

Aus dem  
CharitéCentrum für Audiologie / Phoniatrie, Augen- und HNO-Heilkunde  
Klinik für Augenheilkunde  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Antonia M. Jousen

## **Habilitationsschrift**

# **Determinanten der postoperativen Visusrehabilitation nach posteriorer lamellärer Keratoplastik**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Augenheilkunde

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinische Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Dr. Necip Torun  
geboren in Gießen

Eingereicht: April 2016

Dekan: Professor Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Professor Dr. med. Daniel Meller

2. Gutachter/in: Professor Dr. med. Lutz E. Pillunat

1	Einleitung.....	4
1.1	Geschichtliche Aspekte der posterioren lamellären Hornhautchirurgie.....	4
1.2	Chirurgische Verfahren zur Therapie von Hornhautendothelerkrankungen .....	6
1.2.1	Perforierende Keratoplastik .....	6
1.2.2	Lamellierende Techniken .....	6
1.2.2.1	Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK) .....	7
1.2.2.2	Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK).....	8
1.3	Chirurgische Verfahren im Vergleich .....	10
1.3.1	Indikationsstellungen .....	10
1.3.2	Transplantataufbereitungen und technische Voraussetzungen .....	10
1.3.3	Determinanten der postoperativen Visusrehabilitation .....	11
1.3.4	Komplikationen.....	14
1.4	Zielstellungen .....	15
2	Originalarbeiten .....	16
2.1	Intraindividuelle Vergleichsstudie: „Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty“ vs. perforierende Keratoplastik.....	16
2.2	Einfluss der Spenderlamellendicke auf die Sehschärfe nach „Descemet’s Stripping Automated Endothelial Keratoplasty“ (DSAEK).....	23
2.3	Intraindividuelle Vergleichsstudie: „Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty“ vs. „Descemet’s Stripping Automated Endothelial Keratoplasty“ .....	31
2.4	Superiorer versus temporaler Zugang im Rahmen der „Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty“ .....	39
2.5	Einfluss des Schwierigkeitsgrades der „Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty“ auf die postoperativen Ergebnisse .....	48
2.6	Klinopathologische Merkmale der Transplantatablösung nach „Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty“ .....	56
3	Diskussion .....	64
4	Zusammenfassung .....	74
5	Literaturverzeichnis.....	76
	Danksagung.....	81
	Eidesstattliche Erklärung .....	82

## Abkürzungsverzeichnis

ABL:	Anterior Banded Layer
ca.:	circa
bspw.:	beispielsweise
bzw.:	beziehungsweise
DLEK:	Deep lamellar endothelial keratoplasty
DMEK:	Descemet membrane endothelial keratoplasty
D:	Dioptrie
DSAEK:	Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty
DSEK:	Descemet's stripping endothelial keratoplasty
FED:	Fuchs'sche Hornhautendotheldystrophie
logMAR:	logarithm of the Minimum Angle of Resolution
mm:	Millimeter
µm:	Mikrometer
OCT:	optische Kohärenztomographie
p:	Überschreitungswahrscheinlichkeit
pKPL:	perforierende Keratoplastik
PLK:	posterior lamelläre Keratoplastik
r:	Korrelationskoeffizient
vs.:	versus

# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichtliche Aspekte der posterioren lamellären Hornhautchirurgie

Eduard Konrad Zirm führte 1905 die erste erfolgreiche Hornhauttransplantation an einem Patienten mit einer beidseitigen Verätzung durch. Der Patient erreichte ein Jahr postoperativ einen Visus von 6/36 [1]. Bis dahin waren jegliche Bestrebungen, eine eingetrübte Hornhaut zu ersetzen, erfolglos geblieben. In den folgenden Jahren wurde die perforierende Keratoplastik (pKPL) zunehmend häufiger durchgeführt. So berichtete Elschning von 170 durchgeführten Transplantationen mit einer Erfolgsrate von 22 % [2]. Mit der Einführung topischer Steroide und technologischer Weiterentwicklungen begann die moderne Ära der pKPL [3]. Ein weiterer wesentlicher Faktor für eine erfolgreiche Entwicklung waren auch Fortschritte im Bereich des Hornhautbankings. Da jedoch die funktionellen Ergebnisse einer pKPL teilweise unbefriedigend ausfielen und die Operation und der postoperative Verlauf komplikationsreich sein konnten, wurde wenige Jahre später nach alternativen Operationsverfahren gesucht. So gab es in den 50er Jahren erste Bestrebungen, selektiv die pathologisch veränderten Hornhautschichten zu ersetzen. Tillett beschrieb die erste posterior lamelläre Keratoplastik (PLK) [4]. In den 60er Jahren war es Barraquer, der verschiedene neue Ansätze zur lamellären Keratoplastik einführte [5]. Jedoch fanden diese Methoden aufgrund der schwierigen Operationstechnik und der schlechten funktionellen Ergebnisse keine Beachtung. Erst Ende der 90er Jahre wurde die Idee der PLK durch Melles wieder aufgegriffen. Insbesondere die Verwendung einer Luftblase zur Transplantatfixation statt der aufwendigen Naht war eine wegweisende Erneuerung in der Operationstechnik [6]. Jedoch stieß die intrastromale Dissektion der Empfängerhornhaut über einen großen limbalen Zugang aufgrund der anspruchsvollen Operationstechnik und der unvorhersagbaren visuellen Ergebnisse auf keine breite Akzeptanz. Erst durch die Einführung der Descemet's stripping endothelial keratoplasty (DSEK) 2004 verbreitete sich

die PLK [7]. Im Rahmen der DSEK wird auf die lamelläre Dissektion der posterioren Empfängerhornhaut verzichtet. Stattdessen wird lediglich die Descemetmembran entfernt, so dass ein glattes und homogenes Interface entsteht. Die Weiterentwicklung der DSEK stellte die Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) dar [8]. Durch die Anwendung eines Mikrokeratoms zur Präparation der Spenderhornhaut haben sich die funktionellen Ergebnisse der lamellierenden Keratoplastik erheblich verbessert. Die DSAEK ist aktuell das am meisten verbreitete Verfahren der PLK. Einmal mehr war es die Arbeitsgruppe um Melles, die mit der Einführung der Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) die Entwicklung der lamellären Keratoplastik maßgeblich beeinflusste [9]. Erstmals war es durch die DMEK möglich, im Rahmen der PLK isoliert die betroffene Hornhautschicht durch die entsprechende Schicht des Spenders zu ersetzen.

## **1.2 Chirurgische Verfahren zur Therapie von Hornhautendothelerkrankungen**

### **1.2.1 Perforierende Keratoplastik**

Die pKPL ermöglicht im Gegensatz zu den lamellären Techniken den vollständig durchgreifenden Ersatz der Empfängerhornhaut. Jedoch werden die funktionellen Ergebnisse nach der pKPL durch eine Reihe intra- und postoperativer Faktoren negativ beeinflusst [10]. Bislang gibt nur eine kleine Anzahl von randomisierten, kontrollierten Studien zur pKPL, so dass von den Chirurgen, trotz der über 100-jährigen Historie, sehr unterschiedliche Operationstechniken angewandt werden [11]. Bewährt hat sich eine Transplantatgröße von 7 bis 8 mm. Wobei das Transplantat, abhängig vom angewandten Trepannsystem, im Vergleich zu Trepanationsgröße am Patienten entweder gleich groß oder um 0,25 bis 0,5 mm überdimensioniert wird. Mehrere unterschiedliche Trepannsysteme werden heutzutage genutzt. In Deutschland sind das geführte Trepannsystem nach Krumeich, das Hessburg-Barron-Trepan oder das Handtrepan am weitesten verbreitet [10]. Auch der Femtosekundenlaser und der Excimerlaser werden von einigen Chirurgen zur Trepanation der Spender- und Empfängerhornhaut verwendet [12, 13]. Durchgesetzt hat sich eine Trepanation der Spenderhornhaut beginnend vom Epithel, idealerweise mit demselben System, welches später am Patienten zur Anwendung kommt. Erforderlich hierfür ist eine künstliche Vorderkammer. Die Fixation des Transplantates an die Empfängerhornhaut erfolgt mittels der Naht mit einem 10-0-Nylonfaden. Als Nahttechniken werden von den meisten Chirurgen Einzelknüpfnähte oder eine doppelt fortlaufende gekreuzte Naht nach Hoffman bevorzugt.

### **1.2.2 Lamellierende Techniken**

Die lamelläre Keratoplastik ermöglicht den selektiven Ersatz der pathologisch veränderten

Hornhautschichten. Die regelrechten Schichten der Empfängerhornhaut werden belassen. Im Falle der hinteren lamellären Keratoplastik bedeutet das, dass die Descemetmembran mit dem Endothelzellverband am Empfängerauge entfernt wird und durch die des Spenders ersetzt wird. Zur Behandlung von Hornhautendothelerkrankungen werden derzeit vorwiegend die DSAEK und die DMEK eingesetzt [3].

### **1.2.2.1 Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK)**

Mit der Einführung der nahtfreien Fixation des Transplantates und der Präparation des Transplantates mit einem Mikrokeratom hat sich die DSAEK in den letzten zehn Jahren zur am weitesten verbreiteten Operationstechnik in der Behandlung von Hornhautendothelerkrankungen entwickelt [14, 15]. Vor dem chirurgischen Eingriff am Patienten muss das Transplantat entsprechend vorbereitet werden. Hierzu wird die sklerokorneale Spenderlamelle an einer künstlichen Vorderkammer mit einem Mikrokeratom geschnitten. Dabei werden die vorderen Stromaanteile des Transplantates in einer Tiefe von 300 bis 400 µm geschnitten und entfernt. Einige Chirurgen führen einen zweiten Schnitt durch, um ein möglichst dünnes Transplantat bestehend aus Endothel, Descemetmembran und Stromagewebe zu gewinnen [14]. Idealerweise sollte das Transplantat nach der Präparation eine Dicke von 70 bis 130 µm haben. Nachdem das Transplantat in einem Durchmesser von 8,0 bis 9,0 mm mittels eines Punches ausgestanzt wurde, erfolgt die Implantation am Patienten [15]. Der Hauptzugang wird in der Regel in Form einer limbo-kornealen oder Clear-cornea-Inzision mit einer Breite von ca. 3,2 bis 5,0 mm durchgeführt. Nach dem Schritt der Descemetorhexis, bei der mit einem Häkchen die Descemetmembran des Empfängers zirkulär in einem Durchmesser von ca. 9 mm eingerissen und abgezogen wird, erfolgt die Implantation des Transplantates. Die präparierte Spenderhornhaut wird in der Regel mit einem Gleitpatel oder einem Injektor in die Hauptinzision geführt und von der Gegenseite über eine Parazentese mit einer Pinzette in die Vorderkammer gezogen.

Anschließend wird das Transplantat zentriert und durch die komplette Füllung der Vorderkammer mit Luft an die Empfängerhornhaut angelegt.

### **1.2.2.2 Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)**

Die DMEK stellt die jüngste Methode der posterior lamellären Transplantationsmethoden dar. Hierbei wird isoliert die Descemetmembran mit den Endothelzellen des Empfängers durch die entsprechenden Schichten der Spenderhornhaut ersetzt [3]. Somit zeigt sich postoperativ ein anatomisch regelrechter Zustand. Trotz der Erstbeschreibung im Jahre 2006 hat sich diese Methode bislang weltweit nur langsam etabliert [14]. Das hängt zum einen mit der schwierigen Präparation des Transplantates und zum anderen mit der anspruchsvollen Operationstechnik zusammen. Die Präparation der Descemetmembran beginnt zentral vom Sklerasporn durch das stumpfe Abtrennen mit einem Hockeymesser im Randbereich über mindestens sechs Uhrzeiten. Anschließend wird mit einer Fadenpinzette der abgetrennte Bereich gefasst und schonend bis etwa zur Hälfte abgezogen. Nachdem die Descemetmembran wieder zurückgelegt wird, erfolgt die 8,0 bis 9,5 mm große Trepanation des Transplantates [16]. Das vollständig abgetrennte Transplantat legt sich zu einer Rolle zusammen, wobei das Endothel auf der Außenseite der Rolle liegt. Neben dieser von Melles eingeführten Methode wurde eine Reihe anderer Techniken zur Trennung der Descemetmembran vom Stromagewebe beschrieben [17–20]. Nach Präparation des Transplantates erfolgen am Empfängerauge, wie bei der DSAEK auch, die Inzisionen und die Descemetorhexis. Um die richtige Orientierung des Transplantates im weiteren Verlauf zu gewährleisten, wird das Transplantat kurz vor dem eigentlichen Eingriff am Patienten mit Trypanblau gefärbt. Anschließend wird das Transplantat mit einer IOL-Kartusche oder einer Glaspipette über eine limbo-corneale oder clear-corneale 2,0 bis 3,0 mmgroße Inzision in die Vorderkammer eingebracht. Ein entscheidender Schritt für den Erfolg des Eingriffes ist die richtige Orientierung des Transplantates. Hierzu werden Techniken wie die Markierung

mit einem Stempel, das asymmetrische Ausstanzen kleiner peripherer Anteile des Transplantates, das intraoperative Einführen einer Kanüle in die verschiedenen Schichten der Rolle genutzt [21–23]. Besonders erleichtert wird dieser Schritt der Operation durch die Anwendung eines in das OP-Mikroskop integrierten optischen Kohärenztomographen (OCT) [24]. Das Transplantat wird in der Vorderkammer durch Manipulation von außen und bei Bedarf mit Hilfe einer Luftblase in der Vorderkammer entrollt, zentriert und anschließend durch die vollständige Füllung der Vorderkammer mit Luft an die Empfängerhornhaut adaptiert. Nach ca. einer Stunde wird ein Teil der Luftblase gegen eine Spüllösung ausgetauscht [23].

## **1.3 Chirurgische Verfahren im Vergleich**

### **1.3.1 Indikationsstellungen**

Die perforierende Keratoplastik gewährleistet den Ersatz aller Hornhautschichten, wodurch eine Behandlung jeglicher Hornhauterkrankungen, die zu einem irreversiblen Transparenzverlust der Hornhaut geführt haben, möglich ist. So kann unabhängig von der Ätiologie der Erkrankung und der Lokalisation innerhalb der Hornhaut die Hornhautpathologie behoben werden. Die Indikation für eine pKPL zur Behandlung einer Hornhautendothelerkrankung liegt insbesondere dann vor, wenn es sich um ein weit fortgeschrittenes Erkrankungsstadium mit einer irreversiblen Vernarbung der stromalen Hornhautschichten handelt.

Im Gegensatz zur perforierenden Keratoplastik zielen die lamellären Keratoplastiken auf den selektiven Ersatz der betroffenen Hornhautschichten. Somit stellen ausschließlich Hornhautendothelerkrankungen, die zu einer Hornhauteintrübung führen, eine Indikation für eine PLK wie die DSAEK oder DMEK dar. Das Indikationsspektrum für diese beiden Verfahren ist im Wesentlichen identisch. Lediglich bei Vorhandensein von ophthalmologischen Begleiterkrankungen, die den Eingriff erschweren, wird von einigen Autoren die DSAEK bevorzugt [25].

### **1.3.2 Transplantataufbereitungen und technische Voraussetzungen**

Die Aufbereitung des Transplantates ist für lamelläre Keratoplastiken deutlich aufwendiger als die für eine pKPL. Während bei der pKPL das Transplantat lediglich in der passenden Größe mit Hilfe eines Trepansystems trepaniert wird, erfordert die Präparation des Transplantates für eine PLK zusätzliche technologische Hilfsmittel oder aber ein größeres operatives Geschick des Chirurgen. So werden im Rahmen der DSAEK teure apparative Hilfsmittel wie Mikrokeratome, Excimerlaser oder Femtosekundenlaser zum akkuraten

Schneiden des Transplantates verwendet. Dagegen erfordert die Aufbereitung des Transplantates für die DMEK-Chirurgie keine kostenintensiven Apparate, jedoch ist die Präparation der dünnen Descemetmembran anspruchsvoll und in der frühen Lernphase komplikationsreich. Auch intraoperativ ist der Bedarf an technischen Hilfsmitteln im Rahmen der DMEK gering. Erforderlich sind lediglich ein Glasinjektor oder eine Kartusche. Für die perforierende Keratoplastik wird ein Trepansystem und für eine DSAEK ein Gleitpatel und eine DSAEK-Pinzette sowie ein Infusionssystem zur Vorderkammerstabilisation benötigt. Eine Naht wird bei der posterior lamellären Keratoplastik in der Regel nicht verwendet.

### **1.3.3 Determinanten der postoperativen Visusrehabilitation**

#### ***Funktionelle Ergebnisse in Abhängigkeit vom Operationsverfahren***

Trotz Optimierung der Operationsschritte der pKPL bleiben die funktionellen postoperativen Ergebnisse oft unbefriedigend. In früheren Arbeiten mit großen Patientenzahlen und teilweise sehr langen Nachbeobachtungszeiten erreichten lediglich 47 bis 64 % der Patienten, die aufgrund einer FED operiert wurden, eine Sehschärfe von mehr als 0,5 [26]. Eine Sehschärfe von 0,8 und besser erreichen nur 10 % der Patienten [27]. Die häufigste Ursache für eine reduzierte Sehschärfe sind die nicht zufriedenstellenden refraktiven Ergebnisse mit hohen und/oder irregulären Astigmatismen. Im Durchschnitt wird bei einer pKPL ein Astigmatismus von 4 bis 5 D bis hin zu 8 D verursacht [28].

Der postoperative mittlere bestkorrigierte Visus nach einer DSAEK liegt in verschiedenen Studien zwischen 0,3 und 0,6 mit einem Mittelwert von ca. 0,5 [8, 29, 30]. Der Anteil der Patienten, die einen Visus von mehr als 0,5 erreichen, liegt zwischen 38 und 100 %, hingegen wird ein Visus von 1,0 und mehr in den meisten Studien nur vereinzelt beobachtet [31]. Bessere Ergebnisse werden mit der sogenannten „Ultrathin-DSAEK“, die idealerweise eine Transplantatdicke von unter 100 µm ermöglicht, erreicht [14]. Busin et al.

beschreiben ein Jahr postoperativ für 97 % der Patienten einen Visus von 0,5 und besser, 39,5 % der Patienten erreichen einen Visus von 1,0. Die DSAEK verursacht durch das zusätzliche Stroma und die Veränderung der posterioren Krümmung im Mittel eine Hyperopisierung von ca. einer Dioptrie. Der induzierte Astigmatismus wird im Durchschnitt mit -0,4 dpt bis +0,6 dpt angegeben [28].

Die bislang publizierten Daten zu den postoperativen Ergebnissen nach einer DMEK zeigen für die verschiedenen Studien ähnliche Ergebnisse, die im Vergleich zur pKPL und DSAEK deutlich besser ausfallen. So erreichen mindestens drei Viertel, teilweise bis zu 95 % der Augen sechs Monate postoperativ einen Visus von mehr als 0,5. Einen Visus von 1,0 erreichen 22 bis 47 % [32–37]. Die Visusrehabilitation verläuft zudem nach einer DMEK wesentlich schneller als nach einer pKPL oder einer DSAEK [27]. Ein weiterer Vorteil der DMEK ist, dass die postoperative refraktive Vorhersagbarkeit signifikant besser ist als nach einer pKPL, und auch gegenüber der DSAEK zeigt sich ein geringerer induzierter Astigmatismus sowie eine geringere Hyperopisierung, die bei etwa 0,5 dpt liegt [31, 35, 37, 38].

### ***Funktionelle Ergebnisse in Abhängigkeit von der Transplantatdicke***

Während bei der pKPL die Hornhaut in allen Schichten ersetzt wird, besteht nach einer DMEK- oder DSAEK-Chirurgie über die gesamte Fläche des Transplantates ein Kontakt zwischen dem Transplantat und dem Empfängerstroma. Es entsteht ein sogenanntes Interface [39]. Postoperativ ist in diesem Bereich, insbesondere nach einer DSAEK, auf OCT-Aufnahmen eine Hyperreflektivität zu beobachten, welche zu einer Zunahme von Aberrationen höherer Ordnung auf der Hornhaurückfläche führt [40]. Die Transplantation zusätzlicher Stromagewebsanteile verursacht zudem eine Zunahme der Gesamthornhautdicke. Diese beiden Faktoren führen dazu, dass die Patienten nach einer DSAEK-Operation selten eine Sehschärfe von über 0,8 erreichen [27, 28]. Der Einfluss der

Transplantatdicke auf die funktionellen Ergebnisse wird kontrovers diskutiert. Ein dünneres Transplantat führt zu einer geringeren Hyperopisierung als ein dickeres Transplantat, welches eine Hyperopisierung von 0,7 bis 1,5 D verursacht [14, 41]. Die Dicke des Transplantates ist abhängig von Faktoren wie die des angewandten Mikrokeratomsystems, des Druckes in der künstlichen Vorderkammer während des Schneideprozesses und den Quellungseigenschaften des Hornhauttransplantates [14]. Erste Untersuchungen zum Einfluss der postoperativen Transplantatdicke auf den resultierenden Visus konnten keine Korrelationen zeigen [42–44]. Hingegen zeigen neuere Untersuchungen mit dünneren Transplantaten einen signifikanten Einfluss der Spenderlamellendicke auf den postoperativen Visus [14, 39, 45]. Daher wird versucht, ein möglichst dünnes Transplantat zu schneiden, welches aber gleichzeitig noch ausreichend dick ist, um es gut zu handhaben. Nachteil dieser Methode ist ein höherer Anteil an Transplantatverlusten aufgrund von Schnittkomplikationen, die in ca. 2 % der Fällen auftreten [14, 45].

### ***Funktionelle Ergebnisse in Abhängigkeit vom operativen Zugang***

Im Gegensatz zur pKPL erfolgen die DSAEK und die DMEK über eine korneale oder korneolimbale Inzision. Die Inzisionsgröße beträgt bei der DSAEK 3,2 bis 5 mm [46, 47]. Ein noch kleinerer Zugang von 2,3 bis 3,2 mm wird zur Durchführung einer DMEK benötigt. Untersuchungen im Bereich der Kataraktchirurgie haben einen signifikanten Einfluss der Konfiguration und Lokalisation des Zuganges auf die funktionellen Ergebnisse gezeigt. Analog zur Kataraktchirurgie ist die Optimierung des Zuganges im Rahmen der lamellären Keratoplastik von großem Interesse. Bisher gibt es keine wissenschaftlichen Untersuchungen zur DMEK, die den Einfluss der Konfiguration und Lokalisation der Hauptinzision auf die postoperativen Ergebnisse untersucht haben. Einige wenige Studien haben die Ergebnisse unterschiedlicher Inzisionsgrößen im Rahmen der DSAEK betrachtet [44, 46]. So konnte für eine Inzisionsgröße  $\geq 5$  mm ein geringerer Endothelzellverlust als

^im Vergleich zu einer Inzisionsgröße von 3,2 mm nachgewiesen werden [46]. Andererseits führt eine größere Inzision zu einem höheren Astigmatismus und zu einem vermehrten Auftreten intraoperativer Komplikationen [47].

#### **1.3.4 Komplikationen**

Ein wesentlicher Vorteil der lamellären Keratoplastiken ist das seltenere Auftreten von schweren Komplikationen wie bspw. expulsiver Blutungen, hoher und irregulärer Astigmatismen oder Wundheilungsstörungen [3]. Die häufigste Komplikation der PLK ist eine teilweise oder vollständige Transplantatablösung. Diese führt in der Regel zu einer langsameren visuellen Rehabilitation und langfristig zu einer niedrigeren Endothelzellzahl [48], was sich auf das Transplantatüberleben auswirkt. Eine Transplantatdislokation tritt nach einer DSAEK bei 5 bis 30 % der Augen auf, wobei die Rate in den meisten Untersuchungen unter 10 % liegt [3]. Eine Transplantatablösung nach einer DMEK ist häufiger zu beobachten. Erste Untersuchungen zur DMEK zeigten teilweise bei bis zu 82 % der Augen eine Ablösung des Transplantates [33]. Durch die Weiterentwicklung der Operationstechnik und den Erfahrungsgewinn der Chirurgen ließ sich die Rate auf Werte, ähnlich der DSAEK, um die 5 % senken [32, 49]. Tritt eine signifikante Transplantatablösung auf, erfolgt ein Rebubbling. Hierbei wird die Vorderkammer erneut mit Luft aufgefüllt und das Transplantat wieder an die Empfängerhornhaut adaptiert. Ein einmaliges Rebubbling scheint sich nicht auf die postoperative Endothelzellzahl auszuwirken. Erst ab dem zweiten Rebubbling zeigt sich eine postoperativ niedrigere Endothelzellzahl als im Vergleich zu Augen, die kein Rebubbling erhalten haben [50].

## 1.4 Zielstellungen

In dieser Arbeit sollen der Stellenwert der unterschiedlichen posterior lamellären Transplantationsverfahren verdeutlicht und Faktoren, die die Resultate dieser Operationstechniken beeinflussen, untersucht werden.

Folgende Zielstellungen wurden im Einzelnen bearbeitet:

1. Vergleich der Ergebnisse und Komplikationen nach DMEK und pKPL
2. Untersuchungen zum Einfluss der Transplantatdicke auf die funktionellen Ergebnisse und Komplikationen im Rahmen der DSAEK
3. Intraindividuelle Vergleich der Ergebnisse und Komplikationen zwischen DMEK und DSAEK
4. Untersuchungen zum Einfluss der Zugangslokalisation auf die postoperativen Ergebnisse nach der DMEK
5. Einfluss des Schwierigkeitsgrades der DMEK-Operation auf die postoperativen Ergebnisse und Komplikationen
6. Untersuchung histologischer und histochemischer Merkmale der Transplantatablösung nach der DMEK-Chirurgie

## 2 Originalarbeiten

### 2.1 Intraindividuelle Vergleichsstudie: „Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty“ vs. perforierende Keratoplastik

In einer retrospektiven, intraindividuellen Vergleichsstudie haben wir die funktionellen Ergebnisse sowie die Komplikationen nach einer pKPL mit denen nach einer DMEK verglichen. Bei allen Patienten war das zuerst operierte Auge mit einer pKPL versorgt worden und das zweite Auge mit einer DMEK. Untersucht wurden die postoperativen funktionellen Ergebnisse, die intra- und postoperativen Komplikationen sowie die Patientenzufriedenheit. Eingeschlossen wurden in die Studie elf Patienten, die aufgrund einer Fuchs'schen Endotheldystrophie eine Hornhauttransplantation erhalten haben. Ausgewertet wurden die Ergebnisse der Spaltlampenuntersuchung, der Visus- und Refraktionsbestimmung, der Applanationstonometrie, des Kontrastsehens, der Endothelzellzahlbestimmung, der Hornhauttopographie und der Scheimpflugaufnahmen. Die Patientenzufriedenheit wurde anhand eines Fragebogens evaluiert.

Sowohl die DMEK als auch die pKPL führten postoperativ zu einem signifikanten Visusanstieg, wobei die DMEK eine schnellere und bessere visuelle Rehabilitation ermöglichte. Die visuelle Rehabilitation erfolgte auf den DMEK operierten Augen signifikant schneller als auf den Augen nach perforierender Keratoplastik (9,3 Tage vs. 64 Tage;  $p = 0,012$ ). Der unkorrigierte Visus war für die DMEK signifikant besser und lag bei logMAR  $0,37 \pm 0,18$ , für die pKPL bei logMAR  $0,82 \pm 0,39$  ( $p = 0,011$ ). Auch der korrigierte Visus war auf dem DMEK-Auge signifikant besser (logMAR  $0,21 \pm 0,15$  vs. logMAR  $0,61 \pm 0,36$  [ $p = 0,005$ ]). Die DMEK führte zu einem signifikant niedrigeren induzierten Astigmatismus ( $0,89$  dpt vs.  $3,9$  dpt) und einem niedrigeren postoperativen sphärischen Äquivalent ( $-0,68$  dpt vs.  $3,90$  dpt). Signifikant niedriger waren auch die induzierten Aberrationen höherer Ordnung für die DMEK ( $p = 0,043$ ). Die anhand eines Fragebogens ermittelte

Patientenzufriedenheit war für die DMEK signifikant höher. Bei fünf Augen (45,5 %) beobachteten wir nach einer DMEK eine Transplantatablösung, die durch ein Rebubbling behoben werden konnte. Die Endothelzellzahl nach einem Jahr zeigte keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass im intraindividuellen Vergleich die DMEK eine bessere korrigierte sowie unkorrigierte Sehschärfe ermöglichte. Sowohl der postoperative induzierte Astigmatismus, das sphärische Äquivalent als auch die Aberrationen höherer Ordnung waren nach einer DMEK signifikant niedriger als nach einer pKPL. Dies führte zu einer höheren Patientenzufriedenheit, so dass zehn der elf Patienten die DMEK als Operationsverfahren präferierten.

*[Maier AK., Gundlach E., Gonnermann J., Klamann MK., Eulufi C., Bertelmann E., Jousseaume AM., Torun N.: **Fellow Eye Comparison of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty.** Cornea 2013; 32(10):1334-8.]*

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31829dd816>











## **2.2 Einfluss der Spenderlamellendicke auf die Sehschärfe nach „Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty“ (DSAEK)**

Die Transplantatdicke im Rahmen der DSAEK variiert zum Teil erheblich. Der Einfluss der Transplantatdicke auf die funktionellen und refraktiven Ergebnisse wird kontrovers diskutiert. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der Transplantatdicke auf die postoperativen Ergebnisse sowie auf die postoperative Endothelzellzahl zu untersuchen.

Hierzu wurden retrospektiv die intra- sowie postoperativen Daten von 130 konsekutiv durchgeführten DSAEK-Eingriffen, die in dem Zeitraum von 2007 bis 2012 erfolgten, ausgewertet. Indikationen für die DSAEK waren eine Fuchs'sche Endotheldystrophie oder eine bullöse Keratopathie. Eingeschlossen wurden alle Augen mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens sechs Monaten. Ausschlusskriterium waren ophthalmologische Nebenerkrankungen, die den Visus beeinträchtigen. Erfasst wurden die Ergebnisse der Visusbestimmung, der Spaltlampenuntersuchung, der Applanationstonometrie, der intraoperativen Transplantatdickenbestimmung mittels Ultraschallpachymetrie, der Endothelzellzahlbestimmung und der postoperativen Spenderlamellendickenmessung mit dem optischen Kohärenztomographen.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug  $22,7 \pm 11,4$  Monate. Intraoperativ lag die gemessene mittlere Transplantatdicke bei  $169 \pm 64 \mu\text{m}$  und korrelierte signifikant ( $p < 0,001$ ) mit der postoperativ gemessenen Dicke ( $153 \pm 65 \mu\text{m}$ ). Die mittlere Sehschärfe betrug im Median 0,3 logMAR (Range 0,0 bis 2,0 logMAR), wobei der postoperative Visus signifikant mit der postoperativ gemessenen Transplantatdicke korrelierte ( $r = -0,273$ ,  $p = 0,028$ ). Augen mit einer postoperativen Transplantatdicke von  $\leq 120 \mu\text{m}$  erreichten einen signifikant besseren Visus als Augen mit einer Lamellendicke  $> 120 \mu\text{m}$  ( $p = 0,047$ ).

Die postoperativ gemessene Endothelzellzahl war unabhängig von der intra- und postoperativen Transplantatdicke und lag im Mittel bei  $790 \pm 251/\text{mm}^2$ .

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die postoperativ gemessene Transplantatdicke mit dem resultierenden Visus signifikant korrelierte. Keinen Einfluss hatte die Transplantatdicke auf die postoperative Endothelzellzahl.

*[Maier AK., Gundlach E., Gonnermann J., Klamann MK., Eulufi C., Bertelmann E., Jousen AM., Torun N., Rieck PW.: **Einfluss der Spenderlamellendicke auf die Sehschärfe nach „Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty“ (DSAEK)**. Ophthalmologie 2014; 111(2):128-34.]*

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1007/s00347-013-2795-0>













### **2.3 Intraindividuelle Vergleichsstudie: „Descemet Membrane Endothelial Keratoplasmy“ vs. „Descemet’s Stripping Automated Endothelial Keratoplasty“**

Die DMEK und die DSAEK haben sich in den letzten Jahren zur Behandlung von Hornhautendothelerkrankungen durchgesetzt. In dieser intraindividuellen Vergleichsstudie haben wir retrospektiv die funktionellen Ergebnisse, die postoperativen Komplikationen sowie die Patientenzufriedenheit der beiden Verfahren untersucht.

Eingeschlossen wurden in unsere Untersuchung Patienten, die auf einem Auge eine DSAEK und auf ihrem jeweiligen Partnerauge eine DMEK zur Behandlung einer Fuchs’schen Endotheldystrophie erhalten haben. Ermittelt wurden der Visus, die postoperative Refraktion, der Augendruck, die Endothelzellzahl, die Aberrationen höherer Ordnung sowie das Kontrastsehvermögen. Die Patientenzufriedenheit mit den beiden Verfahren wurde mittels eines Fragebogens bestimmt.

Ausgewertet wurden die Patientendaten von zehn Patienten (20 Augen) mit einem Durchschnittsalter von  $71 \pm 6$  Jahren. Die Nachbeobachtungszeit betrug für die DSAEK im Mittel  $21,0 \pm 11$  Monate, für die DMEK  $6,5 \pm 3$  Monate. Eine postoperative Visusverbesserung wurde für alle Augen erzielt. Eine signifikante Besserung erreichten lediglich Augen, die mit einer DMEK versorgt wurden ( $p < 0,01$  vs.  $p = 0,09$ ). Sowohl der unkorrigierte ( $p = 0,057$ ) als auch der bestkorrigierte ( $p = 0,043$ ) Visus waren für die DMEK im Vergleich zur DSAEK signifikant besser. Der unkorrigierte Visus für die DMEK und die DSAEK lag bei  $0,36 \pm 0,17$  logMAR und  $0,64 \pm 0,53$  logMAR respektive, der bestkorrigierte Visus bei  $0,16 \pm 0,10$  logMAR bzw.  $0,45 \pm 0,58$  logMAR. Auch das Kontrastsehvermögen war nach einer DMEK signifikant besser als nach einer DSAEK ( $p = 0,043$ ). Keine

signifikanten Unterschiede zeigten sich für beide Gruppen hinsichtlich des postoperativen Astigmatismus, des sphärischen Äquivalentes und der Aberrationen höherer Ordnung. Die Endothelzellzahl sechs Monate postoperativ lag für die DMEK bei  $1914 \pm 519$  Zellen/mm<sup>2</sup> und für die DSAEK bei  $1053 \pm 303$  Zellen/mm<sup>2</sup>. Die häufigste Komplikation war eine Transplantatablösung, die bei fünf Augen nach einer DMEK und einem Auge nach einer DSAEK durch ein Rebubbling behandelt werden konnte. Die Auswertung des Patientenfragebogens ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des subjektiv geschätzten postoperativen Heilungsverlaufes, der intra- und postoperativen Beschwerden und der Gesamtzufriedenheit. Dennoch präferierten acht von zehn Patienten die DMEK gegenüber der DSAEK.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die DMEK sowohl eine bessere unkorrigierte als auch korrigierte Sehschärfe und ein besseres Kontrastsehen als die DSAEK ermöglicht, was zu einer höheren Patientenzufriedenheit führt.

[Maier AK., Gundlach E., Gonnermann J., Klamann MK., Bertelmann E., Rieck PW., Jousseaume AM., Torun N.: **Retrospective contralateral study comparing Descemet membrane endothelial keratoplasty with Descemet stripping automated endothelial keratoplasty.** *Eye* 2015; 29(3):327-32.]

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1038/eye.2014.280>













## 2.4 Superiorer versus temporaler Zugang im Rahmen der „Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty“

Frühere Untersuchungen zur Kataraktchirurgie haben einen Einfluss der Konfiguration und Lokalisation des Hauptzuges auf die funktionellen Ergebnisse zeigen können. Für die posterior lamellären Verfahren, insbesondere die DMEK, bestehen bislang kaum Erfahrungen in diesem Bereich. In einer von uns durchgeführten prospektiven Untersuchung haben wir die Ergebnisse eines lateralen Zuganges mit denen eines superioren Zuganges für die DMEK-Chirurgie verglichen.

In diese Studie wurden 53 Augen eingeschlossen, die eine DMEK-Operation erhalten haben. Die Indikation für die DMEK war in 49 Augen eine FED, in drei Augen eine bullöse Keratopathie und in einem Auge eine Transplantatdekomensation nach einer DSAEK. Bei 33 Augen (62,3 %) erfolgte der Eingriff in Kombination mit einer Kataraktchirurgie als Triple-Prozedur. Die Inzisionsgröße betrug immer 2,3 mm. 30 Augen (56,6 %) wurden über einen Zugang von superior (12-Uhr-Position) und 23 Augen (43,4 %) von temporal (3- oder 9-Uhr-Position) operiert. Ermittelt wurde der Einfluss der Lokalisation des Zuganges auf den Visus, den induzierten Astigmatismus, auf das sphärische Äquivalent, auf die Aberrationen höherer Ordnung, auf die postoperative Endothelzellzahl sowie auf die intra- und postoperativen Komplikationen.

Der durchschnittliche Visus stieg nach der DMEK von präoperativ  $0,70 \pm 0,39$  logMAR nach sechs Monaten auf  $0,16 \pm 0,17$  logMAR signifikant an ( $p < 0,001$ ). Hinsichtlich des postoperativen Visus zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Augen, die von superior, und denen, die von temporal operiert wurden. Sechs Monate postoperativ war der induzierte Astigmatismus für einen temporalen Zugang ( $0,81 \text{ dpt} \pm 0,68$ ) signifikant niedriger als für einen superioren Zugang ( $1,42 \text{ dpt} \pm 0,91$ ;  $p = 0,038$ ). Keinen Einfluss hatte die Lokalisation des Zuganges auf das postoperative sphärische Äquivalent ( $p = 0,145$ ). Ein

temporalen Zugang induzierte signifikant weniger Aberrationen höherer Ordnung ( $p = 0,046$ ). Die postoperative Endothelzellzahl betrug nach sechs Monaten für die Augen mit einem temporalen Zugang  $2024 \pm 280$  und  $1753 \pm 358$  für die Augen mit einem superioren Zugang. Zu keinem Zeitpunkt war die Endothelzellzahl in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich. Die häufigste Komplikation war eine Transplantatablösung früh postoperativ bei 17 Augen (32,1 %). Diese trat häufiger bei Augen auf, die von temporal operiert wurden (9/23 Augen vs. 8/30 Augen;  $p = 0,252$ ).

Wir konnten zeigen, dass eine DMEK-Operation, die von temporal geführt wird, einen signifikant geringeren Astigmatismus induziert und weniger Aberrationen höherer Ordnung verursacht als ein Eingriff, welcher von der 12-Uhr-Position erfolgt. Jedoch scheint ein temporaler Zugang zu einer höheren Rate an Transplantatablösungen zu führen.

[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; 159(1):111-7.]

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.09.042>















## **2.5 Einfluss des Schwierigkeitsgrades der „Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty“ auf die postoperativen Ergebnisse**

Die DMEK ist im Vergleich zur DSAEK das chirurgisch anspruchsvollere Verfahren [34]. Der Schwierigkeitsgrad des Entrollens und des Zentrierens des Transplantates kann erheblich variieren. In dieser prospektiven Arbeit untersuchten wir den Einfluss von Transplantat- bzw. Spendereigenschaften auf den Schwierigkeitsgrad des Eingriffes sowie die Auswirkungen des Schwierigkeitsgrades auf die postoperativen Ergebnisse.

In diese Studie schlossen wir 169 Augen ein, die konsekutiv zwischen 09/2012 und 08/2013 mit einer DMEK versorgt wurden. Alle Patienten erhielten ein organkultiviertes Transplantat mit einer Endothelzellzahl von mindestens 2000 Zellen/mm<sup>2</sup>. Das Spenderalter lag über 49 Jahren. Erfasst wurden das Spenderalter, -geschlecht, die präoperative Endothelzellzahl des Transplantates und die Kultivierungsdaten. Unmittelbar postoperativ erfolgte die Einteilung des jeweiligen Eingriffes in vier Schwierigkeitsstufen. Indikationen für die DMEK waren bei 83,1 % der Augen eine FED, bei 11,3 % eine bullöse Keratopathie, bei 3,9 % ein Transplantatversagen nach einer pKPL und bei 1,9 % ein Transplantatversagen nach einer DSAEK.

Wir konnten in unserer Untersuchung zeigen, dass Spender- und Transplantateigenschaften keinen Einfluss auf den Schwierigkeitsgrad der Operation hatten. Ebenfalls hatten das Patientenalter, -geschlecht, die Indikation für den Eingriff und die präoperative Hornhautdicke keinen signifikanten Einfluss auf die Schwierigkeitsstufe der Operation. Lediglich der präoperative Visus korrelierte signifikant mit der Schwierigkeitsstufe der Operation ( $p = 0,023$ ). Der Visus stieg sechs Monate postoperativ signifikant von präoperativ  $0,73 \pm 0,43$  logMAR auf  $0,21 \pm 0,25$  logMAR an ( $p < 0,001$ ). Es

zeigte sich kein signifikanter Unterschied des resultierenden Visus abhängig vom Schwierigkeitsgrad des Eingriffes. Der mittlere Endothelzellverlust betrug sechs Monate nach der Operation 24,7 %. Ein hoher Schwierigkeitsgrad (Stufe 4) der Operation führte zu einem signifikant höheren Endothelzellverlust ( $p = 0,048$ ). Eine Transplantatablösung trat bei 61 Augen (38,2 %) auf und konnte durch ein Rebubbling bei allen Augen behoben werden. Am häufigsten war diese Komplikation in der Gruppe der Patienten mit der Schwierigkeitsstufe 4 zu beobachten und machte bei 50 % der Augen in dieser Gruppe ein Rebubbling erforderlich.

Zusammenfassend zeigte unsere Arbeit, dass Transplantat- bzw. Spendereigenschaften keinen Einfluss auf die Schwierigkeitsstufe der Operation haben. Ein schwieriger Operationsverlauf führte zu einem signifikant höheren Endothelzellverlust sowie zu einer häufigeren Transplantatablösung.

*[Maier AK., Gundlach E., Schroeter J., Klamann MK., Gonnermann J., Riechardt AI., Bertelmann E., Jousen 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; 253(6):895-900.]*

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1007/s00417-015-2939-9>













## 2.6 Klinopathologische Merkmale der Transplantatablösung nach „Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty“

Die häufigste Komplikation nach einer DMEK ist eine Transplantatablösung, deren Genese bislang nur wenig untersucht wurde. Ziel dieser Arbeit war es, klinische und vor allem histologische Faktoren, die eine Transplantatablösung begünstigen könnten, zu untersuchen.

Eingeschlossen wurden in diese prospektive Arbeit 30 Augen von 30 Patienten, die aufgrund einer FED eine DMEK-Operation erhalten haben. Eine Triple-DMEK erfolgte bei 16 von 30 Augen. Erfasst wurden neben den demographischen Daten die Ergebnisse der prä- und postoperative Visusbestimmung, der Spaltlampenuntersuchung und der OCT-Untersuchung. Die während des Eingriffes entnommene Descemetmembran wurde histologisch und immunhistochemisch untersucht.

Eine Transplantatablösung trat bei zwölf von 30 (40 %) Augen auf. Diese konnte durch ein Rebubbling bei allen Patienten behoben werden. Der postoperative Visus sowie die postoperative Hornhautdicke waren für die Augen mit und ohne Transplantatablösung nach einem, drei und sechs Monaten nicht signifikant unterschiedlich. Das Alter und das Geschlecht der Patienten sowie die präoperative Hornhautdicke und der präoperative Visus hatten keinen signifikanten Einfluss auf eine Transplantatablösung. Auch die Kombination der DMEK mit einer Kataraktoperation hatte keinen signifikanten Einfluss auf eine Transplantatablösung ( $p = 0,284$ ). Die histologischen Untersuchungen zeigten bei vier von zwölf Transplantatablösungen eine Trennung des „Anterior Banded Layer“ (ABL). In der Gruppe der Augen mit einem anliegenden Transplantat war in keinem Fall eine Spaltung der Descemetmembran zu beobachten. Ein signifikanter Einfluss auf eine Transplantatablösung zeigte sich für die ABL-Dicke. So war die mittlere ABL-Dicke in der Gruppe der Augen mit einer Transplantatablösung signifikant größer ( $3,5 \mu\text{m} \pm 1,6$ ) als in

der Vergleichsgruppe ( $2,5 \mu\text{m} \pm 0,9$ ;  $p = 0,035$ ). Immunhistochemisch war in der ABL der Patienten mit einer Transplantatablösung ein Mangel an Fibronektin und Zytokeratin zu beobachten.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass eine unvollständige Abtrennung der Empfänger-Descemetmembran mit einer Separation der ABL häufiger zu einer Transplantatablösung führte.

[Brockmann T., Brockmann C., Maier AK., Schroeter J., Pleyer U., Bertelmann E., Jousseaume AM., Torun N.: **Clinicopathology of graft detachment after Descemet's membrane endothelial keratoplasty**. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(7):556-61.]

Link zur Publikation: <https://doi.org/10.1111/aos.12419>













### 3 Diskussion

Seit der Durchführung der ersten pKPL im Jahr 1914 durch Eduard Zirm hat es fast ein Jahrhundert gedauert, bis neue alternative Operationstechniken zur Hornhauttransplantation etabliert wurden. Insbesondere die hinteren lamellären Keratoplastiken haben sich in den letzten zehn Jahren gegenüber der pKPL durchsetzen können [3, 8, 9]. Dies liegt neben der reduzierten Komplikationsrate vor allem an den besseren postoperativen funktionellen Ergebnissen. Die Hauptproblematiken nach einer pKPL sind neben einem erhöhten Risiko einer Transplantatabstoßung ein irregulärer oder hoher Astigmatismus und eine langwierige Visusrehabilitation [26, 27]. In einer größeren Untersuchung von 126 Augen, die eine pKPL zur Behandlung einer FED erhalten haben und mehr als acht Jahre nachbeobachtet wurden, erreichten lediglich 64 % der Patienten einen bestkorrigierten Visus von  $\geq 0,5$ . Ferner benötigen ca. 20 % der Patienten nach einer pKPL formstabile Kontaktlinsen zum Ausgleich irregulärer oder hoher Astigmatismen [26, 51]. Prospektive Untersuchungen, die die Ergebnisse der pKPL mit denen nach einer posterior lamellärer Keratoplastik verglichen haben, zeigten für die DSAEK eine schnellere Visusrehabilitation, eine bessere postoperative Sehschärfe und signifikant niedrigere Astigmatismen [29, 52].

Auch die DMEK ermöglicht im Vergleich zur pKPL einen besseren unkorrigierten und korrigierten Visus sowie geringere Aberrationen höherer Ordnung und weniger Abweichungen im sphärischen Äquivalent [38, 53, 54]. Unsere Untersuchung zum intraindividuellen Vergleich der pKPL mit der DMEK bestätigten diese Ergebnisse. Die mit der DMEK versorgten Augen zeigten eine schnellere visuelle Rehabilitation, einen besseren unkorrigierten (0,37 vs. 0,82 logMAR) und korrigierten Visus (0,21 vs. 0,61 logMAR), weniger Aberrationen höherer Ordnung, einen geringeren postoperativen Astigmatismus und ein besseres Kontrastsehen [55]. Die Auswertung unserer Patientenbefragung im

Rahmen dieser Studie bestätigte die guten funktionellen Ergebnisse der DMEK durch eine größere Patientenzufriedenheit. Zehn von elf Patienten gaben die DMEK als die von ihnen bevorzugte Methode an. Lediglich der unmittelbar postoperative Schmerz wurde in der DMEK-Gruppe als schlechter eingestuft. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die DMEK in Lokalanästhesie durchgeführt wurde und die PKP unter Allgemeinanästhesie [55].

Auch im Vergleich zur DSAEK bietet die DMEK viele Vorteile wie die geringere Hyperopisierung, eine geringere Rate an Immunreaktionen, weniger Aberrationen höherer Ordnung und eine schnellere visuelle Rehabilitation [27, 28, 31–33, 56]. Der Anteil der Patienten, die nach einer DMEK-Operation einen Visus von  $\geq 0,5$  erreichen, liegt in den meisten Studien über 94 %, eine Sehschärfe von 1,0 liegt bei bis zu 46 % der Patienten vor [32, 37, 38, 57]. Mehrere Arbeitsgruppen haben in ihrem eigenen Patientenkollektiv die Ergebnisse der DSAEK mit denen der DMEK verglichen. In allen Untersuchungen führte die DMEK zu signifikant besseren Visusergebnissen [27, 31, 32, 51]. Auch unsere intraindividuelle Vergleichsuntersuchung zeigte einen signifikant besseren Visus für die DMEK ( $0,16 \pm 0,10$  logMAR) vs. der DSAEK ( $0,45 \pm 0,58$  logMAR;  $p = 0,043$ ) [58]. Die Visusergebnisse unserer Studie sind vergleichbar mit denen anderen Publikationen [34, 35]. Ferner konnten wir ein signifikant besseres Kontrastsehvermögen für die DMEK nachweisen ( $p = 0,043$ ). Hingegen zeigten sich keine Unterschiede für den postoperativen Astigmatismus, das sphärische Äquivalent und die Aberrationen höherer Ordnung [58]. Die Auswertung unseres Patientenfragebogens zeigte insgesamt eine hohe Zufriedenheit für beide Verfahren, wobei trotzdem neun von zehn Patienten die DMEK präferierten.

Es wird vermutet, dass nach einer DSAEK Wundheilungsprozesse im Bereich des Interface verantwortlich für die optischen Störungen und die reduzierte Sehschärfe sind [40]. Mittels Scheimpflugaufnahmen konnte eine vermehrte Reflektivität im Interface nach einer DSAEK nachgewiesen werden. Dabei korrelierte die Interface-Reflektivität direkt mit dem bestkorrigierten Visus. Auch scheint die Interface-Problematik und das zusätzlich

transplantierte Stromagewebe für ein schlechteres Kontrastsehen verantwortlich zu sein.

Neben der Interface-Problematik scheint das Vorhandensein des zusätzlichen Stromas die postoperativen Ergebnisse nach einer DSAEK negativ zu beeinflussen. Diese beiden Faktoren führen vermutlich dazu, dass die Patienten nach einer DSAEK-Operation selten eine Sehschärfe von über 0,8 erreichen [27, 28, 30]. Der Einfluss der Dicke des Transplantates auf die funktionellen Ergebnisse wird dabei kontrovers diskutiert. Erste Arbeiten zu dieser Fragestellung zeigten nach einer DLEK- oder DSEK-Chirurgie keine Korrelation der postoperativ gemessenen Transplantatdicke mit dem resultierenden Visus [42, 43, 59]. Wir haben sowohl den Einfluss der postoperativ als auch den der intraoperativ gemessenen Transplantatdicke auf die funktionellen Ergebnisse untersucht. Hierbei korrelierte die postoperative Transplantatdicke signifikant mit der postoperativen Sehschärfe ( $r = -0,273$ ,  $p = 0,028$ ). Patienten mit einer postoperativ gemessenen Hornhautdicke von unter  $120 \mu\text{m}$  erreichten einen signifikant besseren Visus als Patienten mit einem Transplantat, welches dicker als  $120 \mu\text{m}$  war [60]. Dies wird auch von anderen Studien bestätigt [14, 39, 61, 62]. Neff et al. haben in einer Untersuchung an 33 Augen die Ergebnisse für dicke und dünne Transplantate verglichen. Als Grenze zwischen beiden Gruppen wurde der Medianwert von  $131 \mu\text{m}$  gewählt. Hierbei zeigte sich ein signifikant besserer Visus für Augen, die ein dünneres Transplantat erhalten haben [39]. So erreichten 71 % der Augen in dieser Gruppe einen Visus von 20/20. In der Gruppe der Augen mit einer Transplantatdicke über  $131 \mu\text{m}$  lag der Anteil der Augen, die einen Visus von 20/20 erreichten, bei lediglich 19 % [39]. Sehr gute Ergebnisse werden auch mit der „Ultrathin-DSAEK“ erreicht. In einer Studie mit 285 Augen mit Transplantaten, die eine durchschnittliche Dicke von  $78 \mu\text{m}$  hatten, erreichten 48,8 % der Augen einen Visus von 1,0 und 100 % einen Visus von 0,5 [63]. Hingegen sind Resultate für Transplantate mit einer Dicke von mehr als  $200 \mu\text{m}$  nicht zufriedenstellend [63]. Daneben gibt es jedoch auch

Studien, die keinen signifikanten Einfluss der Transplantatdicke auf den Visus nachweisen konnten [64–67]. Dabei handelt es sich vorwiegend um ältere Untersuchungen, mit einem kleineren Anteil von dünnen Transplantaten, kleinen Fallzahlen oder mit lediglich intraoperativ gemessenen Transplantatdicken.

Wir konnten, vergleichbar mit einer Studie von Terry et al. [63], für die präoperativ gemessene Transplantatdicke keine signifikante Korrelation mit dem postoperativen Visus nachweisen ( $r = 0,241$ ) [68]. Dies ist möglicherweise bedingt durch den unterschiedlichen Grad der Quellung des Transplantates und einer möglichen ungenauen Pachymetrie.

Wie bereits von anderen Arbeitsgruppen beschrieben, konnten wir in unserer Arbeit keine Korrelation der Transplantatdicke zur postoperativen Endothelzellzahl nachweisen [45, 60, 62].

Trotz der oben beschriebenen Vorteile der DMEK wird von vielen Chirurgen weiterhin die DSAEK bevorzugt. Dies liegt zum einen an der komplizierten Präparation des Transplantates, zum anderen aber auch an der anspruchsvolleren Operationstechnik der DMEK [34]. Trotz der Beschreibung verschiedener Insertions- und Entfaltungstechniken des Transplantates bleiben die Operationsschritte der DMEK weniger standardisiert als bei der DSAEK [69, 70]. Sowohl das Einbringen des Transplantates in die Vorderkammer als auch die regelrechte Orientierung und Zentrierung des Transplantates sind im Vergleich zur DSAEK erschwert [14, 34]. Dies führt, auch abhängig von den anatomischen Gegebenheiten des Empfängerauges und der Transplantateigenschaften, zu einem sehr variablen Verlauf und Schwierigkeitsgrad der Operation [69]. Insbesondere das Entrollen des Transplantates kann unterschiedlich zeitaufwendig sein. In einer Untersuchung von Sales et al. variierte die aufgebrachte Zeit für diesen Schritt des Eingriffes zwischen 0,8 und 17,5 Minuten. Keinen Einfluss auf die Operationsdauer hatte in dieser Studie das Spenderalter, das Vorhandensein einer Markierung auf dem Transplantat und die

Rollungseigenschaften der Spenderlamelle [71]. Auch in einer von uns durchgeführten Studie zeigte sich kein Einfluss der Spender- und Transplantateigenschaften auf den Schwierigkeitsgrad des Eingriffes [72], so dass es bislang nicht möglich erscheint, für die DMEK geeignete Transplantate im Vorfeld der Operation auszuwählen. Zu beachten in unserer Untersuchung ist, dass wir lediglich Transplantate von Spendern, die älter als 49 Jahre waren, eingeschlossen haben. Im Gegensatz hierzu beobachteten Heinzelmann et al. einen signifikanten Einfluss des Spenderalters auf die Zeit, die benötigt wurde, um das Transplantat zu entrollen.

Zu berücksichtigen ist jedoch in dieser Untersuchung, dass es im Patientenkollektiv einen Patienten gab, der bei einer komplizierten Vorderabschnittssituation die Hornhautlamelle eines jüngeren Spenders (< 40 Jahre) erhalten hat. Die Operation dauerte in diesem Fall mehr als 40 Minuten. Wird dieser Patient in der statistischen Untersuchung nicht mit erfasst, zeigt sich auch für diese Studie kein signifikanter Einfluss des Spenderalters auf die Entrollungszeit, sondern lediglich nur eine Tendenz [73]. Zu berücksichtigen ist, dass es unter DMEK-Chirurgen gängige Praxis ist, Transplantate von Spendern, die in der Regel älter als 50 Jahre sind, für den Eingriff zu verwenden [71]. Die Transplantation von Hornhäuten deutlich jüngerer Spender könnte sich somit auf den Schwierigkeitsgrad und die Operationsdauer der DMEK auswirken, da diese sich durch die geringere Dicke und höhere Elastizität der Descemetmembran stärker einrollen [73–75]. In unserer Untersuchung zeigte sich, dass die Schwierigkeitsstufe des Entfaltens und Anlegens des Transplantates unabhängig von der Indikation für die DMEK ist und auch unabhängig davon, ob es sich um ein mit einer DSAEK oder pKPL bereits voroperiertes Auge handelte. Hingegen zeigte sich ein Einfluss des präoperativen Ausgangsvisus auf den Schwierigkeitsgrad des Eingriffes. Wobei ein schlechterer präoperativer Visus des Patienten häufiger mit einer Operation höheren Schwierigkeitsgrades korrelierte [72]. Da der postoperative Visus nicht signifikant unterschiedlich war, ist der schlechtere präoperative

Visus vor allem durch die Hornhaut zu erklären. Was wiederum einen schlechteren Einblick in die Vorderkammer vermuten lässt und somit eine Erklärung für den höheren Schwierigkeitsgrad der Operation darstellt.

Wir haben im Rahmen der oben genannten Studie zudem die Auswirkung des Schwierigkeitsgrades des chirurgischen Eingriffes auf die postoperativen Ergebnisse ausgewertet. So zeigte sich kein Einfluss des Schwierigkeitsgrades auf den postoperativen Visus. Hingegen hatte ein schwieriger Operationsverlauf (Stufe 4 – mit direkter Manipulation des Transplantates) eine höhere Rate (50 %) an Rebubblings zur Folge und führte sechs Monate postoperativ zu einem signifikant höheren Endothelzellverlust ( $p = 0,048$ ) [72]. Sales et al. konnten zeigen, dass die Zeit, die gebraucht wird, um das Transplantat zu entrollen, keinen Einfluss auf die postoperativen Endothelzellzahl hat [71]. Somit scheint der erhöhte Endothelzellverlust in unserer Untersuchung weniger durch die Operationsdauer, sondern eher durch die direkte Manipulation des Transplantates und/oder durch die vermehrte Zahl von Rebubblings, die in dieser Gruppe erforderlich war, bedingt zu sein [72].

Die geeignete Wahl der Lokalisation des Hauptzuganges im Rahmen einer Augenoperation kann den Operationsverlauf und die Schwierigkeitsstufe des Eingriffes positiv beeinflussen. So führte die Optimierung des Operationszuganges bei der Kataraktchirurgie zu kürzeren OP-Zeiten, einer schnelleren visuellen Rehabilitation und niedrigeren postoperativen Astigmatismen [76]. Ferner hat ein temporaler Zugang Vorteile bei tiefliegenden Augen und lässt die Bindehaut für spätere mögliche Glaukom-Eingriffe unbeeinflusst [77–79]. Bislang gibt es wenige Untersuchungen zum Einfluss der Lokalisation und der Konfiguration des Zuganges in Zusammenhang mit der PLK. Eine Untersuchung zur DSAEK zeigte für eine 5,0-mm-Inzision vergleichbare funktionelle Ergebnisse wie für eine 3,2 mm große Inzision. Jedoch führte die kleinere Inzision zwölf Monate postoperativ zu einem signifikant höheren

Endothelzellverlust (31 % vs. 44 %;  $p < 0,001$ ). Auch die Studie von Terry et al. bestätigte dieses Ergebnis [44]. Der höhere Endothelzellverlust wird durch die stärkere Kompression des Transplantates erklärt [46]. Ebenfalls für die DSAEK konnte gezeigt werden, dass ein kornealer Tunnel einen geringeren Endothelzellverlust verursachte als ein sklerokornealer Tunnel [80]. Hinsichtlich der Lokalisation des Operationszuganges bei der DSAEK sind bislang keine Daten verfügbar. Noch weniger Erfahrungen existieren für die DMEK bezüglich der Konfiguration und Lokalisation des Operationszuganges. Wir haben in einer prospektiven Untersuchung die Ergebnisse einer temporalen Hauptinzision mit denen einer superioren Inzision im Rahmen der DMEK-Chirurgie verglichen [81]. Dabei zeigte sich sechs Monate postoperativ für einen temporalen, 2,3 mm großen Zugang ein signifikant geringerer induzierter Astigmatismus ( $0,81 \pm 0,68$ ) als nach einem superioren Zugang mit derselben Schnittgröße ( $1,42 \pm 0,91$ ;  $p = 0,038$ ). Für die Kataraktchirurgie konnte bereits früher in verschiedenen Studien für einen lateralen Zugang ein geringerer induzierter Astigmatismus nachgewiesen werden [82, 83]. Dass der gemessene induzierte Astigmatismus trotz ähnlicher Schnittgröße nach einer DMEK höher ausfällt als nach der Kataraktchirurgie, hängt vermutlich mit der pathologisch veränderten Hornhaut und der möglicherweise stärker fehlerbehafteten Messung aufgrund einer vermehrten Hornhautquellung zusammen [81, 84]. Kein signifikanter Unterschied zeigte sich in beiden Gruppen für den postoperativen bestkorrigierten Visus. Patienten, die über einen superioren Zugang operiert wurden, hatten nach sechs Monaten einen Visus von  $0,16 \pm 0,19$  logMAR, bei einem lateralen Zugang erreichten die Patienten einen Visus von  $0,16 \pm 0,14$  logMAR ( $p = 0,766$ ). Auch der postoperative Endothelzellverlust war in beiden Gruppen nach einem, drei und sechs Monaten nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,498$ ,  $p = 0,756$ ,  $p = 0,053$ ) und lag nach sechs Monaten im Mittel bei 19 %. Die häufigste Komplikation in unserer Untersuchung war eine Transplantatablösung, die ein Reububbling bei 17 von 53 Augen (32,1 %) erforderlich machte und vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien

war [35, 50, 85]. Ein Rebubbling war nach einem temporalen Zugang häufiger (39,1 %) als nach einem superioren Zugang (26,7 %) erforderlich. Wir vermuten, dass der Hauptzugang während der Operation mechanisch stärker beansprucht wird, wodurch in diesem Bereich die Gefahr einer Transplantatablösung größer ist. Die niedrigere Ablösungsrate nach einem superioren Zugang ist dadurch zu erklären, dass dieser Bereich in der Regel intensiver durch die Luftblase tamponiert wird [81]. Zusammenfassend zeigte sich in unserer Untersuchung, dass sowohl ein superiorer als auch ein temporaler Zugang seine Berechtigung hat. Ein Zugang von superior führte seltener zu einer Transplantatablösung und sollte insbesondere bei Augen mit einem erhöhten Risiko für eine Ablösung in Erwägung gezogen werden. Andererseits induziert ein temporaler Zugang einen geringeren Astigmatismus und bietet Vorteile bei Patienten mit einem tiefliegendem Auge oder Patienten, bei denen eine filtrierende Glaukom-Operation erforderlich ist [77–79].

Eine Transplantatablösung ist die häufigste Komplikation nach einer DMEK [34]. In den ersten Untersuchungen zur DMEK zeigten sich teilweise bei über 70 % der Augen eine Transplantatablösung [33, 86]. Eine komplette Ablösung führt in der Regel zu einer vollständigen Hornhauteintrübung. Eine partielle Ablösung des Transplantates verursacht eine langsamere visuelle Rehabilitation und einen vermehrten Endothelzellverlust und erfordert daher oft ein Rebubbling [87]. Die Ursachen für diese Komplikation sind bislang nicht hinreichend untersucht. Ein wichtiger Einflussfaktor für eine Transplantatablösung scheint die Größe der Descemetorhexis zu sein. Bei einer zu kleinen Descemetorhexis und einem damit verbundenen Overlap des Transplantates mit der Empfänger-Descemetmembran kommt es häufiger zu einer Transplantatablösung (73 %), wohingegen bei einer Descemetorhexis, die größer als das Transplantat ist, seltener eine Ablösung beobachtet wurde [88]. Andere Faktoren wie das Alter des Spenders, die Verwendung von Gasen, das Nutzen von organkultivierten Transplantaten scheinen Einfluss auf eine

Transplantatdislokation zu haben [89–91]. Wir haben in einer prospektiven Studie an 30 Augen histologisch und immunhistochemisch mögliche Ursachen für diese Komplikation untersucht [87]. Bei zwölf Augen (40 %) beobachteten wir in unserer Untersuchung eine partielle Transplantatablösung. Keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Transplantatablösung hatten dabei das Alter und Geschlecht des Empfängers sowie Faktoren wie der präoperative Visus und die präoperative Hornhautdicke [87]. Neben den demographischen und der klinischen Daten haben wir die entfernte Descemetmembran des Empfängers histologisch und immunhistochemisch untersucht. Hierbei zeigte sich, dass bei einer unvollständigen Entfernung der Empfänger-Descemetmembran mit der Separation der ABL signifikant häufiger eine Transplantatablösung auftrat. Die verbliebenen Reste der Empfänger-Descemetmembran scheinen eine zusätzliche Barriere darzustellen, wodurch die Adhäsion des Transplantates beeinträchtigt wird [87]. In der Gruppe der Augen mit einer Transplantatablösung war zudem die ABL signifikant dicker als in der Vergleichsgruppe ( $2,5 \pm 0,9 \mu\text{m}$  vs.  $3,5 \pm 1,6 \mu\text{m}$ ;  $p = 0,035$ ). Möglicherweise ist dies die Ursache einer Separation der ABL. Frühere Untersuchungen beschrieben an einem Case-Report eine Trennung der Descemetmembran und im Interface verbliebene fetale Anteile der Empfänger-Descemetmembran als Ursache für eine nicht erfolgreiche DSEK-Operation [92]. Auch eine größere Studie an 47 Augen von 42 Patienten, die nach einem Zeitraum von 0,5 bis 34 Monaten ein Transplantatversagen aufwiesen, zeigte in histologischen Untersuchungen bei 19 % der Augen Reste der Empfänger-Descemetmembran als Ursache für ein Transplantatversagen [93]. Unsere immunhistochemischen Untersuchungen der Descemetmembran in der Gruppe der Augen mit einer Transplantatablösung zeigten einen Mangel an Matrixproteinen, insbesondere von Fibronectin und Zytokeratin. Dieser Mangel an verbindenden Proteinen ist möglicherweise auch ein Grund für die Trennung der Descemetmembranschichten [87]. Hier scheinen die interindividuell unterschiedlichen morphologischen Variationen der kornealen Membranen

eine Rolle zu spielen. Interindividuelle Variationen der Struktur und der Zusammensetzung der Interface-Matrix, die eine unterschiedliche Adhäsion der Descemetmembran erklären, konnten auch elektronenmikroskopische und immunhistochemische Untersuchungen von Spenderhornhäuten nach Entfernung der Descemetmembran zeigen [94].

## 4 Zusammenfassung

In den letzten zehn Jahren haben die posterior lamellären Transplantationsmethoden zunehmend an Bedeutung gewonnen und machen mittlerweile mehr als die Hälfte aller Transplantationen aus. Lamelläre Verfahren, die zur Behandlung von Hornhautendothelerkrankungen derzeit angewandt werden, sind die DSAEK und die DMEK.

Wir konnten im intraindividuellen Vergleich für die DMEK einen signifikant besseren Visus als für die pKPL nachweisen. Zudem ermöglichte die DMEK signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich des induzierte Astigmatismus, des sphärischen Äquivalentes und der Aberrationen höherer Ordnung. Dies führte in unserer Patientenbefragung zu einer höheren Patientenzufriedenheit für die DMEK.

Auch im Vergleich zur DSAEK konnten wir für die DMEK eine signifikant bessere unkorrigierte als auch korrigierte Sehschärfe und ein besseres Kontrastsehen nachweisen.

Der eingeschränkte Visus nach einer DSAEK wird durch die Interface-Problematik und das zusätzliche Stromagewebe erklärt. Wir haben in einer Untersuchung an 53 Patienten den Einfluss der intra- und postoperativ gemessenen Transplantatdicke auf die funktionellen Ergebnisse ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass die postoperativ gemessene Transplantatdicke signifikant mit dem resultierenden Visus korrelierte. Eine postoperative Transplantatdicke von  $\leq 120 \mu\text{m}$  ermöglichte eine bessere Sehschärfe, ohne die postoperative Endothelzellzahl negativ zu beeinflussen.

Bessere Resultate werden im Rahmen der DMEK mit einem noch dünneren Transplantat, welches keine Stromagewebsanteile aufweist, erzielt. In einer prospektiven Studie konnten wir zeigen, dass durch eine temporale Inzision ein signifikant geringerer Astigmatismus induziert wird und zudem weniger Aberrationen höherer Ordnung verursacht werden. Jedoch scheint ein temporaler Zugang zu einer höheren Rate an Transplantatablösungen zu führen.

Trotz der funktionell besseren postoperativen Ergebnisse etabliert sich die DMEK nur langsam. Dies liegt vor allem an der anspruchsvolleren Operationstechnik, wobei wir zeigen konnten, dass Transplantat- bzw. Spendereigenschaften keinen Einfluss auf den Schwierigkeitsgrad des Eingriffes haben. Ein komplizierterer Operationsverlauf jedoch führte in unserer Studie zu einem signifikant höheren Endothelzellverlust sowie zu einer häufigeren Transplantatablösung. Diese ist die häufigste Komplikation nach einer DMEK. Wir konnten in histologischen und immunhistochemischen Untersuchungen nachweisen, dass eine unvollständige Abtrennung der Empfänger-Descemetmembran mit einer Separation des „Anterior Banded Layer“ eine Transplantatablösung begünstigt.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Guell, J.L., et al., *Historical Review and Update of Surgical Treatment for Corneal Endothelial Diseases*. Ophthalmol Ther, 2014.
2. Elschnig, A.A. and E.A. Vorisek, *Keratoplasty*. Archives of Ophthalmology, 1930. **4**(2): p. 165-173.
3. Tan, D.T., et al., *Corneal transplantation*. Lancet, 2012. **379**(9827): p. 1749-61.
4. Tillett, C.W., *Posterior lamellar keratoplasty*. Am J Ophthalmol, 1956. **41**(3): p. 530-3.
5. Barraquer, J.I., *Lamellar keratoplasty. (Special techniques)*. Ann Ophthalmol, 1972. **4**(6): p. 437-69.
6. Melles, G.R., et al., *A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty*. Cornea, 1998. **17**(6): p. 618-26.
7. Melles, G.R., R.H. Wijdh, and C.P. Nieuwendaal, *A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis)*. Cornea, 2004. **23**(3): p. 286-8.
8. Gorovoy, M.S., *Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty*. Cornea, 2006. **25**(8): p. 886-9.
9. Melles, G.R., et al., *Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK)*. Cornea, 2006. **25**(8): p. 987-90.
10. Seitz, B., A. Langenbucher, and G.O. Naumann, *[The penetrating keratoplasty. A 100-year success story]*. Ophthalmologie, 2005. **102**(12): p. 1128-36, 1138-9.
11. Frost, N.A., et al., *A review of randomized controlled trials of penetrating keratoplasty techniques*. Ophthalmology, 2006. **113**(6): p. 942-9.
12. Fung, S.S., F. Aiello, and V. Maurino, *Outcomes of femtosecond laser-assisted mushroom-configuration keratoplasty in advanced keratoconus*. Eye (Lond), 2016.
13. Szentmáry, N., et al., *[Immune reactions following excimer laser and femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2013. **230**(5): p. 486-9.
14. Busin, M. and E. Albe, *Does thickness matter: ultrathin Descemet stripping automated endothelial keratoplasty*. Curr Opin Ophthalmol, 2014. **25**(4): p. 312-8.
15. Cursiefen, C. and F.E. Kruse, *[Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK)]*. Ophthalmologie, 2009. **106**(10): p. 939-52; quiz 953.
16. Lie, J.T., et al., *Donor tissue preparation for Descemet membrane endothelial keratoplasty*. J Cataract Refract Surg, 2008. **34**(9): p. 1578-83.
17. Venzano, D., et al., *Descemet membrane air-bubble separation in donor corneas*. J Cataract Refract Surg, 2010. **36**(12): p. 2022-7.
18. Muraine, M., et al., *Novel technique for the preparation of corneal grafts for descemet membrane endothelial keratoplasty*. Am J Ophthalmol, 2013. **156**(5): p. 851-9.
19. McKee, H.D., et al., *Donor preparation using pneumatic dissection in endothelial keratoplasty: DMEK or DSEK?* Cornea, 2012. **31**(7): p. 798-800.
20. Salvalaio, G., et al., *DMEK lenticule preparation from donor corneas using a novel 'SubHyS' technique followed by anterior corneal dissection*. Br J Ophthalmol, 2014. **98**(8): p. 1120-5.
21. Dapena, I., et al., *Standardized "no-touch" technique for descemet membrane endothelial keratoplasty*. Arch Ophthalmol, 2011. **129**(1): p. 88-94.
22. Veldman, P.B., et al., *The S-stamp in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Safely Eliminates Upside-down Graft Implantation*. Ophthalmology, 2016. **123**(1): p. 161-4.
23. Kruse, F.E., et al., *A stepwise approach to donor preparation and insertion increases safety and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty*. Cornea, 2011. **30**(5): p. 580-7.
24. Steven, P., et al., *Optimizing descemet membrane endothelial keratoplasty using*

- intraoperative optical coherence tomography*. JAMA Ophthalmol, 2013. **131**(9): p. 1135-42.
25. Khor, W.B., et al., *Descemet stripping automated endothelial keratoplasty in complex eyes: results with a donor insertion device*. Cornea, 2013. **32**(8): p. 1063-8.
  26. Pineros, O., et al., *Long-term results after penetrating keratoplasty for Fuchs' endothelial dystrophy*. Arch Ophthalmol, 1996. **114**(1): p. 15-8.
  27. Heinzlmann, S., et al., *Outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty, Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty from a single centre study*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016. **254**(3): p. 515-22.
  28. Anshu, A., et al., *Endothelial keratoplasty: a revolution in evolution*. Surv Ophthalmol, 2012. **57**(3): p. 236-52.
  29. Bahar, I., et al., *Comparison of posterior lamellar keratoplasty techniques to penetrating keratoplasty*. Ophthalmology, 2008. **115**(9): p. 1525-33.
  30. Koenig, S.B., et al., *Visual acuity, refractive error, and endothelial cell density six months after Descemet stripping and automated endothelial keratoplasty (DSAEK)*. Cornea, 2007. **26**(6): p. 670-4.
  31. Dapena, I., L. Ham, and G.R. Melles, *Endothelial keratoplasty: DSEK/DSAEK or DMEK – the thinner the better?* Curr Opin Ophthalmol, 2009. **20**(4): p. 299-307.
  32. Hamzaoglu, E.C., et al., *The First 100 Eyes of Standardized Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty versus Standardized Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*. Ophthalmology, 2015. **122**(11): p. 2193-9.
  33. Tourtas, T., et al., *Descemet membrane endothelial keratoplasty versus descemet stripping automated endothelial keratoplasty*. Am J Ophthalmol, 2012. **153**(6): p. 1082-90.e2.
  34. Ang, M., et al., *Descemet membrane endothelial keratoplasty*. Br J Ophthalmol, 2016. **100**(1): p. 15-21.
  35. Price, M.O., et al., *Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival*. Ophthalmology, 2009. **116**(12): p. 2361-8.
  36. Monnereau, C., et al., *Multicenter study of descemet membrane endothelial keratoplasty: first case series of 18 surgeons*. JAMA Ophthalmol, 2014. **132**(10): p. 1192-8.
  37. Dirisamer, M., et al., *Efficacy of descemet membrane endothelial keratoplasty: clinical outcome of 200 consecutive cases after a learning curve of 25 cases*. Arch Ophthalmol, 2011. **129**(11): p. 1435-43.
  38. Ham, L., et al., *Refractive change and stability after Descemet membrane endothelial keratoplasty. Effect of corneal dehydration-induced hyperopic shift on intraocular lens power calculation*. J Cataract Refract Surg, 2011. **37**(8): p. 1455-64.
  39. Neff, K.D., J.M. Biber, and E.J. Holland, *Comparison of central corneal graft thickness to visual acuity outcomes in endothelial keratoplasty*. Cornea, 2011. **30**(4): p. 388-91.
  40. Heinzlmann, S., et al., *Correlation between visual acuity and interface reflectivity measured by pentacam following DSAEK*. Acta Ophthalmol, 2014. **92**(1): p. e1-4.
  41. Lee, W.B., et al., *Descemet's stripping endothelial keratoplasty: safety and outcomes: a report by the American Academy of Ophthalmology*. Ophthalmology, 2009. **116**(9): p. 1818-30.
  42. Terry, M.A. and P.J. Ousley, *Deep lamellar endothelial keratoplasty visual acuity, astigmatism, and endothelial survival in a large prospective series*. Ophthalmology, 2005. **112**(9): p. 1541-8.
  43. Shinton, A.J., et al., *Impact of graft thickness on visual acuity after Descemet's stripping endothelial keratoplasty*. Br J Ophthalmol, 2012. **96**(2): p. 246-9.

44. Terry, M.A., et al., *Endothelial keratoplasty: the influence of insertion techniques and incision size on donor endothelial survival*. Cornea, 2009. **28**(1): p. 24-31.
45. Busin, M., et al., *Ultrathin descemet's stripping automated endothelial keratoplasty with the microkeratome double-pass technique: two-year outcomes*. Ophthalmology, 2013. **120**(6): p. 1186-94.
46. Price, M.O., et al., *Effect of incision width on graft survival and endothelial cell loss after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty*. Cornea, 2010. **29**(5): p. 523-7.
47. Foster, J.B., et al., *Small-incision Descemet stripping automated endothelial keratoplasty: a comparison of small-incision tissue injector and forceps techniques*. Cornea, 2012. **31**(1): p. 42-7.
48. Baydoun, L., et al., *Endothelial Survival After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Effect of Surgical Indication and Graft Adherence Status*. JAMA Ophthalmol, 2015. **133**(11): p. 1277-85.
49. Rodriguez-Calvo-de-Mora, M., et al., *Clinical outcome of 500 consecutive cases undergoing Descemet's membrane endothelial keratoplasty*. Ophthalmology, 2015. **122**(3): p. 464-70.
50. Feng, M.T., et al., *Air reinjection and endothelial cell density in Descemet membrane endothelial keratoplasty: five-year follow-up*. J Cataract Refract Surg, 2014. **40**(7): p. 1116-21.
51. Gross, N.J., et al., *[Perforating keratoplasty versus Descemet stripping automated endothelial keratoplasty in the partner eye: Functional results and patient satisfaction]*. Ophthalmologie, 2015. **112**(10): p. 848-53.
52. Hjortdal, J. and N. Ehlers, *Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty for Fuchs' endothelial dystrophy*. Acta Ophthalmol, 2009. **87**(3): p. 310-4.
53. Rudolph, M., et al., *Corneal higher-order aberrations after Descemet's membrane endothelial keratoplasty*. Ophthalmology, 2012. **119**(3): p. 528-35.
54. Guerra, F.P., et al., *Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss*. Ophthalmology, 2011. **118**(12): p. 2368-73.
55. Maier, A.K., et al., *Fellow Eye Comparison of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty*. Cornea, 2013. **32**(10): p. 1344-8.
56. Dickman, M.M., et al., *Effects of graft thickness and asymmetry on visual gain and aberrations after descemet stripping automated endothelial keratoplasty*. JAMA Ophthalmol, 2013. **131**(6): p. 737-44.
57. Droutsas, K., et al., *[Visual acuity following Descemet-membrane endothelial keratoplasty (DMEK): first 100 cases operated on for Fuchs endothelial dystrophy]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2010. **227**(6): p. 467-77.
58. Maier, A.K., et al., *Retrospective contralateral study comparing Descemet membrane endothelial keratoplasty with Descemet stripping automated endothelial keratoplasty*. Eye (Lond), 2015. **29**(3): p. 327-32.
59. Price, M.O. and F.W. Price, Jr., *Descemet's stripping with endothelial keratoplasty: comparative outcomes with microkeratome-dissected and manually dissected donor tissue*. Ophthalmology, 2006. **113**(11): p. 1936-42.
60. Maier, A.K., et al., *[Influence of donor lamella thickness on visual acuity after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK)]*. Ophthalmologie, 2014. **111**(2): p. 128-34.
61. Pogorelov, P., et al., *Changes in donor corneal lenticule thickness after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) with organ-cultured corneas*. Br J Ophthalmol, 2009. **93**(6): p. 825-9.
62. Acar, B.T., M.O. Akdemir, and S. Acar, *Visual acuity and endothelial cell density with*

- respect to the graft thickness in Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty: one year results. *Int J Ophthalmol*, 2014. **7**(6): p. 974-9.
63. Terry, M.A., et al., *Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty: the tenuous relationship between donor thickness and postoperative vision*. *Ophthalmology*, 2012. **119**(10): p. 1988-96.
  64. Ahmed, K.A., et al., *Host and graft thickness after Descemet stripping endothelial keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy*. *Am J Ophthalmol*, 2010. **150**(4): p. 490-497.e2.
  65. Daoud, Y.J., et al., *Effect of cornea donor graft thickness on the outcome of Descemet stripping automated endothelial keratoplasty surgery*. *Am J Ophthalmol*, 2013. **156**(5): p. 860-866.e1.
  66. Nieuwendaal, C.P., et al., *Thickness measurements of donor posterior disks after descemet stripping endothelial keratoplasty with anterior segment optical coherence tomography*. *Cornea*, 2009. **28**(3): p. 298-303.
  67. Woodward, M.A., et al., *Relationship of visual acuity and lamellar thickness in descemet stripping automated endothelial keratoplasty*. *Cornea*, 2013. **32**(5): p. e69-73.
  68. Terry, M.A., et al., *Precut tissue for Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty: vision, astigmatism, and endothelial survival*. *Ophthalmology*, 2009. **116**(2): p. 248-56.
  69. Kruse, F.E., U.S. Schrehardt, and T. Tourtas, *Optimizing outcomes with Descemet's membrane endothelial keratoplasty*. *Curr Opin Ophthalmol*, 2014. **25**(4): p. 325-34.
  70. Liarakos, V.S., et al., *Intraocular graft unfolding techniques in descemet membrane endothelial keratoplasty*. *JAMA Ophthalmol*, 2013. **131**(1): p. 29-35.
  71. Sales, C.S., et al., *Relationship Between Tissue Unscrolling Time and Endothelial Cell Loss*. *Cornea*, 2016. **35**(4): p. 471-6.
  72. Maier, A.K., et al., *Influence of the difficulty of graft unfolding and attachment on the outcome in Descemet membrane endothelial keratoplasty*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015. **253**(6): p. 895-900.
  73. Heinzlmann, S., et al., *Influence of donor characteristics on descemet membrane endothelial keratoplasty*. *Cornea*, 2014. **33**(6): p. 644-8.
  74. Murphy, C., J. Alvarado, and R. Juster, *Prenatal and postnatal growth of the human Descemet's membrane*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1984. **25**(12): p. 1402-15.
  75. Kabosova, A., et al., *Compositional differences between infant and adult human corneal basement membranes*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007. **48**(11): p. 4989-99.
  76. Muller, M. and T. Kohlen, *[Incisions for biaxial and coaxial microincision cataract surgery]*. *Ophthalmologie*, 2010. **107**(2): p. 108-15.
  77. Simsek, S., et al., *Effect of superior and temporal clear corneal incisions on astigmatism after sutureless phacoemulsification*. *J Cataract Refract Surg*, 1998. **24**(4): p. 515-8.
  78. Pakravan, M., et al., *Astigmatic Outcomes of Temporal versus Nasal Clear Corneal Phacoemulsification*. *J Ophthalmic Vis Res*, 2009. **4**(2): p. 79-83.
  79. Roman, S.J., et al., *Surgically induced astigmatism with superior and temporal incisions in cases of with-the-rule preoperative astigmatism*. *J Cataract Refract Surg*, 1998. **24**(12): p. 1636-41.
  80. Price, M.O. and F.W. Price, Jr., *Endothelial cell loss after descemet stripping with endothelial keratoplasty influencing factors and 2-year trend*. *Ophthalmology*, 2008. **115**(5): p. 857-65.
  81. Maier, A.K., et al., *Superior versus temporal approach in descemet membrane endothelial keratoplasty*. *Am J Ophthalmol*, 2015. **159**(1): p. 111-7.e1.
  82. Rainer, G., et al., *Corneal shape changes after temporal and superolateral 3.0 mm clear corneal incisions*. *J Cataract Refract Surg*, 1999. **25**(8): p. 1121-6.

83. Hashemi, H., et al., *The location of incision in cataract surgery and its impact on induced astigmatism*. Curr Opin Ophthalmol, 2016. **27**(1): p. 58-64.
84. Masket, S., L. Wang, and S. Belani, *Induced astigmatism with 2.2- and 3.0-mm coaxial phacoemulsification incisions*. J Refract Surg, 2009. **25**(1): p. 21-4.
85. Chaurasia, S., et al., *Descemet's membrane endothelial keratoplasty: clinical results of single versus triple procedures (combined with cataract surgery)*. Ophthalmology, 2014. **121**(2): p. 454-8.
86. Laaser, K., et al., *Descemet membrane endothelial keratoplasty combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation: advanced triple procedure*. Am J Ophthalmol, 2012. **154**(1): p. 47-55.e2.
87. Brockmann, T., et al., *Clinicopathology of graft detachment after Descemet's membrane endothelial keratoplasty*. Acta Ophthalmol, 2014. **92**(7): p. e556-61.
88. Tourtas, T., et al., *Graft adhesion in descemet membrane endothelial keratoplasty dependent on size of removal of host's descemet membrane*. JAMA Ophthalmol, 2014. **132**(2): p. 155-61.
89. Laaser, K., et al., *Donor tissue culture conditions and outcome after descemet membrane endothelial keratoplasty*. Am J Ophthalmol, 2011. **151**(6): p. 1007-1018.e2.
90. Guell, J.L., et al., *Comparison of Sulfur Hexafluoride 20 % versus Air Tamponade in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*. Ophthalmology, 2015. **122**(9): p. 1757-64.
91. Rodriguez-Calvo de Mora, M., et al., *Association Between Graft Storage Time and Donor Age With Endothelial Cell Density and Graft Adherence After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*. JAMA Ophthalmol, 2016. **134**(1): p. 91-4.
92. Mondloch, M.C., et al., *Histologic evidence of retained fetal layer of the descemet membrane after presumed total removal for endothelial keratoplasty: a possible cause for graft failure*. Cornea, 2007. **26**(10): p. 1263-6.
93. Zhang, Q., et al., *Clinicopathologic findings in failed descemet stripping automated endothelial keratoplasty*. Arch Ophthalmol, 2010. **128**(8): p. 973-80.
94. Schlotzer-Schrehardt, U., et al., *Characterization of the cleavage plane in DESCemet's membrane endothelial keratoplasty*. Ophthalmology, 2011. **118**(10): p. 1950-7.

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich ganz besonders Frau Prof. Dr. Antonia Jousen für das mir entgegengebrachte Vertrauen und für ihre unermüdliche Motivation und uneingeschränkte Unterstützung danken, ohne die diese Arbeit nicht möglich wäre.

Mein Dank gilt allen Mitarbeitern und Co-Autoren, die an den der Habilitation zugrundeliegenden Publikationen beteiligt waren. Besonders erwähnen möchte ich allen voran Dr. Anna-Karina Maier-Wenzel, Priv.-Doz. Dr. Johannes Gonnermann, Dr. Matthias Klamann, Dr. Tobias Brockmann, Dr. Enken Gundlach, die durch ihre freundschaftliche und konstruktive Zusammenarbeit wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Nicht zuletzt gilt mein Dank auch allen Mitarbeitern der Augenklinik am Campus Virchow Klinikum für die enge und freundliche Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. Dr. Peter Rieck und Herrn Prof. Dr. Karl-Heinrich Velhagen danke ich für ihre Förderung meines klinischen und chirurgischen Werdeganges.

Ein Dankeschön gilt ferner Prof. Dr. Uwe Pleyer, der mich früh an das wissenschaftliche Arbeiten herangeführt hat und mir stets ein kompetenter Ansprechpartner war.

Weiterhin danke ich Priv.-Doz. Dr. Eckart Bertelmann für die langjährige erfolgreiche wissenschaftliche und klinische Zusammenarbeit.

Den Mitarbeitern der Universitätsgewebebank Charité danke ich ganz herzlich für die erfolgreiche Kooperation. Besonders hervorheben möchte ich Dr. Jan Schroeter, der mir stets mit gutem Rat zur Seite stand.

Weiterhin möchte ich mich vom tiefsten Herzen bei meinen Eltern, Hasan und Ayse Torun und meinen beiden Brüdern für Ihre Motivation und Unterstützung bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Frau Sirin und meinen beiden Söhnen Noyan und Kiyam für die uneingeschränkte Unterstützung, die aufgebrachte Geduld und die Liebe, die ich durch sie erfahre.

# Eidesstattliche Erklärung

## Erklärung

§ 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, den 20.04.2016

.....

Dr. med. Necip Torun