrankung der Großteil bereits degeneriert war. Dementsprechend war die ECD nicht zu berechnen bzw. muss als null angenommen werden.

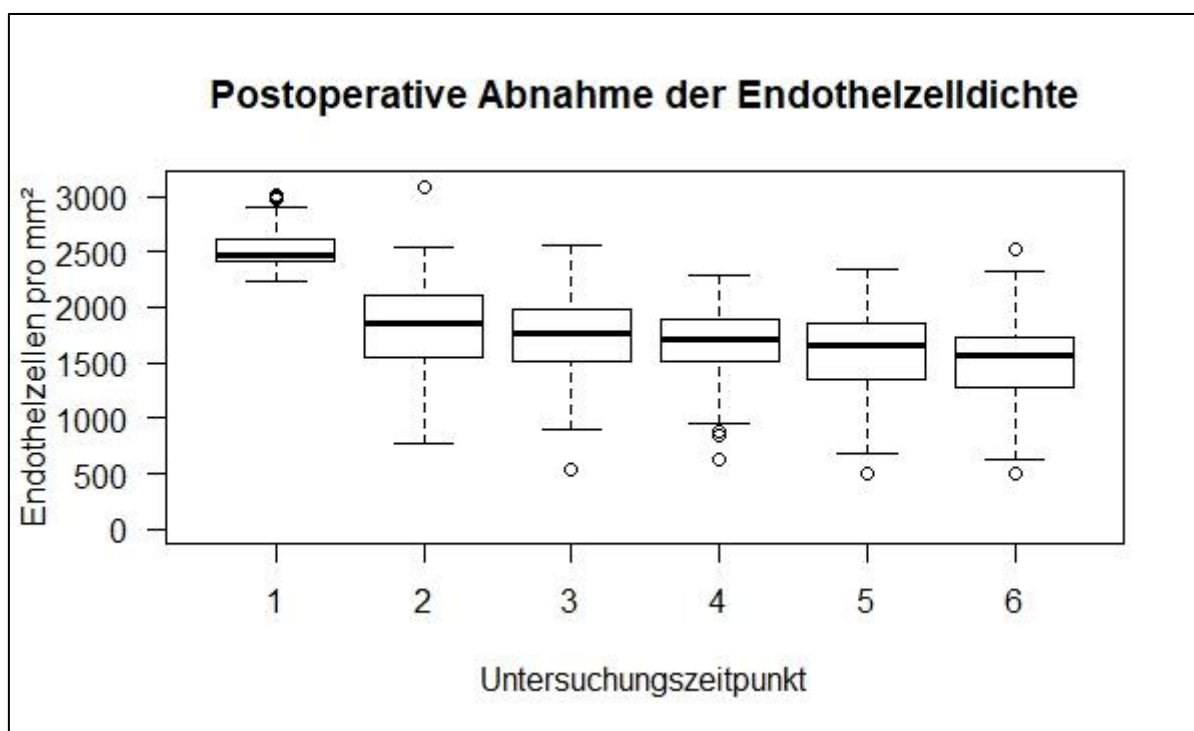
	Transplantat	1 Woche	4 Wochen	3 Monate	6 Monate	12 Monate
MD	2528,0	1806,3	1708,6	1636,2	1575,7	1469,0
SD	188,0	467,2	378,2	367,0	410,2	427,6
Min	2242	775	530	630	500	508

## Ergebnisse

Max	3013	3079	2558	2284	2351	2531
-----	------	------	------	------	------	------

**Tabelle 1 Mittelwert (MD), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) der ECD Zellen pro mm<sup>2</sup>, präoperativ bei den Spender-Hornhäuten bestimmt, sowie postoperativ beim Patientenkollektiv erhoben**

Die Diskrepanz zwischen einigen Werten, beispielsweise dem geringeren Wert des Maximums der ECD der Transplantate präoperativ als eine Woche postoperativ, ist durch unterschiedliche Messgeräte und Messweisen in der Hornhautbank im Gegensatz zur Poliklinik der Augenklinik zu erklären.



**Abbildung 9 Boxplots der ECD** Zeitpunkt 1 stellt die ECD des Transplantats präoperativ dar, Zeitpunkt 2-6 postoperativ,  $p < 0,00001$  für 6 und 12 Monate postoperativ

Nach 6 Monaten beträgt die Abnahme der ECD der Hornhäute im Patientenkollektiv 35,3 % und nach 12 Monaten 41,9 %.

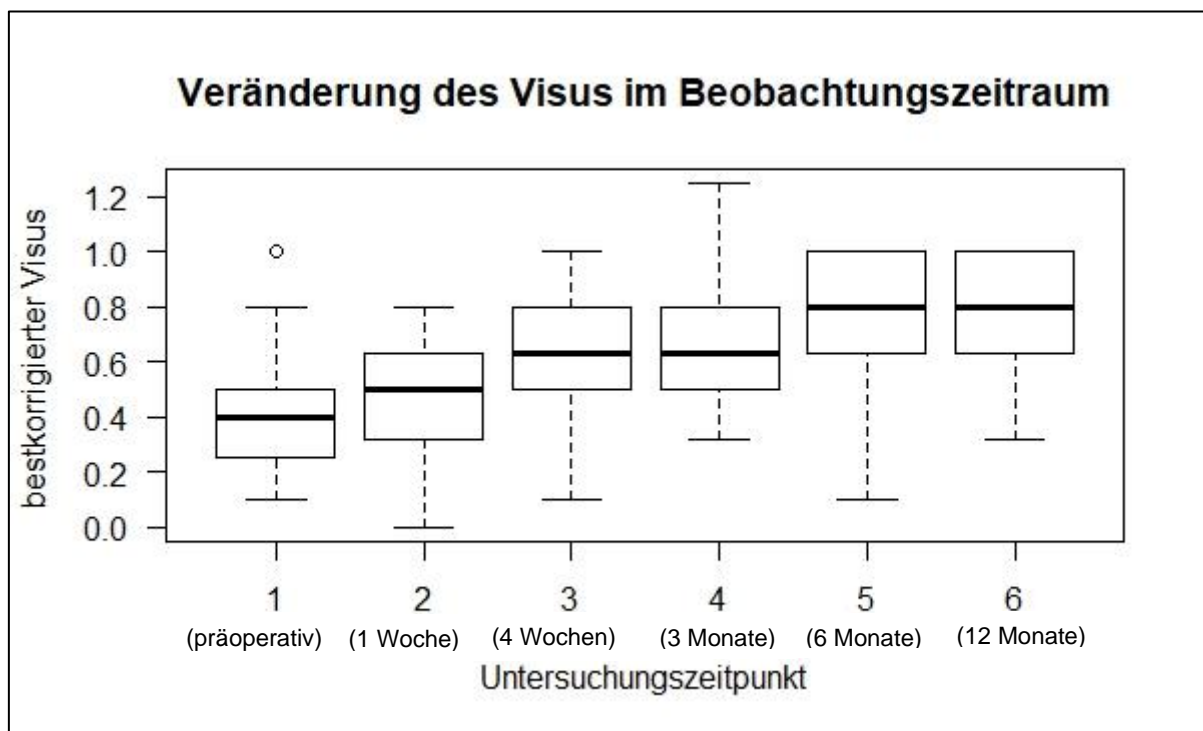
### 4.3 Visus

Bei jeder Follow-Up-Untersuchung wurde ein Sehtest durchgeführt, um die beste korrigierte Sehschärfe zu bestimmen. Die Angabe des Visus erfolgte als Dezimalzahl. In nachfolgender Tabelle und Diagramm sind die Daten zu jedem Untersuchungszeitpunkt zusammengefasst. Für 6 und 12 Monate postoperativ liegt der p-Wert nach geclustertem gepaarten Wilcoxon-Test  $< 0,00001$ .



	Präoperativ	1 Woche	4 Wochen	3 Monate	6 Monate	12 Monate
MD	0.40	0,47	0,65	0,68	0,75	0,80
SD	0,21	0,21	0,23	0,22	0,21	0,18
Min	0,10	0,00	0,10	0,32	0,10	0,32
Max	1,00	0,80	1,00	1,25	1,00	1,00

**Tabelle 2 Mittelwert (MD), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) des Visus** zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt



**Abbildung 10 Boxplots des Visus** zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt 1) präoperativ, 2) nach einer Woche, 3) nach 4 Wochen, 4) nach 3 Monaten, 5) nach 6 Monaten, 6) nach 12 Monaten

Bei jeder Follow-Up-Untersuchung wurden OCT-Aufnahmen der Hornhaut und der Makula durchgeführt. Dabei wurde die Dicke der Makula mittels Heidelberg Engineering Spectralis® Tracking Laser Tomographie Software (Version 6.3.4) gemessen und das Auftreten eines ZMÖ, trockener AMD und sonstiger

## Ergebnisse

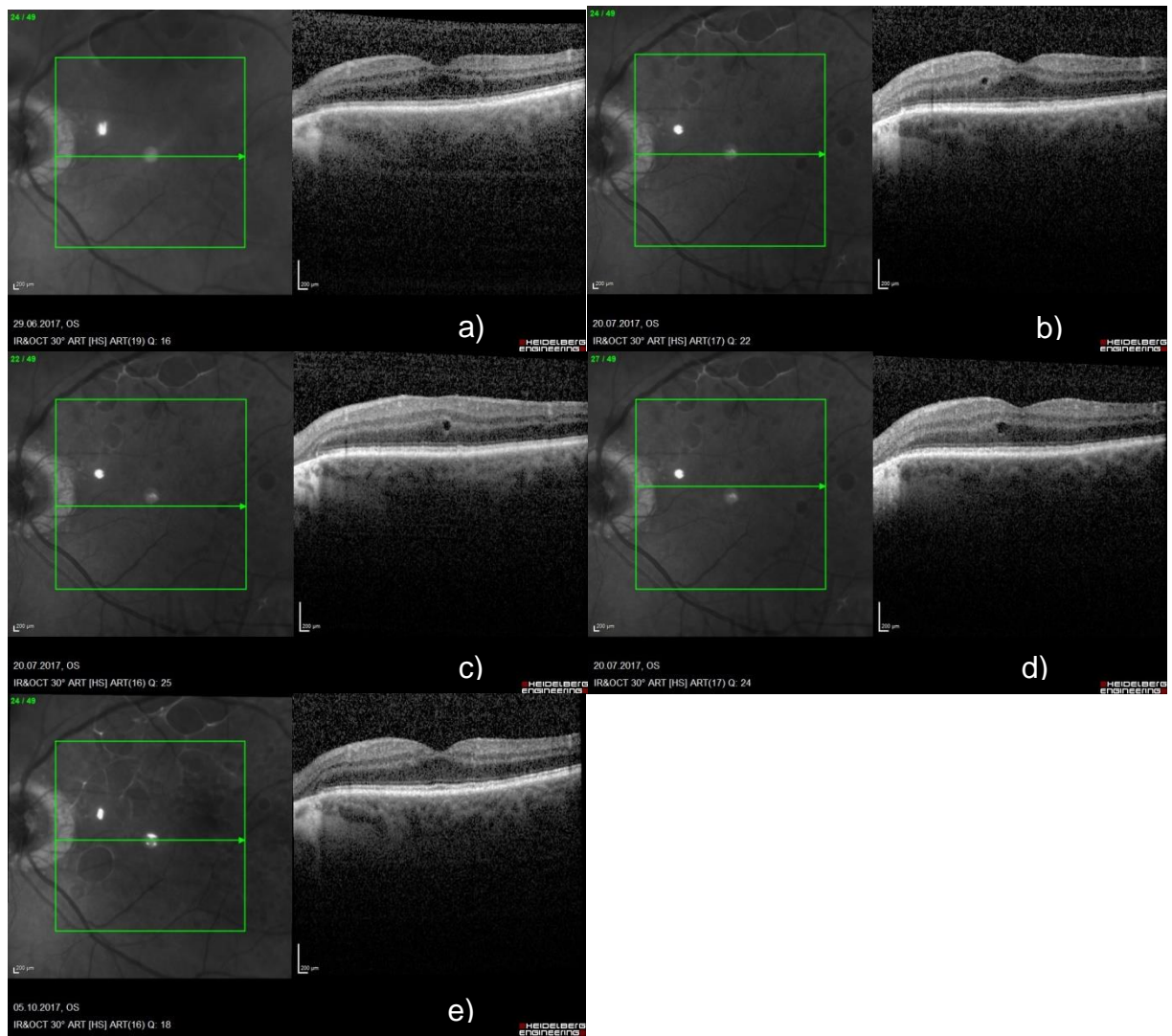
Erkrankungen ausgeschlossen. Bei einem Studienteilnehmer wurde am zweiten postoperativen Tag ein ZMÖ diagnostiziert (siehe 4.7 Komplikationen). Der Mittelwert der Makuladicke aller in die Studie eingeschlossenen Augen blieb annähernd konstant über den Beobachtungszeitraum.

	präoperativ	1 Woche	4 Wochen	3 Monate	6 Monate	12 Monate
MD	281,3	287,8	287,4	283,0	282,9	279,6
SD	24,91	61,32	40,92	29,71	30,27	27,24
Min	233	234	237	232	239	233
Max	354	593	493	377	414	360

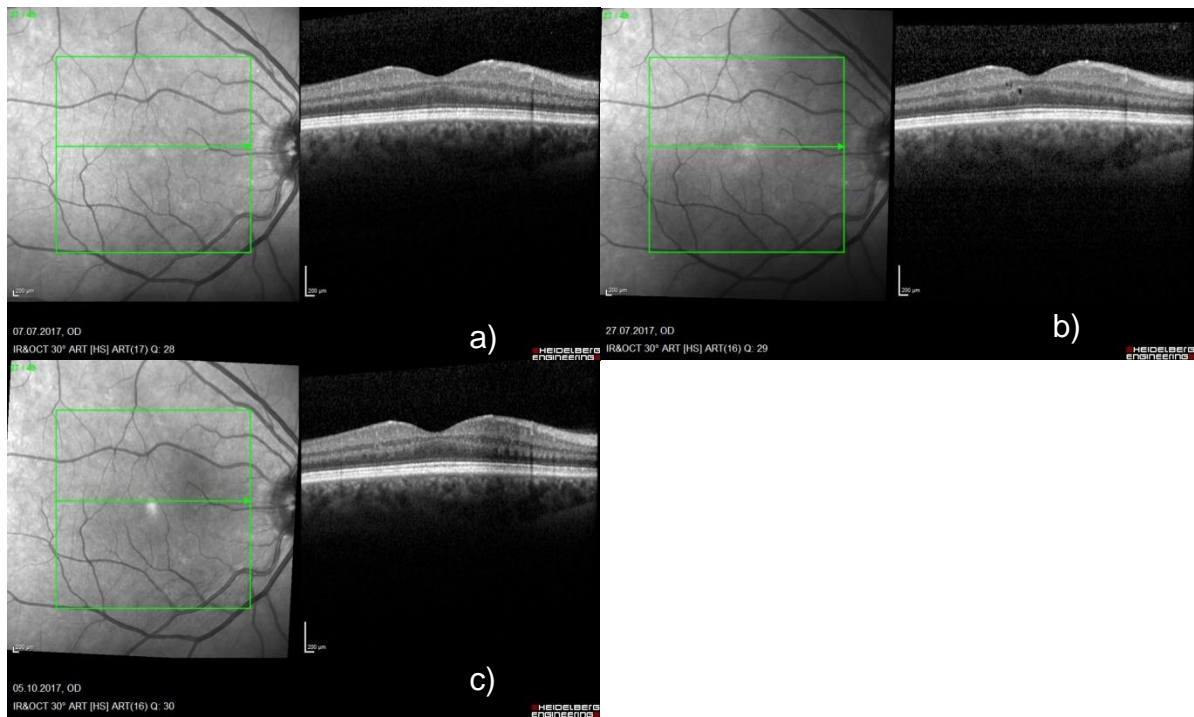
**Tabelle 3 Mittelwert (MD), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der Makuladicke** zum jeweiligen Zeitpunkt postoperativ, gemessen in  $\mu\text{m}$

Bei drei Patienten waren postoperativ im Makula-OCT intraretinale Zysten zu erkennen. Bei zwei Patienten waren sie lediglich bei der Follow-Up-Untersuchung 4 Wochen postoperativ nachweisbar, bei weiteren Kontrollen hatten sie sich zurückgebildet (Patient 1: Visus 0,4, Makuladicke  $360\mu\text{m}$ , Patient 2: Visus 0,8, Makuladicke  $295\mu\text{m}$ ). Bei einem Patienten (Patient 3) (bekannter Diabetes Mellitus Typ II) waren ab einer Woche postoperativ bis 6 Monate postoperativ intraretinale Zysten nachweisbar (jeweils zu Follow-Up-Untersuchungen 2-5: Visus: 0,8; 0,5; 1,25; 1,00; Makuladicke in  $\mu\text{m}$ : 282, 280, 278, 270). Sie bildeten sich selbständig zurück, sodass bei der 12-Monats-Kontrolle postoperativ keine Zysten mehr nachweisbar waren. Eine Indikation zur Behandlung der Zysten wurde bei keinem der drei Patienten gestellt.

## Ergebnisse

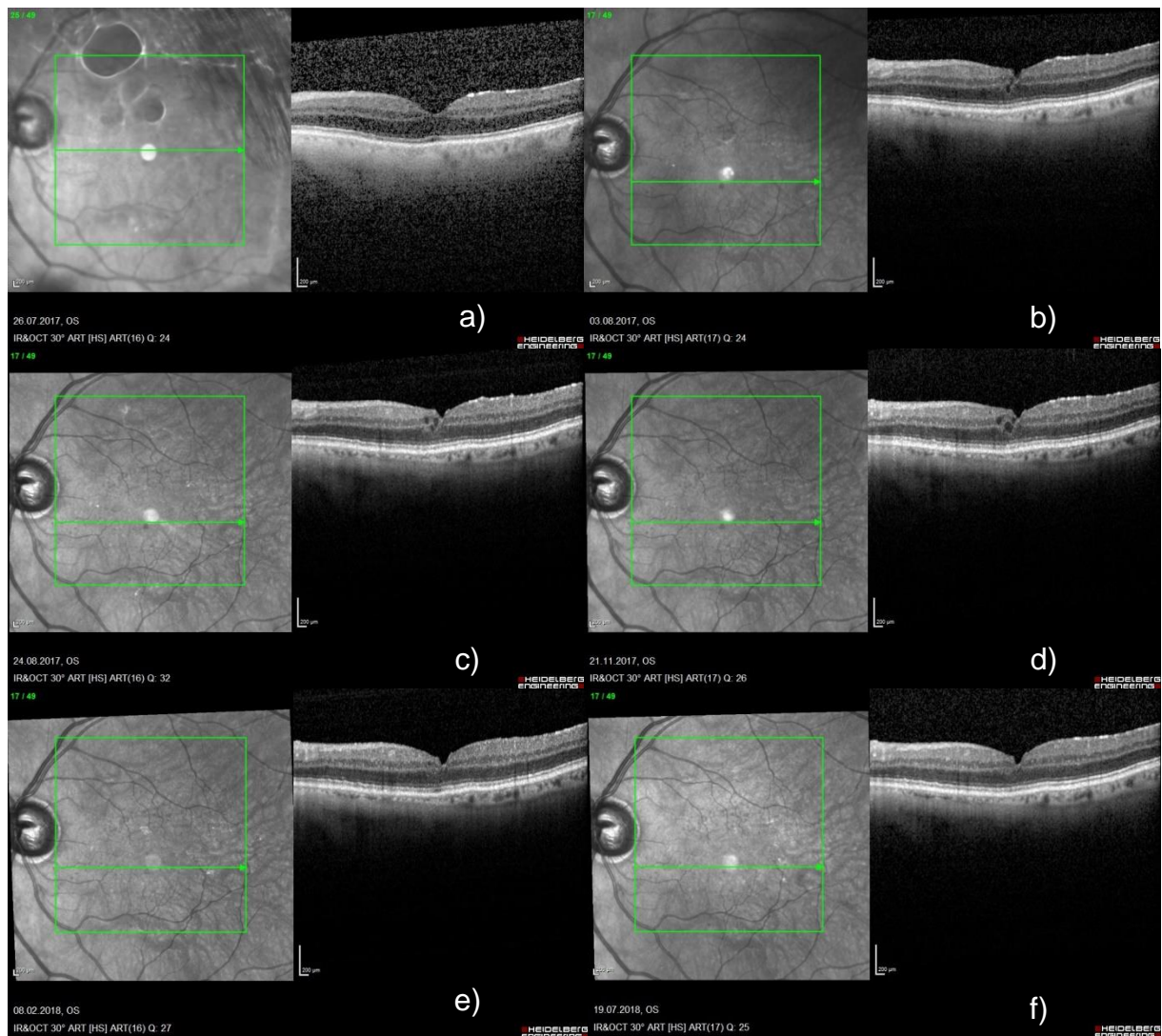


**Abbildung 11 Makula-OCT Patient 1, intraretinale Zysten** a) 1 Woche postoperativ, b-d) 4 Wochen postoperativ, e) 3 Monate postoperativ



**Abbildung 12 Makula-OCT Patient 2** a) 1 Woche postoperativ, b) 4 Wochen postoperativ mit kleinen Zysten, c) 3 Monate postoperativ

## Ergebnisse



**Abbildung 13 Makula-OCT Patient 3** a-f) alle Untersuchungszeitpunkte, b-f) Makulaschichtforamen erkennbar

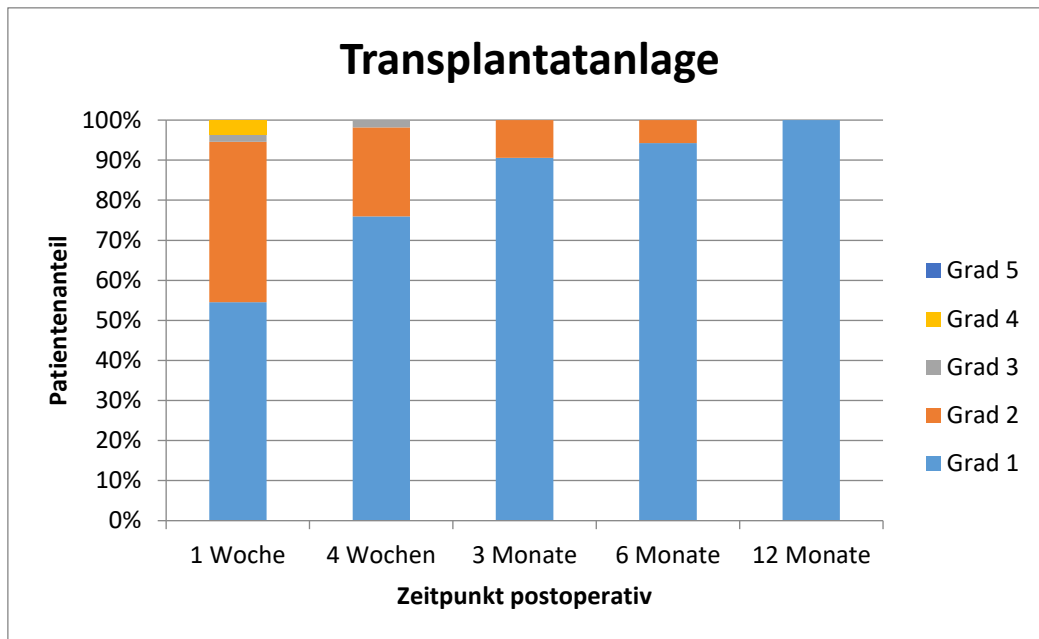
In den OCT-Bildern der Hornhaut wurde die Anlage des Transplantats beurteilt, um die potenzielle Notwendigkeit eines Rebubbleing-Eingriffs einzuschätzen. Bei vier Studienteilnehmern wurde ein Rebubbleing-Eingriff durchgeführt (siehe 4.7. Komplikationen). Die eingeteilten Grade der Transplantatanlage wurden jedem Patienten zugewiesen (1. Transplantat anliegend, 2.  $\leq \frac{1}{4}$  nicht anliegend, 3.  $> \frac{1}{4}$ , aber  $\leq \frac{1}{2}$  nicht anliegend, 4.  $> \frac{1}{2}$ , aber  $\leq \frac{3}{4}$  nicht anliegend, 5. Transplantat komplett gelöst). Die folgende Tabelle beschreibt die Anzahl der Augen zum jeweiligen Zeitpunkt mit dem Grad der Anlage. 12 Monate postoperativ war bei allen Patienten eine komplette Transplantatanlage nachweisbar.

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
1 Woche	30	22	1	2	0

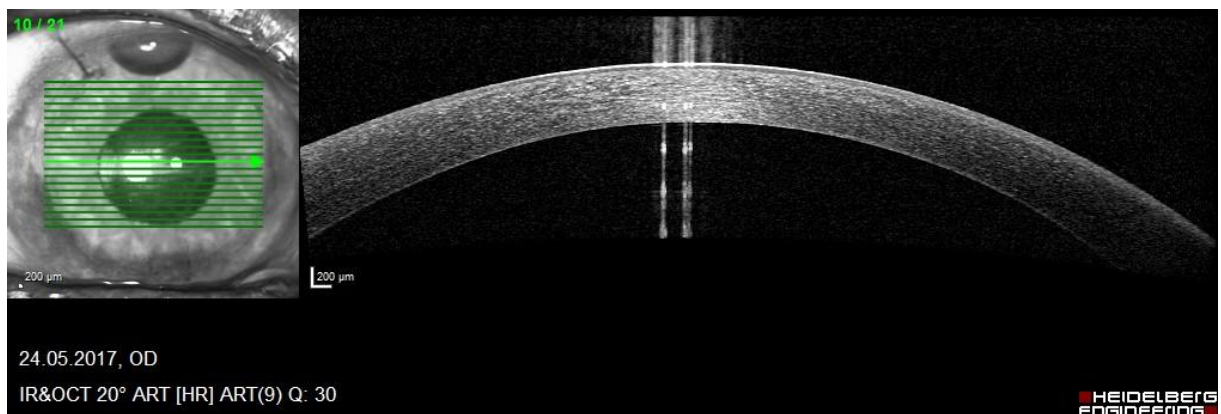
## Ergebnisse

4 Wochen	41	12	1	0	0
3 Monate	48	5	0	0	0
6 Monate	49	3	0	0	0
12 Monate	49	0	0	0	0

**Tabelle 4 Transplantatanlage postoperativ** Anzahl der Augen mit jeweiligem Grad der Transplantatanlage



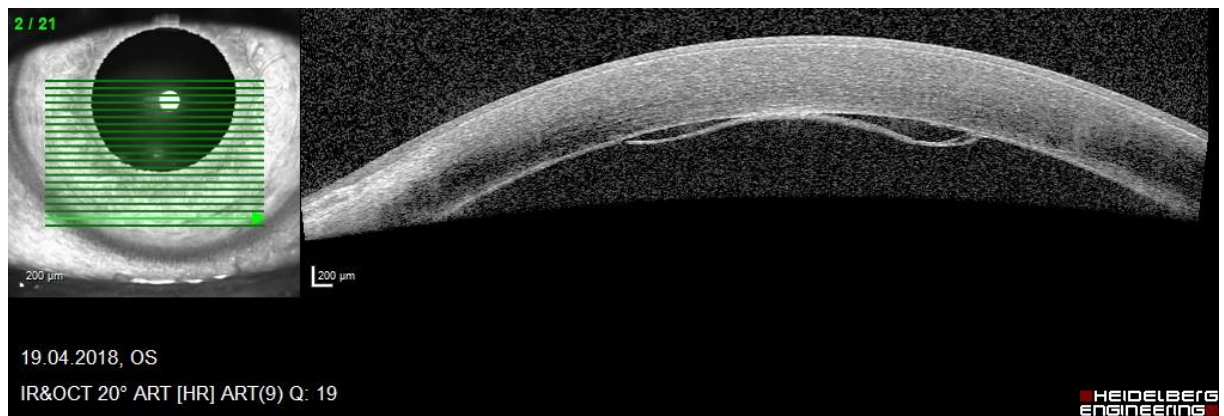
**Abbildung 14 Transplantatanlage postoperativ**



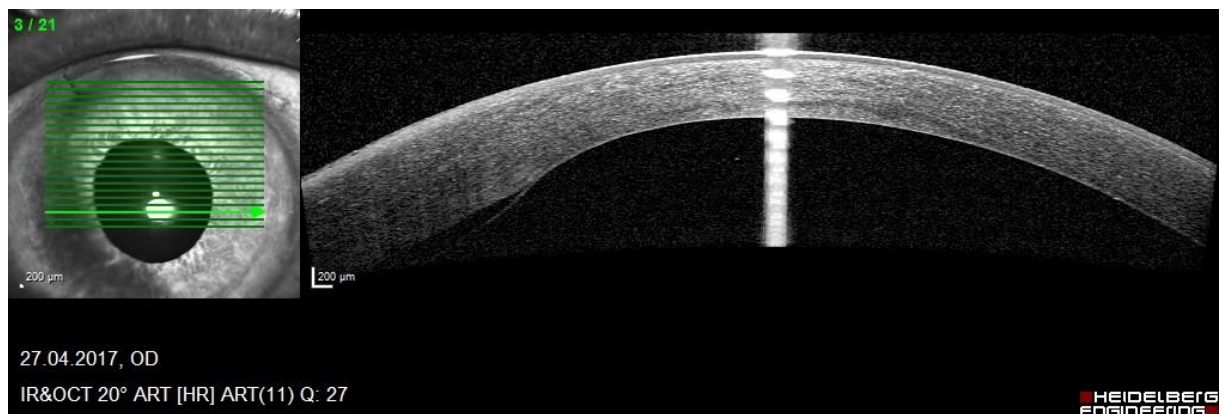
**Abbildung 15 Transplantatanlage Grad 1** Hornhaut-OCT eines Studienauges 1 Woche postoperativ, Transplantat vollständig anliegend



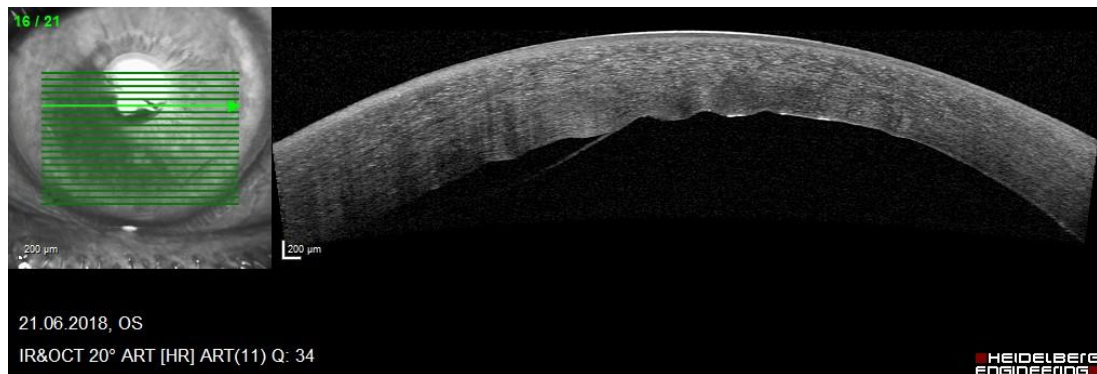
## Ergebnisse



**Abbildung 16 Transplantatanlage Grad 2** Hornhaut-OCT eines Studienauges 4 Wochen postoperativ, periphere Ablösungen erkennbar



**Abbildung 17 Transplantatanlage Grad 3** Hornhaut-OCT eines Studienauges 2 Wochen postoperativ, die Ablösung liegt außerhalb der Sehachse (Verschattung im Bereich der Ablösung), Rebubbling im Anschluss erfolgt



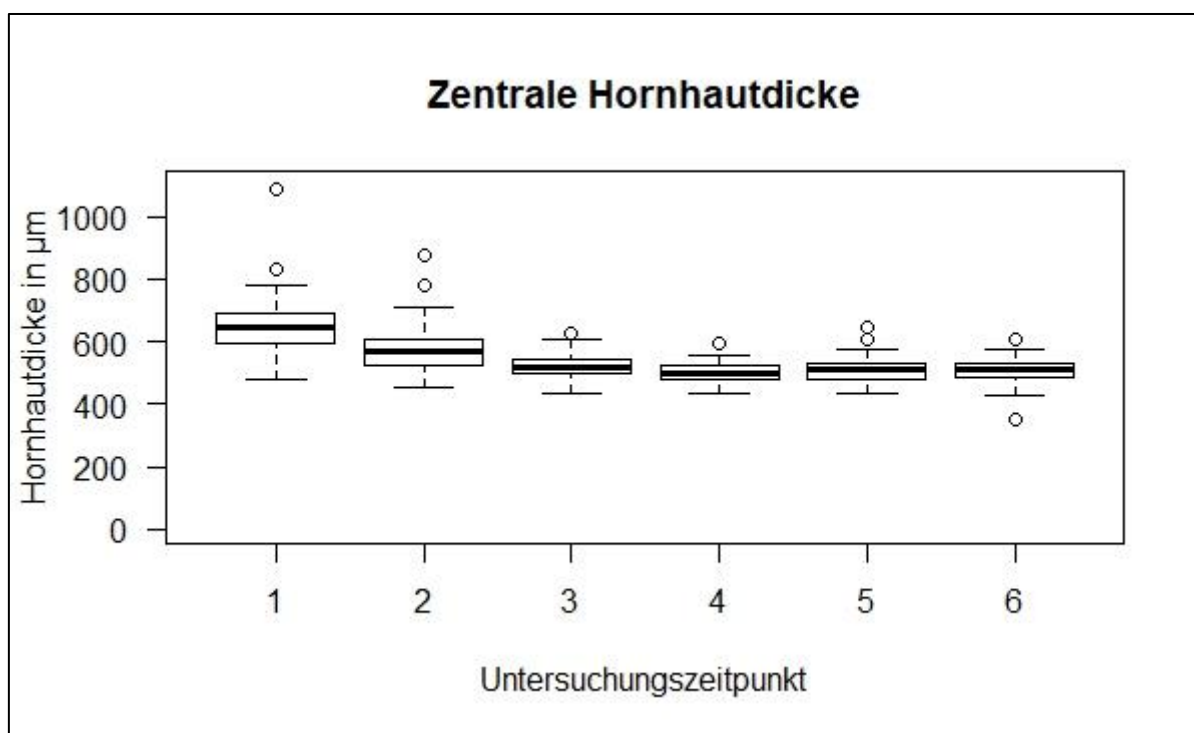
**Abbildung 18 Transplantatanlage Grad 4** Hornhaut-OCT eines Studienauges 1 Woche postoperativ, abgelöster DEC verläuft über große Anteile und liegt in der Sehachse, Rebubbling anschließend erfolgt

### 4.4 Pentacam

Durch Pentacam-Aufnahmen wurde präoperativ und bei jeder Follow-Up-Untersuchung die zentrale Hornhautdicke gemessen. Nachfolgende Tabelle und Boxplots zeigen die Werte des gesamten Patientenkollektivs zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten. Nach geclustertem Wilcoxon-Test liegt der p-Wert von präoperativ zu 6 und 12 Monaten  $< 0,00001$ .

	präoperativ	1 Woche	4 Wochen	3 Monate	6 Monate	12 Monate
MD	650	574	520	503	508	509
SD	92,1	78,4	41,2	31,0	39,5	40,2
Min	479	456	431	434	434	352
Max	1085	876	629	596	644	608

**Tabelle 5** Mittelwert (MD), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) der zentralen Hornhautdicke gemessen in  $\mu\text{m}$  zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt



**Abbildung 19** Boxplots der zentralen Hornhautdicke gemessen in  $\mu\text{m}$  zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt. Die postoperative Abnahme des Hornhautödems wird statistisch signifikant ( $p < 0,00001$ )

#### 4.5 Augeninnendruck

Der Augeninnendruck wurde bei jeder Follow-Up-Untersuchung gemessen durch Applanationstonometrie nach Goldmann bzw. palpatorischer IOD-Einschätzung. In nachfolgender Tabelle ist der Mittelwert zu jedem Untersuchungszeitpunkt im Gesamtpatientenkollektiv dargestellt:



	Präoperativ	1 Woche	4 Wochen	3 Monate	6 Monate	12 Monate
MD	14,1	13,2	13,6	13,4	13,7	14,3
SD	2,7	3,6	3,3	2,8	2,4	3,1
Min	8	8	8	8	9	8
Max	20	30	24	19	18	26

**Tabelle 6 Mittelwert (MD), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) des Augeninnendrucks** in mmHg im Gesamtpatientenkollektiv zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt

Bei vier der 55 in die Studie eingeschlossenen Augen von drei Patienten bestand bereits präoperativ die Diagnose eines Glaukoms. Der Mittelwert des Augeninnendrucks unterschied sich nur in geringem Maße vom Gesamtkollektiv (IOD in mmHg zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten: 13,0; 15,5; 13,0; 13,5; 11,3; 15,0). Weder prä-, noch postoperativ wurde eine drucksenkende Therapie benötigt.

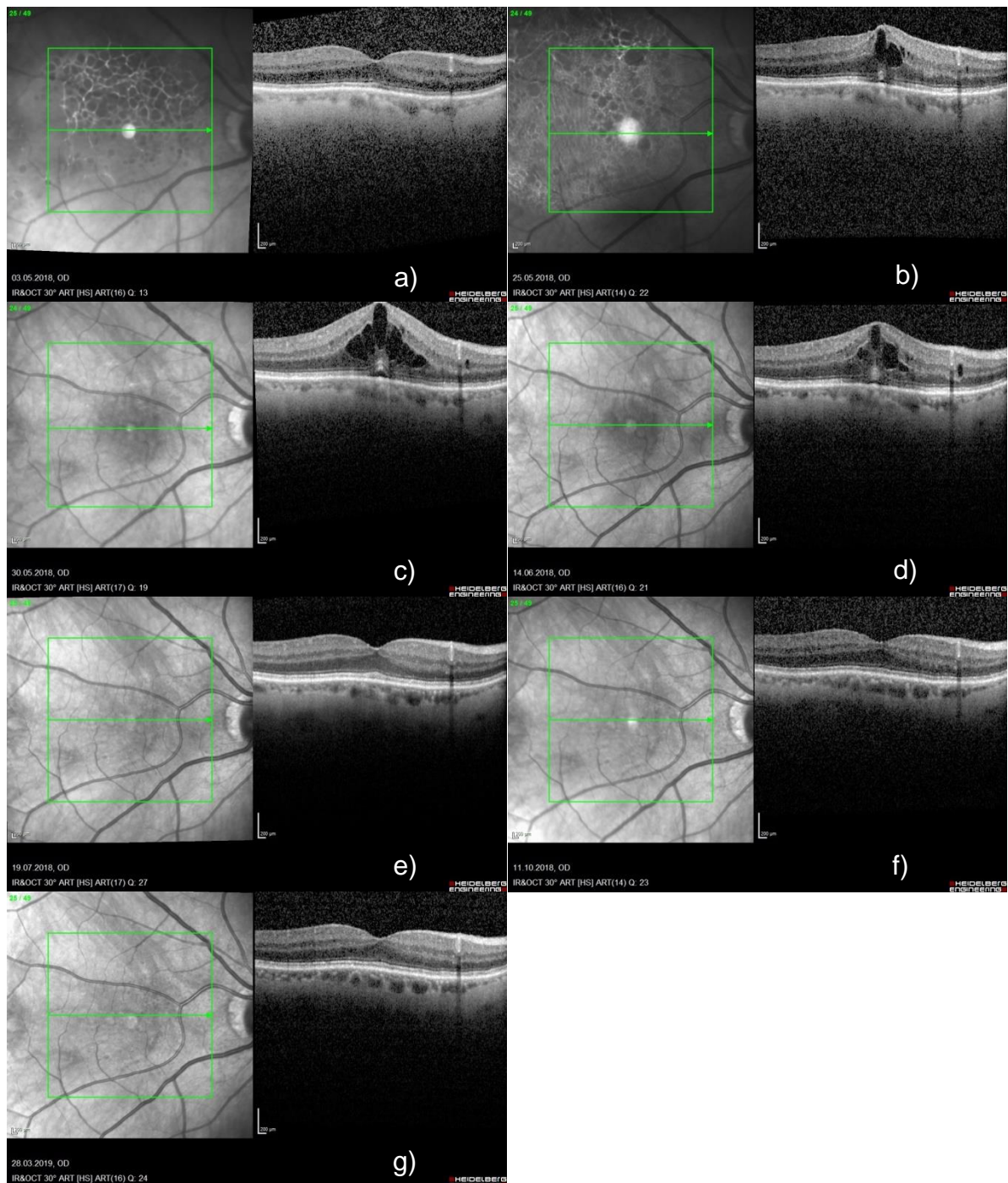
#### 4.6 Komplikationen

Bei 4 Augen (7,3 %) bzw. 4 Patienten (2 männlich, 2 weiblich) von 55 in der Studie aufgeführten Augen wurde postoperativ ein Rebubbleing-Eingriff durchgeführt. Bei 2 Augen fand der Eingriff innerhalb der ersten Woche postoperativ und bei 2 Augen zwischen einer und vier Wochen postoperativ statt. Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag zum Operationszeitpunkt bei 72,1 Jahren (58,8; 75,8; 76; 77,7 Jahre jeweils). Drei Augen waren pseudophak, ein Auge phak. Bei zwei Augen wurde direkt nach dem Rebubbleing eine vollständige Transplantatanlage erreicht, bei einem Auge nach 3 Monaten postoperativ und bei einem Auge 6 Monate postoperativ. Bei einem Patienten war zum Operationszeitpunkt eine trockene AMD bekannt. Die drei anderen Patienten hatten keine weiteren ophthalmologischen Vorerkrankungen oder Diabetes. Die ECD nach 6 und 12 Monaten lag im Mittelwert bei 1628,75 und 1470,67 pro mm<sup>2</sup>. Bei einem der vier Patienten konnten keine Daten 12 Monate postoperativ erhoben werden. Der Visus lag nach 6 und 12 Monaten bei 0,91 (0,63 und dreimal 1,0) und 0,81 (0,63; 0,8; 1,0). Das Alter der Hornhautspender lag im Mittelwert bei 69,6 Jahren (57; 56,5; 86; 79) und die ECD der Transplantate bei 2494,75 (2479, 2537, 2463, 2500) pro mm<sup>2</sup>. Der durchschnittliche ECD-Verlust beträgt damit nach 6 und 12 Monaten 34,71 % und 40,71 % (vergleiche jeweils 35,3 % und 41,9 % im Gesamtpatientenkollektiv).

## Ergebnisse

---

Bei einem Patienten (weiblich, 85 Jahre bei Operation, keine ophthalmologischen Vorerkrankungen bekannt) entwickelte sich nach DMEK ein ZMÖ am rechten Auge. Ab dem zweiten postoperativen Tag war dies im Makula-OCT erkennbar mit einer Makuladicke von 459  $\mu\text{m}$ . Das ein Jahr zuvor operierte linke Auge blieb frei von postoperativen Komplikationen. Bei der Follow-Up-Untersuchung nach einer Woche bestand ein Visus von 0,2 (präoperativ: Visus 0,1; Makuladicke 309  $\mu\text{m}$ ). Die Makuladicke betrug zu dem Zeitpunkt 593  $\mu\text{m}$ . Das Transplantat entsprach einem regelrechten postoperativen Befund. Laut Angaben der Patientin hatte sie die Steroid-AT den Anordnungen nach korrekt verwendet. Als Therapie wurden Ketorolac-AT vier Mal täglich und Acetazolamid 125 mg zweimal täglich per os verordnet. Bei der Follow-Up-Untersuchung nach 4 Wochen war der Befund leicht zurückgegangen mit einer Makuladicke von 493  $\mu\text{m}$ , erkennbar in der Makula-OCT-Aufnahme. Es bestand ein Visus von 0,25. Die Therapie der verordneten Medikamente wurde fortgeführt. Bei der Follow-Up-Untersuchung 3 Monate postoperativ hatte sich das ZMÖ zurückgebildet bei einer Makuladicke von 328  $\mu\text{m}$  und einem Visus von 0,4, sodass die Ketorolac-AT und Acetazolamid abgesetzt wurden. Die Befunde der 6- und 12-Monats-Kontrollen entsprachen einem regelrechten postoperativen Verlauf mit einem Visus von 0,8 und 1,00 und einer Makuladicke von 414 und 303  $\mu\text{m}$  (vergleiche Gesamtpatientenkollektiv: Mittelwert des Visus jeweils 0,4; 0,47; 0,65; 0,68; 0,75 und 0,8). Mit dem Auftreten eines ZMÖ bei einem von 55 operierten Augen besteht in dieser Studie eine Makulaödem-Rate von 1,82 %.



**Abbildung 20 Makula-OCT-Aufnahmen im postoperativen Verlauf** a) präoperativ, b) 2 Tage postoperativ, c) 1 Woche postoperativ, d) 4 Wochen postoperativ, e) 3 Monate postoperativ, f) 6 Monate postoperativ, g) 12 Monate postoperativ; b-d) ZMO deutlich erkennbar, Maximum bei c)

#### 4.7 Deskription des Spenderkollektivs

Die Hornhäute wurden durch die Hornhautbank des Landes Rheinland-Pfalz in Mainz zur Verfügung gestellt, wobei ein Transplantat aus der Gewebebank Mecklenburg-Vorpommern und zwei aus den Niederlanden importiert wurden. 23 Hornhäute waren von weiblichen, 32 von männlichen Hornhautspendern. Zum Todeszeitpunkt war das Durchschnittsalter der Spender 71,33 Jahre mit einer Standardabweichung von

## Ergebnisse

10,49 Jahren, Minimum 35,63 Jahre, Maximum 89,86 Jahre. 43 Hornhäute stammten von phaken, 12 von pseudophaken Augen. Folgende Todesursachen und Diagnosen waren bei den Spendern aufgeführt: kardiovaskulär: 12 Spender, maligne Erkrankungen: 34 Spender, Sepsis: 4 Spender, andere Todesursachen: 14 Spender. Eine erfolglose Reanimation erfolgte bei 2 Spendern. Bei 25 Augen erfolgte die Exzision nach weniger als 24 Stunden, bei 23 Augen nach 24 bis maximal 48 Stunden und bei 7 Augen nach 48 bis maximal 72 Stunden. In Tabelle 7 sind weitere Charakteristika der Spenderhornhäute aufgeführt.

	Zeit zwischen Tod und Exzision der Hornhaut in Stunden	Mittelwert der ECD der Hornhäute bei letzter Messung vor DMEK pro mm <sup>2</sup>	Anteil der Nekrose in Prozent	Dauer der Lagerung im Kulturmedium zwischen Exzision und Präparation in Tagen
MD	30,34	2528	1,82	16,27
SD	16,11	186,58	1,19	4,04
Min	8,7	2242	0	10
Max	72,8	3013	5,00	27

*Tabelle 7 Eigenschaften der Spenderhornhäute präoperativ*

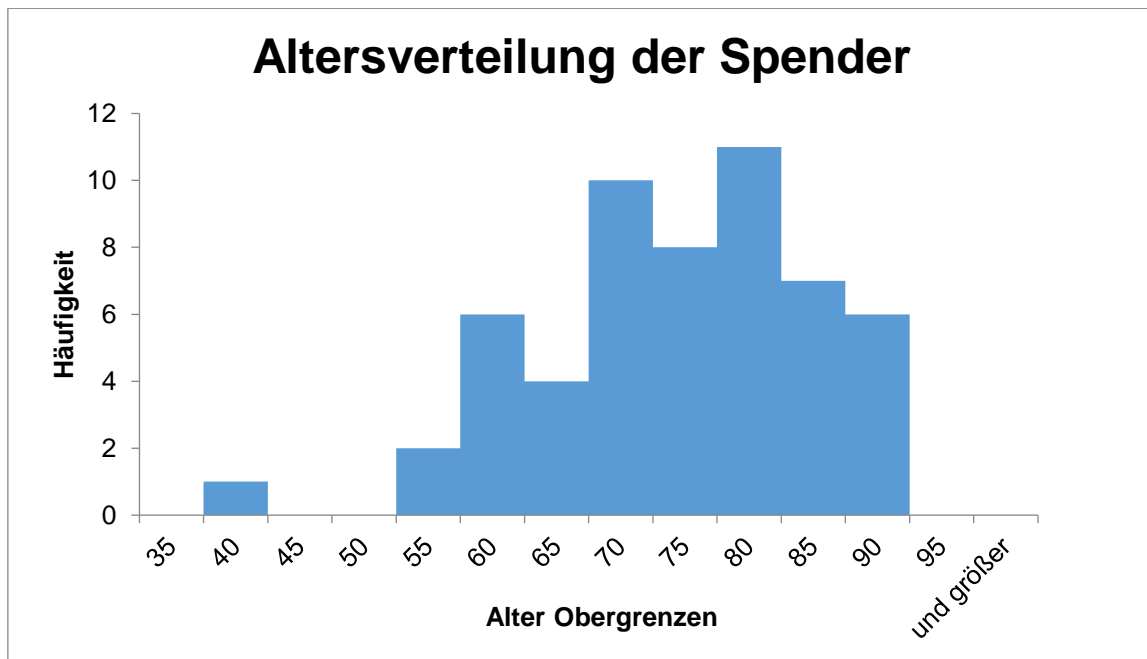


Abbildung 21 Histogramm zur Altersverteilung des Spenderkollektivs zum Todeszeitpunkt

#### 4.8 Assoziation zwischen der postoperativen Endothelzellzahl des Patienten und den Eigenschaften der Spender-Hornhäute

Zur Berücksichtigung des Einschlusses von zwei Augen eines Studienteilnehmers wurde eine quantile Regression durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen 8 und 9 dargestellt. In der linken Spalte sind verschiedene Eigenschaften des Transplantats bzw. Spenders dargestellt und in Klammern der Wert, auf den sich der Schätzer in der zweiten Spalte für die ECD 6 Monate postoperativ und in der vierten Spalte 12 Monate postoperativ bezieht. Dies soll anhand eines Beispiels von Tabelle 8, Zeile 3, verdeutlicht werden. Ein positiver Schätzer von 60 ( $p$ -Wert = 0,026) bezogen auf die ECD des Transplantats pro 100 Zellen, bedeutet, dass postoperativ nach 6 Monaten statistisch 60 Zellen mehr bei der ECD zu messen sind pro 100 Zellen bei der ECD des Transplantats präoperativ. Eine hohe ECD der Spenderhornhaut präoperativ spiegelt sich somit im Ergebnis der ECD 6 Monate postoperativ wider bzw. umso größer die ECD präoperativ, desto größer ist die ECD postoperativ nach 6 Monaten. Dieses Ergebnis ist in diesem Beispiel statistisch signifikant ( $p = 0,026$ ). Pro 100 Zellen der ECD des Transplantats ist 12 Monate postoperativ statistisch signifikant eine um 91 Zellen größere ECD zu messen.

## Ergebnisse

	6 Monate postoperativ		12 Monate postoperativ	
	Schätzer	p-Wert	Schätzer	p-Wert
ECD Transplantat (pro 100 Zellen)	60	0,026	91	0,0002
Entnahmezeit (pro Stunde)	-1,6	0,58	-4,9	0,17
Spenderalter (pro Jahr)	-16	0,0005	-18	0,00001
Linsenstatus (pseudophak)	-291	0,013	-223	0,036

**Tabelle 8** Quantile Regression mittels mixed-model effects, univariat

In der univariaten Analyse (Tabelle 8) zeigt sich für die postoperativen ECD des Patienten nach 6 und 12 Monaten eine statistisch signifikante positive Assoziation mit der präoperativen ECD des Transplantats (siehe Beispiel) und eine statistisch signifikante negative Assoziation mit dem Spenderalter bei Todeszeitpunkt und dem Linsenstatus des Spenders. Pro zusätzliches Lebensjahr des Spenders ist die ECD 6 bzw 12 Monate postoperativ statistisch um 16 bzw. 18 Zellen geringer. Ein pseudophaker Linsenstatus des Spenders führt statistisch zu einer um 291 bzw. 223 Zellen geringeren ECD nach 6 bzw. 12 Monaten. Für die Entnahmezeit besteht keine statistisch signifikante Assoziation.

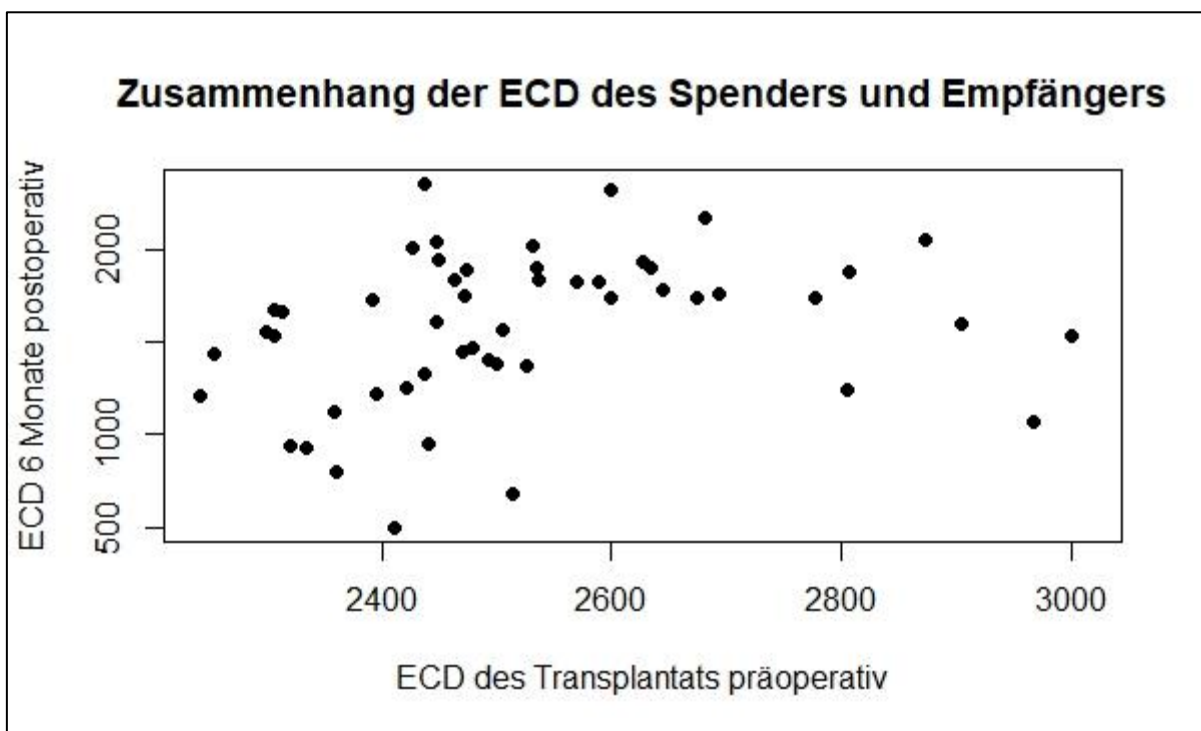
	6 Monate postoperativ		12 Monate postoperativ	
	Schätzer	p-Wert	Schätzer	p-Wert
ECD Transplantat pro 100 Zellen	41	0,08	72	0,004
Entnahmezeit pro Stunde	-2	0,50	-2	0,54
Spenderalter pro Jahr	-12/Jahr	0,005	-16	0,0003
Linsenstatus (pseudophak)	-35	0,76	-136	0,34

**Tabelle 9** Quantile Regression mittels mixed-model effects, multivariabel

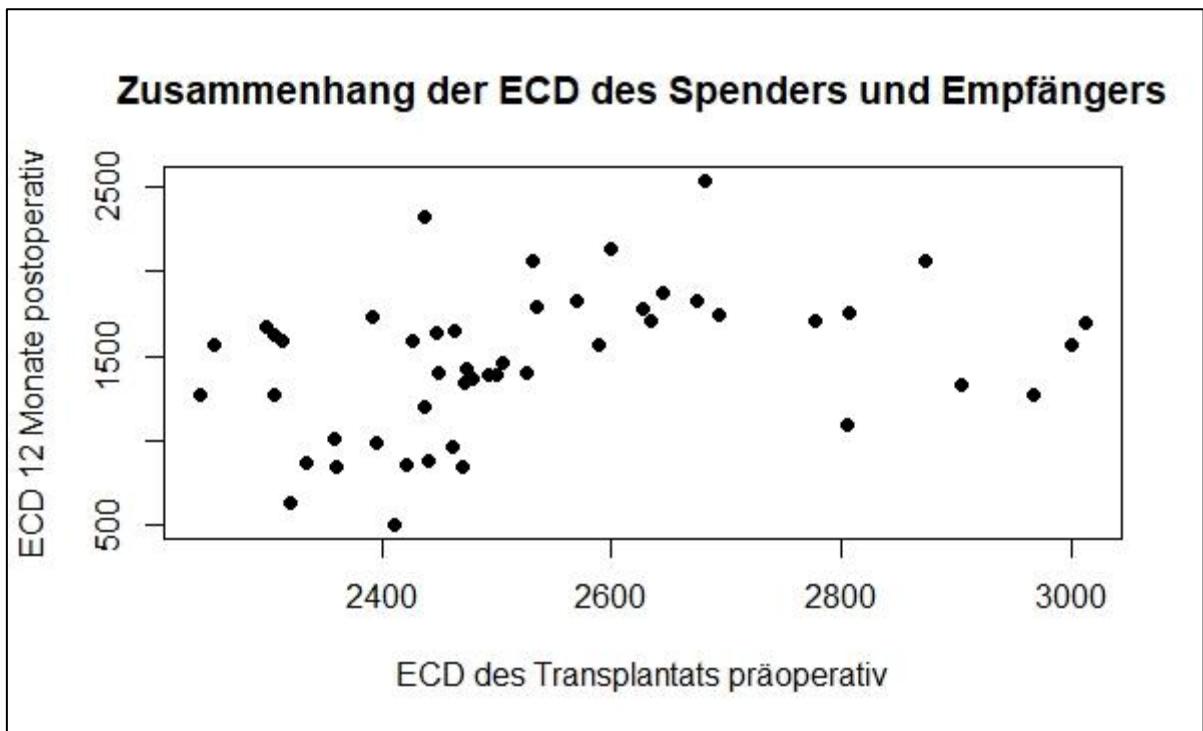
## Ergebnisse

In der multivariablen Analyse (Tabelle 9) zeigt sich für die postoperative ECD des Patienten nach 12 Monaten eine statistisch signifikante positive Assoziation mit der präoperativen ECD des Transplantats und eine statistisch signifikante negative Assoziation für die postoperative ECD des Patienten nach 6 und 12 Monaten mit dem Spenderalter bei Todeszeitpunkt. Pro 100 Zellen des Transplantats präoperativ ist die ECD 12 Monate postoperativ statistisch um 72 Zellen größer. Pro zusätzliches Lebensjahr des Spenders ist die ECD postoperativ nach 6 bzw. 12 Monaten um statistisch 12 bzw. 16 Zellen geringer. Für die weiteren Eigenschaften bestehen in der multivariablen Analyse keine statistisch signifikanten Assoziationen.

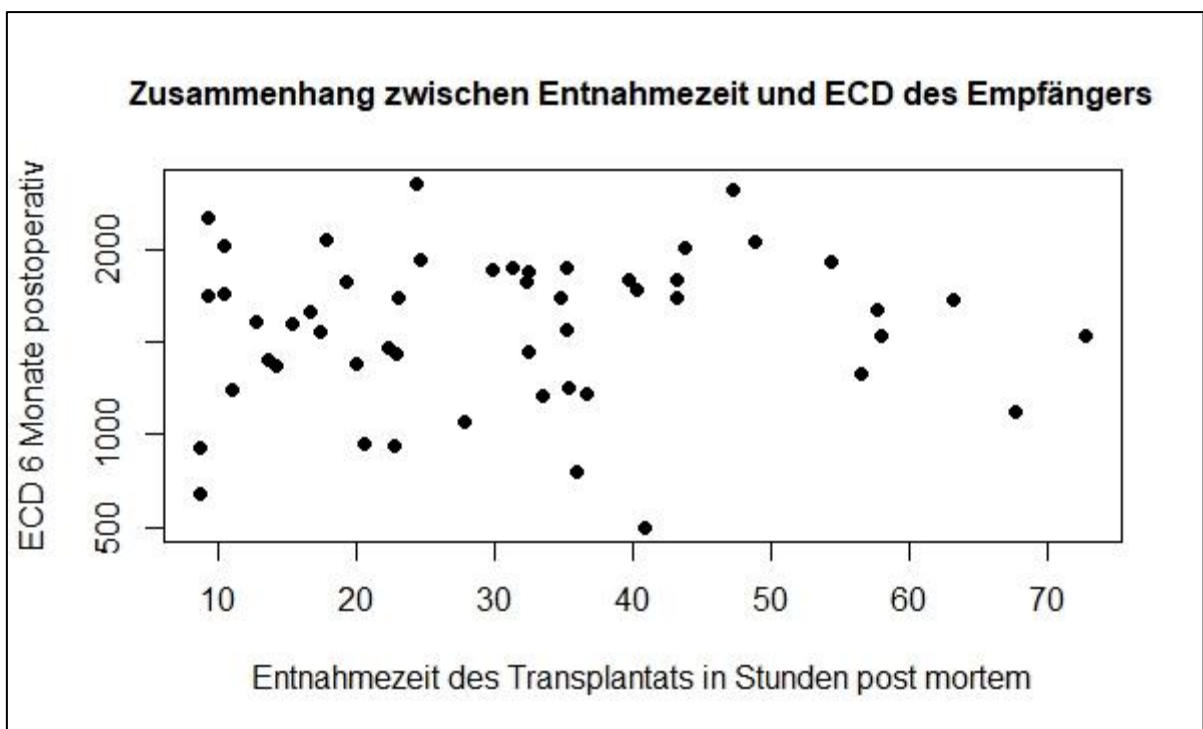
Für keine Daten des Spenders zeigt sich eine Assoziation mit dem Visus der Patienten nach 6 und 12 Monaten. Bedeutsam ist, dass ECD und Visus der Patienten postoperativ nach 6 ( $r=0,29$ ,  $p=0,34$ ) und 12 Monaten ( $r=0,09$ ,  $p=0,79$ ) nicht miteinander korrelieren, erhoben durch repeated measures correlation.



**Abbildung 22 Scatterplot** ECD des Spenders zu ECD des Empfängers 6 Monate postoperativ, Einheit: Endothelzellen (EC)/mm<sup>2</sup>

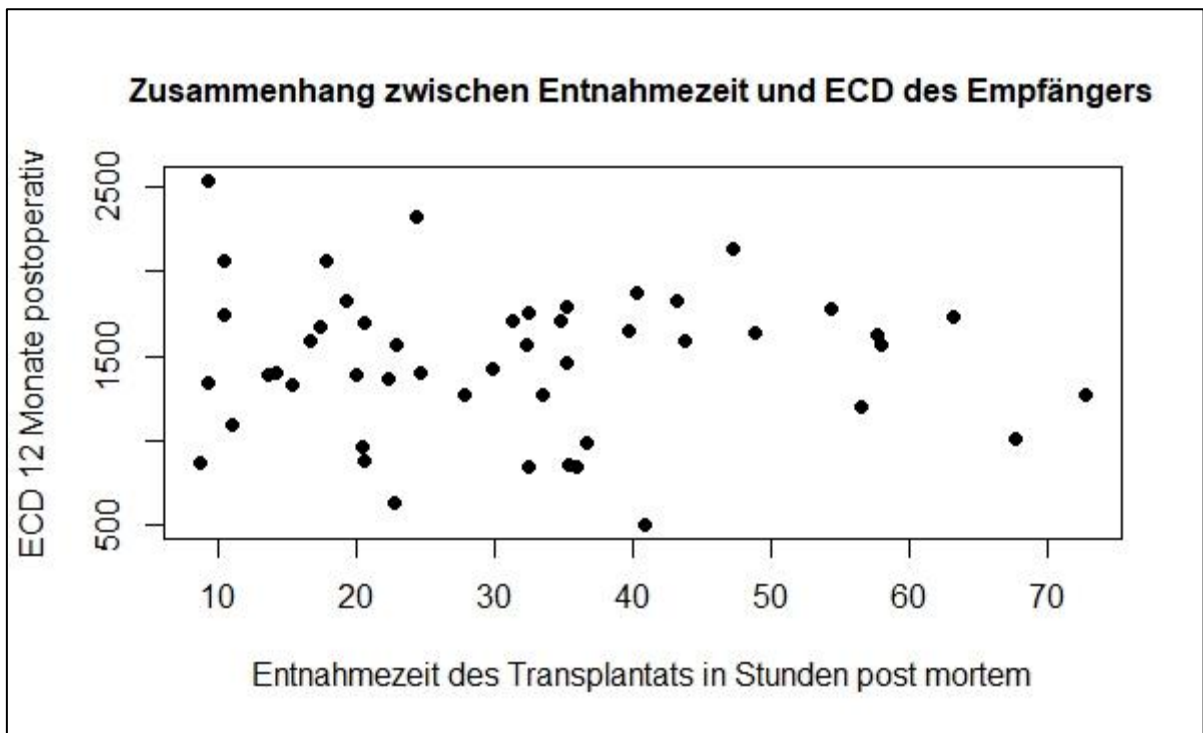


**Abbildung 23 Scatterplot** ECD des Spenders zu ECD des Empfängers 12 Monate postoperativ, Einheit: EC/mm<sup>2</sup>

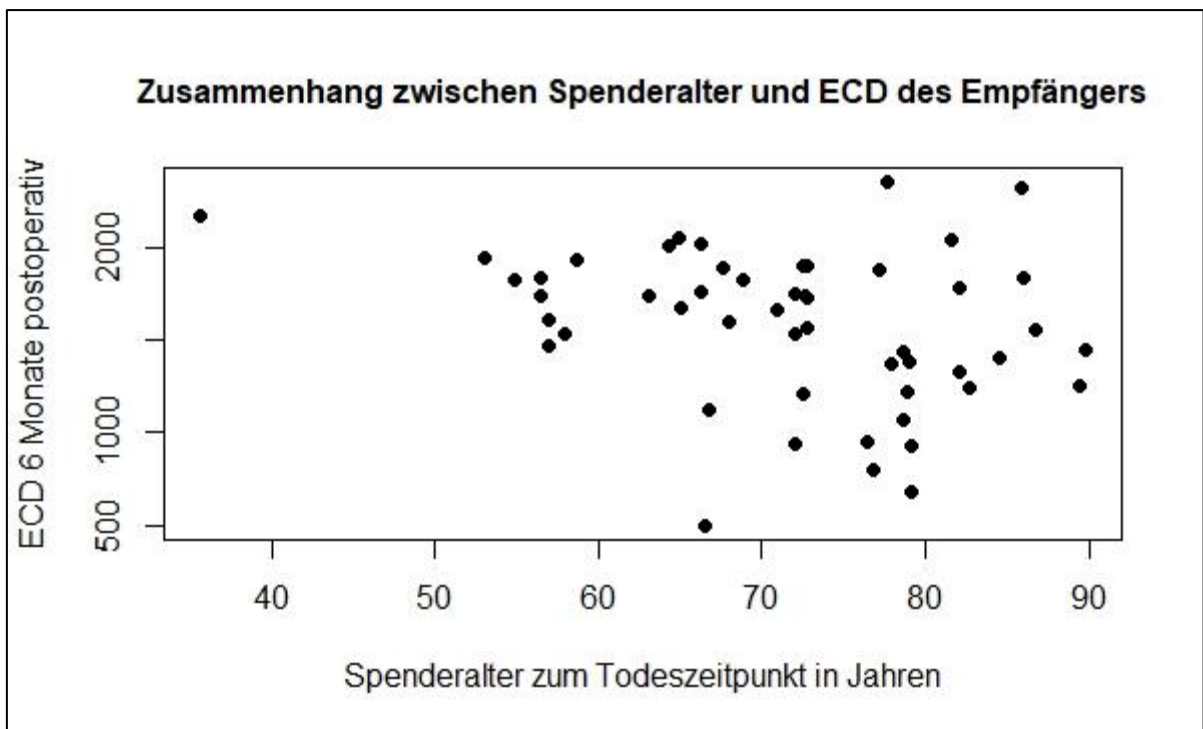


**Abbildung 24 Scatterplot** Entnahmezeit der Hornhaut nach Tod in Stunden zu ECD des Patienten 6 Monate postoperativ in EC/mm<sup>2</sup>

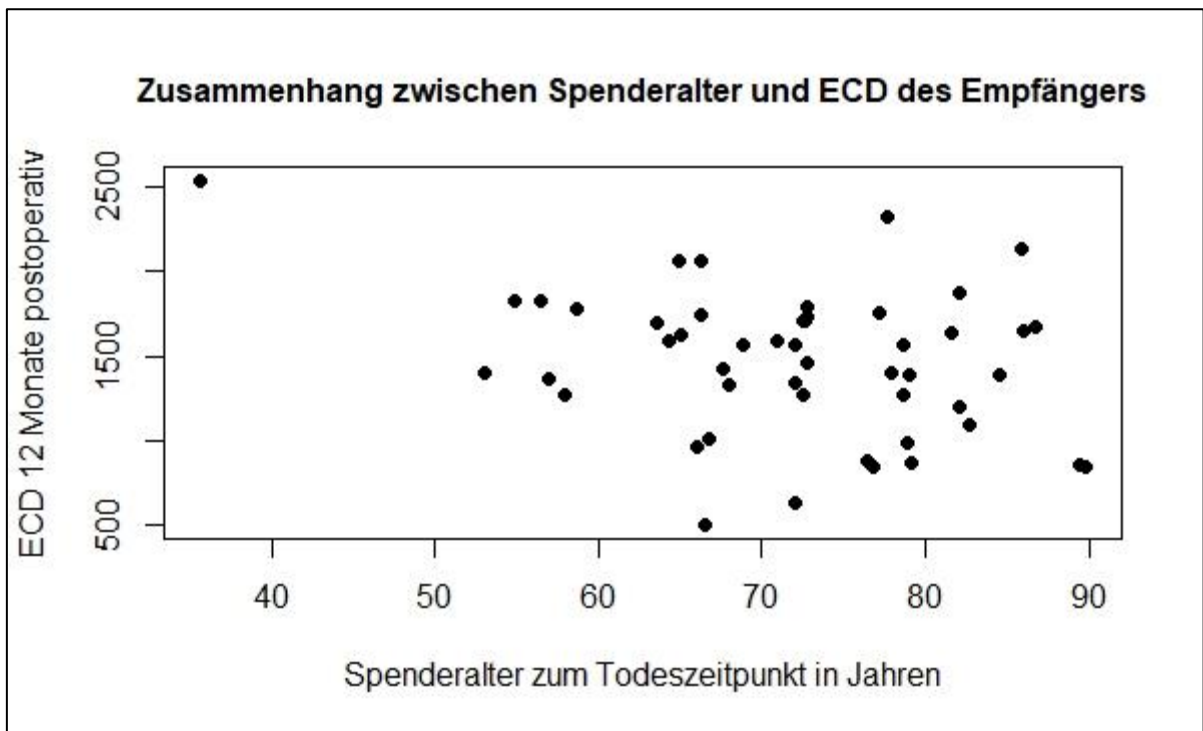




**Abbildung 25 Scatterplot** Entnahmezeit der Hornhaut nach Tod in Stunden zu ECD des Patienten 12 Monate postoperativ in EC/mm<sup>2</sup>

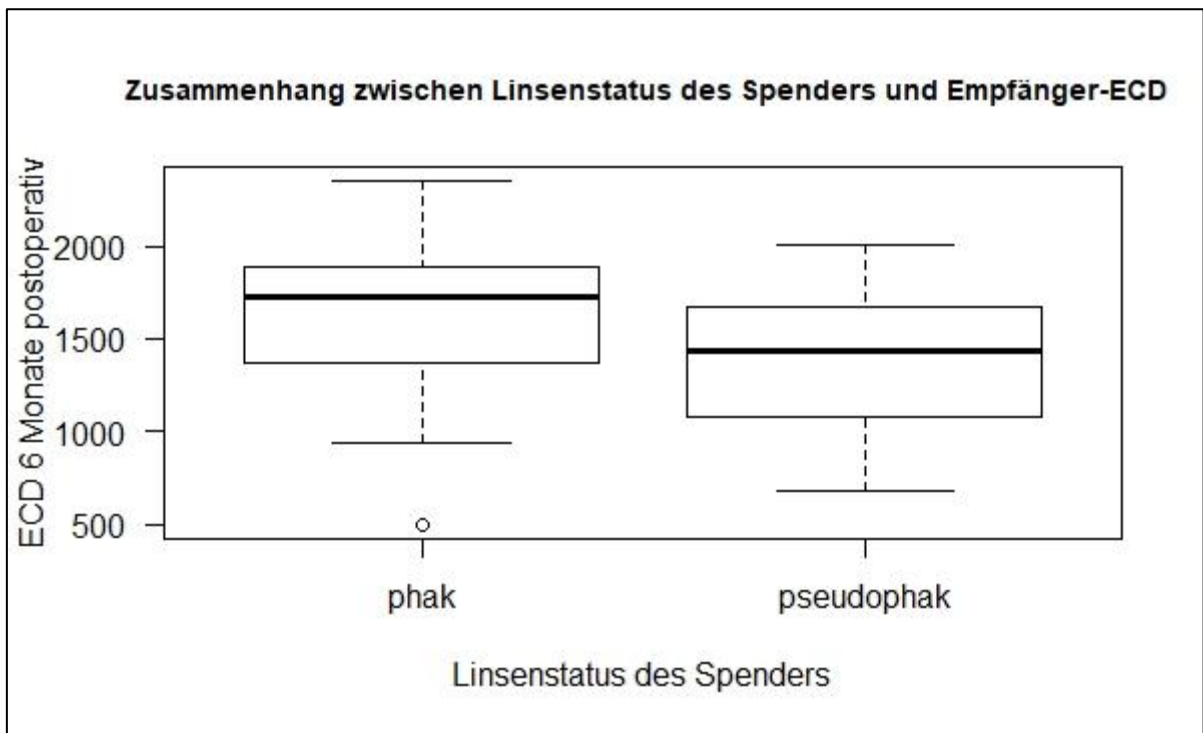


**Abbildung 26 Scatterplot** Spenderalter in Jahren zum Todeszeitpunkt zu ECD des Patienten 6 Monate postoperativ in EC/mm<sup>2</sup>

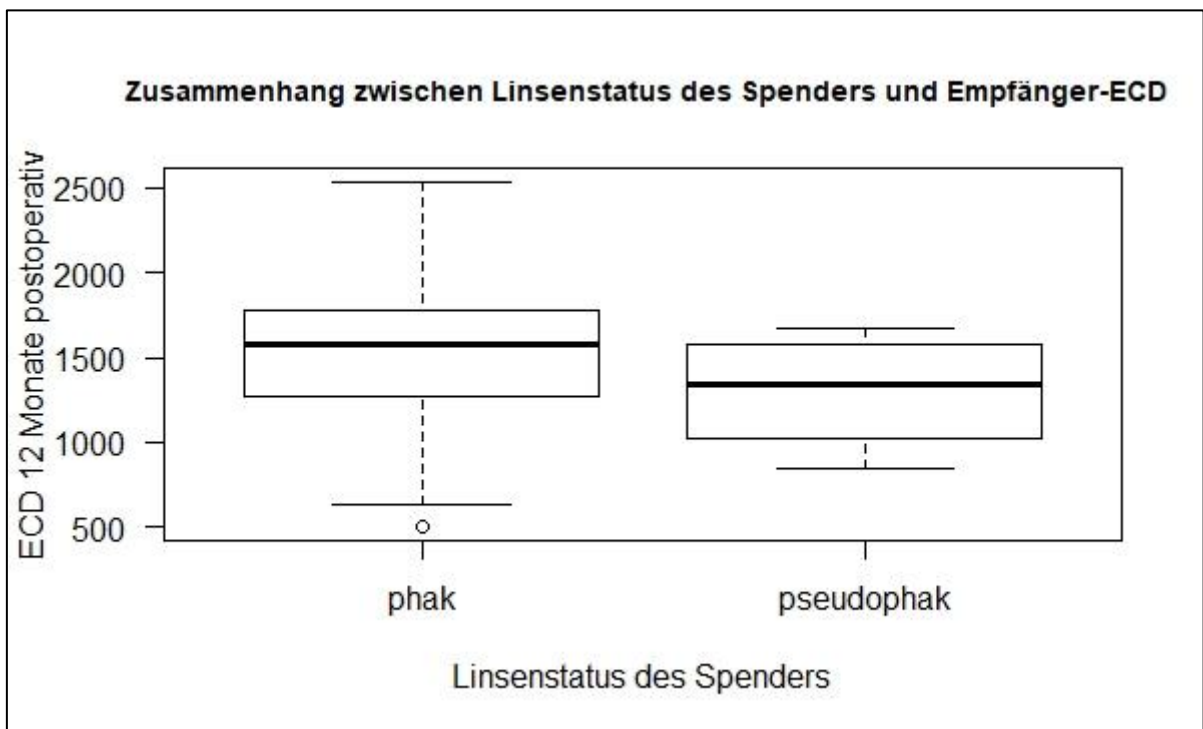


**Abbildung 27 Scatterplot** Spenderalter in Jahren zum Todeszeitpunkt zu ECD des Patienten 12 Monate postoperativ in EC/mm<sup>2</sup>

In den nachfolgenden Boxplots (Abbildungen 28 bzw. 29) sind der Zusammenhang zwischen Linsenstatus des Spenders und Empfänger-ECD 6 bzw. 12 Monate postoperativ dargestellt. Es wird jeweils deutlich, dass die ECD der phaken Transplantate sowohl 6 als auch 12 Monate postoperativ einen höheren absoluten Wert aufweist als die ECD der pseudophaken Spender.



**Abbildung 28 Boxplots** ECD der Patienten 6 Monate postoperativ in EC/mm<sup>2</sup> bezogen auf den Linsenstatus des Spenders zum Todeszeitpunkt



**Abbildung 29 Boxplots** ECD der Patienten 12 Monate postoperativ in EC/mm<sup>2</sup> bezogen auf den Linsenstatus des Spenders zum Todeszeitpunkt

Betrachtet man die relative Abnahme der ECD über den postoperativen Verlauf bezogen auf den Linsenstatus des Spenders bzw. das Spenderalter errechnen sich in Tabelle 10 bzw. 11 dargestellte Werte mit entsprechenden p-Werten.

## Ergebnisse

Zeitraum	Transplantate phaker Spender	Transplantate pseudophaker Spender	p-Werte	Gesamtkollektiv
3-6 Monate postoperativ	-4,1 %	-1,3 %	0,46590	-3,48 %
6-12 Monate postoperativ	-6,9 %	-6,8 %	0,97993	-6,87 %
3-12 Monate postoperativ	-10,2 %	-6,5 %	0,51279	-9,45 %

**Tabelle 10 Prozentuale Abnahme der ECD im postoperativen Verlauf bezogen auf den Linsenstatus des Spenders** Anzahl phaker bzw. pseudophaker Spender: 43 bzw. 12

Die prozentuale Abnahme der ECD über den postoperativen Verlauf ist in der Gruppe der Hornhäute phaker Spender höher als in der Gruppe der Hornhäute pseudophaker Spender (Tabelle 10). Der Unterschied ist jedoch zu keinem der untersuchten Zeitpunkte statistisch signifikant.

Zeitraum	Transplantate von Spendern > 70 Jahren	Transplantate von Spendern > 80 Jahren	Gesamtkollektiv
3-6 Monate postoperativ	-4,76 % (p-Wert 0,30536)	-0,55 % (p-Wert 0,27581)	-3,48%
6-12 Monate postoperativ	-6,65 % (p-Wert 0,87534)	-10,34 % (p-Wert 0,24913)	-6,87 %
3-12 Monate postoperativ	-10,29 % (p-Wert 0,62988)	-10,62 % (p-Wert 0,75418)	-9,45 %

**Tabelle 11 Prozentuale Abnahme der ECD im postoperativen Verlauf bezogen auf das Spenderalter** Anzahl der Spender > 70 Jahren: 30; Anzahl der Spender > 80 Jahren: 10

In Tabelle 11 wird ersichtlich, dass die prozentuale Abnahme der ECD in den Gruppen der Hornhäute von Spendern über 70 bzw. über 80 Jahre latent höher ist als die prozentuale ECD-Abnahme des Spender-Gesamtkollektivs (Ausnahme

Spender > 80 Jahre, 3-6 Monate postoperativ). Keiner der Werte ist statistisch signifikant.

## 5 Diskussion

### 5.1 Vergleich mit Literatur

#### 5.1.1 Endothelzellzahl

Nach 6 Monaten beträgt die Abnahme der ECD der Hornhäute in dieser Studie im Patientenkollektiv 35,3 % und nach 12 Monaten 41,9 %. In der Literatur sind vergleichbare Werte beschrieben mit 19 % - 39 % (45, 46, 71-73) nach 6 Monaten und mit 24 % - 50 % (44-46, 71, 72, 74) nach einem Jahr, 53 % nach vier Jahren(46) sowie 39 % - 59 % (40, 43, 45, 48, 75) nach 5 Jahren. Bei einer Studie mit 10-jähriger postoperativer Beobachtung (n=57) betrug der ECD-Verlust nach 10 Jahren 68 %(48).

Mit 43 % bei DSAEK und 40-53 % bei PKP nach einem Jahr bzw. 53 % und 70 % nach fünf Jahren(75) ist der Endothelzellverlust bei diesen operativen Verfahren deutlich höher angesiedelt als bei der DMEK(71).

Die prozentual größte Abnahme der ECD erfolgte in dieser Studie zwischen dem präoperativen und 1 Woche postoperativen Messzeitpunkt (28,6 %). Bis drei Monate postoperativ lag der EC-Verlust bereits bei 35,2 %. Diese frühe ECD-Abnahme deckt sich mit Ergebnissen aus anderen Studien(71-73). Stellt man die theoretische Berechnung des EC-Verlusts pro Tag an, wird dieser im postoperativen Verlauf immer geringer. Woche 1 bis Woche 4: 4,66 EC/mm<sup>2</sup>/Tag, Woche 4 bis 3 Monate: 1,21 EC/mm<sup>2</sup>/Tag, 3 Monate bis 6 Monate: 0,67 EC/mm<sup>2</sup>/Tag, 6 Monate bis 12 Monate: 0,30 EC/mm<sup>2</sup>/Tag.

Zu berücksichtigen ist, dass die prä- und postoperativen Messungen der ECD unter verschiedenen Bedingungen erfolgen und daher eingeschränkt zu vergleichen sind. Die präoperative Messung erfolgt durch die Hornhautbank in vitro, wohingegen erschwerte Bedingungen bei der in vivo Messung am Patienten gegeben sind. Die beiden Messverfahren sind unterschiedlich. Abweichungen und eine Tendenz zu höheren Messungen der ECD in vitro wurden beschrieben(76).

### **5.1.2 Visus**

Der Mittelwert des Visus lag beim Patientenkollektiv dieser Studie nach 6 Monaten bei 0,75 und bei 12 Monaten bei 0,8. Dieser Wert ist vergleichbar mit in der Literatur erwähnten Daten von 0,16 LogMAR (0,69 als Dezimal) (34) und 0,17 LogMAR (0,68 als Dezimal) (37) 6 Monate postoperativ und 0,83 (74) und 0,11 LogMAR (0,78 als Dezimal) (37) nach 12 Monaten, bzw. es erreichten 66 % nach 6 Monaten einen Visus  $\geq 0,8$ (54).

Deutlich höhere Visusergebnisse können mit der DMEK erzielt werden verglichen mit PKP, bei der 40 % der Patienten einen Visus von 0,5 nach einem Jahr(5) aufweist, und mit DSAEK im Mittelwert 0,27 LogMAR nach 22 Monaten(34).

### **5.1.3 Zentrale Hornhautdicke**

Die postoperative Abnahme der Hornhautdicke war im Patientenkollektiv dieser Studie deutlich erkennbar. Dies lässt auf gute Funktionsfähigkeit der EC des Transplantats schließen, den Hydratationszustand der Kornea zu regulieren. Die ödematöse Aufquellung war in allen Augen rückläufig und die Hornhäute klärten auf. Bereits nach 3 Monaten hatte die durchschnittliche Dicke von präoperativ 650,98  $\mu\text{m}$  auf 503  $\mu\text{m}$  abgenommen, was einer Abnahme von 22,7 % entspricht. Der absolute Wert grenzt an die untere Schwelle des physiologischen Wertes der Hornhautdicke von 520-550  $\mu\text{m}$ (16, 17). Die Ursache dafür ist möglicherweise durch Messungenauigkeiten des verwendeten Geräts zu erklären.

Die absoluten Werte und relative Abnahme der Hornhautdicke in dieser Studie (CCT 508  $\mu\text{m}$  nach 6 Monaten postoperativ, 509  $\mu\text{m}$  nach 12 Monaten postoperativ) ist vergleichbar mit etlichen in der Literatur angegebenen Werten. Es finden sich Angaben der CCT von 530  $\mu\text{m}$  (18 % Abnahme) (40) und 497 $\mu\text{m}$  nach 3 Monaten, 553  $\mu\text{m}$  (19 % Abnahme zu präoperativ) (77), 525  $\mu\text{m}$  (20 % Abnahme) (45) und 527  $\mu\text{m}$  (21 %) (46) nach 6 Monaten, 514  $\mu\text{m}$  (37, 78) bzw. 527  $\mu\text{m}$  (20 % Abnahme) (45) nach 12 Monaten und 557  $\mu\text{m}$  (13 % Abnahme) (40) bzw. 539  $\mu\text{m}$  (19 % Abnahme) (45) nach 5 Jahren Verlaufskontrolle.

### **5.1.4 Komplikationen**

In dieser Studie war postoperativ bei 4 Augen ein Rebubbling-Eingriff erforderlich. Dies entspricht einer Rate von 7,3 %. Bei der DMEK-Operation wird standardmäßig an der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz für die Luftfüllung der

Vorderkammer gefilterte Raumluft im Gemisch mit SF6 von einer Konzentration von 10 % verwendet. Verglichen mit anderen Studien ist dieser Wert bei ähnlichem klinischen Outcome von BCVA, ECD und zentraler Hornhautdicke relativ niedrig. Die langjährige Erfahrung des Operators in der Ausführung der DMEK einerseits, aber auch in der Einschätzung der Notwendigkeit eines Rebubblings mag dieser Rate zugutekommen. Schrittenlocher et al. beschreiben in zwei aufeinanderfolgenden Jahren Rebubblingraten von 29 % und 16 % (77), bei Verwendung von SF6 zu 20-prozentiger Konzentration. Mit reiner Raumluft sind selbst bei erfahrenen Operateuren Raten von 53-70 % üblich (77). In einer Studie von Schaub et al. beträgt die Rebubblingrate bei Verwendung von SF6 23,8 % im Vergleich zu reiner Raumluft 53,9 % (37). In einer Vergleichsstudie zwischen Verwendung reiner Raumluft versus 20 % SF6 beschreiben Siebelmann et al. Rebubblingraten von 12,6 % versus 22,2 % (35). Maier et al. geben in einer Studie eine Rebubblingrate an von 38,1 % bei Verwendung reiner Raumluft (79). Die deutlich geringere Rate von Rebubbling-Eingriffen bei Verwendung von SF6 statt reiner Raumluft wird offensichtlich. Damit ist diese relativ neue Technik in Anbetracht der Komplikationsrate der Transplantatablösung der Verwendung reiner Raumluft deutlich überlegen.

In keiner anderen Studie finden sich jedoch Angaben zur Verwendung von 10 % SF6, lediglich höhere Konzentrationen oder reiner Raumluft. Unsere Studie zeigt, dass eine Konzentration von 10 % ausreichend ist, um die Rebubblingrate mindestens genauso effektiv zu reduzieren. Es können sowohl Kosten und Material eingespart werden als auch potenziell negative Effekte von SF6 auf Endothelzellen und allgemein menschliches Gewebe vermieden werden. Bisher konnten keine toxischen Effekte von SF6 auf EC nachgewiesen werden (80, 81). Für einen sicheren Ausschluss stehen Langzeitstudien diesbezüglich jedoch noch aus.

Ein weiterer Grund, der zu verhältnismäßig niedrigen Rebubblingraten in dieser Studie führen könnte, besteht in der Tatsache, dass eine Markierung des Transplantats während der Präparation erfolgt. Dadurch kann eine upside-down-Lage der Lamelle verhindert werden, was zu geringerer postoperativer Ablösung und selteneren Rebubbling-Eingriffen führt. Somit kann eine bei anderen Autoren möglicherweise bestehende Indikation zum Rebubbling in dieser Studie ausgeschlossen werden.

Bei einem von 55 in die Studie eingeschlossenen Augen entwickelte sich postoperativ ein ZMÖ. Dies entspricht einer Rate von 1,82 %. In anderen aktuellen

Studien wird ein Auftreten von 12,5 % (39), bzw. 2,5 % (2) beschrieben. Hoerster et al. vergleichen das Auftreten von ZMÖ nach DMEK in zwei Gruppen mit unterschiedlicher Dosierung von topischen Steroiden in der frühen postoperativen Phase. Bei Verwendung von Prednisolonacetat 1 % fünf Mal täglich in der ersten postoperativen Woche lag die ZMÖ-Rate bei 12 %, wohingegen bei stündlicher Anwendung kein ZMÖ auftrat (0 %) (41). Eine intensiviertere Steroidtherapie in der frühen postoperativen Phase stellt eine effektive Prävention des ZMÖ dar (26). Das Entstehen eines entzündlichen Prozesses im Auge, ausgelöst durch das operative Trauma, wird effizient unterdrückt. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen diese Tatsache. Mit einer intensivierten, verlängerten Therapie in Form von stündlicher Anwendung von Dexamethason-AT während der ersten zwei postoperativen Wochen war lediglich bei einem Patienten ein ZMÖ nachweisbar. Zwischen unserer und der Studie von Hoerster et al. besteht ein Unterschied in der Dauer der intensivierten Therapie bei vergleichbaren ZMÖ-Raten (1,82 % versus 0 %). Die Verkürzung des Zeitraums der intensivierten Therapie ist potenziell zu erwägen. Weitere Vergleichsstudien sollten hierfür durchgeführt werden.

Zu beachten ist das mögliche Auftreten eines Anstiegs des IOD bei steroidalen AT bei sogenannten Steroidrespondern. Engmaschige Kontrollen, auch beim niedergelassenen Augenarzt des Patienten, sind daher unerlässlich.

Im Patientenkollektiv unserer Studie trat keine Abstoßung des Transplantats durch eine Immunreaktion auf. Andere Studien beschreiben Abstoßungsraten nach DMEK von 1 % nach 2 Jahren (34, 82) und 2,3 % nach 4 Jahren (1). Nach DSAEK werden Raten von 7,5-8 % nach einem Jahr und 12 % nach zwei Jahren, nach PKP von 14 % nach einem Jahr und 18-20 % nach 2 Jahren beschrieben (34, 47, 82). Im Hinblick auf diese Komplikation ist die DMEK den anderen Keratoplastikformen deutlich überlegen. Dennoch sollte die Verwendung von steroidalen AT einmal am Tag längerfristig beibehalten werden. In einer Studie von Price et al. wird das Auftreten von Abstoßungen durch Immunreaktionen im zweiten postoperativen Jahr in zwei Gruppen mit und ohne langfristige Gabe von steroidalen AT verglichen. In der Gruppe ohne Anwendung war nach zwei Jahren ein Abstoßungsrate von 6 % aufgetreten, wohingegen in der behandelten Gruppe keine Abstoßung auftrat. Vergleicht man jedoch die Raten der diagnostizierten Steroidresponder in beiden Gruppen, liegt das Auftreten bei 6 % bzw. 19 % (83). In vielen Studien wird eine Dauer der Prophylaxe von einem Jahr postoperativ angewandt (47, 78). Bachmann et al. und Cursiefen et al. empfehlen eine Fortführung der Therapie von mindestens



zwei Jahren postoperativ mit einmaliger Anwendung pro Tag (26) und Matthaei et al. sprechen sich sogar für eine langfristige Therapie aus(1). Die optimale Dauer sollte in weiteren Langzeitstudien erörtert werden. Aktuell sollte je nach Patient und Fall im Hinblick auf die Dauer gut überlegt und abgewogen werden. Ob mit besonderem Fokus auf IOD-Anstieg durch Steroidresponse oder Abstoßung des Transplantats sollten auf jeden Fall postoperativ langfristig Kontrollen mit ophthalmologischen Untersuchungen erfolgen. Das Ausbleiben von Abstoßungen in unserem Patientenkollektiv ist zum einen auf die durchgehende Anwendung steroidalster AT zurückzuführen, zum anderen war mit einer relativ kleinen Fallzahl von 55 Augen der Beobachtungszeitraum von einem Jahr postoperativ zu gering, als dass mit statistischer Wahrscheinlichkeit Reaktionen hätten auftreten müssen. Um das Auftreten von Immunreaktionen zu detektieren, bedarf es weiterer Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen.

Die Überlebensrate der Transplantate in unserer Studie lag nach einem Jahr bei 100 %. Es trat kein Transplantatversagen auf, dementsprechend war keine Re-Keratoplastik erforderlich. Diese Erfolgsrate ist nicht überraschend bei gegebener Fallzahl, Beobachtungszeitraum und Ausschluss komplexer Augen. Sie lässt aber ebenso Rückschlüsse zu auf erstklassige Durchführung der DMEK und optimale postoperative Versorgung der Patienten mit erfahrenen Ärzten an der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz.

### **5.1.5 Korrelation mit Spender-Hornhäuten**

Ziel dieser Arbeit ist es, die Hypothese, dass das morphologische und funktionelle Ergebnis der DMEK, insbesondere bestkorrigierter Visus und Endothelzelldichte, von den Eigenschaften der Spender abhängt, zu untersuchen sowie den Einflussfaktor einzelner Parameter diesbezüglich zu analysieren.

Aufgrund stärkerer Rollungstendenzen von DEC-Lamellen jüngerer Spender, werden die Lamellen älterer Spender unter ophthalmologischen Chirurgen, entsprechend erleichterter Technik und kürzeren Operationszeiten, meist bevorzugt(29, 56, 84). In einer Studie von Kruse et al. wird geschlossen, dass aus diesem Grund keine Hornhäute von Spendern unter 55 Jahren zur DMEK verwendet werden sollten(20). Das mittlere Alter der Spender unserer Studie betrug 71,33 Jahre. Ein relevanter sich negativ auswirkender Einfluss des Spenderalters auf postoperativen Visus und ECD der Empfänger nach 6 bzw. 12 Monaten konnte jedoch in unserer Studie nicht

festgestellt werden. Nach 6 bzw. 12 Monaten war die ECD der Empfänger älterer Spenderlamellen signifikant leicht geringer, jedoch in einer Größenordnung (12 bzw. 16 EC/mm<sup>2</sup> pro zusätzliches Spender-Lebensjahr), bei der nicht von klinischer Relevanz auszugehen ist. In einer Studie von Schaub et al. aus dem Jahr 2016 (29) stellten sich ähnliche, jedoch nicht signifikante Ergebnisse heraus: die postoperative ECD von Patienten mit Transplantaten jüngerer Spender war höher als die postoperative ECD von Patienten mit Transplantaten älterer Spender. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Spenderalters auf den postoperativen Visus(29).

In einer Studie von Price et al. wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen Spenderalter und ECD postoperativ nach 5 Jahren festgestellt(43).

In einer weiteren Studie von Schaub et al. aus dem Jahr 2020 (85) wurden Patienten, die eine DMEK erhielten hatten, retrospektiv in zwei Gruppen aufgeteilt. Diese bestanden in erhaltenen Transplantaten von Spendern  $\geq 80$  Jahre oder  $< 80$  Jahre. Es stellte sich heraus, dass die ECD der Hornhäute jüngerer Spender präoperativ sowie während der ersten zwei postoperativen Jahre signifikant höher war. CCT-Ergebnisse dieser Gruppe waren während der ersten 6 postoperativen Monate signifikant schneller rückläufig, in den Folgeuntersuchungen bis einschließlich 3 Jahre postoperativ jedoch in den beiden Gruppen vergleichbar. Für den gesamten postoperativen Beobachtungszeitraum konnte kein signifikanter Unterschied im BCVA in beiden Gruppen festgestellt werden(85).

Rodriguez-Calvo et al. beschreiben in einer retrospektiven Analyse keinen signifikanten Einfluss des Spenderalters auf den ECD-Verlust postoperativ(84).

In unserer Studie wurde separat der ECD-Verlust der Transplantate von Spendern  $>70$  und  $> 80$  Jahre berechnet. Es zeigte sich bei den Transplantaten der Spender  $> 80$  Jahre von 3 auf 12 Monate postoperativ ein ECD-Verlust von -10,62 % (p-Wert 0,75418). Der ECD-Verlust der Transplantate von Spendern  $> 70$  Jahre betrug im genannten Zeitraum -10,29 % (p-Wert 0,62988). Im Gesamtkollektiv war postoperativ von 3 auf 12 Monate ein ECD-Verlust von -9,45 % zu verzeichnen.

In einer Studie von Heinzelmann et al. (56) wird jedoch beschrieben, dass ein niedrigeres Spenderalter zu einem nicht signifikanten Trend längerer operativer Entfaltungszeiten der Lamelle führte. Ein signifikanter Einfluss der Operationsdauer auf den ECD-Verlust postoperativ konnte erhoben werden. Es wird jedoch kein direkter Einfluss des Spenderalters auf die postoperative ECD analysiert und deutlich

hervorgehoben, dass die Erfahrung des Operateurs eine Schlüsselkomponente in diesem Zusammenhang darstellt (56).

In zuvor genannter retrospektiver Analyse von Rodriguez-Calvo et al. zeigte sich, dass die Zeitspanne zwischen Tod des Spenders und Enukleation keinen signifikanten Einfluss auf den ECD-Verlust postoperativ aufweist(84). Dieses Ergebnis unterstützt die Erkenntnis aus unserer Studie, dass die Dauer der Zeit zwischen Tod und Entnahme keinen signifikanten Einfluss auf die postoperative ECD der Patienten hat. Interne Beobachtungen der Hornhautbank des Landes Rheinland-Pfalz in Mainz zeigen jedoch, dass mit Zunahme der Zeitspanne zwischen Tod und Entnahme die Verwurfsrate der Hornhäute ansteigt. Es werden lediglich Hornhäute mit ausreichender ECD ( $>2000$  EC/mm<sup>2</sup>) zur Transplantation freigegeben. Nach längeren Zeitspannen kann dieses Kriterium oftmals nicht mehr erfüllt werden, sodass bereits eine Vorselektion der Hornhäute stattgefunden hat.

In einer Studie von Ham et al. zeigte sich kein Zusammenhang zwischen präoperativer ECD des Transplantats und postoperativer ECD nach 6 Monaten(71). Dieses Ergebnis deckt sich mit der Erkenntnis aus unserer Studie für den Zeitpunkt 6 Monate postoperativ, jedoch nicht für den Zeitpunkt 12 Monate postoperativ, an dem ein statistisch signifikanter Unterschied zu eruieren war (höhere ECD von 72/mm<sup>2</sup> pro 100 EC/mm<sup>2</sup> präoperativ). Eine merkliche klinische Auswirkung dieses festgestellten Zusammenhangs ist jedoch zu bezweifeln.

In einer Studie von Price et al. konnte ein schwacher Zusammenhang zwischen präoperativer und postoperativer ECD nach 5 Jahren festgestellt werden(43).

In einer retrospektiven Studie von Lapp et al.(86) zeigte sich, dass kein Unterschied besteht zwischen dem postoperativen ECD-Verlust von Hornhäuten phaker bzw. pseudophaker Spender, obwohl in beiden Spender-Gruppen ein signifikanter Unterschied in Bezug auf Alter und ECD bestand. Dieser Unterschied erscheint jedoch logisch, da die Prävalenz von Pseudophakie unter älteren Menschen höher ist und eine gewisse Schädigung und entsprechende Abnahme der ECD bei Katarakt-Operationen zu erwarten ist(86). Dieses Ergebnis stützt die Erkenntnis aus unserer Studie, dass der Linsenstatus des Spenders keinen signifikanten Einfluss auf die ECD postoperativ nach 6 bzw. 12 Monaten hat. Wie bereits im Absatz zuvor beschrieben, ist hier jedoch auch zu beachten, dass durch die Selektion der Hornhautbank lediglich Transplantate mit ausreichender ECD ( $>2000$ /mm<sup>2</sup>) als optisches Transplantat zur Verfügung gestellt werden. Erfahrungen der Hornhautbank Rheinland-Pfalz zeigen, dass Hornhäute pseudophaker Spender eine

geringere ECD aufweisen und diese somit häufig verworfen werden. Durch diese Vorselektion sind viele Transplantate pseudophaker Spender in dieser Studie nicht erfasst.

Schaub et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2017 den Einfluss des Spender-Linsenstatus auf das klinische Outcome nach DMEK(87). Es zeigte sich, dass weder dieser noch Spenderalter und Spender-ECD einen Einfluss auf den postoperativen Visus der Patienten hatten. Diese Erkenntnis deckt sich mit dem Ergebnis aus unserer Studie, in der zusätzlich die Entnahmezeit betrachtet wurde und keiner dieser Parameter einen Zusammenhang mit dem postoperativen Visus aufdeckte. Eine Assoziation konnte in unserer Studie festgestellt werden zwischen dem Spenderalter und postoperativer ECD nach 6 und 12 Monaten sowie zwischen Spender-ECD und postoperativer ECD nach 12 Monaten. Für die postoperative ECD nach 6 Monaten bestand keine Signifikanz. Schaub et al. konnten in oben genannter Studie (87) keinen Einfluss des Spenderalters auf die postoperative ECD aufzeigen. Eine signifikante Assoziation zwischen Spender-ECD und postoperativer ECD konnte nachgewiesen werden(87), was die Ergebnisse diesbezüglich aus unserer Studie bestärken. Zwischen Linsenstatus und postoperativer ECD nach 6 und 24 Monaten konnte ebenfalls ein signifikanter Einfluss erhoben werden, wonach bei phaken Spender eine höhere postoperative ECD resultiert(87).

Der Einfluss von Spendercharakteristika auf den Schwierigkeitsgrad der Operation sowie den postoperativen Verlauf wurde in einer Studie von Maier et al. untersucht(79). Dabei zeigte sich, dass kein Merkmal des Spenders (Alter, Geschlecht, ECD, Entnahmezeit nach Tod) den Schwierigkeitsgrad der operativen Entfaltung der Hornhautlamelle beeinflusste. Das Alter der Spender lag jedoch ausschließlich bei über 49 Jahren. Es wurde zudem der Schwierigkeitsgrad der Operation mit dem postoperativen Outcome korreliert. Dabei zeigte sich, dass bei höheren operativen Anforderungen, hinsichtlich der Entfaltung der Lamelle, ein stärkerer ECD-Verlust eintrat, jedoch kein signifikant geringerer Visus. Ein höherer ECD-Verlust bzw. niedrigere Werte der ECD postoperativ hatten keinen signifikanten Einfluss auf den postoperativen Visus nach 6 Monaten(79). Diese Erkenntnis spiegelt das Ergebnis aus unserer Studie wider, dass die postoperative ECD und der postoperative Visus nicht miteinander korrelieren. Dies ist zu erwarten, da die korneale visuelle Funktion nicht direkt aus der ECD zu schließen ist. Es findet sich in der Literatur keine definitive Angabe, ab welchem Wert eine korneale

Dekompensation eintritt. Erfahrungsgemäß kann eine große Breite von Werten der ECD einen guten bis sehr guten Visus mit sich führen ohne Zeichen einer Dysfunktion oder Dekompensation zu zeigen.

In einer retrospektiven Analyse einer Fallreihe von 348 DMEK beschreiben Heindl et al. den Zusammenhang zwischen Spendercharakteristika und aufgetretenen Komplikationen bei der Präparation der Spenderlamelle(88). Dazu zählten zu starkes Einreißen, was zu Verwurf der Hornhaut führte, Auseinanderreißen der Lamelle in zwei Teile und horizontale Separation der Lamelle (Descemetoschisis). In letzteren beiden Fällen wurde die Lamelle dennoch verpflanzt und erbrachte vergleichbare postoperative Resultate in Bezug auf BCVA und ECD. Es konnte keine signifikante Assoziation der Spendercharakteristika (Alter, ECD, Aufbewahrungszeit) auf die Präparationskomplikationen aufgezeigt werden(88).

In einer retrospektiven Studie von Vianna et al. wurde untersucht, inwiefern Spendercharakteristika Einfluss auf die Präparation der Spenderlamellen haben(89). Dazu wurden präparierte Lamellen in zwei Gruppen (Erfolg und Misserfolg der Präparation) unterteilt und mit Eigenschaften der Spender korreliert. Es stellte sich heraus, dass in der Gruppe der missglückten Präparationen der Hornhäute die Spender dreimal so häufig an Diabetes mellitus erkrankt waren mit durchschnittlich doppelt so langer Erkrankungsdauer als die Spender in der Gruppe der erfolgreich präparierten Lamellen(89). Diagnosen von Hyperlipidämie und Adipositas waren ebenfalls häufiger vertreten. Diese drei Diagnosen hatten signifikant Einfluss auf die Erfolgsrate der Präparation, wohingegen prämortale ophthalmologische Erkrankungen, Operationen des Auges sowie die Entnahmezeit nach Tod keinen signifikanten Einfluss zeigten. Es konnte eine Tendenz beobachtet werden, dass die Hornhäute älterer Spender das Risiko für einen Misserfolg der Präparation pro Lebensjahr um 5 % reduzierten, jedoch ohne statistische Signifikanz. Das Alter der Spender lag ausschließlich bei über 50 Jahren(89). In unserer Studie fanden keine Misserfolge in der Präparation der Transplantate statt.

### **5.2 Ausblick**

Zur Optimierung der Therapie endothelialer Erkrankungen der Kornea und Minimierung der Wartezeit symptomatischer Patienten gibt es bereits viele Ansätze. Dieses Forschungsgebiet erfährt eine rasante Entwicklung und neue bedeutende Erkenntnisse sind in Zukunft zu erwarten, die den Mangel an Spenderhornhäuten kompensieren könnten(90, 91).

Eine bereits im Rahmen von Studien mit kleiner Fallzahl durchgeführte Methode ist die sogenannte Hemi- oder Quarter-DMEK. Dabei wird der DEC des Spenders in 2 bzw. 4 Teile geteilt und einer entsprechenden Anzahl von Empfängern nach Descemetorhexis implantiert. Die relativen Kapazitäten des Spenderpools könnten somit enorm erweitert werden. Erste Studien lieferten bereits vielversprechende klinische Ergebnisse, zeigten jedoch langsamere Visussteigerung, höhere Rebubblingraten (42 %) und höheren ECD-Verlust (68 % nach 6 Monaten, 74 % nach 24 Monaten) verglichen mit dem der herkömmlichen DMEK. Zudem zeigten sich im Bereich der runden Grenzflächen sowie an den nicht transplantierten Stellen bei 37 % der operierten Augen persistierende Ödeme, teils mit Bullae (92-94). Ob das langfristige Outcome mit dem der aktuell angewandten DMEK vergleichbar ist, und welche Patienten und Spenderhornhäute sich insbesondere dafür eignen, ist in Langzeitstudien zu eruieren.

Japanische Forscherteams von Kinoshita, Okumura und Koizumi befassten sich mit der Kultivierung von EC ex vivo und deren Transfer in vivo in Kombination mit einem pharmakologischen Ansatz. Bei Studien konnte gezeigt werden, dass durch Zugabe von humanen EC mit einem Rho-Kinase-Inhibitor (Y-27632) deren Proliferation und Adhäsion ausgelöst, verstärkt und somit die ECD gesteigert werden konnte(95-98). Inwiefern dieser therapeutische Ansatz für die Behandlung großer Patientenkohorten angewandt werden kann, ist unklar. Da keine Descemetorhexis erfolgt, werden guttae nicht entfernt, was in unzureichender Visusverbesserung resultieren könnte(99). Die Langzeitfolgen der angestoßenen Zellproliferation sollten in kritischen längerfristigen Studien untersucht werden.

Eine in vitro-Studie von Kassumeh et al. (100) verfolgte das Konzept, durch einen Excimerlaser guttae und zentrale EC von gesunden humanen Hornhäuten zu entfernen, ohne Beschädigung der Basalmembran. Den behandelten Hornhäuten wurde der Rho-Kinase-Inhibitor Ripasudil® in Kultur zugefügt und die Veränderung der ECD fortlaufend über die Zeit bestimmt. Eine Rekolonialisierung der betreffenden Areale mit EC konnte festgestellt werden(100). Die Erkenntnisse aus dieser Studie sprechen für einen weiterzuverfolgenden experimentellen Ansatz. Potenzielle Schwierigkeiten könnten in Bezug auf die praktische Durchführbarkeit in vivo, die Langzeitwirkung der applizierten UV-Strahlung und die Anwendung auf erkrankten Hornhäuten mit geringer ECD und möglicherweise eingeschränkter Migrationsfähigkeit der EC bestehen. Ein Vorteil dieses Konzepts bestünde in der spender- und transplantatunabhängigen Therapie endothelialer Erkrankungen.

Ein weiterer Ansatz, der in einer Studie von Borkar et al. Anwendung fand(101), besteht darin, lediglich eine Descemetorhexis durchzuführen und keinen DEC zu transplantieren. Dadurch kommt es zu Migration peripherer EC ins Zentrum und Adhäsion an der freien Stromafäche. Bei gutem Ergebnis des Visus blieb die ECD jedoch vergleichsweise niedrig(101), was als logische Konsequenz der Migration, jedoch eingeschränkter Regeneration der EC zu verstehen ist. Moloney et al. verfolgten in einer Fallreihe (n=12) den gleichen Ansatz, jedoch in Kombination mit der Anwendung von Rho-Kinase-Inhibitoren im Fall von ausbleibendem Aufklaren der Hornhäute(102). Das Outcome für Visus und Aufklaren der Corneae lieferte vielversprechende Ergebnisse, längerfristig angelegte Studien mit größerer Fallzahl stehen jedoch noch aus. Hohe Werte der ECD in peripheren Abschnitten der Hornhaut sind als Voraussetzung für eine erfolgreiche Anwendung dieser Art anzunehmen. Der Selektion eines dafür geeigneten Patientenkollektivs kommt in diesem Fall eine große Bedeutung zu. Die Größe des Durchmessers der Descemetorhexis mag limitiert sein, da eine ausreichende Anzahl an EC vor Ort belassen werden muss. Ein Vorteil dieser Therapie besteht darin, dass keine Immunreaktion als Komplikation auftreten und konsekutiv die Steroidtherapie unterlassen werden kann. Eine Relevanz kann dies insbesondere für Steroidresponder und Patienten mit Glaukom darstellen.

### **5.3 Limitationen der Studie**

Die ursprünglich geplante Vergleichsgruppe von Patienten, bei denen eine PKP durchgeführt werden sollte, entfiel, da zu wenige bis keine Operationen im genannten Zeitraum stattfanden. Damit fehlt der Studie eine Kontrollgruppe als Alternative zur DMEK.

Um allgemeingültige Aussagen treffen zu können, bedarf es einer größeren Fallzahl von in die Studie eingeschlossenen Augen.

Da der Beobachtungszeitraum mit einem Jahr relativ kurz ist, können nur Aussagen über kurz bis mittelfristige Ergebnisse getroffen werden.

Durch Versterben von Patienten, Nichterscheinen oder sonstiger Gründe sind die in klinischen Studien üblichen, jedoch verhältnismäßig geringen Datenlücken vorhanden.

Es wurden keine komplexen, komplizierten Fälle mit eingeschlossen (z. B. keine vorherigen Pars-Plana-Vitrektomien und andere Augenoperationen außer

unkomplizierten Kataraktoperationen), sodass die Aussagen dafür nur eingeschränkt anzuwenden sind.

Hinzu kommt, dass in den Tests der statistischen Analyse der Einschluss von zwei Transplantaten des gleichen Spenders nicht berücksichtigt wurde, was bei 4 Spendern bzw. 8 Transplantaten der Fall ist. Die Transplantate wurden als unabhängig voneinander betrachtet.

Durch die Selektion der Transplantate durch die Hornhautbank des Landes Rheinland-Pfalz werden lediglich Hornhäute mit ausreichend hoher ECD ( $>2000/\text{mm}^2$ ) zur Transplantation freigegeben. Transplantate, die diese Kriterien nicht erfüllen, werden verworfen. Erfahrungsgemäß sind dies Hornhäute, die lange Zeitspannen zwischen Tod und Entnahme aufweisen sowie Transplantate pseudophaker Spender. Somit hat bereits eine Präselektion der Hornhäute stattgefunden. In dieser Studie sind daher nur eingeschränkt Aussagen über den Einfluss dieser Eigenschaften möglich.

## **6 Zusammenfassung**

Der Mangel an benötigten Spenderhornhäuten stellt allgemein eine bekannte Herausforderung in der Therapie endothelialer Erkrankungen der Hornhaut dar. Lange Wartelisten von Patienten und Druck auf Hornhautbanken können daraus resultieren. Der Forschung in diesem Bereich kommt daher eine enorme Wichtigkeit zu, um diese Problematik anzugehen. Trotz des rasanten Fortschritts in zukünftig zu erwartenden neuen Erkenntnissen und Methoden wird es andauern, bis Therapien etabliert und für das allgemeine Patientenkollektiv zugänglich sind. Infolgedessen kommt dem Spenderpool bis dato eine außerordentliche Relevanz zu. Da es sich bei den gewonnenen Spenderhornhäuten um ein kostbares und rares Gut handelt, ist eine optimale Spenderselektion mit kritisch reflektierten Kriterien von großer Bedeutung. Dabei sollte sowohl das optimale postoperative klinische Outcome des Patienten als auch die Ausschöpfung jeglichen Potenzials in Betracht gezogen werden. Einen Beitrag dazu zu leisten, war eine Intention dieser Studie. Verschiedene Eigenschaften der Hornhautspender wurden mit klinischen Outcome-Parametern nach DMEK korreliert. Folgende Schlussfolgerungen konnten aus den Ergebnissen dieser Studie abgeleitet werden:

Weitere Einschränkungen des Spenderpools aufgrund von Alter, ECD, Linsenstatus und Entnahmezeitpunkt können im Hinblick auf klinisches Outcome in Visus und



ECD nicht in Erwägung gezogen werden. Trotz signifikanter negativer Assoziation zwischen Spenderalter und postoperativer ECD nach 6 und 12 Monaten sowie signifikanter positiver Assoziation zwischen präoperativer ECD des Spendergewebes und postoperativer ECD nach 12 Monaten in der multivariablen Analyse kann kein hinreichender Einfluss auf das klinische Outcome daraus geschlossen werden. Ergebnisse aus zuvor verglichenen und diskutierten Studien können diese Schlussfolgerung inhaltlich bestärken.

Schlussfolgernd aus Ergebnissen dieser Studie scheint eine Entnahmezeit von bis zu 72 Stunden post mortem überaus legitim. In einigen Hornhautbanken Deutschlands sowie in anderen Ländern ist die Entnahmezeit der Hornhaut auf 24 Stunden post mortem beschränkt. Eine Verlängerung dieser Zeitspanne auf 72 Stunden könnte in diesen Fällen erwogen werden. Es ist jedoch zu beachten, dass die Verwurfsrate mit steigender möglicher Entnahmezeit zunimmt.

Obwohl die ECD und insbesondere der ECD-Verlust als Haupt-Outcome-Parameter für das Langzeitüberleben des Transplantats angesehen werden, können auch niedrige ECD-Werte zu gutem klinischem Outcome des Visus führen. Es konnte in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen postoperativer ECD und Visus festgestellt werden. Allgemein konnte keine signifikante Assoziation zwischen den untersuchten Spenderparametern und dem postoperativen Visus festgestellt werden. Eine potenzielle Schlussfolgerung daraus könnte eine Lockerung der Restriktionen in Bezug auf Spenderhornhäute darstellen. Aktuell gilt als Untergrenze der ECD der Spenderlamelle eine Anzahl von 2000 Zellen /mm<sup>2</sup>. Da jedoch durch die Präparation mit einem Verlust von bis zu 30 % der ECD gerechnet werden muss, sollte ausreichend Puffer gewährleistet sein, um qualitative und funktionsfähige Spenderpräparate garantieren zu können. Hypothesen sind durch Langzeitstudien mit großer Fallzahl zu überprüfen.

Im Hinblick auf das Alter des Spenders konnte kein negativer Effekt durch besonders junge oder alte Spender eruiert werden, wobei der jüngste Spender in der Spenderkohorte dieser Studie 35 Jahre, und der älteste 89 Jahre alt waren. Aussagen über noch jüngere Spender sind aus dieser Studie nicht abzuleiten. Weitere Nachforschung wäre diesbezüglich sinnvoll. Ohne Frage kommt in diesem Hinblick der Expertise des Operateurs enorme Bedeutung zu. In dieser Studie wurden alle DMEK von demselben erfahrenen Operateur durchgeführt. Für im Lernprozess befindliche Chirurgen mögen andere Empfehlungen gelten und es kann keine Aussage aus dieser Studie getroffen werden.

Die allgemeine Bereitschaft zur Organspende sollte durch Kampagnen und Initiativen gefördert werden, um den Spenderpool und die Anzahl der zu Verfügung stehenden Hornhäute zu erweitern.

Insgesamt revolutionierte die DMEK das Feld der kornealen ophthalmologischen Chirurgie. Sie ist heutzutage die am häufigsten durchgeführte Keratoplastik in Deutschland und wird als Goldstandard in der Therapie endothelialer Erkrankungen der Hornhaut angesehen. Obgleich ausgewählte Indikationen für PKP und DSAEK sprechen und in manchen Fällen eine Durchführung der DMEK nicht möglich ist (sehr fortgeschrittene Dekompensation mit nachfolgender stromaler Trübung und schwierige Bedingungen z.B. durch Aphakie, große Irisdefekte) übertrifft das klinische Outcome der DMEK das der zuvor entwickelten Verfahren. Visusverbesserungen der Patienten sind deutlich früher und schneller zu verzeichnen. Immunreaktionen treten um ein Vielfaches seltener auf und das Langzeitüberleben ist dem von PKP und DSAEK mindestens ebenbürtig. Die DMEK kann als sichere und effektive Operation der endothelialen Dysfunktion der Hornhaut angesehen werden. Sowohl das Sehvermögen als auch die Lebensqualität der betroffenen Patienten kann enorm gesteigert werden. Durch weitere Erkenntnisse, wie z. B. der Verwendung von anteiligem SF statt reiner Raumluft und intensiver Steroidtherapie über ein Jahr, können Komplikationen minimiert werden. Der Compliance-Förderung der Patienten kommt dabei eine große Bedeutung zu.

Durch das eher höher angesiedelte Durchschnittsalter der Patientenkohorte mögen längere Beobachtungszeiträume durch potenzielle Mortalität und Morbidität eingeschränkt sein, sind jedoch unter Durchführung mit großen Kohorten anzustreben. Erfreuliche Ergebnisse in Bezug auf Visus, Transplantatüberleben, ECD und anhaltend niedrigen Komplikationsraten liegen bereits vor aus längerfristigen Studien mit bis zu 10 Jahren postoperativen Kontrollen. Dennoch sind die weitere Beobachtung, Durchführung von Langzeitstudien und Erstellen von Leitlinien von großer Bedeutung, um die DMEK als risikoarmes und erfolgreiches Verfahren in der Therapie endothelialer Erkrankungen der Hornhaut zu bestätigen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Matthaei M, Schrittenlocher S, Hos D, Siebelmann S, Bucher F, Schaub F, et al. Zehn Jahre „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ bei Fuchs-Dystrophie. *Der Ophthalmologe*. 2019;116(3):236-42.

2. Luft N, Dirisamer M, Priglinger S. [Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2017;234(3):354-64.
3. Melles GRJ, Lander F, Nieuwendaal C. Sutureless, Posterior Lamellar Keratoplasty: A Case Report of a Modified Technique. *Cornea*. 2002;21(3):325-7.
4. Fernandez MM, Afshari NA. Endothelial Keratoplasty: From DLEK to DMEK. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010;17(1):5-8.
5. Dapena I, Ham L, Melles GR. Endothelial keratoplasty: DSEK/DSAEK or DMEK - the thinner the better? *Current Opinion in Ophthalmology*. 2009;20(4):299-307.
6. Gorovoy MS. Descemet-Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2006;25(8):886-9.
7. Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea*. 2006;25(8):987-90.
8. Busin M, Albé E. Does thickness matter: ultrathin Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2014;25(4):312-8.
9. Dunker SL, Dickman MM, Wisse RPL, Nobacht S, Wijdh RHJ, Bartels MC, et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty versus Ultrathin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty: A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2020;127(9):1152-9.
10. Kruse FE, Laaser K, Cursiefen C, Heindl LM, Schlötzer-Schrehardt U, Riss S, et al. A stepwise approach to donor preparation and insertion increases safety and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2011;30(5):580-7.
11. Seitz B, Daas L, Flockerzi E, Suffo S. „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ DMEK – Spender und Empfänger Schritt für Schritt. *Der Ophthalmologe*. 2020;117(8):811-28.
12. Universitätsklinik Erlangen BM. Hornhauttransplantation - Je dünner, desto besser (Jahresbericht 2010 des Uni-Klinikums Erlangen) 2010 [cited 2020 13.11.2020]. Available from: <https://www.uk-erlangen.de/universitaetsmedizin/schwerpunkt-transplantation/hornhauttransplantation/>.
13. European Eye Bank Association. Annual Directory January 2018, 26th Edition, zitiert am 07.06.2019 URL: <https://www.eeba.eu/article/The%2BEEBA/c/12018>.
14. Flockerzi E, Maier P, Böhringer D, Reinshagen H, Kruse F, Cursiefen C, et al. Trends in Corneal Transplantation from 2001 to 2016 in Germany: A Report of the DOG–Section Cornea and its Keratoplasty Registry. *American Journal of Ophthalmology*. 2018;188:91-8.
15. Hornhautbank Rheinland-Pfalz. Präambel (letzte Aktualisierung am 30.01.2018, zitiert am 04.06.2019, URL: <http://www.hornhautbank-mainz.de/hornhautbank/die-hornhautbank/praeambel.html>. ) 2019.
16. Grehn F. *Augenheilkunde* (E-Book). Springer-Lehrbuch. 31., überarbeitete Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012.
17. Sachsenweger M. *Duale Reihe Augenheilkunde* (E-Book). 2. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2003.
18. Lang GK. *Augenheilkunde* (E-Book). 4. überarb. Aufl. ed. Stuttgart u.a.: Thieme; 2008.
19. Tan DTH, Dart JKG, Holland EJ, Kinoshita S. Corneal transplantation. *The Lancet*. 2012;379(9827):1749-61.
20. Kruse FE, Schrehardt US, Tourtas T. Optimizing outcomes with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2014;25(4):325-34.

21. Dirisamer M, Ham L, Dapena I, Moutsouris K, Droutsas K, van Dijk K, et al. Efficacy of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Clinical Outcome of 200 Consecutive Cases After a Learning Curve of 25 Cases. *JAMA Ophthalmology*. 2011;129(11):1435-43.
22. Wacker K, Reinhard T, Maier P. Pathogenese, Diagnose und Klinik der Fuchs-Endotheldystrophie. *Der Ophthalmologe*. 2019;116(3):221-7.
23. Bachmann B, Schrittenlocher S, Matthaei M, Siebelmann S, Cursiefen C. „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ in komplexen Augen. *Der Ophthalmologe*. 2019;116(3):228-35.
24. Hos D, Matthaei M, Bock F, Maruyama K, Notara M, Clahsen T, et al. Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res*. 2019;73:100768.
25. Loeser J, Schwemmer J, Gostian AO, Gostian M, Bachmann B, Cursiefen C, et al. Postoperative pain following Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(10):2203-11.
26. Bachmann BO, Schrittenlocher SA, Schaub F, Siebelmann S, Matthaei M, Cursiefen C. DMEK: Probleme vermeiden, erkennen, lösen. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2017;234(11):1354-61.
27. Stanzel TP, Ersoy L, Sansanayudh W, Felsch M, Dietlein T, Bachmann B, et al. Immediate Postoperative Intraocular Pressure Changes After Anterior Chamber Air Fill in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016;35(1):14-9.
28. Bachmann BC, Claus. Intra- and Postoperative Complications and Their Management in DMEK (Including Re-DMEK). *Current Treatment Options for Fuchs Endothelial Dystrophy*. Switzerland: Springer; 2017.
29. Schaub F, Enders P, Zachewicz J, Heindl LM, Stanzel TP, Cursiefen C, et al. Impact of Donor Age on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcome: Evaluation of Donors Aged 17–55 Years. *American Journal of Ophthalmology*. 2016;170:119-27.
30. Deng SX, Lee WB, Hammersmith KM, Kuo AN, Li JY, Shen JF, et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Safety and Outcomes: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2018;125(2):295-310.
31. Woo JH, Ang M, Htoon HM, Tan D. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2019;207:288-303.
32. Bucher F, Hos D, Müller-Schwefe S, Steven P, Cursiefen C, Heindl LM. Spontaneous long-term course of persistent peripheral graft detachments after Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(6):768-72.
33. Fernández López E, Baydoun L, Gerber-Hollbach N, Dapena I, Liarakos VS, Ham L, et al. Rebubbling Techniques for Graft Detachment After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016;35(6):759-64.
34. Price MO, Gupta P, Lass J, Francis W, Price J. EK (DLEK, DSEK, DMEK): New Frontier in Cornea Surgery. *Annual Review of Vision Science*. 2017;3(1):69-90.
35. Siebelmann S, Lopez Ramos S, Scholz P, Matthaei M, Schrittenlocher S, Heindl LM, et al. Graft Detachment Pattern After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Comparing Air Versus 20% SF6 Tamponade. *Cornea*. 2018;37(7):834-9.
36. Gerber-Hollbach N, Baydoun L, López EF, Frank LE, Dapena I, Liarakos VS, et al. Clinical Outcome of Rebubbling for Graft Detachment After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2017;36(7):771-6.

37. Schaub F, Enders P, Snijders K, Schrittenlocher S, Siebelmann S, Heindl LM, et al. One-year outcome after Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) comparing sulfur hexafluoride (SF<sub>6</sub>) 20% versus 100% air for anterior chamber tamponade. *British Journal of Ophthalmology*. 2017;101(7):902-8.
38. Kocaba V, Mouchel R, Fleury J, Marty A-S, Janin-Manificat H, Maucourt-Boulch D, et al. Incidence of Cystoid Macular Edema After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2018;37(3):277-82.
39. Heinzelmann S, Maier P, Bohringer D, Huther S, Eberwein P, Reinhard T. Cystoid macular oedema following Descemet membrane endothelial keratoplasty. *The British journal of ophthalmology*. 2015;99(1):98-102.
40. Schlogl A, Tourtas T, Kruse FE, Weller JM. Long-term Clinical Outcome After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:218-26.
41. Hoerster R, Stanzel TP, Bachmann BO, Siebelmann S, Felsch M, Cursiefen C. Intensified Topical Steroids as Prophylaxis for Macular Edema After Posterior Lamellar Keratoplasty Combined With Cataract Surgery. *American Journal of Ophthalmology*. 2016;163:174-9.e2.
42. Schrittenlocher S, Penier M, Schaub F, Bock F, Cursiefen C, Bachmann B. Intraocular Lens Calcifications After (Triple-) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *American Journal of Ophthalmology*. 2017;179:129-36.
43. Price DA, Kelley M, Price FW, Jr., Price MO. Five-Year Graft Survival of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (EK) versus Descemet Stripping EK and the Effect of Donor Sex Matching. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1508-14.
44. Hos D, Tuac O, Schaub F, Stanzel TP, Schrittenlocher S, Hellmich M, et al. Incidence and Clinical Course of Immune Reactions after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Retrospective Analysis of 1000 Consecutive Eyes. *Ophthalmology*. 2017;124(4):512-8.
45. Birbal RS, Ni Dhubhghaill S, Bourgonje VJA, Hanko J, Ham L, Jager MJ, et al. Five-Year Graft Survival and Clinical Outcomes of 500 Consecutive Cases After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2020;39(3):290-7.
46. Ham L, Dapena I, Liarakos VS, Baydoun L, van Dijk K, Ilyas A, et al. Midterm Results of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: 4 to 7 Years Clinical Outcome. *American Journal of Ophthalmology*. 2016;171:113-21.
47. Steven P, Hos D, Heindl LM, Bock F, Cursiefen C. Immunreaktionen nach DMEK, DSAEK und DALK. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2013;230(05):494-9.
48. Vasiliauskaite I, Oellerich S, Ham L, Dapena I, Baydoun L, van Dijk K, et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Ten-Year Graft Survival and Clinical Outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2020.
49. Musayeva A, Wasielica-Poslednik J, Pfeiffer N, Gericke A. Unklarer Sehverlust nach „Descemet membrane endothelial keratoplasty“. *Der Ophthalmologe*. 2019;116(1):63-6.
50. Tourtas T, Heindl LM, Kopsachilis N, Bachmann BO, Kruse FE, Cursiefen C. Use of Accidentally Torn Descemet Membrane to Successfully Complete Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2013;32(11):1418-22.
51. Wasielica-Poslednik J, Schuster AK, Rauch L, Glaner J, Musayeva A, Riedl JC, et al. How to Avoid an Upside-Down Orientation of the Graft during Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty? *J Ophthalmol*. 2019;2019:7813482.
52. Dragea DC, Nobacht S, Gericke A, Parker J, Oellerich S, Ham L, et al. Postoperative Repositioning of Inverted Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Grafts. *Cornea*. 2019;38(2):162-5.
53. Mariacher S, Mariacher M, Boden KT, Szurman P, Januschowski K. Favourable outcome after late reorientation of an upside-down Descemet Membrane

- Endothelial Keratoplasty (DMEK) graft: a case report. BMC Ophthalmol. 2019;19(1):163.
54. Rodríguez-Calvo-de-Mora M, Quilendrino R, Ham L, Liarakos VS, van Dijk K, Baydoun L, et al. Clinical Outcome of 500 Consecutive Cases Undergoing Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. Ophthalmology. 2015;122(3):464-70.
55. Cursiefen C, Steven P, Roters S, Heindl LM. Komplikationsvermeidung und -management bei „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ (DMEK) und „Descemet stripping automated endothelial keratoplasty“ (DSAEK). Der Ophthalmologe. 2013;110(7):614-21.
56. Heintelmann S, Hüther S, Böhringer D, Eberwein P, Reinhard T, Maier P. Influence of Donor Characteristics on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. Cornea. 2014;33(6):644-8.
57. Bachmann B, Schaub F, Cursiefen C. [Treatment of corneal endothelial disorders by DMEK and UT-DSAEK. Indications, complications, results and follow-up]. Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. 2016;113(3):196-203.
58. Madi S, Leon P, Nahum Y, D'Angelo S, Giannaccare G, Beltz J, et al. Five-Year Outcomes of Ultrathin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. Cornea. 2019;38(9):1192-7.
59. Hornhautbank Rheinland-Pfalz. Jahresbericht 2016 der Hornhautbank des Landes Rheinland-Pfalz in Mainz (21.09.2017), zitiert am 04.06.2019, URL: <http://www.hornhautbank-mainz.de/hornhautbank/kontakt-informationen/downloads.html>. 2017.
60. Hornhautbank Rheinland-Pfalz. Jahresbericht 2017, zitiert am 04.06.2019, URL: <http://www.hornhautbank-mainz.de/hornhautbank/kontakt-informationen/downloads.html>. (letzte Aktualisierung am 12.09.2018)2018.
61. European Eye Bank Association. Legislation Germany, zitiert am 04.06.2019, URL: <https://www.eeba.eu/article/Legislation%2BGermany/2822019>.
62. Hornhautbank Rheinland-Pfalz. Hornhautspende, zitiert am 04.06.2019, URL: <http://www.hornhautbank-mainz.de/hornhautbank/fuer-angehoerige/hornhautspende.html>, letzte Aktualisierung: 16.11.2013, 2019.
63. Hornhautbank Rheinland-Pfalz (Vachtel I Apel M). Hornhautspende absolute Kontraindikationen(25.09.2017), (unveröffentlicht), zitiert am 04.06.2019, zur Verfügung gestellt durch Hornhautbank Rheinland-Pfalz. 2017.
64. European Eye Bank Association. Minimum Medical Standards (MMS), 4. Version, zitiert am 05.06.2019, URL: <https://www.eeba.eu/article/Minimum%2BMedical%2BStandards%2B%2528Revision%2B4%2529/3652019>.
65. European Eye Bank Association. Technical Guidelines for Ocular Tissue, 10. Version, zitiert am 04.06.2019, URL: <https://www.eeba.eu/article/Technical%2BGuidelines%2Bfor%2BOcular%2BTissue%2B%2528Revision%2B10%2529/5>. 2019.
66. Hornhautbank Rheinland-Pfalz (Vachtel I Apel M). Umgang mit Spenderhornhäuten (Protokoll 18.06.2018, unveröffentlicht)2018.
67. Bundesärztekammer. Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank, Erste Fortschreibung, zitiert am 05.06.2019, URL: <https://www.bundesaerztekammer.de/richtlinien/richtlinien/augenhornhautbank/>. 2018.

68. University of Iowa Hospitals & Clinics. Eye donor awareness: Frequently asked questions 2018 [cited 19.04.2020. Available from: <https://uihc.org/health-topics/eye-donor-awareness-frequently-asked-questions>.
69. NHS Blood and Transplant. Cornea donation myths dispelled 2019 [cited 19.04.2020. Available from: <https://www.nhsbt.nhs.uk/news/cornea-donation-myths-dispelled/>.
70. Hornhautbank Rheinland-Pfalz (Dr. Delventhal). Kulturmedium I Rezeptur (Protokoll, unveröffentlicht). 2007.
71. Ham L, van Luijk C, Dapena I, Wong TH, Birbal R, van der Wees J, et al. Endothelial Cell Density after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: 1- to 2-Year Follow-up. *American Journal of Ophthalmology*. 2009;148(4):521-7.
72. Fajgenbaum MAP, Kopsachilis N, Hollick EJ. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: surgical outcomes and endothelial cell count modelling from a UK centre. *Eye*. 2018;32(10):1629-35.
73. Miron A, Bruinsma M, Ham L, Schaal S-C, Baydoun L, Dapena I, et al. In Vivo Endothelial Cell Density Decline in the Early Postoperative Phase After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2018;37(6):673-7.
74. Guerra FP, Anshu A, Price MO, Giebel AW, Price FW. Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: Prospective Study of 1-Year Visual Outcomes, Graft Survival, and Endothelial Cell Loss. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2368-73.
75. Feng MT, Price MO, Miller JM, Price FW. Air reinjection and endothelial cell density in Descemet membrane endothelial keratoplasty: Five-year follow-up. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2014;40(7):1116-21.
76. Rickmann A, Boden KE, Wahl S, Jung S, Boden KT, Szurman P, et al. Significant differences between specular microscopy and corneal bank endothelial cell counts - a pilot study. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(8):e1077-e81.
77. Schrittenlocher S, Schaub F, Hos D, Siebelmann S, Cursiefen C, Bachmann B. Evolution of Consecutive Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcomes Throughout a 5-Year Period Performed by Two Experienced Surgeons. *American Journal of Ophthalmology*. 2018;190:171-8.
78. Schaub F, Enders P, Bluhm C, Bachmann BO, Cursiefen C, Heindl LM. Two-Year Course of Corneal Densitometry After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *American Journal of Ophthalmology*. 2017;175:60-7.
79. Maier A-KB, Gundlach E, Schroeter J, Klamann MKJ, Gonnermann J, Riechardt AI, et al. Influence of the difficulty of graft unfolding and attachment on the outcome in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2015;253(6):895-900.
80. Schaub F, Simons HG, Roters S, Heindl LM, Kugler W, Bachmann BO, et al. Einfluss von 20 % Schwefelhexafluorid (SF<sub>6</sub>) auf humane korneale Endothelzellen. *Der Ophthalmologe*. 2016;113(1):52-7.
81. Güell JL, Morral M, Gris O, Elies D, Manero F. Comparison of Sulfur Hexafluoride 20% versus Air Tamponade in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1757-64.
82. Anshu A, Price MO, Price FW. Risk of Corneal Transplant Rejection Significantly Reduced with Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012;119(3):536-40.
83. Price MO, Scanameo A, Feng MT, Price FW. Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: Risk of Immunologic Rejection Episodes after Discontinuing Topical Corticosteroids. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1232-6.
84. Rodriguez-Calvo de Mora M, Groeneveld-van Beek EA, Frank LE, van der Wees J, Oellerich S, Bruinsma M, et al. Association Between Graft Storage Time and



- Donor Age With Endothelial Cell Density and Graft Adherence After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(1):91-4.
85. Schaub F, Collmer M, Schrittenlocher S, Bachmann BO, Cursiefen C, Hos D. Outcome of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Using Corneas from Donors  $\geq 80$  Years of Age. *Am J Ophthalmol.* 2020;211:200-6.
86. Lapp T, Heinzelmann S, Böhringer D, Eberwein P, Reinhard T, Maier P. Use of Donor Corneas From Pseudophakic Eyes for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2018;37(7):859-62.
87. Schaub F, Pohl L, Enders P, Adler W, Bachmann BO, Cursiefen C, et al. Impact of corneal donor lens status on two-year course and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2017;255(12):2407-14.
88. Heindl LM, Bucher F, Caramoy A, Hos D, Matthaei M, Cursiefen C. Safety of donor tissue preparation and use of descemetoschisis and torn tissue in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea.* 2014;33(10):e7-9.
89. Vianna LMM, Stoeger CG, Galloway JD, Terry M, Cope L, Belfort R, et al. Risk Factors for Eye Bank Preparation Failure of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Tissue. *American Journal of Ophthalmology.* 2015;159(5):829-34.e2.
90. Wacker K, Baratz KH, Fautsch MP, Patel SV. Medical and Semi-surgical Treatments for Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.* 2018;235(6):709-13.
91. Zhang J, Patel DV, McGhee CNJ. The Rapid Transformation of Transplantation for Corneal Endothelial Diseases: An Evolution From Penetrating to Lamellar to Cellular Transplants. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2019;8(6):441-7.
92. Birbal RS, Ni Dhubhghaill S, Baydoun L, Ham L, Bourgonje VJA, Dapena I, et al. Quarter-Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: One- to Two-Year Clinical Outcomes. *Cornea.* 2020;39(3):277-82.
93. Zygoura V, Baydoun L, Ham L, Bourgonje VJA, van Dijk K, Lie JT, et al. Quarter-Descemet membrane endothelial keratoplasty (Quarter-DMEK) for Fuchs endothelial corneal dystrophy: 6 months clinical outcome. *The British journal of ophthalmology.* 2018;102(10):1425-30.
94. Gerber-Hollbach N, Parker J, Baydoun L, Liarakos VS, Ham L, Dapena I, et al. Preliminary outcome of hemi-Descemet membrane endothelial keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *The British journal of ophthalmology.* 2016;100(11):1564-8.
95. Kinoshita S, Koizumi N, Ueno M, Okumura N, Imai K, Tanaka H, et al. Injection of Cultured Cells with a ROCK Inhibitor for Bullous Keratopathy. *N Engl J Med.* 2018;378(11):995-1003.
96. Okumura N, Koizumi N, Kay EP, Ueno M, Sakamoto Y, Nakamura S, et al. The ROCK inhibitor eye drop accelerates corneal endothelium wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(4):2493-502.
97. Koizumi N, Okumura N, Ueno M, Kinoshita S. New therapeutic modality for corneal endothelial disease using Rho-associated kinase inhibitor eye drops. *Cornea.* 2014;33 Suppl 11:S25-31.
98. Okumura N, Koizumi N. Regeneration of the Corneal Endothelium. *Curr Eye Res.* 2020;45(3):303-12.
99. Watanabe S, Oie Y, Fujimoto H, Soma T, Koh S, Tsujikawa M, et al. Relationship between Corneal Guttatae and Quality of Vision in Patients with Mild Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy. *Ophthalmology.* 2015;122(10):2103-9.
100. Kassumeh S, von Studnitz A, Priglinger SG, Fuchshofer R, Luft N, Moloney G, et al. Ex vivo excimer laser ablation of cornea guttata and ROCK inhibitor-aided endothelial recolonization of ablated central cornea. *Acta Ophthalmol.* 2020.



101. Borkar DS, Veldman P, Colby KA. Treatment of Fuchs Endothelial Dystrophy by Descemet Stripping Without Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016;35(10):1267-73.
102. Moloney G, Petsoglou C, Ball M, Kerdraon Y, Hollhumer R, Spiteri N, et al. Descemetorhexis Without Grafting for Fuchs Endothelial Dystrophy-Supplementation With Topical Ripasudil. *Cornea*. 2017;36(6):642-8.

## 8 Danksagung

Meinen besonderen Dank möchte ich meinem Doktorvater [REDACTED] [REDACTED] aussprechen, der mir das Thema meiner Arbeit zur Verfügung stellte und die Operationen der Studienpatienten durchführte. Ebenso möchte ich meiner Betreuerin [REDACTED] von ganzem Herzen danken, die mich in der gesamten Zeit verlässlich unterstützte und bei Fragen immer eine wunderbare Ansprechpartnerin war. Bei [REDACTED] möchte ich mich bedanken für die hilfreiche Unterstützung, insbesondere im statistischen Bereich, genauso wie bei [REDACTED] aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik. Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern der Poliklinik, die trotz des regen Betriebs immer offen und aufgeschlossen waren, sodass ich die Untersuchung der Studienpatienten reibungslos durchführen konnte. Ebenfalls möchte ich mich bei [REDACTED] aus der OCT-Abteilung bedanken sowie bei [REDACTED], die wichtige Beiträge zu Organisation und Aktenbeschaffung leistete. Dem Team der Hornhautbank, insbesondere [REDACTED] und [REDACTED], möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen für die kooperative Bereitstellung der benötigten Informationen. Meiner Freundin und Kommilitonin [REDACTED] will ich besonders danken für ihre Unterstützung. Abschließend will ich meinen Eltern danken für ihre Zuneigung und Unterstützung von Beginn an.

## **9 Tabellarischer Lebenslauf**





