

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

DMEK-Operation mit vs. ohne vorherige Dehydratation des Transplantats mit
Dextran

Dissertation

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

vorgelegt von
Jennifer Prues-Hölscher

2025

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

Dekan: Univ. Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD. Dr. Dr. med. Johannes Menzel-Severing

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Colin MacKenzie

Für meinen Sohn

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Menzel-Severing J, Prues-Hölscher J, Jürgens J, Geerling G, Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty with and without graft de-swelling: A prospective clinical study; Cornea 2025, 44, 418-21

Zusammenfassung

Es wird die Hypothese aufgestellt, dass der Verzicht auf Dextran im Rahmen der Aufbereitung von Spenderhornhäuten in der Hornhautbank zu einer klinisch messbaren Verbesserung der Endothelzellzahl bzw. der Hornhautdicke und somit des korrigierten Fernvisus (CDVA), im Vergleich zu den bislang etablierten Hornhautbankprotokollen bei der Durchführung einer Descmet-Membran-Endothel-Keratoplastik (DMEK) führt. Im Rahmen der vorliegenden prospektiven, randomisierten, vergleichenden, nicht- interventionellen klinischen Studie wurde allen Patienten in dem Zeitraum von April 2020 bis Mai 2022, bei denen eine DMEK Operation vorgesehen war, die Teilnahme angeboten. Die Operationen erfolgten durch verschiedene Chirurgen. Während der routinemäßigen DMEK (mit oder ohne Kataraktoperation) erhielten die Patienten Transplantate aus Hornhäuten, welche mindestens 12 Stunden lang in einem Organkulturmedium mit 6% Dextran T500 entquollen wurden, oder aus Hornhäuten, die nicht entquollen wurden. Bei Ablösung von mehr als ein Drittel des Transplantates, wurde ein Rebubbling durchgeführt. Der CDVA wurde einen Tag vor und 3, 6 und 12 Monate nach der Operation beurteilt. Die Transplantatablösung wurde 3 und 7 Tage nach der Operation beurteilt. Die zentrale Hornhautdicke (CCT) wurde vor und 3-12 Monate nach der Operation erhoben. Die Hornhautendothelzellzahl (ECC) wurde 3-12 Monate nach der Operation gemessen. Bei 92 Patienten wurden die Transplantate mit Dextran und bei 102 wurden die Transplantate ohne Dextran gelagert. Das Durchschnittsalter der Spenderinnen und Spender lag bei knapp über 78 Jahren. Die mittlere Lagerungsdauer der Transplantate, unabhängig vom (Ent-)Quellungszustand, lag bei knapp über 21 Tagen und die mittlere Spenderhornhautendothelzellzahl (ECC) betrug in beiden Gruppen knapp über 2500 Zellen/mm². Die mittlere postmortem-Zeit war bei Transplantaten, die nicht entquollen wurden, etwas länger (ungefähr 28 Stunden), als bei Transplantaten die entquollen wurden (ungefähr 24 Stunden; $p=0,02$). In der Analyse der beiden Patientengruppen zeigte sich, dass zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts, der Sehschärfe (CDVA) oder der zentralen Hornhautdicke (CCT) vorlagen. Die Patienten, die Transplantate ohne Abschwellung erhielten, waren im Durchschnitt etwa 3 Jahre jünger und seltener pseudophak. Es konnte eine deutliche Besserung der CDVA in beiden Gruppen beobachtet werden, wobei 12 Monate nach der Operation 3-4 Visuszeilen hinzukamen. In beiden Gruppen wurde eine signifikante Verringerung der CCT festgestellt. Es wurden zu keinem Zeitpunkt innerhalb der Studie Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen in Bezug auf CDVA, CCT, ECC oder Rebubblingraten festgestellt. In dieser Studie wurde kein Hinweis dafür gefunden, dass das Weglassen von Dextran im Organkulturmedium die Ergebnisse der DMEK negativ beeinflusst. Es kann jedoch nicht die Annahme ausgeschlossen werden, dass Schäden an Hornhautendothelzellen auftreten, wenn Hornhautscheiben und/oder isolierte Descemet-Membranen über einen längeren Zeitraum in Dextran gelagert werden. Daher könnten Hornhautbanken im Rahmen der geltenden Richtlinien erwägen, Änderungen an bestehenden Protokollen vorzunehmen.

Summary

It is hypothesised that the omission of dextran in the preparation of donor corneas in the eye bank leads to a clinically measurable improvement in endothelial cell count and/or corneal thickness and thus corrected distance visual acuity (CDVA) compared to the previously established corneal bank protocols when performing Descmet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). In this prospective, randomised, comparative, non-interventional, single center, clinical study, all patients scheduled for DMEK surgery between April 2020 and May 2022 were offered the opportunity to participate. The operations were performed by different surgeons. During routine DMEK (with or without cataract surgery), patients received grafts from corneas that were deswollen for at least 12 hours in an organ culture medium containing 6% Dextran T500, or from corneas that were not deswollen. If more than one third of the graft was detached, rebubbling was performed. CDVA was assessed one day before and 3, 6 and 12 months after surgery. Graft detachment was assessed 3 and 7 days after surgery. Central corneal thickness (CCT) was assessed before and 3-12 months after surgery. Corneal endothelial cell count (ECC) was measured 3-12 months after surgery. In 92 patients the transplants were stored with dextran and 102 transplants without dextran. Average age of the donors was just over 78 years. Mean storage time of the grafts, regardless of the (de)swelling state, was just over 21 days and mean donor corneal endothelial cell count (ECC) was just over 2500 cells/mm² in both groups. Mean post-mortem time was slightly longer for grafts that were not deswollen (approximately 28 hours) than for grafts that were deswollen (approximately 24 hours; $p = 0.02$). There were no significant differences in gender, visual acuity (CDVA) or central corneal thickness (CCT) at baseline. Patients who received transplants without decongestion were on average around 3 years younger and less often pseudophakic. A significant improvement in CDVA was observed in both groups, with 3-4 lines of visual acuity gained 12 months after surgery. A significant reduction in CCT was observed in both groups. No differences in CDVA, CCT, ECC or rebubbling rates were observed between the two patient groups at any time during the study.

In conclusion, no evidence was found in this study that omitting dextran from organ culture medium had a negative impact on the results of DMEK. However, it cannot be excluded that damage to corneal endothelial cells may occur when corneal discs and/or Descemet's membranes are stored in dextran for a prolonged period of time. Therefore, corneal banks may consider making changes to existing protocols.

Abkürzungsverzeichnis

ALTK	automatisierte lamelläre therapeutische Keratoplastik
BSS	Balanced salt solution
CDVA	corrected distance visual acuity
CCT	central cornea thickness (zentrale Hornhautdicke)
DALK	deep anterior lamellar keratoplasty
DM	Descemet-Membran
DMEK	Descemet membrane endothelial keratoplasty (Descemetmembran Endothel Keratoplastik)
Dpt.	Dioptrien
DPT	death to preservation time
DSAEK	Descemet stripping automated endothelial keratoplasty
ECC	EZZ= Endothelzellzahl
EDO	Einzeldosisbehältnis
FECD	Fuchs Endotheliale Hornhautdystrophie
IOD	Intraokulardruck (Augeninnendruck)
IOL	Intraokularlinse
KMI	Kulturmedium I
logMAR	logarithm of the Minimum Angle of Resolution
MEM	minimal essential Medium
mg	Milligramm
mm ²	Quadratmillimeter
PK	perforierende Keratoplastik
SALK	superficial anterior lamellar keratoplasty
s.c.	subcutan
SD +/-	Standardabweichung
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
µm	Mikrometer

Der Einfachheit halber wird in diesem Text nur die männliche Form verwendet. Die weibliche Form ist immer miteingeschlossen.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Summary	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Inhaltsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Aufbau der Hornhaut	1
1.2 Funktion des Hornhautendothels	2
1.3 Fuchs Endotheliale Hornhautdystrophie	3
1.4 Entwicklung der Hornhautchirurgie	5
1.5 Transplantatversagen (primär/sekundär/ immunologisch)	6
1.6 chirurgisches Verfahren der perforierenden Keratoplastik	7
1.7 chirurgisches Verfahren der DMEK:	7
1.8 Hornhautkultivierung/ Präparation	9
1.9 Fragestellung	10
2 Material und Methoden	11
2.1 Patientenkohorte	11
2.2 Untersuchungsmethoden	11
2.2.1 Bestimmung der Refraktion/des Visus	11
2.2.2 Endothelzellmikroskopie postoperativ am Patienten	13
2.2.3 Bestimmung der Endothelzellzahl (ECC) der Spenderhornhaut, in der Hornhautbank	14
2.2.4 Bestimmung der Hornhauttomographie und - topographie	14
2.3 Operationstechniken	15
2.3.1 Transplantataufbereitung	15
2.3.2 Präparation des Transplantates	16
2.3.3 Descmet-Membran Endothel Keratoplastik-Operation	17

2.4	postoperatives Management.....	19
2.4.1	topische/ lokale Medikation.....	19
2.4.2	orale Medikation	19
2.4.3	Luftendotamponade der Vorderkammer ("Rebubbling").....	20
2.5	Datenmanagement und statistische Auswertung.....	20
3	Ergebnisse	21
3.1	Patienten- /Empfänger-und Spenderkollektiv.....	21
3.1.1	Deskriptive Statistik des Patienten/Empfängerkollektiv	21
3.1.2	Deskriptive Statistik des Spenderkollektivs	22
3.2	Visusentwicklung nach 3/6/12 Monaten im Gesamtkollektiv	23
3.3	Ergebnisse der postoperativen Endothelzellzahl, Pachymetrie und Rebubblingrate für beide Gruppen des Empfängerkollektivs.....	24
3.4	Unterschiede der prä- und postoperativen Ergebnisse.....	25
4.	Diskussion	26
4.1	Kernpunkte und mögliche Zusammenhänge.....	26
4.2	Spenderalter als mögliche Einflussgröße.....	27
4.3	postmortem Zeit und Kulturdauer als mögliche Einflussgröße	29
4.4	Dextran als mögliche Einflussgröße	30
4.5	steigende Rebubblingrate mit bzw. ohne Dextran	32
4.6	Limitationen dieser Arbeit.....	33
4.7	Zusammenfassung und Ausblick.....	34
	Literatur- und Quellenverzeichnis	35

1 Einleitung

1.1 Aufbau der Hornhaut

Die Hornhaut ist der transparente, avaskuläre äußere Anteil des menschlichen Auges und eine komplexe, zentral ca. 550 μm (Mikrometer) dicke, mehrschichtige Struktur (Singh et al., 2019). Der Durchmesser der Hornhaut eines Erwachsenen beträgt zwischen 10-13 mm (Grehn, 2019). Sie dient als Schutzfunktion (Vermeidung von Keimeintritt und UV-Schutz), aber macht auch dreiviertel der Brechkraft (ca. 43 Dpt.) aus (Bowling, 2016). Sie ist anterior vom Tränenfilm und posterior vom Kammerwasser umspült. Zusätzlich ist die Hornhaut das am dichtesten innervierte Gewebe des Körpers, so dass schon kleinste Verletzungen stärkste Schmerzen hervorrufen (Bowling, 2016). Die Hornhaut besteht aus 6 Schichten siehe Abb. 1 (Singh et al., 2019).

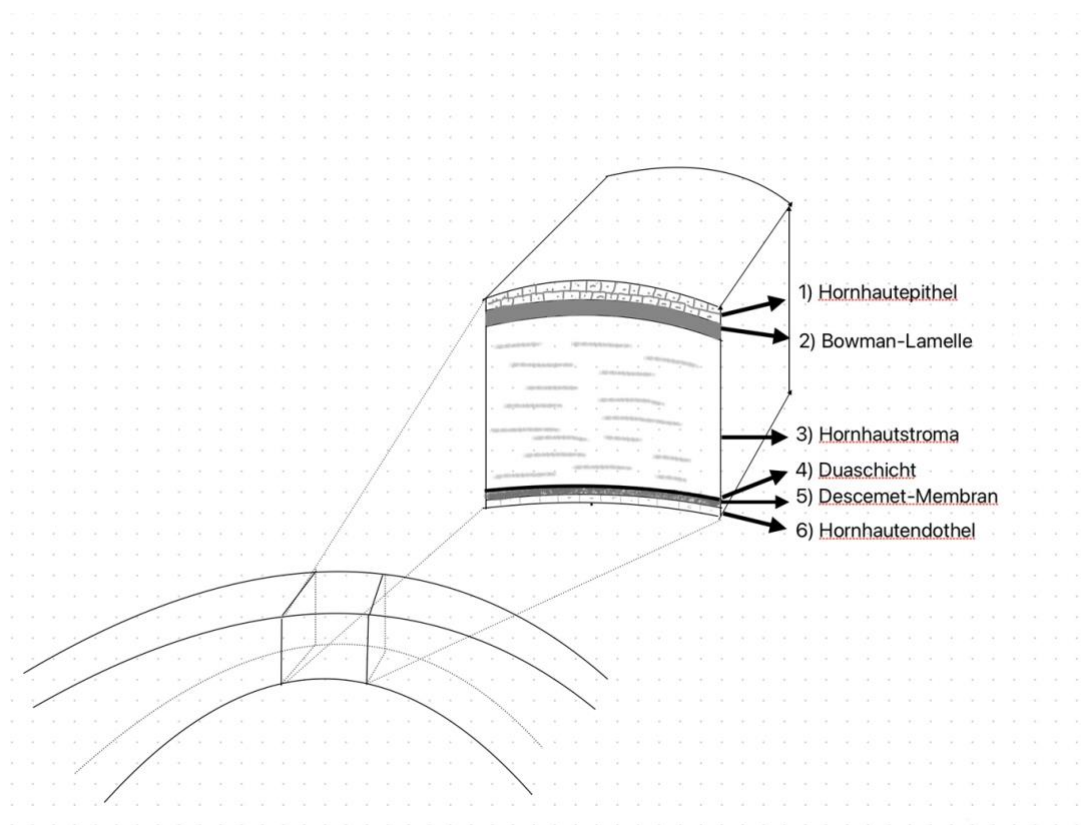


Abb. 1: **Darstellung der Hornhautschichten:** Aufbau von außen nach innen: 1) Hornhautepithel, 2) Bowman-Lamelle, 3) Hornhautstroma, 4) Duaschicht, 5) Descemet-Membran, 6) Hornhautendothel (Singh et al., 2019)

Die äußerste Schicht, das Hornhautepithel 1) ist ein nicht verhornendes, mehrschichtiges Plattenepithel mit Plattenepithelzellen in der obersten Schicht, darunter gelegenen Flügelzellen und Basalzellen. Es folgt, abgegrenzt durch eine Basalmembran, die Bowman-Lamelle 2). Anschließend folgt das Hornhautstroma 3), welches den Hauptanteil der Hornhaut (über 90%) ausmacht und aus Keratozyten und Kollagenfasern von Typ I und Typ III besteht. Die folgende Dufschicht 4) ist 10-15 Mikrometer dick. Es folgt die dickste Basalmembran (Benninghoff & Drenckhahn, 2004) des menschlichen Körpers mit ca. 5-17 Mikrometer, die Descemet-Membran 5) vom Kollegentyp VIII. Sie stellt die Basis für die Endothelzellen dar. Das Hornhautendothel 6), bildet die innerste Schicht der Hornhaut und Grenze zur Vorderkammer des Auges.

1.2 Funktion des Hornhautendothels

Das Hornhautendothel hat eine Zelldichte von 3000-3500 Zellen/mm² (Grehn, 2019; Singh et al., 2019). Es dichtet die Hornhaut gegenüber dem Kammerwasser ab und pumpt eingedrungene Flüssigkeit wieder ab in Richtung der Vorderkammer (Lang, 1998).

Dieses Verhältnis zwischen Hydratation und Dehydratation ist sehr wichtig für die optimale Transparenz der Hornhaut (Fromm et al., 1991). Der Einstrom von Wasser ist passiv und die Dehydratation aktiv über eine Na⁺/K⁺ ATPase (Grehn, 2019). Für die optimale Funktion der Na⁺/K⁺ ATPase ist eine Endothelzellzahl von mindestens 800 Zellen/mm² erforderlich. Ansonsten quillt das Hornhautstroma und/ oder Hornhautepithel auf und die Transparenz der Hornhaut geht verloren (Grehn, 2019; Lang, 1998). Zudem ist durch eine Endotheldysfunktion eine Schädigung der Endothelzellen möglich und dies ebenfalls ein Faktor für die Visusminderung durch eine Hornhautquellung (Grehn, 2019).

Die Endothelzellzahl kann sich durch diverse Ursachen verringern. Hierzu gehören Traumata und angeborene Hornhautdystrophien (Baratz et al., 2010; Sugar et al., 1978). Mögliche Ursachen für Traumata sind eine perforierende

Verletzung, komplizierte Kataraktchirurgie, Vorderkammerlinsenimplantation und Zustand nach multiplen intraokularen Eingriffen (Seitz et al., 2015).

Die genetischen Hornhautdystrophien können verschiedene Hornhautschichten betreffen. Die häufigste endotheliale Hornhautdystrophie ist die Fuchs Endotheliale Hornhautdystrophie (Grehn, 2019; Seitz et al., 2015).

1.3 Fuchs Endotheliale Hornhautdystrophie

Die Fuchs Endotheliale Hornhautdystrophie (FECD) ist eine bilaterale, autosomal dominant vererbte Erkrankung des Hornhautendothels. Erstmalig wurde sie von dem österreichischem Augenarzt Ernst Fuchs 1910 beschrieben (Leiber, 1990).

Es ist eine weit verbreitete Erkrankung, die vor allem ältere Menschen betrifft. Die beschriebene Prävalenz in der Literatur beträgt je nach Population ca. 11% (Eghrari et al., 2012; Kitagawa et al., 2002; Lorenzetti et al., 1967). Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Seitz et al., 2015).

Weitere Risikofaktoren sind Rauchen über 20 Pack Years (20 Jahre lang eine Packung pro Tag geraucht) und eine dünne Hornhaut (Higa et al., 2011; Zoega et al., 2006).

Charakteristisch für die FECD ist eine herabgesetzte Endothelzellzahl und eine nicht zusammenhängende oder nicht intakte Zellschicht (Iwamoto & DeVoe, 1971). Ein weiteres Kennzeichen der FECD sind endotheliale Guttae (Cornea guttata). Guttae sind „warzenartige Verdickungen der Descemetmembran“. Sie bestehen aus Kollagenansammlungen an der Rückseite der Descemetmembran (Burk & Burk, 2014).

Wenn der Verlust der Endothelfunktion durch zu wenige bzw. nicht funktionierende Endothelzellen einsetzt, kann das Wasser aus der Hornhaut nicht mehr abgepumpt werden und führt zur Quellung des Hornhautstromas und Symptomen, wie verschwommenes Sehen vor allem in den Morgenstunden (Gerstenblith & Rabinowitz, 2012).

Die Erkrankung verläuft in der Regel langsam und schleichend und wird klinisch in 3 Stadien unterteilt. Die Augen können unterschiedlich stark betroffen sein (Jeang et al., 2021).

Im Stadium 1 imponiert spaltlampenmikroskopisch eine Cornea guttata mit Ausdehnung in die Peripherie. Es liegt keine oder nur eine geringe Visusminderung vor. Im Stadium 2 liegt ein Epithel- und Stromaödem vor, welche zur Beeinträchtigung der Sehkraft und erhöhter Blendungsempfindlichkeit führen. Durch das Ödem und den erhöhten osmotischen Druck nimmt im Verlauf der Erkrankung auch das Hornhautepithel Schaden und die Hornhaut verdickt sich insgesamt signifikant. Es kann zu einer unregelmäßigen Hornhautoberfläche und Blasenbildung (Bullae) führen (bullöse Keratopathie). Das Stadium 3 imponiert durch eine Vernarbung des Stromas und Ausbreitung der Dystrophie bis zum Limbus mit starker Visusminderung (Naumann, 1997).

Therapeutisch kann zu Beginn der Erkrankung das Epithel-/ und Stromaödem mit hyperosmolaren Augentropfen z.B. ODM5 Augentropfen, mit dem Wirkstoff 5% Natriumchlorid, symptomatisch behandelt werden. Es wird der Hornhaut Wasser entzogen und diese schwillt ab und klart auf (Stuart et al., 2018).

Gegen die Schmerzen der rupturierten Bullae, kann bei fehlender Superinfektion, eine Schutz/Verbandskontaktlinse appliziert werden (M. A. Nanavaty & A. J. Shortt, 2011).

Diese therapeutischen Maßnahmen stellen allerdings keine kausale Therapie dar. Hier ist ausschließlich eine Hornhauttransplantation erforderlich (Bowling, 2017). Mögliche Hornhauttransplantationsformen sind die perforierende Keratoplastik (PK), bei der alle Hornhautschichten transplantiert werden und die Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK), sowie die Descemet Membran Endothelial Keratoplasty (DMEK).

1.4 Entwicklung der Hornhautchirurgie

Die Idee Hornhäute zu transplantieren wurde erstmalig von Guillaume Pellier de Quengsy im Jahre 1789 beschrieben (Chirila & Hicks, 1999). Die Transplantationen blieben allerdings im 19. Jahrhundert erfolglos, da sie immer wieder eingetrübt sind (Singh et al., 2019).

Das Konzept der Hornhauttransplantation wurde erstmalig 1813 von Himly erwähnt (Moffatt et al., 2005). Die erste Hornhauttransplantation von einer Kaninchenhornhaut auf einen Menschen erfolgte 1886 durch von Hippel (v Hippel, 1888).

Fuchs führte die erste lamelläre Hornhauttransplantation durch, welche allerdings aufgrund der schlechten Ergebnisse bzgl. des Visus keine Anerkennung fand (Casey et al., 1984). Die erste erfolgreiche Hornhauttransplantation mittels perforierender Keratoplastik erfolgte durch Herrn Zirm im Jahr 1905 (Zirm, 1989). Da Hornhautteiltransplantationen zunächst schlechte visuelle Ergebnisse lieferten, gewann die perforierende Keratoplastik an Popularität (Singh et al., 2019).

Durch unermüdliche Forschung über die Hornhautanatomie sind heute unter anderem Operationsverfahren wie perforierende Keratoplastik (PK); oberflächliche anteriore lamelläre Keratoplastik (SALK); automatisierte lamelläre therapeutische Keratoplastik (ALTK); tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK); Descemet-Membran Endotheliale Keratoplastik (DMEK) (Singh et al., 2019) möglich. Die verschiedenen Operationsmöglichkeiten werden in Abbildung 2 dargestellt.

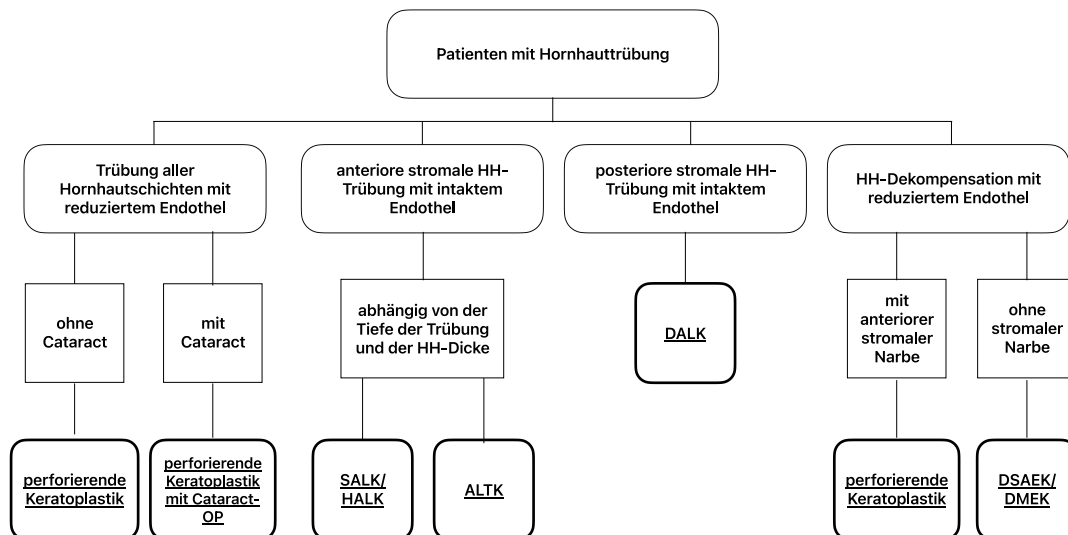


Abb. 2: **Operationsmöglichkeiten bei verschiedenen Hornhauterkrankungen:** Sofern eine Trübung aller Hornhautschichten mit reduziertem Endothel vorliegen sollte, ist je nachdem, ob eine zusätzlich eine Cataracta vorliegt, eine perforierende Keratoplastik mit /ohne Cataractoperation zu erwägen. Bei anterioren Hornhauttrübungen mit intaktem Hornhautendothel ist abhängig von der Tiefe der Trübung und der Hornhautdicke eine SALK (oberflächliche anteriore lamelläre Keratoplastik) bzw. ALTK (automatisierte lamelläre therapeutische Keratoplastik) möglich. In dem Fall einer posterioren stromalen Hornhauttrübung mit intaktem Endothel ist eine DALK (tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik) zu erwägen. Bei Hornhautdekompensationen aufgrund eines reduziertem Hornhautendothel ist abhängig davon, ob eine stromale Hornhautnarbe vorliegt entweder eine perforierende Keratoplastik möglich oder bei fehlender Narbe eine DSAEK/DMEK (Descemet-Membran Stripping (automatisierte) Endotheliale Keratoplastik/ Descmet-Membran Endotheliale Keratoplastik (Singh et al., 2019).

1.5 Transplantatversagen (primär/sekundär/immunologisch)

Hier wird primäres vom sekundären Versagen unterschieden. In den meisten Untersuchungen geht es allerdings allgemein um Keratoplastiken und es wird nicht zwischen perforierender Keratoplastik und DMEK unterschieden. Bei dem primären Transplantatversagen klart die Hornhaut nach der Transplantation nicht auf. Die Spenderhornhaut nimmt die Pumpfunktion nicht auf (Ham et al., 2016). Zudem kann bei einer DMEK eine Teil- oder komplette Ablösung des Spendertransplantates vorliegen, welches ggf. durch eine erneute Luft/Gaseingabe (Rebubbling) zu beheben ist (Oellerich et al., 2017).

Bei dem sekundären Transplantatversagen klart die Hornhaut erst auf und es kommt im Verlauf zu einem Verlust der endothelialen Pumpfunktion mit

Hornhautstromaödem und einhergehender Visusbeeinträchtigung (Oellerich et al., 2017; Panda et al., 2007).

Die immunvermittelte Transplantatabstoßung ist die häufigste Ursache für ein Transplantatversagen (Hos et al., 2019). Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl vaskularisierter Hornhaut-Quadranten und dem Risiko einer Immunreaktion (Bachmann et al., 2010).

1.6 chirurgisches Verfahren der perforierenden Keratoplastik

Bei der perforierenden Keratoplastik (PK) werden alle Hornhautschichten transplantiert. Hier wird zentral ein ca. 7-8 mm großer Kreisabschnitt entnommen und durch ein passendes Spenderhornhautstück ersetzt (Mayank A Nanavaty & Alex J Shortt, 2011). Nachteile dieser operativen Versorgung sind allerdings das Auftreten eines höheren Astigmatismus, längere Erholungszeit, eine lange Visusrehabilitationszeit durch zeitintensive Fadenverweildauer (mindestens 12 Monate), nahtbedingte Komplikationen, sowie erhöhtes Risiko einer immunologischen Reaktion (Singh et al., 2019).

1.7 chirurgisches Verfahren der DMEK:

Die hintere lamelläre Keratoplastik wird bei Erkrankungen des Endothels durchgeführt. Hier sind unter anderem die häufigste Erkrankung, die Fuchs Endotheliale Hornhautdystrophie, sowie die posteriore polymorphe Hornhautdystrophie, die angeborene hereditäre Endotheldystrophie, das iridokorneale Endothelsyndrom, sowie die bullöse Keratopathie zu erwähnen (Singh et al., 2019).

Zunächst führte Tillett im Jahre 1956 eine posteriore Hornhauttransplantation über einen posterioren Zugang durch (Tillett, 1956). Die Transplantationsüberlebensrate war aber deutlich geringer als heute. Dies ist allerdings auf die manuelle Präparation und die Verwendung von Nähten

zurückzuführen. Melles erforschte über Jahre das beste operative Vorgehen (Melles et al., 2006).

Die „Descemet membrane endothelial keratoplasty“ (DMEK) erfolgte dann 2006 erstmalig an Patienten (Melles et al., 2006) und wird in Deutschland mittlerweile häufiger als die perforierende Keratoplastik durchgeführt (Flockerzi et al., 2018).

Hierbei wird die posteriore Lamelle der Hornhaut, bestehend aus der Descemet-Membran und Endothel, von einer Spenderhornhaut präpariert und nach folgender Descemetorhexis mittels Gastamponade an der Empfängerhornhaut fixiert (Eye, 2011). Sie ist der Goldstandard für die operative Behandlung der kornealen endothelialen Dysfunktion (Deng et al., 2018; Schlogl et al., 2016; Zhu et al., 2018).

Diese Art der Transplantation hat einige Vorteile zur perforierenden Keratoplastik. Zunächst ist eine deutliche geringere Hornhautverkrümmung (Astigmatismus) zu erwarten, da nur eine geringe Manipulation am Hornhautepithel und -stroma vorgenommen wird, lediglich der korneosklere Tunnel von ca. 3-5 mm. Auch entstehen weniger Epithelheilungsstörungen, kaum endotheliale Immunreaktionen und kaum bzw. keine nahtassoziierten Komplikationen, da bei der DMEK SF₆-Gas im Auge das Transplantat fixiert (Maier et al., 2013) (Melles, 2006).

Zu den möglichen Komplikationen einer DMEK zählen unter anderem Transplantatdehiszenz. In der Literatur wird eine Rate zwischen 9-20% angegeben (Isabel Dapena et al., 2011; Dirisamer, Ham, et al., 2011; Feng et al., 2013). Ein Epitheldefekt oder eine Hornhauterosio in 3% der Fälle (Monnereau et al., 2014). Ein erhöhter Augeninnendruck (IOD) in bis zu 12% und 2,8% entwickeln ein Sekundärglaukom (Monnereau et al., 2014). Zudem wurde in Untersuchungen eine klinisch bedeutsame Rate von zystoidem Maculaödem festgestellt. 12,5% bei DMEK Patienten und 13,3% bei Triple-DMEK Patienten (Heinzelmann et al., 2015).

Postoperativ zeigt sich allerdings eine schnellerer Visusrehabilitation als nach zum Beispiel perforierender Keratoplastik (Maier et al., 2013). Jedoch stellt die DMEK eine größere operative Herausforderung, aufgrund des extrem dünnen

Spendergewebes dar und unterliegt einer Lernkurve, wie in Dapana et. al. zeigen konnten (Isabel Dapana et al., 2011).

Sofern bei den Patienten zusätzlich eine Linsentrübung (Cataract) vorliegen sollte, kann die DMEK mit einem Linsentausch mit Hilfe einer Phakoemulsifikation erfolgen (Triple-DMEK). Die getrübte Linse wird dabei zerkleinert und entfernt und durch eine neue künstliche Linse (Intraokularlinse) ersetzt (Girbardt et al., 2016).

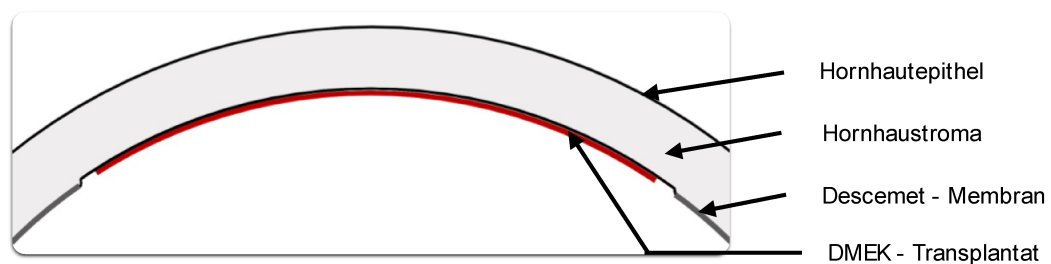


Abb. 3: **Schemazeichnung- DMEK:** Bei der DMEK-Operation wird das erkrankte Endothel und die Descemet-Membran entfernt und durch Spendergewebe (rot eingefärbt) ersetzt.

1.8 Hornhautkultivierung/ Präparation

Die Spenderhornhäute werden innerhalb von 72 Stunden nach dem Tod entnommen und bei $34,4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ in Organkulturmedien gelagert, das aus Eagle's minimal essential Medium (MEM) mit 2% fetalem Kälberserum, Penicillin, Streptomycin und Amphotericin B (KMI) besteht. Am Tag 21-28 der Kultivierung in KMI und mindestens 12 Stunden vor der Transplantation werden Spenderhornhäute in MEM ergänzt mit 6 % Dextran 500 gemäß des über viele Jahre üblichen Standard der Hornhautbanken entquollen (S. Salla et al., 2019).

Hochmolekulares Dextran übt osmotischen Druck aus und sorgt somit zur Dehydratation der Hornhaut. Während der Dehydratation nimmt die Endothelzellzahl jedoch ab (Borderie et al., 1997; Salla et al., 1995). Ursächlich wird eine endotheltoxische Wirkung von Dextran angenommen (Lin et al., 1992). Zudem sei erwähnenswert, dass nach einer Entquellung die Hornhaut nur noch 5 Tage verwendbar ist.

Trotz Weiterentwicklung der Operationstechniken haben sich die Protokolle für die Gewebeaufbereitung in der Hornhautbank bislang nicht geändert. So wird beispielsweise eine Hornhaut, die für eine DMEK vorgesehen ist, meist genauso wie eine für eine perforierende Keratoplastik vorgesehene Hornhaut in einem Dextran- beinhaltenden Medium entquollen. Präklinische Studien zeigen, dass dieser für eine perforierende Keratoplastik notwendige Schritt, für eine DMEK hingegen nicht notwendig ist und dieser zu einem signifikant höheren Endothelzellverlust führt (A. Abdin et al., 2018; S. Salla et al., 2019). Viele Hornhautbanken haben ihre Protokolle nicht geändert und führen dennoch eine Entquellung auch vor DMEK-Operationen durch.

In der Düsseldorfer Hornhautbank ist eine Umstellung nur teilweise erfolgt. Zu Anfang jeder Woche (Montags) erfolgt die Einplanung vorhandener Spenderhornhäute zu den Dienstags bis Freitags geplanten Transplantationen. Hornhäute zur Verwendung am Anfang einer Woche (Dienstags und ggf. Mittwochs) werden zur Entquellung in Dextran umgesetzt. Der Grund hierfür ist zum einen logistisch (nur 5-tägige Haltbarkeit kurz vor dem Wochenende problematisch) und zum anderen, dass nach Entfernung der Descemet-Membran das stromale Restgewebe, bei Notfall-Operationen (perforiertem Bulbus) eingesetzt werden kann. Dies ist jedoch nur möglich, wenn das Gewebe zuvor entquollen wurde.

1.9 Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit ist es mit einer prospektiven Datenerhebung zu vergleichen, ob der Verzicht auf Dextran im Rahmen der Aufbereitung der Spenderhornhäute in der Hornhautbank zu einer klinisch messbaren Verbesserung der Endothelzellzahl bzw. Hornhautdicke und somit des Visus im Vergleich zu den bislang etablierten Hornhautbankprotokollen führt.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkohorte

Alle Patienten am UKD (Universitätsklinikum Düsseldorf), zwischen April 2020 und Mai 2022, die folgende Einschlusskriterien: Indikation für eine DMEK oder Triple-DMEK-Operation, sowie folgende Ausschlusskriterien: keine weiteren visusbeeinträchtigenden Augenerkrankungen, erfüllt hatten.

Ein positives Ethikvotum liegt vom 30.03.2020 vor (2016-699).

2.2 Untersuchungsmethoden

Alle Untersuchungen fanden in der Augenklinik des Universitätsklinikum Düsseldorf statt.

Es handelt sich um prospektiv erhobene Datensätze. Die Transplantationen erfolgten im Rahmen der Routineversorgung durch verschiedene Chirurgen/Chirurginnen an der Universitäts-Augenklinik Düsseldorf.

Die Untersuchungen wurden ebenfalls im Rahmen der Routineversorgung durch wissenschaftliche Mitarbeiter/ Mitarbeiterinnen 1 Tag präoperativ, sowie 3, 6 und 12 Monate postoperativ vorgenommen. Dabei wurde der korrigierte Fernvisus (CDVA) 1 Tag präoperativ, sowie nach 3, 6 und 12 Monaten bestimmt; die zentrale Hornhautdicke (CCT) 1 Tag präoperativ und bis zu 6 Monate postoperativ und die Endothelzellzahl 6-12 Monate postoperativ bestimmt. Ein mögliche erneute Gaseingabe in die Vorderkammer (Rebubbling) wurde zwischen dem 3.-7. Tag postoperativ bei entsprechender Indikation durchgeführt.

2.2.1 Bestimmung der Refraktion/des Visus

Für die Bestimmung des Visus wurde eine Autorefraktion ermittelt (OCULUS/NIDEK AR- 1; NIDEK Co. Ltd. Gamagori, Japan) und damit eine Visusprüfung mittels Optotypen aus Zahlen und Buchstaben ermittelt. Die Autorefraktion ermittelt mittels Infrarotlicht die Brechwerte (Sphäre, Zylinder,

Achse), die das Auge benötigt, um ein scharfes Bild auf der Netzhaut zu erzeugen. Die Untersuchung erfolgt monokular (jedes Auge nacheinander und getrennt). Der Patient sollte die Buchstaben/Zahlen einzeln erkennen können. Eine Visusstufe gilt als erreicht, wenn mindestens 60% richtig erkannt wurden (DeCarlo et al., 2013).

Sofern der Visus zu schlecht gewesen ist, um Zahlen oder Buchstaben zu lesen, wurde auf Metervisus, Fingerzählen, Handbewegungen oder Lichtschein mit oder ohne Projektion getestet (Grehn, 2012).

Für die statistische Auswertung wurde der Snellen Visus in logMAR (logarithm of the Minimum Angle of Resolution) umgerechnet (<https://ophtha.ch/wiki/visus-umrechnung-etdrs-snellen-logmar/>). Der logMAR Visus ist eine logarithmische Darstellung des Visus (siehe Abbildung 4).

Es handelt sich bei den Visusangaben um den korrigierten Fernvisus (CDVA).

Snellen dezimal	logMAR
2.00	-0.3
1.60	-0.2
1.25	-0.1
1.00	0
0.80	0.1
0.63	0.2
0.50	0.3
0.40	0.4
0.32	0.5
0.25	0.6
0.20	0.7
0.16	0.8
0.125	0.9
0.10	1
0.08	1.1
0.06	1.2
0.05	1.3
0.04	1.4
0.03	1.5
0.025	1.6
0.01/FZ	1.9
HBW	2.3
LP	2.7
NLP	3

Abb. 4: **Umrechnungstabelle der dezimalen Sehschärfe in logMAR:** Der logMAR Visus ist umgekehrt proportional zur dezimalen Snellen Sehschärfe. Kleinere Werte bedeuten somit einen besseren Visus.

2.2.2 Endothelzellmikroskopie postoperativ am Patienten

Die Bestimmung der Endothelzellzahl (ECC) der Empfängerhornhaut erfolgte mittels Endothelzellmikroskopie in dem Zeitraum 6-12 Monate postoperativ. Bei dieser nicht invasiven Untersuchung wird die Zelldichte des Hornhautendothels bestimmt. Zur Untersuchung wurde in unserer Studie das Endothelzellmikroskop EM-3000® der Tomey GmbH aus Erlangen benutzt. Die Messungen erfolgen automatisiert im Zentrum der Hornhaut. Dabei werden 15

Bilder des Hornhautendothels aufgenommen und von denen das beste Bild analysiert und die Zelldichte in mm^2 errechnet (Tomey GmbH, Nürnberg).

Nach Beschreibung von Burk (Burk & Burk, 2014) ist die normwertige Endothelzellzahl im Lebensalter von 1,5 Jahren bei zirka 5000 Zellen pro Quadratmillimeter. Bei jungen Erwachsenen beträgt sie in etwa 4500 bis 2500 Zellen pro Quadratmillimeter und im höheren Alter zirka 2750 bis 1500 Zellen pro Quadratmillimeter. Hier ist allerdings eine hohe individuelle Variabilität zu beachten (Edelhauser, 2006; Khan et al., 2015).

2.2.3 Bestimmung der Endothelzellzahl (ECC) der Spenderhornhaut, in der Hornhautbank

Die Bestimmung der Endothelzellzahl bzw. Endothelzelldichte in der Hornhautbank erfolgt mit dem Phasenkontrastmikroskop Nikon Eclipse TE 200 mit einer Vergrößerung von CFI 10x 22 und 10x 0,30 als Linsen und einer Software (siehe unten) zur Bestimmung der Endothelzelldichte.

Es wird bei der Beurteilung immer die ganze Hornhaut angesehen. Hier werden zunächst im Zirkel die peripheren und mittelperipheren Flächen, dann sternförmig von mittelperipher nach para- und zentral mikroskopiert.

Die routinemäßig verwendete Software ist REA XDL der Firma Robin GmbH, Zwirnerweg 9 in 42781 Haan.

2.2.4 Bestimmung der Hornhauttomographie und -topographie

Die Hornhauttomographie- und topographie wurden mittels Scheimpfluganalyse (Pentacam HR®, Oculus, Wetzlar) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren zur topographischen Analyse des vorderen Augenabschnitts. Für die Untersuchung sitzt der Patient vor der Pentacam und schaut auf ein Fixationslicht. Bei der Messung rotiert eine Scheimpflugkamera um das zu untersuchende Auge. Innerhalb weniger Sekunden werden multiple

Schnittbilder der Hornhaut mit Darstellung der Vorder- und Rückfläche. Für die vorliegende Arbeit wurde die zentrale Hornhautdicke ausgewertet.

2.3 Operationstechniken

2.3.1 Transplantataufbereitung

Alle Transplantate wurden nach den Richtlinien der Bundesärztekammer in der LIONS-Hornhautbank NRW gewonnen und konserviert. Die Richtlinien erfordern eine Kultivierung zwischen 28-37°C. Das Medium 1, welches als Standard verwendet wird, enthält kein Dextran und ermöglicht somit eine Konservierung von 30 Tagen, aber das Transplantat schwillt an. Die Entquellung wird ca. 1-3 Tage vor der Transplantation vorgenommen. Für die Entquellung wird die Hornhaut in das Medium 2 mit 6% Dextran gegeben

(M. Parekh et al., 2016; Pels, 1997).

Wir haben 2 Gruppen untersucht. Gruppe 1 mit Hornhäuten aus Medium 1 und Gruppe 2 mit Hornhäuten aus Medium 2. Die Operation wurde routinemäßig als stationärer Eingriff in Vollnarkose von erfahrenen Chirurgen durchgeführt. Präoperativ erfolgte eine YAG-Iridotomie bei 6h und 12h zur Verhinderung eines Pupillarblockes. Es wurden nur Patienten in die Analyse eingeschlossen, wenn keine gleichzeitige Augenerkrankung dokumentiert wurde, die die Sehschärfe negativ beeinflussen könnte.

Alle Transplantate wurden im Operationssaal bei Raumtemperatur unmittelbar vor der Operation präpariert.

2.3.2 Präparation des Transplantates

Bei der Spenderhornhautpräparation vor der Transplantation wird die korneosklerale Hornhautscheibe mit der Endothelseite nach oben auf einen Hanna-Stanzblock gelegt. Anschließend wird die Descemet-Membran entlang des gesamten Umfanges einer spitzen Klinge eingeritzt. Trypanblau 0,06% (VisionBlue, DORC, Zuidland, Niederlande) wird dann zur Markierung der Transplantatregion verwendet. Folgend werden die Descemetländer mit einer runden Klinge (z.B. Grieshaber ultrascharfes Sklerotomiesmesser gerade, Alcon, Schaffhausen, Schweiz) angehoben. Im Anschluss wird das Descemet-Membran-Stripping durchgeführt. Hier wird die Descemet-Membran peripher mit einer oder zwei Pinzetten aufgegriffen und vorsichtig Richtung Hornhautmitte gezogen. Nach Erreichen des Zentrums wird die DM wieder auf das Stromabett zurückgelegt und der nächste Quadrant bearbeitet. Dies wird so lange durchgeführt, bis nur noch ein zentraler Bereich von weniger als 1x1 mm stehen bleibt (siehe Abbildung 5). Im Folgenden wird die Trepanklinge (Durchmesser 8,25 mm) vorsichtig von der Endothelseite auf den korneoskleralen Knopf gedrückt, so dass die Descmet-Membran geschnitten wird. Das Transplantat wird im Anschluss vorsichtig abgehoben und in eine Shooter-Kartusche gegeben (Menzel-Severing et al., 2017).

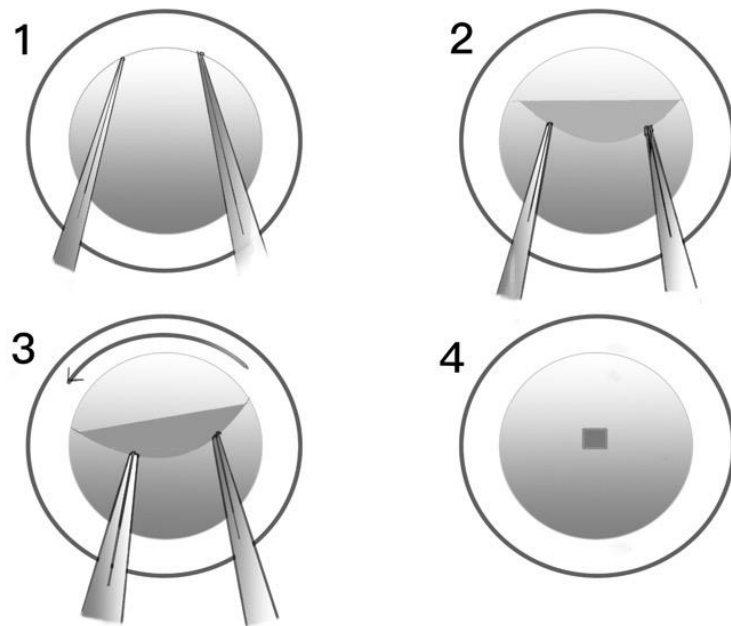


Abb. 5: **Präparation der Hornhaut mittels 2er Pinzetten von 4 Seiten:** 1) Die vorgeschchnittene Descmet-Membran (DM) wird mit 2 Pinzetten gegriffen und vorsichtig angehoben. 2) DM wird bis ins Zentrum abgehoben. 3) Wenn das Zentrum erreicht ist, wird die DM vorsichtig zurück auf das Stromabett gelegt, und der Stanzblock um 90° gedreht und der nächste Quadrant abgezogen. 4) Ein Stück DM von ca. 1x 1 mm im Zentrum bleibt stehen. Im Anschluss erfolgt die Trepanation und Entfernung der peripheren DM. Die Spenderlamelle wird vorsichtig komplett abgezogen, mit Trypanblau gefärbt und in einen Shooter gegeben (Menzel-Severing et al., 2017).

2.3.3 Descmet-Membran Endothel Keratoplastik-Operation

In der Universitätsaugenklinik Düsseldorf erfolgt die DMEK-Operation standardmäßig in Intubationsnarkose. Die primäre Präparation der Descemet-Membran erfolgt mittels „no-touch-Technik“ und einem Vitalfarbstoff, durch welches das Transplantat unbeschädigt gewonnen werden kann (I. Dapena et al., 2011). Die ausführliche Spenderpräparatgewinnung ist unter 2.3.1 beschrieben.

Zur Operationsvorbereitung erhalten die Patienten Pilocarpin-Augentropfen zur Erzeugung einer Miosis. Im Anschluss werden die Zugangswege zur Operation, die Parazentesen, parallel zur Iris, vor dem Limbus corneae liegend, durchgeführt. Im Regelfall liegen die Parazentesen bei drei, sechs und neun

Uhr. Außerdem wird noch ein Tunnel bei ein Uhr zur Implantation des Transplantats geschaffen.

Sofern die Patientin/der Patient noch nicht kataraktoperiert sind, wird die DMEK simultan mit einer Phako/HKL (Triple-DMEK) durchgeführt. Die Entfernung der eigenen Linse und IOL- Implantation erfolgt hierbei vor der Platzierung des Transplantates.

Die medikamentös verursachte Miosis (Pilocarpin-Augentropfen) erleichtert eine periphere Iridektomie bei 6 Uhr bzw. Sondierung der YAG-Iridotomie Öffnungen der Iris bei sechs und zwölf Uhr. Die Iridotomie bzw. Iridektomie ermöglicht den Kammerwasserabfluss von der Hinterkammer direkt in die Vorderkammer. Sie dienen zur Prävention einer Pupillarblocks, ausgelöst durch die später injizierte Luftblase in die Vorderkammer (Luft et al., 2017).

Die Descemetorhexis erfolgt unter Lufteingabe in die Vorderkammer. Die Abschabung der Descemet-Membran und des Endothels erfolgt mit einem Price-Haken und Spatel. Die abgetragene Schicht hat in der Regel einen Durchmesser von 8,75 mm. Bei der Entfernung der Descemet-Membran wird genau auf eine vollständige Entfernung geachtet um mögliche Folgekomplikationen zu verhindern. Zu den Folgekomplikationen zählen ein nicht vollständig anliegendes Transplantat (Dehiszenz), visusbeeinträchtigende Hornhautödeme und Transplantatversagen (Kymionis et al., 2007).

Bevor das Transplantat in den Injektor aufgenommen und in das Empfängerauge injiziert wird, erfolgt eine Anfärbung des Transplantates mit dem Farbstoff RS-BLUE (0,05% Trypan blue, ALCHIMIA, 35020 Ponte S. Nicolo (PD), Italien). Durch die Anfärbung werden unter anderem Einrisse sichtbar. In der Zwischenzeit wird die Hornhautoberfläche des Empfängers wiederholt mit BSS (Balanced Salt Solution) benetzt.

Nach Anfärbung der Spenderhornhaut wird diese mithilfe einer Szurmann-Kartusche (Geuder, Heidelberg) aufgenommen und in die Vorderkammer eingebracht. Das Transplantat wird ausgerichtet und zentriert und durch partiellen Druck auf die Hornhautoberfläche geglättet und korrekt platziert (van Dijk-Technik) (Eye, 2011). Zur Stabilisierung des Transplantates wird Luft/Gas in die Vorderkammer eingegeben. Folgend wird 4 mg Fortecortin, mit dem Ziel

die postoperative Inflammation abzuschwächen, unter die Bindehaut gespritzt. Zudem wird Spersacarpin 2% Augentropfen (OmniVision GmbH, 82178 Puchheim, Deutschland) zur Pupillenverengung verabreicht und Dexagentamycin Augensalbe (Dexamethason und Gentamycin) aufgetragen, sowie 250 mg Prednisolon und 500mg Acetacolamid (Diamox, Mercury pharmaceuticals Ltd., London EC4N 7BL, Großbritannien) intravenös verabreicht.

Postoperativ muss auf eine Rückenlagerung über mindestens 24 Stunden geachtet werden, um Transplantatadhärenz zu erreichen.

2.4 postoperatives Management

2.4.1 topische/ lokale Medikation

Die Behandlung nach allen Operationen umfasst topische unkonservierte Antibiotika, wie die Gyrasehemmer (Floxal/Ofloxacin EDO) für 1 Woche, topische unkonservierte Steroidaugentropfen (Monodex AT mit Dexamethason-21-dihydrogenphosphat) 8x täglich für 1 Woche und dann fünfmal täglich, langsam ausschleichend über 6 Monate (monatliche Reduktion um einen Augentropfen) bis zur Erhaltungsdosis von 1x täglich für mindestens 12 Monate und Tränenersatzmittel nach Bedarf (zu Beginn mindestens 5x täglich).

2.4.2 orale Medikation

Zusätzlich zu der topischen Therapie erhalten die Patienten nach der Operation auch eine systemische Therapie mit Prednisolon Tabletten gewichtsadaptiert und eine Reduktion alle 3 Tage nach zum Beispiel folgendem Schema (100-80-60-40-20-10-7,5-5-2,5 mg) und Pantoprazol Tabletten (z.B. Pantozol) als Magenschutz 20 mg 1-0-0, sowie Heparin 3500 Einheiten s.c. 1x täglich.

Nachsorgeintervalle für alle Augen in beiden Gruppen waren 2 Wochen, 6 Wochen, 6 Monate und 12 Monate nach der Operation.

2.4.3 Luftendotamponade der Vorderkammer ("Rebubbling")

Sofern bei der postoperativen Nachkontrolle eine relevante Transplantatdehiszenz auffällt, wird ein „Rebubbling“, also eine wiederholte Gasendotamponade unter Lokalanästhesie intrakameral durchgeführt (López et al., 2016). Für die Tamponade wird ein Luft-Gas Gemisch (20% Schwefelhexafluorid-Gas/ Luft) verwendet (Marques et al., 2018).

2.5 Datenmanagement und statistische Auswertung

Durchgeführt wurde eine prospektive, nicht-interventionelle, monozentrische Studie.

Zur Auswertung des CDVA (korrigierten Fernvisus) nach 3, 6 und 12 Monaten wurden die Operationsverfahren DMEK und Triple-DMEK weitestgehend zusammengelegt. Dies betreffen die Verlaufsbeurteilung und die Korrelationstestung.

Zur Prüfung der signifikanten Unterschiede wurden Mittelwertunterschiede im Hinblick auf den CDVA in logMAR nach 3, 6 und 12 Monaten, prä- und postoperative Endothelzellzahl (ECC (cells/mm²)), prä- und postoperative zentrale Hornhautdicke (CCT (µm)), Rebubblinganzahl, Hornhautdickenveränderung (CCT change (µm)) in den beiden Gruppen „mit Dextran“ und „ohne Dextran“ untersucht.

Die Daten wurden in einer Microsoft Office Excel Tabelle eingetragen und gespeichert. Zur Auswertung unserer Fragestellungen wurden die Daten aus der Datenbank in das Statistikprogramm SPSS Software Version 29.0 (IGM Corp, Armonk, NY, USA) exportiert und gespeichert.

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden stetige Variablen mittels Mittelwert, Standardabweichung, t-Test bei normalverteilten Variablen beschrieben und kategoriale Variablen in Prozent ermittelt. Der Pearson Chi-Quadrat-Test diente dazu, die Übereinstimmung der beobachteten Häufigkeit einer Variable mit der vorgegebenen Häufigkeit der Variable zu prüfen.

Die Tabellen der vorliegenden Arbeit wurden in Excel erstellt, Grafiken wurden in Pages Freeform und Sketchbook ® erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten- /Empfänger-und Spenderkollektiv

3.1.1 Deskriptive Statistik des Patienten/Empfängerkollektiv

Tabelle 1		Empfänger Eigenschaften für beide Gruppen		
		mit Dextran (n=89)	ohne Dextran (n=105)	p-Value
Patientenalter (Jahre)		72,5 ± 9,9	69,5 ± 8,7	0,03
Geschlecht				
Männlich		42	44	
Weiblich		47	61	0,46
Begleitende Augenerkrankungen in %		46,1	32,4	0,051
Operationsverfahren				
DMEK		63	60	
Triple-DMEK		26	45	0,049
Visus (CDVA in logMAR)				
DMEK		0,54 ± 0,49	0,5 ± 0,37	0,69
Triple-DMEK		0,50 ± 0,39	0,42 ± 0,25	0,46
Zentrale Hornhautdicke (µm)		623 ± 93	610 ± 65	0,30

Tabelle 1: Empfänger Eigenschaften für beide Gruppen (mit und ohne Dextran): Hier sind die Mittelwerte für die CDVA (korrigierter Fernvisus), die CCT (zentrale Hornhautdicke), die DMEK (Descemet-Membran Endothel Keratoplastik) und die Triple -DMEK (Descemet-Membran Endothel Keratoplastik und Cataractoperation) mit Standardabweichung (± SD), sowie das Signifikanzniveau (wenn $p < 0,05$: Statistische Signifikanz angenommen) angegeben.

In Tabelle 1 sind die klinischen Merkmale der Transplantatempfänger zu Studienbeginn dargestellt. Die Zahl der Patienten, die ein in Dextran gelagertes

Transplantat erhielten betrug 89. Ein Transplantat welches nicht in Dextran gelagert wurde erhielten insgesamt 105 Patienten. Die Empfängergruppe, die Transplantate ohne Dextran erhielt war etwas jünger und seltener pseudophak.

3.1.2 Deskriptive Statistik des Spenderkollektivs

Tabelle 2	Spender Eigenschaften für beide Gruppen		
	mit Dextran (n= 92)	ohne Dextran (n= 102)	p-Wert
Spenderalter (Jahre)	78,6 ± 10,4	78,8 ±10,5	0,93
Postmortem-Zeit (Stunden)	23,9 ± 11,8	28,2 ±13,8	0,02
Kulturdauer (Tage)	21,5 ± 6,4	21,9 ± 6,0	0,72
Kulturdauer Dextran (Tage)	1,9 ± 1,0	0,0 ± 0,0	< 0,001
Endothelzellzahl (Zellen/mm ²)	2573 ± 364	2586 ±372	0,81

Tabelle 2: Spendereigenschaften für beide Gruppen (mit und ohne Dextran): Hier aufgeführt die Mittelwerte für das Spenderalter in Jahren, die postmortem Zeit in Stunden, die Kulturdauer in Tagen, die Kulturdauer in Medium 2 mit Dextran in Tagen und die Endothelzellzahl in mm², sowie die Standardabweichung (SD +/-) und die Signifikanz (wenn $p < 0,05$: Statistische Signifikanz angenommen).

In Tabelle 2 zeigt sich eine etwa vier Stunden längere postmortale Zeit bei Transplantaten ohne Dextran Exposition ($p= 0,02$), während kein Unterschied für Spenderalter, Lagerzeit und der Endothelzellzahl festgestellt wurde.

3.2 Visusentwicklung nach 3/6/12 Monaten im Gesamtkollektiv

Tabelle 3		Ergebnisse der Visusentwicklung für beide Gruppen		
		mit Dextran (n= 48)	ohne Dextran (n= 71)	p-Wert
CDVA (logMAR)	DMEK + T-DMEK			
3 Monate		0,32 ± 0,36	0,27 ± 0,22	0,42
6 Monate		0,16 ± 0,15	0,15 ± 0,11	0,84
12 Monate		0,14 ± 0,18	0,13 ± 0,16	0,83

Tabelle 3: Ergebnisse der Visusentwicklung für beide Gruppen (mit und ohne Dextran): Hier aufgeführt die Mittelwerte der Visusentwicklung der beiden Gruppen nach 3, 6 und 12 Monaten, sowie die Standardabweichung (SD ±) und die Signifikanz (p < 0,05 = Signifikanz).

Postoperativ wurden die Patienten insgesamt dreimal untersucht: nach 3 Monaten, 6 Monaten und 12 Monaten. Für die Übersichtlichkeit der statistischen Datenauswertung sind in die Auswertung des Visus prä- zu postoperativ ausschließlich vollständige postoperative Patientendaten (3, 6 und 12 Monate) eingeflossen, so dass sich die Patientenanzahl in der postoperativen Gruppe entsprechend verringerte: In der Dextrangruppe auf 48 Patientenaugen und in der Gruppe ohne Dextran auf 71 Patientenaugen.

3.3 Ergebnisse der postoperativen Endothelzellzahl, Pachymetrie und Rebubblingrate für beide Gruppen des Empfängerkollektivs

Tabelle 4	Ergebnisse der postoperativen Endothelzellzahl; Pachymetrie und Rebubblingrate für beide Gruppen des Empfängerkollektivs		
	mit Dextran (n= 89)	ohne Dextran (n= 105)	p-Wert
Endothelzellzahl (Zellen/mm ²)	1221 ± 490	1261 ± 495	0,66
Zentrale Hornhautdicke CCT (µm)	541 ± 52	541 ± 65	0,96
Rebubblingrate (%)	23,6	29,5	0,35

Tabelle 4: Ergebnisse der postoperativen Endothelzellzahl, Pachymetrie und Rebubblingrate für beide Gruppen (mit und ohne Dextran) des Empfängerkollektivs: Hier aufgeführt die Mittelwerte der Endothelzellzahl in cells/mm², der Hornhautdicke in µm und der erneuten Lufteingabe in %, sowie die Standardabweichung (SD ±) und die Signifikanz (p < 0,05 = Signifikanz).

In Tabelle 4 dargestellt zeigt sich in der Hornhautdickenmessung (Pachymetrie) ein auch zu erwartender deutlicher Rückgang der Hornhautdicke prä- zu postoperativ. Während die Hornhautdicke präoperativ im Mittel 616,5 µm betrug, lag sie postoperativ im Mittel beider Gruppen bei 541 µm. Das zeigt, dass die Operationsmethode DMEK funktioniert. Dies ist in beiden Gruppen, sowohl mit, als auch ohne Dextran zu sehen.

3.4 Unterschiede der prä- und postoperativen Ergebnisse

Tabelle 5	Änderungen zwischen präoperativen und postoperativen Ergebnissen		
	mit Dextran (n= 89)	ohne Dextran (n= 105)	p-Wert
CDVA-Veränderung(Zeilen hinzugewonnen)			
DMEK	n= 33	n= 39	
3 Monate	2,7 ± 4,1	2,4 ± 4,4	0,81
6 Monate	3,9 ± 4,4	3,6 ± 4,2	0,76
12 Monate	4,2 ± 4,5	3,6 ± 4,3	0,60
Triple-DMEK	n= 15	n= 32	
3 Monate	0,9 ± 6,3	1,2 ± 2,7	0,86
6 Monate	2,9 ± 3,2	2,6 ± 2,5	0,79
12 Monate	2,9 ± 3,2	3,1 ± 2,5	0,78
CCT Änderung in µm)	- 81 ± 102	- 69 ± 78	0,37

Tabelle 5: Ergebnisse der Änderungen zwischen präoperativen und postoperativen Befunden (mit und ohne Dextran) nach 3, 6 und 12 Monaten: Hier aufgeführt die Mittelwerte der Visusstufenänderung (CDVA Veränderung (Zeilen hinzugewonnen), der Hornhautdicke in μm , sowie die Standardabweichung (SD $\pm$) und die Signifikanz ($p < 0,05$ = Signifikanz).

In Tabelle 5 werden die Änderungen im CDVA und CCT zu Studienbeginn und letztem Nachuntersuchungsbesuch dargestellt. Beide Gruppen gewinnen die Empfänger 3-4 Linien an Sehschärfe. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant. ($p < 0,01$). Außerdem ist die CCT in beiden Gruppen postoperativ niedriger ($p < 0,001$). Patienten mit Komorbiditäten wurden nicht in die Visusauswertung mit reingenommen. Es wurden allerdings keine Unterschiede zwischen den beiden

Gruppen (mit / ohne Dextran) hinsichtlich CDVA, ECC- oder Rebubblingrate festgestellt.

4. Diskussion

4.1 Kernpunkte und mögliche Zusammenhänge

Descemetmembran-Lamellen können manuell aus organkultivierten Spenderhornhäuten hergestellt werden, unabhängig davon, ob diese geschwollen oder nicht geschwollen sind (Yoeruek et al., 2013). Dass Dextran im Kulturmedium, welches zur Entquellung der Hornhaut dient, mit zunehmender Kulturdauer einen negativen Effekt auf die Transplantatqualität hat bzw. zu einem höheren Endothelzellzahlverlust führt, ist in der Literatur hinreichend beschrieben (Bayyoud et al., 2012; Borderie et al., 1997; Dirisamer, Dapena, et al., 2011; Heinzelmann et al., 2014; Krabcova et al., 2011; Lie et al., 2008; Salla et al., 1995; van der Want et al., 1983). Diese Berichte zeigten unter anderem, dass der Zustand des Endothels am 4. Tag im Kulturmedium mit Dextran am besten ist und sich dann verschlechtert (Redbrake et al., 1997). Redbrake et al. argumentieren, dass die Zugabe von Dextran im Kulturmedium zu einem erhöhten osmotischen und metabolischen Stress des Transplantates führen und es somit eher zum Transplantatversagen kommen kann (Redbrake et al., 1997).

In dieser Arbeit gingen wir der Frage nach, ob ein Verzicht auf Dextran im Rahmen der Aufbereitung der DMEK-Spenderhornhäute in der Hornhautbank zu einer klinisch messbaren Verbesserung der Endothelzellzahl bzw. der zentralen Hornhautdicke und somit des Visus, im Vergleich zu bereits etablierten Hornhautbankprotokollen, führt.

Es gab hierzu einige Debatten über die Gesamtwirkung von Dextran bei der Lagerung und Transplantation. Abdin et al. berichteten über eine bessere CDVA, eine niedrigere CCT, eine höhere ECC und eine geringere Rate an Transplantatversagen, nachdem Gewebe aus entquollenen Hornhäuten nach DM-Stripping wieder in ein dextranfreies Medium gegeben wurde, im Gegensatz zur Eingabe in ein Medium mit Dextran (A. Abdin et al., 2018).

Auch berichtet eine weitere Fallserie mit vorgeschnittenem DMEK-Gewebe, welches anschließend in Medium mit Dextran gelagert wurde, von einer statistisch signifikant höheren Rate an Transplantatversagen (Sonja Heinzelmann et al., 2017). Außerdem wird dort beschrieben, dass vorgeschnittenen Transplantate aus einem Medium mit Dextran klebriger seien und sich schwerer in der Vorderkammer entfalten lassen. Parekh et al. wiederum beobachteten, dass die Lagerung von vorgeschnittenem DMEK-Gewebe unter Zugabe von Dextran eine höhere Zelladhäsion an der extrazellulären Matrix und eine verbesserte Steifigkeit des Gewebes nach sich zieht (Mohit Parekh et al., 2016). Die genannten Studien unterschieden sich jedoch jeweils hinsichtlich der Lagerungsbedingungen für die Descemet-Endothel-Lamelle. Die Patientenzahlen waren vergleichsweise gering.

4.2 Spenderalter als mögliche Einflussgröße

Das Spenderalter unterschied sich in den hier untersuchten Gruppen mit und ohne Dextran nicht signifikant voneinander.

Dass das Alter allerdings eine Einflussgröße darstellt wurde unter anderem in den Untersuchungen von Schrittenlocher et al. (Schrittenlocher et al., 2022) untersucht. In 10 von 17 Publikationen wurde das Alter der Spender betrachtet und es schien eine Übereinstimmung darüber zu geben, dass sowohl jüngere, wie auch ältere Spender geeignet sind, um ein ähnliches klinisches Ergebnis zur erzielen (Bennett et al., 2015; de Mora et al., 2016; Gorovoy et al., 2014; Heinzelmann et al., 2014; Hill et al., 2021; Maier et al., 2015; Schaub et al., 2020; Schaub et al., 2016; Schlötzer-Schrehardt et al., 2013; Straiko et al., 2020).

In einer Untersuchung von Armitage et al. wurde hingegen beobachtet, dass bei Hornhäuten, welche für eine perforierende Keratoplastik verwendet wurden, das Alter des Spenders einen starken Einfluss auf die Qualität der Endothelzellen hatte. So waren mehr als 80% der Hornhäute von Spendern, die jünger als 40 Jahre alt waren, geeignet, während von den Spendern, die über 80 Jahre alt waren, nur 45% der Hornhäute, verwendet werden konnten (Armitage & Easty,

1997). Diese Diskrepanz zwischen den Studien ist möglicherweise dadurch bedingt, dass für die DMEK-Operation in der Regel ältere Spender wegen der geringeren Rollung des Transplantats bevorzugt werden (Ariño-Gutierrez et al., 2023). Die Altersstruktur der Spender ist also bei DMEK-Studien möglicherweise zugunsten der älteren Jahrgänge verzerrt, so dass Unterschiede im Spenderalter sich nicht auf die Endothelzell-Qualität auszuwirken scheinen. Hinzu kommt, dass alle verwendeten Transplantate gemäß der Hornhautbank-Richtlinien eine lichtmikroskopisch bestimmte Mindest-Endothelzell-Zahl von 2000 Zellen/mm² aufweisen. Dennoch wurde in der vorliegenden Studie darauf geachtet, dass beide Gruppen sich nicht hinsichtlich des Spenderalters unterscheiden, um dies als denkbaren Einflussfaktor auszuschließen.

4.3 postmortem Zeit und Kulturdauer als mögliche Einflussgröße

Sowohl die postmortem Zeit (Zeit vom Tod bis zur Hornhaut-Entnahme), als auch die Kulturdauer (Zeit beginnt mit der Umsetzung der entnommenen Hornhaut in Kultur) haben einen negativen Einfluss auf die Gewebequalität.

Die Richtlinie der Bundesärztekammer zum Führen einer Hornhautbank beschreibt, dass eine Hornhaut innerhalb von 72 Stunden nach dem Tod entnommen und verarbeitet werden muss (Montgomery et al., 2018). Diese Zeitgrenze wurde zuletzt auch von Hofmann et al. untersucht (Hofmann et al., 2021). Sie zeigen, dass eine DPT (death to preservation time) bis zu 72 Stunden für Hornhautgewebe ausreichend ist und keinen Einfluss auf die Qualität der zu transplantierenden Hornhaut hat.

Die Kulturdauer ist bedeutsam, da unter anderem Untersuchungen von Rodriguez-Calvo de Mora et al. (de Mora et al., 2016) zeigen, dass die Lagerungszeit des Transplantates im Medium mit einer Endothelzelldichtenabnahme verbunden war. Je länger die Lagerungszeit andauerte, desto größer war die Abnahme der Endothelzelldichte 6 Monate nach einer DMEK-Operation.

Wir haben daher in unseren Untersuchungen darauf geachtet, dass die Parameter postmortem Zeit und Kulturdauer in beiden Gruppen gleich sind und somit keinen Confounder bilden.

4.4 Dextran als mögliche Einflussgröße

Dextran, welches zum Anschwellen von Spenderhornhäuten für eine perforierende Keratoplastik verwendet wird, hat wie in multiplen Untersuchungen (Bayyoud et al., 2012; Borderie et al., 1997; Dirisamer, Dapena, et al., 2011; Heinzelmann et al., 2014; Krabcova et al., 2011; Lie et al., 2008; Salla et al., 1995; van der Want et al., 1983) gezeigt werden konnte, einen negativen Einfluss auf die Hornhautqualität und speziell auf die Endothelzellzahl. Nicht alle Spenderhornhäute werden jedoch für eine perforierende Keratoplastik verwendet, sondern ein Großteil mittlerweile für andere operative Verfahren, wie unter anderem die DMEK. Folgend soll der Einfluss von Dextran auf die Hornhaut diskutiert werden.

Wir haben zwei Gruppen (Kulturmedium mit und Kulturmedium ohne Dextran) in größerer Fallzahl untersucht und konnten keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der Gruppen finden. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Rickmann et al. in einer kleineren Fallserie dargestellt. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den Dextrangruppen und den Gruppen ohne Dextran in den Bereichen Sehschärfe, Endothelzellzahl, zentrale Hornhautdicke und Rebubblingrate (insgesamt 32 Augen über 1 Jahr untersucht, teilweise vorpräparierte Hornhäute) (Rickmann et al., 2022).

Es gibt allerdings in anderen Untersuchungen Hinweise auf die Toxizität von Dextran durch endotheliale Nekrosen, gesteigerte Segmentierung, gesteigerten Zellpolymorphismus, Bildung von intrazytoplasmatischen Vakuolen, Granula, Ablagerungen auf der Endotheloberfläche und Erweiterung der Intrazellularräume (Lin et al., 1992) (Sabine Salla et al., 2019). Zudem führe der hohe osmotische Stress zu schwerwiegenden morphologischen Veränderungen der Endothelzellen, wie Redbrake et al. (Redbrake et al., 1997) zeigen konnten.

Die Verwendung von Dextran kann zu einer Ansammlung von Dextran auf der Stromaoberfläche des EDM führen und es klebriger machen und somit eine Entfaltung möglicherweise erschweren und damit durch iatrogen verstärkte Manipulation indirekt einen höheren Schaden verursachen (S. Heinzelmann et al., 2017). Dahingegen beschrieben Parekh et al. eine höhere Zelladhäsion an der extrazellulären Matrix (M. Parekh et al., 2016) und eine geringere Steifigkeit

der Transplantate bei der Lagerung von vorgelagerten DM in dextranshaltigem Medium (Parekh et al., 2017). Die verminderte Steifigkeit könnte ein Vorteil bei der Operation sein, da diese ggf. weniger Manipulation durch den Operateur erfordert (Parekh et al., 2017).

Borderie et al. zeigten, dass kulturbedingte Schäden durch die Lagerung im Entquellungsmedium (Medium mit Dextran) für 1-2 Tage eher zu einen moderaten Schaden, jedoch aber schwerere Schäden durch Dextran induziert werden bei einer Lagerung von 3-4 Tagen (Borderie et al., 1997). Die Empfehlung der Autoren lautet daher, eine Entquellungsperiode von 2 Tagen nicht zu überschreiten. In unserer Untersuchung wurden die Hornhäute 1,9 +/- 1,0 Tage (siehe Tabelle 2) in Dextran überführt. Möglicherweise ist dies der Grund, weshalb kein signifikanter Unterschied zwischen der Dextransgruppe und der Gruppe ohne Dextran festgestellt werden konnte.

Die Studie von Abdin et al. zeigt, dass eine Lagerung nach DM-Stripping für weitere 48 Stunden in Dextran, eine unangemessen lange Kontaktzeit darstellt und dass das funktionelle Ergebnis durch eine niedrigere Endothelzellzahl beeinflusst sein könnte (A. Abdin et al., 2018). Ebenfalls führt die Studie auf, dass vorgestrippte Hornhäute in dextransfreiem Medium eine schnellere Visuserholung ermöglichten, postoperativ insgesamt dünner waren, eine höhere Endothelzellzahl aufwiesen und eine geringere Re-Operationsrate hatten (Alaadin Abdin et al., 2018).

In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, sich mit Studien zur Entquellung der Hornhäute zu befassen, die für eine perforierende Keratoplastik von Relevanz sind.

Hamon et al. zeigten, dass eine 12 stündige Entquellung durch ein dextranshaltiges Kulturmedium für die Durchführung einer perforierenden Keratoplastik ausreichend zu sein scheint (Hamon et al., 2021). Daher könnte grundsätzlich erwogen werden, die Hornhäute zu einem möglichst frühen Zeitpunkt zu verwenden, um einen möglichen negativen Einfluss von Dextran zu vermeiden.

Gegen eine frühe Verwendung der Hornhaut für eine perforierende Keratoplastik spricht die Untersuchung von Wolf et al. (Wolf et al., 2009). Sie

zeigt, dass eine Entquellung von 24 Stunden nicht als ausreichend zu erachten ist, da es nicht zu einer optimalen Hornhautdicke führt. Auch wurde hier gezeigt, dass der Endothelzellverlust in der Zeit von 24 Stunden bis 30 Stunden nicht zunimmt und somit eine optimale Zeit für eine ausreichende Hornhautdicke 30 Stunden beträgt (nach 24 Stunden → eine zentrale Hornhautdicke (CCT) von 600 μm und nach 30 Stunden eine CCT von 510 μm mittels optischer Kohärenztomographie ermittelt).

Die vorliegenden Untersuchungen legen nahe, dass die Kontaktzeit von Dextran und Hornhaut möglichst kurz gehalten werden sollte. Da für eine DMEK keine Entquellung erforderlich ist, ist es ratsam, dass diese Hornhäute gegebenenfalls nicht oder nur für kurze Zeit mit Dextran in Kontakt kommen.

4.5 steigende Rebubblingrate mit bzw. ohne Dextran

In Price et al. (Price et al., 2009) wird eine Rebubblingrate von 63% beschrieben, in Romano et al. von 15,4% bis 48,4 %. Die Rebubblingrate ist allerdings auch abhängig von der Transplantatvorbereitung (pre stripping 40%, pre-loaded 48,4%, oder surgeon stripped 15,4%) und von der Operation (nur DMEK oder Triple.DMEK) (Romano et al., 2022). In der vorliegenden Studie wurde die Hornhaut, wie oben beschrieben, unmittelbar präoperativ präpariert. Es wurde von den Chirurgen kein Unterschied im Umgang mit dem Gewebe beobachtet. Allerdings wurde dies auch nicht explizit abgefragt bzw. systematisch untersucht. Auch hinsichtlich der Notwendigkeit eines Rebubbling, konnten wir in unserer Untersuchung keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen feststellen.

4.6 Limitationen dieser Arbeit

Das postoperative Outcome in beiden Gruppen (mit und ohne Dextran) zeigte keinen signifikanten Unterschied innerhalb der Gruppen bezüglich der Endothelzellzahl, des Visus, der zentralen Hornhautdicke und der Rebubblingrate. Ein möglicher Grund hierfür könnte ein zu kurzes Follow -up sein.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist die Tatsache, dass die Hornhäute in unseren Untersuchungen nie länger als 2 Tage in dem Medium mit Dextran überführt wurden, und es nicht mindestens 2 Messpunkte gab, um das Ausmaß der potentiellen Schädigung zum Zeitpunkt x auszumachen bzw. differenzieren zu können.

Wir können nicht ausschließen, dass eine länger als 2 Tage bestehende Lagerung in einem Kulturmedium mit Dextran zu einem Nachweis von signifikanten Unterschieden führen könnte. Hinweise hierauf werden in der Literatur auch hinreichend beschrieben (siehe 4.4. Einflussgröße von Dextran).

Ein weiterer noch zu untersuchender Aspekt wäre unter anderem die Endothelzellzahl des Transplantates unmittelbar präoperativ zu bestimmen, um den Verlust der Endothelzellzahl während der Präparation und Operation zu detektieren. Hier wird in der Literatur im Schnitt 9 % angegeben (Berg et al., 2023), (Safi et al., 2021).

4.7 Zusammenfassung und Ausblick

Alle Patienten in der hier beobachteten Kohorte zeigten eine reduzierte Pachymetrie und einen Visusanstieg nach der lamellären Keratoplastik, unabhängig von Lagerung in einem Medium mit bzw. ohne Dextran. Die DMEK-Operation lieferte also in beiden Gruppen die bekannt guten Ergebnisse, eine Unterlegenheit der Visusresultate oder eine erhöhte Komplikationsrate nach Weglassen von Dextran wurde nicht nachgewiesen.

Zusammenfassend lassen unsere Ergebnisse, zusammen mit dem vorhandenen Wissensstand, darauf schließen, dass es keinen Nachweis dafür gibt, dass das Weglassen von Dextran im Kulturmedium zu irgendeinem Zeitpunkt der Lagerung schädlich für das chirurgische Ergebnis einer DMEK/T-DMEK ist.

Dies schließt jedoch nicht die Annahme aus, dass Schäden an Hornhautendothelzellen auftreten, wenn Hornhautscheiben und/oder abgeschälte Descemet-Membran in einem Medium mit Dextran länger gelagert werden. Daher können Hornhautbanken erwägen, Änderungen an bestehenden Protokollen vorzunehmen.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abdin, A., Daas, L., Pattmoller, M., Suffo, S., Langenbucher, A., & Seitz, B. (2018). Negative impact of dextran in organ culture media for pre-stripped tissue preservation on DMEK (Descemet membrane endothelial keratoplasty) outcome. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 256(11), 2135-2142. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-4088-4>
- Abdin, A., Daas, L., Pattmüller, M., Suffo, S., Langenbucher, A., & Seitz, B. (2018). Negative impact of dextran in organ culture media for pre-stripped tissue preservation on DMEK (Descemet membrane endothelial keratoplasty) outcome. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 256, 2135-2142.
- Ariño-Gutierrez, M., Molero-Senosian, M., Burgos-Blasco, B., Vidal-Villegas, B., Arriola-Villalobos, P., Gegundez-Fernandez, J. A., Moloney, G., & Holguín, L. D. (2023). Challenges of DMEK technique with young corneal donors' grafts: surgical keys for success—a pilot study. *Journal of Clinical Medicine*, 12(19), 6316.
- Armitage, W. J., & Easty, D. L. (1997). Factors influencing the suitability of organ-cultured corneas for transplantation. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 38(1), 16-24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9008626>
- Bachmann, B., Taylor, R. S., & Cursiefen, C. (2010). Corneal neovascularization as a risk factor for graft failure and rejection after keratoplasty: an evidence-based meta-analysis. *Ophthalmology*, 117(7), 1300-1305. e1307.
- Baratz, K. H., Tosakulwong, N., Ryu, E., Brown, W. L., Branham, K., Chen, W., Tran, K. D., Schmid-Kubista, K. E., Heckenlively, J. R., Swaroop, A., Abecasis, G., Bailey, K. R., & Edwards, A. O. (2010). E2-2 protein and Fuchs's corneal dystrophy. *New England Journal of Medicine*, 363(11), 1016-1024. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007064>
- Bayyoud, T., Röck, D., Hofmann, J., Bartz-Schmidt, K., & Yoeuruek, E. (2012). Precut technique for Descemet's membrane endothelial keratoplasty, preparation and storage in organ culture. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 229(6), 621-623.
- Bennett, A., Mahmoud, S., Drury, D., Cavanagh, H. D., McCulley, J. P., Petroll, W. M., & Mootha, V. V. (2015). Impact of donor age on corneal endothelium-Descemet membrane layer scroll formation. *Eye & contact lens*, 41(4), 236.
- Benninghoff, A., & Drenckhahn, D. (2004). Anatomie, Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen, Band 2: Herz-Kreislauf-System, Lymphatisches System, Endokrine Drüsen, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut. In: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Berg, K., Safi, T., Seitz, B., & Daas, L. (2023). Non-invasive endothelial cell density measurement of in toto pre-stripped DMEK-roll—impact of pre- and intraoperative endothelial cell loss on postoperative midterm clinical outcome. *Eye*, 37(14), 2956-2962.
- Borderie, V. M., Baudrimont, M., Lopez, M., Carvajal, S., & Laroche, L. (1997). Evaluation of the deswelling period in dextran-containing medium after

- corneal organ culture. *Cornea*, 16(2), 215-223.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9071536>
- Bourne, W. M. (2001). Cellular changes in transplanted human corneas. *Cornea*, 20(6), 560-569.
- Bowling, B. (2017). *KANSKIs Klinische Ophthalmologie. Ein systematischer Ansatz* (Vol. 8).
- Bowling, B. (2016). *KANSKIs Klinische Ophthalmologie* (S. Tönjes, Trans.). In U. Fischer (Ed.), (Vol. 8. Auflage, pp. 165). Elsevier Verlag.
- Burk, A., & Burk, R. (2014). *Checkliste Augenheilkunde*. Georg Thieme Verlag.
- Casey, T. A., Mayer, D. J., & Garner, A. (1984). *Corneal Grafting: Principles & Practice*. Saunders.
- Chirila, T. V., & Hicks, C. R. (1999). The origins of the artificial cornea: Pellier de Quengsy and his contribution to the modern concept of keratoprosthesis. *Gesnerus*, 56(1-2), 96-106.
- Dapena, I., Ham, L., Droutsas, K., van Dijk, K., Moutsouris, K., & Melles, G. R. (2011). Learning curve in Descemet's membrane endothelial keratoplasty: first series of 135 consecutive cases. *Ophthalmology*, 118(11), 2147-2154.
- Dapena, I., Moutsouris, K., Droutsas, K., Ham, L., van Dijk, K., & Melles, G. R. (2011). Standardized "no-touch" technique for descemet membrane endothelial keratoplasty. *Archives of Ophthalmology*, 129(1), 88-94.
<https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.334>
- de Mora, M. R.-C., Groeneveld-van Beek, E. A., Frank, L. E., van der Wees, J., Oellerich, S., Bruinsma, M., & Melles, G. R. (2016). Association between graft storage time and donor age with endothelial cell density and graft adherence after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *JAMA ophthalmology*, 134(1), 91-94.
- DeCarlo, D. K., McGwin, G., Searcey, K., Gao, L., Snow, M., Waterbor, J., & Owsley, C. (2013). Trial frame refraction versus autorefraction among new patients in a low-vision clinic. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 54(1), 19-24.
- Deng, S. X., Lee, W. B., Hammersmith, K. M., Kuo, A. N., Li, J. Y., Shen, J. F., Weikert, M. P., & Shtein, R. M. (2018). Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Safety and Outcomes: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 125(2), 295-310.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.08.015>
- Dirisamer, M., Dapena, I., Ham, L., van Dijk, K., Ogan, O., Frank, L. E., van der Wees, J., & Melles, G. R. (2011). Patterns of corneal endothelialization and corneal clearance after Descemet membrane endothelial keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *American Journal of Ophthalmology*, 152(4), 543-555. e541.
- Dirisamer, M., Ham, L., Dapena, I., Moutsouris, K., Droutsas, K., van Dijk, K., Frank, L. E., Oellerich, S., & Melles, G. R. (2011). Efficacy of Descemet membrane endothelial keratoplasty: clinical outcome of 200 consecutive cases after a learning curve of 25 cases. *Archives of Ophthalmology*, 129(11), 1435-1443.
- Edelhauser, H. F. (2006). The balance between corneal transparency and edema the proctor lecture. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 47(5), 1755-1767.

- Eghrari, A. O., McGlumphy, E. J., Iliff, B. W., Wang, J., Emmert, D., Riazuddin, S. A., Katsanis, N., & Gottsch, J. D. (2012). Prevalence and severity of fuchs corneal dystrophy in Tangier Island. *American Journal of Ophthalmology*, 153(6), 1067-1072. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.11.033>
- Eye, O. A. S. (2011). Standardized “no-touch” technique for descemet membrane endothelial keratoplasty,”. *Archives of Ophthalmology*, 129(1), 88-94.
- Feng, M. T., Burkhart, Z. N., Price Jr, F. W., & Price, M. O. (2013). Effect of donor preparation-to-use times on Descemet membrane endothelial keratoplasty outcomes. *Cornea*, 32(8), 1080-1082.
- Flockerzi, E., Maier, P., Böhringer, D., Reinshagen, H., Kruse, F., Cursiefen, C., Reinhard, T., Geerling, G., Torun, N., & Seitz, B. (2018). Trends in corneal transplantation from 2001 to 2016 in Germany: a report of the DOG–section cornea and its keratoplasty registry. *American Journal of Ophthalmology*, 188, 91-98.
- Fromm, M., Wiederholt, M., & Hierholzer, K. (1991). *Pathophysiologie des Menschen*.
- Gerstenblith, A. T., & Rabinowitz, M. P. (2012). *The wills eye manual: office and emergency room diagnosis and treatment of eye disease*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Girbardt, C., Wiedemann, P., & Nestler, A. (2016). Triple Descemet membrane endothelial keratoplasty: Indications, variations and results. *Der Ophthalmologe*, 113, 213-216.
- Gorovoy, I. R., Cui, Q. N., & Gorovoy, M. S. (2014). Donor tissue characteristics in preparation of DMEK grafts. *Cornea*, 33(7), 683-685.
- Grehn. (2012). *Augenheilkunde*. Springer Verlag.
- Grehn, F. (2012). *Augenheilkunde* (31 ed.). Springer.
- Ham, L., Dapena, I., Liarakos, V. S., Baydoun, L., Van Dijk, K., Ilyas, A., Oellerich, S., & Melles, G. R. (2016). Midterm results of Descemet membrane endothelial keratoplasty: 4 to 7 years clinical outcome. *American Journal of Ophthalmology*, 171, 113-121.
- Hamon, L., Daas, L., Maurer, S., Weinstein, I., Quintin, A., Schulz, K., Langenbucher, A., & Seitz, B. (2021). Thickness and curvature changes of human corneal grafts in dextran-containing organ culture medium before keratoplasty. *Cornea*, 40(6), 733-740.
- Hayashi, T., Schrittenlocher, S., Siebelmann, S., Le, V. N. H., Matthaei, M., Franklin, J., Bachmann, B., & Cursiefen, C. (2020). Risk factors for endothelial cell loss after Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Scientific Reports*, 10(1), 11086.
- Heinzelmann, S., Bohringer, D., Eberwein, P., Reinhard, T., & Maier, P. (2017). Graft dislocation and graft failure following Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) using precut tissue: a retrospective cohort study. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 255(1), 127-133. <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3499-3>
- Heinzelmann, S., Böhringer, D., Eberwein, P., Reinhard, T., & Maier, P. (2017). Graft dislocation and graft failure following Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) using precut tissue: a retrospective

- cohort study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 255, 127-133.
- Heinzelmann, S., Hübner, S., Böhringer, D., Eberwein, P., Reinhard, T., & Maier, P. (2014). Influence of donor characteristics on descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*, 33(6), 644-648.
- Heinzelmann, S., Maier, P., Böhringer, D., Hübner, S., Eberwein, P., & Reinhard, T. (2015). Cystoid macular oedema following Descemet membrane endothelial keratoplasty. *British Journal of Ophthalmology*, 99(1), 98-102. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305124>
- Higa, A., Sakai, H., Sawaguchi, S., Iwase, A., Tomidokoro, A., Amano, S., & Araie, M. (2011). Prevalence of and risk factors for cornea guttata in a population-based study in a southwestern island of Japan: the Kumejima study. *Archives of Ophthalmology*, 129(3), 332-336.
- Hill, J. R., Chen, S.-Y., Bauer, A. J., Straiko, M. M., Sanchez, P. J., Straiko, M. D., & Terry, M. A. (2021). Younger donor tissue in Descemet membrane endothelial keratoplasty surgery: clinical outcomes. *Cornea*, 40(8), 1024-1030.
- Hofmann, N., Wittmershaus, I., Salz, A.-K., & Börgel, M. (2021). Cornea procurement and processing up to 72 hours: no risk for cornea transplant quality. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 48(1), 3-11.
- Hos, D., Matthaei, M., Bock, F., Maruyama, K., Notara, M., Clahsen, T., Hou, Y., Le, V. N. H., Salabarria, A.-C., & Horstmann, J. (2019). Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Progress in Retinal and Eye Research*, 73, 100768.
- Iwamoto, T., & DeVoe, A. G. (1971). Electron microscopic studies on Fuchs'combined dystrophy. I. Posterior portion of the cornea. *Investigative Ophthalmology*, 10(1), 9-28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4099043>
- Jeang, L. J., Margo, C. E., & Espana, E. M. (2021). Diseases of the corneal endothelium. *Experimental Eye Research*, 205, 108495.
- Khan, S. N., Shiakolas, P. S., & Mootha, V. V. (2015). Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty tissue insertion devices. *Journal of ophthalmic & vision research*, 10(4), 461.
- Kitagawa, K., Kojima, M., Sasaki, H., Shui, Y. B., Chew, S. J., Cheng, H. M., Ono, M., Morikawa, Y., & Sasaki, K. (2002). Prevalence of primary cornea guttata and morphology of corneal endothelium in aging Japanese and Singaporean subjects. *Ophthalmic Research*, 34(3), 135-138. <https://doi.org/10.1159/000063656>
- Krabcova, I., Studeny, P., & Jirsova, K. (2011). Endothelial cell density before and after the preparation of corneal lamellae for Descemet membrane endothelial keratoplasty with a stromal rim. *Cornea*, 30(12), 1436-1441.
- Kymionis, G. D., Suh, L. H., Dubovy, S. R., & Yoo, S. H. (2007). Diagnosis of residual Descemet's membrane after Descemet's stripping endothelial keratoplasty with anterior segment optical coherence tomography. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 33(7), 1322-1324.
- Laaser, K., Bachmann, B. O., Horn, F. K., Schlötzer-Schrehardt, U., Cursiefen, C., & Kruse, F. E. (2011). Donor tissue culture conditions and outcome after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *American Journal of Ophthalmology*, 151(6), 1007-1018. e1002.

- Lang, G. (1998). *Augenheilkunde* (Vol. 6). Thieme.
- Leiber, B. (1990). *Die klinischen Syndrome. Syndrome, Sequenzen und Symptomkomplexe*. G. Burg
- Lie, J. T., Birbal, R., Ham, L., van der Wees, J., & Melles, G. R. (2008). Donor tissue preparation for Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 34(9), 1578-1583.
- Lin, C. P., Bohnke, M., & Draeger, J. (1992). Effect of dextran on predamaged corneal endothelium: an organ culture study. *Ophthalmic Research*, 24(3), 125-128. <https://doi.org/10.1159/000267157>
- López, E. F., Baydoun, L., Gerber-Hollbach, N., Dapena, I., Liarakos, V. S., Ham, L., & Melles, G. R. (2016). Rebubbling techniques for graft detachment after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*, 35(6), 759-764.
- Lorenzetti, D. W., Uotila, M. H., Parikh, N., & Kaufman, H. E. (1967). Central cornea guttata. Incidence in the general population. *American Journal of Ophthalmology*, 64(6), 1155-1158. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6072991>
- Luft, N., Dirisamer, M., & Priglinger, S. (2017). Descemet-Membran-Endothelkeratoplastik (DMEK). *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 234(03), 354-364.
- Maier, A.-K. B., Gundlach, E., Schroeter, J., Klamann, M. K., Gonnermann, J., Riechardt, A. I., Bertelmann, E., Jousen, A. M., & Torun, N. (2015). Influence of the difficulty of graft unfolding and attachment on the outcome in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 253, 895-900.
- Maier, A. K., Gundlach, E., Gonnermann, J., Klamann, M. K., Eulufi, C., Bertelmann, E., Jousen, A. M., & Torun, N. (2013). Fellow Eye Comparison of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty. *Cornea*, 32(10), 1344-1348. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31829dd816>
- Marques, R. E., Guerra, P. S., Sousa, D. C., Ferreira, N. P., Gonçalves, A. I., Quintas, A. M., & Rodrigues, W. (2018). Sulfur hexafluoride 20% versus air 100% for anterior chamber tamponade in DMEK: a meta-analysis. *Cornea*, 37(6), 691-697.
- Melles, G. R. (2006). Posterior lamellar keratoplasty: DLEK to DSEK to DMEK. In (Vol. 25, pp. 879-881): LWW.
- Melles, G. R., Ong, T. S., Ververs, B., & van der Wees, J. (2006). Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea*, 25(8), 987-990. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000248385.16896.34>
- Menzel-Severing, J., Kruse, F. E., & Tourtas, T. (2017). Organ-cultured, prestripped donor tissue for DMEK surgery: clinical outcomes. *British Journal of Ophthalmology*, 101(8), 1124-1127.
- Moffatt, S. L., Cartwright, V. A., & Stumpf, T. H. (2005). Centennial review of corneal transplantation. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 33(6), 642-657.
- Monnereau, C., Quilendrino, R., Dapena, I., Liarakos, V. S., Alfonso, J. F., Arnalich-Montiel, F., Böhnke, M., Pereira, N. C., Dirisamer, M., & Parker, J. (2014). Multicenter study of descemet membrane endothelial

- keratoplasty: first case series of 18 surgeons. *JAMA ophthalmology*, 132(10), 1192-1198.
- Montgomery, F., der Bundesärztekammer, B., Reinhard, T., & des Arbeitskreises, F. (2018). zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank, Erste Fortschreibung. *Deutsches Ärzteblatt*.
- Nanavaty, M. A., & Shortt, A. J. (2011). Endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(7), CD008420. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008420.pub2>
- Nanavaty, M. A., & Shortt, A. J. (2011). Endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(7).
- Naumann. (1997). *Pathologie des Auges* (2 ed., Vol. 1). Springer.
- Oellerich, S., Baydoun, L., Peraza-Nieves, J., Ilyas, A., Frank, L., Binder, P. S., & Melles, G. R. (2017). Multicenter study of 6-month clinical outcomes after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*, 36(12), 1467-1476.
- Panda, A., Vanathi, M., Kumar, A., Dash, Y., & Priya, S. (2007). Corneal graft rejection. *Survey of Ophthalmology*, 52(4), 375-396. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2007.04.008>
- Parekh, M., Ruzza, A., Di Mundo, R., Ferrari, S., Recchia, G., Elbadawy, H., Carbone, G., & Ponzin, D. (2017). Role of dextran in maintaining adhesive and stiffness properties of prestripped DMEK lenticules. *European Journal of Ophthalmology*, 27(3), 270-277.
- Parekh, M., Ruzza, A., Ferrari, S., Busin, M., & Ponzin, D. (2016). Preloaded Tissues for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *American Journal of Ophthalmology*, 166, 120-125. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.03.048>
- Parekh, M., Ruzza, A., Ferrari, S., Busin, M., & Ponzin, D. (2016). Preloaded tissues for Descemet membrane endothelial keratoplasty. *American Journal of Ophthalmology*, 166, 120-125.
- Pels, L. (1997). Organ culture: the method of choice for preservation of human donor corneas. *British Journal of Ophthalmology*, 81(7), 523-525. <https://doi.org/10.1136/bjo.81.7.523>
- Redbrake, C., Salla, S., Nilius, R., Becker, J., & Reim, M. (1997). A histochemical study of the distribution of dextran 500 in human corneas during organ culture. *Current Eye Research*, 16(5), 405-411.
- Rickmann, A., Boden, K., Wahl, S., Trouvain, A., Schulz, A., & Szurman, P. (2022). Comparison of clinical outcomes after pre-cut DMEK with or without dextran-containing medium compared to standard DMEK: a prospective pilot study. *International Ophthalmology*, 1-9.
- Romano, V., Kazaili, A., Pagano, L., Gadhi, K. A., Titley, M., Steger, B., Fernández-Vega-Cueto, L., Meana, A., Merayo-Llodes, J., & Diego, P. (2022). Eye bank versus surgeon prepared DMEK tissues: influence on adhesion and re-bubbling rate. *British Journal of Ophthalmology*, 106(2), 177-183.
- Safi, T., Seitz, B., Berg, K., Schulz, K., Langenbucher, A., & Daas, L. (2021). Reproducibility of non-invasive endothelial cell loss assessment of the

- pre-stripped DMEK roll after preparation and storage. *American Journal of Ophthalmology*, 221, 17-26.
- Salla, S., Kruse, F. E., Walter, P., & Menzel-Severing, J. (2019). Supplementation of organ culture medium with dextran is not required in pre-stripped human donor tissue for DMEK surgery. *Cell and Tissue Banking*, 20, 193-200.
- Salla, S., Kruse, F. E., Walter, P., & Menzel-Severing, J. (2019). Supplementation of organ culture medium with dextran is not required in pre-stripped human donor tissue for DMEK surgery. *Cell Tissue Bank*, 20(2), 193-200. <https://doi.org/10.1007/s10561-019-09757-8>
- Salla, S., Redbrake, C., Becker, J., & Reim, M. (1995). Remarks on the vitality of the human cornea after organ culture. *Cornea*, 14(5), 502-508. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8536464>
- Schaub, F., Collmer, M., Schrittenlocher, S., Bachmann, B. O., Cursiefen, C., & Hos, D. (2020). Outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty using corneas from donors $\geq$ 80 years of age. *American Journal of Ophthalmology*, 211, 200-206.
- Schaub, F., Enders, P., Zachewicz, J., Heindl, L. M., Stanzel, T. P., Cursiefen, C., & Bachmann, B. O. (2016). Impact of donor age on Descemet membrane endothelial keratoplasty outcome: evaluation of donors aged 17–55 years. *American Journal of Ophthalmology*, 170, 119-127.
- Schlogl, A., Tourtas, T., Kruse, F. E., & Weller, J. M. (2016). Long-term Clinical Outcome After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *American Journal of Ophthalmology*, 169, 218-226. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.07.002>
- Schlötzer-Schrehardt, U., Bachmann, B. O., Tourtas, T., Cursiefen, C., Zenkel, M., Rössler, K., & Kruse, F. E. (2013). Reproducibility of graft preparations in Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*, 120(9), 1769-1777.
- Schnitzler, A. C., Salla, S., Hamsley, N., Flammersfeld, A., Fuest, M., Walter, P., & Hermel, M. (2016). Role of the endothelial layer in the deswelling process of organ-cultured human corneas before transplantation. *Cornea*, 35(9), 1216-1221.
- Schrittenlocher, S., Matthaei, M., Bachmann, B., & Cursiefen, C. (2022). The Cologne-Mecklenburg-Vorpommern DMEK Donor Study (COMEDOS)—design and review of the influence of donor characteristics on Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) outcome. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 260(8), 2417-2426.
- Seitz, B., Lisch, W., & Weiss, J. (2015). [The revised newest IC(3)D classification of corneal dystrophies]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 232(3), 283-294. <https://doi.org/10.1055/s-0041-100774> (Die revidierte neueste IC(3)D-Klassifikation der Hornhautdystrophien.)
- Singh, R., Gupta, N., Vanathi, M., & Tandon, R. (2019). Corneal transplantation in the modern era. *Indian Journal of Medical Research*, 150(1), 7-22. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_141_19
- Straiko, M. D., Bauer, A. J., Straiko, M. M., Potts, L. B., Chen, S.-Y., Tran, K. D., & Terry, M. A. (2020). Donor DMEK tissue characteristics: association with rebubble rate and 6-month endothelial cell loss. *Cornea*, 39(10), 1267-1273.

- Stuart, A. J., Romano, V., Virgili, G., & Shortt, A. J. (2018). Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK) versus Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) for corneal endothelial failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6(6), CD012097. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012097.pub2>
- Sugar, J., Mitchelson, J., & Kraff, M. (1978). The effect of phacoemulsification on corneal endothelial cell density. *Archives of Ophthalmology*, 96(3), 446-448. <https://doi.org/10.1001/archophth.1978.03910050222005>
- Tillett, C. W. (1956). Posterior lamellar keratoplasty. *American Journal of Ophthalmology*, 41(3), 530-533.
- v Hippel, A. (1888). Eine neue methode der hornhauttransplantation. *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie*, 34, 108-130.
- van der Want, H. J., Pels, E., Schuchard, Y., Olesen, B., & Sperling, S. (1983). Electron microscopy of cultured human corneas: osmotic hydration and the use of a dextran fraction (dextran T 500) in organ culture. *Archives of Ophthalmology*, 101(12), 1920-1926.
- Wilson, R., & Roper-Hall, M. (1982). Effect of age on the endothelial cell count in the normal eye. *The British journal of ophthalmology*, 66(8), 513.
- Wolf, A. H., Welge-Lüssen, U. C., Priglinger, S., Kook, D., Grueterich, M., Hartmann, K., Kampik, A., & Neubauer, A. S. (2009). Optimizing the deswelling process of organ-cultured corneas. *Cornea*, 28(5), 524-529.
- Yoeruek, E., Hofmann, J., & Bartz-Schmidt, K. U. (2013). Comparison of swollen and dextran deswollen organ-cultured corneas for Descemet membrane dissection preparation: histological and ultrastructural findings. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 54(13), 8036-8040. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12516>
- Zhu, L., Zha, Y., Cai, J., & Zhang, Y. (2018). Descemet stripping automated endothelial keratoplasty versus descemet membrane endothelial keratoplasty: a meta-analysis. *International Ophthalmology*, 38(2), 897-905. <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0533-3>
- Zirm, E. K. (1989). Eine erfolgreiche totale keratoplastik (A successful total keratoplasty). In (Vol. 5, pp. 258-261): SLACK Incorporated Thorofare, NJ.
- Zoega, G. M., Fujisawa, A., Sasaki, H., Kubota, A., Sasaki, K., Kitagawa, K., & Jonasson, F. (2006). Prevalence and risk factors for cornea guttata in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology*, 113(4), 565-569.

Danksagung:

Ich danke Herrn PD. Dr. Dr. Menzel-Severing für die Annahme als Doktorandin, die Überlassung des hier behandelten Themas, sowie für seine intensive Betreuung und Unterstützung zu jeder Zeit.

Ein weiterer Dank gilt dem Team der Augenklinik des Universitätsklinikum Düsseldorf und der Hornhautbank unter der Leitung von Frau Katja Rosenbaum, welche mich bei Fragen, rund um die Arbeit in der Hornhautbank, sehr unterstützt haben.

Danken möchte ich auch allen Teilnehmern dieser Studie.

Zudem gilt ein besonderer Dank meinem geduldigen, immer an mich glaubenden Ehemann und meinen tollen Freunden.