

Aus dem
CharitéCentrum für Audiologie / Phoniatrie, Augen- und HNO-Heilkunde

Klinik für Augenheilkunde
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Antonia M. Jousseen

Habilitationsschrift

**Klinische Untersuchungen zur Optimierung der „Descemet Membrane
Endothelial Keratoplasty“**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Augenheilkunde

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Daniel Pilger

geboren in Berlin

Eingereicht: Januar 2021

Dekan: **Prof. Dr. med. Axel R. Pries**

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Armin Wolf

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Claus Cursiefen

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG **9**

1.1	ENDOTHELIALE ERKRANKUNGEN DER HORNHAUT	9
1.1.1	FUCHS ENDOTHELDYSTROPHIE	10
1.1.2	BULLÖSE KERATOPATHIE	10
1.1.3	ENDOTHELIALE TRANSPLANTATDEKOMPENSATION	11
1.2	BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN ENDOTHELIALER ERKRANKUNGEN DER HORNHAUT	11
1.2.1	PERFORIERENDE KERATOPLASTIK	13
1.2.2	DESCEMET STRIPPING ENDOTHELIAL KERATOPLASTY (DSEK)	13
1.2.3	DESCEMET MEMBRANE ENDOTHELIAL KERATOPLASTY (DMEK)	14
1.3	FUNKTIONELLE REHABILITATION UND KOMPLIKATIONEN IN DER DMEK CHIRURGIE	15
1.3.1	VISUSREHABILITATION	15
1.3.2	TRANSPLANTATABLÖSUNG	15
1.3.3	POSTOPERATIVER ENDOTHELZELLVERLUST	17
1.4	ZIELSETZUNG	18

2 EIGENE ARBEITEN **19**

2.1	PUBLIKATION I: VERGLEICH DER TROPFANÄSTHESIE MIT DER PERIBULBÄRANÄSTHESIE FÜR DIE DESCEMET MEMBRANE ENDOTHELIAL KERATOPLASTY.	19
2.2	PUBLIKATION II: FEMTOSEKUNDENLASER ASSISTIERTE DESCEMETORHEXIS: EINE NEUE TECHNIK IN DER DESCEMET MEMBRANE ENDOTHELIAL KERATOPLASTY.	27
2.3	PUBLIKATION III: PRÄZISION DER FEMTOSEKUNDENLASER-ASSISTIERTEN DESCEMETORHEXIS IN DER DESCEMET MEMBRANE ENDOTHELIAL KERATOPLASTY.	34
2.4	PUBLIKATION IV: HÄUFIGKEIT UND LOKALISATION DER TRANSPLANTATABLÖSUNG IN DER DESCEMET MEMBRANE ENDOTHELIAL KERATOPLASTY	40
2.5	PUBLIKATION V: REBUBBLING IN DESCEMET MEMBRANE ENDOTHELIAL KERATOPLASTY: DER EINFLUSS VON DRUCK UND DAUER DER INTRAKAMERALEN LUFT-TAMPONADE	47
2.6	PUBLIKATION VI: ORGANE PSEUDOPHAKER SPENDER IN DER DESCEMET MEMBRANE ENDOTHELIAL KERATOPLASTY	56

3	DISKUSSION	65
3.1	PRÄOPERATIVE OPTIMIERUNGSSTRATEGIEN	65
3.2	INTRAOPERATIVE OPTIMIERUNGSSTRATEGIEN	67
3.3	POSTOPERATIVE OPTIMIERUNGSSTRATEGIEN	71
4	ZUSAMMENFASSUNG	73
5	LITERATURANGABEN	75
	DANKSAGUNG	85
	ERKLÄRUNG	86

Abkürzungsverzeichnis

BCVA	Best-korrigierter Visus (engl. Best-Corrected Visual Acuity)
BK	Bullöse Keratopathie
CCT	Zentrale Hornhautdicke (engl. Central Corneal Thickness)
CI	Konfidenzintervall (engl. Confidence interval)
DMEK	Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty
DR	Descemetorhexis (Das Einreißen der Descemet-Membran)
DSEK	Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty
ECD	Endothelzellichte (engl. Endothelial Cell Density)
ECL	Endothelzellverlust (engl. Endothelial Cell Loss)
DM	Descemet-Membran
FED	Fuchs Endotheldystrophie
HR	Risikoquotient (engl. Hazard Ratio)
I.U.	Internationale Einheit (engl. International Unit)
IOD	Intraokularer Druck
logMAR	Logarithmus der kleinsten noch auflösbaren Winkelminute (engl. Minimum Angle of Resolution), Einheit der Sehschärfe
OR	Chancenverhältnis (engl. Odds Ratio)
PBA	Peribulbäranästhesie
PK	Perforierende Keratoplastik
Rebubbling	Verfahren bei der, im Fall einer Transplantat- Ablösung, Luft in die Augenvorderkammer eingegeben wird
TA	Tropfanästhesie
VAA	Vorderabschnitt des Auges
VK	Vorderkammer des Auges
Visus	Sehschärfe

1 Einleitung

1.1 Endotheliale Erkrankungen der Hornhaut

Die Hornhaut stellt die äußere Barriere des Augapfels zur Umwelt dar. Durch Ihre Beschaffenheit und Krümmung übernimmt sie den Großteil der Brechkraft des Auges und ist daher von zentraler Bedeutung bei der scharfen Abbildung von Objekten auf der Netzhaut.¹

Die Hornhaut lässt sich in fünf Schichten unterteilen. Die äußere, ca.40-60µm dicke Schicht, besteht aus nicht verhornendem Plattenepithel.² Die Basalmembran dieses Epithels ist fest mit der zweiten Schicht, der Bowman-Membran verbunden. Diese ca. 12µm dicke Schicht besteht vorwiegend aus retikulärem Typ I und IV Kollagenfasern und Proteoglykaner Matrix.² Die dritte Schicht, das Stroma macht mit 400-500µm den größten Anteil der Hornhautdicke aus. Es besteht vorwiegend aus Typ I und Typ II Kollagenfibrillen mit vereinzelt Keratozyten.² Dem Stroma liegt die vierte Schicht, die Descemet-Membran (DM) an. Diese Schicht hat im Erwachsenenalter eine Dicke von 5-10µm und bildet die hintere Grenzmembran des Stromas. Auf ihr liegend befindet sich eine Endothelschicht von ca. 5µm Dicke.² Diese letzte Schicht ist von besonderer Bedeutung, da sie die Barriere zum Wasser der Vorderkammer bildet und dieses auch ständig aus dem Stroma herauspumpt und so die Lichtdurchlässigkeit der Hornhaut garantiert. Die Endothelzelldichte nimmt im erwachsenen Alter physiologisch um ca. 0,6% pro Jahr ab,² sodass die Zelldichte von 4000-6000 Zellen/mm² im Kindesalter,³ sich im Erwachsenenalter auf 2000-2500 Zellen/mm² reduziert.⁴

1.1.1 Fuchs Endotheldystrophie

Die Fuchs Endotheldystrophie (FED) ist in der kaukasischen Bevölkerung mit einer Prävalenz von 7-11% die häufigste endotheliale Erkrankung.⁵ Die Erkrankung tritt typischerweise ab der 6. Lebensdekade auf und betrifft Frauen häufiger als Männer.⁶ Neben der sporadischen Form der FED sind mittlerweile eine Reihe von Mutationen bekannt, die zu einer vererbten Form der FED führen.⁷⁻⁹

Typische Symptome sind eine zunehmende Sehverschlechterung, Blendempfindlichkeit und störende Halos. Oft berichten Patienten, dass die Symptome sich im Laufe des Tages bessern. Ursächlich für die Symptome ist ein schleichender Endothelverlust und sogenannte Guttae. Diese sind tropfenartige Ablagerungen von Kollagen auf der Endothelseite der Hornhaut.¹⁰

An der Spaltlampe lassen sich vier Stadien der FED unterscheiden. Im ersten Stadium zeigen sich lediglich Guttae. Im zweiten Stadium kommt es zunehmend zu einem Stromaödem, welches im dritten Stadium mit Endothelfalten und epithelialen Bullae einhergeht. Im letzten Stadium entsteht schließlich eine subepitheliale Fibrose und es kann zu Gefäßeinsprossungen in die Hornhaut kommen.

1.1.2 Bullöse Keratopathie

Im Vergleich zur FED steht bei der Bullöse Keratopathie (BK) der Endothelzellverlust im Vordergrund. Ab einer Endothelzellzahl von 800/mm² kann es zum Endothelversagen kommen.^{11,12} Als Folge kann das in die Hornhaut eindringende Kammerwasser nicht mehr herausgepumpt werden und es kommt zu einem Stromaödem. Mit zunehmendem Stromaödem bricht das Epithel auf und es bilden sich die namensgebenden Bullae.

Die BK tritt häufig nach einem intraokularen Eingriff ein. So wird die BK in 1-2% aller Kataraktoperationen beobachtet¹³ wobei das Risiko bei Patienten mit einer FED auf Grund der niedrigeren Endothelzellzahl erhöht ist.¹⁴

1.1.3 Endotheliale Transplantatdekomensation

Die endotheliale Transplantatdekomensation ist die Folge eines vermehrten Endothelzellverlustes bei hornhauttransplantierten Patienten.¹⁵ Im Rahmen einer immunologisch vermittelten Abstoßung kann dieser rapide auftreten und zu einer akuten Visusminderung mit Schmerzen führen. Bei der nicht immunologisch vermittelten Variante kommt es zu einem langsamen Zellverlust mit zunehmender Visusminderung. Die kumulative 5-Jahresinzidenz liegt je nach Operationsmethode zwischen 8-33%^{16,17} und 3-5%.^{18,19}

1.2 Behandlungsmöglichkeiten endothelialer Erkrankungen der Hornhaut

Die Hornhauttransplantation ist derzeit die einzige Therapieform endothelialer Hornhauterkrankungen. Auch wenn in jüngerer Zeit einige neue Wege zu einer konservativen Therapie erprobt werden,²⁰ sind diese noch weit von einer klinischen Anwendung entfernt.

Voraussetzung für die Hornhauttransplantation ist das Vorhandensein eines Transplantates. Einige Länder wie z.B. die USA produzieren mehr Hornhautspenderorgane als für die lokal Bevölkerung benötigt wird und exportieren den Überschuss. Dennoch besteht weltweit ein Mangel an Organen, mit einer Verfügbarkeit von ca. nur einem Organ auf 70 benötigte.²¹ Umso wichtiger ist es, alle möglichen Spenderorgane für eine Transplantation zu nutzen. Hornhäute von pseudophaken Spendern werden dabei oft als nicht ideale Spenderorgane angesehen und von vielen Chirurgen abgelehnt, jedoch auch jetzt schon von einigen Hornhautbanken zur Transplantation angeboten.²² Unter Berücksichtigung der ständig wachsender Rate pseudophaker Menschen in Europa und Nordamerika,²³

werden Organe pseudophaker Spender in Zukunft einen immer größeren Anteil an Transplantaten ausmachen. Ob dies Auswirkungen auf die postoperativen Ergebnisse hat, ist nicht bekannt.

Das Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten endothelialer Hornhauterkrankungen hat sich in dem letzten Jahrzehnt deutlich erweitert. Lange Zeit war die perforierende Keratoplastik (PK) die einzige Methode zur Behandlung endothelialer Erkrankungen der Hornhaut, bevor lamelläre Verfahren in die Hornhautchirurgie Einzug hielten.

Allen chirurgischen Verfahren ist gemein, dass zur Operation eine Form von Anästhesie benötigt wird. Während für die PK weiterhin die Intubationsnarkose die Anästhesie der Wahl darstellt, werden lamelläre Verfahren öfters auch in Peribulbäranästhesie (PBA) oder, wenn auch sehr selten, in Tropfanästhesie (TA) durchgeführt.²⁴⁻²⁶ Für die PBA wird vor der Operation ein Lokalanästhetikum in die Orbita injiziert, was neben der Anästhesie auch Lähmung der Augenmuskeln verursacht. Für die TA wird das Lokalanästhetikum lediglich in Tropfenform auf das Auge gegeben.

Die TA hat im Vergleich zu PBA ein deutlich kleineres Risikospektrum. Die PBA geht mit dem Risiko der Bulbusperforation oder intraorbitalen Blutung einher während bei der TA nur oberflächliche Reizungen im Vordergrund stehen.²⁷ In England konnte gezeigt werden, dass auf 1000 Operationen 2,9 potentiell zur Erblindung führende Komplikationen kommen, während die TA nahezu komplikationslos ist.²⁸ Dies höhere Risiko und die subjektiv hohe Schmerzwahrnehmung während der Injektion haben dazu geführt, dass z.B. in der Kataraktchirurgie die TA die PBA überwiegend ersetzt hat.^{29,30}

1.2.1 Perforierende Keratoplastik

Die PK ist die älteste aller Hornhauttransplantationsmethoden, bei der alle Schichten der Hornhaut transplantiert werden.³¹ Mit Hilfe eines Trepans wird im Bereich der optischen Axe die erkrankte Hornhaut kreisrund trepaniert und ein gleichgroßes Transplantat eingenäht. Das Verfahren hat den Vorteil, dass Erkrankungen aller Hornhautschichten therapiert werden können. Als nachteilig ist anzusehen, dass auf Grund eines hohen postoperativen, irregulären Astigmatismus oft eine Fehlsichtigkeit verbleibt.³² So konnte gezeigt werden, dass FED Patienten die mit einer PK therapiert wurden, der postoperative Visus im Durchschnitt nur bei 0,2 logMAR liegt.³³

1.2.2 Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty (DSEK)

Die DSEK ist ein neueres Verfahren und gehört zu den lamellären Transplantationsverfahren. Im Gegensatz zur PK werden nicht alle Hornhautschichten transplantiert, sondern nur das Endothel mit dem darunter liegenden Stroma. Zunächst wird bei dem Empfänger das erkrankte Endothel mit DM entfernt. Dann wird eine Transplantatlamelle präpariert, welche aus Endothel, DM und einen Teil des Stromas besteht.³⁴ Die Präparation dieser Lamelle kann manuell aber auch unter zur Hilfenahme eines Lasers erfolgen.^{35,36} Das Transplantat wird dann mittels einer Luftblase an der Empfängerhornhaut Stroma-zu-Stroma fixiert.

Im Vergleich zur PK erhält die DSEK die äußerer Hornhautstruktur, sodass der postoperative Astigmatismus deutlich geringer ist als bei der PK³⁷ und es schon in den ersten Monaten nach der Operation zu einer guten Visusrehabilitation kommt.³⁸ Auf Grund der Dicke der transplantierten Lamelle ist die Prognose in Bezug auf den Visus und immunologischen Abstoßung jedoch schlechter als bei der Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK).^{18,38}

1.2.3 Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)

Die DMEK zählt zu den lamellären Hornhauttransplantationen und stellt eine Weiterentwicklung der DSEK dar. Bei der DMEK werden ausschließliche DM und Endothel transplantiert.³⁹ In einem ersten Schritt muss die DM mit Endothel von einer Spenderhornhaut abpräpariert werden. Dies stellt bei einer Dicke von ca. 20-30µm die erste Herausforderung dar, wobei vorbestehende Narben z.B. als Folge einer Kataraktoperation die Präparation verkomplizieren können.⁴⁰ Anschließend erfolgt die Descemetorhexis (DR) in der Empfängerhornhaut. Für die DR wird mit einem Scraper die zu entfernende DM des Empfängers in einem Durchmesser von ca. 8mm eingerissen, bevor sie dann vom Stroma der Hornhaut abgelöst werden kann. Es verbleibt eine kreisähnliche Fläche ohne Endothel, in die das Transplantat eingepasst werden muss. Hierfür wird die Spender DM in die Vorderkammer (VK) injiziert und mittels einer Luftblase entrollt. Anschließend wird ebenfalls mit einer Luftblase das Transplantat Stroma-zu-Descemet-Membran fixiert. Das Verfahren der Wahl an der Charité ist, die VK gänzlich mit Luft zu füllen und ein Teil dieser Luft ein bis zwei Stunden nach der Operation abzulassen, um so einen unkontrollierten Anstieg des IOD zu vermeiden. Postoperativ müssen die Patienten eine vorwiegend liegende Haltung einnehmen, damit die nach oben steigende Luftblase das Transplantat an die Empfängerhornhaut andrückt.

Auch für die Operationsmethode kann ein Laser verwendet werden. Anders als bei der DSEK wird der Laser aber nicht zur Präparation der Spenderlamelle eingesetzt, sondern für die DR. Der Fokuspunkt des Lasers wird dabei auf die Hornhaurückfläche gesetzt und die DM so in einem Durchmesser von 8 mm eingeschnitten.⁴¹

Auf Grund der niedrigen Abstoßungsrate und der Überlegenheit bei der Visusrehabilitation hat die DMEK sich als Standardverfahren zur Behandlung endothelialer Erkrankungen in weiten Teilen Nord-Amerikas und Europas etabliert.^{34,42}

1.3 Funktionelle Rehabilitation und Komplikationen in der DMEK Chirurgie

1.3.1 Visusrehabilitation

Die Visusrehabilitation im Anschluss an eine DMEK erfolgt nicht nur wesentlich schneller als bei den anderen Operationsverfahren, sondern es werden im Mittel auch bessere Visuswerte erreicht.^{33,38} Diese sind auf die nicht perforierende Operationsmethode, die die Hornhautstruktur erhält, und auf die nur sehr dünne Transplantatlamelle zurückzuführen. So sind refraktive Veränderung wie sie bei der PK aber auch bei der DSEK vorkommen, bei der DMEK zu vernachlässigen.⁴³ Im Mittel werden bereits 6 Monate nach einer DMEK Visuswerte 0,16 logMAR erreicht,³⁸ und im Verlauf können bis zur Hälfte aller Patienten eine nahezu hundertprozentige Visusrehabilitation erleben.^{16,38,44-46} Der Grad und der zeitliche Verlauf der Visusrehabilitation hängt dabei entscheidend von den intra- und perioperativen Komplikationen ab.^{38,47}

1.3.2 Transplantatablösung

Ist die DMEK in Bezug auf die Visusrehabilitation der DSEK eindeutig überlegen, so kommt eine postoperative Transplantatablösung nach einer DMEK öfter vor als nach einer DSEK.³⁸ Eine inkomplett anliegende Spenderlamelle ist damit die häufigste postoperative Komplikation der DMEK.^{44,48} Zum Management dieser Komplikation gehört die erneute Eingabe von Luft in die Vorderkammer (Rebubbling), was in 10 bis 80% aller DMEK Operationen nötig sein kann,^{49,50} zum Teil auch mehrmals.⁵¹

Die Gründe, warum ein Transplantat postoperativ nicht anliegt, sind bis heute unklar. Präoperativ ist davon auszugehen, dass gewisse Spendercharakteristika auf das Anwachsen der Transplantatlamelle Einfluss nehmen können. Während der Einfluss des Alters des Spenders nicht eindeutig geklärt ist,^{49,52} wird vermutet, dass Hornhautnarben nach einer Kataraktoperation eine Transplantatablösung begünstigen.^{22 53}

Intraoperative Komplikationen, die zu einer Verlängerung der Operationsdauer führen, sind mit einer höheren Rate an Transplantatablösungen assoziiert.⁵⁴ Aber auch intraoperative Variationen, die keine Komplikation darstellen, können Einfluss auf das Anliegen der Transplantatlamelle nehmen. So konnte gezeigt werden, dass eine schlecht zentrierte Transplantatlamelle, mit Bereichen in denen das Transplantat mit dem Empfängerendothel überlappt, ein erhöhtes Risiko für eine Transplantatablösung darstellt.⁵⁵ Es ist aber auch vorstellbar, dass die Lage des kornealen Schnitts Einfluss nimmt auf die Rate und Ausprägung einer postoperativen Transplantatablösung.

Während eine intraoperative Optimierung eine Transplantatablösung verhindern kann, so ist das Einbringen von Luft in die VK des Auges, entweder als Teil der Operation oder als Rebubbling, der wesentlicher Schritt zur Therapie einer Transplantatablösung.³⁹ Dieser Schritt erfolgt jedoch selten auf eine standardisierte Weise. Sowohl die Menge der Luft, als auch die Verweildauer in der VK variieren deutlich zwischen verschiedenen Zentren.^{43-46,56} Sollte die Menge und oder die Dauer der Lufttamponade der VK einen Einfluss auf das Anwachsen des Transplantates haben, so könnten diese Unterschiede die zum Teil deutlich verschiedenen Raten von Transplantatablösungen erklären.

Die direkte Konsequenz einer postoperativen Transplantatablösung ist eine schlechte Visusrehabilitation⁴³ und ein verlängerter Krankenhausaufenthalt. Hinzu kommt, dass ein wiederholtes Rebubbling zu einem vermehrtem Endothelzellverlust führt.⁴⁷

1.3.3 Postoperativer Endothelzellverlust

Bei allen Formen der Hornhauttransplantation kommt es zu einem postoperativen Endothelzellverlust (ECL). Um eine langanhaltende Visusrehabilitation zu ermöglichen, werden daher bei elektiven Operationen hauptsächlich Spenderorgane mit einer hohen Endothelzell-dichte (ECD) (>2000 Zellen/mm²) verwendet. Dennoch ist es wichtig, den intra- und postoperativen Endothelverlust möglichst gering zu halten, um ein vorzeitiges Transplantatversagen zu verhindern.

Verschiedene Spender und Empfängereigenschaften können Einfluss auf den postoperativen ECL haben. Auf der Empfängerseite wird angenommen, dass systemische Erkrankungen wie Diabetes Mellitus sich negativ auf den ECL auswirken.⁵⁷ Auf der Spenderseite geht man davon aus, dass der ECL bei Transplantaten älterer Spender höher ist und, dass eine längerer Kultivierung des Transplantates vor der Verpflanzung ebenfalls zu einem höheren ECL führt.⁵⁸ Von Transplantaten pseudophaker Spender ist bekannt, dass sie im Mittel eine geringere präoperative ECD besitzen.^{22 53} Ob und inwieweit sich diese Transplantate in Bezug auf den postoperativen ECL von phaken Spenderorganen unterscheiden ist unbekannt.

1.4 Zielsetzung

Auf Grund der sehr guten Visusrehabilitation bei DMEK Patienten ohne postoperative Komplikationen, stehen bei der Optimierung dieser Operationsmethode nicht funktionelle Ziele im Vordergrund, sondern die Reduktion der mit der Operation assoziierten Komplikationen. Ziel dieser Habilitation war es daher, Empfehlungen zu erarbeiten, wie Komplikationen während der prä-, intra- und postoperativen Phase vermieden werden können. Hierzu wurden vier Fragestellungen bearbeitet:

- Ist die Tropf- und Gelanästhesie als non-invasive Form der Anästhesie des Auges ein Weg zur Optimierung der präoperativen Vorbereitung von Patienten einer DMEK?
- Inwiefern ist der Femtosekundenlaser geeignet, um die Transplantatzentrierung in der DMEK Chirurgie zu optimieren?
- Kann durch die Wahl des operativen Zugangs zur VK und durch eine Dosierung der intrakameralen Lufttamponade eine postoperative Transplantatablösung verhindert werden?
- Bedürfen Transplantate pseudophaker Spender vor und nach der Transplantation einer besonderen Behandlung, um optimal postoperative Ergebnisse zu erzielen?

2 Eigene Arbeiten

2.1 Publikation I: Vergleich der Tropfanästhesie mit der Peribulbäranästhesie für die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty.

Die TA wäre eine präoperative Optimierungsstrategie von DMEK Patienten, wenn diese, im Vergleich zur PBA, ein vergleichbares Niveau an Schmerzunterdrückung erzielt und zu keiner Verlängerung der Operationszeit führt.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt aus der Arbeit:

Pilger D, Maier AK, Bertelmann E, Joussem A, Torun N. Use of topical anaesthesia and peribulbar anaesthesia in Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Aug 27

Link: <https://doi.org/10.1177/1120672120950935>

„Background

To compare intra-operative subjective pain and post-operative outcomes of DMEK surgeries performed in peribulbar anaesthesia (PBA) with topical anaesthesia (TA).

Methods

Sixty pseudophakic patients without a history of ocular comorbidities were recruited for DMEK surgery at the department of ophthalmology of the Charité between December 2017 and December 2018. Patients using anticoagulant medication were assigned to the TA group, all others to the PBA group. IPBA was performed with a single injection of 6 ml Prilocainhydrochlorid 2% in combination with 1500 I.U. hyaluronidase. For TA, patients were given 0.4% Oxybuprocain eye drops followed by a 2% Lidocainhydrochlorid-Gel and an intraoperative injection of a 2% Lidocainhydrochlorid solution into the anterior

chamber. All surgeries were performed by the same surgeon. Subjective pain was measured using a visual analog scale (VAS). The non-inferiority margin was one point on the VAS. Secondary outcomes (BCVA, duration of surgery, endothelial density, rebubbling rate) were recorded during a follow-up period of three months.

Results

The mean difference in subjective pain between PBA and TA was 0.34 (95% CI -0.29 – 0.99). The mean duration of surgery was 402 seconds (95% CI 356-448) in the PBA group and 427s (95% CI 371-483) in the TA group, $p=0.477$. No major differences were observed in BCVA, endothelium density and rebubbling rate. Anesthesia-related side effects were more frequent in the PAB group than in the TA group.

Conclusion

TA combined with intracameral anesthesia is a safe and effective form of anesthesia for DMEK surgery in patients without ocular comorbidities.”

Eigene Arbeiten

Pilger D, Maier AK, Bertelmann E, Jousseaume A, Torun N. Use of topical anaesthesia and peribulbar anaesthesia in Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Aug 27

Eigene Arbeiten

Pilger D, Maier AK, Bertelmann E, Jousseaume A, Torun N. Use of topical anaesthesia and peribulbar anaesthesia in Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Aug 27

Pilger D, Maier AK, Bertelmann E, Jousseaume A, Torun N. Use of topical anaesthesia and peribulbar anaesthesia in Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Aug 27

Eigene Arbeiten

Pilger D, Maier AK, Bertelmann E, Jousseaume A, Torun N. Use of topical anaesthesia and peribulbar anaesthesia in Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Aug 27

Eigene Arbeiten

Pilger D, Maier AK, Bertelmann E, Jousseaume A, Torun N. Use of topical anaesthesia and peribulbar anaesthesia in Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Aug 27

Eigene Arbeiten

Pilger D, Maier AK, Bertelmann E, Jousseaume A, Torun N. Use of topical anaesthesia and peribulbar anaesthesia in Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Aug 27

2.2 Publikation II: Femtosekundenlaser assistierte Descemetorhexis: Eine neue Technik in der Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty.

Die TA stellt nicht nur eine mögliche Verbesserung der präoperativen Vorbereitung dar, sondern ist auch die einzig mögliche Form der Anästhesie, wenn zur Optimierung der Operationstechnik ein Femtosekundenlaser verwendet werden soll.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt aus der Arbeit:

Pilger D, von Sonnleithner C, Bertelmann E, Jousseaume AM, Torun N. Femtosecond Laser-Assisted Descemetorhexis: A Novel Technique in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016 Oct;35(10):1274-1278.

Link: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000987>

„Purpose

To explore the feasibility of femtosecond laser–assisted descemetorhexis (DR) to facilitate Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) surgery.

Methods

Six pseudophakic patients suffering from Fuchs' endothelial dystrophy underwent femtosecond laser–assisted DMEK surgery. DR was performed using the LenSx femtosecond laser, followed by manual removal of the Descemet membrane. Optical coherence tomography images were used to measure DR parameters. Patients were followed up for 1 month to examine best corrected visual acuity, endothelial cell loss, flap detachment, and structure of the anterior chamber of the eye.

Results

The diameter of the DR approximated the intended diameter closely [mean error of 34 mm (0.45%) and 54 mm (0.67%) in the x- and y-diameter, respectively] and did not require manual correction. The median visual acuity

increased from 0.4 logMAR (range 0.6–0.4 logMAR) preoperative to 0.2 logMAR (range 0–0.4 logMAR) postoperative. The median endothelial cell loss was 22% (range 7%–34%). No clinically significant flap detachments were noted. All patients had clear corneas after surgery, and no side effects or damage to structures of the anterior chamber were noted.

Conclusions

Femtosecond laser–assisted DR is a safe and precise method for facilitating DMEK surgery.“

Eigene Arbeiten

Pilger D, von Sonnleithner C, Bertelmann E, Jousseaume AM, Torun N. Femtosecond Laser-Assisted Descemetorhexis: A Novel Technique in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016 Oct;35(10):1274-1278.

Eigene Arbeiten

Pilger D, von Sonnleithner C, Bertelmann E, Jousseaume AM, Torun N. Femtosecond Laser-Assisted Descemetorhexis: A Novel Technique in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016 Oct;35(10):1274-1278.

Eigene Arbeiten

Pilger D, von Sonnleithner C, Bertelmann E, Jousseaume AM, Torun N. Femtosecond Laser-Assisted Descemetorhexis: A Novel Technique in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016 Oct;35(10):1274-1278.

Pilger D, von Sonnleithner C, Bertelmann E, Jousseaume AM, Torun N. Femtosecond Laser-Assisted Descemetorhexis: A Novel Technique in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016 Oct;35(10):1274-1278.

Eigene Arbeiten

Pilger D, von Sonnleithner C, Bertelmann E, Jousseaume AM, Torun N. Femtosecond Laser-Assisted Descemetorhexis: A Novel Technique in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016 Oct;35(10):1274-1278.

2.3 Publikation III: Präzision der Femtosekundenlaser-assistierten

Descemetorhexis in der Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty.

Auch wenn die Verwendung eines Femtosekundenlasers in der DMEK-Chirurgie eine sichere und präzise Weiterentwicklung der DMEK darstellt, so ist zu fragen, welche Bedeutung diese Methode in der intra- und postoperativen Optimierung spielen kann.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt aus der Arbeit:

Pilger D, von Sonnleithner C, Bertelmann E, Maier AB, Jousseaume AM, Torun N. Exploring the precision of femtosecond laser-assisted descemetorhexis in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *BMJ Open Ophthalmol.* 2018 Dec;3(1):e000148.

Link: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjophth-2018-000148>

„Introduction

Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) remains a challenging technique. We compare the precision of femtosecond laser assisted DMEK to manual DMEK.

Methods

A manual descemetorhexis (DR) of 8 mm diameter was compared to a femtosecond laser assisted DR of the same diameter (femto-DR) in 22 pseudophakic patients requiring DMEK. We used OCT images with a centered xy-diagram to measure the postoperative precision of the DR and the amount of endothelial denuded area. Endothelial cell loss (ECL) and best-corrected visual acuity were measured three months post-surgery.

Results

In the manual group, the median error of the DR was 7% (range 3%-16%) in the x-diameter and 8% (range 2%-17%) in the y-diameter. In the femto group, the median error in the respective x and y-diameters was 1% (range 0.4%-3%)

and 1% (range 0.006%-2.5%), smaller than in the manual group ($p=0.001$). Endothelial denuded areas were larger in the manual group (11.6 mm², range 7.6-18 mm²) than in the femto group (2.5 mm², range 1.2-5.9 mm²) ($p<0.001$). The ECL was 21% (range 5-78%) in the manual-DR and 17% (range 6-38%), in the femto-DR group ($p=0.351$). The median visual acuity increased from 0.4 logMAR (range 0.6–0.4 logMAR) in both groups to 0.1 logMAR (range 0.4–0 logMAR) in the manual group and to 0.1 logMAR (range 0.3–0 logMAR) in the femto group ($p=0.461$). Three rebubbings were required in the manual group, whereas the femto group required only one.

Conclusion

The higher precision of the femto-DR bears the potential to improve DMEK surgery.“

Eigene Arbeiten

Pilger D, von Sonnleithner C, Bertelmann E, Maier AB, Jousseaume AM, Torun N. Exploring the precision of femtosecond laser-assisted descemetorhexis in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *BMJ Open Ophthalmol.* 2018 Dec;3(1):e000148.

Pilger D, von Sonnleithner C, Bertelmann E, Maier AB, Jousseaume AM, Torun N. Exploring the precision of femtosecond laser-assisted descemetorhexis in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *BMJ Open Ophthalmol.* 2018 Dec;3(1):e000148.

Eigene Arbeiten

Pilger D, von Sonnleithner C, Bertelmann E, Maier AB, Jousseaume AM, Torun N. Exploring the precision of femtosecond laser-assisted descemetorhexis in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *BMJ Open Ophthalmol.* 2018 Dec;3(1):e000148.

Pilger D, von Sonnleithner C, Bertelmann E, Maier AB, Jousseaume AM, Torun N. Exploring the precision of femtosecond laser-assisted descemetorhexis in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *BMJ Open Ophthalmol.* 2018 Dec;3(1):e000148.

2.4 Publikation IV: Häufigkeit und Lokalisation der Transplantatablösung in der Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty

Neben der Verwendung neuer technischer Möglichkeiten wie des Femtosekundenlasers, ist eine Optimierung der DMEK aber auch durch eine Verfeinerung der intraoperativen Technik vorstellbar.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt aus der Arbeit:

Maier AK, Gundlach E, Pilger D, Rubsam A, Klamann MK, Gonnermann J, Bertelmann E, Jousen AM, Torun N. Rate and Localization of Graft Detachment in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016 Mar;35(3):308-312.

Link: <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000740>

„Purpose

To investigate the rate and localization of graft detachment after Descemet membrane endothelial keratoplasty.

Methods

Sixty-six consecutive cases operated between June and August 2014 at the Charité-Universitätsmedizin Berlin were examined prospectively 1 week postoperatively. A single masked observer analyzed the rate and localization of graft detachment using optical coherence tomography (OCT), and the rebubbling rate was measured. Localization of graft detachment was correlated to the incision approach. Preoperative data were correlated to the rate of graft detachment and rebubbling.

Result

Graft detachment occurred in more than 2 clock hours and with postoperative corneal edema in 33.3% and required rebubbling. In 33.3%, graft detachment occurred in more than 2 clock hours and with postoperative corneal edema

and required rebubbling. The mean graft detachment rate was 8.3% per clock hour. A significantly higher graft detachment rate was noted in the inferior clock hours (21.1%, $P < 0.0001$, 16.7%, $P = 0.003$). Only higher age of the patient correlated to a higher rate of graft detachment ($P = 0.022$). No correlation was found between localization of graft detachment and the incision approach ($P = 0.615$).

Conclusions

The graft detachment rate is high after Descemet membrane endothelial keratoplasty, but detachment is usually peripheral, partial and mainly inferior and involves only a few clock hours. Only higher age of the patient is strongly associated with a higher rate of graft detachment. The incision approach is not significantly correlated with the localization of graft detachment. Therefore, the postoperative supine position of the patient seems to be of major importance.”

Eigene Arbeiten

Maier AK, Gundlach E, Pilger D, Rubsam A, Klamann MK, Gonnermann J, Bertelmann E, Jousen AM, Torun N. Rate and Localization of Graft Detachment in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016 Mar;35(3):308-312.

Eigene Arbeiten

Maier AK, Gundlach E, Pilger D, Rubsam A, Klamann MK, Gonnermann J, Bertelmann E, Jousen AM, Torun N. Rate and Localization of Graft Detachment in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016 Mar;35(3):308-312.

Eigene Arbeiten

Maier AK, Gundlach E, Pilger D, Rubsam A, Klamann MK, Gonnermann J, Bertelmann E, Jousen AM, Torun N. Rate and Localization of Graft Detachment in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016 Mar;35(3):308-312.

Eigene Arbeiten

Maier AK, Gundlach E, Pilger D, Rubsam A, Klamann MK, Gonnermann J, Bertelmann E, Jousen AM, Torun N. Rate and Localization of Graft Detachment in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016 Mar;35(3):308-312.

Eigene Arbeiten

Maier AK, Gundlach E, Pilger D, Rubsam A, Klamann MK, Gonnermann J, Bertelmann E, Jousen AM, Torun N. Rate and Localization of Graft Detachment in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016 Mar;35(3):308-312.

2.5 Publikation V: Rebubbling in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Der Einfluss von Druck und Dauer der intrakameralen Luft-tamponade

Eine Verfeinerung der operativen Technik sollte eine Reduktion der häufigsten, postoperativen Komplikation, nämlich der einer Transplantatablösung, erzielen.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt aus der Arbeit:

Pilger D, Wilkemeyer I, Schroeter J, Maier AB, Torun N. Rebubbling in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Influence of Pressure and Duration of the Intracameral Air Tamponade. *Am J Ophthalmol.* 2017 Jun;178:122-128.

Link: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.03.021>

„Purpose

To explore the impact of intracameral air tamponade pressure and duration on graft attachment and rebubbling rates.

Design

A prospective, interventional, nonrandomized study.

Methods

Setting: Department of Ophthalmology, Charite´ – Universita¨tsmedizin Berlin.

Study population: One hundred seventeen patients who underwent Descemetmembrane endothelial keratoplasty (DMEK). Observation: Intraocular pressure (IOP) at the end of the surgery, immediately after filling the anterior chamber with air, categorized into low (<10 mm Hg), normal (10–20 mm Hg), and high (>20 mm Hg), and the time until partial removal of the air.

Main outcome measures: Rebubbling rates and endothelial cell density over a 3-month follow-up period analyzed by a multivariable Cox regression model and an analysis of covariance model.

Results

Thirty-two patients required a rebubbling (27% [95% CI 19%–35%]). Nine patients required more than 1 rebubbling (7% [95% CI 3%–12%]). Compared with normal IOP, lower (HR 8.98 [95% CI 1.07–75.41]) and higher IOP (HR 10.63 [95% CI 1.44–78.27]) increased the risk of requiring a rebubbling ($P = .006$). Independent of the IOP, an air tamponade duration beyond 2 hours reduced the risk of rebubbling (HR 0.36 [95% CI 0.18–0.71, $P = .003$]). One month after surgery, the mean endothelial cell loss was 13% (95% CI 2%–25%) and 23% (95% CI 17%–29%) in the group with air tamponade duration of below and above 2 hours, respectively ($P = .126$). At 3 months after surgery, it was 31% (95% CI 17%–42%) and 42% (95% CI 32%–52%) in the respective groups ($P = .229$).

Conclusions

A postsurgical air tamponade of at least 2 hours with an IOP within the physiological range could help to reduce rebubbling rates.“

Pilger D, Wilkemeyer I, Schroeter J, Maier AB, Torun N. Rebubbling in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Influence of Pressure and Duration of the Intracameral Air Tamponade. *Am J Ophthalmol.* 2017 Jun;178:122-128.

Pilger D, Wilkemeyer I, Schroeter J, Maier AB, Torun N. Rebubbling in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Influence of Pressure and Duration of the Intracameral Air Tamponade. *Am J Ophthalmol.* 2017 Jun;178:122-128.

Pilger D, Wilkemeyer I, Schroeter J, Maier AB, Torun N. Rebubbling in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Influence of Pressure and Duration of the Intracameral Air Tamponade. *Am J Ophthalmol.* 2017 Jun;178:122-128.

Pilger D, Wilkemeyer I, Schroeter J, Maier AB, Torun N. Rebubbling in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Influence of Pressure and Duration of the Intracameral Air Tamponade. *Am J Ophthalmol.* 2017 Jun;178:122-128.

Pilger D, Wilkemeyer I, Schroeter J, Maier AB, Torun N. Rebubbling in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Influence of Pressure and Duration of the Intracameral Air Tamponade. *Am J Ophthalmol.* 2017 Jun;178:122-128.

Pilger D, Wilkemeyer I, Schroeter J, Maier AB, Torun N. Rebubbling in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Influence of Pressure and Duration of the Intracameral Air Tamponade. *Am J Ophthalmol.* 2017 Jun;178:122-128.

Pilger D, Wilkemeyer I, Schroeter J, Maier AB, Torun N. Rebubbling in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Influence of Pressure and Duration of the Intracameral Air Tamponade. *Am J Ophthalmol.* 2017 Jun;178:122-128.

2.6 Publikation VI: Organe pseudophaker Spender in der Descemet membrane endothelial keratoplasty

Neben der prä- und intraoperativen Verfeinerung der Operationsmethode, könnte das Wissen um die Bedeutung der Qualität der Spenderorgane für den postoperativen Verlauf, eine entscheidende Rolle in der Optimierung der DMEK-Chirurgie spielen.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt aus der Arbeit:

Pilger D, Torun N, Maier AB, Schroeter J. Pseudophakic corneal donor tissue in Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): implications for cornea banks and surgeons. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020;5(1):e000524.

Link: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjophth-2020-000524>

„Objective

Increasingly, cornea banks are recovering donor tissue from pseudophakic donors. Little is known about their suitability for Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) surgery in terms of endothelial cell density (ECD) and preparation failure.

Methods and analysis

We explored ECD during donor tissue preparation in 2076 grafts. Preparation failure was analysed in 1028 grafts used in DMEK surgery at our clinic. To monitor ECD and functional results, we matched 86 DMEK patients who received pseudophakic donor grafts with similar recipients of phakic donor grafts and followed them up for 36 months.

Results

At recovery, mean ECD in pseudophakic donor grafts was 2193 cells/mm² (SD 28.7) and 2364 cells/mm² (SD 15.7) in phakic donor grafts ($p < 0.001$). After cultivation, the difference increased as pseudophakic donor grafts lost 14% of

ECD while phakic lost only 6% ($p < 0.001$). At transplantation, mean ECD in pseudophakic donor grafts was 2272 cells/mm² (SD 250) and 2370 cells/mm² (SD 204) in phakic donor grafts ($p < 0.001$). After transplantation, the difference in ECD increased as pseudophakic donor grafts lost 27.7% of ECD while phakic donor grafts lost only 13.3% ($p < 0.001$). The risk of preparation failure in pseudophakic donor grafts was higher than in phakic donor grafts (OR 4.75, 95% CI 1.78 to 12.67, $p = 0.02$). Visual acuity increased in both groups similarly.

Conclusions

Pseudophakic donor grafts have a lower ECD, are more prone to endothelial cell loss during recovery and surgery and are associated with a higher risk of preparation failure. Cornea banks and surgeons should consider this in the planning of graft preparation and transplantation.“

Eigene Arbeiten

Pilger D, Torun N, Maier AB, Schroeter J. Pseudophakic corneal donor tissue in Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): implications for cornea banks and surgeons. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020;5(1):e000524.

Eigene Arbeiten

Pilger D, Torun N, Maier AB, Schroeter J. Pseudophakic corneal donor tissue in Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): implications for cornea banks and surgeons. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020;5(1):e000524.

Eigene Arbeiten

Pilger D, Torun N, Maier AB, Schroeter J. Pseudophakic corneal donor tissue in Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): implications for cornea banks and surgeons. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020;5(1):e000524.

Pilger D, Torun N, Maier AB, Schroeter J. Pseudophakic corneal donor tissue in Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): implications for cornea banks and surgeons. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020;5(1):e000524.

Eigene Arbeiten

Pilger D, Torun N, Maier AB, Schroeter J. Pseudophakic corneal donor tissue in Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): implications for cornea banks and surgeons. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020;5(1):e000524.

Eigene Arbeiten

Pilger D, Torun N, Maier AB, Schroeter J. Pseudophakic corneal donor tissue in Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): implications for cornea banks and surgeons. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020;5(1):e000524.

Eigene Arbeiten

Pilger D, Torun N, Maier AB, Schroeter J. Pseudophakic corneal donor tissue in Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): implications for cornea banks and surgeons. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020;5(1):e000524.

3 Diskussion

Durch die Einführung der lamellären Operationsmethoden, insbesondere der DMEK, hat sich die Prognose und die Komplikationsrate der Hornhauttransplantationen deutlich verbessert. Nicht selten können Patienten im Anschluss an eine DMEK und einem Krankenhausaufenthalt von weniger als einer Woche, wieder eine volle Sehkraft erhalten. Trotz guter postoperativer Ergebnisse, gibt es eine Reihe von Ansätzen zur Optimierung der DMEK.

3.1 Präoperative Optimierungsstrategien

Aus der Kataraktchirurgie ist bekannt, dass die Operation sowohl in PBA als auch in TA ausgeführt werden kann.^{29,30} Hier konnten wir zeigen, dass die TA auch für DMEK Patienten ohne okuläre Vorerkrankungen eine adäquate Form der Anästhesie darstellt.⁵⁹

Ähnlich wie in der Kataraktchirurgie, so ist auch bei der DMEK die intraoperative Schmerzwahrnehmung bei Patienten unter TA höher als bei Patienten unter PBA.⁶⁰ Wir konnten jedoch zeigen, dass der Unterschied in der Schmerzwahrnehmung weniger als einen Punkt auf einer visuellen, analogen Schmerzskala betrug. Hinzu kommt, dass die Schmerzwahrnehmung der Vorbereitung in der PBA Gruppe deutlich höher war als in der TA Gruppe, sodass im Gesamteindruck Patienten in der TA Gruppe über weniger Schmerzen berichteten als Patienten in der PBA Gruppe.⁵⁹ Dies ist ähnlich wie in der Kataraktchirurgie, von der bekannt ist, dass Patienten trotz der etwas höheren intraoperativen Schmerzwahrnehmung, die TA bevorzugen.⁶¹

Auch wenn die TA nicht zu einer Augenmuskellähmung führt, so sind DMEK Operationen unkomplizierter Fälle, unter TA nicht schwieriger als unter PBA. Die Operationsdauer der unter TA operierten Patienten unterschied sich nicht wesentlich

von der Operationsdauer unter PBA operierter Patienten.⁵⁹ Es scheint so, dass in unkomplizierten Fällen, und in den Händen eines erfahrenen Operateurs, Augenbewegungen keinen großen Einfluss auf den Schweregrad der Operation haben.

Zur Beurteilung unserer Ergebnisse ist die Kenntnis über den Erfahrungsgrad und die okulären Vorerkrankungen der Patienten von entscheidender Bedeutung. In dieser Studie wurden alle Operationen von einem sehr erfahrenen Operateur gemacht. Hinzu kommt, dass alle phaken Patienten und Patienten mit okulären Vorerkrankungen von der Studie ausgeschlossen wurden. Es ist daher vorstellbar, dass in den Händen eines weniger erfahrenen Operateurs oder unter komplexen, okulären Bedingungen, eine TA die Operation verkompliziert oder zu mehr Schmerzen führt.

In Abhängigkeit von dem Erfahrungsgrad des Operateurs und den Vorerkrankungen des zu operierenden Auges, sollte aber die TA für die DMEK in Betracht gezogen werden. Hierfür sprechen auch die guten Ergebnisse der TA in der DSEK. Fang *et al.* berichtet über komplikationsfreie Operationen und eine subjektiv gute Schmerzunterdrückung bei DSEK Patienten die in TA operiert wurden.²⁴ Untersuchungen, die TA mit PBA bei die DSEK verglichen haben, sprechen ebenfalls dafür, dass die beiden Methoden ähnliche Schmerzstillung erzielen und vergleichbare postoperative Ergebnisse.²⁶ In Kombination mit intrakameraler Anästhesie wurde auch von erfolgreichen Triple Operationen, also die DSEK in Kombination mit der Kataraktoperation, berichtet.²⁵ Da die DMEK im Vergleich zur DSEK eher weniger traumatisch ist, ist vorstellbar, dass auch eine Triple DMEK in TA möglich ist.

3.2 Intraoperative Optimierungsstrategien

Neben einer optimalen Vorbereitung, sind auch Modifizierungen der ursprünglich von Melles beschriebenen Operationsmethode³⁹ als Optimierungsstrategie möglich. In diesem Zusammenhang sind technische Neuerungen der intraokularen Chirurgie, insbesondere die Nutzung von Lasern zu erwähnen.

Femtosekundenlaser werden vornehmlich für die Kataraktoperation eingesetzt⁶² und im Bereich der refraktiven Chirurgie der Hornhaut.⁶³ In der Hornhauttransplantation spielen sie eine untergeordnete Rolle und werden hauptsächlich zur Transplantatpräparation bei der PK und DSEK verwendet.^{35,36} Unsere Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass auch die Nutzung des Lasers in der DMEK Chirurgie von Vorteil sein könnte.

Die Transplantatzentrierung unter Vermeidung von Überlappungen von Transplantatlamelle und Empfängerendothel, ist von Bedeutung für das Anliegen des Transplantates.⁵⁵ Hierfür ist es wichtig, dass die DR in einem genau definierten Bereich vollzogen wird. Vergleichbar mit Ergebnissen aus der Kataraktchirurgie,⁶² konnten wir zeigen, dass der Femtosekundenlaser in der Lage ist, den Bereich in dem die DM entfernt wird, mit einer wesentlich höheren Genauigkeit zu umschreiben als dies manuell möglich ist.^{41,64} Zusätzlich zeigte sich, dass der Randbereich dieser Zone bei der Femto-DR glatt war, während er bei der manuellen DR ein Wellenmuster aufwies.⁶⁴ Die Genauigkeit der Femto-DR hat den Vorteil, dass sowohl Überlappungen als auch „nackte“ Bereiche, also Bereiche ohne Endothel, vermieden werden können.⁶⁴ Die genaue Bedeutung dieser Vorteile für den postoperativen Verlauf konnte im Rahmen unserer Untersuchungen auf Grund der kleinen Fallzahl nicht abschließend beurteilt werden. Es ist aber anzunehmen, dass auf Grund der geringeren Überlappungsfläche zwischen Spender und Empfängerendothel,⁶⁴ ein besseres Anliegen der Transplantatlamelle gewährleistet werden kann und somit die Rebubblingrate reduziert wird.⁵⁵ Auch ist ein Einfluss auf die Endothelzellzahl

vorstellbar. Von Endothelzellen ist bekannt, dass sie nach der Transplantation migrieren.^{65,66} So könnte eine Zellmigration in Bereiche der Empfängerhornhaut, die nicht von Endothel bedeckt sind, zu einer Reduktion der zentralen Endothelzelldichte führen. Da diese endothelfreien Bereiche unter Nutzung des Lasers vermindert werden können, lässt sich ein positiver Einfluss auf die zentrale Endothelzelldichte mutmaßen.

Bei der Verwendung des Femtosekundenlasers für die DR ist auf eine genügende Inzisionstiefe zu achten. Eine zu oberflächliche DR birgt die Gefahr einer inkompletten DR, welche zu radiären Rissen führen kann. Obwohl Einan-Lifshitz *et al.* keine radiären Risse beschrieben haben,⁶⁷ zeigte sich in unseren Untersuchungen, dass ab einer Inzisionstiefe von weniger als 100µm das Risiko einer inkompletten DR mit radiären Rissen erhöht ist.⁶⁴ Solche Risse führen zu einer ungenaueren DR und würden daher die Vorteile des Femtosekundenlasers aufheben.

Wenn auch die Verwendung eines Femtosekundenlasers in der DMEK-Chirurgie die Präzision der Zentrierung der Spenderlamelle erhöht, so stehen der routinemäßigen Verwendung des Lasers die hohen Kosten im Weg. Intraoperative Optimierungsansätze, die das Anliegen des Transplantates postoperativ verbessern, sind jedoch auch ohne die Verwendung neuer Technologien vorstellbar. Wir konnten zeigen, dass Transplantatablösungen vornehmlich in der unteren Zirkumferenz vorkommen.⁶⁸ Ähnliche Beobachtungen sind auch von Gonovoy *et al.*⁶⁹ und Bucher *et al.*⁷⁰ gemacht worden und es wird vermutet, dass die kleiner werdende intrakamerale Luftblase zunächst den unteren Anteil des Transplantates ausspart, was eine Ablösung hier begünstigt. Eine alternative Erklärung zu dieser Beobachtung wäre, dass die Lokalisation des operativen Zugangs zur Vorderkammer des Auges einen Einfluss auf das Anliegen des Transplantates nimmt.⁵⁶ Unsere Ergebnisse konnten diese Theorie jedoch nicht bestätigen, sodass die postoperative, horizontale Lagerung der Patienten, als wichtigster, therapeutischer Faktor anzusehen ist.

Durch eine konsequente, horizontale Lagerung kann gewährleistet werden, dass die intrakamereale Luftblase die Spenderlamelle andrückt. Es ist jedoch unklar, welche Faktoren für das Anwachsen der Lamelle von entscheidender Bedeutung sind. Um dies zu untersuchen haben wir die Menge und die Dauer der intrakameralen Luftblase untersucht.

In der ursprünglichen Beschreibung der DMEK von Melles *et al.* wird eine Tamponade der VK mit Luft von 30 min. erwähnt.³⁹ Seither wurden Lufttamponaden unterschiedlicher Länge und Menge versucht.^{43,45,46,56,69} Dabei zeigte sich, dass die Größe der Luftblase Einfluss auf das Anliegen des Transplantates nimmt, wobei größere Luftblasen mit einer niedrigeren Rebubbleingrate assoziiert sind.⁷¹ Auch dies spricht dafür, dass kleine Luftblasen Teile des Transplantates aussparen und hier eine Ablösung begünstigt wird. In unsere Studie wurde die VK gänzlich mit Luft gefüllt und die Menge der Lufttamponade über den IOP gemessen. Auch wenn postuliert wurde, dass der IOP keinen Einfluss auf das Anliegen des Transplantates nimmt,⁷² so konnten wir einen deutlichen Einfluss des IOP auf das Anwachsen der Transplantates nachweisen. Das Risiko einer Ablösung war bei unphysiologischen hohen und niedrigen Drücken deutlich erhöht.⁵¹ Es scheint so, dass physiologische Druckwerte das Anwachsen des Transplantates begünstigen, während zu hohe wie auch zu niedrige Werte sich negativ auswirken. Die Menge der Lufttamponade der VK sollte daher so angepasst werden, dass am Ende der Operation physiologische Druckwerte im Auge existieren.

Auch trotz physiologischer Druckwerte, kann eine komplette Füllung der VK mit Luft zu einem Pupillarblock führen. Um dies zu verhindern kann intraoperativ eine Iridektomie gemacht werden,⁵⁰ oder aber ein Teil der Luft abgelassen werden. Bei letzterer Methode stellt sich die Frage, wie lange die VK mit Luft gefüllt bleiben soll, wobei vermutet wird, dass eine längere Tamponade zu einem besseren Anliegen des

Transplantates führen könnte.⁷³ Wir konnten zeigen, dass eine Tamponade von mehr als zwei Stunden das Risiko eine Transplantatablösung auf weniger als ein Drittel reduziert.⁵¹ Diese Risikoreduktion war unabhängig von dem IOP, was dafür spricht, dass sowohl die Menge als auch die Dauer der Lufttamponade von Bedeutung für das Anwachsen des Transplantates ist.

Eine Tamponade mit physiologischem IOP und einer Dauer von mehr als zwei Stunden, scheint sich positiv auf ein Anwachsen des Transplantates auszuwirken, könnte jedoch für das Endothelüberleben von Nachteil sein. In-vitro-Studien konnten bisher keinen negativen Effekt einer verlängerten Lufttamponade auf das Endothel zeigen.⁷⁴ Allerdings war in unseren Untersuchungen der Endothelverlust in der Gruppe von Patienten am höchsten, die eine Lufttamponade von mehr als zwei Stunden hatten.⁵¹ Der Unterschied zwischen beiden Gruppen erreichte jedoch keine statistische Signifikanz, sodass weitere, vor allem Langzeituntersuchungen nötig wären, um die Bedeutung der Lufttamponade auf den Endothelzellverlust zu eruieren.

Obwohl unsere Ergebnisse die Bedeutung der intrakameralen Lufttamponade unterstreichen, so sollte für eine abschließende Beurteilung der Lufttamponade weitere Faktoren, die Einfluss auf das Anwachsen des Transplantates sowie die Endothelzelldicht haben können, berücksichtigt werden. In dieser Studie haben wir bewusst mögliche Einflussfaktoren wie das Alter von Spendern⁴⁰ und Empfängern⁶⁸ oder intraoperative Komplikationen^{54,75} ausgeschlossen, um die Bedeutung der Lufttamponade unter idealen Bedingungen untersuchen zu können. Hinzukommt, dass keines der Transplantate von einem Spender stammte, der vor seinem Tod einen intraokularen Eingriff hatte. Aber gerade Einflussfaktoren der Spenderorgane könnten für intra- und postoperativen Ergebnisse von entscheidender Bedeutung sein.⁷⁶

3.3 Postoperative Optimierungsstrategien

Von der Vielzahl möglicher Einflussfaktoren der Spenderorgane stechen intraokulare Eingriffe, insbesondere die Kataraktoperation hervor. Studien aus den USA belegten, dass die Rate der Kataraktoperationen in den letzten Jahren stetig angestiegen sind ohne Anzeichen eines Abflachens.⁷⁷ Dies wird unweigerlich zu einer Zunahme von Spenderorganen pseudophaker Spender führen.

Über den postoperativen Langzeitverlauf von Organen pseudophaker Spender ist wenig bekannt. Bisherige Studien weisen drauf hin, dass Organe pseudophaker Spender eine niedrige ECD haben als phaker Spenderorgane ohne dabei die Funktion negativ zu beeinflussen.²² Indem wir Empfänger pseudophaker Organe mit vergleichbaren Empfängern phaker Organe verglichen haben, konnte auch wir feststellen, dass nicht nur die absolute ECD bei den pseudophaken Organen niedriger war, sondern dass auch die Rate des ECL bei den pseudophaken Organen höher war.⁷⁸ Dieser Effekt zeichnete sich bis zu drei Monaten nach der Operation ab und war unabhängig vom Alter oder der Kultivierungsdauer der Organe. Vermutlich sind Organe pseudophaker Spender anfälliger für den intraoperativen Stress der Transplantation und reagieren mit einem erhöhten ECL.

Der erhöhte ECL pseudophaker Spender könnte von Bedeutung für die postoperative Kontrolle sein. Während unseres dreijährigen Follow Ups konnten wir keine Unterschiede in Bezug auf den Visus und die Hornhautdicke (CT) zwischen den beiden Gruppen feststellen. Auch Schaub *et al.* fand, dass Organe pseudophaker Spender funktionell nicht schlechter waren als Organe phaker Spender.²² Auf Grund der niedrigeren ECD pseudophaker Spenderorgane, erscheint es dennoch möglich, dass Empfänger von Transplantaten pseudophaker Spender zeitiger eine re-DMEK bedürfen als Empfänger phaker Spenderorgane.

Für eine besondere Anfälligkeit für erhöhten ECL sprechen auch die Unterschiede in ECD und ECL bei Entnahme bis zu Verpflanzung. In der Analyse von über 2000 Untersuchungsprotokollen zeigte sich, dass Organe pseudophaker Spender sowohl zum Zeitpunkt der Entnahme als auch nach Kultivierung eine niedrige ECD besitzen als Organe phaker Spender.⁷⁸ Unabhängig von der Kultivierungsdauer, die den ECL beeinflussen kann,⁵⁸ war der ECL während der Kultivierung bei den pseudophaken Organen deutlicher höher als bei den phaken Organen – ein weiteres Indiz dafür, dass Organe pseudophaker Spender anfälliger für einen erhöhten ECL sind als Organe phaker Spender.

Auch für Hornhautbanken könnte der erhöhte ECL pseudophaker Spender von Bedeutung sein. Wir fanden zum einen, dass etwa nur die Hälfte aller entnommenen Hornhäute am Ende der Kultivierung eine ECD aufwiesen, die eine elektive Transplantation ermöglichten. Hinzu kommt, dass die Rate der verworfenen Hornhäute auf Grund von Präparationsversagen bei den pseudophaken Spender doppelt so hoch war wie bei den phaken Organen.⁷⁸ Dies könnte bedeuten, dass Hornhautbanken in der Zukunft eine höhere Anzahl an Organen entnehmen müssen, um die gleiche Menge an Organen bereitstellen zu können.

Als limitierende Faktoren für die Interpretation unserer Ergebnisse gilt, dass wir phake und pseudophake Spender gematcht haben. Dies ermöglicht eine konfounderfreie Interpretation unserer Ergebnisse, bedeutet aber auch, dass wir weitere Einflussgrößen auf die ECD wie z.B. Stoffwechselerkrankungen der Spender,⁵⁷ nicht untersuchen konnten. Des Weiteren ist für eine abschließende Beurteilung, ob Empfänger pseudophaker Spenderorgane früher auf Grund einer Endotheldekompensation eine re-DMEK benötigen, ein Beobachtungsrahmen von nur drei Jahren zu kurz.

4 Zusammenfassung

Patienten mit einer endothelialen Erkrankung können nach einer DMEK mit einer sehr guten Visusrehabilitation rechnen. Zur Vermeidung von Komplikationen lassen sich einige Empfehlungen formulieren:

Während der Voruntersuchung von DMEK Patienten sollten unkomplizierte Fälle identifiziert werden. Für dies Patienten bietet sich an, während der Operationsvorbereitung auf eine PBA zu verzichten und das Auge lediglich mit einer TA zu betäuben. So lassen sich die Risiken einer invasiven PBA vermeiden und die Patienten auf eine subjektiv weniger schmerzhaft Art vorbereiten, ohne dabei die eigentliche Operation zu verkomplizieren.

Während der Operation kann die DR durch die Verwendung eines Femtosekundenlasers vereinfacht werden. Durch die höhere Präzision dieser Methode lassen sich Überlappungen von Spender und Empfängerendothel vermeiden und endothelfreie Bereiche reduzieren. Dies könnte einen positiven Effekt auf die ECD haben und die Rate von postoperativen Transplantatablösungen reduzieren. Unterstützt werden sollte dies weiterhin durch eine Lufttamponade der gesamten VK, die physiologische Druckwerte des Auges ermöglicht und mind. zwei Stunden beibehalten wird. Den Patienten ist, nachdem ein Teil der Luft abgelassen wurde, zu raten weiterhin die meiste Zeit am Tag in einer horizontalen Lage zu verbringen.

Transplantate pseudophaker Spender sind für die DMEK geeignet. Es ist aber ratsam, solche Transplantate überwiegend bei Patienten ohne okuläre Vorerkrankungen, die einen negativen Einfluss auf die ECD haben könnten, zu verwenden, da sie zu einem schnelleren ECL neigen. In jedem Fall sollten

Empfänger pseudophaker Spenderorgane postoperativ eng kontrolliert werden, um eine kritische ECD frühzeitig erkennen zu können.

5 Literaturangaben

1. Navarro R. The Optical Design of the Human Eye: a Critical Review. *J Optom.* 2009;2(1):3-18.
2. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol.* 2018 Feb;66(2):190-194. doi:10.4103/ijo.IJO_646_17
3. Ko MK, Kim JG, Chi JG. Cell density of the corneal endothelium in human fetus by flat preparation. *Cornea.* 2000 Jan;19(1):80-83. doi:10.1097/00003226-200001000-00016
4. Galgauskas S, Norvydaite D, Krasauskaite D, Stech S, Asoklis RS. Age-related changes in corneal thickness and endothelial characteristics. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1445-1450. doi:10.2147/CIA.S51693
5. Zoega GM, Fujisawa A, Sasaki H, Kubota A, Sasaki K, Kitagawa K, Jonasson F. Prevalence and risk factors for cornea guttata in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology.* 2006 Apr;113(4):565-569. doi:10.1016/j.ophtha.2005.12.014
6. Zoega GM, Arnarsson A, Sasaki H, Soderberg PG, Jonasson F. The 7-year cumulative incidence of cornea guttata and morphological changes in the corneal endothelium in the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol.* 2013 May;91(3):212-218. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02360.x
7. Baratz KH, Tosakulwong N, Ryu E, Brown WL, Branham K, Chen W, Tran KD, Schmid-Kubista KE, Heckenlively JR, Swaroop A, Abecasis G, Bailey KR, Edwards AO. E2-2 protein and Fuchs's corneal dystrophy. *N Engl J Med.* 2010 Sep 9;363(11):1016-1024. doi:10.1056/NEJMoa1007064
8. Biswas S, Munier FL, Yardley J, Hart-Holden N, Perveen R, Cousin P, Sutphin JE, Noble B, Batterbury M, Kielty C, Hackett A, Bonshek R, Ridgway A, McLeod D, Sheffield VC, Stone EM, Schorderet DF, Black GC. Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy. *Hum Mol Genet.* 2001 Oct 1;10(21):2415-2423. doi:10.1093/hmg/10.21.2415
9. Gottsch JD, Zhang C, Sundin OH, Bell WR, Stark WJ, Green WR. Fuchs corneal dystrophy: aberrant collagen distribution in an L450W mutant of the

- COL8A2 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Dec;46(12):4504-4511.
doi:10.1167/iovs.05-0497
10. Akimune C, Watanabe H, Maeda N, Okada M, Yamamoto S, Kiritoshi A, Inoue Y, Shimomura Y, Tano Y. Corneal guttata associated with the corneal dystrophy resulting from a betaig-h3 R124H mutation. *Br J Ophthalmol.* 2000 Jan;84(1):67-71. doi:10.1136/bjo.84.1.67
 11. Lundberg B, Jonsson M, Behndig A. Postoperative corneal swelling correlates strongly to corneal endothelial cell loss after phacoemulsification cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 2005 Jun;139(6):1035-1041.
doi:10.1016/j.ajo.2004.12.080
 12. Olsen T, Eriksen JS. Corneal thickness and endothelial damage after intraocular lens implantation. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1980 Oct;58(5):773-786. doi:10.1111/j.1755-3768.1980.tb06691.x
 13. Pricopie S, Istrate S, Voinea L, Leasu C, Paun V, Radu C. Pseudophakic bullous keratopathy. *Rom J Ophthalmol.* 2017 Apr-Jun;61(2):90-94.
doi:10.22336/rjo.2017.17
 14. Doors M, Berendschot TT, Touwslager W, Webers CA, Nuijts RM. Phacopower modulation and the risk for postoperative corneal decompensation: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Nov;131(11):1443-1450. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.5009
 15. 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.
doi:10.1371/journal.pone.0119934
 16. Ang M, Soh Y, Htoon HM, Mehta JS, Tan D. Five-Year Graft Survival Comparing Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology.* 2016 Aug;123(8):1646-1652.
doi:10.1016/j.ophtha.2016.04.049
 17. Pedersen IB, Ivarsen A, Hjortdal J. Graft rejection and failure following endothelial keratoplasty (DSAEK) and penetrating keratoplasty for secondary endothelial failure. *Acta Ophthalmol.* 2015 Mar;93(2):172-177.
doi:10.1111/aos.12518

18. Price DA, Kelley M, Price FW, Jr., Price MO. Five-Year Graft Survival of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (EK) versus Descemet Stripping EK and the Effect of Donor Sex Matching. *Ophthalmology*. 2018 Oct;125(10):1508-1514. doi:10.1016/j.ophtha.2018.03.050
19. Schlogl A, Tourtas T, Kruse FE, Weller JM. Long-term Clinical Outcome After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2016 Sep;169:218-226. doi:10.1016/j.ajo.2016.07.002
20. Kinoshita S, Koizumi N, Ueno M, Okumura N, Imai K, Tanaka H, Yamamoto Y, Nakamura T, Inatomi T, Bush J, Toda M, Hagiya M, Yokota I, Teramukai S, Sotozono C, Hamuro J. Injection of Cultured Cells with a ROCK Inhibitor for Bullous Keratopathy. *N Engl J Med*. 2018 Mar 15;378(11):995-1003. doi:10.1056/NEJMoa1712770
21. Gain P, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F, Thuret G. Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Feb;134(2):167-173. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.4776
22. Schaub F, Pohl L, Enders P, Adler W, Bachmann BO, Cursiefen C, Heindl LM. Impact of corneal donor lens status on two-year course and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Dec;255(12):2407-2414. doi:10.1007/s00417-017-3827-2
23. Congdon N, Vingerling JR, Klein BE, West S, Friedman DS, Kempen J, O'Colmain B, Wu SY, Taylor HR, Eye Diseases Prevalence Research G. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004 Apr;122(4):487-494. doi:10.1001/archopht.122.4.487
24. Fang JP, Hamill MB. Descemet's stripping endothelial keratoplasty under topical anesthesia. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Feb;33(2):187-188. doi:10.1016/j.jcrs.2006.09.026
25. Oberg TJ, Sikder S, Jorgensen AJ, Mifflin MD. Topical-intracameral anesthesia without preoperative mydriatic agents for Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty and phacoemulsification cataract surgery

- with intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Mar;38(3):384-386. doi:10.1016/j.jcrs.2011.12.025
26. Yeung SN, Kim P, Lichtinger A, Amiran MD, Hollands S, Teitel S, Levitt MA, Slomovic AR. Combined topical and intracameral anesthesia for Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. *Int Ophthalmol.* 2012 Jun;32(3):273-276. doi:10.1007/s10792-012-9546-0
 27. Davis DB, 2nd, Mandel MR. Efficacy and complication rate of 16,224 consecutive peribulbar blocks. A prospective multicenter study. *J Cataract Refract Surg.* 1994 May;20(3):327-337. doi:10.1016/s0886-3350(13)80586-x
 28. Eke T, Thompson JR. Serious complications of local anaesthesia for cataract surgery: a 1 year national survey in the United Kingdom. *Br J Ophthalmol.* 2007 Apr;91(4):470-475. doi:10.1136/bjo.2006.106005
 29. Sauder G, Jonas JB. Topical versus peribulbar anaesthesia for cataract surgery. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003 Dec;81(6):596-599. doi:10.1111/j.1395-3907.2003.00163.x
 30. Uusitalo RJ, Maunuksela EL, Paloheimo M, Kallio H, Laatikainen L. Converting to topical anesthesia in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 1999 Mar;25(3):432-440. doi:10.1016/s0886-3350(99)80095-9
 31. Hjortdal J. *Corneal Transplantation.* 1 ed: Springer; 2017.
 32. Bohringer D, Schindler A, Reinhard T. [Satisfaction with penetrating keratoplasty. Results of a questionnaire census]. *Ophthalmologe.* 2006 Aug;103(8):677-681. doi:10.1007/s00347-006-1373-0
 33. Nanavaty MA, Wang X, Shortt AJ. Endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 14(2):CD008420. doi:10.1002/14651858.CD008420.pub3
 34. Price MO, Gupta P, Lass J, Price FW, Jr. EK (DLEK, DSEK, DMEK): New Frontier in Cornea Surgery. *Annu Rev Vis Sci.* 2017 Sep 15;3:69-90. doi:10.1146/annurev-vision-102016-061400
 35. Cleary C, Liu Y, Tang M, Li Y, Stoeger C, Huang D. Excimer laser smoothing of endothelial keratoplasty grafts. *Cornea.* 2012 Apr;31(4):431-436. doi:10.1097/ICO.0b013e31822444a7

36. Heinzelmann S, Maier P, Bohringer D, Auw-Hadrach C, Reinhard T. Visual outcome and histological findings following femtosecond laser-assisted versus microkeratome-assisted DSAEK. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Aug;251(8):1979-1985. doi:10.1007/s00417-013-2359-7
37. Hwang RY, Gauthier DJ, Wallace D, Afshari NA. Refractive changes after descemet stripping endothelial keratoplasty: a simplified mathematical model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Feb 22;52(2):1043-1054. doi:10.1167/iovs.10-5839
38. 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 Nov;36(11):1437-1443. doi:10.1097/ICO.0000000000001320
39. Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea*. 2006 Sep;25(8):987-990. doi:10.1097/01.icc.0000248385.16896.34
40. Heinzelmann S, Huther S, Bohringer D, Eberwein P, Reinhard T, Maier P. Influence of donor characteristics on descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2014 Jun;33(6):644-648. doi:10.1097/ICO.000000000000106
41. Pilger D, von Sonnleithner C, Bertelmann E, Jousseaume AM, Torun N. Femtosecond Laser-Assisted Descemetorhexis: A Novel Technique in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016 Oct;35(10):1274-1278. doi:10.1097/ICO.0000000000000987
42. Cursiefen C. Descemet membrane endothelial keratoplasty: the taming of the shrew. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Jan;131(1):88-89. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.609
43. van Dijk K, Ham L, Tse WH, Liarakos VS, Quilendrino R, Yeh RY, Melles GR. Near complete visual recovery and refractive stability in modern corneal transplantation: Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cont Lens Anterior Eye*. 2013 Feb;36(1):13-21. doi:10.1016/j.clae.2012.10.066

44. Hamzaoglu EC, Straiko MD, Mayko ZM, Sales CS, Terry MA. The First 100 Eyes of Standardized Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty versus Standardized Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology*. 2015 Nov;122(11):2193-2199. doi:10.1016/j.ophtha.2015.07.003
45. Price MO, Giebel AW, Fairchild KM, Price FW, Jr. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival. *Ophthalmology*. 2009 Dec;116(12):2361-2368. doi:10.1016/j.ophtha.2009.07.010
46. Tourtas T, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Kruse FE. Descemet membrane endothelial keratoplasty versus descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2012 Jun;153(6):1082-1090 e1082. doi:10.1016/j.ajo.2011.12.012
47. Feng MT, Price MO, Miller JM, Price FW, Jr. Air reinjection and endothelial cell density in Descemet membrane endothelial keratoplasty: five-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Jul;40(7):1116-1121. doi:10.1016/j.jcrs.2014.04.023
48. Ang M, Wilkins MR, Mehta JS, Tan D. Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):15-21. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306837
49. Rodriguez-Calvo-de-Mora M, Quilendrino R, Ham L, Liarakos VS, van Dijk K, Baydoun L, Dapena I, Oellerich S, Melles GR. Clinical outcome of 500 consecutive cases undergoing Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2015 Mar;122(3):464-470. doi:10.1016/j.ophtha.2014.09.004
50. Stanzel TP, Ersoy L, Sansanayudh W, Felsch M, Dietlein T, Bachmann B, Cursiefen C. Immediate Postoperative Intraocular Pressure Changes After Anterior Chamber Air Fill in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016 Jan;35(1):14-19. doi:10.1097/ICO.0000000000000669
51. Pilger D, Wilkemeyer I, Schroeter J, Maier AB, Torun N. Rebubbling in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Influence of Pressure and

- Duration of the Intracameral Air Tamponade. *Am J Ophthalmol.* 2017 Jun;178:122-128. doi:10.1016/j.ajo.2017.03.021
52. Schaub F, Enders P, Zachewicz J, Heindl LM, Stanzel TP, Cursiefen C, Bachmann BO. Impact of Donor Age on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcome: Evaluation of Donors Aged 17-55 Years. *Am J Ophthalmol.* 2016 Oct;170:119-127. doi:10.1016/j.ajo.2016.08.005
53. Lapp T, Heinzelmann S, Bohringer D, Eberwein P, Reinhard T, Maier P. Use of Donor Corneas From Pseudophakic Eyes for Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2018 Jul;37(7):859-862. doi:10.1097/ICO.0000000000001589
54. Dirisamer M, van Dijk K, Dapena I, Ham L, Oganer O, Frank LE, Melles GR. Prevention and management of graft detachment in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Arch Ophthalmol.* 2012 Mar;130(3):280-291. doi:10.1001/archophthalmol.2011.343
55. Tourtas T, Schlomberg J, Wessel JM, Bachmann BO, Schlotzer-Schrehardt U, Kruse FE. Graft adhesion in descemet membrane endothelial keratoplasty dependent on size of removal of host's descemet membrane. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Feb;132(2):155-161. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.6222
56. Maier AK, Gundlach E, Gonnermann J, Klamann MK, Jousen AM, Bertelmann E, Torun N. Superior versus temporal approach in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2015 Jan;159(1):111-117 e111. doi:10.1016/j.ajo.2014.09.042
57. Price MO, Lisek M, Feng MT, Price FW, Jr. Effect of Donor and Recipient Diabetes Status on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Adherence and Survival. *Cornea.* 2017 Oct;36(10):1184-1188. doi:10.1097/ICO.0000000000001305
58. Rodriguez-Calvo de Mora M, Groeneveld-van Beek EA, Frank LE, van der Wees J, Oellerich S, Bruinsma M, Melles GR. Association Between Graft Storage Time and Donor Age With Endothelial Cell Density and Graft Adherence After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Jan;134(1):91-94. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.4499

59. Pilger D, Maier AK, Bertelmann E, Joussem A, Torun N. Use of topical anaesthesia and peribulbar anaesthesia in Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Eur J Ophthalmol*. 2020 Aug 27. doi:10.1177/1120672120950935
60. Hosoda Y, Kuriyama S, Jingami Y, Hattori H, Hayashi H, Matsumoto M. A comparison of patient pain and visual outcome using topical anesthesia versus regional anesthesia during cataract surgery. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1139-1144. doi:10.2147/OPHTH.S109360
61. Zhao LQ, Zhu H, Zhao PQ, Wu QR, Hu YQ. Topical anesthesia versus regional anesthesia for cataract surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):659-667. doi:10.1016/j.ophtha.2011.09.056
62. Nagy Z, Takacs A, Filkorn T, Sarayba M. Initial clinical evaluation of an intraocular femtosecond laser in cataract surgery. *J Refract Surg*. 2009 Dec;25(12):1053-1060. doi:10.3928/1081597X-20091117-04
63. Aristeidou A, Taniguchi EV, Tsatsos M, Muller R, McAlinden C, Pineda R, Paschalis EI. The evolution of corneal and refractive surgery with the femtosecond laser. *Eye Vis (Lond)*. 2015;2:12. doi:10.1186/s40662-015-0022-6
64. Pilger D, von Sonnleithner C, Bertelmann E, Maier AB, Joussem AM, Torun N. Exploring the precision of femtosecond laser-assisted descemetorhexis in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *BMJ Open Ophthalmol*. 2018 Dec;3(1):e000148. doi:10.1136/bmjophth-2018-000148
65. Hos D, Heindl LM, Bucher F, Cursiefen C. Evidence of donor corneal endothelial cell migration from immune reactions occurring after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2014 Apr;33(4):331-334. doi:10.1097/ICO.0000000000000054
66. Jacobi C, Zhivov A, Korbmacher J, Falke K, Guthoff R, Schlotzer-Schrehardt U, Cursiefen C, Kruse FE. Evidence of endothelial cell migration after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2011 Oct;152(4):537-542 e532. doi:10.1016/j.ajo.2011.04.005

67. Einan-Lifshitz A, Sorkin N, Boutin T, Showail M, Borovik A, Alobthani M, Chan CC, Rootman DS. Comparison of Femtosecond Laser-Enabled Descemetorhexis and Manual Descemetorhexis in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2017 Jul;36(7):767-770. doi:10.1097/ICO.0000000000001217
68. Maier AK, Gundlach E, Pilger D, Rubsam A, Klamann MK, Gonnermann J, Bertelmann E, Jousseaume AM, Torun N. Rate and Localization of Graft Detachment in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2016 Mar;35(3):308-312. doi:10.1097/ICO.0000000000000740
69. Gorovoy MS. DMEK Complications. *Cornea*. 2014 Jan;33(1):101-104. doi:10.1097/ICO.0000000000000023
70. Bucher F, Hos D, Muller-Schwefe S, Steven P, Cursiefen C, Heindl LM. Spontaneous long-term course of persistent peripheral graft detachments after Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol*. 2015 Jun;99(6):768-772. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305562
71. Cirkovic A, Beck C, Weller JM, Kruse FE, Tourtas T. Anterior Chamber Air Bubble to Achieve Graft Attachment After DMEK: Is Bigger Always Better? *Cornea*. 2016 Apr;35(4):482-485. doi:10.1097/ICO.0000000000000753
72. Schmeckenbächer N, Frings A, Kruse FE, Tourtas T. Role of Initial Intraocular Pressure in Graft Adhesion After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2017 Jan;36(1):7-10. doi:10.1097/ICO.0000000000001055
73. Price MO, Price FW, Jr. Descemet's membrane endothelial keratoplasty surgery: update on the evidence and hurdles to acceptance. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 Jul;24(4):329-335. doi:10.1097/ICU.0b013e32836229ab
74. Schaub F, Simons HG, Roters S, Heindl LM, Kugler W, Bachmann BO, Cursiefen C. [Influence of 20 % sulfur hexafluoride (SF6) on human corneal endothelial cells : An in vitro study]. *Ophthalmologe*. 2016 Jan;113(1):52-57. doi:10.1007/s00347-015-0051-5
75. Maier AK, Gundlach E, Schroeter J, Klamann MK, Gonnermann J, Riechardt AI, Bertelmann E, Jousseaume AM, Torun N. Influence of the difficulty of graft unfolding and attachment on the outcome in Descemet membrane endothelial

- keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Jun;253(6):895-900. doi:10.1007/s00417-015-2939-9
76. Weller JM, Schlotzer-Schrehardt U, Tourtas T, Kruse FE. Influence of Ultrastructural Corneal Graft Abnormalities on the Outcome of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2016 Sep;169:58-67. doi:10.1016/j.ajo.2016.06.013
77. Gollogly HE, Hodge DO, St Sauver JL, Erie JC. Increasing incidence of cataract surgery: population-based study. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Sep;39(9):1383-1389. doi:10.1016/j.jcrs.2013.03.027
78. Pilger D, Torun N, Maier AB, Schroeter J. Pseudophakic corneal donor tissue in Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): implications for cornea banks and surgeons. *BMJ Open Ophthalmol*. 2020;5(1):e000524. doi:10.1136/bmjophth-2020-000524

Danksagung

Mein großer Dank richtet sich an meine Eltern und meine Frau, die mir in meinem Leben wahres Glück, Liebe und Unterstützung geschenkt haben.

Ich danke Frau Prof. Jousen für die Unterstützung, die diese Arbeit ermöglicht hat und Herrn Prof. Bertelmann, der mein klinischer Mentor und Wegbereiter ist.

Erklärung

gemäß § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, Datum

Dr. med. Daniel Pilger