

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

**Einfluss von Katarakt-Operationen bei Hornhautspendern auf das
Outcome der Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty
(DMEK)**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von: André Maurice Trouvain
geb. am: 08.08.1995 in Püttlingen

Tag der Promotion:	05.02.2025
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Berthold Seitz
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Thomas Tschernig

*Der Beginn aller Wissenschaften ist das Erstaunen, dass die
Dinge sind, wie sie sind*

Aristoteles
384 bis 322 v. Chr.
Griechischer Philosoph

*Zuerst die Beobachtung und dann der Versuch, dann das Denken
ohne Autorität, die Prüfung ohne Vorurteil*

Rudolf Virchow
13.10.1821 bis 05.09.1902
Deutscher Arzt, Begründer der Zellulärpathologie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	- 1 -
Abbildungsverzeichnis.....	- 3 -
1. Zusammenfassung / Summary.....	- 4 -
1.1. Zusammenfassung.....	- 4 -
1.2. Summary.....	- 5 -
2. Einleitung.....	- 6 -
2.1. Die Evolution der Keratoplastik.....	- 6 -
2.2. Das Auge.....	- 11 -
2.3. Hornhauterkrankungen – Indikationen zur DMEK.....	- 19 -
2.4. Hornhautspende und Hornhaubanking.....	- 26 -
2.5. DMEK – Allgemeine Operationstechnik und Patientenmanagement.....	- 32 -
2.6. Eigene Fragestellung.....	- 45 -
3. Patienten und Methodik.....	- 46 -
3.1. Gewebe und Empfängerkohorten.....	- 46 -
3.2. DMEK – Operationstechnik und Patientenmanagement.....	- 49 -
3.3. Messverfahren.....	- 54 -
4. Ergebnisse.....	- 59 -
4.1. Patientenkohorten - Deskriptive Statistik.....	- 59 -
4.2. Transplantatpräparation.....	- 62 -
4.3. Operationsverlauf.....	- 65 -
4.4. Visus.....	- 70 -
4.5. Hornhautpachymetrie.....	- 74 -
4.6. Endothelzellzahl.....	- 78 -
4.7. Re-Bubbling-Rate und Transplantat-Re-Orientierung.....	- 82 -
4.8. Transplantatüberleben und Re-Operations-Rate.....	- 87 -
4.9. Einfluss des Operateurs.....	- 90 -
5. Diskussion.....	- 92 -
5.1. Spenderfaktoren und Patientenkohorte.....	- 92 -
5.2. Transplantatpräparation.....	- 96 -
5.3. Operationsverlauf.....	- 99 -
5.4. Visus.....	- 103 -
5.5. Hornhautpachymetrie.....	- 106 -
5.6. Endothelzellzahl.....	- 108 -
5.7. Re-Bubbling-Rate und Transplantat-Re-Orientierung.....	- 112 -

5.8.	Transplantatüberleben und Re-Operations-Rate	- 116 -
5.9.	Limitationen.....	- 118 -
5.10.	Fazit	- 119 -
6.	Literaturverzeichnis	- 120 -
7.	Publikationen	- 140 -
8.	Danksagung.....	- 141 -
9.	Lebenslauf	- 142 -

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
ABK	Aphake Bullöse Keratopathie
ACAID	Anterior chamber-associated immune deviation
ATP	Adenosintriphosphat
BCVA	Best corrected visual acuity, bestkorrigierter Visus
BK	Bullöse Keratopathie
BMI	Body Mass Index
BSCVA	Best spectacle-corrected visual acuity, bestkorrigierter Brillenvisus
BSS	Balanced salt solution, balancierte Salzlösung
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CCT	Central corneal thickness, Hornhautdicke im Zentrum
CMÖ	Cystoides Makulaödem
DGFG	Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation
DLEK	Deep lamellar endothelial keratoplasty
DM	Descemetmembran
DMEK	Descemet membrane endothelial keratoplasty
DMET	Descemet membrane endothelial transfer
Dpt	Dioptrie
DSAEK	Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty
DSEK	Descemet's stripping endothelial keratoplasty
ECC	Endothelial cell count, Endothelzellzahl
ECL	Endothelial cell loss, Endothelzellverlust
Etc.	Et cetera
EZM	Extrazellulärmatrix
FasL	Fas-Ligand
FD-OCT	Fourier-Domain-OCT
FECD	Fuchs Endotheliale Cornea Dystrophie
FED	Fuchs'sche Endotheldystrophie
FKS	Fetales Kälberserum
FZ	Fingerzählen
HBW	Handbewegungen
HIV	Human immunodeficiency virus, Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen

HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus 1
ICC	Intraklassen Korrelationskoeffizient
IOL	Intraokularlinse
IOP	Intraocular pressure, Augeninnendruck
I. V. m.	In Verbindung mit
KM	Kulturmedium
LP	Lightperception, Lichtprojektion
MHC	Major Histocompatibility Complex
min	Minute
Mio.	Million
mm	Millimeter
µm	Mikrometer
NL	Nulla Lux
nm	Nanometer
OCT	Optical coherence tomography, Optische Kohärenztomographie
OR	Odds Ratio
PBK	Pseudophake Bullöse Keratopathie
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PKP	Perforierende Keratoplastik
PLK	Posteriore lamelläre Keratoplastik
PPCD	Posteriore Polymorphe Hornhautdystrophie
PVP	Positive vitreous pressure, Positiver Glaskörperdruck
PVR	Proliferative Vitreoretinopathie
SD	Standard deviation, Standardabweichung
SD-OCT	Spectral-Domain-OCT
SF6	Schwefelhexafluorid
SS-OCT	Swept-Source-OCT
TGF-β	Transforming Growth Factor β
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TPG	Transplantationsgesetz
VA	Visual acuity, Visus, Sehschärfe
VAT	Vis-à-tergo
V. c. c.	Visus cum correctione
Vs.	Versus
WHO	World Health Organisation
Z. B.	Zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 (Moffatt et al., 2005): Eduard Konrad Zirm.....	- 8 -
Abbildung 2 (Klyce, Beuermann, 1998): Hornhautquerschnitt	- 12 -
Abbildung 3 (De Oliveira, Wilson, 2020): DM-Transmissionselektronenmikroskopie	- 14 -
Abbildung 4 (Bonanno, 2003): Iontentransportmodell des Endothels	- 16 -
Abbildung 5 (Klintworth, 2009): Lichtmikroskopisches Erscheinungsbild der Hornhaut bei FED	- 21 -
Abbildung 6 : Spaltlampenfoto bei FED	- 22 -
Abbildung 7 (Elhali et al., 2010): Spiegelmikroskopie bei FED	- 24 -
Abbildung 8 : Schematischer Ablauf der DMEK-Transplantation	- 33 -
Abbildung 9 : Sensitivitätsanalyse	- 48 -
Abbildung 10 (Szurman et al., 2016): Chirurgische Schritte der Liquid-Bubble-DMEK-Präparation.	- 50 -
Abbildung 11 (Rickmann et al., 2019): Chirurgische Schritte der DMEK-Transplantation.....	- 52 -
Abbildung 12 : Erholung der logMAR-VA in Abhängigkeit von Gewebe und Zeit	- 72 -
Abbildung 13 : Erholung der CCT in Abhängigkeit von Gewebe und Zeit.....	- 76 -
Abbildung 14 : Abnahme der ECC in Abhängigkeit von Gewebe und Zeit	- 80 -
Abbildung 15 : Re-Bubbling-Raten in Abhängigkeit von der Gewebeart	- 83 -
Abbildung 16 : Kaplan-Meier-Kurve für den Anteil der Transplantate ohne Re-Bubbling	- 84 -
Abbildung 17 : Kaplan-Meier-Kurve zur kumulierten Überlebenszeit.....	- 89 -

1. Zusammenfassung / Summary

1.1. Zusammenfassung

Fragestellung: Ziel dieser Arbeit war es, Unterschiede von phakem, pseudophakem und stromal vernalbtem Spendergewebe hinsichtlich des Einflusses auf Präparation und Implantation der Transplantate sowie das klinische Ergebnis der Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) zu untersuchen.

Methodik: Retrospektiv wurden die Ergebnisse nach DMEK an 484 Augen, von denen 325 ein phakes, 70 ein pseudophakes und 89 ein stromal vernalbtes Spendergewebe erhielten, verglichen. Es wurde das Auftreten von intra- und postoperativen Komplikationen inklusive Präparationsauffälligkeiten wie Adhärenzen und Einrissen sowie die Häufigkeiten eines Re-Bubbings und eines Transplantatversagens analysiert. Weiterhin wurden logMAR-Visus (VA), zentrale Hornhautdicke (CCT) und Endothelzellzahl (ECC) präoperativ sowie postoperativ nach 6 Wochen ($n = 418$; 86,4%), 3 ($n = 403$; 83,3%), 6 ($n = 387$; 80,0%), 12 ($n = 377$; 77,9%) und 24 ($n = 97$; 20,0%) Monaten kontrolliert.

Ergebnisse: Das Risiko für Adhärenzen und Einrisse bei der Präparation war für pseudophake im Vergleich zu phakem Geweben signifikant erhöht (beide $p < 0,001$), wobei kein signifikanter Unterschied zwischen der Kohorte mit stromal vernalbtem und der mit phakem Gewebe bestand ($p = 0,246$ für Adhärenzen bzw. $p = 0,962$ für Einrisse). Es ließ sich kein signifikanter Einfluss der Gewebeart auf das Re-Bubbling-Risiko ($p = 0,890$) oder die Re-Bubbling-Häufigkeit ($p = 0,659$) nachweisen. Das Risiko für eine Re-Keratoplastik war im Vergleich zu phakem Transplantaten für pseudophake erhöht ($p = 0,008$), jedoch für stromal vernalbte Transplantatgewebe nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,290$). Im Vergleich von phakem mit pseudophakem und stromal vernalbtem Spendergewebe zeigte der Visus über alle Zeitpunkte klinisch nicht relevante, jedoch signifikante Unterschiede ($b = -0,02$; 95% CI [-0,04; 0,00]; $p = 0,015$). Die CCT-Werte waren vergleichbar, wobei Patienten mit phakem Spendergewebe insgesamt insignifikant niedrigere CCT-Werte hatten als die Vergleichsgruppen ($b = -2,69$; 95% CI [-5,79; 0,42]; $p = 0,091$). Die ECC von Patienten mit phakem Spendergewebe waren insgesamt höher als in den Vergleichsgruppen ($b = 32,03$; 95% CI [15,56; 48,49]; $p < 0,001$). Patienten mit pseudophakem Spendergewebe hatten weiterhin eine niedrigere ECC als solche mit stromal vernalbtem Spendergewebe ($b = -52,93$; 95% CI [-93,96; -11,90]; $p = 0,011$).

Schlussfolgerung: Die schwierigere Präparation und Implantation pseudophaker Transplantate führt zu längeren Rekonvaleszenzzeiten und einem höheren Risiko eines Transplantatversagens. Wenn die Präparation jedoch unkompliziert verläuft und kein Transplantatversagen auftritt, können pseudophake Transplantate vergleichbare Ergebnisse erzielen wie phake und stromal vernalbte Spendergewebe. Daher wird empfohlen, pseudophake Hornhautspender nicht von der Hornhautspende zur DMEK auszuschließen, insbesondere aufgrund des Mangels an Hornhautspendern und der hohen Prävalenz der Pseudophakie.

1.2. Summary

Influence of Cataract Surgery in Corneal Donors on the Outcome of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)

Purpose: The aim of this study was to investigate the differences between phakic, pseudophakic and stromal scarred donor tissue with regard to the influence on the preparation and implantation of the grafts and the clinical outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK).

Methods: In a retrospective study, we compared the outcome after DMEK in 484 eyes of which 325 received a phakic, 70 a pseudophakic and 89 a scarred stromal donor tissue. The incidence of intra- and postoperative complications including preparation abnormalities such as adherence and tearing as well as the frequencies of re-bubbling and graft failure were analysed.

Furthermore, the parameters logMAR visual acuity (VA), central corneal thickness (CCT) and endothelial cell count (ECC) were monitored preoperatively and postoperatively at 6 weeks (n = 418; 86.4%), 3 (n = 403; 83.3%), 6 (n = 387; 80.0%), 12 (n = 377; 77.9%) and 24 (n = 97; 20.0%) months.

Results: The risk of adherence and tearing during preparation was significantly increased for pseudophakic compared to phakic tissue (both $p < 0.001$), whereas there was no significant difference between the cohort with scar tissue and that with phakic tissue ($p = 0.246$ for adhesions and $p = 0.962$ for tears respectively). There was no significant effect of tissue type on the risk of re-bubbling ($p = 0.890$) or the re-bubbling frequency ($p = 0.659$). The risk of re-keratoplasty was increased for pseudophakic grafts compared to phakic grafts ($p = 0.008$), but was not significantly different for scar tissue grafts ($p = 0.290$). Comparing phakic with pseudophakic and scarred donor tissue, VA results showed clinically irrelevant but significant differences across all time points (b = -0.02; 95% CI [-0.04; 0.00]; $p = 0.015$).

CCT scores were comparable, with patients with phakic donor tissue having insignificantly lower overall CCT scores than those in the comparison groups (b = -2.69; 95% CI [-5.79; 0.42]; $p = 0.091$). The ECC values of patients with phakic donor tissue were higher overall than in the comparison groups (b = 32.03; 95% CI [15.56; 48.49]; $p < 0.001$). Patients with pseudophakic donor tissue also had a lower ECC than those with scarred donor tissue (b = -52.93; 95% CI [-93.96; -11.90]; $p = 0.011$).

Conclusion: The more difficult preparation and implantation of pseudophakic donor grafts leads to longer recovery periods and a higher risk of graft failure. However, if the preparation is uneventful and no graft failure occurs, pseudophakic grafts can achieve comparable results to phakic and scarred stromal donor tissue. Therefore it is recommended, that pseudophakic corneal donors should not be excluded from corneal donation for DMEK, especially due to the shortage of corneal donors and the high prevalence of pseudophakia.

2. Einleitung

Nach aktueller Datenlage der World Health Organization (WHO) leben weltweit etwa 2,2 Milliarden Menschen, die blind sind oder unter einer Sehbehinderung leiden [520].

Von diesen Fällen wären schätzungsweise 1 Milliarde behandelbar oder hätten vorab verhindert werden können.

Unter den behandelbaren Ursachen finden sich dabei Presbyopie (826 Millionen), Refraktionsfehler (123,7 Mio.), Katarakt (65,2 Mio.), Glaukom (6,9 Mio.), Hornhauttrübungen (4,2 Mio.), diabetische Retinopathie (3 Mio.) sowie das Trachom (2 Mio.) [69,142,155,520].

Weiterhin ist davon auszugehen, dass es durch die zunehmende Bevölkerungszahl und den demographischen Wandel in Zukunft noch weitaus mehr blinde bzw. sehbeeinträchtigte Menschen geben wird [51], wobei Hornhauttrübungen insbesondere in ärmeren Ländern einen wichtigen Grund für Visusminderung und Erblindung darstellen [142]. Zur Therapie ursächlicher Erkrankungen tragen daher insbesondere auch Entwicklungen auf dem Gebiet der Keratoplastik bei und machen diese damit zu einem bedeutsamen Thema medizinischer Forschung [438,488,492]

2.1. Die Evolution der Keratoplastik

„Die Idee Reisingers, die vollkommen verdunkelte Hornhaut eines Menschen durch die eines Thieres zu ersetzen, ist gewiss eine der kühnsten Phantasieen, und es wäre der höchste Preis der Chirurgie, wenn diese Operation gelänge.“ [111]

Was zu jener Zeit noch mehr Wunsch als Realität und Streitpunkt chirurgischer Diskussionen war, hat heute längst seinen Einzug in die klinische ophthalmochirurgische Routine gefunden: die Keratoplastik.

Die „descemet membrane endothelial keratoplasty“, kurz DMEK, ist eine minimalinvasive lamelläre Keratoplastiktechnik zum Ersatz der posterioren Hornhautschichten und stellt heute den Goldstandard in der Therapie der kornealen endothelialen Dysfunktion dar [272].

Allerdings begann die Geschichte dieses Verfahrens schon viel früher mit der Entwicklung der perforierenden Keratoplastik (PKP).

Seit Langem sind Erkrankungen und Verletzungen der Hornhaut als Erblindungsursache bekannt. Erste Versuche korneale Narben zu versorgen sowie schriftlich festgehaltene Theorien zur Transplantation (von Haut und Hornhaut) stammen sogar schon aus der Zeit der Ägypter um 2000 v. Chr. [302]. Es war jedoch erst der griechische Arzt und Anatom Galen (ca. 130 – 200 n. Chr.), der das Konzept einer noch rudimentären „Abrasio corneae“ einführte und damit erstmals die Sanierung oberflächlicher Hornhauttrübungen ermöglichte [302,474]. Nachdem die Behandlung kornealer Erkrankungen bis zum 18. Jahrhundert relativ wenige Fortschritte machte [302], erschien 1789 in Montpellier (Frankreich) eine erste der Ophthalmochirurgie gewidmete Monographie, in welcher Guillaume Pellier de Quengsy (1750 – 1835), ein damals angesehener Kataraktchirurg, erstmals die Implantation einer Glas-Keratoprothese als operative

Methode zur Behandlung vernarbter Hornhäute beschrieb [336]. Jedoch bleibt es höchst zweifelhaft, ob Pellier de Quengsy diese Operation jemals durchgeführt hat [302].

Der Begriff der „Keratoplastik“ im heutigen Sinne entstand erst einige Zeit später und es war in besonderem Maße Franz Reisinger (1768 – 1855), welcher ihn prägte [89,302]. 1824 führte dieser hierzu erste Tierversuche an Hasen durch, die aber nur Teilerfolge erbrachten [10,38,73,302,351,474]. Darauf aufbauend gelang Samuel Bigger schließlich 1835 die erste erfolgreiche allogene perforierende Keratoplastik an einer Gazelle [10,38,302].

Nachdem hierdurch die Hoffnungen auf eine funktionale Transplantation auch am menschlichen Auge beflügelt wurden [302], versuchten sich nun die Operateure auch hieran.

So verpflanzte Richard Sharp Kissam (1808 – 1861) 1838 unter erstmaliger Anwendung einer lamellären Technik die anterioren Schichten einer porcinen Kornea in das Auge eines jungen Mannes [225]. Statt des erwarteten Erfolges, beobachtete er nach anfänglicher Visusverbesserung jedoch binnen 2 Wochen das erneute Eintrüben der Kornea; das Transplantat wurde schließlich resorbiert [225].

Wie dieser, sollten auch viele weitere Versuche erfolglos bleiben [10,475,477], denn das Wissen um die immunologischen Hintergründe [243,426] und die Wichtigkeit einer allogenen Transplantation fehlte [40,325] ebenso wie grundlegende anatomische Kenntnisse, die erst durch die Arbeiten von Sir William Bowman (1816 – 1892) 1847 erbracht wurden [302].

Um die Basis für eine erfolgreiche Transplantation zu schaffen, mussten zunächst Fortschritte in diesen und anderen Teilbereichen der Medizin erzielt werden [243,302]. So wurde 1846/47 die Anästhesie mit Ether beziehungsweise Chloroform eingeführt [269] und es entstand mit Listers Prinzipien der antiseptischen Chirurgie [253] ein Bewusstsein für die Notwendigkeit des sterilen Operierens [302].

Auf dieser Grundlage konnte sodann ebenso die Operationsmethode verfeinert werden. Insbesondere sind diesbezüglich die Arbeiten Arthur von Hippels (1841 – 1916) zu nennen [474–476]. Durch die Verbesserung der Trepanationsmethode und mit der Erfindung des Motortrepan durch von Hippel wurde die Transplantat-Exzision genauer und damit erst reproduzierbar [447,475,476].

Basierend auf den Untersuchungen von Theodor Leber (1840 – 1917) ging von Hippel allerdings noch davon aus, dass eine erfolgreiche Transplantation eines intakten Empfängerbettes, bestehend aus Descemetmembran und Endothel, bedarf und befasste sich daher mit anterioren lamellierenden Techniken [248,474–476]. Erst August Wagenmann (1862 – 1955) erkannte, dass bei durchgreifenden Transplantaten eine Einheilung unter Regeneration der Descemetmembran durch das Endothel erfolgt [477].

Ebenso essenziell war wohl die Erkenntnis über die Wichtigkeit frischer homologer Transplantate sowie deren korrekte Positionierung unter geringstmöglichem Trauma, welche Henry Power (1829 – 1911) 1872 dem ophthalmologischen Fachpublikum präsentierte [302].

Ermutigt von Powers Versuchen, führte der damalige Stabsarzt Sellerbeck an der Charité eigene Experimente an Kaninchen und schließlich in den Jahren 1877 und 1878 eine Reihe von Transplantationen am Menschen durch [396]. Nach 2 gescheiterten Versuchen, einmal mit einem Kaninchen-Xenograft und ein weiteres Mal mit einem humanen Transplantat, führte Sellerbeck am 13. Juni des Jahres 1878 die erste

technisch erfolgreiche homologe perforierende Transplantation an einem 21-jährigen Mann durch [396]. Bis 3 Wochen nach der Operation verbesserte sich der Visus des Patienten stetig, danach allerdings kam es zu einem akuten Reizzustand des Auges mit konsekutiver partieller Eintrübung der Kornea, aus heutiger Sicht durchaus vereinbar mit einer akuten Abstoßungsreaktion[396]. Die Sehschärfe besserte sich zwar wieder allmählich bis zur 11. postoperativen Woche, erreichte aber nicht mehr das vorherige Niveau [396]. Erst Eduard Zirm (1887 – 1944, Abbildung 1) hatte 1905 in Olmütz, Böhmen, mit einer allogenen perforierenden Keratoplastik auch langfristigen Erfolg. Von den dem Landwirt Alois Glogar nach beidseitiger Kalkverätzung eingesetzten Korneatransplantaten blieb eines über mindestens 1 Jahr transparent [243,515]. Diese Operation ging als die erste erfolgreiche Hornhaut-Transplantation und Transplantation im Allgemeinen in die Geschichte der Medizin ein [10,89]. Nichtsdestotrotz wurden in den darauffolgenden Jahren nur wenige Fortschritte auf dem Gebiet der Keratoplastik erzielt und es waren vor allem lamelläre Techniken, welche Anwendung fanden [138,243].



*Abbildung 1 [302]: Eduard Konrad Zirm
Nachdruck mit Genehmigung.*

Diese dominierten noch über einen langen Zeitraum, da sie einfacher in der Anwendung waren und bei höheren Erfolgsraten ein geringeres Komplikationsrisiko bargen [146].

Das Spendergewebe stammte sowohl bei Zirm [515] wie auch – obwohl Magitot bereits 1911 Korneagewebe konservieren und anschließend erfolgreich transplantieren konnte [130,264] – bei späteren Operationen vornehmlich aus frisch enukleierten Augen lebender Menschen und wurde direkt transplantiert [138].

Und so ist es Vladimir Filatov (1875 – 1956) zu verdanken, dass die Hornhautspende in ihrer heutigen Form erst möglich und die Keratoplastik damit einer breiteren Bevölkerungsgruppe zugänglich wurde [365]. Filatov gilt als Urvater der Hornhautbank [73,130,302], denn er war der Erste, dem es gelang, postmortal enukleierte Augen einige Tage lang zu konservieren [137] und das Hornhautgewebe anschließend mit denen der Lebendspende und Direkttransplantation vergleichbaren Resultaten zu verwenden [138].

Weiterentwickelt wurde diese Idee durch Richard Paton (1901 – 1984), der 1944 die erste Hornhautbank gründete [89,243,302,334]. Zu dieser Zeit wurde noch der gesamte enukleierte Bulbus in einer feuchten Kammer gelagert [130]. Über die Entwicklung des MK-Mediums 1974 durch McCarey und Kaufmann zur Konservierung über 48 Stunden hinaus bei niedrigen Temperaturen [130,279,365] gelangte man schließlich zur Hornhaut-Organkultur, die eine sichere Konservierung der Hornhäute auch über einen längeren Zeitraum ermöglichte [53,130,431] und heute in Westeuropa die Methode der Wahl darstellt [130]. Die erste deutsche Hornhautbank entstand 1982 in Hamburg [43,365].

In der Mitte des 20. Jahrhunderts avancierte die perforierende Keratoplastik zur bevorzugten Transplantationsmethode [146], da hierbei während der Einheilung des Grafts keine zentralen Interface-Narben entstanden [146].

Möglich wurde dies durch diverse Weiterentwicklungen auf dem Bereich der Medizin, Biologie und Immunologie, die die Erfolgsraten erhöhten und damit zur Erweiterung der OP-Indikationen führten, sodass sogar Patienten mit einem noch verhältnismäßig guten Visus von der Keratoplastik profitieren konnten [365].

Eine wichtige Rolle hierfür spielte der technologische Fortschritt [146,302], wie zum Beispiel die Einführung des OP-Mikroskops durch Harms in den 1960er Jahren [130,365] oder die schonendere Laser-Trepanation mit Verbesserung des refraktiven Ergebnisses ab 1989 durch Naumann [245,317,391,392,435]. Es wurden neue Operations- [75,146] und Nahttechniken [243,365] eingeführt und das OP-Instrumentarium [75,146] sowie das Nahtmaterial optimiert [243,302,365].

Als treibende Kräfte dieser Entwicklungen sind zusammenfassend insbesondere Castroviejo [75,146,269], Harms [130,365], Paton [89,243,269,302], Franceschetti [148,149,269], Barraquer [22,302] und Löhlein [256,365] zu nennen.

Ebenso wuchs das Verständnis für die korneale Biologie [146]. Man wurde sich der wesentlichen Bedeutung des Endothels bewusst, dessen Vitalität zum Erfolg der Transplantation beiträgt [423]. Als Endothelschutz fanden ab den 1970er-Jahren viskoelastische Substanzen Verwendung [302].

Auch immunologische Aspekte rückten weiter ins Zentrum des Interesses [269,302], sodass basierend auf den Arbeiten von Billingham und Medawar [40,41,243] die Transplantationsbiologie entstand [302,325]. Nach der Beschreibung der immunologisch vermittelten Transplantatabstoßung [269,274,302,325,335] und des hemmenden Einflusses von Cortison darauf [274], wurden nun lokal und systemisch Steroide zur Prophylaxe ebendieser eingesetzt [5,10,64] und weitere anti-inflammatorische Medikamente entwickelt [146,302].

Aufgrund der Verbesserung konservativer Therapien änderte sich schließlich auch die Indikation zur Keratoplastik. Es wurden weniger akut-entzündliche und infektiöse, sondern mehr chronische und nicht-entzündliche Erkrankungen therapiert, was wiederum die Erfolgsraten verbesserte [302].

Galt die perforierende Keratoplastik Mitte des 20. Jahrhunderts noch als einzig kurative Therapie der endothelialen Dysfunktion, sollten bald schon neue, risikoärmere Verfahren entwickelt werden. Bis dahin wurden zumeist nur besonders fortgeschrittene Fälle operativ versorgt, da gesundes anteriores Korneagewebe ersetzt werden musste und zudem nicht unerhebliche Risiken für intra- und postoperative Komplikationen bestanden [27].

Da sich die Fuchs'sche Endotheldystrophie und die Bullöse Keratopathie zusehends häufiger – auch durch die Weiterentwicklung der Kataraktoperation zur Phakoemulsifikation [220] – unter den Indikationen für eine Keratoplastik fanden [92], rückten lamelläre Techniken wieder in den Mittelpunkt der Aufmerksamkeit [23,302,335,445] und entwickelten sich seit Ende des 20. Jahrhunderts rasant weiter [272].

1998 führte Melles erstmals erfolgreich eine Technik zur posterioren lamellären Keratoplastik (PLK) durch [284,285], die 2001 durch Terry als “deep lamellar endothelial keratoplasty“ (DLEK) bekannt wurde [441]. Das DLEK-Transplantat besteht hierbei aus posteriorem Stroma, Descemetmembran und Endothel und wird über einen Limbusschnitt nahtfrei implantiert [284,285].

Obwohl die DLEK der PKP gegenüber zu einem besseren refraktiven Ergebnis führte [326,442], bestand der Nachteil einer komplizierten Präparation der Spender- und Empfängerhornhaut [27,285,441].

Die Einführung der „Descemetorhexis“ erleichterte bei der „Descemet stripping endothelial keratoplasty“ (DSEK) die Präparation durch eine schnelle, selektive und atraumatischere Entfernung von Descemetmembran und Endothel [27,289,341]. Weiterentwickelt wurde das Verfahren zur “Descemet stripping automated endothelial keratoplasty” (DSAEK) unter Verwendung eines automatischen Mikrokeratoms [167]. Die standardisierte Präparation ermöglichte es Hornhautbanken vorpräparierte, sogenannte Precut-Transplantate zum Versand anzubieten, wodurch sich das Verfahren rasch verbreitete [27,167].

Jedoch blieb die DSAEK teuer und das Visusoutcome litt unter unregelmäßigen Dicken des Spenderstromas oder durch Haze-Bildung [27,71,449].

Einen Meilenstein in der Geschichte der Keratoplastik stellte aus diesem Grund das von Melles 2002 vorgestellte Konzept der “Descemet membrane endothelial keratoplasty” (DMEK) sowie deren erste Durchführung 2006 dar. Mit diesem nahtfreien Verfahren konnten die korneale Anatomie weitgehend originalgetreu wiederhergestellt und die genannten Probleme umgangen werden [27,287,290].

Durch den selektiven Ersatz der erkrankten Hornhautschicht unter Erhalt des gesunden spendereigenen Gewebes erreichte man mit den posterioren lamellären Techniken ein tektonisch stabileres sowie funktionell besseres Ergebnis mit schnellerer Visuserholung. Gleichzeitig verringerte sich das Blutungs- und Infektionsrisiko, der postoperative Astigmatismus sowie die korneale Denervation und es kam seltener zu Vaskularisationen sowie Abstoßungsreaktionen [14,16,27,272].

Dies führte dazu, dass in Deutschland aktuell (2021) sogar mehr lamelläre (65,5% posteriore lamelläre Keratoplastiken und hierbei mit 98,6% v.a. DMEK) als perforierende Hornhauttransplantationen (31,7%) durchgeführt werden [143,144,272,521].

Hierbei nimmt insbesondere der Stellenwert der DMEK in der Therapie der kornealen endothelialen Dysfunktion zu, welche hierbei den anderen Keratoplastiktechniken in Vergleichsstudien weitgehend überlegen scheint [13,16,108,268,272,273,367,376,449].

Nach wie vor stellt die DMEK jedoch hohe Ansprüche an das Können des Operateurs und geht aufgrund neu zu erlernender Techniken und Manöver mit einer eher flachen Lernkurve einher [16,100,323].

Zusammenfassend betrachtet stellt die Keratoplastik mit heutzutage ca. 9000 Eingriffen pro Jahr allein in Deutschland [144] die älteste, häufigste und erfolgreichste Form der Gewebstransplantation dar [93], entwickelt sich auch heute stetig weiter [272] und bleibt eine operative Herausforderung [16,100] mit großer Relevanz für die Therapie visusmindernder Erkrankungen [51,142,520].

2.2. Das Auge

Das menschliche Auge ist eines von 5 Sinnesorganen und dient der Aufnahme, Verarbeitung und Weiterleitung visueller Signale, die in Form elektromagnetischer Strahlung aufgenommen werden. Von der Umgebung reflektiertes Licht wird hierbei in elektrische Nervenimpulse umgesetzt, welche im Gehirn verarbeitet und schlussendlich bewusst als Hell-Dunkel- oder Farberscheinung wahrgenommen werden. Die Wahrnehmung von Wellenlängen des sichtbaren Lichts ist in einem Bereich von 400 bis 720 nm am sensibelsten, obwohl das Spektrum auch darüber hinaus reichen kann [328].

2.2.1 Allgemeine Anatomie

Das in der Augenhöhle (Orbita) gelegene Auge wird gebildet aus dem optischen Apparat, dem eigentlichen Sehorgan, sowie einem Hilfsapparat, der eine Schutzfunktion hat und der Motilität dient. Eingebettet wird das Auge hierbei von orbitalem Fettgewebe, welches vom Augapfel (Bulbus oculi) von der derben, bindegewebigen Tenon-Kapsel getrennt wird [235].

Der okuläre Hilfsapparat setzt sich zusammen aus den äußeren Augenmuskeln, den Augenlidern mit Anhangsgebilden, der Bindehaut und dem Tränenapparat. Beim optischen Apparat unterscheidet man einen lichtbrechenden von einem informationsverarbeitenden Teil. Aufgabe des lichtbrechenden Teils ist es, ein reelles Bild auf der Retina, dem informationsverarbeitenden Teil, abzubilden. Der optische Apparat wird hierbei durch den nahezu kugelförmigen Bulbus oculi gebildet.

Die Gesamtheit der lichtbrechenden Strukturen des Auges bezeichnet man als dioptrischen Apparat. Hierzu gehören Cornea, Kammerwasser, Linse und Glaskörper.

2.2.2 Organogenese

Die Organogenese des Auges beginnt in der 3. Woche der Embryonalperiode mit der Entwicklung der Augenfurchen aus dem Prosencephalon, welches später zu Telencephalon und Diencephalon wird [439].

Zur 5. Entwicklungswoche hin ist die Augenanlage von Mesenchym umgeben [20]. Aus dessen innerer Schicht entwickeln sich Choroidea und Ziliarkörper, aus der äußeren Schicht die Sklera, welche sich als Dura mater auf dem Nervus opticus fortsetzt [20,98,439].

Der vordere Augenabschnitt entsteht durch eine Spaltbildung des Mesenchyms, wodurch die vordere Augenkammer geformt wird [296]. Die hintere Mesenchymschicht wird zur rückwärtig gelegenen Membrana iridopupillaris, welche sich bis zur Geburt normalerweise vollständig zurückbildet [188]. Das vordere Mesenchymblatt bildet Stroma corneae (Substantia propria), welches in die Sklera übergeht, sowie Hornhautendothel [188]. Das Hornhautepithel hingegen entsteht aus Oberflächenektoderm [296].

2.2.3 Die Cornea

Die Hornhaut (Cornea) ist ein 10 bis 13 mm durchmessendes transparentes Fenster in der Tunica fibrosa bulbi [86,185]. Über den Limbus corneae grenzt sie an die Sklera, ist jedoch mit einem anterioren Krümmungsradius von etwa 7,8 mm und einem noch nicht eindeutig messbaren Rückflächenradius von ca. 6,8 mm (Modell nach Gullstrand) [120,121,179] stärker gekrümmt als diese, wodurch ihre typische Uhrglasform entsteht. In der vertikalen Ebene ist ihre Krümmung noch stärker ausgeprägt als in der horizontalen [121,179]. Zentral besitzt die Kornea eine Dicke von ca. 550 µm, peripher eine Dicke von über 700 µm [136]. Mit 43 dpt trägt sie den größten Anteil zur Gesamtbrechkraft des Auges bei [86]. Eine weitere wichtige Aufgabe ist ihre Barrierefunktion gegen mechanische Schädigung und das Eindringen von Keimen [107].

In der ophthalmologischen Untersuchung erscheint eine gesunde Hornhaut klar, glatt, spiegelnd und frei von Gefäßen [107].

Die Ernährung des nicht vaskularisierten, bradytrophen Gewebes erfolgt über das Randschlingennetz, das Kammerwasser und den Tränenfilm [230]. Hinsichtlich der Transplantierbarkeit besteht aufgrund der fehlenden Vaskularisation eine immunologische Sonderstellung mit damit verbundenem geringem Abstoßungsrisiko [94].

Zu ihrem Schutz ist die Hornhaut durch den Nervus ophthalmicus hochsensibel innerviert; bei einem Reiz erfolgt reflektorisch der Lidschluss [107,230].

Histologisch lässt sich ein 5-schichtiger Aufbau erkennen (Abbildung 2). Von außen nach innen sind diese Schichten: Epithel, Bowman-Lamelle, Stroma, Descemet-Membran und Endothel [107].

Das etwa 40-50 µm dicke Epithel (Epithelium anterius) bedeckt die Hornhautoberfläche und stellt eine Barriere gegen die Diffusion von Tränenflüssigkeit und das Eindringen von Krankheitserregern dar [107,230]. Weiterhin wirkt es über seine Barriere- und Diffusionsmechanismen regulierend auf den Wasserhaushalt der Kornea ein [229]. Es wird von zahlreichen freien Nervenendigungen durchzogen, die es zu einem hochsensiblen Gewebe machen und den afferenten Schenkel des Lidschlussreflexes vermitteln [107,230]. Alle 7 bis 10 Tage erneuert sich das 4 bis 6-schichtige unverhornte Plattenepithel ausgehend von mitotisch aktiven Basalzellen vollständig [107]. Entstehen epitheliale Defekte, so können diese teilweise

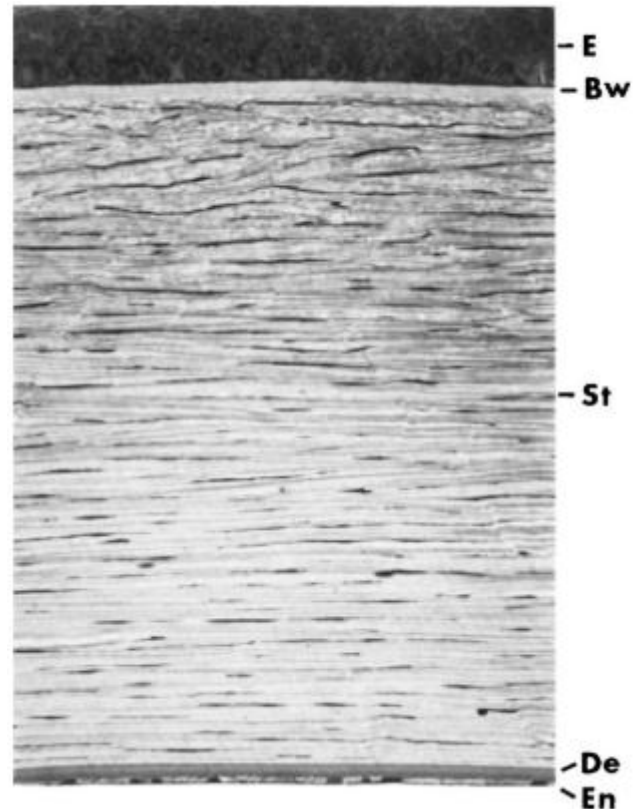


Abbildung 2 [230]: Hornhautquerschnitt

Epithel (E), Bowman'sche Schicht (Bw), Hornhautstroma (St), Descemet-Membran (De), Endothel (En). Nachdruck mit Genehmigung.

schon innerhalb von Stunden durch amöboide Zellverschiebung und -ausweitung und rasche Zellteilung ohne Narbenbildung regeneriert werden [107]. Dies setzt allerdings die Intaktheit der Stammzellen am Limbus corneae voraus, welche lebenslang teilungsfähig bleiben [107,456].

Die Basalzellen des Epithels sind über eine dünne Basalmembran fest mit der darunterliegenden Bowman-Lamelle (Lamina limitans anterior) verankert [58,107]. Diese schon zum Stroma corneae gezählte Struktur ist zellfrei, homogen und besteht aus dünnen Kollagenfibrillen [110,212,499]. Zwar ist diese Lamelle höchst widerstandsfähig, aber nicht zur Regeneration in der Lage [107]. Demzufolge heilen diese Schicht betreffende bzw. darüber hinausreichende korneale Defekte regelhaft nur unter Narbenbildung ab [107].

An die 8-12 µm dicke Bowman-Lamelle grenzt das Hornhautstroma (Substantia propria) [110,157,499]. Es nimmt mit ungefähr 480-500 µm etwa 90% der Hornhautdicke ein [350] und besitzt einen Wasseranteil von 78% [158]. Dieses wird durch Proteoglykane gebunden [390], welche sich im Raum zwischen den je 25 bis 30 nm durchmessenden Kollagenfibrillen des Stromas befinden [164,390]. Jene Fibrillen lagern sich zu Lamellen zusammen, innerhalb derer sie parallel verlaufen [275]. Die einzelnen Lamellen wiederum stehen senkrecht zueinander und formen das stromale Grundgerüst [164]. Zwischen den Lamellen liegende Fibroblasten (Keratozyten) bilden ein Synzytium, welches für den Auf- und Abbau der Extrazellulärmatrix (EZM) verantwortlich ist [188].

Das regelmäßige Kollagengerüst, bestehend aus den Kollagentypen I, III, V, VI, XII und XIV [283], sowie der Wassergehalt der EZM bilden die Grundlage für die Transparenz der Kornea [107,139,275,276]. Diese beruht im Wesentlichen auf dem korrekten Verhältnis der Wellenlänge sichtbaren Lichts zu den Abmessungen des Kollagennetzwerks [150,275]. Wichtig ist hierbei insbesondere der Abstand zwischen den einzelnen Kollagenfibrillen, welcher durch den Quellungszustand der Extrazellulärmatrix beeinflusst wird [129,390]. Ist der Wassergehalt zu hoch, kommt es zur Eintrübung der Kornea [275]. Bei der Regulation des Wasserhaushaltes stehen der wasserbindenden Wirkung der Proteoglykane [390] eine aktive Pump- und passive Barrierefunktion des Endothels [297] sowie die abdichtenden Eigenschaften des Epithels entgegen [223].

Weitere wichtige Voraussetzung für die Transparenz ist eine auf dem Augeninnendruck basierende faltenfreie Epithel- und Endotheloberfläche [74,187,508].

Zwischen hinterem Hornhautstroma und Endothel liegt die Descemet-Membran (DM, Lamina limitans elastica posterior), benannt nach dem französische Arzt Jean Descemet [104]. Sie erscheint als dicke, relativ transparente, zellfreie Matrix und dient als endotheliale Basalmembran [104]. Dies sind Schichten extrazellulärer Matrix, die in den meisten Organen das Epithel oder Endothel in den Bindegewebe verankern [104].

Die DM übernimmt wesentliche Funktionen für die Struktur und Stabilität der Hornhaut, beeinflusst die Homöostase und dient der Aufrechterhaltung der Hornhauttransparenz [129,262,372].

Ihre Matrix ist aus Kollagen Typ VIII [242,403], Fibronectin [163,164,371], Nidogenen [280] und Polymeren aus Kollagen Typ IV [242,315] und Lamininen [163,510] aufgebaut, welche wiederum an Proteoglykane wie Heparansulfate (Perlecan) [186,510], Dermatansulfate und Keratansulfate [103,509]

gebunden sind [29,104,372,511]. Kollagen Typ VIII bildet eine hexagonale Gitterstruktur, die einerseits Kompressionsfestigkeit gewährt und andererseits eine offene, poröse Struktur formt, welche den Übertritt von Nährstoffen in das Stroma zulässt [403]. Weiterhin erfolgt so eine Regulation des bidirektionalen Austausches von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und anderen Makromolekülen zwischen Kammerwasser und Stroma [372].

Ultrastrukturell ergibt sich ein dreischichtiger Aufbau der Descemetmembran (Abbildung 3) [104], bestehend aus einer ca. 0,3-0,4 μm dicken, homogenen Interdigitationszone [129,215,312] zur Anheftung an das Stroma (Vordere Grenzflächenmatrix) [104], einer mittleren, ca. 3 μm dicken Schicht (anteriore gebänderte Schicht) und einer posterioren nicht gebänderten Schicht, welche von den Endothelzellen gebildet wird und deren Dicke im Laufe des Lebens stetig weiter auf durchschnittlich 10 μm zunimmt [215].

Damit ist die DM die dickste Basalmembran im menschlichen Körper [312].

Dieser charakteristische Aufbau ist auf die Entwicklung des Gewebes zurückzuführen. Nachdem das Endothel am Ende des zweiten Gestationsmonats entstanden ist [502], beginnt dieses die Descemetmembran zu bilden [129,188,213,215,312,502].

Zunächst wird eine reguläre, dünne Basalmembran synthetisiert, an die sich endothelseitig neue Schichten durch Sekretion vom EZM-Bestandteilen anlagern [104,188,213,502]. In der weiteren pränatalen Differenzierung werden Filamente ausgebildet, die die entstandenen Lamellen senkrecht vernetzen und damit der Membran eine gestreifte Struktur verleihen [312]. Durch Verkürzung dieser Vernetzungsbrücken kommt es zur Verdichtung der anterioren gebänderten Schicht [312]. Am Ende der Schwangerschaft besteht die Membran aus etwa 30-40 Lamellen und ist ca. 3 μm dick [312]. Postnatal entsteht durch weitere Anlagerung homogenen Materials die posteriore nicht gebänderte Schicht [215,312].

Nichtsdestotrotz ist das Regenerationspotential der DM nach traumatischer oder infektiöser Schädigung insbesondere im Vergleich zu dem der epithelialen BM nur gering und korreliert mit der endothelialen Heilungsreserve [104,271,282,309]. So kann eine restitutio ad integrum lediglich bei kleineren Defekten beobachtet werden [380].

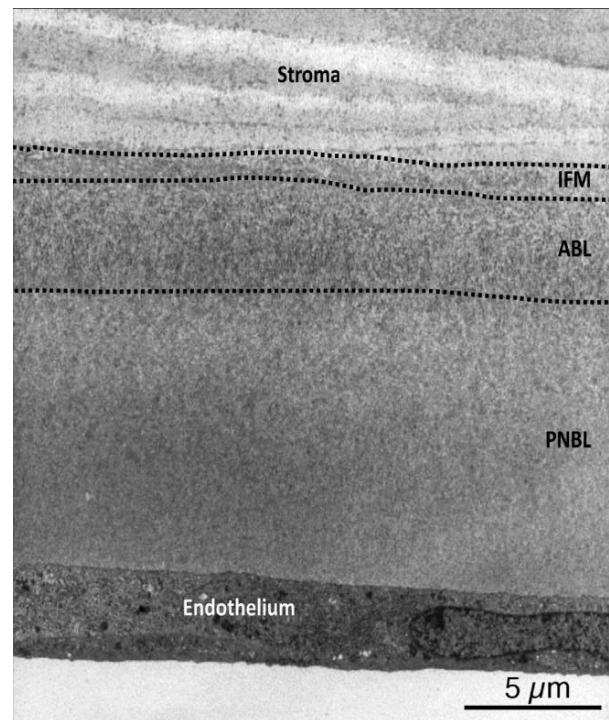


Abbildung 3 [104]: *DM-Transmissionselektronenmikroskopie*

Die vordere Grenzflächenmatrix (IFM) dient der Befestigung der Descemet-Membran am darüber liegenden Stroma. Die anteriore gebänderte Schicht (ABL) und die posteriore nicht gebänderte Schicht (PNBL) machen den Großteil der Basalmembran aus. Nachdruck mit Genehmigung.

Bei extensiver Schädigung der Descemetmembran kann diese das Eindringen profibrotischer Wachstumsfaktoren in das Hornhautstroma sowie deren Wirkung nicht mehr in ausreichendem Maße regulieren, sodass es zur Vernarbungsreaktion kommt [104,281,282,372,498].

Faktoren wie Transforming Growth Factor β (TGF- β) oder Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) würden bei einer intakten Membran normalerweise durch deren spezifische Bestandteile wie Perlecan (TGF- β 1, TGF- β 2, PDGF AA, PDGF BB), Kollagen IV (TGF- β 1, TGF- β 2) und Nidogene (PDGF AA, PDGF BB) gebunden und moduliert [29,161,206,303,329,401,498,511].

Geschieht dies nicht, führen diese Faktoren jedoch zur Differenzierung von Hornhautfibroblasten und aus dem Knochenmark einwandernden Fibrozyten zu Myofibroblasten und damit zur Fibrose mit konsekutiver Eintrübung der Kornea [18,104,105,408,409,497].

TGF- β stammt hierbei aus dem Kammerwasser [88,169,498] und wird von Hornhautendothelzellen, Fibrozyten und Immunzellen produziert [105,495].

Pathophysiologisch spielen diese Prozesse auch bei bestimmten Erkrankungen eine Rolle, die zu Veränderungen der DM führen. Zu diesen zählen die Fuchs-Endotheldystrophie, die bullöse Keratopathie, der Keratokonus oder das primäre kongenitale Glaukom sowie systemische Erkrankungen wie beispielsweise der Morbus Wilson [104].

Das Endothel besteht aus einer einschichtigen Lage normalerweise hexagonaler Zellen [423], die mosaikartig angeordnet sind [52]. Die einzelnen Zellen durchmessen ca. 20 μm [Lauber and Kolmer nach Stocker, 1953] und besitzen eine Dicke von etwa 5 bis 7 μm [423]. Vor allem über apikale Tight- aber auch interzelluläre Gap-Junctions sind sie eng miteinander verbunden und stellen somit eine gewisse Barriere für das Kammerwasser und die Permeation darin gelöster Stoffe dar [297,480].

Trotzdem kommt es durch das osmotische und hydrostatische Druckgefälle zwischen Augenvorderkammer und kornealem Stroma zu einer stetigen, passiven Flüssigkeitsverschiebung (Leckage) von Kammerwasser und darin gelösten Stoffen nach intrastromal [196,204,399]. Einerseits trägt diese Permeabilität zwar zur Ernährung des bradytrophen Gewebes bei [55,56,263,293], andererseits würde dies ohne Kompensationsmechanismen aber zur ödematösen Hornhautschwellung [263,399] und damit einhergehend zur Transparenzminderung führen [275]. Es muss also eine zur eindringenden gleichgroße Menge an Flüssigkeit wieder aus dem Stroma entfernt werden [55]. Eine wichtige Aufgabe des Endothels besteht daher in der Regulation des kornealen Stoffwechsels und Flüssigkeitshaushaltes [297] durch seine Funktion als Pumpen-Leck-(bzw. Barriere)-System [190,263,277,457].

Neben der bereits beschriebenen Barriereeigenschaft ist dafür die korneale Pumpfunktion von essenzieller Bedeutung [113,263,297] (Abbildung 4). Diese im Endothel lokalisierte Pumpe basiert auf einem Netto-Transport von Natrium [204] und Bicarbonat [196] aus dem Stroma in das Kammerwasser [293]. Durch den hierdurch erzeugten Gradienten wird stromale Flüssigkeit in die Vorderkammer befördert [277]. Grundlage dieses Mechanismus ist die Anionenpumpe [196].

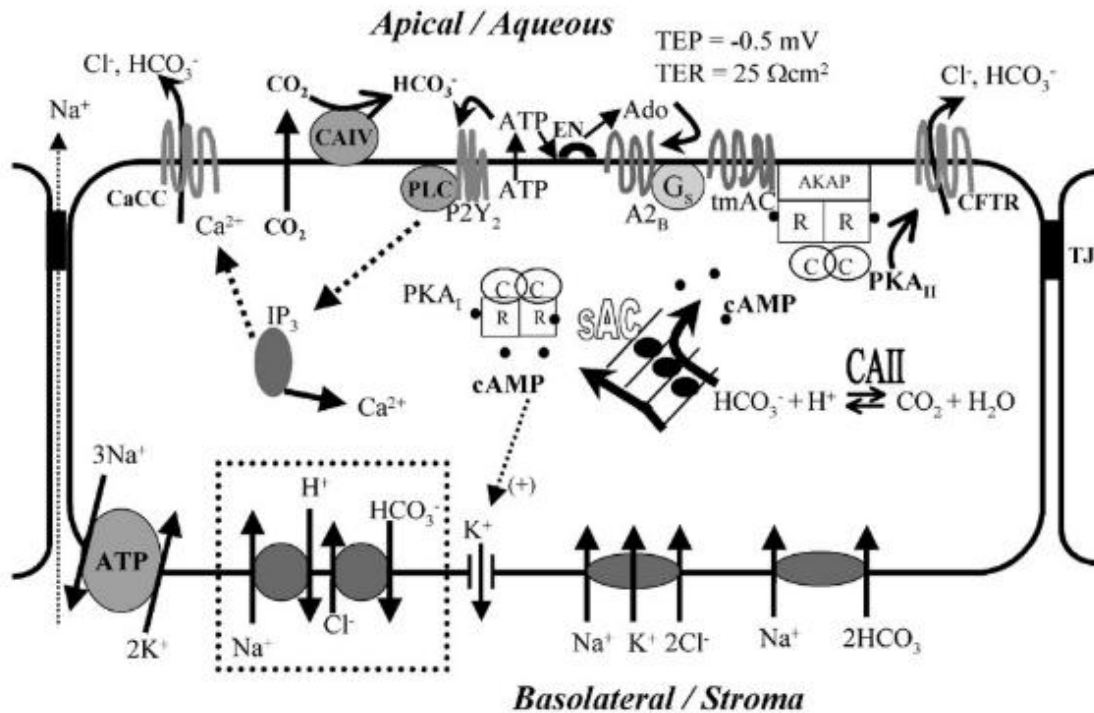


Abbildung 4 [45]: Ionen-Transportmodell des Endothels

Es kommt zum basolateralen bis apikalen Netto-Fluss der gelösten Stoffe. sAC: lösliche Adenylyl-Zyklase; CA-II: Carboanhydrase II; PKA: Proteinkinase A; R: regulatorische Untereinheit; C: katalytische Untereinheit C; AKAP: A- Kinase-Ankerprotein; PLC: Phospholipase C; IP3: Inositoltriphosphat; CA-IV: Carboanhydrase IV; P2Y2: purinerge Rezeptor; Ado: Adenosin; A2B: Adenosin-Rezeptor; tmAC: Transmembran-Adenylyl-Zyklase; EN: Eco-tonukleotidase; CaCC: kalziumaktivierter Chloridkanal; TEP: transendotheliales elektrisches Potential; TER: transendotheliale Resistenz. Nachdruck mit Genehmigung.

Die α -Carboanhydrase, welche unterhalb der posterioren Zellmembran lokalisiert ist, katalysiert unter Energie- und Wasserverbrauch die Umwandlung von exogenem Kohlenstoffdioxid (CO_2) zu Kohlensäure (H_2CO_3). Diese dissoziiert zu Bicarbonat (HCO_3^- , Hydrogencarbonat) und einem Proton (H^+).



Das anionische Bicarbonat diffundiert durch die Zellmembran und zieht passiv Flüssigkeit mit [196,197]. Allerdings entsteht nur ein Drittel des diffundierenden Bicarbonats durch die α -Carboanhydrase; zwei Drittel stammen direkt aus dem Hornhautstroma [196,197].

Neben der Flüssigkeitsverschiebung wird so außerdem auch der pH-Wert reguliert und es entsteht ein negatives transendotheliales Potenzial, welches für weitere Transportmechanismen eine wichtige Grundlage darstellt [45].

Ein zweites Schlüsselenzym dieser Pumpe ist die endotheliale Na^+/K^+ -ATPase [45,368] in der (baso-) lateralen Zellmembran [174,422,443].

Unter Verbrauch von Adenosintriphosphat (ATP) transportiert sie aktiv 3 Natriumionen (Na^+) aus der Zelle heraus und im Gegenzug 2 Kaliumionen (K^+) in sie hinein [45]. Bedingt durch das negative

transendotheliale Potenzial, welches durch den apikalen Transport negativ geladener Bicarbonat- und Chloridionen entsteht, diffundiert auch das Natriumion nach apikal [45]. Dem osmotisch wirkenden Natriumgradienten folgt nun auch Wasser nach extrazellulär in die Vorderkammer [45].

Neben diesen beiden sind aber noch zahlreiche weitere und teilweise weniger erforschte Transportsysteme an diesen komplexen Regulationsmechanismen beteiligt [45,293].

Intakte Endothelzellen sind somit für ein reguläres Sehen unabdingbar. Kommt es zur Schädigung, kann dies aufgrund einer nur begrenzten Regenerationsfähigkeit des Gewebes ohne Therapie auch dauerhaft den Visus beeinträchtigen.

Denn obwohl Mitosefiguren des Endothels beschrieben wurden [219,346,452], ist dessen Proliferationskapazität in vivo nicht hoch genug, um eine suffiziente Heilung zu ermöglichen [216,457]. Adulte Endothelzellen sind also defacto nicht regenerationsfähig.

Defekte in der Zellschicht können aber durch eine Vergrößerung der verbliebenen Zellen und deren Migration zum Defektzentrum hin gedeckt werden [117,399]. Dabei entsteht ein endothelialer Polymegatismus [117,399]. Durch eine peripher etwas höhere Endothelzellzahl [231] wird ein Zellpool für diesen Mechanismus bereitgestellt [126]. Diese sogenannte Heilungsreserve kann die normale Funktionalität nach einer Schädigung oftmals noch aufrechterhalten [52].

Bei Prozessen, die zu einer verminderten Zellzahl bzw. einer erhöhten endothelialen Permeabilität führen, kann weiterhin auch kompensatorisch die Dichte der Flüssigkeitspumpen hochreguliert werden [90,158]. Dieser Mechanismus wird als funktionelle endotheliale Reserve bezeichnet [90,158]. Durch die fehlende Fähigkeit zur Regeneration kommt es beim Zellverlust jedoch zwangsläufig zu einer Einschränkung dieser funktionellen Reserve [399].

Wird eine Zellzahl von mehreren hundert Zellen (ca. 400 bis 500) pro Quadratmillimeter unterschritten, so reicht die Pumpfunktion des Endothels nicht mehr aus und es kommt zur Dekompensation mit sukzessivem Eintrüben der Cornea [297,411,461,479].

Die Dichte an Flüssigkeitspumpen ist normalerweise altersunabhängig und konstant [90,158], wohingegen die Endothelzellzahl nicht nur durch ein direktes Trauma, sondern auch mit zunehmendem Alter physiologischerweise abnimmt [42,52,219].

Dabei nimmt die Größe der verbliebenen Zellen zu [400] und man kann einen verstärkten Pleomorphismus [244] mit Abnahme der Zahl hexagonaler Zellen beobachten [33].

Während die mittlere Endothelzelldichte bei Erwachsenen durchschnittlich 2000 Zellen/mm² beträgt, liegt sie bei Geburt noch bei etwa 3500-4000 Zellen/mm² [216]. Je nach Literatur sind auch Angaben zwischen 2957 Zellen/mm² [33] und 4425 Zellen/mm² [400] für Neonaten zu finden. Pränatal sind sogar mehr als 16000 Zellen/mm² nachweisbar [231]. Es kommt mit zunehmendem Alter also zu einer deutlichen Rarefizierung.

Die Endothelzelldichte korreliert aber nur etwa bis zum 38. Lebensjahr statistisch signifikant negativ mit dem Alter [33]. Danach schreitet der Zellverlust deutlich langsamer und nicht mehr signifikant fort [33].

Wie auch schon Wilson et al. [493] und Sherrard et al. [400] in den 80er Jahren erkannten, lässt sich also nicht, wie noch von Bourne und Kaufmann angenommen [52], von einem linearen Zellverlust über die gesamte Lebensspanne ausgehen. Unter Annahme einer linearen Regression betrüge dieser nach Beuschel et al. 7,58 Zellen/mm² pro Jahr [33].

Man erklärt sich dies teilweise mit der embryologischen Herkunft der Endothelzellen, welche ihren Ursprung in den Zellen der Neuralleiste haben [457] und vermutet, dass ebenso wie im Nervensystem zunächst ein Zellüberschuss entsteht, der später durch einen Apoptosemechanismus herabreguliert wird [33]. Ebenso scheinen Apoptose und Nekrose durch lichtinduzierten oxidativen Stress eine Rolle zu spielen [80,232]. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Verteilung der verbliebenen Zellen während des Wachstums der Hornhaut und die dadurch bedingte Abnahme der relativen Zelldichte [17,313,322].

Normalerweise ist die endotheliale Reserve groß genug, um diese regelhaften Verluste auszugleichen [126]. Kommt es aber darüber hinaus zu einer weiteren, altersunabhängigen Zellabnahme, kann sich diese Reserve erschöpfen [216,297].

Eine besondere Bedeutung kommt hierbei Traumata und chirurgischen Eingriffen, vor allem im vorderen [493], aber auch im hinteren Augenabschnitt [54,151,397], insbesondere bei vorgeschädigtem Endothel [207] und speziell auch Hornhauttransplantationen [30,57] oder Kataraktoperationen [50] zu.

Auch Jahre nach solchen Traumata kann der Zellverlust noch schneller als im gesunden Kollektiv voranschreiten [30,54,297].

Des Weiteren wird eine zusätzliche Zellreduktion durch Erkrankungen wie Diabetes mellitus [295,388], einen erhöhten Augeninnendruck beim Glaukom [37,207], sowie dessen operativer [247,406,501] und konservativer Therapie [233], bei endothelialen Dystrophien [416] wie der Fuchs'schen Hornhautdystrophie [2] oder Endotheliopathien anderer Genese [318] beschrieben.

2.3. Hornhauterkrankungen – Indikationen zur DMEK

Es findet sich ein breites Spektrum an Hornhauterkrankungen, von denen jedoch nur wenige der Therapie mittels DMEK zugänglich sind. Eine präoperative Selektion ist somit vonnöten. Erkrankungen der Hornhaut lassen sich in angeborene und erworbene aufschlüsseln.

Mit ihren mehr als 20 Subtypen zählen Hornhautdystrophien hierbei zu den angeborenen Erkrankungen, wobei sie häufig einem autosomal dominanten Erbgang folgen [482]. Klassischerweise treten sie bilateral symmetrisch auf, sind avaskulär, betreffen zumeist nur eine Hornhautschicht und zeigen einen frühen Beginn mit langsamer Progredienz und resultierender Hornhauttrübung ohne ursächlich bedingende systemische Faktoren [482].

Sie werden anhand der revidierten IC³D-Klassifikation nach dem „International Committee for the Classification of Corneal Dystrophies“ auf Grundlage ihres Phänotyps, ihrer Pathomorphologie und Genetik strukturiert [393,482]. Je nach Evidenzlage unterscheidet man zudem folgende Kategorien [482]:

Kategorie 1	Klar definierte Dystrophie, spezifische Genmutation nachgewiesen
Kategorie 2	Klar definierte Dystrophie, chromosomale Lokalisation bekannt, Gen unbekannt
Kategorie 3	Klar definierte Dystrophie, chromosomale Lokalisation unbekannt
Kategorie 4	Verdacht auf Dystrophie, ungenügende Evidenz einer eigenständigen Entität

Tabelle 1: Kategorien der Hornhautdystrophien entsprechend der Evidenzlage nach der IC³D-Klassifikation [481]

Neben Dystrophien umfassen die hereditären Erkrankungen auch kongenitale Hornhautanomalien im Rahmen von Dysgenesien des vorderen Augenabschnitts, welche durch eine Störung in der Organentwicklung entstehen [210,478].

Die erworbenen Hornhauterkrankungen lassen sich weiter in solche infektiöser und nichtinfektiöser Genese unterteilen.

Keratitiden können durch Erreger wie Bakterien, Pilze, Protozoen (Akanthamoeben) oder Viren bedingt sein, aber auch durch eine entzündliche Mitreaktion der Kornea bei mechanischen (Trichiasis, Entropium, Exposition, Verbände, Keratokonjunktivitis sicca), immunologischen (Keratokonjunktivitis vernalis, atopische Konjunktivitis, Kollagenose oder systemische Vaskulitis) oder toxischen Auslösern, zu denen physikalische (UV-Licht, Strahlenkeratitis), chemische (Säuren, Laugen) und medikamentöse Noxen zählen, entstehen [91,294,398].

Hornhautdegenerationen sind ein- oder beidseitige erworbene Veränderungen multifaktorieller Genese [84]. Sie können zentral oder peripher auftreten, vaskularisiert sein und verlaufen häufiger asymptomatisch; eine funktionelle Beeinträchtigung ist jedoch möglich [84]. Beeinflusst wird ihre Entstehung durch Faktoren wie Alter, Allgemeinerkrankungen, Traumata und weitere Hornhauterkrankungen [84].

Die DMEK ist bei Erkrankungen des Hornhautendothels und hierdurch bedingter Hornhautdekomensation eine Alternative zur PKP geworden. Klassische Indikationen sind hierbei die Fuchs'sche

Endotheldystrophie (FED), die (pseudophake oder aphake) bullöse Keratopathie (PBK, ABK), die Pseudoexfoliations-Keratopathie, die posteriore Polymorphe Hornhautdystrophie (PPCD), Endotheldegenerationen viraler Genese, sekundäres Transplantatversagen nach PKP sowie posttraumatische oder postchirurgische Endotheldekompensation [104,284–286,288,291,394,453]. Im Weiteren soll der Fokus auf den beiden erstgenannten Erkrankungen liegen.

Ebenso wichtig wie die korrekte Identifikation einer therapierbaren Ursache ist es, den richtigen Zeitpunkt für eine Transplantation abzapassen, insbesondere da auch bei präoperativ noch recht passablem Dezimalvisus von beispielhaft 0,6 eine durchaus ausgeprägte Beschwerdesymptomatik vorliegen kann [355]. Neben subjektiven Beschwerden muss allerdings auch die postoperative Visusprognose berücksichtigt werden [355]. Diese ist in hohem Maße von einer frühzeitigen Operation abhängig, da ein länger bestehendes stromales Ödem durch mikrozelluläre Umbauprozesse zu einer dauerhaften Veränderung der Mikroarchitektur der Hornhaut führt [355].

Bei visuslimitierender, irreversibler Trübung oder stromaler Vernarbung wäre durch eine DMEK keine visusbessernde Therapie mehr möglich [453], sodass dann an die PKP gedacht werden muss. Eine Operation ist in der Regel immer dann angezeigt, wenn sich Sehstörungen aufgrund der Endothelerkrankung bemerkbar machen [453]. Wichtige Instrumente zur Verlaufskontrolle stellen in diesem Zusammenhang die Pachymetrie sowie die Endothelzelmessung dar. Ist eine Zunahme der Hornhautdicke beziehungsweise eine Abnahme der Endothelzellzahl nachzuweisen, spricht dies für eine Progredienz der auslösenden Erkrankung. Bereits eine Hornhautdicke von 580-600 µm kann kritisch sein [355]. Ab einer Hornhautdicke von 650 µm bzw. einer Zunahme um mehr als 30 µm in 6 Monaten wird eine DMEK jedoch oftmals angeraten [453]. Definitive Schwellenwerte für die Indikation existieren allerdings weder für die Pachymetrie noch für die Endothelzellzahl [453]. Daher müssen auch Patientenalter, Compliance und die Möglichkeit zur Einhaltung der postoperativen Lagerung beachtet werden [453]. Prädiktiv für eine Hornhautdekompensation nach Kataraktoperation bei der FED ist insbesondere eine vermehrte Hornhautrückstreuung (Haze), gemessen durch in vivo Konfokalmikroskopie [11,463] oder auch mittels Pentacam-Densitometrie [82]. Allerdings haben die darauf basierende Messung des epithelialen Tals [463] und die Erhebung des RISC- oder RIPT-Scores [11] aufgrund der Seltenheit von Konfokalmikroskopen in ophthalmologischen Kliniken bisher wenig Bedeutung in der klinischen Routine [463].

2.3.1 Fuchs'sche Endotheldystrophie

Die Fuchs'sche Endotheldystrophie (auch Fuchs Endotheliale Cornea Dystrophie, FECD) ist eine verbreitete Endothelerkrankung und der häufigste Grund zur Indikation einer lamellären Keratoplastik in Europa und den U.S.A. [143,331]. Ihr Erstbeschreiber Ernst Fuchs (1851 – 1930), Augenarzt in Österreich, berichtete bereits 1910 über die damals als „dystrophia epithelialis corneae“ bezeichnete Erkrankung [127,152].

Zumeist manifestiert sich die FED im 5. bis 6. Dezennium [2,198]. Es ist allerdings auch eine seltene „early-onset“-Variante mit Beginn bereits im Kindesalter beschrieben [168].

Von der „late-onset“-FED sind in den U.S.A. schätzungsweise 4% der über 40-Jährigen betroffen [127,257,522], wobei diese Zahlen in der Literatur je nach Population deutlich variieren [128,160,226,301,516]. Insbesondere in europäischen Ländern wird von deutlich höheren Prävalenzen von bis zu 11% bei Frauen über 55 Jahren berichtet [516]. Frauen sind jedoch regelhaft etwa 2- bis 4-mal häufiger betroffen als Männer [3,314,522].

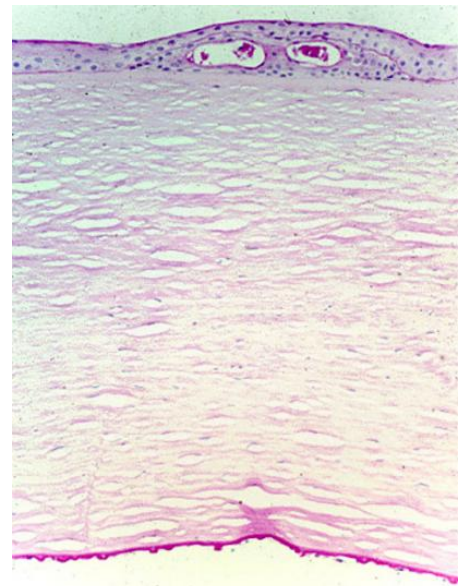


Abbildung 5 [228]: Lichtmikroskopisches Erscheinungsbild der Hornhaut bei FED

Zahlreiche Guttas auf der posterioren Oberfläche der DM und Vorkommen von Zysten im Hornhautepithel unter ektopischer intraepithelialer Basalmembran. PAS-Färbung. Nachdruck mit Genehmigung.

Der genetische Hintergrund der Fuchs-Endotheldystrophie ist heterogen [353]. Man findet sowohl einen autosomal-dominanten Vererbungsmodus mit variabler Penetranz und Expressivität sowie sporadisch auftretende Fälle, teils noch ungeklärter Ursache [353].

„Late onset“-FED-Varianten werden nach aktuellem Kenntnisstand ausgelöst durch Mutationen in den Genloki FCD1 [432], FCD2 (auch TCF4) [433,523], FCD3 [352] und FCD4 [353] auf den Chromosomen 13, 18, 5 und 9 sowie Mutationen im Gen TCF8 (auch ZEB1) [353,523] auf Chromosom 10 [236].

Weiterhin wurden Mutationen im SLC4A11-Gen auf Chromosom 20 [523], welche mit der rezessiv vererbten Variante der kongenitalen hereditären Endotheldystrophie (CHED), einer der Fuchs-Dystrophie ähnlichen Entität, assoziiert sind [468], auch bei der „late-onset“-FED nachgewiesen [469].

Riazuddin et al. beschrieben, dass auch eine Mutation im AGLB1-Gen auf Chromosom 15 eine autosomal dominante „late-onset“-FED auslöst und zudem die Protein-Protein-Interaktion mit TCF4 beeinflusst [354]. Ebenso scheinen die Genloki KANK4, LAMC1 und LINC009970/ATPB1 eine Rolle zu spielen [4].

Die „early onset“-Variante hingegen wird autosomal dominant vererbt, bedingt durch eine Punktmutation im COL8A2-Gen auf Chromosom 1 und ist somit recht genau charakterisiert [168].

Die konkreten Mechanismen, die zur Entstehung einer FED führen, sind aktuell allerdings noch weitgehend unbekannt und bedürfen weiterer Erforschung [228].

Aller Wahrscheinlichkeit nach entsteht die manifeste FED erst durch die Interaktion mehrerer Gene und deren Genprodukten [127] bzw. wird ihr Verlauf durch derartige Interaktionen begünstigt [353].

Bekannt ist bisher, dass die der FED zugrundeliegenden Anomalien zu einer reduzierten Anzahl funktioneller Endothelzellen sowie zu vorzeitiger Hornhautendothelzelldegeneration und Apoptose führen [47,228].

Pathomorphologisch zeigt sich das Endothel ausgedünnt mit abnormalen Zellen, Polymegatismus, Pleomorphismus, Verlust der hexagonalen Zellstruktur und Verlust junktionaler Komplexe bis hin zur Diskontinuität der Zellschicht (Abbildung 7) [211,482].

Abnorme Endothelzellen weisen verbreiterte Interzellularräume, geschwollene Mitochondrien, ein dilatiertes raues endoplasmatisches Retikulum, Melanosomen und eine verminderte Dichte an Na^+/K^+ -ATPasen auf [228].

Einige Zellen zeigen darüber hinaus morphologische und funktionelle Merkmale von Fibroblasten [211,228]. Beruhend auf einer dysregulierten Funktion synthetisieren die Endothelzellen bei der FED Kollagenfibrillen und basalmembranartiges Material [211,228]. Aus den Kollagenfibrillen entstehen in der Folge langgestreckte Fibrillenbündel, die zusammen mit dem basalmembranartigen Material in die posteriore Descemet-Membran eingelagert werden [211,228]. Dies führt zur unregelmäßigen Verdickung der Membran, teilweise um das 2- bis 4-fache der Norm [211,228]. Im weiteren Verlauf dieses Prozesses entstehen hieraus die als Guttæ bekannten Warzen (Abbildung 5) [211].

Mit zunehmender Endothelschädigung reicht, wie bereits im Kapitel 2.2.3 beschrieben, zuletzt die endotheliale Barriere- und Pumpfunktion [68,494] nicht mehr aus, um eine Hornhautdekomensation mit Ausbildung eines Ödems und sukzessiver Eintrübung zu verhindern [297]. Mit Entwicklung des bullösen Epithelödems (Abbildung 5 und 6) kommt es zur fokalen Schädigung der Bowman-Schicht. Die anschließende Defektheilung sowie das Eindringen profibrotischer Wachstumsfaktoren führen schließlich zur bindegewebigen Vernarbung [104,228,281,282,372,498].

In der Spaltlampenuntersuchung lassen sich an der Rückfläche der Kornea durch eine Verdickung der Descemetmembran entstandene tropfenförmige Erhebungen (Warzen), die sogenannten Guttæ (lat.: Tropfen), bereits mehrere Jahre vor dem Auftreten von Symptomen erkennen (Abbildung 6) [152,228].

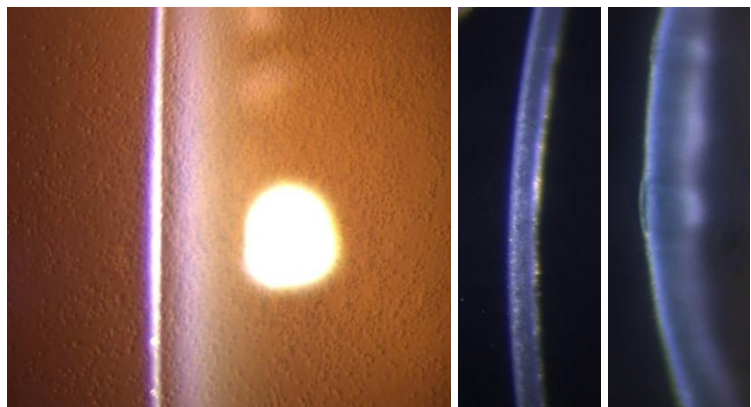


Abbildung 6: Spaltlampenfoto bei FED

Links: Cornea guttata in Retroillumination, Mitte: Verdickte DM, Guttæ im Spaltbild, Rechts: Stromaödem, bullöses Epithelödem mit Bulla im Spaltbild

In seiner Gesamtheit wird dieses Erscheinungsbild nach Vogt (1879 – 1943) seit 1921 auch als Cornea guttata

bezeichnet [36,471–473]. Der Begriff „Cornea guttata“ wird zudem als Synonym für die kompensierte

Frühform der FED genutzt, wobei jedoch nicht jede Cornea guttata in eine dekompenzierte FED mit Hornhautödem übergeht [252,393].

Die glitzernden, goldbraun imponierenden Guttatae bilden sich im Gegensatz zu den vorwiegend die periphere Hornhaut betreffenden altersbedingten Hassall-Henle-Warzen zunächst zentral und im Verlauf auch in Richtung des Limbus aus, konfluieren und werden von feinen punktförmigen Endothelpigmentierungen umgeben [228].

Im weiteren Krankheitsverlauf beginnt sich ein stromales Ödem über der kranken Hornhaut auszubilden (Abbildung 6). Dieses wird im Sinne eines blaugrauen Schleiers vor der Descemet-Membran klinisch sichtbar [228]. In der Folge verdickt sich das gesamte Hornhautstroma gleichmäßig und entwickelt ein milchglasartiges Aussehen [228]. Parallel dazu kommt es zur Ausbildung von Descemetfalten [228].

Das entstehende epitheliale Ödem lässt die Hornhautoberfläche wie betaut erscheinen [228]. Aus Flüssigkeitsansammlungen zwischen den Epithelzellen und subepithelial resultiert eine Abhebung des Epithels im Sinne einer bullösen Keratopathie [228]. Die Bullae können aufplatzen, hierbei schmerzhaft Erosionen verursachen und prädisponieren für eine infektiöse Keratitis [228].

Klinisch präsentiert sich der FED-Patient entweder im Frühstadium mit asymptomatischer Cornea guttata [228] oder bei beginnendem Stroma- und Epithelödem mit Einschränkungen durch verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe, erhöhte Blendempfindlichkeit, Fotophobie und Epiphora [127,355,524]. Bei fortgeschrittener Erkrankung geht dies mit schmerzhaften Episoden rezidivierender Hornhauterosionen einher [228]. Klassischerweise ist das Sehen morgens nach dem Aufwachen schlechter als im weiteren Tagesverlauf, da durch den Lidschluss über Nacht weniger Flüssigkeit von der Hornhautoberfläche verdunsten kann, die Osmolarität des Tränenfilms hierdurch abnimmt und vermehrt Flüssigkeit in die Hornhaut eingelagert wird als tagsüber [2,127,152].

Insgesamt erstreckt sich der Krankheitsverlauf der FED in der Regel über 10-20 Jahre und endet im irreversiblen Narbenstadium [228]. Das subepitheliale Ödem und damit die Beschwerden nehmen schließlich wieder ab, die Sehschärfe verschlechtert sich jedoch aufgrund der fortschreitenden Vernarbungsreaktion weiter [228].

Es lassen sich folgende 4 Krankheitsstadien durch ihr jeweiliges Erscheinungsbild differenzieren [2,524]:

Stadium 1	Zentrale, nicht konfluierende Guttatae, Pigment auf der Kornearückfläche, gräuliche und verdickte Descemetmembran, typischerweise asymptomatisch
Stadium 2	Konfluierende Guttatae, Endothelzellausdünnung und -vergrößerung, Verlust der hexagonalen Form, schmerzfreie Abnahme der Sehkraft, Blendung, v.a. morgens
Stadium 3	Stromales Ödem und / oder epitheliale und subepitheliale Bullae Ruptur der Bullae: schmerzhaft, kann zu Narbenbildung und Infektionen führen
Stadium 4	Hornhaut deutlich opak, vaskularisiert, subepitheliale Fibrose Visusreduktion bis auf „Handbewegungen (HBW)“ möglich, Besserung der Schmerzen aufgrund subepithelialer Fibrose mit verminderter Bildung von Bullae

Tabelle 2: Stadien der Fuchs'schen Endotheldystrophie

Zu den möglichen, aber seltenen Komplikationen zählen in diesem Zeitraum auch die Entwicklung einer mikrobiellen Keratitis sowie korneale Neovaskularisation [228].

Neben der typischen Anamnese und Klinik tragen zur Diagnosesicherung auch weitere Untersuchungen wie die Endothelzellmikroskopie und die Pachymetrie bei [524].

Mit der Pachymetrie lässt sich die Progression der Erkrankung und Dickenzunahme der Hornhaut auch über einen längeren Zeitraum verfolgen. Allerdings unterliegt die Hornhautdicke zyklischen Schwankungen, welche hierbei beachtet werden müssen [127,159,347].

Die computergestützte Spiegelmikroskopie ermöglicht eine Endothelzellmessung sowie Darstellung der Guttæ und dient damit ebenso der Progressionsanalyse (Abbildung 7) [46,127,524].

Auch neuere Diagnoseinstrumente wie die Konfokalmikroskopie und die optische Kohärenztomographie (OCT) des Vorderabschnitts erweitern zusehends die bisherigen Möglichkeiten [11,127,133,217,463].

Die medikamentöse Therapie der FED beschränkt sich aktuell lediglich auf eine symptomatische Behandlung in frühen Erkrankungsstadien. Augentropfen mit hypertoner Natriumchlorid-Lösung werden zur Ödemreduktion eingesetzt, wirken jedoch vor allem auf das Epithel- und aktuellen Studien zufolge nicht auf das Stromaödem [2,127,512].

Die tangentielle Verwendung eines Föhns ist zwar möglich, um durch Verdunstung der Hornhaut Flüssigkeit zu entziehen [2,127], scheint allerdings etwas unpraktisch in der Anwendung und ist sicherlich keine therapeutische Option im engeren Sinne.

Bei einem erhöhten Augeninnendruck (engl.: Intraocular pressure, IOP) können zudem drucksenkende Augentropfen angewandt werden, um die endotheliale Pumpfunktion zu verbessern [46,524].

Rupturierte Bullæ sollten wie eine Erosio mittels topischer Antibiotika, gegebenenfalls Zykloplegika bei Ziliarkörperschmerz, und bei stark störender Irritation mittels therapeutischer Verbandskontaktlinse versorgt werden [2,46,524].

Darüber hinaus erfolgen Therapieversuche mit Rho-Kinase-Hemmern wie Ripasudil oder Netarsudil [224,385]. Zwar ist die Datenlage für kultivierte humane Endothelzellen vielversprechend, jedoch fehlen weitgehend Langzeit- und real-life Daten zur Effektivität in vivo [224,385].

Unabhängig von der klinischen Therapie sind beeinflussbare Risikofaktoren bekannt, auf welche Patienten hingewiesen werden sollten. Rauchen (> 20 pack-years) erhöht das Risiko der Ausbildung einer Cornea

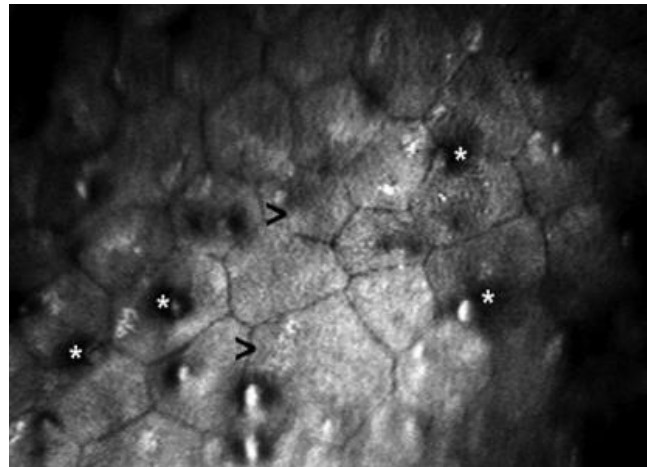


Abbildung 7 [131]: *Spiegelmikroskopie bei FED*

Pfeilspitzen weisen auf Polymegatismus und Pleomorphismus der Hornhautendothelzellen hin. Sterne repräsentieren Guttæ. Nachdruck mit Genehmigung.

guttata beispielsweise um etwa das 2-fache [228]. Auswirkungen des Tabakkonsums umfassen hierbei einen erhöhten oxidativen Stress sowie eine veränderte Abflussdynamik des Kammerwassers [127]. Ein höheres Gewicht und ein höherer BMI (Body Mass Index) hingegen führen zur Risikoreduktion [516], was sich gegebenenfalls auf hormonelle Einflüsse zurückführen lässt [127]. Weiterhin können auch Kataraktoperationen zu einer beschleunigten Hornhautdekomensation beitragen [50,228].

Letztendlich benötigen die meisten Patienten aber eine kausale Therapie mittels perforierender Keratoplastik oder operativer Verfahren zum selektiven Ersatz der posterioren Hornhaut wie zum Beispiel DLEK, DSEK, DSAEK oder DMEK [228].

2.3.2 Pseudophake und aphake bullöse Keratopathie

Nicht nur die FED, sondern auch Operationen am vorderen Augenabschnitt können zu einer irreversiblen Schädigung des Hornhautendothels führen. Insbesondere sind hierfür Kataraktoperationen mit Phakoemulsifikation als ursächlich zu nennen [50,493].

Verringert sich die Endothelzellzahl hierdurch zu stark, kommt es in 1 bis 2% der Fälle [345] wie bei der FED zur Hornhautdekomensation mit resultierendem chronischem Hornhautödem, Transparenzminderung und Vernarbungsreaktion [221,255,316,479].

Wird bei einer solchen Kataraktoperation eine Intraokularlinse (IOL) implantiert, spricht man in der Folge von einer pseudophaken, wenn keine Intraokularlinse eingesetzt wird von einer aphaken bullösen Keratopathie [316]. Das Auftreten einer bullösen Keratopathie ist jedoch unabhängig von der präoperativen Endothelzellmorphologie [24] und die Dekomensation mit Notwendigkeit einer operativen Versorgung seltener als bei der FED [143].

Man nimmt eine multifaktorielle Genese an. Sowohl der prä-, peri-, als auch postoperative Verlust von Endothelzellen wirkt sich auf die Entwicklung einer bullösen Keratopathie aus.

Präoperativ kann beispielsweise eine (nicht erkannte) Cornea guttata oder ein glaukomatöser Schaden die Endothelzellzahl vermindern [316]. Intraoperativ sind chirurgische Traumata (direkte Schädigung des Endothels durch Instrumente und die IOL, zu hohe Phakoenergie), toxische Wirkungen beispielsweise der Spüllösungen oder eine hintere Kapselruptur mit Glaskörperprolaps in die Vorderkammer wichtige Ursachen für den Endothelverlust [316]. Postoperativ können Entzündungen, IOL-Subluxation oder ein Glaukom das Risiko erhöhen, ein Hornhautödem zu entwickeln [316].

Die einzig kurative Therapieoption ist eine Keratoplastik, wobei in den Anfangsstadien häufig noch eine posteriore lamelläre Keratoplastik ausreicht, um das geschädigte Endothel zu ersetzen [62,394]. Ist es jedoch bereits zur prädeszemetalen Vernarbung gekommen, vor allem im längeren Verlauf der Erkrankung [254], wird eine perforierende Keratoplastik notwendig [394]. Aufgrund der hohen Rate an Fällen, bei denen bereits Stromanarben und Neovaskularisationen bestehen [254,260] und der damit verbundenen schlechten Prognose für eine lamelläre Keratoplastik wird diese Erkrankung deshalb häufiger als die Fuchs'sche Endotheldystrophie mittels perforierender Keratoplastik versorgt [394,525].

2.4. Hornhautspende und Hornhaubanking

2.4.1 Gesetzliche Grundlage in Deutschland

Nach § 1a des deutschen Transplantationsgesetzes (TPG) zählt die Hornhaut zu den Geweben (Transplantationsgesetz vom 04.09.2007 BGBl. I S. 2206) [526]. Der Begriff der Gewebespende bezeichnet demnach die Bereitstellung von Geweben eines lebenden oder verstorbenen Menschen zur Transplantation [527].

Die gesetzlichen Grundlagen der Gewebespende und -transplantation werden in Deutschland seit 01.08.2007 durch das Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen, kurz Gewebegesetz, welches die europäische EG-Geweberichtlinie 2004/23/EG umsetzt, geregelt (Gewebegesetz vom 20.07.2007 BGBl. I S. 1574; Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates) [528,529].

Als Artikelgesetz bedingt das Gewebegesetz eine Umsetzung dieser Richtlinie durch Änderungen des Transplantationsgesetzes (TPG), Arzneimittelgesetzes (AMG), Transfusionsgesetzes (TFG), der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) und der Betriebsverordnung für Arzneimittelgroßhandelsbetriebe (AMGrHdlBetrV) [530].

Die Umsetzung umfasst weiterhin die TPG-Gewebeverordnung (TPG-GewV) vom 26.03.2008 BGBl. I S. 512 [531] und eine Änderung der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) vom 03.11.2006 BGBl. I S. 2523 [532].

Eine Augenhornhautspende unterliegt als postmortale Gewebespende der Voraussetzung, dass vor der Gewebeentnahme der Tod des Spenders durch einen Arzt nach Regeln festgestellt wird, die dem Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft entsprechen, zudem die Einwilligung des Verstorbenen oder die Zustimmung der Angehörigen bzw. einer vom Spender hierzu bevollmächtigten Person im Sinne des Verstorbenen nach § 3 und § 4 TPG vorliegt und der potenzielle Spender darüber hinaus nach § 8 TPG aus medizinischer Sicht geeignet ist (Transplantationsgesetz vom 04.09.2007 BGBl. I S. 2206; Bundesärztekammer: Richtlinie für die Regeln zur Feststellung des Todes nach § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG, 2022) [67,526].

Die Organ- bzw. Gewebespende wird in Deutschland aktuell nach der Entscheidungslösung geregelt, die zuletzt durch das Gesetz zur Stärkung der Entscheidungsbereitschaft bei der Organspende vom 16.03.2020 BGBl. I S. 497 erweitert wurde [533]. Dieses bildet die Grundlage für vermehrte Aufklärung, eine regelmäßige Abfrage der Haltung gegenüber einer postmortalen Spende und Einrichtung entsprechender Registrierungsstellen [534].

2.4.2 Auswahlkriterien für Spender

Eine präoperative Selektion potenzieller Spender ist aufgrund diverser Risikofaktoren, welche ein prä-, intra- oder postoperatives Komplikationspotential bergen, von immenser Bedeutung.

Nach zweifelsfreier Feststellung des Todes nach den Richtlinien der Bundesärztekammer gemäß § 3 TPG (Transplantationsgesetz vom 04.09.2007 BGBl. I S. 2206; Bundesärztekammer: Richtlinie für die Regeln

zur Feststellung des Todes nach § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG, 2022; Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin: Regeln zur Durchführung der ärztlichen Leichenschau, 2022) [67,109,526] und Meldung des potenziellen Spenders an die Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation (DGFG) erfolgt durch den ärztlichen Dienst der DGFG eine Prüfung auf das Vorliegen von absoluten sowie gewebespezifischen Kontraindikationen zum Schutz des Empfängers vor einer Krankheitsübertragung [535].

Zur Erhebung dieser Informationen dienen dem Arzt die körperliche Untersuchung, Patientenakten, eine Befragung der behandelnden Ärzte, des Hausarztes und naher Angehöriger oder Bekannter sowie ein etwaiger Autopsiebericht [536].

Zur serologischen Infektionsdiagnostik muss zudem in jedem Fall eine Spenderblutprobe vorliegen, welche entweder prä mortal oder bis spätestens 24 Stunden post mortal gewonnen wurde und bei der die Plasmaverdünnung 50% nicht übersteigt [536]. Entsprechende Testverfahren sind über diesen Zeitraum hinaus nicht validiert [421]. Die Infektionsdiagnostik ist dabei abhängig vom zu spendenden Gewebe, umfasst aber wenigstens Tests auf HIV, Hepatitis B, Hepatitis C und Syphilis [535].

Absolute Kontraindikationen für eine Hornhautspende sind nach der Bundesärztekammer (Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank, Erste Fortschreibung, 2018) [66]:

1. Postmortale Zeit über 72 Stunden für Spenderhornhäute, die organ kultiviert werden.
2. Postmortale Zeit über 16 Stunden für Spenderhornhäute, die kurzzeit kultiviert werden.
3. Unbekannte Todesursache, sofern die Todesursache nicht nach der Entnahme aus der Autopsie hervorgeht und kein anderes in diesem Abschnitt genanntes allgemeines Ausschlusskriterium zutrifft.
4. Erkrankung unbekannter Ätiologie in der Vorgeschichte.
5. Zentralnervöse Erkrankungen unklarer Genese wie z. B. Multiple Sklerose, Amyotrophe Lateralsklerose, Morbus Alzheimer, Retrovirale ZNS-Erkrankung, Morbus Parkinson.
6. Spender mit Retinoblastom, hämatologischen Neoplasien und malignen Tumoren des Augenhintergrunds.
7. Risiko der Krankheitsübertragung durch Prionen. Dieses Risiko besteht bei:
 - a. Personen, bei denen die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit diagnostiziert wurde, oder die eine nicht iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit in der familiären Vorgeschichte aufweisen. Bei der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit sind eventuell weitere Vorsichtsmaßnahmen zu empfehlen, beispielsweise die Berücksichtigung eines kumulativen Aufenthalts in Großbritannien von mehr als 6 Monaten zwischen 1980 und 1996.
 - b. Personen mit anamnestisch erhobener rasch fortschreitender Demenz oder einer degenerativen neurologischen Erkrankung unbekannter Ursache.

- c. Empfänger von Hormonen, die aus der menschlichen Hypophyse gewonnen wurden (z. B. Wachstumshormone).
 - d. Empfänger von Transplantaten von Cornea, Sklera und Dura mater.
 - e. Personen, die nicht dokumentierten neurochirurgischen Operationen unterzogen wurden, bei denen möglicherweise Dura mater verwendet wurde.
8. Systemische Infektionen, die zum Zeitpunkt der Spende nicht unter Kontrolle sind, einschließlich bakterieller Infektionen, systemischer viraler, Pilz- oder parasitärer Infektionen, oder signifikante lokale Infektionen in den zu spendenden Geweben; Spender mit bakterieller Sepsis können für eine Augenhornhautspende beurteilt und in Betracht gezogen werden, allerdings nur, sofern die Hornhäute in einer Organkultur aufbewahrt werden, welche den Nachweis einer etwaigen bakteriellen Kontamination des Gewebes ermöglicht.
9. Ausschluss von Personen, bei denen jemals folgende Infektionen nachgewiesen wurden:
- a. Viral: Anamnestisch erhobene, klinisch oder durch bestätigte Labortests nachgewiesene HIV-Infektion, Übertragungsrisiko akuter oder chronischer Hepatitis B (außer bei Personen mit nachgewiesenem Immunstatus), Hepatitis C und für Humane T-lymphotrope Viren (HTLV) I und II oder Anzeichen von Risikofaktoren für diese Infektionen.
 - b. Protozoosen: Babesiose, Trypanosomiasis, Leishmaniose.
 - c. Syphilis und andere chronisch persistierende bakterielle Infektionen, wie Brucellose, Fleckfieber und andere Rickettsiosen, Lepra, Rückfallfieber, Melioidose oder Tularämie.
10. Ausschluss bei Personen mit Hinweisen auf folgende Erkrankungen:
- a. Für 2 Jahre nach Infektion mit *Salmonella typhi* und paratyphi bzw. nach dokumentierter Heilung von Q-Fieber, Tuberkulose oder Leptospirosen.
 - b. Für 4 Jahre nach dokumentierter Heilung von Malaria.
 - c. Für mindestens 4 Wochen nach Abklingen der Symptome von Masern, Röteln, Varicella-Zoster, Hepatitis und anderer als der oben erwähnten Infektionskrankheiten, viraler Meningitis, viraler Enzephalitis, viralem hämorrhagischem Fieber.
11. Signifikante lokale Infektion der Augen durch Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilze.
12. Anzeichen für ungültige Testergebnisse der Spenderblutproben, wegen:
- a. Hämodilution: Gewebereinrichtungen dürfen Gewebe von Spendern mit mehr als 50-prozentiger Plasmaverdünnung nur annehmen, wenn die angewendeten Untersuchungsmethoden für solches Plasma validiert sind oder wenn eine Prätransfusionsprobe vorliegt.
 - b. Behandlung mit immunsuppressiven Wirkstoffen.
13. Anzeichen sonstiger Risikofaktoren für Infektionskrankheiten auf der Grundlage einer Risikobewertung unter Berücksichtigung der Reisen und der Expositionsgeschichte des Spenders sowie der lokalen Prävalenz von Infektionskrankheiten.

14. Personen, deren Sexualverhalten ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtes Übertragungsrisiko für durch Gewebe übertragbare schwere Infektionskrankheiten wie Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV bergen.
15. Anzeichen am Körper des Spenders, die ein Infektionsrisiko nahelegen.
16. Aufnahme oder Exposition gegenüber einer Substanz (wie Zyanid, Blei, Quecksilber, Gold), die auf den Empfänger in einer gesundheitsschädlichen Dosis übertragen werden könnte.
17. Kürzlich erfolgte Impfung mit einem Lebendimpfstoff aus abgeschwächtem Virus, bei der eine Übertragung für möglich gehalten wird (z. B. Tollwut).
18. Empfänger von Heterotransplantaten und Xenotransplantaten.

Bestehen keinerlei Ausschlusskriterien und liegt nach einem Gespräch mit den nächsten Angehörigen eine Zustimmung zur Spende gemäß § 3 oder § 4 des Transplantationsgesetzes vom 04.09.2007 BGBl. I S. 2206 vor [526], kann die Gewebeentnahme erfolgen.

2.4.3 Gewebeentnahme

Im Gegensatz zur Organspende kann die Gewebeentnahme auch noch nach irreversiblen Herz-Kreislauf-Stillstand, im Falle der Kornea sogar bis zu 72 Stunden postmortal, erfolgen [535] und ist gemäß § 3 Abs. 1 S. 1 TPG durch Ärzte bzw. gemäß § 34 Abs. 1 AMWHV entsprechend qualifizierte Personen unter der Weisung und fachlichen Verantwortung eines Arztes durchführbar (Transplantationsgesetz vom 04.09.2007 BGBl. I S. 2206; Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) vom 03.11.2006 BGBl. I S. 2523) [526,532].

Zur Entnahme der Spenderhornhäute gibt es 2 etablierte Verfahren, welche zentrumsspezifisch unter sterilen Operationsbedingungen durchgeführt werden: die Enukleation des gesamten Spenderauges und die Korneoskleralkomplexentnahme (Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank, Erste Fortschreibung, 2018) [66,377,387].

Im Anschluss an die Entnahme wird der Leichnam gemäß § 6 TPG (Transplantationsgesetz vom 04.09.2007 BGBl. I S. 2206) in würdigem Zustand zur Bestattung übergeben [526]. Hierzu erfolgt eine anatomisch möglichste genaue Rekonstruktion durch verfahrensabhängige Maßnahmen wie beispielsweise das Einsetzen einer geeigneten Prothese oder den Verschluss der Lider (Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank, Erste Fortschreibung, 2018) [66].

Die Spendergewebe werden im Anschluss zur Qualitätsprüfung und Aufbereitung in eine Gewebebank verbracht.

2.4.4 Hornhautbanking – Untersuchung, Prozessierung und Konservierung

In der Gewebekbank angekommen, werden die Hornhäute unter Quarantänebedingungen gelagert bis nach Abschluss entsprechender Untersuchungen eine Freigabe des Gewebes zur Transplantation erfolgt (Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank, Erste Fortschreibung, 2018) [66].

Der Begriff Prozessierung bezeichnet hierbei alle Prozesse, in denen das Gewebe be- bzw. verarbeitet wird und umfasst damit auch die Herstellung funktioneller Transplantate [537,538].

Zur Konservierung ist eine Kultivierung der Spenderhornhäute entweder als Organkultur oder als Kurzzeitkultur (hypotherme Lagerung) notwendig. Dem Kulturmedium (in unserem Fall KM I: Medium basierend auf Minimal Essential Medium (MEM-Earle's), Penicillin/Streptomycin, L-Glutamin (200 mM), Amphotericin B (250µg/ml), Hepes Puffer (1M-50x), NaHCO₃, aqua dest., steril, fetales Kälberserum (FKS, 2,4%) bei 37 °C) werden hierzu Antibiotika und Antimykotika zugesetzt [66]. Die hypotherme Lagerung erfolgt im geschlossenen System bei normaler Raumluft und Temperaturen zwischen +2° C und +8° C [66]. Die Organkultur im geschlossenen System benötigt Temperaturen zwischen +30° C und +38° C bei normaler Raumluft und anschließend zur Vorbereitung der Transplantation in geeignetem Entquellungs-/Transportmedium Temperaturen zwischen $\geq +10^{\circ}$ C und $\leq +40^{\circ}$ C bei normaler Raumluft [66]. Im offenen System, also mit Begasung, erfordert die Organkultur zudem eine Anreicherung der Raumluft mit 5% \pm 1% CO₂ [66]. Die maximale Lagerdauer für die Organkultur beträgt bei regelmäßigem Mediumwechsel insgesamt 34 Tagen, einschließlich der Lagerung in einem geeigneten Entquellungs-/Transportmedium, welche jedoch 6 Tage nicht überschreiten sollte [66]. Bei der hypothermen Lagerung sind maximal 14 Tage möglich [66].

Während der Kultivierungszeit werden in der Hornhautbank nach den Richtlinien der Bundesärztekammer folgende Standarduntersuchungen durchgeführt (Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank, Erste Fortschreibung, 2018) [66]:

1. Makroskopische Kontrollen des Kulturmediums auf Anzeichen einer Kontamination
2. Mindestens eine mikrobiologische Kontrolle des Kulturmediums
3. Eine mikroskopische Spaltlampenuntersuchung hinsichtlich erkennbarer Pathologien
4. Eine mikroskopische Untersuchung des Endothels kurz vor der geplanten Transplantation inklusive Messung der zentralen Endothelzellichte, wozu die Hornhäute 24 bis 48 Stunden zuvor in Entquellungsmedium (in unserem Fall KM II: Medium basierend auf Minimal Essential Medium (MEM), 6% Dextran 500T, Penicillin/Streptomycin, 2,4% FKS (F9017, Merck Millipore, Deutschland) bei 32°C) verbracht werden

Für die Freigabe einer Spenderhornhaut sind neben einer dokumentierten Einwilligung zur Spende, wie unter 2.4.1 beschrieben, und dem Ausschluss von Kontraindikationen des Spenders, wie unter 2.4.2 genannt, folgende Bedingungen nach den Richtlinien der Bundesärztekammer zu erfüllen

(Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank, Erste Fortschreibung, 2018) [66]:

1. Negativer mikrobiologischer Befund des Kulturmediums
2. Keine relevanten, mikroskopisch sichtbaren, pathologischen Veränderungen wie
 - a. Stromatrübungen, wenn diese zentral liegen und damit optisch relevant sind
 - b. Stromaverdünnungen, wenn diese im Transplantatbereich liegen und nicht sicher traumatischer Genese sind
 - c. Stromaveränderungen infektiöser Genese
 - d. Ablösung der Descemetmembran
3. Ausreichende Endothelzellvitalität und -morphologie und kein/keine
 - a. großflächige, zentrale Mehrzellnekrosen und deutliche zusammenhängende Endothelzellnekrosen
 - b. Einzelzellnekrosen bzw. faltenassoziierte gruppierte Endothelzellnekrosen, die mehr als 10% der gesamten Endothelzellfläche betreffen
 - c. ausgeprägter Polymegatismus
 - d. ausgeprägter Pleomorphismus
 - e. ausgeprägte Granulierung/Vakuolisierung
 - f. Guttata der Endothelzellschicht bzw. Cornea guttata
 - g. Endothelzellverlust während der Kultivierung von mehr als 25%
4. Definierte Endothelzellquantität
 - a. Endothelzelldichte $\geq 2000/\text{mm}^2$: alle Keratoplastikverfahren möglich
 - b. Endothelzelldichte zwischen 1000 - 2000 $/\text{mm}^2$: nur vordere lamelläre Keratoplastik, tektonische Keratoplastik, Stroma-Patch und perforierende Keratoplastik für temporären Hornhautersatz möglich
5. Korrekte Kennzeichnung gemäß § 10 Abs. 8b AMG i. V. m. § 36 Abs. 8 AMWHV [532,539]
6. Gesamtdauer der Kultur inklusive Entquellung vom maximal 34 Tagen bei organkultivierten und 14 Tagen bei kurzzeitkultivierten Spenderhornhäuten

2.4.5 Vermittlung der Spenderhornhäute

Sind die o.g. Kriterien allesamt erfüllt können die Hornhäute an Transplantationszentren vermittelt werden. Dies geschieht im Gegensatz zu Organen anhand unabhängiger und dezentraler Wartelisten einzelner Gewebebanken, wobei keine gesetzliche Regelung zur Priorisierung existiert [66,537]. Die Bundesärztekammer empfiehlt eine Allokation abhängig von Dringlichkeit, Empfängeralter, Visus des Empfängerpartnerauges, Erfolgsaussichten und Wartezeit [66].

2.5. DMEK – Allgemeine Operationstechnik und Patientenmanagement

Die „Descemet membrane endothelial keratoplasty“, kurz DMEK, ist eine minimalinvasive lamelläre Keratoplastiktechnik zum Ersatz der Descemetmembran mitsamt des Endothels unter Erhalt der anterioren Hornhautschichten [27,287,290]. Seit der Vorstellung des Konzepts 2002 sowie der erstmaligen Durchführung der Operation 2006 durch Melles ist die DMEK zum Goldstandard in der Therapie der kornealen endothelialen Dysfunktion geworden [272,287,290]. 2021 betrug der Anteil der DMEK an allen posterioren lamellären Keratoplastiken in Deutschland bereits 98,6% [144].

Der eigentlichen Transplantation geht eine Präparation des Spendergewebes voraus, die, obwohl auch vorpräpariertes oder bereits injektionsfertig in Kartuschen gelagertes Gewebe zur Verfügung steht [76,500], oft direkt präoperativ durchgeführt wird.

Hierzu wurden in den vergangenen Jahren diverse Dissektionstechniken vorgestellt [61,70,370,373,436,466,506,513,101,237,266,287,290,310,311,342], begonnen mit der von Melles et al. beschriebenen manuellen Peelingmethode unter Verwendung einer Pinzette, mittels derer die Descemetmembran langsam vom Stroma abgezogen wird [287,290]. Auch Weiterentwicklungen wie die SCUBA-Technik [342], eine bimanuelle Präparation [237], die Zuhilfenahme spezieller Instrumente [310,311,506], die pneumatische Dissektion [70,466,513] oder die SubHyS-Technik [373] erscheinen jedoch suboptimal, da sie oftmals einer direkten Manipulation bedürfen und damit wenig gewebeschonend, aber aufwändig sind und speziell hierfür konzipierte Instrumente voraussetzen.

In unserer Klinik entschieden wir uns daher dazu die Liquid-Bubble-Technik zu verwenden [436], welche genauer in Kapitel 3.2.1 beschrieben wird. Diese ist aufgrund der berührungslosen Präparation gewebeschonend, schnell und reproduzierbar mit Standardinstrumenten durchführbar und führt zur selektiven Färbung der Stromaseite der DM ohne Kontakt des Farbstoffes mit dem Endothel [436,454].

Ist die Lamelle nach der Präparation in eine Injektionskartusche aufgezogen, beginnt die Operation am Empfängerauge. Das allgemeine Vorgehen ist anhand von Abbildung 8 dargestellt. Nach optionaler Lufteingabe erfolgte die Descemetorhexis in zum Spendergewebe möglichst identischem Durchmesser [394]. Über einen Clear-Cornea-Tunnel wird anschließend die DMEK mittels Kartusche in die Vorderkammer eingebracht [394]. Unter geringer Abflachung der Vorderkammer erfolgt nun die Ausrichtung der Lamelle durch Manipulation von der Oberseite [394]. Danach wird die Vorderkammer mit Luft bzw. einem Luft-Gas-Gemisch (10%iges Schwefelhexafluorid, kurz: SF₆) gefüllt [394]. In der Folge bildet sich eine Adhäsion zwischen den beiden Gewebestrukturen aus [366,451].

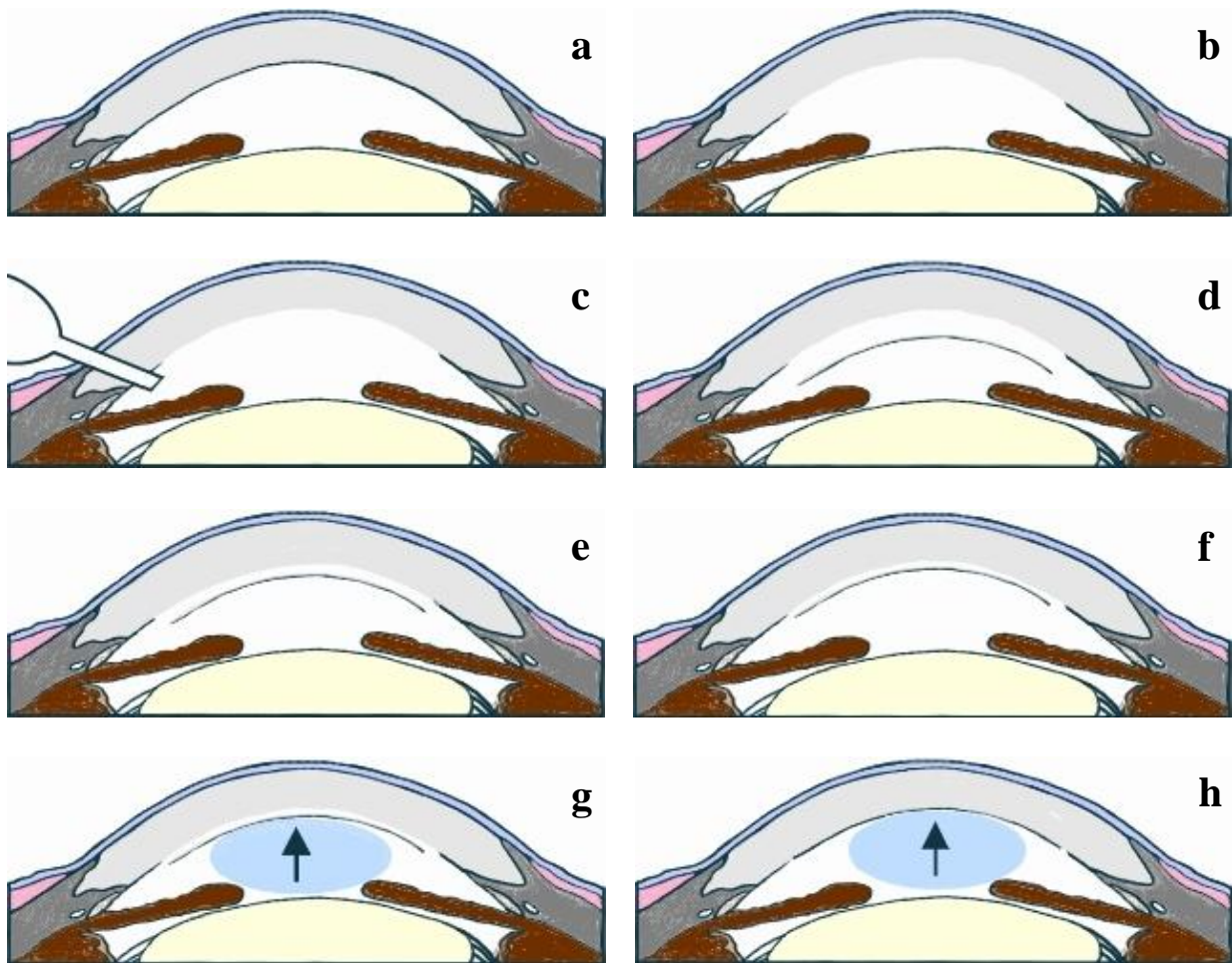


Abbildung 8: Schematischer Ablauf der DMEK-Transplantation

Zustand vor (a) und nach (b) Descemetorhexis. Einbringen der DMEK in die Vorderkammer (c, d). Ausrichtung der Lamelle durch Manipulation von der Oberseite (e, f). Füllen der Vorderkammer mit Luft bzw. einem Luft-Gas-Gemisch und Annäherung des Transplantats an das Empfängerstroma (g, h).

Das in unserer Klinik angewandte Verfahren wird jedoch genauer in Kapitel 3.2.2 beschrieben.

Als Triple-DMEK-Operation bezeichnet man die Kombination der oben beschriebenen DMEK mit einer Phakoemulsifikation und Hinterkammerlinsenimplantation [394]. Die Schritte der Kataraktoperation erfolgen hierbei nach der Präparation der Spenderlamelle und vor der Descemetorhexis am Empfängerauge [394].

Da es postoperativ bei erfolgreicher Transplantation meist zu einer Abnahme der Gesamtbrechkraft der Hornhaut kommt, wird bei der Triple-DMEK auf eine Refraktion von ca. -0,75 bis -1,0 dpt in der Haigis-Formel gezielt, wenn eine Emmetropie angestrebt wird [386,394,412]. Bei etwa 60% der Patienten kommt es jedoch zum hyperopen, bei 40% der Patienten zum geringen myopen Shift durch das Anschwellen der Kornea, sodass auch das Partnerauge, gerade bei der bullösen Keratopathie, in die Kalkulation miteinbezogen werden sollte [386,394].

Postoperativ ist vom Patienten eine strenge Rückenlage einzuhalten, bis eine sichere Adhäsion der Spenderlamelle gewährleistet ist [13]. Zwar entsteht bei bestmöglichem Verlauf bereits nach wenigen

Minuten durch die einsetzende Pumpfunktion des Endothels eine Adhäsion [123,290], jedoch hat es sich in der klinischen Routine bewährt die Rückenlagerung bis wenigstens zum nächsten Morgen nach der Operation, eher noch länger, einzuhalten und damit einer möglichen Dehiszenz vorzubeugen [95].

Bereits wenige Stunden nach der Operation kann bei günstigem Verlauf ein Abschwellen der Hornhaut durch ein Aufklaren vom Zentrum her beobachtet werden [355,540].

Nach spätestens 24 bis 48 Stunden sollte die Lamelle durch die Endothelpumpfunktion sicher anhaften und zu erkennen sein, ob das Transplantat seine Funktion aufgenommen hat [355,540].

Insgesamt bietet die DMEK gegenüber anderen Keratoplastikverfahren einige Vorteile wie eine kurze OP-Dauer [394], die Möglichkeit zur Operation in Lokalanästhesie [359], ein besseres Visusergebnis [181], eine Visusstabilität bereits nach einigen Wochen bei kürzerer Erholungszeit [181], weniger Astigmatismusinduktion [181], eine normale mechanische Stabilität [272], deutlich geringere Abstoßungsraten [9] und eine einfachere postoperative Versorgung [355,394].

Nachteile des Verfahrens hingegen sind insbesondere hohe Anforderungen an die Fähigkeiten des Operateurs [428], eine teils noch nicht standardisierte OP-Technik [428,436] sowie im Vergleich zu anderen posterioren lamellären Techniken eine erhöhte Re-Bubbling-Rate [428].

2.5.1 Einflussfaktoren auf die Operation und Komplikationen der DMEK

Einige perioperative sowie spender- und empfängerspezifische Faktoren können teils in erheblichem Maße den Ablauf sowie das Outcome der DMEK beeinflussen und bergen komplikatives Potential. Die wichtigsten werden im Folgenden aufgeführt.

2.5.1.1 Einfluss der Spenderfaktoren auf das DMEK-Verfahren

Schwierigkeiten bei der Präparation eines Transplantates sowie ein damit verbundenes Komplikationsrisiko, beispielsweise eines Transplantatrisisses, treten beim gleichen Spender meist bilateral auf. Dies ist auf interindividuelle Unterschiede im Aufbau und der Adhäsion der Grenzflächenmatrix zwischen kornealem Stroma und Descemetmembran zurückzuführen [383,384,440].

Spenderalter

Bezüglich des Spenderalters gilt es zu beachten, dass Transplantate jüngerer Spender zwar eine höhere Endothelzellzahl aufweisen, die Präparation aber eher länger dauert, schwieriger ist oder sogar komplikativ sein kann [165,238,355]. Die stärkere Elastizität der Lamellen geht zudem mit einer vermehrten Einrolltendenz einher, was wiederum die Entfaltung und Fixation nach Implantation in die Vorderkammer deutlich erschwert und die Operationsdauer verlängern kann [238,355,412]. Manipulationsmanöver können hierbei wiederum auch das Transplantat schädigen und den Vorteil der initial höheren Endothelzellzahl zunichtemachen [193].

Die höhere Rigidität der Transplantatlamellen älterer Spender ist zwar aufgrund einer tendenziell leichteren Präparation sowie bei der intraoperativen Entfaltung und Anlage des Transplantats von Vorteil, kann jedoch die korrekte Orientierung bei fehlender Einrolltendenz erschweren [355,412].

Linsenstatus

Auch der Linsenstatus des Spenders ist bei der DMEK von Bedeutung.

Zum einen ist die Endothelzellzahl bei pseudophaken Spendern im Vergleich zu phaken eher niedriger [379], zum anderen gestaltet sich die Präparation pseudophaker Transplantate häufiger erschwert [355,412]. Adhärenzen und Diskontinuitäten der Lamelle im Bereich ehemaliger kornealer Operationszugänge führen vermehrt zu Transplantateinrissen und verlängern die Operationszeit [355,412]. Durch erfahrene Operateure lässt sich dennoch in den meisten Fällen ein geeignetes Transplantat präparieren [379,454].

Weiterhin sind die funktionellen Ergebnisse, abgesehen von einer initial verlängerten Rekompensationsphase nach pseudophaker Spende, bei erfolgreicher Transplantation nach bis zu 3 Jahren vergleichbar [246,379]. Das Transplantatüberleben sowie die Abnahme der Endothelzellzahl verhalten sich kongruent [246].

Nach wie vor werden in den Hornhautbanken dennoch potenzielle Transplantate pseudophaker Spender häufiger primär verworfen [246], was bezogen auf den steigenden Bedarf und abnehmende Spenderzahlen durchaus einen Nachteil für die Verfügbarkeit solcher Transplantate darstellt [377].

Systemerkrankungen

Systemerkrankungen, allen voran der Diabetes mellitus, aber auch Hyperlipidämie und Adipositas beeinflussen negativ die Präparationsqualität der Transplantate und führen zu höheren Verlustraten als bei den Vergleichsgruppen [171,355,467]. Präoperativ sollten etwaige den Visus bzw. die Prognose limitierende okuläre Komorbiditäten des Spenders abgeklärt werden. Allerdings liegen den Transplantationszentren in Deutschland aufgrund der Anonymität des Spenders nach dem Transplantationsgesetz vom 04.09.2007 BGBl. I S. 2206 derartige Informationen nicht vor.

Infektionen und maligne Erkrankungen

Bei der Transplantation von humanem Gewebe besteht theoretisch das Risiko der Übertragung einer Infektion oder einer malignen Erkrankung auf den Wirt [122].

Dieses Risiko lässt sich allerdings durch ein adäquates Screening mittels Evaluation anamnestischer Risikofaktoren, serologischer Tests und Untersuchungen des Nährmediums zu transplantierender Hornhäute reduzieren [122,485]. Zwar werden nach Hornhauttransplantation noch Keratitiden berichtet, dafür sinkt die Rate an postoperativen Endophthalmitiden, die seltener als in 1% der Fälle auftreten [118,122,437]. Bei den Viruserkrankungen ist insbesondere die Übertragung bzw. Reaktivierung von

Herpesviren wie HSV aber möglich und ein ernstzunehmendes Risiko für ein primäres Transplantatversagen [48,122,418,514].

2.5.1.2 Einfluss der Empfängerfaktoren auf das DMEK-Verfahren

Okuläre Begleiterkrankungen

Präoperativ sollten etwaige den Visus bzw. die Prognose limitierende okuläre Komorbiditäten des Empfängers abgeklärt und mit diesem besprochen werden. Visuslimitierende Faktoren wären hierbei ein fortgeschrittenes Glaukom, retinale Pathologien, stromale Hornhautnarben oder eine Amblyopie [412]. Jedoch kann auch trotz reduzierter Visusprognose eine DMEK in bestimmten Fällen sinnvoll sein, beispielsweise zur Rekompensation der Hornhaut und einhergehender Schmerzreduktion oder auch zur Verbesserung der Ausgangssituation für die vitreoretinale Diagnostik bzw. Vitrektomie [412].

Linsenstatus und Vorderkammertiefe

Normalerweise wird die DMEK am pseudophaken Auge durchgeführt, da hier aufgrund der tieferen Vorderkammer eine übersichtlichere intraoperative Situation mit besseren Manipulationsmöglichkeiten vorherrscht [355]. Besteht keine Pseudophakie, so erfolgt dementsprechend häufig eine Triple-DMEK-Prozedur [355].

Lediglich bei jungen Patienten mit klarer Linse wäre eine reine DMEK ohne Kataraktoperation zu überlegen, wobei zu bedenken ist, dass es bei weiteren intraokularen Eingriffen nach DMEK wiederum zu Endothelzellverlust und Hornhautdekompensation kommen kann [175,332,355]. Außerdem ist die intraoperative Situation hier insbesondere bei flacher Vorderkammer erschwert und birgt ein kataraktogenes Risiko bei möglicher Linsentouchierung [412].

Eine aphake Situation stellt hingegen eine relative Kontraindikation für eine DMEK dar. Problematisch ist hierbei das fehlende Linsendiaphragma, wodurch die Luft- bzw. Gastamponade aus der Vorderkammer nach posterior entweichen kann und somit eine gute postoperative Anlage des Transplantats bis zur Aufnahme der Pumpfunktion nicht mehr gewährleistet ist [355]. Außerdem bietet diese Situation ein Risikopotential für eine Transplantatdislokation in den Glaskörperraum und auf die Netzhaut [464,484].

Eine Option in solchen Situationen ist die Kombination der DMEK mit einer Sekundärlinsenimplantation [484]. Allerdings ist auch bei sklerafixierten Linsen die Ausgangslage für eine DMEK durch ein instabiles Iris-Linsen-Diaphragma erschwert [355].

Zur Verhinderung einer Transplantatdislokation bei dessen Entfaltung und Anlage werden jedoch stetig neue Methoden erprobt, beispielsweise indem für diesen Operationsschritt ein Widerlager generiert wird, etwa mittels temporärer IOL-Implantation [404], durch temporäre Implantation eines Teils des restlichen Donorstromas [218] respektive einer Kontaktlinse, oder indem traumatische Nahttechniken (nahtgeführte DSAEK-Implantation [333], direkte transkorneale DMEK-Naht [250]) Anwendung finden.

Intraoperatives Blutungsrisiko

Zwar ist ein Absetzen oraler Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer vor einer DMEK nicht zwangsläufig erforderlich [355], jedoch vereinfacht dies die Operation und verringert das Komplikationsrisiko. Kommt es zu Blutungen in die Vorderkammer, beispielsweise bei der Iridektomie, erschwert dies die Sicht, was wiederum ein Risiko für eine Transplantatschädigung darstellt [412]. Weiterhin kann eine solche Blutung durch Aggregation und Verklebung von Fibrin eine regelrechte Durchführung der Operation sowie die Transplantatadhärenz negativ beeinflussen [32]. Allerdings kann ebenso eine spontane Fibrinreaktion auftreten, welche die Operationsbedingungen verkompliziert [32].

Vis-à-tergo

Die chirurgische Eröffnung des Auges bedingt durch eine plötzliche Vorderkammerhypotonie einen veränderten intraokularen Druckgradienten mit konsekutiver sagittaler Verschiebung des Iris-Linsen-Diaphragmas und möglichem Prolaps intraokularen Gewebes nach anterior bis hin zur expulsiven Blutung und birgt damit ein erhebliches Komplikationsrisiko [81,97,306,517]. Der intraoperativ (relativ) erhöhte Glaskörperdruck wird auch als „Vis-à-tergo“ (Vis a tergo, VAT, positive vitreous pressure, PVP) bezeichnet [81,97,306,517]. Diese lässt sich in 5 Schweregrade einteilen [306]:

Grad 0	Keine Pulsation
Grad 1	Leichte Pulsation
Grad 2	Starke Pulsation der Iris bis zur Hornhaut
Grad 3	Prolaps von intraokularem Gewebe in den OP-Spalt
Grad 4	Expulsive Blutung

Tabelle 3: Gradeinteilung der Vis-à-tergo nach [306]

Zusätzlich zu o.g. allgemeiner Problematik steigt bei der DMEK das Risiko für eine Traumatisierung der Transplantatlamelle [97]. Besteht bereits deutlich „Vis-à-tergo“, kann gegebenenfalls durch vorsichtigen Einsatz eines Vorderkammerzulaufs das Risiko einer Transplantatschädigung gemindert werden [97].

Nicht nur Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, BMI, kardiovaskuläre Erkrankungen beziehungsweise Risikofaktoren und andere systemische Erkrankungen, sondern auch die Wahl der Anästhesieform [306,359,517] sowie der Muskelrelaxanzen [518] haben einen relevanten Einfluss auf den Glaskörperdruck.

Bei lokaler Tropfenanästhesie wurde eine statistisch signifikant höhere Rate einer intraoperativen „Vis-à-tergo“ festgestellt als in den Vergleichsgruppen mit Paralytischer- oder Allgemeinanästhesie [359]. Ebenso kommt es bei der total intravenösen Anästhesie (TIVA) seltener als bei der balancierten Anästhesie zum intraoperativ erhöhten Glaskörperdruck, soweit bisher untersucht wenigstens bei perforierender Keratoplastik [306].

Hornhautintransparenz

Oftmals besteht in fortgeschrittenen Stadien einer Fuchs'schen Endotheldystrophie oder bullösen Keratopathie präoperativ ein deutliches Hornhautödem, welches zur Transparenzminderung führt [412]. Ist dies der Fall, wird auch in unserer Klinik, um intraoperative Komplikationen durch einen reduzierten Einblick zu vermeiden, bereits präoperativ eine abschwellende hyperosmolare 5%-ige NaCl-Lösung hochfrequent getropft. Reicht die Wirkung nicht aus, kann intraoperativ zusätzlich 10%iges Glycerin getropft werden oder als Ultima Ratio eine Abrasio corneae mit z. B. dem Hockeymesser erfolgen [412]. Bei Operationen mit Abrasio werden die Patienten im Anschluss mit einer therapeutischen Kontaktlinse versorgt [412], welche dann unter antibiotischer Abdeckung mit unkonserviertem Ofloxacin bis zum Epithelschluss im Auge verbleibt.

Transplantatdehiszenz, -fältelung, -malrotation, -dezentrierung, -dislokation

Eine häufige Komplikation der DMEK ist die postoperative Transplantat-Dehiszenz [355,412]. Hierbei kann es zur fokalen bis hin zur vollständigen Ablösung der Spenderlamelle vom Empfängerbett kommen, sodass eine regelrechte Funktion nicht mehr gewährleistet ist [355,412]. Aus diesem Grund erfolgt zur Wiederanlage des Transplantats eine erneute Luft- bzw. Gaseingabe (Luft-Gas-Gemisch mit SF₆) in die Vorderkammer, das sogenannte Re-Bubbling [355,412]. Dieses kann normalerweise in Tropfenanästhesie innerhalb weniger Minuten durch Eingehen mit einer Kanüle über eine präexistente Parazentese durchgeführt werden [355,412].

Die Zahl der Re-Bubbings scheint hierbei keinen Einfluss auf das postoperative Outcome für Visus und CCT zu haben [405], wohingegen der Effekt auf den Endothelzellverlust noch nicht abschließend geklärt ist [134,405]. Ab dem 2. Re-Bubbling beschrieben Feng et al. einen erhöhten Endothelzellverlust, wohingegen dieser jedoch von Siebelmann et al. nicht festzustellen war. Es gilt allerdings zu beachten, dass nicht jede (geringfügige) Dehiszenz sofort eines Re-Bubbings bedarf. Inferiore sowie geschlossene periphere Transplantatablösungen beispielsweise können auch engmaschig kontrolliert werden, da diese sich oftmals stabil verhalten und eine spontane Wiederanlage möglich ist [97,394].

Aufgrund der möglichen Vernarbungsreaktion sowie Reduktion der Endothelzellzahl sollte jedoch auch in Fällen einer Persistenz innerhalb von 4 bis 6 Wochen ein Re-Bubbling erfolgen [26,309].

Risikofaktoren für eine Dehiszenz sind beispielsweise instabile Überlappungszonen der Spenderlamelle mit der Empfängerdescemet, wenn diese intraoperativ nicht in ausreichendem Durchmesser entfernt wurde [309]. Im Bereich dieser Überlappungszonen kann es aber auch ohne Dehiszenz zur Einwärtsfältelung des Transplantats mit Vernarbungsreaktion und Trübungen des Interfaces kommen, wodurch wiederum beim Patienten eine monokulare Diplopie auftreten kann [309].

Transplantatfalten, die meist mit Pigmentablagerungen verbunden sind, können zwar eine subklinische inflammatorische Reaktion unterhalten [309], müssen in der Regel aber wie auch periphere Descemetrollen bei zentral anliegender Lamelle und klarer Hornhaut nicht behandelt werden [355].

Weiterhin kann eine Dehiszenz sowie eine persistierend trübe Hornhaut ein möglicher Hinweis auf eine Upside-Down-Malrotation des Transplantats sein, bei der das Endothel fälschlicherweise zum Empfängerstroma zeigt [19,116]. Um eine korrekte Anlage zu erreichen ist dann innerhalb der ersten postoperativen Tage eine Revisionsoperation zur Rotation notwendig [19,355]. Derartig revidierte Transplantate können ein langfristig funktionelles Ergebnis liefern [412].

Dezentrierte Lamellen gehen mit einem erhöhten Risiko für eine Transplantatdehiszenz oder bei Verlegung des Kammerwinkels für einen Augendruckanstieg einher [412]. Ist die Lamelle hingegen nur geringfügig verschoben, wird dies zumeist gut toleriert [412]. Nach verlängerter Rekonvaleszenz mit persistierendem Hornhautödem im Bereich des nicht gedeckten Empfängerbettes, wird dieses durch Migration von Spenderendothelzellen in der Regel gedeckt und rekompensiert anschließend [199,412].

Eine Komplikation bei der Implantation des Transplantats ist zwar selten, kann aber auch zum Verlust des Transplantats führen [304]. Bereits bei der Injektion ist eine Dislokation durch einen OP-Zugang nach extern möglich [412]. Eine posteriore Transplantat-Dislokation in den Glaskörperraum ist nur vereinzelt beschrieben, jedoch besteht bei instabilem bzw. aufgehobenem Iris-Linsen-Diaphragma eine Risikokonstellation hierfür [464,484]. Geschieht dies, sollte nach erneuter Keratoplastik und Aufklaren der Hornhaut eine Vitrektomie zur Bergung des Transplantats erfolgen, insbesondere bei Vorliegen visueller Störungen oder Zeichen einer Fibrosereaktion [464]. Im Gegensatz zu DSAEK-Transplantaten, welche bei posteriorer Dislokation zu proliferativer Vitreoretinopathie (PVR) und traktiver Netzhautablösung führen können [407], bleibt das Schadenspotential bei Dislokation einer DMEK bisher noch unklar, scheint jedoch weniger ausgeprägt zu sein [464].

Primäres Transplantatversagen

Vom primären Transplantatversagen spricht man bei der DMEK, wenn die Hornhaut postoperativ trotz anliegender Spenderlamelle nicht aufklart, weil die Endothelzellen ihre Pumpfunktion nicht aufnehmen [26,355]. Die Ursache hierfür ist zumeist eine komplikative Operation mit schwieriger Präparation bzw. Transplantation der Lamelle [355,412]. Therapie der Wahl wäre es in einem solchen Fall, nachdem einige Wochen abgewartet wurden, eine Re-DMEK durchzuführen [180,355,395]. Das funktionelle Ergebnis ist hiernach dem der primären DMEK vergleichbar [343], wobei der Visus niedriger bleiben kann als nach DMEK bei unbehandelten Augen [395]. Zuvor sollte differentialdiagnostisch auch eine mögliche Upside-Down-Lage des Transplantats, welche sich klinisch ähnlich präsentieren kann, bedacht werden [116,355].

Sekundäres Transplantatversagen

Ein sekundäres Transplantatversagen besteht, wenn nach postoperativem Aufklaren der Hornhaut diese im Verlauf erneut dekompenziert [26]. Zumeist ist dies auf eine Schädigung des Endothels oder Abstoßungsreaktionen zurückzuführen [108,249]. Wenn die Therapie einer möglichen Abstoßung keine ausreichende Verbesserung bringt, ist auch hier die Standardtherapie eine Re-Keratoplastik [249].

Transplantatabstoßung

Zwar besteht auch nach einer DMEK als Form der heterologen Gewebetransplantation potenziell das Risiko einer endothelialen Immunreaktion im Sinne einer Abstoßungsreaktion, allerdings ist dieses nach Hos et al. mit 0,9% nach 1 Jahr bis 2,3% nach 4 Jahren [200,201] deutlich geringer als nach perforierender Keratoplastik [9,96,97,102], bei der sie auch bei Niedrigrisikokonstellationen in bis zu 20% der Fälle auftritt [6,83,119,201,239,265,444]. Im Gegensatz zur PKP, bei der der Transplantatdurchmesser ein wesentlicher Faktor für die Immunogenität ist, können bei der DMEK auch größere Transplantate mit einem Durchmesser von mehr als 8 mm ohne vermehrtes Risiko für eine Abstoßungsreaktion verwendet werden [102].

Eine solche, wenn auch seltene, Immunreaktion ist noch nach Monaten bis Jahren möglich, weshalb prophylaktisch eine topische Steroidtherapie über einen längeren Zeitraum von bis zu 2 Jahren, bei uns über aktuell 1 Jahr, empfohlen wird [200,420].

Normalerweise besitzt die Hornhaut als bradytrophes, avaskuläres, alymphatisches Gewebe eine immunologische Sonderstellung und damit eine recht hohe Toleranz gegenüber Immunreaktionen bei der Transplantation [94]. Diese Immuntoleranz ist jedoch in hohem Maße abhängig von dem Überwiegen antiinflammatorischer Faktoren im vorderen Augenabschnitt.

Bei der kornealen Allotransplantatabstoßungsreaktion kommt es zur Inflammation und Infiltration von CD4⁺-T-Zellen, Makrophagen, Neutrophilen, natürlichen Killerzellen und zum Einwachsen von Blut- und Lymphgefäßen [59,145,191,201,240,446]. In der Folge führt insbesondere eine CD4⁺-T-Zell-vermittelte Reaktion über Apoptoseinduktion zur Zerstörung des Hornhautendothels und damit zur Hornhautdekomensation [191].

In der Nativsituation beschränkt die Abwesenheit von Blutgefäßen in der Hornhaut sowie die Blut-Kammerwasser-Schranke das Eindringen von Immunzellen [39]. Darüber hinaus wird die Hornhaut durch eine hohe epitheliale und endotheliale Konzentration von Fas-Ligand (FasL), welcher die Apoptose von dennoch eindringenden Fas⁺-T-Zellen induziert, selbst vor jener geschützt [321,429,496,505]. Proinflammatorische Eigenschaften des Fas-Liganden werden zugleich durch ein immunsuppressives Zytokinmuster im Kammerwasser gehemmt [170,427].

Weiterhin gibt es in der normalen Hornhaut wenige antigenpräsentierende Zellen, wie beispielsweise dendritische Zellen [77] oder Langerhanszellen [119], im murinen kornealen Epithel teils inaktiv und negativ für Major Histocompatibility Complex II (MHC-II) [183]. Ebenso scheint die Antigenpräsentation über MHC (Humanes Leukozytenantigen, HLA) I und II insbesondere endothelial begrenzt [87,337,425,489,491]. Die Expression beider MHC-Klassen kann aber im Rahmen einer Inflammation hochreguliert werden [337].

Durch Infektionen, Vaskularisation, chemische oder mechanische Traumata, beispielsweise durch eine Operation, ist eine Verschiebung zugunsten proinflammatorischer Zytokine möglich [59,362]. Dies begünstigt wiederum das Reifestadium antigenpräsentierender Zellen [145,201] sowohl aus Wirts- wie auch Spendergewebe [201]. Über Lymphgefäße, welche mehr als Blutgefäße den Hochrisikostatus einer

Hornhauttransplantation definieren [112], wandern Antigene zu den drainierenden Lymphknoten und führen dort zu einer T-Zell-Aktivierung [201].

Aktivierete alloreaktive T-Zellen setzen nun die schützenden apoptotischen Wege außer Kraft und führen zur Abstoßungsreaktion mit Zerstörung des Hornhautendothels [44,191].

Trotz einer Reduktion des Abstoßungsrisikos bei FasL-defizitären Empfängern [191] bei gleichzeitiger Erhöhung des Risikos bei FasL-defizitären Spendern [505] scheint die Abstoßungsreaktion jedoch überwiegend Fas-unabhängig und vor allem über CD4⁺-T-Zellen vermittelt zu werden [12,189,191,504]. Die membrangebundene Form von Fas-L kann allerdings eine inflammatorische Reaktion durch neutrophile Granulozyten induzieren und damit eine Abstoßungsreaktion sogar fördern [170,191,298].

Auch die "anterior chamber-associated immune deviation" (ACAID) [424] trägt wesentlich zur Immunprivilegierung der Hornhaut bei, wobei ihr Einfluss auf die Transplantatabstoßungsraten nach DMEK noch unklar ist [201,202].

Nach Einbringen von Alloantigenen in die Vorderkammer kommt es durch die ACAID unter Beteiligung der Milz zu einer systemischen und antigenspezifischen Unterdrückung von Immunantworten durch eine dynamische Herabregulierung der verzögerten Hypersensitivitätsreaktion [321].

Zwar wurde im Mausmodell gezeigt, dass eine Splenektomie die Entwicklung der ACAID verhindert und zu einer verstärkten Abstoßungsrate nach Keratoplastik führt [320], allerdings berichteten Hos et al. gegenteilig über den Fall eines DMEK-Transplantats, welches trotz vorheriger Splenektomie bei der Empfängerin über 5 Jahre hinweg keine Abstoßungsreaktion aufzeigte [202]. Eine funktionstüchtige Milz sowie die ACAID scheinen demnach für die Akzeptanz eines DMEK-Transplantats nicht zwingend notwendig und für die Transplantatabstoßungsrate nicht alleinig entscheidend zu sein [202].

Subjektiv kann die Abstoßungsreaktion asymptomatisch verlaufen oder zu Beschwerden wie Rötung der Augen und Visusminderung führen [200,201]. Klinisch äußert sie sich zudem durch diffuse endotheliale Präzipitate sowie gegebenenfalls das Auftreten einer klassischen Khodadoust-Linie, eines Vorderkammerreizes oder eines Hornhautödems [200,201].

Bereits im Vorfeld einer klinisch diagnostizierbaren Abstoßungsreaktion können Abnormitäten der Endothelzellmorphologie, wie differierende Zellform, -größe und -verteilung, eine erhöhte Reflektivität sowie prominente Zellkerne, nachgewiesen werden [305].

Therapeutisch ist zumeist die Intensivierung der lokalen Steroidtherapie bis hin zu einem halbstündlichen Tropfschema ausreichend [9,344].

Ein HLA-Matching erscheint einerseits zwar sinnvoll, wird aber aufgrund der auch ohne diesen Schritt guten Toleranz, der niedrigen Verfügbarkeit passender Gewebe sowie der verursachten Kosten nicht regelhaft durchgeführt [87,462]. Im Falle (mehrerer) abgestoßener Transplantate ist dies aber eine Option.

Postoperative Erhöhung des Augeninnendrucks

In der frühen postoperativen Phase findet sich häufig ein Anstieg des Augeninnendrucks [417]. Zumeist pendelt sich dieser jedoch spontan innerhalb von 2 Stunden wieder in einem normotonen Bereich ein [417].

Zu den Gründen für eine postoperative Tensioentgleisung zählen der inverse Pupillarblock, der klassische Pupillarblock, eine zu hohe Gasfüllung und Rückstände von Viscoelastikum [8].

Die häufigste Ursache ist hierbei der inverse Pupillarblock, bei dem durch die Luft bzw. das Gas in der Vorderkammer die Iris in konkaver Form nach posterior verlagert wird, sodass ein Einströmen von Kammerwasser von der Hinter- in die Vorderkammer nicht mehr möglich ist [8,72]. Die in der Vorderkammer verbliebene Flüssigkeit drainiert vollständig über das Trabekelmaschenwerk [8,72]. Es kommt in der Folge zur IOP-Erhöhung bei offenem Kammerwinkel [8,72].

Beim klassischen Pupillarblock verlagert sich die Luft- bzw. Gasblase (teilweise) in die Hinterkammer und führt zu einem sekundären Winkelblock [8,21,258,259,410].

Zur Vermeidung der o.g. Formen des Pupillarblocks wird daher regelhaft eine inferiore YAG-Laser-Iridotomie [394] oder eine Iridektomie durchgeführt [355], bei deren korrekter Funktion postoperativ ein Flüssigkeitsmeniskus in der Vorderkammer erhalten bleibt [162]. Weiterhin wird empfohlen intraoperativ keine vollständige Luft-/Gasfüllung anzustreben, sondern einen Restmeniskus an Flüssigkeit in der Vorderkammer zu belassen [72].

Bei funktionaler Iridotomie bzw. Iridektomie werden in Fällen postoperativer Augendruckerhöhung in unserer Klinik topische Antiglaukomatosa sowie bei unzureichendem Effekt auch systemische Wirkstoffe wie Acetazolamid und Mannitol angewandt. Als Ultima Ratio, insbesondere bei unzureichender Iridektomie und Pupillarblock, ist eine Luft- bzw. Gasablassung über eine Parazentese möglich.

Die häufigste Ursache für einen verzögerten postoperativen Druckanstieg ist die Steroidresponse [8]. Ein präexistentes Glaukom zeigt der aktuellen Literatur zufolge postoperativ in 2,5% der Fälle eine Exazerbation, wohingegen in bis zu 6,5% der Fälle ein Glaukom auch de novo als Folge eines (inversen) Pupillarblocks, eines Steroidresponse oder einer peripheren anterioren Synechieerung entstehen kann [319]. Glaukomchirurgische Maßnahmen werden im Verlauf jedoch nur selten notwendig [319].

Urrets-Zavalía-Syndrom

Eine postoperativ persistierende maximal dilatierte Pupille mit nachfolgender Irisatrophie, Tendenz zur posterioren Synechieerung und möglichem Sekundärglaukom wird nach ihrem Erstbeschreiber als Urrets-Zavalía-Syndrom benannt [460]. Derartige seltene Komplikationen durch Anwendung von Mydriatika nach perforierender Keratoplastik wurden bereits zuvor von Castroviejo erkannt [460]. Weiterhin ist dieser Symptomkomplex auch nach einer Luft- bzw. Gastamponade der Vorderkammer beobachtet worden [278] und kann somit nach DMEK auftreten [35]. Bisher geht man davon aus, dass es durch einen erhöhten intraokularen Druck zu einer Irisischämie mit Iris-Sphinkter-Nekrose kommt [278,458].

Der Patient ist zumeist durch Blendung, Photophobie und den kosmetischen Aspekt der Anisokorie gestört, wobei eine spontane Regression in seltenen Fällen möglich scheint [209,214,541].

Medikamentös ist in der Regel keine Verbesserung zu erzielen, es besteht lediglich die Option zur kosmetischen Versorgung mit speziellen Kontaktlinsen, einer Intraokularlinsenimplantation mit schwarzem Diaphragma oder einer chirurgischen Pupilloplastik [414,541].

Irvine-Gass-Syndrom – Postoperatives zystoides Makulaödem

Als Irvine-Gass-Syndrom im engeren Sinne wird lediglich ein postoperatives zystoides Makulaödem (CMÖ) mit oder ohne Papillenödem nach Kataraktoperation bezeichnet [154,208]. Allerdings findet der Begriff auch regen Gebrauch zur Beschreibung eines CMÖ nach DMEK oder Triple-DMEK, wobei es insgesamt mit einer Inzidenz von 6 bis 12% auftritt [194,355,412], bei der Triple-Prozedur aber etwas häufiger zu sein scheint [194].

Hierbei gilt es zu beachten, dass die Diagnosestellung meist mittels optischer Kohärenztomographie, welche in der Praxis als gängiges Screeningtool Verwendung findet, erfolgt und um eine Fundusfluoreszeinangiographie ergänzt werden kann [222].

Zwar bleiben die genauen pathophysiologischen Prozesse noch unklar [147,327], jedoch geht man von einer ursächlichen inflammatorischen Reaktion im vorderen Augenabschnitt unter Freisetzung und Fortleitung endogener Entzündungsmediatoren wie Prostaglandinen sowie einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke aus [7,147,299,327,503]. Günstig für den Patienten wirkt sich hierbei eine hohe Achsenlänge aus, bei der sich somit auch die Diffusionsstrecke dieser Entzündungsmediatoren verlängert, was sich wiederum protektiv gegenüber der Entwicklung eines CMÖ auszuwirken scheint [194]. Die Schädigung des vitreolentikulären Interfaces [147] sowie eine Irismanipulation [141,194,299,519], für welche bei der Triple-DMEK ein höheres Risiko besteht, begünstigt hingegen die Entwicklung eines CMÖs.

Die Therapie erfolgt durch topische Applikation von Cyclooxygenasehemmern aus dem Spektrum der NSAID, wie beispielsweise Diclofenac (Voltaren) oder Nepafenac (Nevanac), welche hierbei eine gute Wirkung zeigen [140,483]. Ergibt sich hiernach keine Befundbesserung, so kann im nächsten Schritt ein Glukokortikoidpräparat parabolbär oder im weiteren Verlauf intravitreal injiziert werden.

Trockenes Auge und Schmerz

Eine chronische Entzündungsreaktion des Tränenapparats kann zur Störung der Zusammensetzung sowie Integrität des Tränenfilms und damit dysfunktionaler Benetzung führen, eine Irritation der Augenoberfläche bis hin zu manifesten Schäden bedingen und Symptome wie verschwommenes Sehen, Brennen, Rötung oder müde Augen erklären [106,419]. Hierfür kann eine Alteration jedes Teils des Tränenapparats und damit auch die Verletzung kornealer Nerven auslösend sein [31,419]. Zwar ist eine Regeneration dieser Nervenfasern möglich; man geht jedoch davon aus, dass eine solche mit Abnormitäten und damit veränderter Erregbarkeit einhergeht, was wiederum persistierende Beschwerden, wie die des trockenen Auges, erklären könnte [31]. Auch nach DMEK wurde eine mögliche Reduktion der Dichte und Funktion subbasaler Korneanerven beschrieben [65]. Dieser Punkt erscheint insbesondere unter dem Aspekt eines zumindest bei PKP mit einem trockenen Auge assoziierten erhöhten Abstoßungsrisikos wichtig und könnte damit auch die Prognose der DMEK beeinflussen [239]. Erklärend für dieses Risikoprofil ist womöglich die Induktion einer Inflammation und Apoptose im trockenen Auge [60].

Endothelzellverlust

Nach DMEK wird regelhaft in den nachfolgenden Jahren ein Endothelzellverlust (engl.: endothelial cell loss, ECL) beobachtet [26,205]. Nach (partieller) Transplantatdehiszenz sowie nach DMEK aufgrund einer bullösen Keratopathie ist dieser Zellverlust stärker ausgeprägt [26], wohingegen ein günstiger Effekt größerer Transplantatdurchmesser sowie einer hohen präoperativen Endothelzellzahl beim Spender besteht [205].

2.6. Eigene Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es zu klären, ob die Verwendung von Hornhäuten aus Augen bereits voroperierter, pseudophaker Spender im Vergleich zu phaken Spenderhornhäuten und solchen mit stromalen Narben unklarer Genese bei der DMEK/Triple-DMEK einen Einfluss hat auf:

- Die Präparation (Transplantateinrisse, Adhärenzen, Präparationsabbrüche)
- Den operativen Verlauf (Transplantatfixierung und -orientierung)
- Das postoperative Outcome (Visus, CCT, ECC, Dehiszenzen und Re-Bubbling-Rate, Transplantatversagen und Re-Keratoplastik-Rate)

Bezüglich des Linsenstatus des Spenders ist durch Schaub et al. und Pilger et al. bekannt, dass dieser bei der DMEK wie o.g. durchaus von Relevanz ist und zu komplikativen Situationen bei der Transplantatpräparation führen kann [246,355,379,412]. Nach wie vor werden deshalb Hornhäute mit Kataraktnarben von einigen Transplantationszentren abgelehnt [542]. Aufgrund der Transplantatknappheit bei steigendem Bedarf erscheint die Frage nach einer möglichen Quelle für DMEK-Transplantate beispielsweise aus dem Pool pseudophaker Spender nicht nur ethisch eine wichtige zu sein und bedarf weiterer Evaluation, um gegebenenfalls derartige komplizierte Hornhäute nutzbar zu machen [375,377,543].

Anhand der Ergebnisse soll schlussendlich eine Aussage über die Verwendbarkeit von Hornhäuten bereits voroperierter Spender zur DMEK-Transplantation getroffen werden, und damit die Frage nach einer potenziellen Erweiterung des Spenderpools um pseudophake Spender beantwortet werden.

Die Arbeitshypothese ist, dass zwar die Handhabung derartiger Transplantate erschwert sein kann, jedoch in der Hand eines geübten Operateurs und mittels der Liquid-Bubble-Technik eine sichere Präparation und Transplantation mit vergleichbarem funktionellem Outcome möglich ist.

Damit wäre eine klare Empfehlung auszusprechen, diese Transplantate regulär zu nutzen und es könnte der vorherrschenden Transplantatknappheit zumindest teilweise entgegengewirkt werden.

3. Patienten und Methodik

3.1. Gewebe und Empfängerkohorten

Unsere Studienkohorte setzte sich nach Durchsicht der Patientenakten von 398 Patienten mit 517 Augen und Ausschluss von 33 Augen aufgrund fehlender Daten zum Hornhautstatus der Spender, zu den Nachuntersuchungen oder massiv visuslimitierender Erkrankungen aus 484 Augen zusammen, die sich zwischen Februar 2017 und Januar 2020 an der Augenklinik Sulzbach einer DMEK oder Triple-DMEK unterzogen, wobei je einer von fünf erfahrenen Hornhautchirurgen den Eingriff durchführte.

Das Studiendesign war klinisch-retrospektiv. In allen Fällen fand ein hausinternes standardisiertes OP-Verfahren mit Transplantatpräparation nach der Liquid-Bubble-Technik (siehe 3.2.1) [436] und berührungsfreier Transplantation (siehe 3.2.2) Anwendung. Die perioperativen Untersuchungen folgten einem festen Schema mit präoperativer Befunderhebung und postoperativen Kontrollen nach 6 Wochen, 3, 6, 12 und 24 Monaten. Die Daten konnten aus den klinikeigenen digitalen Archiven entnommen werden. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki nach Genehmigung durch die ansässige Ethikkommission (Ärztammer Saarland, 132/21) durchgeführt; Teilergebnisse wurden bereits publiziert [455].

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit:

1. DMEK oder Triple-DMEK-Operation an der Augenklinik Sulzbach
2. Transplantatpräparation mittels Liquid-Bubble-Technik und Transplantation durch je einen von 5 erfahrenen Hornhautchirurgen
3. zwischen Februar 2017 und Januar 2020 bei
4. gesicherter Hornhautdekomensation aufgrund einer endothelialen Insuffizienz
5. sofern ein Transplantatbogen mit Informationen über den Donorlinsen- und Hornhautstatus vorlag

Ausschlusskriterien waren:

1. Fehlende Daten zum Hornhaut- bzw. Linsenstatus der Spender
2. Keine Vorstellung der Patienten zur Follow-up-Untersuchung
3. Massiv visuslimitierende Erkrankungen ohne erwartbare signifikante Visusbesserung
4. Ein erwartbar hohes Risiko einer Re-Keratoplastik bei komplexem Vorderabschnittsbefund (z. B. bei Glaukom-Drainage-Implantat)

Es erfolgte abhängig vom Linsen- bzw. Hornhautstatus des jeweiligen Spenders eine weitere Aufschlüsselung in 3 Vergleichsgruppen:

1. Empfänger von Transplantaten phaker Spender
2. Empfänger von Transplantaten pseudophaker Spender
3. Empfänger von Transplantaten stromal vernarbter Hornhäute

Die Daten zu den Endpunkten Visus, Endothelzellzahl und zentrale Hornhautdicke wurden hierbei jeweils präoperativ sowie postoperativ zu den o.g. Kontrollzeitpunkten erhoben. Weiterhin wurden intra- und postoperative Komplikationen wie Dehiszenzen / Re-Bubbling-Rate und Transplantatüberleben / Re-Transplantationsrate erfasst.

Prä- und postoperative Standarduntersuchungen umfassten bei allen Patienten die Visusbestimmung unter Zuhilfenahme einer automatisierten Refraktionsbestimmung (Autorefraktometer AR – 1s, Oculus / Nidek, Wetzlar, Deutschland), die Augeninnendruckmessung, applanatorisch nach Goldmann oder mittels Non-Contact-Luftstoßtonometrie (Non-Contact-Tonometer NT-530P, Oculus / Nidek, Wetzlar, Deutschland), die spaltlampenmikroskopische Untersuchung des vorderen Augenabschnitts sowie die Funduskopie, die Messung der zentralen Hornhautdicke mittels Pentacam 70700 (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland), die Endothelzellzählung [bei Spenderhornhäuten mit dem Zellkulturmikroskop Nikon Eclipse TiS, Tokio, Japan, ausgestattet mit einer Kamera (BIP2-1280c-dn; Basler, Ahrensburg, Deutschland) und der Zellzählsoftware Robin Endothel Analyzer (Robin GmbH, Haan, Deutschland); postoperativ bei den Empfängern mit dem vollautomatischen Endothelzellmikroskop CEM-530 (Oculus / Nidek, Wetzlar, Deutschland)], eine OCT der Netzhaut zum präoperativen Screening auf makuläre visuslimitierende Begleiterkrankungen und zur postoperativen Detektion von Komplikationen wie dem postoperativen zystoiden Makulaödem sowie teilweise in Fällen klinisch unklarer Transplantatanlage eine postoperative Vorderabschnitts-OCT zum Nachweis etwaiger Dehiszenzen.

Intraoperativ führten die Chirurgen Protokoll über Komplikationen und Schwierigkeiten, welche bei der Präparation oder Implantation auftraten.

Sollte bei Transplantat-Dehiszenz ein Re-Bubbling erforderlich gewesen sein, so erfolgte dies ab 2018 mittels intrakameraler Eingabe eines Luft-Gas-Gemisches (10%iges SF₆), wohingegen zuvor 100% Luft verwendet wurde.

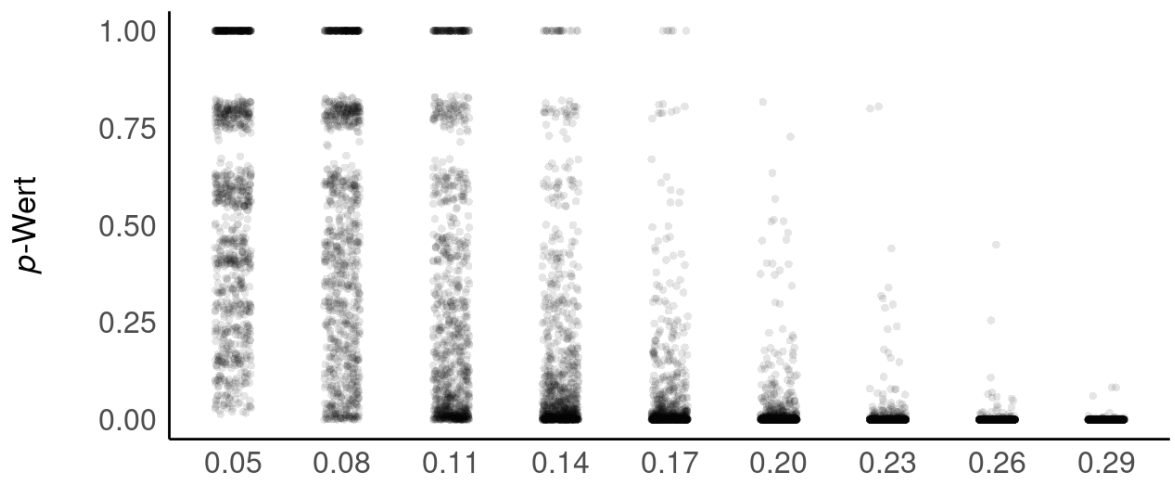
Anhand der Daten einer Voranalyse erfolgte vorab eine Sensitivitätsanalyse für unsere Studie.

Die nachfolgende Sensitivitätsanalyse zeigt auf, wie hoch die Wahrscheinlichkeit von Präparationsschwierigkeiten in der Gruppe pseudophaker Spendergewebe sein muss, damit der Unterschied zu den Vergleichsgruppen in der Häufigkeit der Präparationsschwierigkeiten signifikant wird. Die Signifikanz basiert auf einem χ^2 -Test.

Die Grafik zeigt, dass ab einer Wahrscheinlichkeit von ca. 0,17 eine Power von 80 Prozent und ab einer Wahrscheinlichkeit von ca. 0,20 eine Power von 90 Prozent erreicht ist.

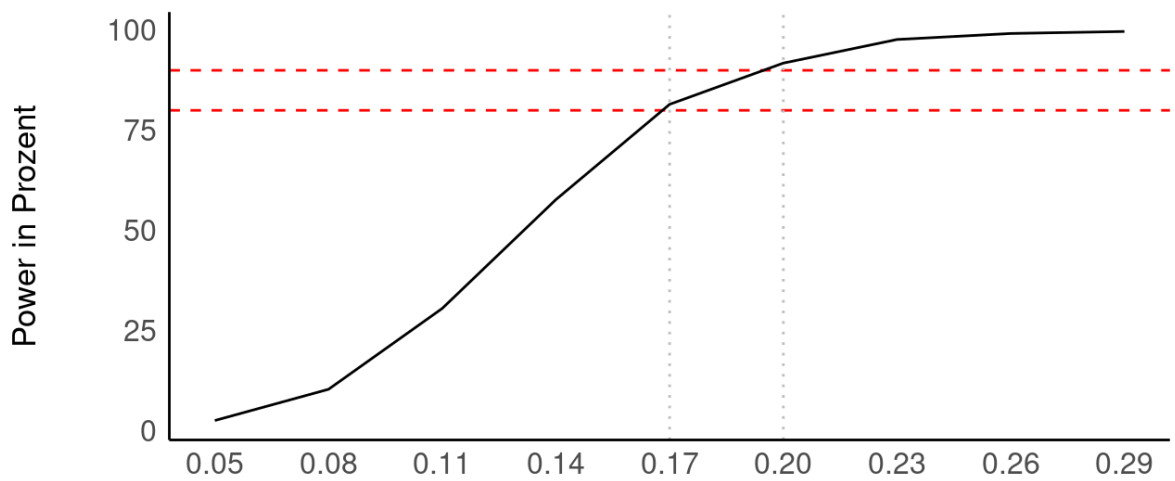
Da die empirische Wahrscheinlichkeit für Präparationsschwierigkeiten in unserer Gruppe pseudophaker Spendergewebe bei über 0,4 lag, konnte von einer hohen Power der Studie ausgegangen werden.

a) Verteilung p -Werte



Wahrscheinlichkeit Präparationsschwierigkeiten (pseudophake Gruppe)

b) Power der gewählten Analyse



Wahrscheinlichkeit Präparationsschwierigkeiten (pseudophake Gruppe)

Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse

Die Grafik zeigt die Power (Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Ergebnisses) in Abhängigkeit der Wahrscheinlichkeit von Präparationsschwierigkeiten in der Gruppe pseudophaker Spendergewebe an (a, b). Die roten Linien geben die Power von 80 bzw. 90% an (b). Die schwarzen Punkte entsprechen dem p -Wert eines einzelnen Tests, basierend auf Zufallsdaten (a). Die schwarze Linie entspricht der Sensitivität (Prozentualer Anteil von signifikanten Ergebnissen) (b).

Ab einer Wahrscheinlichkeit von ca. 0,17 ist eine Power von 80%, ab ca. 0,20 eine Power von 90% erreicht (b).

3.2. DMEK – Operationstechnik und Patientenmanagement

Es fand eine Weiterentwicklung des ursprünglich von Melles 2002 vorgestellten Konzeptes der “Descemet membrane endothelial keratoplasty” (DMEK) Anwendung [287,290,540].

3.2.1 Präparation der Spenderhornhaut

Bevor mit der eigentlichen Transplantation begonnen werden konnte, musste zunächst eine geeignete Spenderlamelle präpariert werden. Hierzu fand bei allen Fällen die Liquid-Bubble-Technik Anwendung [436,454,540], mit welcher die Lamelle in etwa 2 bis 5 Minuten präpariert werden kann [355]. Dargestellt werden die einzelnen Schritte in Abbildung 9.

Im ersten Schritt wurde die Donor-Korneoskleralscheibe mit unten liegender Epithelseite auf einen Standard-Dissektionsblock gelegt. Unter konsequentem Schutz des Endothels durch Aufträufeln kornealer Aufbewahrungslösung (KM I) wurde nach Identifizierung der Irisbasis eine scharfe Dissektion mit einem Standard-Parazentesemesser (Mani, Utsunomiya, Japan) durchgeführt, indem man unterhalb der Irisbasis in den Schlemm'schen Kanal einging. Aufgrund der vermehrten Adhäsion zwischen Descemetmembran und Hornhautstroma im Bereich der auf die Schwalbe-Linie folgenden 2 mm erfolgte hier die Präparation mit einem stumpfen Spatel (Göttinger, Geuder, Heidelberg, Deutschland) unter Verwendung einer tangentialen Dissektionstechnik. Dadurch sollte eine fehlerhafte Präparation in das Hornhautstroma hinein vermieden werden. Sobald der Bereich mit erhöhtem Widerstand überwunden war, konnte die DM vom Stroma getrennt werden. Hierbei entstand ein sub-Descemet-Tunnel mit 2 mm Breite und 3 mm Länge, in welchen nun eine stumpfe Kanüle (Sautter-Hydrodissektionskanüle, Geuder, Heidelberg, Deutschland) eingeführt wurde. In den Sub-Descemet-Raum wurde hiermit Trypanblau (VisionBlue, DORC, Zuidland, Niederlande) vorsichtig eingegeben, wodurch sich eine wachsende Flüssigkeitsblase (engl.: liquid bubble) bildete, die in der Folge eine vollständige Ablösung der DM vom Stroma bewirkte und gleichzeitig die DM anfärbte. Die Flüssigkeitsblase wurde dabei zuletzt durch einen 2 mm breiten, ringförmigen Bereich vermehrter Anheftung in der Nähe der Schwalbe-Linie begrenzt. Der Tunnel wurde während dieses Manövers manuell durch Druck mit einem kleinen chirurgischen Tupfer (Pro-Ophta, Lohmann & Rauscher, Neuwied, Deutschland) komprimiert, um einen Rückfluss während der Injektion zu verhindern. Nach Entfernen des Tupfers kam es zum passiven Ausfluss des Farbstoffs; Reste wurden durch den Tupfer aufgesogen; sodass sich die DM wieder anlegte. Das Endothel kam bei dieser Technik idealerweise nicht in Kontakt mit dem Farbstoff.

Das Corneoskleralscheibchen wurde nun auf einen Vakuum-Trepanationsblock (Moria, Bourbon l'Archambault, Frankreich) überführt. Standardmäßig erfolgte das Ausstanzen der Hornhaut mit einem 8,0-mm-Trepan, wobei Durchmesser von 7,0 bis 9,5 mm möglich gewesen wären. Zur sicheren Identifizierung der korrekten Ausrichtung der Lamelle erfolgte eine Markierung mittels Inzision einer asymmetrischen dreiecksförmigen Haifischflosse mit der geraden Vannas-Schere (Geuder, Heidelberg, Deutschland) [34,361].

Nachdem die Spenderhornhaut anschließend wieder in das Kulturmedium gelegt worden war, konnte die DM mit einem Olivenspatel (DMEK-Set, Geuder, Heidelberg, Deutschland) von der stromalen Seite her abgehoben werden. Persistierende Adhäsionen im Randbereich wurden dabei gelöst, ohne dass es hierbei zum Endothelkontakt kam.

Der Hornhautrest wurde entfernt und die DM berührungsfrei über die hintere größere Öffnung in eine Einmal-DMEK-Kartusche (Geuder, Heidelberg, Deutschland) aufgezogen [358]. Dabei rollte sich das Transplantat selbständig so ein, dass die Endothelseite nach außen zeigte [101]. Es entstand idealerweise die Konfiguration einer doppelt gefalteten Rolle, wobei die Lamelle eine homogene und selektive Färbung der stromalen Seite aufwies, ohne dass das Endothel mit dem Farbstoff in Kontakt gekommen war [355,436,540].

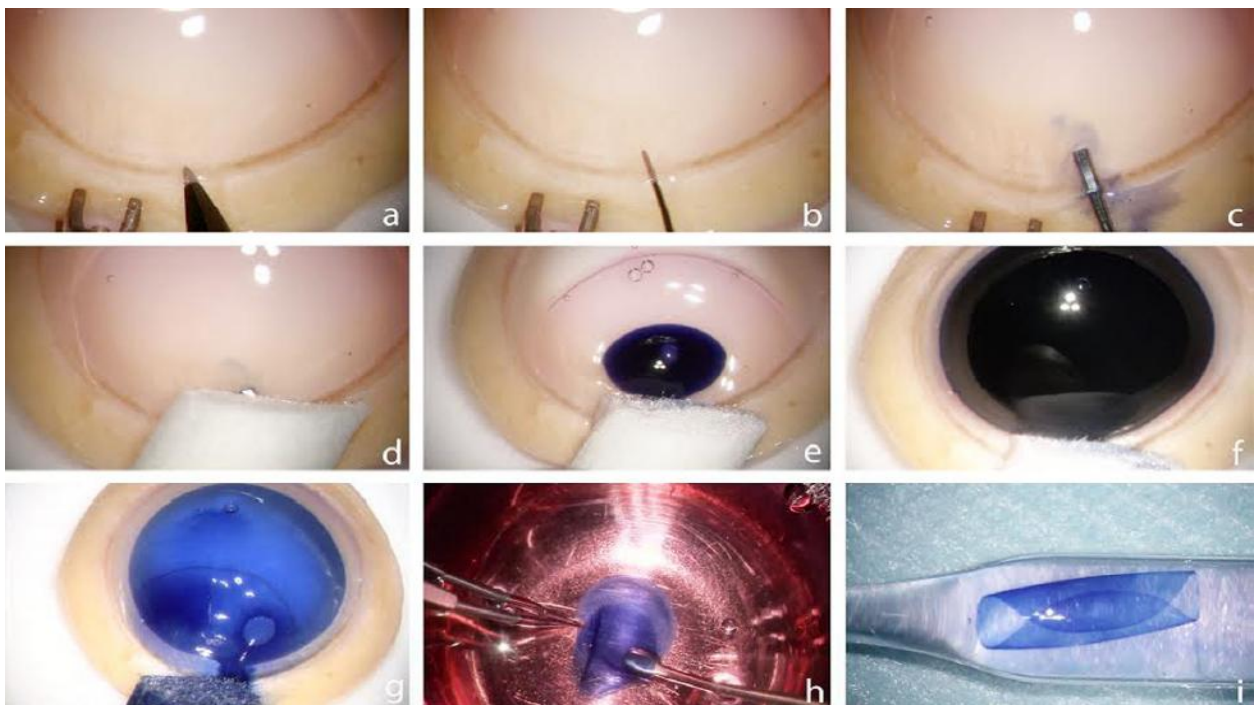


Abbildung 10 [436]: *Chirurgische Schritte der Liquid-Bubble-DMEK-Präparation*

Scharfer Einschnitt unter der Irisbasis und Eintritt in den Schlemm'schen Kanal (a), Überwindung der Zone hoher Adhärenz um die Schwalbe-Linie durch tangentielle Dissektion mit einem stumpfen Spatel (b), Ablösung der DM mittels Injektion eines Vitalfarbstoffes und Blockierung des Reflux durch einen chirurgischen Tupper (c-g), Homogene und selektive Anfärbung der stromalen Seite der DM (g, h), Abheben der DM mittels Olivenspatel nach Hornhautreparation (h), Einlegen in eine DMEK-Kartusche (i). Nachdruck mit Genehmigung.

3.2.2 Transplantation der Hornhautlamelle

Die Transplantation der DM erfolgt idealerweise berührungsfrei [540].

Im ersten Schritt wurden am Empfängerauge 3 Parazentesen, je eine nasal und temporal oben und eine temporal unten, angelegt. Zur Vermeidung einer postoperativen Tensioentgleisung durch einen inversen Pupillarblock bei Luft- beziehungsweise Gasfüllung der Vorderkammer wurde nun prophylaktisch eine inferiore chirurgische Clear-Cornea-Iridektomie (Ando-Iridektomie [28]) bei 6 Uhr durchgeführt. Weiterhin wurde ein 2,4 mm breiter Clear-Cornea-Tunnel etabliert.

Danach erfolgte die Präparation des Empfängerbettes. Mittels Descemetorhexis-Pinzette oder Descemet-Inzisionshäkchen (DMEK-Set, Geuder, Heidelberg, Deutschland) erfolgte nach Lufteingabe oder unter balancierter Salzlösung (engl.: balanced salt solution, BSS) die Descemetorhexis in zum Spendergewebe möglichst identischem Durchmesser. Die Descemetmembran mitsamt Endothel wurde dann mit dem Scraper (DMEK-Set, Geuder, Heidelberg, Deutschland) weiter abgelöst und nach BSS-Eingabe entfernt.

Über den Clear-Cornea-Tunnel wurde anschließend der Implantationskanal der DMEK-Kartusche in die Vorderkammer eingebracht. Während die Spenderlamelle hierüber injiziert wurde, führte man von der Gegenseite der Injektionsstelle ein Irrigationshandstück (DMEK-Set, Geuder, Heidelberg, Deutschland) in das Innere der Transplantatrolle ein, um diese zu stabilisieren.

Unter geringer Abflachung der Vorderkammer erfolgte anschließend bimanuell die Ausrichtung der Lamelle, wobei die Manipulation, um das Endothel zu schonen, regulär nur von der Oberseite her mittels „van Dijk taps“ [101] erfolgte.

Zur Stabilisierung kann bei diesem Schritt zentral eine kleine Luft- bzw. Gasblase (10%iges SF₆) in die Vorderkammer eingegeben werden, mit deren Hilfe die Lamelle durch externe Massage faltenfrei ausgebreitet wird (Dapena-Manöver, [101]). Dies wurde jedoch durch unsere Operateure nur selten praktiziert.

War das Transplantat glatt ausgebreitet und zentriert, wurde die Vorderkammer vollends mit Luft bzw. einem Luft-Gas-Gemisch (10%iges SF₆) gefüllt und das Transplantat somit gegen das Empfängerstroma gedrückt, wodurch sich eine Adhäsion beider Gewebe ausbildete [366,451].

Sollte intraoperativ eine Malrotation der Lamelle im Sinne einer Upside-Down-Lage festgestellt worden sein, wurde die Lamelle mittels Fliptechnik unter Verwendung des Irrigationssets (DMEK-Set, Geuder, Heidelberg, Deutschland) gewendet.

Am Ende der Operation wurde topisch eine Augensalbe mit Dexamethason, Neomycinsulfat und Polymyxin-B-sulfat (ISOPTO-MAX, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland) appliziert.

Die Inzisionen verschlossen sich in der Regel selbstständig und wasserdicht.

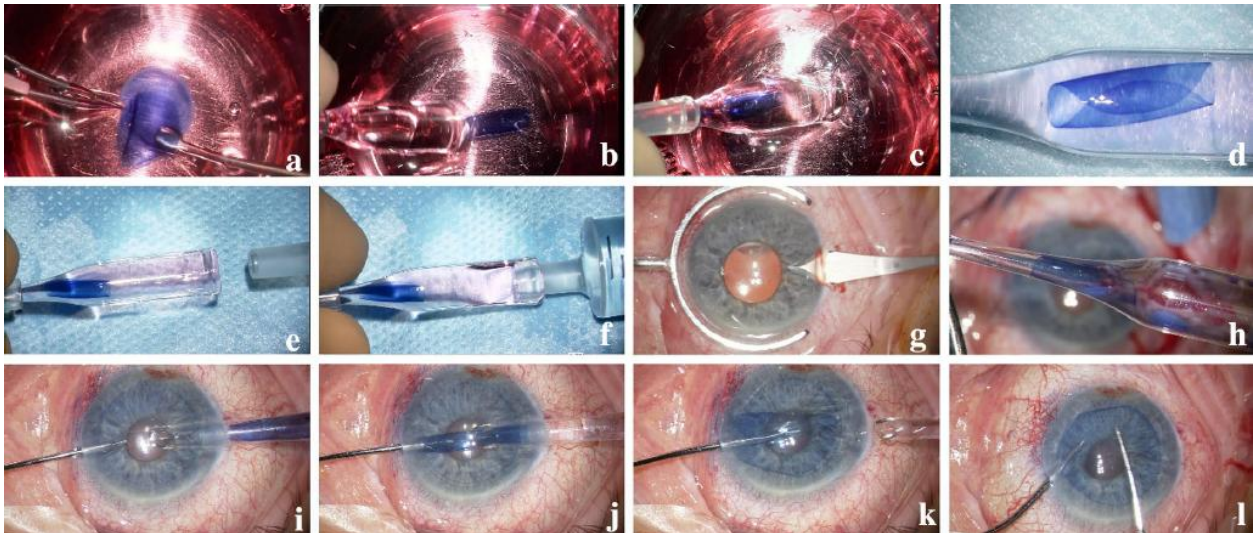


Abbildung 11 [358]: *Chirurgische Schritte der DMEK-Transplantation*

Abhebung der DM mittels Olivenspatel (a), Beladen der DMEK-Kartusche über deren größere Öffnung durch vorsichtige Aspiration (b, c), Aufgerolltes Transplantat in der Kartusche (d), Anschluss der Injektionsspritze an die große Öffnung und Entfernen des Aspirationsschlauchs (e, f), Anlegen des Clear-Cornea-Tunnels (g), Vorschieben der DM in Implantationskanal (h), Injektion der DM in die Vorderkammer (i, j), Fixierung der DM mit dem gegenüberliegenden Instrument in korrekter Ausrichtung (j), Entfaltung des Transplantats unter Anwendung externer Manipulationsmanöver (k, l). Nachdruck mit Genehmigung.

3.2.3 Kombination mit Katarakt-Operation (Triple-DMEK)

Bei der Triple-DMEK-Operation erfolgten die Schritte der Kataraktoperation nach der Präparation der Spenderlamelle und vor der Descemetorhexis am Empfängerauge.

Zunächst nahm man über die bereits gesetzten Parazentesen nach Eingabe von Viskoelastikum in Mydriasis eine zirkuläre Kapsulorhexis vor. Es folgte die Hydrodissektion von Linsenkern und -rinde vom Kapselsack. Mittels Phakoemulsifikation [251] wurde anschließend der Linsenkern fragmentiert, sodass dieser schließlich abgesaugt werden konnte. Durch Irrigation und Aspiration wurden noch verbliebene Rindenreste abgesaugt. Danach erfolgte eine Politur der Linsenkapsel mit einem Wasserstrahl. Viskoelastikum wurde nun auch zur Stabilisierung und Aufdehnung in den Kapselsack injiziert. Im Anschluss wurde über den Clear-Cornea-Tunnel mittels Injektor (IOL-Shooter) eine gefaltete Intraokularlinse in die Linsenkapsel eingebracht. Nach Entfaltung der IOL wurde das Viskoelastikum mittels Irrigation/Aspiration entfernt.

Zuletzt wurde eine medikamentöse Miosis (Miochol E, Bausch & Lomb, Dr. Gerhard Mann Chem.-pharm. Fabrik GmbH, Berlin, Deutschland) herbeigeführt, um schließlich mit der DMEK fortfahren zu können.

Bei der IOL-Wahl wurde der durch eine postoperative Abnahme der Gesamtbrechkraft der Hornhaut ausgelöste refraktive Shift sowie die Refraktion des Partnerauges miteinkalkuliert und in der Regel auf eine Refraktion von ca. -0,75 bis -1,0 dpt in der Haigis-Formel gezielt, wenn eine Emmetropie angestrebt wurde [386,394,412].

3.2.4 Postoperatives Patientenmanagement

In unserer Klinik wurde die Rückenlage regelhaft bis zum vollständigen Entweichen der Luft- oder Gastamponade aus der Vorderkammer empfohlen.

Am ersten postoperativen Tag wurde mit der topischen Applikation von Steroiden und Antibiotika begonnen. In der Regel wurde als Steroid Prednisolonacetat (INFLANEFRAN FORTE, AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, Wiesbaden, Deutschland), bei Konservierungsmittelunverträglichkeit unkonserviertes Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Dexa EDO, Bausch & Lomb, Laval, Kanada) angewandt. Dieses wurde zunächst postoperativ 6-malig getropft, monatlich um einen Tropfen reduziert und zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung mit einer Erhaltungsdosis von 1 Tropfen täglich über einen Zeitraum von 36 Monaten appliziert. Als Antibiotikum verordneten wir standardmäßig Ofloxacin (Floxal EDO, Bausch & Lomb, Laval, Kanada) 4-mal täglich für 2 Wochen.

Kam es bei unseren Fällen postoperativ zur irreversiblen Druckerhöhung, setzten wir bei funktionaler Iridektomie zunächst topische Antiglaukomatosa an. Zeigte sich die Situation hierunter nicht gebessert, fanden zudem Acetazolamid (Diamox i.v., Mercury Pharmaceuticals Ltd, London, Vereinigtes Königreich; Acemit p.o., Medphano Arzneimittel GmbH, Berlin, Deutschland) und Mannitol i.v. (Osmosteril 20%, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg vor der Höhe, Deutschland) sowie als Ultima Ratio, insbesondere bei unzureichender Iridektomie und klassischem Pupillarblock, eine Luftablassung über eine Parazentese an der Spaltlampe Anwendung.

Die Therapie des postoperativen zystoiden Makulaödems erfolgte durch topische Applikation von Nepafenac (Nevanac 1mg/ml, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland). Kam es hierunter nicht zur Befundbesserung, so wurde im nächsten Schritt Triamcinolonacetonid (Volon A, Dermapharm AG, Grünwald, Deutschland) parabolbär oder im weiteren Verlauf ein Glukokortikoidpräparat wie Triamcinolon oder Dexamethason (Ozurdex 700 Mikrogramm, AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG, Wiesbaden, Deutschland) intravitreal injiziert.

3.3. Messverfahren

3.3.1 Visusbestimmung

Der Visus, auch Sehschärfe genannt, ist „das Vermögen des optischen Systems zur Auflösung von Sehzeichen“ (DIN EN ISO 8596:2020-05 - Augenoptik - Sehschärfeprüfung - Normsehzeichen und klinische Sehzeichen und ihre Darbietung) [115]. Das Normsehzeichen (Optotyp) hierfür ist der Landolt-Ring, andere Sehzeichen werden als klinische Sehzeichen bezeichnet (DIN EN ISO 10938:2017-02 - Augenoptik - Anzeigetafeln für die Sehprüfung) [114,487]. Der Sehschärfewert hingegen ist eine dem „Sehzeichen zugeordnete Zahl, die gleich der zum Erkennen des Sehzeichens erforderlichen geringsten Sehschärfe bei einem festgelegten Abstand ist“ (DIN EN ISO 8596:2020-05 - Augenoptik - Sehschärfeprüfung - Normsehzeichen und klinische Sehzeichen und ihre Darbietung) [115].

In der klinischen Prüfung entspricht die Sehschärfe der kleinsten, noch zu 60% erkannten Visusstufe, wobei ein Raten erlaubt ist [487].

Definierend für den Dezimalvisus ist der Kehrwert der Landolt-Ring-Lückenbreite in Winkelminuten der kleinsten noch erkannten Reihe von Landolt-Ringen (DIN EN ISO 8596:2020-05 - Augenoptik - Sehschärfeprüfung - Normsehzeichen und klinische Sehzeichen und ihre Darbietung) [115].

Standardisiert wurden vor der Visustestung die Refraktionswerte mit dem Autorefraktometer AR – 1s (Oculus / Nidek, Wetzlar, Deutschland) ermittelt.

In Fällen fehlerhafter Autorefraktionsbestimmung erfolgte eine subjektive Refraktionsbestimmung mit dem Phoropter (Haag Streit, Köniz, Schweiz).

Zur Visusbestimmung mussten unsere Patienten anschließend mit dem jeweils nicht okkludierten Auge klinische Optotypen in 5 Metern Entfernung erkennen.

War die Sehschärfe hierfür zu gering, wurde der Visus mithilfe einer Visustafel, die in 1 Meter Abstand vorgehalten wurde, bestimmt. Der entstandene Snellen-Bruch lässt sich anhand einer Formel umrechnen:

$$\text{Dezimalvisus} = \frac{\text{Prüfentfernung}}{\text{Normalentfernung}}$$

Sollte auch dafür der Visus zu schlecht gewesen sein, so wurde getestet, ob die Anzahl der in 1 Meter Abstand vorgehaltenen, gespreizten, ausgestreckten Finger erkannt wurde. Der Visus wurde dann als „Fingerzählen (FZ)“ bezeichnet. Bei noch schlechterem Visus, wurde überprüft, ob vor dem Gesicht ausgeführte Handbewegungen erkannt wurden. Der Visus war dann „Handbewegungen (HBW)“. War auch dies für den Patienten unmöglich zu erkennen, so wurde die Lichtwahrnehmung mit bzw. ohne Angabe der Richtung, aus der das Licht einfiel, getestet. In der Folge wurde der Visus dann als „Lichtschein mit“ bzw. „ohne Projektion“ (LP und LP defekt) bezeichnet. Wurde kein Licht wahrgenommen, war der Visus „Nulla Lux (NL)“.

Die Visusprüfung erfolgte jeweils vor der Gabe von Augentropfen bzw. Untersuchungen mit einem Kontaktverfahren.

Zur Angabe des logarithmischen Visus (logMAR-Visus) wurde der dezimale Visus cum correctione (V. c. c., BCVA = best-corrected visual acuity, BSCVA = best spectacle-corrected visual acuity) [487] wie folgt nach der Formel $\text{Visus logMAR} = \log(1/\text{Dezimalvisus})$ umgerechnet und gerundet:

Dezimalvisus	logMAR-Visus	Dezimalvisus	logMAR-Visus
1,25	-0,1	0,08	1,1
1,0	0,0	0,063	1,2
0,8	0,1	0,05	1,3
0,63	0,2	0,04	1,4
0,5	0,3	0,032	1,5
0,4	0,4	0,025	1,6
0,32	0,5	FZ = 0,02	FZ = 1,7
0,25	0,6	HBW = 0,01	HBW = 2,0
0,2	0,7	LP = 0,005	LP = 2,3
0,16	0,8	LP defekt = 0,0025	LP defekt = 2,6
0,12	0,9	NL = 0,001	NL = 3,0
0,1	1,0		

Tabelle 4: Umrechnung Dezimalvisus in logMAR-Visus

Aufgeschlüsselt ist die Umrechnung der einzelnen Stufen des Dezimalvisus (jeweils linke Spalte) in einen logMAR-Visus (jeweils rechte Spalte). Für den Visus „Fingerzählen“ (FZ) wurde dabei ein Dezimalvisus von 0,02 eingesetzt, für „Handbewegungen“ (HBW) ein Dezimalvisus von 0,01, für „Lichtschein mit Projektion“ (LP) ein Dezimalvisus von 0,005, für „Lichtschein ohne Projektion“ (LP defekt) ein Dezimalvisus von 0,0025 und für „Nulla Lux“ (NL) ein Dezimalvisus von 0,001.

3.3.2 Hornhautpachymetrie

Als Pachymetrie bezeichnet man die Hornhautdickenmessung [369]. Diese erfolgte für unser Patientenkollektiv mit der Pentacam 70700 (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland), wobei die Hornhautdicke im Zentrum (central corneal thickness, CCT) ausgewertet wurde.

Die Pentacam ist ein Gerät zur dreidimensionalen Darstellung und Vermessung des vorderen Augenabschnitts und dient damit auch der Hornhauttopographie und -pachymetrie [544].

Sie basiert auf einer Kombination aus gemeinsam um das Auge rotierender Spaltbeleuchtung und Scheimpflugkamera [545]. Die nicht vollständig transparenten Strukturen im vorderen Augenabschnitt streuen das Spaltlicht, sodass ein Schnittbild erzeugt wird [545]. Dieses wird von der seitlich angebrachten Scheimpflugkamera aufgenommen [545].

Nach der Scheimpflug-Regel erzeugt diese Kamera eine optimale Tiefenschärfe der optischen Abbildung und damit ein klares Bild von der Hornhautvorder- bis hin zur Linsenrückfläche, indem sich die Ebenen von Objekt-, Objektiv- und Bildebene in einer gemeinsamen Geraden schneiden [381,545].

Durch die Rotation kann der gesamte vordere Augenabschnitt aufgenommen und vermessen werden [545]. Augenbewegungen während der Aufnahme werden durch eine zweite Kamera erfasst und anhand dessen die Messergebnisse korrigiert [544].

Das Gerät ist dazu in der Lage die gemessenen Grenzflächen zu detektieren und die Messpunkte den einzelnen Schichten zuzuordnen, wobei die Dichte der Messpunkte, bedingt durch die radiale Anordnung der Aufnahmen, im Zentrum am höchsten ist [545]. Die erzeugten Schnittbilder werden auf einen einheitlichen Bezugspunkt korrigiert, sodass daraus ein dreidimensionales Modell des vorderen Augenabschnitts erstellt werden kann [545].

3.3.3 Endothelzellmikroskopie

Die Endothelzellmikroskopie erlaubt eine Darstellung des Hornhautendothels in vivo, entweder an der Spaltlampe oder mittels eines speziellen Aufnahmeapparates, dem Endothelzellmikroskop [486].

Dies geschieht unter Ausnutzung der Tatsache, dass ein sichtbarer Endothelreflex im sogenannten Spiegelbezirk nach Vogt entsteht, wenn der Einfallswinkel des Spaltlampenlichts dem Beobachtungswinkel des Mikroskops von der anderen Seite entspricht und eine exakte Fokussierung auf den Spiegelbezirk des Endothels, welcher sich dann neben dem deutliche helleren Spiegelbezirk des Tränenfilms befindet, erfolgt [470,486]. Spiegelbezirke entstehen dabei an allen optischen Grenzflächen [470,486].

Bei entsprechender Vergrößerung werden Zellgrenzen, Zellgröße und Zellzahl des Endothels sichtbar [486].

Die Endothelzelldichte der Spenderhornhäute wurde mit einem Zellkulturmikroskop (Nikon Eclipse TiS, Tokio, Japan), ausgestattet mit einer Kamera (BIP2-1280c-dn; Basler, Ahrensburg, Deutschland) und der Zählsoftware Robin Endothel Analyzer (Robin GmbH, Haan, Deutschland) gemessen. Dieses Verfahren wurde durch das Paul-Ehrlich-Institut und das örtliche Gesundheitsministerium zertifiziert und überwacht.

Bei unseren Patienten wurde zur Endothelzellmessung das Endothelzellmikroskop CEM-530 (Oculus / Nidek, Wetzlar, Deutschland) verwendet. Dieses ermöglicht eine vollautomatische Endothelzellerkennung sowie Messung in einem repräsentativen Bereich des Hornhautzentrums nach vorheriger Grobausrichtung durch den Untersucher. Die Messung der Zelldichte erfolgt dabei in der Einheit $\frac{\text{Zellen}}{\text{mm}^2}$.

3.3.4 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die optische Kurzkohärenztomographie (optische Kohärenztomographie, optical coherence tomography, OCT) ist ein nichtinvasives Schnittbildverfahren zur Darstellung von Geweben in vitro und in vivo [203,234,434].

Das Verfahren beruht auf einer interferometrischen Abstandsmessung mit Licht geringer Kohärenzlänge, basierend auf unterschiedlichen Laufzeiten der vom untersuchten Gewebe reflektierten elektromagnetischen Wellen [203]. Diese unterschiedlichen Laufzeiten im Gewebe kommen durch eine

Streuung von Photonen des eingestrahnten Lichts an Phasenübergängen mit sich verändernder Gewebestruktur und ungleichen Brechungsindizes zustande [234].

Bei der Fourier-Domain-OCT (FD-OCT) wird die Tiefeninformation über die Analyse des Frequenzspektrums des Interferenzsignals mithilfe der inversen Fourier-Transformation gewonnen [135]. Als Spectral-Domain-OCT (SD-OCT) wird dies umgesetzt, indem breitbandiges Licht emittiert wird und zur Detektion des Interferenzsignals ein Spektrometer mit parallelen Detektoren zur Anwendung kommt [300,490]. Jede Wellenlänge bzw. Frequenz wird dabei einem Detektor zugeordnet, sodass eine Aufspaltung des Signals erfolgt [300,490]. Bei der Swept-Source-OCT (SS-OCT) erfolgt mit einem frequenzmodulierbaren Laser durch Emission von schmalbandigem Licht eine sequentielle Abtastung des Gewebes [79,300]. Die Messungen erfolgen axial (A-Scan), wobei mehrere solcher A-Scans zu einem zweidimensionalen B-Scan zusammengesetzt werden [203]. Das laterale Auflösungsvermögen ist dabei abhängig vom Strahldurchmesser [203]. Mit Eyetrackingsystemen werden Bewegungsartefakte reduziert [300].

Heutzutage ist aber nicht nur eine OCT-Darstellung des Augenhintergrundes, sondern auch eine des vorderen Augenabschnitts möglich [234].

Das SPECTRALIS-SD-OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) diente bei den Kontrolluntersuchungen unserer Kohorte zur Erfassung eines CMÖ. Zum Nachweis postoperativer Transplantatdehiszenzen und zur Evaluation der Notwendigkeit eines Re-Bubbings fand in klinisch uneindeutigen Fällen das Vorderabschnitts-SS-OCT ANTERION (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) Anwendung.

3.3.5 Statistik

Es wurde anhand der digitalen Patientenakten der Augenklinik Sulzbach eine Tabelle mit Microsoft Excel (Microsoft 365, Microsoft Corporation, Redmont, Washington, U.S.A.) erstellt, in welcher die interessierenden Parameter zusammengefasst wurden. In der deskriptiven Statistik wurden nominale Variablen als absolute (n) oder relative Häufigkeiten (%) und metrische Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) sowie Spannweite (Range) angegeben.

Zur statistischen Auswertung und Erstellung von Grafiken nutzten wir das Programm R (R 3.6.3, R Core Team, 2015) unter Verwendung des easystats Ökosystems [261] und des lme4-Pakets [25]. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ angenommen.

Die Testung auf Normalverteilung erfolgte anhand von Quantil-Quantil-Histogrammen. Der χ^2 -Test diente der Unabhängigkeitstestung verschiedener Variablen.

Korrelationen wurden bei gegebener Normalverteilung durch Pearsons-Korrelationskoeffizienten oder anhand von Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten (r) als nicht parametrisches Testverfahren ermittelt. Zur Analyse des Effekts einzelner Parameter wurde zudem die Odds Ratio (OR) mit einem Konfidenzintervall von 95% berechnet.

Die Analyse von Veränderungen bei Visus, Endothelzellzahl und Pachymetrie im Zeitverlauf und zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte mittels eines gemischten Modells (hierarchisch lineares Modell, engl.: mixed model), welches das jeweils zu untersuchende Merkmal nach Gewebeart, Folgemessungen und deren Interaktion vorhersagt (feste Effekte). Zusätzlich wurden als zufällige Effekte die Patienten hinzugefügt. Die Folgemessungen wurden als Helmert-Kontraste eingesetzt, wobei das jeweilige Merkmal zu jedem Zeitpunkt mit der mittleren Ausprägung in allen Folgemessungen verglichen wurde.

Die Transplantatüberlebensdauer bzw. Dauer bis zur Re-Keratoplastik wurde mit der Kaplan-Meier-Schätzfunktion berechnet. *P*-Werte wurden in der Regel nur bis zu einem Follow-up von 1 Jahr berechnet, da die Patientenzahl der vorhandenen 2-Jahres Daten zu gering war.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkohorten - Deskriptive Statistik

Insgesamt wurden 484 Augen [288 weiblich, 196 männlich, mittleres Alter 72,0 (\pm 10,0) (Range: 21 – 92) Jahre] von 373 Patientinnen und Patienten operiert. Es wurde bei $n = 299$ Augen eine DMEK und bei $n = 185$ Augen eine Triple-DMEK durchgeführt.

Abhängig vom Linsen- bzw. Hornhautstatus des jeweiligen Spenders (mittleres Spenderalter 70,7 (\pm 10,4) (Range: 44 – 89) Jahre) erfolgte eine weitere Aufschlüsselung in 3 Empfängergruppen:

1. Empfänger von Transplantaten phaker Spender ($n = 325$)
2. Empfänger von Transplantaten pseudophaker Spender ($n = 70$)
3. Empfänger von Transplantaten stromal vernarbter Hornhäute ($n = 89$)

Die Daten zu den primären Endpunkten VA, ECC und CCT wurden jeweils präoperativ ($n = 484$, 100%) sowie postoperativ nach 6 Wochen ($n = 418$; 86,4%), 3 ($n = 403$; 83,3%), 6 ($n = 387$; 80,0%), 12 ($n = 377$; 77,9%) und 24 ($n = 97$; 20,0%) Monaten erhoben.

Weiterhin wurden intra- und postoperative Komplikationen, Dehiszenzen / Re-Bubbling-Rate und Transplantatüberleben / Re-Transplantationsrate aufgezeichnet. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug $13,9 \pm 6,3$ Monate.

Die Indikationen waren in absteigender Reihenfolge Fuchs'sche Endotheldystrophie ($n = 380$; 78,5%), bullöse Keratopathie ($n = 60$; 12,4%) und Transplantatversagen nach DMEK ($n = 44$; 9,1%).

Insgesamt 343 der Patientenaugen wiesen eine der folgenden Begleiterkrankungen auf:

1. Abnormitäten der Makula
 - a. Altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ($n = 53$; 11,0%)
 - b. Proliferative und nicht-proliferative diabetische Retinopathie (DRP) ($n = 7$; 1,5%)
 - c. Sonstige Makulaerkrankungen (z. B. Narben, Foramina, chronisches Makulaödem) ($n = 38$; 7,9%)
2. Z. n. Ablatio retinae ($n = 18$; 3,7%)
3. Amblyopie ($n = 44$; 9,1%)
4. Glaukom ($n = 70$; 14,5%)
5. Abnormitäten und Schädigungen des Sehnervs ($n = 1$; 0,2%)
6. Z. n. okulärem Trauma ($n = 9$; 1,9%)
7. Lidfehlstellungen ($n = 5$; 1,0%)
8. Sonstige okuläre Erkrankungen (z. B. Map-Dot-Fingerprint-Dystrophie, therapieresistente Keratokonjunktivitis sicca, etc.) ($n = 98$; 20,3%)

Bei 165 dieser Augen war von einer deutlichen und bei 57 von einer geringen Visuslimitation auszugehen, wobei es zwischen den Kohorten diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied gab ($p = 0,288$).

Kam es postoperativ zu einem Transplantatversagen und einer Versorgung mittels Re-Keratoplastik im untersuchten Zeitraum, so wurden diese Fälle nach der letzten präoperativen Visite abgeschlossen.

4.1.1 Kohorte der Empfänger phaker Spendergewebe

Die Empfänger von Transplantaten phaker Spender ($n = 325$) (196 weiblich, 129 männlich) waren im Mittel $71,3 (\pm 10,2)$ (Range: 21 – 92) Jahre alt. Davon wurden 199 Augen mit einer DMEK und 126 mit einer Triple-DMEK versorgt. Die Indikationen zur DMEK waren in absteigender Reihenfolge Fuchs'sche Endotheldystrophie ($n = 253$; 77,9%), bullöse Keratopathie ($n = 43$; 13,2%) und Transplantatversagen ($n = 29$; 8,9%). Bei 109 dieser Augen ist von einer höhergradigen und bei 44 von einer geringen Visuslimitation auszugehen.

4.1.2 Kohorte der Empfänger pseudophaker Spendergewebe

Die Empfänger von Transplantaten pseudophaker Spender ($n = 70$) (35 weiblich, 35 männlich) waren im Mittel $75,0 (\pm 9,5)$ (Range: 45 – 92) Jahre alt. Davon wurden 43 Augen mit einer DMEK und 27 mit einer Triple-DMEK versorgt. Die Indikationen zur DMEK waren in absteigender Reihenfolge Fuchs'sche Endotheldystrophie ($n = 56$; 80,0%), bullöse Keratopathie ($n = 8$; 11,4%), Transplantatversagen ($n = 6$; 8,6%). Bei 27 dieser Augen ist von einer höhergradigen und bei 3 von einer geringen Visuslimitation auszugehen.

4.1.3 Kohorte der Empfänger stromal vernarbter Spendergewebe

Während unserer Datenakquise kristallisierte sich auch eine 3. Gruppe von Empfängern heraus, da sich zeigte, dass einige der Spenderhornhäute stromale Hornhautnarben unklaren Ursprungs hatten, welche jedoch nach dem Screeningverfahren der Hornhautbanken kein Ausschlusskriterium zur DMEK-Transplantation darstellten. Wir separierten daher diese Empfänger in einer gesonderten Gruppe ($n = 89$) (57 weiblich, 32 männlich, mittleres Alter $72,0 (\pm 9,1)$ (Range: 45 – 88) Jahre) und werteten auch den Einfluss derartiger Narben aus. Von diesen Augen wurden 57 mit einer DMEK und 32 mit einer Triple-DMEK versorgt. Die Indikationen zur DMEK waren in absteigender Reihenfolge Fuchs'sche Endotheldystrophie ($n = 71$; 79,8%), bullöse Keratopathie ($n = 9$; 10,1%), Transplantatversagen ($n = 9$; 10,1%). Bei 29 dieser Augen ist von einer höhergradigen und bei 10 von einer geringen Visuslimitation auszugehen

4.1.4 Unterschiede zwischen den einzelnen Kohorten

Die Baselinecharakteristika der 3 Kohorten sind in Tabelle 5 zusammengefasst [455].

Das Spenderalter war zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$) und bei den Empfängern pseudophaker Transplantate ($78,5 \pm 6,4$ Jahre) höher als bei jenen phaker ($69,8 \pm 10,2$ Jahre) oder stromal vernarbter Transplantate ($68,3 \pm 11,0$ Jahre). Ebenso war das Empfängeralter zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich ($p = 0,02$) und bei den Empfängern pseudophaker Transplantate ($75,0 \pm 9,5$ Jahre) höher als bei jenen phaker ($71,3 \pm 10,2$ Jahre) oder stromal vernarbter Transplantate ($72,0 \pm 9,1$ Jahre). Es gab keinen signifikanten Unterschied im Anteil der Geschlechter bei den jeweiligen

Empfängergruppen ($p = 0,176$), wobei absolut gesehen mehr weibliche ($n = 288$) als männliche ($n = 196$) Empfängergruppen eingeschlossen wurden. Hingegen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten männlicher Spendertransplantate (301 vs. 183) über alle Gruppen hinweg ($p < 0,001$). Bezogen auf die jeweiligen Häufigkeiten der einzelnen OP-Indikationen waren alle Gruppen miteinander vergleichbar ($p = 0,939$). Auch der Anteil an kombinierten Triple-DMEK-Operationen vs. singulären DMEK-Operationen war zwischen den Gruppen vergleichbar ($p = 0,888$). Des Weiteren waren die Gruppen ähnlich strukturiert bezüglich der präoperativen Baselinecharakteristika wie Visuslimitationen ($p = 0,288$), logMAR-Visus ($p = 0,790$) und Empfänger-CCT ($p = 0,702$). Die Spender-ECC unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen ($p < 0,001$) und war in der Gruppe der Empfänger stromal vernetzter Transplantate (2302 ± 149 Zellen/mm²) niedriger als in den Gruppen der Empfänger phaker (2454 ± 239 Zellen/mm²) oder pseudophaker Transplantate (2460 ± 208 Zellen/mm²).

Merkmal	Phake Transplantate (n = 325)		Pseudophake Transplantate (n = 70)		Stromal vernetzte Transplantate (n = 89)		p-Wert
	Mittelwert \pm SD (Range)	Absolute Zahl (%)	Mittelwert \pm SD (Range)	Absolute Zahl (%)	Mittelwert \pm SD (Range)	Absolute Zahl (%)	
Spender							
Alter (Jahre)	69,8 \pm 10,2 (49–89)		78,5 \pm 6,4 (63–88)		68,3 \pm 11,0 (44–89)		< 0,001
Männer		188 (57,8%)		42 (60,0%)		71 (79,8%)	< 0,001
Frauen		137 (42,2%)		28 (40,0%)		18 (20,2%)	
ECC (Zellen/mm ²)	2454 \pm 239 (2109–3200)		2460 \pm 208 (2130–2964)		2302 \pm 149 (2122–3000)		< 0,001
Entquellzeit (Tage)	4,2 \pm 1,4 (1–7)		4,2 \pm 1,5 (1–7)		4,4 \pm 1,3 (2–7)		0,701
Kulturdauer (Tage)	22,0 \pm 4,1 (13–32)		22,1 \pm 4,3 (14–32)		22,2 \pm 3,8 (15–32)		0,933
Empfänger							
Alter (Jahre)	71,3 \pm 10,2 (21–92)		75,0 \pm 9,5 (45–92)		72,0 \pm 9,1 (45–88)		0,020
Männer		129 (39,7%)		35 (50,0%)		32 (36,0%)	0,176
Frauen		196 (60,3%)		35 (50,0%)		57 (64,0%)	
Ausgangsvisus (logMAR)	0,75 \pm 0,46 (0,10 – 2,00)		0,78 \pm 0,46 (0,10 – 2,00)		0,78 \pm 0,47 (0,22–2,00)		0,790
Ausgangs-CCT (μ m)	664,5 \pm 103,3 (468–1159)		667,6 \pm 103,2 (554–1221)		655,4 \pm 94,3 (488–1052)		0,702
Indikationen							
FED		253 (77,9%)		56 (80,0%)		71 (79,8%)	0,939
BK		43 (13,2%)		8 (11,4%)		9 (10,1%)	
Transplantat- versagen		29 (8,9%)		6 (8,6%)		9 (10,1%)	
Operation							
DMEK		199 (61,2%)		43 (61,4%)		57 (64,0%)	0,888
Triple-DMEK		126 (38,8%)		27 (38,6%)		32 (36,0%)	

Tabelle 5: Baselinecharakteristika der Kohorten

BK – Bullöse Keratopathie, CCT – Zentrale Hornhautdicke, DMEK – Descemet membrane endothelial keratoplasty, ECC – Endothelzellzahl, FED – Fuchs'sche Endotheldystrophie, SD – Standardabweichung

4.2. Transplantatpräparation

4.2.1 Transplantatpräparation im Gesamtkollektiv

Bei insgesamt 417/484 Augen (86,2%) gestaltete sich die Transplantatpräparation komplikationslos und in 67/484 Fällen (13,8%) erschwert.

Hierbei bestand bei 50/484 (10,3%) Fällen eine vermehrte Adhärenz von DM und Stroma. In 24/484 (5,0%) Fällen kam es zu Einrissen des Transplantats und in 7/484 (1,5%) Fällen traten andere Schwierigkeiten wie z. B. die Notwendigkeit zur manuellen Nachpräparation bei irregulärer Trepanation auf.

In den Fällen vermehrter Adhärenz der DM kam es hierdurch bei 11/50 (22,0%) Fällen zusätzlich zum Einriss des Transplantats. Insgesamt waren also 11 der 24 Einrisse (45,8%) mit einer vermehrten Adhärenz der DM assoziiert.

4.2.2 Transplantatpräparation in der Kohorte mit phakem Spendergewebe

Bei 301/325 Augen (92,6%) gestaltete sich die Transplantatpräparation komplikationslos und in 24/325 Fällen (7,4%) erschwert.

Hierbei bestand bei 15/325 (4,6%) Fällen eine vermehrte Adhärenz von DM und Stroma. In 8/325 (2,5%) Fällen kam es zu Einrissen des Transplantats und in 3/325 (0,9%) Fällen traten andere Schwierigkeiten wie unter 4.2.1 genannt auf.

In den Fällen vermehrter Adhärenz der DM kam es hierdurch bei 1/15 (6,7%) Fällen zusätzlich zum Einriss des Transplantats. Insgesamt war also 1 der 8 Einrisse (12,5%) mit einer vermehrten Adhärenz der DM assoziiert.

4.2.3 Transplantatpräparation in der Kohorte mit pseudophakem Spendergewebe

Bei 36/70 Augen (51,4%) gestaltete sich die Transplantatpräparation komplikationslos und in 34/70 Fällen (48,6%) erschwert.

Hierbei bestand bei 28/70 (40,0%) Fällen eine vermehrte Adhärenz von DM und Stroma. In 14/70 (20,0%) Fällen kam es zu Einrissen des Transplantats und in 2/70 (2,9%) Fällen traten andere Schwierigkeiten wie unter 4.2.1 genannt auf.

In den Fällen vermehrter Adhärenz der DM kam es hierdurch bei 9/28 (32,1%) Fällen zusätzlich zum Einriss des Transplantats. Insgesamt waren also 9 der 14 Einrisse (64,3%) mit einer vermehrten Adhärenz der DM assoziiert.

4.2.4 Transplantatpräparation in der Kohorte mit stromal vernarbtem Spendergewebe

Bei 80/89 Augen (89,9%) gestaltete sich die Transplantatpräparation komplikationslos und in 9/89 Fällen (10,1%) erschwert.

Hierbei bestand bei 7/89 (7,9%) Fällen eine vermehrte Adhärenz von DM und Stroma. In 2/89 (2,3%) Fällen kam es zu Einrissen des Transplantats und in 2/89 (2,3%) Fällen traten andere Schwierigkeiten wie unter 4.2.1 genannt auf.

In den Fällen vermehrter Adhärenz der DM kam es hierdurch bei 1/7 (14,3%) Fällen zusätzlich zum Einriss des Transplantats. Insgesamt war also 1 der 2 Einrisse (50,0%) mit einer vermehrten Adhärenz der DM assoziiert.

4.2.5 Unterschiede bei der Transplantatpräparation

Ein Vergleich der 3 Kohorten ist in Tabelle 6 zu finden [455].

Relativ betrachtet wurden bei pseudophaken Transplantaten mehr Adhärenzen bei der Präparation als bei phaken oder stromal vernarbten Geweben beobachtet (40,0% vs. 4,6% vs. 7,9%). Dies spiegelt sich auch in der OR wider, welche ein signifikant höheres Risiko für eine Adhärenz bei der Präparation für pseudophake im Vergleich zu phaken Geweben aufzeigt (OR 13,6; 95% CI [6,77; 28,2]; $p < 0,001$), wohingegen kein signifikanter Unterschied zwischen der Kohorte mit stromal vernarbtem und der mit phakem Gewebe bestand (OR 1,78; 95% CI [0,65; 4,41]; $p = 0,246$).

Adhärenzen bei der Präparation hatten jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die OR für die Endpunkte logMAR-Visus, ECC und CCT über alle Zeitpunkte (alle $p > 0,05$). Ebenso ergab sich kein erhöhtes Risiko für ein Re-Bubbling bei adhärenter Präparation (OR 0,88; 95% CI [0,47; 1,60]; $p = 0,672$).

Die OR für eine Re-Keratoplastik im Verlauf zeigte sich ohne signifikanten Unterschied (OR 1,86; 95% CI [0,66; 4,47]; $p = 0,221$).

Relativ betrachtet wurden bei pseudophaken Transplantaten mehr Einrisse bei der Präparation als bei phaken oder stromal vernarbten Geweben beobachtet (20,0% vs. 2,5% vs. 2,3%). Dies spiegelt sich auch in der OR wider, welche ein signifikant höheres Risiko für einen Transplantatriss bei der Präparation für pseudophake im Vergleich zu phaken Geweben aufzeigt (OR 9,74; 95% CI [3,95; 25,7]; $p < 0,001$), wohingegen kein signifikanter Unterschied zwischen der Kohorte mit stromal vernarbtem und der mit phakem Gewebe bestand (OR 0,96; 95% CI [0,13; 4,02]; $p = 0,962$).

Einrisse bei der Präparation hatten jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die OR für die Endpunkte ECC und CCT über alle Zeitpunkte (alle $p > 0,05$).

Für den logMAR-Visus zeigte sich ein initial nach 6 Wochen (OR 4,96; 95% CI [1,32; 18,60]; $p = 0,018$) signifikant schlechteres Outcome nach Transplantateinrissen. Nach 3 Monaten (OR 4,10; 95% CI [0,90; 18,80]; $p = 0,069$), 6 Monaten (OR 1,94; 95% CI [0,28; 13,20]; $p = 0,499$) und 1 Jahr (OR 2,09; 95% CI [0,34; 13,00]; $p = 0,428$) zeigte sich keine Signifikanz der OR mehr.

Darüber hinaus ergab sich kein signifikant erhöhtes Re-Bubbling-Risiko nach Einrissen bei der Präparation (OR 1,92; 95% CI [0,83; 4,50]; $p = 0,125$).

Die OR für eine Re-Keratoplastik im Verlauf zeigte sich hingegen signifikant erhöht (OR 3,69; 95% CI [1,14; 10,0]; $p = 0,032$).

Das Risiko für einen Transplantateinriss während der Präparation war durch eine Adhärenz signifikant erhöht (OR 9,07; 95% CI [3,72; 21,8]; $p < 0,001$).

Merkmal	Phake Transplantate (n = 325)		Pseudophake Transplantate (n = 70)		Stromal vernarbte Transplantate (n = 89)		p-Wert
		<u>Absolute Zahl (%)</u>	<u>Odds Ratio</u>	<u>Absolute Zahl (%)</u>	<u>Odds Ratio</u>	<u>Absolute Zahl (%)</u>	
<u>Schwierige Präparation</u>							
Adhärenz		15 (4,6%)	13,6; 95%CI [6,77;28,2]; $p < 0,001$	28 (40,0%)	1,78; 95%CI [0,65;4,41]; $p = 0,246$	7 (7,9%)	< 0,001
Einrisse		8 (2,5%)	9,74; 95%CI [3,95;25,7]; $p < 0,001$	14 (20,0%)	0,96; 95%CI [0,13;4,02]; $p = 0,962$	2 (2,3%)	< 0,001
<u>Schwierige intraoperative Handhabung mit vermehrter Manipulation</u>		<u>Absolute Zahl (%)</u>	<u>Odds Ratio</u>	<u>Absolute Zahl (%)</u>	<u>Odds Ratio</u>	<u>Absolute Zahl (%)</u>	
Schwierige Transplantat- orientierung		60 (18,5%)	1,89; 95%CI [1,04;3,37]; $p = 0,037$	21 (30,0%)	0,63; 95%CI [0,30;1,22]; $p = 0,176$	11 (12,4%)	0,017
Temporäre intraoperative Upside-Down- Lage		19 (5,9%)	1,27; 95%CI [0,40;3,31]; $p = 0,663$	5 (7,1%)	0,40; 95%CI [0,06;1,41]; $p = 0,171$	2 (2,3%)	0,314
Abnormales Rollverhalten des Transplantats		46 (14,2%)	0,79; 95%CI [0,33;1,69]; $p = 0,568$	8 (11,4%)	0,86; 95%CI [0,41;1,70]; $p = 0,682$	11 (12,4%)	0,788
<u>Postoperative Komplikationen</u>		<u>Absolute Zahl (%)</u>	<u>Odds Ratio</u>	<u>Absolute Zahl (%)</u>	<u>Odds Ratio</u>	<u>Absolute Zahl (%)</u>	
Augen mit ≥ 1 Re-Bubbling		125 (38,5%)	1,13; 95%CI [0,66;1,91]; $p = 0,644$	29 (41,4%)	0,99; 95%CI [0,61;1,60]; $p = 0,969$	34 (38,2%)	0,890
Re-Keratoplastik (DMEK oder PKP)		21 (6,5%)	3,00; 95%CI [1,35;6,39]; $p = 0,008$	12 (17,1%)	0,53; 95% CI [0,12;1,61]; $p = 0,290$	3 (3,4%)	0,002

Tabelle 6: Intra- und postoperative Komplikationen

DMEK – Descemet membrane endothelial keratoplasty, PKP – Perforierende Keratoplastik

4.3. Operationsverlauf

4.3.1 Operationsverlauf im Gesamtkollektiv

Bei insgesamt 222/484 Augen (45,9%) gestaltete sich die Transplantatimplantation gänzlich komplikationslos und in 262/484 Fällen (54,1%) war sie mindestens geringgradig erschwert.

Hierbei traten Schwierigkeiten bei der Injektion der Transplantatlamelle (wie z. B. Notwendigkeit zum mehrfachen Beladen der Kartusche oder eine Luxation des Transplantats aus dem Tunnel heraus) in 11/484 (2,3%) Fällen auf. Bei 65/484 (13,4%) Fällen zeigte sich ein abnormales Einrollverhalten des Transplantats, bei 92/484 (19,0%) Fällen war die korrekte Orientierung des Transplantats erschwert, bei 26/484 (5,4%) Transplantationen kam es zu einer temporären intraoperativen Upside-Down-Lage und bei 3/484 (0,6%) Fällen zu einer intraoperativen Dezentrierung der Lamelle.

Bei 88/484 (18,2%) Fällen bestanden darüber hinaus erschwerte Operationsbedingungen durch einen reduzierten Einblick in die Vorderkammer, bei 77/484 (15,9%) durch eine komplikativ flache Vorderkammer bei Vis-à-tergo, bei 23/484 (4,8%) durch eine Vorderkammerblutung nach Ando-Iridektomie und bei 60/484 (12,4%) Fällen durch sonstige Probleme (wie z. B. Intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom, mydriatische Pupille, instabiles Iris-Linsen-Diaphragma [zumeist nach sekundärer IOL-Implantation], Glaskörperprolaps, Synechierungen und Vernarbungen, Schwierigkeiten bei der Handhabung des Transplantats [Einrisse, Luxation in den Glaskörper, vermehrte mechanische Manipulation, Positionierung mit Überlappung], oder eine übertiefe Vorderkammer).

Insgesamt traten 22 der 65 Fälle (33,9%) mit abnormalem Einrollverhalten assoziiert mit einer schwierigen Transplantatorientierung auf, bei 3 der 65 (4,6%) Fälle kam es zu einer Upside-Down-Lage.

In 26 von 92 Fällen (28,3%) war die Transplantatorientierung durch eine temporäre intraoperative Upside-Down-Lage erschwert.

Ungeachtet dieser Schwierigkeiten gaben die Operateure intraoperativ eine anatomisch korrekte Transplantatpositionierung mit hoher Sicherheit in 421/484 Fällen (87,0%) an.

4.3.2 Operationsverlauf in der Kohorte mit phakem Spendergewebe

Bei insgesamt 156/325 Augen (48,0%) gestaltete sich die Transplantatimplantation gänzlich komplikationslos und in 169/325 Fällen (52,0%) war sie mindestens geringgradig erschwert.

Hierbei traten Schwierigkeiten bei der Injektion der Transplantatlamelle (wie unter 4.3.1 genannt) in 6/325 (1,9%) Fällen auf. Bei 46/325 (14,2%) Fällen zeigte sich ein abnormales Einrollverhalten des Transplantats, bei 60/325 (18,5%) Fällen war die korrekte Orientierung des Transplantats erschwert, bei 19/325 (5,9%) Transplantationen kam es zu einer temporären intraoperativen Upside-Down-Lage.

Bei 53/325 (16,3%) Fällen bestanden darüber hinaus erschwerte Operationsbedingungen durch einen reduzierten Einblick in die Vorderkammer, bei 51/325 (15,7%) durch eine komplikativ flache Vorderkammer (zumeist bei Vis-à-tergo), bei 12/325 (3,7%) durch eine Vorderkammerblutung nach Ando-Iridektomie und bei 36/325 (11,1%) Fällen durch sonstige Probleme (wie unter 4.3.1 genannt).

Insgesamt traten 15 der 46 Fälle (32,6%) mit abnormalem Einrollverhalten assoziiert mit einer schwierigen Transplantatorientierung auf, bei 2 der 46 (4,4%) Fälle kam es zu einer Upside-Down-Lage.

In 19 von 60 Fällen (31,7%) war die Transplantatorientierung durch eine temporäre intraoperative Upside-Down-Lage erschwert.

Die Operateure gaben intraoperativ eine anatomisch korrekte Transplantatpositionierung mit hoher Sicherheit in 284/325 Fällen (87,4%) an.

4.3.3 Operationsverlauf in der Kohorte mit pseudophakem Spendergewebe

Bei insgesamt 32/70 Augen (45,7%) gestaltete sich die Transplantatimplantation gänzlich komplikationslos und in 38/70 Fällen (54,3%) war sie mindestens geringgradig erschwert.

Hierbei traten Schwierigkeiten bei der Injektion der Transplantatlamelle (wie unter 4.3.1 genannt) in 4/70 (5,7%) Fällen auf. Bei 8/70 (11,4%) Fällen zeigte sich ein abnormales Einrollverhalten des Transplantats, bei 21/70 (30,0%) Fällen war die korrekte Orientierung des Transplantats erschwert, bei 5/70 (7,1%) Transplantationen kam es zu einer temporären intraoperativen Upside-Down-Lage.

Bei 15/70 (21,4%) Fällen bestanden darüber hinaus erschwerte Operationsbedingungen durch einen reduzierten Einblick in die Vorderkammer, bei 11/70 (15,7%) durch eine komplikativ flache Vorderkammer bei Vis-à-tergo, bei 5/70 (7,1%) durch eine Vorderkammerblutung nach Ando-Iridektomie und bei 8/70 (11,4%) Fällen durch sonstige Probleme (wie unter 4.3.1 genannt).

Insgesamt traten 4 der 8 Fälle (50,0%) mit abnormalem Einrollverhalten assoziiert mit einer schwierigen Transplantatorientierung auf, bei 0 der 8 (0,0%) Fälle kam es zu einer Upside-Down-Lage.

In 5 von 21 Fällen (23,8%) war die Transplantatorientierung durch eine temporäre intraoperative Upside-Down-Lage erschwert.

Die Operateure gaben intraoperativ eine anatomisch korrekte Transplantatpositionierung mit hoher Sicherheit in 56/70 Fällen (80,0%) an.

4.3.4 Operationsverlauf in der Kohorte mit stromal vernalbtem Spendergewebe

Bei insgesamt 34/89 Augen (38,2%) gestaltete sich die Transplantatimplantation gänzlich komplikationslos und in 55/89 Fällen (61,8%) war sie mindestens geringgradig erschwert.

Hierbei traten Schwierigkeiten bei der Injektion der Transplantatlamelle (wie unter 4.3.1 genannt) in 1/89 (1,1%) Fällen auf. Bei 11/89 (12,4%) Fällen zeigte sich ein abnormales Einrollverhalten des Transplantats, bei 11/89 (12,4%) Fällen war die korrekte Orientierung des Transplantats erschwert, bei 2/89 (2,3%) Transplantationen kam es zu einer temporären intraoperativen Upside-Down-Lage.

Bei 20/89 (22,5%) Fällen bestanden darüber hinaus erschwerte Operationsbedingungen durch einen reduzierten Einblick in die Vorderkammer, bei 15/89 (16,9%) durch eine komplikativ flache Vorderkammer bei Vis-à-tergo, bei 6/89 (6,7%) durch eine Vorderkammerblutung nach Ando-Iridektomie und bei 16/89 (18,0%) Fällen durch sonstige Probleme (wie unter 4.3.1 genannt).

Insgesamt traten 3 der 11 Fälle (27,3%) mit abnormalem Einrollverhalten assoziiert mit einer schwierigen Transplantatorientierung auf, bei 1 der 11 (9,1%) Fälle kam es zu einer Upside-Down-Lage.

In 2 von 11 Fällen (18,2%) war die Transplantatorientierung durch eine temporäre intraoperative Upside-Down-Lage erschwert.

Die Operateure gaben intraoperativ eine anatomisch korrekte Transplantatpositionierung mit hoher Sicherheit in 81/89 Fällen (91,0%) an.

4.3.5 Unterschiede beim Operationsverlauf zwischen den Kohorten

Ein Vergleich der 3 Kohorten ist in Tabelle 6 zu finden [455].

Die Wahrscheinlichkeit für ein abnormales Einrollverhalten des Transplantats war zwischen allen Gruppen vergleichbar ($p = 0,788$). Das Einrollverhalten hatte zudem keinen signifikanten Einfluss auf die OR für die Endpunkte logMAR-Visus, ECC und CCT über alle Zeitpunkte (alle $p > 0,19$).

Es ergab sich weiterhin kein signifikant erhöhtes Risiko für ein Re-Bubbling (OR 0,91; 95% CI [0,52; 1,56]; $p = 0,74$) oder eine Re-Keratoplastik (OR 0,38; 95% CI [0,06; 1,31]; $p = 0,142$) bei irregulärem Einrollverhalten.

Bei zuvor adhärenter im Vergleich zur komplikationslosen Präparation ergab sich keine erhöhte OR für ein abnormales Einrollverhalten (OR 1,28; 95% CI [0,53; 2,74]; $p = 0,564$).

Bei einem Einriss im Vergleich zur komplikationslosen Präparation ergab sich keine erhöhte OR für ein abnormales Einrollverhalten (OR 1,35; 95% CI [0,37; 3,74]; $p = 0,651$).

Die Wahrscheinlichkeit für eine schwierige Transplantatorientierung war bei pseudophakem Spendergewebe signifikant höher als in der Gruppe phaker Spendergewebe (OR 1,89; 95% CI [1,04; 3,37]; $p = 0,037$). Stromal vernarbte Gewebe zeigten hingegen keinen signifikanten Unterschied (OR 0,63; 95% CI [0,30; 1,22]; $p = 0,176$).

Die Orientierung hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die OR für den Endpunkt CCT über alle Zeitpunkte (alle $p > 0,36$).

Für den logMAR-Visus zeigte sich ein initial nach 6 Wochen (OR 4,04; 95% CI [1,78; 9,14]; $p = 0,001$) und 3 Monaten (OR 3,24; 95% CI [1,25; 8,41]; $p = 0,016$) signifikant schlechteres Outcome nach schwieriger Orientierung, nach 6 Monaten (OR 2,39; 95% CI [0,82; 6,94]; $p = 0,111$) und 1 Jahr (OR 2,37; 95% CI [0,83; 6,79]; $p = 0,107$) zeigte sich keine Signifikanz der OR mehr.

Trotz präoperativ vergleichbarer Spender-ECC ($p = 0,835$) zeigte sich nach schwieriger Transplantatorientierung zu allen postoperativen Zeitpunkten eine signifikant niedrigere ECC mit 1538 ± 354 vs. 1632 ± 299 Zellen/mm² nach 6 Wochen ($p = 0,028$), 1490 ± 327 vs. 1613 ± 297 Zellen/mm² nach 3 Monaten ($p = 0,005$), 1498 ± 334 vs. 1608 ± 307 Zellen/mm² nach 6 Monaten ($p = 0,014$) und 1471 ± 329 vs. 1600 ± 306 Zellen/mm² nach 12 Monaten ($p = 0,004$).

Es ergab sich weiterhin ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Re-Bubbling (OR 1,76; 95% CI [1,11; 2,79]; $p = 0,016$) oder eine Re-Keratoplastik (OR 3,90; 95% CI [1,90; 7,89]; $p < 0,001$).

Bei zuvor adhärenter im Vergleich zur komplikationslosen Präparation war die OR für eine schwierige Transplantatorientierung signifikant erhöht (OR 2,22; 95% CI [1,14; 4,19]; $p = 0,02$).

Bei einem Einriss im Vergleich zur komplikationslosen Präparation war die OR für eine schwierige Transplantatorientierung signifikant erhöht (OR 2,74; 95% CI [1,10; 6,42]; $p = 0,031$).

Die Wahrscheinlichkeit für eine temporäre Upside-Down-Lage war zwischen allen Gruppen vergleichbar ($p = 0,314$). Es zeigte sich zudem kein signifikanter Einfluss auf die OR für die Endpunkte logMAR-Visus, ECC und CCT über alle Zeitpunkte (alle $p > 0,06$).

Ebenso ergab sich kein signifikant erhöhtes Risiko für ein Re-Bubbling (OR 1,17; 95% CI [0,51; 2,61]; $p = 0,707$) oder eine Re-Keratoplastik (OR 1,74; 95% CI [0,38; 5,40]; $p = 0,423$).

Es ergab sich keine erhöhte OR für eine temporäre Upside-Down-Lage bei zuvor adhärenter im Vergleich zur komplikationslosen Präparation (OR 1,67; 95% CI [0,46; 4,65]; $p = 0,394$).

Bei Einrissen im Vergleich zur komplikationslosen Präparation ergab sich in keinem Fall eine temporäre Upside-Down-Lage.

Relativ betrachtet wurden bei pseudophaken Transplantaten mehr Komplikationen bei der Injektion als bei phaken oder stromal vernalbten Geweben beobachtet (5,7% vs. 1,9% vs. 1,1%). Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,114$), sodass dieser Umstand nicht als Confounder angesehen werden muss.

Eine schwierige Injektion hatte keinen signifikanten Einfluss auf die OR für die Endpunkte logMAR-Visus und CCT über alle Zeitpunkte (alle $p > 0,09$).

Nach komplikativer Injektion zeigte sich zu allen postoperativen Zeitpunkten eine signifikant niedrigere ECC mit 1367 ± 478 vs. 1621 ± 305 Zellen/mm² nach 6 Wochen ($p = 0,027$), 1197 ± 161 vs. 1601 ± 302 Zellen/mm² nach 3 Monaten ($p = 0,002$), 1211 ± 142 vs. 1597 ± 312 Zellen/mm² nach 6 Monaten ($p = 0,008$) und 1283 ± 260 vs. 1585 ± 312 Zellen/mm² nach 12 Monaten ($p = 0,012$).

Es ergab sich weiterhin ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Re-Bubbling (OR 4,20; 95% CI [1,17; 20,4]; $p = 0,027$), allerdings nicht für eine Re-Keratoplastik (OR 3,01; 95% CI [0,41; 12,60]; $p = 0,236$).

Die Wahrscheinlichkeit für einen schlechten Einblick bei der Operation war zwischen allen Gruppen vergleichbar ($p = 0,307$). Ein reduzierter Einblick war insbesondere auf die in diesen Fällen präoperativ im Durchschnitt höhere Hornhautdicke ($754 \pm 148 \mu\text{m}$ vs. $643 \pm 75 \mu\text{m}$, $p < 0,001$) zurückzuführen.

Auch postoperativ zeigte sich bei schlechtem Einblick während der Operation eine verzögerte Visuserholung mit signifikant schlechterem logMAR-Visus bei der Kontrolle nach 6 Wochen ($0,55 \pm 0,35$ vs. $0,36 \pm 0,26$ ($p < 0,001$), 3 Monaten ($0,40 \pm 0,33$ vs. $0,25 \pm 0,21$ ($p < 0,001$), 6 Monaten ($0,32 \pm 0,31$ vs. $0,22 \pm 0,20$ ($p = 0,003$) und 12 Monaten ($0,30 \pm 0,32$ vs. $0,20 \pm 0,21$ ($p = 0,007$).

Bei der Kontrolle nach 24 Monaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr ($p = 0,760$).

Ebenso zeigte sich die Endothelzellzahl trotz präoperativer Vergleichbarkeit ($p = 0,898$) bei schlechtem Einblick während der Operation postoperativ bei allen Nachkontrollen signifikant vermindert im Vergleich zur Kontrolle mit 1535 ± 312 vs. 1631 ± 308 Zellen/mm² nach 6 Wochen ($p = 0,030$), 1502 ± 304 vs. 1609 ± 303 Zellen/mm² nach 3 Monaten ($p = 0,02$), 1488 ± 323 vs. 1607 ± 310 Zellen/mm² nach 6 Monaten ($p = 0,012$) und 1447 ± 312 vs. 1602 ± 309 Zellen/mm² nach 12 Monaten ($p = 0,001$).

Allerdings zeigte die Hornhautdicke über alle postoperativen Zeitpunkte hinweg keinen signifikanten Unterschied nach schlechtem Einblick während der Operation (alle $p \geq 0,1$).

Ebenso ergab sich kein signifikant erhöhtes Risiko für ein Re-Bubbling (OR 0,83; 95% CI [0,51; 1,34]; $p = 0,447$), jedoch für eine Re-Keratoplastik (OR 2,85; 95% CI [1,34; 5,84]; $p = 0,007$).

Bei der Triple-DMEK wurde seltener ein schlechter Einblick berichtet als bei der singulären DMEK (OR 0,30; 95% CI [0,16; 0,52]; $p < 0,001$).

Die Wahrscheinlichkeit für eine intraoperative Blutung durch Ando-Iridektomie war zwischen allen Gruppen vergleichbar ($p = 0,226$). Es gab zudem keinen signifikanten Einfluss auf die OR für die Endpunkte logMAR-Visus, ECC und CCT über alle Zeitpunkte (alle $p > 0,1$).

Ebenso ergab sich kein signifikant erhöhtes Risiko für ein Re-Bubbling (OR 1,76; 95% CI [0,75; 4,18]; $p = 0,191$) oder eine Re-Keratoplastik (OR 1,27; 95% CI [0,18; 4,63]; $p = 0,766$).

Bei der Triple-DMEK ergab sich ein höheres intraoperatives Blutungsrisiko als bei der singulären DMEK (OR 2,62; 95% CI [1,11; 6,47]; $p = 0,027$).

Die Wahrscheinlichkeit für eine komplikativ flache Vorderkammer bei Vis-à-tergo bei der Operation war zwischen allen Gruppen vergleichbar ($p = 0,964$).

Eine intraoperativ flache Vorderkammer ging mit einer signifikant niedrigeren Endothelzellzahl bei der Kontrolle nach 6 Wochen (1547 ± 277 vs. 1629 ± 315 Zellen/mm², $p = 0,042$) und 3 Monaten (1513 ± 274 vs. 1608 ± 309 Zellen/mm², $p = 0,021$) einher. Bei den weiteren Kontrollen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr (alle $p > 0,07$).

Es gab jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die OR für die Endpunkte CCT und logMAR-Visus über alle postoperativen Zeitpunkte (alle $p > 0,05$).

Ebenso ergab sich kein signifikant erhöhtes Risiko für ein Re-Bubbling (OR 1,30; 95% CI [0,79; 2,13]; $p = 0,301$), jedoch ein Trend für ein erhöhtes Risiko einer Re-Keratoplastik (OR 2,20; 95% CI [0,96; 4,66]; $p = 0,061$).

4.4. Visus

4.4.1 Visus des Gesamtkollektivs

Der mittlere logMAR-Visus (logMAR-VA) verbesserte sich im Gesamtkollektiv von $0,76 \pm 0,46$ (Range: 0,1 – 2,0) präoperativ auf $0,39 \pm 0,28$ (Range: 0,0 – 1,3) nach 6 Wochen und auf $0,27 \pm 0,24$ (Range: 0,0 – 1,3) nach 3 Monaten. Zur jeweiligen Voruntersuchung zeigte sich darüber hinaus keine weitere signifikante Verbesserung mit $0,23 \pm 0,23$ (Range: 0,0 – 1,3) nach 6 Monaten, $0,22 \pm 0,23$ (Range: 0,0 – 1,3) nach 12 Monaten bzw. $0,18 \pm 0,24$ (Range: 0,0 – 1,3) nach 24 Monaten.

Eine logMAR-VA von $\leq 0,22$ (entspricht ca. einer Dezimal-VA von $\geq 0,6$) wurde von 15,3% der Patienten (n = 64/418) nach 6 Wochen, von 30,3% (n = 122/403) nach 3 Monaten, von 40,8% (n = 158/387) nach 6 Monaten, von 47,2% (n = 178/377) nach 1 Jahr und von 57,7% (n = 56/97) nach 2 Jahren erreicht.

Eine logMAR-VA von $\leq 0,1$ (entspricht ca. einer Dezimal-VA von $\geq 0,8$) wurde von 7,7% der Patienten (n = 32/418) nach 6 Wochen, von 12,1% (n = 49/403) nach 3 Monaten, von 17,3% (n = 67/387) nach 6 Monaten, von 21,2% (n = 80/377) nach 1 Jahr und von 27,8% (n = 27/97) nach 2 Jahren erreicht.

4.4.2 Visus der Kohorte mit phakem Spendergewebe

Der mittlere logMAR-Visus (logMAR-VA) verbesserte sich in der Kohorte mit phakem Spendergewebe von $0,75 \pm 0,46$ (Range: 0,1 – 2,0) präoperativ auf $0,38 \pm 0,27$ (Range: 0,0 – 1,3) nach 6 Wochen und auf $0,27 \pm 0,23$ (Range: 0,0 – 1,3) nach 3 Monaten. Zur jeweiligen Voruntersuchung zeigte sich darüber hinaus keine weitere signifikante Verbesserung mit $0,23 \pm 0,22$ (Range: 0,0 – 1,3) nach 6 Monaten, $0,20 \pm 0,22$ (Range: 0,0 – 1,3) nach 12 Monaten bzw. $0,19 \pm 0,27$ (Range: 0,0 – 1,3) nach 24 Monaten.

4.4.3 Visus der Kohorte mit pseudophakem Spendergewebe

Der mittlere logMAR-Visus (logMAR-VA) verbesserte sich in der Kohorte mit pseudophakem Spendergewebe von $0,78 \pm 0,46$ (Range: 0,1 – 2,0) präoperativ auf $0,43 \pm 0,32$ (Range: 0,0 – 1,3) nach 6 Wochen und auf $0,30 \pm 0,24$ (Range: 0,0 – 1,3) nach 3 Monaten. Zur jeweiligen Voruntersuchung zeigte sich darüber hinaus keine weitere signifikante Verbesserung mit $0,23 \pm 0,17$ (Range: 0,0 – 0,7) nach 6 Monaten, $0,23 \pm 0,21$ (Range: 0,0 – 1,0) nach 12 Monaten bzw. $0,12 \pm 0,13$ (Range: 0,0 – 0,3) nach 24 Monaten.

4.4.4 Visus der Kohorte mit stromal vernarbtem Spendergewebe

Der mittlere logMAR-Visus (logMAR-VA) verbesserte sich in der Kohorte mit stromal vernarbtem Spendergewebe von $0,78 \pm 0,47$ (Range: 0,22 – 2,0) präoperativ auf $0,41 \pm 0,32$ (Range: 0,0 – 1,3) nach 6 Wochen und auf $0,29 \pm 0,29$ (Range: 0,0 – 1,3) nach 3 Monaten. Zur jeweiligen Voruntersuchung zeigte sich darüber hinaus keine weitere signifikante Verbesserung mit $0,25 \pm 0,27$ (Range: 0,0 – 1,3) nach 6 Monaten, $0,25 \pm 0,27$ (Range: 0,0 – 1,3) nach 12 Monaten bzw. $0,15 \pm 0,11$ (Range: 0,0 – 0,3) nach 24 Monaten.

4.4.5 Visusunterschiede zwischen den Kohorten

Um den Verlauf des mittleren logMAR-Visus (logMAR-VA) zu untersuchen, wurde ein gemischtes Modell berechnet. Das gemischte Modell erklärte 76,9% der Varianz ($R^2_{\text{marginal}} = 0,26$). 26% der Varianz konnten auf Effekte der Zeit oder der Gruppe (phakes, pseudophakes, stromal vernarbtes Spendergewebe) zurückgeführt werden und nicht auf Unterschiede zwischen den Patienten ($\text{ICC} = 0,51$).

Der mittlere logMAR-Visus (logMAR-VA) betrug präoperativ im Gesamtkollektiv $0,76 \pm 0,46$. Anhand des gemischten Modells konnte gezeigt werden, dass der präoperative Visus schlechter ausfiel als im Mittel die postoperativen Folgeuntersuchungen ($b = 0,07$; 95% CI [0,07; 0,08]; $p < 0,001$), der Visus sich also im Gesamtkollektiv besserte. Nach 6 Wochen ($0,39 \pm 0,28$, $b = 0,02$; 95% CI [0,02; 0,03]; $p < 0,001$) und 3 Monaten ($0,27 \pm 0,24$, $b = 0,01$; 95% CI [0,00; 0,02]; $p = 0,035$) zeigte sich die logMAR-VA ebenso signifikant höher als bei den nachfolgenden Untersuchungen.

Nach 6, 12 und 24 Monaten Nachbeobachtung kam es zu keiner weiteren signifikanten Verbesserung der Sehschärfe (alle $p \geq 0,05$).

Patienten mit phakem Spendergewebe wiesen eine geringfügig bessere mittlere logMAR-VA als Patienten mit pseudophakem oder stromal vernarbtem Spendergewebe auf (kombinierter Mittelwert) ($b = -0,02$; 95% CI [-0,04; 0,00]; $p = 0,015$), wobei die mittlere logMAR-VA von Patienten mit pseudophakem und stromal vernarbtem Spendergewebe ($b = 0,01$; 95% CI [-0,04; 0,05]; $p = 0,809$) vergleichbar war.

Dennoch unterschied sich der Visus der 3 Gruppen nicht signifikant zu den jeweiligen prä- oder postoperativen Kontrollzeitpunkten, was darauf hindeutet, dass die Gewebeart sich nicht signifikant auf die Sehschärfe im Laufe der Zeit auswirkt.

Nach Triple-DMEK war der logMAR-Visus im Vergleich zur singulären DMEK bei allen Nachkontrollen im Mittel signifikant besser (alle $p < 0,001$).

Der Visusverlauf ist nach Kohorten aufgeschlüsselt in Tabelle 7 und Abbildung 12 dargestellt [455].

In Tabelle 8 ist weiterhin die Korrelation zwischen verschiedenen Kovariaten und dem logMAR-Visus zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dargestellt. Es ließ sich eine positive Korrelation von Spender- und Empfängeralter, präoperativer Hornhautpachymetrie sowie eine positive Korrelation des präoperativen mit dem postoperativen logMAR-Visus feststellen. Zudem bestand ab der Kontrolle nach 3 Monaten eine negative Korrelation von Spender-ECC und postoperativem logMAR-Visus.

Merkmal	Phake Transplantate (n = 325)	Pseudophake Transplantate (n = 70)	Stromal vernarbte Transplantate (n = 89)	p-Wert
	<u>Mittelwert ± SD</u>	<u>Mittelwert ± SD</u>	<u>Mittelwert ± SD</u>	
logMAR-Visus				
Initiale VA	0,75 ± 0,46	0,78 ± 0,46	0,78 ± 0,47	0.790
VA 6 Wochen	0,38 ± 0,27	0,43 ± 0,32	0,41 ± 0,32	0.377
VA 3 Monate	0,27 ± 0,23	0,30 ± 0,24	0,29 ± 0,29	0.515
VA 6 Monate	0,23 ± 0,22	0,23 ± 0,17	0,25 ± 0,27	0.696
VA 1 Jahr	0,20 ± 0,22	0,23 ± 0,21	0,25 ± 0,27	0.368
VA 2 Jahre	0,19 ± 0,27	0,12 ± 0,13	0,15 ± 0,11	0.668

Tabelle 7: Visusentwicklung in Abhängigkeit von Gewebe und Zeit

SD – Standardabweichung, VA – Visus

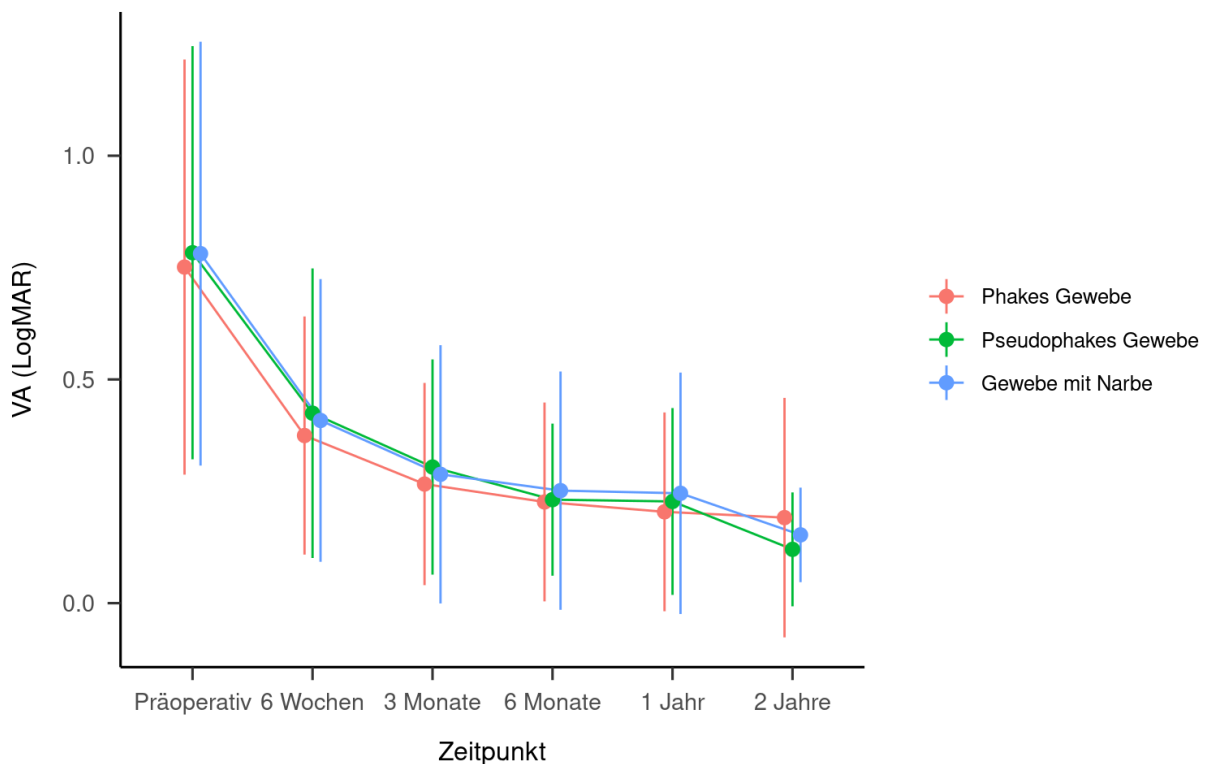


Abbildung 12: Erholung der logMAR-VA in Abhängigkeit von Gewebe und Zeit

Die Grafik zeigt den Verlauf der Sehschärfe (logMAR-VA) nach Gewebegruppen (phakes Spendergewebe = rote Linie, pseudophakes Spendergewebe = grüne Linie, stromal vernarbtes Spendergewebe = blaue Linie). Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung. In allen Gewebegruppen war der Visus bei allen postoperativen Kontrollen signifikant besser als vor der Operation ($p < 0,001$). Nach 6 Wochen und 3 Monaten war der Visus bei allen Gewebegruppen noch leicht, aber signifikant schlechter ($p < 0,001$, $p = 0,035$) als bei den gemittelten Folgemessungen. Im weiteren Verlauf kam es zu keiner signifikanten Veränderung (alle $p_s \geq 0,05$). Patienten mit phakem Spendergewebe hatten einen geringgradig besseren mittleren Gesamtvisus (logMAR-VA) als Patienten mit pseudophakem oder stromal vernarbtem Spendergewebe ($p = 0,015$), während es keinen Unterschied zwischen pseudophakem und stromal vernarbtem Spendergewebe gab ($p = 0,809$). Dennoch unterschieden sich die Gewebegruppen nicht signifikant in der VA zu den jeweiligen prä- oder postoperativen Kontrollzeitpunkten (alle $p \geq 0,368$). In der Empfängergruppe mit pseudophakem Gewebe war die Kohorte, die nach 2 Jahren kontrolliert wurde ($n = 7$), jedoch zu klein, um valide Ergebnisse zu erhalten.

Merkmal	VA präoperativ	VA 6 Wochen	VA 3 Monate	VA 6 Monate	VA 12 Monate
Spenderalter	-	0,20 ($p < 0,001$)	0,20 ($p < 0,001$)	0,15 ($p = 0,004$)	0,17 ($p = 0,001$)
Spender-ECC	-	-0,09 ($p = 0,070$)	-0,11 ($p = 0,035$)	-0,11 ($p = 0,040$)	-0,12 ($p = 0,020$)
Kulturdauer	-	-0,02 ($p = 0,667$)	-0,01 ($p = 0,817$)	-0,04 ($p = 0,418$)	-0,05 ($p = 0,334$)
Entquellzeit	-	-0,07 ($p = 0,156$)	-0,03 ($p = 0,579$)	-0,02 ($p = 0,738$)	0,01 ($p = 0,795$)
Empfängeralter	0,23 ($p < 0,001$)	0,26 ($p < 0,001$)	0,25 ($p < 0,001$)	0,24 ($p < 0,001$)	0,25 ($p < 0,001$)
Präoperative VA	-	0,52 ($p < 0,001$)	0,49 ($p < 0,001$)	0,48 ($p < 0,001$)	0,46 ($p < 0,001$)
Präoperative CCT	0,56 ($p < 0,001$)	0,22 ($p < 0,001$)	0,21 ($p = 0,001$)	0,21 ($p = 0,001$)	0,21 ($p = 0,001$)

Tabelle 8: Korrelation der Kovariaten mit dem logMAR-Visus zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

CCT – Zentrale Hornhautdicke, ECC – Endothelzellzahl, VA – Visus

Aufgeschlüsselt nach der Indikationsdiagnose ergaben sich bis zu einem Jahr postoperativ signifikante Visusunterschiede (alle $p < 0,001$), wobei durchweg in der Diagnosegruppe FED der beste logMAR-Visus erzielt wurde (siehe Tabelle 9).

VA	FED (n = 380)	BK (n = 60)	Transplantatversagen (n = 44)	p-Wert
	<u>Mittelwert ± SD</u>	<u>Mittelwert ± SD</u>	<u>Mittelwert ± SD</u>	
VA präoperativ (logMAR)	0,63 ± 0,35	1,22 ± 0,50	1,29 ± 0,50	< 0,001
VA 6 Wochen (logMAR)	0,35 ± 0,25	0,60 ± 0,37	0,49 ± 0,34	< 0,001
VA 3 Monate (logMAR)	0,24 ± 0,20	0,46 ± 0,37	0,34 ± 0,24	< 0,001
VA 6 Monate (logMAR)	0,20 ± 0,19	0,41 ± 0,35	0,30 ± 0,27	< 0,001
VA 12 Monate (logMAR)	0,19 ± 0,20	0,37 ± 0,35	0,29 ± 0,29	< 0,001
VA 24 Monate (logMAR)	0,16 ± 0,22	0,36 ± 0,46	0,19 ± 0,12	0,099

Tabelle 9: Entwicklung des logMAR-Visus in Abhängigkeit von der Diagnose

BK – Bullöse Keratopathie, FED – Fuchs'sche Endotheldystrophie, SD – Standardabweichung, VA – Visus

4.5. Hornhautpachymetrie

4.5.1 Hornhautpachymetrie des Gesamtkollektivs

Die CCT verbesserte sich im Gesamtkollektiv von $663,3 \pm 101,5 \mu\text{m}$ (Range: 468 – 1221 μm) präoperativ auf $540,5 \pm 44,7 \mu\text{m}$ (Range: 403 – 735 μm) nach 6 Wochen. Zur jeweiligen Voruntersuchung zeigte sich darüber hinaus keine weitere signifikante Verbesserung mit $535,7 \pm 37,6 \mu\text{m}$ (Range: 409 – 652 μm) nach 3 Monaten, $534,9 \pm 37,3 \mu\text{m}$ (Range: 420 – 651 μm) nach 6 Monaten, $535,0 \pm 38,3 \mu\text{m}$ (Range: 428 – 652 μm) nach 12 Monaten bzw. $538,2 \pm 36,3 \mu\text{m}$ (Range: 430 – 652 μm) nach 24 Monaten.

4.5.2 Hornhautpachymetrie der Kohorte mit phakem Spendergewebe

Die CCT verbesserte sich in der Kohorte mit phakem Spendergewebe von $664,5 \pm 103,3 \mu\text{m}$ (Range: 468 – 1159 μm) präoperativ auf $536,3 \pm 43,7 \mu\text{m}$ (Range: 403 – 701 μm) nach 6 Wochen. Zur jeweiligen Voruntersuchung zeigte sich darüber hinaus keine weitere signifikante Verbesserung mit $533,4 \pm 36,6 \mu\text{m}$ (Range: 409 – 637 μm) nach 3 Monaten, $532,2 \pm 37,2 \mu\text{m}$ (Range: 420 – 641 μm) nach 6 Monaten, $532,4 \pm 38,9 \mu\text{m}$ (Range: 428 – 652 μm) nach 12 Monaten bzw. $535,9 \pm 36,8 \mu\text{m}$ (Range: 430 – 652 μm) nach 24 Monaten.

4.5.3 Hornhautpachymetrie der Kohorte mit pseudophakem Spendergewebe

Die CCT verbesserte sich in der Kohorte mit pseudophakem Spendergewebe von $667,6 \pm 103,2 \mu\text{m}$ (Range: 554 – 1221 μm) präoperativ auf $558,2 \pm 46,4 \mu\text{m}$ (Range: 457 – 685 μm) nach 6 Wochen. Zur jeweiligen Voruntersuchung zeigte sich darüber hinaus keine weitere signifikante Verbesserung mit $543,9 \pm 43,3 \mu\text{m}$ (Range: 459 – 644 μm) nach 3 Monaten, $543,5 \pm 40,9 \mu\text{m}$ (Range: 450 – 617 μm) nach 6 Monaten, $541,2 \pm 38,6 \mu\text{m}$ (Range: 448 – 607 μm) nach 12 Monaten bzw. $540,4 \pm 36,9 \mu\text{m}$ (Range: 499 – 596 μm) nach 24 Monaten.

4.5.4 Hornhautpachymetrie der Kohorte mit stromal vernarbtem Spendergewebe

Die CCT verbesserte sich in der Kohorte mit stromal vernarbtem Spendergewebe von $655,4 \pm 94,3 \mu\text{m}$ (Range: 488 – 1052 μm) präoperativ auf $543,2 \pm 44,5 \mu\text{m}$ (Range: 450 – 735 μm) nach 6 Wochen. Zur jeweiligen Voruntersuchung zeigte sich darüber hinaus keine weitere signifikante Verbesserung mit $538,9 \pm 37,0 \mu\text{m}$ (Range: 448 – 652 μm) nach 3 Monaten, $538,9 \pm 34,5 \mu\text{m}$ (Range: 466 – 651 μm) nach 6 Monaten, $540,4 \pm 35,4 \mu\text{m}$ (Range: 452 – 650 μm) nach 12 Monaten bzw. $547,1 \pm 34,4 \mu\text{m}$ (Range: 506 – 612 μm) nach 24 Monaten.

4.5.5 Unterschiede der Hornhautpachymetrie zwischen den Kohorten

Um den Verlauf der Hornhautdicke zu untersuchen, wurde ein gemischtes Modell berechnet. Das gemischte Modell erklärte 63,4% der Varianz ($R^2_{\text{marginal}} = 0,43$). 43% dieser Varianz konnten auf Effekte der Zeit oder

der Gruppe (phakes, pseudophakes, stromal vernetztes Spendergewebe) zurückgeführt werden und nicht auf Unterschiede zwischen den Patienten (ICC = 0,10).

Die mittlere Hornhautdicke lag vor der Operation bei $663,3 \pm 101,5 \mu\text{m}$. Anhand des gemischten Modells konnte gezeigt werden, dass der präoperative Wert signifikant höher war als im Mittel bei den postoperativen Folgeuntersuchungen ($b = 19,96$; 95% CI [18,81; 21,11]; $p < 0,001$).

Nach 6 Wochen gab es keinen signifikanten Unterschied mehr zu den Folgemessungen ($b = 1,12$; 95% CI [-0,41; 2,65]; $p = 0,152$). Im weiteren Verlauf kam es zu keiner signifikanten Veränderung (alle $p \geq 0,05$).

Patienten mit phakem Spendergewebe unterschieden sich in ihrer mittleren Hornhautdicke von Patienten mit pseudophakem oder stromal vernetztem Spendergewebe (kombinierter Mittelwert) ($b = -2,69$; 95% CI [-5,79; 0,42]; $p = 0,091$), was darauf hindeutet, dass Patienten mit phakem Spendergewebe insgesamt und insbesondere postoperativ niedrigere CCT-Werte hatten als solche mit pseudophakem oder stromal vernetztem Spendergewebe, bei präoperativ zwischen den Gruppen vergleichbarer Hornhautdicke und fehlendem Einfluss des Operateurs. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Patienten mit pseudophakem Spendergewebe unterschieden sich nicht von solchen mit stromal vernetztem Spendergewebe ($b = 5,09$; 95% CI [-2,75; 12,93]; $p = 0,203$).

Die CCT-Entwicklung ist nach Kohorten aufgeschlüsselt in Tabelle 10 und Abbildung 13 dargestellt [455].

Merkmal	Phake Transplantate (n = 325)	Pseudophake Transplantate (n = 70)	Stromal vernetzte Transplantate (n = 89)	p-Wert
	<u>Mittelwert \pm SD</u>	<u>Mittelwert \pm SD</u>	<u>Mittelwert \pm SD</u>	
CCT (μm)				
Initiale CCT	665 \pm 103	668 \pm 103	655 \pm 94	0,702
CCT 6 Wochen	536 \pm 44	558 \pm 46	543 \pm 44	0,003
CCT 3 Monate	533 \pm 37	544 \pm 43	539 \pm 37	0,154
CCT 6 Monate	532 \pm 37	543 \pm 41	539 \pm 34	0,096
CCT 1 Jahr	532 \pm 39	541 \pm 39	540 \pm 35	0,142
CCT 2 Jahre	536 \pm 37	540 \pm 37	547 \pm 34	0,514

Tabelle 10: Entwicklung der zentralen Hornhautdicke in Abhängigkeit von Gewebe und Zeit

CCT – Zentrale Hornhautdicke, SD – Standardabweichung

In der Subgruppe der Triple-DMEK-Patienten bestand präoperativ eine geringere Hornhautdicke ($631 \pm 67 \mu\text{m}$ vs. $683 \pm 114 \mu\text{m}$; $p < 0,001$). Postoperativ zeigte sich jedoch im Verlauf eine durchweg geringgradig höhere Pachymetrie nach Triple-DMEK zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten ($648 \pm 44 \mu\text{m}$ vs. $535 \pm 44 \mu\text{m}$; $p = 0,003$ nach 6 Wochen; $542 \pm 37 \mu\text{m}$ vs. $531 \pm 38 \mu\text{m}$; $p = 0,003$ nach 3 Monaten; $541 \pm 36 \mu\text{m}$ vs. $530 \pm 38 \mu\text{m}$; $p = 0,006$ nach 6 Monaten; $542 \pm 36 \mu\text{m}$ vs. $529 \pm 39 \mu\text{m}$; $p = 0,001$ nach 12 Monaten).

In Tabelle 11 ist weiterhin die Korrelation zwischen verschiedenen Kovariaten und der zentralen Hornhautdicke zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dargestellt. Es ließ sich lediglich eine

signifikant positive Korrelation von präoperativer CCT (lediglich bei der 6-Wochen-Kontrolle nicht signifikant) mit der postoperativen CCT abbilden. Bezüglich des Empfängeralters bestand eine Tendenz für eine schwache negative Korrelation mit der postoperativen CCT im Langzeitverlauf.

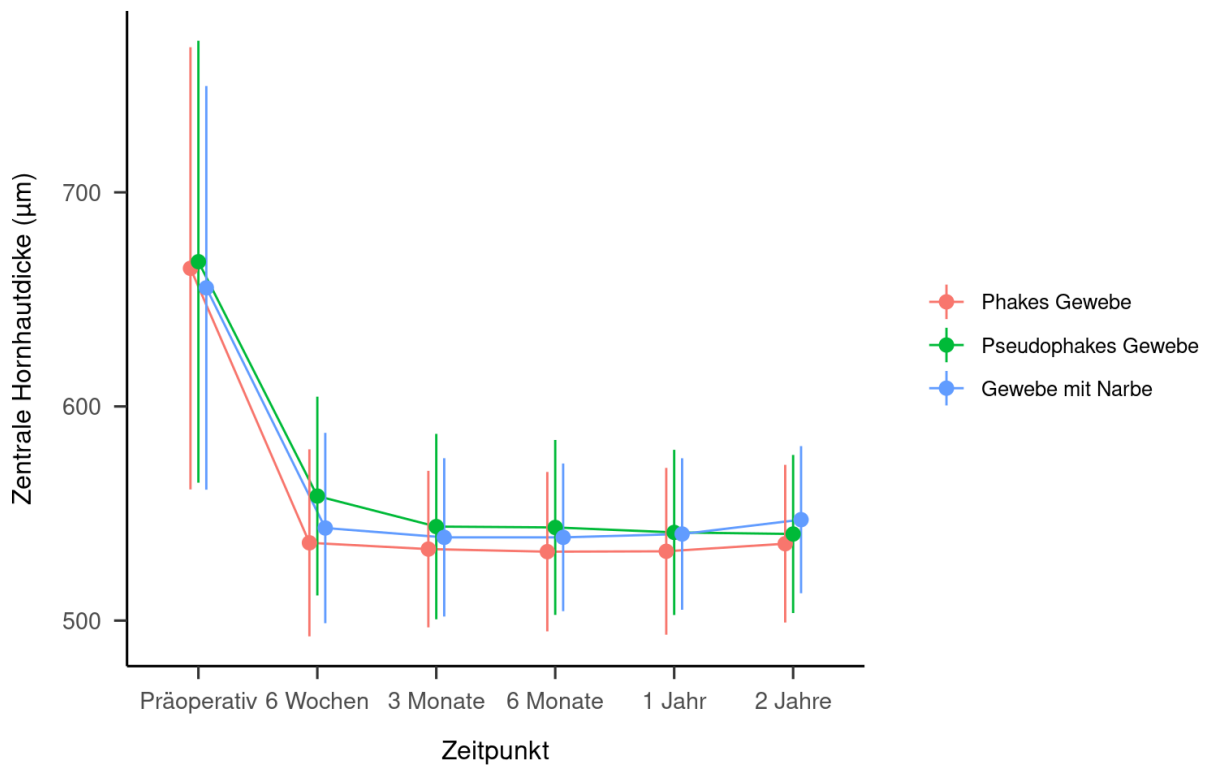


Abbildung 13: Erholung der CCT in Abhängigkeit von Gewebe und Zeit

Die Grafik zeigt den Verlauf der zentralen Hornhautdicke nach Gewebegruppen (phakes Spendergewebe = rote Linie, pseudophakes Spendergewebe = grüne Linie, stromal vernarbtes Spendergewebe = blaue Linie). Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung. In allen Gewebegruppen nahm die CCT bei der postoperativen Kontrolle nach 6 Wochen signifikant ab ($p < 0,001$). Dennoch war die CCT in der Gruppe mit pseudophakem Gewebe nach 6 Wochen signifikant höher als in den anderen Gruppen ($p = 0,003$), was auf eine längere Rekonvaleszenzzeit hindeutet. Nach 3 Monaten und bei allen weiteren Kontrollen gab es keine signifikanten Unterschiede (alle $p \geq 0,096$). Die Gewebegruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf ihre mittlere Gesamt-CCT. In der Empfängergruppe mit pseudophakem Gewebe war die Kohorte, die nach 2 Jahren kontrolliert wurde ($n = 7$), jedoch zu klein, um valide Ergebnisse zu erhalten.

Merkmal	CCT präoperativ	CCT 6 Wochen	CCT 3 Monate	CCT 6 Monate	CCT 12 Monate
Spenderalter	-	-0,09 ($p = 0,070$)	0,02 ($p = 0,667$)	-0,04 ($p = 0,501$)	-0,02 ($p = 0,655$)
Spender-ECC	-	0,02 ($p = 0,708$)	-0,04 ($p = 0,478$)	0,03 ($p = 0,614$)	0,03 ($p = 0,549$)
Kulturdauer	-	-0,02 ($p = 0,640$)	-0,04 ($p = 0,479$)	-0,02 ($p = 0,706$)	-0,01 ($p = 0,910$)
Entquellzeit	-	-0,003 ($p = 0,948$)	0,07 ($p = 0,216$)	0,06 ($p = 0,310$)	0,08 ($p = 0,142$)
Empfängeralter	0,08 ($p = 0,064$)	-0,07 ($p = 0,158$)	-0,02 ($p = 0,751$)	-0,09 ($p = 0,092$)	-0,09 ($p = 0,075$)
Präoperative VA	0,56 ($p < 0,001$)	-0,17 ($p < 0,001$)	-0,07 ($p = 0,188$)	-0,09 ($p = 0,084$)	-0,12 ($p = 0,017$)
Präoperative CCT	-	0,06 ($p = 0,216$)	0,16 ($p = 0,001$)	0,20 ($p < 0,001$)	0,17 ($p < 0,001$)

Tabelle 11: Korrelation der Kovariaten mit der zentralen Hornhautdicke zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

CCT – Zentrale Hornhautdicke, ECC – Endothelzellzahl, VA – Visus

Aufgeschlüsselt nach der Indikationsdiagnose ergab sich trotz präoperativ signifikant höherer CCT bei der BK und nach Transplantatversagen im Verlauf kein signifikanter Unterschied mehr (siehe Tabelle 12).

CCT	FED (n = 380)	BK (n = 60)	Transplantatversagen (n = 44)	p-Wert
	<u>Mittelwert ± SD</u>	<u>Mittelwert ± SD</u>	<u>Mittelwert ± SD</u>	
CCT präoperativ (µm)	643 ± 74	748 ± 161	724 ± 121	< 0,001
CCT 6 Wochen (µm)	543 ± 43	530 ± 52	531 ± 48	0,088
CCT 3 Monate (µm)	537 ± 36	526 ± 44	535 ± 39	0,202
CCT 6 Monate (µm)	536 ± 36	531 ± 46	530 ± 42	0,580
CCT 12 Monate (µm)	536 ± 37	530 ± 48	530 ± 39	0,522
CCT 24 Monate (µm)	538 ± 36	556 ± 40	528 ± 32	0,293

Tabelle 12: Entwicklung der zentralen Hornhautdicke in Abhängigkeit von der Diagnose

BK – Bullöse Keratopathie, CCT – Zentrale Hornhautdicke, FED – Fuchs'sche Endotheldystrophie, SD – Standardabweichung

4.6. Endothelzellzahl

4.6.1 Endothelzellzahl des Gesamtkollektivs

Die Endothelzellzahl nahm im Gesamtkollektiv von 2427 ± 228 Zellen/mm² (Range: 2109 – 3200 Zellen/mm²) (Spenderzellzahl) auf 1616 ± 310 Zellen/mm² (Range: 963 – 2659 Zellen/mm²) nach 6 Wochen ab. Zur jeweiligen Voruntersuchung zeigte sich darüber hinaus keine weitere signifikante Veränderung mit 1593 ± 305 Zellen/mm² (Range: 980 – 2602 Zellen/mm²) nach 3 Monaten, 1590 ± 314 Zellen/mm² (Range: 1001 – 2593 Zellen/mm²) nach 6 Monaten, 1579 ± 313 Zellen/mm² (Range: 1002 – 2603 Zellen/mm²) nach 12 Monaten bzw. 1548 ± 332 Zellen/mm² (Range: 985 – 2583 Zellen/mm²) nach 24 Monaten.

4.6.2 Endothelzellzahl der Kohorte mit phakem Spendergewebe

Die Endothelzellzahl nahm in der Kohorte mit phakem Spendergewebe von 2454 ± 240 Zellen/mm² (Range: 2109 – 3200 Zellen/mm²) (Spenderzellzahl) auf 1637 ± 307 Zellen/mm² (Range: 1025 – 2659 Zellen/mm²) nach 6 Wochen ab. Zur jeweiligen Voruntersuchung zeigte sich darüber hinaus keine weitere signifikante Veränderung mit 1618 ± 309 Zellen/mm² (Range: 1002 – 2602 Zellen/mm²) nach 3 Monaten, 1609 ± 319 Zellen/mm² (Range: 1001 – 2593 Zellen/mm²) nach 6 Monaten, 1604 ± 325 Zellen/mm² (Range: 1002 – 2603 Zellen/mm²) nach 12 Monaten bzw. 1575 ± 333 Zellen/mm² (Range: 987 – 2583 Zellen/mm²) nach 24 Monaten.

4.6.3 Endothelzellzahl der Kohorte mit pseudophakem Spendergewebe

Die Endothelzellzahl nahm in der Kohorte mit pseudophakem Spendergewebe von 2460 ± 208 Zellen/mm² (Range: 2130 – 2964 Zellen/mm²) (Spenderzellzahl) auf 1488 ± 323 Zellen/mm² (Range: 963 – 2494 Zellen/mm²) nach 6 Wochen ab. Zur jeweiligen Voruntersuchung zeigte sich darüber hinaus keine weitere signifikante Veränderung mit 1441 ± 268 Zellen/mm² (Range: 980 – 2050 Zellen/mm²) nach 3 Monaten, 1474 ± 281 Zellen/mm² (Range: 1006 – 2128 Zellen/mm²) nach 6 Monaten, 1471 ± 261 Zellen/mm² (Range: 1018 – 2044 Zellen/mm²) nach 12 Monaten bzw. 1265 ± 294 Zellen/mm² (Range: 985 – 1818 Zellen/mm²) nach 24 Monaten.

4.6.4 Endothelzellzahl der Kohorte mit stromal vernetztem Spendergewebe

Die Endothelzellzahl nahm in der Kohorte mit stromal vernetztem Spendergewebe von 2302 ± 149 Zellen/mm² (Range: 2122 – 3000 Zellen/mm²) (Spenderzellzahl) auf 1626 ± 299 Zellen/mm² (Range: 1025 – 2410 Zellen/mm²) nach 6 Wochen ab. Zur jeweiligen Voruntersuchung zeigte sich darüber hinaus keine weitere signifikante Veränderung mit 1592 ± 289 Zellen/mm² (Range: 1023 – 2221 Zellen/mm²) nach 3 Monaten, 1597 ± 304 Zellen/mm² (Range: 1039 – 2268 Zellen/mm²) nach 6 Monaten, 1560 ± 288 Zellen/mm² (Range: 1002 – 2177 Zellen/mm²) nach 12 Monaten bzw. 1549 ± 300 Zellen/mm² (Range: 1005 – 1961 Zellen/mm²) nach 24 Monaten.

4.6.5 Unterschiede der Endothelzellzahl zwischen den Kohorten

Um den Verlauf der Endothelzellzahl zu untersuchen, wurde ein gemischtes Modell berechnet. Das gemischte Modell erklärte 86,3% der Varianz ($R^2_{\text{marginal}} = 0,61$). 61% dieser Varianz konnten auf Effekte der Zeit oder der Gruppe (phakes, pseudophakes, stromal vernetztes Spendergewebe) zurückgeführt werden und nicht auf Unterschiede zwischen den Patienten ($ICC = 0,16$).

Die mittlere Spender-Endothelzellzahl lag bei 2427 ± 228 Zellen/ mm^2 . Anhand des gemischten Modells konnte gezeigt werden, dass der präoperative Wert höher war als im Mittel bei den postoperativen Folgeuntersuchungen ($b = 145,23$; 95% CI [141,09; 149,37]; $p < 0,001$).

Nach 6 Wochen war die Endothelzellzahl noch signifikant höher als bei den weiteren Folgemessungen ($b = 10,46$; 95% CI [4,86; 16,05]; $p < 0,001$). In der Zeit zwischen 3, 6, 12 und 24 Monaten Nachbeobachtung kam es zu keiner weiteren signifikanten Veränderung (alle $p \geq 0,05$).

Patienten mit phakem Spendergewebe unterschieden sich signifikant in ihrer mittleren ECC von Patienten mit pseudophakem oder stromal vernetztem Spendergewebe (kombinierter Mittelwert) ($b = 32,03$; 95% CI [15,56; 48,49]; $p < 0,001$), was darauf hindeutet, dass Patienten mit phakem Spendergewebe insgesamt höhere ECC-Werte hatten als solche mit pseudophakem oder stromal vernetztem Spendergewebe. Patienten mit pseudophakem Spendergewebe hatten weiterhin eine signifikant niedrigere ECC als solche mit stromal vernetztem Spendergewebe ($b = -52,93$; 95% CI [-93,96; -11,90]; $p = 0,011$).

Die Dynamik der Endothelzellzahl sowie des Endothelzellverlustes wird nach Kohorten aufgeschlüsselt in Tabelle 13 und Abbildung 14 dargestellt [455].

In Tabelle 14 ist weiterhin die Korrelation zwischen verschiedenen Kovariaten und der Endothelzellzahl zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dargestellt. Es ließ sich insbesondere eine negative Korrelation von Spender- und Empfängeralter und präoperativem logMAR-Visus sowie eine positive Korrelation der Spender-ECC (signifikant nach 12 Monaten) mit dem postoperativen ECC-Outcome feststellen. Auch für die Entquellzeit zeigte sich nach 3 und 6 Monaten eine knappe Signifikanz und nach 12 Monaten eine Tendenz für eine schwache positive Korrelation mit der postoperativen ECC. Zudem ergab sich für die präoperative CCT eine knappe Signifikanz für eine schwache positive Korrelation mit der postoperativen ECC nach 12 Monaten.

Merkmal	Phake Transplantate (n = 325)	Pseudophake Transplantate (n = 70)	Stromal vernarbte Transplantate (n = 89)	p-Wert
	<u>Mittelwert ± SD</u>	<u>Mittelwert ± SD</u>	<u>Mittelwert ± SD</u>	
ECC (Zellen/mm²)				
Donor-ECC	2454 ± 239	2460 ± 208	2302 ± 149	< 0,001
ECC 6 Wochen	1637 ± 307	1488 ± 323	1626 ± 299	0,008
ECC 3 Monate	1618 ± 309	1441 ± 268	1592 ± 288	0,002
ECC 6 Monate	1609 ± 319	1474 ± 281	1597 ± 304	0,028
ECC 1 Jahr	1604 ± 325	1471 ± 261	1559 ± 288	0,025
ECC 2 Jahre	1575 ± 333	1265 ± 294	1549 ± 300	0,060
ECL (%)				
ECL 6 Wochen	33,0 ± 13,7	39,9 ± 13,4	29,3 ± 12,7	< 0,001
ECL 3 Monate	33,6 ± 13,8	42,2 ± 10,2	30,7 ± 12,3	< 0,001
ECL 6 Monate	34,0 ± 14,1	40,7 ± 11,4	30,6 ± 12,9	< 0,001
ECL 1 Jahr	34,1 ± 14,2	41,1 ± 10,3	30,3 ± 12,4	0,001
ECL 2 Jahre	34,8 ± 15,2	48,4 ± 12,3	32,2 ± 12,6	0,045

Tabelle 13: Entwicklung der Endothelzellzahl und des Endothelzellverlusts in Abhängigkeit von Gewebe und Zeit

ECC – Endothelzellzahl, ECL – Endothelzellverlust, SD – Standardabweichung

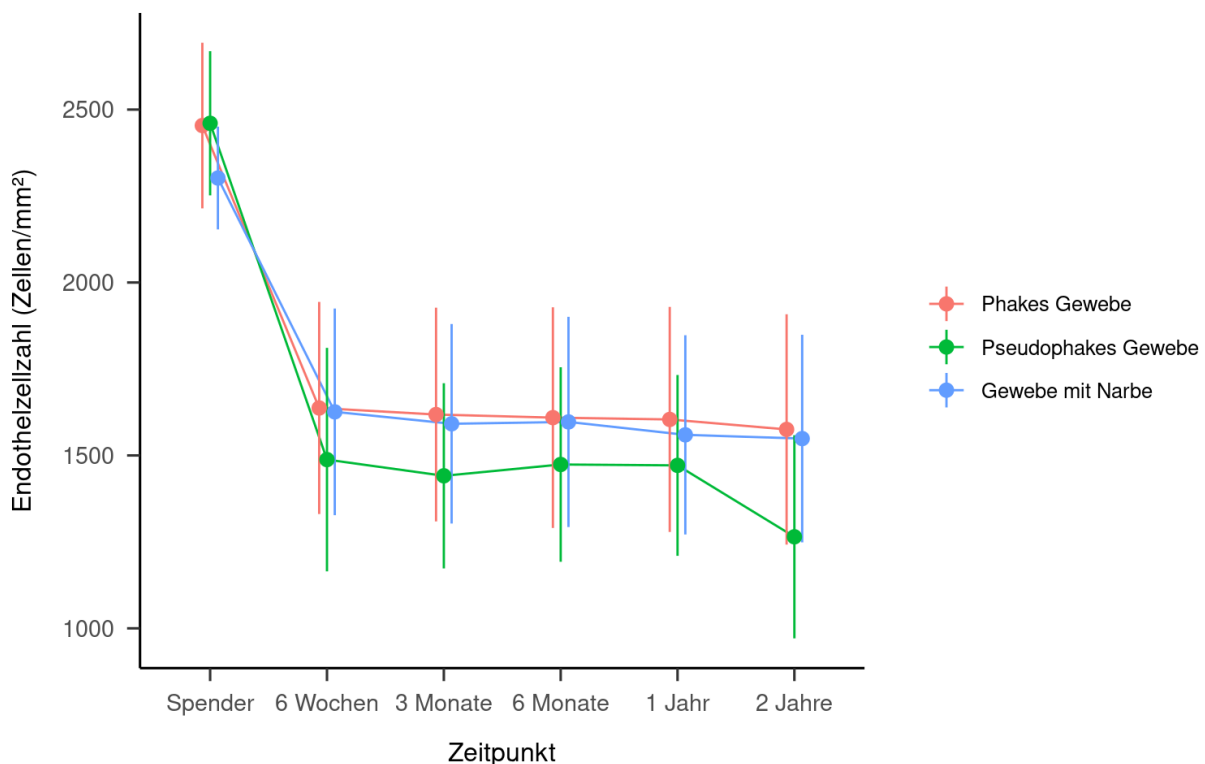


Abbildung 14: Abnahme der ECC in Abhängigkeit von Gewebe und Zeit

Dargestellt ist der Verlauf der Endothelzellzahl nach Gewebegruppen (phakes Spendergewebe = rote Linie, pseudophakes Spendergewebe = grüne Linie, stromal vernarbtes Spendergewebe = blaue Linie). Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung. In allen Gruppen sank die ECC bei der postoperativen Kontrolle nach 6 Wochen signifikant ($p < 0,001$) und war zu diesem Zeitpunkt weiterhin signifikant höher ($p < 0,001$) als bei den Nachuntersuchungen. Im weiteren Verlauf gab es keine signifikante Veränderung (alle $p \geq 0,05$). Bei Patienten mit phakem Spendergewebe war die mittlere Gesamt-ECC höher als bei Patienten mit pseudophakem oder stromal vernarbtem Spendergewebe (kombinierter Mittelwert, $p < 0,001$). Patienten mit pseudophakem Spendergewebe hatten auch eine niedrigere mittlere Gesamt-ECC als Patienten mit stromal vernarbtem Spendergewebe ($p = 0,011$). Die Gewebegruppen unterschieden sich auch signifikant in Ihrer ECC zu den jeweiligen prä- oder postoperativen Kontrollzeitpunkten (alle $p < 0,05$, außer $p = 0,06$ nach 2 Jahren). In der Empfängergruppe mit pseudophakem Gewebe war die Kohorte, die nach 2 Jahren kontrolliert wurde ($n = 7$), jedoch zu klein, um valide Ergebnisse zu erhalten.

Merkmal	Spender-ECC	ECC 6 Wochen	ECC 3 Monate	ECC 6 Monate	ECC 12 Monate
Spenderalter	-0,13 ($p = 0,004$)	-0,19 ($p < 0,001$)	-0,17 ($p = 0,002$)	-0,16 ($p = 0,002$)	-0,20 ($p < 0,001$)
Spender-ECC	-	0,09 ($p = 0,072$)	0,10 ($p = 0,057$)	0,10 ($p = 0,069$)	0,13 ($p = 0,010$)
Kulturdauer	0,07 ($p = 0,163$)	0,03 ($p = 0,640$)	0,03 ($p = 0,578$)	0,03 ($p = 0,597$)	0,05 ($p = 0,347$)
Entquellzeit	0,06 ($p = 0,201$)	0,07 ($p = 0,192$)	0,11 ($p = 0,041$)	0,11 ($p = 0,046$)	0,10 ($p = 0,058$)
Empfängeralter	-0,20 ($p < 0,001$)	-0,14 ($p = 0,006$)	-0,16 ($p = 0,003$)	-0,15 ($p = 0,004$)	-0,18 ($p < 0,001$)
Präoperative VA	-	-0,14 ($p = 0,006$)	-0,16 ($p = 0,003$)	-0,18 ($p < 0,001$)	-0,18 ($p < 0,001$)
Präoperative CCT	-	-0,08 ($p = 0,112$)	-0,09 ($p = 0,079$)	-0,09 ($p = 0,070$)	-0,11 ($p = 0,043$)

Tabelle 14: Korrelation der Kovariaten mit der Endothelzellzahl zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

CCT – Zentrale Hornhautdicke, ECC – Endothelzellzahl, VA – Visus

Ebenso zeigten sich je nach Indikationsdiagnose trotz vergleichbarer Endothelzellzahlen der Spendergewebe signifikante postoperative Unterschiede. Bis zur Kontrolle nach 1 Jahr persistierte über alle Zeitpunkte eine signifikant niedrigere Endothelzellzahl nach DMEK bei Transplantatversagen und BK als bei FED (siehe Tabelle 15).

ECC	FED (n = 380)	BK (n = 60)	Transplantatversagen (n = 44)	p-Wert
	<u>Mittelwert ± SD</u>	<u>Mittelwert ± SD</u>	<u>Mittelwert ± SD</u>	
ECC Spender (Zellen/mm ²)	2420 ± 225	2468 ± 233	2425 ± 252	0,316
ECC 6 Wochen (Zellen/mm ²)	1639 ± 303	1611 ± 340	1401 ± 265	< 0,001
ECC 3 Monate (Zellen/mm ²)	1614 ± 297	1584 ± 339	1394 ± 276	0,001
ECC 6 Monate (Zellen/mm ²)	1611 ± 305	1558 ± 364	1413 ± 291	0,004
ECC 12 Monate (Zellen/mm ²)	1600 ± 305	1561 ± 375	1383 ± 257	0,001
ECC 24 Monate (Zellen/mm ²)	1573 ± 308	1529 ± 566	1364 ± 290	0,169

Tabelle 15: Entwicklung der Endothelzellzahl in Abhängigkeit von der Diagnose

BK – Bullöse Keratopathie, ECC – Endothelzellzahl, FED – Fuchs'sche Endotheldystrophie, SD – Standardabweichung

Bei der Triple-DMEK war die Endothelzellzahl im Vergleich zur singulären DMEK sowohl präoperativ [(2465 ± 239 vs. 2403 ± 219 Zellen/mm² ($p = 0,004$)] als auch zu allen postoperativen Nachbeobachtungszeitpunkten signifikant höher [1678 ± 320 vs. 1574 ± 297 Zellen/mm² nach 6 Wochen ($p = 0,001$), 1660 ± 313 vs. 1546 ± 290 Zellen/mm² nach 3 Monaten ($p < 0,001$), 1650 ± 321 vs. 1544 ± 301 Zellen/mm² nach 6 Monaten ($p = 0,001$), 1652 ± 322 vs. 1523 ± 296 Zellen/mm² nach 12 Monaten ($p < 0,001$)]. Der relative Endothelzellverlust über 1 Jahr betrug 36,6% bei der singulären und 33,0% bei der Triple-DMEK; nach 6 Wochen ($p = 0,371$), 3 ($p = 0,855$), 6 ($p = 0,750$) und 12 Monaten ($p = 0,353$) ergab sich kein signifikanter Unterschied im Endothelzellverlust zwischen den Subgruppen.

4.7. Re-Bubbling-Rate und Transplantat-Re-Orientierung

4.7.1 Re-Bubbling-Rate und Transplantat-Re-Orientierung im Gesamtkollektiv

Insgesamt erhielten 188/484 (38,8%) Augen mindestens ein Re-Bubbling. Bei 52/484 (10,7%) Augen waren 2 oder mehrere Re-Bubbings erforderlich.

Das erste Re-Bubbling wurde hierbei im Mittel nach $10,0 \pm 11,9$ Tagen (Range: 0 bis 57 Tage), das zweite im Mittel nach $17,6 \pm 15,3$ Tagen (Range: 3 bis 95 Tage) durchgeführt.

Bei 22/484 (4,6%) Augen war eine Transplantat-Re-Orientierung erforderlich. Diese erfolgte im Mittel nach $14,2 \pm 14,1$ Tagen (Range: 1 bis 48 Tage).

4.7.2 Re-Bubbling-Rate und Transplantat-Re-Orientierung in der Kohorte mit phakem Spendergewebe

Von den Augen mit phakem Spendergewebe erhielten 125/325 (38,5%) Augen mindestens ein Re-Bubbling. Bei 31/325 (9,5%) Augen waren 2 oder mehrere Re-Bubbings erforderlich.

Das erste Re-Bubbling wurde hierbei im Mittel nach $9,6 \pm 10,7$ Tagen (Range: 0 bis 57 Tage), das zweite im Mittel nach $16,9 \pm 16,5$ Tagen (Range: 3 bis 95 Tage) durchgeführt.

Bei 14/325 (4,3%) Augen war eine Transplantat-Re-Orientierung erforderlich. Diese erfolgte im Mittel nach $10,6 \pm 12,8$ Tagen (Range: 1 bis 45 Tage).

4.7.3 Re-Bubbling-Rate und Transplantat-Re-Orientierung in der Kohorte mit pseudophakem Spendergewebe

Von den Augen mit pseudophakem Spendergewebe erhielten 29/70 (41,4%) Augen mindestens ein Re-Bubbling. Bei 11/70 (15,7%) Augen waren 2 oder mehrere Re-Bubbings erforderlich.

Das erste Re-Bubbling wurde hierbei im Mittel nach $11,2 \pm 14,9$ Tagen (Range: 1 bis 56 Tage), das zweite im Mittel nach $16,7 \pm 9,9$ Tagen (Range: 3 bis 38 Tage) durchgeführt.

Bei 7/70 (10,0%) Augen war eine Transplantat-Re-Orientierung erforderlich. Diese erfolgte im Mittel nach $21,9 \pm 14,5$ Tagen (Range: 3 bis 48 Tage).

4.7.4 Re-Bubbling-Rate und Transplantat-Re-Orientierung in der Kohorte mit stromal vernarbtem Spendergewebe

Von den Augen mit stromal vernarbtem Spendergewebe erhielten 34/89 (38,2%) Augen mindestens ein Re-Bubbling. Bei 10/89 (11,2%) Augen waren 2 oder mehrere Re-Bubbings erforderlich.

Das erste Re-Bubbling wurde hierbei im Mittel nach $10,6 \pm 13,1$ Tagen (Range: 1 bis 52 Tage), das zweite im Mittel nach $20,9 \pm 15,5$ Tagen (Range: 3 bis 60 Tage).

Bei 1/89 (1,1%) Augen war eine Transplantat-Re-Orientierung erforderlich. Diese erfolgte nach 11 Tagen.

4.7.5 Unterschiede bei Re-Bubbling-Rate und Transplantat-Re-Orientierung zwischen den Kohorten

Die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit eines Re-Bubbings war ähnlich ($p = 0,890$) und im Vergleich zu phaken weder für pseudophake (OR 1,13; 95% CI [0,66; 1,91]; $p = 0,644$) noch für stromal vernetzte Transplantatgewebe (OR 0,99; 95% CI [0,61; 1,60]; $p = 0,969$) signifikant unterschiedlich [455]. Zudem bestand bezüglich der Re-Bubbling-Rate (0 vs. 1 vs. ≥ 2) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,659$) (siehe Abbildung 15).

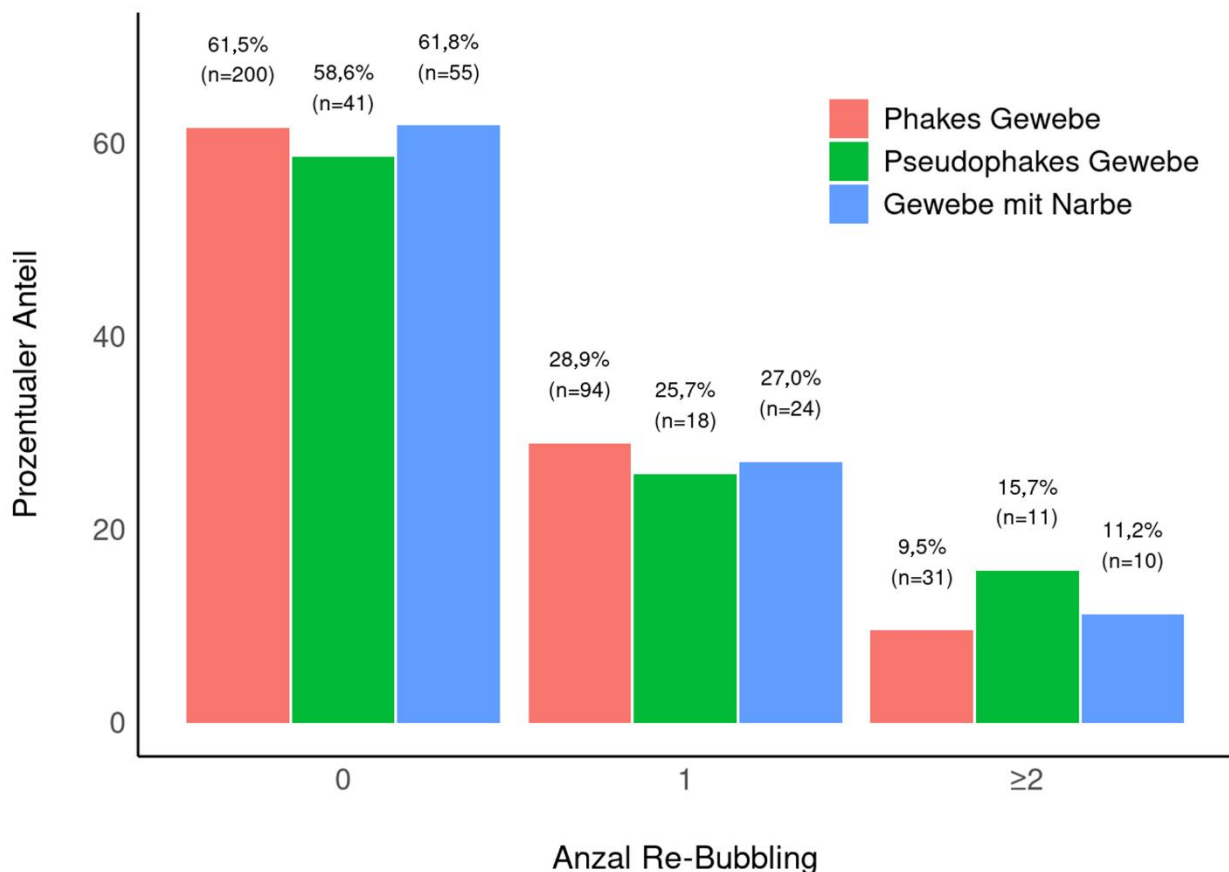


Abbildung 15: Re-Bubbling-Raten in Abhängigkeit von der Gewebeart

Von den Augen mit phakem Spendergewebe (rot) erhielten 200 Augen (61,5%) kein Re-Bubbling, 94 Augen (28,9%) mindestens 1 Re-Bubbling und 31 Augen (9,5%) mindestens 2 Re-Bubbings. Von den Augen mit pseudophakem Spendergewebe (grün) erhielten 41 Augen (58,6%) kein Re-Bubbling, 18 Augen (25,7%) mindestens 1 Re-Bubbling und 11 Augen (15,7%) mindestens 2 Re-Bubbings. Von den Augen mit stromal vernetztem Spendergewebe (blau) erhielten 55 Augen (61,8%) kein Re-Bubbling, 24 Augen (27,0%) mindestens 1 Re-Bubbling und 10 Augen (11,2%) mindestens 2 Re-Bubbings. Es bestand kein signifikanter Einfluss der Gewebeart auf die Re-Bubbling-Rate ($p = 0,659$).

Es ließ sich damit insgesamt kein signifikanter Einfluss der Gewebeart auf das Re-Bubbling-Risiko nachweisen, was auch die vergleichbaren Kaplan-Meier-Kurven zur kumulierten Überlebenszeit bis zum 1. Re-Bubbling aufzeigen (siehe Abbildung 16).

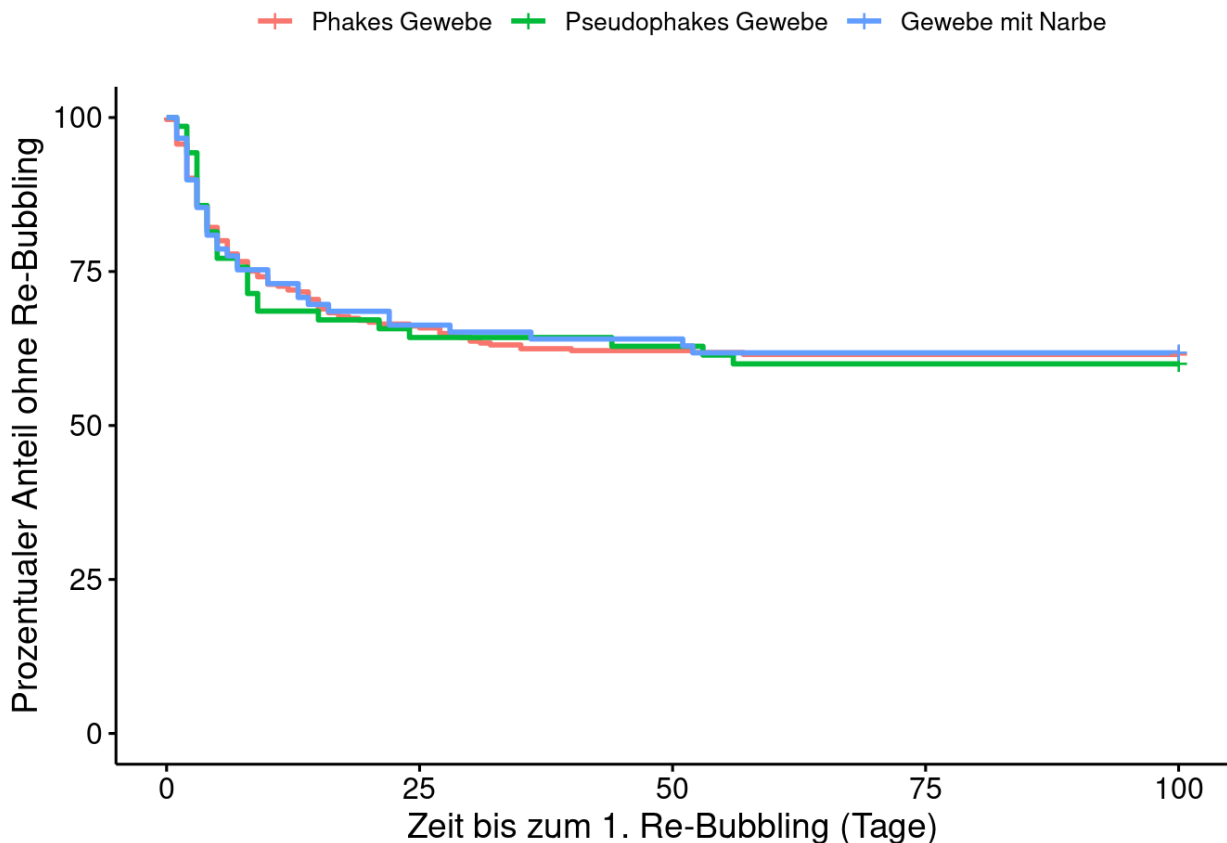


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Anteil der Transplantate ohne Re-Bubbling

Die Grafik zeigt den prozentualen Anteil der Transplantate ohne Re-Bubbling, getrennt nach Gewebegruppen (phakes Spendergewebe = rot, pseudophakes Spendergewebe = grün, stromal vernarbtetes Spendergewebe = blau). Bei den Augen mit phakem Spendergewebe kam es nach $9,6 \pm 10,7$ Tagen zum 1. Re-Bubbling, bei den Augen mit pseudophakem Spendergewebe nach $11,21 \pm 14,87$ Tagen und bei den Augen mit stromal vernarbtetem Spendergewebe nach $10,6 \pm 13,1$ Tagen. Es bestand kein signifikanter Einfluss der Gewebeart auf das Re-Bubbling-Risiko ($p = 0,890$).

Darüber hinaus fanden wir auch keinen signifikanten Einfluss der Hornhaut-Entquellzeit ($p = 0,316$), der Hornhaut-Kulturdauer ($p = 0,98$), des Spenderalters ($p = 0,468$), des Spendergeschlechts ($p = 0,904$) oder der Zellzahl des Transplantats ($p = 0,708$) auf die Re-Bubbling-Rate (0 vs. 1 vs. ≥ 2).

Das Risiko für ein Re-Bubbling veränderte sich nicht signifikant durch Entquellzeit (OR 0,96; 95% CI [0,84; 1,11]; $p = 0,592$), Kulturdauer (OR 1,00; 95% CI [0,96; 1,05]; $p = 0,974$), Spenderalter (OR 1,01; 95% CI [0,99; 1,02]; $p = 0,485$), Spendergeschlecht (OR 0,95; 95% CI [0,65; 1,39]; $p = 0,781$) oder Zellzahl des Transplantats (OR 1,00; 95% CI [1,00; 1,00]; $p = 0,406$).

Die Anzahl der Re-Bubblings ($p = 0,176$) sowie das Risiko für ein Re-Bubbling (OR 1,16 [0,80; 1,69]; $p = 0,429$) waren bei der Triple-DMEK im Vergleich zur singulären DMEK vergleichbar. Es ergab sich kein Einfluss eines oder mehrerer Re-Bubblings auf den postoperativen logMAR-Visus (alle $p > 0,1$). Allerdings zeigte sich über alle Nachkontrollzeitpunkte hinweg eine signifikant niedrigere ECC nach 1 und stärker ausgeprägt nach 2 oder mehr Re-Bubblings (siehe Tabelle 16):

ECC	kein Re-Bubbling (n = 296)	1 Re-Bubbling (n = 136)	≥ 2 Re-Bubbings (n = 52)	p-Wert
ECC Spender (Zellen/mm ²)	2434 ± 228	2416 ± 234	2415 ± 221	0,708
ECC 6 Wochen (Zellen/mm ²)	1648 ± 306	1596 ± 315	1438 ± 269	0,001
ECC 3 Monate (Zellen/mm ²)	1625 ± 302	1575 ± 306	1410 ± 264	0,001
ECC 6 Monate (Zellen/mm ²)	1625 ± 313	1555 ± 308	1443 ± 295	0,004
ECC 12 Monate (Zellen/mm ²)	1608 ± 308	1551 ± 313	1442 ± 318	0,012

Tabelle 16: Entwicklung der Endothelzellzahl in Abhängigkeit von der Re-Bubbling-Rate

ECC – Endothelzellzahl

Eine kongruente Entwicklung ergab sich postoperativ ebenso mit einer entsprechend signifikant höheren CCT nach Re-Bubbling (siehe Tabelle 17):

CCT	kein Re-Bubbling (n = 296)	1 Re-Bubbling (n = 136)	≥ 2 Re-Bubbings (n = 52)	p-Wert
CCT präoperativ (µm)	666 ± 109	657 ± 83,1	662 ± 104	0,678
CCT 6 Wochen (µm)	536 ± 45,6	547 ± 44,1	553 ± 35,0	0,014
CCT 3 Monate (µm)	531 ± 37,2	543 ± 38,3	548 ± 30,3	0,002
CCT 6 Monate (µm)	531 ± 36,6	541 ± 39,7	547 ± 29,5	0,008
CCT 12 Monate (µm)	530 ± 37,7	543 ± 39,4	546 ± 34,4	0,006

Tabelle 17: Entwicklung der zentralen Hornhautdicke in Abhängigkeit von der Re-Bubbling-Rate

CCT – Zentrale Hornhautdicke

Bezüglich einer Transplantat-Re-Orientierung war ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,03$) zu erkennen, wobei bei pseudophakem Gewebe eine Transplantat-Re-Orientierung relativ gesehen häufiger vorkam [pseudophak: 7/70 (10,0%), phak: 14/325 (4,3%), stromal vernarbt: 1/89 (1,1%)], die Odds-Ratio hierfür jedoch nicht signifikant different war [pseudophak vs. phak OR 2,49; 95% CI [0,90; 6,30]; $p = 0,078$), stromal vernarbt vs. phak (OR 0,29; 95% CI [0,01; 1,46]; $p = 0,155$)]. Darüber hinaus ergab sich kein signifikanter Einfluss der Hornhaut-Entquelltage ($p = 0,233$), der Hornhaut-Kulturdauer ($p = 0,314$), des Spenderalters ($p = 0,057$) – wobei hierbei ein Trend für ein höheres Risiko bei höherem Spenderalter zu verzeichnen war –, des Spendergeschlechts ($p > 0,999$) oder der Zellzahl des Transplantats ($p = 0,118$) auf das Vorkommen einer Transplantat-Re-Orientierung.

In den Fällen mit einer Transplantat-Re-Orientierung, welche im Mittel nach $14,2 \pm 14,1$ (Range: 1 – 48) Tagen, also zumeist vor der regulären ersten Nachkontrolle nach 6 Wochen, stattfand, bestand insbesondere initial ein Trend zum schlechteren logMAR-Visus ($0,65 \pm 0,40$ vs. $0,38 \pm 0,28$; $p = 0,082$ nach 6 Wochen; $0,50 \pm 0,46$ vs. $0,27 \pm 0,23$; $p = 0,173$ nach 3 Monaten; $0,37 \pm 0,39$ vs. $0,23 \pm 0,22$; $p = 0,341$ nach 6 Monaten und $0,42 \pm 0,51$ vs. $0,21 \pm 0,22$; $p = 0,323$ nach 12 Monaten).

Dennoch ergab sich kein Einfluss einer Transplantat-Re-Orientierung auf die zentrale Hornhautpachymetrie (alle $p > 0,5$).

Trotz präoperativ signifikant niedrigerer Endothelzellzahl in der Gruppe mit notwendiger Transplantat-Re-Orientierung [2351 ± 121 vs. 2430 ± 232 Zellen/ mm^2 ($p = 0,008$)] zeigte sich im weiteren Verlauf kein signifikanter Unterschied in der Endothelzellzahl mehr (alle $p > 0,5$) mit zuletzt 1604 ± 413 vs. 1578 ± 312 Zellen/ mm^2 ($p = 0,876$) nach 1 Jahr. Die präoperativ geringere Endothelzellichte der später malrotierten Transplantate stellte aber keinen Risikofaktor hierfür dar (OR 1,0; 95% CI [1,0; 1,0]; $p = 0,118$).

Weiterhin waren das Risiko eines Re-Bubblings (OR 2,87; 95% CI [1,19; 7,40]; $p = 0,019$) sowie die Re-Bubbling-Rate (OR für ≥ 2 Re-Bubblings 4,69; 95% CI [1,45; 14,4]; $p = 0,011$) erhöht.

Ebenso zeigte sich ein deutlich höheres Risiko für eine Re-Keratoplastik nach Transplantat-Re-Orientierung (OR 17,2; 95% CI [6,68; 44,5]; $p < 0,001$).

4.8. Transplantatüberleben und Re-Operations-Rate

4.8.1 Transplantatüberleben und Re-Operations-Rate im Gesamtkollektiv

Ein Transplantatversagen trat bei 36/484 (7,4%) Fällen auf, was demzufolge eine Transplantatüberlebensrate von 92,6% innerhalb von 2 Jahren bedeutet.

Ein primäres Transplantatversagen ereignete sich bei 21/36 (58,3%) Augen, ein sekundäres Transplantatversagen bei 15/36 (41,7%) Augen.

Insgesamt sollten 33/484 (6,8%) Augen eine Re-DMEK und 3/484 (0,6%) Augen eine perforierende Keratoplastik erhalten. 2/33 Re-DMEKs und 1/3 perforierenden Keratoplastiken wurden jedoch durch die Patienten abgesagt oder sind bisher noch nicht erfolgt. Keines der Augen mit Indikation zur perforierenden Keratoplastik wurde zuvor einer Re-DMEK unterzogen.

Bei 1 Auge wurde darüber hinaus trotz suffizientem Transplantat die Indikation zur perforierenden Keratoplastik aufgrund von Stromnarben gestellt. Dies floss nicht in die Berechnung zu Transplantatversagen und Re-Operations-Rate ein.

26 von 33 (78,8%) Augen mit indizierter Re-DMEK erhielten zuvor mindestens 1 Re-Bubbling und 11 der 33 (33,3%) indizierten Re-DMEKs eine Transplantat-Re-Orientierung.

Die Re-Operation (DMEK oder PKP) aufgrund eines Transplantatversagens wurde im Mittel nach $131,6 \pm 167,3$ Tagen (Range: 15 bis 905 Tage) indiziert.

4.8.2 Transplantatüberleben und Re-Operations-Rate in der Kohorte mit phakem

Spendergewebe

Ein Transplantatversagen trat bei 21/325 (6,5%) Fällen auf, was demzufolge eine Transplantatüberlebensrate von 93,5% innerhalb von 2 Jahren bedeutet.

Ein primäres Transplantatversagen ereignete sich bei 15/21 (71,4%) Augen, ein sekundäres Transplantatversagen bei 6/21 (28,6%) Augen.

Insgesamt sollten 19/325 (5,9%) Augen eine Re-DMEK und 2/325 (0,6%) Augen eine perforierende Keratoplastik erhalten. 2/19 Re-DMEKs und 1/2 perforierenden Keratoplastiken wurden jedoch durch die Patienten abgesagt oder sind bisher noch nicht erfolgt. Keines der Augen mit perforierender Keratoplastik hatte zuvor eine Re-DMEK.

16 von 19 (84,4%) Augen mit indizierter Re-DMEK erhielten zuvor mindestens 1 Re-Bubbling und 9 der 19 (47,4%) indizierten Re-DMEKs eine Transplantat-Re-Orientierung.

Die Re-Operation (DMEK oder PKP) aufgrund eines Transplantatversagens wurde im Mittel nach $130,8 \pm 198,7$ Tagen (Range: 15 bis 905 Tage) indiziert.

4.8.3 Transplantatüberleben und Re-Operations-Rate in der Kohorte mit pseudophakem Spendergewebe

Ein Transplantatversagen trat bei 12/70 (17,1%) Fällen auf, was demzufolge eine Transplantatüberlebensrate von 82,9% innerhalb von 2 Jahren bedeutet.

Ein primäres Transplantatversagen ereignete sich bei 4/12 (33,3%) Augen, ein sekundäres Transplantatversagen bei 8/12 (66,7%) Augen.

Insgesamt erhielten 12/70 (17,1%) Augen eine Re-DMEK und keines der Augen eine perforierende Keratoplastik.

8 von 12 (66,7%) Augen mit indizierter Re-DMEK erhielten zuvor mindestens 1 Re-Bubbling und 2 der 12 (16,7%) indizierten Re-DMEKs eine Transplantat-Re-Orientierung.

Die Re-Operation (DMEK oder PKP) aufgrund eines Transplantatversagens wurde im Mittel nach $133,3 \pm 112,9$ Tagen (Range: 16 bis 344 Tage) indiziert.

4.8.4 Transplantatüberleben und Re-Operations-Rate in der Kohorte mit stromal vernarbtem Spendergewebe

Ein Transplantatversagen trat bei 3/89 (3,4%) Fällen auf, was demzufolge eine Transplantatüberlebensrate von 96,6% innerhalb von 2 Jahren bedeutet.

Ein primäres Transplantatversagen ereignete sich bei 2/89 (2,3%) Augen, ein sekundäres Transplantatversagen bei 1/89 (1,1%) Augen.

Insgesamt sollten 2/89 (2,3%) Augen eine Re-DMEK und 1/89 (1,1%) Augen eine perforierende Keratoplastik erhalten. Die perforierende Keratoplastik wurde jedoch durch den Patienten abgesagt bzw. ist bisher noch nicht erfolgt.

Bei 1 Auge wurde darüber hinaus trotz suffizientem Transplantat die Indikation zur perforierenden Keratoplastik aufgrund von Stromanarben gestellt. Dies floss nicht in die Berechnung zu Transplantatversagen und Re-Operations-Rate ein.

2 von 2 (100%) Augen mit indizierter Re-DMEK erhielten zuvor mindestens 1 Re-Bubbling und keines eine Transplantat-Re-Orientierung.

Die Re-Operation (DMEK oder PKP) aufgrund eines Transplantatversagens wurde im Mittel nach $130,7 \pm 91,5$ Tagen (Range: 33 bis 253 Tage) indiziert.

4.8.5 Unterschiede bei Transplantatüberleben und Re-Operations-Rate zwischen den Kohorten

Bezüglich des Risikos für eine Re-Keratoplastik bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,002$). Das Risiko für ein Re-Keratoplastik war im Vergleich zu phaken Transplantaten für pseudophake (OR 3,00; 95% CI [1,35; 6,39]; $p = 0,008$) erhöht, jedoch für stromal vernarbte Transplantatgewebe (OR 0,53; 95% CI [0,12; 1,61]; $p = 0,290$) nicht signifikant unterschiedlich [455].

Darüber hinaus war das Risiko für eine Re-Keratoplastik bei der Triple-DMEK im Vergleich zur DMEK bei bereits pseudophaken Patienten signifikant niedriger (OR 0,37 [0,15; 0,82]; $p = 0,014$).

Auch bei höherem Spenderalter bestand ein leicht erhöhtes Risiko für eine Re-Keratoplastik (OR 1,05 [1,01; 1,09]; $p = 0,007$), kongruent zu dem höheren Alter pseudophaker im Vergleich zu dem phaker Spender in unserer Kohorte.

Das Risiko für eine Re-Keratoplastik veränderte sich nicht signifikant durch Entquellzeit (OR 0,92; 95% CI [0,72; 1,17]; $p = 0,491$), Kulturdauer (OR 0,98; 95% CI [0,90; 1,06]; $p = 0,587$), Spendergeschlecht (OR 0,65; 95% CI [0,33; 1,31]; $p = 0,228$) oder Zellzahl des Transplantats (OR 1,00; 95% CI [1,00; 1,00]; $p = 0,240$).

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das kumulative Transplantatüberleben (Zeit bis zur Indikation einer Re-Operation) in Abhängigkeit von Zeit und Gewebegruppe (siehe Abbildung 17) [455].

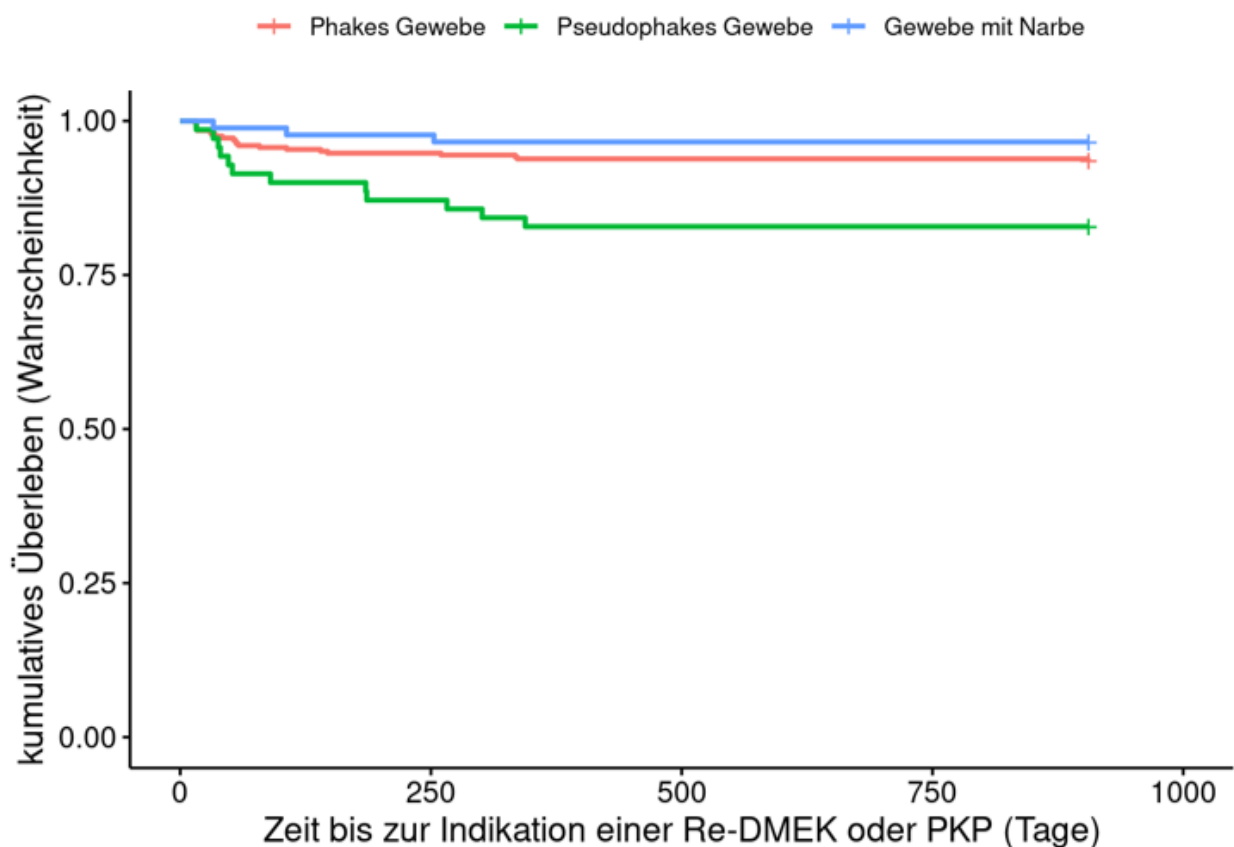


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur kumulierten Überlebenszeit

Die Grafik zeigt das Transplantatüberleben bis zur Indikation einer Re-Keratoplastik (DMEK oder PKP), getrennt nach Gewebegruppen (phakes Spendergewebe = rot, pseudophakes Spendergewebe = grün, stromal vernarbtes Spendergewebe = blau). Bei den Augen mit phakem Spendergewebe wurde nach $130,8 \pm 198,7$ Tagen eine Re-Keratoplastik indiziert, bei den Augen mit pseudophakem Spendergewebe nach $133,3 \pm 112,9$ Tagen und bei den Augen mit stromal vernarbtem Spendergewebe nach $130,7 \pm 91,5$ Tagen. Das Risiko für ein Re-Keratoplastik war im Vergleich zu phaken Transplantaten für pseudophake (OR 3,00; 95% CI [1,35; 6,39]; $p = 0,008$) erhöht, jedoch für stromal vernarbte Transplantatgewebe (OR 0,53; 95% CI [0,12; 1,61]; $p = 0,290$) nicht signifikant unterschiedlich. In der Empfängergruppe mit pseudophakem Gewebe ist die Kohorte, welche nach 2 Jahren kontrolliert wurde mit $n = 7$ jedoch zu gering, um valide Ergebnisse zu erhalten.

4.9. Einfluss des Operateurs

Bezogen auf die Gewebearten gab es keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Operationen auf die 5 Operateure ($p = 0,966$). Insgesamt stellt der Faktor des Chirurgen keinen Confounder bei der Auswertung dar.

4.9.1 Einfluss des Operateurs auf die Transplantatpräparation

Operateur 1 berichtete bei der Präparation der Lamellen häufiger und Operateur 3 seltener eine Adhärenz als die restlichen Chirurgen (19/117 (16,2%) vs. 12/103 (11,7%) vs. 3/103 (2,9%) vs. 6/52 (11,5%) vs. 10/109 (9,2%), $p = 0,027$). Hinsichtlich der Häufigkeit eines Transplantateinrisses gab es allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen den Operateuren ($p = 0,578$).

Operateur 3 berichtete signifikant häufiger über eine einwandfreie Präparation als die anderen Chirurgen (93/117 (79,5%) vs. 87/103 (84,5%) vs. 97/103 (94,2%) vs. 46/52 (88,5%) vs. 95/109 (87,2%), $p = 0,034$).

4.9.2 Einfluss des Operateurs auf die Transplantatimplantation

Die Transplantatimplantation gestaltete sich vergleichbar häufig als gänzlich komplikationslos ($p = 0,106$). Operateur 3 berichtete allerdings signifikant seltener einen unauffälligen Operationsverlauf mit hoher Sicherheit der anatomisch korrekten Transplantatpositionierung ohne direkt postoperativ persistierende Komplikationen als die anderen Chirurgen (106/117 (90,6%) vs. 94/103 (91,3%) vs. 81/103 (78,6%) vs. 48/52 (92,3%) vs. 92/109 (84,4%), $p = 0,023$).

4.9.3 Einfluss des Operateurs auf das postoperative Outcome

Bei vergleichbarem präoperativem Visus (logMAR-VA: $0,73 \pm 0,48$ vs. $0,84 \pm 0,51$ vs. $0,76 \pm 0,45$ vs. $0,74 \pm 0,46$ vs. $0,73 \pm 0,43$; $p = 0,449$) ergab sich eine ähnliche Visusbesserung ohne signifikante Unterschiede (logMAR-VA: $0,34 \pm 0,28$ vs. $0,41 \pm 0,27$ vs. $0,39 \pm 0,32$ vs. $0,40 \pm 0,24$ vs. $0,40 \pm 0,28$; $p = 0,406$ nach 6 Wochen, logMAR-VA: $0,24 \pm 0,23$ vs. $0,27 \pm 0,23$ vs. $0,29 \pm 0,29$ vs. $0,31 \pm 0,20$ vs. $0,29 \pm 0,22$; $p = 0,388$ nach 3 Monaten, logMAR-VA: $0,18 \pm 0,21$ vs. $0,23 \pm 0,21$ vs. $0,24 \pm 0,26$ vs. $0,27 \pm 0,20$ vs. $0,26 \pm 0,23$; $p = 0,148$ nach 6 Monaten und logMAR-VA: $0,16 \pm 0,20$ vs. $0,23 \pm 0,25$ vs. $0,22 \pm 0,26$ vs. $0,25 \pm 0,20$ vs. $0,24 \pm 0,22$; $p = 0,087$ nach 12 Monaten)

Die besten Ergebnisse erzielten im Durchschnitt die Augen, welche von Chirurg 1 (erfahrenster Operateur) operiert worden waren, die schlechtesten durchschnittlichen Visusergebnisse sahen wir bei Chirurg 5.

Bei präoperativ vergleichbaren Spender-Endothelzellzahlen (in Zellen/mm²) (2480 ± 259 vs. 2405 ± 209 vs. 2408 ± 214 vs. 2417 ± 241 vs. 2414 ± 213 ; $p = 0,082$) ergaben sich auch postoperativ zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten der jeweiligen Operateure (1627 ± 324 vs. 1654 ± 310 vs. 1618 ± 312 vs. 1609 ± 294 vs. 1572 ± 303 ; $p = 0,547$ nach 6 Wochen; 1602 ± 323 vs. 1629 ± 295 vs. 1596 ± 309 vs. 1592 ± 295 vs. 1553 ± 300 ; $p = 0,640$ nach 3

Monaten; 1607 ± 322 vs. 1614 ± 305 vs. 1601 ± 333 vs. 1597 ± 312 vs. 1541 ± 299 ; $p = 0,576$ nach 6 Monaten; 1602 ± 329 vs. 1594 ± 310 vs. 1598 ± 322 vs. 1573 ± 277 vs. 1527 ± 310 ; $p = 0,511$ nach 1 Jahr).

Darüber hinaus war auch die Hornhautdicke (in μm) zwischen den einzelnen Gruppen sowohl prä- (665 ± 104 vs. 671 ± 108 vs. 674 ± 110 vs. 651 ± 101 vs. 650 ± 84 ; $p = 0,340$) als auch postoperativ zu allen Zeitpunkten vergleichbar (549 ± 47 vs. 532 ± 45 vs. 537 ± 39 vs. 538 ± 41 vs. 544 ± 47 ; $p = 0,101$ nach 6 Wochen; 537 ± 38 vs. 528 ± 35 vs. 538 ± 39 vs. 531 ± 37 vs. 541 ± 39 ; $p = 0,159$ nach 3 Monaten; 535 ± 36 vs. 529 ± 37 vs. 540 ± 34 vs. 529 ± 37 vs. 539 ± 41 ; $p = 0,207$ nach 6 Monaten; 536 ± 36 vs. 528 ± 37 vs. 539 ± 38 vs. 532 ± 38 vs. 538 ± 43 ; $p = 0,335$ nach 1 Jahr).

Für die Re-Bubbling-Rate bestand allerdings ein signifikanter Unterschied zwischen den 5 Operateuren ($p < 0,001$). Nach DMEK durch Operateur 4 benötigten lediglich 11/52 (21,2%) Augen 1 Re-Bubbling und 1/52 (1,9%) Augen ≥ 2 Re-Bubbings, nach DMEK durch Operateur 3 benötigten 42/103 (40,8%) 1 Re-Bubbling und 17/103 (16,5%) Augen ≥ 2 Re-Bubbings.

Ein signifikanter Einfluss auf das Risiko für eine Re-DMEK bestand allerdings nicht durch die unterschiedlichen Operateure ($p = 0,300$).

5. Diskussion

5.1. Spenderfaktoren und Patientenkohorte

Unsere Patientenkohorte entspricht in ihren wichtigsten Charakteristika dem klassischen Kollektiv bei DMEK-Operationen [108,127,331,379].

Die häufigste Indikation war die FED mit 78,5% (n = 380), gefolgt von der BK mit 12,4% (n = 60) und der Re-DMEK mit 9,1 % (n = 44). Es waren mehr Frauen als Männer (W : M = 288 : 196) und eher ältere Menschen (mittleres Empfängeralter $72,0 \pm 10,0$ Jahre) betroffen. Die häufigste Operationsmodalität war die singuläre DMEK (Single-DMEK : Triple-DMEK = 299 : 185).

Diagnose zur DMEK-Indikation

Im Vergleich zu anderen Studien weist diese Kohorte mit 12,4% [455] eine recht hohe Rate von Patienten mit bullöser Keratopathie (Schlögl et al. 2016: 1%, Rodríguez-Calvo-de-Mora et al. 2015: 6,4%, Baydoun et al. 2015: 8,8%, Oellerich et al. 2017: 16,8%, Monnereau et al. 2014: 31,8%) auf. Da eine Exklusion von Patienten mit bestimmten Merkmalen, wie beispielsweise bei Oellerich et al. oder Monnereau et al., zur statistischen Analyse der Ergebnisparameter aufgrund der verhältnismäßig kleinen Kohorte nicht möglich war, ist eine negative Beeinflussung durch diesen Umstand zu bedenken.

Postoperativ können durch die Indikationsdiagnose einer bullösen Keratopathie sowohl der zu erreichende Visus [182,195,323,338], als auch der Endothelzellverlust [26,338] und die zentrale Hornhautdicke [338] negativ beeinflusst sein.

Bezogen auf den Visus ist bei bullöser Keratopathie ein schnellerer Endothelzellverlust zu verzeichnen, wobei durch das deutlichere Stromaödem eine visuell relevante subepitheliale Fibrose und Desorganisation der stromalen Kollagenstruktur entstehen kann [125,255,307,402].

Ebenso kommt es bei der BK häufiger zur Ausbildung von Limbusstammzellinsuffizienz und Neovaskularisationen der Hornhaut [330,459] mit dadurch höherem Abstoßungsrisiko [265].

Unsere Gruppen unterschieden sich jedoch nicht in der Rate der Operationsdiagnosen ($p = 0,939$). Oben genannte Effekte durch die Diagnosesubgruppe ließen sich aber teilweise bestätigen.

Bis zu einem Jahr postoperativ ließen sich signifikante Visusunterschiede beobachten (alle $p < 0,001$), wobei auch nach 1 Jahr in der Gruppe nach DMEK bei FED mit $0,19 \pm 0,20$ (vs. $0,37 \pm 0,35$ bei BK vs. $0,29 \pm 0,29$ bei Transplantatversagen) der beste logMAR-Visus erzielt wurde.

Bezogen auf die zentrale Hornhautdicke konnte jedoch kein Effekt der Diagnose auf die postoperative Entwicklung dargestellt werden, lediglich präoperativ war bei BK ($748 \pm 161 \mu\text{m}$) und Transplantatversagen ($724 \pm 121 \mu\text{m}$) die Hornhaut signifikant dekompensierter als bei FED ($643 \pm 73,7 \mu\text{m}$) ($p < 0,001$).

Trotz vergleichbarer Endothelzellzahlen der Spendergewebe ließ sich postoperativ eine über alle Zeitpunkte persistierende, signifikant niedrigere Endothelzellzahl nach DMEK bei Transplantatversagen und BK als bei FED darstellen (siehe Tabelle 15).

Spenderalter

Bezogen auf das Spenderalter müssen in jedem Fall die Vor- und Nachteile der Transplantate jüngerer und älterer Spender gegeneinander abgewogen werden. Transplantate jüngerer Spender können zwar eine höhere Endothelzellzahl aufweisen, erschweren allerdings die Präparation und Implantation, wohingegen die höhere Rigidität der Transplantatlamellen älterer Spender die korrekte Orientierung erschweren kann (siehe 2.5.1.1) [165,193,238,355,412].

Auch in unserer Kohorte korreliert das Spenderalter negativ mit der Endothelzellzahl, sowohl präoperativ als auch zu allen postoperativen Nachkontrollen (siehe 4.6.5, Tabelle 14).

Die verhältnismäßig niedrigere Endothelzellzahl bei höherem Spenderalter ist nicht nur durch ein direktes Trauma, sondern auch durch eine physiologische Abnahme der Zellzahl zu erklären [42,52,219].

Diese Tatsache wirkt sich ebenso als Bias auf unsere Analyse aus, da das Spenderalter in der Empfängergruppe pseudophaker Gewebe signifikant höher ist als in den Vergleichsgruppen ($p < 0,001$). Es ist also nicht allein durch das Trauma der Kataraktoperation, sondern zusätzlich auch durch das Spenderalter von einer reduzierten ECC auszugehen.

Diese Konstellation ist jedoch in ähnlichen Studien ebenso aufzufinden [246,379], sodass die Ergebnisse vergleichbar bleiben.

Ebenso betrifft dieser Punkt das gehäufte Auftreten von Adhärenzen (OR 1,03; 95% CI [1,00; 1,07]; $p = 0,036$) und Einrissen (OR 1,07; 95% CI [1,02; 1,12]; $p = 0,008$) bei der Präparation des Gewebes älterer Spender.

Zwar ergibt unsere Analyse ein erhöhtes Risiko für eine komplizierte Präparation bei älteren Spendern, jedoch könnte dies ebenso mit der erhöhten Prävalenz einer Pseudophakie bei höherem Spenderalter einhergehen, wodurch eine Assoziation von Spenderalter und pseudophakem Gewebestatus stattfindet.

Weiterhin wiesen Kruse et al. nach, dass auch die noch sehr dünnen Lamellen jüngerer Spender deutliche Präparationsschwierigkeiten und Einrisse bedingen können [238].

Unsere Analyse ergab keine Korrelation des Spenderalters mit Schwierigkeiten bei der Implantation (alle $p > 0,1$).

In dieser Kohorte korrelierte außerdem das Spenderalter positiv mit dem logMAR-Visus zu allen postoperativen Untersuchungszeitpunkten (siehe 4.4.5, Tabelle 8).

Andere Studien zeigten diesbezüglich keine Signifikanz, sodass dieser Punkt weiterer Evaluation bedarf [378,379].

Denkbar wären Bias durch die Gewebezuteilung. So sehen wir, dass Gewebe älterer Spender eher ältere Empfänger findet. Es ist also möglich, dass sich hier die Signifikanz für einen schlechteren Visus bei älteren Empfängern abbildet.

Bei Rodríguez-Calvo-de-Mora et al. fand sich eine Assoziation eines jüngeren Spenderalters mit einer höherer Dehiszenz- bzw. Re-Bubbling-Rate [364]. Schaub et al. und Lapp et al. konnten diesbezüglich allerdings keinen signifikanten Zusammenhang [246,379] feststellen bzw. sogar einen inversen mit höherer Re-Bubbling-Rate bei höherem Spenderalter, auch ohne Signifikanz [378].

Unsere Analyse ergibt keine Assoziation von Spenderalter und dem Risiko eines Re-Bubbings ($p = 0,485$) bzw. der Re-Bubbling-Häufigkeit ($p = 0,468$).

Bei höherem Spenderalter bestand in dieser Studie ein erhöhtes Risiko für eine Re-Keratoplastik (OR 1,05 [1,01; 1,09]; $p = 0,007$). Das Re-Keratoplastik-Risiko veränderte sich aber nicht signifikant durch die Zellzahl des Transplantats ($p = 0,24$).

Darüber hinaus waren pseudophake Spender in unserer Kohorte signifikant älter als in den Vergleichsgruppen, was Bias bedingen könnte.

Es ist davon auszugehen, dass das schlechtere Transplantatüberleben durch die erschwerte Präparation der entsprechenden Transplantate bedingt ist, denn die Analyse zeigt, dass sowohl die Gewebe älterer ($p = 0,036$ bzw. $p = 0,008$) als auch jene pseudophaker Spender ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,001$) mit vermehrten Adhärenzen und damit Einrissen bei der Präparation einhergehen.

Empfängeralter

Weiterhin kann auch das Empfängeralter einen negativen Einfluss auf das Outcome der DMEK haben. Sowohl eine Beeinträchtigung von Visus als auch der ECC sind möglich [182,338].

Die Patienten dieser Studie sind jedoch bezüglich ihres mittleren Alters mit anderen Kohorten vergleichbar (Ham et al.: 67 ± 13 Jahre, Schlögl et al.: 66 ± 9 Jahre, Baydoun et al.: 68 ± 13 Jahre, Oellerich et al.: $69,8 \pm 11,0$ Jahre, Rodríguez-Calvo-de-Mora et al.: 68 ± 12 Jahre).

Eine signifikante positive Korrelation von Empfängeralter und logMAR-Visus bzw. eine signifikante negative Korrelation von Empfängeralter und Endothelzellzahl ließ sich auch bei uns über alle Nachbeobachtungszeitpunkte feststellen.

Es wären allerdings auch Bias durch die Gewebebeuteilung möglich. So wurde Gewebe älterer Spender eher an ältere Empfänger vergeben. Es ist also möglich, dass sich hier die Signifikanz für eine geringere Endothelzellzahl bei älteren Spendern abbildet.

Dies spiegelt sich auch darin wider, dass das Alter der Empfänger pseudophaken Gewebes signifikant höher war als jenes der anderen Gruppen ($p = 0,02$)

Zuletzt scheinen auch höhere Dehiszenzraten [323] bei höherem Empfängeralter sowie, zumindest bei perforierender Keratoplastik, ein höheres Abstoßungsrisiko bei jüngeren Empfängern [265] aufzutreten, wobei das Transplantatüberleben bei älteren Empfängern insgesamt reduziert zu sein scheint [1,124].

Unsere Analyse ergab keinen signifikanten Einfluss des Empfängeralters auf das Re-Bubbling-Risiko ($p = 0,192$), die Re-Bubbling-Rate ($p = 0,376$) oder das Re-Keratoplastik-Risiko ($p = 0,104$)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Subgruppen dieser Studie zwar hinsichtlich des Spender- und Empfängeralters heterogen waren, diese Konstellation aber mit anderen Arbeiten vergleichbar ist.

5.2. Transplantatpräparation

Die Präparation des Gewebes im Vorfeld der Transplantation ist einer der kritischsten Punkte der DMEK. Da dieser Schritt zumeist unmittelbar vor der Implantation stattfindet [238] und seltener vorpräpariertes Gewebe (LaMEK) genutzt wird, haben Komplikationen wie längere Vorbereitungs- und Transplantationszeiten oder Gewebeschäden sowie ein Präparationsversagen (in 2% der Fälle nach Schlötzer-Schrehardt *et al.*, 2013), direkte Konsequenzen für den Patienten. So kann das Outcome der DMEK durch einen Endothelzellverlust oder ein primäres Transplantatversagen beeinträchtigt sein oder sogar ein Operationsabbruch notwendig werden. Dies macht eine sichere Transplantatpräparation im Vorfeld unabdingbar.

Da pseudophake Gewebe aufgrund von Adhärenzen im ehemaligen Tunnel- oder Parazentesebereich anfälliger für derartige Präparationsschwierigkeiten sein können, werden häufig phake Gewebe bevorzugt [340,379].

Um Faktoren zu identifizieren, die mit einer hohen Transplantatqualität einhergehen, wurden bisher diverse Studien zu Spendermerkmalen durchgeführt [165,192,193,246,378,379].

Es finden sich jedoch lediglich 3 Studien zur Verwendung pseudophaker Spenderhornhäute, wobei hier der Fokus auf dem postoperativen funktionellen Ergebnis liegt. Die Handhabbarkeit solcher Gewebe bei Präparation und Implantation wurde nur bedingt untersucht [246,340,379]. Zudem wurde bisher der nicht Kataraktoperation-assoziierten Gewebevernarbung keine Bedeutung beigemessen, wobei auch derartige Gewebe unbeliebt sind [379].

Zwar erfolgte die Präparation in dieser Kohorte mit der Liquid-Bubble-Technik und nicht wie bei Lapp *et al.* und Schaub *et al.* mittels manueller Dissektion und Peeling, es konnte aber vorab gezeigt werden, dass dies keinen signifikant unterschiedlichen Einfluss auf das postoperative funktionelle Ergebnis (BCVA, ECC, CCT, Transplantatüberleben und Re-DMEK-Rate) hat [356] und eine ebenso sichere Transplantatpräparation gewährleistet [436].

Relativ betrachtet wurden bei pseudophaken Transplantaten mehr Adhärenzen (40,0% vs. 4,6% vs. 7,9%; $p < 0,001$) und auch Einrisse (20,0% vs. 2,5% vs. 2,3%; $p < 0,001$) bei der Präparation als bei phaken oder stromal vernarbten Geweben beobachtet, wohingegen kein signifikanter Unterschied zwischen der Kohorte mit stromal vernarbtem und der mit phakem Gewebe bestand ($p = 0,246$ bzw. $p = 0,962$).

Adhärenzen bei der Präparation hatten jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Endpunkte logMAR-Visus, ECC, CCT, Re-Bubbling- und Re-Keratoplastik-Risiko.

Einrisse bei der Präparation hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Endpunkte ECC und CCT.

Für den logMAR-Visus zeigte sich nach Transplantateinrisen eine verzögerte Erholung mit einem initial nach 6 Wochen (OR 4,96; 95% CI [1,32; 18,60]; $p = 0,018$) schlechterem Outcome. Ab der Verlaufskontrolle nach 3 Monaten bestand kein signifikanter Unterschied mehr.

Darüber hinaus ergab sich eine Tendenz für ein erhöhtes Re-Bubbling-Risiko nach Einrissen bei der Präparation (OR 1,92; 95% CI [0,83; 4,50]; $p = 0,125$), jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die OR für eine Re-Keratoplastik im Verlauf zeigte sich hingegen signifikant erhöht (OR 3,69; 95% CI [1,14; 10,0]; $p = 0,032$).

Im Gegensatz zu Schaub et al. (pseudophake Spendergewebe: 8,9%, phake Spendergewebe: 6,6%) konnte in der rezenten Studienkohorte ein deutlicher und signifikanter Unterschied im Auftreten von Transplantateinrissen zwischen den Gewebegruppen festgestellt werden. Dies ist wohl zum größten Teil darauf zurückzuführen, dass bei Schaub et al. nur größere, bei uns jedoch alle Transplantateinrisse berücksichtigt wurden, zum anderen womöglich auch teilweise auf die unterschiedliche Präparationstechnik und die größere Patientenkohorte, welche den bei Schaub et al. dargestellten Trend bestätigen konnte [379]. Adhärenzen bei der Präparation wurden bei Schaub et al. allerdings nicht analysiert [379].

Lapp et al. hingegen berichteten bei pseudophakem Gewebe nicht häufiger als bei phakem Gewebe über Präparationsabbrüche aufgrund von Einrissen (3 vs. 5), untersuchten aber das Auftreten von Einrissen insgesamt nicht näher, sodass ein Vergleich schwerfällt [246].

Pilger et al. beschrieben während der Präparation von 1028 Transplantaten bei pseudophaken Lamellen kein vermehrtes Auftreten von Einrissen als bei phaken [7,9% vs. 6,1% ($p = 0,476$)], allerdings sind hierbei lediglich kleine Einrisse gemeint [340]. Präparationsversagen, die bei großen Rissen möglich sind, wurden gesondert ausgewertet. Hierbei ergab sich für pseudophake Spenderlamellen (5,6%) ein signifikant höheres Risiko als für phake Spenderlamellen (1,9%) (OR 4,75; 95% CI [1,78; 12,67]; $p = 0,02$). Dies scheint unsere Beobachtungen bezüglich der vermehrten Einrisse pseudophaker Gewebe bei der Präparation zu bestätigen.

Dass stromal vernarbte Gewebe bei der Präparation keinen Unterschied zu phaken Geweben aufweisen, ist am ehesten durch die Lokalisation derartiger Narben zu erklären. Diese sind zumeist oberflächlich sowie peripher gelegen und betreffen nicht den Übergang von kornealem Stroma zur DM, sodass hierdurch keine erschwerte Präparation zu erwarten wäre.

Die verzögerte Visusentwicklung nach Einrissen bei der Präparation könnte durchaus mit dem Auftreten von Aberrationen höherer Ordnung zusammenhängen. Zwar gibt es hierzu keine konkreten Studien, allerdings ist bekannt, dass nach endothelialer Keratoplastik vermehrt Aberrationen höherer Ordnung inklusive Koma und Trefoil auftreten [367,448], sodass vermutet werden kann, dass diese durch einen Transplantatdefekt verstärkt werden könnten. Aufgrund der Fähigkeit von Endothelzellen zu Wachstum und Migration [117,399] wäre es möglich, dass ein solcher Defekt initial mit einem fokalen kornealen Ödem einhergeht, welches sich im Verlauf nach Migration der Endothelzellen in den Defektbereich verzögert abbaut. Allerdings wurde auch gezeigt, dass zumindest Irregularitäten bei intakten Transplantaten keinen Einfluss auf den Visus hatten [448].

Insgesamt ließen sich die Ergebnisse anderer Untersuchungen [124,173,507] bestätigen, dass insbesondere Präparationskomplikationen bei pseudophaken Spendergeweben häufiger auftreten. Die vermehrte Manipulation ging mit einer erhöhten Rate eines Transplantatversagens einher.

Allerdings ist es möglich, dass trotz Präparationskomplikationen und sogar Zerreißen der Membran ein gutes funktionelles Ergebnis erreicht wird, sodass eine Implantation versucht werden kann [450], insbesondere wenn die Möglichkeit zur exzentrischen Trepanation besteht.

5.3. Operationsverlauf

Zwar sind Komplikationen bei der Implantation der Spenderlamellen selten, können aber die Operation erschweren, das postoperative funktionelle Ergebnis beeinflussen und sogar zum Verlust des Transplantats führen [193,238,304,309,355,412].

In dieser Studie wurden daher Faktoren analysiert, die mit einer reduzierten Handhabbarkeit der Transplantate und einem erhöhten postoperativen Risikoprofil einhergehen und untersucht, ob hierbei eine Assoziation dieser Risiken mit der Gewebeart besteht.

Kam es bei der Injektion der Lamellen zu einer Dislokation durch den OP-Zugang nach extern, so sahen wir postoperativ zu allen Zeitpunkten bis nach 1 Jahr eine signifikant niedrigere ECC sowie ein erhöhtes Re-Bubbling-Risiko, was sich am ehesten durch die traumatische Schädigung des Transplantats erklären lässt. Diese Komplikation wird in der Literatur jedoch als selten beschrieben [412] und trat bei uns in 11/484 Fällen (2,3%) auf.

Es gab keinen Hinweis auf einen signifikanten Einfluss der Gewebegruppen, zumal die Dislokation nach extern auf das Druckgefälle von intra- nach extraokular und einen in diesem Moment insuffizienten transkornealen Zugang zurückzuführen ist.

Die intrakamerale Entfaltung, Orientierung und Fixation der Spenderlamellen kann durch das Einrollverhalten beeinflusst werden.

Die hohe Einrolltendenz der Lamellen jüngerer Spender erschwert die Entfaltung und Fixation [173,238,412], wobei vermehrt notwendige Manipulationsmanöver eine Transplantatschädigung bedingen können [193].

Transplantate älterer Spender zeigen hingegen aufgrund deren höherer Rigidität oft nur geringe Verrollungseigenschaften. Entsteht keine regelhafte Transplantatrolle mit außenliegender Endothelseite [101], so kann die Orientierung erschwert sein [412]. Dies zeigt, wie wichtig suffiziente Markierungstechniken wie die nach Bachmann [15] oder, wie in unserem Fall, mittels asymmetrischer dreiecksförmiger Haifischflosse [34,360,361] sind.

Bezogen auf das Einrollverhalten fand sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Gewebegruppen dieser Studie ($p = 0,788$). Das Spenderalter lag bei einem Minimum von 44 Jahren und war im Mittel mit 69,8 Jahren (Kohorte mit phakem Gewebe), 78,5 Jahren (Kohorte mit pseudophakem Gewebe) beziehungsweise 68,4 Jahren (Kohorte mit stromal vernarbtem Gewebe) eher höher. Eine Beeinflussung des Einrollverhaltens durch eine besonders hohe Elastizität der Lamellen war demnach nicht zu erwarten [267]. Oberflächliche oder periphere Narben der Spenderhornhäute sind nach Präparation der Lamellen ebenso keine Faktoren, die eine Beeinflussung erwarten lassen. Weiterhin sind durchgreifende Defekte mit Vernarbungsreaktionen durch die transkornealen Zugänge, die bei der Kataraktoperation

vonnöten sind, nach der Präparation und Trepanation der Lamellen keine erwartbaren Einflussfaktoren mehr.

Diese Annahme bestätigte sich darin, dass sich bei zuvor adhärenter im Vergleich zur komplikationslosen Präparation keine erhöhte OR für ein abnormales Einrollverhalten (OR 1,28; 95% CI [0,53; 2,74]; $p = 0,564$) ergab.

Das Einrollverhalten und damit Schwierigkeiten bei der Transplantatentfaltung hatten in unserem Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf die Endpunkte logMAR-Visus, ECC, CCT, Re-Bubbling- und Re-Keratoplastik-Risiko über alle Zeitpunkte (alle $p > 0,05$).

Andere Studien konnten jedoch einen Zusammenhang zwischen einer erschwerten Transplantatentfaltung und einem erhöhten postoperativen Endothelzellverlust sowie erhöhten Dehiszenzraten feststellen [267].

In der Hand eines geübten Operators kann, wie unsere Daten zeigen, trotz widriger Umstände bei der Transplantatentfaltung dennoch häufig ein gutes postoperatives Ergebnis erzielt werden.

Die Wahrscheinlichkeit für eine schwierige Transplantatorientierung hingegen war bei pseudophakem Spendergewebe signifikant höher als in der Gruppe phaker Spendergewebe (OR 1,89; 95% CI [1,04; 3,37]; $p = 0,037$). Stromal vernarbte Gewebe zeigten hingegen keinen signifikanten Unterschied (OR 0,63; 95% CI [0,30; 1,22]; $p = 0,176$).

Gegebenenfalls lässt sich dies damit erklären, dass in der Gruppe pseudophaker Spender häufiger Adhärenzen und Einrisse bei der Präparation auftraten, die eine korrekte Orientierung erschweren können. Bei zuvor adhärenter im Vergleich zur komplikationslosen Präparation sowie auch nach Einrissen war die OR für eine schwierige Transplantatorientierung daher signifikant erhöht (OR 2,22; 95% CI [1,14; 4,19]; $p = 0,02$ bzw. OR 2,74; 95% CI [1,10; 6,42]; $p = 0,031$).

Wie von Maier et al. [267] beschrieben konnten auch hier ein höherer Endothelzellverlust (39,3% vs. 34,1% nach 1 Jahr) sowie erhöhte Dehiszenzraten (OR 1,76; 95% CI [1,11; 2,79]; $p = 0,016$) nach schwieriger Orientierung, also vermehrter Manipulation, festgestellt werden. Darüber hinaus sahen wir ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Re-Keratoplastik (OR 3,90; 95% CI [1,90; 7,89]; $p < 0,001$).

Obwohl bei pseudophaken Transplantaten häufiger eine schwierige Transplantatorientierung festzustellen war als in den Vergleichsgruppen, zeigte sich bezüglich des Vorkommens einer Transplantat-Re-Orientierung bei postoperativer Upside-Down-Lage lediglich ein Trend zum erhöhten Risiko für pseudophake Transplantate, wohingegen bei stromal vernarbtem Gewebe kein erhöhtes Risiko bestand.

Die Orientierung hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf den Endpunkt CCT über alle Zeitpunkte (alle $p > 0,36$). Für den logMAR-Visus zeigte sich initial nach 6 Wochen (OR 4,04; 95% CI [1,78; 9,14]; $p = 0,001$) und 3 Monaten (OR 3,24; 95% CI [1,25; 8,41]; $p = 0,016$) ein signifikant schlechteres Outcome nach schwieriger Orientierung. Danach bestand keine Signifikanz der OR mehr.

Erklärbar wird dies damit, dass vorgeschädigte Transplantate zwar ihre Funktion aufnehmen können und im Verlauf ein für den Patienten gutes postoperatives Ergebnis zu erzielen ist, die Rekonvaleszenz jedoch durch die hierzu notwendige Migration der Endothelzellen tendenziell länger dauert. Zeitweise kann somit

ein fokales, visusrelevantes Hornhautödem persistieren, welches erst nach Migration der Endothelzellen in den Defektbereich rekompensiert [199,412], wobei die zentrale Hornhautdicke hiervon zumeist, wie auch unsere Ergebnisse zeigen, unbeeinflusst bleibt. Langfristig muss jedoch das Risiko einer erneuten Dekompensation aufgrund eines früheren Transplantatversagens berücksichtigt werden [178].

Die Wahrscheinlichkeit für eine temporäre intraoperative Upside-Down-Lage war zwischen allen Gruppen vergleichbar ($p = 0,314$).

Zwar ist durch eine intraoperative zusätzliche Manipulation bei Kontakt zum Transplantat eine Schädigung mit schlechterem funktionellem Outcome zu erwarten, allerdings zeigte sich nach intraoperativer Transplantatrotation im Verlauf kein signifikanter Einfluss auf die Endpunkte logMAR-Visus, ECC, CCT, Re-Bubbling- oder Re-Keratoplastik-Risiko.

Es kann also davon ausgegangen werden, dass die korrekt angewandte berührungslose Fliptechnik unter Verwendung des Irrigationssets wenigstens keinen erheblichen Transplantatschaden bedingt.

Dies deckt sich darüber hinaus mit der Beobachtung, dass sogar nach Revisionsoperationen bei erst postoperativ festgestellter Upside-Down-Lage ein langfristig gutes funktionelles Ergebnis erzielt werden kann [19,270,412].

Andere Studien werteten bis dato lediglich diese postoperative Malrotation aus [19,99,116,465] und letztendlich ist die Subgruppe mit temporärer intraoperativer Upside-Down-Lage in unserer Kohorte zu klein, um valide Schlussfolgerungen zuzulassen, sodass dieser Punkt weiterer Evaluation bedarf.

Komplizierende Faktoren bei der Operation, welche nicht durch die Transplantateigenschaften beeinflusst werden, wie ein schlechter Einblick ($p = 0,307$), intraoperative Blutungen nach Ando-Iridektomie ($p = 0,226$) oder eine komplikativ flache Vorderkammer bei Vis-à-tergo ($p = 0,964$) traten bei allen Subgruppen vergleichbar häufig auf.

Diese Komplikationen sind entweder assoziiert mit Empfängerfaktoren, dem Chirurgen oder den Umständen der Operation.

So tritt beispielsweise ein schlechter Einblick bei fortgeschrittener Hornhautdekomensation auf.

Die Komplikation einer Vis-à-tergo ist einerseits abhängig von Patientencharakteristika, wie in Kapitel 2.5.1.2 beschrieben, und andererseits durch die Anästhesieform sowie die Wahl der Muskelrelaxanzien beeinflusst [306,359,517,518].

Verstärkte intraoperative Blutungen und Fibrininformationen können bei Einnahme von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern sowie bei akzidenteller Verletzung von Irisgefäßen durch den Operateur auftreten und durch eine Sichtverschlechterung und Verklebungen in der Vorderkammer die Operation deutlich erschweren [32].

Insgesamt stellte die Gewebegruppe pseudophaker Spendergewebe bezogen auf die Implantation lediglich bei der Transplantatorientierung einen komplizierenden Faktor dar.

Funktionell bedeutet dies für die Patienten eine verlängerte Rekonvaleszenzphase mit verzögerter Visuserholung aber vergleichbarem Visusergebnis im Langzeitverlauf.

Allerdings führt die vermehrte Manipulation bei erschwerter Orientierung zu einem höheren Endothelzellverlust, einem größeren Risiko für Dehiszenzen und Re-Bubblings sowie einem schlechteren Transplantatüberleben mit erhöhtem Risiko für eine Re-Keratoplastik, was es zu bedenken gilt.

5.4. Visus

Der mittlere logMAR-Visus verbesserte sich im Gesamtkollektiv von $0,76 \pm 0,46$ präoperativ auf $0,39 \pm 0,28$ nach 6 Wochen und auf $0,27 \pm 0,24$ nach 3 Monaten.

Im weiteren Verlauf kam es zu keiner weiteren signifikanten Verbesserung mit $0,23 \pm 0,23$ nach 6 Monaten, $0,22 \pm 0,23$ nach 12 Monaten bzw. $0,18 \pm 0,24$ nach 24 Monaten.

Während bei unserer Kohorte nur bis zur Kontrolle nach 3 Monaten ein signifikanter Visusanstieg und danach lediglich eine Tendenz zur weiteren Verbesserung verzeichnet werden konnte, zeigen vergleichbare Studien teils auch im weiteren Verlauf darüber hinaus noch statistisch signifikante Veränderungen [108]. Allerdings wurde in Langzeitstudien ab dem 6. postoperativen Monat ein stabiles Plateau erreicht [182,382].

Diese Diskrepanz ist unter anderem dadurch zu erklären, dass nicht alle anderen Studienkohorten nach 3, sondern häufig erst nach 6 Monaten kontrolliert worden sind, sodass hier keine genauere Aussage über die Visusentwicklung im Zeitraum bis dahin möglich ist. Schlögl et al. berichten beispielsweise, ebenso wie wir, lediglich über eine signifikante Verbesserung bis 3 Monate nach der Operation [382].

Eine postoperativ verzögerte Visusentwicklung mit signifikant schlechterem logMAR-Visus bis zur Kontrolle nach 1 Jahr wiesen in unserer Studie insbesondere Fälle mit schlechtem Einblick während der Operation auf. Dies war auf eine in jenen Fällen präoperativ im Durchschnitt höhere Hornhautdicke ($754 \mu\text{m}$ vs. $643 \mu\text{m}$) zurückzuführen und spiegelte sich in einer positiven Korrelation zwischen präoperativer CCT und postoperativer Visuserholung (logMAR) wider (siehe Tabelle 8). Die Korrelation von präoperativer CCT und postoperativem Visusoutcome bleibt jedoch insgesamt umstritten und bedarf weiterer Klärung. Zwar wurde sie von anderen Arbeitsgruppen wie Brockmann et al. oder Peraza-Nieves et al. ebenso beschrieben [63,338], scheint aber, wie Moskwa et al. aufzeigen möglicherweise kein zuverlässiger Indikator für das Visusergebnis nach DMEK zu sein [308]. Die Arbeitsgruppe um Moskwa konnte lediglich eine Korrelation der postoperativen, nicht aber der präoperativen CCT mit den postoperativen Visusergebnissen herausfiltern, möglicherweise bedingt durch größere Schwankungen präoperativer Pachymetrie-Messungen im Vergleich zu postoperativen Messungen, welche als Confounder die Beziehung von Visus und CCT vor allem in der frühen postoperativen Phase verschleiern [308]. Eine unmittelbare signifikante Korrelation zwischen Visus und CCT zu den jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkten konnte in unserer Kohorte aber nicht nachgewiesen werden.

Hingegen ließ sich ein signifikanter Zusammenhang von Endothelzellzahl und logMAR-Visus zu den jeweiligen Nachkontrollen feststellen ($r = -0,12$; $p = 0,014$ nach 6 Wochen, $r = -0,15$; $p = 0,003$ nach 3 Monaten, $r = -0,16$; $p = 0,002$ nach 6 Monaten, $r = -0,19$; $p < 0,001$ nach 1 Jahr), wobei sich ab der Kontrolle nach 3 Monaten zudem eine signifikante negative Korrelation zwischen der Spenderendothelzellzahl und dem postoperativen logMAR-Visus fand (siehe Tabelle 8).

Eine diesen Sachverhalt erklärende signifikante Beziehung von ECC und CCT zu den Nachbeobachtungszeitpunkten fand sich mit einer schwachen negativen Korrelation ebenso ($r = -0,11$; $p = 0,035$ nach 6 Wochen, $r = -0,16$; $p = 0,003$ nach 3 Monaten, $r = -0,13$; $p = 0,016$ nach 6 Monaten, $r = -0,11$; $p < 0,039$ nach 1 Jahr).

Weiterhin ist die relative Zahl an Augen, die postoperativ einen logMAR-Visus von $\leq 0,1$ (entspricht ca. einer Dezimal-VA von $\geq 0,8$) erreichten bei uns geringer als in den Vergleichsstudien (12% vs. 33 – 67% nach 3 Monaten und 17% vs. 32 – 85% nach 6 Monaten) [108].

Hierzu ist anzuführen, dass lediglich massiv visuslimitierend erkrankte Augen aus unserer Studie ausgeschlossen wurden, wohingegen andere Studienkohorten visuslimitierte Augen teilweise gesondert untersuchten [363] oder gar ganz exkludierten [184]. Da bei 165 der Augen dieser Studie von einer deutlichen und bei 57 von einer geringen Visuslimitation auszugehen ist, war eine vollständige Visusrehabilitation in diesen Fällen schon präoperativ nicht zu erwarten. Die Empfängergruppen waren bezogen auf die Anzahl visuslimitierter Augen jedoch vergleichbar.

Ebenso sind andere Studienkohorten teils auf eine oder wenige Indikationen zur DMEK beschränkt, wohingegen die Indikation bei uns kein Ausschlusskriterium darstellte [108]. Bekanntermaßen kann der zu erreichende Visus nach DMEK bei bullöser Keratopathie aber schlechter ausfallen als bei FED [182,195,323], sodass hierdurch unsere Ergebnisse negativ beeinflusst werden konnten.

Die Zahl an Patienten, welche zur Nachkontrolle nach 2 Jahren erschienen, ist aber insbesondere in unserer Gruppe der Empfänger pseudophaker Gewebe nicht aussagekräftig ($n = 7$).

Insgesamt sind die Visusentwicklung sowie die medianen Ergebnisse unserer gesamten Studienpopulation nach 2 Jahren (Erholung von $0,76 \pm 0,46$ auf $0,18 \pm 0,24$ nach 2 Jahren vs. von $0,64 \pm 0,41$ auf $0,20 \pm 0,22$) allerdings durchaus mit anderen Kohorten vergleichbar, wenn ähnliche Voraussetzungen zugrunde gelegt werden, wie beispielsweise bei Schlögl et al. unter Einschluss aller Augen [382].

In der rezenten Studie wiesen Patienten mit phakem Spendergewebe zwar insgesamt eine geringfügig bessere mittlere logMAR-VA als Patienten mit pseudophakem oder stromal vernarbtem Spendergewebe auf, unterschieden sich aber zu den jeweiligen prä- und postoperativen Kontrollzeitpunkten in ihrer mittleren logMAR-VA nicht signifikant von Patienten mit pseudophakem oder stromal vernarbtem Spendergewebe. Dies ist äquivalent zu einer vergleichbaren Studie mit jedoch geringerer Patientenzahl von Schaub et al., welche einen gleichartigen Visusverlauf ohne signifikante Unterschiede nach Transplantation von pseudophakem oder phakem Spendergewebe beschreibt [379].

Nach Triple-DMEK war der logMAR-Visus im Vergleich zur singulären DMEK bei allen Nachkontrollen im Mittel signifikant besser (alle $p < 0,001$). Dies lässt sich auf mehrere Faktoren zurückführen. Einerseits waren die Triple-DMEK-Patienten im Mittel jünger ($67,5 \pm 9,5$ vs. $74,7 \pm 9,2$ Jahre; $p < 0,001$) und hatten

einen besseren Ausgangs-logMAR-Visus ($0,56 \pm 0,31$ vs. $0,88 \pm 0,50$; $p < 0,001$), was sich auch auf die Visusentwicklung auswirken kann [182,338], andererseits war die Diagnose der BK [57/299 (19,1%) vs. 3/185 (1,6%); $p < 0,001$] in der Kohorte nach singulärer DMEK häufiger und könnte die Visusentwicklung negativ beeinflusst haben [182,195,323,338].

Zusammenfassend ist nach DMEK sowohl mit phakem als auch mit pseudophakem oder stromal vernarbtem Spendergewebe eine gute und vergleichbare Visuserholung festzustellen.

5.5. Hornhautpachymetrie

Die CCT verbesserte sich im Gesamtkollektiv von $663 \pm 102 \mu\text{m}$ präoperativ auf $541 \pm 45 \mu\text{m}$ nach 6 Wochen (18,4%). Im weiteren Verlauf kam es zu keiner signifikanten Veränderung.

Diese postoperative Reduktion der Hornhautdicke entspricht der Beobachtung in vergleichbaren Studien [182,363,379,382].

Ham et al. berichteten über eine Abnahme der CCT von 21,4% ($670 \pm 93 \mu\text{m}$ auf $527 \pm 51 \mu\text{m}$ nach 6 Monaten), ohne weitere Veränderung im Verlauf [182].

Schlögel et al. verzeichneten eine statistisch signifikante Verbesserung der Hornhautdicke um 17,7% ($644 \pm 66 \mu\text{m}$ präoperativ auf $530 \pm 54 \mu\text{m}$ nach 3 Monaten), wobei es sowohl nach 1 Monat als auch in der Zeit zwischen dem 1. und 3. postoperativen Monat zu einer signifikanten Abnahme der Pachymetrie kam. In der Zeit zwischen dem 1. und 2. bzw. 2. und 3. postoperativen Jahr wurde eine erneute signifikante Zunahme der Hornhautdicke beschrieben. Eine solche Zunahme der Hornhautdicke nach initialer Reduktion trat ebenso bei Peraza-Nieves et al. auf und schien unabhängig von der Abnahme der ECC zu sein [338].

Rodríguez-Calvo-de-Mora et al. zeigten eine vergleichbare Entwicklung mit einer Abnahme der Pachymetrie um 21,3% (von präoperativ $667 \pm 92 \mu\text{m}$ auf $525 \pm 46 \mu\text{m}$ nach 6 Monaten) [363].

Wie in Tabelle 11 dargestellt, konnte in dieser Studie eine positive Korrelation von prä- und postoperativer CCT nachgewiesen werden. Dass diese nach 6 Wochen Nachbeobachtung noch keine Signifikanz aufwies, mag auch an den postoperativen Komplikationen und insbesondere den Transplantatdehiszenzen liegen, welche zumeist in diesem Intervall auftraten beziehungsweise behandelt wurden und damit Bias für die früh postoperative CCT-Messung darstellten.

Obwohl auch durch Brockmann et al. als signifikant beschrieben [63], fanden Moskwa et al. keine signifikant positive Korrelation von prä- und postoperativer CCT [308], was darauf hindeutet, dass die präoperative CCT durch Messschwankungen ebenso wie für den Visus kein aussagekräftiger Prädiktor für die CCT-Entwicklung nach DMEK ist [308].

In dieser Studie unterschieden sich Patienten mit phakem Spendergewebe in ihrer mittleren Hornhautdicke von Patienten mit pseudophakem oder stromal vernarbtem Spendergewebe (kombinierter Mittelwert) ($b = -2,69$; 95% CI [-5,79; 0,42]; $p = 0,091$), was darauf hindeutet, dass Patienten mit phakem Spendergewebe postoperativ insgesamt niedrigere CCT-Werte hatten als solche mit pseudophakem oder stromal vernarbtem Spendergewebe, bei zudem präoperativ zwischen den Gruppen vergleichbarer Hornhautdicke und fehlendem Einfluss des Operateurs. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Bei Schaub et al. stellte sich dieser Sachverhalt deutlicher dar. Die Hornhautdicke verbesserte sich bei Empfängern phaker DMEK-Transplantate schneller und die CCT-Werte waren vorübergehend (nach 1 und 6 Monaten) signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe der Empfänger pseudophaker Transplantate [379]. Im weiteren Verlauf waren die Ergebnisse allerdings vergleichbar. Gemischte Regressionsanalysen

zeigten hier einen signifikanten Zusammenhang zwischen den CCT-Ergebnissen und der ECC des Spenders, während das Alter des Spenders und der Linsenstatus keine Rolle spielten [379].

Unsere Ergebnisse liefern keinen Anhalt auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen der postoperativen Hornhautdicke und der Spender-ECC (siehe Tabelle 11) oder der ECC zu den jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkten.

Wie bereits in Kapitel 4.4 beschrieben, korrelierte eine hohe präoperative CCT mit einem verzögerten postoperativen Visusgewinn (siehe Tabelle 8).

In der Subgruppe der Triple-DMEK-Patienten zeigte sich präoperativ eine geringere Hornhautdicke, was auf die seltenere Diagnose einer BK [3/185 (1,6%) vs. 57/299 (19,1%); $p < 0,001$] in dieser Kohorte zurückzuführen sein mag, da im Vergleich in der Kohorte nach singulärer DMEK eine negative Beeinflussung der zentralen Hornhautdicke durch die höhere Prävalenz der Diagnose einer BK möglich wäre [338]. Postoperativ zeigte sich im Verlauf eine durchweg geringgradig höhere Pachymetrie nach Triple-DMEK zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten.

Auch in anderen Kohorten konnte eine höhere Pachymetrie nach Triple-DMEK im Vergleich zur singulären DMEK bis 6 Wochen postoperativ nachgewiesen werden, ohne dass Studien dies ursächlich erklären konnten [389].

Dieser Umstand ist gegebenenfalls durch das größere Operationstrauma und die zusätzliche Phakoemulsifikation bei der Triple-DMEK zu erklären und bedarf weiterer Evaluation.

Eine signifikante Korrelation von postoperativer Pachymetrie und logMAR-Visus zu den jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkten fand sich allerdings nicht.

5.6. Endothelzellzahl

Die Endothelzellzahl nahm im Gesamtkollektiv von 2427 ± 228 Zellen/mm² (Spenderzellzahl) auf 1616 ± 310 Zellen/mm² nach 6 Wochen ab. Danach ergab sich keine weitere signifikante Veränderung. Nach 2 Jahren wurde eine mittlere Endothelzellzahl von 1548 ± 332 Zellen/mm² gemessen.

Der prozentuale Verlust an Endothelzellen betrug damit innerhalb der ersten 6 postoperativen Wochen 33,4% und innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes 36,2%.

Diese Werte gliedern sich gut in die bisherigen Daten ein, wie eine Metaanalyse von Deng et al. aufzeigte. Nach 3 Monaten wurde hier ein mittlerer Endothelzellverlust von 27 – 46% und nach 6 Monaten von 25 – 47% beziffert, wobei Langzeitstudien eine Reduktion der ECC um 39 – 53% nach 4 – 5 Jahren feststellen konnten [108].

Die Ursachen für den deutlichen, frühen Endothelzellverlust finden sich insbesondere in der mechanischen Manipulation während Präparation und Implantation der Lamelle [238,506]. Nach 3 Monaten verringert sich die Rate des Endothelzellverlustes und es kommt langsam zur Ausbildung einer Plateauphase [108,182,382].

Diese Prägung der frühen postoperativen Entwicklung durch operationsbedingte Einflüsse erklärt auch, warum initial lediglich ein Trend hin zu höheren Endothelzellzahlen nach Transplantation von Lamellen mit höherer Zelldichte erkennbar war. Die schwache Korrelation von Spender-ECC und Empfänger-ECC zu den jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkten erlangte so erst nach 12 Monaten Signifikanz (siehe Tabelle 14).

Schwierige Transplantatpräparationen mit Adhärenzen und Einrissen hatten in dieser Kohorte zwar keinen signifikant vermehrten Endothelzellverlust zur Folge, es zeigte sich allerdings ein Trend hin zu niedrigeren postoperativen Zellzahlen (Adhärenzen: $p = 0,064$ nach 6 Wochen, $p = 0,062$ nach 3 Monaten, $p = 0,138$ nach 6 Monaten, $p = 0,211$ nach 12 Monaten; Einrisse: $p = 0,144$ nach 6 Wochen, $p = 0,067$ nach 3 Monaten, $p = 0,071$ nach 6 Monaten, $p = 0,057$ nach 12 Monaten).

Komplikationen während der Operation wie intraoperative Upside-Down-Lage des Transplantats oder Blutungen führten nicht zu einer signifikanten Reduktion der postoperativen Endothelzellzahl, wohingegen Injektionsschwierigkeiten ($p = 0,027$ nach 6 Wochen, $p = 0,002$ nach 3 Monaten, $p = 0,008$ nach 6 Monaten, $p = 0,012$ nach 12 Monaten) sowie eine schwierige Transplantatorientierung ($p = 0,028$ nach 6 Wochen, $p = 0,005$ nach 3 Monaten, $p = 0,014$ nach 6 Monaten, $p = 0,004$ nach 12 Monaten) mit vermehrter Manipulation des Transplantats eine deutliche Reduktion der ECC bedingten.

Bei intraoperativ komplikativ flacher Vorderkammer zeigte sich früh postoperativ, nach 6 Wochen ($p = 0,06$) und 3 Monaten ($p = 0,032$), ebenso eine eher reduzierte Endothelzellzahl; ein Trend, der sich im Verlauf egalisierte ($p = 0,115$ nach 6 Monaten, $p = 0,189$ nach 1 Jahr).

Ebenso war nach schlechtem Einblick während der DMEK ein postoperativ schlechteres Outcome bezogen auf die Endothelzellzahl zu verzeichnen ($p = 0,03$ nach 6 Wochen, $p = 0,02$ nach 3 Monaten, $p = 0,012$ nach 6 Monaten, $p = 0,001$ nach 1 Jahr).

Diese beiden Punkte sind ebenso am ehesten im Rahmen einer vermehrten oder unkontrollierten Manipulation durch den reduzierten Bewegungsspielraum in der Vorderkammer und die schlechtere Visualisierbarkeit während der Implantation zu sehen.

Bei schlechtem Einblick könnte die reduzierte postoperative ECC womöglich zudem mit einer in diesen Fällen relativ häufigeren BK [29/88 (33,0%) vs. 31/396 (7,8%); $p < 0,001$] einhergehen.

Nach (partieller) Transplantatdehiszenz sowie nach DMEK aufgrund einer bullösen Keratopathie [26] und ebenso nach vorangegangener Glaukom-Chirurgie [108] kann der regelhafte Endothelzellverlust im postoperativen Verlauf stärker ausgeprägt sein, wohingegen ein günstiger Effekt größerer Transplantatdurchmesser sowie einer hohen präoperativen Endothelzellzahl beim Spender bestehen kann [205]. Diese Effekte werden allerdings nicht von allen Arbeitsgruppen verzeichnet [323].

Gorovoy et al. konnten hingegen beispielhaft mit einer verhältnismäßig hohen präoperativen Endothelzellzahl von 2740 ± 210 Zellen/mm² einen im Vergleich zu anderen Studien sehr geringen Endothelzellverlust von $19 \pm 10\%$ erreichen [108,166].

Keinen Einfluss auf die reguläre Rate des Endothelzellverlustes scheinen die Art der Präparationstechnik (Liquid-Bubble-Technik vs. manuelle Dissektionstechniken) [356], die Lernkurve des Operateurs [100,323,374], das Geschlecht [205] oder Alter des Empfängers [323], die Operation als singuläre oder Triple-DMEK [78,241,323], die Tamponade mit Luft oder Gas inklusive der Blasengröße in der Vorderkammer [172,205,357] oder auch ein Re-Bubbling [134,205] zu haben.

Auch in dieser Kohorte fand sich kein signifikanter Einfluss des Empfängergeschlechts (alle $p > 0,7$).

Das Empfängeralter korrelierte dagegen signifikant mit einer niedrigeren postoperativen Endothelzellzahl (siehe Tabelle 14), was am ehesten auf die Gewebezuteilung mit ähnlichem Spender- und Empfängeralter und die damit einhergehende reduzierte Zellzahl der Transplantate älterer Spender zurückzuführen ist (siehe Kapitel 5.1).

Bei der Triple-DMEK war die Endothelzellzahl im Vergleich zur singulären DMEK sowohl präoperativ als auch zu allen postoperativen Nachbeobachtungszeitpunkten signifikant höher. Bei einem relativen Endothelzellverlust über 1 Jahr von 36,6% bei der singulären und 33,0% bei der Triple-DMEK gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen.

Der präoperative Unterschied ist wiederum auf das Alters-Matching bei der Gewebezuteilung zurückzuführen, da die Triple-DMEK-Patienten im Mittel jünger waren ($67,5 \pm 9,5$ vs. $74,7 \pm 9,2$ Jahre; $p < 0,001$) und damit eher Gewebe jüngerer Spender ($68,7 \pm 10,2$ vs. $71,9 \pm 10,3$ Jahre; $p = 0,001$) mit höherer ECC erhielten.

Die Operationsmodalität selbst (DMEK vs. Triple-DMEK) scheint aber keinen Einfluss auf die Entwicklung der Endothelzellzahl zu haben [78,323].

Wie in Kapitel 4.5 beschrieben, bestand keine signifikante Korrelation von Spender-ECC und der postoperativen CCT (siehe Tabelle 11), wobei sich aber eine signifikante negative Korrelation von ECC und CCT zu den einzelnen Nachbeobachtungszeitpunkten fand (siehe Kapitel 5.4).

Die fehlende Korrelation von Spender-ECC und postoperativer CCT ist kongruent zu den Beobachtungen in anderen Arbeiten, wobei diese aber ebenso keine Korrelation zwischen ECC und CCT zu den Nachbeobachtungszeitpunkten aufzeigen konnten [338].

In unserer Studie unterschieden sich Patienten mit phakem Spendergewebe in ihrer mittleren ECC von Patienten mit pseudophakem oder stromal vernarbtem Spendergewebe (kombinierter Mittelwert) ($b = 32,03$; 95% CI [15,56; 48,49]; $p < 0,001$), was darauf hindeutet, dass Patienten mit phakem Spendergewebe insgesamt höhere ECC-Werte hatten als solche mit pseudophakem oder stromal vernarbtem Spendergewebe. Patienten mit pseudophakem Spendergewebe hatten weiterhin eine niedrigere ECC als solche mit stromal vernarbtem Spendergewebe ($b = -52,93$; 95% CI [-93,96; -11,90]; $p = 0,011$). Postoperativ bestand der höchste Endothelzellverlust in der Gruppe der pseudophaken Spendergewebe (siehe Tabelle 13).

Auch Schaub et al. stellten fest, dass ein pseudophaker Spenderlinsenstatus mit einer zur Vergleichsgruppe phaker Spendergewebe postoperativ niedrigeren ECC einhergeht. Der relative Endothelzellverlust war mit 38% bei pseudophaken und 39% bei phaken Transplantaten innerhalb des 1. postoperativen Monats (bei fehlender signifikanter Verschlechterung im weiteren Verlauf) jedoch vergleichbar [379].

Pilger et al. beschrieben hingegen einen höheren ECL bei pseudophaken im Gegensatz zu phaken Spendern während der Kultivierung [14% vs. 6% ($p < 0,001$)] und nach der Operation [27,7% vs. 13,3% ($p < 0,001$)] [340]. Dies scheint wiederum vergleichbar zu unseren Beobachtungen mit einer ECL von $39,9 \pm 13,4\%$ bei pseudophaken, $33,0 \pm 13,7\%$ bei phaken und $29,3 \pm 12,7\%$ bei vernarbten Spenderhornhäuten innerhalb von 6 Wochen beziehungsweise von $41,1 \pm 10,3\%$ bei pseudophaken, $34,1 \pm 14,2\%$ bei phaken und $30,3 \pm 12,4\%$ bei vernarbten Spenderhornhäuten innerhalb eines Jahres zu sein.

In unserer Kohorte war insbesondere bei stromal vernarbten Hornhäuten (2302 Zellen/ mm^2) die präoperative ECC erniedrigt, wohingegen pseudophake (2460 Zellen/ mm^2) und phake Spender (2454 Zellen/ mm^2) vergleichbar waren. Pilger et al. beschrieben allerdings auch bei pseudophaken Transplantaten präoperativ eine signifikant niedrigere ECC als bei phaken ($2193 \pm 28,7$ Zellen/ mm^2 vs. $2364 \pm 15,7$ Zellen/ mm^2), was womöglich auf die mit 2076 Hornhäuten größere Kohorte und damit eine mögliche Signifikanz auch geringerer Gruppenunterschiede zurückzuführen ist [340].

Da die stromal narbigen Veränderungen der Spenderhornhäute in unserem Kollektiv häufig oberflächlich und / oder peripher lokalisiert waren, aber letztendlich hinsichtlich der exakten Lokalisation aufgrund

fehlender Angaben der Gewebebanken nicht näher aufgeschlüsselt werden konnten, ist der Einfluss auf die Endothelzellzahl insgesamt jedoch nur schwer abschätzbar.

Sowohl stumpfe als auch die Hornhaut penetrierende okuläre Traumata können laut Literatur zu einem Endothelzellverlust führen [153,177,227,292], sodass ein solcher bei unserer Subgruppe verarbeiteter Spenderhornhäute durchaus denkbar war und sich möglicherweise in der signifikant niedrigeren Spenderendothelzellzahl widerspiegelte.

Postoperativ war die Entwicklung des Endothelzellverlustes aber vergleichbar mit der des phaken Spendergewebes, was möglicherweise durch die bessere Handhabbarkeit der Lamellen bei weniger Adhärenzen und Einrissen im Vergleich zu denjenigen der pseudophaken Spender zu erklären ist.

5.7. Re-Bubbling-Rate und Transplantat-Re-Orientierung

Die häufigste Komplikation nach DMEK ist eine (partielle) Transplantatdehiszenz [108]. Kleine, periphere Dehiszenzen bedürfen in den meisten Fällen keiner Behandlung, da sie sich oft spontan wieder anlegen, wohingegen größere oder zentrale Dehiszenzen einem Re-Bubbling zugänglich sind (siehe 2.5.1.1).

Die Rate an Re-Bubbings nimmt zusehends weiter ab, da sich sowohl OP-Technik und Operateure als auch das Verständnis für die pathophysiologischen Vorgänge im Heilungsprozess ständig verbessern, sodass die DMEK immer mehr zu einem standardisierten Routineeingriff wird.

Wurden zu Beginn der DMEK-Chirurgie von Melles et al. 2008 noch 30% ($n = 3/10$) vollständige oder von Price et al. 2009 ca. 63% partielle Transplantatdehiszenzen beobachtet und Re-Bubbling-Raten von bis zu 73,8% [173,241,342] beschrieben, so konnte diese Komplikation bereits in den ersten Jahren reduziert werden [180,181].

Die Lernkurve der Operateure führte hierbei zu sinkenden Komplikationsraten [100,323,374,430].

Weiterhin wird nunmehr nicht jede Dehiszenz einem Re-Bubbling unterzogen, da teilweise eine spontane Stabilisierung und Wiederanlage des abgelösten Transplantats möglich ist [363,412].

Darüber hinaus könnte die Art bzw. Konzentration der Endotamponade eine Rolle spielen. So berichten Güell et al., dass eine Tamponade mit 20-prozentigem SF6 zu einer niedrigeren Inzidenz von postoperativen Transplantatdehiszenzen führt als eine mit 100% Luft [172], wohingegen die „Cologne rebubbling study“ bei ebendieser Konstellation in einer größeren Kohorte von 499 Augen mit insgesamt 624 Re-Bubbings (mittlere Re-Bubbling-Rate in Abhängigkeit von der initialen Tamponade: mit SF6: $1,2 \pm 0,5$ vs. mit 100% Luft: $1,3 \pm 0,6$; $p = 0,953$) oder Rickmann et al. zwischen 10-prozentigem SF6 und 100% Luft keinen Unterschied in der Re-Bubbling-Rate feststellen konnten [357,405].

Mittlerweile liegt die Re-Bubbling-Rate im Mittel bei 28,8% (2,4 – 82%) [108] und sinkt stetig [124,413]. Die post-hoc-Analyse von Rickmann et al. konnte zudem zeigen, dass die Verwendung von 10-prozentigem SF6 oder 100% Luft keinen signifikanten Unterschied im Outcome (inklusive Transplantatversagensrate und Endothelzellverlust) bedingt [357]. Bezogen auf die rezente Studienkohorte kann also davon ausgegangen werden, dass der Wechsel von einem Re-Bubbling mit 100% Luft bis 2017 auf 10-prozentiges SF6 ab 2018 keinen Confounder darstellte.

Insgesamt erhielten in dieser Studie 188/484 (38,8%) Augen mindestens ein Re-Bubbling. Bei 52/484 (10,7%) Augen waren 2 oder mehrere Re-Bubbings erforderlich.

Unsere Re-Bubbling-Rate erscheint zwar im Vergleich zur Literatur recht hoch, allerdings lässt sich dies auch damit erklären, dass die Indikation zum Re-Bubbling sehr eng gefasst wurde und nahezu jede Dehiszenz Behandlung fand.

Bei Calvo-de-Mora et al. beispielsweise wurden lediglich 15/79 (19,0%) Augen mit einer Dehiszenz durch ein Re-Bubbling versorgt [363].

Diese strenge Indikation wurde weiterhin dadurch verschärft, dass bei uns postoperativ mit einer Vorderabschnitts-OCT jede Dehiszenz erfasst werden konnte und die Indikation zum Re-Bubbling nicht ausschließlich auf dem spaltlampenmikroskopischen Befund beruhte.

Sicherlich hatte auch der Zeitpunkt der Intervention einen Einfluss auf unsere Re-Bubbling-Rate. So wurde das erste Re-Bubbling im Mittel nach $10,0 \pm 11,9$ Tagen durchgeführt, während in anderen Kliniken noch deutlich länger (> 1 Monat) zugewartet wird und primär kein Re-Bubbling erfolgt [349].

Obwohl das Abwarten einer möglichen spontanen Wiederanlage häufig gerechtfertigt scheint [97,394] und hierdurch niedrigere Re-Bubbling-Raten erklärbar sind, ist dennoch aufgrund einer im Verlauf eintretenden Vernarbungsreaktion sowie Reduktion der Endothelzellzahl innerhalb von 4 bis 6 Wochen eine Intervention anzuraten [26,309].

Diese Empfehlung sollte umso mehr gelten, da die Zahl der Re-Bubbings oder die Art der Tamponade einen nur geringgradigen Einfluss auf das postoperative Outcome zu haben scheint [124,134,172,357,405] und das Risiko einer Transplantatverschlechterung durch Fibrose und Endothelzellverlust bei Toleranz einer dehiszenten Situation schwerer wiegt.

Beispielsweise beschreiben Siebelmann et al. keine Auswirkung der Re-Bubbling-Anzahl (1 – 4) auf das postoperative Outcome (BSCVA, CCT, ECC, Endothelzellverlust) [405].

Kongruent zu den genannten Studien ergab auch diese Auswertung keinen Einfluss eines oder mehrerer Re-Bubbings auf den postoperativen logMAR-Visus (alle $p > 0,19$).

Allerdings zeigte sich über alle Nachkontrollzeitpunkte hinweg eine signifikant niedrigere Endothelzellzahl nach 1 und stärker ausgeprägt nach 2 oder mehr Re-Bubbings, trotz präoperativ vergleichbarer Spender-Zellzahlen (siehe Tabelle 16). Zudem wurde eine kongruente Entwicklung mit einer entsprechend signifikant höheren CCT nach Re-Bubbling beobachtet (siehe Tabelle 17).

Insgesamt scheint die Tatsache eines Re-Bubbings auch in der Literatur mit einem postoperativ höheren Endothelzellverlust assoziiert zu sein [124,134,156,176],

Ob nun allerdings das Re-Bubbling ursächlich für den beobachtbaren Endothelzellverlust ist, oder bei schlechter Transplantatqualität mit einem höheren Endothelzellverlust häufiger Dehiszenzen mit Notwendigkeit eines Re-Bubbings auftreten, ist noch ungeklärt.

So werden als Risikofaktoren für Dehiszenzen ein chirurgisches Trauma [124], instabile Überlappungszonen der Spenderlamelle mit der Empfängerdescemet [309] oder eine Upside-Down-Malrotation des Transplantats [355] genannt.

Ein höheres Alter von Spender [363] und Empfänger [124] sowie ein Re-Bubbling nach DMEK am Partnerauge [405] wurden ebenso als Risikofaktoren identifiziert.

Der für die Patienten subjektiv relevanteste Faktor, der Visus, ebenso wie die Pachymetrie scheinen jedoch in größeren Studienpopulationen nicht durch ein Re-Bubbling beeinträchtigt zu sein [156,176,405]. Im

Gegensatz dazu lässt aber die höhere Wahrscheinlichkeit einer Re-Keratoplastik, wie sie in unserer Kohorte nach 1 Re-Bubbling (OR 3,37; 95% CI [1,40; 8,46]; $p = 0,007$) und mehr noch nach ≥ 2 Re-Bubbings (OR 11,5; 95% CI [4,70; 29,8]; $p < 0,001$) zu beobachten war, durchaus eine Einschränkung der Lebensqualität erwarten.

Wie bereits beschrieben wird hier aber womöglich auch lediglich die schlechtere ECC sowie eine Hornhautdekomensation und die vermehrten Re-Bubbling-Versuche bei insuffizienten Transplantaten abgebildet, sodass hierdurch Bias entstehen.

Weiterhin fand sich in der Analyse kein Hinweis auf einen signifikanten Einfluss des Spendergewebes (phak vs. pseudophak vs. stromal vernalbt) auf das Re-Bubbling-Risiko (38% vs. 41% vs. 38%) ($p = 0,890$) bzw. die Re-Bubbling-Rate (0 vs. 1 vs. ≥ 2) ($p = 0,659$), kongruent zu den Ergebnissen von Schaub et al. bei hier jedoch höherem Re-Bubbling-Risiko (51,5% bei phaken und 60% bei pseudophaken Spendern) [379].

Im Gegensatz dazu konnten Lapp et al. ein niedrigeres Re-Bubbling-Risiko für pseudophake Spender (18% vs. 28%) beobachten [246].

Einrisse oder Adhärenzen bei der Gewebepräparation, welche bei pseudophaken Transplantaten häufiger als in den Vergleichsgruppen auftraten, waren nicht mit einem erhöhten Re-Bubbling-Risiko assoziiert.

Eine Dehiszenz sowie ein postoperativ persistierendes Hornhautödem können allerdings auch auf eine Upside-Down-Malrotation des Transplantats hinweisen, sodass in diesen Fällen eine Revisionsoperation zur Rotation notwendig ist, um eine korrekte Anlage der DM zu erreichen [355].

In der Literatur werden Upside-Down-Lagen in bis zu 13,5% der Fälle berichtet (Veldman et al.: 0,8%, Dirisamer et al.: 2,7%, Dapena et al.: 0,8%, Bardan et al.: 13,5%) [19,99,116,465].

In dieser Kohorte konnte eine postoperative Upside-Down-Malrotation in 22/484 (4,5%) Fällen festgestellt werden, sodass sich dies gut in die Ergebnisse der vergleichbaren Arbeiten einfügt.

Nach Transplantat-Re-Orientierung erkannten wir nach initial reduziertem Outcome bei fehlerhafter Transplantatlage einen schlechteren logMAR-Visus nach 6 Wochen und 3 Monaten, wobei sich dieser nach 6 und 12 Monaten wieder an die Vergleichsgruppe ohne Transplantat-Re-Orientierung angeglichen hatte. Dies kann im Sinne einer Rekompensation der Hornhaut nach Korrektur der Transplantat-Malrotation gewertet werden.

Zwar war die zentrale Hornhautpachymetrie prä- und postoperativ zu allen Zeitpunkten vergleichbar, allerdings könnte auch hier die verzögerte Visuentwicklung mit der Persistenz von peripheren oder fokalen Ödemen und dem Auftreten von Aberrationen höherer Ordnung zusammenhängen [367,448], welche mit der Messung nicht erfasst werden.

Weiterhin war keine Schädigung des Endothels unter Verwendung der Fliptechnik nachzuweisen, da trotz präoperativ sogar signifikant niedrigerer Endothelzellzahl in der Gruppe mit notwendiger Transplantat-Re-Orientierung im weiteren Verlauf kein signifikanter Unterschied in der Endothelzellzahl mehr bestand.

Da im Falle einer geringgradigen Dehiszenz nicht immer zweifelsfrei eine Transplantatmalrotation zu verifizieren ist (in der Vorderabschnitts-OCT durch eine Rollung des Transplantats in die Vorderkammer hinein erkennbar), wird auch in diesen Fällen vermutlich häufiger ein Re-Bubbling erfolgen, zumal die Upside-Down-Malrotation eine Dehiszenz begünstigt [355].

So konnte auch in dieser Population ein erhöhtes Risiko für ein Re-Bubbling (OR 2,87; 95% CI [1,19; 7,40]; $p = 0,019$) sowie eine höhere Re-Bubbling-Rate (OR für ≥ 2 Re-Bubbings 4,69; 95% CI [1,45; 14,4]; $p = 0,011$) abgebildet werden.

Ebenso zeigte sich ein deutlich höheres Risiko für eine Re-Keratoplastik nach Transplantat-Re-Orientierung (OR 17,2; 95% CI [6,68; 44,5]; $p < 0,001$), was sowohl eine bereits eingeschränkte Funktion derartiger Transplantate als auch eine Reduktion dieser durch eine Operation zur Re-Orientierung abbilden könnte.

Nach Triple-DMEK ergab sich im Vergleich zur singulären DMEK kein erhöhtes Risiko für ein Re-Bubbling ($p = 0,429$), kein Unterschied in der Re-Bubbling-Rate (0 vs. 1 vs. ≥ 2) ($p = 0,176$) und auch kein erhöhtes Risiko für eine Upside-Down-Malrotation ($p = 0,290$).

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Beobachtung von Melles et al. und anderen Arbeitsgruppen, dass auch revidierte Transplantate langfristig ein gutes funktionelles Outcome liefern können [19,270,412]. Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass pseudophake und stromal vernetzte Spendergewebe hinsichtlich des Risikos einer Transplantatdehiszenz mit folgendem Re-Bubbling sowie einer postoperativen Upside-Down-Malrotation und Versorgung mittels Revisionsoperation ebenso sicher zu verwenden sind wie phake. Lediglich die Rekonvaleszenzzeit nach Transplantat-Re-Orientierung ist länger.

5.8. Transplantatüberleben und Re-Operations-Rate

Nach DMEK werden Transplantatüberlebensraten von bis zu 96% nach 7 Jahren [108,182] (Oellerich et al. 2017: 86,2% nach 6 Monaten, Maier et al. 2015: 100% nach 1 Jahr, Guerra et al. 2011: 91,2% nach 1 Jahr, Schaub et al. 2017: 93,9% nach 2 Jahren, Lapp et al. 2018: 90% nach 3 Jahren, Schlögl et al. 2016: 95% nach 5 Jahren, Ham et al. 2016: 96% nach 7 Jahren, Dunker et al. 2018: 89% kumuliert über einen Zeitraum von 2011-05/2018 innerhalb der jeweils ersten 3 Monate) berichtet.

Ein primäres Transplantatversagen tritt dabei nach der Operation in bis zu 8% der Fälle (Guerra et al. 2011: 8%, Price et al. 2011: 8%, Oellerich et al. 2017: 7%, Monnereau et al. 2014: 2,3%, Baydoun et al. 2015: 1,1%, Schaub et al. 2017: 0,6%, Peraza-Nieves et al. 2017: 0,2%, Calvo-de-Mora et al. 2015: 0,2%) und ein sekundäres im Mittel in 2,2% (0 – 6%) [108] auf.

Allerdings konnten Dunker et al. zeigen, dass ein frühes Transplantatversagen innerhalb der ersten 3 Monate nach der Operation durch die Weiterentwicklung der Operationsmethode sowie die zunehmende Erfahrung der Operateure immer seltener geworden ist (vor 2015: 23% vs. 2018: 4%) [124].

In dieser Kohorte trat ein Transplantatversagen bei 36/484 (7,4%) Fällen auf (primär: 4,3%, sekundär: 3,1%), was demzufolge eine Transplantatüberlebensrate von 92,6% innerhalb von 2 Jahren bedeutet. Als Surrogatparameter für den Zeitpunkt des Transplantatversagens nahmen wir den der Indikation einer Re-Keratoplastik (DMEK oder perforierende Keratoplastik).

Die Transplantatüberlebensraten sind damit gut vergleichbar mit denen anderer Kollektive. Zu bedenken bleibt allerdings immer eine Dunkelziffer, wenn sich Patienten zur Nachkontrolle oder Weiterbehandlung in andere Zentren begeben.

Das Risiko für eine Re-Keratoplastik war für pseudophake Transplantate im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant erhöht (OR 3,00; 95% CI [1,35; 6,39]; $p = 0,008$), jedoch für stromal vernarbte Transplantatgewebe nicht (OR 0,53; 95% CI [0,12; 1,61]; $p = 0,290$).

Dies lässt sich insbesondere auf die erschwerte Präparation mit vermehrten Einrissen pseudophaker Transplantate zurückführen, da Komplikationen mit vermehrter Manipulation während der Operation bekanntermaßen mit einer erhöhten Rate eines Transplantatversagens einhergehen [124,173,507].

Sowohl Schaub et al. als auch Lapp et al. konnten allerdings keinen Unterschied im Transplantatüberleben zwischen Geweben phaker und pseudophaker Spender feststellen.

Womöglich ist dieser Fakt auch auf unsere inkompletten 2- Jahres-Daten zurückzuführen, welche zu Bias bei der Beurteilung des Re-Keratoplastik-Risikos beitragen.

Darüber hinaus war das Risiko für eine Re-Keratoplastik bei der Triple-DMEK im Vergleich zur DMEK bei bereits pseudophaken Patienten signifikant niedriger (OR 0,37 [0,15; 0,82]; $p = 0,014$), was kongruent zu anderen Untersuchungen ist [389].

Es wurden alle bis auf 2 Augen mit der Indikation BK einer singulären DMEK unterzogen. Aufgrund der präoperativ schwierigeren Ausgangslage mit vermehrtem Stromaödem und subepithelialer Fibrose, den postoperativ schlechteren Endothelzellzahlen bei der BK im Vergleich zur FED [125,255,307,402] sowie häufigerer Ausbildung von Limbusstammzellinsuffizienz und Neovaskularisationen der Hornhaut [330,459] mit dadurch höherem Abstoßungsrisiko [265] ist womöglich das schlechtere Transplantatüberleben in dieser Gruppe zu erklären.

Zuletzt ließ sich feststellen, dass das Re-Keratoplastik-Risiko in dieser Kohorte bei höherem Spenderalter anstieg (OR 1,05 [1,01; 1,09]; $p = 0,007$), wohingegen beispielsweise Schaub et al. sowohl bei jüngeren (≤ 55 Jahre) als auch bei älteren Spendern (> 55 Jahre) in jeweils 3,2% von der Notwendigkeit zur Re-DMEK berichteten [378].

Diese Diskrepanz ist womöglich durch das Studiendesign zu erklären, da sich in unserer Kohorte ein erhöhtes Risiko für eine Re-Keratoplastik bei einem Spenderalter von im Mittel $75,3 \pm 10,1$ vs. $70,3 \pm 10,3$ Jahren ergab, und diese Altersklassen bei Schaub et al. zur selben Subgruppe gezählt wurden, sodass kein Risikounterschied erfasst werden konnte.

Weiterhin waren pseudophake Transplantate, die wie bereits beschrieben mit einer erschwerten Präparation und einem erhöhten Risiko eines Transplantatversagens einhergehen, eher solche älterer Spender, sodass dieser Umstand als Confounder erwähnt werden sollte.

5.9. Limitationen

Zwar sind unsere Ergebnisse weitgehend kongruent zu denen anderer Studien, jedoch sind auch einige Limitationen zu nennen.

Ein wichtiger Punkt ist das Studiendesign als retrospektive, nicht randomisierte Studie. Mit 484 Augen ist unsere Kohorte zudem recht klein, sodass weitere multizentrische Studien oder Metaanalysen im Verlauf erforderlich sind.

Weiterhin nimmt die Zahl der Augen zur 2-Jahres-Nachkontrolle stark ab ($n = 97$), wobei insbesondere in der Gruppe der Empfänger pseudophaker Gewebe ($n = 7$) keine repräsentative Kohorte abgebildet wird. Wir planen daher unsere Patienten erneut zu kontaktieren, zur Nachkontrolle zu bitten und die Ergebnisse nachzuberichten.

Auch die Lernkurve unserer Operateure spielt sicherlich eine Rolle. Obwohl alle 5 Chirurgen bereits zu Beginn unserer Studie versiert im Umgang mit der DMEK waren, konnten sich deren Fähigkeiten im Laufe der Zeit auch aufgrund steigender DMEK-Operationszahlen in unserer Klinik verbessern. Die zuletzt operierten Patienten konnten also von dieser zunehmenden Erfahrung profitieren und sind damit nur eingeschränkt mit frühen Patienten vergleichbar.

Bezüglich des präoperativen Empfänger-Linsenstatus wurde nicht unterschieden, ob bei Pseudophakie die Intraokularlinse intrakapsulär implantiert, sulcus- oder sklerafixiert wurde und damit gegebenenfalls ein instabileres Iris-Linsen-Diaphragma bestand, welches als Risikofaktor für eine erschwerte Operation, schnelleren Verlust der Luft-/Gastamponade aus der Vorderkammer nach retroiridal und daraus resultierend Folgeeingriffe sowie ein schlechteres funktionelles Ergebnis zu sehen ist.

Zwar wurden in dieser Arbeit keine Präparationszeiten ausgewertet, allerdings konnte bereits gezeigt werden, dass die Präparation bei pseudophakem Gewebe erschwert ist, mehr Zeit in Anspruch nimmt und häufiger manuell nachpräpariert werden muss [$8 \pm 4,1$ min (pseudophake Gewebe) vs. $5,3 \pm 2,6$ min (phake Gewebe) ($p = 0,12$)] [454]. Da sich hierfür jedoch lediglich ein statistisch insignifikanter Trend ergab, wären weitere Analysen hierzu wünschenswert.

Ebenso wurde eine Beeinflussung der Outcome-Parameter durch nicht DMEK-assoziierte Eingriffe im Verlauf nur unzureichend miteinbezogen. Lediglich Patienten mit einer deutlich reduzierten postoperativen Prognose wurden nicht eingeschlossen, geringgradige Verschlechterungen durch derartige zusätzliche Eingriffe sind nicht auszuschließen.

Informationen zu relevanten Komorbiditäten der Spender, wie Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Übergewicht, lagen uns nicht vor. Eine Beeinträchtigung der Transplantatqualität hierdurch wäre jedoch möglich.

5.10. Fazit

Insgesamt bestätigt die rezente Studie, dass stromal vernetzte Spenderhornhäute ebenso sichere Quellen für DMEK-Transplantate wie phake Spendergewebe ohne Narben sind und daher uneingeschränkt für die Transplantation Verwendung finden sollten [49,339].

Pseudophake Gewebe hingegen bedingen häufig eine erschwerte Präparation sowie Implantation mit resultierender längerer Rekonvaleszenzphase und höherem Risiko für ein Transplantatversagen.

In der Nachbeobachtungszeit verbesserten sich der Visus und die zentrale Hornhautdicke der Patienten, bei denen kein Transplantatversagen auftrat, in allen Gruppen deutlich, sodass das funktionelle Outcome vergleichbar war.

Angesichts der hohen Prävalenz bereits pseudophaker Hornhautspender [85,132,246], sollten diese bei dem zu bedenkenden Spendermangel [377] nicht kategorisch von der Hornhautspende zur DMEK ausgeschlossen werden.

Weil diese Gewebe Anfänger in der DMEK-Chirurgie vor eine zusätzliche Herausforderung bei der Präparation und Implantation stellen, sollten sie lediglich in der Hand eines geübten Hornhaut-Chirurgen Verwendung finden.

Wichtig erscheint weiterhin ein hinreichendes präoperatives Screening der Spender- und Gewebefaktoren in der Hornhautbank, um auch komplizierte Transplantate mit guter Endothelzellzahl dem Spenderpool zuzuführen.

Die Daten dieser Studie untermauern, wie wichtig es ist, erwartbar schwierigere Präparationen, wie die von pseudophaken Spendern, in spezialisierten Hornhautbanken durchzuführen. Im Gegensatz zu Deutschland präparieren beispielsweise die meisten Hornhaut-Chirurgen in den Vereinigten Staaten ihr DMEK-Gewebe nicht selbst. Stattdessen wird das Gewebe zuvor in Hornhautbanken aufbereitet [348].

Somit könnten vorpräparierte oder vorgeladene Transplantate auch bei schwierigen Präparationsbedingungen eine sichere Alternative für Patienten sein [76,500].

Zukünftig wäre aber womöglich auch mit Präparationsversagern eine Gewinnung von Lamellen für den „Descemet Membrane Endothelial Transfer“ (DMET) [27] oder lediglich von Endothelzellen zur Besiedlung anderer Zellträger [415] oder für die Zell-Injektions-Therapie [324] denkbar.

6. Literaturverzeichnis

1. Achiron A, Nahum Y, Tiosano A, Shehadeh Mashor R, Tuuminen R, Elbaz U, Bahar I, Livny E (2021) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcomes between Young and Old Graft Recipients. *Curr Eye Res* 46:1460–1466
2. Adamis AP, Filatov V, Tripathi BJ, Tripathi RC (1993) Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Surv Ophthalmol* 38:149–168
3. Afshari NA, Pittard AB, Siddiqui A, Klintworth GK (2006) Clinical Study of Fuchs Corneal Endothelial Dystrophy Leading to Penetrating Keratoplasty: A 30-Year Experience. *Arch Ophthalmol* 124:777–780
4. Afshari NA, Igo RP, Morris NJ, Stambolian D, Sharma S, Pulagam VL, Dunn S, Stamler JF, Truitt BJ, Rimmler J, Kuot A, Croasdale CR, Qin X, Burdon KP, Riazuddin SA, Mills R, Klebe S, Minear MA, Zhao J, Balajonda E, Rosenwasser GO, Baratz KH, Mootha VV, Patel S V., Gregory SG, Bailey-Wilson JE, Price MO, Price FW, Craig JE, Fingert JH, Gottsch JD, Aldave AJ, Klintworth GK, Lass JH, Li Y-J, Iyengar SK (2017) Genome-wide association study identifies three novel loci in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Nat Commun* 8:14898
5. Alberth B (1961) Verhinderung einer Vascularisation der transplantierten Hornhaut mittels peroral verabreichten Prednisolons. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol* 163:562–574
6. Allan BDS, Terry MA, Price FW, Price MO, Griffin NB, Claesson M (2007) Corneal transplant rejection rate and severity after endothelial keratoplasty. *Cornea* 26:1039–1042
7. Alm A, Grierson I, Shields MB (2008) Side Effects Associated with Prostaglandin Analog Therapy. *Surv Ophthalmol* 53:93–105
8. Ang M, Sng CCA (2018) Descemet membrane endothelial keratoplasty and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 29:178–184
9. Anshu A, Price MO, Price FW (2012) Risk of Corneal Transplant Rejection Significantly Reduced with Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology* 119:536–540
10. Ardjomand N, Komericki P, McAlister JC, Faschinger C, El-Shabrawi Y, Wedrich A (2007) 100 Jahre erfolgreiche Hornhauttransplantation. *Spektrum der Augenheilkd* 21:144–153
11. Arnalich-Montiel F, Mingo-Botín D, De Arriba-Palomero P (2019) Preoperative Risk Assessment for Progression to Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Following Cataract Surgery in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Am J Ophthalmol* 208:76–86
12. Ayliffe W, Alam Y, Bell EB, McLeod D, Hutchinson I V. (1992) Prolongation of rat corneal graft survival by treatment with anti-CD4 monoclonal antibody. *Br J Ophthalmol* 76:602–606
13. Bachmann B, Schaub F, Cursiefen C (2016) Therapie von Hornhautendothelerkrankungen mittels DMEK und UT-DSAEK: Indikationen, Komplikationen, Ergebnisse und Nachsorge. *Ophthalmologie* 113:196–203
14. Bachmann BO, Pogorelov P, Kruse FE, Cursiefen C (2008) Patientenzufriedenheit nach posteriorer lamellärer Keratoplastik (DSAEK). *Klin Monbl Augenheilkd* 225:577–581
15. Bachmann BO, Laaser K, Cursiefen C, Kruse FE (2010) A Method to Confirm Correct Orientation of Descemet Membrane During Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 149:922-925.e2
16. Bachmann BO, Schrittenlocher SA, Schaub F, Siebelmann S, Matthaei M (2017) DMEK: Probleme vermeiden, erkennen, lösen. *Klin Monbl Augenheilkd* 234:1354–1361
17. Bahn CF, Glassman RM, MacCallum DK, Lillie JH, Meyer RF, Robinson BJ, Rich NM (1986) Postnatal Development of Corneal Endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27:44–51
18. Barbosa FL, Chaurasia SS, Cutler A, Asosingh K, Kaur H, de Medeiros FW, Agrawal V, Wilson SE (2010) Corneal myofibroblast generation from bone marrow-derived cells. *Exp Eye Res* 91:92–96
19. Bardan AS, Goweida MB, Goweini HF El, Liu CS (2020) Management of Upside-Down Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: A case series. *J Curr Ophthalmol* 32:142–148
20. Barishak YR (2001) Organogenesis. In: *Embryology of the Eye and Its Adnexa*. 2nd ed. Karger, Basel, pp 7-37
21. Barkan O (1954) Narrow-Angle Glaucoma. Pupillary Block and the Narrow-Angle Mechanism. *Am J Ophthalmol* 37:332–350
22. Barraquer JI (1950) Technique of Penetrating Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 33:6–17
23. Barraquer JI (1972) Lamellar keratoplasty. (Special techniques). *Ann Ophthalmol* 4:437–469
24. Bates AK, Cheng H (1988) Bullous keratopathy: a study of endothelial cell morphology in patients undergoing cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 72:409–412
25. Bates D, Mächler M, Bolker BM, Walker SC (2015) Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Softw* 67:1–48
26. Baydoun L, Ham L, Borderie V, Dapena I, Hou J, Frank LE, Oellerich S, Melles GRJ (2015) Endothelial Survival After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Effect of Surgical Indication and Graft Adherence Status. *JAMA Ophthalmol* 133:1277–1285
27. Baydoun L, Dapena I, Melles G (2017) Evolution of posterior lamellar keratoplasty: PK – DLEK – DSEK/DSAEK – DMEK – DMET. In: Cursiefen C, Jun A (eds) *Current Treatment Options for Fuchs Endothelial Dystrophy*. Springer, Basel, pp 73-85

28. Beekhuis WH, Ando F, Živojnović R, Mertens DA, Peperkamp E (1987) Basal iridectomy at 6 o'clock in the aphakic eye treated with silicone oil: prevention of keratopathy and secondary glaucoma. *Br J Ophthalmol* 71:197–200
29. Behrens DT, Villone D, Koch M, Brunner G, Sorokin L, Robenek H, Bruckner-Tuderman L, Bruckner P, Hansen U (2012) The epidermal basement membrane is a composite of separate laminin- or collagen IV-containing networks connected by aggregated perlecan, but not by nidogens. *J Biol Chem* 287:18700–18709
30. Bell KD, Campbell RJ, Bourne WM (2000) Pathology of late endothelial failure: Late endothelial failure of penetrating keratoplasty: Study with light and electron microscopy. *Cornea* 19:40–46
31. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J (2004) Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res* 78:513–525
32. Benage M, Korchak M, Boyce M, Mayko ZM, Bauer A, Straiko MD, Terry MA, Sales CS, Greiner MA (2020) Intraoperative fibrin formation during Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol Case Rep* 18:100686
33. Beuschel R, Hofmann T, Messerli J (2015) Ist die Abnahme der Hornhaut-Endothelzellzahl mit dem Alter wirklich linear? *Klin Monbl Augenheilkd* 232:375–379
34. Bhogal M, Maurino V, Allan BD (2015) Use of a single peripheral triangular mark to ensure correct graft orientation in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 41:2022–2024
35. Bhullar PK, Venkateswaran N, Kim T (2021) Case Series of Urrets-Zavalía Syndrome After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 40:652–655
36. Bigar F, Hürzeler R, Rejman P (1980) Cornea guttata. *Klin Monbl Augenheilkd* 176:644–647
37. Bigar F, Witmer R (1982) Corneal Endothelial Changes in Primary Acute Angle-closure Glaucoma. *Ophthalmology* 89:596–599
38. Bigger SLL (1837) An inquiry into the possibility of transplanting the cornea, with the view of relieving blindness (hitherto deemed incurable) caused by several diseases of that structure. *Dublin J Med Sci* 11:408–417
39. Bill A (1986) The blood-aqueous barrier. *Trans Ophthalmol Soc U K* 105:149–155
40. Billingham RE, Medawar PB (1951) The Technique of Free Skin Grafting in Mammals. *J Exp Biol* 28:385–402
41. Billingham RE, Boswell T (1953) Studies on the Problem of Corneal Homografts. *Proc R Soc L B Biol Sci* 141:392–406
42. Blatt HL, Rao GN, Aquavella J (1979) Endothelial cell density in relation to morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18:856–859
43. Böhnke M (1991) Spendergewebe für die Keratoplastik. Erfahrungsbericht aus der Hamburger Hornhautbank. *Klin Monbl Augenheilkd* 198:562–571
44. Boisgérault F, Liu Y, Anosova N, Ehrlich E, Dana MR, Benichou G (2001) Role of CD4+ and CD8+ T Cells in Allorecognition: Lessons from Corneal Transplantation. *J Immunol* 167:1891–1899
45. Bonanno JA (2003) Identity and regulation of ion transport mechanisms in the corneal endothelium. *Prog Retin Eye Res* 22:69–94
46. Borboli S, Colby K (2002) Mechanisms of disease: Fuchs' endothelial dystrophy. *Ophthalmol Clin North Am* 15:17–25
47. Borderie VM, Baudrimont M, Vallée A, Ereau TL, Gray F, Laroche L (2000) Corneal Endothelial Cell Apoptosis in Patients with Fuchs' Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:2501–2505
48. Borderie VM, Méritet JF, Chaumeil C, Rozenberg F, Baudrimont M, Touzeau O, Bourcier T, Laroche L (2004) Culture-Proven Herpetic Keratitis After Penetrating Keratoplasty in Patients With No Previous History of Herpes Disease. *Cornea* 23:118–124
49. Boulter T, Rayl S, McEntire MW, Mifflin M (2019) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Using Tissues From Donors With a History of Radial Keratotomy. *Cornea* 38:761–763
50. Bourne RRA, Minassian DC, Dart JKG, Rosen P, Kaushal S, Wingate N (2004) Effect of Cataract Surgery on the Corneal Endothelium: Modern Phacoemulsification Compared with Extracapsular Cataract Surgery. *Ophthalmology* 111:679–685
51. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli M V., Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen J, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Resnikoff S, Silvester A, Stevens GA, Tahhan N, Wong T, Taylor HR, Vision Loss Expert Group (2017) Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal* 5:e888–e897
52. Bourne WM, Kaufman HE (1976) Specular microscopy of human corneal endothelium in vivo. *Am J Ophthalmol* 81:319–323
53. Bourne WM, Doughman DJ, Lindstrom RL (1977) Organ-Cultured Corneal Endothelium In Vivo. *Arch Ophthalmol* 95:1818–1819
54. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO (1994) Continued Endothelial Cell Loss Ten Years after Lens Implantation. *Ophthalmology* 101:1014–1023
55. Bourne WM (1998) Clinical estimation of corneal endothelial pump function. *Trans Am Ophthalmol Soc* 96:229–242
56. Bourne WM, Hodge DO, McLaren JW (1999) Estimation of Corneal Endothelial Pump Function in Long-Term Contact Lens Wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:603–611
57. Bourne WM (2001) Cellular Changes in Transplanted Human Corneas. *Cornea* 20:560–569
58. Bowman W (1847) Lectures delivered at the Royal London Ophthalmic Hospital, Moorfields, June, 1847. Lecture I. *London Med Gaz*

59. Bradley BA (2002) Rejection and recipient age. *Transpl Immunol* 10:125–132
60. Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, De Saint Jean M, Goguel A, Baudouin C (2000) Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1356–1363
61. Brissette A, Conlon R, Teichman JC, Yeung S, Ziai S, Baig K (2015) Evaluation of a New Technique for Preparation of Endothelial Grafts for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 34:557–559
62. Brockmann T, Brockmann C, Maier AKB, Schroeter J, Bertelmann E, Torun N (2018) Primary Descemet’s Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Endothelial Dystrophy versus Bullous Keratopathy: Histopathology and Clinical Results. *Curr Eye Res* 43:1221–1227
63. Brockmann T, Pilger D, Brockmann C, Maier AKB, Bertelmann E, Torun N (2019) Predictive Factors for Clinical Outcomes after Primary Descemet’s Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs’ Endothelial Dystrophy. *Curr Eye Res* 44:147–153
64. Brown DC, Ellison ED, Kaufman HE (1969) Quantitative systemic corticosteroid effect on xenograft reaction. *Am J Ophthalmol* 67:896–899
65. Bucher F, Hos D, Matthaei M, Steven P, Cursiefen C, Heindl LM (2014) Corneal Nerve Alterations After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: An In Vivo Confocal Microscopy Study. *Cornea* 33:1134–1139
66. Bundesärztekammer (2018) Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank, Erste Fortschreibung. *Dtsch Arztebl* 115:A1–A18
67. Bundesärztekammer (2022) Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 TPG für die Regeln zur Feststellung des Todes nach § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG, Fünfte Fortschreibung. *Dtsch Arztebl* 119:1–31
68. Burns RR, Bourne WM, Brubaker RF (1981) Endothelial function in patients with cornea guttata. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20:77–85
69. Burton MJ, Ramke J, Marques AP, Bourne RRA, Congdon N, Jones I, Ah Tong BAM, Arunga S, Bachani D, Bascaran C, Bastawrous A, Blanchet K, Braithwaite T, Buchan JC, Cairns J, Cama A, Chagunda M, Chuluunkhuu C, Cooper A, Crofts-Lawrence J, Dean WH, Denniston AK, Ehrlich JR, Emerson PM, Evans JR, Frick KD, Friedman DS, Furtado JM, Gichangi MM, Gichuhi S, Gilbert SS, Gurung R, Habtamu E, Holland P, Jonas JB, Keane PA, Keay L, Khanna RC, Khaw PT, Kuper H, Kyari F, Lansingh VC, Mactaggart I, Mafwiri MM, Mathenge W, McCormick I, Morjaria P, Mowatt L, Muirhead D, Murthy GVS, Mwangi N, Patel DB, Peto T, Qureshi BM, Salomão SR, Sarah V, Shilio BR, Solomon AW, Swenor BK, Taylor HR, Wang N, Webson A, West SK, Wong TY, Wormald R, Yasmin S, Yusufu M, Silva JC, Resnikoff S, Ravilla T, Gilbert CE, Foster A, Faal HB (2021) The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Heal* 9:e489–e551
70. Busin M, Scoria V, Patel AK, Salvalaio G, Ponzin D (2010) Pneumatic Dissection and Storage of Donor Endothelial Tissue for Descemet’s Membrane Endothelial Keratoplasty: A Novel Technique. *Ophthalmology* 117:1517–1520
71. Busin M, Madi S, Santorum P, Scoria V, Beltz J (2013) Ultrathin Descemet’s Stripping Automated Endothelial Keratoplasty with the Microkeratome Double-Pass Technique: Two-Year Outcomes. *Ophthalmology* 120:1186–1194
72. Cabrerizo J, Alberti M (2017) Anterior Chamber Gas Fill After DMEK. *Cornea* 36:e23
73. Calabrese S, Wenkel H, Rummelt C, Kruse F, Cursiefen C (2010) Histopathologische Untersuchung von retrokornealen Membranen bei irreversiblen Transplantatversagen. *Klin Monbl Augenheilkd* 227:815–818
74. Camp AS, Weinreb RN (2020) Hypotony Keratopathy Following Trabeculectomy. *J Glaucoma* 29:77–80
75. Castroviejo R (1941) Keratoplasty: Comments on the technique of corneal transplantation. Source and preservation of donor’s material. Report of new instruments. Part II. *Am J Ophthalmol* 24:139–155
76. Català P, Vermeulen W, Rademakers T, van den Bogaerd A, Kruijt PJ, Nuijts RMMA, LaPointe VLS, Dickman MM (2020) Transport and Preservation Comparison of Preloaded and Prestripped-Only DMEK Grafts. *Cornea* 39:1407–1414
77. Catry L, Van den Oord J, Foets B, Missotten L (1991) Morphologic and immunophenotypic heterogeneity of corneal dendritic cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 229:182–185
78. Chaurasia S, Price FW, Gunderson L, Price MO (2014) Descemet’s Membrane Endothelial Keratoplasty: Clinical Results of Single Versus Triple Procedures (Combined with Cataract Surgery). *Ophthalmology* 121:454–458
79. Chinn SR, Swanson EA, Fujimoto JG (1997) Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source. *Opt Lett* 22:340–342
80. Cho KS, Lee EH, Choi JS, Joo CK (1999) Reactive Oxygen Species-Induced Apoptosis and Necrosis in Bovine Corneal Endothelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:911–919
81. Chronopoulos A, Thumann G, Schutz J (2017) Positive Vitreous Pressure: Pathophysiology, Complications, Prevention and Management. *Surv Ophthalmol* 62:127–133
82. Chu HY, Hsiao CH, Chen PYF, Ma DHK, Chang CJ, Tan HY (2017) Corneal Backscatters as an Objective Index for Assessing Fuchs’

- Endothelial Corneal Dystrophy: A Pilot Study. *J Ophthalmol* 2017:8747013
83. Claesson M, Armitage WJ, Fagerholm P, Stenevi U (2002) Visual outcome in corneal grafts: a preliminary analysis of the Swedish Corneal Transplant Register. *Br J Ophthalmol* 86:174–180
 84. Cockerham GC, Kenyon KR, Hersh PS (2022) Corneal Dysgeneses, Dystrophies, and Degenerations. In: Albert DM, Miller JW, Azar DT, Young LH (eds) *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*. 4th ed. Springer, Cham, pp 555–643
 85. Congdon N, Vingerling J, Klein B, West S, Friedman D, Kempen J, O'Colmain B, Wu S, Taylor H, Eye Diseases Prevalence Research Group (2004) Prevalence of Cataract and Pseudophakia/Aphakia Among Adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 122:487–494
 86. Corbett MC, O'Brart DPS, Saunders DC, Rosen ES (1994) The Topography of the Normal Cornea. *Eur J Implant Refract Surg* 6:286–297
 87. Coster DJ, Williams KA (2005) The Impact of Corneal Allograft Rejection on the Long-Term Outcome of Corneal Transplantation. *Am J Ophthalmol* 140:1112–1122
 88. Cousins SW, McCabe MM, Danielpour D, Streilein JW (1991) Identification of Transforming Growth Factor-Beta as an Immunosuppressive Factor in Aqueous Humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32:2201–2211
 89. Crawford A, Patel D, McGhee C (2013) A brief history of corneal transplantation: From ancient to modern. *Oman J Ophthalmol* 6:12–17
 90. Crawford KM, Ernst SA, Meyer RF, MacCallum DK (1995) NaK-ATPase Pump Sites in Cultured Bovine Corneal Endothelium of Varying Cell Density at Confluence. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36:1317–1326
 91. Cullen AP (2002) Photokeratitis and Other Phototoxic Effects on the Cornea and Conjunctiva. *Int J Toxicol* 21:455–464
 92. Cursiefen C, Küchle M, Naumann GOH (1998) Changing Indications for Penetrating Keratoplasty: Histopathology of 1,250 Corneal Buttons. *Cornea* 17:468–470
 93. Cursiefen C, Seitz B, Kruse FE (2005) Hornhauttransplantation: Glänzende Bilanz und viele Perspektiven. *Dtsch Arztebl* 102:A-3078 / B-2603 / C-2445
 94. Cursiefen C (2007) Immune Privilege and Angiogenic Privilege of the Cornea. *Chem Immunol Allergy* 92:50–57
 95. Cursiefen C, Kruse FE (2010) DMEK: posteriore lamelläre Keratoplastiktechnik. *Ophthalmologe* 107:370–376
 96. Cursiefen C, Heindl L, Bachmann B, Laaser K, Riss S, Kruse F (2011) Immune Rejection After Isolated Transplantation of Descemet's Membrane and Endothelium (DMEK). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:1155
 97. Cursiefen C, Steven P, Roters S, Heindl LM (2013) Komplikationsvermeidung und -management bei "Descemet membrane endothelial keratoplasty" (DMEK) und "Descemet stripping automated endothelial keratoplasty" (DSAEK). *Ophthalmologe* 110:614–621
 98. Cvekl A, Tamm ER (2004) Anterior eye development and ocular mesenchyme: New insights from mouse models and human diseases. *BioEssays* 26:374–386
 99. Dapena I, Moutsouris K, Ham L, Melles GRJ (2010) Graft Detachment Rate. *Ophthalmology* 117:847-847.e1
 100. Dapena I, Ham L, Droutsas K, Van Dijk K, Moutsouris K, Melles GRJ (2011) Learning Curve in Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: First Series of 135 Consecutive Cases. *Ophthalmology* 118:2147–2154
 101. Dapena I, Moutsouris K, Droutsas K, Ham L, Van Dijk K, Melles GRJ (2011) Standardized "No-Touch" Technique for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 129:88–94
 102. Dapena I, Ham L, Netuková M, Van Der Wees J, Melles GRJ (2011) Incidence of Early Allograft Rejection After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 30:1341–1345
 103. Davies Y, Lewis D, Fullwood NJ, Nieduszynski IA, Marcyniuk B, Albon J, Tullo A (1999) Proteoglycans on Normal and Migrating Human Corneal Endothelium. *Exp Eye Res* 68:303–311
 104. de Oliveira RC, Wilson SE (2020) Descemet's membrane development, structure, function and regeneration. *Exp Eye Res* 197:108090
 105. de Oliveira RC, Wilson SE (2020) Fibrocytes, wound healing, and corneal fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 61:28
 106. Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007) The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 5:75–92
 107. DelMonte DW, Kim T (2011) Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 37:588–598
 108. Deng SX, Lee WB, Hammersmith KM, Kuo AN, Li JY, Shen JF, Weikert MP, Shtein RM (2018) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Safety and Outcomes: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 125:295–310
 109. Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin (2022) S1-Leitlinie Regeln zur Durchführung der ärztlichen Leichenschau. Version 5.0. 1–12
 110. Dewitt EN (1931) The Histopathology of Bowman's Membrane. *Trans Am Ophthalmol Soc* 29:461–485
 111. Dieffenbach JF (1831) Beiträge zur Verpflanzung der Hornhaut. von Ammons Zeitschrift für die Ophthalmol 1:172–176
 112. Dietrich T, Bock F, Yuen D, Hos D, Bachmann BO, Zahn G, Wiegand S, Chen L, Cursiefen C (2010) Cutting Edge: Lymphatic Vessels, Not Blood Vessels, Primarily Mediate Immune Rejections After Transplantation. *J Immunol* 184:535–539

113. Dikstein BYS, Maurice DM (1972) The metabolic basis to the fluid pump in the cornea. *J Physiol* 221:29–41
114. DIN e.V. (eds) (DIN EN ISO 10938:2017-02) (2017) Augenoptik - Anzeigetafeln für die Sehprüfung - Gedruckt, projiziert und elektronisch (ISO 10938:2016); Deutsche Fassung EN ISO 10938:2016. Beuth-Verlag, Berlin, 2017
115. DIN e.V. (eds) (DIN EN ISO 8596:2020-05) (2020) Augenoptik - Sehschärfepfung - Normsehzeichen und klinische Sehzeichen und ihre Darbietung (ISO 8596:2017 + Amd.1:2019); Deutsche Fassung EN ISO 8596:2018 + A1:2020. Beuth-Verlag, Berlin, 2020
116. Dirisamer M, Van Dijk K, Dapena I, Ham L, Oganés O, Frank LE, Melles GRJ (2012) Prevention and Management of Graft Detachment in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 130:280–291
117. Doughman DJ, Van Horn D, Rodman WP, Byrnes P, Lindstrom RL (1976) Human Corneal Endothelial Layer Repair During Organ Culture. *Arch Ophthalmol* 94:1791–1796
118. Du D, Wagoner A, Barone SB, Zinderman CE, Kelman JA, MaCurdy TE, Forshee RA, Worrall CM, Izurieta HS (2014) Incidence of Endophthalmitis after Corneal Transplant or Cataract Surgery in a Medicare Population. *Ophthalmology* 121:290–298
119. Dua HS, Azuara-Blanco A (1999) Corneal allograft rejection: Risk factors, diagnosis, prevention, and treatment. *Indian J Ophthalmol* 47:3–9
120. Dubbelman M, Weeber HA, Van Der Heijde RGL, Völker-Dieben HJ (2002) Radius and asphericity of the posterior corneal surface determined by corrected Scheimpflug photography. *Acta Ophthalmol Scand* 80:379–383
121. Dubbelman M, Sicam VADP, Van Der Heijde GL (2006) The shape of the anterior and posterior surface of the aging human cornea. *Vis Res* 46:993–1001
122. Dubord PJ, Evans GD, Macsai MS, Mannis MJ, Glasser DB, Strong DM, Noël L, Fehily D (2013) Eye Banking and Corneal Transplantation Communicable Adverse Incidents: Current Status and Project NOTIFY. *Cornea* 32:1155–1166
123. Duncker GIW, Krumeich J, Wilhelm F, Bredehorn T (2004) Lamellierende Keratoplastik - Neue Konzepte. *Klin Monbl Augenheilkd* 221:14–23
124. Dunker S, Winkens B, Van Den Biggelaar F, Nuijts R, Kruit PJ, Dickman M, Dutch Cornea Consortium (2023) Rebubbling and graft failure in Descemet membrane endothelial keratoplasty: a prospective Dutch registry study. *Br J Ophthalmol* 107:17–23
125. Eagle RC, Laibson PR, Arentsen JJ (1989) Epithelial abnormalities in chronic corneal edema: a histopathological study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 87:107–124
126. Edelhauser HF (2000) The Resiliency of the Corneal Endothelium to Refractive and Intraocular Surgery. *Cornea* 19:263–273
127. Eghrari AO, Gottsch JD (2010) Fuchs' corneal dystrophy. *Expert Rev Ophthalmol* 5:147–159
128. Eghrari AO, McGlumphy EJ, Iliff BW, Wang J, Emmert D, Riazuddin SA, Katsanis N, Gottsch JD (2012) Prevalence and Severity of Fuchs Corneal Dystrophy in Tangier Island. *Am J Ophthalmol* 153:1067–1072
129. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD (2015) Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development. *Prog Mol Biol Transl Sci* 134:7–23
130. Ehlers N, Hjortdal J, Nielsen K (2009) Corneal Grafting and Banking. *Dev Ophthalmol* 43:1–14
131. Elhalis H, Azizi B, Jurkunas U (2010) Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Ocul Surf* 8:173–184
132. Erie EA, Hodge DO, Mahr MA (2022) Prevalence of Pseudophakia: A U.S. Population-Based Study. *J Cataract Refract Surg* 48:717–722
133. Fayol N, Labbé A, Dupont-Monod S, Dupas B, Baudouin C (2007) Apport de la microscopie confocale in vivo et de la tomographie en cohérence optique de chambre antérieure pour l'étude des pathologies endothéliales cornéennes. *J Fr Ophtalmol* 30:348–356
134. Feng MT, Price MO, Miller JM, Price FW (2014) Air reinjection and endothelial cell density in Descemet membrane endothelial keratoplasty: Five-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 40:1116–1121
135. Fercher AF, Hitzinger CK, Kamp G, El-Zaiat SY (1995) Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry. *Opt Commun* 117:43–48
136. Fieß A, Marx-Groß S, Wasilica-Poslednik J, Nagler M, Schmidtmann I, Wild P, Münzel T, Beutel M, Lackner K, Pfeiffer N, Schuster A (2022) Peripheral corneal thickness and associated factors - results from the population-based German Gutenberg Health Study. *Acta Ophthalmol* 100:e1298–e1305
137. Filatov VP, Sitchevska O (1935) Transplantation of the cornea. *Arch Ophthalmol* 13:321–347
138. Filatov VP (1937) Transplantation of the cornea from preserved cadavers' eyes. *Lancet* 229:1395–1397
139. Fischbarg J, Maurice DM (2004) An update on corneal hydration control. *Exp Eye Res* 78:537–541
140. Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D, Kraff MC, Yannuzzi LA, Campo R V., Neumann AC, Cupples HP, Lefler WH, Pulido JS, Lavelle C (1991) Improvement in Visual Acuity in Chronic Aphakic and Pseudophakic Cystoid Macular Edema After Treatment With Topical 0.5% Ketorolac Tromethamine. *Am J Ophthalmol* 112:514–519
141. Flach AJ (1998) The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol*

- Soc 96:557–634
142. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli M, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen J, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Silvester A, Stevens GA, Tahhan N, Wong T, Taylor H, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study (2017) Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal* 5:e1221–e1234
 143. Flockerzi E, Maier P, Böhringer D, Reinshagen H, Kruse F, Cursiefen C, Reinhard T, Geerling G, Torun N, Seitz B, all German Keratoplasty Registry Contributors (2018) Trends in Corneal Transplantation from 2001 to 2016 in Germany: A Report of the DOG–Section Cornea and its Keratoplasty Registry. *Am J Ophthalmol* 188:91–98
 144. Flockerzi E, Turner C, Seitz B, GeKeR Study Group Collaborators, GeKeR Study Group (2024) Descemet’s membrane endothelial keratoplasty is the predominant keratoplasty procedure in Germany since 2016: a report of the DOG-section cornea and its keratoplasty registry. *Br J Ophthalmol* 108:646–653
 145. Forrester J, Xu H, Kuffová L, Dick AD, McMenamin PG (2010) Dendritic cell physiology and function in the eye. *Immunol Rev* 234:282–304
 146. Forstot SL, Kaufman HE (1977) Corneal transplantation. *Annu Rev Med* 28:21–35
 147. Framme C, Wolf S (2012) Retinal Complications after Damaging the Vitreolenticular Barrier. *Ophthalmologica* 227:20–33
 148. Franceschetti A (1954) Classification and treatment of hereditary corneal dystrophies. *AMA Arch Ophthalmol* 52:1–12
 149. Franceschetti A (1955) The different techniques of corneal grafting and their indications. *Am J Ophthalmol* 39:61–66
 150. Freegard TJ (1997) The physical basis of transparency of the normal cornea. *Eye (Lond)* 11:465–471
 151. Friberg T, Guibord N (1999) Corneal endothelial cell loss after multiple vitreoretinal procedures and the use of silicone oil. *Ophthalmic Surg Lasers* 30:528–534
 152. Fuchs E (1910) Dystrophia epithelialis corneae. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol* 76:478–508
 153. Fukagawa K, Tsubota K, Kimura C, Hata S, Mashita T, Sugimoto T, Oguchi Y (1993) Corneal Endothelial Cell Loss Induced by Air Bags. *Ophthalmology* 100:1819–1823
 154. Gass JDM, Norton EWD (1966) Cystoid Macular Edema and Papilledema Following Cataract Extraction. A Fluorescein Funduscopy and Angiographic Study. *Arch Ophthalmol* 76:646–661
 155. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease (2021) Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: The Right to Sight: An analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Heal* 9:e144–e160
 156. Gerber-Hollbach N, Baydoun L, López EF, Frank LE, Dapena I, Liarakos VS, Schaal SC, Ham L, Oellerich S, Melles GRJ (2017) Clinical Outcome of Rebubbling for Graft Detachment After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 36:771–776
 157. Germundsson J, Karanis G, Fagerholm P, Lagali N (2013) Age-Related Thinning of Bowman’s Layer in the Human Cornea In Vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:6143–6149
 158. Geroski DH, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF (1985) Pump Function of the Human Corneal Endothelium. Effects of Age and Cornea Guttata. *Ophthalmology* 92:759–763
 159. Giuffrè G, Di Rosa L, Fiorino F, Bubella DM, Lodato G (2007) Variations in Central Corneal Thickness During the Menstrual Cycle in Women. *Cornea* 26:144–146
 160. Goar EL (1933) Dystrophy of the Corneal Endothelium (Cornea Guttata), with Report of a Histologic Examination. *Trans Am Ophthalmol Soc* 31:48–59
 161. Göhring W, Sasaki T, Heldin CH, Timpl R (1998) Mapping of the binding of platelet-derived growth factor to distinct domains of the basement membrane proteins BM-40 and perlecan and distinction from the BM-40 collagen-binding epitope. *Eur J Biochem* 255:60–66
 162. Gonzalez A, Price FW, Price MO, Feng MT (2016) Prevention and Management of Pupil Block After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 35:1391–1395
 163. Gordon SR (1988) Changes in Distribution of Extracellular Matrix Proteins During Wound Repair in Corneal Endothelium. *J Histochem Cytochem* 36:409–416
 164. Gordon SR (2014) Fibronectin Antibody Labels Corneal Stromal Collagen Fibrils In Situ Along Their Length and Circumference and Demonstrates Distinct Staining Along the Cell and Stromal Interfaces of Descemet’s Membrane. *Curr Eye Res* 39:312–316
 165. Gorovoy IR, Cui QN, Gorovoy MS (2014) Donor Tissue Characteristics in Preparation of DMEK Grafts. *Cornea* 33:683–685
 166. Gorovoy IR, Gorovoy MS (2015) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Postoperative Year 1 Endothelial Cell Counts. *Am J Ophthalmol* 159:597–600.e2
 167. Gorovoy MS (2006) Descemet-Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 25:886–889
 168. Gottsch JD, Sundin OH, Liu SH, Jun AS, Broman KW, Stark WJ, Vito ECL, Narang AK, Thompson JM, Magovern M (2005) Inheritance

- of a Novel COL8A2 Mutation Defines a Distinct Early-Onset Subtype of Fuchs Corneal Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:1934–1939
169. Granstein R, Staszewski R, Knisely T, Zeira E, Nazareno R, Latina M, Albert D (1990) Aqueous humor contains transforming growth factor-beta and a small (less than 3500 daltons) inhibitor of thymocyte proliferation. *J Immunol* 144:3021–3027
 170. Gregory MS, Repp AC, Holhbaum AM, Saff RR, Marshak-Rothstein A, Ksander BR (2002) Membrane Fas Ligand Activates Innate Immunity and Terminates Ocular Immune Privilege. *J Immunol* 169:2727–2735
 171. Greiner MA, Rixen JJ, Wagoner MD, Schmidt GA, Stoeger CG, Straiko MD, Zimmerman MB, Kitzmann AS, Goins KM (2014) Diabetes Mellitus Increases Risk of Unsuccessful Graft Preparation in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: A Multicenter Study. *Cornea* 33:1129–1133
 172. Güell JL, Morral M, Gris O, Elies D, Manero F (2015) Comparison of Sulfur Hexafluoride 20% versus Air Tamponade in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology* 122:1757–1764
 173. Guerra FP, Anshu A, Price MO, Giebel AW, Price FW (2011) Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: Prospective Study of 1-Year Visual Outcomes, Graft Survival, and Endothelial Cell Loss. *Ophthalmology* 118:2368–2373
 174. Guggenheim JA, Hodson SA (1994) Localization of Na⁺/K⁺-ATPase in the bovine corneal endothelium. *Biochim Biophys Acta* 1189:127–134
 175. Gundlach E, Maier AKB, Tsangaridou MA, Riechardt AI, Brockmann T, Bertelmann E, Jousen AM, Torun N (2015) DMEK in phakic eyes: targeted therapy or highway to cataract surgery? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 253:909–914
 176. Gundlach E, Pilger D, Dietrich-Ntoukas T, Jousen AM, Torun N, Maier AKB (2021) Impact of Re-bubbling after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty on Long-term Results. *Curr Eye Res* 46:784–788
 177. Gupta K, Deng SX (2020) Corneal Endothelial Decompensation. *Klin Monbl Augenheilkd* 237:745–753
 178. Gurnani B, Kaur K, Lalgudi VG, Tripathy K (2023) Risk Factors for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Rejection: Current Perspectives- Systematic Review. *Clin Ophthalmol* 17:421–440
 179. Haigis W, Strugalla G (2010) Bestimmung des hinteren Hornhautradius mittels optischer Pachymetrie. *Klin Monbl Augenheilkd* 227:63–68
 180. Ham L, van der Wees J, Melles GRJ (2008) Causes of Primary Donor Failure in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 145:639–644
 181. Ham L, Balachandran C, Verschoor CA, Van Der Wees J, Melles GRJ (2009) Visual Rehabilitation Rate After Isolated Descemet Membrane Transplantation: Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 127:252–255
 182. Ham L, Dapena I, Liarakos VS, Baydoun L, van Dijk K, Ilyas A, Oellerich S, Melles GRJ (2016) Midterm Results of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: 4 to 7 Years Clinical Outcome. *Am J Ophthalmol* 171:113–121
 183. Hamrah P, Zhang Q, Liu Y, Dana MR (2002) Novel Characterization of MHC Class II-Negative Population of Resident Corneal Langerhans Cell-Type Dendritic Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:639–646
 184. Hamzaoglu EC, Straiko MD, Mayko ZM, Sales CS, Terry MA (2015) The First 100 Eyes of Standardized Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty versus Standardized Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology* 122:2193–2199
 185. Hashemi H, Khabazkhoob M, Emamian MH, Shariati M, Yekta A, Fotouhi A (2015) White-to-white corneal diameter distribution in an adult population. *J Curr Ophthalmol* 27:21–24
 186. Hassell JR, Robey PG, Barrach HJ, Wilczek J, Rennard SI, Martin GR (1980) Isolation of a heparan sulfate-containing proteoglycan from basement membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A* 77:4494–4498
 187. Hatton MP, Perez VL, Dohlman CH (2004) Corneal oedema in ocular hypotony. *Exp Eye Res* 78:549–552
 188. Hay ED (1980) Development of the Vertebrate Cornea. *Int Rev Cytol* 63:263–322
 189. He Y, Ross J, Niederkorn JY (1991) Promotion of Murine Orthotopic Corneal Allograft Survival by Systemic Administration of Anti-CD4 Monoclonal Antibody. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32:2723–2728
 190. Hedbys BO, Mishima S, Maurice DM (1963) The Imbibition Pressure of the Corneal Stroma. *Exp Eye Res* 2:99–111
 191. Hegde S, Beauregard C, Mayhew E, Niederkorn JY (2005) CD4+ T-Cell-Mediated Mechanisms of Corneal Allograft Rejection: Role of Fas-Induced Apoptosis. *Transplantation* 79:23–31
 192. Heindl LM, Bucher F, Caramoy A, Hos D, Matthaei M, Cursiefen C (2014) Safety of Donor Tissue Preparation and Use of Descemetoschisis and Torn Tissue in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 33:e7–e9
 193. Heinzlmann S, Hüther S, Böhringer D, Eberwein P, Reinhard T, Maier P (2014) Influence of Donor Characteristics on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 33:644–648
 194. Heinzlmann S, Maier P, Böhringer D, Hüther S, Eberwein P, Reinhard T (2015) Cystoid macular oedema following Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 99:98–102

195. Heinzlmann S, Böhringer D, Eberwein P, Reinhard T, Maier P (2016) Outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty, Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty from a single centre study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 254:515–522
196. Hodson S, Miller F (1976) The bicarbonate ion pump in the endothelium which regulates the hydration of rabbit cornea. *J Physiol* 263:563–577
197. Hodson S (1977) The endothelial pump of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16:589–591
198. Hogan MJ, Wood I, Fine M (1974) Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. 29th Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 78:363–383
199. Hos D, Heindl LM, Bucher F, Cursiefen C (2014) Evidence of Donor Corneal Endothelial Cell Migration From Immune Reactions Occurring After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 33:331–334
200. Hos D, Tuac O, Schaub F, Stanzel TP, Schrittenlocher S, Hellmich M, Bachmann BO, Cursiefen C (2017) Incidence and Clinical Course of Immune Reactions after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Retrospective Analysis of 1000 Consecutive Eyes. *Ophthalmology* 124:512–518
201. Hos D, Matthaei M, Bock F, Maruyama K, Notara M, Clahsen T, Hou Y, Le VNH, Salabarría AC, Horstmann J, Bachmann BO, Cursiefen C (2019) Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res* 73:100768
202. Hos D, Schaub F, Cursiefen C (2019) Does anterior chamber-associated immune deviation (ACAID) play a role in posterior lamellar keratoplasty? Case report of a splenectomized patient. *BMC Ophthalmol* 19:4–6
203. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG (1991) Optical Coherence Tomography. *Science* 254:1178–1181
204. Huff JW, Green K (1981) Demonstration of active sodium transport across the isolated rabbit corneal endothelium. *Curr Eye Res* 1:113–114
205. Inoda S, Hayashi T, Takahashi H, Oyakawa I, Yokogawa H, Kobayashi A, Kato N, Kawashima H (2020) Factors associated with endothelial cell density loss post Descemet membrane endothelial keratoplasty for bullous keratopathy in Asia. *PLoS One* 15:e0234202
206. Iozzo R, Zoeller JJ, Nyström A (2009) Basement Membrane Proteoglycans: Modulators Par Excellence of Cancer Growth and Angiogenesis. *Mol Cells* 27:503–513
207. Irvine AR (1956) The Role of the Endothelium in Bullous Keratopathy. *AMA Arch Ophthalmol* 56:338–351
208. Irvine SR (1953) A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 36:599–619
209. Isac MMS, Ting DSJ, Patel T (2019) Spontaneous Pupillary Recovery of Urrets-Zavalía Syndrome Following Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 8:7–10
210. Ito YA, Walter MA (2014) Genomics and anterior segment dysgenesis: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 42:13–24
211. Iwamoto T, DeVoe AG (1971) Electron microscopic studies on Fuchs' combined dystrophy. I. Posterior portion of the cornea. *Invest Ophthalmol* 10:9–28
212. Jacobsen IE, Jensen OA, Prause JU (1984) Structure and composition of Bowman's membrane. Study by frozen resin cracking. *Acta Ophthalmol* 62:39–53
213. Jakus MA (1956) Studies on the cornea. II. The fine structure of Descemet's membrane. *J Biophys Biochem Cytol* 2:243–255
214. Jastaneiah S, Al-Towerki AE, Al-Assiri A (2005) Fixed Dilated Pupil After Penetrating Keratoplasty for Macular Corneal Dystrophy and Keratoconus. *Am J Ophthalmol* 140:484–489
215. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ (1982) The Ultrastructure of Descemet's Membrane. I. Changes With Age in Normal Corneas. *Arch Ophthalmol* 100:1942–1947
216. Joyce NC (2003) Proliferative capacity of the corneal endothelium. *Prog Retin Eye Res* 22:359–389
217. Kaluzny BJ, Szkulmowska A, Szkulmowski M, Bajraszewski T, Kowalczyk A, Wojtkowski M (2009) Fuchs' Endothelial Dystrophy in 830-nm Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 40:198–200
218. Karadag R, Aykut V, Esen F, Oguz H, Demirok A (2020) Descemet's membrane endothelial keratoplasty in aphakic and vitrectomized eye. *GMS Ophthalmol cases* 10:Doc02
219. Kaufman HE, Capella JA, Robbins JE (1966) The human corneal endothelium. *Am J Ophthalmol* 61:835–841
220. Kelman C (1967) Phaco-emulsification and aspiration. A new technique of cataract removal. A preliminary report. *Am J Ophthalmol* 64:23–35
221. Kenney MC, Chwa M (1990) Abnormal extracellular matrix in corneas with pseudophakic bullous keratopathy. *Cornea* 9:115–121
222. Kim SJ, Belair ML, Bressler NM, Dunn JP, Thorne JE, Kedhar SR, Jabs DA (2008) A method of reporting macular edema after cataract surgery using optical coherence tomography. *Retina* 28:870–876

223. Kinoshita S, Adachi W, Sotozono C, Nishida K, Yokoi N, Quantock AJ, Okubo K (2001) Characteristics of the human ocular surface epithelium. *Prog Retin Eye Res* 20:639–673
224. Kinoshita S, Colby KA, Kruse FE (2021) A Close Look at the Clinical Efficacy of Rho-Associated Protein Kinase Inhibitor Eye Drops for Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea* 40:1225–1228
225. Kissam R (1844) Ceratoplastice in man. *NY J Med* 2:281–282
226. Kitagawa K, Kojima M, Sasaki H, Shui YB, Chew SJ, Cheng HM, Ono M, Morikawa Y, Sasaki K (2002) Prevalence of Primary Cornea Guttata and Morphology of Corneal Endothelium in Aging Japanese and Singaporean Subjects. *Ophthalmic Res* 34:135–138
227. Kletzky D, Parver L, Mathers W (1992) Correlation of full-thickness corneal wound length with endothelial cell loss. *Ophthalmic Surg* 23:342–346
228. Klintworth GK (2009) Corneal dystrophies. *Orphanet J Rare Dis* 4:7
229. Klyce SD (1972) Transport of Na, Cl, and water by the rabbit corneal epithelium at resting potential. *Am J Physiol* 228:1446–1452
230. Klyce SD, Beuerman RW (1998) Structure and Function of the Cornea. In: Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB (eds) *The Cornea*. 2nd ed. Butterworth-Heinemann, Boston, pp 3-50
231. Ko MK, Park WK, Lee JH, Chi JG (2001) A Histomorphometric Study of Corneal Endothelial Cells in Normal Human Fetuses. *Exp Eye Res* 72:403–409
232. Koh SWM, Waschek JA (2000) Corneal Endothelial Cell Survival in Organ Cultures under Acute Oxidative Stress: Effect of VIP. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:4085–4092
233. Konowal A, Morrison J, Brown S, Cooke D, Maguire L, Verdier D, Fraunfelder F, Dennis R, Epstein R (1999) Irreversible Corneal Decompensation in Patients Treated With Topical Dorzolamide. *Am J Ophthalmol* 127:403–406
234. Koop N, Brinkmann R, Lankenau E, Flache S, Engelhardt R, Birngruber R (1997) Optische Kohärenztomographie der Kornea und des vorderen Augenabschnitts. *Ophthalmologie* 94:481–486
235. Koornneef L (1977) New Insights in the Human Orbital Connective Tissue. Result of a New Anatomical Approach. *Arch Ophthalmol* 95:1269–1273
236. Krafchak CM, Pawar H, Moroi SE, Sugar A, Lichter PR, Mackey DA, Mian S, Nairus T, Elnor V, Shteingart MT, Downs CA, Kijek TG, Johnson JM, Trager EH, Rozsa FW, Mandal NA, Epstein MP, Vollrath D, Ayyagari R, Boehnke M, Richards JE (2005) Mutations in TCF8 Cause Posterior Polymorphous Corneal Dystrophy and Ectopic Expression of COL4A3 by Corneal Endothelial Cells. *Am J Hum Genet* 77:694–708
237. Kruse FE, Laaser K, Cursiefen C, Heindl LM, Schlötzer-Schrehardt U, Riss S, Bachmann BO (2011) A Stepwise Approach to Donor Preparation and Insertion Increases Safety and Outcome of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 30:580–587
238. Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U, Tournas T (2014) Optimizing outcomes with Descemet’s membrane endothelial keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol* 25:325–334
239. Kühle M, Cursiefen C, Nguyen NX, Langenbacher A, Seitz B, Wenkel H, Martus P, Naumann GOH (2002) Risk factors for corneal allograft rejection: intermediate results of a prospective normal-risk keratoplasty study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240:580–584
240. Kuffová L, Lumsden L, Veselá V, Taylor J, Filipec M, Holán V, Dick A, Forrester J (2001) Kinetics of leukocyte and myeloid cell traffic in the murine corneal allograft response. *Transplantation* 72:1292–1298
241. Laaser K, Bachmann BO, Horn FK, Cursiefen C, Kruse FE (2012) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Combined With Phacoemulsification and Intraocular Lens Implantation: Advanced Triple Procedure. *Am J Ophthalmol* 154:47-55.e2
242. Labermeier U, Kenney MC (1983) The presence of EC collagen and type IV collagen in bovine Descemet’s membranes. *Biochem Biophys Res Commun* 116:619–625
243. Laibson PR, Rapuano CJ (1996) 100-Year Review of Cornea. *Ophthalmology* 103:S17–S28
244. Laing RA, Sandstrom MM, Berrospi AR, Leibowitz HM (1976) Changes in the Corneal Endothelium as a Function of Age. *Exp Eye Res* 22:587–594
245. Lang GK, Schroeder E, Koch JW, Yanoff M, Naumann GO (1989) Excimer laser keratoplasty. Part 1: Basic concepts. *Ophthalmic Surg* 20:262–267
246. Lapp T, Heinzemann S, Böhringer D, Eberwein P, Reinhard T, Maier P (2018) Use of Donor Corneas From Pseudophakic Eyes for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 37:859–862
247. Lázaro GC, Castillo GA, García FJ, Macías BJM, García SJ (2000) Study of the corneal endothelium after glaucoma surgery. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 75:75–80
248. Leber T (1873) Studien über den Flüssigkeitswechsel im Auge. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol* 19:87–185
249. Letko E, Price DA, Lindoso EMS, Price MO, Price FW (2011) Secondary Graft Failure and Repeat Endothelial Keratoplasty after Descemet’s Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology* 118:310–314

250. Li G, Shekhawat NS, Eghrari AO (2023) Sutured Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Patients with Complex Anatomy or Difficulty Positioning. *Cornea* 42:389–394
251. Linebarger EJ, Hardten DR, Shah GK, Lindstrom RL (1999) Phacoemulsification and modern cataract surgery. *Surv Ophthalmol* 44:123–147
252. Lisch W, Seitz B (2011) Neue internationale Klassifikation der Hornhautdystrophien. *Ophthalmologie* 108:883–897
253. Lister J (1867) On the Antiseptic Principle in the Practice of Surgery. *Br Med J* 2:246–248
254. Liu T, Xu Y, Sun D, Xie L (2012) Histological Evaluation of Corneal Scar Formation in Pseudophakic Bullous Keratopathy. *PLoS One* 7:e39201
255. Ljubimov AV, Burgeson RE, Butkowski RJ, Couchman JR, Wu RR, Ninomiya Y, Sado Y, Maguen E, Nesburn AB, Kenney MC (1996) Extracellular Matrix Alterations in Human Corneas With Bullous Keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:997–1007
256. Löhlein W (1950) Erfahrungen auf dem Gebiete der Hornhautüberpflanzung. Rückblick auf etwa 300 eigene Keratoplastiken. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol* 151:1–45
257. Lorenzetti DWC, Uotila MH, Parikh N, Kaufman HE (1967) Central Cornea Guttata. Incidence in the General Population. *Am J Ophthalmol* 64:1155–1158
258. Lowe RF (1966) Angle-closure, pupil dilatation, and pupil block. *Br J Ophthalmol* 50:385–389
259. Lowe RF (1970) Aetiology of the anatomical basis for primary angle-closure glaucoma. Biometrical comparisons between normal eyes and eyes with primary angle-closure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 54:161–169
260. Luchs JL, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR (1997) Ulcerative Keratitis in Bullous Keratopathy. *Ophthalmology* 104:816–822
261. Lüdecke D, Waggoner P, Makowski D (2019) insight: A Unified Interface to Access Information from Model Objects in R. *J Open Source Softw* 4:1412
262. Lwigale PY (2015) Corneal Development: Different Cells from a Common Progenitor. *Prog Mol Biol Transl Sci* 134:43–59
263. Macdonald JM, Geroski DH, Edelhauser HF (1987) Effect of inflammation on the corneal endothelial pump and barrier. *Curr Eye Res* 6:1125–1132
264. Magitot A (1912) Transplantation of the human cornea previously preserved in an antiseptic fluid. *JAMA* 59:18–21
265. Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE, Schwartz A, The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group (1994) Risk Factors for Corneal Graft Failure and Rejection in the Collaborative Corneal Transplantation Studies. *Ophthalmology* 101:1536–1547
266. Maharana PK, Sahay P, Singhal D, Sharma N, S. Titiyal J (2019) Donor preparation in descemet membrane endothelial keratoplasty. *New Front Ophthalmol* 5:1–6
267. Maier A-KB, Gundlach E, Schroeter J, Klamann MKJ, Gonnermann J, Riechardt AI, Bertelmann E, Jousseaume AM, Torun N (2015) Influence of the difficulty of graft unfolding and attachment on the outcome in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 253:895–900
268. Maier P, Reinhard T, Cursiefen C (2013) Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty - Rapid Recovery of Visual Acuity. *Dtsch Arztebl Int* 110:365–371
269. Mannis MJ, Krachmer JH (1981) Keratoplasty: A Historical Perspective. *Surv Ophthalmol* 25:333–338
270. Mariacher S, Mariacher M, Boden KT, Szurman P, Januschowski K (2019) Favourable outcome after late reorientation of an upside-down Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) graft: a case report. *BMC Ophthalmol* 19:163
271. Marino GK, Santhiago MR, Santhanam A, Torricelli AAM, Wilson SE (2017) Regeneration of defective epithelial basement membrane and restoration of corneal transparency after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 33:337–346
272. Matthaei M, Bachmann B, Siebelmann S, Cursiefen C (2018) Technik der „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ (DMEK). *Ophthalmologie* 115:778–784
273. Matthaei M, Schrittenlocher S, Hos D, Siebelmann S, Bucher F, Schaub F, Hoerster R, Siggel R, Roters S, Heindl LM, Bachmann B, Cursiefen C (2019) Zehn Jahre „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ bei Fuchs-Dystrophie: Was haben wir gelernt? *Ophthalmologie* 116:236–242
274. Maumenee AE (1951) The influence of donor-recipient sensitization on corneal grafts. *Am J Ophthalmol* 34:142–152
275. Maurice DM (1957) The structure and transparency of the cornea. *J Physiol* 136:263–286
276. Maurice DM (1970) The transparency of the corneal stroma. *Vis Res* 10:107–108
277. Maurice DM (1972) The location of the fluid pump in the cornea. *J Physiol* 221:43–54
278. Maurino V, Allan BDS, Stevens JD, Tuft SJ (2002) Fixed Dilated Pupil (Urrets-Zavalía Syndrome) After Air/Gas Injection After Deep Lamellar Keratoplasty for Keratoconus. *Am J Ophthalmol* 133:266–268
279. McCarey BE, Kaufman HE (1974) Improved corneal storage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 13:165–173

280. Medeiros CS, Lassance L, Saikia P, Santhiago M, Wilson SE (2018) Posterior stromal cell apoptosis triggered by mechanical endothelial injury and basement membrane component nidogen-1 production in the cornea. *Exp Eye Res* 172:30–35
281. Medeiros CS, Marino GK, Santhiago MR, Wilson SE (2018) The Corneal Basement Membranes and Stromal Fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59:4044–4053
282. Medeiros CS, Saikia P, De Oliveira RC, Lassance L, Santhiago MR, Wilson SE (2019) Descemet's Membrane Modulation of Posterior Corneal Fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 60:1010–1020
283. Meek KM, Fullwood NJ (2001) Corneal and scleral collagens - a microscopist's perspective. *Micron* 32:261–272
284. Melles GR, Eggink FA, Lander F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH, Binder PS (1998) A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 17:618–26
285. Melles GRJ, Lander F, Beekhuis WH, Remeijer L, Binder PS (1999) Posterior Lamellar Keratoplasty for a Case of Pseudophakic Bullous Keratopathy. *Am J Ophthalmol* 127:340–341
286. Melles GRJ, Lander F, Van Dooren BTH, Pels E, Beekhuis WH (2000) Preliminary Clinical Results of Posterior Lamellar Keratoplasty through a Sclerocorneal Pocket Incision. *Ophthalmology* 107:1850–1856
287. Melles GRJ, Lander F, Rietveld FJR (2002) Transplantation of Descemet's Membrane Carrying Viable Endothelium Through a Small Scleral Incision. *Cornea* 21:415–418
288. Melles GRJ, Lander F, Nieuwendaal C (2002) Sutureless, Posterior Lamellar Keratoplasty: A Case Report of a Modified Technique. *Cornea* 21:325–327
289. Melles GRJ, Wijdh RHJ, Nieuwendaal CP (2004) A Technique to Excise the Descemet Membrane From a Recipient Cornea (Descemetorhexis). *Cornea* 23:286–288
290. Melles GRJ, Ong TS, Ververs B, Van Der Wees J (2006) Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea* 25:987–990
291. Melles GRJ, Ong TS, Ververs B, van der Wees J (2008) Preliminary Clinical Results of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 145:222–227
292. Mellin K, Waubke TN (1983) Der akute Hornhautendothelzellverlust. *Klin Monbl Augenheilkd* 182:10–14
293. Mergler S, Pleyer U (2007) The human corneal endothelium: New insights into electrophysiology and ion channels. *Prog Retin Eye Res* 26:359–378
294. Messmer EM (2013) Sterile Keratitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 230:e1-15
295. Meyer LA, Ubels JL, Edelhauser HF (1988) Corneal Endothelial Morphology in the Rat. Effects of Aging, Diabetes, and Topical Aldose Reductase Inhibitor Treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29:940–948
296. Miesfeld JB, Brown NL (2019) Eye organogenesis: A hierarchical view of ocular development. *Curr Top Dev Biol* 132:351–393
297. Mishima S (1982) Clinical investigations on the corneal endothelium - XXXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 93:1–29
298. Miwa K, Asano M, Horai R, Iwakura Y, Nagata S, Suda T (1998) Caspase 1-independent IL-1 β release and inflammation induced by the apoptosis inducer Fas ligand. *Nat Med* 4:1287–1292
299. Miyake K, Sugiyama S, Norimatsu I, Ozawa T (1978) Prevention of Cystoid Macular Edema after Lens Extraction by Topical Indomethacin (III) Radioimmunoassay Measurement of Prostaglandins in the Aqueous during and after Lens Extraction Procedures. *Albr Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 209:83–88
300. Mody C (2016) The past, present, and future of OCT imaging. *Optician* 7:24–26
301. Moeschler H (1922) II. Untersuchungen über Pigmentierung der Hornhaurückfläche bei 395 am Spaltlampenmikroskop untersuchten Augen gesunder Personen. *Zeitschrift für Augenheilkd* 48:195–202
302. Moffatt SL, Cartwright VA, Stumpf TH (2005) Centennial review of corneal transplantation. *Clin Exp Ophthalmol* 33:642–657
303. Mongiat M, Otto J, Oldershaw R, Ferrer F, Sato JD, Iozzo R (2001) Fibroblast Growth Factor-binding Protein Is a Novel Partner for Perlecan Protein Core. *J Biol Chem* 276:10263–10271
304. Monnereau C, Quilendrin R, Dapena I, Liarakos VS, Alfonso JF, Amalich-Montiel F, Böhnke M, Pereira NC, Dirisamer M, Parker J, Droustas K, Geerling G, Gerten G, Hashemi H, Kobayashi A, Naveiras M, Oganessian O, Domingo EO, Priglinger S, Stodulka P, Silva JT, Venzano D, Vetter JM, Yiu E, Melles GRJ (2014) Multicenter Study of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: First Case Series of 18 Surgeons. *JAMA Ophthalmol* 132:1192–1198
305. Monnereau C, Bruinsma M, Ham L, Baydoun L, Oellerich S, Melles GRJ (2014) Endothelial Cell Changes as an Indicator for Upcoming Allograft Rejection Following Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 158:485–495
306. Morinello E, Wittmann D, Hager T, Seitz B, Volk T, Schneider SO (2018) Die Wahl der Narkoseführung beeinflusst Vis-à-tergo bei Hornhauttransplantationen. *Anästh Intensivmed* 59:632–639
307. Morishige N, Yamada N, Teranishi S, Chikama T ichiro, Nishida T, Takahara A (2009) Detection of Subepithelial Fibrosis Associated

- with Corneal Stromal Edema by Second Harmonic Generation Imaging Microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:3145–3150
308. Moskwa R, Bloch F, Vermion JC, Zevering Y, Chaussard D, Nessler A, Goetz C, Perone JM (2023) Postoperative, but not preoperative, central corneal thickness correlates with the postoperative visual outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty. *PLoS One* 18:1–15
 309. Müller TM, Verdijk RM, Lavy I, Bruinsma M, Parker J, Binder PS, Melles GRJ (2016) Histopathologic Features of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Graft Remnants, Folds, and Detachments. *Ophthalmology* 123:2489–2497
 310. Muraine M, Gueudry J, He Z, Piselli S, Lefevre S, Toubeau D (2013) Novel Technique for the Preparation of Corneal Grafts for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 156:851–859
 311. Muraine M, He Z, Toubeau D, Gueudry J, Thuret G, Lefevre S, Gain P (2014) Validation of a novel device to easy the preparation of endothelial graft for DMEK. *Acta Ophthalmol* 92:0–0
 312. Murphy C, Alvarado J, Juster R (1984) Prenatal and Postnatal Growth of the Human Descemet's Membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25:1402–1415
 313. Murphy C, Alvarado J, Juster R, Maglio M (1984) Prenatal and Postnatal Cellularity of the Human Corneal Endothelium. A Quantitative Histologic Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25:312–322
 314. Musch DC, Niziol LM, Stein JD, Kamyar RM, Sugar A (2011) Prevalence of Corneal Dystrophies in the United States: Estimates from Claims Data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:6959–6963
 315. Nakayasu K, Tanaka M, Konomi H, Hayashi T (1986) Distribution of Types I, II, III, IV and V Collagen in Normal and Keratoconus Corneas. *Ophthalmic Res* 18:1–10
 316. Narayanan R, Gaster RN, Kenney MC (2006) Pseudophakic Corneal Edema: A Review of Mechanisms and Treatments. *Cornea* 25:993–1004
 317. Naumann GO, Seitz B, Lang GK, Langenbucher A, Kus MM (1993) Excimer-Laser-193 nm-Trepanation bei der perforierenden Keratoplastik: Bericht über die ersten 70 Patienten. *Klin Monbl Augenheilkd* 203:252–261
 318. Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U (2000) Keratopathy in Pseudoexfoliation Syndrome as a Cause of Corneal Endothelial Decompensation: A Clinicopathologic Study. *Ophthalmology* 107:1111–1124
 319. Naveiras M, Dirisamer M, Parker J, Ham L, Van Dijk K, Dapena I, Melles GRJ (2012) Causes of Glaucoma After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 153:958-966.e1
 320. Niederkorn JY, Mellon J (1996) Anterior Chamber-Associated Immune Deviation (ACAID) promotes corneal allograft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:2700–2707
 321. Niederkorn JY (1999) The immune privilege of corneal allografts. *Transplantation* 67:1503–1508
 322. Nucci P, Brancato R, Mets MB, Shevell SK (1990) Normal Endothelial Cell Density Range in Childhood. *Arch Ophthalmol* 108:247–248
 323. Oellerich S, Baydoun L, Peraza-Nieves J, Ilyas A, Frank L, Binder PS, Melles GRJ (2017) Multicenter Study of 6-Month Clinical Outcomes After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 36:1467–1476
 324. Ong HS, Peh G, Neo DJH, Ang HP, Adnan K, Nyein CL, Morales-Wong F, Bhogal M, Kocaba V, Mehta JS (2020) A Novel Approach of Harvesting Viable Single Cells from Donor Corneal Endothelium for Cell-Injection Therapy. *Cells* 9:1428
 325. Ono SJ (2004) The birth of transplantation immunology: the Billingham-Medawar experiments at Birmingham University and University College London. *J Exp Biol* 207:4013–4014
 326. Ousley PJ, Terry MA (2005) Stability of Vision, Topography, and Endothelial Cell Density from 1 Year to 2 Years after Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty Surgery. *Ophthalmology* 112:50–57
 327. Packer M, Lowe J, Fine H (2012) Incidence of acute postoperative cystoid macular edema in clinical practice. *J Cataract Refract Surg* 38:2108–2111
 328. Palczewska G, Vinberg F, Stremplewski P, Bircher MP, Salom D, Komar K, Zhang J, Cascella M, Wojtkowski M, Kefalov VJ, Palczewski K (2014) Human infrared Vision is triggered by two-photon chromophore isomerization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:E5445–E5454
 329. Paralkar VM, Vukicevic S, Reddi AH (1991) Transforming Growth Factor β Type 1 Binds to Collagen IV of Basement Membrane Matrix: Implications for Development. *Dev Biol* 143:303–308
 330. Paris FDS, Gonçalves ED, Barros JDN, Campos MSDQ, Sato ÉH, Gomes JÁP (2010) Impression cytology findings in bullous keratopathy. *Br J Ophthalmol* 94:773–776
 331. Park CY, Lee JK, Gore PK, Lim CY, Chuck RS (2015) Keratoplasty in the United States: A 10-Year Review from 2005 through 2014. *Ophthalmology* 122:2432–2442
 332. Parker J, Dirisamer M, Naveiras M, Tse WHW, Van Dijk K, Frank LE, Ham L, Melles GRJ (2012) Outcomes of Descemet membrane

- endothelial keratoplasty in phakic eyes. *J Cataract Refract Surg* 38:871–877
333. Patel AK, Luccarelli S, Ponzin D, Busin M (2011) Transcorneal Suture Fixation of Posterior Lamellar Grafts in Eyes With Minimal or Absent Iris-Lens Diaphragm. *Am J Ophthalmol* 151:460–464.e2
 334. Paton D (1991) The founder of the first eye bank: R. Townley Paton, MD. *Refract Corneal Surg* 7:190–195
 335. Paufigue L, Sourdille GP, Offret G (1948) *Les greffes de la cornée (kératoplasties)*. Masson & Cie, Paris
 336. Pellier de Quengsy G (1789) *Précis ou cours d'opérations sur la chirurgie des yeux*. Tome Premier. Didot, Paris
 337. Pepose JS, Gardner KM, Nestor MS, Foos RY, Pettit TH (1985) Detection of HLA Class I and II Antigens in Rejected Human Corneal Allografts. *Ophthalmology* 92:1480–1484
 338. Peraza-Nieves J, Baydoun L, Dapena I, Ilyas A, Frank LE, Luceri S, Ham L, Oellerich S, Melles GRJ (2017) Two-Year Clinical Outcome of 500 Consecutive Cases Undergoing Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 36:655–660
 339. Phillips PM, Terry MA, Shamie N, Chen ES, Hoar KL, Stoeger C, Friend DJ, Saad HA (2009) Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK) Using Corneal Donor Tissue Not Acceptable for Use in Penetrating Keratoplasty as a Result of Anterior Stromal Scars, Pterygia, and Previous Corneal Refractive Surgical Procedures. *Cornea* 28:871–876
 340. Pilger D, Torun N, Maier AKB, Schroeter J (2020) Pseudophakic corneal donor tissue in Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): implications for cornea banks and surgeons. *BMJ Open Ophthalmol* 5:e000524
 341. Price FW, Price MO (2005) Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 50 eyes: a refractive neutral corneal transplant. *J Refract Surg* 21:339–345
 342. Price MO, Giebel AW, Fairchild KM, Price FW (2009) Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: Prospective Multicenter Study of Visual and Refractive Outcomes and Endothelial Survival. *Ophthalmology* 116:2361–2368
 343. Price MO, Feng MT, McKee Y, Price FW (2015) Repeat Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Secondary Grafts with Early Intervention Are Comparable with Fellow-Eye Primary Grafts. *Ophthalmology* 122:1639–1644
 344. Price MO, Scanameo A, Feng MT, Price FW (2016) Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty Risk of Immunologic Rejection Episodes after Discontinuing Topical Corticosteroids. *Ophthalmology* 123:1232–1236
 345. Pricopie S, Istrate S, Voinea L, Leasu C, Paun V, Radu C (2017) Pseudophakic bullous keratopathy. *Rom J Ophthalmol* 61:90–94
 346. Rahi AH, Robins E (1981) Human corneal endothelial cell repair in health and disease. *Trans Ophthalmol Soc U K* 101:30–34
 347. Read SA, Collins MJ (2009) Diurnal Variation of Corneal Shape and Thickness. *Optom Vis Sci* 86:170–180
 348. Regnier M, Auxenfans C, Maucort-Boulch D, Marty AS, Damour O, Burillon C, Kocaba V (2017) Eye bank prepared versus surgeon cut endothelial graft tissue for Descemet membrane endothelial keratoplasty: An observational study. *Medicine (Baltimore)* 96:e6885
 349. Reid RA, Craig EA, Suleman H (2015) Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK): first UK prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival and endothelial cell count. *Br J Ophthalmol* 99:166–169
 350. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Silverman RH, Coleman DJ (2009) Stromal Thickness in the Normal Cornea: Three-dimensional Display With Artemis Very High-frequency Digital Ultrasound. *J Refract Surg* 25:776–786
 351. Reisinger FR (1824) *Die Keratoplastik: Ein Versuch zur Erweiterung der Augenheilkunst*. *Bay Ann Chir Augenhk Gebh* 1:207–215
 352. Riazuddin SA, Eghrari AO, Al-Saif A, Davey L, Meadows DN, Katsanis N, Gottsch JD (2009) Linkage of a Mild Late-Onset Phenotype of Fuchs Corneal Dystrophy to a Novel Locus at 5q33.1–q35.2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:5667–5671
 353. Riazuddin SA, Zaghoul NA, Al-Saif A, Davey L, Diplas BH, Meadows DN, Eghrari AO, Minear MA, Li YJ, Klintworth GK, Afshari N, Gregory SG, Gottsch JD, Katsanis N (2010) Missense Mutations in TCF8 Cause Late-Onset Fuchs Corneal Dystrophy and Interact with FCD4 on Chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 86:45–53
 354. Riazuddin SA, Vasanth S, Katsanis N, Gottsch JD (2013) Mutations in AGBL1 Cause Dominant Late-Onset Fuchs Corneal Dystrophy and Alter Protein-Protein Interaction with TCF4. *Am J Hum Genet* 93:758–764
 355. Rickmann A, Boden KT (2017) DMEK: Indikation, Technik und Komplikationen. *Concept Ophthalmol* 2:50–52
 356. Rickmann A, Opitz N, Szurman P, Boden KT, Jung S, Wahl S, Haus A, Damm L-J, Januschowski K (2018) Clinical Comparison of Two Methods of Graft Preparation in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Curr Eye Res* 43:12–17
 357. Rickmann A, Szurman P, Jung S, Boden KT, Wahl S, Haus A, Boden K, Januschowski K (2018) Impact of 10 % SF6 Gas Compared to 100% Air Tamponade in Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *Curr Eye Res* 43:482–486
 358. Rickmann A, Wahl S, Katsen-Globa A, Szurman P (2019) Safety analysis and results of a borosilicate glass cartridge for no-touch graft loading and injection in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Int Ophthalmol* 39:2295–2301
 359. Rickmann A, Andres C, Boden K, Wahl S, Szurman P (2020) Analysis of different types of anesthesia in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Int Ophthalmol* 40:541–545
 360. Rickmann A, Boden K, Trouvain AM, Müller LJ, Bocqué C, Thaler S, Szurman P (2021) Clinical results after single asymmetrical shark fin for graft orientation in DMEK. *Int Ophthalmol* 42:1061–1068

361. Rickmann A, Boden KT, Trouvain AM, Wahl S, Schulz A, Thaler S, Szurman P (2022) Single peripheral triangular mark ensuring correct graft orientation in DMEK. *Acta Ophthalmol* 100:e614–e615
362. Rocha G, Deschênes J, Rowsey JJ (1998) The Immunology of Corneal Graft Rejection. *Crit Rev Immunol* 18:305–325
363. Rodríguez-Calvo-de-Mora M, Quilendrin R, Ham L, Liarakos VS, Van Dijk K, Baydoun L, Dapena I, Oellerich S, Melles GRJ (2015) Clinical Outcome of 500 Consecutive Cases Undergoing Descemet’s Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology* 122:464–470
364. Rodríguez-Calvo De Mora M, Groeneveld-Van Beek EA, Frank LE, Van DerWees J, Oellerich S, Bruinsma M, Melles GRJ (2016) Association Between Graft Storage Time and Donor Age With Endothelial Cell Density and Graft Adherence After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *JAMA Ophthalmol* 134:91–94
365. Rohrbach JM, Tost F (2004) Die Geschichte der Keratoplastik. *Z Prakt Augenheilkd* 25:469–477
366. Romano V, Kazaili A, Pagano L, Gadhvi KA, Titley M, Steger B, Fernández-Vega-Cueto L, Meana A, Merayo-Llodes J, Diego P, Akhtar R, Levis HJ, Ferrari S, Kaye SB, Parekh M (2022) Eye bank versus surgeon prepared DMEK tissues: influence on adhesion and re-bubbling rate. *Br J Ophthalmol* 106:177–183
367. Rudolph M, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Epstein D, Kruse FE (2012) Corneal Higher-Order Aberrations after Descemet’s Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology* 119:528–535
368. Ruf W, Ebel H (1976) (Na+K+)-Activated ATPase in Human Cornea: Distribution within the Cornea and Properties of the Enzyme from Epithelial Cells. *Pflugers Arch* 366:203–210
369. Rüter F, Schröder A, Arvani MK, Erb C (2005) Zentrale und periphere Hornhautpachymetrie - Normevaluation mit dem Pentacam-System. *Klin Monbl Augenheilkd* 222:117–122
370. Ruzza A, Parekh M, Salvalaio G, Ferrari S, Camposampiero D, Amoureux MC, Busin M, Ponzin D (2015) Bubble technique for Descemet membrane endothelial keratoplasty tissue preparation in an eye bank: air or liquid? *Acta Ophthalmol* 93:e129–e134
371. Sabet MD, Gordon SR (1989) Ultrastructural immunocytochemical localization of fibronectin deposition during corneal endothelial wound repair. Evidence for cytoskeletal involvement. *Biol Cell* 65:171–179
372. Saikia P, Medeiros CS, Thangavadivel S, Wilson SE (2018) Basement membranes in the cornea and other organs that commonly develop fibrosis. *Cell Tissue Res* 374:439–453
373. Salvalaio G, Parekh M, Ruzza A, Ferrari S, Camposampiero D, Ponzin D (2014) DMEK lenticule preparation from donor corneas using a novel “SubHyS” technique followed by anterior corneal dissection. *Br J Ophthalmol* 98:1120–1125
374. Satué M, Rodríguez-Calvo-De-Mora M, Naveiras M, Cabrerizo J, Dapena I, Melles GRJ (2015) Standardization of the Descemet membrane endothelial keratoplasty technique: Outcomes of the first 450 consecutive cases. *Arch Soc Esp Oftalmol* 90:356–364
375. Schaub F, Cursiefen C, Heindl LM (2015) Retrospective Appraisal of Split-Cornea Transplantation: An Audit of 1141 Donor Corneas. *JAMA Ophthalmol* 133:1086–1087
376. Schaub F, Simons HG, Roters S, Heindl LM, Kugler W, Bachmann BO, Cursiefen C (2016) Einfluss von 20 % Schwefelhexafluorid (SF6) auf humane korneale Endothelzellen: Eine In-vitro-Studie. *Ophthalmologie* 113:52–57
377. Schaub F, Simons HG, Enders P, Bachmann BO, Roters S, Cursiefen C, Heindl LM (2016) Hornhautspende: Ein Dilemma zwischen wachsender Nachfrage und sinkender Spenderrate. *Ophthalmologie* 113:1058–1065
378. Schaub F, Enders P, Zachewicz J, Heindl LM, Stanzel TP, Cursiefen C, Bachmann BO (2016) Impact of Donor Age on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcome: Evaluation of Donors Aged 17–55 Years. *Am J Ophthalmol* 170:119–127
379. Schaub F, Pohl L, Enders P, Adler W, Bachmann BO, Cursiefen C, Heindl LM (2017) Impact of corneal donor lens status on two-year course and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255:2407–2414
380. Scheie HG (1964) Stripping of Descemet’s Membrane in Cataract Extraction. *Trans Am Ophthalmol Soc* 62:140–152
381. Scheimpflug T (1904) Method of Distorting Plane Images by Means of Lenses or Mirrors. United States of America. URL: <https://patents.google.com/patent/US751347A/en>
382. Schlögl A, Tourtas T, Kruse FE, Weller JM (2016) Long-term Clinical Outcome After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 169:218–226
383. Schlötzer-Schrehardt U, Bachmann BO, Laaser K, Cursiefen C, Kruse FE (2011) Characterization of the Cleavage Plane in Descemet’s Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology* 118:1950–1957
384. Schlötzer-Schrehardt U, Bachmann BO, Tourtas T, Cursiefen C, Zenkel M, Rössler K, Kruse FE (2013) Reproducibility of Graft Preparations in Descemet’s Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology* 120:1769–1777
385. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Strunz M, Gießl A, Schondorf H, da Silva H, Schmidt GA, Greiner MA, Okumura N, Koizumi N, Kinoshita S, Tourtas T, Kruse FE (2021) Potential Functional Restoration of Corneal Endothelial Cells in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy by ROCK Inhibitor (Ripasudil). *Am J Ophthalmol* 224:185–199
386. Schoenberg ED, Price FW, Miller J, McKee Y, Price MO (2015) Refractive outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty

- triple procedures (combined with cataract surgery). *J Cataract Refract Surg* 41:1182–1189
387. Schroeter J, Wilkemeyer I, Herrlinger F, Pruss A (2012) Comparison of in situ Corneoscleral Disc Excision versus Whole Globe Enucleation in Cornea Donors Regarding Microbial Contamination in Organ Culture Medium - a Prospective Monocentric Study over 9 Years. *Transfus Med Hemother* 39:391–394
388. Schultz RO, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF, Schultz KJ (1984) Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 98:401–410
389. Schwinde J-H (2019) Langzeitergebnisse nach Descemet-Membran Endothel Keratoplastik (DMEK) und Triple-Descemet-Membran Endothel Keratoplastik (Triple-DMEK) im Vergleich. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. URL: [https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-52907/Schwinde%2C Jan-Hendrik_finale Fassung für Disputation.pdf](https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-52907/Schwinde%2C%20Jan-Hendrik_finale_Fassung_für_Disputation.pdf)
390. Scott JE, Bosworth TR (1990) A comparative biochemical and ultrastructural study of proteoglycan-collagen interactions in corneal stroma. Functional and metabolic implications. *Biochem J* 270:491–497
391. Seitz B, Langenbacher A, Kus MM, Kühle M, Naumann GOH (1999) Nonmechanical Corneal Trephination with the Excimer Laser Improves Outcome after Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology* 106:1156–1165
392. Seitz B, Langenbacher A, Naumann GOH (2011) Perspektiven der Excimerlaser-Trepanation für die Keratoplastik. *Ophthalmologie* 108:817–824
393. Seitz B, Lisch W, Weiss J (2015) Die revidierte neueste IC3D-Klassifikation der Hornhautdystrophien. *Klin Monbl Augenheilkd* 232:283–294
394. Seitz B, Daas L, Flockerzi E, Suffo S (2020) „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ DMEK – Spender und Empfänger Schritt für Schritt. *Ophthalmologie* 117:811–828
395. Seitz B, Daas L, Wykrota AA, Flockerzi E, Suffo S (2022) Transplantatversagen nach PKP und DMEK: Was ist die beste Option? *Klin Monbl Augenheilkd* 239:775–785
396. Sellarbeck (1878) Ueber Keratoplastik. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol* 24:1–46
397. Shaheer M, Khan AA, Ahmed N, Mahju TM, Rasheed U (2017) Corneal Endothelial Cell Loss after Vitrectomy with Silicone Oil Tamponade in Phakic Versus Pseudophakic Patients with Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Pak J Ophthalmol* 33:137–141
398. Sharma S (2001) Keratitis. *Biosci Rep* 21:419–444
399. Shaw EL, Rao GN, Arthur EJ, Aquavella J (1978) The Functional Reserve of Corneal Endothelium. *Ophthalmology* 85:640–649
400. Sherrard ES, Novakovic P, Speedwell L (1987) Age-Related Changes of the Corneal Endothelium and Stroma as Seen in vivo by Specular Microscopy. *Eye (Lond)* 1:197–203
401. Shibuya H, Okamoto O, Fujiwara S (2006) The bioactivity of transforming growth factor- β 1 can be regulated via binding to dermal collagens in mink lung epithelial cells. *J Dermatol Sci* 41:187–195
402. Shimizu T, Yamaguchi T, Satake Y, Shimazaki J (2015) Topographic Hot Spot Before Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty Is Associated With Postoperative Hyperopic Shift. *Cornea* 34:257–263
403. Shuttleworth CA (1997) Type VIII collagen. *Int J Biochem Cell Biol* 29:1145–1148
404. Shweikh Y, Vasquez-Perez A, Allan BD (2019) Phakic intraocular lens as a temporary barrier in aphakic Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Eur J Ophthalmol* 29:566–570
405. Siebelmann S, Kolb K, Scholz P, Matthaei M, Franklin J, Händel A, Schrittenlocher S, Hayashi T, Guell JL, Bachmann B, Cursiefen C (2021) The Cologne rebubbling study: a reappraisal of 624 rebubbings after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 105:1082–1086
406. Sihota R, Sharma T, Agarwal HC (1998) Intraoperative mitomycin C and the corneal endothelium. *Acta Ophthalmol Scand* 76:80–82
407. Singh A, Gupta A, Stewart JM (2010) Posterior Dislocation of Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty Graft Can Lead to Retinal Detachment. *Cornea* 29:1284–1286
408. Singh V, Barbosa FL, Torricelli AAM, Santhiago MR, Wilson SE (2014) Transforming growth factor β and platelet-derived growth factor modulation of myofibroblast development from corneal fibroblasts in vitro. *Exp Eye Res* 120:152–160
409. Singh V, Jaini R, Torricelli AAM, Santhiago MR, Singh N, Ambati BK, Wilson SE (2014) TGF β and PDGF-B signaling blockade inhibits myofibroblast development from both bone marrow-derived and keratocyte-derived precursor cells in vivo. *Exp Eye Res* 121:35–40
410. Sng CC, Allen JC, Nongpiur ME, Foo LL, Zheng Y, Cheung CY, He M, Friedman DS, Wong TY, Aung T (2013) Associations of iris structural measurements in a Chinese population: The Singapore Chinese eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:2829–2835
411. Sobottka Ventura AC, Wälti R, Böhnke M (2001) Corneal thickness and endothelial density before and after cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 85:18–20
412. Spaniol K, Borrelli M, Holtmann C, Schrader S, Geerling G (2015) Komplikationen der Descemetmembran-Endothel-Keratoplastik.

- Ophthalmologe 112:974–981
413. Spaniol K, Hellmich M, Borgardts K, Girbardt C, Maier P, Reinhard T, Torun N, Maier AK, Thaler S, Bartz-Schmidt KU, Wiedemann P, Seitz B, Daas L, Schrittenlocher S, Cursiefen C, Bachmann B, Geerling G (2023) DMEK outcome after one year – Results from a large multicenter study in Germany. *Acta Ophthalmol* 101:e215–e225
 414. Spierer O, Lazar M (2014) Urrets-Zavalía syndrome (fixed and dilated pupil following penetrating keratoplasty for keratoconus) and its variants. *Surv Ophthalmol* 59:304–310
 415. Spinozzi D, Miron A, Lie JT, Rafat M, Lagali N, Melles GRJ, Dhubhghaill SN, Dapena I, Oellerich S (2020) In Vitro Evaluation and Transplantation of Human Corneal Endothelial Cells Cultured on Biocompatible Carriers. *Cell Transplant* 29:963689720923577
 416. Stainer GA, Akers PH, Binder PS, Zavala EY (1982) Correlative microscopy and tissue culture of congenital hereditary endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol* 93:456–465
 417. Stanzel TP, Ersoy L, Sansanayudh W, Felsch M, Dietlein T, Bachmann B, Cursiefen C (2016) Immediate Postoperative Intraocular Pressure Changes After Anterior Chamber Air Fill in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 35:14–19
 418. Stavridis E, Gatziofous Z, Hasenfus A, Sauter M, Smola S, Seitz B (2012) Ping-Pong-Transmission von Herpes-simplex-Virus 1 nach Hornhauttransplantation. *Ophthalmologe* 109:1017–1021
 419. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC (2004) The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 78:409–416
 420. Steven P, Hos D, Heindl LM, Bock F, Cursiefen C (2013) Immunreaktionen nach DMEK, DSAEK und DALK. *Klin Monbl Augenheilkd* 230:494–499
 421. Stiel S, Salla S, Steinfeld A, Radbruch L, Walter P, Hermel M (2011) Bitte um Einverständnis in eine Hornhautspende: Bedarfsanalyse für ein Kommunikationstraining mit Augenärzten in der Spendenakquise. *Ophthalmologe* 108:151–155
 422. Stiemke MM, Edelhauser HF, Geroski DH (1991) The developing corneal endothelium: correlation of morphology, hydration and Na/K ATPase pump site density. *Curr Eye Res* 10:145–156
 423. Stocker FW (1953) The endothelium of the cornea and its clinical implications. *Trans Am Ophthalmol Soc* 51:669–786
 424. Streilein JW, Niederkorn JY (1981) Induction of anterior chamber-associated immune deviation requires an intact, functional spleen. *J Exp Med* 153:1058–1067
 425. Streilein JW, Stein-Streilein J (2000) Does innate immune privilege exist? *J Leukoc Biol* 67:479–487
 426. Streilein JW (2003) New thoughts on the immunology of corneal transplantation. *Eye (Lond)* 17:943–948
 427. Streilein JW (2003) Ocular immune privilege: the eye takes a dim but practical view of immunity and inflammation. *J Leukoc Biol* 74:179–185
 428. Stuart AJ, Romano V, Virgili G, Shortt AJ (2018) Descemet’s membrane endothelial keratoplasty (DMEK) versus Descemet’s stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) for corneal endothelial failure. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD012097
 429. Stuart PM, Griffith TS, Usui N, Pepose J, Yu X, Ferguson TA (1997) CD95 ligand (FasL)-induced Apoptosis Is Necessary for Corneal Allograft Survival. *J Clin Invest* 99:396–402
 430. Stuhlmacher ES, Suffo S, Munteanu C, Seitz B, Daas L (2023) Assessing the Learning Curve for DMEK Using Post-Procedural Clinical Outcomes—Comparison of Four Different Surgeons during Two Different Periods. *J Clin Med* 12:811
 431. Summerlin WT, Miller GE, Harris JE, Good RA (1973) The organ-cultured cornea: an in vitro study. *Invest Ophthalmol* 12:176–180
 432. Sundin OH, Jun AS, Broman KW, Liu SH, Sheehan SE, Vito ECL, Stark WJ, Gottsch JD (2006) Linkage of Late-Onset Fuchs Corneal Dystrophy to a Novel Locus at 13pTel-13q12.13. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:140–145
 433. Sundin OH, Broman KW, Chang HH, Vito ECL, Stark WJ, Gottsch JD (2006) A Common Locus for Late-Onset Fuchs Corneal Dystrophy Maps to 18q21.2-q21.32. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:3919–3926
 434. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, Huang D, Lin CP, Schuman JS, Puliavito CA, Fujimoto JG (1993) In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett* 18:1864–1866
 435. Szentmáry N, Langenbacher A, Naumann GOH, Seitz B (2006) Intra-individual variability of penetrating keratoplasty outcome after excimer laser versus motorized corneal trephination. *J Refract Surg* 22:804–810
 436. Szurman P, Januschowski K, Rickmann A, Damm L, Boden KT, Opitz N (2016) Novel liquid bubble dissection technique for DMEK lenticule preparation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 254:1819–1823
 437. Taban M, Behrens A, Newcomb RL, Nobe MY, McDonnell PJ (2005) Incidence of Acute Endophthalmitis Following Penetrating Keratoplasty: A Systematic Review. *Arch Ophthalmol* 123:605–609
 438. Tan DT, Dart JK, Holland EJ, Kinoshita S (2012) Corneal transplantation. *Lancet* 379:1749–1761
 439. Tawfik HA, Dutton JJ (2018) Embryologic and Fetal Development of the Human Orbit. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 34:405–421
 440. Tenkman LR, Price FW, Price MO (2014) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Donor Preparation: Navigating Challenges and

- Improving Efficiency. *Cornea* 33:319–325
441. Terry MA, Ousley PJ (2001) Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty in the First United States Patients: Early Clinical Results. *Cornea* 20:239–243
 442. Terry MA, Ousley PJ (2005) Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty: Visual acuity, Astigmatism, and Endothelial Survival in a Large Prospective Series. *Ophthalmology* 112:1541–1548
 443. Tervo T, Palkama A (1975) Electron Microscopic Localization of Adenosine Triphosphatase (NaK-ATPase) Activity in the Rat Cornea. *Exp Eye Res* 21:269–279
 444. Thompson RW, Price MO, Bowers PJ, Price FW (2003) Long-term Graft Survival after Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology* 110:1396–1402
 445. Tillett CW (1956) Posterior lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 41:530–533
 446. Torres PF, De Vos AF, Van Der Gaag R, Martins B, Kijlstra A (1996) Cytokine mRNA Expression During Experimental Corneal Allograft Rejection. *Exp Eye Res* 63:453–461
 447. Tost F (1992) Arthur von Hippel - 100 Jahre Motortrepan. *Klin Monbl Augenheilkd* 201:55–58
 448. Tourabaly M, Chetrit Y, Provost J, Georgeon C, Kallel S, Temstet C, Bouheraoua N, Borderie V (2020) Influence of graft thickness and regularity on vision recovery after endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 104:1317–1323
 449. Tourtas T, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Kruse FE (2012) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 153:1082-1090.e2
 450. Tourtas T, Heindl LM, Kopsachilis N, Bachmann BO, Kruse FE, Cursiefen C (2013) Use of Accidentally Torn Descemet Membrane to Successfully Complete Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 32:1418–1422
 451. Tourtas T, Schlomberg J, Wessel JM, Bachmann BO, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse FE (2014) Graft Adhesion in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Dependent on Size of Removal of Host's Descemet Membrane. *JAMA Ophthalmol* 132:155–161
 452. Treffers WF (1982) Human Corneal Endothelial Wound Repair: In Vitro and In Vivo. *Ophthalmology* 89:605–613
 453. Trindade BLC, Eliazar GC (2019) Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): an update on safety, efficacy and patient selection. *Clin Ophthalmol* 13:1549–1557
 454. Trouvain AM, Szurman P, Bocqué C, Rickmann A (2021) Liquid bubble dissection technique assures rapid and safe DMEK lamella preparation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 259:3519–3520
 455. Trouvain AM, Szurman P, Wahl S, Siegel R, Boden KT, Seitz B, Fries FN, Rickmann A (2024) Impact of Previous Cataract Surgery in Corneal Donors on the Outcome of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 43:844–852
 456. Tseng SCG (1989) Concept and Application of Limbal Stem Cells. *Eye (Lond)* 3:141–157
 457. Tuft SJ, Coster DJ (1990) The Corneal Endothelium. *Eye (Lond)* 4:389–424
 458. Tuft SJ, Buckley RJ (1995) Iris ischaemia following penetrating keratoplasty for keratoconus (Urrets-Zavalía syndrome). *Cornea* 14:618–622
 459. Uchino Y, Goto E, Takano Y, Dogru M, Shinozaki N, Shimmura S, Yagi Y, Tsubota K, Shimazaki J (2006) Long-standing Bullous Keratopathy Is Associated with Peripheral Conjunctivalization and Limbal Deficiency. *Ophthalmology* 113:1098–1101
 460. Urrets-Zavalía AJ (1963) Fixed, Dilated Pupil, Iris Atrophy And Secondary Glaucoma: A Distinct Clinical Entity Following Penetrating Keratoplasty In Keratoconus. *Am J Ophthalmol* 56:257–265
 461. Vaiciulienė R, Rylskytė N, Baguzytė G, Jasinskas V (2022) Risk factors for fluctuations in corneal endothelial cell density (Review). *Exp Ther Med* 23:129
 462. Vail A, Gore SM, Bradley BA, Easty DL, Rogers CA, Armitage WJ (1997) Conclusions of the corneal transplant follow up study. *Br J Ophthalmol* 81:631–636
 463. Van Cleynenbreugel H, Remeijer L, Hillenaar T (2014) Cataract Surgery in Patients with Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy: When to Consider a Triple Procedure. *Ophthalmology* 121:445–453
 464. Vasquez-Perez A, Brennan N, Ayoub T, Allan B, Larkin DFP, da Cruz L (2019) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) Graft Dislocation Into the Vitreous Cavity. *Cornea* 38:173–176
 465. Veldman PB, Mayko ZM, Straiko MD, Terry MA (2017) Intraoperative S-Stamp Enabled Rescue of 3 Inverted Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Grafts. *Cornea* 36:661–664
 466. Venzano D, Pagani P, Randazzo N, Cabiddu F, Traverso CE (2010) Descemet membrane air-bubble separation in donor corneas. *J Cataract Refract Surg* 36:2022–2027
 467. Vianna LMM, Stoeger CG, Galloway JD, Terry M, Cope L, Belfort RJ, Jun AS (2015) Risk Factors for Eye Bank Preparation Failure of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Tissue. *Am J Ophthalmol* 159:829-834.e2
 468. Vithana EN, Morgan P, Sundaresan P, Ebenezer ND, Tan DTH, Mohamed MD, Anand S, Khine KO, Venkataraman D, Yong VHK,

- Salto-Tellez M, Venkatraman A, Guo K, Hemadevi B, Srinivasan M, Prajna V, Khine M, Casey JR, Inglehearn CF, Aung T (2006) Mutations in sodium-borate cotransporter SLC4A11 cause recessive congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED2). *Nat Genet* 38:755–757
469. Vithana EN, Morgan PE, Ramprasad V, Tan DTH, Yong VHK, Venkataraman D, Venkatraman A, Yam GHF, Nagasamy S, Law RWK, Rajagopal R, Pang CP, Kumaramanickevel G, Casey JR, Aung T (2008) SLC4A11 mutations in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Hum Mol Genet* 17:656–666
470. Vogt A (1920) Die Sichtbarkeit des lebenden Hornhautendothels: Ein Beitrag zur Methodik der Spaltlampenmikroskopie. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol* 101:123–144
471. Vogt A (1921) Weitere Ergebnisse der Spaltlampenmikroskopie des vordern Bulbusabschnittes - I. Abschnitt: Hornhaut. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol* 106:63–103
472. Vogt A (1930) Der histologische Befund bei Cornea guttata. *Klin Monbl Augenheilkd* 85:282
473. Vogt A (1934) Neue histologische Befunde bei Cornea Guttata. *Zeitschrift für Augenheilkd* 84:21–22
474. von Hippel A (1877) Ueber die operative Behandlung totaler stationärer Hornhaut-Trübungen. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol* 23:79–160
475. von Hippel A (1878) Ueber Transplantation der Cornea. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol* 24:235–256
476. von Hippel A (1888) Eine neue Methode der Hornhauttransplantation. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol* 34:108–130
477. Wagenmann A (1888) Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Keratoplastik. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol* 34:211–269
478. Waring GO 3rd, Rodrigues MM, Laibson PR (1975) Anterior Chamber Cleavage Syndrome. A Stepladder Classification. *Surv Ophthalmol* 20:3–27
479. Waring GO 3rd, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR (1982) The Corneal Endothelium. Normal and Pathologic Structure and Function. *Ophthalmology* 89:531–590
480. Watsky MA, McCartney MD, McLaughlin BJ, Edelhauser HF (1990) Corneal Endothelial Junctions and the Effect of Ouabain. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31:933–941
481. Weiss JS, Møller HU, Lisch W, Kinoshita S, Aldave AJ, Belin MW, Kivelä T, Busin M, Munier FL, Seitz B, Sutphin J, Bredrup C, Mannis MJ, Rapuano C, Rij G Van, Kim EK, Klintworth GK (2011) IC3D-Klassifikation von Hornhautdystrophien. *Klin Monbl Augenheilkd* 228:1–39
482. Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, Seitz B, Bredrup C, Kivelä T, Munier FL, Rapuano CJ, Nischal KK, Kim EK, Sutphin J, Busin M, Labbé A, Kenyon KR, Kinoshita S, Lisch W (2015) IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 2. *Cornea* 34:117–159
483. Weisz JM, Bressler NM, Bressler SB, Schachat AP (1999) Ketorolac Treatment of Pseudophakic Cystoid Macular Edema Identified More than 24 Months after Cataract Extraction. *Ophthalmology* 106:1656–1659
484. Weller JM, Tourtas T, Kruse FE (2015) Feasibility and Outcome of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Complex Anterior Segment and Vitreous Disease. *Cornea* 34:1351–1357
485. Weng CY, Parke DW 3rd, Walter SD, Isom RF, Chang JS, Flynn HWJ (2014) Candida glabrata Endophthalmitis Transmitted From Graft to Host After Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *JAMA Ophthalmol* 132:1381–1383
486. Wenzel M, Schnell D (2007) Endothelmikroskopie in der Praxis. *Aktuelle Kontaktologie* 8:18–21
487. Wesemann W, Heinrich SP, Jägle H, Schiefer U, Bach M (2020) Neue DIN- und ISO-Normen zur Sehschärfebestimmung. *Ophthalmologie* 117:19–26
488. Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP (2001) Corneal blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ* 79:214–221
489. Whitsett CF, Stulting RD (1984) The Distribution of HLA Antigens on Human Corneal Tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25:519–524
490. Wieser W (2015) Optische Kohärenztomographie mit Millionen Tiefschnitten pro Sekunde und hoher Bildqualität. Ludwig-Maximilians-Universität München. URL: https://edoc.ub.uni-muenchen.de/21765/1/Wieser_Wolfgang.pdf
491. Williams KA, Ash JK, Coster DJ (1985) Histocompatibility antigen and passenger cell content of normal and diseased human cornea. *Transplantation* 39:265–269
492. Williams KA, Esterman AJ, Bartlett C, Holland H, Hornsby NB, Coster DJ (2006) How Effective Is Penetrating Corneal Transplantation? Factors Influencing Long-Term Outcome in Multivariate Analysis. *Transplantation* 81:896–901
493. Wilson RS, Roper-Hall MJ (1982) Effect of age on the endothelial cell count in the normal eye. *Br J Ophthalmol* 66:513–515
494. Wilson SE, Bourne WM, O'Brien PC, Brubaker RF (1988) Endothelial Function and Aqueous Humor Flow Rate in Patients With Fuchs' Dystrophy. *Am J Ophthalmol* 106:270–278
495. Wilson SE, Schultz GS, Chegini N, Weng J, He YG (1994) Epidermal Growth Factor, Transforming Growth Factor Alpha, Transforming Growth Factor Beta, Acidic Fibroblast Growth Factor, Basic Fibroblast Growth Factor, and Interleukin-1 Proteins in the Cornea. *Exp Eye Res* 59:63–71

496. Wilson SE, Li Q, Weng J, Barry-Lane PA, Jester J, Liang Q, Wordinger RJ (1996) The Fas-Fas Ligand System and Other Modulators of Apoptosis in the Cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:1582–1592
497. Wilson SE (2012) Corneal myofibroblast biology and pathobiology: Generation, persistence, and transparency. *Exp Eye Res* 99:78–88
498. Wilson SE (2019) Coordinated modulation of corneal scarring by the epithelial basement membrane and Descemet's basement membrane. *J Refract Surg* 35:506–516
499. Wilson SE (2020) Bowman's layer in the cornea– structure and function and regeneration. *Exp Eye Res* 195:108033
500. Wojcik G, Parekh M, Romano V, Ferrari S, Ruzza A, Ahmad S, Ponzin D (2021) Preloaded Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Grafts With Endothelium Outward: A Cross-Country Validation Study of the DMEK Rapid Device. *Cornea* 40:484–490
501. Wu S, Jeng S, Huang S, Lin S (2000) Corneal endothelial damage after neodymium:YAG laser iridotomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 31:411–416
502. Wulle KG (1972) Electron microscopy of the fetal development of the corneal endothelium and Descemet's membrane of the human eye. *Invest Ophthalmol* 11:897–904
503. Xu H, Chen M, Forrester J, Lois N (2011) Cataract Surgery Induces Retinal Pro-inflammatory Gene Expression and Protein Secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:249–255
504. Yamada J, Kurimoto I, Streilein JW (1999) Role of CD4+ T Cells in Immunobiology of Orthotopic Corneal Transplants in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:2614–2621
505. Yamagami S, Kawashima H, Tsuru T, Yamagami H, Kayagaki N, Yagita H, Okumura K, Gregerson DS (1997) Role of Fas-Fas ligand interactions in the immunorejection of allogeneic mouse corneal transplants. *Transplantation* 64:1107–1111
506. Yoeruek E, Bayyoud T, Hofmann J, Szurman P, Bartz-Schmidt KU (2012) Comparison of Pneumatic Dissection and Forceps Dissection in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Histological and Ultrastructural Findings. *Cornea* 31:920–925
507. Yoeruek E, Hofmann J, Bartz-Schmidt KU (2014) Histological and ultrastructural findings of corneal tissue after failed descemet membrane endothelial keratoplasty. *Acta Ophthalmol* 92:e213-216
508. Ytteborg J, Dohlman C (1965) Corneal Edema and Intraocular Pressure. II. Clinical Results. *Arch Ophthalmol* 74:477–484
509. Yue BYJT, Baum JL, Silbert JE (1978) Synthesis of glycosaminoglycans by cultures of normal human corneal endothelial and stromal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17:523–527
510. Yurchenco P, Patton B (2009) Developmental and Pathogenic Mechanisms of Basement Membrane Assembly. *Curr Pharm Des* 15:1277–1294
511. Yurchenco PD, Tsilibary EC, Charonis AS, Furthmayr H (1986) Models for the Self-Assembly of Basement Membrane. *J Histochem Cytochem* 34:93–102
512. Zander D, Böhringer D, Fritz M, Grewing V, Maier PC, Lapp T, Reinhard T, Wacker K (2021) Hyperosmolar eye drops for diurnal corneal edema in Fuchs' endothelial dystrophy: a double-blind randomized-controlled trial. *Ophthalmology* 128:1527–1533
513. Zarei-Ghanavati S, Khakshoor H, Zarei-Ghanavati M (2010) Reverse big bubble: a new technique for preparing donor tissue of Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 94:1110–1111
514. Zarei-Ghanavati S, Alizadeh R, Yoo SH (2015) Herpes Simplex Virus Endotheliitis following Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *J Ophthalmic Vis Res* 10:184–186
515. Zirm EK (1906) Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. *Albr von Graefes Arch für Ophthalmol* 64:580–593
516. Zoega GM, Fujisawa A, Sasaki H, Kubota A, Sasaki K, Kitagawa K, Jonasson F (2006) Prevalence and Risk Factors for Cornea Guttata in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology* 113:565–569
517. Zuche H, Morinello E, Viestenz A, Fiorentzis M, Seitz B, Volk T, Viestenz A (2015) Sinken des Augeninnendrucks und der okularen Pulsamplitude während der Intubationsnarkose. *Ophthalmologie* 112:764–769
518. Zuche H, Morinello E, Viestenz A, Fiorentzis MF, Volk T, Seitz B, Viestenz A (2015) Beeinflussung der okulären Pulsamplitude und des Intraokularendrucks durch nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien. *Klin Monbl Augenheilkd* 232:1397–1401
519. Zur D, Fischer N, Tufail A, Monés J, Loewenstein A (2011) Postsurgical cystoid macular edema. *Eur J Ophthalmol* 21:62–68
520. World Health Organization - Blindness and vision impairment. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>
521. Deutsches Keratoplastikregister 2021- Sektion DOG-Kornea. URL: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2022/11/Deutsches-Keratoplastik-Register-2021.pdf>
522. Fuchs endothelial dystrophy. URL: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/fuchs-endothelial-dystrophy#>
523. Corneal Dystrophy, Fuchs Endothelial. URL: <https://omim.org/entry/615523>
524. Fuchs' Endothelial Dystrophy - Europe. URL: <https://www.aao.org/topic-detail/fuchs-endothelial-dystrophy-europe>
525. 2019 Eye Banking Statistical Report. Eye Bank Assoc Am 1101 17th Street, NW, Suite 400 Washington, DC 20036

526. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG). URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/BJNR263100997.html>
527. Die Gewebespende. URL: <https://www.organspende-info.de/gewebespende/>
528. Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebegesetz). URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/gewebegeg/BJNR157400007.html>
529. Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:32004L0023>
530. Gesetzliche Grundlagen / DGFG. URL: <https://gewebenetzwerk.de/gesetzliche-grundlagen/>
531. Verordnung über die Anforderungen an Qualität und Sicherheit der Entnahme von Geweben und deren Übertragung nach dem Transplantationsgesetz (TPG-Gewebeverordnung - TPG-GewV). URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/tpg-gewv/BJNR051200008.html>
532. Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/amwhv/BJNR252310006.html>
533. Gesetz zur Stärkung der Entscheidungsbereitschaft bei der Organspende. URL: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl120s0497.pdf#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl120s0497.pdf%27%5D__1609967406560
534. Die Entscheidungslösung in Deutschland und gesetzliche Regelungen in anderen europäischen Ländern. URL: <https://www.organspende-info.de/gesetzliche-grundlagen/entscheidungsloesung/>
535. Ablauf der postmortalen Gewebespende / DGFG. URL: <https://gewebenetzwerk.de/gewebespende-meldeweg/>
536. Voraussetzungen zur Gewebespende / DGFG. URL: <https://gewebenetzwerk.de/voraussetzungen-gewebespende/>
537. Ablauf einer postmortalen Gewebespende und Transplantation. URL: <https://www.organspende-info.de/gewebespende/ablauf-einer-gewebespende/>
538. Gewebeprozessierung / DGFG. URL: <https://gewebenetzwerk.de/gewebeprozessierung/>
539. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). URL: [https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=/*\[@attr_id=%27%27\]#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl105s3394.pdf%27%5D__1610138902053](https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=/*[@attr_id=%27%27]#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl105s3394.pdf%27%5D__1610138902053)
540. DMEK-Step-by-Step-Anleitung - Augenklinik Sulzbach. URL: <https://www.augenklinik-sulzbach.de/aerzte/dmek-fuer-aerzte/dmek-step-by-step-anleitung>
541. Urrets Zavalía Syndrome - American Academy of Ophthalmology. URL: <https://www.aao.org/clinical-video/urrets-zavalía-syndrome>
542. Qualitätsansprüche an Spenderhornhäute und Konsequenzen für die Gewebespende und -vermittlung. URL: <https://gewebenetzwerk.de/gewebevermittlung-steigende-qualitaetsansprueche-an-spenderhornhaeute/>
543. Augenhornhautspende / DGFG. URL: <https://gewebenetzwerk.de/augenhornhautspende/>
544. OCULUS Pentacam® / Pentacam® HR - Interpretationsleitfaden 3. Auflage. OCULUS Optikgeräte GmbH. URL: https://www.pentacam.com/fileadmin/user_upload/pentacam.de/downloads/interpretationsleitfaden/pentacam_interpretationsleitfaden_3rd_0416_k.pdf
545. Pentacam® - Das Messprinzip. URL: <https://www.pentacam.com/de/technik/messprinzip-lizenz-netzwerk-aa.html>

7. Publikationen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Trouvain AM, Szurman P, Wahl S, Siegel R, Boden KT, Seitz B, Fries FN, Rickmann A (2024)

Impact of Previous Cataract Surgery in Corneal Donors on the Outcome of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. Cornea 43:844–852

8. Danksagung

Ein aufrichtiges Wort des Dankes möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Berthold Seitz für das Ermöglichen meiner Promotion und die fortwährende Unterstützung bei der Publikation dieser Studie aussprechen.

Für ihre fachkundige Anleitung, Geduld und wertvollen Ratschläge während der gesamten Zeit gebührt ein besonderer Dank zudem Herrn Prof. Dr. Peter Szurman sowie Frau Priv.-Doz. Dr. Annetrin Rickmann, Herrn Priv.-Doz. Dr. Karl Thomas Boden und Herrn Dr. Fabian Fries.

Ebenso möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre bedingungslose Unterstützung, ihr Verständnis und ihre Aufmunterung danken, die mir die Kraft und Zeit gegeben haben, diese Arbeit fertigzustellen.

Von Herzen danke ich ferner Herrn Dr. Thomas Albrecht und Herrn Dr. Bernhard Löw. Ihre Begeisterung und Ihr Engagement für die Medizin haben einen prägenden Einfluss auf mich gehabt und mich auf diesen Weg geführt.

Letztlich gilt meine tiefste Dankbarkeit all jenen, die mich auf meinem Weg zur Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

9. Lebenslauf

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