

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerd Geerling

„Langzeitergebnisse nach Descemet-Membran Endothel Keratoplastik (DMEK) und Triple-Descemet-Membran Endothel Keratoplastik (Triple-DMEK) im Vergleich“

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Jan-Hendrik Schwinde
(2019)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Gerd Geerling

Zweitgutachter: PD Dr. Lars Wojtecki

Veröffentlichungen

Co-Autorenschaft (Teile dieser Arbeit):

“Descemet-membrane endothelial keratoplasty in patients with retinal comorbidity-a prospective cohort study” [1] International Journal of Ophthalmology 2016 März 18; 9(3):390-4

Zusammenfassung

Einleitung: Die Descemet-Membran Endothel Keratoplastik (DMEK) und Triple-DMEK (DMEK mit Kataraktoperation) sind moderne Operationstechniken zur Behandlung von Endotheldystrophien. Bei der DMEK wird nur die hintere Lamelle (Descemet-Membran) der Hornhaut transplantiert und mit einer Luftblase in der Vorderkammer des Auges fixiert. Dies führt zu einer schnelleren Visusrehabilitation, einem kleineren Astigmatismus und einem reduziertem Abstoßungsrisiko als bei perforierenden Keratoplastiken.

Fragestellung: Wie ist das Langzeitergebnis nach DMEK bzw. Triple-DMEK und gibt es Unterschiede zwischen den beiden Gruppen?

Methoden: Diese Arbeit vergleicht die Ergebnisse zwischen DMEK und Triple-DMEK an 245 Augen wovon 215 Augen von 173 Patienten (115 weiblich, 58 männlich), die mit DMEK (n=129) oder Triple-DMEK (n=86) zwischen Juni 2013 und August 2015 versorgt und in eine nicht randomisierte prospektive Studie eingeschlossen worden sind. Untersucht wurden der bestkorrigierte Visus (BCVA in logMAR), die Pachymetrie (Pentacam, Oculus) und die Endothelzellzahl (EZZ). Diese Parameter wurden präoperativ, nach 6 Wochen, 6, 12 und 24 Monaten erhoben. Außerdem wurde die Häufigkeit von Transplantatversagen und Lufteingabe in die Vorderkammer (Rebubbling) erfasst. Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics 22.0 (IBM, Armonk USA).

Ergebnisse: Der präoperative BCVA $0,67 \pm 0,36$ logMAR verbesserte sich signifikant auf $0,26 \pm 0,26$ logMAR ($p < 0,001$) nach 6 Wochen. Auch noch zwei Jahre postoperativ zeigte sich eine weitere signifikante Visusverbesserung im Vergleich zur 1-Jahreskontrolle auf $0,10 \pm 0,14$ logMAR ($p = 0,034$). Die Triple-DMEK-Patienten erzielten in allen Kontrollen bis ein Jahr postoperativ signifikant bessere Visusergebnisse als die DMEK-Patienten (prä-Op $p = 0,005$; 6 Wo. $p = 0,001$; 6 Mo. $p < 0,001$; 1 J. $p < 0,001$; 2 J $p = 0,532$). Im gesamten Kollektiv betrug die Transplantatüberlebensrate 95,9 %. Die Rebubblingrate belief sich auf 19,5 %. Die Pachymetrie verringerte sich von präoperativen 620 ± 84 μm auf 506 ± 49 μm ($p < 0,001$) und blieb von da an konstant. Die Spender-EZZ betrug 2501 ± 286 Zellen/ mm^2 und verringerte sich um 25,7 % nach 6 Monaten ($p < 0,001$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen DMEK und Triple-DMEK hinsichtlich der EZZ, Rebubblingrate oder Pachymetrie.

Diskussion: Die schnelle und signifikante Visusverbesserung in dem untersuchten Gesamtkollektiv als auch in den beiden Gruppen DMEK und Triple-DMEK ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Autoren. In diesem Kollektiv zeigte sich jedoch auch noch bis zwei Jahre postoperativ ein signifikanter Anstieg des Visus. Dabei erzielten die Triple-DMEK-Patienten signifikant bessere Ergebnisse und erlitten weniger Transplantatversagen (2,2 % vs. 5,1 %). Dies scheint am jüngeren Alter (Median 66 ± 8 vs. 72 ± 9 Jahre) der Triple-DMEK-Patienten und den signifikanten Unterschieden im Indikationsspektrum (keine Patienten mit Pseudophakiebedingter bullöser Keratopathie) zu liegen.

Schlussfolgerung: Sowohl die DMEK als auch die Triple-DMEK sind sichere und erfolgreiche Methoden, um Pathologien des Hornhautendothels zu behandeln. Beide Verfahren erzielen schnell signifikante Visusverbesserungen, die sich auch noch nach zwei Jahren postoperativ verbessern. Dabei erreichen die Triple-DMEK-Patienten trotz der invasiveren Operation bessere Visusergebnisse.

Abstract

Introduction: Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) and Triple-DMEK (DMEK combined with a cataract operation) are modern operation techniques to treat endothelial dystrophy. With this technique only the last lamella (Descemet membrane) of the cornea is transplanted and fixated with an air bubble in the anterior chamber of the eye. This will lead to a faster recovery of the visus, a smaller astigmatism and a reduced number of transplant failures compared with the penetrating keratoplasty.

Purpose: Comparing the long-term outcome after DMEK and Triple-DMEK and whether there are any differences between the two groups.

Methods: This work compares the results after DMEK and Triple-DMEK in 245 eyes. 215 eyes of 173 patients (115 female, 58 male) between June 2013 and August 2015 were included in this non randomized prospective study, from which 129 received DEMK and 86 received Triple-DMEK. We measured the best corrected visual accuracy (BCVA in logMAR), pachymetry (Pentacam, Oculus) and endothelia cell density (EZZ) preoperative, after 6 weeks, as well as 6, 12 and 24 months postoperative. Furthermore we collected data of transplant failure and graft detachment making a reinjection of air (rebubbling) necessary. The statistic analysis was performed with SPSS Statistics 22.0 (IBM, Armnok USA).

Results: The preoperative BCVA of 0.67 ± 0.36 logMAR improved significantly to 0.26 ± 0.26 logMAR ($p < 0.001$) after 6 weeks. Furthermore, after 2 years postoperative we measured another significant improvement of the BCVA to 0.10 ± 0.14 logMAR ($p = 0.034$) compared with the control after one year. Triple-DMEK-Patients reached in all checkups except after two years significantly better visus results than DMEK-Patients (preoperative $p = 0.005$; 6 Wo. $p = 0.001$; 6 Mo. $p < 0.001$; 1 J. $p < 0.001$; 2 J $p = 0.532$). The transplant survival rate of all Patients was 95.9 %. The rebubbling rate was 19.5 %. The Pachymetry reduced from 620 ± 84 μm preoperative to 506 ± 49 μm after 6 weeks ($p < 0.001$) and stayed at a constant level afterwards. The donor cell density of 2501 ± 286 cells/ mm^2 reduced about 25.7 % after 6 months ($p < 0.001$). There was no significant difference considering EZZ, rebubbling rate or pachymetry between the two groups.

Discussion: The fast visual recovery of all Patients as well as the two groups separately is similarly described by different authors. In this study we also showed even after two years another significant improvement in the BCVA. Triple-DMEK-Patients reached significantly better results and had a lower number of transplant failure (2.2 % vs. 5.1 %). The reason for that might be the younger age (median 66 ± 8 vs. 72 ± 9 years) of the Triple-DMEK-Patients and also the differences in the operation indication (no Patient suffering of pseudophakic bullous keratopathy in the Triple-DMEK-Group).

Conclusion: DMEK same as Triple-DMEK are safe and successful methods to treat pathologies of the corneal endothelium. Both operation techniques produce quickly significant improvements of the BCVA, which are still improving two years postoperative. Even though the Triple-DMEK is the more invasive operation it produces better visual outcome.

Abkürzungsverzeichnis

BCVA:	bestkorrigierter Visus
DLEK:	Deep Lamellar Endothelia Keratoplasty (Tiefe lamelläre Endothelkeratoplastik)
DMEK:	Descemet-Membran Endothel Keratoplastik
DSAEK:	Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty
EZZ:	Endothelzellzahl
FED:	Fuchs-Endotheldystrophie
GG:	Prof. Dr. Gerd Geerling
IOL:	Intraokularlinse
i. v.:	intravenös
logMAR:	Logarithmus "Minimum Angle of Resolution" (MAR)
MB:	Dr. Dr. Maria Borrelli
PBK:	Pseudophakie bedingte bullöse Keratopathie
PK:	perforierende Keratoplastik
SF6-Gas:	Schwefelhexafluorid-Gas
V. c. c.:	Visus cum correctione
Z. n.:	Zustand nach

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Aufbau der Hornhaut.....	1
1.2	Endotheldystrophie Fuchs	3
1.3	Pseudophakie-bedingte bullöse Keratopathie	6
1.4	Entwicklung der Hornhautchirurgie / Operationsverfahren	6
1.5	Transplantatversagen	8
1.6	Fragestellung	9
2	Patienten und Methoden	10
2.1	Patientenkohorte	11
2.1.1	Descemet-Membran Endothel Keratoplastik-Kohorte	12
2.1.2	Triple-Descemet-Membran Endothel Keratoplastik-Kohorte	13
2.1.3	Unterschiede zwischen den Kohorten DMEK und Triple-DMEK.....	13
2.2	Operationstechnik.....	14
2.2.1	Descemet-Membran Endothel Keratoplastik-Operation	14
2.2.2	Triple-Descemet-Membran Endothel Keratoplastik-Operation	15
2.2.3	Wiederholte Luftendotamponade der Vorderkammer („Rebubbling“).....	16
2.3	Visusbestimmung	16
2.4	Refraktionsbestimmung.....	17
2.4.1	Autorefraktionsbestimmung	17
2.4.2	Subjektive Refraktionsbestimmung.....	17
2.5	Hornhauttopographie und -tomographie.....	18
2.6	Endothelzellmikroskopie.....	19
2.7	Statistik.....	19
3	Ergebnisse	20
3.1	Transplantatüberleben.....	20
3.2	Visus	22
3.2.1	Visus Gesamtkollektiv	22
3.2.2	Visus nach Descemet-Membran Endothel Keratoplastik	23
3.2.3	Visus nach Triple-Descemet-Membran Endothel Keratoplastik	24
3.2.4	Visusunterschied zwischen DMEK und Triple-DMEK.....	25
3.2.5	Einflussfaktoren auf das Visusergebnis im Gesamtkollektiv	25
3.3	Hornhautpachymetrie.....	26
3.3.1	Pachymetrie der dünnsten Stelle im Gesamtkollektiv.....	26
3.3.2	Pachymetrie der dünnsten Stelle bei der DEMK.....	27
3.3.3	Pachymetrie der dünnsten Stelle bei der Triple-DMEK.....	28
3.3.4	Unterschiede der Pachymetrie zwischen DMEK und Triple DMEK	29

3.3.5	Einfluss der Pachymetrie auf den Visus des Gesamtkollektivs	29
3.4	Endothelzellzahl Gesamtkollektiv	31
3.4.1	Endothelzellzahl Descemet-Membran Endothel Keratoplastik	32
3.4.2	Endothelzellzahl Triple-Descemet-Membran Endothel-Keratoplastik.....	33
3.4.3	Unterschiede der Endothelzellzahl zwischen DMEK und Triple DMEK	34
3.4.4	Einfluss der Endothelzellzahl auf den Visus	34
3.5	Erneute Luftendotamponaden („Rebubbling“) Gesamtkollektiv	34
3.5.1	Unterschiede bezüglich der erneuten Luftendotamponade zwischen DMEK und Triple-DMEK.....	35
3.5.2	Einfluss von erneuten Luftendotamponaden auf die Endothelzellzahl und den Visus.....	36
4	Diskussion	37
4.1	Einfluss der Struktur des Patientenkollektivs auf das postoperative Ergebnis..	37
4.1.1	Unterschiede im Patientenkollektiv zwischen DMEK und Triple-DMEK.....	38
4.2	Transplantatüberleben.....	39
4.2.1	Unterschiede im Transplantatüberleben zwischen DMEK und Triple-DMEK.....	40
4.3	Visus	41
4.3.1	Unterschiede im Visus zwischen DMEK und Triple-DMEK	42
4.4	Hornhautpachymetrie.....	44
4.4.1	Unterschiede in der Pachymetrie zwischen DMEK und Triple-DMEK.....	44
4.4.2	Einfluss der Pachymetrie auf den Visus	45
4.5	Endothelzellzahl	45
4.5.1	Unterschiede in der Endothelzellzahl zwischen DMEK und Triple-DMEK.....	47
4.6	Erneute Luftendotamponade („Rebubbling“)......	48
4.6.1	Unterschiede in der erneuten Luftendotamponade („Rebubblingrate“) zwischen DMEK und Triple-DMEK.....	50
4.6.2	Einfluss der erneuten Luftendotamponade („Rebubbling“) auf den Visus	50
4.6.3	Einfluss der erneuten Luftendotamponade („Rebubbling“) auf die Endothelzellzahl	51
5	Limitationen	52
6	Schlussfolgerung und Beantwortung der Fragestellung.....	53
7	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	55
8	Anhang.....	61

1 Einleitung

1.1 Aufbau der Hornhaut

Die Hornhaut ist der klare Teil der äußeren Hülle des menschlichen Auges und bildet eine schützende Barriere gegen Keime und UV-Licht [2]. Im Zentrum ist sie ca. 550 µm dick und hat eine hohe Brechkraft von normalerweise 43 Dioptrien, womit sie maßgeblichen Anteil an der Brechkraft des optischen Apparates hat, die beim gesunden Auge zum Lebensbeginn insgesamt 59 Dioptrien beträgt. Eine gesunde Hornhaut ist klar, glatt, spiegelnd und frei von Vaskularisationen und Pigmenten [3, 4].

Die Hornhaut hat einen 5-schichtigen Aufbau (Abb. 1) bestehend aus:

- 1) Epithelium anterius (Hornhautepithel)
- 2) Lamina limitans anterior (Bowman-Membran)
- 3) Substantia propria (Hornhautstroma)
- 4) Lamina limitans posterior (Descemet-Membran)
- 5) Epithelium posterius (Hornhautendothel) [5]

Die äußerste Schicht bildet ein 5- bis 6-schichtiges nicht verhorntes Plattenepithel (1), das durch die Basalmembran begrenzt und mit der Bowman-Membran (2) fest verankert wird [4]. Darunter liegend schließt sich das Hornhautstroma (3) an. Dieses umfasst etwa 90 % der Hornhautdicke und besteht aus parallel angeordneten Kollagenfasern (Typ I und III). Das Hornhautstroma ist zellarm und beinhaltet nur wenige Keratozyten. An der Hornhautinnenseite liegen zwei weitere Schichten [3]. Die sich anschließende Descemet-Membran (4) ist mit einer Dicke von 5-17 µm die dickste Basalmembran des menschlichen Körpers [6]. Sie besteht vor allem aus Kollagen Typ VIII, ist jedoch nur schwach mit dem Kollagen des Stromas verbunden und lässt sich leicht von diesem ablösen. Ein einschichtiges Hornhautendothel (5) aus hexagonalen Zellen mit einer Zelldichte von 3000-3500 Zellen/mm² bildet die innerste Schicht der Hornhaut und die Grenze zur Vorderkammer des Auges [3, 5].

Hornhautaufbau

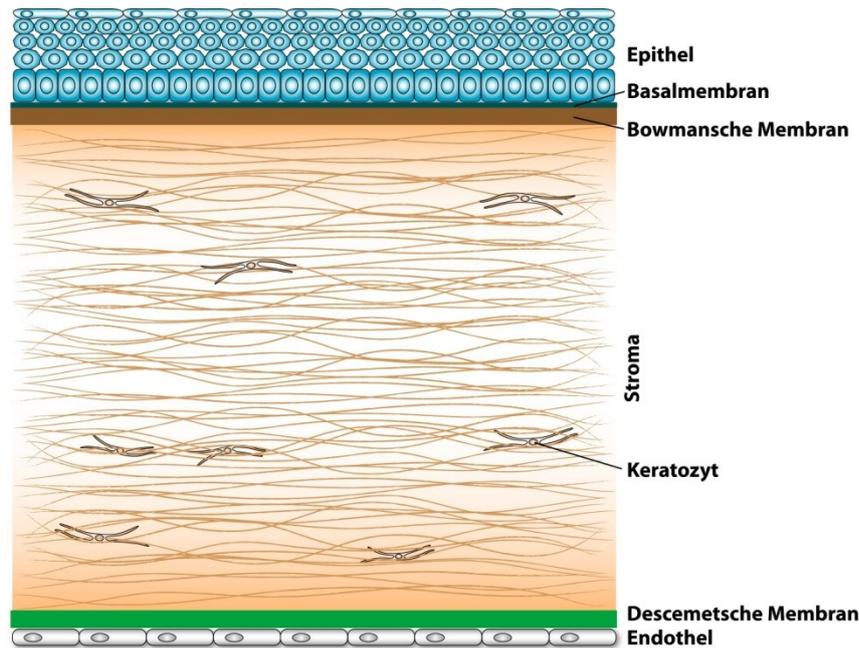


Abb. 1 Schematischer Aufbau der Hornhaut

Das Hornhautendothel ist dafür verantwortlich, die Hornhaut gegenüber dem Kammerwasser abzudichten und eingedrungene Flüssigkeit wieder in die Vorderkammer des Auges zurück zu pumpen [2]. Dies sorgt für einen konstanten Zustand zwischen Hydratation und Dehydratation in der Hornhaut, damit zum einen das Stroma ausreichend hydriert wird und andererseits die optimale Transparenz der Hornhaut bestehen bleibt [7]. Hierbei wirkt dem passiven Einstrom von Wasser eine $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ entgegen [3]. Um diese Pumpfunktion zu erhalten, muss eine Endothelzellzahl von mindestens 300-800 Zellen/ mm^2 vorhanden sein, ansonsten reicht die Funktion der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ nicht mehr aus und das Hornhautstroma und/oder -epithel quillt auf und verliert seine Klarheit [2, 5]. In Folge einer Endotheldysfunktion kann außerdem eine Schädigung auf Endothelebene entstehen. Beide Faktoren, die Hornhauttrübung, sowie Hornhautquellung können zu einer drastischen Visusminderung führen [3].

Ein Absinken der Endothelzelldichte kann verschiedene Ursachen haben. Diese lassen sich grob unterteilen in einerseits traumatische Schäden durch Verletzungen der Descemet-Membran und andererseits Hornhautdystrophien [8, 9]. Traumatische Schäden können bei perforierenden Verletzungen oder nach Operationen (z. B. bei Z. n. komplizierter Kataraktchirurgie, Vorderkammerlinsenimplantation, Z. n. mehrfa-

cher intraokularer Chirurgie) entstehen.

Es sind aktuell mindestens 25 Hornhautdystrophien beschrieben. Sie sind genetisch bedingt und unterteilen sich nach Lokalisation der Dystrophie von epithelial über stromal bis hin zur Descemet-Membran und dem Endothel, wobei eine häufige Endotheldystrophie die Endotheldystrophie Fuchs (FED) ist [3, 10].

Diese Arbeit richtet den Fokus auf die Pseudophakie-bedingte bullöse Keratopathie (PBK), als mechanischen Schaden (bzw. Komplikation nach Kataraktoperation) [11] und die FED als Hornhautdystrophie, weil diese Erkrankungen die Hauptindikationen für die DMEK und Triple-DMEK sind [12].

1.2 Endotheldystrophie Fuchs

Die FED ist eine weit verbreitete Erkrankung, die vor allem ältere Menschen betrifft. Circa 4 % der über 40-jährigen weltweit sind von der Erkrankung betroffen, wobei die Schätzungen in der Literatur je nach Population variieren bis hin zu einer Prävalenz von 11 % [13-15]. Bei der FED handelt es sich um die häufigste Indikation, die zu einer lamellaren Hornhauttransplantation führt [12].

Die FED wird autosomal-dominant vererbt, tritt gehäuft bei Frauen auf und befällt das Hornhautendothel [10]. Es gibt jedoch auch Fälle, die nicht hereditär sind sondern spontan auftreten. Erstmals wurde sie 1910 durch den österreichischen Augenarzt Ernst Fuchs beschrieben [16, 17].

Eine herabgesetzte Zahl an Hornhautendothelzellen und eine nicht zusammenhängende oder nicht intakte Zellschicht, die durch unnatürliche Abbauprodukte des Hornhautendothels zustande kommt, charakterisieren die FED [18].

Es kommt zur Ausbildung einer Cornea guttata, die bei Erkrankten schon in der dritten bis vierten Lebensdekade festgestellt werden kann und über Verdickungen der Descemet-Membran (sogenannte Guttae) definiert ist [19].

Dadurch kommt es zu einem Funktionsverlust des Hornhautendothels, für den zwei Gründe diskutiert werden. Zum einen ist dies eine nicht ausreichende Barriere gegenüber der Vorderkammer [20] und zum anderen eine unzureichende Pumpfunktion des Hornhautendothels [21]. Die Folge ist jedoch in beiden Fällen die Entstehung

eines Hornhaut-/ Stromaödems, da das Gleichgewicht zwischen Hydratation und Dehydratation der Hornhaut zu Gunsten der Hydratation verschoben ist (Abb. 2). Durch das Ödem, den erhöhten osmotischen Druck nimmt auch im Verlauf der Erkrankung das Hornhautepithel Schaden, es entsteht eine signifikant dickere Hornhaut. Diese Hornhautschwellung kann zu einer unregelmäßigen Hornhautoberfläche und Blasenbildung (bullöse Keratopathie) führen [18]. Die Blasen (Bullae) sind gefüllt mit dem überschüssigen Wasser, welches in das Hornhautstroma eingedrungen ist und entleeren sich an der Hornhautoberfläche. Diese Ruptur der Bullae kann sehr schmerzvoll sein und führt zu einer starken Visusbeeinträchtigung durch Vernarbung des Stromas [22]. Die Krankheit macht sich schleichend bemerkbar, führt zu einer langsamen Verminderung der Sehschärfe und wird klinisch in drei Stadien eingeteilt.

1. Stadium: Cornea guttata mit Ausdehnung in die Peripherie, keine oder geringe Visusminderung
2. Stadium: Epithel- und Stromaödem, Beeinträchtigung der Sehkraft
3. Stadium: Vernarbung des Stromas und Ausbreitung der Dystrophie bis zum Limbus, Visus stark limitiert [22].

Anfangs kann das Epithel-/ Stromaödem symptomatisch mit hyperosmolaren Augentropfen behandelt werden, die als Wirkstoff 5 % Natriumchlorid enthalten [23]. Durch die Hyperosmolarität der Augentropfen wird der Hornhaut Wasser entzogen und das Epithel-/ Stromaödem schwillt ab, sodass vorübergehend sogar teilweise der Visus verbessert werden kann, da die Patienten nicht mehr so verschwommen sehen [24]. Als weitere symptomatische Therapie kann bei Schmerzen, die durch die Rupturen der Bullae entstehen eine schützende Kontaktlinse getragen werden. Die einzige kausale Therapie zur Behandlung der FED ist jedoch die Hornhauttransplantation. Nur so kann eine klare, entquollene und funktionierende Hornhaut wiederhergestellt werden [23] (Abb. 3).

Präoperative Hornhaut

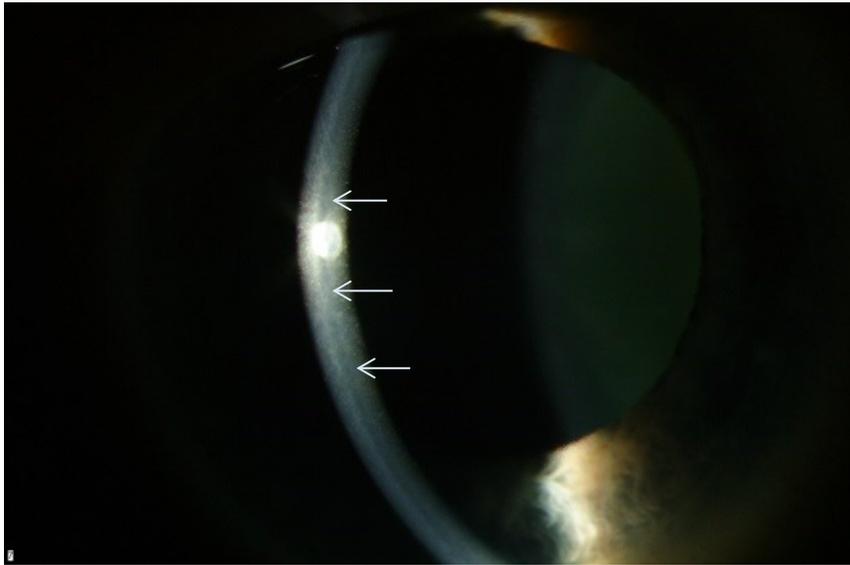


Abb. 2: Präoperatives Spaltlampenbild der Hornhaut; intransparente Hornhaut mit Stromaödem (Pfeile)

Postoperative Hornhaut

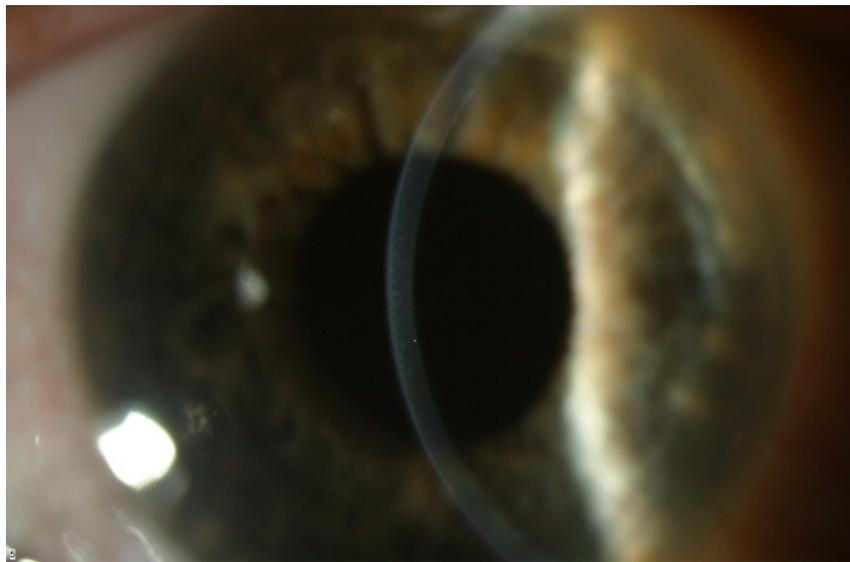


Abb. 3: Postoperatives Bild der Hornhaut; entquollene Hornhaut mit deutlich gesteigerter Transparenz.

1.3 Pseudophakie-bedingte bullöse Keratopathie

Nach einer Operation in der Vorderkammer des Auges kann es zu einem Endothelzellverlust der Hornhaut mit nachfolgender Hornhautschädigung kommen [25]. Dies kann nach Kataraktoperationen mit Implantation einer Kunstlinse geschehen und wird dann als PBK bezeichnet [26]. Verringert sich Zelldichte zu stark, dekompensiert das Hornhautendothel und wie bei der FED kann sich ein Funktionsverlust mit einem resultierenden chronischen Hornhautödem einstellen [27]. Allerdings scheint die präoperative Endothelzelldichte für das Auftreten einer PBK kein prädiktiver Faktor zu sein [11, 28]. Die Prognose nach einer lamellären Keratoplastik bei vorher bestehender PBK ist schlechter als bei der FED, da zum Teil bereits Stromanarben bestehen und Neovaskularisationen entstehen können [29]. Heutzutage stellt die PBK eine der Hauptindikationen zur lamellären Keratoplastik dar, obwohl sie häufiger als die FED auch noch mit einer perforierenden Keratoplastik (PK) versorgt wird [12, 29]. Die PK ist notwendig, wenn die PBK bereits tiefe Stromanarben gebildet hat, da diese bei der DMEK nicht entfernt werden können.

1.4 Entwicklung der Hornhautchirurgie / Operationsverfahren

Die Hornhautchirurgie ist eine der ältesten chirurgischen Disziplinen, in der Transplantationen zum Einsatz kamen. Die Idee Hornhäute zu transplantieren wurde erstmals 1789 von Guillaume Pellier de Quengsy formuliert [30].

Im 19. Jahrhundert blieben die Versuche jedoch meistens erfolglos, da das Transplantat früh wieder eintrübte.

1886 gelang Arthur von Hippel die erste lamelläre Hornhauttransplantation mit signifikanter Visusverbesserung. Von Hippel benutzte allerdings ein xenogenes Spendergewebe von einem Kaninchen [31]. 1905 gelang es dem Augenarzt Eduard Zirm zum ersten Mal eine humane Spenderhornhaut im Ganzen als PK erfolgreich zu transplantieren. Bei diesem Verfahren konnte ein längeres Transplantatüberleben, als bei vorigen Versuchen wie z.B. durch Hipple, gewährleistet und dem Patienten durch eine Visusverbesserung geholfen werden [32].

Hierbei handelte es sich um die erste erfolgreiche Transplantation am menschlichen Körper überhaupt. Gründe für das Gelingen waren die gute Zugänglichkeit des kleinen Organs und die fehlende Vaskularisation, weshalb ein geringeres Risiko für eine immunologische Abstoßung bestand und selbst ohne Immunsuppression das Hornhauttransplantat klar blieb.

Durch technische Weiterentwicklungen der Operationstechnik und der Instrumente ist in der Folge die Keratoplastik weiter vereinfacht worden und stellt heute die häufigste und erfolgreichste Transplantationstechnik überhaupt dar. Bei einer unkomplizierten Indikation und einem erfahrenen Operateur werden Erfolgsraten bei ca. 90 % gemessen [33-36].

In Deutschland wurden 2013 laut der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft ca. 5250 Transplantationen durchgeführt [37]. In den USA waren es ca. 39.000 PK und ca. 29.000 lamelläre Hornhauttransplantationsverfahren (Keratoplastikregister „Eye Bank Association of America“ 2014) [38]. In der Augenklinik Düsseldorf werden jährlich etwa 220-250 Hornhäute mit unterschiedlichen Verfahren transplantiert (Stand der Hornhautbank 2014).

Nachdem sich die PK etabliert hatte, wurden in den letzten 2 Jahrzehnten neue lamelläre Hornhauttransplantationsverfahren entwickelt, um schonender zu operieren. Melles et al. beschrieben 1998 die „Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty“ (DLEK) [39]. Hierzu wurde ein 8 mm breiter, limbaler Zugang eröffnet und dann im Stroma eine Tasche geformt, aus der anschließend eine im Durchmesser 6 mm große Endothelscheibe entfernt wurde. In diese Tasche wurde dann das Transplantat eingebracht und der Zugang verschlossen [39].

Das anfängliche Verfahren der DLEK wurde zur Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK) weiterentwickelt, bei der eine Descemetorhexis (kreisförmige Inzision von Hornhautendothel und Descemet-Membran) vorgenommen wird, durch die das Wirtsstroma entfernt wird. Schließlich wird die im Durchmesser 9,0 mm große Spenderhornhautscheibe mit einem Rest Hornhautstroma in das Empfängerauge durch einen 5,0 mm breiten korneoskleralen Tunnel implantiert und mit Luft an dem Empfängerstroma fixiert [40].

Die neueste Entwicklung der lamellären posterioren Hornhautchirurgie ist die Descemet-Membran Endothel Keratoplastik (DMEK). Hierfür wurde von Melles et al. eine Modifikation der Operationstechnik vorgenommen, indem nur noch der isolierte 4-15 µm Descemet-Membran-Endothelkomplex in das Auge implantiert wird [41, 42]. Die Hauptindikationen dieser Methode sind die FED und die PBK. Außerdem kommt die DMEK bei Patienten, die bereits eine Keratoplastik erhalten haben als Zweit-Eingriff (Re-Keratoplastik) zur Anwendung [43-45].

Die Methode hat große Vorteile gegenüber der herkömmlichen PK. Bei dem Empfänger der DMEK gibt es nur eine geringfügige Manipulation an Hornhautepithel und -stroma, da das Transplantat über einen korneoskleralen Tunnel in die Vorderkammer eingebracht wird. Somit birgt die DMEK ein geringeres Risiko der operationsinduzierten Hornhautverkrümmung (Astigmatismus). Des Weiteren entstehen weniger Epithelheilungsstörungen, kaum endothelschädigende Immunreaktion und wenige nahtassoziierte Komplikationen, da bei der DMEK das Transplantat ohne Fäden sondern nur durch eine Luft- oder Gasblase im Auge fixiert wird [46, 47]. Die DMEK führt so zu einem schnelleren und größeren postoperativen Visusgewinn im Vergleich zur PK und DSAEK [47]. Jedoch stellt die DMEK aufgrund des extrem dünnen Spendergewebes eine operative Herausforderung dar und unterliegt einer Lernkurve wie Dapena et. al. zeigten [48].

1.5 Transplantatversagen

Bei Transplantatversagen muss zwischen einem primären und sekundären Versagen unterschieden werden. Bei dem primären Versagen klart die Hornhaut nach der Transplantation nicht auf. Das Stromaödem bleibt weiter bestehen, da das transplantierte Endothel seine Pumpfunktion nicht aufnimmt [49]. Außerdem kann auch ein komplettes Ablösen des Transplantates, welches auch durch erneute Luftendotampoaden nicht zu beherrschen ist, zu einem primären Transplantatversagen führen [50]. Postoperativ zeigt sich in beiden Fällen keine Verbesserung der Sehkraft, woran das primäre Versagen schon kurz nach der Operation zu erkennen ist.

Das sekundäre Transplantatversagen unterscheidet sich vom primären darin, dass die Hornhaut zunächst aufklart und eine Visusverbesserung eintritt. Im späteren Verlauf kommt es plötzlich zu einem Verlust der endothelialen Pumpfunktion mit erneutem Hornhautstromaödem und Visusminderung [50, 51].

1.6 Fragestellung

In dieser Arbeit werden folgende Fragestellungen untersucht:

- 1) Wie ist das Langzeitergebnis nach DMEK und Triple-DMEK in Bezug auf Transplantatüberleben, Rebubblingrate, Visus, Pachymetrie und Endothelzeldichte?
- 2) Gibt es Unterschiede im Ergebnis zwischen DMEK und Triple-DMEK?

2 Patienten und Methoden

Es handelt sich um eine nicht randomisierte prospektive Studie an 245 Augen von 200 Patienten (Ethiknummer 4154, Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität). Es erfolgte eine Listung im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS, Nummer 00007566, <http://apps.who.int/trialsearch/>). Die Spendermaterialpräparationen und Operationen wurden von zwei erfahrenen Operateuren (GG, MB) wie oben beschrieben durchgeführt.

Bei allen Patienten wurden nach einem standardisierten Ablauf folgende Untersuchungen vorgenommen:

- Objektive Refraktion (ARK-560A®, Oculus/Nidek, Wetzlar, Deutschland)
- Erhebung des subjektiv bestkorrigierten Visus
- Spaltlampenbiomikroskopie (Spaltlampe 900®, Haag Streit, Bern, Schweiz)
- Endothelzellmikroskopie (EM-3000®, Tomey, Nagoya, Japan)
- Hornhauttopo- und -tomographie (Pentacam HR®, Oculus, Wetzlar, Deutschland)

Die Untersuchungen erfolgten zu fünf verschiedenen Zeitpunkten:

- präoperativ
- nach 5-7 Wochen
- nach 4-6 Monaten
- nach einem Jahr
- nach zwei Jahren

Es wurden folgende weitere Parameter erfasst:

- Endothelzellzahl der Spenderhornhäute
- Anzahl der Rebubbings
- Auftreten eines Transplantatversagens

2.1 Patientenkohorte

Zwischen Juni 2013 und August 2015 wurden 245 Augen von 200 Patienten (125 weiblich, 75 männlich) mit DMEK (n=154) oder Triple-DMEK (n=91) an der Universitätsaugenklinik Düsseldorf versorgt.

20 der Patientenaugen wiesen visuslimitierende Begleiterkrankungen auf. Diese Begleiterkrankungen schlüsselten sich wie folgt auf:

- 8 x Makulanarbe oder Makuladegeneration
- 4 x Makulaforamen
- 6 x chronisches Makulaödem/Irvine Gass Syndrom
- 1 x rezidivierende Iridozyklitiden
- 1 x Amblyopie bei Ruck-Nystagmus

Aufgrund dieser Begleiterkrankungen wurden diese Augen aus der Auswertung Visus, Endothelzellzahl und Pachymetrie ausgeschlossen, da keine vollständige Rehabilitation des Visus möglich war. Außerdem erlitten 10 Augen ein Transplantatversagen und wurden dann vorerst aus der Auswertung ausgeschlossen. Diese Augen wurden dann mittels andere Verfahren(n=6) oder einer Re-DMEK (n=4) versorgt.

Die erfolgreich mit einer Re-DMEK operierten Augen wurden neu als zusätzliche Fälle in die Verlaufskontrollen und Auswertung eingeschlossen (Abb. 4). Unter den 215 eingeschlossenen Augen befanden sich somit 4 Augen, die nach einem primären Transplantatversagen eine erfolgreiche Re-DMEK-Operation erhielten. Die anderen 6 Augen der Transplantatversager wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

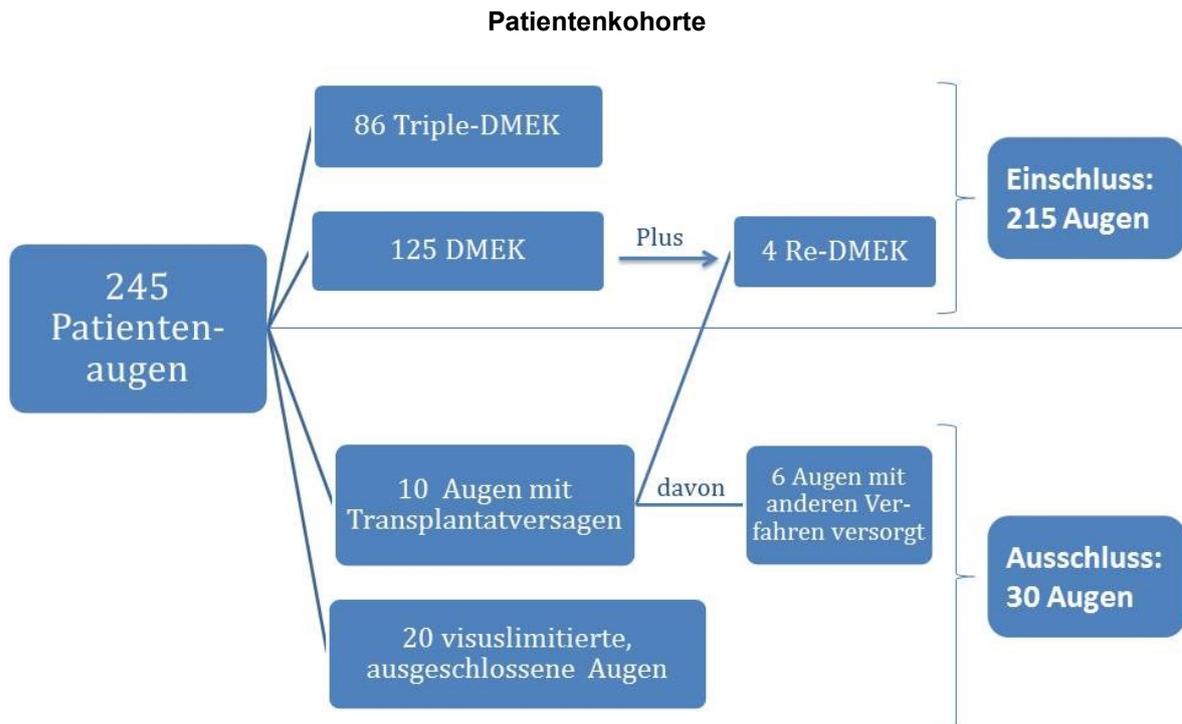


Abb. 4: Aufteilung der Patientenkohorte, DMEK= Descemet-Membran Endothel Keratoplastik.

Somit besteht die ausgewertete Kohorte aus: 215 Augen von 173 Patienten (115 weiblich, 58 männlich), die im Mittel 70 ± 9 Jahre alt waren (Min. 41, Max. 88). 129 Augen wurden mit einer DMEK und 86 mit einer Triple-DMEK versorgt. Die Hauptindikationen zur Operation waren die Fuchs-Endotheldystrophie (FED) und die Pseudophakie bedingte bullöse Keratopathie (PBK). 183 Augen wurden aufgrund einer FED operiert (85,1 %), 26 Augen aufgrund von PBK (12,1 %), 4 Augen erhielten eine Re-DMEK (1,9 %). In zwei Fällen lagen andere Indikationen vor: Hornhautdekomensation nach Silikonölenfernung nach Vitrektomie und Hornhautdekomensation bei Z. n. Keratitis disciformis (je 0,5 %)

2.1.1 Descemet-Membran Endothel Keratoplastik-Kohorte

Die 129 DMEK-Operationen wurden an 107 Patienten (71 weiblich, 36 männlich) durchgeführt, die im Mittel 72 ± 9 Jahre alt waren (Min. 41 Jahre, Max. 88 Jahre). 114 Augen waren bereits vor der Operation pseudophak und 15 Augen wurden phak belassen. Es gab kein aphakes Auge in diesem Kollektiv. 98 Augen wurden aufgrund von FED operiert (76,0 %), 26 wegen PBK (20,2 %). Alle vier Re-Operationen waren

DMEKs und machten einen Anteil von 3,1 % aus. Ein Patient erhielt die DMEK bei Hornhautdekomensation nach Silikonölenfernung nach Vitrektomie (0,8 %).

2.1.2 Triple-Descemet-Membran Endothel Keratoplastik-Kohorte

Die 86 Triple-DMEK-Operationen wurden an 66 Patienten (44 weiblich, 22 männlich) durchgeführt, die 66±8 Jahre alt waren (Min. 49 Jahre, Max. 86 Jahre). Alle Patienten (98,8 %), abgesehen von einem (1,2 %), wurden aufgrund einer FED operiert. Bei einem Patienten lag eine Hornhautdekomensation bei Z. n. Keratitis disciformis vor.

2.1.3 Unterschiede zwischen den Kohorten DMEK und Triple-DMEK

Die DMEK-Kohorte war signifikant älter als die Triple-DMEK-Kohorte ($p < 0,001$) (Tabelle 1). Es gab in der DMEK-Kohorte eine signifikant höhere Anzahl der Indikation PBK ($p < 0,001$). Es gab keinen signifikanten Unterschied im Anteil der Geschlechter ($p = 0,775$; DMEK: 27,9 % Männer, Triple-DMEK: 33,3 % Männer) (Tabelle 1).

Eigenschaften der Patientenkohorte

Operation	DMEK	Triple-DMEK	
Alter	72±9	66±8	$p < 0,001^*$
Geschlecht	♀: 71 ♂: 36	♀: 44 ♂: 22	$p = 0,775^*$
Indikation	FED: 98 PBK: 26 Re-DMEK: 4 andere: 1	FED: 85 PBK: 0 Re-DMEK: 0 andere: 1	$p < 0,001^*$

Tabelle 1: Parameter der untersuchten Patientenkohorte. DMEK= Descemet-Membran Endothel Keratoplastik, FED= Endotheldystrophie Fuchs, PBK= Pseudophakie-bedingte bullöse Keratopathie *Vergleich DMEK zu Triple DMEK

2.2 Operationstechnik

2.2.1 Descemet-Membran Endothel Keratoplastik-Operation

Präparation des Spendergewebes:

Hierbei wurde zur Gewinnung des Spendermaterials die von Dapena et. al. erstbeschriebene „no-touch“-Technik angewandt [52]. Bei dieser Technik wurde die Spenderhornhaut mit der Endothelseite nach oben auf einem speziellen Hornhauthalter platziert. Mit einem Hockeymesser (einem scharfen Schneidehäkchen) wurden die Descemet-Membran und das trabekuläre Maschenwerk von außen mit nach innen gerichteten Bewegungen im vollen Umfang abgelöst. Für das Ablösen der Descemet-Membran wurde das Trabekelmaschenwerk mit einer Fadenpinzette (Firma Geuder, Heidelberg) gefasst und die Descemet-Membran langsam abgezogen. Dies wird „no-touch Technik“ genannt, da die Descemet-Membran selbst nicht berührt wurde. Während des Ablösens vom hinteren Stroma wurde die Descemet-Membran mit Trypan Blau 0,05 % (RS-Blue, Alchimia, Ponte S. Nicolo PD, Italien) gefärbt. Dadurch wurden Einrisse und adhärente Bereiche sichtbar.

Im nächsten Schritt wurde die Descemet-Membran auf einer weichen Kontaktlinse platziert und mit einem Trepan (Barron Donor Corneal Punch, Katena Products Inc., Denvill NJ, USA) in den benötigten Durchmesser (meistens 8,25 mm) trepaniert. Danach rollte sich das Transplantat selbstständig mit der Endothelseite nach außen [52, 53]. Das Transplantatröllchen wurde nun in eine Einmal-DMEK-Kartusche nach Szurman (Geuder, Heidelberg) eingebracht und direkt verwendet oder über Nacht bei Raumtemperatur in Kultur-Medium I w/o Dextran T500 (Biochrom GmbH, Berlin) gelagert und am Folgetag transplantiert.

Implantation des Spendergewebes:

Zu Beginn der DMEK-Operation wurden drei Parazenthesen bei 3, 6 und 9 Uhr und ein sklerokornealer Tunnel bei 1 Uhr angelegt. Über den Tunnel wurde später das Transplantat eingebracht. Die Vorderkammer wurde über eine der Parazenthesen vollständig mit Luft gefüllt. Dann wurde im Empfängerauge mittels einer Desceme-

torhexis die erkrankte Descemet-Membran entfernt und eine periphere Iridektomie bei 6 Uhr durchgeführt. Das aufgerollte Spendergewebe wurde nach mehrfachem Anfärben mit Trypan-Blau durch den sklerokornealen Tunnel mittels einer Glaspipette in das Empfängerraum eingebracht. Der sklerokorneale Tunnel wurde mit einer Einzelknüpfnaht verschlossen. Anschließend wurde die DMEK-Transplantatrolle durch das Eingeben einer Luftblase oberhalb des Transplantats entrollt und / oder durch manuelles Eindrücken der Hornhautoberfläche (van Dijk-Technik) in Position gebracht werden.

Im nächsten Schritt wurde die Luftblase oberhalb des Transplantats mit der Kanüle abgelassen und die Kanüle unterhalb des Transplantats platziert, um das Transplantat mit einer neuen Luftblase an das Hornhautstroma anzulegen. In einer sogenannten Trockenphase wurde nun die Luftblase für einige Minuten zwischen Iris und Transplantat belassen, um dieses zu fixieren. Danach wurde die Luftfüllung auf ca. 90 % Vorderkammervolumens reduziert. Nach lokaler Augentropfengabe (Pilocarpin, Gentamicin und Dexamethason), subkonjunktivaler Injektion von Dexamethason 4 mg und Celestan-Depot Betamethason 5 mg, sowie der systemischen Gabe von 500 mg Acetazolamid i. v. zur Senkung des Augendrucks und 250 mg Prednisolon i. v., war die Operation beendet [52].

2.2.2 Triple-Descemet-Membran Endothel Keratoplastik-Operation

Die Triple-DMEK Operation kombiniert die oben beschriebene DMEK und eine Kataraktoperation, wobei die Operationsvorbereitungen und Zugänge identisch sind. Jedoch besteht der erste Teil der Operation darin, die Kataraktoperation vorzunehmen. Dazu werden eine Kapsulorhexis (Eröffnen der Linsenvorderkapsel) und eine Hydrodissektion (Lösen des weichen Linsenkerns vom härteren Kapselsack) durchgeführt. Dann erfolgt die Phakoemulsifikation (Zerkleinerung des Linsenkerns mittels Ultraschall) und das Absaugen des weichen Linsenkerns. Mit dem Irigations-/ Aspirationsmanöver wird die Rinde im nächsten Schritt vollständig entfernt. Der Kapselsack wird mit Viskoelastikum gefüllt und die Intraokularlinse (IOL) mit einem Shooter (einer Glaspipette, in der die IOL durch einen sehr kleinen Zugang, deutlich kleiner als der Linsendurchmesser, injiziert werden kann) implantiert. Anschließend wird das Viskoelastikum abgesaugt und die Pupille verengt, um im zweiten Teil der Operation mit der DMEK fortzufahren.

2.2.3 Wiederholte Luftendotamponade der Vorderkammer („Rebubbling“)

Fällt bei den postoperativen Kontrollen ein nicht adhärentes Transplantat auf, wird dies durch eine wiederholte Luftendotamponade der Vorderkammer erneut am Hornhautstroma fixiert. Hierbei handelt es sich um ein sogenanntes „Rebubbling“, welches mit Raumluft oder mit einem Gas-Luft-Gemisch (20 % Schwefelhexafluorid-Gas/ Luft) erfolgen kann. Dafür wird erneut mit einer Spritze mit Kanüle in die Vorderkammer eingestochen und eine Luftblase hinter dem Transplantat eingebracht.

2.3 Visusbestimmung

Unter dem Visus oder auch der Sehschärfe versteht man die Fähigkeit des Auges zwei Punkte getrennt voneinander aufzulösen (Minimum Separatbreite). Man unterscheidet zwischen einem Visus naturalis und einem Visus cum correctione (V. c. c.). Für die Bestimmung des Visus naturalis wird die Brechkraft des optischen Apparates nicht durch Hilfsmittel korrigiert und folglich eine geringere Sehkraft erreicht, falls Brechkraftfehler vorliegen. Der V. c. c. hingegen wird nach Korrektur der Refraktionsfehler (Brechungsfehler des optischen Apparats) bestimmt und erzielt eine höhere Sehschärfe. In den Untersuchungen wurden nur der V. c. c. bestimmt. Dazu mussten die Patienten mit einem Auge Zahlenreihen auf Visustafeln aus einer Entfernung von 6 Metern erkennen. In Ausnahmefällen, in denen die Sehschärfe sehr gering war und keine Refraktionsbestimmung mehr möglich war, wurde der so genannte „Metervisus“ bestimmt. Hierbei musste der Patient ohne Korrektur mit einem Auge Zahlenreihen auf einer Visustafel aus einer Entfernung von einem Meter erkennen. Alle Visusprüfungen wurden immer vor jeglichen invasiven Untersuchungen und Augentropfengaben durchgeführt. Die Angabe des Visus erfolgt logarithmisch (logMAR), dazu wurde der V.c.c. wie in Tabelle 2 von Dezimal in logMAR umgerechnet.

Visusumrechnungstabelle

Dezimal	logMAR	Dezimal	logMAR
1,0	0,00	0,4	0,40
0,9	0,05	0,3	0,52
0,8	0,10	0,2	0,70
0,7	0,15	0,1	1
0,6	0,22	0,05	1,30
0,5	0,30	0,01	2

Tabelle 2: Umrechnungstabelle für die Visusstufe aus der Dezimal in seine logarithmische Form (logMAR)

2.4 Refraktionsbestimmung

2.4.1 Autorefraktionsbestimmung

Durch Bestimmung der Refraktionswerte werden die Brechwerte ermittelt, die das Auge zusätzlich benötigt, um auf der Netzhaut ein scharfes Bild zu produzieren. Bei der Autorefraktion oder auch objektiven Refraktionsbestimmung werden diese Brechwerte vollautomatisch vom Autorefraktometer ARK 560A® (Oculus/ Nidek, Wetzler) ausgemessen. Das Prinzip beruht darauf, dass eine Testfigur aus Infrarotlicht auf den Patientenfundus scharf gestellt wird. Daraus kann der Autorefraktor, der über eine Recheneinheit und Lichtdetektoren verfügt, dann die Linsenwerte (Sphäre, Zylinder und Achse) errechnen, die zur Korrektur benötigt werden. Es werden mindestens drei gültige Messungen durchgeführt und daraus ein Mittelwert gebildet. Nach Berechnung der Refraktionswerte wird mit der Korrektur schließlich ein Visustest zur Feststellung des bestkorrigierten Visus durchgeführt [54].

2.4.2 Subjektive Refraktionsbestimmung

Die subjektive Refraktionsbestimmung wurde mit einem Phoropter (Haag Streit, Bern) durchgeführt. Ein Phoropter ist ein Gerät, das wie eine Brille funktioniert und in das jegliche Refraktionswerte eingestellt werden können. Als Ausgangswert zur

optimalen subjektiven Refraktionsbestimmung dienen die Mittelwerte der Autorefraktion. Durch das Verstellen der einzelnen Refraktionswerte für Sphäre, Zylinder in Stufen von 0,25 Dioptrien und für die Achse zwischen 0-180 Grad in Stufen von 1 Grad wird der subjektive Refraktionswert bestimmt. Zur Ermittlung der idealen Refraktionswerte gibt der Patient an, ob er die Zahlenreihen der Visustafeln bei der Sicht durch den Phoropter bei wechselnden Korrekturwerten besser oder schlechter erkennen kann [3].

2.5 Hornhauttopographie und -tomographie

Die Hornhauttopographie und -tomographie wurden mittels Pentacam® (Pentacam HR®, Oculus, Wetzlar) aufgezeichnet. Bei der Pentacam® handelt es sich um ein bildgebendes diagnostisches Verfahren zur topographischen Analyse des vorderen Augenabschnitts. Zur Pentacam gehört neben der Messeinheit ein Computer mit einer Auswertungssoftware. Die Messeinheit der Pentacam® besteht aus einer Kombination von Scheimpflugkamera und Spaltlampe, die zusammen um das Auge rotieren.

Diese Technik beruht darauf, dass die Spaltlampe eine dünne Schicht beleuchtet. Dieses Licht wird durch die nicht ganz transparenten Zellen gestreut und daraus entsteht ein Schnittbild des Vorderaugenabschnitts, welches von der seitlich angeordneten Scheimpflugkamera aufgenommen wird. Aufgrund der Ausrichtung im Scheimpflugsystem ist es möglich, ein komplett scharfes Bild in allen Tiefen des vorderen Augenabschnittes von der Hornhautoberfläche bis hin zur seiner Rückseite zu erzeugen [55]. Aus den im Kreis angeordneten 50 Schnittbildern wird nach Korrektur auf einen Bezugspunkt schließlich ein dreidimensionales Modell errechnet. Augenbewegungen werden mittels einer Pupillenkamera detektiert und in der Berechnung bis zu einem gewissen Ausmaß bereinigt. Die radiale Messweise der Pentacam® führt dazu, dass im Zentrum der Hornhaut, am Apex des Auges, mehr Messpunkte zur Verfügung stehen, sodass hier die Berechnungen besonders genau sind.

Für die Untersuchung sitzt der Patient vor der Kamera, schaut gerade in die Kamera und fixiert ein Fixationsziel. Der Untersucher muss nun die Kamera so justieren, dass die Pentacam® automatisch auslöst. Hierbei assistiert die Software dem Untersucher,

indem sie durch Pfeile am Computerbild kennzeichnet, wie die Kamera positioniert werden muss [55, 56]. In der vorliegenden Arbeit wurde lediglich die Hornhautdicke an der dünnsten Stelle ausgewertet.

2.6 Endothelzellmikroskopie

Die Endothelzellmikroskopie ist eine nicht invasive Untersuchung, welche dazu dient, die Zelldichte des Hornhautendothels zu bestimmen [3]. Zur Untersuchung wurde das Endothelzellmikroskop EM-3000® der Tomey GmbH aus Erlangen benutzt. Alle Messungen wurden im Zentrum der Hornhaut durchgeführt. Das Gerät hat eine automatische Zielerkennung und benötigt nur ein grobes Einstellen auf den Apex der Hornhaut. Die Messung erfolgt vollkommen automatisch, da der flexible Messkopf selbstständig auf das Endothel fokussiert. Es werden 15 Bilder des Hornhautendothels aufgenommen, von denen das beste Bild analysiert und die Zelldichte pro mm^2 errechnet wird. Dafür wird aus einem repräsentativen Bereich die Zellzahl gezählt. Das Gerät kann bis zu 300 Zellen in einem Bereich erkennen. Dieser Wert wird auf einen Quadratmillimeter des Hornhautendothels hochgerechnet [57].

2.7 Statistik

Die Statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics 22.0 (IBM, Armonk USA). Die Testung auf Normalverteilung wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test (KS-Test) oder anhand von Quantil-Quantil-Histogrammen vorgenommen. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ angenommen. Die Transplantüberlebensdauer wurde mit einem Kaplan-Meier-Diagramm berechnet. Korrelationen wurden durch Pearsons Korrelationskoeffizienten (bei vorliegender Normalverteilung) oder anhand von Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten (r) als nicht parametrisches Testverfahren ermittelt.

Die Verlaufsanalyse des Visus, der Pachymetrie und der Endothelzellzahl erfolgte mittels ANOVA mit Messwiederholung unter Bonferroni-Korrektur.

3 Ergebnisse

3.1 Transplantatüberleben

Im Untersuchungszeitraum von zwei Jahren hatten 9 der 200 Patienten 10 Transplantatversagen (10 von 245 Transplantaten). Dies entspricht 4,1 %, sodass die DMEK-Operation in den ersten zwei postoperativen Jahren ein Transplantatüberleben von 95,9 % aufwies. Die Transplantatversagen ereigneten sich im Mittel nach $5,5 \pm 7$ Monate postoperativ. Es ereigneten sich 7 der 10 Transplantatversagen innerhalb der ersten vier Monate nach der Operation (primäre Transplantatversagen). Ein sekundäres Transplantatversagen ereignete sich dreimal (nach 5,5 Monaten, 16 Monaten und 21 Monaten).

Nach DMEK kam es zu 8 Transplantatversagen bei 154 transplantierten Hornhäuten (5,2 %). Nach Triple-DMEK war die Quote mit zwei Transplantatversagen bei 91 transplantierten Hornhäuten (2,2 %) geringer. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass bei den 8 Transplantatversagen nach DMEK 2 Patienten phak waren. Diese beiden phaken DMEK Patienten erlitten ein primäres und ein sekundäres Transplantatversagen. Bei insgesamt nur 15 phaken Patienten, die eine DMEK erhielten, entspricht dies einer Transplantatversagensrate von 13,3 % und ist somit deutlich höher als nach DMEK am pseudophaken Auge oder nach Triple-DMEK.

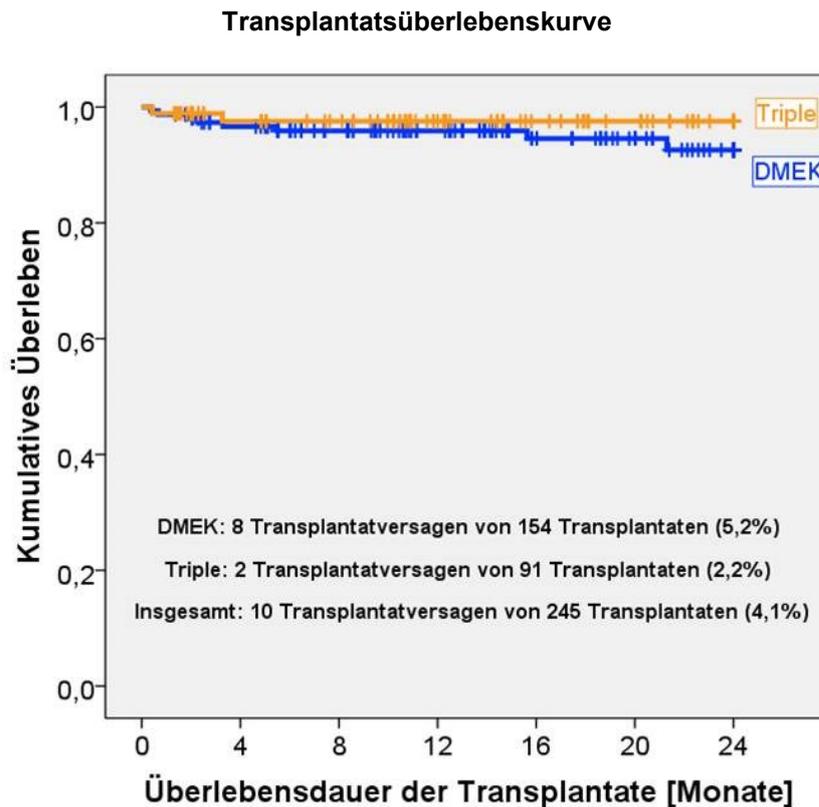


Abb. 5: Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigt das Transplantatüberleben getrennt nach DMEK (gelb) und Triple-DMEK (blau).

Der Kaplan-Meier-Plot (KMP) (Abb. 5) zeigt das kumulative Überleben der Transplantate in Abhängigkeit von Zeit in Monaten. Die Striche kennzeichnen die individuellen Nachbeobachtungszeiten der transplantierten Patienten. Aufgrund einer noch nicht lang genug zurückliegenden Transplantation konnten Patienten nur bis zu diesem Zeitpunkt untersucht werden. Folglich war die Anzahl der untersuchten Patienten in den ersten Monaten nach der Operation größer und die prozentuale Transplantatversagensquote geringer. Im Verlauf nach zwei Jahren wurden bisher weniger Patienten untersucht und dementsprechend war die Quote des Transplantatversagens höher. Das kumulative Transplantatüberleben bezieht sich immer auf die Gruppe, die zu dem Zeitpunkt noch nachuntersucht wurde. Die Abfälle in der Kurve im KMP zeigen ein Transplantatversagen an. Insgesamt zeigte sich eine Transplantatversagensquote von 4,1 %.

3.2 Visus

3.2.1 Visus Gesamtkollektiv

Zu Beginn der Untersuchungen wiesen 215 Augen einen bestkorrigierten Visus (BCVA) in logMAR von im Mittel $0,67 \pm 0,36$ auf. Nach der operativen Versorgung verbesserte sich der Visus stetig. Nur zwischen der 6-Monats- und 1-Jahres-Kontrolle erreichte die Visusverbesserung nicht das Signifikantsniveau, es zeigte sich jedoch auch hier tendenziell eine Visusverbesserung. Bei der ersten Verlaufskontrolle nach 6 Wochen an 173 Augen verbesserte sich der BCVA auf $0,26 \pm 0,26$ logMAR ($p < 0,001$). Nach 6 Monaten wurde eine weitere Verbesserung der Sehkraft der 151 Patientenaugen auf $0,16 \pm 0,18$ logMAR ($p = 0,042$). Im Langzeitverlauf nach einem Jahr wurde an 97 Augen ein BCVA von $0,13 \pm 0,14$ logMAR ($p = 0,663$) gemessen. Nach zwei Jahren waren noch 28 Augen in der Nachsorge deren BCVA im Mittel bei $0,10 \pm 0,14$ logMAR ($p = 0,034$) lag (Abb. 6).

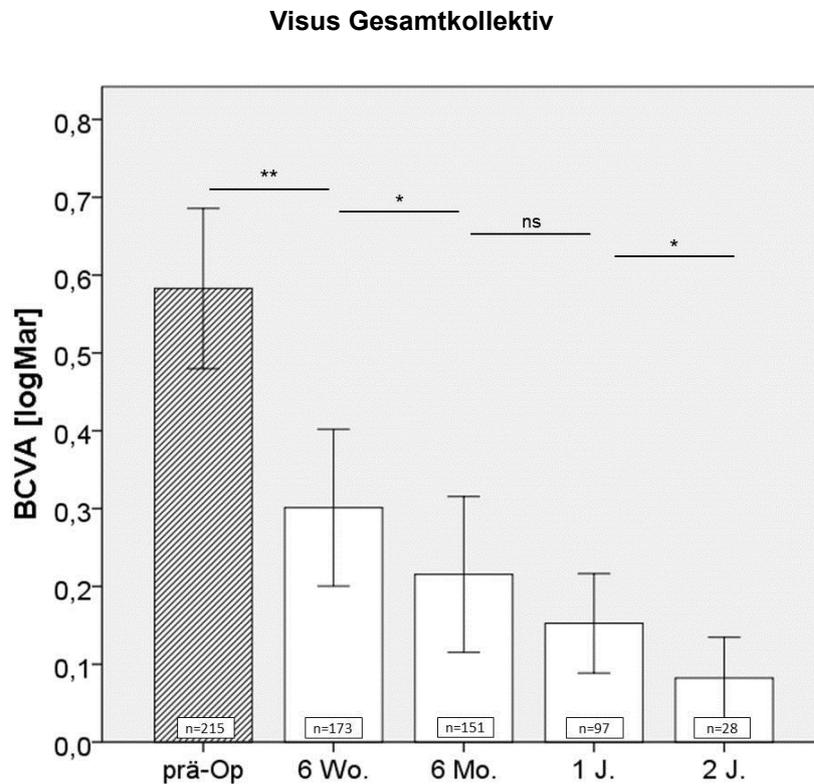


Abb. 6: Visusverlauf nach DMEK und Triple DMEK. Der bestkorrigierte Visus (BCVA in logMAR, y-Achse) stieg zu jedem Untersuchungszeitpunkt (x-Achse), außer im Vergleich 6 Monaten zu einem Jahr, signifikant an ($p < 0,001$; $p = 0,042$; $p = 0,663$; $p = 0,034$).

Der postoperative Visus verbesserte sich gegenüber dem präoperativen Visus zu jedem Zeitpunkt signifikant (immer $p < 0,001$).

3.2.2 Visus nach Descemet-Membran Endothel Keratoplastik

129 Augen, die mit DMEK versorgt wurden, wiesen präoperativ einen BCVA von $0,72 \pm 0,38$ logMAR auf. An allen Untersuchungszeitpunkten verbesserte sich der BCVA. Nach 6 Wochen wurden noch 107 Augen kontrolliert und der BCVA stieg auf $0,31 \pm 0,29$ logMAR an. In den 6-Monatskontrollen wiesen 90 Augen im Mittel einen BCVA von $0,20 \pm 0,20$ logMAR auf. Nach einem Jahr wurden 62 Augen mit einem BCVA von $0,16 \pm 0,16$ logMAR untersucht und in der 2-Jahreskontrolle noch 21 Augen, die einen BCVA von $0,09 \pm 0,13$ logMAR zeigten (Abb. 7).

Wie es auch für das Gesamtkollektiv beschrieben wurde, war der postoperative Visus gegenüber dem präoperativen Visus immer hoch signifikant besser (6 Wo.: $p = 0,003$; zu allen weiteren Zeitpunkten: $p < 0,001$). Eine signifikante Verbesserung des Visus im Vergleich zur Voruntersuchung zeigte sich nach 6 Wochen ($p = 0,003$) und in der 6-Monatskontrolle ($p = 0,023$). Das 6-Wochen-Ergebnis verbesserte sich nochmals signifikant bei der 1-Jahres- ($p = 0,007$) und 2-Jahreskontrolle ($p = 0,001$).

Visus Descemet-Membran Endothel Keratoplastik (DMEK)

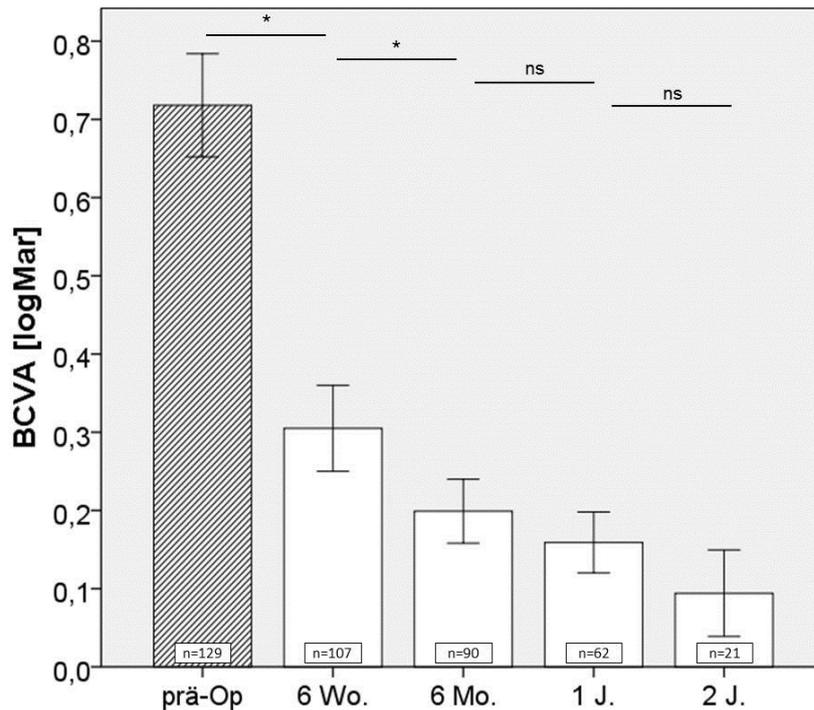


Abb. 7: Visusverlauf nach DMEK. Der bestkorrigierte Visus (BCVA in logMAR, y-Achse) stieg zu jedem Untersuchungszeitpunkt (x-Achse) an. Signifikante Visusverbesserungen zeigten sich im Vergleich zur Voruntersuchung bis 6 Monaten postoperativ ($p=0,003$; $p=0,023$)

3.2.3 Visus nach Triple-Descemet-Membran Endothel Keratoplastik

Mit der Triple-DMEK wurden 86 Augen mit einem präoperativen BCVA von $0,59 \pm 0,30$ logMAR operiert. Auch hier verbesserte sich der BCVA stetig bis zu einem Jahr postoperativ. Nach 6 Wochen zeigte sich bei 66 Augen ein BCVA von $0,18 \pm 0,17$ logMAR ($p < 0,001$ im Vergleich zum logMAR präoperativ) und in der 6-Monatskontrolle bei 60 Augen verbesserte sich der BCVA weiter auf $0,09 \pm 0,12$ logMAR ($p = 0,001$ im Vergleich zum logMAR nach 6 Wochen). Nach einem Jahr wurde bei 35 Augen eine BCVA von $0,07 \pm 0,09$ logMAR gemessen. Im Vergleich zum logMAR nach 6 Monaten gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 1,000$), jedoch ließ sich eine signifikante Verbesserung des logMAR zwischen der 6-Wochen- und 1-Jahreskontrolle erkennen ($p = 0,014$). Im 2-Jahresverlauf wurden bisher 7 Augen kontrolliert, die einen BCVA von $0,13 \pm 0,20$ logMAR zeigten (Abb. 8). Der präoperative Visus verbesserte sich zu jedem Untersuchungszeitpunkt (immer $p < 0,001$).

Visus Triple-Descemet-Membran Endothel Keratoplastik (Triple-DMEK)

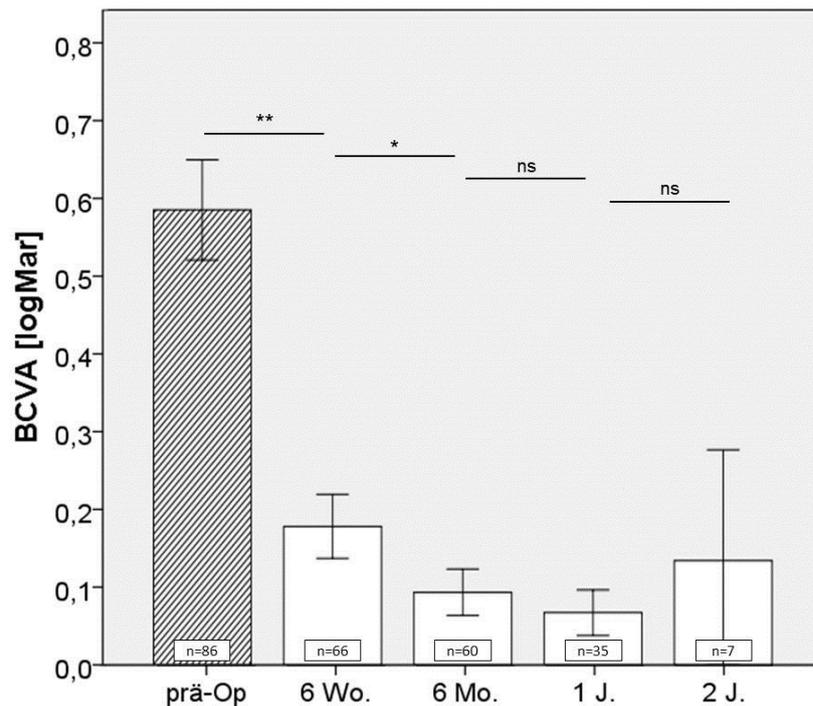


Abb. 8: Visusverlauf nach Triple-DMEK. Der bestkorrigierte Visus (BCVA in logMAR, y-Achse) stieg zu jedem Untersuchungszeitpunkt (x-Achse), außer nach zwei Jahren, an. Signifikante Visusverbesserungen im Vergleich zur Voruntersuchung zeigten sich nach 6 Wochen ($p < 0,001$) und nach 6 Monaten ($p = 0,001$).

3.2.4 Visusunterschied zwischen DMEK und Triple-DMEK

Die Triple-DMEK wies zu allen Untersuchungszeitpunkten bis zu einem Jahr einen signifikant besseren Visus als die DMEK (prä-Op: $p = 0,005$; 6 Wo.: $p = 0,001$; 6 Mo.: $p < 0,001$; 1 J.: $p < 0,001$; 2 J.: $p = 0,532$) auf.

3.2.5 Einflussfaktoren auf das Visusergebnis im Gesamtkollektiv

Ein schlechter präoperativer Visus korrelierte mit einem schlechteren Visus nach 6 Wochen ($r = 0,359$; $p < 0,001$), 6 Monaten ($r = 0,316$; $p < 0,001$) und einem Jahr ($r = 0,254$; $p = 0,012$). Nach zwei Jahren war der Zusammenhang nicht mehr nachweisbar ($r = 0,094$; $p = 0,634$).

Ein hohes Empfängeralter korrelierte zu allen Untersuchungszeitpunkten bis ein Jahr postoperativ mit einem schlechteren Visus ($r=0,317$; $r=0,357$; $r=0,306$; $r=0,379$; immer $p=0,001$). Nach zwei Jahren war dieser Zusammenhang nicht mehr nachweisbar ($r=0,174$; $p=0,376$).

Die Versorgung mittels Triple-DMEK korrelierte mit besseren Visusergebnissen zu allen Untersuchungszeitpunkten (präoperativ: $r=-0,184$ $p=0,007$; 6 Wo.: $r=-0,242$ $p=0,001$; 6 Mo.: $r=-0,294$ $p=0,001$; 1 J.: $r=-0,314$ $p=0,002$), außer nach zwei Jahren ($r=0,123$ $p=0,532$)

3.3 Hornhautpachymetrie

3.3.1 Pachymetrie der dünnsten Stelle im Gesamtkollektiv

Präoperativ betrug die Pachymetrie der Hornhaut, die an der dünnsten Stelle gemessen wurde, $620\pm 86\mu\text{m}$. Nach 6 Wochen sank die Pachymetrie signifikant auf $506\pm 49\mu\text{m}$ ab ($p<0,001$). Im Verlauf blieb diese Besserung mit einer konstanten Dicke der Hornhaut ohne signifikante Änderungen stabil und betrug nach 6 Monaten $499\pm 41\mu\text{m}$, nach einem Jahr $507\pm 39\mu\text{m}$ und nach zwei Jahren $513\pm 33\mu\text{m}$ ($p>0,005$). Die präoperative Pachymetrie korrelierte mit der postoperativen Pachymetrie zu allen Untersuchungszeitpunkten (6 Wochen $p<0,001$, nach 6 Monaten $p<0,001$, nach einem Jahr $p<0,001$ und nach zwei Jahren $p=0,006$).

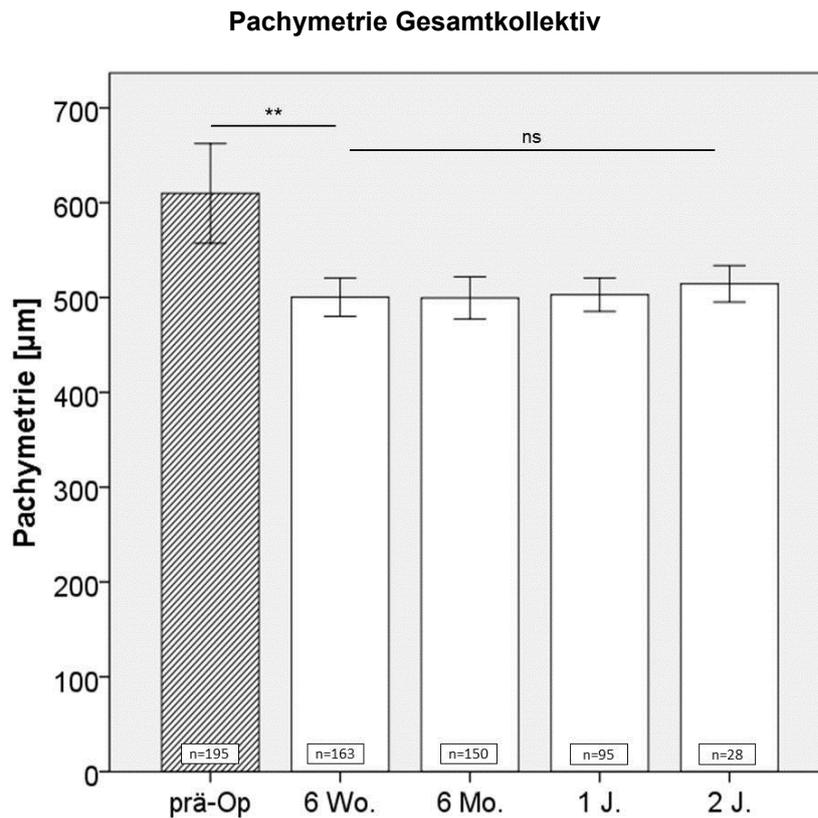


Abb. 9: Hornhautpachymetrie der dünnsten Stelle im Verlauf nach DMEK und Triple-DMEK. Die Pachymetrie (y-Achse) fiel zum Untersuchungszeitpunkt (x-Achse) nach 6 Wochen signifikant ab ($p < 0,001$), danach blieb die Hornhautdicke konstant ($p > 0,005$).

3.3.2 Pachymetrie der dünnsten Stelle bei der DEMK

Für die 120 präoperativ untersuchten Augen, die eine DMEK erhielten, ergab sich eine mittlere Pachymetrie von $622 \pm 102 \mu\text{m}$. 6 Wochen postoperativ verringerte sich die Hornhautdicke signifikant ($p < 0,001$) auf $499 \pm 50 \mu\text{m}$ und blieb im weiteren Verlauf konstant und betrug nach 6 Monaten $497 \pm 39 \mu\text{m}$, nach einem Jahr $507 \pm 40 \mu\text{m}$ und nach zwei Jahren $515 \pm 34 \mu\text{m}$.

Pachymetrie Descemet-Membran Endothel-Keratoplastik (DMEK)

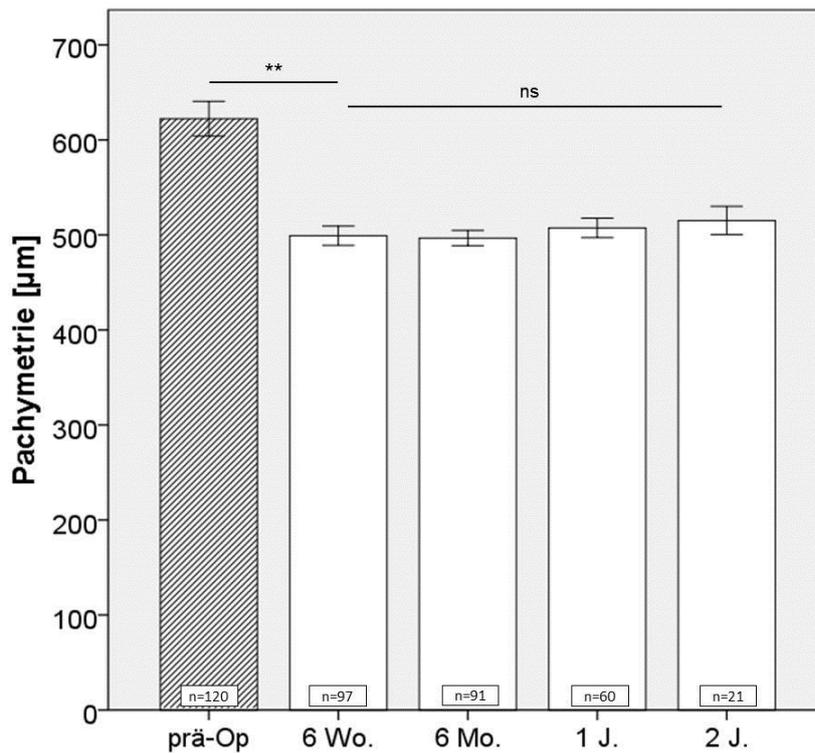


Abb. 10: Hornhautpachymetrie der dünnsten Stelle im Verlauf nach DMEK. Die Pachymetrie (y-Achse) fällt zum Untersuchungszeitpunkt (x-Achse) nach 6 Wochen signifikant ab ($p < 0,001$), danach bleibt die Hornhautdicke konstant ($p > 0,005$).

3.3.3 Pachymetrie der dünnsten Stelle bei der Triple-DMEK

Bei den 75 präoperativ untersuchten Augen, die eine Triple-DMEK Operation erhielten wurde eine präoperative Pachymetrie von $616 \pm 55 \mu\text{m}$ gemessen. Auch in diesem Fall ließ sich ein signifikanter postoperativer Abfall der Hornhautdicke auf $516 \pm 45 \mu\text{m}$ feststellen. Im weiteren Verlauf war die Pachymetrie ohne signifikante Unterschiede konstant und betrug nach 6 Monaten $503 \pm 43 \mu\text{m}$, nach einem Jahr $507 \pm 39 \mu\text{m}$ und nach zwei Jahren $508 \pm 31 \mu\text{m}$.

Pachymetrie Triple-Descemet-Membran Endothel-Keratoplastik (Triple-DMEK)

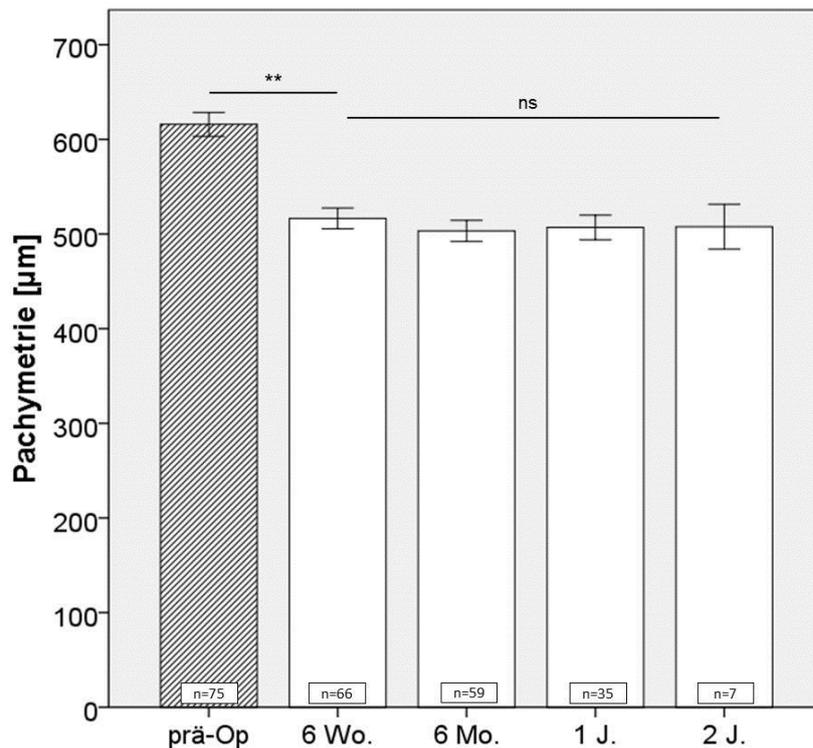


Abb. 11: Hornhautpachymetrie der dünnsten Stelle im Verlauf nach Triple-DMEK. Die Pachymetrie (y-Achse) fällt zum Untersuchungszeitpunkt (x-Achse) nach 6 Wochen signifikant ab ($p < 0,001$), danach bleibt die Hornhautdicke konstant ($p > 0,005$).

3.3.4 Unterschiede der Pachymetrie zwischen DMEK und Triple DMEK

Zwischen DMEK- und Triple-DMEK-Gruppe ließen sich in Bezug auf die Hornhautdicke nur geringfügige Unterschiede feststellen. Präoperativ war die Pachymetrie identisch $622 \pm 102 \mu\text{m}$ (DMEK) zu $616 \pm 55 \mu\text{m}$ (Triple-DMEK) ($p = 0,572$). Allerdings fiel auf, dass die Standardabweichung bei der DMEK-Gruppe fast doppelt so hoch war. Nach 6 Wochen war die Hornhaut nach Triple-DMEK mit $516 \mu\text{m}$ signifikant dicker als nach DMEK mit $499 \mu\text{m}$ ($p = 0,025$). Nach 6 Monaten, einem Jahr und nach zwei Jahren gab es keinen signifikanten Unterschied der Hornhautdicke (6 Mo.: $p = 3,28$; 1 J.: $p = 0,964$; 2 J.: $p = 0,617$).

3.3.5 Einfluss der Pachymetrie auf den Visus des Gesamtkollektivs

Eine hohe präoperative Pachymetrie korrelierte mit einem schlechteren präoperativen Visus ($r = 0,244$; $p = 0,001$). Darüber hinaus korrelierte eine größere präoperative

Hornhautdicke auch mit einem schlechteren Visus 6 Wochen postoperativ ($r=0,219$; $p=0,006$). Nach 6 Monaten war dieser Effekt jedoch nicht mehr nachweisbar ($r=-0,048$; $p=0,582$).

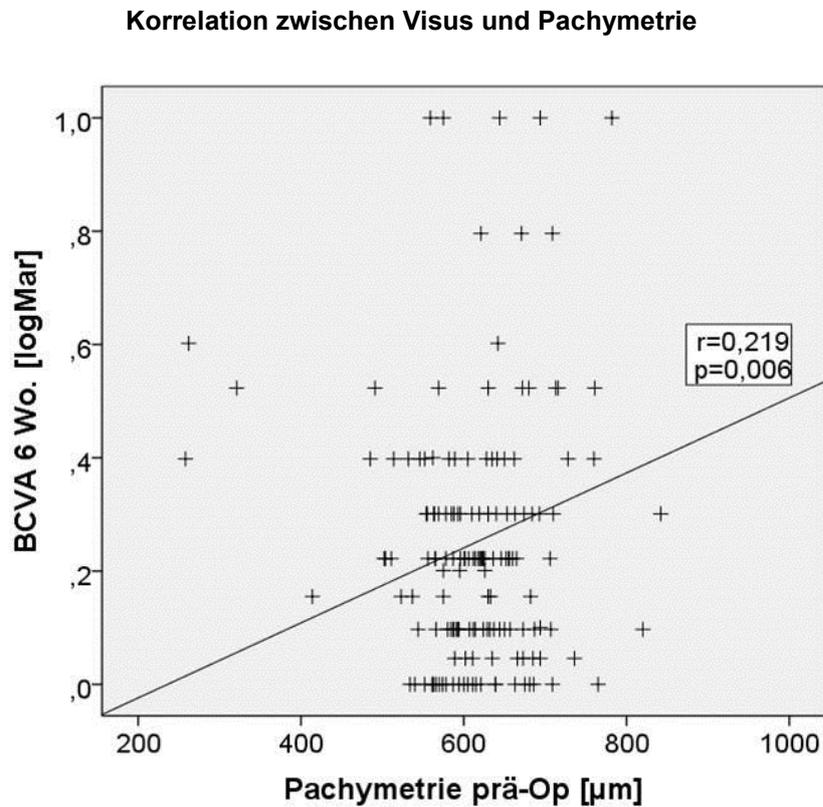


Abb. 12: Korrelation des Visus und der Hornhautdicke des Gesamtkollektivs. Ein schlechterer Visus nach 6 Wochen postoperativ (BCVA in logMAR, y-Achse) korreliert signifikant mit einer dickeren präoperativen Pachymetrie der Hornhaut (in μm , x-Achse; $r=0,219$; $p=0,006$)

Die postoperative Pachymetrie nach 6 Wochen, 6 Monaten und einem Jahre korreliert nicht mit dem Visus am selben Untersuchungszeitpunkt ($p=0,115$; $p=0,425$; $p=0,89$).

Eine Korrelation zwischen der Pachymetrie und der postoperativen EZZ lag zu keinem Untersuchungszeitpunkt vor ($p=0,684$; $p=0,592$; $p=0,541$). Jedoch korrelierte eine geringe präoperative EZZ mit einer höheren präoperativen Pachymetrie ($r=-0,188$; $p=0,024$).

3.4 Endothelzellzahl Gesamtkollektiv

Die Endothelzellzahl (EZZ) der Spenderhornhäute betrug 2501 ± 286 Zellen/ mm^2 . 6 Wochen nach der Implantation wurde beim Empfänger ein signifikanter Abfall der EZZ um 23,8 % auf 1906 ± 365 Zellen/ mm^2 festgestellt ($p < 0,001$). Im weiteren Verlauf bis zu den 6-Monatskontrollen zeigte sich eine fast konstant bleibende EZZ. Erst nach einem Jahr zeigte sich ein weiterer signifikanter EZZ-Abfall auf 1730 ± 395 Zellen/ mm^2 ($p < 0,001$) (Abb. 13).

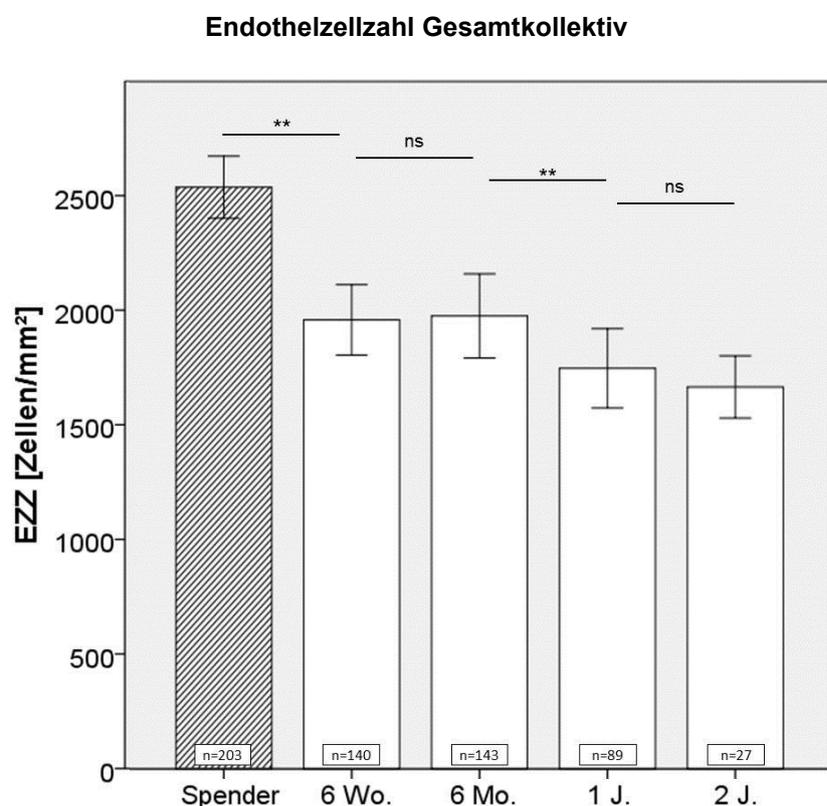


Abb. 13: Die Endothelzellzahl (EZZ) des Transplantats im Verlauf nach DMEK und Triple-DMEK. Die EZZ (y-Achse) fällt zum Untersuchungszeitpunkt (x-Achse) nach 6 Wochen signifikant ab ($p < 0,001$). Einen weiteren signifikanten Abfall der EZZ zeigt sich nach einem Jahr ($p < 0,001$).

Eine hohe EZZ des Spenders korrelierte nach 6 Monaten und einem Jahr auch mit einer höheren EZZ beim Empfänger ($r = 0,351$; $p < 0,001$ und $r = 0,334$; $p = 0,002$). Sowohl nach 6 Wochen als auch nach zwei Jahren postoperativ gab es keinen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,071$ und $p = 0,665$).

3.4.1 Endothelzellzahl Descemet-Membran Endothel Keratoplastik

Bei 122 Augen wurde vor der DMEK-Operation eine EZZ der Spenderhornhäute im Mittel von 2504 ± 279 Zellen/ mm^2 gemessen. In den Nachuntersuchungen konnte ein sukzessiver Abfall der EZZ beobachtet werden. Nach 6 Wochen fiel die EZZ signifikant auf 1866 ± 335 Zellen/ mm^2 ($p < 0,001$). In den 6-Monatskontrollen betrug die EZZ noch 1837 ± 340 Zellen/ mm^2 ($p = 1,000$). Nach einem Jahr zeigte sich erneut ein signifikanter Abfall der EZZ im Vergleich zur 6-Monatskontrolle auf 1688 ± 311 Zellen/ mm^2 ($p < 0,001$). Nach zwei Jahren betrug die durchschnittliche EZZ noch 1675 ± 378 Zellen/ mm^2 (Abb. 14).

Endothelzellzahl Descemet-Membran Endothel-Keratoplastik (DMEK)

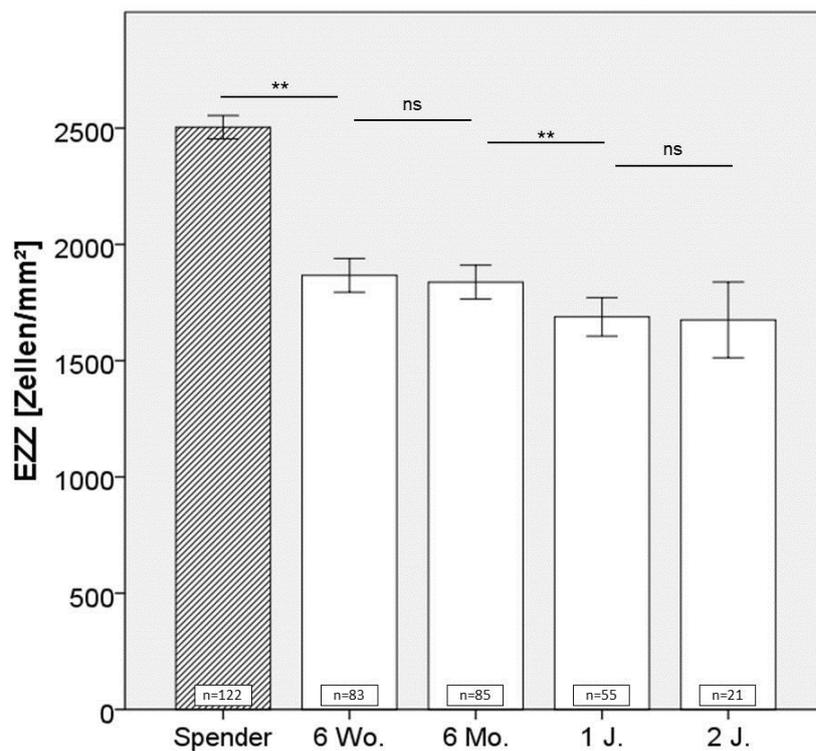


Abb. 14: Die Endothelzellzahl (EZZ) des Transplantats im Verlauf nach DMEK. Die EZZ (y-Achse) fiel zum Untersuchungszeitpunkt (x-Achse) nach 6 Wochen signifikant ab ($p < 0,001$). Einen weiteren signifikanten Abfall der EEZ gab es nach einem Jahr ($p < 0,001$).

3.4.2 Endothelzellzahl Triple-Descemet-Membran Endothel-Keratoplastik

Die EZZ der 81 Spenderhornhäute, die für die Triple-DMEK verwendet wurden, betrug 2496 ± 298 Zellen/ mm^2 . Nach 6 Wochen fiel die EZZ auf 1963 ± 402 Zellen/ mm^2 signifikant ab ($p < 0,001$).

Nach 6 Monaten betrug die EZZ noch 1891 ± 382 Zellen/ mm^2 und es war keine signifikante Veränderung im Vergleich zur 6-Wochenkontrolle zu erkennen ($p = 0,185$).

Nach einem Jahr hingegen fiel die EZZ wieder signifikant auf 1798 ± 499 Zellen/ mm^2 ab ($p = 0,046$). Im weiteren Verlauf nach zwei Jahren sank die EZZ (jedoch nicht signifikant) auf 1708 ± 335 Zellen/ mm^2 ($p = 0,961$) (Abb. 15).

Endothelzellzahl Triple-Descemet-Membran Endothel-Keratoplastik (Triple-DMEK)

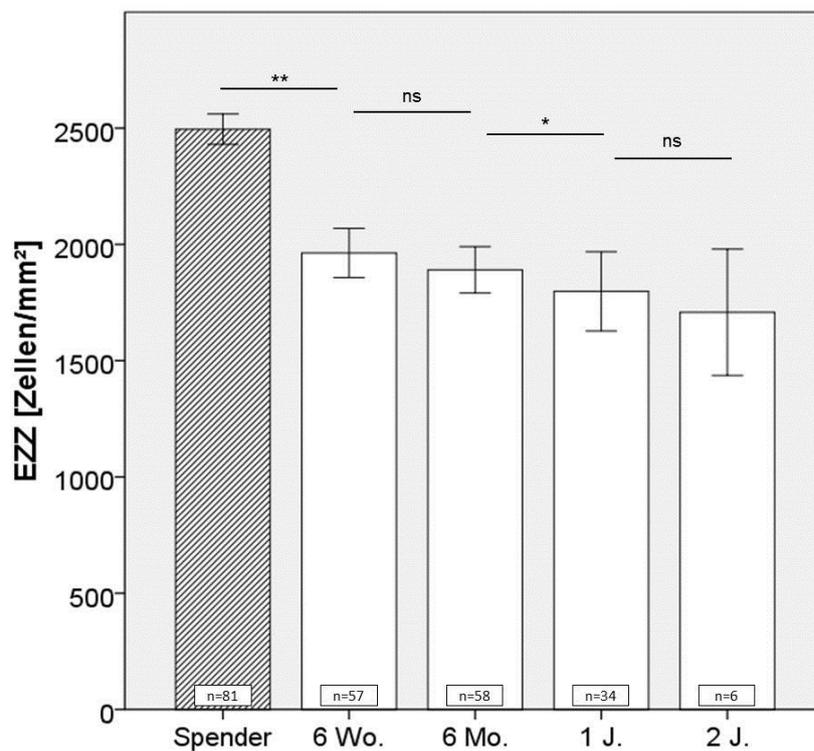


Abb. 15: Die Endothelzellzahl (EZZ) des Transplantats im Verlauf nach Triple-DMEK. Die EZZ (y-Achse) fiel zum Untersuchungszeitpunkt (x-Achse) nach 6 Wochen signifikant ab ($p < 0,001$). Einen weiteren signifikanten Abfall der EZZ gab es nach einem Jahr ($p = 0,046$).

3.4.3 Unterschiede der Endothelzellzahl zwischen DMEK und Triple DMEK

Die EZZ und der EZZ-Verlust wiesen zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen DMEK- und Triple-DMEK-Gruppe auf (Spender-EZZ: $p=0,836$; 6 Wo.: $p=0,126$; 6 Mo.: $p=0,389$; 1 J.: $p=0,256$; 2 J.: $p=0,848$).

3.4.4 Einfluss der Endothelzellzahl auf den Visus

Es konnte an keinem Untersuchungszeitpunkt eine Korrelation oder ein direkter Einfluss der Spenderhornhaut-EZZ auf das postoperative Visusergebnis gezeigt werden (6 Wo.: $r=-0,240$ $p=0,056$; 6 Mo.: $r=-0,020$ $p=0,879$; 1 J.: $r=-0,043$ $p=0,807$; 2 J.: $r=0,670$ $p=0,099$). Auch die EZZ an den jeweilig gemessenen Untersuchungszeitpunkten korrelierte nicht mit dem zugehörigen Visus, sodass in diesem Kollektiv kein direkter Einfluss der EZZ auf den Visus zu erkennen war (6 Wo.: $r=-0,056$ $p=0,686$; 6 Mo.: $r=-0,033$ $p=0,824$; 1 J.: $r=0,110$ $p=0,571$).

3.5 Erneute Luftendotamponaden („Rebubbling“) Gesamtkollektiv

Insgesamt erhielten 42 der 215 Augen ein Rebubbling. Das entsprach einer Quote von 19,5 %. Dabei reichte bei 32 Augen ein Rebubbling aus (14,9 %). Bei 10 Augen war ein zweites Rebubbling erforderlich (4,7 %) (Abb. 16).

Das erste Rebubbling wurde in einem Fall mit Sulfur-Hexafluoride-Gas (SF₆-Gas) und in allen anderen Fällen mit Luft durchgeführt (41 Augen). Das erste Rebubbling erfolgte im Durchschnitt 12 ± 9 Tage nach der Operation, wobei die schnellste Intervention direkt einen Tag postoperativ erfolgte. Der längste Abstand zwischen Rebubbling und Transplantation betrug 44 Tage.

Bei den 10 Augen, die ein zweites Mal eine Luftwiedereingabe erhielten, wurde in sieben Fällen ein zweites Mal Luft eingegeben und in drei Fällen SF₆-Gas. Das zweite Rebubbling erfolgte im Mittel nach 14 ± 6 Tagen. Die zeitliche Differenz zwischen dem ersten und zweiten Rebubbling betrug durchschnittlich acht Tage.

Rebubbling nach Descemet-Membran Endothel-Keratoplastik (DMEK) und Triple-DMEK

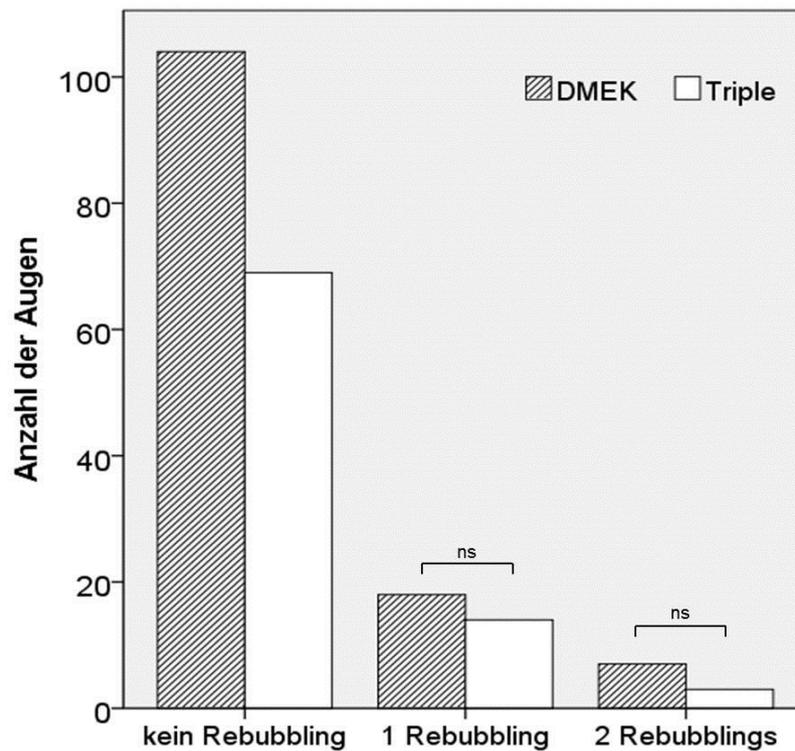


Abb. 16: Rebubblinghäufigkeit nach DMEK und Triple-DMEK. Die Anzahl der Augen (y-Achse), die kein Rebubbling benötigt, beträgt 173. Ein Rebubbling benötigten 32 Augen, 10 Augen zwei Rebubbings.

3.5.1 Unterschiede bezüglich der erneuten Luftendotamponade zwischen DMEK und Triple-DMEK

Nach DMEK wurden 25 der 129 Augen mit einem Rebubbling behandelt (19,4 %). Bei 18 Augen reichte eine einmalige Lufteingabe (14,0 %) und sieben Augen benötigten eine zweites Rebubbling (5,4 %). Das erste Rebubbling erfolgte durchschnittlich nach 13 ± 10 Tagen. In allen vier Fällen (ein Rebubbling und drei Re-Rebubbings) bei denen SF6-Gas zum Einsatz kam handelte es sich um DMEK-Augen.

17 der 86 Augen, die mit Triple-DMEK versorgt wurden, erhielten ein Rebubbling, dies entspricht 19,8 %. Bei 14 Augen reichte ein Rebubbling (16,3 %) und in drei Fällen wurden zwei Rebubbings benötigt (3,5 %). Das erste Rebubbling erfolgte im Durchschnitt nach 11 ± 8 Tagen. Nach Triple-DMEK erfolgte bei keinem Auge ein Rebubbling mit SF6-Gas.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Rebubblinghäufigkeit nach DMEK und Triple-DMEK ($p=0,833$). Jedoch wurde in vier Fällen nach DMEK ein Rebubbling mit SF6-Gas durchgeführt; nach Triple-DMEK kam SF6-Gas nicht zum Einsatz.

3.5.2 Einfluss von erneuten Luftendotamponaden auf die Endothelzellzahl und den Visus

In dieser Kohorte wirkte sich die Notwendigkeit eines oder mehrerer Rebubblings negativ auf die EZZ aus. Rebubblings senkten die EZZ nach 6 Wochen ($r=-0,281$; $p=0,001$), nach 6 Monaten ($r=-0,238$; $p=0,004$) und nach einem Jahr ($r=-0,249$) signifikant.

Jedoch ließ sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein Einfluss oder eine Korrelation zwischen der Rebubblinganzahl (keine, eins oder zwei) auf das postoperative Visusergebnis feststellen (6 Wo.: $r=0,006$ $p=0,934$; 6 Mo.: $r=-0,074$ $p=0,369$; 1 J.: $r=-0,078$ $p=0,451$; 2 J.: $r=0,148$ $p=0,453$).

4 Diskussion

4.1 Einfluss der Struktur des Patientenkollektivs auf das postoperative Ergebnis

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv war in Hinsicht auf das Geschlechterverhältnis (112 weiblich, 59 männlich), den Altersdurchschnitt (70 ± 9 Jahre), die Pseudophakierate bei DMEK-Patienten (88 %), das Indikationsspektrum (183 FED, 26 PBK, 4 Re-DEMKs, 2 andere) und deren Häufigkeit typisch für DMEK oder Triple-DMEK-Operationen. Die Operation wurde meist erst im fortgeschrittenen Alter notwendig. Es waren mehr Frauen als Männer betroffen. Ein großer Teil der DMEK-Patienten (88 %) war bereits pseudophak und die häufigste Indikation war die FED, gefolgt von der PBK oder der Re-Operation [12, 58, 59].

Der Anteil der PBK-bedingten Operationen variiert in verschiedenen Studien erheblich von 0 bis 31,8 % (Ham et al.: 0 %; Price et al.: 1,7 %; Rodríguez-Calvo-de-Mora et al.: 6,4 %, Monnereau et al.: 31,8 %) [58, 60-62]. Diese heterogene Studienlage gilt es zu berücksichtigen, denn Baydoun et. al. (2015) zeigten, dass Patienten, die an PBK litten, zu meist stromale Narben aufwiesen und daher ein schlechterer Ausgangsvisus hatten. Daher erzielten diese Patienten auch ein schlechteres postoperatives Ergebnis [63].

In der vorgestellten Kohorte war der Anteil an PBK bedingten Operationen mit 12 % relativ hoch. In anderen Studien war der Anteil an PBK als Operationsindikation deutlich niedriger [60-62]. Nur Monnereau et al. wiesen einen noch höheren Anteil (31,8 %) auf [58].

Ein weiteres wichtiges Merkmal von Patientenkollektiven ist das Patientenalter, da ein höheres Patientenalter einen negativen Einfluss auf das postoperative Ergebnis hat [63]. Dieses Patientenkollektiv war mit einem Alter von durchschnittlich 70 ± 9 Jahren jedoch sehr gut mit anderen Kollektiven großer Studien vergleichbar (Monnereau et al.: 70 ± 11 ; Rodríguez-Calvo-de-Mora et al.: 68 ± 12) [58, 62].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Operationsindikation - FED versus PBK – ein unterschiedliches postoperatives Visusergebnis erklären kann und bei der Visusbewertung berücksichtigt werden sollte.

4.1.1 Unterschiede im Patientenkollektiv zwischen DMEK und Triple-DMEK

Die Patienten der DMEK-Kohorte unterschieden sich in einigen Aspekten signifikant von den Triple-DMEK-Patienten. DMEK-Patienten waren mit durchschnittlich 72 ± 9 Jahren signifikant älter (Triple-DMEK: 66 ± 8 Jahre, $p < 0,001$). Außerdem unterschieden sich die beiden Gruppen (DMEK und Triple-DMEK-Patienten) im Indikationsspektrum. Nur unter den DMEK-Patienten fanden sich die schwierigeren Indikationen PBK oder Re-Operationen. Bei der Operationsindikation der Triple-DMEK-Patienten handelte es sich bei allen bis auf einen Patienten um eine FED. Daraus ergaben sich signifikante Unterschiede im DMEK- versus Triple-DMEK-Kollektiv bezüglich der Indikation (FED: 76 % zu 99 %, PBK: 20 % zu 0 %) und der Rate an Re-Operationen (3 % zu 0 %). Diese müssen als Gründe für ein besseres Visusergebnis und die geringere Transplantatversagensrate nach Triple-DMEK diskutiert werden.

Auch in anderen Arbeiten fanden sich ähnlich heterogene Patientenkollektive. Bei Chaurasia et al. (2014) wiesen die DMEK-Patienten ein Durchschnittsalter von 70 Jahren auf und die Triple-DMEK-Patienten ein signifikant niedrigeres Alter von 64 Jahren. Die Triple-DMEK hatte 99 % FED als Indikation, bei der DMEK waren es nur 85 % FED und 12 % Re-operationen [64]. Somit war das hier untersuchte Kollektiv vergleichbar mit den in anderen Arbeiten untersuchten Kollektiven. Auch wenn man nur das Triple-DMEK-Kollektiv allein mit anderen Arbeiten vergleicht, die ebenfalls ein reines Triple-DMEK-Patientengut untersuchten wie Laaser et. al. (2012), zeigen sich große Ähnlichkeiten zu dem vorliegenden Kollektiv. Dort litten 98 % der Patienten an FED und das Durchschnittsalter betrug 66 ± 12 Jahre [65]. Ein signifikanter Unterschied im Geschlechterverhältnis wurde in dem hier vorgestellten Kollektiv nicht festgestellt (DMEK: 27,9 % Männer, Triple-DMEK: 33,3 % Männer).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Heterogenität des Patientenkollektivs mit anderen Arbeiten vergleichbar ist. Es zeigt sich, dass die Triple-DMEK-Patienten jünger sind und fast ausschließlich aufgrund einer FED operiert werden. Dies muss bei der Auswertung berücksichtigt werden.

4.2 Transplantatüberleben

In der Literatur wird ein Transplantatversagen nach DMEK mit 0-7 % im Verlauf nach einem Jahr beschrieben [44, 50, 58, 66]. In einer kleinen Studie von Reid et al. (2015) an 16 Augen im 1-Jahresverlauf wurde sogar eine Transplantatversagensrate von 12,5 % beschrieben [67]. In einer großen Multicenterstudie von Monnereau et. al. (2014) wurde bei 431 Patienten in 16 Fällen ein allogenes Transplantatversagen (3,7 %), in 10 Fällen ein primäres Transplantatversagen (2,3 %) und in 27 Fällen ein sekundäres Transplantatversagen (6,3 %) festgestellt [58]. Guerra et al. (2011) hingegen beobachteten gehäuft ein primäres (8 %) und nur in 0,7 % ein sekundäres Transplantatversagen [68].

In der Multicenterstudie von Oellerich et al. (2017) an 2485 Augen zeigte sich schon nach 6 Monaten bei 7,0 % ein primäres Transplantatversagen und in 3,4 % ein sekundäres Transplantatversagen. Diese wird definiert als Hornhautdekomensation nach dem Aufklaren des Transplantates aufgrund einer Endothelinsuffizienz [50].

In dieser Kohorte kam es insgesamt zu 10 Transplantatversagen bei 245 operierten Augen, sodass die Quote von 4,1 % den Ergebnissen anderer Studien ähnelt. Ein primäres Transplantatversagen wurde in 7 Fällen beobachtet (2,9 %). Zu einem sekundären Transplantatversagen kam es in 3 Fällen (1,2 %).

Postoperative Komplikationen nach Keratoplastiken können sehr vielfältig sein und reichen von häufigeren Ereignissen wie (passageren) Epithel- und Stromaödemen, Endothelinsuffizienz, Immunreaktionen bis hin zu Infektionen (z. B. Herpeskeratitis) oder zum Transplantatversagen [69]. Oellerich et al. (2017) zeigten auch, dass nach phaker DMEK noch eine weitere Komplikation beachtet werden muss. Innerhalb von 6 Monaten entwickelten unter den 565 phaken DMEK 40 einen Katarakt (7,1%).

Im Vergleich zur herkömmlichen PK zeigten die endotheliale Keratoplastiken eine niedrigere Rate an Immunreaktionen [70], wobei die DMEK die geringste Rate aufwies [43]. Spaniol et. al. (2015) beschrieben nur in 0,8 % eine Immunreaktion [69]. In dieser Kohorte kam es in keinem Fall zu einer Immunreaktion und einer insgesamt niedrigen Rate an Transplantatversagen (4,1 %). Auch in anderen Studien, wie beispielsweise von Maier et al. (2015) mit keinem einzigen Transplantatversagen nach

einem Jahr [44] oder von Rodríguez-Calvo-de-Mora et al. (2015) mit einer Transplantatversagensrate von 2,2 % nach 6 Monaten [62], zeigte sich eine ähnlich niedrige Rate an Immunreaktionen und Transplantatversagen. Jedoch vermuteten Monnereau et al. (2014), dass diese Rate zu niedrig angesetzt wurde, da die Immunreaktion nach DMEK langsam einsetzt und klinisch eher inapparent verläuft, sich auf diese Art und Weise von der Immunreaktion nach DASEK und PK unterscheidet und somit eventuell unentdeckt bleibt [66].

4.2.1 Unterschiede im Transplantatüberleben zwischen DMEK und Triple-DMEK

Der beobachtete Unterschied der Transplantatversagensrate zwischen DMEK (5,1 %) und Triple-DMEK (2,2 %) scheint aufgrund der Operationstechnik zunächst verwunderlich, da sich bei dem komplexeren Eingriff eine geringere Rate an Transplantatversagen ereignete. Jedoch wurden alle Patienten mit PBK nur mittels DMEK operiert. Bei der PBK handelt es sich im Vergleich um die schwerwiegendere Erkrankung mit großflächigeren Endothelschäden. Die FED weist eher kleinere und zentrale Endothelschäden auf, sodass die präoperativ schwierigen Fälle mit PBK (verstärktes Stromaödem, korneale Vernarbung) einer DMEK zugeführt wurden. Dies könnte ein Grund für die höhere Rate Transplantatversagens bei DMEK sein.

Des Weiteren schien es einen Unterschied zwischen der Transplantatversagensrate nach phaker DMEK (2 Fälle 13,3 %) und DMEK (5,1 %) bzw. Triple-DMEK (2,2 %) zu geben.

Oellerich et al. (2017) beschrieben keinen Zusammenhang zwischen dem Linsenstatus (phak vs. pseudophak) und den postoperativen Komplikationen. Sie stellten auch keinen Einfluss des Linsenstatus auf den BCVA, die Transplantatablösungsrate oder den Endothelzellverlust fest. Allerdings wurden all diese Parameter nur bis 6 Monate postoperativ untersucht [50]. Bei den zwei Fällen des Transplantatversagens nach phaker DMEK in dieser Kohorte handelt es sich um ein primäres und ein sekundäres Transplantatversagen. Das sekundäre Transplantatversagen ereignete sich fast 2 Jahre postoperativ und wäre somit in Studien, die nur einen Zeitraum von 6 Monate postoperativ untersuchen gar nicht erfasst worden. In diesem Fall wäre die Transplantatversagensrate nach 6 Monaten unter den phaken DMEK auch nur 6,7 % und

vergleichbar mit der Rate nach DMEK (5,1 %) in dieser Kohorte. In Oellerich et al. (2017) benötigten sogar 13,8 % der Augen eine Reoperation [50].

Allerdings waren die hier untersuchten Fallzahlen (15 phake DMEK) klein, sodass eine abschließende Einschätzung erst nach Untersuchungen an einer größeren Zahl von Patienten mit längerer Verlaufsbeobachtung getroffen werden kann.

4.3 Visus

Die DMEK ist eine suffiziente Operationsmethode zur Visusverbesserung [50, 58, 62], die der KP und der DSAEK aufgrund eines schnelleren und höheren Visusgewinnes überlegen ist [71-74].

In der vorgestellten Kohorte wurde bei 215 Augen präoperativ ein BCVA von im Mittel $0,67 \pm 0,36$ logMAR gemessen. Postoperativ verbesserte sich der BCVA stetig. Nach 6 Wochen betrug der BCVA $0,26 \pm 0,26$ logMAR, nach 6 Monaten $0,16 \pm 0,18$ logMAR, nach einem Jahr $0,13 \pm 0,14$ logMAR und nach zwei Jahren $0,10 \pm 0,14$ logMAR. Dieses Ergebnis ist deckungsgleich mit Studien von unter anderem Monnereau et al. (2014), Rodríguez-Calvo-de-Mora et al. (2015) [58, 62] und vielen weiteren [52, 59, 64, 68, 69]. Allerdings konnte in dieser Kohorte auch im Langzeitverlauf nach zwei Jahren noch eine signifikante Visusverbesserung im Vergleich zur 1-Jahreskontrolle beobachtet werden.

Der Vergleich unterschiedlicher Studien ist schwierig, da viele Studien durch Co-Morbiditäten visuslimitierte Augen ausschlossen. In Untersuchungen von Ham et al. (2009) wurden beispielsweise nur Augen mit FED eingeschlossen [60]. Bei der von Rodríguez-Calvo-de-Mora et al. (2015) untersuchten Kohorte wurden 16,4 % der transplantierten Augen ausgeschlossen und die Augen mit einem niedrigen Visuspotenzial getrennt analysiert [62]. Hamzaoglu et al. (2015) werteten nur Augen ohne jegliche visusbeeinflussende Faktoren aus, sodass der präoperative Visus von 70 Augen bei $0,27 \pm 0,11$ logMAR lag [74]. In der präsentierten Kohorte wurden nur 30 von 245 Augen ausgeschlossen. Dabei handelte es sich um 10 Augen mit einem Transplantatversagen und 20 Augen mit besonders schweren visuslimitierenden Begleiterkrankungen (Netzhauterkrankungen, Amblyopie), die schon präoperativ eine voll-

ständige Visusrehabilitation unmöglich machten. Wie Heinzelmann et al. (2016) und auch Oellerich et al. (2017) beschrieben haben, zeigten Augen mit PBK ein schlechteres postoperatives Visusergebnis [50, 73]. Dementsprechend hatte der hohe Anteil an Augen mit PBK in der vorliegenden Studie einen negativen Einfluss auf das Visusergebnis. Studien, die ausschließlich Augen einschlossen, die an FED litten, erzielten bessere Ergebnisse [60, 73]. Aufgrund der genannten Einflussfaktoren zeigten sich Unterschiede zu den Visusergebnissen anderer Kohorten. Hamzaoglu et al. (2015) erreichten an 70 Augen ohne Visuslimitationen (37 Triple-DMEK und 33 DMEK) bei einem präoperativen BCVA von $0,27 \pm 0,11$ logMAR bereits nach 6 Monaten einen BCVA von $0,11 \pm 0,13$ logMAR [74]. In dieser Kohorte betrug der präoperative BCVA jedoch $0,67 \pm 0,36$ logMAR. Der BCVA nach zwei Jahren ($0,10 \pm 0,14$ logMAR) war interessanterweise vergleichbar mit den 6-Monatsergebnissen von Hamzaoglu et al.. Dies unterstützt die Hypothese, dass es auch langfristig zu weiteren Visusanstiegen nach lamelläarer Keratoplastik kommen kann und das Endergebnis nicht schon nach 6 Monaten erreicht ist.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das hier untersuchte Kollektiv eine hoch signifikante Verbesserung des BCVA erreichte, wenn auch im Mittel nicht so schnell wie in anderen Studien (Hamzaoglu et al. oder Chaurasia et al.). Obwohl der präoperative BCVA in der hier untersuchten Kohorte deutlich schlechter war als bei Hamzaoglu et al. oder Chaurasia et al., war das Langzeitergebnis nach zwei Jahren trotzdem vergleichbar gut [64, 74].

4.3.1 Unterschiede im Visus zwischen DMEK und Triple-DMEK

Signifikante Unterschiede ließen sich zwischen Triple-DMEK und DMEK in Hinblick auf die Visusrehabilitation feststellen. Der präoperative BCVA der Triple-DMEK-Patienten verbesserte sich von $0,59 \pm 0,30$ auf $0,18 \pm 0,17$ logMAR nach 6 Wochen. Im weiteren Verlauf erreichte der BCVA $0,09 \pm 0,12$ logMAR (6 Monate) und $0,07 \pm 0,09$ logMAR (ein Jahr). Im DMEK-Kollektiv betrug der präoperative BCVA $0,72 \pm 0,38$ logMAR und verbesserte sich auf $0,31 \pm 0,29$ logMAR nach 6 Wochen, auf $0,20 \pm 0,20$ logMAR nach 6 Monaten und auf $0,16 \pm 0,16$ logMAR nach einem Jahr. Somit hat die Triple-DMEK Kohorte an allen postoperativen Untersuchungszeitpunkten einen besseren Visus als die DMEK Kohorte.

Diese Unterschiede sind auf mehrere Gründe zurückzuführen. Der Ausgangsvisus war bei den Triple-DMEK-Patienten deutlich besser als bei den DMEK-Patienten. Des Weiteren war die Indikation zur Triple-DMEK in 99 % der Fälle die FED; es lag nur einmal eine andere Indikation (eine Reoperation) vor. Folglich hatten Triple-DMEK-Patienten präoperativ eher einen weniger schwerwiegenden Hornhautbefund. Ein anderer Aspekt, der eine Rolle in der besseren Visusrehabilitation gespielt haben könnte, war das signifikant niedrigere Alter der Triple-DMEK-Patienten gegenüber den DMEK-Patienten.

Oellerich et al. (2017) bestätigten, dass sowohl die Indikation (PBK vs. FED) einen Einfluss auf den BCVA hat, wie auch das Patientenalter. Ältere Patienten erzielen postoperativ einen schlechteren Visus und erleiden eher Transplantatablösungen [50]. Somit scheint nicht die Triple-DMEK-Operation der ausschlaggebende Faktor für das bessere postoperative Visusergebnis zu sein, sondern viel mehr das jüngere Patientenalter und die Indikation (FED). Allerdings beobachteten Oellerich et al. (2017) keinen direkten Einfluss der Operationsmethode (Triple-DMEK vs. DMEK) auf den BCVA [50].

Laaser et al. (2012) berichten an 61 Triple-DMEK Patienten sehr ähnliche BCVA (präoperativ $0,6 \pm 0,23$ logMAR, nach einem Monat postoperativ $0,31 \pm 0,18$ logMAR und nach 6 Monaten postoperativ $0,19 \pm 0,22$ logMAR), wie sie auch in dieser Studie bei den Triple-DMEK Patienten beobachtet wurden. Sie kamen allerdings zu dem Schluss, dass sich diese Ergebnisse nicht von den Visusergebnissen nach DMEK aus anderen Studien unterscheiden [65].

Chaurasia et al. (2014) fanden in einem direkten Vergleich zwischen 243 DMEK und 181 Triple-DMEK zu jedem Zeitpunkt einen signifikant besseren BCVA bei den Triple-DMEK-Patienten. In dieser Studie war jedoch der präoperative BCVA im Mittel auffällig besser als im vorliegenden Kollektiv, was am ehesten dadurch begründet ist, dass Patienten mit einem durchschnittlich besseren Ausgangsvisus eingeschlossen wurden. Präoperativ dokumentierte er einen BCVA von 0,30 logMAR, nach einem Monat betrug der BCVA 0,10 logMAR und nach einem Jahr 0,0 logMAR [64].

Somit lässt sich festhalten, dass die Triple-DMEK mindestens ein gleichwertiges Verfahren zur Visusrehabilitation im Vergleich zur DMEK darstellt. Ob es nach Triple-

DMEK sogar zu einem langfristig größeren Visusgewinn kommt, ließe sich nur nach einem Vergleich der beiden Gruppen, Triple-DMEK und DMEK mit homogenen Patientenkollektiven (Alter, Operationsindikation) feststellen [64, 65]. Das hier untersuchte Kollektiv lässt vermuten, dass die Gründe für das bessere Visusergebnis nach Triple-DMEK nicht in der Operation selbst liegen, sondern in den Unterschieden der DMEK und Triple-DMEK-Patienten wie Alter und Operationsindikation.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass DMEK und Triple-DMEK gute Verfahren zur Visusrehabilitation bei Endothelerkrankungen darstellen [50, 58, 64, 65].

4.4 Hornhautpachymetrie

Die postoperative Hornhautdickenabnahme ist auf zwei Faktoren zurückzuführen, zum einen auf das Entquellen des Stromaödems der Hornhaut, durch die wiederhergestellte Pumpfunktion des Endothels und zum anderen auf die Implantation eines dünneren Spendermaterials als die pathologisch veränderte, verdickte und irreguläre Descemet-Membran des Empfängers.

In dieser Kohorte wurde eine signifikante Pachymetrieabnahme von $620 \pm 86 \mu\text{m}$ präoperativ auf $506 \pm 49 \mu\text{m}$ nach 6 Wochen postoperativ festgestellt. Im Verlauf veränderte sich die Pachymetrie nicht mehr signifikant (nur um wenige μm), sodass bereits nach 6 Wochen davon ausgegangen werden konnte, dass die Hornhaut vollständig entquollen ist. Rodríguez-Calvo-de-Mora et. al. (2015) zeigten an 500 Augen eine vergleichbare postoperative Abnahme. Bei ihnen war die absolute Pachymetrie allerdings etwas höher mit präoperativ $667 \mu\text{m}$ und postoperativ nach 6 Monaten $525 \mu\text{m}$ [62].

4.4.1 Unterschiede in der Pachymetrie zwischen DMEK und Triple-DMEK

In diesem Kollektiv konnte präoperativ kein Unterschied in der Pachymetrie zwischen DMEK- und Triple-DMEK-Kollektiv gemessen werden. In der postoperativen Entwicklung der Pachymetrie zeigte sich in der 6-Wochenkontrolle nach Triple-DMEK eine leicht dickere Hornhaut als in der DMEK-Gruppe (516 vs. $499 \mu\text{m}$). Im weiteren Verlauf konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

Aufgrund des alleinigen Auftretens von PBK-Fällen (mit größeren Stromaödemen) in der DMEK-Gruppe hätte man vielleicht auch eine höhere Pachymetrie in dieser Gruppe erwarten können. Dies scheint allerdings nicht gravierend genug zu sein, um einen signifikanten Unterschied in der Pachymetrie auszumachen.

Die höhere Pachymetrie nach 6 Wochen bei Triple-DMEK lässt sich eventuell mit dem größeren Eingriff und der daraus resultierenden größeren Beeinträchtigung erklären. Dies steht allerdings im Widerspruch zur besseren Visusrehabilitation nach Triple-DMEK. Alles in allem darf man die marginalen Unterschiede nicht überschätzen. Allerdings ist die Studienlage hierzu nicht ausreichend.

4.4.2 Einfluss der Pachymetrie auf den Visus

In der vorliegenden Studie wurde beobachtet, dass eine hohe präoperative Pachymetrie mit einem reduzierten frühpostoperativen Visusgewinn korrelierte. Folglich könnte eine präoperativ entquellende Therapie einen positiven Einfluss auf das frühpostoperative Visusergebnis haben. Peraza-Nieves et al. (2017) zeigten an 500 Augen ebenfalls, dass eine hohe präoperative Pachymetrie ein negativer Prädiktor für die frühe Visusrehabilitation ist. Darüber hinaus konnten sie diesen Zusammenhang auch bis zwei Jahre postoperativ feststellen [75]. Somit fügen sich diese Ergebnisse gut in die Studienlage ein. Bei allerdings kleiner Fallzahl ist in dieser Kohorte der Effekt nur bis 6 Wochen postoperativ nachweisbar. Um jedoch den genauen Einfluss der präoperativen Pachymetrie und eine mögliche Beeinflussbarkeit durch eine entquellende Therapie abschätzen zu können, werden weitere Studien benötigt.

In dieser Kohorte zeigte sich keine Korrelation zwischen dem postoperativen Visus und der postoperative Pachymetrie. Auch Peraza-Nieves et al. (2017) konnten in ihrer Studie keinen direkten Einfluss der postoperativen Pachymetrie auf den postoperativen Visus zum gleichen Untersuchungszeitpunkt feststellen [75].

4.5 Endothelzellzahl

Der postoperative EZZ-Verlust wird in Studien unterschiedlich beziffert und variiert zwischen 27 und 40 % nach drei Monaten. Nach 6 Monaten verändert sich der EZZ-

Verlust kaum und reicht ebenfalls von 27-40 % [45, 59, 61, 68, 76, 77].

In Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen wird der EZZ-Verlust nach einem Jahr mit 19-38 % angegeben [45, 68, 76, 78]. Feng et.al. (2014) beschrieben einen EZZ-Verlust von 27 % nach einem Jahr in 548 Augen und von 28 % nach zwei Jahren in 254 Augen. Im Verlauf nach 5 Jahren betrug der EZZ-Verlust im Mittel 38 % bei 28 untersuchten Augen [45]. In einer Studie von Baydoun et.al. (2012) wurde ein höherer EZZ-Verlust beobachtet. Nach 6 Monaten betrug dieser schon 35 % (254 Augen), 38 % nach einem Jahr (234 Augen), 43 % nach zwei Jahren (130 Augen) und 55 % nach 5 Jahren [76].

In der untersuchten Kohorte zeigte sich nach 6 Wochen und 6 Monaten ein EZZ-Verlust von 23,8 % beziehungsweise 25,7 %. Dieser fiel somit niedriger aus als in der Mehrzahl der oben beschriebenen Studien. Im Langzeitverlauf nach einem Jahr betrug der EZZ-Verlust 30,8 % und nach zwei Jahren 32,7 %. Daraus ergaben sich ähnliche Ergebnisse wie von Feng et. al. (2014) beschrieben, jedoch ein deutlich geringerer EZZ-Verlust als von Baydoun et. al. (2012) angeführt.

Die großen Unterschiede innerhalb des EZZ-Verlusts können in der Präparations- und Operationstechnik, sowie bei inhomogenen Patientenkohorten mit Unterschieden in Indikation und Alter begründet sein. Satué et al. (2015) beschrieben jedoch an 450 Augen, dass die Operationslernkurve nicht den Endothelzellverlust beeinflusst [59]. Ein weiterer möglicher Einflussfaktor ist die Transplantatauswahl. Hier gibt es bisher keine einheitlichen Vorgaben (Spenderalter, Mindest-EZZ etc.). Bisher gibt es keine ausreichenden Daten, ob besonders gute Transplantate (hohe präoperative EZZ) sich im postoperativen EZZ-Verlust von weniger guten Transplantaten (geringe präoperative EZZ) unterscheiden. Gorovoy et.al (2014) haben mit einer im Mittel sehr hohen präoperativen EZZ (2740 ± 210 Zellen/ mm^2) einen nur sehr geringen EZZ-Verlust von 19 % (520 Zellen/ mm^2) nach einem Jahr beobachtet [78]. In anderen Kollektiven von Baydoun et al. (2012), Satué et al. (2015) und in diesem Kollektiv (Spender-EZZ: 2504 Zellen/ mm^2 , EZZ-Verlust nach einem Jahr: 774 Zellen/ mm^2 , 30,9%) war die Spender-EZZ nur etwas über 2500 Zellen/ mm^2 und es wurden größere EZZ-Verluste beobachtet [59, 76].

Somit kann man annehmen, dass nicht nur eine Korrelation zwischen der präoperativen und postoperativen EZZ besteht, sondern dass besonders gute Transplantate (hohe präoperative EZZ) nicht so schnell Endothelzellen verlieren, da auch der absolute EZZ-Verlust nach einem Jahr bei guten Transplantaten deutlich geringer ausfällt.

Auch wenn die EZZ eine wichtige Messgröße in der DMEK-Chirurgie ist, konnte in dieser Kohorte, wie auch in den oben genannten Studien, kein direkter Zusammenhang zwischen der EZZ und dem Visusergebnis festgestellt werden [45, 59, 78]. Es lässt sich nur vermuten, dass eine niedrige oder schnell absinkende EZZ schneller wieder zu einer Hornhautdekomensation führt und eine Re-Transplantation notwendig macht.

Des Weiteren konnte in dieser Kohorte auch keine Korrelation zwischen der postoperativen EZZ und der postoperativen Pachymetrie festgestellt werden. Damit fügen sich die Ergebnisse gut in die von Peraza-Nieves et al. (2017) ein, die auch in einem Untersuchungszeitraum von zwei Jahren an 500 Augen keinen Einfluss feststellen konnten [75].

4.5.1 Unterschiede in der Endothelzellzahl zwischen DMEK und Triple-DMEK

Zu keinem Untersuchungszeitpunkt konnten Unterschiede im EZZ-Verlust zwischen DMEK und Triple-DMEK festgestellt werden. Obwohl die Triple-DMEK der kompliziertere und längere Eingriff ist, schien dies keinen Einfluss auf die EZZ zu haben. Diese Beobachtung machten auch Chaurasia et al. (2014). Die Autoren berichteten in beiden Gruppen (DMEK und Triple-DMEK) einen durchschnittlichen EZZ-Verlust nach 6 Monaten von 26 % [64]. Laaser et al. (2012) beschrieben bei 54 Augen, die alle mit Triple-DMEK versorgt wurden, einen EZZ-Verlust von 40 % nach 6 Monaten, sahen dies aber als vergleichbar mit den Ergebnissen nach DMEK an [65].

Allerdings ist durchaus zu erwarten, dass bei PBK die EZZ postoperativ schneller sinkt, dies würde wiederum bedeuten, dass in der DMEK Gruppe mit einem höheren PBK-Anteil von 20,2 % im Vergleich zur Triple-DMEK Gruppe mit 0 % postoperativ ein stärkerer EZZ-Abfall zu beobachten sein müsste. Ein solcher Zusammenhang konnte indem hier untersuchten Kollektiv nicht festgestellt werden.

Auch Oellerich et al. (2017) fanden keinen Zusammenhang zwischen dem postoperativen EZZ-Abfall und der Operationsindikation (PBK vs FED), sowie der Operationsmethode (Triple-DMEK vs. DMEK), als auch dem Empfängeralter [50].

4.6 Erneute Luftendotamponade („Rebubbling“)

Eine Transplantatablösung ist die häufigste Komplikation nach DMEK und Triple-DMEK, wobei zwischen der häufigen partiellen Transplantatablösung und der selteneren kompletten Ablösung unterschieden werden muss [58, 59, 69]. Zu Beginn der DMEK-Chirurgie wurden komplette Ablösungen in bis zu 30 % [79] und partielle Ablösungen in über 60 % der Fälle berichtet [61, 68]. Außerdem wurden zu Beginn fast alle Transplantatablösungen mit einer Wiedereingabe von Luft in die Vorderkammer („Rebubbling“) versorgt, sodass Rebubblingraten von 62-73,8 % beschrieben wurden [61, 65, 68].

Da sich die Operationstechnik weiterentwickelt hat und sich bei Operateuren eine Lernkurve feststellen lässt, wie Satué et al. (2015) und Oellerich et al. (2017) zeigten, hat sich die Transplantatablösungsrate verringert [50, 59]. Außerdem wurde nicht mehr jede Transplantatablösung mit einem Rebubbling versorgt, da im Verlauf häufig eine selbstständige Anlage des Transplantats stattfand [67]. So wiesen in Rodríguez-Calvo-de-Mora et al. (2015) 15,8 % der 500 Augen eine teilweise Transplantatablösung auf, jedoch betrug die Rebubblingrate lediglich 3,0 % [62]. Folglich wurde nur bei 15 der 79 Augen mit Transplantatablösung ein Rebubbling durchgeführt. In den anderen 64 Fällen war die Ablösung entweder weit genug in der Peripherie und dementsprechend nicht Visus beeinträchtigend oder es kam zur selbstständigen Anlage [62].

Aufgrund der individuellen Einschätzung und den Vorlieben der Operateure variieren die Rebubblingraten auch aktuell in großen Studien noch sehr stark zwischen 3,0 % und 23,7 % [50, 58, 62, 80].

Die in dieser Kohorte beobachtete Rebubblingrate von 19,5 % fügt sich gut in das Bild der großen Studien ein. Ein zweites Rebubbling wurde in 4,7 % der Fälle benötigt.

Dieser Wert ähnelt den Werten von Monnerau et al. (2014), sowie von Oellerich et al. (2017), bei denen 3,3 % bzw. 4,5 % der Augen mehr als ein Rebubbling benötigten [58]. Die Rebubblings wurden im Mittel 12 ± 9 Tage postoperativ durchgeführt. Dies spricht für eine schnelle Intervention bei Transplantatablösungen und kann ursächlich für die relativ hohe Rebubblingrate sein. Andere Operateure warteten postoperativ länger auf die Transplantatanlage und das Aufklaren der Hornhaut [81].

Reid et al. (2015) warteten im Mittel 1 Monat bis zum ersten Rebubbling bei einer Rebubblingrate von 6,3 % [67]. Dies könnte auf die geringe Erfahrung (weniger als 25 DMEK-Operationen) zurück zu führen sein. Denn Oellerich et al. (2017) zeigten an 2485 Augen mit einer Rebubblingrate von 20,1 %, dass erfahrene Operateure (mit mehr als 25 DMEK-Operationen), sowie es die Operateure in dieser Studie sind, signifikant häufiger die Indikation zur einem Rebubbling bei Transplantatablösungen stellen als unerfahrene Operateure [50]. Weil jedoch auch ein spontanes Aufklaren bei teilweise oder subtotal abgelösten Transplantaten möglich ist, wie unter anderem von Balachandran et al. (2009) und Dirisamer et al. (2011) beschrieben [82, 83], kann dies ein abwartendes Verhalten rechtfertigen. Diese Zurückhaltung kann zwar niedrigere Rebubblingraten zur Folge haben, jedoch führt dies oft auch zu einem langsameren Heilungsverlauf und birgt dadurch wie in der Literatur beschrieben das Risiko von Hornhautvernarbung, einem größeren EZZ-Verlust und einem schlechteren endgültigen BCVA [50, 83, 84].

Ein SF₆-Gas-Luftgemisch wurde in vier Fällen zum Rebubbling eingesetzt. Das Gas verbleibt länger in der Vorderkammer und kann daher bei schwieriger Transplantatanlage und Re-Rebubblings verwendet werden. Terry et al. (2015) erzielten unter standardmäßiger Verwendung von SF₆ eine Rebubblingrate von 6 % [85].

Im Vergleich zweier Gruppen (42 Augen mit SF₆-Gas und 39 Augen mit Luft) zeigten Güell et al. (2015), dass die Gruppe mit SF₆-Gas signifikant weniger Rebubblings bei sonst vergleichbaren Ergebnissen benötigte. Allerdings werden zur langfristigen Risiko-Nutzen-Abwägung noch weitere Daten benötigt, um zum Beispiel die Endotheltoxizität des SF₆-Gases abzuschätzen [86].

4.6.1 Unterschiede in der erneuten Luftendotamponade („Rebubblingrate“) zwischen DMEK und Triple-DMEK

Obwohl die Triple-DMEK der aufwändigere Eingriff ist, zeigte sich keine Häufung von Rebubbings oder anderen Komplikationen wie Transplantatversagen im Vergleich zur DMEK. Auch Laaser et al. (2012) stellten keinen Unterschied zwischen DMEK und Triple-DMEK fest. Jedoch berichteten die Autoren bei 61 Triple-DMEK von einer Rebubblingrate von 73,8 % [54]. In den Untersuchungen von Chaurasia et al. (2014) wurde wiederum kein Unterschied in den Rebubblingraten beobachtet, die hier bei 30 % (DMEK) und 29 % (Triple-DMEK) lagen. Allerdings zeigte die Studie einen erheblichen negativen Einfluss von Viscoelastikum auf die Rebubblingrate, welches bis 2011 von Chaurasia et al. bei der Implantation des Spendergewebes verwendet wurde [64]. In der Multicenterstudie von Oellerich et al. (2017) zeigte sich auch kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Hinblick auf die Rebubblingrate. Jedoch berichteten sie in 3,2 % der Fälle von einem zystischem Makulaödem als postoperative Komplikation [50]. Tritt ein zystisches Makulaödem nach Kataraktoperationen wird dieses als Irvine Gass Syndrom bezeichnet [87]. Diese postoperative Komplikation muss als zusätzliches Risiko nach Triple-DMEK beachtet werden, ist aber unabhängig vom eigentlichen Krankheitsbild der Hornhaut oder dem Transplantatüberleben.

4.6.2 Einfluss der erneuten Luftendotamponade („Rebubbling“) auf den Visus

Die Vorstellung, dass ein Rebubbling aufgrund der zusätzlichen Manipulation durch die erneute Lufteingabe in die Vorderkammer des Auges zu einem schlechteren Visusergebnis führt oder, dass ein nicht unmittelbar anliegendes Transplantat Schaden nimmt und langfristig den Visus limitiert, ließen sich in dieser Kohorte nicht bestätigen.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen von Gerber-Hollbach et al. (2017) überein, die 33 Augen nach erfolgreichem Rebubbling mit komplikationslosen DMEK verglichen. Hierbei beobachteten sie eine gleiche Visusentwicklung zwischen den Gruppen, wenn das Rebubbling innerhalb der ersten 6 bis 8 Wochen postoperativ

durchgeführt wurde [80]. Dies wird unterstützt durch die Ergebnisse von Feng et al. (2014), die zeigen konnten, dass ein einmaliges Rebubbling keinen Einfluss auf den EZZ-Verlust hat. Ein direkter Zusammenhang zu dem Visus wurde in deren Arbeit jedoch nicht untersucht [45].

4.6.3 Einfluss der erneuten Luftendotamponade („Rebubbling“) auf die Endothelzellzahl

In dieser Kohorte konnte ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit eines oder mehrerer Rebubbings und einer niedrigen resultierenden EZZ beobachtet werden. Nach 6 Wochen, 6 Monaten und einem Jahr postoperativ war die EZZ signifikant niedriger als bei den anderen Augen, die kein Rebubbling erhielten. Dies fügt sich gut in die Ergebnisse von Gerber-Hollbach et al. (2017) ein, die auch eine niedrige postoperative EZZ bei Augen nach einem oder mehreren Rebubbings beobachteten [80]. Von Feng et al. (2014) konnte dieser Zusammenhang nur für Augen mit zwei oder mehr Rebubbings gezeigt werden. Augen mit nur einem Rebubbling wiesen keinen erhöhten Endothelzellverlust auf [45]. Eine Abhängigkeit der postoperativen EZZ von der Gesamtzahl der Rebubbings konnte in dieser Untersuchung möglicherweise aufgrund der relativ kleinen Gruppengröße des mehrfachen Rebubbings nicht bestätigt werden.

Die Schlussfolgerung, dass ein Rebubbling ursächlich für den EZZ-Verlust ist, gilt es allerdings zu überdenken. Es kann nämlich auch vermutet werden, dass die Transplantate, die eine niedrigere EZZ haben und/oder die Endothelzellen schneller verlieren, eher dazu neigen, sich abzulösen. Wenn sich diese vorgeschädigten Transplantate leichter ablösen und auch schwerer zur Anlage gebracht werden können, benötigen sie zwangsläufig ein oder mehrere Rebubbings [45]. Auch Gerber-Hollbach et al. (2017) gaben zu bedenken, dass nicht das zusätzliche Operationstrauma ursächlich für den EZZ-Verlust sein muss, sondern dass auch ein Bias durch eine kompliziertere Erstoperation oder eine stärker vorgeschädigte Hornhaut vorliegen kann [80]. Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich anhand der hier vorgestellten Kohorte lediglich zeigen, dass die postoperative EZZ bei Augen, die ein Rebubbling benötigten geringer ist und damit langfristig auch zu erwarten ist, dass diese Augen ein höheres Risiko für ein Transplantatversagen haben.

5 Limitationen

Insgesamt fügen sich die Ergebnisse der hier untersuchten Kohorte gut in die bereits publizierte Literatur ein. Jedoch weist diese Studie auch Limitationen auf. Hierzu zählt zum einen die relativ kleine Patientenzahl mit 215 Augen im Vergleich zu großen Multicenterstudien. Des Weiteren gilt es zu beachten, dass nicht alle Patienten über den 2 Jahreszeitraum nachuntersucht werden konnten, sodass die Ergebnisse im Langzeitverlauf an einer kleineren Kohorte beobachtet wurden (Zwei-Jahres-Verlauf n=28). Dies muss jedoch nicht nur als Nachteil angesehen werden. Wenn eine kleine Kohorte signifikante Ergebnisse zeigt und diese kohärent zu den Ergebnissen großer Multicenterstudien sind, spricht dies für eine repräsentative Kohorte.

Ein weiterer Aspekt, der als Limitation der Ergebnisse angesehen werden kann, ist die Lernkurve der Operateure. Patienten die zu Beginn der Untersuchung operiert wurden, konnten noch nicht von der zunehmenden Erfahrung der Operateure bei diesem Operationsverfahren profitieren, somit ist die Vergleichbarkeit zwischen Patienten die zu Beginn der Untersuchung operiert wurden und denen die am Ende operiert wurden nur eingeschränkt möglich.

6 Schlussfolgerung und Beantwortung der Fragestellung

1) *Wie ist das Langzeitergebnis nach DMEK und Triple-DMEK in Bezug auf Transplantatüberleben, Rebubblingrate, Visus, Pachymetrie und Endothelzeldichte?*

Im untersuchten Kollektiv (215 Augen, 129 DMEK und 86 Triple-DMEK) war die Transplantatüberlebensrate 95,9 % und die Rebubblingrate belief sich auf 19,5 %. Präoperativ betrug der Visus $0,67 \pm 0,36$ logMAR. Dieser verbesserte sich nach der Operation schnell und kontinuierlich auf $0,16 \pm 0,18$ logMAR nach 6 Monaten postoperativ und bis auf $0,10 \pm 0,14$ logMAR nach zwei Jahren. Die Pachymetrie verringerte sich von präoperativ 620 ± 84 μm auf 506 ± 49 μm 6 Wochen postoperativ und blieb dann auf diesem Niveau. Die Spender-EZZ betrug 2501 ± 286 Zellen/ mm^2 und verringerte sich um 23,8 % nach 6 Monaten auf 1906 ± 365 Zellen/ mm^2 . Nach zwei Jahren betrug sie noch 1682 ± 363 Zellen/ mm^2 . Damit sind die Ergebnisse des untersuchten Kollektivs mit Ergebnissen anderer Studien gut vergleichbar.

Jedoch unterscheidet sich das Kollektiv wie vorgestellt in kleineren Aspekten, die Einfluss auf das postoperative Ergebnis haben können. Dazu zählt ein relativ hoher Anteil (12 %) an Patienten, die aufgrund einer PBK operiert wurden. Diese Fälle sind in der Regel schwerwiegender und zeigen eine schlechtere Visusentwicklung. Darüber hinaus wurden nur sehr wenige Patienten aufgrund von visuslimitierenden Begleiterkrankungen aus der Auswertung ausgeschlossen, was sich in einem vergleichsweise schlechteren präoperativen Visus zeigt. Trotzdem ist das postoperative Visusergebnis gut und ähnelt dem in anderen Studien. Ein Vorteil dieser Studie ist zudem ihr prospektiver Charakter.

2) *Gibt es Unterschiede im Ergebnis zwischen DMEK und Triple-DMEK?*

Triple-DMEK-Patienten erzielen bessere postoperative Visusergebnisse als DMEK-Patienten, obwohl dies aufgrund der aufwändigeren und invasiveren Operation nicht intuitiv zu erwarten ist. Gründe für das bessere Visusergebnis können das signifikant jüngere Alter zum Operationszeitpunkt als auch die Indikation (99 % FED) sein.

Des Weiteren zeigt sich bei den Triple-DMEK-Patienten eine geringere Rate an Transplantatversagen (2,2 %) im Vergleich zu den DMEK-Patienten, die eine Rate von 5,2 % aufweisen. Zur genaueren Beurteilung der Gründe für die Unterschiede wären homogenere Kollektive zwischen DMEK und Triple-DMEK-Patienten nötig. Es ist jedoch festzustellen, dass die kompliziertere Operation (Triple-DMEK) nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate oder einem schlechteren Visus einhergeht.

Abschließend lässt sich feststellen, dass beide Verfahren erfolgreiche und sichere Methoden sind, um Pathologien des Hornhautendothels zu behandeln und signifikante Visusverbesserungen zu erreichen, die sich auch im zweiten postoperativen Jahr noch verbessern.

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Spaniol, K., et al., *Descemet-membrane endothelial keratoplasty in patients with retinal comorbidity-a prospective cohort study*. Int J Ophthalmol, 2016. **9**(3): p. 390-4.
2. Lang, G., *Augenheilkunde*, in *Verstehen - Lernen - Anwenden*. 1998, Thieme: Stuttgart. p. 119 ff.
3. Grehn, *Augenheilkunde 31. Auflage*. 2012, Springer: Berlin. p. 4-5; 111-115.
4. Lang, G., *Augenheilkunde 5. Auflage*. 2014, Thieme: Stuttgart. p. 90 ff.
5. Benninghoff, A.D., D., *Anatomie Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie Band 2*. 17. ed. 2004, Würzburg: Elsevier.
6. Gray, H., *Gray's Anatomy*, in *The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 39. Auflage 2005, Elsevier. p. 702-04.
7. Fromm M., H.U., Wiederholt M., Hierholzer K., *Pathophysiologie des Menschen*. 1991, Weinheim: Chapman & Hall.
8. Sugar, J., J. Mitchelson, and M. Kraff, *The effect of phacoemulsification on corneal endothelial cell density*. Arch Ophthalmol, 1978. **96**(3): p. 446-8.
9. Baratz, K.H., et al., *E2-2 protein and Fuchs's corneal dystrophy*. N Engl J Med, 2010. **363**(11): p. 1016-24.
10. Seitz, B., W. Lisch, and J. Weiss, *[The revised newest IC(3)D classification of corneal dystrophies]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2015. **232**(3): p. 283-94.
11. Bourne, R.R., et al., *Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery*. Ophthalmology, 2004. **111**(4): p. 679-85.
12. Park, C.Y., et al., *Keratoplasty in the United States: A 10-Year Review from 2005 through 2014*. Ophthalmology, 2015.
13. Lorenzetti, D.W., et al., *Central cornea guttata. Incidence in the general population*. Am J Ophthalmol, 1967. **64**(6): p. 1155-8.
14. Kitagawa, K., et al., *Prevalence of primary cornea guttata and morphology of corneal endothelium in aging Japanese and Singaporean subjects*. Ophthalmic Res, 2002. **34**(3): p. 135-8.
15. Eghrari, A.O., et al., *Prevalence and severity of fuchs corneal dystrophy in Tangier Island*. Am J Ophthalmol, 2012. **153**(6): p. 1067-72.
16. Leiber, B., *Die klinischen Syndrome. Syndrome, Sequenzen und Symptomenkomplexe 7. Auflage*. 1990: von G. Burg, J.Kunze, D.Pongratz, P. G. Scheurlen, A. Schnitzel, J. Spranger, Urban & Schwarzenberg
17. Fuchs, E., *Dystrophia epithelialis corneae*, in *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie*. 1910. p. 478-508.
18. Iwamoto, T. and A.G. DeVoe, *Electron microscopic studies on Fuchs' combined dystrophy. I. Posterior portion of the cornea*. Invest Ophthalmol, 1971. **10**(1): p. 9-28.

19. Graves, B., *NOTES ON MICROSCOPY OF THE LIVING EYE: Report of the Lang Clinical Research Scholarship, Royal London Ophthalmic Hospital*. Br J Ophthalmol, 1924. **8**(10): p. 467-72.
20. Burns, R.R., W.M. Bourne, and R.F. Brubaker, *Endothelial function in patients with cornea guttata*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1981. **20**(1): p. 77-85.
21. Wilson, S.E., et al., *Endothelial function and aqueous humor flow rate in patients with Fuchs' dystrophy*. Am J Ophthalmol, 1988. **106**(3): p. 270-8.
22. Naumann, *Pathologie des Auges I 2ed*. Vol. 1. 1997, Heidelberg: Springer Verlag.
23. Stuart, A.J., G. Virgili, and A.J. Shortt, *Descemet's membrane endothelial keratoplasty versus Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty for corneal endothelial failure*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016(3).
24. Nanavaty, M.A. and A.J. Shortt, *Endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(7): p. CD008420.
25. Guell, J.L., et al., *Historical Review and Update of Surgical Treatment for Corneal Endothelial Diseases*. Ophthalmol Ther, 2014.
26. Bourne, R.R.A., et al., *Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: Modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery*. Ophthalmology, 2004. **111**(4): p. 679-685.
27. Pires, R.T., et al., *Amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy*. Arch Ophthalmol, 1999. **117**(10): p. 1291-7.
28. Bates, A.K. and H. Cheng, *Bullous keratopathy: a study of endothelial cell morphology in patients undergoing cataract surgery*. Br J Ophthalmol, 1988. **72**(6): p. 409-12.
29. Liu, T., et al., *Histological evaluation of corneal scar formation in pseudophakic bullous keratopathy*. PLoS One, 2012. **7**(6): p. e39201.
30. Quengsy G., P., *Précis au cours d'operations sur la chirurgie des yeux, in Paris, Didot*. 1789.
31. Arthur, V.H., *Eine neue Methode der Hornhauttransplantation, in Archiv für Ophthalmologie, XXXIV, I*. 1888. p. 108.
32. Zirm, E.K., *Eine erfolgreiche totale Keratoplastik (A successful total keratoplasty)*. 1906. Refract Corneal Surg, 1989. **5**(4): p. 258-61.
33. Thompson, R.W., Jr., et al., *Long-term graft survival after penetrating keratoplasty*. Ophthalmology, 2003. **110**(7): p. 1396-402.
34. Ababneh, O.H. and A.F. AlOmari, *Outcomes of Penetrating Keratoplasty With Imported Corneas Compared With Local Corneas*. Cornea, 2016. **35**(9): p. 1211-5.
35. Price, F.W., et al., *Five-year corneal graft survival: A large, single-center patient cohort*. Archives of Ophthalmology, 1993. **111**(6): p. 799-805.
36. Bidaut-Garnier, M., et al., *Evolution of Corneal Graft Survival Over a 30-Year Period and Comparison of Surgical Techniques: A Cohort Study*. Am J Ophthalmol, 2016. **163**: p. 59-69.

37. Augenärzte, B.d., D.e.V. (BVA), and D.G.E. BVA Pressereferat. 2015 [cited 2018 18.02.]; Zahl der Hornhauttransplantationen laut DOG 2013]. Available from: <http://cms.augeninfo.de/hauptmenu/presse/statistiken/hornhauttransplantation-keratoplastik.html>.
38. America, E.B.A.o. *Eye Bank Association of America, Statistical Report*. 01/2015 [cited 2018 18.02.]; Zahl der Hornhauttransplantation laut Eye Bank Association of Amerika 2014]. Available from: http://www.restore sight.org/wp-content/uploads/2015/03/2014_Statistical_Report-FINAL.pdf ; <http://restore sight.org/what-we-do/publications/statistical-report/>.
39. Melles, G.R., et al., *A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty*. *Cornea*, 1998. **17**(6): p. 618-26.
40. Melles, G.R., R.H. Wijdh, and C.P. Nieuwendaal, *A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis)*. *Cornea*, 2004. **23**(3): p. 286-8.
41. Melles, G.R., F. Lander, and F.J. Rietveld, *Transplantation of Descemet's membrane carrying viable endothelium through a small scleral incision*. *Cornea*, 2002. **21**(4): p. 415-8.
42. Melles, G.R., et al., *Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK)*. *Cornea*, 2006. **25**(8): p. 987-90.
43. Anshu, A., M.O. Price, and F.W. Price Jr, *Risk of Corneal Transplant Rejection Significantly Reduced with Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty*. *Ophthalmology*, 2012. **119**(3): p. 536-540.
44. Maier, A.K., et al., *Influence of the difficulty of graft unfolding and attachment on the outcome in Descemet membrane endothelial keratoplasty*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015. **253**(6): p. 895-900.
45. Feng, M.T., et al., *Air reinjection and endothelial cell density in Descemet membrane endothelial keratoplasty: five-year follow-up*. *J Cataract Refract Surg*, 2014. **40**(7): p. 1116-21.
46. Melles, G.R., *Posterior lamellar keratoplasty: DLEK to DSEK to DMEK*. *Cornea*, 2006. **25**(8): p. 879-81.
47. Maier AK, G.E., Gonnermann J, Klamann MK, Eulufi C, Bertelmann E, Jousen AM, Torun N., *Fellow Eye Comparison of Descemet Membran Endothelial Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty*, in *Cornea*. 2013. p. Epub ahead of print.
48. Dapena I, H.L., Droutsas K, van Dijk K, Moutsouris K, Melles GR., *Learnig Curve in descemet's membrane endothelial keratoplasty: first series of 135 consecutive cases.*, in *Ophthalmology*. 2011. p. 2147-54.
49. Ham, L., et al., *Midterm Results of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: 4 to 7 Years Clinical Outcome*. *Am J Ophthalmol*, 2016. **171**: p. 113-121.
50. Oellerich, S., et al., *Multicenter Study of 6-Month Clinical Outcomes After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*. *Cornea*, 2017. **36**(12): p. 1467-1476.

51. Panda, A., et al., *Corneal graft rejection*. *Surv Ophthalmol*, 2007. **52**(4): p. 375-96.
52. Dapena I, M.K., Droutas K, Ham I, van Dijk K, Melles GRJ, *Standardized "no-touch" technique for descemet membrane endothelial keratoplasty.*, in *Arch Ophthalmol*. 2011;129(1). p. 88-94.
53. Groeneveld-van Beek, E.A., et al., *Standardized 'no-touch' donor tissue preparation for DALK and DMEK: harvesting undamaged anterior and posterior transplants from the same donor cornea*. *Acta Ophthalmol*, 2013. **91**(2): p. 145-50.
54. Bernhard Lachmayer, D.F., Erwin Hartmann, Annemarie Buser, *Auge-Brille-Refraktion 4. überarbeitet Auflage*. 2005, Thieme: Stuttgart. p. 33ff.
55. Lackner, B., et al., *Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound*. *Optom Vis Sci*, 2005. **82**(10): p. 892-9.
56. Kohnen, T., *Refraktive Chirurgie*. 2011, Springer: Berlin. p. 41 ff.
57. GmbH, T. *Endothelmikroskop EM-3000*. 2014 [cited 2018 18.02.]; Available from: <http://www.tomey.de/de/produkte/endothelmikroskop/em-3000>.
58. Monnereau, C., et al., *Multicenter study of descemet membrane endothelial keratoplasty: first case series of 18 surgeons*. *JAMA Ophthalmol*, 2014. **132**(10): p. 1192-8.
59. Satue, M., et al., *Standardization of the Descemet membrane endothelial keratoplasty technique: Outcomes of the first 450 consecutive cases*. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2015. **90**(8): p. 356-64.
60. Ham, L., et al., *Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) for Fuchs endothelial dystrophy: review of the first 50 consecutive cases*. *Eye (Lond)*, 2009. **23**(10): p. 1990-8.
61. Price, M.O., et al., *Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: Prospective Multicenter Study of Visual and Refractive Outcomes and Endothelial Survival*. *Ophthalmology*, 2009. **116**(12): p. 2361-2368.
62. Rodríguez-Calvo-de-Mora, M., et al., *Clinical Outcome of 500 Consecutive Cases Undergoing Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty*. *Ophthalmology*, 2015. **122**(3): p. 464-470.
63. Baydoun, L., et al., *Endothelial Survival After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Effect of Surgical Indication and Graft Adherence Status*. *JAMA Ophthalmol*, 2015. **133**(11): p. 1277-85.
64. Chaurasia, S., et al., *Descemet's membrane endothelial keratoplasty: clinical results of single versus triple procedures (combined with cataract surgery)*. *Ophthalmology*, 2014. **121**(2): p. 454-8.
65. Laaser, K., et al., *Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Combined With Phacoemulsification and Intraocular Lens Implantation: Advanced Triple Procedure*. *American Journal of Ophthalmology*, 2012. **154**(1): p. 47-55.e2.

66. Monnereau, C., et al., *Endothelial cell changes as an indicator for upcoming allograft rejection following descemet membrane endothelial keratoplasty*. Am J Ophthalmol, 2014. **158**(3): p. 485-95.
67. Reid, R.A., E.A. Craig, and H. Suleman, *Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK): first UK prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival and endothelial cell count*. Br J Ophthalmol, 2015. **99**(2): p. 166-9.
68. Guerra, F.P., et al., *Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss*. Ophthalmology, 2011. **118**(12): p. 2368-73.
69. Spaniol, K., et al., *[Complications of Descemet's membrane endothelial keratoplasty]*. Ophthalmologie, 2015. **112**(12): p. 974-81.
70. Allan, B.D., et al., *Corneal transplant rejection rate and severity after endothelial keratoplasty*. Cornea, 2007. **26**(9): p. 1039-42.
71. Goldich, Y., et al., *Contralateral Eye Comparison of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty and Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty*. American Journal of Ophthalmology, 2015. **159**(1): p. 155-159.e1.
72. Tourtas, T., et al., *Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty*. American Journal of Ophthalmology, 2012. **153**(6): p. 1082-1090.e2.
73. Heinzlmann, S., et al., *Outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty, Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty from a single centre study*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016.
74. Hamzaoglu, E.C., et al., *The First 100 Eyes of Standardized Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty versus Standardized Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*. Ophthalmology, 2015. **122**(11): p. 2193-2199.
75. Peraza-Nieves, J., et al., *Two-Year Clinical Outcome of 500 Consecutive Cases Undergoing Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*. Cornea, 2017. **36**(6): p. 655-660.
76. Baydoun, L., et al., *Endothelial Cell Density After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: 1 to 5-Year Follow-up*. American Journal of Ophthalmology, 2012. **154**(4): p. 762-763.
77. Dirisamer, M., et al., *Efficacy of descemet membrane endothelial keratoplasty: clinical outcome of 200 consecutive cases after a learning curve of 25 cases*. Arch Ophthalmol, 2011. **129**(11): p. 1435-43.
78. Gorovoy, I.R. and M.S. Gorovoy, *Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Postoperative Year 1 Endothelial Cell Counts*. American Journal of Ophthalmology, 2015. **159**(3): p. 597-600.e2.
79. Melles, G.R.J., et al., *Preliminary Clinical Results of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*. American Journal of Ophthalmology, 2008. **145**(2): p. 222-227.e1.
80. Gerber-Hollbach, N., et al., *Clinical Outcome of Rebubbling for Graft Detachment After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*. Cornea, 2017.

81. Bucher, F., et al., *Spontaneous long-term course of persistent peripheral graft detachments after Descemet's membrane endothelial keratoplasty*. Br J Ophthalmol, 2015. **99**(6): p. 768-72.
82. Balachandran, C., et al., *Spontaneous Corneal Clearance Despite Graft Detachment in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*. American Journal of Ophthalmology, 2009. **148**(2): p. 227-234.e1.
83. Dirisamer, M., et al., *Patterns of Corneal Endothelialization and Corneal Clearance After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Endothelial Dystrophy*. American Journal of Ophthalmology, 2011. **152**(4): p. 543-555.e1.
84. Baydoun, L., et al., *Repeat Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty after Complicated Primary Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*. Ophthalmology, 2015. **122**(1): p. 8-16.
85. Terry, M.A., et al., *Standardized DMEK Technique: Reducing Complications Using Prestripped Tissue, Novel Glass Injector, and Sulfur Hexafluoride (SF6) Gas*. Cornea, 2015. **34**(8): p. 845-52.
86. Guell, J.L., et al., *Comparison of Sulfur Hexafluoride 20% versus Air Tamponade in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*. Ophthalmology, 2015. **122**(9): p. 1757-64.
87. Maumenee, A., *Further advances in the study of the macula*. Archives of Ophthalmology, 1967. **78**(2): p. 151-165.

8 Anhang

Studienprotokoll

Patientenaufkleber:

Untersuchungsdatum: _____ prä-OP 6Wo 4-6Mo. 12Mo. 24 Mo.

Operiertes Auge: OD OS

OP-Datum:

Arzt:

<u>Autorefraktion</u>	Sphäre	Cylinder	Achse	Visus
OD				
OS				

<u>Subjektive Refraktion</u>	Sphäre	Cylinder	Achse	Visus
OD				
OS				

ECZ:

OD	_____ /mm2
OS	_____ /mm2

OCT

Pachy:

OD	_____ um
OS	_____ um

Augeninnendruck:

	Applanationstonometrie nach Goldmann	iCare
OD		
OS		

Gonioskopie:

<u>Goniosynechien</u>	<u>Gradeinteilung nach Van Herick</u>	<u>Einteilung nach Shaffer</u>	<u>Einteilung nach Spaeth</u>		
			<u>Irisansatz AE</u>	<u>Iriskonfiguration r, s, q</u>	<u>Kammerwinkelweite (10-40°)</u>
<u>Ja</u>	<u>4</u>	<u>IV</u>			
<u>Nein</u>	<u>3</u>	<u>III</u>			
	<u>2</u>	<u>II</u>			
	<u>1</u>	<u>I</u>			
	<u>0</u>	<u>0</u>			

Aktuelle Medikation:

Pentacam:

	<u>Pachy Apex</u>	<u>Pachy dünnste Stelle</u>	<u>Kammervolumen</u>	<u>VK-Tiefe</u>	<u>Cornea Volumen</u>	<u>Vorderflächenastigm.</u>	<u>Rückflächenradien Rm-Wert</u>
OD							
OS							

Verwahrung der primären Daten und Einverständniserklärungen

Die primären Daten (Untersuchungsprotokolle) und Einverständniserklärungen der Patienten zur Teilnahme an der Studie, sowie die Datenschutzerklärungen werden den gesetzlichen Fristen entsprechend in der Augenklinik Düsseldorf aufbewahrt.

Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Gerd Geerling für die Überlassung der Arbeit und die tatkräftige Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit. Durch seine Unterstützung und sein Vertrauen war es mir darüber hinaus möglich, meine Ergebnisse auf zwei Kongressen vorzustellen.

Mein außerordentlicher Dank gilt außerdem meiner sehr engagierten und immer ansprechbaren Betreuerin, Frau Dr. Dr. Kristina Spaniol, die mich jederzeit unterstützt und fachlich ausgezeichnet betreut hat.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Augenklinik Düsseldorf bedanken, die mir immer geholfen haben, meine Untersuchungen möglichst schnell und reibungslos abzuwickeln. Dabei hervorzuheben sind Frau Dr. Dr. Maria Borrelli, Herr Dr. Christoph Holtmann, Frau Inga Neumann und ganz besonders das Team aus der Funktionsdiagnostik. Selbstverständlich danke ich auch allen Patienten, die sich bereit erklärt haben, an den Nachsorgeuntersuchungen teilzunehmen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Freundin Franziska Radzieowski, die mich immer wieder ermutigt und mir Rückhalt gegeben hat, sowie Thomas Radzieowski der mir immer mit Rat und Tat bei der Textverarbeitung zur Seite stand.

Über allem dankbar bin ich meinen Eltern Christiane Schwinde und Dr. Friedbert Schwinde, die mich während meines gesamten Medizinstudiums unterstützt haben und immer für mich da waren. Ohne sie wäre es für mich nicht möglich gewesen, diesen Weg so zu beschreiten.