

Aus der Klinik der Augenheilkunde  
am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS  
in Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Berthold Seitz ML, FEBO  
Betreuer: Dr. med. Loay Daas

---

**Einfluss des Verhältnisses von Transplantatgröße zu Hornhautgröße auf  
Immunreaktion, Re-Bubbling-Rate und postoperativen Endothelzellverlust  
bei 457 Augen nach Descemet Membrane Endothelial Keratoplastik  
(DMEK)**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2024**

Vorgelegt von: Ursula Lydia Hildegard Reinert  
geb. am: 10.04.1990 in Stuttgart

Tag der Promotion: 10. Juli 2025  
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig  
Berichterstatter: Prof. Dr. med. Berthold Seitz  
Prof. Dr. med. Martina Sester

**Für meine Familie**

**Große Teile der vorliegenden medizinischen Dissertation wurden am 19.04.2024 in dem deutschen Journal „Die Ophthalmologie“ veröffentlicht [87].**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Glossar.....</b>	<b>6</b>
<b>2. Zusammenfassung .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1. Zusammenfassung.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2. Summery.....</b>	<b>8</b>
<b>3. Einleitung .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1. Keratoplastik mittels DMEK – Allgemein .....</b>	<b>9</b>
<b>3.2. Keratoplastik – Geschichte.....</b>	<b>11</b>
<b>3.3. Kornea – Aufbau.....</b>	<b>12</b>
<b>3.4. Indikation der DMEK .....</b>	<b>14</b>
<b>3.5. Grunderkrankungen der Kornea .....</b>	<b>15</b>
<b>3.6. Präoperative Überlegungen und Vorbereitung .....</b>	<b>18</b>
<b>3.7. Descemet Membrane Endothelial Keratoplastik (DMEK) .....</b>	<b>20</b>
<b>3.8. Postoperative Nachsorge .....</b>	<b>23</b>
<b>3.9. Immunologische Abstoßungsreaktionen .....</b>	<b>24</b>
<b>3.10. Management einer immunologischen Abstoßungsreaktion (IR).....</b>	<b>27</b>
<b>3.11. Transplantatdehiszenz und Re-Bubbling .....</b>	<b>28</b>
<b>3.12. Zielsetzung .....</b>	<b>29</b>
<b>4. Patienten und Methoden .....</b>	<b>30</b>
<b>4.1. Studienaufbau .....</b>	<b>30</b>
<b>4.2. Datenbank und Zielgrößen.....</b>	<b>32</b>
<b>4.3. Messverfahren .....</b>	<b>33</b>
<b>4.3.1. Durchführung .....</b>	<b>33</b>
<b>4.3.2. Spaltlampe.....</b>	<b>35</b>
<b>4.3.3. Biomikroskop .....</b>	<b>36</b>
<b>4.3.4. Pentacam .....</b>	<b>37</b>
<b>4.4. Statistische Methoden .....</b>	<b>38</b>
<b>5. Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>
<b>5.1. Beschreibung des Studienkollektivs.....</b>	<b>39</b>
<b>5.2. Prävalenz einer Immunreaktion .....</b>	<b>42</b>

5.3. Prävalenz einer Dehiszenz und eines Re-Bubbings .....	43
5.4. Auswertung der Hornhaut-Ausmessungen .....	45
5.4.1. Einfluss des Hornhautverhältnisses auf die Immunreaktion .....	45
5.4.2. Einfluss des Hornhautverhältnisses auf die Re-Bubbling-Rate.....	46
5.4.3. Einfluss des Hornhautverhältnisses auf den Endothelzellverlust .....	47
6. Diskussion .....	48
6.1. Beschreibung des Studienkollektivs.....	48
6.2. Prävalenz einer Immunreaktion .....	49
6.3. Prävalenz von einer Dehiszenz und eines Re-Bubbling.....	49
6.4. Einfluss des Hornhautverhältnisses auf die Immunreaktion.....	50
6.5. Einfluss des Hornhautverhältnisses auf die Re-Bubbling-Rate.....	51
6.6. Einfluss des Hornhautverhältnisses auf den Endothelzellverlust.....	52
6.7. Limitation der Studie.....	54
7. Schlussfolgerungen .....	55
8. Abbildungsverzeichnis .....	56
9. Tabellenverzeichnis .....	59
10. Literaturverzeichnis .....	60
11. Publikationsverzeichnis.....	71
12. Danksagung.....	72
13. Lebenslauf.....	73

## 1. Glossar

1	ACAID.....	<i>anterior chamber associated immune deviation</i>
2	APC.....	<i>antigen-präsentierende Zellen</i>
3	DALK.....	<i>Deep anterior lamellar keratoplasty</i>
4	DMEK.....	<i>Descemet Membran Endothelial Keratoplastik</i>
5	DSAEK.....	<i>Descemet stripping automated endothelial keratoplasty</i>
6	EBAA.....	<i>U.S. Eye Bank Association of America</i>
7	ECD.....	<i>Endothelzellzahl</i>
8	ECL.....	<i>Endothelzellverlust</i>
9	FECD.....	<i>Fuchs-Endotheldystrophie</i>
10	HED.....	<i>kongenitale hereditäre endotheliale Dystrophie</i>
11	HEED.....	<i>Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation</i>
12	ICE.....	<i>Irido-Corneo-Endotheliale Syndrom</i>
13	IOP.....	<i>Augeninnendruck</i>
14	IR.....	<i>endotheliale Abstoßungsreaktion</i>
15	IVOM.....	<i>intravitreale operative Medikamenteneingabe</i>
16	OCT.....	<i>Optische Kohärenztomographie</i>
17	PBK.....	<i>Pseudophake bullöse Keratopathie</i>
18	PEX.....	<i>Pseudoexfoliations-Syndrom</i>
19	PKP.....	<i>perforierende Keratoplastik</i>
20	RGH.....	<i>ratio between graft and host cornea size</i>
21	VIP.....	<i>Vasoaktives intestinales Peptid</i>
22	VTH.....	<i>Verhältnis von Transplantat- zu Hornhautgröße</i>
23	$\alpha$ -MSH.....	<i><math>\alpha</math>-Melanozyten-stimulierendes Hormon</i>

## 2. Zusammenfassung

### 2.1. Zusammenfassung

**Hintergrund.** Ziel dieser Studie war es den Einfluss des Verhältnisses von Transplantatgröße zu Hornhautgröße auf postoperative Komplikationen (endotheliale Immunreaktion (IR), Re-Bubbling-Rate und Endothelzellverlust (ECL)) nach Descemet Membrane Endothelial Keratoplastik (DMEK) zu untersuchen.

**Patienten und Methoden.** Retrospektiv eingeschlossen wurden 457 Patientenaugen mit den Diagnosen Fuchs-Endotheldystrophie (n=431), Pseudophake bullöse Keratopathie (n=9), und andere Diagnosen (n=17), welche zwischen 2016 und 2019 in der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Homburg/Saar mittels DMEK (n=270) bzw. Triple-DMEK (n=187) operiert wurden. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich bis Ende 2020. Die untersuchten Zielgrößen waren: Auftreten einer endothelialen IR, eines Re-Bubbings und die Größe des postoperativen ECL (6 Wochen, 6 Monate, 1 Jahr) in Abhängigkeit des Verhältnisses von Transplantat- zu Hornhautgröße (VTH).

**Ergebnisse.** Das VTH in dieser Studie schwankte von 0,35 bis 0,62 ( $0,46 \pm 0,04$ ). Es traten 33 (7,2%) postoperative IR auf (DMEK n = 25; Triple-DMEK n = 8). Das durchschnittliche VTH war ohne IR ( $0,46 \pm 0,04$ ) signifikant ( $p = 0,038$ ) kleiner als in der Gruppe mit IR ( $0,47 \pm 0,05$ ). Ein Re-Bubbling war bei 159 von 457 Patientenaugen nötig (34,8%). Das VTH der Augen mit Re-Bubbling ( $0,47 \pm 0,04$ ) war signifikant ( $p = 0,014$ ) größer als das VTHs der Augen ohne Re-Bubbling ( $0,45 \pm 0,04$ ).

Die durchschnittliche präoperative Endothelzellzahl (ECD) betrug  $2603 \pm 251$  Zellen/mm<sup>2</sup> (Min: 2161, Max: 3500 Zellen/mm<sup>2</sup>). Ein größerer VTH hatte keinen positiven Einfluss auf den Endothelzellverlust ( $r = 0,001$ ;  $p = 0,974$ ).

**Schlussfolgerung.** Unsere Ergebnisse deuten an, dass ein größerer Transplantatdurchmesser im Vergleich zu Hornhautgröße mit einer erhöhten Rate von IR und Re-Bubbings nach DMEK einhergeht. Dagegen hatte das VTH keinen Einfluss auf den Endothelzellverlust nach DMEK. Aus diesem Grund sollte der Transplantatdurchmesser für DMEK gerade bei der Fuchs-Dystrophie nicht unnötig groß gewählt werden.

## 2.2. Summery

**Background.** The aim of this study was to assess the impact of ratio between graft and host cornea size (RGH) on postoperative complications, such as immune reactions, re-bubbling rate and endothelial cell loss (ECL) after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK).

**Patients and methods.** Retrospectively, 457 patient eyes were included which had undergone surgery between 2016 and 2019 in the Department of Ophthalmology, Saarland University Medical Center in Homburg/Saar using DMEK or Triple-DMEK (diagnosed as Fuchs' Endothelial Dystrophy (n=431), Pseudophakic Bullous Keratopathy (n=9) and others (n=17)). The follow-up period extended until the end of 2020. Main outcome measures included: immune reaction (IR), re-bubbling rate and the postoperative endothelial cell loss (ECL) (6 weeks, 6 months, 12 months) and wether these measures depended on the ratio between graft and host cornea size (RGH).

**Results.** The RGH in this study ranged from 0.35 to 0.62 ( $0.46 \pm 0.04$ ). There were 33 (7.2%) postoperative IRs (DMEK n=25; Triple-DMEK n=8). The average RGH without IR ( $0.46 \pm 0.04$ ) was significantly ( $p = 0.038$ ) smaller than in the group with IR ( $0.47 \pm 0.05$ ). Re-bubbling was necessary in 159 of 457 (34.8%) patient eyes. The RGH in patient eyes with re-bubbling ( $0.47 \pm 0.04$ ) was significantly ( $p=0.014$ ) higher than that in eyes without re-bubbling ( $0.45 \pm 0.04$ ). The mean preoperative endothelial cell count (ECD) was  $2603 \pm 251$  cells/mm<sup>2</sup> (Min: 2161, Max: 3500 cells/mm<sup>2</sup>). It was shown that a larger RGH had no positive influence on endothelial cell loss ( $r = 0,001$ ;  $p = 0,974$ ).

**Conclusion.** Our results suggest that a larger graft diameter compared to host corneal size is associated with an increased rate of immune reactions and a higher re-bubbling rate after DMEK. In addition, a larger RGH had no positive influence on endothelial cell loss after DMEK. Accordingly, the graft size for DMEK should not be chosen unnecessarily large – especially in eyes with Fuchs' Endothelial Dystrophy.

### 3. Einleitung

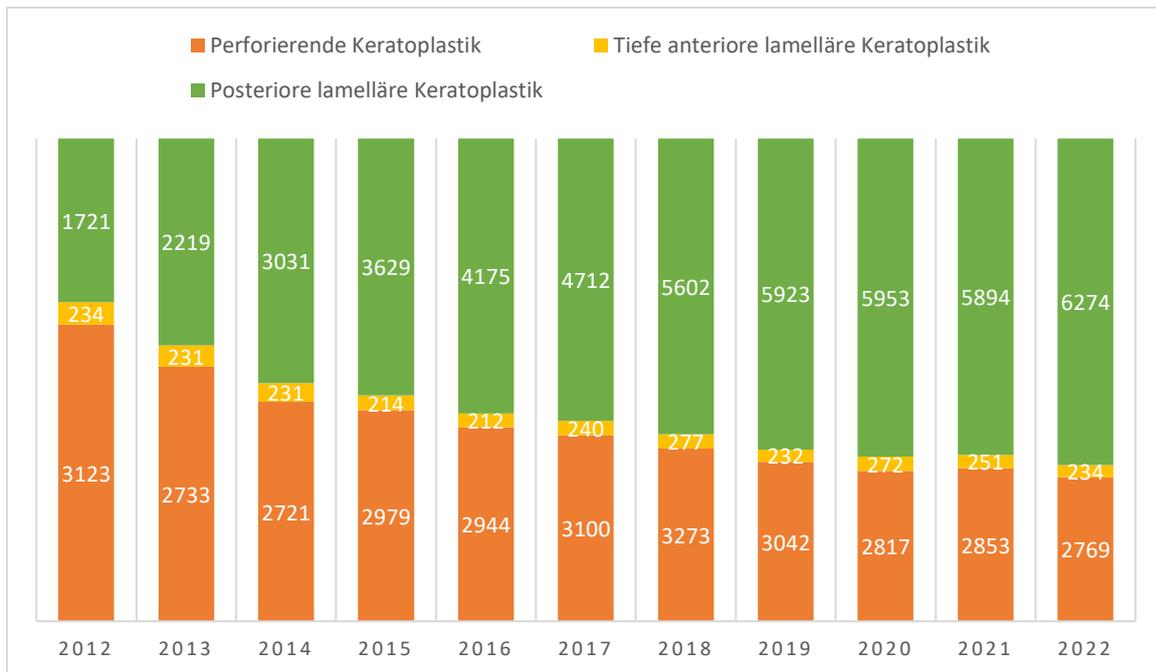
#### 3.1. Keratoplastik mittels DMEK – Allgemein

Erstmalig wurde die Descemet Membran Endothelial Keratoplastik (DMEK) 2006 von der Forschungsgruppe Melles beschrieben. Sein Team tauschte erfolgreich in 11 menschlichen Augen, davon 10 post-mortem, die Descemet Membran aus [74] und revolutionierte so nicht nur eine der ältesten, sondern auch eine der häufigsten durchgeführten Formen einer Organ-/Gewebe-transplantation [38].

In den letzten Jahren stieg die Zahl der durchgeführten DMEK weltweit. Auch in Deutschland hat sich die Zahl der Keratoplastiken in den letzten zehn Jahren verdoppelt. Für die Behandlung von endothelialen Hornhautrekrankungen, wie zum Beispiel der Fuchs-Endotheldystrophie, ist die DMEK inzwischen in Deutschland der Goldstandard geworden [36]. Im Jahr 2022 wurde in Deutschland eine Zahl von 6194 durchgeführten DMEKs an das deutsche Keratoplastikregister gemeldet, was 98,7% aller posterioren lamellären Keratoplastiken ausmacht [95]. In Abbildung 1 ist die Entwicklung der verschiedenen Keratoplastik-Verfahren in den letzten 10 Jahren in Deutschland dargestellt. Hierzu gegenübergestellt, veröffentlichte die U.S. Eye Bank Association of America (EBAA), dass 2022 rund 30792 (62,7%) von allen Keratoplastik-Transplantaten für eine endotheliale Keratoplastik genutzt wurden [108].

Vorteile einer DMEK sind ein bis zu 10-fach geringeres Risiko einer endothelialen Abstoßungsreaktion und eine schnellere Visuserholung im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik (PKP) [25, 54, 56, 74]. In der Studie von Hos et al. hatten 5% der PKP-Augen nach 12 Monaten eine Abstoßungsreaktion, nach DMEK waren es nur 2-3% [54, 56].

Die häufigste postoperative Komplikation nach DMEK ist eine Transplantatdehiszenz, welche jedoch gut mit einem Re-Bubbling readaptiert werden kann [42]. Bei der PKP wurde in diversen Studien gezeigt, dass ein größerer Transplantatdurchmesser aufgrund der Limbusnähe mit einer erhöhten Migration Antigen-präsentierender-Zellen einhergeht und zu einer Immunreaktion (IR) führen kann [82, 106, 111]. Auch in der Publikation von Tischer et al. wurde nach PKP gezeigt, dass ein größerer Transplantatdurchmesser mit einem erhöhten immunologischen Risiko behaftet ist, insbesondere wenn das Transplantat nach unten dezentriert ist [105]. Ob das jedoch auch bei Transplantationen nach DMEK gilt, ist bislang noch nicht untersucht.



**Abbildung 1:** Entwicklung der Keratoplastik-Verfahren in Deutschland von 2012-2022, unterteilt in die verschiedenen Verfahren: Perforierende Keratoplastik, Tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK *Deep anterior lamellar keratoplasty*), Posteriore lamelläre Keratoplastik (DSAEK *Descemet stripping automated endothelial keratoplasty* sowie DMEK *Descemet Membran Endothelial Keratoplastik*)

Quelle: Seitz B (2023) Deutsches Keratoplastikregister 2022 Sektion DOG Kornea [95]

### 3.2. Keratoplastik – Geschichte

Die Keratoplastik ist einer der ältesten Organtransplantationen der Welt. Aufzeichnungen lassen sich bis ins 19. Jahrhundert zurückverfolgen, jedoch anfänglich eher erfolglos. Das Fehlen an immunologischen Kenntnissen und an Sterilität war wohl der Hauptgrund [90]. Schon 1783 berichtete der Franzose Guillaume Pellier de Quengsy von einer operativen Hornhautverdünnung und Anwendung von Nussöl um Hornhautnarben zu behandeln [76]. Eine Hornhautverpflanzung von der Katze auf das Kaninchen soll 1816 Karl Himly in Göttingen versucht haben. Aufzeichnungen hierzu gibt es keine, nur postume Schilderungen von Himlys Sohn und seinem Schüler Georg Friedrich Most [76]. Der Begriff „Keratoplastik“ wurde im Jahre 1824 durch den an der Universität Landshut tätigen Franz Reisinger geprägt, selbst hatte er wahrscheinlich keine Transplantation durchgeführt [76]. Die erste Implantation einer Glas-Keratoprothese bei einem Menschen erfolgte 1855 durch Adolf Weber in Darmstadt [76]. Nach den Berichten sollte sie wenigstens einige Monate funktioniert haben. Erst 1905 gelang es Eduard Zirm [Abb. 2] eine Hornhaut erfolgreich zu transplantieren. Später entdeckte Wladimir Filatow, dass auch Hornhäute von Leichen für die Transplantation geeignet wären.

Mit nach und nach verbesserten Operationsinstrumenten, sowie -techniken stieg die Erfolgsrate. Den Durchbruch brachte die medikamentöse Entwicklung nach dem 2. Weltkrieg: durch die Entwicklung von potenten Antibiotika, Kortikosteroide und Virustatika [58].

Um die Spenderhornhäute länger aufbewahren zu können, gab es bereits 1938 Berichte über Versuche, diese in Zitratblut des Spenders bei 4°C oder in Lebertran zu konservieren [66]. Im Jahre 1974 stellte B. E. McCarey und H. E. Kaufman das erste Medium zur Hornhautkonservierung über 48 Stunden hinaus vor [32]. In Deutschland eröffnete 1982 in Hamburg die erste Hornhautbank, inzwischen gibt es knapp 30 Hornhautbanken [14].

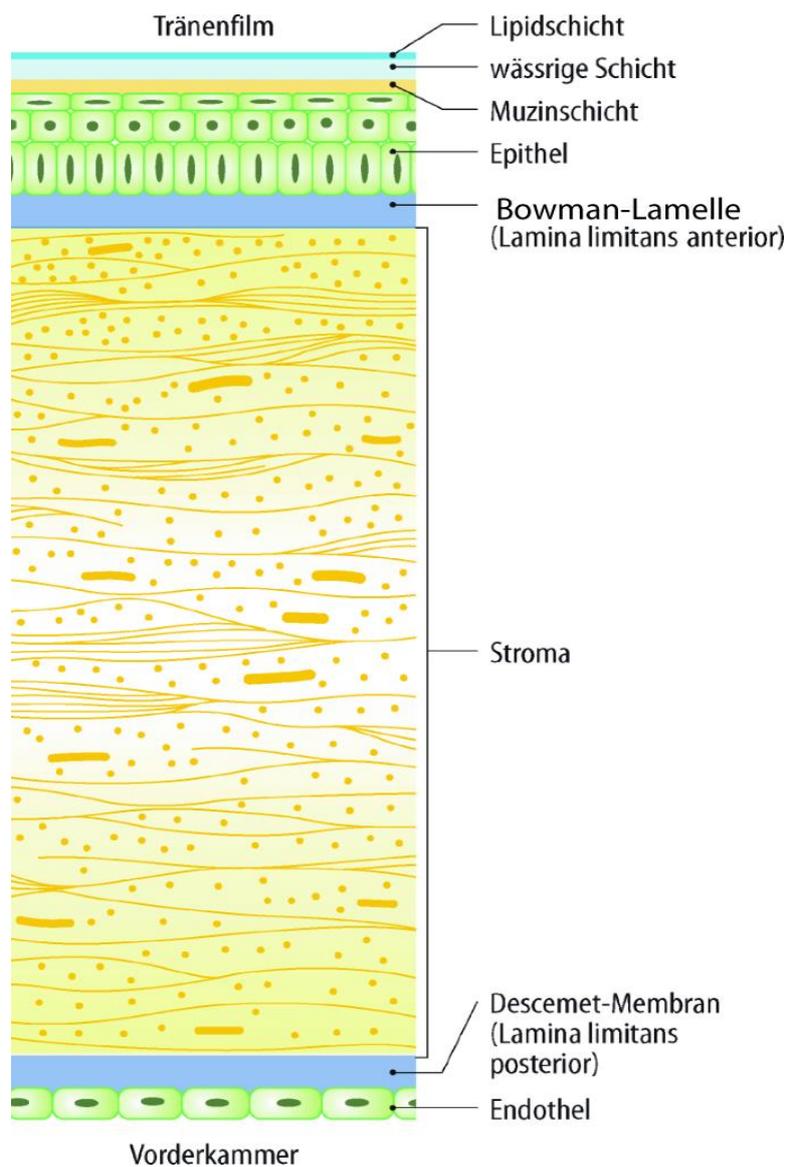


**Abbildung 2:** Eduard Zirm (1863-1944) war der erste Augenarzt, dem es gelang, eine Keratoplastik erfolgreich auszuführen.

*Quelle: Abbildung im Besitz von M. Zirm*

### 3.3. Kornea – Aufbau

Um zu verstehen, wie eine Immunreaktion entsteht, ist es unerlässlich sich mit der Anatomie und Physiologie der Kornea zu befassen. Die Kornea des Auges trägt einen entscheidenden Teil der visuellen Wahrnehmung bei. Sie ist transparent und horizontal elliptisch geformt. In der Peripherie am Limbus geht sie in die Sklera über. Mit einer Brechkraft von +43 Dioptrien (dpt) übernimmt sie mehr als die Hälfte der Lichtbrechung für das Auge (Gesamtbrechkraft etwa bei 60 dpt). Mit einem Radius von 7,8 mm der Vorderfläche und einem Radius von 6,5 mm der Rückfläche ist sie annähernd sphärisch gekrümmt. Im Zentrum ist sie dünner (0,52 mm) und wird in die Peripherie dicker (0,67 mm).



**Abbildung 3:** Histologische Gliederung der Kornea

Quelle: Grehn, F (2012) Hornhaut. In: Augenheilkunde. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg

Diese Kuppe und der unterschiedliche Brechungsindiz von Luft (1,0) zur Hornhaut (1,376) bedingt dabei die hohe Brechkraft der Kornea [40].

Wie in der Abbildung 3 dargestellt, lässt sich die Kornea histologisch in sechs Schichten unterteilen. Das ventral gelegene vordere Kornealepithel (50  $\mu\text{m}$ ) besteht aus mehrschichtigen unverhornten Plattenepithel. Es dient dem Schutz und der schnellen Regeneration der Hornhaut und besitzt eine hohe Mitoserate. Auf dem Epithel anliegend befindet sich die Bowman-Lamelle. Diese ist zellfrei und ca. 8-14  $\mu\text{m}$  dünn. Durchkreuzt wird sie von Kollagenfasern, welche auf spezielle Weise angeordnet sind, um die Transparenz der Hornhaut zu gewährleisten. Die nächste Schicht ist die Substantia propria, welche aus Lamellen paralleler Kollagenfasern besteht. Sie ist avaskulär und enthält hauptsächlich Wasser, Fibroblasten und Proteoglykane [101]. Die folgende Dua-Schicht wurde erst 2013 entdeckt und ist avaskulär und ca. 15  $\mu\text{m}$  dünn [31]. Direkt darunter liegt die, bei der DMEK transplantierte, Descemet Membran mit einer Dicke von ca. 10-12  $\mu\text{m}$ . Sie liegt als Basalmembran dem Endothel (4-6  $\mu\text{m}$ ) auf, welches aus hexagonalen, einschichtigen Plattenepithel besteht. Es verhindern aktiv, dass das Kammerwasser in das Hornhautstroma diffundiert [101]. Die Endothelzellzahl beträgt beim jungen Menschen über 3000 Zellen/ $\text{mm}^2$  [79] und nimmt im Alter und bei operativen Eingriffen wie einer DMEK ab. Nach DMEK Operation rechnet man mit einem durchschnittlichen ECL innerhalb eines Jahres zwischen 33-41% [28, 33, 42, 54, 99]. Die Pumpleistung ist gefährdet bei einer Endothelzellzahl unter 300-600 Zellen/ $\text{mm}^2$ , sodass unkontrolliert Wasser ins Stroma einströmen kann und die Hornhaut dann eintrübt.

### **3.4. Indikation der DMEK**

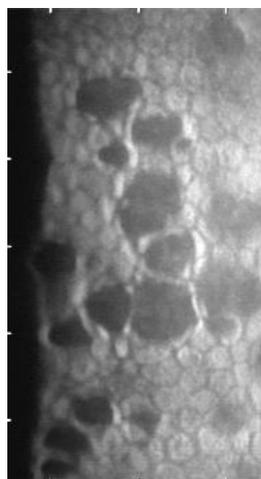
Indikation einer DMEK sind alle Hornhauterkrankungen mit fortgeschrittener kornealer endothelialer Dysfunktion, welche man beispielsweise bei der Fuchs-Endotheldystrophie (FECD), bei einer pseudophaken/aphaken bullösen Keratopathie (PBK), sowie bei einer Endotheldekompensation im Anschluss intraokulärer Chirurgie oder bei Transplantatversagen nach vorheriger Keratoplastik findet. Zu den eher seltenen Indikationen zählen die Pseudoexfoliationskeratopathie, das Irido-Corneo-Endotheliale Syndrom (ICE), Ödeme mit zentralen Haab-Streifen bei Buphthalmus und anderen endothelialen Dystrophien, wie zum Beispiel der posterioren polymorphen Dystrophie oder der kongenitalen hereditären endothelialen Dystrophie (HED). [26, 71]. Im Gegensatz dazu ist bei prädescemetalen stromalen Narben oder bei lange bestehender Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation (HEED) und Transplantat nach PKP mit durchgreifenden stromalen Narben eine DMEK nicht von Nutzen, ebenso bei hohem irregulärem Astigmatismus nach PKP. Hier wäre eine gut zentrierte Re-PKP mit größerem Transplantatdurchmesser, mittels Excimerlaser-Trepanation, von Vorteil [2, 103].

## 3.5. Grunderkrankungen der Kornea

### 3.5.1. Fuchs-Endotheldystrophie

Die Hornhaut ist ein bradytrophes und nicht vaskulisiertes Gewebe, weswegen es zu Hornhautdegenerationen und zu Ablagerungen von Fremdstoffen kommen kann. Die Ursache von Degenerationen und Dystrophien der Hornhaut ist bislang nicht eindeutig geklärt, aber es fällt eine familiäre Häufung auf, vor allem bei autosomal-dominanten und auch bei einigen autosomal-rezessiven und x-chromosomalen Erbgängen [110]. Neben der genetischen spielen auch altersabhängige und entzündliche bzw. infektiöse Komponenten eine Rolle. Inzwischen werden speziell bei der FECD ein Einfluss von Östrogen auf die Entstehung der Dystrophie diskutiert, da Patienten im Schnitt häufiger weiblich waren [80].

Die FECD beginnt im mittleren Lebensalter in Form von Endothelveränderungen. Die Zellzahl vermindert sich und die drusenartige Veränderung der Descemet-Membran erscheint im regredienten Licht als Wassertröpfchen. Diese Cornea guttata, wie sie auf Abbildung 4 zu sehen ist, beeinträchtigt den Patienten zunächst nicht weiter bis ein visusreduzierendes Stroma- und Epithelödem, durch den Zusammenbruch des Hornhautstoffwechsels und die gestörte Schrankenfunktion des Endothels hinzukommt. Häufig werden an der Spaltlampe neben der dichten Parenchymtrübung größere Epithelblasen (Keratitis bullosa) gesehen, welche nach Platzen zu schmerzhaften Erosionen und Infektionen führen können [72].

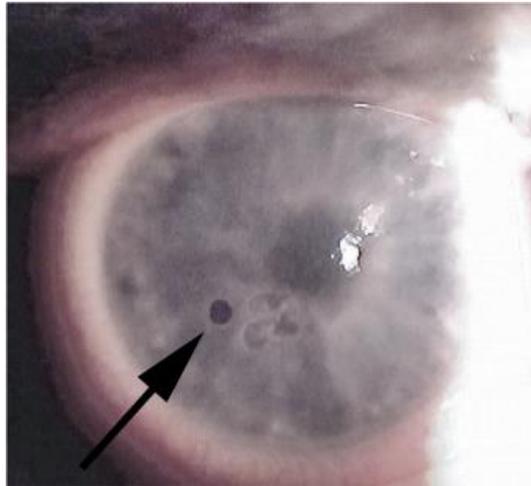


**Abbildung 4:** Endothelzelmikroskopie. Vergrößertes und polymorphes Endothelmuster bei Endotheldystrophie (Cornea guttata)

*Quelle: eigenes Bild aus der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar*

### 3.5.2. Pseudophake/aphake bullöse Keratopathie

Bei der Pseudophaken bullösen Keratopathie (PBK) handelt es sich um die Entwicklung eines irreversiblen Hornhautödems, welches nach Kataraktoperationen und der Implantation einer Intraokularlinse auftreten kann. Bullös geht dabei auf die Bläschen (bullae), wie in Abbildung 5 gezeigt, zurück, welche sich bei der Erkrankung bilden [10].



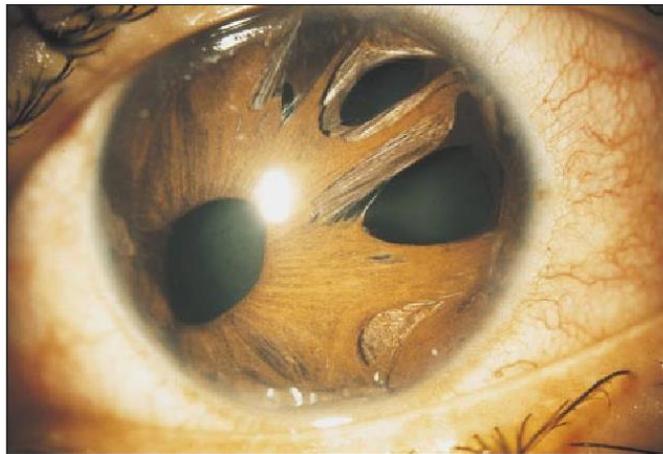
**Abbildung 5:** mehrere bullöse Veränderungen. Die größte Bulla ist mit einem Pfeil markiert.  
*Veränderte Darstellung nach Gellrich MM (2023) Bilddokumentation mit der Spaltlampe Atlas. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg*

### 3.5.3. Pseudoexfoliationskeratopathie

Das Pseudoexfoliations-Syndrom (PEX) findet sich meist im höheren Lebensalter wieder. Es handelt sich um eine Systemerkrankung mit extrazellulärer Produktion und Akkumulation von Amyloid-ähnlichen Proteinfasern, insbesondere im Auge. Folge kann ein Glaukom oder eine Katarakt sein. Aber auch eine korneale Endotheldysfunktion mit früher Endotheldekompensation im Sinne einer PEX-Keratopathie kann der Fall sein. Die Ursache der Entstehung ist noch nicht geklärt, man vermutet aber eine Form der Elastose bzw. Mikrofibrilopathie. Einen Zusammenhang mit genetischen Faktoren (Polymorphismen für das LOXL1-Gens auf dem Chromosom 15q24.1) oder auch UV-Lichtexposition, Infektionserregern oder Traumata wären denkbar [35, 93].

### 3.5.4. Irido-Corneo-Endotheliale Syndrom (ICE)

ICE ist eine sehr seltene Gruppe von Hornhauterkrankungen. Auch hier ist die Ursache noch nicht bekannt, es lässt sich aber eine Häufung bei Frauen im Alter zwischen 20 und 50 Jahren feststellen. Die Gruppe umfasst das einseitige Chandler-Syndrom, das Cogan-Reese-Syndrom und die progressive Irisatrophie. Das Hornhautendothel imponiert, ähnlich wie bei einer Hornhautdystrophie, mit einem „gehämmerten Silber“ oder „geschlagenen Bronze“. Man nimmt an, dass die Endothelzelle durch eine epithelähnliche Zelle ersetzt wird, was zu einer Dekompensation der endothelialen Pumpfunktion und zu einem Hornhautödem führt. Zusätzlich kommt es zu Irisveränderungen wie Heterochromie, Ektropion uveae und einer Irisatrophie [11].



**Abbildung 6:** Extensive Iris Atrophie mit Polykorie und ektroper Uvea in einem Patientenauge mit progressiver Iris Atrophie

*Quelle: Teekhasaenee C, Ritch R (2000) Iridocorneal endothelial syndrome in Thai patients: clinical variations. Arch Ophthalmol 118:187-92*

### 3.6. Präoperative Überlegungen und Vorbereitung

Seit der 2006 durchgeführten ersten Transplantation nach DMEK [74] wurde viel geforscht, um ein bestmögliches Outcome zu erreichen. Eine hausinterne Lernkurve zeigte, dass ein Fehler in jedem Schritt der Spendervorbereitung und dem Wirtsmanöver zu einer potenziellen Minderung des Transplantaterfolgs führen kann. Eine standardisierte Vorbereitung ist hierbei unerlässlich um Fehler zu vermeiden [62].

Das Überleben von Endothelzellen im Präparat hängt von unterschiedlichen Faktoren ab, wie zum Beispiel von den verwendeten Medien während der Präparation, als auch von der Lagerungsdauer [12]. In der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes wird das Transplantat 1 Tag vor Operation vorbereitet und in einem Organkulturmedium ohne Dextran konserviert [1]. Dies bringt den Vorteil, dass bei einer unbeabsichtigten Zerstörung des Spendergewebes genügend Zeit bleibt, um ein Ersatz zu finden oder die Operation neu zu terminieren. In einigen Fällen wird das Spendergewebe direkt vor Operation vorbereitet, wenn der Patient in Lokalanästhesie operiert wird.

Blutungen oder Pigmentdispersionen können im Falle einer Iridotomie am präoperativen Tag oder während des Eingriffs auftreten. Um dies zu vermeiden, werden die Patienten einige Wochen vor der DMEK einer großen YAG-Laser-Iridotomie an der 6 Uhr-Position in unserem Haus oder beim niedergelassenen Augenarzt unterzogen. Am Vorabend der Operation folgt die Kontrolle im regredienten Licht, ob die Iridotomie durchgängig und groß genug ist [97]. Bei negativem Befund kann die YAG-Iridotomie in Pilocarpin-Miosis wiederholt werden. Wenn präoperativ die periphere Kornea zu trüb ist, kann mit einem Vitrektom oder mit der Vannas-Schere vorsichtig eine Ando-Iridektomie angelegt werden.

Eine simultane Triamcinolon-IVOM (intravitreale operative Medikamenteneingabe) wird bei diabetischen Makulaödem mit der DMEK geplant.

In unserer Augenklinik wird die DMEK meistens an pseudophaken Augen durchgeführt. In Verbindung mit einer Katarakterkrankung kann die Transplantation sequentiell nach einer erfolgreichen Kunstlinsenimplantation oder aber simultan in der sogenannte „Triple-DMEK“ mittels einer Phakoemulsifikation und einer Hinterkammerimplantation geschehen. Auf eine Refraktion von -0,75 bis -1,0 dpt in der Haigis-Formel wird abgezielt, wenn wir real eine Emmetropie erzielen wollen [97].

Auch die Auswahl des Spenders hat eine bedeutende Rolle. So kann das Alter des Spenders >50 Jahren eine Erleichterung der Transplantatentfaltung in der Vorderkammer bringen. Diabetiker sollten wenn möglich gemieden werden, da sie ein hohes Risiko mitbringen, dass es während der Spendervorbereitung zu einem Riss kommt. Besonders zu Radialrissen im Bereich der Inzision kann es bei pseudophaken Spendern kommen [41, 48, 65, 114].

### 3.7. Descemet Membrane Endothelial Keratoplastik (DMEK)

#### 3.7.1. Präparation des Spendergewebes

In der Augenklinik des UKS wird zur Spenderpräparation eine 15-mm-Korneoskleralscheibe zur Hilfe genommen. Sie wird mit dem Epithel nach unten auf den Moria-Saugblock gelegt. Nachdem sie korrekt zentriert wurde, wird die Absaugung betätigt. Die Sichtbarkeit kann mit Blue Color Caps (BCC, Croma GmbH, Leobendorf, Österreich) verbessert werden. Eine ganz oberflächliche Kreismarkierung mittel 7,5 oder 8,0 mm-Trepan (Moria SA, Antony, Frankreich) kann die Orientierung erleichtern. Zu Beginn wird mit einer Rasierklinge periphere lamelläre Inzisionen von ca 1,5 mm Länge außerhalb der ringförmigen Markierung in hexagonaler, heptagonaler oder oktagonaler Weise gesetzt. Danach wird die Descemet-Membran mit einer ungezähnten Pinzette radial unter geringer Dehnung erfasst und vorsichtig zirkulär angehoben. Sobald die gesamte Membran abgelöst ist, kann sie nun vollends per 7,5 oder 8,0-Trepan auf gewünschte Größe trepaniert werden. Wichtig ist die Durchführung der Orientierungsmarkierungen, wie von Bachmann, Cursiefen und Kruse beschrieben, um die korrekte anteroposteriore Orientierung der Descemet-Membran sicher zu stellen. Aufgrund der elastischen Eigenschaft der Membran rollt sie sich spontan zusammen, wobei die Endothelschicht auf der Außenseite liegt [97].



**Abbildung 7:** Platzierung der 15 mm korneoskleralen Scheibe mit Epithel nach unten auf den Saugblock (Hanna Trepanationssystem; Moria SA, Antony, Frankreich)

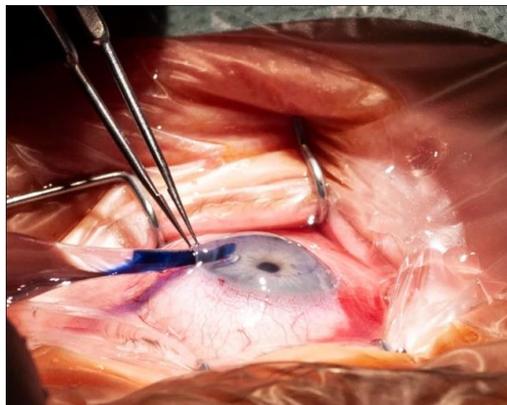
*Quelle: Seitz B, Daas L, Flockerzi E et al. (2020) "Descemet membrane endothelial keratoplasty" DMEK - Spender und Empfänger Schritt für Schritt. Ophthalmologie 8:811-828*

### 3.7.2. Descemetorhexis

Die Descemetorhexis beschreibt eine kreisförmige Inzision und das anschließende Abziehen und Entfernen der Descemet-Membran mit Endothelzellen beim Patienten. Unter Luftfüllung der Vorderkammer wird das posteriore Hornhautstroma nach möglicherweise vorhandenen Empfänger-Descemet-Membranresten untersucht. Sollten sich sogenannte „Descemet-Inseln“ vorfinden, werden sie komplett entfernt, um so einen negativen Einfluss auf das Visusergebnis und die Adhärenz des Transplantats zu meiden [17, 27, 97].

### 3.7.3. Implantation und Positionierung des Transplantats

Die DMEK-Transplantatrolle wird mittels eines Glasinjektors, eines geeigneten IOL-Injektors oder eines speziellen DMEK-Injektors durch eine 2,2-3,0 mm große Inzision in die Vorderkammer des Empfängers eingebracht [97], so wie es unten abgebildet ist. Nun braucht es das Geschick des Operateurs die Membran richtig zu entfalten und zu positionieren (Orientierung des Endothels nach unten). Mittels gezielter Flüssigkeitsstöße mit Balanced Salt Solution lässt sich die Membranrolle vor Implantation in eine sogenannte „Doppelrollenkonfiguration“ bringen, was sie einfacher entfalten lässt.



**Abbildung 8:** Um die Injektion der EDM (Endothel-Descemet-Membran)-Rolle vorzubereiten, wird die Luft vollständig (!) entfernt und die Vorderkammer mit Balanced Salt Solution (BSS) gefüllt. Die Spitze der Glaskartusche wird mit dem schrägen Anschliff nach unten (!) in Richtung der mittleren Peripherie der Vorderkammer gerichtet, um zu vermeiden, dass das Transplantat hinter der Iris verschwindet. Durch Drücken des Kolbens wird die EDM-Rolle zusammen mit der blauen Flüssigkeit in die Vorderkammer injiziert.

*Quelle: Seitz B, Daas L, Flockerzi E et al. (2020) "Descemet membrane endothelial keratoplasty" DMEK - Spender und Empfänger Schritt für Schritt. Ophthalmologie 8:811-828*

Eine Beleuchtung mit einer Handspaltlampe [18], eine Endoillumination [59] oder auch eine OCT-Bildgebung kann eingesetzt werden, um ein „upside-down“-Platzieren des Transplantats zu vermeiden. An der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes sichern wir durch Orientierungsmarkierungen, wie von Bachmann, Cursiefen und Kruse im Jahr 2010 beschrieben [9], eine korrekte anteroposteriore Orientierung des Transplantats. Ist nun die Descemet-Transplantatrolle richtig platziert, wird mit der kompletten Entfaltung des Transplantats begonnen. Hierfür gibt es zahlreiche Techniken, wie dem Auseinanderziehen der Rolle mit 1 oder 2 Kanülen, Antippen der Hornhautoberfläche oder das gezielte Manövrieren einer Luftblase in der Vorderkammer [64, 113]. Das Entfalten sollte möglichst effizient von statten gehen, da ein prolongiertes Entfalten mit einem erhöhten Endothelzellverlust und einer höheren Transplantatablösungsrate einhergeht [67]. Zuletzt wird mit einer langsamen Luftinsufflation die entfaltete Descemet-Rolle vollständig gegen das posteriore Empfängerstroma gedrückt.

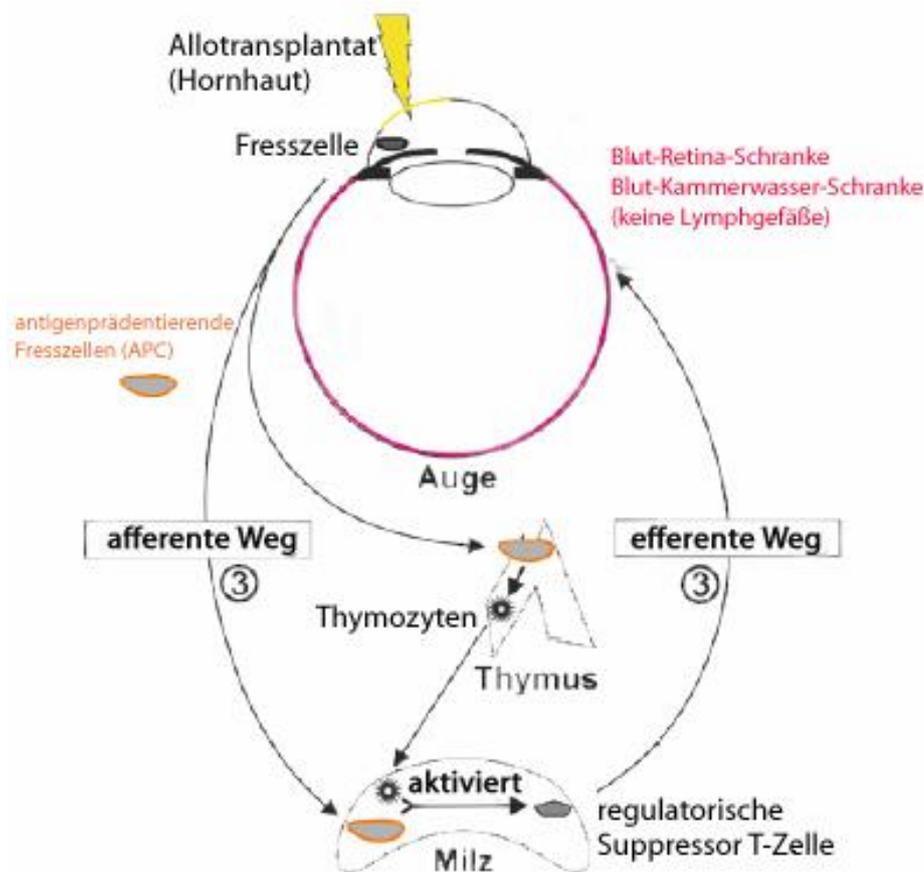
### 3.8. Postoperative Nachsorge

Der Patient kann meist nach 2 Tagen postoperativ entlassen werden. Die Therapie besteht in hyperosmolaren Augentropfen und Antibiotika für 2 Wochen. Hinzu kommt stündlich Prednisolonacetat für 1 Woche [49, 51] und anschließend 5x täglich (alle 8 Wochen um 1 Tropfen reduzieren), jedoch 1 Tropfen/d für mindestens 2 Jahre belassen [57]. Pseudophake Augen sollten lebenslang einen Steroidtropfen nehmen, sofern keine Steroidresponse besteht. Es zeigt sich auch in der Studie von Price et al., dass das Auftreten einer IR steigt, wenn die topische Kortikoid-Therapie frühzeitig beendet wird [86]. In einer anderen Arbeit von Price et al. gab es deutliche Unterschiede der Effektivität in den einzelnen Gruppen der Kortikosteroide. Es sollte das Prednisolonacetat 1% gegenüber dem Fluorometholone 0,1% oder dem Loteprednol etabotat 0,5% bevorzugt werden [83, 85].

Weiter sollten Gleitmittel beispielsweise Hylo-Gel (Ursapharm, Saarbrücken, Deutschland) 5x täglich wegen der neurotrophen Komponente nach DMEK gegeben werden [73].

Die Kontrolltermine werden mit dem Patienten in 2, 6 Wochen, 6 Monaten und 1 Jahr vereinbart. Dann folgen jährliche Untersuchungen. Diese beinhalten eine Spaltlampenbiomikroskopie, eine Applanationstonometrie, eine Pentacam-Tomographie (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland), eine Endothelzellanalyse, eine Optische Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts (OCT, Tomey, Erlangen, Deutschland), eine Makula-OCT und eine Visuskontrolle.

### 3.9. Immunologische Abstoßungsreaktionen



**Abbildung 9:** Schema des Ablaufs der Vorderkammer-assoziierten abweichenden Immunantwort (ACAID): Durch Implantation von Allotransplantaten der Hornhaut aktivieren sich phagozytotische antigenpräsentierende Fresszellen (APC), die im Thymus Thymozyten aktivieren. Thymozyten werden in der Milz zusammen mit APC-spezifischen T-Zellen aktiviert, die wiederum im Auge zu immunregulatorischen Reaktionen beitragen und so eine Abstoßungsreaktion unterdrücken.

Veränderte Darstellung nach: Joachim S, Schmid H (2014) Die Immunologie des Auges. Allergo J 23:14-15

Eine Immunologische Abstoßungsreaktion wird bei der Hornhauttransplantation selten beobachtet. Dies ist dem sogenannten okulären Immunprivileg geschuldet, welches bildlich oben dargestellt wird. Es ist ein physiologischer Mechanismus, der das Auge vor Krankheitserregern und gleichzeitig vor immunogenen Entzündungen schützt. Erklärt wird dies durch die Sequestrierung im Rahmen der Blut-Retina-Schranke, der Immundeprivation und dem immunsuppressiven Milieu der vorderen Augenkammer. Die Augenflüssigkeit enthält viele immunsuppressive und immunregulatorische Faktoren (z.B. Qa-1, fas L, Indolaminoxidase, TGF- $\beta$ ), welche die T-Zell-Proliferation und die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen unterdrücken. Durch die sich im Inneren des Auges befindenden FAS-Liganden (CD95L), der zu einer Induktion der Apoptose der infiltrierenden Entzündungszellen führt. Durch eine hypersensible

Verzögerungsreaktion der TH1-Antwort durch das  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierende Hormon ( $\alpha$ -MSH) und das Vasoaktive intestinales Peptid (VIP) kann die Proliferation von Immunzellen aktiv unterdrückt und Immunzellen, die ins Auge gelangen, beseitigt werden [78, 102]. Dieses Phänomen der anterior chamber associated immune deviation (ACAID) vermeidet einen inflammatorischen okulären Schaden, indem es die Immunreaktion vom Spättyp aktiv bei der Antigen-Invasion in die Vorderkammer unterdrückt. Die eingedrungenen Antigene werden von antigen-präsentierenden Zellen (APC) aufgenommen und mit Hilfe von NK-, B- und T-Zellen in der Milz präsentiert. Zytokine wie z.B. TGF- $\beta$  oder das IL-10 induzieren die Differenzierung der passenden T-Zellen zu ACAID-einleitenden regulierenden CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T-Zellen. Diese wiederum induzieren die Differenzierung von TH1 und TH2-Zellen in der Milz und verhindern direkt deren Effekte in der Vorderkammer [23, 52, 82]. Ein weiterer Punkt des Immunprivilegs ist das Fehlen von Blut- und Lymphgefäße in der zentralen Hornhaut [24]. Kontakt zum Gefäßsystem besteht nur in der limbusnahen Hornhaut-Peripherie, wo ein Teil der Nährstoff- und Sauerstoffversorgung vom Randschlingennetz übernommen wird. Das Immunprivileg schützt also das gesunde Auge, kann aber bei einer chronischen Infektion, Neovaskularisation oder der Zustand nach Keratoplastik letztendlich versagen [29, 82].

Ein präoperatives HLA-Matching, welches man bei Knochenmark- und Organtransplantationen durchführt, spielt weiterhin bei Normalrisiko Patienten keine entscheidende Rolle [15]. HLA-Antigene der Klasse 1 (HLA-A, HLA-B und HLA-C) werden kaum von epithelialen, stromalen oder endothelialen Zellen exprimiert. Spezialisierte APC (dendritische Zellen und Langerhans-Zellen) befinden sich nur vereinzelt im Limbusbereich und im Hornhautstroma, sodass auch hier eine Exprimierung von Antigenen der Klasse 2 (HLA-DR) nur wenig erfolgt [82]. Wichtiger als ein HLA-Matching ist der Zustand des Empfängerbettes: ein nicht vaskularisiertes und nicht entzündetes Empfängerbett hat eine bessere Prognose [8, 117].

Die postoperative Anwendung von topischen Steroiden wird regelhaft durchgeführt. Kortikoide wirken nicht nur entzündungshemmend, sie sind auch Inhibitoren der Hämangiogenese, sowie der Lymphangiogenese der Kornea [55]. Die Wirkung lässt sich indirekt durch eine starke Reduktion der Makrophageninfiltration in die entzündete Hornhaut erklären. Außerdem hemmen sie die Expression von proinflammatorischen Zytokinen und hemmen direkt die vaskuläre Endothelzellproliferation [55]. Trotzdem kann es bei 20-30% aller Transplantate innerhalb der ersten 5 Jahre mindestens einmal zu einer Abstoßung kommen [16, 37]. Häufig ist hierbei die

nicht-regenerationsfähige Endothelschicht betroffen, welche das Transplantat entweder sofort oder im Verlauf dekomensieren lässt [88].

Obwohl das Risiko einer Abstoßungsreaktion bei DMEK sehr viel geringer liegt, als bei einer perforierenden Keratoplastik, kann es doch auch hier zu einer endothelialen Abstoßungsreaktion kommen [5, 26]. Tierexperimentelle Arbeiten aus den 70er-Jahren zeigten schon damals, dass es auch bei isolierter Transplantation von Endothelzellen zu einer Khodadoust-Linie kommen kann [60]. Diese trennt die immunologisch geschädigte von der noch nicht betroffenen Endothelregion. Bei DMEK zeigt sich eine endotheliale Abstoßungsreaktion sehr subtil, sodass Patienten meist erst im Rahmen einer Routinekontrolle auffällig werden. Häufig werden nur isolierte Präzipitate (69%), ein diffuses korneales Ödem (11%) oder beides (20%) gesehen [57, 84, 91]. Normalerweise sind endotheliale Präzipitate auf das Transplantat beschränkt, jedoch können auch periphere Hornhautbereiche betroffen sein, welche zunächst von der Descemetorhexis freigelegt, nicht aber von der Spender-Descemetmembran oder dem Spenderendothel bedeckt wurden [53]. Eine Studie von Monnereau liegt nahe, dass die Allotransplantat-Abstoßung bei DMEK kein akutes Ereignis ist, sondern eine sich langsam entwickelte Immunantwort. Von 500 nach DMEK operierten Augen, entwickelten sieben typische klinische Anzeichen einer Abstoßungsreaktion. Rückblickend konnte in letzteren schon mehrere Monate vor Abstoßung charakteristische Endothelzellveränderungen beobachtet werden. Sie zeigten ein deutliches Bild von unterschiedlichen Zellformen, -größen und Zellverteilung mit einem hohen Reflexionsvermögen und ausgeprägten Zellkernen [75].



**Abbildung 10:** Erscheinungsform einer endothelialen Immunreaktion. In fokaler Beleuchtung sind disseminierte Präzipitate am Hornhautendothel, die auf die Spenderhornhaut beschränkt waren, zu sehen.

*Quelle: Gellrich MM (2023) Bilddokumentation mit der Spaltlampe Atlas. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg*

### **3.10. Management einer immunologischen Abstoßungsreaktion (IR)**

Zu den wichtigsten Bestandteilen des Managements zählt die Erkennung der IR und die darauf folgende intensive Kortikosteroid-Therapie. Kortikoide zählen zum Goldstandard der Behandlung einer IR.

Nach der Diagnosestellung einer IR sollte bei allen Patienten mit einer intensiven systemischen Steroidtherapie begonnen werden. Die lokale Steroidtherapie beinhaltet eine initial stündliche Prednisolonacetat Applikation [77].

Eine systemische Therapie kann je nach Schwere oral oder intravenös gegeben werden. Die orale Steroid-Dosierung sollte mit täglich 1 mg/kgKG berechnet werden. Somit würden 60-80 mg am Tag ausschleichend über 2-3 Wochen je nach Ansprechen gegeben werden [50].

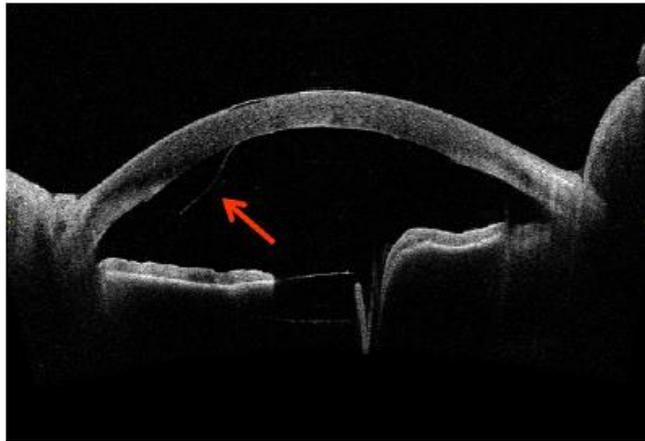
Eine Kortisonstoßtherapie von 250 mg wird intravenös in 150 ml NaCl 0,9%-Lösung zweimal am Tag für 3 Tage unter nahtlosem Vitalwerte-Monitoring gegeben [115].

Prednisolonacetat ist das am stärksten antiangiogene, antilymphangiogene und antiinflammatorische Steroid [55]. Ebenso hat sich im Akutstadium eine intrakamerale Steroidinjektion (0,4mg Dexamethason) in die Vorderkammer bewährt [97].

Neben der Kortikoid-Therapie könnten Adjuvantien in Form von cycloplegischen Medikamenten, wie 1% Atropin oder 2,5% Homatropin, angewendet werden. Diese helfen einen ziliaren Spasmus und Schmerzen zu lindern und beugt einer hinteren Synechienbildung vor. Außerdem kann nach Bedarf um eine antiglaukomentöse Therapie, mit beispielsweise 0,5% Timolol zur Kontrolle des Augeninnendruckes (IOP) und um eine orale anti-inflammatorische Medikation, wie Diclofenac, zur Schmerzlinderung ergänzt werden [7].

### 3.11. Transplantatdehiszenz und Re-Bubbling

Zu den postoperativen Untersuchungsmethoden gehört auch die Durchführung einer OCT bei welcher der vordere Augenabschnitt und die Hornhaut dargestellt werden. Als Querschnitt können so mit hoher Auflösung strukturelle Veränderungen der Hornhaut abgebildet und eine Transplantatdehiszenz detektiert werden [109]. Eine postoperative Dehiszenz kann gut mit einem Re-Bubbling behandelt werden, welches eine erneute Eingabe von einer Gasblase aus 20% Schwefelhexafluorid (SF<sub>6</sub>) in die Vorderkammer beschreibt [97].



**Abbildung 11:** Vorderabschnitts-OCT (optische Kohärenztomographie) (CASIA 2) [Tomey, Erlangen, Deutschland): freie periphere Transplantatabhebung (Pfeil) erfordern ein Re-Bubbling, weil sie oft progressiv sind

*Quelle: Seitz B, Daas L, Flockerzi E et al. (2020) "Descemet membrane endothelial keratoplasty" DMEK – Spender und Empfänger Schritt für Schritt. Ophthalmologe 8:811-828*

### 3.12. Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie war es, das Auftretens einer postoperativen endothelialen IR bzw. einer Transplantatdehiszenz mit Re-Bubbling und die Reduktion der postoperativen Endothelzellzahl in Abhängigkeit von dem Verhältnis der Transplantatgröße zur Empfängerhornhautgröße (VTH) zu untersuchen.

Nach Erhebung der Daten wurde in dieser Dissertation auf folgende Fragestellungen genauer eingegangen:

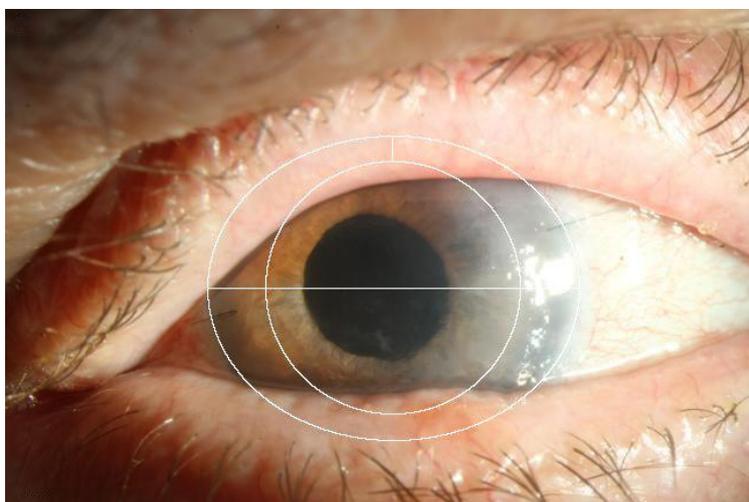
1. Wie war die Verteilung von Patientenalter und -geschlecht, sowie den kornealen Grunderkrankungen der Patienten?
2. Welche Bedeutung hatten die Fläche von Empfänger-Hornhaut und Transplantat in mm<sup>2</sup> und deren Verhältnis zueinander?
3. Wie hoch war die Prävalenz der IR und zu welchem Zeitpunkt trat sie durchschnittlich auf?
4. Wie hoch war die Re-Bubbings-Rate und zu welchem Zeitpunkt trat sie durchschnittlich auf?
5. Wie hoch war der absolute und relative Endothelzellverlust postoperativ nach 6 Wochen, nach 6 Monaten und nach 12 Monaten?

## 4. Patienten und Methoden

### 4.1. Studienaufbau

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv an 457 Augen, die mit DMEK bzw. Triple-DMEK (Phakoemulsifikation, Hinterkammerlinsen-Implantation und DMEK) operiert wurden. Die Hornhauttransplantationen wurden im Zeitraum vom 01.01.2016 bis zum 31.12.2019 an der Klinik für Augenheilkunde im Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar durchgeführt. Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens 12 Monate. Dabei wurden nur Patienten eingeschlossen, welche mindestens eine DMEK bzw. Triple-DMEK erhalten haben und bei denen eine Spaltlampenfotographie der Kornea (10-fache Vergrößerung) in der Patientenakte vorhanden war. Je nach analysierter Zielgröße variierte die Anzahl der Patienten, welche in die statistische Auswertung einbezogen wurden, da nicht alle Patienten, die eine Operation erhalten haben, auch an den Follow-ups bis zum 12. Monat teilgenommen hatten.

Für die Ausmessung der Hornhaut, sollte auf dieser Photographie möglichst die Hornhaut im Ganzen zu sehen sein. Von dieser Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit Spaltlampenaufnahmen, auf denen der Limbus mehr als 30% vom Lid verdeckt war, wie in Abbildung 12 zu sehen. Ebenso wurden Patienten mit multiplen Augenoperationen (mehr als 3) und Operationen an beiden Augen ausgeschlossen.



**Abbildung 12:** Beispielfoto für eine nicht ausreichende postoperative Bildqualität, um alle Zielgrößen verlässlich auszumessen. Der Limbus ist mehr als 30% vom Ober- und Unterlid verdeckt, sodass eine genaue Ausmessung mittels ImageJ nicht möglich war.

*Quelle: eigenes Bild*

Die verwendeten Transplantate wurden hierfür entweder von der klinikinternen Hornhautbank, dem *Klaus Faber Zentrum für Hornhauterkrankungen, inkl. LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz* oder von verschiedenen externen Hornhautbanken zur Verfügung gestellt [112].

Die Studie wurde gemäß den Grundsätzen der 1964 formulierten Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt (Kennnummer Bu13/21).

## 4.2. Datenbank und Zielgrößen

In eine Microsoft Access-Datenbank wurde das Auftreten einer Transplantatdehiszenz (mit Re-Bubbling) sowie einer endothelialen IR nach DMEK und der postoperative ECL während eines Follow-ups von 6 Wochen, 6 Monaten und 12 Monaten postoperativ eingegeben. Ferner wurde das Verhältnis der Transplantatfläche zur Gesamtfläche der Hornhaut (VTH) untersucht, also  $\frac{A1}{A2} \frac{(mm^2)}{(mm^2)}$  berechnet.

Folgende **Zielgrößen** wurden für beide Patientengruppen aus der Microsoft Access-Datenbank analysiert und miteinander verglichen:

- Verhältnis Transplantatfläche zur Gesamtfläche (VTH)
- Stattgehabte endotheliale Immunreaktion und Zeitpunkt
- Re-Bubbling-Rate und Zeitpunkt
- Absoluter und relativer Endothelzellverlust postoperativ (6 Wochen, 6 Monate, 12 Monate)

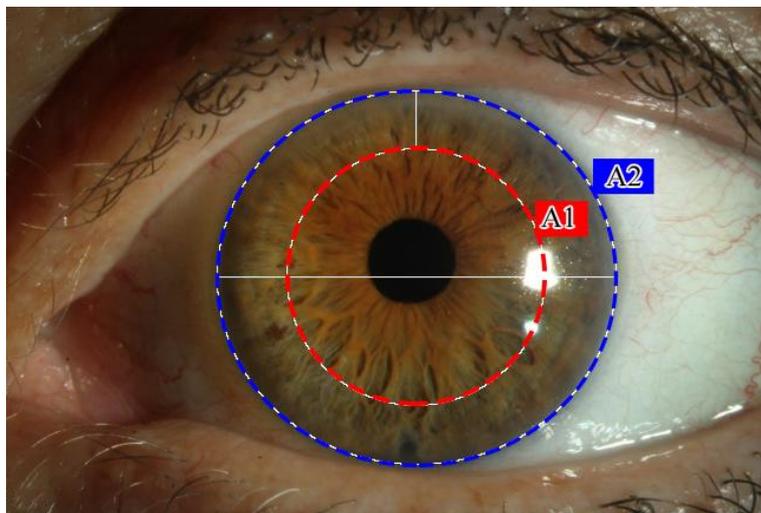
**Abbildung 13:** Ausschnitt der Access -Datenbank mit Parametern aus Operationsbericht, Patientenakte und Hornhautbankprotokoll.

*Quelle: eigenes Bild*

## 4.3. Messverfahren

### 4.3.1. Durchführung

Das Ausmessen der Gesamthornhautfläche des Empfängers wurde manuell mit ImageJ (NIH, Bethesda, MD, USA), einem Bildbearbeitungs-/verarbeitungsprogramm, durchgeführt. Hierfür wurden sogenannte Region of Interest (ROI)-Strukturen, wie Fläche der Empfänger-Hornhaut, Fläche des Transplantats und der horizontal gemessene White-to-White-Abstand (WTW) der Empfängerhornhaut bestimmt. Die ROI-Strukturen wurden mithilfe von vorgegebenen Geometrieelementen (z. B. Kreisen oder Linien) halbautomatisch approximiert und anschließend von dem Programm entsprechend berechnet. Da man die Ränder der Descemetmembran auf den meisten Photographien nicht erkennen kann, wurde sie bei dem bekannten Transplantatdurchmesser (7,5 mm) einheitlich zentral auf die Empfängerhornhaut gesetzt [Abb. 14].



**Abbildung 14:** Hornhautmessungen an postoperativen Spaltbildaufnahmen mittel ImageJ. Ausmessung der eingezeichneten Zielgrößen: Transplantierte Hornhautfläche A1 (gestrichelter Kreis), Gesamthornhaut-Fläche des Empfängers A2 (Kreis durchgehend), Hornhautverhältnis VTH:  $\frac{A1}{A2}$

*Quelle: eigenes Bild*

Die mittels ImageJ erhobenen Messwerte wurden zur Kontrolle ihrer Validität mit vorhandenen Werten aus etablierten Messverfahren verglichen, welche im Rahmen der perioperativen Routineuntersuchungen bei jedem Patienten erfolgten. So wurde zur Eichung der Werte der horizontal gemessene WTW der Empfängerhornhaut mit dem mittels Pentacam Scheimpflug-

Tomographie (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland) bestimmten Wert abgeglichen und verifiziert.

Die Endothelzellzahl wurde mit einem Biomikroskop EM-3000 bzw. 4000 (Tomey, Erlangen-Tennenlohe, Deutschland) festgestellt. Die Endothelzellzahl wurde standardmäßig nach 6 Wochen, 6 Monaten und 12 Monaten dokumentiert. Die präoperative Endothelzellzahl bei den Spendertransplantaten betrug im Schnitt 2603 Zellen/mm<sup>2</sup>. Davon wird die Endothelzellzahl im Rahmen der Kontrollmessungen nach 6 Wochen, 6 Monaten bzw. 12 Monaten subtrahiert, so dass jeweils der postoperative Endothelzellverlust (ECL) absolut und in Prozent bestimmt werden konnte.

### 4.3.2. Spaltlampe

Die Spaltlampe [Abb. 15] ist das am weitesten verbreitete diagnostische Mittel in der Augenheilkunde und gehört zu den Basic-Untersuchung. Schon seit dem Beginn des 20. Jahrhunderts fand sie ihren Einsatz in der augenärztlichen Praxis. Das untersuchte Auge kann mittels des integrierten Mikroskops in einer Vergrößerung von sechsfach bis 40-fach betrachtet werden. Meist ist das Mikroskop mit einer Kamera verbunden, sodass die Untersuchung digital dokumentiert werden kann. Die Lichtquelle, welche der zweite Teil der Spaltlampe und namensgebend ist, lässt sich in unterschiedlichen Neigungen und Winkel einstellen. Auch die Breite des Lichtstrahls, die Intensität des Lichtes und ein Farbfilter kann helfen, unterschiedliche Strukturen und Pathologien zu begutachten.

Man kann jedoch auch spezifische Untersuchungen des Augenlids, der Wimpern, der Meibom-Drüsen, des Tränenfilms und -pünktchen, der Konjunktiva, des Limbus, aller Hornhautschichten, der Vorderkammer, der Iris, der Linse und mit einer besonderen Lupe sogar der Retina durchführen.

Für diese Dissertation kam die Spaltlampe zum einen für das Erstellen eines Bildes mit ausreichend sichtbarer Hornhaut vor und nach Operation zum Einsatz, so wie für die Detektion von Immunreaktionen, welche anhand von isolierten Präzipitaten (69%), einem diffusen kornealen Ödem (11%) oder beidem (20%) diagnostiziert wurden.



**Abbildung 15:** Eine allgemeine Spaltlampe.

*Quelle: Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland*

### 4.3.3. Biomikroskop

Das Spiegel- oder Biomikroskop wird zur Diagnostik der Endothelzellschicht der Kornea genutzt. Der Brechungsindex der Zellen ist höher als der Brechungsindex des dahinter befindlichen Kammerwassers, sodass die Endothelzellschicht unter Beleuchtung durch eine Lichtquelle als Spiegel fungieren kann. Bei Vergrößerung des durch die Reflektion des Lichtes entstehenden Bildes werden die einzelnen Endothelzellen sichtbar. Heutzutage funktionieren die meisten Geräte kontaktlos und beinhalten zusätzliche Software, welche automatisch fokussieren und analysieren. Die Endothelzellen werden gezählt, und die Zellgröße und -form wird ausgewertet. Zusätzlich kann auch die zentrale Dicke der Hornhaut in  $\mu\text{m}$  ausgemessen werden.

Die physiologische Endothelzellendichte liegt bei rund 2400 Zellen/ $\text{mm}^2$ . Gehen Endothelzellen im Verlauf verloren, steigt der Polymegalismus und der Pleomorphismus [70]. Einen hohen Polymegalismus erkennt man an einem hohen CV-Wert, während ein hoher Pleomorphismus bei einem niedrigen 6A-Wert vorliegt.

In dieser Studie wurde das Biomikroskop zur Beurteilung der Endothelzellentwicklung nach DMEK benutzt [87]. Auf der Abbildung 16 sieht man die Endothelzellschicht einer gesunden Kornea.



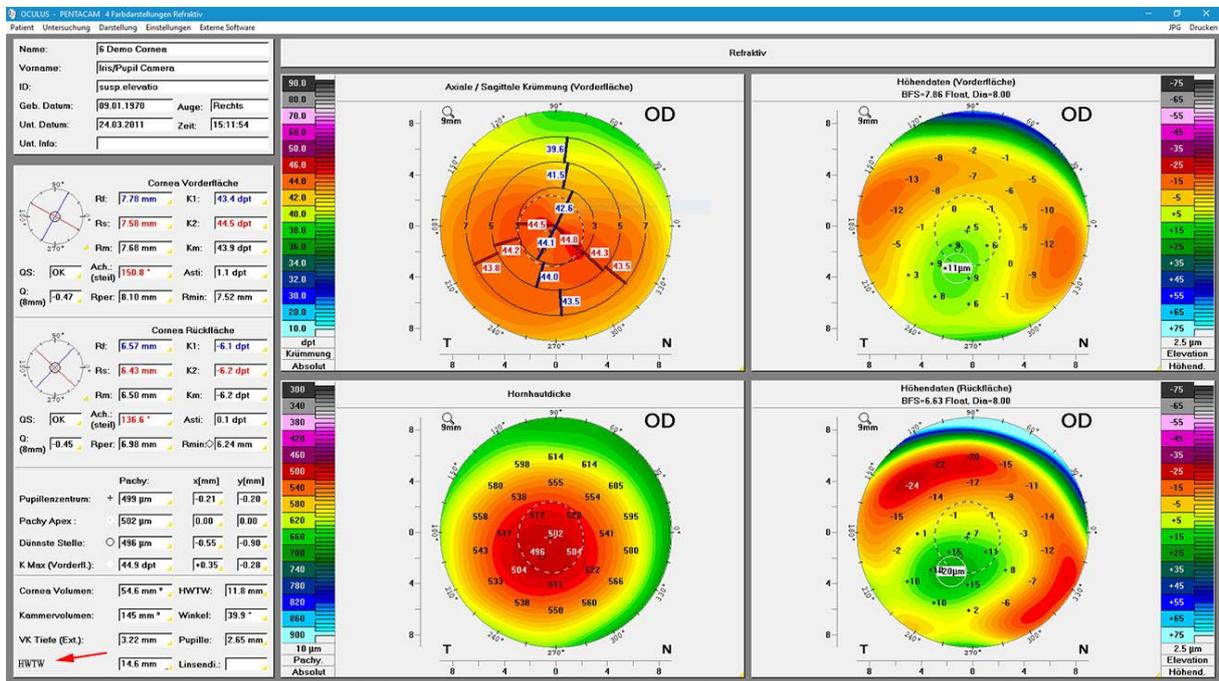
**Abbildung 16:** Endothelmikroskopie der Hornhaut. Die polygonalen Endothelzellen sind für die Entquellung der Hornhaut und damit für ihre Transparenz zuständig.

*Quelle: Walter P, Plange N (2017) In: Basiswissen Augenheilkunde, eBook. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S.166*

### 4.3.4. Pentacam

Mittels Pentacam lässt sich kontaktlos der vordere Augenabschnitt detailliert vermessen. Die Messung erfolgt durch eine automatisch rotierende Scheimpflug-Kamera, welche ein 3D-Bild erstellt. So können Topographie der Hornhautoberfläche, die Hornhautdicke, die Kammer (in Winkel, Volumen und Tiefe), die Zentralradien, die Linsendicke und die Tomographie des vorderen Augenabschnittes ausgemessen werden. Auch eine Linsentrübung kann ermittelt werden. Die Pentacamuntersuchung ist ein wichtiges Diagnostikmittel bei Krankheiten wie dem Keratokonus, dem Glaukom und im Rahmen von Keratoplastiken und Katarakt-Ops.

In dieser Studie wurde die Pentacam zur Eichung der Werte der horizontal gemessene WTW der Empfängerhornhaut und mit dem mittels Pentacam bestimmten Wert abgeglichen und verifiziert.



**Abbildung 17:** Softwareoberfläche der Pentacam. Der horizontale White-to-White (HWTW) ist mit einem roten Pfeil markiert.

*Veränderte Darstellung nach Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland*

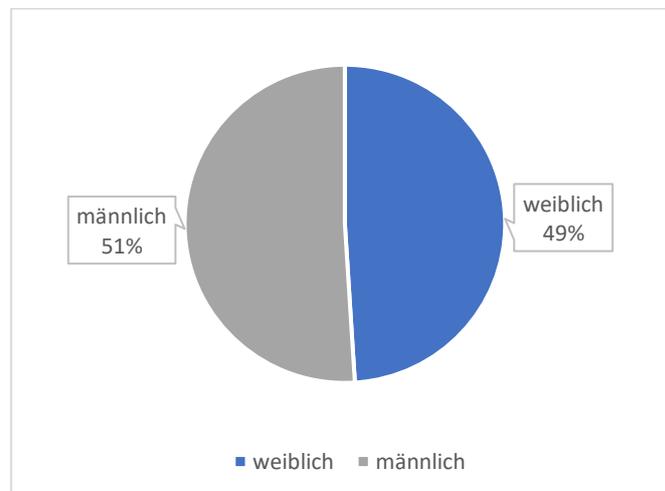
#### 4.4. Statistische Methoden

Für die Auswertung wurde die SPSS-Software der Version 29.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) genutzt. Stetige Variablen wurden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum beschrieben, kategoriale Variablen in Prozent. Bei stetigen normalverteilten Variablen wurde der t-Test verwendet. Um zu prüfen, ob die beobachtete Häufigkeit einer Variable mit der vorgegebenen Häufigkeit übereinstimmt, wurde der Pearson Chi-Quadrat-Test benutzt. Um den linearen Zusammenhang zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen zu bestimmen, wurde mittels Pearson-Produkt-Moment Korrelation und Levene-Test auf Signifikanz und Varianz getestet. Festgelegt wurde dabei ein Signifikanzniveau (Alpha-Fehler) von 5%. Im Falle von wiederholenden/vielfachen Vergleichen wurde eine Bonferroni Korrektur zur Adaption der p-Werte eingesetzt.

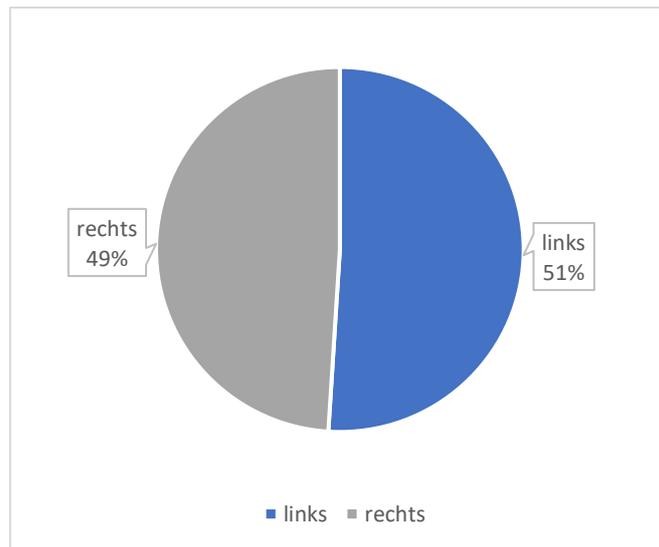
## 5. Ergebnisse

### 5.1. Beschreibung des Studienkollektivs

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv an 457 Augen, die mit DMEK bzw. Triple-DMEK (Phakoemulsifikation, Hinterkammerlinsen-Implantation und DMEK) operierten wurden, wobei bei 225 (49%) der Patienten weiblichen und 232 (51%) männlichen Geschlechts waren [Abb. 18]. Insgesamt waren es 233 (51%) linke Augen und 224 (49%) rechte Augen [Abb. 19]. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei  $69,0 \pm 9,5$  Jahren und hatte eine Spannweite von 32 bis 90 Jahren.



**Abbildung 18:** Verteilung des Geschlechts der Patienten (n = 457). 51% männlich (n = 232), 49% weiblich (n = 225)



**Abbildung 19:** Verteilung der Augenseite der Patienten (n = 457). 51% linke Augen (n = 233), 49% rechte Augen (n = 224)

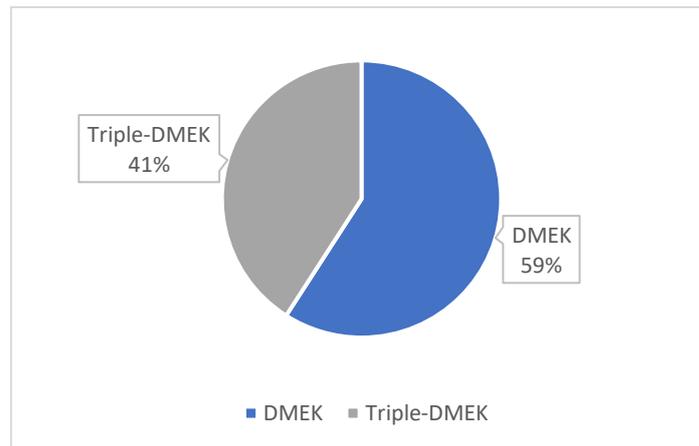
Die Hornhauttransplantationen wurden im Zeitraum vom 01.01.2016 bis zum 31.12.2019 durchgeführt. Die Indikation zur Operation unterteilte sich in folgende Diagnosen: Fuchs-Endotheldystrophie (n=431), Pseudophake bullöse Keratopathie (n=9), und andere (n=17).

DIAGNOSE	N	%
<b>FUCHS-ENDOTHELDYSTROPHIE</b>	431	94,3
<b>PSEUDOPHAKE BULLÖSE KERATOPATHIE</b>	9	2,0
<b>SONSTIGE</b>	17	3,7
<b><i>TOTAL</i></b>	<b><i>457</i></b>	<b><i>100,0</i></b>

**Tabelle 1:** Verteilung der Operationsdiagnosen nach DMEK. Die häufigste Indikation mit 94,3% war die Fuchs-Endotheldystrophie (n = 431), gefolgt mit 3,7% Sonstige: Re-DMEK nach Transplantatversagen von DMEK, DSAEK oder PKP (n = 17) und mit 2% von der Pseudopaken bullösen Keratopathie (n = 9). Insgesamt n = 457 Operationen.

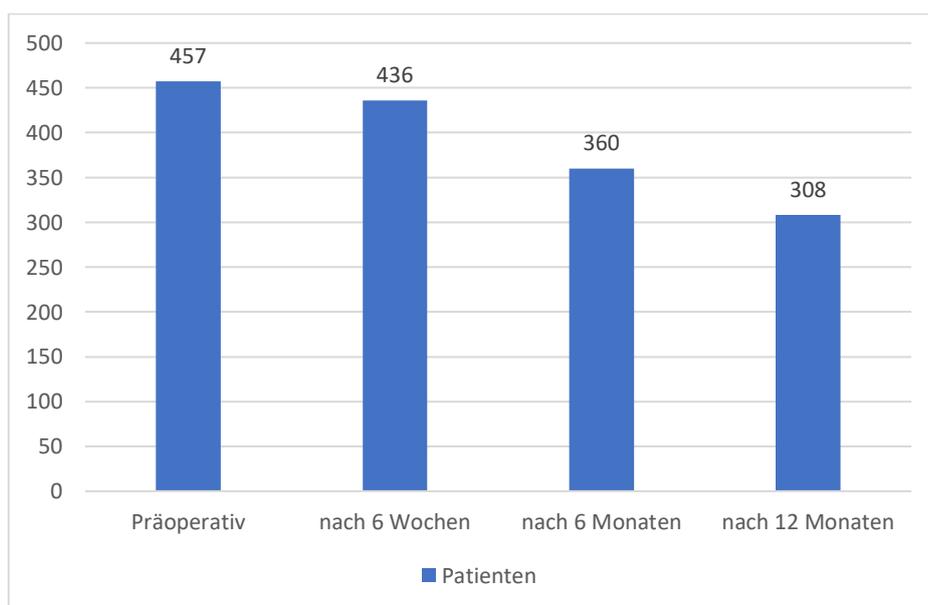
Hier wird deutlich, dass die Fuchs-Endotheldystrophie mit 431 (94,3%) operierten Augen den größten Anteil einnimmt.

Insgesamt wurden 270 Operationen als DMEK und 187 Operationen als Triple-DMEK durchgeführt.



**Abbildung 20:** Verteilung der Operationsart der Probanden. Es wurden 59 % der Patienten mit DMEK (n = 270) und 41% der Patienten mit Triple-DMEK (n = 187) operiert.

Nicht alle Patienten, welche eine Operation erhalten haben, nahmen auch die Follow-ups bis zum 12. Monat wahr. Von 457 anfänglichen Probanden waren es nach einem Jahr noch 308, also 67,4% der Patienten:

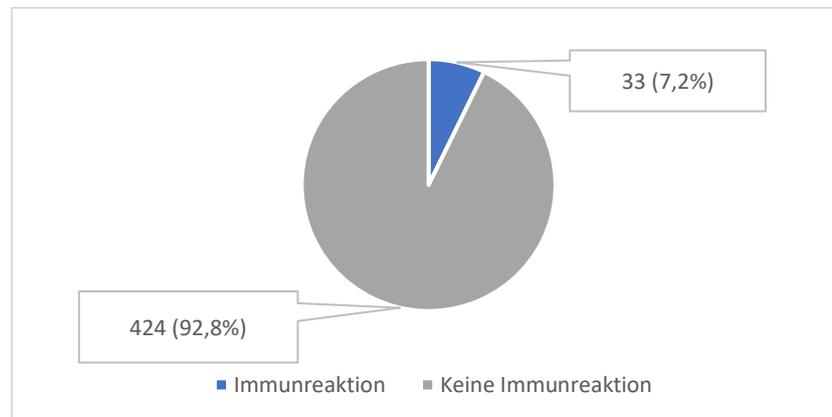


**Abbildung 21:** Zahl der Patienten, welche an den regelmäßigen Follow-ups nach 6 Wochen, 6 Monaten und nach 12 Monaten teilnahmen. Patienten präoperativ (n = 457), nach 5 Wochen (n = 436), nach 6 Monaten (n = 360) und nach 12 Monaten (n = 308). Nach 12 Monaten nahmen noch 67,4% der anfänglichen Patienten an den Follow-ups teil.

Das durchschnittliche VTH in dieser Studie schwankte von 0,35 bis 0,62 ( $M = 0,46 \pm 0,04$ ).

## 5.2. Prävalenz einer Immunreaktion

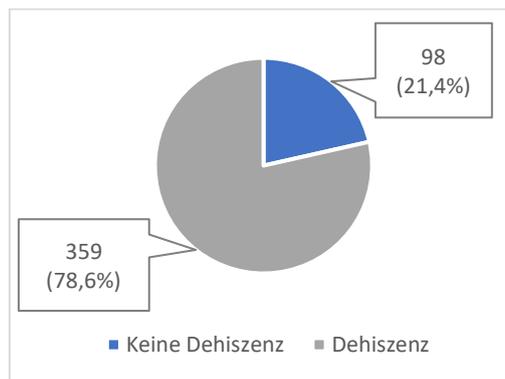
Insgesamt traten 33 (7,2%) postoperative IRs auf [Abb. 22], 25 IRs in der DMEK-Gruppe, 8 IRs in der Gruppe für Triple-DMEK.



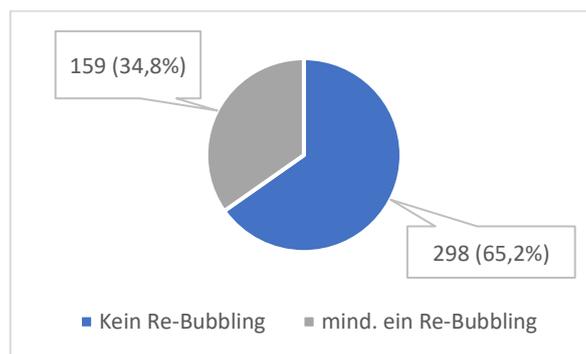
**Abbildung 22:** Prävalenz einer Immunreaktion. Es traten bei 7,2% der Patienten eine endotheliale Immunreaktion auf (n = 33). Bei dem größten Teil der Patienten (n = 424) trat keine endotheliale Immunreaktion auf (92,8%).

### 5.3. Prävalenz einer Dehiszenz und eines Re-Bubbings

Eine (Teil-)Dehiszenz des Transplantats trat bei 359 von 457 Patientenaugen auf (78,6%), 159 Augen der 359 Dehiszenzen mussten mindestens einmal mit einem Re-Bubbling behandelt werden (44,3%), das entspricht 34,8% des Studienkollektivs, bei denen mindestens einmal ein Re-Bubbling durchgeführt wurde. Es wurde in der Gruppe der DMEK bei 88 von 270 Augen (32,6%), bzw. in der Triple-DMEK-Gruppe bei 71 von 187 Augen (38,0%) ein Re-Bubbling durchgeführt.



**Abbildung 23:** Prävalenz einer Dehiszenz. Bei 78,6% der Patienten trat eine Dehiszenz auf (n = 359). Bei 98 Patienten trat keine Dehiszenz auf (21,4%).



**Abbildung 24:** Prävalenz eines Re-Bubbings. Bei 159 Patienten musste mindestens ein Re-Bubbling durchgeführt werden (34,8%). Kein Re-Bubbling erhielten 298 Patienten (65,2%)

Bei 135 von den 159 therapiebedürftigen Patientenaugen (84,9%) wurde einmalig ein Re-Bubbling durchgeführt. Ein weiteres Re-Bubbling war bei 21 Patientenaugen (13,2%), ein drittes Re-Bubbling bei 2 (1,3%) und ein viertes Re-Bubbling bei einer Person notwendig (0,6%).

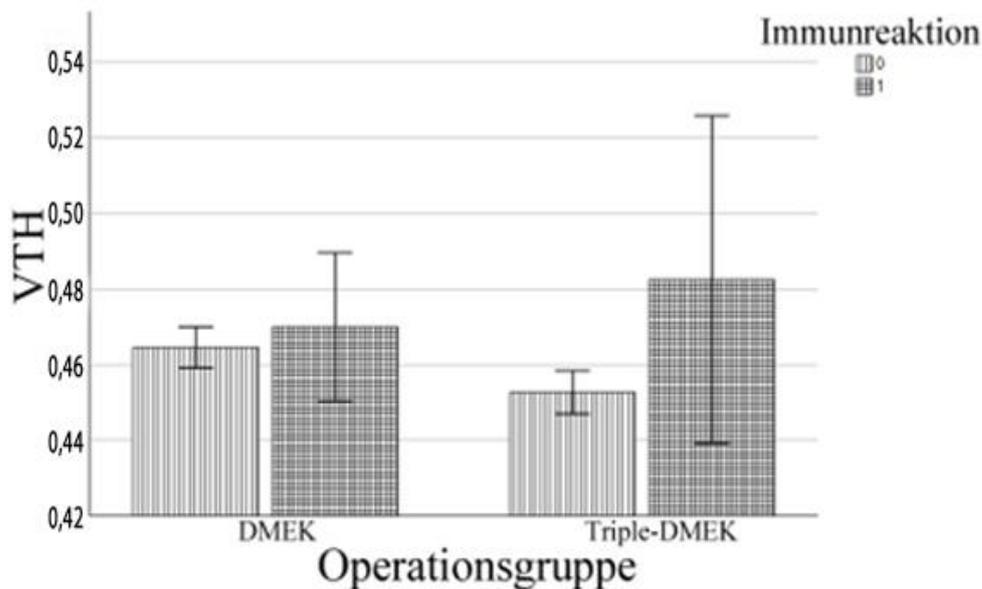
<b>RE-BUBBLING</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>1X RE-BUBBLING</b>	135	84,9
<b>2X RE-BUBBLING</b>	13	13,2
<b>3X RE-BUBBLING</b>	2	1,3
<b>4X RE-BUBBLING</b>	1	0,6
<b><i>TOTAL</i></b>	<b><i>159</i></b>	<b><i>100,0</i></b>

**Tabelle 2:** Anzahl der Wiederholungen eines Re-Bubbings nach Transplantat-Dehiszenz. Von 159 therapiebedürftigen Patientenaugen erhielten 135 Patienten (84,9%) nur ein Re-Bubbling. Bei 13 Patienten (13,2%) musste das Re-Bubbling wiederholt werden. Ein drittes Re-Bubbling erhielten nur 2 Patienten (1,3%) und ein viertes Re-Bubbling nur 1 Patient (0,6%).

## 5.4. Auswertung der Hornhaut-Ausmessungen

### 5.4.1. Einfluss des Hornhautverhältnisses auf die Immunreaktion

Die Immunreaktionen traten durchschnittlich bei einem VTH von  $0,47 \pm 0,05$  auf (DMEK VTH =  $0,47 \pm 0,05$  bzw. Triple-DMEK von  $0,48 \pm 0,05$ ) [Abb. 25]. Als Vergleich war das durchschnittliche VTH von Patientenaugen, welche keine IR hatten VTH =  $0,46 \pm 0,04$  (DMEK VTH =  $0,46 \pm 0,04$  bzw. Triple-DMEK VTH =  $0,45 \pm 0,04$ ). Das Auftreten einer IR in Abhängigkeit des VTHs im t-Test war schwach signifikant:  $t(455) = 0,963$ ;  $p=0,038$ . Eine eingehendere Analyse ergab, dass diese Abhängigkeit nur in der Triple-DMEK-Gruppe signifikant ( $p=0,04$ ) nachzuweisen war.



**Abbildung 25:** Inzidenz einer Immunreaktion in Abhängigkeit vom Verhältnis Transplantatfläche zur Hornhautfläche VTH ( $\frac{A1}{A2}$ ) in den zwei Operationsgruppen:

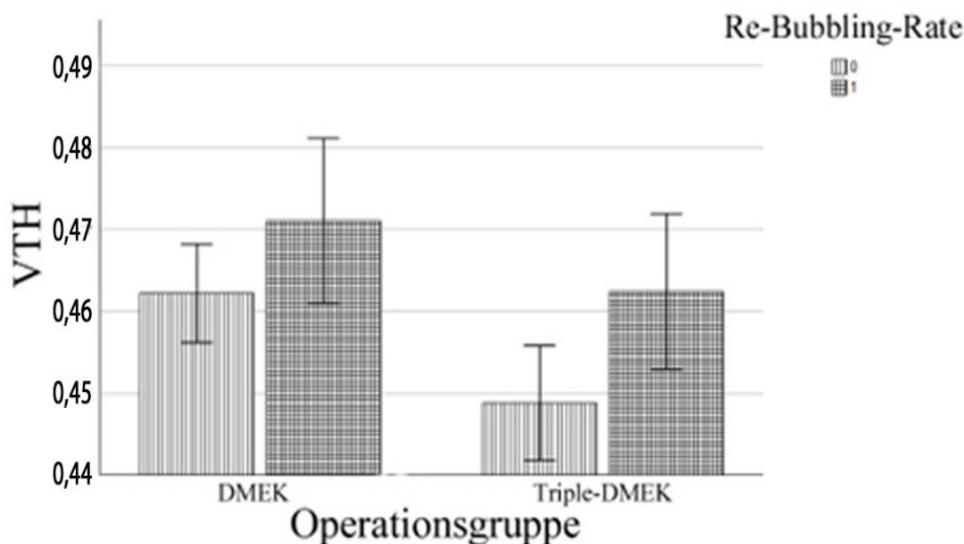
DMEK (n=270, p=0,55): Immunreaktion n=25

Triple-DMEK (n=187, p=0,04): Immunreaktion n=8

### 5.4.2. Einfluss des Hornhautverhältnisses auf die Re-Bubbling-Rate

Der Mittelwert des VTHs bei diesen Patientenaugen war  $0,47 \pm 0,04$  (DMEK VTH von  $0,47 \pm 0,05$ ; Triple-DMEK VTH von  $0,46 \pm 0,04$ ) [Abb. 26].

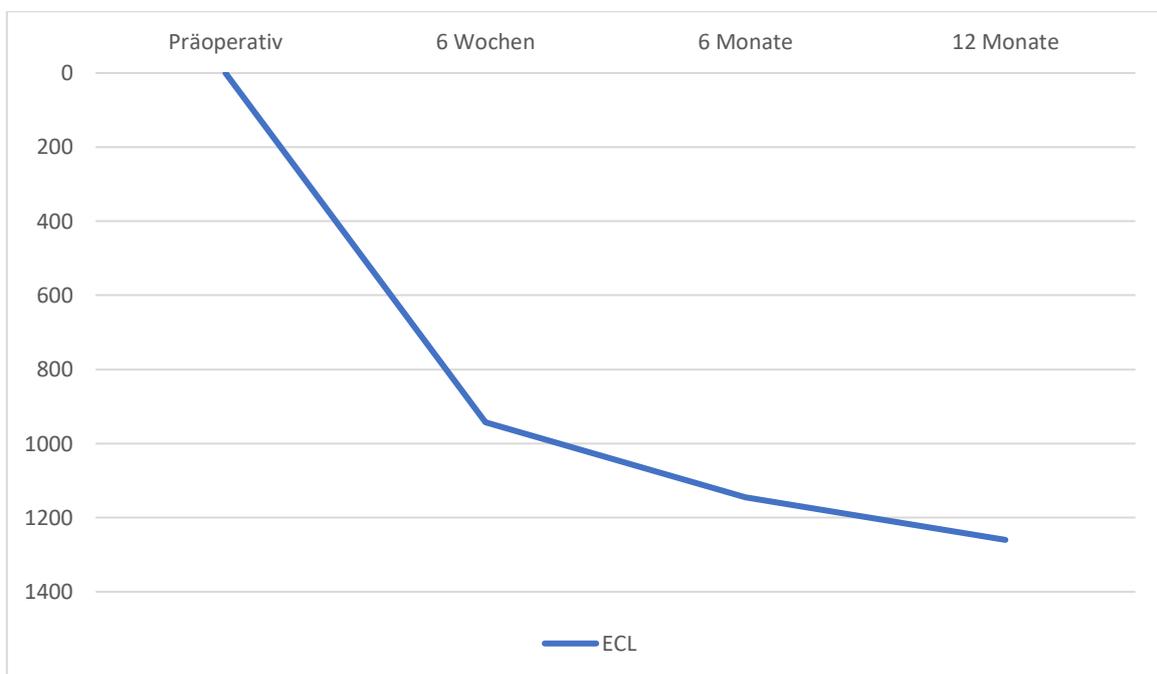
Im Vergleich lag das durchschnittliche VTH von Patienten, bei denen keine postoperative Dehiszenz auftrat bei  $0,45 \pm 0,04$ . Die Analyse zeigte, dass ein größeres VTH mit einem erhöhten Risiko eines Re-Bubbling einhergeht ( $p = 0,014$ ). Eine eingehendere Analyse ergab keinen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens in den beiden Operationsgruppen (DMEK 32,6%; Triple-DMEK 38,0%). Alle durchgeführten Re-Bubbling fanden in den ersten 4 Wochen nach Operation statt.



**Abbildung 26:** Das Auftreten einer Transplantatdehiszenz mit nötigem Re-Bubbling in Abhängigkeit vom Verhältnis Transplantatfläche zur Hornhautfläche VTH ( $\frac{A_1}{A_2}$ ) in den zwei Operationsgruppen:  
 DMEK (n=270, p=0,12): Re-Bubbling n=88  
 Triple-DMEK (n=187, p=0,02): Re-Bubbling n=71

### 5.4.3. Einfluss des Hornhautverhältnisses auf den Endothelzellverlust

Die durchschnittliche präoperative Endothelzellzahl (ECD) betrug  $2603 \pm 251$  Zellen/mm<sup>2</sup> (Min: 2161, Max: 3500 Zellen/mm<sup>2</sup>). Bei allen Patienten nahm die Endothelzellzahl postoperativ nach 12 Monaten ab. Im Durchschnitt kam es zu einem Verlust von  $943 \pm 416$  Zellen/mm<sup>2</sup> nach 6 Wochen (36,2%),  $1145 \pm 460$  Zellen/mm<sup>2</sup> nach 6 Monaten (44,0%),  $1260 \pm 494$  Zellen/mm<sup>2</sup> nach 12 Monaten (48,4%). Die Korrelation nach Pearson zeigte, dass ein größerer VTH keinen positiven Einfluss auf den ECL in beiden Operationsgruppen hatte ( $r = 0,001$ ;  $p = 0,974$ ).



**Abbildung 27:** Der durchschnittliche Endothelzellverlust (ECL) präoperativ, in 6 Wochen, 6 Monaten und 12 Monaten. Bei allen Patienten nahm die Endothelzellzahl postoperativ nach 12 Monaten ab. Im Durchschnitt kam es zu einem Verlust von  $943 \pm 416$  Zellen/mm<sup>2</sup> nach 6 Wochen (36,2%),  $1145 \pm 460$  Zellen/mm<sup>2</sup> nach 6 Monaten (44,0%),  $1260 \pm 494$  Zellen/mm<sup>2</sup> nach 12 Monaten (48,4%). Der höchste ECL hatten die Patienten in der ersten 6 Wochen nach Operation.

## 6. Diskussion

### 6.1. Beschreibung des Studienkollektivs

Diese vorliegende retrospektive Studie untersuchte insgesamt 457 Auge nach DMEK bzw. nach Triple-DMEK, welche im Zeitraum von Januar 2016 bis Dezember 2019 oben genannte Operation an der Klinik für Augenheilkunde am UKS erhalten hatten. Die Gesamtkohorte war in Bezug auf die Geschlechterverteilung sowie die Verteilung der Augenseite annähernd ausgeglichen. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei  $69,0 \pm 9,6$  Jahren und zeigte eine Spannweite von 32 bis 90 Jahren. Verglichen mit anderen Studien findet man eine ähnliche Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Operation. In der Studie von Zander et al. [116] lag das Durchschnittsalter bei 68 Jahren von den Patienten die im Zeitraum 2017 bis 2019 bei den Kollegen der Augenklinik am Universitätsklinikum Freiburg operiert worden sind.

Die Geschlechterverteilung lag mit 225 (49%) weiblichen und 232 (51%) männlichen Patienten nah beieinander. Es wurden ähnlich viele rechte (224, 49%), wie linke (233, 51%) Augen operiert.

Die führende Grunderkrankung, welche eine DMEK indizierte, war mit Abstand die Fuchs-Endotheldystrophie mit 94,3% vor der pseudophaken bullösen Keratopathie und anderen Erkrankungen. Dies deckt sich auch mit der Beobachtung, in anderen Studien, wie z.B. in der Arbeit von Dunker et al. [33], in der 90% aller operierten Augen zuvor eine FECD diagnostiziert bekommen hatten.

Postoperative Kontrollen schließen sich regelhaft nach Entlassung 2 Tage nach Operation an. Die erste Kontrolle erfolgt ca. 2 Wochen nach Operation, bei der meist die beiden korneoskleralen Einzelknüpfnähte entfernt werden oder der Patient für eine Nacht zum Re-Bubbling aufgenommen wird. Die weiteren Kontrollen finden nach 6 Wochen, nach 6 Monaten und nach 12 Monaten statt. Diese Aufteilung übernahmen wir als unsere Follow-up-Zeiträume in die Auswertung.

Nicht alle Patienten, welche eine Operation erhalten haben, nahmen auch die Follow-ups bis zum 12. Monat wahr. Von 457 anfänglichen Probanden waren es nach einem Jahr noch 308, das wären noch 67,4% der Patienten.

## 6.2. Prävalenz einer Immunreaktion

In der vorliegenden Studie trat bei 33 von 457 (7,2%) operierten Patientenaugen der Studienteilnehmer eine Immunreaktion im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten auf.

Vergleicht man die DMEK mit anderen Operationstechniken, wie z.B. mit der PKP tritt eine Immunreaktion nach DMEK bis zu 20-mal geringer auf [5, 25]. Häufig wird eine Inzidenz von 1-3% angegeben [42]. Die Metaanalyse von Deng et al. fasst die Ergebnisse von 22 Studien zusammen und berichtet von einer durchschnittlichen Inzidenz einer Immunreaktion von 1,9% (min-max. 0%-5,9%) [89]. Heinzlmann et al. hingegen beschreibt eine Abstoßungsrate von 18% bei PKPs und 7% bei DMEKs in der Kohorte der Fuchs-Endotheldystrophien, welche unserer Inzidenz von 7,2% am nächsten kommt [46].

Dies kann der Auswahl der Patienten geschuldet sein. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, welche ein ausmessbares und verwertbares Spaltbild in ihrer Krankenakte aufwiesen. So konnten nicht alle Patienten mit einem unkomplizierten postoperativen Verlauf in dieser Studie eingeschlossen werden. Ein weiterer Grund ist der unauffällige Verlauf der IR bei DMEK, sodass eine IR meist erst in der Routineuntersuchung mit isolierte Präzipitate (69%), einem diffusen kornealen Ödem (11%) oder beidem (20%) auffällt [57, 84, 91].

## 6.3. Prävalenz von einer Dehiszenz und eines Re-Bubbling

Eine Transplantatdehiszenz ist relativ häufig im Vergleich zu anderen postoperativen Komplikationen nach DMEK. Eine (Teil-)Dehiszenz des Transplantats trat bei 78,6% der Patientenaugen auf, jedoch nur 44,3% von diesen mussten mindestens einmal mit einem Re-Bubbling behandelt werden. Dies entspricht 34,8% des gesamten Studienkollektivs. Die Re-Bubbling-Rate in der vorliegenden Studie rangierte in der Spanne, welche in der Literatur beschrieben wird (5-35%) [28, 39, 43, 68].

In vielen Studien fand man Hinweise, dass wiederholte Transplantatdehiszenzen durch multiple Faktoren begünstigt werden können, beispielsweise durch eine vorbestehende Endotheldysfunktion des Spenders, erhöhte und zu tiefe (<10mmHg) peri-/postoperative intraokulären Druckschwankungen, eine erschwerte postoperative Rückenlage durch eventuelle Komorbidität des Empfängers oder in pseudophaken Augen, ungeachtet ob die Kataraktoperation zeitgleich oder im Voraus erfolgte [20, 47, 69, 94, 100]. In einer anderen Studie von Hayashi et al.

wurde beschrieben, dass eine Durchführung der intraoperativen Tamponade mit SF6 Gas das Auftreten einer Transplantatablösung signifikant reduziert im Vergleich zur Lufttamponade [45].

#### **6.4. Einfluss des Hornhautverhältnisses auf die Immunreaktion**

Es wurden zahlreiche Studien publiziert, in denen beschrieben wurde, dass die Transplantatgröße einen entscheidenden Einfluss auf das Auftreten einer IR haben kann. Problematisch schienen vor allem große Transplantate mit einem Durchmesser von  $>8$  mm [3, 106]. Diese Studie untersucht, ob spezifisch das Verhältnis der gemessenen Empfängerhornhautfläche zur Transplantatfläche einen Einfluss auf das Auftreten einer IR habe. Die Immunreaktionen traten in dieser Arbeit durchschnittlich bei einem VTH von  $0,47 \pm 0,05$  auf (DMEK VTH =  $0,47 \pm 0,05$  bzw. Triple-DMEK von  $0,48 \pm 0,05$ ) auf. Unsere Ergebnisse zeigten eine schwache Signifikanz und deuten somit an, dass ein größerer Transplantatdurchmesser im Vergleich zu Hornhautgröße tatsächlich mit einer erhöhten Rate von Immunreaktionen nach DMEK einhergeht. Auch in der Publikation von Tischer et al. wurde nach PKP gezeigt, dass ein größerer Transplantatdurchmesser mit einem erhöhten immunologischen Risiko behaftet ist, insbesondere wenn das Transplantat nach unten dezentriert ist [105].

In einigen Fällen wurde auch eine periphere anteriore Synechie als Zeichen für ein DMEK-Transplantatversagen beschrieben. Eine Synechie kann zytotoxische T-Zell-Aktivität induzieren, welche das Ansteigen des Abstoßungsrisiko erklären könnte [84].

Es wurde in der Literatur jedoch noch andere Risikofaktoren eines generellen Transplantatversagens detektiert, welche sich teilweise auch überlappend zeigten. Eine schlechte Qualität der transplantierten Hornhaut ( $ECD < 2300$  Zellen/ $\text{mm}^2$ ), ein upside-down platziertes Transplantat oder exzessives Manipulieren während der Transplantatpräparation oder während der Operation können zu einem Transplantatversagens führen [30]. In verschiedenen Studien wurde beschrieben, dass das Komplikationsrisiko von DMEK und Triple-DMEK ähnlich ist und sich die Transplantatüberlebens-Rate nach 6 Monaten postoperativ nicht gewichtig unterscheidet [19, 104].

## 6.5. Einfluss des Hornhautverhältnisses auf die Re-Bubbling-Rate

Wie schon im Kapitel 6.3. dargelegt, gibt es viele Hinweise auf Faktoren, welche eine Transplantat-Dehiszenz begünstigen und die es zu vermeiden gilt. Pilger et al. beobachtete, dass eine postoperative Lufttamponade von mindestens 2 Stunden mit einem physiologischen IOD helfen kann, die Re-Bubbling-Rate zu senken [81]. Signifikante Risikofaktoren können aber auch das Empfängeralter oder operative Komplikationen sein. Die häufigsten beschriebenen Komplikationen waren bei der Transplantatinsertion (10%), beim Entfalten (16%) oder der Zentrierung des Transplantats korreliert. Weitere Gründe einer mangelnden Adhärenz können Descemet-Reste des Empfängers, intraokuläre Blutungen oder Fibrinanlagerungen sein [34, 96, 97, 107]. In einer Multicenter-Study von Kilian et al. wurde gezeigt, dass auch die Morphologie der hinteren Hornhautoberfläche das Risiko eines Re-Bubblings erhöhen kann [61]. Unregelmäßigkeiten wie Vertiefungen in Richtung des Hornhautstromas oder eine steile hintere Hornhautkrümmung führten in dieser Studie vermehrt zu postoperativen Re-Bubblings. Dass eine „wellige“ hintere Hornhautoberfläche mit einer erhöhten postoperativen Transplantatablösung korrelierte, wurde auch in der Forschungsgruppe Coco et al. beschrieben [21].

Ein weiterer Einflusspunkt, wie in dieser Arbeit gezeigt, scheint die Größe des Transplantatdurchmessers zu sein. Der Mittelwert des VTHs bei diesen Patientenaugen war  $0,47 \pm 0,04$  (DMEK VTH von  $0,47 \pm 0,05$ ; Triple-DMEK VTH von  $0,46 \pm 0,04$ ).

Im Vergleich lag das durchschnittliche VTH von Patienten, bei denen keine postoperative Dehiszenz auftrat bei  $0,45 \pm 0,04$ . Das Ergebnis war signifikant und zeigte, dass je größer der Durchmesser in Bezug auf Empfängerhornhaut war, desto höher belief sich die postoperative Re-Bubbling-Rate.

Schon in der Studie von Dunker et al. wurde beschrieben, dass ein kleinerer oder größerer Transplantatdurchmesser als der Standarddurchmesser (in Dunkers Studie bei 8,5 mm) zu einem früheren Ablösen der Hornhaut führen kann [34].

## 6.6. Einfluss des Hornhautverhältnisses auf den Endothelzellverlust

Nachdem der Einfluss des VTHs auf IR und Re-Bubbling-Rate in den vorherigen Abschnitten nachgewiesen wurde, konnte ein Einfluss in Bezug auf das ECLs nicht bestätigt werden.

Nach DMEK Operation rechnet man mit einem durchschnittlichen ECL innerhalb des ersten Jahres zwischen 33-41% [33, 42, 54, 99]. Eine Studie von Shahnazaryan verglich den ECL nach DMEK und Triple-DMEK und kam zu einem ECL in der DMEK-Gruppe von 33% im ersten Jahr und in der Triple-DMEK-Gruppe von 41% [99].

Der Mittelwert 48,4% der Ergebnisse dieser Studie, bezogen auf den VTH, liegt dabei im Vergleich ein wenig höher.

Bei allen Patienten in dieser Studie nahm die Endothelzellzahl postoperativ nach 12 Monaten ab. Im Durchschnitt kam es zu einem Verlust von  $943 \pm 416$  Zellen/mm<sup>2</sup> nach 6 Wochen (36,2%),  $1145 \pm 460$  Zellen/mm<sup>2</sup> nach 6 Monaten (44,0%),  $1260 \pm 494$  Zellen/mm<sup>2</sup> nach 12 Monaten (48,4%). Ganz ähnliche Werte zeigten sich auch in verschiedenen anderen Studien [4, 45]. Unsere Zahlen zeigen, dass zu früheren Zeitpunkten postoperativ ein größerer Zellverlust zu beobachten ist, welcher sich aber nach einiger Zeit stabilisiert. Auch Heinzelmann et al. bestätigen diese Beobachtung. Im Gegensatz dazu schreitet nach PKP der ECL chronisch voran [46, 98].

Der postoperative ECL wird durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst, unter anderem durch einen langen präoperativen Konservierungszeitraum des Transplantats [12, 92]. Hayashi et al. zeigte in seiner Studie, dass auch Re-Bubbling zu den wichtigen Risikofaktoren des höheren ECLs zählt. Wobei jedoch unklar ist, ob das Re-Bubbling selbst den ECL oder Endothelzellen mit geringer Pumpfunktion (geringe Lebensfähigkeit oder tote Zellen) eine Transplantatablösung verursachen [45].

Ein erhöhter ECL kann auch nach stattgefunder IR gesehen werden. Beispielsweise sank in der Studie von Hos et al. die ECD von durchschnittlich  $1741 \pm 274,5$  Zellen/mm<sup>2</sup> vor der IR auf durchschnittlich  $1356 \pm 380,3$  Zellen/mm<sup>2</sup> drei Monate nach IR (mittlerer Zellverlust: 50,7%,  $p = 0,04$ ) und auf  $1290 \pm 359,0$  Zellen/mm<sup>2</sup> ein Jahr nach IR (mittlerer Zellverlust: 53,1%,  $p = 0,01$ ) [57]. Monnereau et al. schloss in seiner Studie nicht nur Patienten mit FECD ein. Er beobachtete, dass die ECD der Hornhäute nach DMEK, sowohl vor ( $p = 0,011$ ) als auch nach ( $p = 0,024$ ) der IR signifikant niedriger war, als bei Vergleichshornhäuten ohne IR [75]. Außerdem spielt das Spenderalter, ein iatrogenes Trauma und das Kulturmedium (Organkultur oder Kaltkultur) eine Rolle [22, 45].

Bei der häufigsten Operationsdiagnose, der FECD, ist typischerweise das periphere Endothel weitgehend intakt und funktional. Es besitzt eine hohe Zelldichte und fungiert als Reservoir, sodass es nicht so schnell zu einem Transplantatversagen kommt und somit auch größere Transplantate nicht unbedingt zu einem geringeren ECL im Verlauf nach DMEK führen müssen [13]. Darauf deuten auch unsere Ergebnisse hin: so hatte ein größeres Transplantat keinen positiven Einfluss auf den postoperativen ECL. Außer der FECD führen auch andere Diagnosen zur Indikationsstellung für eine DMEK. Heinzelmann et al. verglich die bullöse Keratopathie mit der FECD und zeigte, dass der ECL bei der bullösen Keratopathie beschleunigt ist [46]. Andere Studien, wie die Arbeitsgruppe Lekhanont et al. oder Arslan et al., konnten für die DMEK hingegen keinen signifikanten Einfluss der Indikation auf den ECL nachweisen [6, 63]. Nach Hammer et al. ist das Gesamtpumpvermögen des Endothels und somit nicht nur die Endothelzahl entscheidend für die postoperative Sehschärfe. Patienten mit einer niedrigeren präoperativen Endothelzahl erreichten in der Studie dieser Autoren in späteren Kontrollen eine bessere Sehschärfe, als jene, welche eine höhere präoperative Endothelzahl besaßen [44].

## 6.7. Limitation der Studie

Es sind einige Faktoren zu berücksichtigen, welche die Aussagekraft der vorgestellten Ergebnisse limitieren könnten.

Die Aufteilung der beiden Op-Gruppen (DMEK, Triple-DMEK) erfolgte nicht durch eine randomisierte Zuteilung, sondern wurde individuell nach Diagnose und nach medizinischem Maßstab entschieden, sodass der Patientenanteil in der DMEK-Gruppe größer war.

Es ist davon auszugehen, dass in die Auswertung der Untersuchungsergebnisse insgesamt weniger komplikationsreiche Operationen einbezogen wurden. Das mag daran liegen, dass die Wahl der Untersuchungszeitpunkte dem standardisierten Ablauf der Kontrolluntersuchungen in der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes entsprach und solche Operationen für die Auswertung ausschlossen, welche von diesem Zeitschema stark abgewichen sind. Gründe hierfür können Komplikationen sein, sodass die Patienten sich vor dem eigentlichen Kontrolltermin klinisch vorstellen mussten.

Als eine Limitation dieser Studie kann die potentielle Dezentrierung des Transplantats in Bezug auf Häufung von IR, Re-Bubbling und die Höhe des ECL postoperativ betrachtet werden. Da bei der DMEK, anders als bei der PKP, nur die endotheliale Descemetmembran-Lamelle transplantiert wird, ist das Transplantat auf postoperativen Spaltlampenfotos nicht sicher auffindbar. Da die Anzahl von Immunreaktionen bei DMEK ohnehin schon niedrig sind, ergab sich in unserem Untersuchungszeitraum für die Analyse eine teilweise sehr kleine Fallzahl, sodass nur schwache Signifikanzen zu erwarten waren.

## 7. Schlussfolgerungen

Die Keratoplastik ist mit über 9000 im Jahr, die am häufigsten durchgeführte Transplantation in Deutschland und kann auch kurativ eingesetzt werden [95]. DMEKs zählen zwar zu den komplikationsärmeren Operationen, verglichen zum Beispiel mit der PKP, jedoch zeigt diese Studie, dass das Risiko auch bei DMEK weiter verbessert werden kann.

Das Ziel dieser Studie war es, das Auftreten einer postoperativen endothelialen IR bzw. einer Transplantatdehiszenz mit Re-Bubbling und die Reduktion der postoperativen Endothelzellzahl in Abhängigkeit von dem Verhältnis der Transplantatgröße zur Empfängerhornhautgröße (VTH) zu untersuchen.

Unsere Ergebnisse deuten an, dass ein größerer Transplantatdurchmesser im Vergleich zu Hornhautgröße mit einer erhöhten Rate von IR und Re-Bubbings nach DMEK einhergeht. Aus diesem Grund sollte der Transplantatdurchmesser für DMEK gerade bei der Fuchs-Dystrophie nicht unnötig groß gewählt werden.

Ebenso hatte das VTH in Bezug auf den Endothelzellverlust nach DMEK keinen positiven Einfluss. Zwar sanken erwartungsgemäß in beiden OP-Gruppen die Endothelzelldichte, jedoch führte ein größer gewähltes Transplantat nicht unbedingt zu einem geringeren ECL.

## 8. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Entwicklung der Keratoplastik-Verfahren in Deutschland von 2012-2022, unterteilt in die verschiedenen Verfahren: Perforierende Keratoplastik, Tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK <i>Deep anterior lamellar keratoplasty</i> ), Posteriore lamelläre Keratoplastik (DSAEK <i>Descemet stripping automated endothelial keratoplasty</i> sowie DMEK <i>Descemet Membran Endothelial Keratoplastik</i> ).....	10
<b>Abbildung 2:</b> Eduard Zirm (1863-1944) war der erste Augenarzt, dem es gelang, eine Keratoplastik erfolgreich auszuführen. Quelle: Abbildung im Besitz von M. Zirm .....	11
<b>Abbildung 3:</b> Histologische Gliederung der Kornea Quelle: Grehn, F (2012) Hornhaut. In: Augenheilkunde. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg.....	12
<b>Abbildung 4:</b> Endothelzellmikroskopie. Vergrößertes und polymorphes Endothelmuster bei Endotheldystrophie (Cornea guttata) Quelle: eigenes Bild aus der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar.....	15
<b>Abbildung 5:</b> mehrere bullöse Veränderungen. Die größte Bulla ist mit einem Pfeil markiert. Veränderte Darstellung nach Gellrich MM (2023) Bilddokumentation mit der Spaltlampe Atlas. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg.....	16
<b>Abbildung 6:</b> Extensive Iris Atrophie mit Polykorie und ektroper Uvea in einem Patientenauge mit progressiver Iris Atrophie Quelle: Teekhasaenee C, Ritch R (2000) Iridocorneal endothelial syndrome in Thai patients: clinical variations. Arch Ophthalmol 118:187-92.....	17
<b>Abbildung 7:</b> Platzierung der 15 mm korneoskleralen Scheibe mit Epithel nach unten auf den Saugblock (Hanna Trepanationssystem; Moria SA, Antony, Frankreich) Quelle: Seitz B, Daas L, Flockerzi E et al. (2020) “Descemet membrane endothelial keratoplasty” DMEK - Spender und Empfänger Schritt für Schritt. Ophthalmologe 8:811-828 .....	20
<b>Abbildung 8:</b> Um die Injektion der EDM (Endothel-Descemet-Membran)-Rolle vorzubereiten, wird die Luft vollständig (!) entfernt und die Vorderkammer mit Balanced Salt Solution (BSS) gefüllt. Die Spitze der Glaskartusche wird mit dem schrägen Anschliff nach unten (!) in Richtung der mittleren Peripherie der Vorderkammer gerichtet, um zu vermeiden, dass das Transplantat hinter der Iris verschwindet. Durch Drücken des Kolbens wird die EDM-Rolle zusammen mit der blauen Flüssigkeit in die Vorderkammer injiziert. Quelle: Seitz B, Daas L, Flockerzi E et al. (2020) “Descemet membrane endothelial keratoplasty” DMEK - Spender und Empfänger Schritt für Schritt. Ophthalmologe 8:811-828.....	21
<b>Abbildung 9:</b> Schema des Ablaufs der Vorderkammer-assoziierten abweichenden Immunantwort (ACAID): Durch Implantation von Allotransplantaten der Hornhaut aktivieren sich phagozytische antigenpräsentierende Fresszellen (APC), die im Thymus Thymozyten aktivieren. Thymozyten werden	

in der Milz zusammen mit APC-spezifischen T-Zellen aktiv, die wiederum im Auge zu immunregulatorischen Reaktionen beitragen und so eine Abstoßungsreaktion unterdrücken. ....	24
<b>Abbildung 10:</b> Erscheinungsform einer endotheliales Immunreaktion. In fokaler Beleuchtung sind disseminierte Präzipitate am Hornhautendothel, die auf die Spenderhornhaut beschränkt waren, zu sehen. Quelle: Gellrich MM (2023) Bilddokumentation mit der Spaltlampe Atlas. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg.....	26
<b>Abbildung 11:</b> Vorderabschnitts-OCT (optische Kohärenztomographie) (CASIA 2) [Tomey, Erlangen, Deutschland): freie periphere Transplantatabhebung (Pfeil) erfordern ein Re-Bubbling, weil sie oft progressiv sind Quelle: Seitz B, Daas L, Flockerzi E et al. (2020) “Descemet membrane endothelial keratoplasty” DMEK – Spender und Empfänger Schritt für Schritt. Ophthalmologe 8:811-828.....	28
<b>Abbildung 12:</b> Beispielfoto für eine nicht ausreichende postoperative Bildqualität, um alle Zielgrößen verlässlich auszumessen. Der Limbus ist mehr als 30% vom Ober- und Unterlid verdeckt, sodass eine genaue Ausmessung mittels ImageJ nicht möglich war. Quelle: eigenes Bild .....	30
<b>Abbildung 13:</b> Ausschnitt der Access -Datenbank mit Parametern aus Operationsbericht, Patientenakte und Hornhautbankprotokoll. Quelle: eigenes Bild .....	32
<b>Abbildung 14:</b> Hornhautmessungen an postoperativen Spaltbildaufnahmen mittel ImageJ. Ausmessung der eingezeichneten Zielgrößen: Transplantierte Hornhautfläche A1 (gestrichelter Kreis), Gesamthornhaut-Fläche des Empfängers A2 (Kreis durchgehend), Hornhautverhältnis VTH: A1A2 Quelle: eigenes Bild .....	33
<b>Abbildung 15:</b> Eine allgemeine Spaltlampe. Quelle: Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland .....	35
<b>Abbildung 16:</b> Endothelmikroskopie der Hornhaut. Die polygonalen Endothelzellen sind für die Entquellung der Hornhaut und damit für ihre Transparenz zuständig. <i>Quelle: Walter P, Plange N (2017) In: Basiswissen Augenheilkunde, eBook. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S.166 .....</i>	36
<b>Abbildung 17:</b> Softwareoberfläche der Pentacam. Der horizontale White-to-White (HWTW) ist mit einem roten Pfeil markiert. Veränderte Darstellung nach Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Deutschland.....	37
<b>Abbildung 18:</b> Verteilung des Geschlechts der Patienten (n = 457). 51% männlich (n = 232), 49% weiblich (n = 225).....	39
<b>Abbildung 19:</b> Verteilung der Augenseite der Patienten (n = 457). 51% linke Augen (n = 233), 49% rechte Augen (n = 224).....	40
<b>Abbildung 20:</b> Verteilung der Operationsart der Probanden. Es wurden 59 % der Patienten mit DMEK (n = 270) und 41% der Patienten mit Triple-DMEK (n = 187) operiert. ....	41
<b>Abbildung 21:</b> Zahl der Patienten, welche an den regelmäßigen Follow-ups nach 6 Wochen, 6 Monaten und nach 12 Monaten teilnahmen. Patienten präoperativ (n = 457), nach 5 Wochen (n = 436), nach 6 Monaten (n = 360) und nach 12 Monaten (n = 308). Nach 12 Monaten nahmen noch 67,4% der anfänglichen Patienten an den Follow-ups teil. ....	41

**Abbildung 22:** Prävalenz einer Immunreaktion. Es traten bei 7,2% der Patienten eine endotheliale Immunreaktion auf (n = 33). Bei dem größten Teil der Patienten (n = 424) trat keine endotheliale Immunreaktion auf (92,8%). .....42

**Abbildung 23:** Prävalenz einer Dehiszenz. Bei 78,6% der Patienten trat eine Dehiszenz auf (n = 359). Bei 98 Patienten trat keine Dehiszenz auf (21,4%).....43

**Abbildung 24:** Prävalenz eines Re-Bubbings. Bei 159 Patienten musste mindestens ein Re-Bubbling durchgeführt werden (34,8%). Kein Re-Bubbling erhielten 298 Patienten (65,2%).....43

**Abbildung 25:** Inzidenz einer Immunreaktion in Abhängigkeit vom Verhältnis Transplantatfläche zur Hornhautfläche VTH (A1A2) in den zwei Operationsgruppen: DMEK (n=270, p=0,55): Immunreaktion n=25 Triple-DMEK (n=187, p=0,04): Immunreaktion n=8.....45

**Abbildung 26:** Das Auftreten einer Transplantatdehiszenz mit nötigem Re-Bubbling in Abhängigkeit vom Verhältnis Transplantatfläche zur Hornhautfläche VTH (A1A2) in den zwei Operationsgruppen: DMEK (n=270, p=0,12): Re-Bubbling n=88 Triple-DMEK (n=187, p=0,02): Re-Bubbling n=71 .....46

**Abbildung 27:** Der durchschnittliche Endothelzellverlust (ECL) präoperativ, in 6 Wochen, 6 Monaten und 12 Monaten. Bei allen Patienten nahm die Endothelzellzahl postoperativ nach 12 Monaten ab. Im Durchschnitt kam es zu einem Verlust von  $943 \pm 416$  Zellen/mm<sup>2</sup> nach 6 Wochen (36,2%),  $1145 \pm 460$  Zellen/mm<sup>2</sup> nach 6 Monaten (44,0%),  $1260 \pm 494$  Zellen/mm<sup>2</sup> nach 12 Monaten (48,4%). Der höchste ECL hatten die Patienten in der ersten 6 Wochen nach Operation. ....47

## 9. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Verteilung der Operationsdiagnosen nach DMEK. Die häufigste Indikation mit 94,3% war die Fuchs-Endotheldystrophie (n = 431), gefolgt mit 3,7% Sonstige: Re-DMEK nach Transplantatversagen von DMEK, DSAEK oder PKP (n = 17) und mit 2% von der Pseudopaken bullösen Keratopathie (n = 9). Insgesamt n = 457 Operationen.....	40
<b>Tabelle 2:</b> Anzahl der Wiederholungen eines Re-Bubblings nach Transplantat-Dehiszenz. Von 159 therapiebedürftigen Patientenaugen erhielten 135 Patienten (84,9%) nur ein Re-Bubbling. Bei 13 Patienten (13,2%) musste das Re-Bubbling wiederholt werden. Ein drittes Re-Bubbling erhielten nur 2 Patienten (1,3%) und ein viertes Re-Bubbling nur 1 Patient (0,6%).....	44

## 10.Literaturverzeichnis

1. Abdin A, Daas L, Pattmüller M, Suffo S, Langenbacher A, Seitz B (2018) Negative impact of dextran in organ culture media for prestripped tissue preservation on DMEK (Descemet membrane endothelial keratoplasty) outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 256:2135-2142
2. Alfaro Rangel R, Szentmáry N, Lepper S, Daas L, Langenbacher A, Seitz B (2020) 8.5/8.6-mm excimer laser assisted penetrating keratoplasties in a tertiary corneal subspecialty referral center—indications and outcomes in 107 eyes. *Cornea* 39:806-811
3. Alfaro Rangel R, Szentmáry N, Lepper S, Milioti G, Daas L, Langenbacher A, Seitz B (2022) Large-Diameter Penetrating Keratoplasties are Mostly Due to Very Severe Infectious Keratitis and Cannot Always Prevent Secondary Enucleation. *Klin Monbl Augenheilkd* 239:1361-1368
4. Aljundi W, Abdin A, Suffo S, Seitz B, Daas L (2021) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) in Previously Vitrectomized Eyes: Complications and Clinical Outcomes. *Klin Monbl Augenheilkd* 238:1101-1107
5. Anshu A, Price MO, Price Jr FW (2012) Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 119:536–40
6. Arslan OŞ, Doğan C, Mergen B (2019) Six-Month Results of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in 100 Eyes: First Clinical Results from Turkey. *Turk J Ophthalmol* 49:235–42
7. Azevedo Magalhaes O, Shalaby Bardan A, Zarei-Ghanavati M, Liu C (2020) Literature review and suggested protocol for prevention and treatment of corneal graft rejection. *Eye* 34:442-450.
8. Bachmann B, Taylor RS, Cursiefen C (2010) Corneal neovascularization as a risk factor for graft failure and rejection after keratoplasty: an evidence-based meta-analysis. *Ophthalmology* 117:1300-1305
9. 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
10. Bagheri N, Wajda BN, Calvo C, Durrani A (2016) *The Wills Eye Manual*, 7th edition, S.97-98. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia
11. Bagheri N, Wajda BN, Calvo C, Durrani A (2016) *The Wills Eye Manual*, 7th edition, S.224-226. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia

12. Bayyoud T, Röck D, Hoffmann J, Bartz-Schmidt KU, Yoeruek E (2012) Precut Verfahren für Descemet-Membran-Endothelzelltransplantation, Präparation und Aufbewahrung in Kultur. *Klin Monbl Augenheilkd* 229:621-623
13. Blaser F (2016) Mittels DMEK chirurgisch sanieren: Lieber (zu) früh als zu spät. *Ophthalmol-Chirurgie* 28:231-241
14. Böhnke M (1991) Spendergewebe für die Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* 198:562-571
15. Böhringer D, Ilhorst G, Grotejohann B, Maurer J, Spierings E, Reinhard T, FANCY study group (2014) Functional antigen matching in corneal transplantation: matching for the HLA-A, -B and -DRB1 antigens (FANCY) - study protocol. *BMC Ophthalmol* 14:156
16. Böhringer D, Reinhard T, Sundmacher R (2003) Systematic EDP-supported acquisition of follow-up data of keratoplasty patients - report on ten years' experience. *Klin Monbl Augenheilkd* 220:253-256
17. Brockmann T, Brockmann C, Maier AK, Schroeter J, Pleyer U, Bertelmann E, Jousseaume AM, Torun N (2014) Clinicopathology of graft detachment after Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Acta Ophthalmol* 92:e556-e561
18. Burkhart ZN, Feng MT, Price MO, Price FW (2013) Handheld slit beam techniques to facilitate DMEK and DALK. *Cornea* 32:722-7224
19. Chaurasia S, Price Jr. 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
20. Cirkovic A, Schlötzer-Schrehardt U, Weller JM, Kruse FE, Tourtas T (2015) Clinical and ultrastructural characteristics of graft failure in DMEK: 1-year results after repeat DMEK. *Cornea* 34:11-17
21. Coco G, Levis HJ, Borgia A, Romano D, Pagano L, Virgili G, Kaye SB, Romano V (2023) Posterior stromal ripples increase risk of Descemet's membrane endothelial keratoplasty graft detachment worsening over time. *Acta Ophthalmol* 101:e205-e214
22. Cohen E, Mimouni M, Sorkin N, Trinh T, Santaella G, Chan CC, Rootman DS (2021) Risk factors for repeat descemet membrane endothelial keratoplasty graft failure. *Am J Ophthalmol* 226:165-171.

23. Cone RE, Chattopadhyay S, O'Rourke J (2008) Control of delayed-type hypersensitivity by ocular-induced CD8+ regulatory T cells. *Chem Immunol Allergy* 94:138-149
24. Cursiefen C (2007) Immune privilege and angiogenic privilege of the cornea. *Chem Immunol Allergy* 92:50-57
25. 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
26. Cursiefen C, Kruse FE (2010) DMEK: Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmologie* 107:370-6
27. Dapena I, Ham L, Moutsouris K, Melles G (2010) Incidence of recipient Descemet membrane remnants at the donor-to-stromal interface after descemetorhexis in endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 94:1689-1690
28. 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
29. Di Zazzo A, Kheirkha A, Abud TB, Goyal S, Dana R (2017) Management of high-risk corneal transplantation. *Surv Ophthalmol* 62:816-827
30. Droutsas K, Alexopoulos P, Giachos I, Giallourous E, Sekundo W, Lazaridis A (2021) Secondary DMEK following failed primary DMEK. *Int Ophthalmol* 41:3287-3293.
31. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J (2013) Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet layer (Dua's layer). *Ophthalmology* 120:1778-1785
32. Duncker GI (1995) Keratoplastik und Hornhautbank. *Ophthalmologie* 92:366-376
33. Dunker S, Veldman MHJ, Winkens B, Biggelaar F van den, Nuijts R, Kruit PJ, Dickman M, Dutch Cornea Consortium (2021) Real-World Outcomes of DMEK: A Prospective Dutch registry study. *Am J Ophthalmol* 222:218-225
34. Dunker S, Winkens B, Biggelaar F van den, 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

35. Elhawy E, Kamthan G, Dong CQ, Danias J (2012) Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Hum Genomics* 6:22
36. 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
37. Gain P, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F, Thuret G (2016) Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol* 134:167–73
38. Garralda A, Epelde A, Iturralde O, Compains E, Maison C, Altarriba M, Goldaracena MB, Maraví-Poma (2006) Trasplante de córnea (Cornea transplant). *An Sist Sanit Navar* 2:163-173
39. Gerber-Hollbach N, Baydoun L, López EF, Frank LE, Dapena I, Liarakos VS, Schaal SC, Ham L, Oellerich S, Melles G (2017) Clinical Outcome of Rebubbling for Graft Detachment After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 36:771-776
40. Grehn F (2008) *Augenheilkunde*, 31. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S.105-107
41. 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
42. 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* 188:2368-2373
43. Gundlach E, Pilger D, Dietrich-Ntoukas T, Joussem AM, Torun N, Maier AB (2021) Impact of Rebubbling after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty on Long-term Results. *Curr Eye Res* 46:784-788
44. Hammer T, Sennwald J, Viestenz A (2020) DMEK optimiert - aktuelle Aspekte und klinische Resultate. Annual Meeting of the Society of the Ophthalmologists of Saxony 2019 (Leipzig) - German Medical Science GMS Publishing House, Düsseldorf
45. Hayashi T, Schrittenlocher S, Siebelmann S, Hung Le VN, Matthei M, Franklin J, Bachmann B, Cursifen C (2020) Risk factors for endothelial cell loss after Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Sci Rep* 10:11086

46. 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
47. Heinzlmann S, Böhringer D, Haverkamp C, Lapp T, Eberwein P, Reinhard T, Maier P (2018) Influence of Postoperative Intraocular Pressure on Graft Detachment After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 37:1347-1350
48. Heinzlmann S, Hüther S, Böhringer D, Eberwein P, Reinhard T, Maier P (2014) Influence of donor characteristics on DMEK. *Cornea* 33:644-648
49. 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
50. Hill JC, Maske R, Watson P (1991) Corticosteroids in corneal graft rejection. Oral versus single pulse therapy. *Ophthalmology* 98:329-333
51. Hoerster R, Stanzel TP, Bachmann BO, Siebelmann S, Felsch M, Cursiefen C (2016) Intensified topical steroids as prophylaxis for macular edema after posterior lamellar keratoplasty combined with cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 163:174-179
52. Hori J (2008) Mechanism of immune privilege in the anterior segment of the eye: what we learn from corneal transplantation. *J Ocul Biol Dis Infor* 1:94-100
53. 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* 33:331-4
54. Hos D, Matthaei M, Bock F, Maruyama K, Notara M, Clahsen T, Hou Y, Hung Le VN, Salabarria A, 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
55. Hos D, Saban DR, Bock F, Regenfuss B, Onderka J, Masli S, Cursiefen C (2011) Suppression of inflammatory corneal lymphangiogenesis by application of topical corticosteroids. *Arch Ophthalmol* 129:445-52
56. Hos D, Schlereth S, Schrittenlocher S, Hayashi T, Bock F, Matthaei M, Bachmann BO, Cursiefen C (2021) Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) bei Transplantatversagen nach perforierender Keratoplastik und in vaskularisierten Hochrisikoaugen. *Ophthalmologe* 118:536-543

57. 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
58. Imre J (1942) *Klinische und histologische Erfahrungen mit der Hornhautübertragung*, 14. Heft. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, S.22
59. Jacob S, Agarwal A, Agarwal A, Narasimhan S, Kumar DA, Sivagnanam S (2014) Endoillumination-assisted transcorneal illumination for Descemet membrane endothelial keratoplasty: enhanced intraoperative visualization of the graft in corneal decompensation secondary to pseudophakic bullous keratopathy. *J Cataract Refract Surg* 40:1332-1336
60. Khodadoust AA, Silverstein AM (1969) Transplantation and rejection of individual cell layers of cornea. *Invest Ophthalmol* 8:180-195
61. Kilian R, Crincoli E, Lammer J, Rizzo C, Pedrotti E, Schmidinger G (2024) Predictive factors for re-bubbling after DMEK: focus on the posterior corneal surface. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 262:2181-2187
62. 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
63. Lekhanont K, Pisitpayat P, Cheewaruangroj N, Jongkhajornpong P, Nonpassopon M, Anothaisintawee T (2021) Outcomes of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Bangkok, Thailand. *Clin Ophthalmol* 15:2239-2251
64. Liarakos VS, Dapena I, Ham L, Dijk K van, Melles G (2013) Intraocular graft unfolding techniques in descemet membrane endothelial keratoplasty. *JAMA Ophthalmol* 131:29–35
65. Lie JT, Birbal R, Ham L, Wees J van der, Melles G (2008) Donor tissue preparation for Descemet membrane endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 34:1578-1583
66. Löhlein W *Erfahrungen auf dem Gebiet der Hornhauttransplantation. Bericht über die 52. Zusammenkunft der DOG*. S. 72-80. Bergmann, München
67. Maier AK, 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

68. Maier AK, Milek J, Jousseaume AM, Dietrich-Ntoukas T, Lichtner G (2023) Systematic Review and Meta-analysis: Outcomes After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Ultrathin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 245: 222–232
69. Maier PC, Reinhard T (2019) Therapieoptionen bei Endotheldekompensation nach Glaukomchirurgie. *Klin Monbl Augenheilkd* 236:756-761
70. Martin R (2018) Cornea and anterior eye assessment with slit lamp biomicroscopy, specular microscopy, confocal microscopy, and ultrasound biomicroscopy. *Indian J Ophthalmol* 66:195-201
71. Matthaei M, Bachmann B, Siebelmann S, Cursiefen C (2018) Technique of Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): Video article. *Ophthalmologe* 115:778-784
72. Matthaei M, Hribek A, Clahsen T, Bachmann B, Cursiefen C, Jun AS (2019) Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Clinical, Genetic, Pathophysiologic, and Therapeutic Aspects. *Annu Rev Vis Sci* 5:151-175
73. 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? *Ophthalmologe* 116:236-242
74. Melles G, Ong T, Ververs B, Wees J van der (2006) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK). *Cornea* 25:987-990
75. Monnereau C, Bruinsma M, Ham L, Baydoun L, Oellerich S, Melles G (2014) Endothelial cell changes as an indicator for upcoming allograft rejection following descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 158:485-495
76. Münchow W (1984) Geschichte der Augenheilkunde. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, S. 546-695
77. Nguyen NX, Seitz B, Langenbucher A, Wenkel H, Cursiefen C (2004) Clinical Aspects and Treatment of Immunological Endothelial Graft Rejection Following Penetrating Normal-Risk Keratoplasty. *Klin Monbl Augenheilkd* 221:467-472
78. Niederkorn JY (2002) Immune privilege in the anterior chamber of the eye. *Crit Rev Immunol* 22:13-46
79. Nucci P, Brancato R, Mets MB, Shevell K (1990) Normal endothelial cell density range in childhood. *Arch Ophthalmol* 108:247-248

80. Ong Tone S, Kocaba V, Böhm M, Wylegala A, White TL, Jurkunas UV (2021) Fuchs endothelial corneal dystrophy: The vicious cycle of Fuchs pathogenesis. *Prog Retin Eye Res* 80:100863
81. Pilger D, Wilkemeyer I, Schroeter J, Maier AB, Torun N (2017) Rebubbling in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Influence of Pressure and Duration of the Intracameral Air Tamponade. *Am J Ophthalmol* 178:122–128
82. Pleyer U, Schlickeiser S (2009) The taming of the shrew? The immunology of corneal transplantation. *Acta Ophthalmol* 87:488-497
83. Price MO, Feng MT, Scanameo A, Price Jr FW (2015) Loteprednol etabonate 0.5% gel vs. Prednisolone acetate 1% solution after descemet membrane endothelial keratoplasty: prospective randomized trial. *Cornea* 34:853-858
84. Price MO, Jordan CS, Moore G, Price Jr FW (2009) Graft rejection episodes after Descemet stripping with endothelial keratoplasty: part two: the statistical analysis of probability and risk factors. *Br J Ophthalmol* 93:391-95
85. Price MO, Price Jr. FW, Kruse FE, Bachmann BO, Tourtas T (2014) Randomized comparison of topical prednisolone acetate 1% versus fluorometholone 0.1% in the first year after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea* 33:880-886
86. Price MO, Scanameo A, Feng MT, Price Jr FW (2016) Descemet's membrane endothelial keratoplasty: risk of immunologic rejection episodes after discontinuing topical corticosteroids. *Ophthalmology* 123:1232-1236
87. Reinert U, Seitz B, Munteanu C, Daas L (2024) Einfluss des Verhältnisses von Transplantatgröße zu Hornhautgröße auf Immunreaktion, Re-Bubbling-Rate und postoperativen Endothelzellverlust bei 457 Augen nach Descemet-Membrane-Endothelial-Keratoplastik (DMEK). *Ophthalmologie* 121:565-570
88. Reinhard T, Hutmacher M, Sundmacher R (1997) Acute and chronic immune reactions after penetrating keratoplasty with normal immune risk. *Am J Ophthalmol* 124:426-427
89. Reinhard T, Reis A, Bohringer D, Malinowski M, Voiculescu A, Heering E, Godehardt E, Sundmacher R (2001) Systemic mycophenolate mofetil in comparison with systemic cyclosporine A in high-risk keratoplasty patients: 3 years results of a randomized prospective clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239:367-372
90. Rohrbach JM, Tost F (2004) Die Geschichte der Keratoplastik. *Z prakt Augenheilkd* 25:469-477

91. Saelens IE, Bleyen I, Bartels MC, Rij G van (2011) A posterior Khodadoust line in a graft rejection episode after descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea* 30:245-246
92. Safi T, Seitz B, Berg K, Schulz K, Langenbucher A, Daas L (2021) Reproducibility of non-invasive endothelial cell loss assessment of the pre-stripped DMEK roll after preparation and storage. *Am J Ophthalmol* 221:17–26
93. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH (2012) Pseudoexfoliationssyndrom/Glaukom. *Ophthalmologie* 109:942-943
94. Schrittenlocher S, Bachmann B, Cursiefen C (2019) Impact of donor tissue diameter in post-operative central endothelial cell density in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Acta Ophthalmol* 97:618-622
95. Seitz B (2023) Deutsches Keratoplastikregister 2022 Sektion DOG Kornea
96. Seitz B, Daas L, Bischoff-Jung M, Suentmáry N, Suffo S, El-Husseiny M, Viestenz A, Milioti G (2018) Anatomy-Based DMEK Wetlab in Homburg/Saar: Novel Aspects of Donor Preparation and Host Maneuvers to Treach Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Clin Anat* 31:16–27
97. Seitz B, Daas L, Flockerzi E, Suffo S (2020) “Descemet membrane endothelial keratoplasty” DMEK - Spender und Empfänger Schritt für Schritt. *Ophthalmologie* 8:811-828
98. Seitz B, Langenbucher A, Naumann GOH (2005) Die perforierende Keratoplastik Eine 100-jährige Erfolgsgeschichte. *Ophthalmologie* 102:1128-1139
99. Shahnazaryan D, Hajjar Sese A, Hollick EJ (2020) Endothelial Cell Loss After Descemet’s Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs’ Endothelial Dystrophy: DMEK Compared to Triple DMEK. *Am J Ophthalmol* 218:1–6
100. Siebelmann S, Ramos SL, Matthaei M, Scholz P, Schrittenlocher S, Heindl LM, Bachmann B, Cursiefen C (2018) Factors associated with early graft detachment in primary descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 192:249-250
101. Sridhar MS (2018) Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol* 66:190-194
102. Streilein JW, Ohta K, Song Mo J, Taylor AW (2002) Ocular immune privilege and the impact of intraocular inflammation. *DNA Cell Biol* 21:453–9

103. Szentmáry N, Seitz B, Langenbacher A, Naumann GOH (2005) Repeat keratoplasty for correction of high or irregular postkeratoplasty astigmatism in clear corneal grafts. *Am J Ophthalmol* 139:826-830
104. Tey KY, Tan SY, Ting DSJ, Mehta J, Ang M (2022) Effects of Combined Cataract Surgery on Outcomes of Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. doi: 10.3389/fmed.2022.857200
105. Tischer N, Zemova E, Maamri A, Pfeiffer M, Reinert U, Sideroudi H, Seitz B (2023) Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik in Abhängigkeit von der Transplantatgröße und -zentrierung. *Ophthalmologie* 120:36–42
106. Trigui A, Smaoui M, Masmoudi J, Mhiri W, Maatoug S, Feki J (2005) Corneal graft rejection: donor and receiver implication. *J Fr Ophtalmol* 28:631-634
107. Trindade BLC, Eliazar GC (2019) Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): an update on safety, efficacy and patient selection. *Clin Ophthalmol* 13:1549-1557
108. U.S. Eye Bank Association of America (EBAA). <https://restoresight.org/members/publications/statistical-report/>. Accessed 29 Apr 2023
109. Walter P, Plange N (2017) *Basiswissen Augenheilkunde*, eBook. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S.116
110. 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* 34:117-59
111. Williams KA, Coster DJ (1989) The Role of Limbus in Corneal Allograft Rejection. *Eye* 3:158-166
112. Wykrota AA, Weinstein I, Hamon L, Daas L, Flockerzi E (2022) Approval rates for corneal donation and the origin of donor tissue for transplantation at a university-based tertiary referral center with corneal subspecialization hosting a LIONS eyebank. *BMC Ophthalmol* 22:17
113. Yoeruek E, Bayyoud T, Hofmann J, Bartz-Schmidt K (2013) Novel maneuver facilitating Descemet membrane unfolding in the anterior chamber. *Cornea* 32:370-373
114. Yoeruek E, Hofmann J, Bartz-Schmidt K (2013) Comparison of swollen and dextran deswollen organ cultured corneas for Descemet membrane dissection preparation: histologic and ultrastructural findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:8036-8040

115. Young AL, Rao SK, Cheng LL, Wong AKK, Leung ATS, Lam DSC (2002) Combined intravenous pulse methylprednisolone and oral cyclosporine A in the treatment of corneal graft rejection: 5-year experience. *Eye* 16:304-308
116. Zander D, Grewing MD, Glatz A, Lapp T, Maier PC, Reinhard T, Wacker K (2021) Predicting Edema Resolution After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Dystrophy Using Scheimpflug Tomography. *JAMA Ophthalmol* 139:423-430
117. Zheng Y, Lin H, Ling S (2011) Clinicopathological correlation analysis of (lymph) angiogenesis and corneal graft rejection. *Mol Vis* 17:1694-1700

## 11. Publikationsverzeichnis

1. Tischer N, Zemova E, Maamri A, Pfeiffer M, Reinert U, Sideroudi H, Seitz B (2023) Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik in Abhängigkeit von der Transplantatgröße und -Zentrierung. *Ophthalmologie*. 120:36-42
2. Reinert U, Seitz B, Munteanu C, Daas L (2024) Einfluss des Verhältnisses von Transplantatgröße zu Hornhautgröße auf Immunreaktion, Re-Bubbling-Rate und postoperativen Endothelzellverlust bei 457 Augen nach Descemet-Membrane-Endothelial-Keratoplastik (DMEK). *Ophthalmologie*. 121:565-570

## **12.Danksagung**

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Berthold Seitz, den Direktor der Augenklinik des Universitätsklinikum des Saarlandes (Homburg/Saar), bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen und mir die Idee für dieses interessante Thema bereitgestellt hat. Ich danke für die ausgezeichnete Betreuung, während der Durchführung der gesamten Arbeit, sowie die fachliche Unterstützung bei zahlreichen Fragen.

Herrn Dr. med. Loay Daas danke ich für die Betreuung und seine Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken. Ich danke Herrn Cristian Munteanu für die tatkräftige Unterstützung und Hilfe zur statistischen Auswertung dieser Arbeit.

An dieser Stelle möchte ich mich noch bei der Stiftung Begabtenförderung berufliche Bildung bedanken. Ihr Aufstiegsstipendium hat es mir ermöglicht, mein Studium und diese Abschlussarbeit ohne finanziellen Druck zu vollenden.

Zum Schluss gilt ein ganz besonderer Dank an meine Eltern und meinen Geschwistern. Danke für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

## **13. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

