

Aus dem Zentrum für Augenheilkunde
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Augenheilkunde
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med C. Cursiefen

**Mögliche Ursachen von Transplantatablösungen
nach Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty
bei Patienten mit Rebubbling an der Augenklinik der
Uniklinik Köln**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Katharina Kolb
aus Wuppertal

promoviert am 06. September 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachterin oder Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. C. Cursiefen
2. Gutachterin oder Gutachter: Privatdozentin Dr. med. T. Schick

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Betreuung meiner Doktorarbeit erfolgte durch PD Dr. med. Sebastian Siebelmann.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten der REDCap-Datenbank wurden unter Betreuung von Dr. med. Silvia Schrittenlocher in der Augenklinik der Uniklinik Köln fortlaufend von wissenschaftlichen Mitarbeiter*innen und Doktorand*innen einschließlich meiner Person gesammelt.

Die meinen Vermessungen zugrundeliegenden OCT-Aufnahmen entstammen den für jeden Patienten routinemäßig prä- und postoperativ angefertigten Datensätzen durch die Mitarbeiter*innen des Fotolabors der Augenklinik der Uniklinik Köln.

Die in dieser Arbeit angegebenen Vermessungen der OCT-Bilder sind nach entsprechender Anleitung durch PD Dr. med. Sebastian Siebelmann von mir selbst ausgeführt worden.

Die Patienteninformationen über Vorerkrankungen und Operationen am anderen Auge wurden von mir selbst aus Arztbriefen oder Aufnahmeanamnesen ermittelt.

Die statistische Auswertung und Interpretation der Messergebnisse, sowie die Erstellung der Bilder, Tabellen und Diagramme in dieser Arbeit erfolgten durch meine Person.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 24.02.2022

Unterschrift:

Kolb

Danksagung:

An dieser Stelle möchte ich allen Beteiligten von Herzen danken, die mich bei der Verwirklichung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. Cursiefen für die Betreuung und die Möglichkeit, meine Arbeit an der Augenklinik der Uniklinik Köln umzusetzen.

Außerdem möchte ich mich bei PD Dr. Siebelmann für seine gute Betreuung, seine Anregungen und seinen Rat bedanken.

Weiterhin möchte ich Dr. Schrittenlocher danken, die mir während der kompletten Zeit meiner Doktorarbeit mit Rat und Tat zur Seite stand und jederzeit sehr engagiert für mich ansprechbar war.

Selbstverständlich möchte ich meinen Eltern danken, die mir ein sorgloses Studium ermöglicht haben und mich bis zur endgültigen Fertigstellung durch stetigen Zuspruch motiviert haben.

Danke Papa für deine hilfreichen Korrekturen, dein Interesse und deine Ratschläge.

Danke Mama für deinen immerwährenden und selbstlosen Einsatz für deine Kinder.

Ich danke außerdem dir Thomas für deine akribischen und sehr hilfreichen Korrekturen zu jeder (Tages- und) Nachtzeit.

Abschließend möchte ich dir Marie für deine Korrekturen und deine Unterstützung danken und dafür, dass du dich mit mir über jeden noch so kleinen Fortschritt freuen konntest.

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 8

1 ZUSAMMENFASSUNG 10

2 EINLEITUNG..... 12

2.1 Vorderer Augenabschnitt..... 12

2.2 Kornea..... 13

2.2.1 Anatomie und Funktion 13

2.2.2 Pathologien 15

2.2.2.1 Hornhautdystrophien 16

2.2.2.1.1 Fuchs-Endotheldystrophie (FED/FECD) 17

2.2.2.1.2 Hintere polymorphe Hornhautdystrophie (PPCD) 18

2.2.2.1.3 Angeborene erbliche Endotheldystrophie (CHED) 18

2.2.2.1.4 X-chromosomale endotheliale Hornhautdystrophie (XECD) 19

2.2.2.2 Pseudophake bullöse Keratopathie 19

2.3 Hornhauttransplantation 19

2.3.1 Hornhautspende 19

2.3.2 Arten der Hornhauttransplantation 20

2.3.3 DMEK 21

2.3.3.1 Indikationen 21

2.3.3.2 Vorbereitung, Operation, Nachsorge 22

2.3.3.3 Mögliche postoperative Komplikationen 22

2.4 Rebutbling 24

2.5 Zielsetzung der Arbeit 24

3 MATERIAL UND METHODEN..... 26

3.1 Patientenauswahl 26

3.2 Methoden 26

3.2.1 REDCap Datenbank 26

3.2.2	OCT-Vermessung	27
3.2.3	Datenrecherche in Orbis und Medistar	30
3.2.4	Statistische Auswertung.....	30
4	ERGEBNISSE	31
4.1	Charakteristika des Patientenkollektivs und der DMEK-OP	31
4.2	Rebubbling	33
4.3	Zeit zwischen DMEK und Rebubbling	34
4.4	DMEK und Rebubbling am zweiten Auge	35
4.5	Transplantatablösungen	36
4.6	Postoperatives Ergebnis	40
5	DISKUSSION	42
5.1	Patientenpopulation.....	42
5.2	Rebubbling	42
5.3	Zeit zwischen DMEK und Rebubbling	43
5.4	DMEK und Rebubbling am zweiten Auge	44
5.5	Transplantatablösungen	46
5.6	Postoperatives Ergebnis	48
6	LITERATURVERZEICHNIS	50
7	ANHANG.....	54
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	54
7.2	Tabellenverzeichnis.....	54
8	VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN.....	55

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BSCVA	best spectacle corrected visual acuity = beste korrigierte Sehschärfe
CCT	central corneal thickness = zentrale Hornhautdicke
CHED	congenital hereditary endothelial dystrophy
CMÖ	Zystoides Makulaödem
DMEK	descemet membrane endothelial keratoplasty
DSAEK	descemet stripping automated endothelial keratoplasty
DSEK	descemet stripping endothelial keratoplasty
ECD	endothelial cell density = Endothelzelldichte
et al.	et alii = und andere
FECD/FED	Fuchs endothelial corneal dystrophy = Fuchs-Endotheldystrophie
HKL	Hinterkammerlinse
IC3D	International Committee for Classification of Corneal Dystrophies
inkl.	inklusive
IOL	Intraokularlinse
IOP	intra-ocular pressure = Augeninnendruck
K ⁺	Kalium
KHK	Koronare Herzkrankheit
LogMAR	logarithm of minimal angle of resolution
Mg ²⁺	Magnesium
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
Na ⁺	Natrium
OCT	optical coherence tomography = Optische Kohärenztomografie
OP	Operation
pKPL	perforierende Keratoplastik
p. o.	peroral/per os
PPCD	posterior polymorphous corneal dystrophy = Schlichting-Dystrophie
REDCap	Research Electronic Data Capture
SD-OCT	spectral domain-optical coherence tomography
SF ₆ -Gas	Schwefelhexafluorid-Gas
TD-OCT	time domain-optical coherence tomography
TGFBI-Dystrophie	transforming-growth-factor-β-induzierte Dystrophie
TIA	Transitorische ischämische Attacke

UKK	Universitätsklinik Köln
VKL	Vorderkammerlinse
XECD	X-linked endothelial corneal dystrophy
YAG	Yttrium-Aluminium-Granat
Z. n.	Zustand nach
µm	Mikrometer

1 ZUSAMMENFASSUNG

Die DMEK ist im letzten Jahrzehnt zu einer zunehmend etablierten Methode der Hornhauttransplantation geworden, sie gilt in den ausführenden Zentren als Goldstandard für endotheliale Erkrankungen der Hornhaut. Über diese noch relativ neue Operationsmethode wurde in den letzten Jahren viel geforscht und die Überlegenheit der DMEK gegenüber anderen Arten der Hornhauttransplantationen in vielen Studien dargelegt. Auch über Komplikationen ist einiges bekannt. Die Transplantatablösung als häufigste postoperative Komplikation sowie das Rebubbling als ihre chirurgische Therapie sind ebenfalls Teil vieler Forschungsprojekte und Publikationen. Allerdings fehlen bisher standardisierte Kriterien, nach denen bei einer Transplantatablösung vorgegangen und die Indikation zum Rebubbling gestellt werden soll.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die an der Uniklinik Köln durchgeführten Rebubblings genauer zu analysieren, mögliche Risikofaktoren für eine Transplantatablösung festzustellen und typische Merkmale von Patienten, bei denen ein Rebubbling notwendig wurde, aufzuzeigen. Hierfür wurden 499 Fälle nach DMEK und anschließendem Rebubbling untersucht. Die Untersuchung erfolgte durch das Zusammentragen von Daten zu Augen und Patienten, die Vermessung von Transplantatablösungen auf postoperativen Bildern und durch eine abschließende statistische Auswertung.

Die Ergebnisse lassen mehrere Aussagen bezüglich der zwei OP-Tamponaden SF₆-Gas und Luft zu: So bleibt bei SF₆-Gas trotz einem geringeren allgemeinen Risiko für Transplantatablösungen und Rebubblings die durchschnittliche Anzahl der notwendig gewordenen Rebubblings unbeeinflusst.

Während in vorherigen Studien veröffentlicht wurde, dass in der Grundgesamtheit von Patienten mit DMEK bei SF₆-Gas seltener zentrale und komplette Dehiszenzen auftreten und Dehiszenzen im Schnitt kleiner in ihrem Durchmesser und ihrer Tiefe sind, scheinen die Ergebnisse dieser Studie das komplette Gegenteil zu zeigen. Der Grund für diese bedeutsame Diskrepanz liegt in der Zusammensetzung der Kohorte, die in der hier vorliegenden Studie nur aus Patienten mit Rebubbling besteht. Kommt es also zu dem seltenen Fall, dass bei einer DMEK mit SF₆-Gas als Tamponade ein Rebubbling notwendig wird, so sind bei jenen Patienten häufiger zentrale oder komplette sowie in ihrem Ausmaß größere Dehiszenzen zu finden.

Bezogen auf die zeitliche Komponente liegt bei SF₆-Gas zwischen DMEK und Rebubbling ein größerer Zeitraum, die Diagnose und somit auch die Indikation für ein Rebubbling wird also später gestellt. Das liegt vermutlich daran, dass SF₆-Gas langsamer resorbiert wird, hat jedoch möglicherweise sekundär auch zur Folge, dass es bei SF₆-Gas wie oben beschrieben zu größeren und zentralen Dehiszenzen kommt.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der Auswertungen ist die deutlich erhöhte Rebubbleingrate nach DMEK bei Patienten auf dem zweiten Auge, wenn am ersten Auge schon ein Rebubbleing notwendig war. Somit sind individuelle patientenspezifische Risikofaktoren sehr wahrscheinlich.

Zudem zeigen sich vor den ersten Rebubbleings im Vergleich zu weiteren Rebubbleings in ihrer Ausdehnung kleinere Dehiszenzen. Das könnte dafür sprechen, dass größere Dehiszenzen mehr Rebubbleings bis zur ausreichenden Anlagerung des Transplantats erforderlich machen.

Nicht alle zu Beginn formulierten Fragen konnten in der zugrundeliegenden Kohorte vollumfänglich und zufriedenstellend beantwortet werden.

So könnte durch eine Untersuchung der Anzahl der notwendigen Rebubbleings in Abhängigkeit von der Größe der primären Dehiszenzen die oben formulierte Vermutung eines Zusammenhangs zwischen Größe der Dehiszenz und Rebubbleinganzahl bestätigt werden.

Außerdem bleibt weiterhin die Frage offen, welche individuellen und patientenspezifischen Mechanismen bzw. Risikofaktoren für Transplantatablösungen die Ursache für das erhöhte Risiko für ein Rebubbleing auch am zweiten Auge sind. Diese Frage könnte Grundlage weiterer Untersuchungen sein. Hierfür wäre ein Vergleich von Patienten mit und ohne Rebubbleing sowie eine Anpassung des Studiendesigns notwendig, um eine gezieltere Anamnese bezüglich Vorerkrankungen und Voroperationen erheben zu können. Erst damit wäre eine Aussage bezüglich gehäuft auftretender Erkrankungen oder typischer Merkmale in der Gruppe der Patienten mit Rebubbleing möglich.

2 EINLEITUNG

2.1 Vorderer Augenabschnitt

Als vorderste Schicht des Auges liegt die Kornea (Hornhaut) bedeckt durch den Tränenfilm zentral eingebettet in der Sklera (Lederhaut). Die Kornea begrenzt posterior die vordere Augenkammer. Dahinter liegt die Iris (Regenbogenhaut), welche die Pupille bildet und die vordere von der hinteren Augenkammer trennt. Vor dem Glaskörper liegt außerdem die Linse, die über Zonulafasern mit dem Ziliarmuskel verbunden ist. Am Limbus corneae, dem Übergang zwischen Kornea und Sklera, liegt von außen die Konjunktiva (Bindehaut) auf, die den Augapfel mit den Augenlidern verbindet (siehe **Abbildung 1**) ¹.

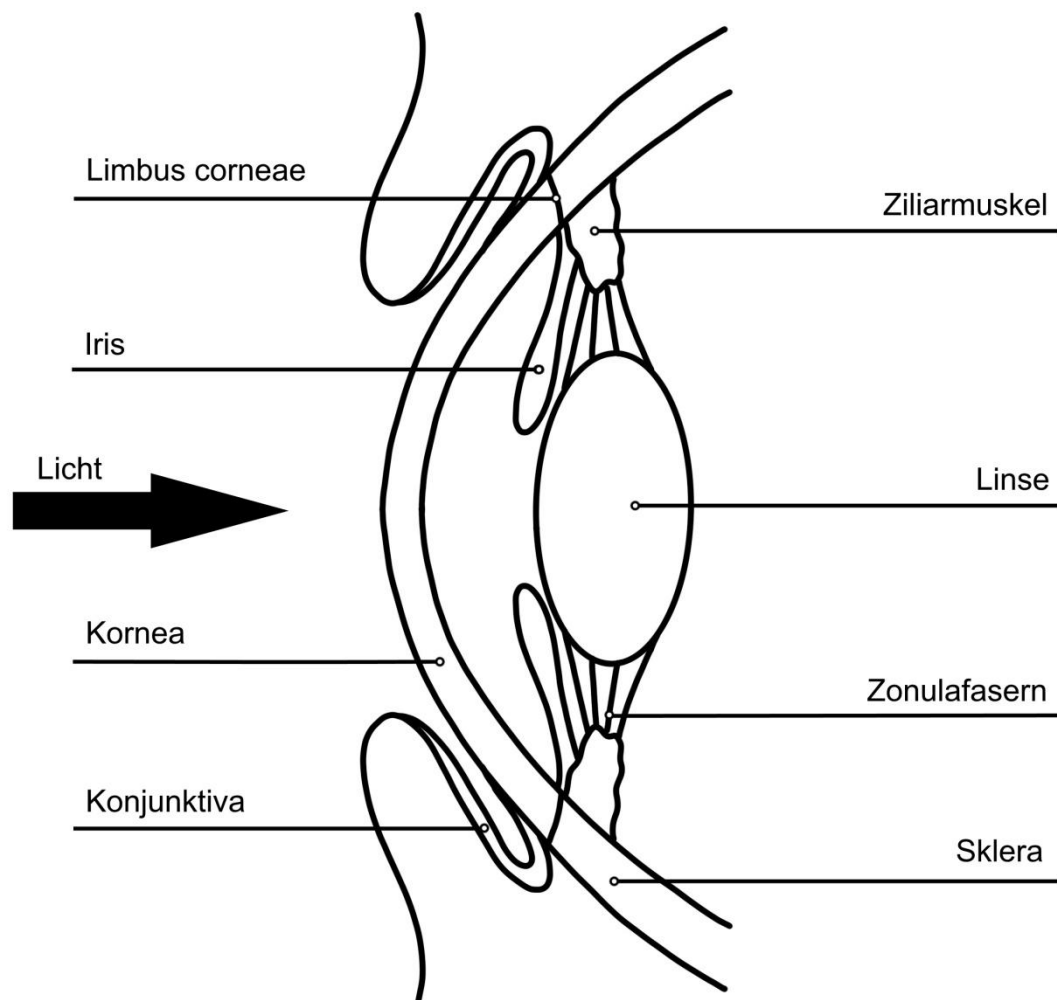


Abbildung 1: Vorderer Augenabschnitt

2.2 Kornea

2.2.1 Anatomie und Funktion

Die Kornea hat als vorderste Schicht des Auges in der Frontalebene einen durchschnittlichen horizontalen Durchmesser von 11,5 mm, einen vertikalen Durchmesser von 10,5 mm und eine durchschnittliche Dicke von etwa 0,5 mm, welche in der Peripherie abnimmt ^{2,3}. Funktionell übernimmt sie drei Viertel der totalen Refraktion des Auges, die restliche Brechung wird durch die Linse übernommen ².

Die Kornea besteht aus den Schichten Epithel, Bowman-Lamelle, Stroma, Descemet-Membran und Endothel (siehe **Abbildung 2**). Diese fünf Schichten unterscheiden sich in Aufbau, Dicke und Funktion. Die gesamte Hornhaut liegt eingebettet in die sie zirkulär umgebende Sklera. Im Limbus corneae liegen die Stammzellen der Hornhaut, aus denen durch Zellteilung und Zellverschiebung Epitheldefekte verschlossen werden können ².

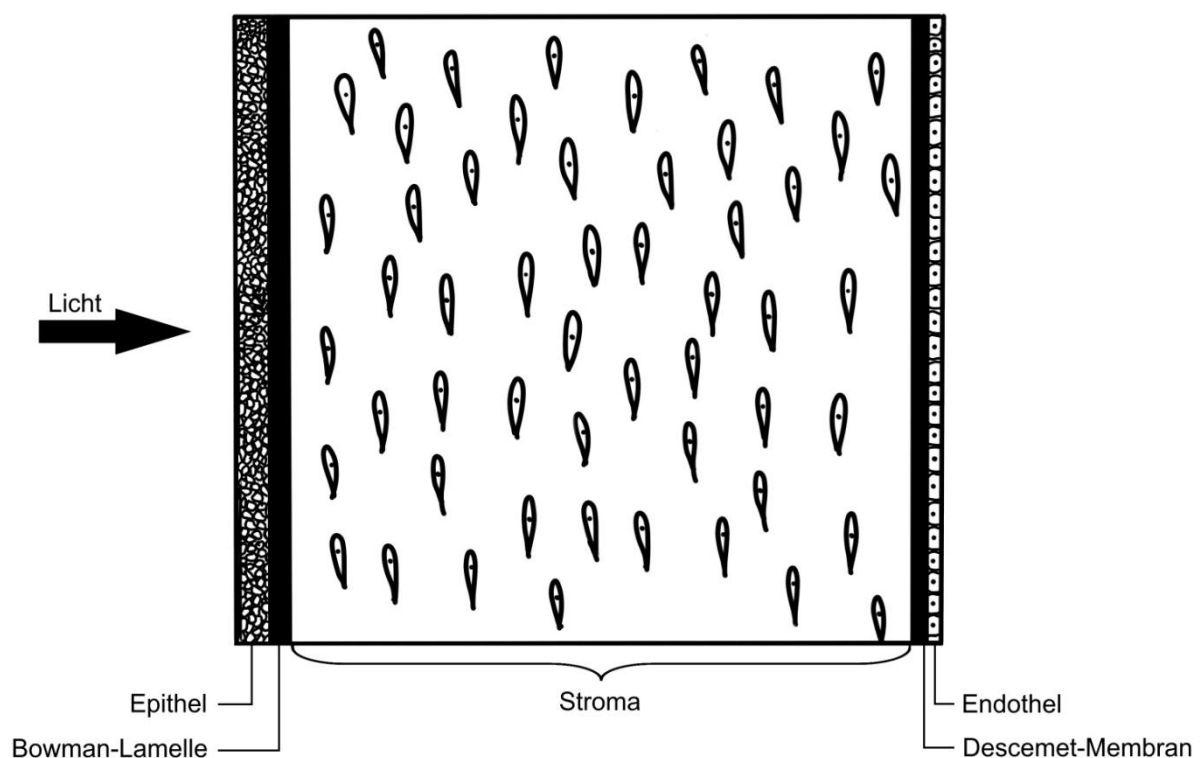


Abbildung 2: Schichten der Kornea

Die gesamte Hornhaut besteht nur aus wenigen Zellen und enthält keine Blutgefäße. Sie wird durch die Tränenflüssigkeit, das Kammerwasser und die peripheren Gefäße des Limbus, das sogenannte limbale Randschlingennetz, mit Nährstoffen versorgt ³.

Sensibel innerviert wird die Kornea durch den Nervus nasociliaris, einen Ast des Nervus ophthalmicus aus dem Nervus trigeminus. Dies macht die Hornhaut sehr empfindlich gegenüber Berührung oder Fremdkörpern ⁴.

Zur Inspektion der Kornea, Beurteilung ihrer Funktion und Diagnostik von Pathologien steht neben der konventionellen Betrachtung der Hornhaut durch die Spaltlampe die apparative optische Kohärenztomografie zur Verfügung (OCT, siehe 3.2.2 sowie **Abbildung 3**) ⁵.

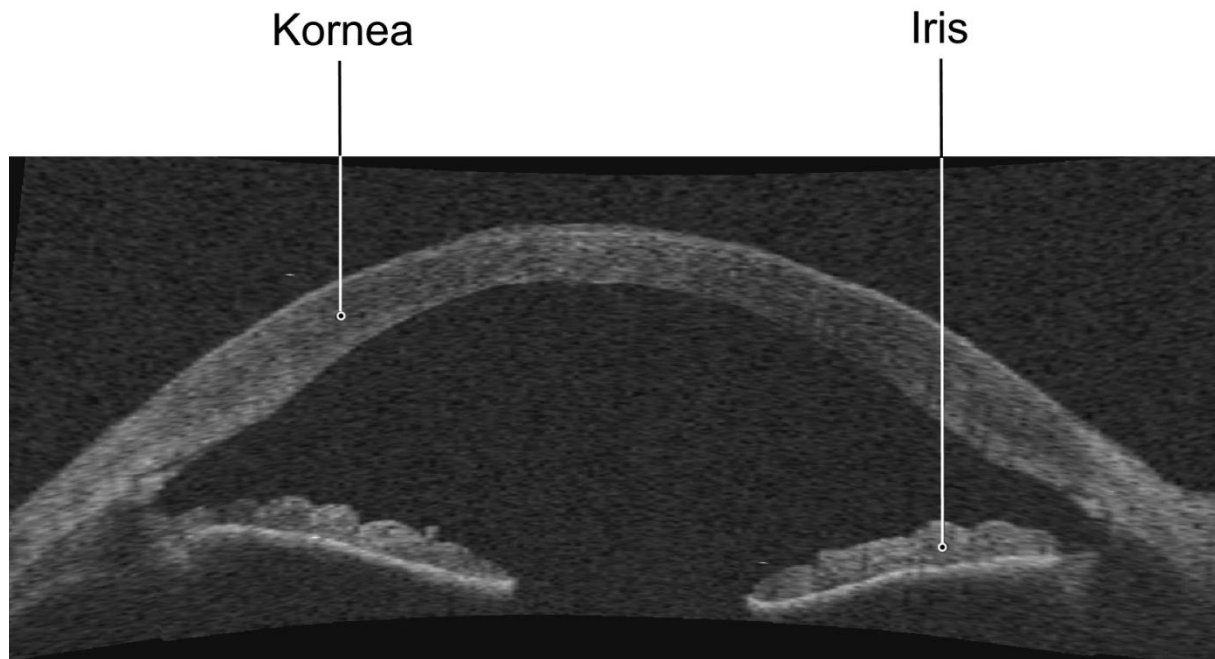


Abbildung 3: OCT-Bild der Hornhaut

erstellt mit dem Heidelberger Eye Explorer (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)

Das Epithel bildet die oberste Schicht der Hornhaut und besteht mit einer Dicke von durchschnittlich 50 µm aus vier bis sechs Zellschichten.

Die oberflächlichen Schichten sind mit einer Glykokalyx bedeckt, durch die die Kontaktfläche zwischen Epithel und der Muzinschicht des Tränenfilms maximiert wird. Tight junctions sorgen hier für Dichtigkeit gegenüber Wasser und für einen Schutz vor pathogenen Keimen. Die basalen Schichten des Epithels weisen Hemidesmosomen auf, die einen Kontakt zwischen Epithel und dem darunterliegenden Stroma ermöglichen ². Die Basalmembran ist als unterste Schicht des Epithels fest mit der darunterliegenden Bowman-Lamelle verankert. Die umgebenen Limbusstammzellen aus dem Limbus corneae sorgen bei Beschädigung des Epithels für eine schnelle Erneuerung des gesamten Zellverbands und somit für eine durchgehende Barriere ³.

Die Bowman-Lamelle oder auch Lamina limitans anterior ⁶ ist etwa 8–12 µm dick, wobei die Dicke im Alter abnimmt. Sie liegt posterior des Epithels, ist zellos und nicht regenerationsfähig, sodass sie bei einer Verletzung mit Narbenbildung abheilt. Die Membran

ist aus Kollagenfibrillen aufgebaut, welche dünner sind als die des Stromas, und stabilisiert so zusätzlich die Hornhaut ^{2,6}.

Das Stroma der Kornea macht mit einer Dicke von etwa 500 µm etwa 90 % der gesamten Hornhautdicke aus. Es setzt sich aus Kollagenfibrillen und zu einem kleinen Anteil aus Keratinozyten zusammen. Die Kollagenfibrillen bestehen aus Kollagen Typ I und Typ V und sind parallel in Lamellen angeordnet. Die Lamellen wiederum sind rechtwinklig zueinander angeordnet, wodurch die große Stabilität und Transparenz des Stromas entsteht ^{2,7}.

Die Descemet-Membran oder auch Lamina limitans posterior ist als Basalmembran des Hornhautendothels zwischen 3 µm im Kindes- und 10 µm im Erwachsenenalter dick. Sie besteht aus zwei Schichten: Die vordere Schicht enthält Kollagenlamellen Typ IV, für die Hornhaut spezifisches Kollagen Typ VIII und Proteoglykane. Sie hat eine klare Struktur und entsteht während der Fetalentwicklung aus dem Endothel. Die hintere, weniger geordnete Schicht wird im Laufe des Lebens vom Endothel sekretiert. Dadurch gewinnt sie stetig an Dicke ⁷. Die Descemet-Membran übernimmt die Funktion der Basalmembran für das dahinter gelegene Endothel und sorgt dadurch mit für die Dehydratation des Stromas ².

Das 5 µm dicke und einschichtige Endothel bildet die hinterste Schicht der Hornhaut. Die Endothelzellen sind flach, polygonal und haben einen durchschnittlichen Durchmesser von 20 µm. Während die Zelldichte nach der Geburt noch bei 3.000 bis 4.000 Zellen/mm² liegt, fällt sie im Lauf des Lebens ab und beträgt im hohen Alter ungefähr 2.500 Zellen/mm². Durch Ionenpumpen in der basalen Zellwand kommt es zu einem Flüssigkeitsstrom aus dem Stroma in die vordere Augenkammer. Der dafür notwendige Gradient wird durch Tight junctions, Na⁺/K⁺-ATPasen und Mg²⁺-ATPasen aufgebaut. Durch diese Dehydratation des Stromas wird bei ausreichender Endothelzellzahl die für das Sehen notwendige Transparenz der Hornhaut erzeugt ².

2.2.2 Pathologien

Die für diese Arbeit vorwiegend relevanten Pathologien der Kornea lassen sich grob in zwei Gruppen einteilen. Während bei den Hornhautdystrophien durch genetische Veränderungen Störungen in einer der Hornhautschichten vorliegen (siehe **2.2.2.1**), ist die pseudophake bullöse Keratopathie eine iatrogen erzeugte Dekompensation des Hornhautendothels (siehe **2.2.2.2**) ^{8,9}. Beide Hornhautpathologien sind die häufigsten Indikationen für eine Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK), die im folgenden Kapitel **2.3.3** genauer erläutert wird ¹⁰.

2.2.2.1 Hornhautdystrophien

Eine Hornhautdystrophie ist definiert als vererbte Funktionsstörung der Kornea, die sich auf Zellen, das Gewebe oder auf das gesamte Organ bezieht. Typischerweise treten Dystrophien bilateral symmetrisch auf, sind langsam fortschreitend und nicht durch Umwelteinflüsse oder systemische Erkrankungen erklärbar. Die verschiedenen Hornhautdystrophien werden in der IC3D-Klassifikation in vier Hauptgruppen abhängig von der betroffenen Schicht unterteilt. Die IC3D-Klassifikation (International Committee for Classification of Corneal Dystrophies) löste 2015 frühere Klassifikationen von Hornhautdystrophien ab, die Dystrophien ausschließlich nach der von ihnen betroffenen Schicht unterteilten. Die überarbeitete Version bezieht zusätzlich klinische, histopathologische und genetische Kriterien mit ein. Die epithelialen und subepithelialen Dystrophien, die epithelial-stromalen transforming-growth-factor- β -induzierten Dystrophien (TGFBI-Dystrophien), die stromalen Dystrophien und die endothelialen Dystrophien bilden das Grundgerüst der neuen Einteilung (siehe **Tabelle 1**). Die verschiedenen Dystrophien werden außerdem anhand ihres Evidenzlevels in vier Kategorien danach klassifiziert, wie fundiert das Wissen über Klinik, Pathomechanismus und Genetik ist:

- Kategorie 1 (C1): Hornhautdystrophie mit Identifikation von Gen und Mutation
- Kategorie 2 (C2): Hornhautdystrophie mit Identifikation von einem oder mehreren Chromosomenlokalisationen, zugehöriges Gen noch nicht identifiziert
- Kategorie 3 (C3): Hornhautdystrophie ohne bekannte chromosomale Region
- Kategorie 4 (C4): neu dokumentierte Hornhautdystrophie ohne überzeugende Evidenz

Mit zunehmendem Wissen über eine Dystrophie sollte diese von Kategorie 4 langfristig bis in Kategorie 1 aufsteigen. Dystrophien, die langfristig in Kategorie 4 bleiben, sind demzufolge nur wenig erforscht und eventuell dauerhaft keiner eigenen Klasse zuzuordnen⁸.

Im Folgenden wird lediglich auf die in dieser Arbeit relevante Gruppe der endothelialen Dystrophien eingegangen, zu der die Fuchs-Endotheldystrophie (FECD), die hintere polymorphe Hornhautdystrophie (PPCD), die angeborene erbliche Endotheldystrophie (CHED) und die X-gebundene Endothel-Hornhautdystrophie (XECD) gehören⁸.

**Tabelle 1: IC3D Klassifikation der Hornhautdystrophien - Edition 2 (2015)
(in Anlehnung an Weiss et al., 2015)**

	Evidenzlevel
Epitheliale und subepitheliale Dystrophien	
1. Epithelial basement membrane dystrophy (EBMD)	C1
2. Epithelial recurrent erosion dystrophies (EREDs): Franceschetti corneal dystrophy (FRCD) Dystrophia Smolandiensis (DS) Dystrophia Helsinglandica (DH)	C3 C3 C3
3. Subepithelial mucinous corneal dystrophy (SMCD)	C4
4. Meesmann corneal dystrophy (MECD)	C1
5. Lisch epithelial corneal dystrophy (LECD)	C2
6. Gelatinous drop-like corneal dystrophy (GDLD)	C1
Epithelial-stromale TGFBI-Dystrophien	
1. Reis-Bücklers corneal dystrophy (RBCD)	C1
2. Thiel-Behnke corneal dystrophy (TBCD)	C1
3. Lattice corneal dystrophy - type 1 (LCD1) - variants III, IIIA, I/IIIA, IV	C1 C1
4. Granular corneal dystrophy type 1 (GCD1)	C1
5. Granular corneal dystrophy type 2 (GCD2)	C1
Stromale Dystrophien	
1. Macular corneal dystrophy (MCD)	C1
2. Schnyder corneal dystrophy (SCD)	C1
3. Congenital stromal corneal dystrophy (CSCD)	C1
4. Fleck corneal dystrophy (FCD)	C1
5. Posterior amorphous corneal dystrophy (PACD)	C1
6. Central cloudy dystrophy of François (CCDF)	C4
7. Pre-Descemet corneal dystrophy (PDCD)	C1, C4
Endothel-Dystrophien	
1. Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD)	C1, C2, C3
2. Posterior polymorphous corneal dystrophy (PPCD)	C1, C2
3. Congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED)	C1
4. X-linked endothelial corneal dystrophy (XECD)	C2
Entfernte Dystrophien	
1. Grayson-Wilbrandt corneal dystrophy (GWCD)	C4

2.2.2.1.1 Fuchs-Endotheldystrophie (FED/FECD)

Die Fuchs-Endotheldystrophie ist eine hereditäre Erkrankung der Hornhaut, bei der die Endothelzellen der Hornhaut degenerieren und ihre Funktion als hinterste Hornhautschicht verlieren. Die FED lässt sich in vier Stadien einteilen: In Stadium 1 kommt es von zentral nach peripher zu Ablagerungen zwischen Endothel und der Descemet-Membran, man spricht von einer sogenannten Cornea guttata. Nimmt die Zahl der Guttæ (Ablagerungen) zu, kommt es im Verlauf in Stadium 2 zu einer Endothel-Dekompensation. Wasser aus dem Stroma kann nicht mehr in die Vorderkammer abtransportiert werden, es entsteht ein Stromaödem. In Stadium 3 verdickt sich die Descemet-Membran und durch das Stromaödem kommt es zu einer ödematösen Blasenbildung (Bullæ) intra- und interepithelial.

Man spricht von einer bullösen Keratopathie. In Stadium 4 kommt es schließlich zu einer subepithelialen Fibrose, Narbenbildung und peripherer oberflächlicher Gefäßneubildung⁸.

Klinisch berichten Patienten bei der FED über Visusverlust, verschwommene Sehschärfe am Morgen, Schmerzen, Photophobie und gesteigerten Tränenfluss.

Die FED wird in Early-Onset und Late-Onset FED unterschieden. Die deutlich seltenere Early-Onset FED beginnt in den ersten Lebensjahrzehnten und geht auf einen einzigen Genlocus für Kollagen Typ VIII zurück (FECD 1). Die häufigere Late-Onset FED setzt frühestens in der vierten Lebensdekade ein und ist genetisch deutlich komplexer, für sie konnten sieben verschiedene Genloki identifiziert werden (FECD 2-8). Beide Formen treten 2,5- bis 3-mal häufiger bei Frauen als bei Männern auf^{8,11}. Die FED ist eine der häufigsten Indikationen für eine DMEK (siehe **2.3.3**)¹⁰.

2.2.2.1.2 Hintere polymorphe Hornhautdystrophie (PPCD)

Die hintere polymorphe Hornhautdystrophie, oder auch Schlichting-Dystrophie, ist eine seltene, hereditäre, autosomal-dominant vererbte Dystrophie der Hornhaut. Sie tritt oft asymmetrisch auf und zeichnet sich durch ihre grauen Trübungen und bläschenförmigen Läsionen im Bereich des hinteren Anteils der Descemet-Membran aus. Mikroskopisch kommt es zu typischen Kollagenablagerungen hinter der Descemet-Membran und dadurch zu einem Endothelumbau. Drei Gene konnten als ursächlich identifiziert werden, man unterscheidet zwischen PPCD 1, 2 und 3. Die PPCD entwickelt sich im frühen Kindesalter, schreitet sehr langsam fort und die Betroffenen haben meist keine Symptome. Visusminderung und sich sekundär entwickelndes Hornhautödem sind als seltene Folgen denkbar. Wandern veränderte Endothelzellen aus, kann dies zu Synechien führen, die den Kammerwinkel verschließen und so ein Glaukom begünstigen. Meist erfordert die PPCD keine Therapie, selten kann jedoch eine Hornhauttransplantation notwendig werden. Während früher vor allem penetrierende Keratoplastiken (pKPL) durchgeführt wurden, wird heute auch bei dieser Dystrophie immer häufiger auf eine DMEK (siehe **2.3.3**) zurückgegriffen^{8,12}.

2.2.2.1.3 Angeborene erbliche Endotheldystrophie (CHED)

Die angeborene erbliche Endotheldystrophie besteht von Geburt an und schreitet nicht oder nur sehr langsam fort. Sie wird meist autosomal-rezessiv vererbt, die häufigste Mutation liegt auf dem SLC4A11-Gen. Die CHED tritt bilateral und oft asymmetrisch auf und äußert sich klinisch durch verschwommenes Sehen und begleitenden Nystagmus. Selten treten gesteigerter Tränenfluss oder Photophobie auf. Die Endothelzellzahl ist signifikant verringert, vereinzelt kann es zu erhöhtem intraokularem Druck kommen. Tritt die CHED kombiniert mit Schallempfindungsschwerhörigkeit auf, spricht man vom sogenannten Harboyan-Syndrom⁸. Obwohl einige Therapieversuche mit Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty (DSEK)

berichtet sind, ist die Therapie der Wahl bei der CHED die perforierende Keratoplastik (pKPL) ¹³.

2.2.2.1.4 X-chromosomale endotheliale Hornhautdystrophie (XECD)

Die X-chromosomale endotheliale Hornhautdystrophie wird dominant vererbt, die Klinik ist stark geschlechterabhängig. Männliche Betroffene werden mit einer nebeligen bis milchglasartigen Hornhauttrübung geboren, welche fortschreitet und sekundär eine subepitheliale Band-Keratopathie und mondkraterähnliche Endothel-Veränderungen nach sich ziehen kann. Das Auftreten eines Nystagmus ist bei dieser Dystrophie möglich. Weibliche Betroffene weisen hingegen klinisch keine Symptome auf, ausschließlich die typischen mondkraterähnlichen Endothel-Veränderungen fallen auf. Mikroskopisch zeigen sich bei der XECD eine verdünnte Bowman-Lamelle mit Unterbrechungen, subepitheliale Materialablagerungen und eine verdickte Descemet-Membran. Das für die XECD ursächliche Gen ist noch unbekannt, der Genort wurde auf dem langen Arm des X-Chromosoms identifiziert (Xq25) ⁸.

2.2.2.2 Pseudophake bullöse Keratopathie

Im Gegensatz zu den zuvor genannten erblichen Dystrophien ist die pseudophake bullöse Keratopathie eine Komplikation der Kataraktoperation, also der chirurgischen Therapie bei Grauem Star. Die Betroffenen klagen über Visusverlust, gesteigerten Tränenfluss und Schmerzen. Durch das iatrogene Trauma wird die Kornea geschädigt und es kommt zu einem Anschwellen des Stromas sowie einer Blasenbildung intra- und subepithelial. Mögliche Ursachen hierfür sind Irritationen des Endothels bei der Operation, ein Temperaturanstieg im Operationsgebiet durch Phakoemulsifikation (siehe **2.3.3**) sowie eine Freisetzung freier Radikale durch die Ultraschallenergie, die zu oxidativem Stress und Zellschäden führen kann. Die pseudophake bullöse Keratopathie tritt nach 1–2 % der Kataraktoperationen auf und wird mit einer lamellären Hornhauttransplantation als Goldstandard therapiert ⁹.

2.3 Hornhauttransplantation

Die Hornhauttransplantation ist die häufigste Gewebetransplantation und hat im Vergleich zu anderen Organtransplantationen eine lange Geschichte. Die ersten Experimente wurden im 19. Jahrhundert durchgeführt, 1905 gelang Eduard Zirm dann die erste erfolgreiche Transplantation ¹⁴.

2.3.1 Hornhautspende

Das Hornhautgewebe des Auges kann nach Einwilligung des Spenders oder seiner Angehörigen postmortal gespendet werden. Genaue Regeln über Anforderungen,

Auswahlkriterien, Entnahme, Dokumentation, Qualitätswahrung, Kultivierung oder Transport der Spende wurden in Deutschland in der „Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank“ der Bundesärztekammer von 2018 festgelegt¹⁵. Zwischen Eintritt des Todes und Entnahme der Hornhaut müssen im Normalfall mindestens drei Stunden liegen, der Tod muss dabei durch einen Arzt festgestellt worden sein. Spendet der Verstorbene neben seinem Hornhautgewebe auch seine Organe, muss in diesem Fall der irreversible Ausfall aller Hirnfunktionen nach den Regeln der Hirntoddiagnostik durch mindestens zwei Ärzte in mehreren Stufen festgestellt werden. Die Zeit zwischen Tod und Beginn der Kultivierung darf üblicherweise 72 Stunden nicht überschreiten. Sind diese Grundvoraussetzungen erfüllt, wird beim Spender eine infektiologische Untersuchung mittels Blutprobe auf Hepatitis B und C, HIV und Syphilis durchgeführt. Die Entnahme der Gewebespende muss unter sterilen Begebenheiten stattfinden und diesbezüglich einer Operation am lebenden Patienten entsprechen.

Das Ziel der darauf folgenden Kultivierung in einer speziellen Hornhautbank ist die Wahrung von optimalen Bedingungen für das Gewebe. Zur Vermeidung einer Kontamination wird das Gewebe desinfiziert und es werden der Kultur Antibiotika und Antimykotika beigelegt. Außerdem wird das Kulturmedium mikrobiologisch untersucht. Im Normalfall sollte ein Kulturzeitraum von 34 Tagen nicht überschritten werden, bei anderen Arten der Kultivierung kann dieser Zeitraum abweichen. Regelmäßige makro- und mikroskopische Untersuchungen des Gewebes sollen eine optimale Qualität der Hornhaut gewährleisten. Die zentrale Endothelzelldichte wird standardisiert bestimmt, eine Dichte von 2.000 Endothelzellen pro mm² darf nicht unterschritten werden. Nach erfolgreicher Kultivierung und Untersuchung der Hornhäute können diese freigegeben werden. Die Vergabe der Gewebespenden ist nicht gesetzlich geregelt, sondern verläuft meist anhand von regionalen Prioritätenlisten¹⁵.

2.3.2 Arten der Hornhauttransplantation

Während der Beginn der Hornhauttransplantation in der so genannten perforierenden Keratoplastik (pKPL) liegt, bei der die gesamte Hornhaut transplantiert wird, ist es heutzutage meist möglich, nur die erkrankten Schichten der Hornhaut zu ersetzen. In diesem Fall spricht man von lamelläre Keratoplastik. Man unterscheidet zwischen der anterioren lamellären Keratoplastik, bei der die vorderen Hornhautschichten ersetzt werden, und der posterioren lamellären Keratoplastik. Zu dieser gehören die Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty (DSEK), die Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK) und die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK, siehe **Abbildung 4**)¹⁶.

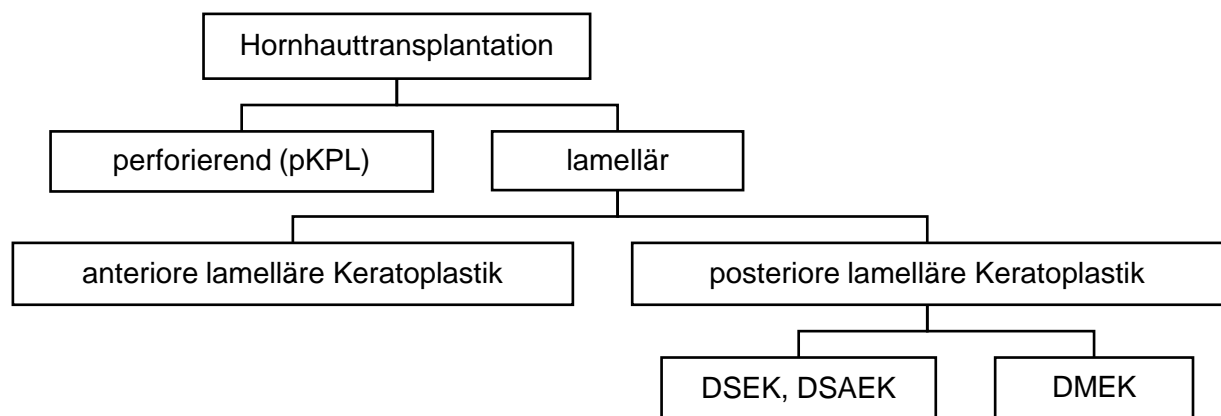


Abbildung 4: Arten der Hornhauttransplantation

2.3.3 DMEK

Die DMEK ist in den letzten Jahren zu einer zunehmend etablierten Form der lamellären Hornhauttransplantation geworden. Hierbei werden ausschließlich das Endothel und die Descemet-Membran ohne Stroma-Anteile transplantiert, das Spendergewebe ist dabei etwa 15 µm dick ¹⁶. Bei der so genannten Triple-DMEK wird die DMEK bei phakem Auge und Katarakt mit einer Phakoemulsifikation und Intraokularlinsen-Implantation (IOL) kombiniert. Es wird also vor der Keratoplastik die getrübte Linse mittels Ultraschall entfernt und eine Kunstlinse implantiert ¹⁷.

Matthaei et al. haben 2018 eine Publikation über die Operationstechnik der DMEK an der Universitätsklinik Köln (UKK) einschließlich Video verfasst und Operationsindikationen, Aufklärung, Anästhesie, Lagerung, Operationstechnik, postoperative Behandlung und mögliche Komplikationen veröffentlicht ¹⁰.

2.3.3.1 Indikationen

Als Operationsindikationen werden von Matthaei et al. alle Erkrankungen des Hornhautendothels genannt, die ein Stroma- oder Epithelödem zur Folge haben, welches reversibel ist. Dazu zählen vor allem die Fuchs-Endotheldystrophie, die pseudophake bullöse Keratopathie und jegliche Dekompensation des Endothels als Folge intraokularer operativer Eingriffe (siehe **2.2.2.1.1** und **2.2.2.2**) ¹⁰. Narbige tief reichende Veränderungen der Hornhaut und hochgradige Neovaskularisationen gelten als Kontraindikationen für eine DMEK, wobei oberflächliche und subepitheliale Hornhautnarben unter Umständen auch postoperativ noch entfernt werden können ¹⁸.

2.3.3.2 Vorbereitung, Operation, Nachsorge

Nach ausführlicher Patientenaufklärung wird die DMEK an der Augenklinik der Uniklinik Köln meist in Allgemeinanästhesie durchgeführt, eine lokale Tropfanästhesie ist jedoch auch möglich. Am Vortag der Operation wird eine Iridotomie mit einem YAG-Laser durchgeführt, man spricht von einer YAG-Iridotomie. Hierbei werden mit dem Laser kleine Löcher in der Iris geschaffen, um einen erhöhten intraoperativen Augeninnendruck und dadurch einen Pupillarblock zu verhindern.

Zu Beginn der Operation wird das Spendergewebe präpariert, zugeschnitten und markiert, um bei dem Transfer die korrekte Lage des Transplantats zu gewährleisten. Anschließend wird die Descemet-Membran mit Endothel vom restlichen Gewebe gelöst. Hierbei rollt sich das zu transplantierende Gewebe mit dem Endothel nach außen gerichtet auf. Im nächsten Schritt wird das Auge des Empfängers vorbereitet, die Descemet-Membran mit Endothel entfernt und das vorbereitete Transplantat in die Vorderkammer eingelegt. Durch Eingabe von Flüssigkeit und Luftblasen wird das Transplantat korrekt ausgerichtet und entrollt. Anschließend wird die Vorderkammer mit 20 % SF₆-Gas (Schwefelhexafluorid) oder Luft als Tamponade gefüllt. Postoperativ erfolgt an der Uniklinik Köln eine umfassende Therapie mit verschiedenen Arzneimitteln wie Glukokortikoiden, Miotika und Antibiotika, um das Risiko vieler Komplikationen zu minimieren¹⁰.

An der UKK wird das postoperative Ergebnis inklusive Visus, Endothelzellzahl und zentraler Dicke der Kornea postoperativ, nach 1, 3, 6 und 12 Monaten und danach jährlich kontrolliert, um Komplikationen frühzeitig zu erkennen¹⁰.

Die zentrale Dicke der Kornea (CCT) wird an der Augenklinik der Uniklinik Köln mittels jeweils zwei verschiedener Verfahren bestimmt, der Orbscan®-Topographie sowie der Pentacam®-Topographie. Mit beiden Methoden werden die Oberflächenstruktur und spezifische Merkmale der Kornea graphisch sehr detailliert dargestellt¹⁰.

2.3.3.3 Mögliche postoperative Komplikationen

Eine mögliche Komplikation, die kurzfristig nach der Operation auftreten kann, ist der Pupillarblock. Dieser kann durch die Vorderkammer-Tamponade entstehen und behindert den Abfluss des Kammerwassers. Dies kann zu einem akuten Glaukomanfall führen. Vorbeugend sind deshalb eine ausreichende präoperative Iridotomie sowie postoperativ kontinuierliche Kontrollen des Augeninnendrucks essentiell¹⁹.

Die häufigste postoperative Komplikation der DMEK ist eine partielle Ablösung des Transplantats (siehe **Abbildung 5**). Diese Dehiszenz kann ein sogenanntes Rebubbling erforderlich machen, bei dem Luft oder SF₆-Gas in die Vorderkammer des Auges injiziert wird (siehe **2.4**)²⁰.

Langfristig kann es nach einer posterioren lamellären Keratoplastik zu Linsenkalzifikationen kommen, die die Sehfähigkeit stark einschränken und einen Austausch der IOL notwendig

machen können. Ein erhöhtes Risiko für eine solche Komplikation entsteht bei der Verwendung hydrophiler Intraokularlinsen und bei mehrfach durchgeführten Rebubbleings²¹. Die früher sehr häufige Komplikation des Zystoiden Makulaödems (CMÖ) durch inflammatorische Mechanismen ist durch die konsequente lokale Steroidtherapie postoperativ deutlich seltener geworden²².

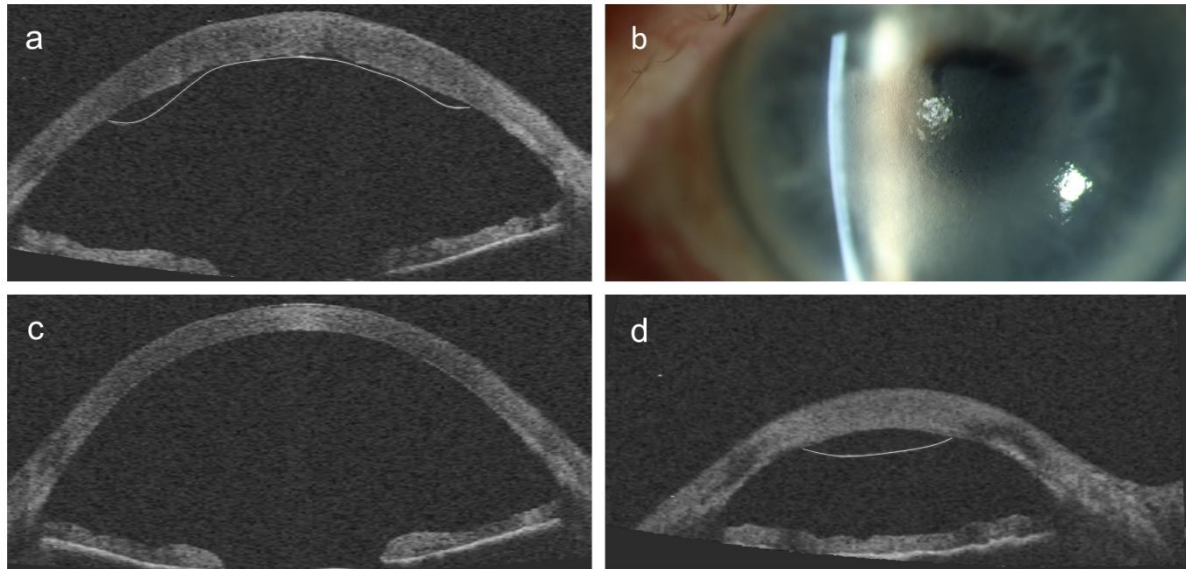


Abbildung 5: Diagnostik bei Transplantatablösung vor (a + b) bzw. nach (c + d) Reubbling

Heidelberger Eye Explorer (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)

a: OCT vor Reubbling: großflächige zentrale Dehiszenz, weiß nachgezeichnet

b: Spaltlampen-Foto vor Reubbling: Epithelödem bei zentraler Dehiszenz

c: OCT nach Reubbling: keine zentrale Transplantatablösung

d: OCT nach Reubbling: periphere Transplantatablösung, weiß nachgezeichnet

Einer der Vorteile der DMEK gegenüber pKPL oder DSAEK ist das deutlich verringerte Risiko einer Transplantatabstoßung. Diese schreiten nur langsam fort und verlaufen meist asymptomatisch. Durch lokale Steroide und regelmäßige Nachkontrollen können viele Abstoßungen verhindert werden¹⁸.

Eine weitere wesentliche Komplikation nach einer DMEK ist die Hyperopisierung. Durch die Transplantation wird die zuvor posterior durch das Hornhautödem abgeflachte Kornea durch eine Kornea ersetzt, die an ihrer Rückseite konkaver ist. Dadurch sinkt die Brechkraft der Hornhaut und es wird eine Hyperopie induziert. Diese Hyperopie sollte bei einer Triple-DMEK durch eine entsprechend überkorrigierte Linse ausgeglichen werden. Das individuelle Risiko für das Auftreten einer solchen Hyperopisierung ist schwer vorherzusagen, bisher sind keine eindeutigen Risikofaktoren beschrieben²³.

2.4 Rebubbling

Das sogenannte Rebubbling ist eine chirurgische Therapie der Transplantatablösung und beschreibt die Injektion von Luft oder Gas in die Vorderkammer des Auges.

Die Indikationsstellung für ein Rebubbling basiert derzeit nicht auf standardisierten Kriterien, sondern ist hauptsächlich vom Operateur und dessen Erfahrung abhängig. Methoden der Hornhaut-Bildgebung wie die optische Kohärenztomografie (OCT, siehe **3.2.2**) werden als unterstützende Diagnostik bei der Entscheidung für oder gegen ein Rebubbling hinzugezogen²⁴.

Kleine oder periphere Transplantatabhebungen können oft beobachtet werden und bedürfen primär keiner Therapie. Beim Auftreten von Hornhautödemen über 10–14 Tage postoperativ, Schmerzen oder anderen starken klinischen Beschwerden oder einem Fortschreiten der Ablösung ist ein Rebubbling meist indiziert²⁵.

Bei gestellter Indikation für ein Rebubbling wird in einem kleinen Eingriff erneut 20 % SF₆-Gas oder Luft in die Vorderkammer injiziert, wodurch sich das Transplantat wieder posterior an die Empfängerhornhaut anlegt. Der Patient erhält im Anschluss wie auch schon bei der DMEK drei Mal täglich Pilocarpin Augentropfen zur Vermeidung eines Pupillarblocks, bis die injizierte Tamponade in der Vorderkammer bis zum unteren Pupillenrand abgefallen ist²⁵.

2.5 Zielsetzung der Arbeit

Wie zuvor beschrieben ist die DMEK in den letzten Jahren zu einer etablierten Form der lamellären Hornhauttransplantation geworden. Die Augenklinik der Uniklinik Köln ist eine der Kliniken, die diese Technik in großem Umfang durchführt und über die letzten Jahre optimieren konnte. Über die Vorteile der DMEK im Vergleich zu anderen lamellären Hornhauttransplantationen wurde schon viel publiziert. Auch die Therapie möglicher Komplikationen konnte in den letzten Jahren verbessert werden. Zu den Risikofaktoren besonders für eine Transplantatablösung ist allerdings noch wenig bekannt.

Zentrales Ziel dieser Arbeit ist es daher, die aktuell vor allem auf Erfahrung beruhende Indikationsstellung von Rebubblings zu beleuchten und zu analysieren. In dieser Arbeit wird durch genaue Untersuchung von 499 Fällen mit DMEK und Rebubbling zusammengefasst, wie in den letzten Jahren an der Uniklinik Köln mit Transplantatablösungen verfahren wurde und zu welchem Zeitpunkt dort ein Rebubbling durchgeführt wurde. Die Transplantatablösungen unmittelbar vor einem Rebubbling sollen exakt beschrieben werden. Das soll Aufschluss darüber geben, wie fortgeschritten Transplantatablösungen vor dem Rebubbling sind und welchen Verlauf sie mit der Zeit nehmen. In der Vergangenheit stand noch nie eine so große Kohorte von Patienten mit DMEK und nötigem Rebubbling für Analysen zur Verfügung.

Um mögliche Risikofaktoren für ein notwendig werdendes Rebubbling zu erkennen, sollen Besonderheiten des Patientenkollektivs identifiziert werden. Auch das postoperative Ergebnis der Patienten mit Rebubbling ist bisher relativ unerforscht und soll beleuchtet werden.

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit liegt demnach auf folgenden Fragestellungen:

1. Gibt es Besonderheiten bzw. Grunderkrankungen, bei denen es gehäuft zu Transplantatablösungen kommt, die ein Rebubbling notwendig machen?
2. Wie häufig wird ein Rebubbling durchgeführt und lassen sich mögliche Risikofaktoren oder Risikogruppen für besonders viele Rebubbling feststellen?
3. Wie lange wird an der Uniklinik Köln durchschnittlich gewartet, bis ein Rebubbling durchgeführt wird?
4. Welche Charakteristika zeigen Dehiszenzen und gibt es Besonderheiten in Bezug auf die OP-Tamponade?
5. Welche Auswirkungen haben Rebubblings auf das postoperative Ergebnis der Patienten?
6. Gibt es ein erhöhtes Risiko für ein notwendig werdendes Rebubbling nach DMEK, wenn der Patient bereits auf dem anderen Auge ein Rebubbling benötigte?

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dabei helfen, mögliche Risikofaktoren für eine Transplantatablösung auszumachen, um so eventuelle Risikogruppen besser überwachen und schützen zu können.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patientenauswahl

In dieser Arbeit werden retrospektiv alle Patienten mit einem oder mehreren Rebubbings nach einer DMEK an der UKK im Zeitraum vom 22. Juli 2011 bis zum 23. August 2017 betrachtet. Die genaue Patientenauswahl ist in **Abbildung 6** dargestellt.

Von 1761 Fällen mit DMEK im oben genannten Zeitraum wurden jene mit komplexen, Visus limitierenden okulären Erkrankungen wie nicht ausreichend therapierbarem Glaukom, vorausgegangenem Glaukom-Operationen, anderen Keratoplastiken und Transplantatversagen oder -abstoßung ausgeschlossen. Von den übrigen 1541 Augen wurden dann 499 Augen von insgesamt 430 Patienten mit einem oder mehreren Rebubbings ausgewählt. Die Differenz zwischen der Anzahl der Augen und Patienten erklärt sich dadurch, dass einige Patienten an beiden Seiten eine DMEK erhalten haben, wodurch vereinzelt zwei Augen einer Person in die Analysen mit einbezogen wurden (siehe **Abbildung 6**).

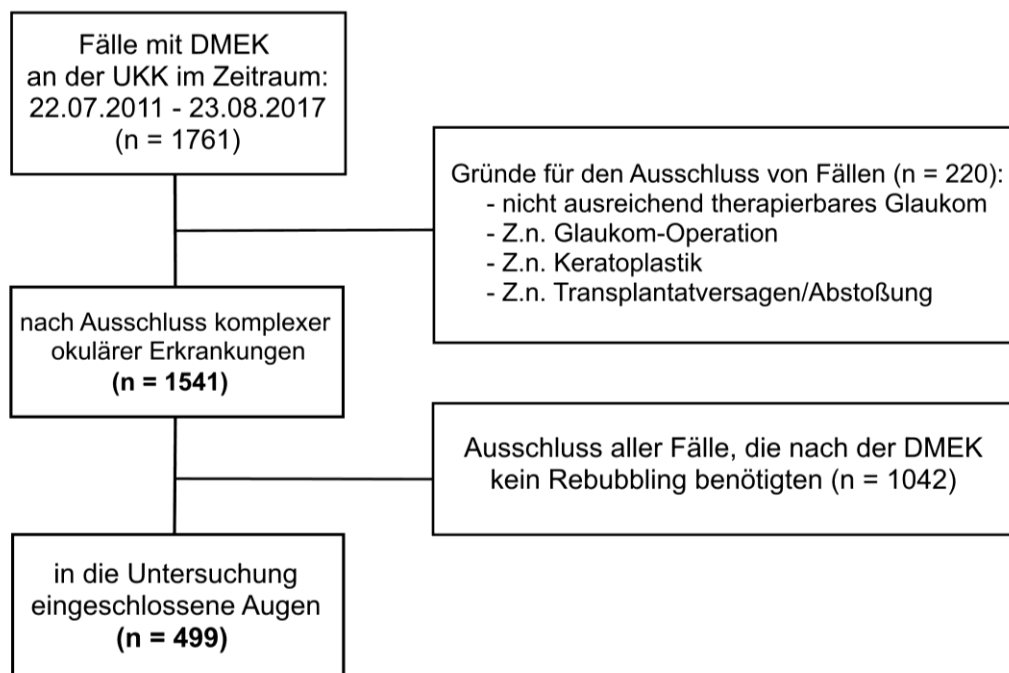


Abbildung 6: Patientenauswahl als Flussdiagramm

3.2 Methoden

3.2.1 REDCap Datenbank

Gesammelt wurden die Patienteninformationen anonymisiert im Datenerfassungstool REDCap (Research Electronic Data Capture). Es wurden Daten zum Patienten, zur Krankenanamnese, zum Visus und zum Augendruck am Tag der Aufnahme, sowie Daten

zur Operation und zum Hornhaut-Spender gesammelt. Zusätzlich wurden Visus, Augeninnendruck, Hornhaut-Pachymetrie, Endothelzellichte, Transplantat-Status und Komplikationen am Tag der Entlassung sowie nach 1, 3, 6 und 12 Monaten dokumentiert. Die Durchführung von Rebubbleings wurde in diesen Zeiträumen ebenfalls erfasst und mit Datum und Art der Tamponade festgehalten. Insgesamt wurden pro Patient etwa 140 Variablen recherchiert und in der Datenbank gespeichert.

Die Datenbank bietet somit eine Übersicht über die Entwicklung der DMEK an der UKK. Über den gesamten Zeitraum wurden die Operationen ausschließlich von zwei erfahrenen Operateuren durchgeführt (C.C. und B.B.). Durch die wachsende Erfahrung der Operateure wurden im Verlauf einige Änderungen in der DMEK-Operationstechnik vorgenommen. So wurde seit Januar 2015 mit 20 % SF₆-Gas als intraoperative Tamponade statt mit Luft gearbeitet. Seit April 2014 wurde die postoperative topische Therapie mit Prednisolonacetat 1 % von fünf Mal täglich auf stündlich intensiviert²⁴. Diese Veränderungen müssen bei der Auswertung der Daten berücksichtigt werden.

3.2.2 OCT-Vermessung

Zur Diagnostik von Transplantat-Dehiszenzen als Komplikation der DMEK (siehe **2.3.3.3**) dient neben der konventionellen Betrachtung der Hornhaut durch die Spaltlampe die überlegenere apparative optische Kohärenztomografie (OCT)⁵.

Dabei handelt es sich um eine kontaktlose, hochauflösende und nicht-invasive Methode, bei der der vordere Augenabschnitt einschließlich der Hornhautschichten mittels Infrarotlicht dargestellt werden kann. So können die Hornhaut und das DMEK-Transplantat samt ihrer Dehiszenzen gut beurteilt werden²⁶.

Zur OCT-Messung stehen in der Augenklinik der UKK zwei Methoden zur Verfügung, die SD-OCT (Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany) und die TD-OCT (Slit-lamp-OCT, Heidelberg Engineering, Germany).

In der SD-OCT (spectral domain OCT) werden mit einer Scantiefe von 1,9 mm und einer Scanlänge von 4,5–9 mm kleine Ablösungen in zentralen Hornhaut-Bereichen sehr genau dargestellt, die peripheren Regionen können jedoch nicht ausreichend abgebildet werden (siehe **Abbildung 7a–c**).

Die TD-OCT (time domain OCT) ermöglicht hingegen mit einer Scantiefe von 7 mm und einer Scanlänge von 15 mm einen guten Überblick über mittelgroße und große Ablösungen in peripheren und zentralen Bereichen der Hornhaut. Sehr kleine Dehiszenzen sind oft nicht gut sichtbar (siehe **Abbildung 8d–f**)⁵.

Um Dehiszenzen vor dem Rebubbleing bestmöglich einschätzen zu können, werden an der UKK beide Methoden kombiniert durchgeführt.

Für diese Arbeit wurden diese beiden Methoden als Grundlage verwendet. Bei den 499 eingeschlossenen Augen wurden alle OCT-Bilder in unmittelbarer zeitlicher Nähe zum Tag des Rebubbleings gesichtet und detailliert vermessen. Hierbei wurde ein maximaler Abstand von drei Tagen zwischen OCT und Rebubbleing zur Analyse zugelassen, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Die OCT-Bilder wurden mit Hilfe des Heidelberger Eye Explorers (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) analysiert. Dabei wurden der maximale Durchmesser der Ablösung und die maximale Tiefe vermessen (siehe **Abbildung 7b**). Bei Patienten mit mehreren Ablösungen wurde die Anzahl dokumentiert und die größte Dehiszenz in ihrem Ausmaß erfasst.

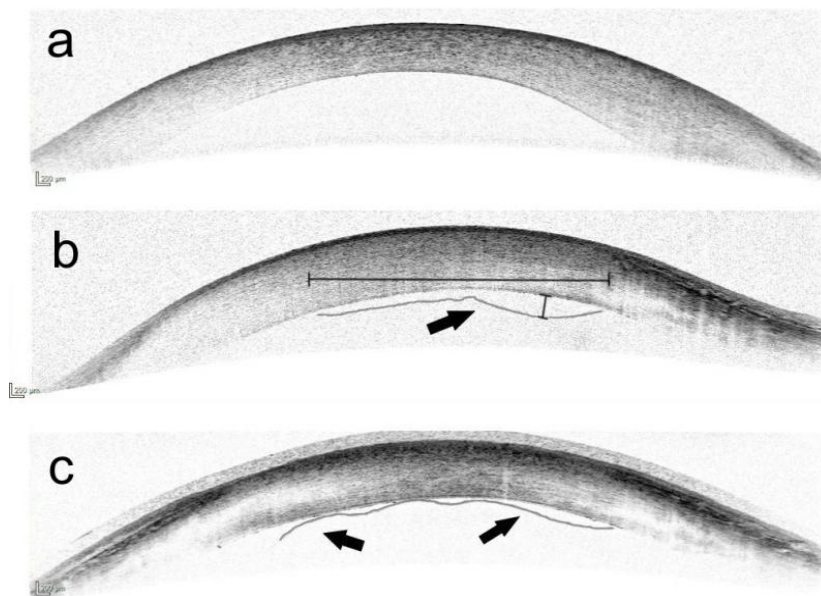


Abbildung 7: SD-OCT Bilder

Heidelberger Eye Explorer (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)

a: Kornea mit Z.n. DMEK ohne Ablösung

b und c: zentrale Ablösung [Pfeile]

b: mit beispielhafter Ausmessung der Dehiszenz [siehe Maßlinien]

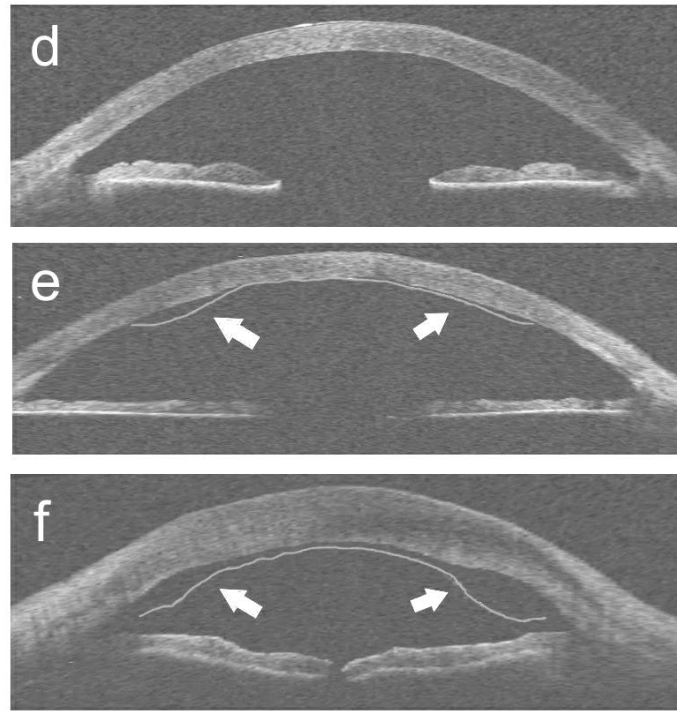


Abbildung 8: TD-OCT Bilder

Heidelberger Eye Explorer (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)

d: Kornea mit Z.n. DMEK ohne Ablösung

e und f: großflächige Ablösung [Pfeile]

Ergänzend wurden die Ablösungen nach ihrer Lokalisation dem oberen, mittleren oder unteren Drittel (siehe **Abbildung 9a**) zugeordnet.

Zusätzlich wurde die Hornhaut wie in **Abbildung 9b** in einen zentralen und peripheren Bereich eingeteilt und die Ablösungen diesen zugeordnet. Der zentrale Teil wurde als die im Mittelpunkt liegende Fläche mit einem Durchmesser von 4 mm definiert. Der periphere Teil entspricht der gesamten Fläche außerhalb der zentralen Zone (siehe **Abbildung 9b** [zentral = hellgrau, peripher = dunkelgrau]).

Eine komplette Ablösung wurde als eine zusammenhängende Ablösung definiert, die sich über alle drei Drittel sowie das Zentrum und die Peripherie der Hornhaut erstreckt.

In dem fiktiven Beispiel in **Abbildung 9c** wird das genaue Verfahren der Einteilung vorgestellt: Es liegen zwei Ablösungen vor, eine im oberen und eine im mittleren Drittel. Von diesen liegen beide in der peripheren Zone. Die obere überlappt in die zentrale Zone, wird also von mir in beiden Zonen erfasst. Eine komplette Ablösung liegt nicht vor. Wie zuvor beschrieben wird nur die größte obere Dehiszenz vermessen. Ein Beispiel für die Dokumentation der Dehiszenzen ist in **Abbildung 9c** dargestellt.

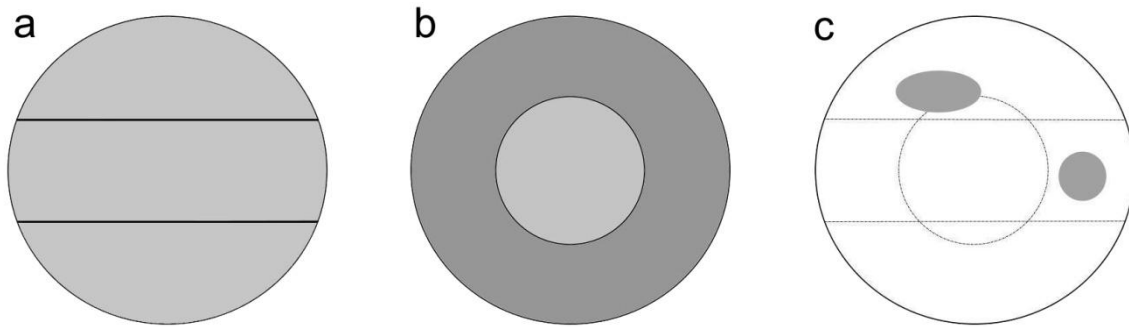


Abbildung 9: Lokalisation der Dehiszenzen

a: oben, mittig, unten

b: zentral [hellgrau], peripher [dunkelgrau]

c: Beispiel für die Dokumentation der Dehiszenzen [grau]:

→ Anzahl: 2; oben: 1, mittig: 1, unten: 0; peripher: 2, zentral: 1; komplett: 0

3.2.3 Datenrecherche in Orbis und Medistar

Zusätzlich zu den Daten aus der vorhandenen Datenbank wurden aus den Krankenhausinformationssystemen Orbis (Agfa HealthCare®) für gesetzlich Versicherte und Medistar (CompuGroup Medical®) für Privatversicherte weitere Informationen gesammelt. So konnten Informationen darüber recherchiert werden, ob auch auf dem anderen Auge eine DMEK durchgeführt wurde, dabei auch ein Rebubbleing notwendig war oder die Patienten an bestimmten Grunderkrankungen oder Allergien litten.

3.2.4 Statistische Auswertung

Alle gesammelten Informationen wurden in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) aufgenommen und statistisch analysiert.

Bei nicht normalverteilten Daten erfolgte der Vergleich von Häufigkeiten in verschiedenen Gruppen mit dem exakten Fisher Test, der Vergleich von Mittelwerten in zwei Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test und der Vergleich von Mittelwerten in mehr als zwei Gruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant definiert.

Zu jedem errechneten Mittelwert wird eine Standardabweichung (\pm) angegeben sowie bei Relevanz das Minimum und das Maximum in eckigen Klammern. Bei der Angabe von Häufigkeiten werden diese hinter der absoluten Zahl in Klammern dokumentiert.

4 ERGEBNISSE

4.1 Charakteristika des Patientenkollektivs und der DMEK-OP

In die Analyse wurden 499 Patientenaugen von 430 Patienten einbezogen, die an der Augenklinik der Uniklinik Köln eine DMEK erhalten hatten und im Anschluss mindestens ein Reububbling benötigten (siehe **3.1**). Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug $70,93 \pm 9,83$ Jahre. Von den analysierten Augen waren 213 (42,7 %) Augen die eines Mannes und 286 (57,3 %) die einer Frau. In 235 Fällen (47,1 %) wurde das rechte Auge operiert, 264 Mal (52,9 %) das linke. Bei der Recherche der Vorerkrankungen stellte sich heraus, dass die zugehörigen Patienten von 55 Augen (11 %) an Diabetes mellitus erkrankt waren, von 9 (1,8 %) an Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und von 257 (51,5 %) an arterieller Hypertonie. Die Patienten von 73 Augen (14,6 %) hatten in ihrer Vergangenheit ein Ereignis, welches auf ein thromboembolisches Geschehen zurückzuführen war. Eingeschlossen wurden hier Patienten mit Apoplex, TIA, Myokardinfarkt, Embolie, Thrombose und Koronare Herzkrankheit mit Stent oder Bypass. Bei den Betroffenen von 68 Augen (13,6 %) fielen Erkrankungen des atopischen Formkreises auf (Asthma bronchiale, atopische Dermatitis, allergische Rhinitis) (siehe **Tabelle 2**).

Tabelle 2: Patientenpopulation (n = 499)

Alter [Jahre]	70,93 ± 9,83 [39–91]	
Geschlecht	♂: 213 (42,7 %)	♀: 286 (57,3 %)
Seite	links: 264 (52,9 %)	rechts: 235 (47,1 %)
Diabetes mellitus	ja: 55 (11 %)	nein: 444 (89 %)
Rheumatische Erkrankungen	ja: 9 (1,8 %)	nein: 490 (98,2 %)
Arterielle Hypertonie	ja: 257 (51,5 %)	nein: 242 (48,5 %)
Z. n. thromboembolischen Ereignissen*	ja: 73 (14,6 %)	nein: 426 (85,4 %)
Atopie **	ja: 68 (13,6 %)	nein: 431 (86,4 %)

* Z. n. Apoplex, TIA, Myokardinfarkt, Embolie, Thrombose, KHK mit Stent/Bypass

** allergische Rhinitis, atopische Dermatitis, Asthma bronchiale

Die grundlegenden Daten wurden über den Zeitraum von Juli 2011 bis August 2017 gesammelt. 15 DMEK-Operationen (3 %) fanden im Jahr 2011 statt, 76 (15,2 %) in 2012, 107 (21,4 %) in 2013, 125 (25,1 %) in 2014, 103 (20,6 %) in 2015, 34 (6,8 %) in 2016 und 39 (7,8 %) Operationen in 2017. Die häufigste OP-Indikation war mit einer Anzahl von 464 Augen (93 %) die Fuchs-Endotheldystrophie, gefolgt von 30 DMEK-Operationen (6 %) auf Grund von bullöser Keratopathie und 5 (1 %) wegen anderer Ursachen. Der Linsenstatus

präoperativ war bei 256 (51,3 %) phak, bei 237 Augen (47,5 %) pseudophak mit künstlicher Hinterkammerlinse und bei 2 Augen (0,4 %) mit künstlicher Vorderkammerlinse. 4 Augen (0,8 %) hatten präoperativ keine Linse, man spricht dann von Aphakie. Die daraufhin analysierte Art der Operation beschreibt, wie der Linsenstatus präoperativ war und ob während der Operation an diesem etwas geändert wurde. So wurden 240 (48,1 %) pseudophake DMEK-Operationen durchgeführt, der pseudophake Zustand wurde also nicht verändert. Bei der so genannten Triple-DMEK (siehe **2.3.3**) wurde 236-mal (47,3 %) die gewöhnliche DMEK-Operation bei phaken Augen mit einer Katarakt-Operation kombiniert und die Linse durch eine Kunstlinse ersetzt. 23-mal (4,6 %) wurde eine phake DMEK durchgeführt, bei der die eigene Augenlinse belassen wurde. Von den analysierten DMEK-Operationen wurden 392 (78,6 %) vom Operateur C.C. und 107 (21,4 %) von B.B. durchgeführt. Als OP-Tamponade wurde bei 391 Augen (78,4 %) Luft verwendet, bei 108 (21,6 %) Augen SF₆-Gas (siehe **Tabelle 3**).

Tabelle 3: Daten zur DMEK-Operation (n = 499)

Jahr	2011: 15 (3,0 %)	
	2012: 76 (15,2 %)	
	2013: 107 (21,4 %)	
	2014: 125 (25,1 %)	
	2015: 103 (20,6 %)	
	2016: 34 (6,8 %)	
	2017: 39 (7,8 %)	
OP-Indikation	FED: 464 (93 %)	
	bullöse Keratopathie: 30 (6 %)	
	andere: 5 (1 %)	
Linsenstatus	phak: 256 (51,3 %)	
	pseudophak mit HKL: 237 (47,5 %)	
	pseudophak mit VKL: 2 (0,4 %)	
	aphak: 4 (0,8 %)	
Operationsart	pseudophake DMEK: 240 (48,1 %)	
	Triple-DMEK: 236 (47,3 %)	
	phake DMEK: 23 (4,6 %)	
Chirurg	C.C.: 392 (78,6 %)	B.B.: 107 (21,4 %)
OP-Tamponade	Luft: 391 (78,4 %)	SF ₆ -Gas: 108 (21,6 %)

FED = Fuchs-Endotheldystrophie; VKL = Vorderkammerlinse;
HKL = Hinterkammerlinse

Die verstorbenen Spender der Hornhäute waren im Durchschnitt 68,25 ± 11,05 Jahre alt, 251 (60,9 %) von ihnen waren männlich und 161 (39,1 %) weiblich. Nicht in jedem Datensatz wurden alle Daten zu den Spendern der Hornhäute übermittelt, sodass in den Analysen nicht

die vollständigen Informationen von 499 Hornhautspenden zur Verfügung stehen. Die Hornhäute stammen aus verschiedenen Hornhautbanken. 127 Hornhäute (26,1 %) stammen aus der Hornhautbank München, 87 (17,9 %) aus der eigenen Hornhautbank der Uniklinik Köln, 15 (3,1 %) aus der Hornhautbank Aachen und 257 (52,9 %) aus verschiedenen anderen Hornhautbanken. Die gespendeten Hornhäute hatten vor der Transplantation eine durchschnittliche Endothelzellzahl von $2703,9 \pm 229,03$ Zellen und wurden im Schnitt $15,67 \pm 6,07$ Tage kultiviert, bevor sie für die DMEK verwendet wurden (siehe **Tabelle 4**).

Tabelle 4: Daten zur Hornhautspende

Alter des Spenders [Jahre] (n = 493)	68,25 ± 11,05 [18–90]
Geschlecht des Spenders (n = 412)	♂: 251 (60,9 %) ♀: 161 (39,1 %)
Hornhautbank (n = 486)	München: 127 (26,1 %) UKK: 87 (17,9 %) Aachen: 15 (3,1 %) andere: 257 (52,9 %)
Endothelzellzahl der Spende (n = 496)	2703,9 ± 229,03 [2200–3800]
Kulturzeit [Tage] (n = 488)	15,67 ± 6,07 [4–35]

UKK = Uniklinik Köln

4.2 Rebubbling

Alle 499 Augen mit Rebubbling nach DMEK wurden im Durchschnitt 1,25-mal ± 0,56 rebubbled. 398 Augen (79,8 %) benötigten ein Rebubbling, 83 Augen (16,6 %) zwei Rebubbings, 13 Augen (2,6 %) drei Rebubbings, vier Augen (0,8 %) vier Rebubbings und ein Auge (0,2 %) sogar fünf Rebubbings (siehe **Tabelle 5**).

Tabelle 5: Anzahl der notwendigen Rebubbings (n = 499)

Durchschnitt	1,25 ± 0,56 [1–5]
Häufigkeiten	1: 398 (79,8 %) 2: 83 (16,6 %) 3: 13 (2,6 %) 4: 4 (0,8 %) 5: 1 (0,2 %)

Die verschiedenen Gruppen wurden im Folgenden nach ihrer durchschnittlich erforderlichen Rebubblinganzahl verglichen. Es zeigten sich weder in Bezug auf Geschlecht, noch auf Operationsseite, Vorerkrankungen, Voreroperationen, Operateur oder Art der Tamponade bei DMEK-Operation oder bei Rebubbling signifikante Unterschiede (siehe **Tabelle 6**).

Tabelle 6: Durchschnittliche Rebubbleanzahl in verschiedenen Gruppen

			p-Wert
Gesamtheit (n=499)	1,25 ± 0,56 [1–5]		
Geschlecht	♂: 1,20 ± 0,52	♀: 1,29 ± 0,59	p = 0,09
Seite	links: 1,23 ± 0,52	rechts: 1,28 ± 0,6	p = 0,42
Diabetes mellitus	ja: 1,29 ± 0,57	nein: 1,24 ± 0,56	p = 0,46
Rheumatische Erkrankungen	ja: 1,22 ± 0,44	nein: 1,25 ± 0,56	p = 0,92
Arterielle Hypertonie	ja: 1,26 ± 0,53	nein: 1,24 ± 0,6	p = 0,25
Z. n. thromboembolischen Ereignissen*	ja: 1,34 ± 0,63	nein: 1,23 ± 0,55	p = 0,1
Atopie**	ja: 1,21 ± 0,56	nein: 1,26 ± 0,56	p = 0,26
Voroperationen am Auge	ja: 1,22 ± 0,52	nein: 1,27 ± 0,55	p = 0,25
Operateur	C.C.: 1,23 ± 0,55	B.B.: 1,31 ± 0,59	p = 0,15
OP-Tamponade	Luft: 1,25 ± 0,57	SF ₆ : 1,24 ± 0,53	p = 0,99
Rebubble-Tamponade	Luft: 1,27 ± 0,59	SF ₆ : 1,25 ± 0,56	p = 0,8

* Z. n. Apoplex, TIA, Myokardinfarkt, Embolie, Thrombose, KHK mit Stent/Bypass

** allergische Rhinitis, Atopische Dermatitis, Asthma bronchiale

4.3 Zeit zwischen DMEK und Rebubbling

Die Zeit zwischen DMEK und darauffolgendem ersten Rebubbling betrug durchschnittlich $7,91 \pm 8,5$ Tage. Zwischen DMEK und allen weiteren folgenden Rebubbleings lag im Schnitt ein Abstand von $16,4 \pm 11,89$ Tagen. Hierbei zeigte sich ein relevanter Unterschied zwischen Luft und SF₆-Gas als OP-Tamponade. Es lag ein signifikant größerer Abstand zwischen OP und erstem Rebubbling, wenn SF₆-Gas als Tamponade verwendet wurde ($13,46 \pm 9,78$ Tage bei SF₆-Gas vs. $6,38 \pm 7,43$ Tage bei Luft; $p < 0,001$). Auch zwischen OP und jedem weiteren folgenden Rebubbling lag bei SF₆-Gas als OP-Tamponade ein signifikant größerer Zeitabstand ($22,23 \pm 12,94$ Tage bei SF₆-Gas vs. $14,87 \pm 11,16$ Tage bei Luft; $p = 0,002$) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Zeit zwischen DMEK-Operation und Rebubbling

	gesamt	Luft	SF ₆	p-Wert
Zeit zwischen OP und 1. Rebubbling [Tage]	$7,91 \pm 8,5$ (n = 499)	$6,38 \pm 7,43$ (n = 391)	$13,46 \pm 9,78$ (n = 108)	p < 0,001
Zeit zwischen OP und jedem weiteren folgenden Rebubbling [Tage]	$16,4 \pm 11,89$ (n = 125)	$14,87 \pm 11,16$ (n = 99)	$22,23 \pm 12,94$ (n = 26)	p = 0,002

4.4 DMEK und Reububbling am zweiten Auge

Bei den Analysen fiel auf, dass ein Großteil der Patienten auch auf dem zweiten Auge eine DMEK erhalten hatte. Bei genauerer Recherche stellte sich dann heraus, dass von diesen Patienten viele auch auf diesem Auge ein Reububbling benötigten. Der gesamte Prozess dieser Aufschlüsselung ist in **Abbildung 10** aufgeführt.

Von 1541 Augen aus der DMEK Datenbank benötigten 499 Augen ein Reububbling nach der durchgeführten DMEK, das entspricht einer Reububblingrate von 32,4 % im beobachteten Zeitraum (siehe **Abbildung 10a** und **Abbildung 11**).

Von diesen Patienten benötigten 329 auch auf dem zweiten Auge eine DMEK (siehe **Abbildung 10b**). Bei 193 wurde im Anschluss auch auf diesem Auge ein Reububbling notwendig, was einer Reububblingrate von 58,7 % entspricht (siehe **Abbildung 10c** und **Abbildung 12**). Es zeigte sich also eine signifikant höhere Reububblingrate für das zweite Auge bei Patienten, die zuvor auf einem Auge schon mindestens ein Reububbling benötigt hatten ($p < 0,001$).

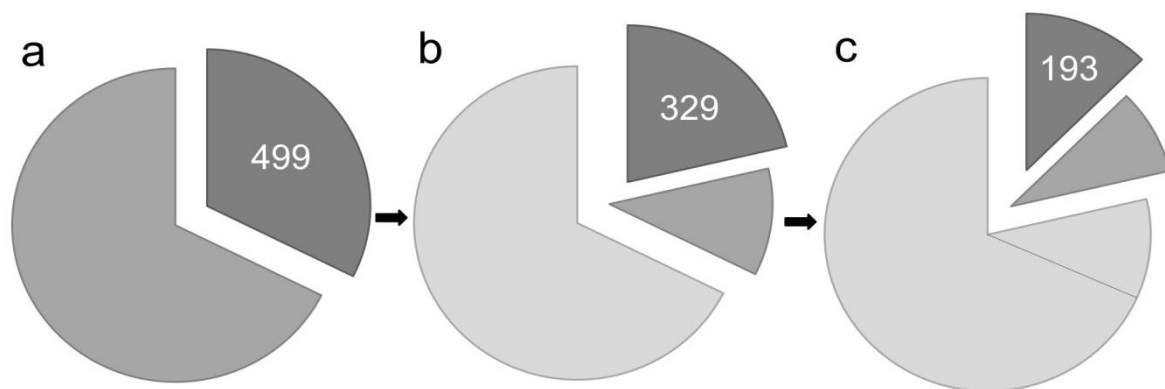


Abbildung 10: Gesamtheit - 1541 Augen aus der DMEK Datenbank:

- 499 davon benötigten mindestens ein Reububbling (Abb. 10a)
- 329 davon benötigten auch auf dem zweiten Auge eine DMEK (Abb. 10b)
- 193 davon benötigten auch auf dem zweiten Auge ein Reububbling (Abb. 10c)

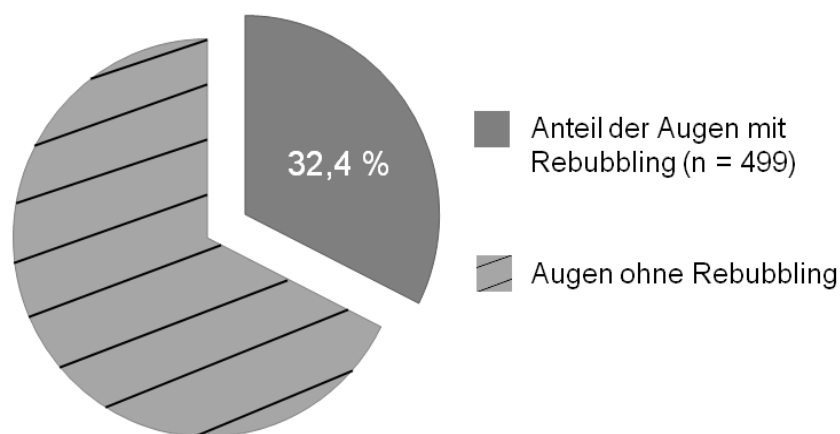


Abbildung 11: Anteil der Augen mit Reububbling (n = 499) von allen Augen mit DMEK (n = 1541)

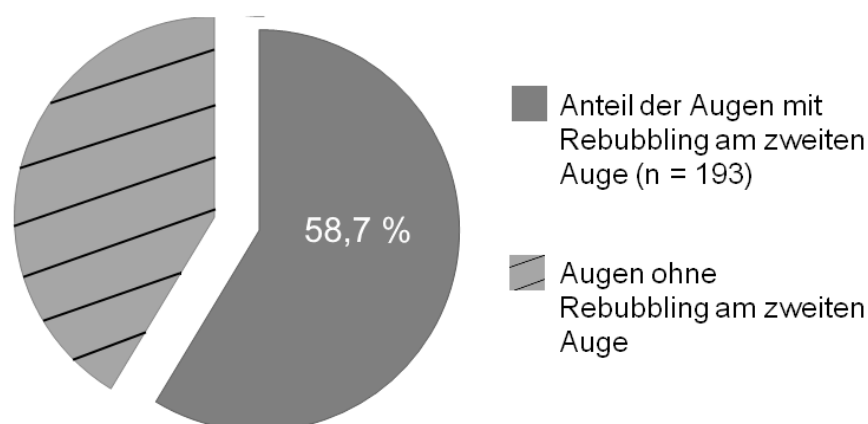


Abbildung 12: Anteil der Augen mit Rebubbling am zweiten Auge (n = 193) von Patienten mit beidseitiger DMEK und Zustand nach Rebubbling am ersten Auge (n = 329)

Von diesen 193 Augen benötigten 148 Augen (76,7 %) ein Rebubbling, 39 Augen (20,2 %) zwei Rebubblings, fünf Augen (2,6 %) drei Rebubblings und ein Auge (0,5 %) fünf Rebubblings (siehe **Tabelle 8**).

Tabelle 8: Anzahl der Rebubblings am anderen Auge (n = 193)

Häufigkeiten	Anzahl	Anteil (%)
1:	148	(76,7%)
2:	39	(20,2%)
3:	5	(2,6%)
4:	0	
5:	1	(0,5%)

4.5 Transplantatablösungen

Aus den Daten zu 499 Augen wurden Daten zu 624 Rebubblings gesammelt. Von diesen 624 Rebubblings waren bei 442 Rebubblings OCT-Bilder vorhanden und auswertbar.

Bezogen auf die Verteilung der Dehiszenzen auf die drei Lokalisationszonen konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Im oberen Drittel (siehe **3.2.2**) waren durchschnittlich $0,81 \pm 0,56$ Dehiszenzen zu finden, $0,83 \pm 0,69$ Dehiszenzen im mittleren Drittel und $0,99 \pm 0,65$ Dehiszenzen im unteren Drittel.

Auch zwischen den beiden OP-Tamponaden Luft und SF₆-Gas zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der durchschnittlichen Anzahl der Dehiszenzen.

In der peripheren Zone waren durchschnittlich $2,02 \pm 0,96$ Dehiszenzen lokalisiert, auch hier unterschieden sich die Untergruppen nach OP-Tamponade nicht signifikant. In der zentralen Zone waren durchschnittlich $0,34 \pm 0,48$ Dehiszenzen gelegen. Abhängig von der OP-Tamponade zeigten sich hier jedoch signifikant mehr zentrale Dehiszenzen bei SF₆-Gas als Tamponade im Vergleich zu Luft ($0,51 \pm 0,50$ Dehiszenzen bei SF₆ vs. $0,30 \pm 0,46$ Dehiszenzen bei Luft; $p < 0,001$). Komplette Dehiszenzen, also Dehiszenzen über alle

Zonen, ließen sich bei 28 Rebubbings (6,33 %) nachweisen. Auch diese waren anteilig deutlich häufiger vorhanden, wenn SF₆-Gas als OP-Tamponade verwendet wurde (13 Mal (14,0 %) bei SF₆-Gas vs. 15 Mal (4,3 %) bei Luft; p = 0,003) (siehe **Tabelle 9**).

Tabelle 9: Durchschnittliche Anzahl der Dehiszenzen je nach Lokalisation und OP-Tamponade (n = 442)

	gesamt	Luft (n = 349)	SF ₆ -Gas (n = 93)	p-Wert
oberes Drittel	0,81 ± 0,56	0,79 ± 0,55	0,88 ± 0,59	p = 0,23
mittleres Drittel	0,83 ± 0,69	0,83 ± 0,70	0,84 ± 0,65	p = 0,83
unteres Drittel	0,99 ± 0,65	1,00 ± 0,67	0,92 ± 0,54	p = 0,39
peripher	2,02 ± 0,96	2,05 ± 0,97	1,90 ± 0,95	p = 0,15
zentral	0,34 ± 0,48	0,30 ± 0,46	0,51 ± 0,50	p < 0,001
komplett	28 (6,33 %)	15 (4,3 %)	13 (14,0 %)	p = 0,003

Alle 442 ausgemessenen OCT-Bilder zeigten im Durchschnitt 2,02 ± 0,96 [0–5] Dehiszenzen. Die durchschnittliche Dehiszenz-Anzahl wurde im Folgenden in den verschiedenen Gruppen verglichen. So zeigten sich weder in Bezug auf Geschlecht, noch auf Operationsseite, Vorerkrankungen, Voroperationen oder Tamponade von Operation oder Rebubbling signifikante Unterschiede. Einzig bei den Operateuren wurden signifikant mehr Dehiszenzen bei C.C. gezählt als bei B.B. (2,06 ± 0,94 Dehiszenzen bei C.C. vs. 1,9 ± 1,03 Dehiszenzen bei B.B.) (siehe **Tabelle 10**).

Tabelle 10: Durchschnittliche Anzahl der Dehiszenzen in verschiedenen Gruppen

		p-Wert
Gesamtheit (n=442)	2,02 ± 0,96 [0-5]	
Geschlecht	♂: 1,92 ± 0,97 (n = 181) ♀: 2,08 ± 0,96 (n = 261)	p = 0,17
Seite	links: 2,06 ± 0,98 (n = 235) rechts: 1,99 ± 0,95 (n = 207)	p = 0,39
Diabetes mellitus	ja: 2,17 ± 1,02 (n = 41) nein: 2,06 ± 0,98 (n = 312)	p = 0,60
Rheumatische Erkrankungen	ja: 1,86 ± 1,22 (n = 7) nein: 2,08 ± 0,56 (n = 344)	p = 0,43
Arterielle Hypertonie	ja: 2,13 ± 0,97 (n = 183) nein: 2,02 ± 1,0 (n = 170)	p = 0,24
Voroperationen am Auge	ja: 2,07 ± 1,0 (n = 224) nein: 1,98 ± 0,93 (n = 213)	p = 0,46
Operateur	C.C.: 2,06 ± 0,94 (n = 345) B.B.: 1,9 ± 1,03 (n = 96)	p = 0,047
OP-Tamponade	Luft: 2,05 ± 0,97 (n = 349) SF ₆ : 1,92 ± 0,92 (n = 93)	p = 0,21

Bei der Vermessung der Dehiszenzen wurde ein durchschnittlicher Durchmesser von $4534,76 \pm 1920,83 \mu\text{m}$ sowie eine maximale Ablösungstiefe von $382,53 \pm 282,02 \mu\text{m}$ vermessen. Auch hier zeigten sich weder in Bezug auf Geschlecht, noch auf Operationsseite, Vorerkrankungen oder Voroperationen signifikante Unterschiede in den Gruppen. Bei den Operateuren zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede. Sowohl der maximale Ablösungsdurchmesser, als auch die maximale Ablösungstiefe waren signifikant größer bei Operateur B.B. (Durchmesser: $5795,30 \pm 1843,37 \mu\text{m}$ bei B.B. vs. $4183,10 \pm 1792,45 \mu\text{m}$ bei C.C. mit $p < 0,001$; Tiefe: $560,56 \pm 364,27 \mu\text{m}$ bei B.B. vs. $331,85 \pm 231,23 \mu\text{m}$ bei C.C. mit $p < 0,001$). Bezogen auf die OP-Tamponade waren die Ablösungen signifikant größer bei SF₆-Gas als OP-Tamponade als bei Luft (Durchmesser: $5460,08 \pm 2142,43 \mu\text{m}$ bei SF₆-Gas vs. $4284,6 \pm 1778,74 \mu\text{m}$ bei Luft mit $p < 0,001$; Tiefe: $520,67 \pm 400,42 \mu\text{m}$ bei SF₆-Gas vs. $345,59 \pm 227,69 \mu\text{m}$ bei Luft mit $p < 0,001$) (siehe **Tabelle 11** und **Tabelle 12**).

Tabelle 11: Maximaler Durchmesser [μm] der Dehiszenzen in verschiedenen Gruppen

			p-Wert
Gesamtheit	4534,76 ± 1920,83 [1014–10560]		
Geschlecht	♂: 4652,49 ± 1841,12 (n = 176)	♀: 4455,36 ± 1972,28 (n = 261)	p = 0,26
Seite	rechts: 4619,34 ± 1957,27 (n = 205)	links: 4460,02 ± 1889,13 (n = 232)	p = 0,37
Diabetes mellitus	ja: 4542,32 ± 2039,85 (n = 41)	nein: 4407,33 ± 1858,83 (n = 308)	p = 0,70
Rheumatische Erkrankungen	ja: 3890,43 ± 2906,47 (n = 7)	nein: 4445,44 ± 1853,26 (n = 340)	p = 0,20
Arterielle Hypertonie	ja: 4425,59 ± 1875,83 (n = 181)	nein: 4420,60 ± 1886,74 (n = 168)	p = 0,95
Voroperationen am Auge	ja: 4435,36 ± 1926,74 (n = 209)	nein: 4614,98 ± 1908,94 (n = 223)	p = 0,25
Operateur	C.C.: 4183,10 ± 1792,45 (n = 340)	B.B.: 5795,30 ± 1843,37 (n = 96)	p < 0,001
OP-Tamponade	Luft: 4284,6 ± 1778,74 (n = 344)	SF ₆ : 5460,08 ± 2142,43 (n = 93)	p < 0,001

Tabelle 12: Maximale Ablösungstiefe [μm] der Dehiszenzen in verschiedenen Gruppen

		p-Wert
Gesamtheit	382,53 \pm 282,02 [7–2784]	
Geschlecht	♂: 356,59 \pm 229,77 (n = 176) ♀: 400,10 \pm 311,68 (n = 260)	p = 0,43
Seite	rechts: 396,89 \pm 318,94 (n = 205) links: 369,80 \pm 244,65 (n = 231)	p = 0,75
Diabetes mellitus	ja: 407,27 \pm 291,32 (n = 41) nein: 347,46 \pm 264,91 (n = 308)	p = 0,12
Rheumatische Erkrankungen	ja: 255,143 \pm 78,98 (n = 7) nein: 356,97 \pm 271,06 (n = 340)	p = 0,44
Arterielle Hypertonie	ja: 338,21 \pm 238,49 (n = 181) nein: 372,03 \pm 297,00 (n = 168)	p = 0,27
Voroperationen am Auge	ja: 392,09 \pm 321,47 (n = 208) nein: 373,03 \pm 236,31 (n = 223)	p = 0,71
Operateur	C.C.: 331,85 \pm 231,23 (n = 339) B.B.: 560,56 \pm 364,27 (n = 96)	p < 0,001
OP-Tamponade	Luft: 345,59 \pm 227,69 (n = 344) SF ₆ : 520,67 \pm 400,42 (n = 92)	p < 0,001

Auch der zeitliche Verlauf der Dehiszenzen wurde in den Analysen untersucht. So war die Anzahl der Dehiszenzen vor dem ersten Rebubbleing im Mittel signifikant größer als vor den weiteren Rebubbleings (2,08 \pm 0,98 Dehiszenzen vor erstem Rebubbleing vs. 1,78 \pm 0,87 Dehiszenzen vor jedem weiteren Rebubbleing; p = 0,013). Die Größe der Dehiszenzen war jedoch signifikant kleiner vor dem ersten Rebubbleing als vor jedem weiteren (Durchmesser: 4415,07 \pm 1871,02 μm vor erstem Rebubbleing vs. 5085,62 \pm 2059,47 μm vor jedem weiteren Rebubbleing mit p = 0,007; Tiefe: 353,64 \pm 265,69 μm vor dem ersten Rebubbleing vs. 517,26 \pm 316,84 μm vor jedem weiteren Rebubbleing mit p < 0,001) (siehe **Tabelle 13**).

Tabelle 13: Charakteristika der Dehiszenzen im Verlauf (n = 442)

	vor erstem Rebubbleing	vor jedem weiteren Rebubbleing	p-Wert
Anzahl der Dehiszenzen	2,08 \pm 0,98 (n = 363)	1,78 \pm 0,87 (n = 79)	p = 0,013
maximaler Durchmesser [μm]	4415,07 \pm 1871,02 (n = 359)	5085,62 \pm 2059,47 (n = 78)	p = 0,007
maximale Tiefe [μm]	353,64 \pm 265,69 (n = 359)	517,26 \pm 316,84 (n = 77)	p < 0,001

4.6 Postoperatives Ergebnis

Das postoperative Ergebnis nach einem Jahr wurde anhand der besten korrigierten Sehschärfe (best spectacle corrected visual acuity, BSCVA), der zentralen Hornhautdicke (central corneal thickness, CCT) und der Endothelzelldichte (endothelial cell density, ECD) beurteilt (siehe 2.3.3.2). Durchschnittlich lag die beste korrigierte Sehschärfe nach einem Jahr bei $0,2 \pm 0,23$ LogMAR, das entspricht einer Sehschärfe von 0,63. Im durchgeführten Kruskal-Wallis-Test zeigte sich eine signifikante Abnahme der Sehschärfe bei steigender Anzahl notwendiger Rebubbleing ($0,19 \pm 0,23$ LogMAR bei einem Rebubbleing vs. $0,18 \pm 0,2$ LogMAR bei zwei Rebubbleings vs. $0,28 \pm 0,2$ LogMAR bei drei Rebubbleings vs. $0,65 \pm 0,21$ LogMAR bei vier Rebubbleings; $p = 0,01$). Diese signifikante Abnahme des Visus konnte nach paarweisem Vergleich der Gruppen untereinander mit angepasster Signifikanz durch die Bonferroni-Korrektur nicht bestätigt werden. Die zentrale Hornhautdicke wurde sowohl mittels Orbscan® als auch mittels Pentacam® bestimmt. In der Orbscan®-Topographie zeigte sich wie in **Tabelle 14** ersichtlich eine durchschnittliche Dicke von $566,37 \pm 68,11\mu\text{m}$ ($543,21 \pm 59,07\mu\text{m}$ mittels Pentacam®). Bei beiden Verfahren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei steigender Anzahl notwendiger Rebubbleings. Die Zelldichte des Hornhautendothels betrug im Mittel $1575,21 \pm 397,71$ Zellen pro mm^2 und zeigte ebenso keine signifikanten Veränderungen abhängig von der Anzahl der Rebubbleings.

Tabelle 14: Postoperatives Ergebnis abhängig von notwendiger Rebubbleing- Anzahl

	gesamt	1	2	3	4	p-Wert
BSCVA [LogMAR]	0,2 ± 0,23 (n = 317)	0,19 ± 0,23 (n = 258)	0,18 ± 0,2 (n = 45)	0,28 ± 0,2 (n = 12)	0,65 ± 0,21 (n = 2)	p = 0,01
CCT, Orbscan® [µm]	566,37 ± 68,11 (n = 158)	563,72 ± 68,07 (n = 134)	563,88 ± 56,62 (n = 16)	634,67 ± 83,51 (n = 6)	-	p = 0,17
CCT, Pentacam® [µm]	543,21 ± 59,07 (n = 154)	542,27 ± 61,25 (n = 122)	543,56 ± 51,48 (n = 25)	568,5 ± 45,28 (n = 6)	-	p = 0,26
ECD [Zellen/ mm²]	1575,21 ± 397,71 (n = 283)	1597,53 ± 402,94 (n = 234)	1432,5 ± 381,41 (n = 36)	1592,4 ± 234,08 (n = 10)	1718,0 ± 60,81 (n = 2)	p = 0,11

BSCVA = best spectacle corrected visual acuity, CCT = central corneal thickness, ECD = endothelial cell density

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde die Spalte mit den Daten zu 5 Rebubbleings ausgelassen, da hier nur ein Fall vorlag.

Abschließend wurde das postoperative Ergebnis ein Jahr nach der DMEK abhängig von der verwendeten OP-Tamponade untersucht. Bei der besten korrigierten Sehschärfe, der

zentralen Hornhautdicke mittels Orbscan® sowie der Endothelzelldicke zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Luft und SF₆-Gas als OP-Tamponade (siehe **Tabelle 15**). Einzig bei der Untersuchung mittels Pentacam®-Topographie fiel eine signifikant höhere zentrale Hornhautdicke bei SF₆-Gas im Vergleich zu Luft auf (564,84 ± 87,68 µm bei SF₆-Gas vs. 536,38 ± 44,94 µm bei Luft; p = 0,04).

Tabelle 15: Postoperatives Ergebnis abhängig von OP-Tamponade

	Luft	SF₆-Gas	p-Wert
BSCVA [LogMAR]	0,2 ± 0,24 (n = 259)	0,2 ± 0,17 (n = 58)	p = 0,38
CCT, Orbscan® [µm]	568,66 ± 71,05 (n = 139)	549,63 ± 37,83 (n = 19)	p = 0,13
CCT, Pentacam® [µm]	536,38 ± 44,94 (n = 117)	564,84 ± 87,68 (n = 37)	p = 0,04
ECD [Zellen/mm²]	1571,78 ± 407,15 (n = 235)	1592,02 ± 351,25 (n = 48)	p = 0,72

BSCVA = best spectacle corrected visual acuity, CCT = central corneal thickness, ECD = endothelial cell density

5 DISKUSSION

5.1 Patientenpopulation

Die demographischen Daten der untersuchten Kohorte sprechen für eine typische Patientenpopulation von Patienten mit DMEK. Wie für die FED als häufigste Indikation der DMEK charakteristisch, besteht die Kohorte aus mehr Frauen als Männern²⁷. Die Zusammensetzung der Patienten bezüglich Geschlecht und Alter entspricht in etwa denen der Multicenterstudie von Monnereau et al. (2014), in der Patienten mit DMEK von 18 verschiedenen Operateuren aus 11 Ländern untersucht wurden. Dort betrug der Anteil weiblicher Patienten 59,6 % und die gesamte Kohorte hatte ein Durchschnittsalter von 70 ± 11 Jahren²⁸.

Die zugrundeliegenden Daten der hier untersuchten DMEK-Operationen wurden von 2011 bis 2017 gesammelt, was bei der Diskussion aller Ergebnisse zu berücksichtigen ist. So wurde beispielsweise SF₆-Gas als OP-Tamponade an der Augenklinik der Uniklinik Köln erst seit 2015 verwendet. Genauere und über diese Arbeit hinausgehende Untersuchungen zu Unterschieden zwischen SF₆-Gas und Luft als OP-Tamponade sollten demnach nur mit Daten ab 2015 durchgeführt werden, um gleiche Voraussetzungen zu schaffen.

Die Daten zur Hornhautspende zeigen in der vorliegenden Kohorte eine ähnliche Verteilung wie in der Studie von Leon et al. (2018). Hier waren die Hornhautspender durchschnittlich $68,11 \pm 6,22$ Jahre alt, 69,36 % von ihnen waren männlich und die ECD der Spenderhornhaut betrug durchschnittlich $2568,03 \pm 114,75$ Zellen/mm²²⁹.

5.2 Rebubbling

Bisher wurde nur wenig zu mehrfachen Rebubbings nach einer Transplantatablösung nach DMEK veröffentlicht. In einer großen Multicenterstudie von Monnereau et al. (2014) benötigten 102 von 431 Augen mindestens ein Rebubbling. Hiervon waren bei 88 Augen ein Rebubbling (86,3 %) nötig, bei 11 Augen zwei Rebubbings (10,8 %) und bei drei Augen drei Rebubbings (2,9 %). Vier oder sogar fünf Rebubbings wurden in dieser Studie nicht notwendig²⁸. Die Verteilung einmaliger, zweimaliger und dreimaliger Rebubbings ähnelt der hier untersuchten Kohorte, in der jedoch in wenigen Fällen auch vier oder fünf Rebubbings erforderlich waren.

In der Vergangenheit wurden von Leon et al. (2018) Faktoren untersucht, welche eine Transplantatablösungen und folglich ein Rebubbling begünstigen könnten. Es zeigte sich keine Häufung von Transplantatablösungen in Abhängigkeit von dem Geschlecht des Empfängers, den Eigenschaften des Spenders oder der Operationstechnik²⁹.

Allerdings konnte in vielen Studien nachgewiesen werden, dass die Wahl der OP-Tamponade einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Transplantatablösungen und auch auf das Erfordernis von Rebubbings hat. So zeigten Botsford et al. (2016) eine

signifikant geringere Rebubbleingrate bei SF₆-Gas gegenüber Luft als OP-Tamponade³⁰. Dieses Ergebnis bestätigten die Studien von Schaub et al. (2017)²⁵ und Siebelmann et al. (2018)³¹.

In der vorliegenden Studie, in der hingegen die durchschnittliche Rebubbleinganzahl verglichen wurde, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Luft und SF₆-Gas als OP-Tamponade festgestellt werden.

Bei diesen scheinbar unterschiedlichen Ergebnissen ist zu beachten, dass in allen zuvor genannten Studien nach möglichen Risikofaktoren für die Notwendigkeit eines Rebubbleings gesucht wurde, indem der Anteil der Patienten, die ein Rebubbleing benötigten, der Grundgesamtheit mit DMEK gegenübergestellt wurde. In die vorliegende Studie wurden jedoch von vornherein nur Patienten mit Rebubbleing einbezogen, weshalb ein Vergleich zur Grundgesamtheit nicht möglich war. Daher wurde nach Risikofaktoren für eine erhöhte Anzahl erforderlicher Rebubbleings gesucht, indem Unterschiede des Spenders, Empfängers und der Operationstechnik verglichen wurden.

Die Ergebnisse sprechen also dafür, dass bei SF₆-Gas als OP-Tamponade zwar eine geringere Anzahl an Dehiszenzen auftritt³¹ und somit seltener ein Rebubbleing notwendig wird^{25,30,31}, die Notwendigkeit mehrfacher Rebubbleings jedoch nicht mehr signifikant von der Art der OP-Tamponade beeinflusst wird.

Bei der Auswertung der durchschnittlichen Rebubbleinganzahl in weiteren Untergruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von dem Geschlecht des Empfängers, der Operationsseite, möglichen Voroperationen oder dem Operateur. Auch das Vorhandensein von Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Z.n. thromboembolischem Ereignis oder Erkrankungen des rheumatischen und atopischen Formenkreises hatte keinen Einfluss auf die durchschnittliche Anzahl der Rebubbleings. Mit diesem Ergebnis kann allerdings keine Aussage darüber getroffen werden, ob jene Vorerkrankungen das allgemeine Risiko für die Notwendigkeit eines Rebubbleings beeinflussen. Hierfür wäre eine Gegenüberstellung von Patienten mit und ohne Rebubbleing in einer Gesamtgruppe von DMEK-Patienten notwendig.

Zu kritisieren ist hier außerdem die retrospektive Erfassung der Vorerkrankungen, die nur über ältere Arztbriefe recherchiert werden konnten. Eine Änderung des Studiendesigns könnte bei zukünftigen Forschungsprojekten mit ähnlicher Fragestellung eine validere Anamneseerhebung ermöglichen.

5.3 Zeit zwischen DMEK und Rebubbleing

Als einer der Ersten untersuchte John T. Thompson im Jahre 1989 die kinetischen Eigenschaften verschiedener Gasgemische auf ihre Eignung für intraokulare Tamponaden. Hierbei stellte sich heraus, dass verschiedene Gase sich unterschiedlich schnell

verflüchtigen beziehungsweise resorbiert werden. So zeigte sich bei 20 % SF₆-Gas als Tamponade eine signifikant längere Halbwertszeit im Vergleich zu Luft. Während in phaken Augen die Halbwertszeit von Luft 1,6 Tage betrug, lag sie bei SF₆-Gas bei durchschnittlich 2,8 Tagen³².

In der vorliegenden Studie wurde die Zeit zwischen durchgeführter DMEK und darauffolgendem Reububbling in Abhängigkeit von der verwendeten OP-Tamponade untersucht. Sowohl zwischen DMEK und erstem Reububbling als auch zwischen DMEK und jedem weiteren Reububbling lag ein signifikant größerer Zeitraum bei einer OP-Tamponade mit SF₆-Gas im Vergleich zu Luft. Dies bedeutet, dass bei Auftreten von Transplantatablösungen die Indikation für ein Reububbling bei SF₆-Gas als OP-Tamponade deutlich später gestellt wurde als bei Luft. Dass Transplantatablösungen bei SF₆-Gas generell seltener auftreten und seltener ein Reububbling notwendig wird, wurde bereits im vorherigen Abschnitt erläutert.

Eine mögliche Erklärung für die sich ergebende spätere Durchführung von Reubblings bei Patienten mit SF₆-Gas als OP-Tamponade ist die oben genannte längere Halbwertszeit von SF₆-Gas im Vergleich zu Luft. Diese Eigenschaft scheint dazu zu führen, dass Transplantatablösungen nach einer DMEK mit SF₆-Gas als Tamponade erst später diagnostiziert werden und die Indikation für ein Reububbling später gestellt wird.

5.4 DMEK und Reububbling am zweiten Auge

Über allgemeine Risikofaktoren für Transplantatablösungen nach DMEK wurde in der Vergangenheit viel geforscht. So konnten Leon et al. (2018) nachweisen, dass die Kombination von DMEK und Kataraktchirurgie im Rahmen einer Triple-DMEK das Risiko für eine Transplantatablösung signifikant erhöht. Außerdem zeigte sich eine signifikante Häufung von Transplantatablösungen bei Patienten, bei denen die Tamponade postoperativ weniger als 75 % der Vorderkammer ausfüllte. Andere Charakteristika wie Alter des Spenders, ECD des Transplantats oder Operationstechnik hatten keinen Einfluss auf das Auftreten von Transplantatablösungen²⁹. Im Gegensatz dazu konnte in der Studie von Chaurasia et al. (2014) zur gleichen Fragestellung festgestellt werden, dass sich die Reububblingrate bei DMEK und Triple-DMEK nicht unterscheidet³³.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein notwendiges Reububbling auf einem Auge die Wahrscheinlichkeit signifikant erhöht, bei einer DMEK auch auf der anderen Seite ein Reububbling zu benötigen. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass nicht nur die oben genannten beeinflussbaren Faktoren wie eine Triple-DMEK und eine postoperativ wenig gefüllte Vorderkammer das Risiko für ein Reububbling bzw. eine Transplantatablösung erhöhen, sondern auch andere individuelle und patientenspezifische Eigenschaften hierauf einen Einfluss haben. Welche Eigenschaften in Bezug auf dieses Risiko von Bedeutung sind,

könnte Gegenstand weiterer Forschungsarbeiten sein. Potentiell denkbare Einflussfaktoren wären zum Beispiel eine genetische Prädisposition, chronische Erkrankungen, andere Erkrankungen des Auges, eine verminderte Adhärenz des Patienten oder die Aktivität des Immunsystems.

Vergleichbare Ergebnisse lieferte die Studie von Kim et al. (2020), in der Patienten untersucht wurden, die eine DMEK an beiden Augen erhalten hatten. Hier zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine Transplantatablösung auf dem zweiten Auge, wenn am ersten Auge eine klinisch relevante Ablösung aufgetreten war, in diesem Fall eine Ablösung über mehr als 30 % der gesamten Fläche des Transplantats. Eine Aussage über die Notwendigkeit eines Rebubbleings bzw. die Rebubbleingrate wurde hier allerdings nicht getroffen³⁴.

Vergleicht man die vorliegende Studie mit der von Kim et al. (2020), so wurden dort Transplantatablösungen analysiert, in der hier vorliegenden Studie hingegen Rebubbleings.

Da die letztliche Durchführung eines Rebubbleings maßgeblich von der individuellen Indikationsstellung des Operateurs abhängt, scheint das Vorhandensein von Transplantatablösungen ein weniger störanfälliges Kriterium zu sein. Doch auch trotz dieses vermeintlich abweichenden und störanfälligeren Untersuchungskriteriums konnte in dieser Arbeit der Befund bestätigt werden, dass das Komplikationsrisiko auf dem zweiten Auge erhöht ist, wenn schon beim ersten Auge Komplikationen auftraten.

Zu kritisieren ist außerdem die ausschließlich retrospektive und somit fehleranfälliger Erfassung der Anamnese aus Arztbriefen und Aufnahmeanamnesen bezüglich einer Hornhauttransplantation am anderen Auge.

Die Rebubbleingrate mit durchschnittlich 32,4 % ist in der hier vorliegenden Kohorte im Vergleich zu anderen Studien relativ hoch. So veröffentlichten Straiko et al. (2020) eine Rebubbleingrate von 12,6 %³⁵, Bhandari et al. (2015) eine Rate von 10 %³⁶ und Hamzaoglu et al. (2015) eine Rate von 6 %³⁷. Die hohe Rebubbleingrate ist damit zu erklären, dass in der hier vorliegenden Arbeit Daten von 2011 bis 2017 analysiert wurden. An der Augenklinik der Uniklinik Köln wurde jedoch wie bereits erwähnt erst ab 2015 SF₆-Gas als OP-Tamponade eingeführt, was im Verlauf zu einer deutlichen Abnahme der Rebubbleingrate führte. Einen Überblick über die Rebubbleingrate im zeitlichen Verlauf an der Uniklinik Köln liefert die Studie von Schrittenlocher et al. (2018). Hier zeigte sich eine Rebubbleingrate von 68 % im Jahr 2011, 67 % im Jahr 2012, 70 % im Jahr 2013, 53 % im Jahr 2014, 29 % im Jahr 2015 und 16 % im Jahr 2016. Die steigende Lernkurve der Operateure sowie die Optimierung der Operationstechnik und der postoperativen Versorgung zeigten eine deutliche Verringerung der Rebubbleingrate²⁴.

Beim Vergleich verschiedener Rebubbleingraten ist stets zu berücksichtigen, dass diese auf nicht standardisierten Kriterien zur Indikationsstellung für ein Rebubbleing beruhen. Die

persönliche Einschätzung des jeweiligen Operateurs und die Vorgehensweise an der jeweiligen Augenklinik machen die Rebubblingrate als Variable schlecht vergleichbar.

5.5 Transplantatablösungen

Bezüglich der Lokalisation von Transplantatablösungen wurde bereits eine Studie an der Augenklinik der Uniklinik Köln durchgeführt. Siebelmann et al. (2018) konnten in einer Kohorte von Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten nach DMEK weniger Dehiszenzen im oberen, mittleren und unteren Drittel bei SF₆-Gas als OP-Tamponade im Vergleich zu Luft nachweisen³¹. Dies ließ sich in der hier vorliegenden Studie nicht bestätigen, es wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Absolut traten die meisten Dehiszenzen wie auch bei Siebelmann et al. (2018)³¹ im unteren Drittel sowie in der Peripherie auf.

Bei der Betrachtung der Dehiszenzen nach Lage in peripheren oder zentralen Bereichen wiesen Siebelmann et al. (2018) nach, dass in der Peripherie signifikant weniger Dehiszenzen bei SF₆-Gas als bei Luft vorkommen³¹. Auch diese Beobachtung bezogen auf den peripheren Hornhautabschnitt konnte in der hier analysierten Kohorte nicht bestätigt werden, es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Bezogen auf zentrale Dehiszenzen kamen beide Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Hierin liegt jedoch nur vermeintlich ein Widerspruch, wie die folgenden Ausführungen zeigen werden. Zumindest in den späteren postoperativen Phasen wiesen Siebelmann et al. (2018) signifikant weniger zentrale Dehiszenzen bei SF₆-Gas nach. In der hier vorliegenden Kohorte wurden hingegen signifikant mehr zentrale Dehiszenzen bei SF₆-Gas nachgewiesen. Eine mögliche Erklärung für diese abweichenden Ergebnisse ist, dass in der Kohorte von Siebelmann et al. (2018) alle Patienten mit DMEK beobachtet wurden und auch bei den Patienten, bei denen kein Rebubbling durchgeführt wurde, nach Dehiszenzen gesucht und diese vermessen wurden³¹. Für die hier diskutierte Studie hingegen wurden nur die Dehiszenzen bei Patienten mit Rebubbling vermessen. Es scheint also so zu sein, dass unter allen Patienten mit DMEK zentrale Dehiszenzen häufiger bei Luft als OP-Tamponade auftreten. Sollte jedoch ein Rebubbling notwendig werden, was bei SF₆-Gas im Vergleich seltener der Fall ist^{25,30,31}, scheinen dann zentrale Dehiszenzen häufiger bei SF₆-Gas der Auslöser für das Rebubbling zu sein. Eine Erläuterung dieser Hypothese und eine ausführliche Diskussion aller weiteren Zwischenergebnisse folgt am Ende dieses Abschnitts. Komplette Dehiszenzen über alle Zonen der Kornea kommen in der hier untersuchten Kohorte ebenfalls signifikant häufiger bei SF₆-Gas vor, was für die oben beschriebene Hypothese spricht. Bei einem Patienten mit SF₆-Gas als OP-Tamponade, der ein Rebubbling benötigt, scheint das Risiko für zentrale und komplette Dehiszenzen also höher zu sein als bei einem Patienten mit Luft als OP-Tamponade und mindestens einem Rebubbling.

Bei der Untersuchung der durchschnittlichen Anzahl der Dehiszenzen in verschiedenen Untergruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht des Empfängers, die Operationsseite oder mögliche Voroperationen. Auch Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Z.n. thromboembolischem Ereignis oder Erkrankungen des rheumatischen und des atopischen Formenkreises hatten keinen Einfluss auf die durchschnittliche Anzahl der Dehiszenzen. Mit diesem Ergebnis kann allerdings keine Aussage darüber getroffen werden, ob diese Vorerkrankungen unter allen Patienten mit DMEK die Anzahl der Dehiszenzen beeinflussen.

Bezüglich der Maße der Dehiszenzen wurde von Siebelmann et al. (2018) publiziert, dass die Dehiszenzen zu den meisten untersuchten Zeitpunkten bei SF₆-Gas als Tamponade im Vergleich zu Luft hinsichtlich ihres maximalen Durchmessers und ihrer maximalen Tiefe kleiner waren³¹. In der hier vorliegenden Studie allerdings sind die Dehiszenzen sowohl im Durchmesser als auch in der Tiefe signifikant größer bei Augen mit SF₆-Gas als OP-Tamponade. Genauso wie bei der Anzahl von zentralen und kompletten Transplantatablösungen scheint auch hier der Grund für die oben beschriebene Diskrepanz der Ergebnisse in der unterschiedlichen Zusammensetzung der Studienkohorten zu liegen. Während bei allen Augen mit DMEK die Dehiszenzen bei Luft als OP-Tamponade größer sind, scheinen unter den Patienten mit Rebubbling die Dehiszenzen bei den Patienten mit SF₆-Gas signifikant größer zu sein.

Die Maße und die Anzahl der Dehiszenzen zeigen bezogen auf die beiden Operateure signifikante Unterschiede. So sind die Dehiszenzen bei B.B. in der Anzahl signifikant geringer, aber in Durchmesser und Tiefe größer als bei C.C. Dieser Unterschied könnte sich dadurch erklären lassen, dass B.B. anteilig deutlich mehr Patienten mit SF₆-Gas operiert hat als mit Luft. Die unterschiedlichen Ergebnisse der Operateure lassen sich also am ehesten auf die Verzerrung zurückführen, dass die beiden OP-Tamponaden zu unterschiedlich großen Dehiszenzen führen und die beiden Operateure die beiden OP-Tamponaden unterschiedlich häufig genutzt haben.

Neben dem Ausmaß der Dehiszenzen in den verschiedenen Untergruppen wurde in der vorliegenden Studie auch der zeitliche Verlauf untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die Dehiszenzen vor dem ersten Rebubbling im Vergleich zu den vermessenen Dehiszenzen vor allen weiteren Rebubbings signifikant kleiner in Durchmesser und Tiefe waren, die Anzahl der Dehiszenzen jedoch vor dem ersten Rebubbling höher. Für dieses Ergebnis werden im Folgenden zwei mögliche Erklärungen aufgeführt. Das Ergebnis könnte dafür sprechen, dass bei Notwendigkeit von mehreren Rebubbings die Dehiszenzen im Verlauf konfluieren, sodass die Anzahl der Dehiszenzen sinkt, sie aber insgesamt größer werden. Wahrscheinlich ist allerdings auch die Hypothese, dass Augen, an denen mehrere Rebubbings notwendig waren, größere aber in der Anzahl weniger Dehiszenzen hatten.

Diese besonders großen Dehiszenzen könnten dann dazu geführt haben, dass mehrere Rebubbleings bis zur vollständigen Anlagerung des Transplantats notwendig wurden.

Basierend auf den zuvor bekannten Ergebnissen und den Resultaten aus der vorliegenden Studie lässt sich folgende Hypothese über die Dehiszenzen aufstellen: Durch SF₆-Gas als OP-Tamponade scheinen Dehiszenzen allgemein seltener zu sein, es folgen weniger Rebubbleings auf eine DMEK mit SF₆-Gas. Jedoch lässt die vorliegende Untersuchung den Schluss zu, dass SF₆-Gas die Dehiszenzen nur bis zu einem bestimmten Grad verhindern kann und ab einer bestimmten Dehiszenzen-Größe dann doch Rebubbleings notwendig werden. Es sieht so aus, als würden vor allem die kleinen, peripheren und partiellen Dehiszenzen durch SF₆-Gas verhindert werden, große, komplette und zentrale Dehiszenzen hingegen nicht. Das dürfte zu der größeren Anzahl solcher Dehiszenzen nach SF₆-Gas als OP-Tamponade in der hier untersuchten Kohorte geführt haben.

5.6 Postoperatives Ergebnis

Das postoperative Ergebnis wird in verschiedenen Studien anhand verschiedener Kriterien untersucht und beurteilt. Meist sind eine hohe postoperative BSCVA, eine hohe ECD und eine geringe Hornhautdicke Anhalt für ein gutes postoperatives Ergebnis.

Gerber-Hollbach et al. (2017) verglichen in ihrer Studie Patienten nach DMEK mit und ohne Rebubbleing. Hierbei zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die BSCVA und die Hornhautdicke. Sechs Monate nach DMEK zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit Rebubbleing eine höhere Abnahme der ECD ³⁸.

Feng et al. (2014) veröffentlichen in ihrer Studie, dass der Verlust von Endothelzellen sich bei Patienten ohne Rebubbleing nicht von denen mit einem Rebubbleing unterscheidet, bei zwei oder mehr Rebubbleings der Zellverlust jedoch signifikant höher ist ³⁹.

In der hier vorliegenden Studie zeigte sich eine signifikante Abnahme der mittleren BSCVA bei steigender Anzahl von Rebubbleings, dieses Ergebnis konnte jedoch bei paarweisem Vergleich der Gruppen untereinander nicht bestätigt werden. Auch die durchschnittliche CCT und die ECD veränderten sich nicht bei Patienten mit steigender Rebubbleing-Anzahl. Anzumerken ist hierbei, dass nur Patienten mit Rebubbleing untersucht wurden, also keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob sich in der vorliegenden Kohorte das postoperative Ergebnis von dem von Patienten ohne Rebubbleing unterscheidet.

In der vorliegenden Studie wurden die absoluten Werte von BSCVA, CCT und ECD verglichen. Hier hätte der Vergleich der Differenz zwischen prä- und postoperativen Werten präzisere Ergebnisse liefern können.

Beim Vergleich der verschiedenen Tamponaden in Bezug auf das postoperative Ergebnis veröffentlichten Schaub et al. (2017), dass die OP-Tamponade weder einen Einfluss auf die BSCVA noch auf die ECD, die CCT oder den IOP hat ²⁵.

Siebelmann et al. (2018) publizierten eine signifikant bessere BSCVA eine Woche nach der DMEK bei Patienten mit Luft als OP-Tamponade, langfristig jedoch keine unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zu SF₆-Gas³¹.

In der hier vorliegenden Arbeit zeigten sich zwischen SF₆-Gas und Luft keine Unterschiede in Bezug auf BSCVA und ECD. Einzig bei der CCT-Untersuchung mittels Pentacam®-Tomographie zeigte sich eine signifikant dickere Hornhaut nach DMEK mit SF₆-Gas als OP-Tamponade, also ein schlechteres Ergebnis als bei Luft. Dieses Ergebnis könnte dadurch erklärt werden, dass wie oben bereits erläutert bei SF₆-Gas zwar seltener Rebubbings notwendig werden, die Dehiszenzen in diesen Fällen allerdings größer sind. Es könnte also sein, dass diese größeren Dehiszenzen zu einem schlechteren postoperativen Ergebnis führen. Dies zu untersuchen könnte Grundlage einer weiteren Forschungsarbeit sein.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Hejtmancik JF, Nickerson JM. Chapter One - Overview of the Visual System. In: Hejtmancik JF, Nickerson JM, eds. Progress in molecular biology and translational science: Academic Press; 2015: 1-4.
2. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Chapter Two - Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development. In: Hejtmancik JF, Nickerson JM, eds. Progress in molecular biology and translational science: Academic Press; 2015: 7-23.
3. Lang GK. Augenheilkunde: Thieme; 2014.
4. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie. LernAtlas Anatomie. 4. Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015.
5. Siebelmann S, Gehlsen U, Le Blanc C, Stanzel TP, Cursiefen C, Steven P. Detection of graft detachments immediately following Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) comparing time domain and spectral domain OCT. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2016; **254**(12): 2431-7.
6. Grehn F. Augenheilkunde: Springer Berlin Heidelberg; 2011.
7. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *Journal of cataract and refractive surgery* 2011; **37**(3): 588-98.
8. Weiss JS, Moller HU, Aldave AJ, Seitz B, Bredrup C, Kivela T, Munier FL, Rapuano CJ, Nischal KK, Kim EK, Sutphin J, Busin M, Labbe A, Kenyon KR, Kinoshita S, Lisch W. IC3D classification of corneal dystrophies--edition 2. *Cornea* 2015; **34**(2): 117-59.
9. Pricopie S, Istrate S, Voinea L, Leasu C, Paun V, Radu C. Pseudophakic bullous keratopathy. *Romanian journal of ophthalmology* 2017; **61**(2): 90-4.
10. Matthaei M, Bachmann B, Siebelmann S, Cursiefen C. [Technique of Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) : Video article]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2018; **115**(9): 778-84.
11. Elhalis H, Azizi B, Jurkunas UV. Fuchs endothelial corneal dystrophy. *The ocular surface* 2010; **8**(4): 173-84.
12. Cibis G, Gulani AC. Posterior Polymorphous Corneal Dystrophy. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2018.
13. AlArrayedh H, Collum L, Murphy CC. Outcomes of penetrating keratoplasty in congenital hereditary endothelial dystrophy. *British Journal of Ophthalmology* 2018; **102**(1): 19-25.
14. Tan DT, Dart JK, Holland EJ, Kinoshita S. Corneal transplantation. *Lancet (London, England)* 2012; **379**(9827): 1749-61.

15. Beschluss der Bundesärztekammer über die erste umschriebene Fortschreibung der Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank. *Dtsch Arztebl International* 2018; **115**(6): A-262.
16. Maier P, Reinhard T, Cursiefen C. Descemet stripping endothelial keratoplasty--rapid recovery of visual acuity. *Deutsches Arzteblatt international* 2013; **110**(21): 365-71.
17. Tourtas T, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Kruse FE. Descemet membrane endothelial keratoplasty versus descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2012; **153**(6): 1082-90.e2.
18. Hos D, Matthaei M, Bock F, Maruyama K, Notara M, Clahsen T, Hou Y, Le VNH, Salabarria A-C, Horstmann J, Bachmann BO, Cursiefen C. Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Progress in Retinal and Eye Research* 2019; **73**: 100768.
19. 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; **35**(1): 14-9.
20. Pilger D, Wilkemeyer I, Schroeter J, Maier A-KB, Torun N. Rebubbleing in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Influence of Pressure and Duration of the Intracameral Air Tamponade. *American Journal of Ophthalmology* 2017; **178**: 122-8.
21. Schrittenlocher S, Penier M, Schaub F, Bock F, Cursiefen C, Bachmann B. Intraocular Lens Calcifications After (Triple-) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *American Journal of Ophthalmology* 2017; **179**: 129-36.
22. Kocaba V, Mouchel R, Fleury J, Marty A-S, Janin-Manificat H, Maucourt-Boulch D, Burillon C. Incidence of Cystoid Macular Edema After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2018; **37**(3).
23. Fritz M, Grewing V, Böhringer D, Lapp T, Maier P, Reinhard T, Wacker K. Avoiding Hyperopic Surprises After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Fuchs Dystrophy Eyes by Assessing Corneal Shape. *American Journal of Ophthalmology* 2019; **197**: 1-6.
24. Schrittenlocher S, Schaub F, Hos D, Siebelmann S, Cursiefen C, Bachmann B. Evolution of Consecutive Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcomes Throughout a 5-Year Period Performed by Two Experienced Surgeons. *Am J Ophthalmol* 2018; **190**: 171-8.
25. Schaub F, Enders P, Snijders K, Schrittenlocher S, Siebelmann S, Heindl LM, Bachmann BO, Cursiefen C. One-year outcome after Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) comparing sulfur hexafluoride (SF6) 20% versus 100% air for anterior chamber tamponade. *The British journal of ophthalmology* 2017; **101**(7): 902-8.
26. Hirano K, Ito Y, Suzuki T, Kojima T, Kachi S, Miyake Y. Optical coherence tomography for the noninvasive evaluation of the cornea. *Cornea* 2001; **20**(3): 281-9.

27. Afshari NA, Pittard AB, Siddiqui A, Klintworth GK. Clinical study of Fuchs corneal endothelial dystrophy leading to penetrating keratoplasty: a 30-year experience. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 2006; **124**(6): 777-80.
28. Monnereau C, Quilendrin R, Dapena I, Liarakos VS, Alfonso JF, Arnalich-Montiel F, Böhnke M, Pereira NC, Dirisamer M, Parker J, Droutsas K, Geerling G, Gerten G, Hashemi H, Kobayashi A, Naveiras M, Oganessian O, Orduña Domingo E, Priglinger S, Stodulka P, Torrano Silva J, Jr, Venzano D, Vetter JM, Yiu E, Melles GRJ. Multicenter Study of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: First Case Series of 18 Surgeons. *JAMA Ophthalmology* 2014; **132**(10): 1192-8.
29. Leon P, Parekh M, Nahum Y, Mimouni M, Giannaccare G, Sapigni L, Ruzza A, Busin M. Factors Associated With Early Graft Detachment in Primary Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2018; **187**: 117-24.
30. Botsford B, Vedana G, Cope L, Yiu SC, Jun AS. Comparison of 20% sulfur hexafluoride with air for intraocular tamponade in Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Arquivos brasileiros de oftalmologia* 2016; **79**(5): 299-302.
31. Siebelmann S, Lopez Ramos S, Scholz P, Matthaei M, Schrittenlocher S, Heindl LM, Bachmann B, Cursiefen C. Graft Detachment Pattern After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Comparing Air Versus 20% SF6 Tamponade. *Cornea* 2018; **37**(7): 834-9.
32. Thompson JT. Kinetics of Intraocular Gases: Disappearance of Air, Sulfur Hexafluoride, and Perfluoropropane After Pars Plana Vitrectomy. *Archives of Ophthalmology* 1989; **107**(5): 687-91.
33. Chaurasia S, Price FW, Gunderson L, Price MO. Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: Clinical Results of Single Versus Triple Procedures (Combined with Cataract Surgery). *Ophthalmology* 2014; **121**(2): 454-8.
34. Kim KH, Tijunelis MA, Zhou Y, Musch DC, Hood CT, Tannen BL, Mian SI. Recipient Factors Associated With Graft Detachment of a Subsequent Eye in Sequential Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2020; **39**(10).
35. Straiko MD, Bauer AJ, Straiko MMW, Potts LB, Chen SY, Tran KD, Terry MA. Donor DMEK Tissue Characteristics: Association With Rebubble Rate and 6-Month Endothelial Cell Loss. *Cornea* 2020; **39**(10): 1267-73.
36. Bhandari V, Reddy JK, Relekar K, Prabhu V. Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty versus Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty in the Fellow Eye for Fuchs Endothelial Dystrophy: A Retrospective Study. *BioMed research international* 2015; **2015**: 750567.
37. 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; **122**(11): 2193-9.

-
38. Gerber-Hollbach N, Baydoun L, López EF, Frank LE, Dapena I, Liarakos VS, Schaal S-C, Ham L, Oellerich S, Melles GRJ. Clinical Outcome of Rebubbling for Graft Detachment After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2017; **36**(7).
39. Feng MT, Price MO, Miller JM, Price FW, Jr. Air reinjection and endothelial cell density in Descemet membrane endothelial keratoplasty: five-year follow-up. *Journal of cataract and refractive surgery* 2014; **40**(7): 1116-21.

7 ANHANG

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Vorderer Augenabschnitt.....	12
Abbildung 2:	Schichten der Kornea.....	13
Abbildung 3:	OCT-Bild der Hornhaut.....	14
Abbildung 4:	Arten der Hornhauttransplantation	21
Abbildung 5:	Diagnostik bei Transplantatablösung vor (a + b) bzw. nach (c + d) Rebubbling.....	23
Abbildung 6:	Patientenauswahl als Flussdiagramm	26
Abbildung 7:	SD-OCT Bilder	28
Abbildung 8:	TD-OCT Bilder	29
Abbildung 9:	Lokalisation der Dehiszenzen	30
Abbildung 10:	Gesamtheit - 1541 Augen aus der DMEK Datenbank	35
Abbildung 11:	Anteil der Augen mit Rebubbling von allen Augen mit DMEK	35
Abbildung 12:	Anteil der Augen mit Rebubbling am zweiten Auge von Patienten mit beidseitiger DMEK und Zustand nach Rebubbling am ersten Auge	36

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	IC3D Klassifikation der Hornhautdystrophien - Edition 2 (2015)	17
Tabelle 2:	Patientenpopulation	31
Tabelle 3:	Daten zur DMEK-Operation	32
Tabelle 4:	Daten zur Hornhautspende	33
Tabelle 5:	Anzahl der notwendigen Rebubblings	33
Tabelle 6:	Durchschnittliche Rebubblinganzahl in verschiedenen Gruppen	34
Tabelle 7:	Zeit zwischen DMEK-Operation und Rebubbling.....	34
Tabelle 8:	Anzahl der Rebubblings am anderen Auge	36
Tabelle 9:	Durchschnittliche Anzahl der Dehiszenzen je nach Lokalisation und OP-Tamponade	37
Tabelle 10:	Durchschnittliche Anzahl der Dehiszenzen in verschiedenen Gruppen	37
Tabelle 11:	Maximaler Durchmesser [μm] der Dehiszenzen in verschiedenen Gruppen.....	38
Tabelle 12:	Maximale Ablösungstiefe [μm] der Dehiszenzen in verschiedenen Gruppen.....	39
Tabelle 13:	Charakteristika der Dehiszenzen im Verlauf.....	39
Tabelle 14:	Postoperatives Ergebnis abhängig von notwendiger Rebubbling- Anzahl.....	40
Tabelle 15:	Postoperatives Ergebnis abhängig von OP-Tamponade	41

8 VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN

Siebelmann S, Kolb K, Scholz P, Matthaei M, Franklin J, Händel A, Schrittenlocher S, Hayashi T, Guell JL, Bachmann B, Cursiefen C. The Cologne rebubbling study: a reappraisal of 624 rebubbings after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *The British journal of ophthalmology* 2021; **105**(8): 1082-6