

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

**„10 Jahres Verlauf nach Descemet-Membran-Endothel-
Keratoplastik“**

Dissertation

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

vorgelegt von
Selina Teubert

2025

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Kristina Spaniol

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Philipp Albrecht

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Teubert, S., Borgardts, K., Steindor, F., Borrelli, M., Schrader, S., Geerling, G., Spaniol, K., 2025, Ten-Year Follow-Up After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*, 44(9):1119-26.(1)

Zusammenfassung

Die Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik (DMEK) ist eine Operationsmethode, bei der das dysfunktionale Hornhautendothel und die Descemet-Membran durch ein Transplantat ersetzt und zur Behandlung endothelialer Hornhauterkrankungen, wie der Fuchs'schen-Endotheldystrophie (FED) und Pseudophaken bullösen Keratopathie (PBK), verwendet wird. Bei der Triple-DMEK wird die DMEK mit einer Katarakt Operation kombiniert. Die Langzeitergebnisse nach DMEK und Triple-DMEK sind begrenzt, mit nur drei Studien mit einem Follow-up von bis zu zehn Jahren. Ziel dieser Studie ist es die klinischen Ergebnisse nach DMEK und Triple-DMEK bis zu zehn Jahre postoperativ zu erfassen und zu bewerten. Diese Studie umfasst 201 Augen, von denen 54 Augen eine Nachbeobachtungszeit von mindestens fünf Jahren erreichten. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Durchschnitt $94,4 \pm 12,1$ Monate. Es wurde eine DMEK ($n=38$) oder Triple-DMEK ($n=16$) aufgrund von FED ($n=45$) oder PBK ($n=9$) durchgeführt. Wir untersuchten präoperativ, sechs Monate, 12 Monate, fünf Jahre und acht bis zehn Jahre postoperativ die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA, logMAR), Endothelzellichte (ECD, Zellen/ mm^2), minimale zentrale Hornhautdicke (CCT, μm), zentrale Netzhautdicke (CRT, μm), Rebubbling, Transplantatüberlebens- und Re-DMEK-Rate, Kammerwinkelveränderungen und das Auftreten eines Glaukoms. Präoperativ betrug die Sehschärfe $0,6 \pm 0,3$ logMAR, verbesserte sich nach sechs Monaten auf $0,1 \pm 0,2$ logMAR ($p < 0,001$) und blieb bis zu zehn Jahre stabil ($p = 0,934$). Das Spendertransplantat wies eine durchschnittliche ECD von $2488 \pm 320,9$ Zellen/ mm^2 auf und nahm bei der Langzeitkontrolle auf $980,1 \pm 437$ Zellen/ mm^2 ($p < 0,001$) ab. Wir beobachteten einen durchschnittlichen jährlichen ECD-Verlust von 4 %, mit einem Verlust von 21,4 % nach sechs Monaten, 26,9 % nach zwölf Monaten, 60,6 % nach fünf Jahren und 59,7 % nach acht bis zehn Jahren. DMEK-Augen zeigten einen signifikant höheren ECD-Verlust ($1579,6 \pm 419,5$ Zellen/ mm^2 vs. $1320,4 \pm 575,5$ Zellen/ mm^2 , $p = 0,035$). Präoperativ betrug die CCT $596,9 \pm 82,2$ μm , nahm 12 Monate postoperativ auf $498,6 \pm 24,3$ μm ab ($p < 0,001$), blieb bis zu zehn Jahre stabil ($p = 1,000$) und unterschied sich nicht mehr signifikant von der präoperativen CCT ($p = 0,085$). Die CRT betrug $309,9 \pm 79,2$ μm präoperativ und zeigte bei den Nachuntersuchungen keine signifikante Veränderung ($p = 1,000$). Insgesamt benötigten 41 Augen Rebubbings (DMEK, $n=27$; Triple-DMEK, $n=14$), mit einer mittleren Rebubblingrate von $0,3 \pm 0,5$ /Auge. Innerhalb des ersten postoperativen Jahres lag die Rate des primären Transplantatversagens bei 1,5 % und die des sekundären Transplantatversagens bei 1 %. Die Abstoßungsrate betrug 0 %. Fünf Augen entwickelten ein *de novo* Offenwinkelglaukom (OAG) ($p < 0,001$). In keinem Auge wurde eine Kammerwinkelsynechie beobachtet. Der endgültige Visus kann bereits sechs Monate nach dem Eingriff vorhergesagt werden und bleibt trotz des erneuten Anstiegs der CCT auf die präoperativen Werte hervorragend. Alle Augen zeigten eine unveränderte CRT, sodass kein signifikantes Risiko für ein Makulaödem (ME) nach DMEK besteht, was auf die Anwendung einer einmal täglichen Steroidapplikation zurückzuführen ist. Rebubbings beeinflussten den Visus nicht, was mit einer Multizenterstudie übereinstimmt. Es traten keine Kammerwinkelsynechien auf, im Gegensatz zur PKP, bei der sie postoperativ häufig auftreten. Wir verzeichneten eine signifikante Zunahme von *de novo* OAG, die wahrscheinlich auf altersbedingte Risikofaktoren zurückzuführen ist. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Visus bereits sechs Monate postoperativ vorhergesagt werden kann und bis zu zehn Jahre postoperativ exzellent bleibt, obwohl die ECD abnimmt und die CCT zunimmt. Der signifikante Anstieg der OAG-Diagnosen spiegelt wahrscheinlich das altersbedingte Risiko für die Entwicklung eines Glaukoms wider.

Summary

Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK) is a surgical procedure in which the dysfunctional corneal endothelium and Descemet's membrane are replaced by a graft to treat endothelial corneal diseases such as Fuchs' endothelial dystrophy (FED) and pseudophakic bullous keratopathy (PBK). In triple DMEK, DMEK is combined with cataract surgery. Long-term results after DMEK and triple DMEK are limited, with only three studies reporting follow-ups of up to ten years. The aim of this study was to assess the clinical outcomes after DMEK and triple DMEK up to ten years postoperatively. This study included 201 eyes, of which 54 had a follow-up period of at least five years. The average follow-up duration was 94.4 ± 12.1 months. DMEK ($n=38$) or triple DMEK ($n=16$) was performed due to FED ($n=45$) or PBK ($n=9$). We analyzed preoperative, six-month, 12-month, five-year, and eight-to-ten-year postoperative best-corrected visual acuity (BCVA, logMAR), endothelial cell density (ECD, cells/mm²), minimum central corneal thickness (CCT, μ m), central retinal thickness (CRT, μ m), rebubbling rate, graft survival and re-DMEK rate, chamber angle alterations, and glaucoma incidence. Preoperative visual acuity was 0.6 ± 0.3 logMAR, improved to 0.1 ± 0.2 logMAR after six months ($p < 0.001$), and remained stable for up to ten years ($p = 0.934$). The donor graft had a mean ECD of 2488 ± 320.9 cells/mm², which decreased to 980.1 ± 437 cells/mm² ($p < 0.001$) at long-term follow-up. We observed an average annual ECD loss of 4 %, with a 21.4 % loss after six months, 26.9 % after twelve months, 60.6 % after five years, and 59.7 % after eight to ten years. DMEK-treated eyes showed a significantly higher ECD loss than triple DMEK eyes (1579.6 ± 419.5 cells/mm² vs. 1320.4 ± 575.5 cells/mm², $p = 0.035$). Preoperative CCT was 596.9 ± 82.2 μ m, decreased to 498.6 ± 24.3 μ m 12 months postoperatively ($p < 0.001$), remained stable for up to ten years ($p = 1.000$), and was no longer significantly different from preoperative CCT ($p = 0.085$). Preoperative CRT was 309.9 ± 79.2 μ m and showed no significant change at follow-up ($p = 1.000$). A total of 41 eyes required rebubbling (DMEK, $n=27$; triple DMEK, $n=14$), with a mean rebubbling rate of 0.3 ± 0.5 /eye. Within the first postoperative year, the primary graft failure rate was 1.5 %, and the secondary graft failure rate was 1 %. The rejection rate was 0 %. Five eyes developed *de novo* open-angle glaucoma (OAG) ($p < 0.001$). No chamber angle synechiae were observed in any eye. Final visual acuity could be predicted as early as six months after surgery and remained excellent despite the increase in CCT to preoperative levels. All eyes showed unchanged CRT, indicating no significant risk of macular edema after DMEK, which is likely due to the once-daily application of steroids. Rebubbings did not affect visual acuity, which is consistent with findings from a multicenter study. No chamber angle synechiae occurred, in contrast to PKP, where they frequently develop postoperatively. We observed a significant increase in *de novo* OAG, likely due to age-related risk factors. In conclusion, visual acuity can be predicted as early as six months postoperatively and remains excellent for up to ten years, despite a decrease in ECD and an increase in CCT. The significant rise in OAG diagnoses likely reflects the age-related risk of developing glaucoma.

Abkürzungsverzeichnis

BCVA	Bestkorrigierte Sehschärfe
CCT	Minimale zentrale Hornhautdicke
CRT	Zentrale Netzhautdicke
DALK	<i>Deep Anterior Lamellar Keratoplasty</i>
DMEK	<i>Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty</i>
DSAEK	<i>Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty</i>
DSEK	<i>Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty</i>
ECD	Endothelzelldichte
FED	Fuchs'sche Endotheldystrophie
ME	Makulaödem
OAG	Offenwinkelglaukom
PBK	Pseudophakie bedingte bullöse Keratopathie
PKP	Perforierende Keratoplastik
Triple-DMEK	DMEK mit Katarakt-Operation

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 <i>Anatomie und Funktion der Hornhaut</i>	1
1.2 <i>Pathologien der Hornhaut</i>	3
1.2.1 Fuchs´sche Endotheldystrophie	3
1.2.2 Pseudophakie bedingte bullöse Keratopathie	3
1.3 <i>Keratoplastik</i>	5
1.3.1 Entwicklung und Trends der Keratoplastik	5
1.3.2 Perforierende Keratoplastik	7
1.3.3 Lamelläre Verfahren	7
1.4 <i>Ziele der Studie</i>	9
2. Ten-Year Follow-Up After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty	10
3. Diskussion	11
3.1 <i>Bestkorrigierte Sehschärfe</i>	11
3.2 <i>Endothelzelldichte</i>	11
3.3 <i>Minimale zentrale Hornhautdicke</i>	12
3.4 <i>Zentrale Netzhautdicke</i>	13
3.5 <i>Rebubbling</i>	13
3.6 <i>Transplantatversagen</i>	14
3.7 <i>Glaukom</i>	14
4. Limitationen	15
5. Schlussfolgerung	16
6. Literatur- und Quellenverzeichnis	17

1. Einleitung

1.1 Anatomie und Funktion der Hornhaut

Die Hornhaut (Cornea) ist die äußere Begrenzung des Auges und dient dem Menschen als optisches Fenster(2, 3). Sie hat mit 43 Dioptrien den größten Anteil an der Gesamtbrechkraft des Auges(2). Der durchschnittliche Durchmesser der Hornhaut eines Erwachsenen beträgt 11,5 mm, wobei die Hornhautdicke im Zentrum 0,5 mm und in der Peripherie 0,75 mm beträgt(2, 3). Die Ernährung der Hornhaut erfolgt durch Diffusion aus dem Randschlingennetz sowie durch Stoff- und Ionenaustausch aus dem Kammerwasser und dem Tränenfilm(2). Der Tränenfilm besteht aus drei Schichten: der Lipidschicht, der wässrigen Schicht und der Muzinschicht(3). Die Lipidschicht setzt die Oberflächenspannung herab und verhindert eine schnelle Verdunstung(3). Die wässrige Schicht dient der Befeuchtung und Glättung der Oberfläche, was ein scharfes Sehen ermöglicht, und die Muzinschicht sorgt dafür, dass die wässrige Schicht an der Epitheloberfläche haftet(3). Außerdem enthält der Tränenfilm Lysozym, was das Auge vor Infektionen schützt(2). Die Hornhaut ist hochsensibel, sie wird durch die Nervi ciliares longi innerviert, die dem Nervus nasociliaris (1. Trigeminusast) entspringen(2, 4). Eine leichte Berührung reicht aus, um einen reflektorischen Lidschluss auszulösen(2).

Der Aufbau der Hornhaut lässt sich von außen nach innen in folgende fünf Schichten unterteilen (Abb. 1):

I Epithel: Das Hornhautepithel ist ein mehrschichtiges, nicht verhornendes Plattenepithel, welches das Auge nach außen hin abdichtet und unter anderem der Keimabwehr dient(2, 3). Solange die Limbusstammzellen intakt sind, kann sich das Epithel schnell regenerieren (Stunden bis Tage), indem Zellteilungen und Zellverschiebungen erfolgen(2). Bei einer Zerstörung der Limbusstammzellen, kann Bindehautepithel auf die Hornhaut wachsen(3). Zwischen dem Hornhautepithel und der Bowman-Lamelle liegt die Basalmembran, die der Verankerung dient(2).

II Bowman-Lamelle: Es handelt sich hierbei um eine widerstandsfähige Membran, die aus kollagenem Bindegewebe besteht(2, 3). Die Bowman-Lamelle ist nicht in der Lage sich zu regenerieren, weswegen eine Schädigung zu einer Ausheilung mit Narbenbildung führt(2).

III Stroma: Das Hornhautstroma besteht aus kollagenem Bindegewebe Typ I und III(3). Die regelmäßige Anordnung der Kollagenlamellen im Hornhautstroma tragen zur Transparenz der Hornhaut bei(2). Das Stroma ist gefäßfrei, bradytroph, zellarm und bietet daher bei Hornhauttransplantationen den Vorteil, dass keine Gewebetypisierung erforderlich ist(2). Kommt es dennoch zu einer Vaskularisierung der Hornhaut (zum Beispiel durch Entzündung, Verätzung), ist

eine Gewebetypisierung oder eine Immunsuppression mit Cyclosporin A erforderlich(2).

IV Descemet-Membran: Sie besteht aus Kollagen Typ VIII und Laminin, ist sehr stabil und kann die Vorderkammer aufrechterhalten, auch wenn das Stroma eingeschmolzen ist (2, 3). Wenn die Descemet-Membran beschädigt wird, kann sie durch funktionstüchtige Endothelzellen neugebildet werden(2).

V Endothel: Das Endothel schützt das Stroma vor eindringenden Wasser aus der Vorderkammer, indem die Interzellularräume zwischen den Endothelzellen durch Zonulae occludentes verschlossen werden und eingedrungenes Wasser in die Vorderkammer zurückgepumpt wird(3). Die Endothelzellzahl ist altersabhängig und beträgt beim Erwachsenen durchschnittlich 2500 Zellen/mm²(2). Um die Transparenz der Hornhaut zu erhalten ist eine hohe Endothelzellzahl notwendig, wobei die kritische Grenze bei 400-500 Zellen/mm² liegt(5). Wenn die Endothelzellzahl darunter sinkt, kann das Hornhautstroma nicht mehr effizient entquellt werden (physiologischer Wassergehalt 70-78%), es kommt zu Hornhauttrübungen, Descemetfalten und einer Abnahme der Sehkraft(2, 3). Das Hornhautendothel ist nicht regenerationsfähig, da es in der G1-Phase des Zellzyklus arretiert ist und somit keine Fähigkeit zur Zellteilung besitzt(2, 6). Defekte des Endothels werden durch Zellvergrößerung und Zellmigration kompensiert(2).

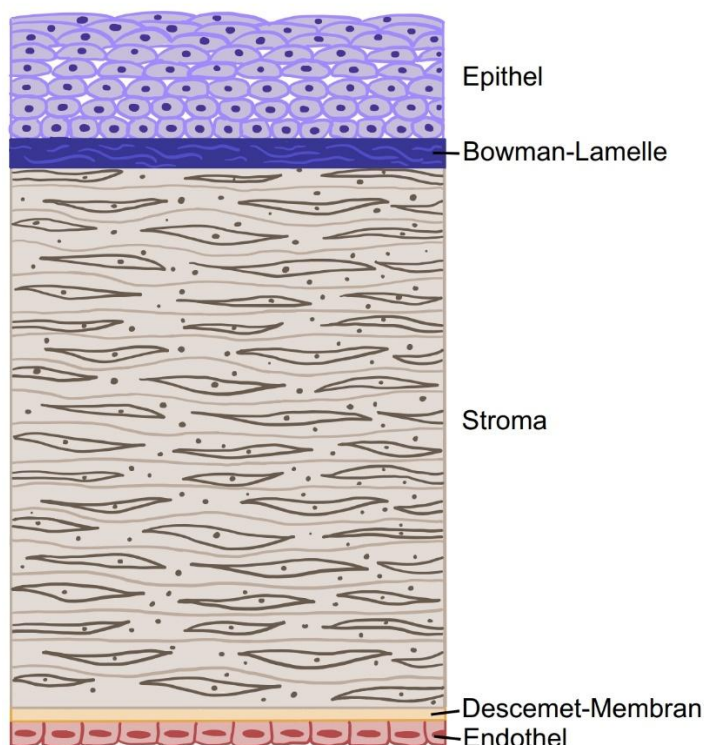


Abb. 1: Schematischer Aufbau der Hornhaut. Die Hornhaut besteht aus fünf Schichten: dem Epithel, der Bowman-Lamelle, dem Stroma, der Descemet-Membran und dem Endothel.

1.2 Pathologien der Hornhaut

1.2.1 Fuchs'sche Endotheldystrophie

Die Fuchs'sche Endotheldystrophie (FED) ist eine Erkrankung beider Augen, die zunächst nur das Hornhautendothel schädigt, sekundär aber auch andere Schichten der Hornhaut betreffen kann(3, 7, 8). Professor Ernst Fuchs beschrieb 1910 erstmals 13 Fälle dieser Erkrankung(7, 9). Da die Spaltlampe erst 1911 von Allvar Gullstrand eingeführt wurde, konnte Fuchs die Erkrankung nur anhand grober klinischer Befunde analysieren und ordnete die FED den Endothelkrankheiten zu(7). Die Prävalenz variiert weltweit, es zeigt sich aber eine Häufung bei Kaukasiern, Isländern und bei der singapurisch-chinesischen Bevölkerung(6). Die FED ist die häufigste primäre Hornhautendotheldystrophie und weltweit die führende Indikation für Hornhauttransplantationen(9).

Man unterscheidet bei der FED eine früh und eine spät einsetzende Form(7). Bei der selteneren, früh einsetzenden Form zeigen sich die ersten klinischen Anzeichen im ersten Lebensjahrzehnt. Sie wird autosomal-dominant vererbt und das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen(7). Die spät einsetzende Form tritt häufiger auf, wobei die ersten klinischen Anzeichen im vierten bis fünften Lebensjahrzent auftreten(7). Sie wird auch autosomal-dominant vererbt, tritt aber bei Frauen dreimal häufiger auf(7, 10). Frauen haben häufiger zentrale Guttae und zeigen auch eine höhere Häufigkeit an fortgeschrittener FED(9). Die wichtigsten Risikofaktoren sind das Alter und weibliches Geschlecht(9). Als weitere Risikofaktoren werden die Familiengeschichte, Rauchen und Diabetes genannt(9). Kennzeichnend für die FED ist ein beschleunigter Verlust an Endothelzellen, das zentrale Auftreten von Guttae und Veränderungen der Descemet-Membran durch Ablagerung von abnormaler extrazellulärer Matrix(7, 8, 11). In frühen Stadien präsentieren sich die Patienten mit einer schmerzlosen Sehverschlechterung, die auf eine Störung der Descemet-Membran und der endothelialen Pumpfunktion zurückzuführen ist, die eine Entquellung der Hornhaut verhindert (6, 7). In späteren Stadien nimmt das Ödem zu, das Hornhautepithel bildet Blasen, die einreißen können, was zu einer weiteren Sehverschlechterung, Epiphora und Schmerzen führt(6, 12). Die einzige Therapieoption für die FED ist eine Hornhauttransplantation(7).

1.2.2 Pseudophakie bedingte bullöse Keratopathie

Die Pseudophakie bedingte bullöse Keratopathie (PBK) ist eine Erkrankung der Hornhaut, die mit einem irreversiblen Hornhautödem einhergeht und deren Hauptursache der Verlust von Endothelzellen nach einem chirurgischen Trauma ist(2, 10). Am häufigsten wird eine PBK nach einer Kataraktoperation berichtet, da die Phakoemulsifikation einen hohen Energieaufwand erfordert, der zu „Endothelverbrennungen“ führen kann(10). Während der Kataraktoperation können auch starke Aspiration und Spülung zu Endothelschäden führen(10). Das

Alter des Patienten gilt als wichtiger Risikofaktor, da die Endothelzellichte (ECD) mit zunehmendem Alter abnimmt(10). Die Patienten berichten über eine zunehmende Visusminderung am Morgen, da die Hornhaut bei geschlossenen Lidern durch die fehlende Verdunstung und das hypertone Milieu in der Nacht stärker anschwillt(2, 10). Unter der Spaltlampe zeigen Patienten mit PBK eine Verdickung der Hornhaut, ein Epithelödem und eine bullöse Abhebung des Epithels(2). Bei nur geringer Schädigung der Endothelzellen können hyperosmolare Lösungen verabreicht werden, wodurch die Hornhaut entwässert und wieder transparenter wird(2). Später ist jedoch in der Regel eine Transplantation erforderlich, um das Sehvermögen des Patienten mittels lamellärer Keratoplastik oder perforierender Keratoplastik (PKP) wiederherzustellen(2). Die Prognose nach Hornhauttransplantation ist gut, bei alleiniger medikamentöser Behandlung jedoch schlecht(10).

1.3 Keratoplastik

1.3.1 Entwicklung und Trends der Keratoplastik

Die Verfahren der Hornhauttransplantation haben sich seit ihrer Einführung stark weiterentwickelt(13). Es ist die älteste und weltweit häufigste Transplantationsart(14-18). Bereits 1813 postulierte Himly zum ersten Mal das Konzept der Keratoplastik(16). Er schlug vor die undurchsichtige Hornhaut durch Hornhauttransplantate von anderen Tieren zu ersetzen(19). 1835 führte Bigger die erste erfolgreiche Hornhauttransplantation an einer Gazelle durch, indem er ein Transplantat verwendete, welches von einer anderen Gazelle stammte(18, 19). Die erste xenograft Transplantation führte Kissam 1838 durch, indem er als Transplantat die Hornhaut eines Schweines verwendete(19). Diese Transplantation war jedoch erfolglos(19). Erst 1905 führte Zirm die erste erfolgreiche allogene Hornhauttransplantation am Menschen durch(15-20). In den darauffolgenden Jahren arbeiteten viele Augenärzte an der Weiterentwicklung der Hornhautchirurgie(19). Tillett entwickelte 1956 die erste posteriore lamelläre Keratoplastik, wobei der Visus und das Transplantatüberleben schlecht waren, was auf die manuelle Dissektion und die Nähte zurückgeführt wurde(16, 21). Melles et al. erzielten einen bedeutenden Fortschritt, indem sie anstatt der Naht eine Luftblase zur Befestigung des Transplantates verwendeten(16, 21). Im Jahr 2003 führten Price et al. die erste *Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty* (DSEK) durch, welche ein Jahr darauf von Melles et al. modifiziert wurde(20, 21). Gorovoy entwickelte die DSEK weiter zur *Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty* (DSAEK), indem er ein automatisiertes Mikrokeratom für die Dissektion des Spendergewebes verwendete, was die Lernkurve vereinfachte und das Verfahren mehr Bestätigung erlangte(16, 20, 21). 2006 revolutionierten Melles et al. erneut die Hornhautchirurgie, indem sie die *Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty* (DMEK) einführten(16, 17, 21). Bei der DMEK wird nur das erkrankte Endothel und die Descemet-Membran entfernt(16, 21).

Flockerzi et al. konnten in ihrer retrospektiven Studie in Deutschland zeigen, dass die PKP mit der Einführung lamellärer Verfahren abnahm(22). Während im Jahr 2006 noch 3515 (96 %) PKPs durchgeführt wurden, waren es 2016 nur noch 2944 (40,1 %)(22). Dahingegen wurden 2006 50 (1,4 %) lamelläre posteriore Transplantationen durchgeführt und 2016 4169 (57 %)(22). Die lamellären posterioren Transplantationen schafften es aber bereits 2014 die penetrierenden Transplantationen zu übertreffen (2883 (49 %) vs. 2721 (47 %))(22). Bei Unterscheidung der posterioren lamellären Verfahren dominierte die DSAEK 2009 noch mit 366 Transplantationen gegenüber der DMEK mit 84(22). Bereits 2016 war die Anzahl der DMEK 12-fach höher als die DSAEK(22). 2006 wurde von 93 (2,6 %) DALKs berichtet, woraufhin 2011 der Höchststand mit 268 (6 %) erreicht wurde(22). Danach zeigte sich wieder eine Abnahme der DALKs und lag 2016 bei 212 (2,9 %)(22). Die häufigste Indikation für Hornhauttransplantationen

in Deutschland ist die FED, darauf folgen in absteigender Reihenfolge die Hornhautdekomensation, eine erneute Keratoplastik nach vorherigen Transplantatversagen, ein Keratokonus und Hornhautnarben(22).

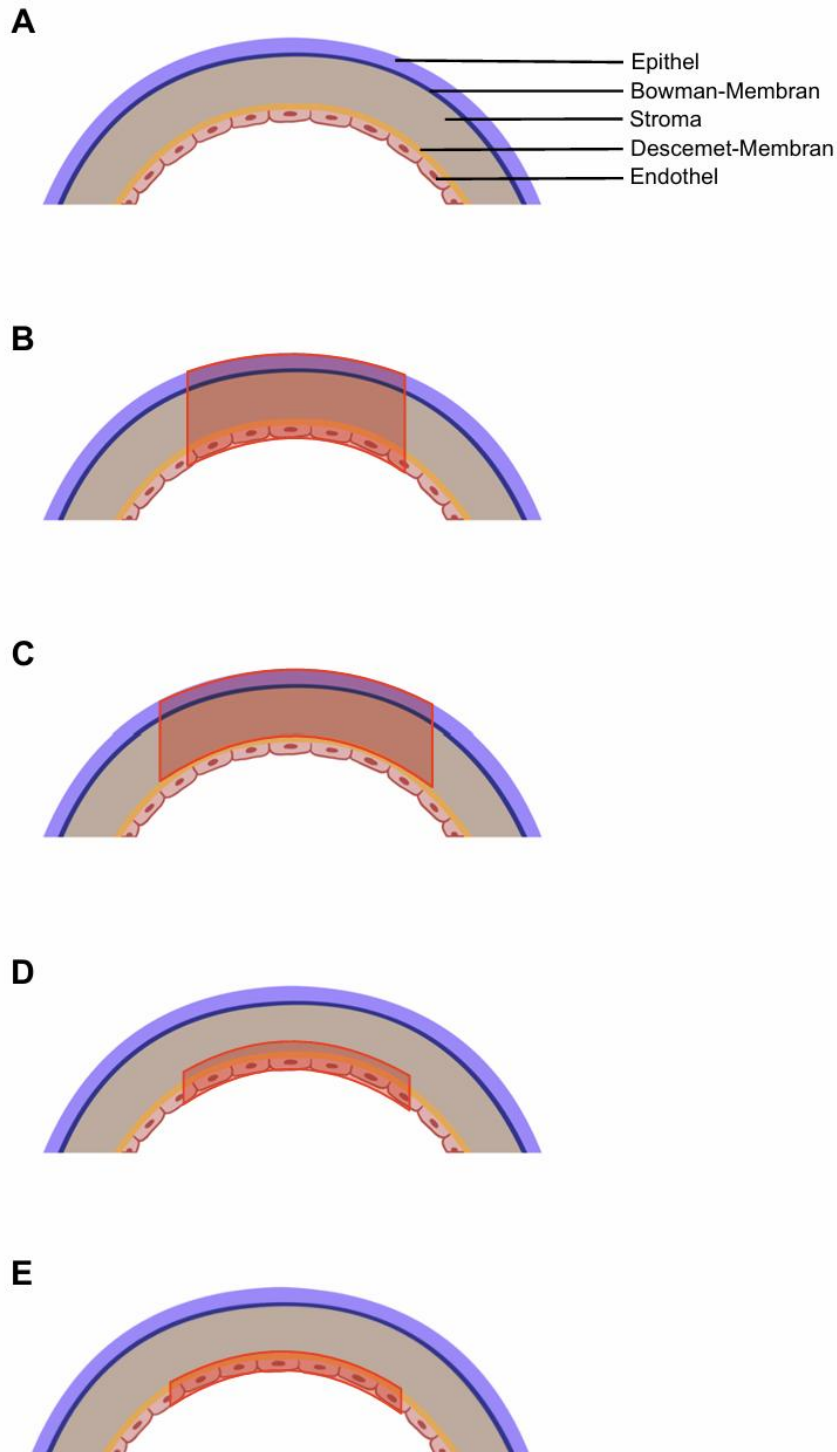


Abb. 2: Hornhautchirurgische Eingriffe. A Darstellung der Hornhaut mit ihren Schichten, B PKP, Alle Schichten der Hornhaut werden ersetzt; C DALK, Epithel, Bowman'sche Membran und Stroma werden ersetzt, Descemet-Membran und Endothel bleiben intakt; D DSAEK, Descemet-Membran, Endothel und Teil des unteren Stromas werden ersetzt, oberes Stroma bleibt intakt; E DMEK, Descemet-Membran und das Endothel werden ersetzt.

1.3.2 Perforierende Keratoplastik

Die PKP ist ein seit mehr als tausend Jahren angewandtes Verfahren, bei dem die Hornhaut in ihrer gesamten Dicke mit allen Schichten durch gesundes Spendergewebe ersetzt wird und bei Hornhauterkrankungen wie Keratokonus, Hornhautnarben, Hornhautdystrophien, Hornhautdegenerationen und Traumata zum Einsatz kommt (Abb. 2B)(2, 14, 23, 24). Bei der Operation wird ein zentraler, meist 6,5-8 mm großer kreisrunder Bereich der Hornhaut des Patienten entfernt und anschließend das Spendertransplantat implantiert, welches mit Nähten fixiert wird(2, 3). Dadurch kann eine klare optische Zone wiederhergestellt werden, was zu einer Sehverbesserung führt(2). Die PKP ist jedoch auch mit Komplikationen verbunden, die unter anderem eine Wunddehiszenz, einen irregulären Astigmatismus und eine Abstoßung umfassen(2, 20, 24). Mit lamellären Transplantationsverfahren wurde ein entscheidender Fortschritt in der Behandlung von Endothelerkrankungen erzielt(23). Sie bieten verschiedene Vorteile wie eine bessere Sehschärfe, schnellere Sehrehabilitation und geringere Abstoßungsraten(20). Dennoch bleibt die PKP weiterhin von Bedeutung und findet heutzutage noch Anwendung, wenn Kontraindikationen für lamelläre Verfahren vorliegen, wie beispielsweise ein vorheriger Misserfolg bei einer lamellären Keratoplastik, oder wenn sowohl das Endothel als auch das Stroma erkrankt sind, wie bei einer Hornhaut Perforation(23).

1.3.3 Lamelläre Verfahren

Die Einführung der lamellären Keratoplastik, bei der gezielt nur die erkrankte Schicht der Hornhaut ersetzt wird, hat in den letzten Jahrzehnten zu einer Revolution der Hornhauttransplantation und zu einer deutlichen Verbesserung der Behandlung verschiedener Hornhauterkrankungen geführt(24, 25).

Die DALK wird zur Behandlung von Hornhauterkrankungen verwendet, die das Epithel, die Bowman-Membran und Stroma betreffen, wobei die Descemet-Membran und das Endothel intakt bleiben (Abb. 2C)(3, 20). Zu den Hauptindikationen zählen der Keratokonus und Hornhautnarben(16, 20). Dadurch, dass das Endothel des Empfängers erhalten bleibt, kann es nicht zu einer endothelialen Abstoßung kommen(3, 24). Zudem ist das Risiko für endotheliale Komplikationen wie den Verlust von Endothelzellen reduziert(20). Intraoperativ wird versucht das Stroma von der Descemet-Membran zu trennen, wodurch es zur Perforation der Descemet-Membran kommen kann(3, 20, 24). Die Konversionsrate von DALK zur PKP beträgt 2,5-9,6 %(20). Eine weitere Komplikation ist ein möglicher Astigmatismus, der wie bei der PKP durch die Naht des Transplantates entstehen kann(24).

Bei der DSAEK besteht das Transplantat aus dem Endothel, der Descemet-Membran und einem dünnen Streifen des hinteren Stroma (Abb. 2D)(2). Zur Aufbereitung des Transplantats wird ein automatisiertes Mikrokeratom verwendet, womit sich die DSAEK von der DSEK unterscheidet(24). Indikationen

der DSAEK umfassen Erkrankungen, die nur das Endothel betreffen, wobei die restlichen Hornhautschichten intakt bleiben(16). Dazu gehören bspw. die FED, PBK, aphake bullöse Keratopathie und die posteriore polymorphe Hornhautdystrophie(16, 20). Die DSEK bietet gegenüber der PKP viele Vorteile, darunter eine schnellere Sehverbesserung, Minimierung von Astigmatismus und geringere Abstoßungsraten(20). Die Hauptkomplikationen nach DSAEK sind die Ablösung und Dislokation des Transplantates(24).

Das neueste Verfahren der lamellären Keratoplastik ist die DMEK, bei der nur das Endothel und die Descemet-Membran ersetzt werden (Abb. 2E)(20, 26). Aufgrund der steilen Lernkurve fand die DMEK zunächst nur langsam Akzeptanz(24, 27). Die Indikationen für die DMEK entsprechen denen der DSAEK(24). Da bei der DMEK kein Stoma mit transplantiert wird, bleibt die Integrität des Bulbus weitestgehend erhalten und ein induzierter Astigmatismus kann vermieden werden(24). Im Vergleich zur DSAEK bietet die DMEK eine überlegene Sehschärfe und eine geringere Abstoßungsrate, sodass sie sich mittlerweile als Goldstandard für die Behandlung endothelialer Hornhauterkrankungen in Deutschland etabliert hat(20, 28). Ein weiterer Vorteil der DMEK ist, dass durch das Fehlen des Stomas ein geringerer Antigen-Stimulus vorliegt, was die Abstoßungsrate zusätzlich senkt(20).

1.4 Ziele der Studie

Derzeit liegen nur wenige Langzeitergebnisse zu DMEK und Triple-DMEK vor, da die meisten Studien eine Nachbeobachtungszeit von bis zu fünf Jahren aufweisen. In unserer Studie analysierten wir die Ergebnisse von DMEK und Triple-DMEK bezüglich der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA), Endothelzelldichte (ECD), minimalen zentralen Hornhautdicke (CCT), zentralen Netzhautdicke (CRT), Rebubbling, primärem und sekundärem Transplantatversagen, Abstoßung, Re-DMEK und Glaukominzidenz über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu zehn Jahren. Es wurde der Frage nachgegangen, ob diese Operationsmethoden langfristig zur Behandlung endothelialer Hornhauterkrankungen geeignet sind und ob es Unterschiede in den Ergebnissen zwischen DMEK und Triple-DMEK gibt.

2. Ten-Year Follow-Up After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

Teubert, S., Borgardts, K., Steindor, F., Borrelli, M., Schrader, S., Geerling, G., Spaniol, K., Cornea. 2024;44(9):1119-26(1)

DOI: 10.1097/ICO.0000000000003748

Die Rechte dieser Publikation liegen bei Wolters Kluwer Health, Inc. Die Originalarbeit kann über die National Library of Medicine (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) oder den Link des Herausgebers (<https://journals.lww.com/corneajrnl/pages/default.aspx>) eingesehen und heruntergeladen werden.

3. Diskussion

3.1 Bestkorrigierte Sehschärfe

Unsere Studie zeigt, dass die Sehschärfe in allen Augen, einschließlich der Augen mit retinaler Komorbidität, nach DMEK und Triple-DMEK auch bis zu zehn Jahre nach dem Eingriff exzellent ist, sich im Vergleich zu sechs Monaten postoperativ nicht verschlechtert und bei 0,1 logMAR stabil bleibt. Somit kann das endgültige Ergebnis der Sehschärfe bei der Kontrolluntersuchung sechs Monate nach dem Eingriff bereits abgeschätzt werden.

Wir stellten fest, dass die BCVA nicht von der Diagnose oder Operationsmethode abhängig war. Zwingelberg et al. untersuchten in ihrem 36-monatigen Follow-up auch Augen mit FED und PBK, wobei sie nur in den ersten drei Monaten nach DMEK einen signifikanten Unterschied im BCVA zwischen den Gruppen fanden, bei den weiteren Nachuntersuchungen zeigte sich wie bei uns kein signifikanter Unterschied(8). Im Gegensatz zu uns konnten Chaurasia et al. zeigen, dass der BCVA nach Triple-DMEK signifikant besser war als nach DMEK, jedoch war deren Triple-DMEK Gruppe deutlich jünger als die DMEK-Gruppe und ihr Follow-up betrug auch nur sechs Monate(29).

3.2 Endothelzellichte

Ein Jahr nach DMEK zeigte sich ein ECD-Verlust von 26,9 %, der mit dem Verlust der Multizenterstudie von Spaniol et al. übereinstimmt(30). Fünf Jahre postoperativ konnten wir einen Verlust von 60,6 % und acht bis zehn Jahre postoperativ einen Verlust von 59,7 % verzeichnen. Andere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse bei einer Follow-up-Zeit von fünf bis zehn Jahren(31-33). Gründe für das Plateau zwischen der Fünf-Jahres und der Acht- bis Zehn-Jahres-Nachuntersuchung könnte die Abnahme der Sensitivität des Endothelspiegelmikroskops bei niedriger ECD sein(34). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass eine begrenzte Migration und Repopulation von Endothelzellen aus peripheren Bereichen der Cornea zur Aufrechterhaltung der Zelldichte möglich ist, was durch Verlust der Kontaktinhibition induziert werden könnte(35, 36). Weller et al. und Vasilauskaite et al. stellten einen jährlichen ECD-Verlust von 3 % fest, der zu unserem Verlust von 4 %/Jahr passt(31, 32).

Um die Pumpfunktion des Endothels aufrechtzuerhalten, ist eine ausreichende Anzahl an Endothelzellen notwendig, wobei der kritische Schwellenwert bei 400-500 Zellen/mm² liegt(5). Price et al. postulierten, dass die ECD der wichtigste Faktor für das Transplantatüberleben sein könnte(37). Bei der letzten Nachuntersuchung wiesen alle Transplantate eine ECD von >500 Zellen/mm² auf und waren funktional. In unserer Studie konnten wir keine Korrelation zwischen BCVA und ECD feststellen, Augen mit einer niedrigen ECD zeigten erstaunlicherweise weiterhin einen hervorragenden Visus. Wenn wir davon

ausgehen, dass es zu einem Pumpversagen des Endothels bei <400 Zellen/mm² kommt und wir von unserem ECD-Verlust von 4 %/Jahr ausgehen, wäre dieser kritische Schwellenwert nach 25 Jahren erreicht(5). Unter der Bedingung könnte es sein, dass es in den nächsten Jahren zu mehr Re-DMEKs kommen wird, da die Lebenserwartung immer weiter steigt und die Operation im jüngeren Alter durchgeführt werden. Es sind weitere Studien mit einem längeren Follow-up notwendig.

Bei der letzten Nachuntersuchung zeigten Triple-DMEK Augen eine signifikant höhere ECD als DMEK-Augen ($p=0,035$), während sie sich bei den anderen Kontrolluntersuchungen nicht signifikant voneinander unterschieden ($p=0,327$, $p=0,183$). Ein Grund für einen höheren ECD-Verlust könnte eine nach DMEK durchgeführte Iridotomie gewesen sein. Park et al. stellten bei Patienten, die sich entweder einer sequenziellen Argon:Yttrium-Aluminium-Granat-Laseriridotomie oder einer frühen Phakoemulsifikation zur Behandlung eines akuten primären Winkelverschlusses unterzogen hatten, ein und zwei Jahre nach der Laseriridotomie einen signifikant höheren Verlust an ECD fest was darauf hindeutet, dass die Laserbehandlung einen entzündlichen Stress auslösen könnte, der zum Absterben von Endothelzellen führt. Bei uns erhielten jedoch nur zwei DMEK-Augen im Vergleich zu keinem Triple-DMEK-Auge eine postoperative Iridotomie, was keinen signifikanten Unterschied darstellt. Außerdem waren alle DMEK-Augen bereits pseudophak und benötigten keine Kataraktoperation, was zu einem ECD-Verlust durch die Phakoemulsifikationsenergie geführt haben könnte. Folglich können wir nicht ausschließen, dass es sich um einen zufälligen Befund handelt, der auf unsere kleine Gruppe von Triple-DMEK-Augen zurückzuführen ist.

3.3 Minimale zentrale Hornhautdicke

Nach der Transplantation zeigte sich eine Abnahme der CCT, die über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum stabil blieb. Interessanterweise unterschieden sich die CCT-Werte im Langzeit-Follow-up nicht mehr signifikant von den präoperativen CCT-Werten ($p=0,085$). Die Sehschärfe blieb jedoch ausgezeichnet und änderte sich über die Jahre nicht relevant.

Wir fanden keinen wesentlichen Unterschied in der CCT zwischen den mit DMEK und den mit Triple-DMEK behandelten Augen während der gesamten Nachbeobachtungszeit (sechs Monate postoperativ, $p=0,1$; 12 Monate postoperativ, $p=0,16$, fünf Jahre postoperativ, $p=0,25$; acht bis zehn Jahre postoperativ, $p=0,28$). Moshiri et al. dokumentierten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der CCT zwischen der DMEK und der Triple-DMEK-Gruppe(38). Allerdings war ihre Nachbeobachtungszeit mit einem Jahr deutlich kürzer als unsere. Andere Studien zeigten ebenfalls eine Zunahme der CCT im Langzeit-Follow-up, ohne, dass dies einen Einfluss auf die Ergebnisse der Sehschärfe

hatte(31, 32). Daher scheint die CCT nicht der geeignetste Parameter zu sein, um die Qualität des Transplantats im Langzeit-Follow-up zu beurteilen, da eine gewisse Anzahl an funktionierenden Endothelzellen ausreichend zu sein scheint, um die Sehschärfe auf einem exzellenten Niveau zu halten, sodass die BCVA der klinisch relevante Parameter bleibt. Studien mit noch längeren Nachbeobachtungszeiten sind erforderlich, um zu beurteilen, wie lange dieses Niveau aufrechterhalten werden kann und wo die kritische Grenze für CCT-Werte liegt.

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie war, dass Männer bei der Langzeit-Nachuntersuchung eine signifikant dickere Hornhaut aufwiesen als Frauen, während kein Unterschied in der CCT-Abnahme zwischen den Geschlechtern festgestellt wurde ($p=0,674$). Die Literatur zu geschlechtsspezifischen Unterschieden der Hornhautdicke ist uneinheitlich. Yang et al. stellten ebenfalls eine signifikant dickere CCT bei Männern fest(39). Andere Studien fanden keinen signifikanten Unterschied(40, 41). Die Zahl der Studien zu geschlechtsspezifischen Unterschieden zu okulären Parametern ist jedoch noch begrenzt. Kazama et al. fanden heraus, dass Frauen im Vergleich zu Männern keine Androgenrezeptor-mRNA in der Hornhaut aufweisen(42). Die Auswirkungen dieses Unterschieds in der Hornhautdicke und die zugrundeliegenden Mechanismen sind noch unklar. Weitere Studien zu geschlechtsspezifischen Unterschieden sind erforderlich.

3.4 Zentrale Netzhautdicke

Die Inzidenz eines zystoiden Makulaödems (ME) nach DMEK und Triple-DMEK liegt zwischen 0,7 und 18,6 %(29, 43-51). Studien zeigten, dass es keinen Unterschied in der Inzidenz von ME zwischen DMEK- und Triple-DMEK-Augen gibt, was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt(29, 43, 47, 48). Während der gesamten Nachbeobachtungszeit konnten wir bei keinem der untersuchten Augen eine signifikante Veränderung der CRT feststellen. Dies deutet darauf hin, dass das Risiko eines ME nach lamellärer Endothelkeratoplastik langfristig gering ist, was wahrscheinlich auf unseren Ansatz der einmal täglichen Steroidapplikation zurückzuführen ist. Uns sind keine anderen Studien bekannt, die die CRT über einen so langen Nachbeobachtungszeitraum nach DMEK und Triple-DMEK untersucht haben.

3.5 Rebubbling

41 Augen benötigten Rebubbings (20,4 %, $n=201$), was mit den Ergebnissen der Studien von Singh et al. und Dunker et al. übereinstimmt(52, 53). Von den 41 Augen erreichten nur zwei Augen, die mehr als ein Rebubbling erhalten haben, die Mindest-Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren. Im Gegensatz zu uns

konnten Dunker et al. bei Augen die Rebubblings erhalten haben eine signifikant höhere Transplantatversagensrate feststellen(53). Die Tatsache, dass wir keine Korrelation zwischen der Anzahl der Rebubblings und dem sekundären Transplantatversagen feststellen konnten, führen wir auf die geringe Anzahl von Patienten zurück, die in dieser Kohorte die minimale Nachbeobachtungszeit erreicht haben. Spaniol et al. sowie Siebelmann et al. konnten ebenfalls keinen negativen Einfluss der Rebubblings auf den BCVA feststellen(30, 54).

3.6 Transplantatversagen

Die primäre Transplantatversagensrate betrug im ersten postoperativen Jahr 1,5 %, passend zu der von der *American Academy of Ophthalmology Ophthalmic Technology Assessment* berichteten Rate von durchschnittlich 1,7 % (0-12,5 %)(55). Im ersten postoperativen Jahr betrug die Rate an sekundären Transplantatversagen 1 %, nach vier Jahren 6,2 % und nach sieben Jahren 12,4 %. Die Rate des Transplantatversagens nach DMEK nimmt mit zunehmender Erfahrung der Chirurgen und fortschreitender Lernkurve ab. (53, 56). Da in unserer Studie auch die initialen Eingriffe der Chirurgen, die zu Beginn ihrer Erfahrung mit der DMEK standen, berücksichtigt wurden, ist davon auszugehen, dass die Transplantatversagensraten in zukünftigen Kohorten weiter sinken werden, sobald die Lernkurve vollständig durchlaufen ist und die operative Technik optimiert wurde.

3.7 Glaukom

Alle Patienten wurden präoperativ und bei der Langzeit-Kontrolle gonioskopiert, wobei sich bei allen Augen keine signifikanten Veränderungen der Kammerwinkel zeigten. Dies steht im Kontrast zur PKP bei der postoperativ signifikant mehr anteriore Synechien verzeichnet werden können(57).

Laut Schuster et al. steigt das Risiko an einem Glaukom zu erkranken mit dem Alter pro Jahr um das 1,07-fache(58). Im Durchschnitt waren die Patienten bei der letzten Nachuntersuchung 76 Jahre alt, wobei während des gesamten Follow-up fünf Patienten *de novo* ein Offenwinkelglaukom (OAG) entwickelten, was einer Inzidenz von 9,3 % entspricht. In anderen Studien wurden Inzidenzen von 3-20 % berichtet(59-61). Unsere niedrige Inzidenz könnte auf die tägliche topische Anwendung von Steroiden zurückgeführt werden, jedoch konnten Price et al. in ihrer Studie zeigen, dass Steroide das Risiko einer okulären Hypertension erhöhen. Dabei handelte es sich aber um DSEK-Augen, bei denen mehr Spendergewebe transplantiert wird, wodurch mehr potente Steroide verwendet werden müssen(62). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass bei einem Alter von über 70 Jahren das Risiko für ein Glaukom um 6,5-fache erhöht ist, weswegen unsere *de novo* OAG eher altersbedingter Genese sind als operationsbedingt(63).

4. Limitationen

Eine Einschränkung dieser Studie ist die geringe Fallzahl. Ursprünglich wurden 201 Augen von 175 Patienten eingeschlossen, wovon 54 Augen von 47 Patienten die Mindestnachbeobachtungszeit von fünf Jahren erreichten. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation betrug $68,9 \pm 7$ Jahre und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung $77,7 \pm 7$ Jahre, was unter anderem zu der geringen Bereitschaft zur letzten Nachuntersuchung beitrug. Ein großer Teil der Patienten war zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung bereits verstorben ($n=54$), ein weiterer Teil konnte trotz telefonischer und postalischer Kontaktversuche nicht erreicht werden ($n=50$) und ein weiterer Teil war nicht mehr bereit, an dieser Studie teilzunehmen ($n=53$). Gründe für die fehlende Teilnahmebereitschaft waren unter anderem hohes Alter, eingeschränkte Mobilität und Covid-19.

Des Weiteren ist die Anzahl der Augen mit PBK ($n=9$) deutlich geringer als die der Augen mit FED ($n=45$), wodurch ein Vergleich der beiden Gruppen nur eingeschränkt möglich ist. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass die Indikation zur Keratoplastik bei FED wesentlich häufiger gestellt wird als bei PBK(64). Bisher gibt es nur wenige Studien, die die Langzeitergebnisse nach DMEK bei PBK untersucht haben, weshalb dies angestrebt werden sollte(8, 65-67).

Zudem war die Anzahl der Triple-DMEK-Augen ($n=16$) im Vergleich zu den DMEK-Augen ($n=38$) geringer, was die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen einschränkt. Studien zu den Langzeitergebnissen nach Triple-DMEK sind ebenfalls erforderlich.

Die Erfassung der Glaukominzidenz basierte nicht auf Gesichtsfelduntersuchungen oder der Beurteilung der Papillenmorphologie, sondern auf der Verschreibung bestimmter Medikamente, sodass eine gewisse Dunkelziffer möglich ist.

5. Schlussfolgerung

Unsere Studie zeigt, dass die BCVA nach DMEK sowohl in Augen mit als auch ohne retinale Komorbiditäten exzellent ist und über einen Zeitraum von bis zu zehn Jahren stabil bei 0,1 logMAR bleibt. Bereits sechs Monate postoperativ kann das endgültige visuelle Ergebnis abgeschätzt werden, ohne dass in den folgenden Jahren ein signifikanter Abfall zu erwarten ist. Weder das Geschlecht noch die zugrunde liegende Diagnose oder die gewählte Operationsmethode hatten einen signifikanten Einfluss auf die BCVA.

Nach einem initialen Verlust von 26,9 % im ersten postoperativen Jahr, führte ein jährlicher Verlust von 4 % zu einem Gesamtverlust von fast 60 % nach acht bis zehn Jahren. Interessanterweise korrelierte dieser Zellverlust nicht mit einer Verschlechterung der Sehschärfe, was darauf hindeutet, dass die Sehschärfe auch bei niedrigem ECD erhalten bleibt, solange die Zellzahl über dem kritischen Schwellenwert von 400-500 Zellen/mm² liegt. Angesichts der steigenden Lebenserwartung und der zunehmenden Zahl jüngerer Patienten, die sich dieser Operation unterziehen, könnte der Bedarf an Re-DMEKs in den kommenden Jahrzehnten jedoch zunehmen.

Die CCT blieb im Langzeitverlauf stabil und zeigte keine signifikanten Unterschiede zu den präoperativen Werten, was darauf hindeutet, dass die CCT im Langzeitverlauf kein zuverlässiges Maß für die Qualität des Transplantats darstellt. Stattdessen bleibt die Sehschärfe der entscheidende klinische Parameter.

Die CRT änderte sich während der gesamten Nachbeobachtungszeit nicht, was auf ein geringes Langzeitrisko für ME nach DMEK und Triple-DMEK hindeutet. Dies könnte auf die konsequente postoperative Steroidtherapie zurückzuführen sein.

Im Gegensatz zu anderen Studien konnte kein Zusammenhang zwischen Rebubbings und sekundärem Transplantatversagen festgestellt werden.

Es ist davon auszugehen, dass die Transplantatversagensrate in zukünftigen Kohorten mit zunehmender Erfahrung und Optimierung der Operationstechnik sinken wird. In unserer Studie wurden auch Eingriffe aus der frühen Lernphase der Chirurgen berücksichtigt.

Die geringe Rate neu aufgetretener Glaukome ist wahrscheinlich auf die tägliche Gabe von Steroiden zurückzuführen. Weitere Studien sind erforderlich, um das Auftreten von Glaukomen nach DMEK genauer zu untersuchen.

Insgesamt verdeutlichen diese Ergebnisse die hervorragenden Langzeitergebnisse nach DMEK sowohl hinsichtlich des Visus als auch der strukturellen Integrität des Transplantats, weisen aber gleichzeitig auf die Notwendigkeit zukünftiger Studien hin.

6. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Teubert S, Borgardts K, Steindor F, Borrelli M, Schrader S, Geerling G, et al. Ten-Year Follow-Up After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2024;44(9):1119-26.
2. Lang GK. Augenheilkunde. 7., überarbeitete Auflage ed. Lang GK, Lang SJ, editors. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2024.
3. Grehn F. Augenheilkunde. 32., erweiterte Auflage ed. Berlin: Springer; 2019.
4. Grajewski RS. FAQ Augenheilkunde Antworten - prägnant und praxisnah. 1. Auflage ed. Grajewski RS, editor. München: Elsevier; 2022.
5. Vaiciulienė R, Rylskytė N, Baguzytė G, Jasinskas V. Risk factors for fluctuations in corneal endothelial cell density (Review). *Exp Ther Med*. 2022;23(2):129.
6. Altamirano F, Ortiz-Morales G, O'Connor-Cordova MA, Sancén-Herrera JP, Zavala J, Valdez-García JE. Fuchs endothelial corneal dystrophy: an updated review. *Int Ophthalmol*. 2024;44(1):61.
7. Matthaei M, Hribek A, Clahsen T, Bachmann B, Cursiefen C, Jun AS. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Clinical, Genetic, Pathophysiologic, and Therapeutic Aspects. *Annu Rev Vis Sci*. 2019;5:151-75.
8. Zwingelberg SB, Buscher F, Schrittenlocher S, Rokohl AC, Loreck N, Wawer-Matos P, et al. Long-Term Outcome of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Eyes With Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy Versus Pseudophakic Bullous Keratopathy. *Cornea*. 2022;41(3):304-9.
9. Ong Tone S, Kocaba V, Böhm M, Wylegala A, White TL, Jurkunas UV. Fuchs endothelial corneal dystrophy: The vicious cycle of Fuchs pathogenesis. *Prog Retin Eye Res*. 2021;80:100863.
10. Gurnani B, Kaur K. Pseudophakic Bullous Keratopathy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
11. Zhang J, McGhee CNJ, Patel DV. The Molecular Basis of Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy. *Mol Diagn Ther*. 2019;23(1):97-112.
12. Sarnicola C, Farooq AV, Colby K. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Update on Pathogenesis and Future Directions. *Eye Contact Lens*. 2019;45(1):1-10.
13. Price FW, Jr., Price MO. Evolution of endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2013;32 Suppl 1:S28-32.
14. Matthaei M, Sandhaeger H, Hermel M, Adler W, Jun AS, Cursiefen C, et al. Changing Indications in Penetrating Keratoplasty: A Systematic Review of 34 Years of Global Reporting. *Transplantation*. 2017;101(6):1387-99.
15. Sun XT, Zhai HL, Cheng J, Kong QQ, Cong L, Li L, et al. Indications for penetrating keratoplasty and anterior lamellar keratoplasty during 2010-2017. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(12):1878-84.
16. Singh R, Gupta N, Vanathi M, Tandon R. Corneal transplantation in the modern era. *Indian J Med Res*. 2019;150(1):7-22.
17. Röck T, Landenberger J, Bramkamp M, Bartz-Schmidt KU, Röck D. The Evolution of Corneal Transplantation. *Ann Transplant*. 2017;22:749-54.
18. Iselin KC, Greenan E, Hynes C, Shaw S, Fulcher T, Power WJ, et al. Changing trends in corneal transplantation: a national review of current practices in the Republic of Ireland. *Ir J Med Sci*. 2021;190(2):825-34.
19. Crawford AZ, Patel DV, McGhee C. A brief history of corneal transplantation: From ancient to modern. *Oman J Ophthalmol*. 2013;6(Suppl 1):S12-7.
20. Ple-Plakon PA, Shtein RM. Trends in corneal transplantation: indications and techniques. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25(4):300-5.

21. Moshirfar M, Thomson AC, Ronquillo Y. Corneal Endothelial Transplantation. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
22. Flockerzi E, Maier P, Böhringer D, Reinshagen H, Kruse F, Cursiefen C, et al. Trends in Corneal Transplantation from 2001 to 2016 in Germany: A Report of the DOG-Section Cornea and its Keratoplasty Registry. *Am J Ophthalmol.* 2018;188:91-8.
23. Boucenna W, Bourges JL. [Penetrating keratoplasty]. *J Fr Ophtalmol.* 2022;45(5):543-58.
24. Singh NP, Said DG, Dua HS. Lamellar keratoplasty techniques. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(9):1239-50.
25. Akanda ZZ, Naeem A, Russell E, Belrose J, Si FF, Hodge WG. Graft rejection rate and graft failure rate of penetrating keratoplasty (PKP) vs lamellar procedures: a systematic review. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119934.
26. Godinho JV, Mian SI. Update on Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019;30(4):271-4.
27. Tan TE, Devarajan K, Seah XY, Lin SJ, Peh GSL, Cajucom-Uy HY, et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty With a Pull-Through Insertion Device: Surgical Technique, Endothelial Cell Loss, and Early Clinical Results. *Cornea.* 2020;39(5):558-65.
28. Seitz B, Daas L, Flockerzi E, Suffo S. [Descemet membrane endothelial keratoplasty DMEK - Donor and recipient step by step]. *Ophthalmologe.* 2020;117(8):811-28.
29. Chaurasia S, Price FW, Jr., Gunderson L, Price MO. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: clinical results of single versus triple procedures (combined with cataract surgery). *Ophthalmology.* 2014;121(2):454-8.
30. Spaniol K, Hellmich M, Borgardt K, Girbardt C, Maier P, Reinhard T, et al. DMEK outcome after one year - Results from a large multicenter study in Germany. *Acta Ophthalmol.* 2023;101(2):e215-e25.
31. Weller JM, Kruse FE, Tourtas T. Descemet membrane endothelial keratoplasty: analysis of clinical outcomes of patients with 8-10 years follow-up. *Int Ophthalmol.* 2022;42(6):1789-98.
32. Vasiliauskaite I, Oellerich S, Ham L, Dapena I, Baydoun L, van Dijk K, et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Ten-Year Graft Survival and Clinical Outcomes. *Am J Ophthalmol.* 2020;217:114-20.
33. Price MO, Kanapka L, Kollman C, Lass JH, Price FW, Jr. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: 10-Year Cell Loss and Failure Rate Compared With Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty. *Cornea.* 2023.
34. McCarey BE, Edelhauser HF, Lynn MJ. Review of corneal endothelial specular microscopy for FDA clinical trials of refractive procedures, surgical devices, and new intraocular drugs and solutions. *Cornea.* 2008;27(1):1-16.
35. Miron A, S ND, Kocaba V, Jager MJ, Melles GRJ, Oellerich S. Early and late-onset cell migration from peripheral corneal endothelium. *PLoS One.* 2023;18(5):e0285609.
36. Jacobi C, Zhivov A, Korbmayer J, Falke K, Guthoff R, Schlötzer-Schrehardt U, et al. Evidence of endothelial cell migration after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(4):537-42.e2.
37. Price MO, Feng MT, Price FW, Jr. Endothelial Keratoplasty Update 2020. *Cornea.* 2021;40(5):541-7.
38. Moshiri I, Karimi-Golkar D, Schrittenlocher S, Cursiefen C, Bachmann B. Outcomes of Pseudophakic, Phakic, and Triple DMEK. *Cornea.* 2021;40(10):1253-7.
39. Yang S, Jiang Y, Cui G, Li Y. Age- and gender-related characteristics of astigmatism in a myopic population. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1011743.

40. Simsek C, Kaya C, Karalezli A. Comparison of Central Corneal Thickness Measurements with Four Different New Devices and Ultrasound Pachymetry. *Turk J Ophthalmol.* 2022;52(5):318-23.
41. Linke SJ, Steinberg J, Eddy MT, Richard G, Katz T. Relationship between minimum corneal thickness and refractive state, keratometry, age, sex, and left or right eye in refractive surgery candidates. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(12):2175-80.
42. Kazama S, Kazama JJ, Ando N. Eye diseases in women. *Fukushima J Med Sci.* 2019;65(2):30-6.
43. Heinzelmann S, Maier P, Bohringer D, Huther S, Eberwein P, Reinhard T. Cystoid macular oedema following Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(1):98-102.
44. Hoerster R, Stanzel TP, Bachmann BO, Siebelmann S, Felsch M, Cursiefen C. Intensified Topical Steroids as Prophylaxis for Macular Edema After Posterior Lamellar Keratoplasty Combined With Cataract Surgery. *Am J Ophthalmol.* 2016;163:174-9 e2.
45. Flanary WE, Vislisel JM, Wagoner MD, Raecker ME, Aldrich BT, Zimmerman MB, et al. Incidence of Cystoid Macular Edema After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty as a Staged and Solitary Procedure. *Cornea.* 2016;35(8):1040-4.
46. Dapena I, Ham L, Droustas K, van Dijk K, Moutsouris K, Melles GR. Learning Curve in Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: First Series of 135 Consecutive Cases. *Ophthalmology.* 2011;118(11):2147-54.
47. Kocaba V, Mouchel R, Fleury J, Marty AS, Janin-Manificat H, Maucourt-Boulch D, et al. Incidence of Cystoid Macular Edema After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2018;37(3):277-82.
48. Guindolet D, Huynh O, Martin GC, Disegni H, Azar G, Cochereau I, et al. Cystoid macular oedema after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol.* 2021.
49. Inoda S, Hayashi T, Takahashi H, Oyakawa I, Yokogawa H, Kobayashi A, et al. Risk Factors for Cystoid Macular Edema After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2019;38(7):820-4.
50. Ching G, Covello AT, Bae SS, Holland S, McCarthy M, Ritenour R, et al. Incidence and Outcomes of Cystoid Macular Edema after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) and DMEK Combined with Cataract Surgery. *Curr Eye Res.* 2021;46(5):678-82.
51. Lohmann T, Baumgarten S, Plange N, Walter P, Fuest M. Effects of uncomplicated Descemet membrane endothelial keratoplasty on the central retinal thickness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(9):2731-41.
52. Singh A, Zarei-Ghanavati M, Avadhanam V, Liu C. Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty/Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2017;36(11):1437-43.
53. Dunker S, Winkens B, van den Biggelaar F, Nuijts R, Kruit PJ, Dickman M. Rebubbling and graft failure in Descemet membrane endothelial keratoplasty: a prospective Dutch registry study. *Br J Ophthalmol.* 2023;107(1):17-23.
54. Siebelmann S, Kolb K, Scholz P, Matthaei M, Franklin J, Händel A, et al. The Cologne rebubbling study: a reappraisal of 624 rebubbings after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(8):1082-6.
55. Deng SX, Lee WB, Hammersmith KM, Kuo AN, Li JY, Shen JF, et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Safety and Outcomes: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2018;125(2):295-310.
56. Satué M, Rodríguez-Calvo-de-Mora M, Naveiras M, Cabrerizo J, Dapena I, Melles GR. Standardization of the Descemet membrane endothelial keratoplasty technique:

- Outcomes of the first 450 consecutive cases. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015;90(8):356-64.
57. Kirkness CM, Ficker LA. Risk factors for the development of postkeratoplasty glaucoma. *Cornea*. 1992;11(5):427-32.
 58. Schuster AK, Wagner FM, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Risk factors for open-angle glaucoma and recommendations for glaucoma screening. *Ophthalmologe*. 2021;118(Suppl 2):145-52.
 59. Saini C, Davies EC, Ung L, Chodosh J, Ciolino JB, Jurkunas UV, et al. Incidence and risk factors for glaucoma development and progression after corneal transplantation. *Eye (Lond)*. 2023;37(10):2117-25.
 60. Maier AB, Pilger D, Gundlach E, Winterhalter S, Torun N. Long-term Results of Intraocular Pressure Elevation and Post-DMEK Glaucoma After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2021;40(1):26-32.
 61. Maier AK, Wolf T, Gundlach E, Klamann MK, Gonnermann J, Bertelmann E, et al. Intraocular pressure elevation and post-DMEK glaucoma following Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;52(12):1947-54.
 62. Price MO, Price DA, Price FW, Jr. Long-Term Risk of Steroid-Induced Ocular Hypertension/Glaucoma With Topical Prednisolone Acetate 1% After Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2024;43(3):323-6.
 63. Mwanza JC, Tulenko SE, Barton K, Herndon LW, Mathenge E, Hall A, et al. Eight-Year Incidence of Open-Angle Glaucoma in the Tema Eye Survey. *Ophthalmology*. 2019;126(3):372-80.
 64. Flockerzi E, Maier P, Bohringer D, Reinshagen H, Kruse F, Cursiefen C, et al. Trends in Corneal Transplantation from 2001 to 2016 in Germany: A Report of the DOG-Section Cornea and its Keratoplasty Registry. *Am J Ophthalmol*. 2018;188:91-8.
 65. Brockmann T, Brockmann C, Maier AB, Schroeter J, Bertelmann E, Torun N. Primary Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Endothelial Dystrophy versus Bullous Keratopathy: Histopathology and Clinical Results. *Curr Eye Res*. 2018;43(10):1221-7.
 66. Arslan OS, Dogan C, Mergen B. Six-Month Results of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in 100 Eyes: First Clinical Results from Turkey. *Turk J Ophthalmol*. 2019;49(5):235-42.
 67. Birbal RS, Baydoun L, Ham L, Miron A, van Dijk K, Dapena I, et al. Effect of Surgical Indication and Preoperative Lens Status on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2020;212:79-87.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich auf dem Weg zu dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Zunächst gilt mein Dank Prof. Dr. med. Gerd Geerling für die Möglichkeit, an diesem spannenden Thema zu arbeiten, sowie für seine wertvolle Unterstützung und fachliche Begleitung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Dr. rer. nat. Kristina Spaniol, die mich mit außergewöhnlichem Engagement und unermüdlicher Unterstützung durch die gesamte Entstehung dieser Arbeit begleitet hat. Ihre fachliche Expertise, ihre wertvollen Anregungen und ihre geduldige Hilfsbereitschaft waren für mich von unschätzbarem Wert. Sie hatte stets ein offenes Ohr für meine Fragen und Herausforderungen und hat mich in jeder Phase dieser Arbeit motiviert. Ohne sie wäre diese Dissertation in dieser Form nicht möglich gewesen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen beiden Co-Betreuern Frau Dr. med. Klara Borgardts und Herr Dr. med. Friedrich Steindor bedanken, die mich während der klinischen Untersuchungen tatkräftig unterstützt haben. Ihre Ratschläge und ihre Hilfe waren eine große Bereicherung für diese Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei dem gesamten Team der Augenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf bedanken, das mir bei der Datenerhebung mit Rat und Tat zur Seite stand. Ebenso danke ich allen Patientinnen und Patienten, die bereit waren, an den Nachuntersuchungen teilzunehmen und somit diese Studie ermöglicht haben.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern, Susanne Teubert und Ralf Teubert, bedanken, die mich während meines gesamten Medizinstudiums mit immerwährendem Rückhalt und bedingungsloser Unterstützung begleitet haben. Ohne ihre stetige Ermutigung und ihr Vertrauen in mich wäre dieser Weg um vieles schwerer gewesen.