

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

Vergleich der klinischen Ergebnisse nach Phaker, Pseudophaker und Triple- Descemet-Membran Endothel Keratoplastik (DMEK)

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

vorgelegt von
Damian Karimi Golkar
aus Bensheim a. d. Bergstraße

promoviert am 30. November 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Druckjahr 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. B. O. Bachmann
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. R. Hörster

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 Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Universitätsprofessor Dr. med. B. O. Bachmann

Frau Dr. med. univ. I. Moshiri

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung 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 der Arbeit zugrundeliegenden Datensätze wurden im Zeitraum 07/2012 bis 07/2017 im Zentrum für Augenheilkunde der Uniklinik Köln erhoben. Die Daten wurden mit meiner Mitarbeit in der Cologne DMEK Database mit Hilfe des elektronischen Datenbanksystems REDCap aufgezeichnet.

Es handelt sich um eine Datenbank, in der fortlaufend Patientendaten durch Doktoranden und Ärzte des Zentrums für Augenheilkunde der Uniklinik Köln eingegeben werden. Die Datensätze wurden mir anschließend von Frau Dr. med. S. Schrittenlocher zur Verfügung gestellt. Die Daten wurden von mir mit dem Programm SPSS (IBM SPSS Statistics für Windows, Version 25.0, IBM Corporation, Armonk, NYC) retrospektiv ausgewertet. Hierbei erhielt ich beratende Hilfe von Herrn Universitätsprofessor Dr. med. B. Bachmann und Frau Dr. med. univ. I. Moshiri.

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 11.01.2022

Unterschrift: 

Danksagung

Besonders danken möchte ich Frau Dr. med. univ. I. Moshiri und Herrn Universitätsprofessor Dr. med. B. Bachmann für die Unterstützung und Betreuung während der Erarbeitung meiner Dissertation.

Außerdem gilt mein Dank den Mitarbeitern der Forschungsgruppe der DMEK Datenbank.

Nicht fehlen darf der Dank an meine Familie, die mir während des Studiums tatkräftig zur Seite stand.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Zusammenfassung	8
1.1 Ziel der Arbeit	8
1.2 Material und Methoden	8
1.3 Ergebnisse	9
1.4 Schlussfolgerung	9
2. Einleitung	10
2.1 Anatomie der Cornea	10
2.2 Fuchs'sche Endotheldystrophie	12
2.3 Hornhauttransplantation	16
2.4 Technik der Descemet-Membran Endothel Keratoplastik	18
2.5 Vorgehen bei Transplantatablösung	21
2.6 Katarakt im Zusammenhang mit Hornhautchirurgie	21
2.7 Phake DMEK, Triple-DMEK und Pseudophake DMEK	22
2.8 Fragestellung der Doktorarbeit	24
3. Material und Methoden	25
3.1 Einschlusskriterien / Ausschlusskriterien	25
3.2 Dateneingabe / Untersuchungsparameter	25
3.3 Datenauswertung	26
4. Ergebnisse	28
4.1 Deskriptive Statistik	28
4.2 Visusentwicklung	29
4.3 Pachymetrie	31
4.4 Endothelzelldichte	32
4.5 Rebubbling	33
4.6 Kataraktentwicklung	34
5. Diskussion	35
5.1 Interpretation der Ergebnisse	35
5.2 Bewertung der Auswertung	42
5.3 Schlussfolgerung	45
6. Literaturverzeichnis	47
7. Anhang	57
7.1 Abbildungsverzeichnis	57
7.2 Tabellenverzeichnis	57

Abkürzungsverzeichnis

BSCVA = Best spectacle corrected visual acuity (=Bestkorrigierter Brillenvisus)

BSS= Balanced salt solution

CCT = Central Corneal Thickness

DLEK = Descemet lamellar endothelial keratoplasty

DMEK = Descemet-Membran endothelial keratoplasty

DSAEK = Descemet stripping automated endothelial keratoplasty

DSEK = Descemet stripping endothelial keratoplasty

EZD = Endothelzelldichte

ECC = Endothelial Cell Count

EZM = Extrazelluläre Matrix

FED = Fuchs'sche Endotheldystrophie

IOL = Intraokularlinse

logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution

OP = Operation

PK = Perforierende Keratoplastik

SD = Standardabweichung

SF₆ 20% = Sulfur Hexafluorid 20%

1. Zusammenfassung

1.1 Ziel der Arbeit

Für Hornhautendotheldystrophien gibt es verschiedene Behandlungsmöglichkeiten. Die DMEK Operation ist seit einigen Jahren zum Standard der Behandlung von Endotheldystrophien geworden.¹

Diese Arbeit beschäftigt sich mit drei unterschiedlichen Formen der DMEK Operation, der Phaken DMEK, der Pseudophaken DMEK der Triple DMEK. Bei der Phaken DMEK wird die Descemet-Membran und das Hornhautendothel des Patienten entfernt und an diese Stelle ein entsprechendes Transplantat eines Hornhautspenders eingesetzt. Bei dieser Operation bleibt die natürliche Linse erhalten.^{2,3} Diese Operation wird vor allem bei Patienten eingesetzt, bei denen die natürliche Linse noch keine starke Trübung aufweist. Bei der Triple DMEK, die häufig bei Patienten angewendet wird, die zusätzlich zur Endotheldystrophie schon eine starke Linsentrübung aufweisen, wird diese Operation mit einer Phakoemulsifikation und einer Linsenersatzoperation kombiniert.^{2,3} Zusätzlich besteht die Operationsmethode der Pseudophaken DMEK, bei der Patienten eine DMEK Operation erhalten, bei denen bereits eine Kataraktoperation durchgeführt wurde. Hier stellt sich die Frage einer zeitgleichen Kataraktoperation also nicht.³

Ziel dieser Arbeit ist das Ergebnis von phaken und pseudophaken Augen zu evaluieren, die mit einer Descemet-Membrane endothelial keratoplasty (DMEK) oder mit einer DMEK kombiniert mit einer Kataraktoperation (Triple-DMEK) therapiert wurden.

1.2 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Datenanalyse von 557 Augen, die mit einer Triple-DMEK behandelt wurden, 518 Augen, bei denen eine Pseudophake DMEK durchgeführt wurde, sowie 62 Augen, die mit einer Phaken DMEK behandelt wurden, einbezogen.

Es wurden Patienten einbezogen, die im Zeitraum 07/2011 bis 07/2017 im Zentrum für Augenheilkunde der Uniklinik Köln mit einer Phaken DMEK, einer Pseudophaken

DMEK oder einer Triple-DMEK behandelt wurden. Die Patientendaten wurden mit den Programmen Orbis und Medistar erfasst und nachträglich in das Datenbanksystem Redcap eingegeben.

Folgende Parameter der Patientendaten wurden bei der Aufnahme, sowie nach 3, 6 und 12 Monaten erhoben und im Nachhinein ausgewertet: Visus, Pachymetrie, Endothelzelldichte, Rebubblingrate, sowie Kataraktentwicklung innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre nach Phaker DMEK. Die statistische Auswertung wurde mit SPSS (IBM SPSS Statistics für Windows, Version 25.0, IBM Corporation, Armonk, NYC) durchgeführt.

1.3 Ergebnisse

Der präoperative bestkorrigierte Visus (Mittelwert \pm SD; logMAR) war $0,30 \pm 0,22$ in der Phaken, $0,63 \pm 0,45$ in der Pseudophaken und $0,44 \pm 0,30$ in der Triple DMEK Gruppe ($P < 0,001$). Dieser verbesserte sich auf entsprechend $0,09 \pm 0,12$, $0,14 \pm 0,1$ und $0,1 \pm 0,1$ ($P < 0,001$) im ersten postoperativen Jahr. Augen nach Phaker DMEK entwickelten einen signifikant besseren Visus nach einem Jahr als Augen der Pseudophaken DMEK Gruppe ($P = 0,031$), zudem entwickelten Augen der Triple DMEK Gruppe einen signifikant besseren Visus als Augen nach Pseudophaker DMEK ($P = 0,001$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Pachymetrie ($P = 0,929$) und Endothelzelldichte ($P = 0,606$) nach einem Jahr. Rebubblingraten mit SF₆ 20% unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($P = 0,839$). Nach Phaker DMEK erhielten 40% der Augen innerhalb von 2 Jahren eine Kataraktoperation, allerdings zeigte sich in dieser Gruppe ein großer Verlust im Follow-Up der Patienten.

1.4 Schlussfolgerung

Phake DMEK und Triple-DMEK scheinen einen besseren bestkorrigierten Visus nach einem Jahr postoperativ zu zeigen als Augen, die mit Pseudophaker DMEK therapiert wurden. In allen anderen Parametern der Analyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Allerdings hatten die Patienten der Pseudophaken DMEK Gruppe bereits einen präoperativ geringeren Visus und waren älter als Patienten der anderen beiden Gruppen.

2. Einleitung

2.1 Anatomie der Cornea

Die Cornea ist ein avaskuläres, transparentes Gewebe, das als eine strukturelle und infektiöse Barriere des Auges fungiert. Zusammen mit dem über der Hornhaut liegenden Tränenfilm bildet sie außerdem eine lichtbrechende Oberfläche. Der horizontale Durchmesser der Cornea eines durchschnittlichen Erwachsenen beträgt circa 11,5-12mm. Im Mittelpunkt hat sie eine Dicke von 0,5 mm, in der Peripherie beträgt die Dicke durchschnittlich 0,67 mm. ^{4,5} Die Oberfläche der Cornea ist konvex und ellipsenförmig. Die Rückfläche bildet die vordere Begrenzung der vorderen Augenkammer. ⁵ Die Cornea und der dazugehörige Tränenfilm machen etwa zwei Drittel der Gesamtbrechkraft des menschlichen Auges aus. ⁴ Die Gesamtbrechkraft der Cornea beträgt 40 bis 45 Dioptrien. ⁵

Die menschliche Cornea besteht aus fünf verschiedenen Schichten, drei zellulären Schichten (Epithel, Stroma, Endothel), und zwei Membranen (Bowman'sche Lamelle und Descemet-Membran) ⁴

Epithel und Tränenfilm

Das unverhornte Plattenepithel bildet die äußerste Barriere zwischen menschlichem Auge und der Umgebung. Es besteht aus 4-6 Lagen Epithelzellen und ist 40-50 µm dick. Die unterste Schicht ist die Basalschicht, sie besteht aus einer Lage zylinderförmiger Epithelzellen. Das Epithel regeneriert durch Mitose der Zellen der Basalschicht. ⁵ Es besteht ein regelmäßiger Abbau und Neuaufbau der Zellen durch Desquamation und Apoptose (programmierter Zelltod). ⁶ Unter der Basalschicht liegt die Basalmembran des Epithels, die von den Basalzellen gebildet wird. Sie verankert das Epithel mit Hilfe von Hemidesmosomen und Ankerfibrillen der Basalzellen an das Hornhautstroma. ⁵ Das Hornhautepithel ist von einem Tränenfilm überzogen, der kleine Unregelmäßigkeiten des Epithels glättet und somit zusammen mit der obersten Epithelzellschicht eine glatte, refraktierende Oberfläche bildet. Außerdem dient der Tränenfilm zur Befeuchtung des Hornhautepithels, sowie zum Transport von Stoffwechselprodukten zu und von den Epithelzellen. ^{4,5}

Bowman'sche Lamelle

Die Bowman'sche Lamelle liegt zwischen dem äußeren Epithel und dem Stroma. Sie ist keine Membran, sondern eine Ansammlung von nicht zellulärem Material, das vom anterioren Teil des Stromas sezerniert wird. Sie besteht aus verschiedenen Kollagenmikrofilamenten, die von einer Proteingrundsubstanz umgeben sind.⁵ Die etwa 15 µm dicke Schicht gibt der Cornea zusätzlichen Strukturellen halt.⁴

Stroma

Das Stroma macht 80-85 % der Dicke der Cornea aus. Es hat eine Dicke von 400-500µm und besteht aus parallel angelegten Kollagenfasern, die dem Gewebe eine außerordentliche Transparenz ermöglichen.⁷ Dies gibt dem Stroma seine lichtbrechende Funktion.⁴ Es enthält keine Blutgefäße und es ist arm an Zellen.⁵ Die Zellen des Stromas sind die Keratozyten, Sie bilden die EZM, einen Komplex aus Kollagen Typ I und Kollagen Typ V, Glykosaminoglykan, sowie Matrix-Metalloproteasen.⁸

Descemet-Membran

Die Descemet-Membran liegt zwischen dem posterioren Teil des Stromas und dem Endothel der Cornea. Sie ist bei der Geburt etwa 3µm dick und erreicht beim Erwachsenen eine Dicke von bis zu 13 µm. Sie ist ultrastrukturell in zwei Schichten unterteilt: die anteriore Schicht wird während der fetalen Genese vom Endothel produziert und sezerniert und die posteriore, amorphe Schicht wird postpartal gebildet.⁴ Die Membran besteht aus Kollagenfibrillen, die von den Endothelzellen gebildet werden. Sie entspricht der Basalmembran des Hornhautendothels. Die Kollagenfibrillen sind in mehreren Lagen angeordnet und geben der Descemet-Membran eine elastische und widerstandsfähige Struktur.⁵ Eine dritte Schicht, die Interfacial Matrix, vermittelt die Adhäsion an das Stroma.^{9,10}

Endothel

Das Endothel der Cornea wird aus einer Zellschicht von hexagonalen abgeflachten Endothelzellen gebildet. Eine Endothelzelle hat eine Dicke von 5µm und einen Durchmesser von etwa 20µm. Die 5µm dicke Zellschicht bildet eine Barriere zwischen Stroma und vorderer Augenkammer.^{4,5} Die Funktion des Endothels ist einerseits die Sekretion bestimmter Strukturen der Descemet-Membran, sowie andererseits die Regulierung von Stoffwechselprodukten, die zum Kammerwasser und dem Hornhautstroma gehören. Das Endothel hat außerdem die Funktion, den Feuchtigkeitsgrad der Cornea aufrechtzuerhalten.⁵ Aus diesem Grund würde eine Funktionsstörung des Endothels zu einer vermehrten Hydrierung des Hornhautstromas führen, wodurch die Transparenz der Hornhaut eingeschränkt werden würde.⁵ Die Endothelzellen der Cornea haben in vivo keine Mitoseaktivität, was dazu führt, dass die Zelldichte des Hornhautendothels mit steigendem Alter abnimmt. So hat ein Mensch in jungen Jahren eine Zelldichte von circa 3500 Zellen/mm². Die Zelldichte nimmt im Laufe des Lebens ab, sodass bei einem Menschen in der 8. Lebensdekade die Zelldichte durchschnittlich noch bei 2600 Zellen/mm² liegt.^{11,12} Es wurde beobachtet, dass Menschen mit einer Zellzahl von unter 500 Zellen/mm² ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Hornhautödems haben.¹³ Gründe für den Verlust von Endothelzellen sind unter anderem hohes Alter, Trauma, Entzündungen, sowie andere Krankheitsprozesse (vor allem die Fuchs'sche Endotheldystrophie). Bei Zellverlust können sich die verbleibenden Zellen ausdehnen, sodass die Breite des Endothels erhalten bleibt. Dabei wächst die Größe der Zellen an (Polymegatismus) und sie verlieren ihre hexagonale Form (Pleomorphismus)⁴

2.2 Fuchs'sche Endotheldystrophie

Die Fuchs'sche Endotheldystrophie (nachfolgend FED genannt) ist eine teilweise erbliche Funktionsstörung des Hornhautendothels. Hierbei entwickeln die Endothelzellen der Cornea morphologische und funktionelle Anomalien. Erstmals beschrieben wurde sie vom österreichischen Augenarzt Ernst Fuchs als „Dystrophia epithelialis corneae“. Er beschrieb 13 Patienten mit einer progressiven Hornhauttrübung, die in mit einer Visusverschlechterung einherging.¹⁴ 1916

beschrieb Koepe erstmals Auswüchse in der posterioren Schicht der Cornea, sowie Kraupa 1920 ein daraus resultierendes Ödem in der anterioren Schicht der Cornea. Diese Läsionen wurden zusammengefasst 1921 von Vogt „Cornea guttata“ genannt.

15

Epidemiologie

Die FED ist eine progressive Krankheit, die mit einem Verlust von Hornhautendothelzellen, einer Verdickung der Descemet-Membran, Bildung von Guttae, einer Bildung eines cornealen Ödems, sowie einem daraus resultierendem Visusverlust einhergeht. Die Erkrankung kann in ihrer schwersten Form auch zur Erblindung führen. ¹⁶

Die FED ist die häufigste Indikation für Hornhauttransplantationen in der westlichen Welt, sowie für posteriore lamelläre Keratoplastiken. ¹⁷⁻¹⁹

Nach einer weltweiten Studie mit 184.576 Hornhauttransplantationen, die von Gain et. Al. durchgeführt wurde, wurde die FED mit 39 % am häufigsten als Indikation für eine Hornhauttransplantation angegeben, gefolgt vom Keratokonus (27%) und der infektiösen Keratitis (20%). ¹⁸ Weitere dystrophe Indikationen für posteriore lamelläre Keratoplastiken sind die hintere polymorphe Hornhautdystrophie nach Schlichting (PPCD), sowie die kongenitale hereditäre Hornhautdystrophie (CHED). ¹⁷ Diese Dystrophien sind deutlich seltener als die FED und werden in einigen Studien auch als Non-Fuchs-Dystrophien zusammengefasst. ¹⁹

Die Symptome der Krankheit verstärken sich, meist innerhalb von 10-20 Jahren nach Beginn der ersten Symptome. Die Läsionen treten bilateral auf, jedoch sind sie manchmal asymmetrisch in der Ausprägung. Das linke und das rechte Auge können sich also in verschiedenen Stadien der Krankheit befinden. ¹⁵ In der ersten Phase verläuft die Krankheit häufig asymptomatisch, da die verbleibenden Hornhautzellen den Endothelzellverlust meist durch Polymegatismus und Polymorphismus kompensieren können. Man sieht vereinzelt Guttae mit der Spaltlampe. Mit Fortschreiten der Krankheit breiten sich die Läsionen weiter auf der Hornhaurückfläche aus. Dies tritt bei der häufigeren late-onset FED meist zwischen der 3. und 5. Lebensdekade auf. ²⁰

Bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es aufgrund von einer unzureichenden Pumpfunktion der Endothelzellen der Cornea zu der beschriebenen Ödembildung. ²¹

Durch die resultierende Ödembildung kommt es zu einer Visusverschlechterung. Es kommt bei vielen Patienten zu verschwommenem Sehen. Dies bessert sich bei vielen Patienten im Tagesverlauf, da es aufgrund einer erniedrigten Tränenflüssigkeitsosmolalität zu einer erhöhten Verdunstung von Tränenflüssigkeit kommt. Dies beeinflusst die Ödemrückbildung positiv, da hierdurch Flüssigkeit aus dem Gewebe der Hornhaut gezogen wird. ¹⁵

Bei weiterer Hornhautendotheldekompensation verspüren viele Patienten starke Schmerzen, da die epithelialen und subepithelialen Bullae, die sich durch die Flüssigkeitseinlagerung gebildet haben, platzen können. ²²

Bei chronischem Hornhautödem kommt es zu einer subepithelialen Bindegewebsbildung und zu einer Vernarbung des gebildeten Gewebes. Viele Patienten fühlen sich in dieser Phase besser, und sind teilweise sogar komplett schmerzfrei, da die Vernarbung eine weitere Bildung von Bullae limitiert. Jedoch führt die Bindegewebsbildung zu einem weiteren Visusverlust. ^{15,20,23}

Der Visusverlust der Patienten entsteht durch eine Verminderung der cornealen Transparenz. Diese tritt durch eine Veränderung der einzelnen Schichten der Hornhaut ein. Ultrastrukturelle Merkmale der FED sind, unter Anderem, Schwächung und Verlust der Endothelzellen. Die Basalmembran der Hornhaut reagiert auf den Endothelzellverlust mit einer Verdickung und Auswüchsen. Diese Auswüchse werden Guttæ genannt und sind ein klinischer Indikator für das Stadium der Krankheit. ²⁴

Die Krankheit wird in zwei unterschiedliche Formen unterteilt: einer early-onset FED und einer late-onset FED. Bei der early-onset FED können die beschriebenen Veränderungen der Hornhaut bereits in den ersten vier Lebensdekade auftreten. ²⁵ Anders als bei der late-onset FED, die bei Frauen deutlich häufiger ist, tritt die early-onset FED bei Männern gleich häufig auf, wie bei Frauen. ²²

Anders als die early-onset FED manifestiert sich die late-onset FED bei den meisten Patienten erst deutlich nach dem 40. Lebensjahr und schreitet in den folgenden zwei Lebensdekaden weiter fort. ²⁵ Die late-onset FED tritt in der Bevölkerung deutlich häufiger auf als die early-onset FED. In einer Studie aus dem Jahr 1967 in Jacksonville (Florida) wurden 1016 Patienten ohne eine vorher bekannte Augenkrankheit untersucht. Bei 3,9 % der über 40-jährigen Patienten wurden Guttæ auf der Cornea beschrieben. In dieser Studie wurden die Patienten nur mit der

Spaltlampe untersucht.²⁶ Bei der Reykjavik Eye Study wurden Patienten im Alter von über 55 Jahren mit der Spaltlampe und dem Spiegelmikroskop untersucht. Sie zeigte eine Prävalenz von 11% bei Frauen und bei Männern eine Prävalenz von 7%.²⁷

Ätiologie

Der genaue Pathomechanismus der Krankheit war lange Zeit ungeklärt, jedoch besteht heutzutage die generelle Annahme, dass es sich um eine multifaktorielle Erkrankung unter Beteiligung von Risikogenen handelt.^{15,21,28,29}

Demnach ist die FED eine heterogene komplexgenetische Störung mit individuell unterschiedlicher Ausprägung und unvollständiger Penetranz. Für die late-onset FED wurden bereits Mutationen in verschiedenen Genen identifiziert, die zur Ausbildung der FED beitragen (z.B. SLC4A11, TCF4, AGBL1, LOXHD1 und ZEB1). Zusätzlich sind bei der early-onset FED Mutationen in einem Gen (COL8A2) bekannt, die für die Entstehung der FED verantwortlich sind.²²

Es wurden drei autosomal dominante Mutationen (Q455K, Q455V und L450W) im Gen COL8A2 in Tierversuchen nachgewiesen. Dieses Gen codiert für die alpha-2-Leichtketten im Kollagen Typ VIII, welches essenziell für die Descemet-Membran der Cornea ist. Diese Mutationen werden der selteneren early-onset Fuchs Endotheldystrophie zugeordnet.³⁰⁻³²

Der wichtigste Risikofaktor für die late-onset FED sind Variationen im TCF4-Gen. Dies ist auf dem Chromosom 18q21.1 lokalisiert. Es ist an der Regulation von verschiedenen Entwicklungswegen, unter anderem Lymphozytenbildung und Neurogenese, beteiligt.^{33,34} 2012 wurde eine starke Korrelation von Trinukleotidrepeats (CTG) in CTG 18.1 im TCF4-Gen und dem Auftreten der FED beschrieben.³⁵ Bei 79% der Patienten mit FED wurden mehr als 50 CTG-Repeats beobachtet. In der Kontrollgruppe ohne FED wurden nur 3% mit mehr als 50 CTG-Repeats beschrieben. Dies deutete auf einen Zusammenhang zwischen dem TCF4-Gen und der FED hin.³⁶

Im SLC4A11-Gen, das für einen membranständigen Cotransporter codiert, beobachtet. Man war sich lange nicht über die Substrate des Cotransporters einig, jedoch zeigen Studien, dass es sich um einen NH₃/H⁺ Transporter handelt.³⁷ Der

Transporter ist in der basolateralen Membran der Endothelzellen lokalisiert und unterstützt den Transport von Wasser aus der Zelle. ³⁸ Einige heterozygote Mutationen im SLC4A11-Gen werden mit der late onset FED assoziiert. ³⁹

2.3 Hornhauttransplantation

Der Begriff Keratoplastik wurde im Jahr 1818 von Reisinger eingeführt, der an der ersten vollständigen Hornhauttransplantation forschte. ⁴⁰ Die erste erfolgreiche anteriore lamelläre Keratoplastik durch von Hippel fand 1888 statt. ⁴¹ Ihren Durchbruch hatte die perforierende Keratoplastik jedoch erst im frühen 20. Jahrhundert, als die erste allogene perforierende Keratoplastik (nachfolgend PK genannt) im Jahr 1905 von Zirm in Intubationsnarkose und unter sterilen Bedingungen durchgeführt wurde. ⁴² Durch den Einsatz von OP-Mikroskopen, sowie Steroiden und Antibiotika zur Prävention von Transplantatabstoßungen und Infektionen wurde die Operationstechnik der PK immer erfolgreicher. ²²

Die posteriore lamelläre Keratoplastik wurde 1950 von Barraquer und Tillett eingeführt. ⁴³ Die Operation hatte zu dieser Zeit schlechtere Ergebnisse als die PK, was einerseits daran gelegen hat, dass die nötigen Instrumente, um die Spenderhornhäute zu präparieren zu ungenau waren und andererseits daran, dass die Operationstechnik technisch deutlich anspruchsvoller war als die PK. Dies führte in vielen Fällen zum Versagen des Transplantates. ⁴⁴

Kurz vor der Jahrtausendwende gab es eine rasche Entwicklung der Endothelkeratoplastik. Innerhalb von 10 Jahren wurde die posteriore lamelläre Keratoplastik zur Standard-Operationstechnik und wurde in diesen Jahren immer weiter verfeinert. Mit immer dünneren Transplantaten wurden immer bessere Ergebnisse erzielt. Komplikationen, die zuvor häufig auftraten, wurden zum großen Teil beseitigt. ⁴⁵

Obwohl die Idee der posterioren lamellären Keratoplastik bereits lange existierte, fand die erste klinisch erfolgreiche Operation erst im Jahr 1998 statt. Hierbei wurde ein unvernähtes Transplantat verwendet, das aus posteriorem Stroma, Descemet-Membran und dem Endothel der Cornea bestand. Das Transplantat wurde nach einer Inzision in die Vorderkammer eingesetzt. ^{45,46} Diese Technik wurde später als

„deep lamellar endothelial keratoplasty“ (nachfolgend DLEK genannt) bezeichnet.⁴⁷ In den nächsten Jahren wurde diese Technik noch weiter verfeinert, indem ein kleinerer Zugangsschnitt angesetzt wurde und das Transplantat gefaltet in die Vorderkammer eingeführt wurde. Dies führte dazu, dass viele Komplikationen, die vorher bei der DLEK aufgetreten sind, nicht mehr auftraten. Die neue Technik wurde „small incision“ DLEK genannt.^{48,49}

2002 wurde eine neue Methode entwickelt, um die erkrankte Descemet-Membran des Empfängers zu entfernen. Für diese so genannte Descemetorhexis wurde ein inverser Sinsky Haken verwendet. Auf diesen Schritt folgt, ähnlich wie bei der DLEK die Einführung des gefalteten Transplantates in die Vorderkammer. Dies wurde als „Descemet's stripping endothelial keratoplasty“ (DSEK) bezeichnet.⁵⁰ Als zusätzlicher Schritt zu der beschriebenen Operationstechnik wurde ein automatisiertes Mikrokeratom vorgestellt, das ermöglichte, die Transplantate in einer standardisierten Form zu präparieren. Um diese Technik von der manuellen Präparation abzugrenzen, wurde dies als „Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty“ (DSAEK) zusammengefasst.⁵¹

Eine weitere Verfeinerung des Transplantates wurde ebenfalls 1998 von Melles vorgestellt. Mit der „Descemet-membrane endothelial keratoplasty“ (nachfolgend DMEK genannt) wurde das Stroma vom Transplantat vollständig entfernt, und somit nur die Descemet-Membran und das Hornhautendothel transplantiert.^{46,52} Nachdem 2006 die erste DMEK Operation publiziert wurde, wurde ersichtlich, dass sich der Visus der Empfänger viel schneller verbesserte als bei den bisher bekannten Varianten der posterioren lamellären Keratoplastik. Außerdem traten deutlich seltener Transplantatabstoßungen auf als bisher.^{45,52,53} Des Weiteren konnte der anteriore Teil des Transplantates für die tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik verwendet werden, sodass das Transplantat effizienter genutzt werden konnte als zuvor.⁵⁴ Dies wurde auch als „split cornea transplantation“ bezeichnet.⁵⁵

Im letzten Jahrzehnt entwickelte sich die DMEK zur führenden Operationstechnik für Endotheldysfunktionen wie die Fuchs'sche Endotheldystrophie oder die pseudophake bullöse Keratopathie, da sie ein besseres Ergebnis in der Regeneration des Visus, geringere Transplantatabstoßungsraten⁵⁶ und eine bessere postoperative Refraktion⁵⁷ zeigt, als die DSAEK oder perforierende Keratoplastiken.⁵⁸⁻⁶¹ Die Ergebnisse der DMEK wurden in großen Studien mit anderen Keratoplastik-

Techniken verglichen. Auch hierbei zeigten sich bessere Ergebnisse, vor allem im Bereich der Geschwindigkeit der Visusentwicklung und im erreichten Visus.^{57,62}

2.4 Technik der Descemet-Membran Endothel Keratoplastik

Präparation des Transplantates

Es existieren unterschiedliche Techniken für die Präparation von Hornhauttransplantaten für die DMEK. Die Transplantatpräparation der in dieser Studie verwendeten Hornhauttransplantate wurde wie vorbeschrieben durchgeführt.

63

Zur leichteren Orientierung auf der Oberfläche der Descemet-Membran, wird eine Markierung angebracht, die den gleichen Durchmesser aufweist, wie das künftige Transplantat. Diese wird üblicherweise mittels eines Moria-DSAEK-Trepanationssystems (Hanna trephination system, Moria SA, Antony, Frankreich) angebracht. Hiernach erfolgt zur Visualisierung der Markierung die Färbung mit Trypanblau über 60 Sekunden. Dadurch, dass Trypanblau innerhalb von 60 Sekunden nur Zellen anfärbt, die beschädigt sind, ist der markierte Rand sichtbar. Da die Descemet-Membran peripher fest am Trabelektmaschenwerk haftet, werden zu Beginn der Präparation lamelläre Inzisionen durchgeführt. Dies ist wichtig, um die Descemet-Membran am Rand leichter fassen zu können. Um einen Zugriff zum Descemet-Rand zu bekommen wird ein kleiner Teil der peripheren Descemet-Membran (1-1,5mm) mit einem stumpfen Instrument entfernt. Wichtig ist hierbei die Descemet-Membran nicht einzuschneiden, da das hierunterliegende Stroma dadurch ebenfalls verletzt werden würde. Wenn ein Streifen der Descemet-Membran angehoben wurde, kann eine Pinzette genutzt werden, um die Membran in die gewünschte Richtung zu ziehen. Dies wird im Uhrzeigersinn an verschiedenen Seiten der Membran wiederholt und führt zu einer etwa 1-2 mm großen Lücke 360° um das künftige Transplantat. Danach erfolgt eine erneute Einfärbung über 60 Sekunden, wie oben beschrieben, um die visuelle Abgrenzung der Descemet-Membran zu verstärken. Hiernach wird mit einem runden Messer (Ultrasharp Sclerectomy knife straight; Alcon Grieshaber, Schaffhouse, Schweiz) der Rand des künftigen Transplantates angehoben und durch Kratzen in Richtung des Zentrums kann ein weiterer Anteil der Descemet-Membran angehoben werden. Dieser Schritt

muss darauf geachtet werden die Bildung von Rissen in der Descemet-Membran zu verhindern. Es erfolgt das schrittweise Abziehen der Descemet-Membran mit Pinzetten. Bei der Ablösung des letzten Quadranten sollte ein kleiner Anteil der Descemet-Membran am Stroma befestigt bleiben. Dann erfolgt die Trepanation der Descemet-Membran, um eine scharfe Abgrenzung zu schaffen. Nach der vollständigen Ablösung des Transplantates wird es in ein Gefäß gegeben, das mit einer Flüssigkeit (CorneaMax) gefüllt ist gegeben. Das Transplantat formiert spontan in eine Rolle, bei der das Endothel außen sitzt. Die Formierung dauert etwa 10 Sekunden. Das Transplantat wird gerollt in eine eigens dafür vorgesehene Glasphiole (Shooter) eingeführt.

Implantation des DMEK-Transplantates

Während der Operation wird das Transplantat im Shooter über eine meist 2,5 mm bis 3,5 mm weite Inzision der Cornea in die Vorderkammer eingeführt. ^{1,63-65}

Nachdem das Transplantat in die Vorderkammer eingeführt wurde, muss es richtig positioniert und anschließend entfaltet werden. Hierfür kann das Transplantat durch Druck auf die Hornhaut mit einer stumpfen Kanüle sowie mit Hilfe von Injektionen von Luft und BSS in die Vorderkammer manipuliert werden. Wenn die korrekte Position erreicht ist, kann mithilfe einer Kanüle Luft zwischen Iris und Transplantat gefüllt werden, sodass sich das Transplantat gleichmäßig gegen die Hornhauintrückfläche andrückt. ^{1,52,66}

Nach der vollständigen Entfaltung wird die Vorderkammer vollständig mit Luft gefüllt, um das Transplantat im posterioren Stroma der Hornhaut des Patienten zu fixieren. ¹

Die häufigste Komplikation bei der DMEK ist das frühe Ablösen des Transplantates. ¹ Hierfür kann erneut, wie zuvor beschrieben, Luft in die Vorderkammer eingeführt werden (= Rebubbling). ¹

Durchgeführte chirurgische Operationstechnik

Die DMEK Operationen an der Uniklinik Köln wurden von zwei erfahrenen Operateuren (Univ.-Prof. Dr. med. Claus Cursiefen und Prof. Dr. med. Björn Bachmann), wie zuvor beschrieben durchgeführt. ^{63,65,67}

Die Operationen wurden entweder als alleinige oder als mit einer Kataraktoperation kombinierte Operation (Triple DMEK) durchgeführt. Bei allen Patienten wurde vor der Operation eine neodymium-doped yttrium-aluminium-garnet (Nd:YAG) Iridotomie auf 6 Uhr Position vorgenommen.

Desweiteren wurden die Patienten 30-60 Minuten vor der alleinigen DMEK mit Pilocarpin 2% -Augentropfen behandelt. Den Patienten wurde dreimal jeweils 1 Tropfen im 10 Minuten Abstand gegeben, um eine Pupillenkonstriktion zu erreichen.
⁶⁷

Bei Patienten, die für eine Triple DMEK vorbereitet wurden, wurde eine medikamentöse Mydriasis durchgeführt, damit die Kataraktoperation direkt vor der anschließenden DMEK durchgeführt werden konnte.⁶⁷

Nach der Implantation der intraokulären Linse wurde die Pupillenkonstriktion durch eine intrakamerale Injektion von Acetylcholin 1% hervorgerufen.⁶⁷

Am Ende der Operationen wurde die Vorderkammer entweder mit Raumluft oder mit SF₆ 20% (Sulfur Hexafluorid 20%) Gas vollständig gefüllt. Bei einer deutlichen Ablösung des Transplantates wurde dieser Prozess postoperativ wiederholt (Rebubbling). Bis 2015 wurde das Rebubbling mit Raumluft durchgeführt. Aufgrund deutlich geringerer Rebubblingraten wurde im Jahr 2015 auf SF₆ 20% gewechselt.
^{68,69}

Die Patienten wurden, während die Vorderkammer noch mit Luft oder Gas gefüllt war, dreimal täglich mit Pilocarpintropfen 2% behandelt. Außerdem wurden die Patienten angewiesen mindestens 2 Tage postoperativ eine intensive Rückenlage einzunehmen.⁶⁷

Postoperativ wurden für die antiinflammatorische Therapie in der ersten Woche stündlich Augentropfen mit 1,0% Prednisolonacetat gegeben. Folgend wurde die Dosis auf 5-Mal täglich und anschließend um einen Tropfen monatlich reduziert. Ein Minimaldosis von einem Tropfen täglich wurde für die ersten zwei postoperativen Jahre appliziert.⁷⁰

Ein Rebubbling (erneute Einfüllung von SF₆ 20% Gas oder Raumluft in die Vorderkammer) wurde nach den Kriterien von Siebelmann⁷¹ durchgeführt, wenn eine Transplantatablösung von mindestens 1/3 des Transplantates beobachtet

wurde, ein zentrales Cornealödem aufgrund von Transplantatablösung entstanden ist. Die Transplantatablösungen wurden mittels Spaltlampenuntersuchung und häufig gestützt durch bildgebende (Optische Kohärenztomographie – OCT) Aufnahmen des vorderen Augenabschnitts erkannt.^{69,72}

2.5 Vorgehen bei Transplantatablösung

Durch die Technik der Descemet Endothel Membran Keratoplastik konnten viele Komplikationen vorhergehender Keratoplastiktechniken reduziert oder eliminiert werden.^{73,74} Ob eine Transplantatablösung eine Intervention notwendig macht, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Kleinere und/oder peripher liegende Ablösungen verbessern sich häufig spontan und ohne Intervention.^{75,76} Im Kontrast dazu stehen größere und/oder zentral liegende Transplantatablösungen, die häufig einer weiteren Intervention bedürfen.⁷⁷ Hierbei kommt es auf die schwere der Transplantatablösung an, welche Intervention in Frage kommt. Häufig kann bei einer größeren oder zentralen Ablösung ein Rebubbling zielführend sein.^{73,78} Bei klarer Fehlposition des Transplantates, beispielsweise wenn das Transplantat umgekehrt positioniert ist, empfiehlt sich, die DMEK Operation zu wiederholen.⁷⁷

Heutzutage wird das Rebubbling als weithin anerkannte Methode angesehen, eine Transplantatablösung zu behandeln.^{73,78} Unter Rebubbling versteht man die postoperative Lufteinfüllung in die Vorderkammer, ähnlich zum Ablauf, wie es im intraoperativen Prozedere beschrieben wurde.^{1,64}

2.6 Katarakt im Zusammenhang mit Hornhautchirurgie

Als Katarakt wird eine Linsentrübung bezeichnet, die das Sehen eines Patienten in einer im Alltag hinderlichen Art verschlechtert. Genetische Faktoren sind bei der Entstehung der Katarakt wahrscheinlich, jedoch sind auch weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Katarakt bekannt: Alter, UV-Licht Belastung, Ernährungsfaktoren, hohe Myopie, Rauchen, Alkoholismus, Diabetes mellitus und die Einnahme von Kortikosteroiden.⁷⁹

Die Katarakt ist der Grund für etwa 47% der weltweiten Erblindungen.⁸⁰ Die Zahl der weltweiten Erblindungen durch Katarakt wird auf ca. 20 Millionen geschätzt, die Inzidenz ist aufgrund des steigenden Anteils der älteren Bevölkerung steigend.⁷⁹

Die Symptome der Katarakt spiegeln sich vorrangig am Visus wider. Die Patienten sehen deutlich schlechter, verschwommen und teilweise verblendet. Typisch sind auch eine geringe Kontrastbildung, eine schwächere Farbwahrnehmung, sowie Sehstörungen beim Lesen. Aufgrund dessen ist der Visus ein guter Marker für die Kataraktprogression. Die Sehstörung wird sowohl durch Visusprüfung bei optimalen Lichtverhältnissen, sowie bei Gegenlicht und Prüfung der Nahsehschärfe. ⁷⁹ Eine zunehmende Trübung des Linsenkerns geht außerdem häufig mit einer Myopie einher. ⁷⁹

Die Therapie der Katarakt erfolgt nach Indikationsstellung operativ durch einen Linsenersatz. Hierbei wird die natürliche Linse mit einem Ultraschallgerät zerkleinert und abgesaugt (Phakoemulsifikation). Anschließend wird als Linsenersatz meist eine Kunststofflinse eingesetzt. ⁷⁹

Bei vielen älteren Patienten besteht zum Zeitpunkt der Indikationsstellung zur DMEK bereits eine operationswürdige Linsentrübung ^{81,82} Außerdem besteht bei den Patienten altersentsprechend meist auch keine Akkomodationsfähigkeit mehr. ⁸² Hinzu kommt, dass nach einer Hornhauttransplantation oder einer posterioren lamellären Keratoplastik (DMEK oder DSAEK) ein hohes Risiko für eine frühe Kataraktentwicklung nach der Operation besteht. Dies ist vor allem durch die chirurgische Manipulation des anterioren Augenabschnittes, Lufteinfüllung in die Vorderkammer und durch das generell erhöhte Risiko einer Kataraktprogression nach dem 50. Lebensjahr bedingt und zum anderen an der postoperativen Steroidgabe, die einen zusätzlichen Risikofaktor für Kataraktentwicklung oderprogression darstellt. ⁸² Dies hat dazu geführt, dass in vielen Fällen bereits die Hornhauttransplantation mit einer Kataraktoperation kombiniert wird. ⁸¹⁻⁸⁴

2.7 Phake DMEK, Triple-DMEK und Pseudophake DMEK

Bei einer Endothelkeratoplastik muss bei phaken Patienten (Patienten, bei denen die natürliche Linse noch erhalten ist) vor der Operation entschieden werden, ob die kristalline Linse intakt gelassen wird, oder ob diese ersetzt werden sollte. Es gibt hierfür zwei unterschiedliche Operationsverfahren. Zunächst gibt es die Phake DMEK, bei der die natürliche Linse des Patienten in ihrem natürlichen Zustand

belassen wird, sowie die Triple-DMEK, bei der DMEK mit einer Phakoemulsifikation und der Einführung einer Intraokularlinse kombiniert wird.⁸² Die Frage, ob die natürliche Linse des Patienten belassen werden soll, stellt sich besonders bei Patienten, deren Linse vor der OP noch sehr klar erscheint.² Eine dritte Operationsart ist die Pseudophake DMEK. Diese unterscheidet sich von den anderen beiden dadurch, dass bei den zu operierenden Augen bereits vorher eine Kataraktoperation durchgeführt wurde. Die Operationstechnik ist im Prinzip die gleiche, wie bei der Phaken DMEK, jedoch besitzen die Patienten, bei der Pseudophaken DMEK, anders als bei der Phaken DMEK, bereits eine künstliche Intraokularlinse.³

Die Triple-DMEK wird bei phaken Patienten am häufigsten durchgeführt, da es Hinweise auf eine verstärkte Kataraktprogression nach einer Endothelkeratoplastik gibt.^{2,81,83} Bei vielen Patienten folgt eine zweizeitige Kataraktoperation auf eine Endothelkeratoplastik ohne gleichzeitigen Linsenersatz, was mit einem höheren Aufwand, einem größeren Risiko für das Transplantat und höheren Kosten verbunden ist.^{2,3}

Einige Studien zeigen eine bessere postoperativen Visusentwicklung nach Phaker DMEK als nach einer DMEK-Operation, die mit einer Linsenersatzoperation kombiniert wurde.⁸⁵

Andere Studien weisen auf eine verstärkte Kataraktprogression nach einer DMEK oder DSEK Operation hin. So zeigten Burkhart et al. 2014, dass bei 37 von 49 Augen (76%) postoperativ eine verstärkte Kataraktprogression beobachtet wurde und bei 16 Augen (33%) eine Kataraktoperation innerhalb von 12 Monaten durchgeführt wurde. Hierbei waren ältere Patienten (>50 Jahre) vermehrt von der Kataraktprogression betroffen.²

Aufgrund der genannten Vorteile der Triple-DMEK und der Vorteile der DMEK ohne Linsenersatzoperation wird bei Patienten mit klarer Linse bislang im Einzelfall entschieden, ob trotzdem ein Linsenersatz indiziert ist, da abgewogen werden muss, wie für den Patienten das beste Outcome erreicht werden kann.²

2.8 Fragestellung der Doktorarbeit

Diese Arbeit beabsichtigt das Ein-Jahres Outcome der Pseudophaken-, Phaken- und Triple-DMEK zu vergleichen, sowie die Notwendigkeit einer zweizeitigen Kataraktoperation nach Phaker DMEK zu beobachten.

In einigen Studien wurde gezeigt, dass Patienten, bei denen die natürliche Linse nach einer DMEK Operation erhalten blieb, durch die erhaltene Akkomodationsfähigkeit eine bessere Sehkraft haben als Patienten, bei denen in Kombination eine Linsenersatzoperation durchgeführt wurde.^{2,85}

Bei der FED, die die häufigste Indikation für die DMEK darstellt, sind die Patienten meist älter und haben bereits eine milde oder fortgeschrittene Katarakt. Bei jüngeren Patienten mit FED ist häufig noch eine klare Linse zu sehen, jedoch zeigt sich die Akkomodationsfähigkeit oft eingeschränkt. Aufgrund dessen stellt sich die Frage, ob eine Triple DMEK oder Phake DMEK von Vorteil ist.⁸⁶

Da vermutlich bei vielen Patienten nach Phaker DMEK im Verlauf auch eine Kataraktoperation durchgeführt werden muss, erscheint es bereits vielen Operateuren als sinnvoll, die DMEK sofort als kombinierte Operation (Triple DMEK) durchzuführen, sobald altersbedingt die Akkomodationsfähigkeit verlorengegangen ist.⁸²

Studien haben gezeigt, dass ein hohes Risiko für eine Kataraktentwicklung nach posteriorer lamellärer Keratoplastik aufgrund von chirurgischer Manipulation, Lufteinfüllung in die Vorderkammer, sowie der generellen Kataraktprogression ab dem 50. Lebensjahr besteht.^{83,84}

Zudem besteht mit der postoperativen Steroidbehandlung nach DMEK ein weiterer Risikofaktor für Kataraktprogression im ersten postoperativen Jahr.⁸³

Ziel dieser Arbeit ist einen Vergleich des Ergebnisses nach Phaker DMEK mit dem nach Pseudophaker DMEK und nach Triple-DMEK durchzuführen, sowie das Risiko einer Notwendigkeit einer Kataraktoperation innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre nach Phaker DMEK abzuschätzen.

3. Material und Methoden

3.1 Einschlusskriterien / Ausschlusskriterien

Für diese Arbeit wurden Patienten rekrutiert, bei denen im Zeitraum 07/2011 bis 07/2017 im Zentrum der Augenheilkunde der Uniklinik Köln eine DMEK Operation durchgeführt wurde. Hierfür wurden drei Untergruppen gebildet (Patienten, bei denen eine Phake DMEK, eine Triple-DMEK oder eine Pseudophake DMEK durchgeführt wurde), um die Operationstypen miteinander zu vergleichen.

Patienten Augen mit okulären, nicht-cornealen, Vorerkrankungen, wie Makuladegeneration, Amblyopie, Glaukom, stromaler-, epithelialer cornealer Narbenbildung, sowie Patienten mit vorausgegangener Keratoplastik (Nicht-DMEK) wurden aufgrund von Visuseinschränkungen von der Studie ausgeschlossen. Außerdem wurden Patientenaugen, die im postoperativen Verlauf nicht-corneale Visuslimitationen wie persistierendes Makulaödem, Netzhautablösung oder fortgeschrittenes Glaukom, ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

3.2 Dateneingabe / Untersuchungsparameter

Die Daten wurden in der Cologne DMEK Database mit Hilfe des elektronischen Datenbanksystem REDCap aufgezeichnet.^{67,70}

Zuvor wurden sie in der elektronischen Patientenakte und in den Messgeräten aufgezeichnet, und im Nachhinein in das Datenbanksystem REDCap übertragen. Vor der jeweiligen Operation haben alle Patienten ein schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der Studie gegeben.

Bei allen Patienten wurde präoperativ das Alter, das Geschlecht und die Indikation für die Operation erfasst, sowie Visuskontrolle (BSCVA) und eine Messung des Augeninnendrucks mittels iCare-Tonometer durchgeführt. Die BSCVA wurde anhand der Snellen Skala notiert und nach dem International Council of Ophthalmology in logMAR konvertiert.⁸⁷ Außerdem wurde bei der Aufnahme eine Pachymetrie der zentralen Hornhaut mithilfe des Hornhauttomographiegerätes Orbscan (Bauch&Lomb, Berlin) durchgeführt. Postoperativ wurden die gleichen

Untersuchungen sowie eine Messung der Endothelzelldicke mit dem Endothelzellmikroskop Tomey EM-3000 (Tomey, Erlangen, Germany) nach 3, 6 und 12 Monaten durchgeführt. Weiterhin wurden die Reubblingraten dokumentiert. Die Anzahl der Augen, die sich innerhalb von 2 Jahren nach der Phaken DMEK einer Kataraktoperation unterzogen haben, wurde anhand unserer Patientendaten bestimmt. Das Ethikvotum für die Datenerfassung wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln unter der Nummer 14-373 erstellt.

An postoperativen Komplikationen wurden Ereignisse wie Transplantatversagen, Immunreaktionen oder Makulaödem aufgezeichnet. Weitere relevante Komplikationen wie epitheliale Funktionsstörungen, Netzhautablösungen, oder Glaukom präoperativ bestehende Visuslimitationen wurden ebenfalls dokumentiert. Ebenso wurden bei Patienten mit einer kombinierten Phakoemulsifikation und intraokulärem Linseneinsatz alle Fälle von Linsendislokation oder kapsulärer Fibrose dokumentiert.

3.3 Datenauswertung

Insgesamt wurden 1137 Augen, die im Zeitraum 07/2011 bis 07/2017 im Zentrum der Augenheilkunde der Uniklinik Köln operiert wurden und ein suffizientes postoperatives Follow-Up erreichten, zur statistischen Auswertung identifiziert. 62 Augen erhielten eine Phake DMEK, 518 unterzogen sich einer Pseudophaken DMEK und 557 einer Triple DMEK.

Als wichtige Parameter für das Outcome der Patienten nach den DMEK Operationen wurden in die Visusentwicklung der Patienten, eventuelle Reubblingbehandlungen, sowie die Entwicklung der Pachymetrie und der Endothelzelldicke betrachtet. Außerdem wurden eventuelle Kataraktentwicklungen bei phaken Patienten ausgewertet.

Insgesamt wurden 1538 Patientendatensätze für diese Arbeit verwendet. Nach den in 4.1 genannten Ausschlusskriterien wurden die Patienten mit okulären, nicht-cornealen und nicht-kataraktogenen Vorerkrankungen ausgeschlossen. Nach Ausschluss der Patienten ergab sich ein Kollektiv von 1137 Patienten.

3. Material und Methoden

Zunächst wurden die Datensätze mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Hierbei wurde die Häufigkeit der jeweiligen Operationen, das Alter der Patienten, die Visusentwicklung der jeweiligen Operationsgruppen, die Entwicklung der Endothelzellzahl, der zentralen Cornealdicke, die jeweilige Rebubblingrate der Patienten und die Kataraktentwicklung im Verlauf dokumentiert.

Zum Vergleich der Operationsgruppen wurden ANOVA bei Vergleichen von mehr als zwei Gruppen, sowie t -Tests bei Vergleichen von zwei Gruppen verwendet. Die Varianzhomogenität wurde mit Levene-Tests überprüft. Bei der ausreichend großen Stichprobe von insgesamt 1137 Patienten, kann man mittels zentralem Grenzwertsatzes auf eine normalverteilte Grundgesamtheit in allen erhobenen Parametern schließen.⁸⁸ P Werte $<0,05$ wurden hierbei als statistisch signifikant angesehen.

Alle Daten wurden mit SPSS (IBM SPSS Statistics für Windows, Version 25.0, IBM Corporation, Armonk, NYC) ausgewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Das gesamte Kollektiv, das für diese Studie angesehen wurde, umfasst 1538 Augen. Dies waren Patienten, bei denen im Zeitraum 07/2011 bis 07/2017 entweder eine Phake DMEK, eine Pseudophake DMEK oder eine Triple DMEK-OP durchgeführt wurde.

Da die in 3.1 beschriebenen Visuslimitationen Ausschlusskriterien der Studie waren, wurden von der Gesamtheit des Patientenkollektivs insgesamt 1137 Patienten in die Studie eingeschlossen. 557 Augen nach Triple DMEK (weiblich:männlich 335:222), 62 Augen nach Phaker DMEK (weiblich:männlich 31:31) und 518 Augen nach Pseudophaker DMEK mit Operationen zwischen den genannten Daten konnten in die Analyse eingeschlossen werden.

Im Folgenden handelt es sich ausschließlich um die Daten der eingeschlossenen Patienten.

Das mittlere Alter betrug $52 \pm 6,43$ Jahre in der Phaken DMEK Gruppe, $73,5 \pm 8,47$ Jahre in der Pseudophaken DMEK Gruppe und $67,93 \pm 8,57$ Jahre in der Triple DMEK Gruppe. Hierbei war die Gruppe der Phaken DMEK signifikant jünger, als die der Triple DMEK und der Pseudophaken DMEK ($P < 0,001$ im t -Test zwischen Phaker DMEK und Pseudphaker DMEK; $P < 0,001$ im t -Test zwischen Phaker DMEK und Triple DMEK $P < 0,001$).

Tabelle 1
Demographische Daten

	Pseudophake DMEK (n= 518)	Phake DMEK (n=62)	Triple DMEK (n=557)	<i>P</i>
Alter (J) MW+SD	73,5 ± 8,57	52 ± 6,43	67,93 ± 8,57	<0,001
Geschlecht (w:m)	302:211	31:31	335:222	

MW, Mittelwert SD, Standardabweichung
P bezieht sich auf ANOVA-Test zwischen allen Gruppen

4.2 Visusentwicklung

Der Visus wurde bei den Patienten präoperativ, 3 Monate postoperativ, 6 Monate postoperativ und 12 Monate postoperativ kontrolliert. Die Werte wurden anhand der LogMAR-Scala ermittelt. Mit diesen Daten wurde die Visusentwicklung der Gruppen ausgewertet.

Bei allen Gruppen war eine Verbesserung in der Visusentwicklung zu sehen. Hierbei konnte bei der Pseudophaken DMEK eine Visusverbesserung von 77,8%, bei der Phaken DMEK von 70% und bei der Triple DMEK von 77,3 % innerhalb des ersten postoperativen Jahres beobachtet werden.

Der Mittelwert \pm Standardabweichung (=SD) des Bestkorrigierten Brillenvisus präoperativ war in der Gruppe der Pseudophaken DMEK $0,63 \pm 0,45$, $0,30 \pm 0,22$ in der Phaken DMEK Gruppe und $0,44 \pm 0,30$ in der Triple DMEK Gruppe.

Der Visus nach 3 Monaten war in der Triple DMEK Gruppe besser als in der Pseudophaken DMEK Gruppe ($P < 0,001$ im t -Test). Auch in der Phaken DMEK Gruppe zeigte sich ein signifikant besserer Visus als in der Pseudophaken DMEK Gruppe ($P < 0,001$ im t -Test) Währenddessen zeigten Phake und Triple DMEK nach drei Monaten keinen signifikanten Unterschied ($P = 0,277$ im t -Test).

In der Pseudophaken Gruppe zeigte sich hier ein Visus von $0,26 \pm 0,16$, $0,19 \pm 0,14$ in der Triple DMEK Gruppe und $0,13 \pm 0,10$ in der Phaken DMEK Gruppen.

Nach 6 Monaten war die Phake DMEK besser als Pseudophake DMEK ($P < 0,001$ im t -Test). Auch die Triple DMEK zeigte einen signifikant besseren Visus als die Pseudophake DMEK ($P = 0,001$ im t -Test). Phake- und Triple DMEK zeigten auch hier keinen signifikanten Unterschied ($P = 0,099$ im t -Test). Hier war in der Pseudophaken DMEK Gruppe ein Visus von $0,19 \pm 0,16$ zu verzeichnen, $0,13 \pm 0,12$ in der Triple DMEK Gruppe und $0,10 \pm 0,11$ in der Phaken DMEK Gruppe.

12 Monate postoperativ zeigte die Triple DMEK Gruppe einen signifikant besseren Visus als die Pseudophake DMEK ($P = 0,031$ im t -Test). Die Phake DMEK hatte ebenfalls einen signifikant besseren Visus als die Pseudokphake DMEK ($P < 0,001$ im t -Test). Phake und Triple DMEK wiesen untereinander keinen signifikanten Unterschied auf. ($P = 1,000$ im t -Test). Hier lagen die Visusergebnisse in der

Pseudophaken Gruppe bei $0,14 \pm 0,10$, in der Triple DMEK Gruppe $0,10 \pm 0,10$ und in der Phaken DMEK Gruppe $0,09 \pm 0,12$.

Zum Vergleich wurde aus der Pseudophaken DMEK Gruppe eine weitere Gruppe gebildet, die alleinig die FED als Operationsindikation hatte. Hier zeigte sich ein geringfügig besserer Visus. Präoperativ war der Visus bei $0,56 \pm 0,37$, nach 3 Monaten bei $0,24 \pm 0,18$, nach 6 Monaten bei $0,18 \pm 0,16$, und nach 12 Monaten bei $0,14 \pm 0,10$.

Die P-Werte in Tabelle 2 beziehen sich auf die ANOVA-Testung zwischen allen drei Gruppen, die zunächst zeigt, dass sich mindestens zwei der drei Gruppen signifikant voneinander unterscheiden. Zur weiteren Differenzierung wurden die beschriebenen *t*-Tests zum Vergleich von zwei Gruppen durchgeführt.

Tabelle 2

BSCVA mit Standardabweichung in logMAR

	Präoperativ	3 Monate	6 Monate	12 Monate
Pseudophake DMEK	$0,63 \pm 0,45$	$0,26 \pm 0,16$	$0,19 \pm 0,16$	$0,14 \pm 0,10$
nur FED	$0,56 \pm 0,37$	$0,24 \pm 0,18$	$0,18 \pm 0,16$	$0,14 \pm 0,10$
Phake DMEK	$0,30 \pm 0,22$	$0,13 \pm 0,10$	$0,10 \pm 0,11$	$0,09 \pm 0,12$
Triple DMEK	$0,44 \pm 0,30$	$0,19 \pm 0,14$	$0,14 \pm 0,12$	$0,10 \pm 0,10$
Total	$0,52 \pm 0,38$	$0,21 \pm 0,20$	$0,16 \pm 0,14$	$0,12 \pm 0,10$
<i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

BSCVA, Bestkorrigierter Brillenvisus

logMAR, logarithm of the minimum angle of resolution

FED, Fuchs'sche Endotheldystrophie

P bezieht sich auf ANOVA-Test zwischen allen Gruppen

Zudem wurde ein Boxplot-Diagramm (Abbildung 1) erstellt, die jeweils die Visusentwicklung der Operationsgruppen im ersten postoperativen Jahr darstellen.

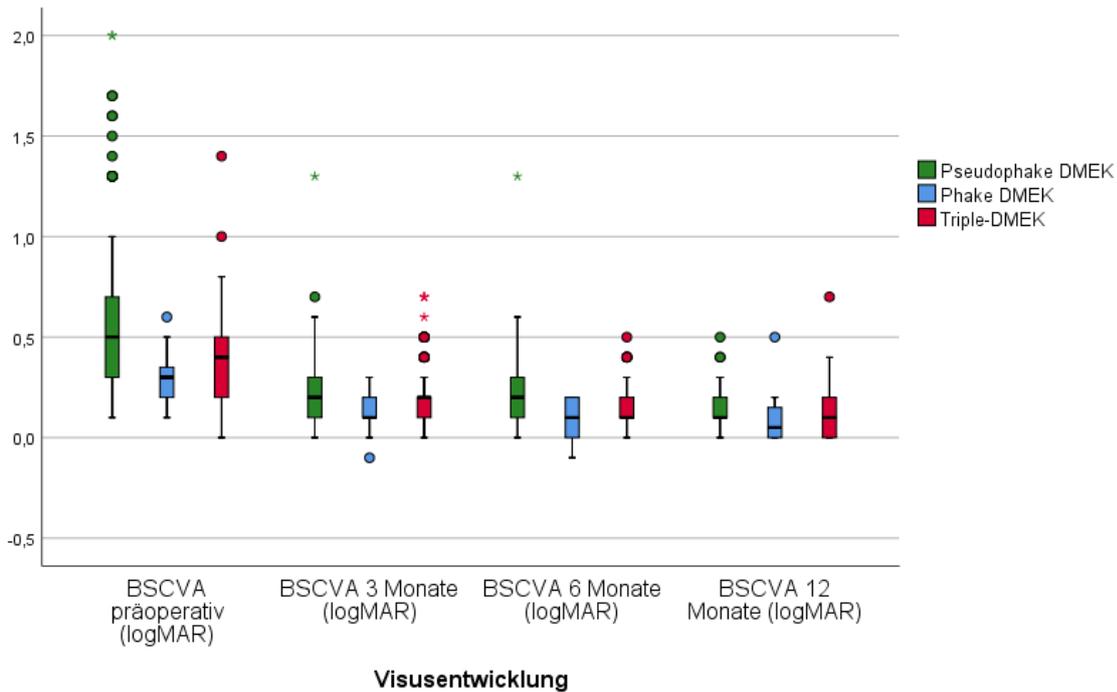


Abbildung 1 Boxplot Bestkorrigierter Brillenvisus (BSCVA)

4.3 Pachymetrie

Die Pachymetrie wurde postoperativ nach 3, 6 und 12 Monaten dokumentiert. Hierfür wurde jeweils die Hornhautdicke in der Mitte der Hornhaut gemessen (Central Corneal Thickness, nachfolgend CCT genannt),

Es zeigte sich 12 Monate postoperativ eine CCT (Mittelwert \pm SD) von $564 \pm 64 \mu\text{m}$ in der Pseudophaken Gruppe, $569 \pm 62 \mu\text{m}$ in der Phaken- und $564 \pm 51 \mu\text{m}$ in der Triple DMEK Gruppe. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gesehen werden ($P=0,679$ nach 3 Monaten, $P=0,830$ nach 6 Monaten und $P=0,929$ nach 12 Monaten in einfaktorieller ANOVA im Vergleich zwischen allen Gruppen)

In Tabelle 3 ist die Entwicklung der zentralen Pachymetrie der Patienten über die angegebene Zeit dargestellt. Man erkennt eine die durchgehend etwa gleichbleibende CCT nach 3, 6 und 12 Monaten.

Tabelle 3CCT (μm) mit
Standardabweichung

	Präoperativ	3 Monate nach OP	6 Monate nach OP	12 Monate nach OP
Pseudophake	716 \pm 84	564 \pm 61	564 \pm 61	564 \pm 64
DMEK				
Phake DMEK	714 \pm 51	572 \pm 48	569 \pm 62	569 \pm 62
Triple DMEK	695 \pm 67	561 \pm 61	561 \pm 53	563 \pm 50
Total	705 \pm 74	563,1 \pm 61	563 \pm 52	564 \pm 57
<i>P</i>	0,011	0,679	0,830	0,929

CCT, Zentrale mittlere Hornhautdicke

P bezieht sich auf ANOVA-Test zwischen allen Gruppen

4.4 Endothelzelldichte

Die Endothelzelldichte betrug nach dem ersten postoperativen Jahr bei der Pseudophaken Gruppe 1657 ± 402 Zellen/ mm^2 , 1727 ± 366 Zellen/ mm^2 in der Phaken DMEK Gruppe und 1687 ± 400 Zellen/ mm^2 in der Triple DMEK Gruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte postoperativ zu keinem Zeitpunkt der Untersuchungen (3,6 und 12 Monate postoperativ) festgestellt werden ($P=0,575$ nach 3 Monaten; $P= 0,767$ nach 6 Monaten und $P=0,606$ nach 12 Monaten in einfaktorieller ANOVA im Vergleich zwischen allen Gruppen).

Die präoperativ gemessenen Werte entsprechen der Spenderhornhaut. Der Endothelzellverlust nach einem Jahr betrug 38,54 % in der Pseudophaken Gruppe, 37,56 % in der Phaken DMEK Gruppe und 37,98 % in der Triple DMEK Gruppe im Vergleich zur Spenderhornhaut. Unter den Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. ($P=0,983$ in einfaktorieller ANOVA zwischen allen drei Gruppen).

In Tabelle 4 wurden die Mittelwerte der Endothelzelldichte mit Standardabweichung (SD) dargestellt. Aufgezeichnet wurden die Werte bei Aufnahme, nach 3, 6 und 12 Monaten.

Tabelle 4ECD (Zellen/mm²)

mit Standardabweichung

	Präoperativ	3 Monate nach OP	6 Monate nach OP	12 Monate nach OP
Pseudophake DMEK	2696 ± 223	1754 ± 363	1724 ± 363	1657 ± 402
Phake DMEK	2766 ± 240	1679 ± 356	1690 ± 343	1727 ± 366
Triple DMEK	2720 ± 228	1748 ± 382	1737 ± 407	1687 ± 400
Total	2712 ± 227	1746 ± 373	1728 ± 385	1678 ± 398
<i>P</i>	0,034	0,575	0,757	0,606

ECD, mittlere Endothelzelldichte

P bezieht sich auf ANOVA-Test zwischen allen Gruppen

4.5 Reububbling

Bei jedem Untersuchungstermin wurde festgehalten, ob die Patienten in der vergangenen Zeit ein Reububbling erhalten haben.

Hierbei wurde die Kohorte in zwei Subgruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt eine Tamponade mit Raumluft, die andere Gruppe erhielt SF₆ 20%-Gas (Sulfurhexafluorid 20%). Insgesamt wurden 34,2 % (n= 389) der Tamponaden mit Gas durchgeführt und 65,8 % (n=744) mit Raumluft. In der Phaken DMEK Gruppe erhielten 14,5 % (n=9) eine SF₆ 20% Tamponade, 34,4 % (n=178) in der Pseudophaken Gruppe und 36,3 % (n=202) in der Triple DMEK Gruppe.

Die Reububblingrate mit Luft lag bei 52,2 % (n=178 von 339) in der Pseudophaken-, 28,3 % (n=15 von 53) in der Phaken- und 52,6% (n=185 von 352) in der Triple DMEK Gruppe.

In der Gruppe, die ein Reububbling mit Raumluft erhielten, war die Reububblingrate in der Gruppe der Phaken DMEK signifikant geringer als in der Pseudophaken Gruppe (*P*=0,001 im *t*-Test) und ebenfalls signifikant niedriger im Vergleich mit der Triple DMEK (*P*=0,001 im *t*-Test).

In der anderen Subgruppe mit SF₆ 20%-Gas erhielten 12,9 % (n=23 von 178) in der Pseudophaken-, 11,1 % (n=1 von 9) in der Phaken- und 14,9 % (n=30 von 202) in

der Triple DMEK Gruppe. Insgesamt waren es 13,9 % (n=54 von 389) in allen Gruppen.

In der SF₆ 20%-Subgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Reubblingraten unter den verschiedenen Operationsgruppen ($P=0,839$ in einfaktorieller ANOVA zwischen allen drei Gruppen).

In der untenstehenden Tabelle 5 ist der Anteil der Patienten abgebildet, die mit Raumluft oder mit SF₆ 20% tamponiert wurden.

Tabelle 5

Raumluft- oder SF₆
20% Tamponade

Tamponade	Pseudophake DMEK	Phake DMEK	Triple DMEK	Gesamt
Raumluft	65,6% (n=339)	85,5% (n=53)	63,5% (n=352)	65,7% (n=744)
SF6 20%	34,4% (n=178)	14,5% (n=9)	36,5% (n=202)	34,3% (n=389)

SF6 20%, Sulfur Hexafluorid 20%

4.6 Kataraktentwicklung

Bei den Patienten, denen nach der DMEK Operation ihre natürliche Linse erhalten blieb, wurde kontrolliert, ob diese im Verlauf noch eine Kataraktoperation erhalten haben. Von 62 Patienten, die eine Phake DMEK erhalten haben, konnte bei 10 Patienten mit abgeschlossenem Follow-Up die Notwendigkeit einer Kataraktoperation eruiert werden. Innerhalb des ersten Jahres nach der DMEK Operation betraf dies keinen Patienten. Innerhalb des zweiten postoperativen Jahres wurde bei 4 Augen (40%) eine zweizeitige Kataraktoperation durchgeführt.

5. Diskussion

5.1 Interpretation der Ergebnisse

Mit den vorliegenden Ergebnissen konnte bestätigt werden, dass sich das 1-Jahres Outcome der Pseudophaken DMEK, der Phaken DMEK und der Triple DMEK in den Parametern Pachymetrie, Endothelzellzahl und Rebubblingrate bei Nutzung von SF₆ 20%-Gas nicht signifikant unterscheidet.⁸⁹

In der Vergangenheit gab es in verschiedenen Studien verschiedene Meinungen dazu, ob es sinnvoll ist, dass Patienten, die eine DMEK Operation bekommen sollen, nach der Operation phak bleiben, oder ob es sinnvoll ist mit der DMEK Operation sofort eine Phakoemulsifikation und einen Linsenersatz durchzuführen.^{2,3,85,90}

Gründe für eine kombinierte DMEK mit Phakoemulsifikation und Linsenersatz waren hierbei häufig die mögliche Kataraktentwicklung in phaken Augen, und somit das Risiko für eine weitere Operation.³

Andere Studien sind der Meinung, dass Patienten, die vor der DMEK Operation noch keine starke Linsentrübung haben, davon profitieren, dass ihre natürliche Linse nach der DMEK Operation noch erhalten bleibt. Es gibt Ergebnisse, die zeigen, dass phake Patienten nach einer DMEK Operation einen höheren Visus erreichen als Patienten, bei denen eine künstliche Linse eingesetzt wurde.^{2,90}

So wurden beispielsweise in einer Studie von Grundlach im Jahr 2015 Patienten miteinander verglichen, bei denen eine Phake DMEK oder eine Triple DMEK durchgeführt wurde. Hierbei wurden 13 Phake DMEK Patienten mit 54 Patienten verglichen, bei denen eine Triple DMEK durchgeführt wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass bei beiden Patientengruppen ein guter Visus nach 6 Monaten erreicht wurde. Hierbei zeigte sich außerdem, dass die phaken Patienten einen besseren Outcome erreichten als die Patienten, bei denen eine Phake DMEK durchgeführt wurde.⁹⁰ Dieses Ergebnis kann auch mit den vorliegenden Daten bestätigt werden, jedoch zeigte sich in den vorliegenden Daten nach 12 Monaten ein äquivalenter Visus der Triple DMEK Patienten im Vergleich zu den phaken Patienten. Die Studie von Grundlach gibt als eigene Limitation an, dass die Patientenzahl mit insgesamt 13

phaken Patienten sehr gering ist, und dass der Endpunkt bei 6 Monaten sehr früh ist.

90

In einer weiteren Studie, aus dem Jahre 2012, die von Parker durchgeführt wurde, steht dem Ergebnis von Grundlach entgegen. Auch wenn auch in dieser Studie beide Gruppen ein durchweg positives Ergebnis erzielten, konnte kein signifikanter Vorteil für die phake Gruppe gezeigt werden, obwohl die Patienten der Phaken DMEK Gruppe im Durchschnitt deutlich jünger waren, als die Patienten der Triple DMEK Gruppe.⁸⁵

Die These, dass phake Patienten nach einer alleinigen DMEK Operation ein besseres Ergebnis erreichen als Patienten, bei denen eine Triple DMEK durchgeführt wurde, konnte mit den vorliegenden Ergebnissen der statistischen Auswertung nicht bestätigt werden.

Chaurasia et al. haben in einer Studie gezeigt, dass das klinische Outcome von Triple DMEK im Vergleich mit Pseudophaker DMEK nicht mit einer höheren Inzidenz an Transplantatabstoßung, Rebubbling oder Endothelzellverlust assoziiert ist.³ All das konnte mit den vorliegenden Daten bestätigt werden.

Vergleich der Patientengruppen

In erster Linie geht es um den Vergleich der Patienten, bei denen eine Phake DMEK durchgeführt wurde, zu denen, bei denen eine Triple DMEK durchgeführt wurde. Dieser Vergleich wurde angesetzt, um eine Aussage darüber zu treffen, ob in Zukunft bei allen phaken Patienten eine Triple DMEK durchgeführt werden sollte, oder ob die phake DMEK weiterhin ihre Berechtigung hat. Als dritte Gruppe wurden die Patienten untersucht, bei denen eine Pseudophake DMEK durchgeführt wurde. Da sich bei diesen Patienten die Frage, ob sie eine Katarakt-OP benötigen, nicht stellt, da sie bereits erfolgt ist, wurde diese Patientengruppe zur Vollständigkeit und als weiterer Vergleichsparameter pseudophaker Patienten herangezogen.

Visusentwicklung

Alle Gruppen des vorliegenden Kollektives zeigten eine gute postoperative Visusentwicklung. So konnte für die drei verschiedenen Operationsgruppen ein

statistisch signifikanter Unterschied zur Ausgangsmessung gemessen werden ($P < 0.001$). Dies bedeutet, dass die Visusentwicklung für alle drei Operationsarten ein positives Ergebnis zeigt. Im Vergleich der Gruppen sollte zusätzlich festgestellt werden, ob sich für eine der Gruppen ein Vorteil in der Visusentwicklung zeigt.

Im 1-Jahres Outcome zeigten die Phake und Triple DMEK Gruppe einen leichten, aber signifikant besseren Visus als die Pseudophake Gruppe ($P = 0,031$ im t -Test zwischen Phaker und Pseudophaker DMEK Gruppe und $P < 0,001$ im t -Test zwischen Triple DMEK und Pseudophaker DMEK Gruppe). Das Kollektiv der Phaken DMEK zeigte gute Ergebnisse im Visus, das Kollektiv war jedoch deutlich jünger als das der anderen Gruppen ($52 \pm 6,43$ Jahre vs. $73,5 \pm 8,57$ Jahre in der Pseudophaken Gruppe und $67,93 \pm 8,57$ Jahre in der Triple DMEK Gruppe und der präoperative Visus war bereits höher. Zudem wurde zusätzlich die Gruppe der Pseudophaken DMEK Patienten untersucht, deren OP-Indikation alleinig die FED war. Hier zeigte sich bereits präoperativ ein geringfügig besserer Visus, im Verlauf glich sich dieser der Gesamtgruppe der Pseudophaken DMEK Patienten an. In dieser Gruppe zeigte sich zudem auch ein signifikant schlechterer Visus im Vergleich mit der Gruppe der Phaken DMEK und der Triple-DMEK. Hintergrund hierfür war die Annahme, dass die Visusentwicklung bei Patienten mit ausgeprägter pseudophaker bullöser Keratopathie schlechter ausfallen würde als bei Patienten mit einer FED als Operationsindikation.

In der vorliegenden Datenanalyse zeigt sich, dass Patienten mit einer FED als Operationsindikation eine geringfügig bessere Visusentwicklung haben, jedoch ist das Ergebnis des Visus der Pseudophaken DMEK Gruppe mit FED nach einem Jahr ebenfalls signifikant schlechter als das der Gruppe der Phaken DMEK und Triple-DMEK.

Grund für einen anfangs besseren Visus bei der Gruppe der phaken Patienten könnte die geringere intraokuläre Manipulation während der Operation, sowie die geringere Operationsdauer bei der Phaken DMEK sein. Bei Patienten, bei denen eine Triple DMEK durchgeführt wurde, adaptierte sich der Visus nach 12 Monaten jedoch genau so gut, wie bei den phaken Patienten. In einer Studie von Grundlach konnte bei den phaken Patienten ebenfalls ein signifikant besserer Visus nach 6 Monaten verzeichnet werden. Bei dieser Studie war der Endpunkt jedoch bereits bei 6 Monaten angesetzt.⁹⁰

In dieser und auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass die Pseudophake DMEK Gruppe eine schlechtere postoperative Visusentwicklung hatte, als die Triple- und Phake DMEK Gruppe.^{3,89} Dies könnte an einem stärker ausgeprägten und länger vorbestehenden Cornealödem liegen, das generell mit einem schlechteren postoperativen Outcome assoziiert ist.^{91,92} Dazu passend war im vorliegenden Kollektiv die Ausprägung eines zentralen Cornealödems in der Gruppe der Pseudophaken DMEK signifikant höher als in den anderen beiden Gruppen. Dies könnte ein Indikator dafür sein, dass die Triple DMEK eine Verschlechterung eines zentralen Cornealödems verhindern könnte, das durch eine vorhergegangene Kataraktoperation zustande gekommen ist.⁹³

Kataraktentwicklung

10 Augen der insgesamt 62 Augen, die mit Phaker DMEK operiert wurden, konnten in die Analyse der Notwendigkeit der zweizeitigen Kataraktoperation einbezogen werden. Da bei 40% der Patienten mit Phaker DMEK Operation nach abgeschlossenem Follow-Up eine zweizeitige Operation durchgeführt werden musste, stellt sich die Frage, ob bei den genannten Patienten direkt eine Triple DMEK sinnvoll gewesen wäre. Da sich das Outcome im Bereich des Visus und der anderen Faktoren (ECC, Pachymetrie) bei Phaker DMEK und Triple DMEK in dieser Studie nicht unterscheidet, kann man davon ausgehen, dass die phaken Patienten, die eine zweizeitige Kataraktoperation benötigen, von einer direkten Triple DMEK profitieren würden.

Der Grund dafür, dass bei den meisten Patienten bereits zu Anfang die DMEK Operation mit einer Kataraktoperation kombiniert wird, ist, dass die kornealen Dystrophien häufig mit einer Katarakt einhergehen, sodass die meisten Patienten bei der Indikationsstellung der DMEK Operation bereits eine behandlungsbedürftige Katarakt aufweisen.^{81,82}

Außerdem induziert die chirurgische Manipulation, während der Phaken DMEK Operation, die intraoperative Lufteinfüllung, sowie die nach der Operation notwendige Steroidtherapie ebenfalls eine Linsentrübung, sodass bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten später eine Kataraktoperation notwendig wird.⁹⁰

Auch wenn eine beschleunigte Kataraktentwicklung nach endothelialen Keratoplastiken besteht, gibt es Autoren, die Vorteile in einer zweiteiligen Prozedur mit DMEK und im Verlauf Kataraktoperation sehen. Price et al bevorzugen die zweiteilige Operation für eine bestmögliche postoperative Refraktion⁹⁴, da es eine hyperope Verschiebung nach Keratoplastik,^{57,95,96} im Gegensatz zur myopen Verschiebung aufgrund des durch die Grundkrankheit bedingten Cornealödems.⁹⁷

In den Studien, in denen die DMEK bei phaken Patienten untersucht wurde, wurde auch meist untersucht, wie viele Patienten nach der Phaken DMEK eine Katarakt entwickelt haben und wie viele von diesen Patienten eine zweizeitige Linsenersatzoperation erhalten haben. Es besteht die generelle Annahme, dass durch die chirurgische Manipulation am Auge bei der DMEK Operation eine iatrogene Katarakt hervorgerufen werden kann.⁹⁸ Der Prozentsatz der Patienten, die nach der Phaken DMEK eine iatrogene Katarakt entwickelt haben, ist in den sich hiermit beschäftigenden Studien gering.^{85,98} So entwickelten in der Studie von Parker von 52 Patienten nur 2 Patienten (4%) eine Katarakt, die im Nachhinein mit einer Linsenersatzoperation versorgt werden musste. Diese Studien besagen außerdem, dass die Kataraktprogression bei älteren Patienten (>50 Jahre) signifikant höher sind als bei jungen Patienten.^{83,84,98}

Die These, dass die Kataraktprogression vor allem bei älteren Patienten begünstigt ist, kann in unserer Studie nicht belegt werden, jedoch kann die These mit den gesammelten Daten auch nicht widerlegt werden, da die Fallzahl der phaken Patienten mit Kataraktprogression in dieser Studie sehr gering ist. Jedoch ist der Großteil der untersuchten phaken Patienten älter als 50 Jahre, und alle Patienten, die postoperativ eine Katarakt entwickelten waren älter als 50 Jahre. Deswegen wird die These, dass Patienten die älter als 50 Jahre sind, häufiger von einer postoperativen Kataraktprogression betroffen sind, von diesen Werten nicht widerlegt.

Pachymetrie

Hierbei wurde untersucht, ob in den Gruppen ein statistisch signifikanter Rückgang der Hornhautdicke zu beobachten ist. Außerdem sollte bewertet werden, ob

dahingehend ein Unterschied zwischen den beiden Kohorten besteht und somit eine Operationsart für diesen Parameter ein besseres Ergebnis aufweist.

Ein Vergleich der drei Gruppen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied unter den Gruppen. Somit sind die Operationsarten für diese Studie und für diesen Parameter als gleich zu bewerten.

Diese Werte geben Aufschluss darauf, dass die Patienten von allen Gruppen postoperativ eine gute Entwicklung zeigen, und die Operationen anhand dieses Parameters gemessen positiv verlaufen sind.

In vorangegangenen Studien, wie z.B. bei Grundlach und Parker sah man sowohl bei den phaken als auch bei den Triple DMEK Patienten einen signifikanten Rückgang der Hornhautdicke. ^{2,90} Dieser Signifikante Rückgang findet sich bei unseren Patienten nicht, jedoch bleibt die Hornhautdicke bei allen Gruppen stetig stabil.

In den angegebenen Studien wurden zum Teil die Hornhautdicke der phaken Patienten ebenfalls mit der der Patienten verglichen, bei denen eine Triple DMEK durchgeführt wurde. Hierbei wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen beschrieben. ⁹⁰ Dies kann auch in dieser Arbeit von den vorliegenden Ergebnissen bestätigt werden.

Präoperativ zeigte sich im vorliegenden Kollektiv eine signifikant stärker ausgebildetes Cornealödem in der Pseudophaken Gruppe als in den anderen beiden Gruppen. In anderen Studien wurde dies als möglicher prädiktiver Faktor für eine schlechtere Visusentwicklung gesehen. ^{91,92} Dies kann auch in dieser Datenanalyse bei präoperativ stärker ausgeprägtem Cornealödem und postoperativ schlechterer Visusentwicklung in der Pseudophaken DMEK Gruppe bestätigt werden.

Endothelzelldichte

Die Daten der Messung der Endothelzelldichte geben die Dichte der Kornealen Endothelzellen bei Aufnahme, nach 3, 6 und 12 Monaten an. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Phaken DMEK-, Pseudophaken DMEK- und der Triple DMEK Gruppe. Daraus lässt sich schließen, dass für die Endothelzelldichte bei allen Operationsvarianten ein gutes Ergebnis erzielt wird und die Operationsmethoden sich in diesem Parameter nicht signifikant

voneinander unterscheiden. Der Endothelzellverlust nach einem Jahr betrug 38,54 % in der Pseudophaken Gruppe, 37,56 % in der Phaken DMEK Gruppe und 37,98 % in der Triple DMEK Gruppe im Vergleich zur Spenderhornhaut. Unter den Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Dies stellt einen akzeptablen Endothelzellverlust im Vergleich zur Spenderhornhaut dar.

In der Literatur sind die Werte der Endothelzellichte sowohl nach der Triple DMEK als auch bei der Phaken DMEK stabil. Es wird kurz nach der Operation ein starker Rückgang der Endothelzellen beobachtet, der sich daraufhin stabilisiert.^{85,90} In der Studie von Parker et al. wird auch ein Vergleich der Endothelzellzahl der beiden Gruppen gemacht. Hierbei zeigt sich auch, dass kein signifikanter Unterschied bei der Endothelzellichte besteht.⁸⁵

Es besteht die These, dass bei phaken Patienten, bei denen erst eine Phake DMEK und nachträglich eine Linsenersatzoperation durchgeführt wird, die Endothelzellichte nach der Linsenersatzoperation deutlich abnimmt, da die Endothelzellen durch die erneute chirurgische Manipulation beansprucht werden.^{90,99}

Diese These kann in den Studien, die zum Vergleich von Triple DMEK und Phaker DMEK existieren nicht bestätigt werden. In diesen Fällen war die Endothelzellichte nach der Kataraktoperation stabil, wobei hier nur zwei Patienten untersucht wurden.⁹⁰

Eine Studie von Musa et al., die sich mit Patienten befasst hat, bei denen nach einer Phaken DMEK eine zweizeitige Phakoemulsifikation durchgeführt wurde, berichtete von einem Endothelzellverlust von 25% nach 12 Monaten⁹⁸

Die vorliegenden Daten zeigten in allen Gruppen einen akzeptablen Endothelzellverlust. Es bestand kein signifikanter Unterschied im Vergleich in der Endothelzellichte zwischen Pseudophaker-, Phaker- und Triple DMEK nach 3, 6 und 12 Monaten. Die präoperative mittlere Endothelzellzahl Diese Ergebnisse sind mit den Ergebnissen aus den angegebenen Studien vergleichbar. Allerdings wurde in der vorliegenden Auswertung nicht der Endothelzellverlust nach zweizeitiger Kataraktoperation erfasst.

Rebubbling

Die Rebubblingrate in der Subgruppe der Augen, die mit Raumluft tamponiert wurden, war in der Pseudophaken und Triple DMEK Gruppe signifikant höher als in der Phaken Gruppe. Faktoren, die dies begünstigen könnten, sind eine geringere Miosis nach Triple DMEK und Soemmering-Ring nach Pseudophaker DMEK. Der beschriebene Effekt in den vorliegenden Daten gering und in der Subgruppe der SF₆ 20% Tamponade nicht mehr sichtbar. Außerdem hatte der genannte Effekt keine Auswirkung auf die Visusentwicklung 12 Monate nach der Operation.

In einer Studie von Godin wurden klinische Ergebnisse von DMEK Operationen im Zusammenhang mit dem Linsenstatus verglichen. Diese Studie hatte ein geringeres Kollektiv (n=139) als die vorliegende Studie. Hierbei haben alle postoperativ Augen eine SF₆ 20% Tamponade erhalten. Die Rebubblingraten waren höher als in unserem Kollektiv (23% vs. 13,9%). Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Rebubblingrate zwischen Pseudophaker, Phaker und Triple DMEK gezeigt werden. Die Operationstechnik unterschied sich, indem das Transplantat vorher entnommen und gestanzt wurde. Möglicherweise gibt es einen Zusammenhang in Bezug auf Rebubbling und der Zeit zwischen Präparation und Implantation der Transplantate. ⁸⁹

5.2 Bewertung der Auswertung

Kohortenparameter

Die Kohorten, die miteinander verglichen wurden, waren unterschiedlich groß und unterschieden sich in ihrem Durchschnittsalter.

Der Grund dafür, dass die Anzahl der Patienten innerhalb der Gruppen häufig ändert, ist, dass nicht immer alle Patientendaten zu jedem festgelegten Follow-Up-Zeitpunkt akquiriert werden konnten. Es sollten jedoch möglichst viele Patienten eingeschlossen werden, um ein möglichst aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen, weswegen alle Daten der eingeschlossenen Patienten präsentiert werden.

Visusentwicklung

In der Phaken DMEK Gruppe wurden präoperativ Daten von insgesamt 62 Patienten, in der Triple DMEK Gruppe waren es zu Anfang 557 Patienten und in der Gruppe der Pseudophaken DMEK 518 Patienten. Der Visus wurde jeweils bei Aufnahme, nach 3, 6 und 12 Monaten postoperativ aufgezeichnet. Die Daten innerhalb einer Kohorte konnten prä- und postoperativ mithilfe eines *t*-Test für abhängige Stichproben verglichen werden, um ihre Signifikanz zu beurteilen.

Die Auswertung der Visusentwicklung zeigt für alle Kohorten ein positives Ergebnis. Es konnte in allen Fällen eine statistisch signifikante Visusverbesserung nach 12 Monaten im Vergleich zur Ausgangsmessung gezeigt werden. Nach 12 Monaten erreichten alle Gruppen einen zufriedenstellenden Durchschnittswert von mindestens <0.36 Visus LogMAR.

Pachymetrie

Um die Entwicklung der Hornhautdicke der verschiedenen Gruppen über die Zeit zu bewerten, wurden Signifikanztestungen innerhalb der Gruppen durchgeführt. Diese konnten durch ANOVA und ungepaarte *t*-Tests miteinander verglichen werden. Innerhalb beider Gruppen konnte kein signifikanter Anstieg der Hornhautdicke festgestellt werden. Da diese Studie Vor- und Nachteile der Operationsvarianten beleuchten soll, wurde auch in diesem Fall ein Vergleich der Pachymetrie unter den Kohorten. Dieser führte zu keinem signifikanten Unterschied der Daten.

Endothelzelldichte

Ähnlich wie bei Messung der Pachymetrie, konnte auch die Messung der Endothelzelldichte postoperativ nicht bei jedem Patienten durchgeführt werden. Es ergaben sich hierbei genügend Werte, um die beiden Gruppen repräsentativ zu bewerten und zu vergleichen. Beim Vergleich der beiden Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied in der Endothelzellzahl zu keinem Punkt der Studie festgestellt

Limitationen

Eine Limitation der Studie ist der Unterschied der Kohortengrößen untereinander. Diese kommt dadurch zustande, dass die häufigere late-onset Fuchs'sche Endotheldystrophie meist im hohen Alter auftritt und viele Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits an einer behandlungsbedürftigen Katarakt leiden.⁹⁰ Dadurch entscheiden sich viele Patienten bereits zu Anfang wird die DMEK Operation mit einer Linsenersatzoperation zu kombinieren, da dies bereits vor der DMEK Operation bei den meisten Patienten notwendig ist. Patienten, die bei Aufnahme bereits über 40 Jahre alt sind, wird erklärt, dass sich im zeitnahen Verlauf eine Presbyopie entwickeln wird und es ein höheres Risiko für eine beschleunigte Linsentrübung gibt. Aufgrund dessen entscheiden sich auch viele Patienten mit noch klarer Linse für eine kombinierte Operation.⁸⁶

Durch die geringere Anzahl der phaken Patienten in dieser Studie kann es beispielsweise durch einzelne negative Ausreißer in der Visusmessung zu Abweichungen im Mittelwert der Gesamtheit der Patienten kommen. Bei einer größeren Kohorte, wie zum Beispiel der Kohorte der Triple-DMEK Patienten, fallen einzelne Ausreißer nicht so stark ins Gewicht, wie bei einer kleinen Kohorte. Trotzdem sind die Visuswerte der phaken Patienten zufriedenstellend und die Kohorte können als repräsentativ für die Phake DMEK angesehen werden. Von den 62 Augen, bei denen eine Phake DMEK durchgeführt wurden, gibt es nur wenige Daten bezüglich einer Kataraktprogression und der Notwendigkeit einer zweizeitigen Operation. Insgesamt gab es im abgeschlossenen Follow-Up 10 Patienten, bei denen die Notwendigkeit einer Kataraktoperation nachgewiesen werden konnte und bei denen nachweislich keine Kataraktoperation im ersten postoperativen Jahr durchgeführt wurde. Hier ist ein Bias bezüglich einer höheren Kataraktprogression im Verlauf möglich. Dies wird deutlich, wenn man die Daten mit den Ergebnissen einer Studie von Tsui et al. vergleicht, bei der eine Kataraktrate von 40% im ersten postoperativen Jahr nach DSAEK festgestellt wurde.¹⁰⁰ Price et al zeigten eine klinisch signifikante Katarakt bei 44% der phaken Augen nach DSAEK in den ersten 3 Jahren nach der Operation. Patienten über 50 Jahren hatten sogar ein Risiko von 58% eine klinisch signifikante Katarakt zu entwickeln.⁸³ In einer Studie von Beltz et al zeigten sich Kataraktentwicklungen zwischen 4% und 20% nach DSAEK¹⁰¹ und in einer Studie von Gundlach et al zeigten 13% der phaken Augen im ersten

postoperativen Jahr eine operationsbedürftige Katarakt.⁹⁰ Durch die genannten Beispiele und anderen Publikationen aus der Vergangenheit ist bekannt, dass die Kataraktprogression nach einer endothelialen Keratoplastik beschleunigt wird und in den ersten Jahren nach der Operation einer erneuten Therapie bedarf.^{84,90,102}

Außerdem ist bekannt, dass die hochfrequente Prednisolonapplikation die Kataraktprogression zusätzlich zum chirurgischen Trauma der DMEK begünstigt. Zusätzlich verringert die zweizeitige Kataraktoperation die Endothelzellzahl.^{2,98,103,104}

Eine weitere Limitation der Studie ist die schwankende Anzahl der untersuchten Patienten innerhalb einer Gruppe, die dadurch zustande kommt, dass nicht alle Patienten zu jeder Untersuchung erscheinen konnten. So wurde z.B. präoperativ bei 1093 Patienten der Visus untersucht, bei denen eine Triple DMEK durchgeführt werden sollte. Nach 12 Monaten kamen von diesen Patienten nur noch 546 zur Folgeuntersuchung. Hätte man jedoch auf ein reines Kollektiv gesetzt, bei dem alle Patienten zu allen Follow-Up Terminen erschienen sind, hätte dies die absolute Patientenanzahl deutlich herabgesetzt, was die Aussagekraft der Studie herabgesetzt hätte.

5.3 Schlussfolgerung

Nach Sichtung und Bewertung der Ergebnisse der Gruppe der Phaken DMEK, Pseudophaken DMEK und der Gruppe, die mit einer kombinierten Triple DMEK behandelt wurden wird deutlich, dass die Ergebnisse in allen Fällen positiv ausfallen. Alle Gruppen zeigen eine deutliche Visusverbesserung nach der Operation, in allen Fällen findet sich eine stabile CCT über die Zeit hinweg und bei allen Patientengruppen kann ein akzeptabler Endothelzellverlust verzeichnet werden.

Mit den vorliegenden Ergebnissen kann geschlussfolgert werden, dass sich Pseudophake, Phake und Triple DMEK postoperativ nach einem Jahr im Bereich Endothelzellichte, Pachymetrie und Rebubblingraten mit SF₆ 20 %-Gas nicht signifikant unterscheiden. Patienten aus der Pseudophaken Gruppe waren signifikant älter und hatten einen geringeren präoperativen Visus und resultierten auch im 1-

Jahres Outcome mit geringerem postoperativen Visus als Patienten der anderen beiden Gruppen.

In einer kleinen Patientengruppe mit vollständigem Follow-Up konnte eine hohe Kataraktentwicklung postoperativ nach Phaker DMEK festgestellt werden. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen aus vorausgegangenen Studien. Eine hohe Rate an postoperativer Kataraktentwicklung in den ersten 12 Monaten nach Phaker DMEK und ein hoher Endothelzellverlust nach Kataraktoperation rechtfertigen die Triple DMEK bei Patienten mit Presbyopie.

In vorausgegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass der Endothelzellverlust nach DMEK gering bis nicht signifikant war.^{2,84} Zudem zeigten auch einige Studien zuvor, dass die Phake DMEK der Pseudophaken DMEK bei der Visusentwicklung, vor allem in der frühen postoperativen Periode überlegen ist.⁸⁵ Dies konnte auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden, wobei sich die Ergebnisse unserer Auswertung in den beiden Gruppen nach 12 Monaten angeglichen haben.

In Zukunft sind Vergleiche dieser Operationsmethoden weiterhin sinnvoll, da die Datenlage zu diesem speziellen Thema noch nicht sehr umfangreich ist und sich Operationsmethoden stetig weiterentwickeln. Am besten könnte man prospektive Studien planen, die eine größere Patientenzahl zum Ziel haben. Außerdem ist es sinnvoll, mehrere Ergebnisse von verschiedenen Operateuren zu untersuchen, da es unterschiedliche OP-Techniken sowohl bei der Kataraktoperation als auch bei der DMEK gibt.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Dapena I, Moutsouris K, Droutsas K, Ham L, van Dijk K, Melles GRJ. Standardized "no-touch" technique for descemet membrane endothelial keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 2011; **129**: 88–94. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.334>.
- 2 Burkhart ZN, Feng MT, Price FW, Price MO. One-year outcomes in eyes remaining phakic after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2014; **40**: 430–34. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2013.08.047>.
- 3 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**: 454–58. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.09.032>.
- 4 DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 2011; **37**: 588–98. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.12.037>.
- 5 Barraquer JI, Rutllán. Mikrochirurgie der Cornea. Ein Atlas und Textbuch, 1982.
- 6 HANNA C, BICKNELL DS, O'BRIEN JE. Cell turnover in the adult human eye. *Arch Ophthalmol* 1961; **65**: 695–98.
- 7 Edelhauser HF. The balance between corneal transparency and edema: the Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; **47**: 1754–67. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-1139>.
- 8 Fini ME, Stramer BM. How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes. *Cornea* 2005; **24**: S2-S11.
- 9 Levy SG, McCartney AC, Moss J. The distribution of fibronectin and P component in Descemet's membrane: an immunoelectron microscopic study. *Curr Eye Res* 1995; **14**: 865–70. <https://doi.org/10.3109/02713689508995810>.
- 10 Schlötzer-Schrehardt U, Bachmann BO, Laaser K, Cursiefen C, Kruse FE. Characterization of the cleavage plane in DESCemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2011; **118**: 1950–57. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.03.025>.
- 11 Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res* 1985; **4**: 671–78.

- 12 Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; **38**: 779–82.
- 13 Polse KA, Brand RJ, Cohen SR, Guillon M. Hypoxic effects on corneal morphology and function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; **31**: 1542–54.
- 14 Fuchs. Dystrophia epithelialis corneae. 1910.
- 15 Wilson SE, Bourne WM. Fuchs' dystrophy. *Cornea* 1988; **7**: 2–18.
- 16 Klintworth GK. Corneal dystrophies. *Orphanet J Rare Dis* 2009; **4**: 7.
<https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-7>.
- 17 Bachmann B. Therapie von Hornhautendothelerkrankungen mittels DMEK und UT-DSAEK. Indikationen, Komplikationen, Ergebnisse und Nachsorge.
- 18 Gain P, Jullienne R, He Z, et al. Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. *JAMA Ophthalmol* 2016; **134**: 167–73.
<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.4776>.
- 19 Le R, Yucel N, Khattak S, Yucel YH, Prud'homme GJ, Gupta N. Current indications and surgical approaches to corneal transplants at the University of Toronto: A clinical-pathological study. *Can J Ophthalmol* 2017; **52**: 74–79.
<https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2016.07.005>.
- 20 Yuen HKL, Rassier CE, Jardeleza MSR, et al. A morphologic study of Fuchs dystrophy and bullous keratopathy. *Cornea* 2005; **24**: 319–27.
- 21 Bergmanson JP, Sheldon TM, Goosey JD. Fuchs' endothelial dystrophy. A fresh look at an aging disease. *Ophthalmic Physiol Opt* 1999; **19**: 210–22.
- 22 Cursiefen C. Current Treatment Options for Fuchs Endothelial Dystrophy. Cham: Springer International Publishing, 2016.
- 23 Adamis AP, Filatov V, Tripathi BJ, Tripathi RC. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Surv Ophthalmol* 1993; **38**: 149–68.
- 24 Baratz KH, Tosakulwong N, Ryu E, et al. E2-2 protein and Fuchs's corneal dystrophy. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1016–24.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007064>.
- 25 Hamill CE, Schmedt T, Jurkunas U. Fuchs endothelial cornea dystrophy: a review of the genetics behind disease development. *Semin Ophthalmol* 2013; **28**: 281–86. <https://doi.org/10.3109/08820538.2013.825283>.
- 26 Lorenzetti DW, Uotila MH, Parikh N, Kaufman HE. Central cornea guttata. Incidence in the general population. *Am J Ophthalmol* 1967; **64**: 1155–58.

- 27 Zoega GM, Fujisawa A, Sasaki H, et al. Prevalence and risk factors for cornea guttata in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology* 2006; **113**: 565–69.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.12.014>.
- 28 Cross HE, Maumenee AE, Cantolino SJ. Inheritance of Fuchs' endothelial dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1971; **85**: 268–72.
- 29 Krachmer JH, Purcell JJ, JR, Young CW, Bucher KD. Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. *Arch Ophthalmol* 1978; **96**: 2036–39.
- 30 Biswas S, Munier FL, Yardley J, et al. Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy. *Hum Mol Genet* 2001; **10**: 2415–23.
- 31 Gottsch JD, Zhang C, Sundin OH, Bell WR, Stark WJ, Green WR. Fuchs corneal dystrophy. Aberrant collagen distribution in an L450W mutant of the COL8A2 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; **46**: 4504–11.
<https://doi.org/10.1167/iovs.05-0497>.
- 32 Brooks AM, Grant G, Gillies WE. The significance of anterior chamber depth in Fuchs' corneal dystrophy and cornea guttata. *Cornea* 1994; **13**: 131–35.
- 33 Cisse B, Caton ML, Lehner M, et al. Transcription factor E2-2 is an essential and specific regulator of plasmacytoid dendritic cell development. *Cell* 2008; **135**: 37–48. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.09.016>.
- 34 Lazorchak AS, Wojciechowski J, Dai M, Zhuang Y. E2A promotes the survival of precursor and mature B lymphocytes. *J Immunol* 2006; **177**: 2495–504.
- 35 Wieben ED, Aleff RA, Tosakulwong N, et al. A common trinucleotide repeat expansion within the transcription factor 4 (TCF4, E2-2) gene predicts Fuchs corneal dystrophy. *PLoS One* 2012; **7**: e49083.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049083>.
- 36 Soliman AZ, Xing C, Radwan SH, Gong X, Mootha VV. Correlation of Severity of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy With Triplet Repeat Expansion in TCF4. *JAMA Ophthalmol* 2015; **133**: 1386–91.
<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.3430>.
- 37 Zhang W, Ogando DG, Bonanno JA, Obukhov AG. Human SLC4A11 Is a Novel NH₃/H⁺ Co-transporter. *J Biol Chem* 2015; **290**: 16894–905.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M114.627455>.

- 38 Vilas GL, Loganathan SK, Liu J, et al. Transmembrane water-flux through SLC4A11: a route defective in genetic corneal diseases. *Hum Mol Genet* 2013; **22**: 4579–90. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt307>.
- 39 Riazuddin SA, Vithana EN, Seet L-F, et al. Missense mutations in the sodium borate cotransporter SLC4A11 cause late-onset Fuchs corneal dystrophy. *Hum Mutat* 2010; **31**: 1261–68. <https://doi.org/10.1002/humu.21356>.
- 40 Reisinger. Die Keratoplastik: ein Versuch zur Erweiterung der Augenheilkunst. *Bayerische Ann Chir Augenheilk.* 1824: 207–15.
- 41 Von Hippel. Eine neue Methode der Hornhauttransplantation. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmology*; **1888**: 108–30.
- 42 Zirm. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol* 1906: 580–93.
- 43 Barraquer JI. Lamellar keratoplasty. (Special techniques). *Ann Ophthalmol* 1972; **4**: 437–69.
- 44 Culbertson WW. Endothelial replacement: flap approach. *Ophthalmol Clin North Am* 2003; **16**: 113-8, vii.
- 45 Melles GRJ. Posterior lamellar keratoplasty. DLEK to DSEK to DMEK. *Cornea* 2006; **25**: 879–81. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000243962.60392.4f>.
- 46 Melles GR, Eggink FA, Lander F, et al. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 1998; **17**: 618–26.
- 47 Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty in the first United States patients: early clinical results. *Cornea* 2001; **20**: 239–43.
- 48 Melles GRJ, Lander F, Nieuwendaal C. Sutureless, posterior lamellar keratoplasty: a case report of a modified technique. *Cornea* 2002; **21**: 325–27.
- 49 Terry MA, Ousley PJ. Small-incision deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK): six-month results in the first prospective clinical study. *Cornea* 2005; **24**: 59–65.
- 50 Price FW, JR, Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 50 eyes: a refractive neutral corneal transplant. *J Refract Surg* 2005; **21**: 339–45.
- 51 Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea* 2006; **25**: 886–89. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000214224.90743.01>.
- 52 Melles GRJ, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea* 2006; **25**: 987–90. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000248385.16896.34>.

- 53 Melles GRJ, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Preliminary clinical results of Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2008; **145**: 222–27. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.09.021>.
- 54 Lie JT, Groeneveld-van Beek EA, Ham L, van der Wees J, Melles GRJ. More efficient use of donor corneal tissue with Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): two lamellar keratoplasty procedures with one donor cornea. *Br J Ophthalmol* 2010; **94**: 1265–66. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.171629>.
- 55 Heindl LM, Riss S, Laaser K, Bachmann BO, Kruse FE, Cursiefen C. Split cornea transplantation for 2 recipients - review of the first 100 consecutive patients. *Am J Ophthalmol* 2011; **152**: 523-532.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.03.021>.
- 56 Hos D, Tuac O, Schaub F, et al. Incidence and Clinical Course of Immune Reactions after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Retrospective Analysis of 1000 Consecutive Eyes. *Ophthalmology* 2017; **124**: 512–18. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.12.017>.
- 57 Price MO, Giebel AW, Fairchild KM, Price FW. Descemet's membrane endothelial keratoplasty. Prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival. *Ophthalmology* 2009; **116**: 2361–68. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.07.010>.
- 58 Price MO, Price FW. Descemet's membrane endothelial keratoplasty surgery. Update on the evidence and hurdles to acceptance. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; **24**: 329–35. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e32836229ab>.
- 59 Price FW, JR, Price MO. Evolution of endothelial keratoplasty. *Cornea* 2013; **32 Suppl 1**: S28-32. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3182a0a307>.
- 60 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**: 1082-90.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.12.012>.
- 61 Phillips PM, Phillips LJ, Muthappan V, Maloney CM, Carver CN. Experienced DSAEK Surgeon's Transition to DMEK. Outcomes Comparing the Last 100 DSAEK Surgeries With the First 100 DMEK Surgeries Exclusively Using Previously Published Techniques. *Cornea* 2017; **36**: 275–79. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001069>.

- 62 Ham L, Dapena I, van Luijk C, van der Wees J, Melles GRJ. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) for Fuchs endothelial dystrophy. Review of the first 50 consecutive cases. *Eye (Lond)* 2009; **23**: 1990–98. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.393>.
- 63 Kruse FE, Laaser K, Cursiefen C, et al. A stepwise approach to donor preparation and insertion increases safety and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea* 2011; **30**: 580–87.
- 64 Bachmann BO, Laaser K, Cursiefen C, Kruse FE. A method to confirm correct orientation of descemet membrane during descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2010; **149**: 922-925.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.01.005>.
- 65 Schaub F, Enders P, Zachewicz J, et al. Impact of Donor Age on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcome: Evaluation of Donors Aged 17-55 Years. *Am J Ophthalmol* 2016; **170**: 119–27. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.08.005>.
- 66 Liarakos VS, Dapena I, Ham L, van Dijk K, Melles GRJ. Intraocular graft unfolding techniques in descemet membrane endothelial keratoplasty. *JAMA Ophthalmol* 2013; **131**: 29–35. <https://doi.org/10.1001/2013.jamaophthalmol.4>.
- 67 Schrittenlocher S, Penier M, Schaub F, Bock F, Cursiefen C, Bachmann B. Intraocular Lens Calcifications After (Triple-) Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.04.024>.
- 68 Güell JL, Morral M, Gris O, Elies D, Manero F. Comparison of Sulfur Hexafluoride 20% versus Air Tamponade in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology* 2015; **122**: 1757–64. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.05.013>.
- 69 Siebelmann S, Lopez Ramos S, Scholz P, et al. Graft Detachment Pattern After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Comparing Air Versus 20% SF6 Tamponade. *Cornea* 2018; **37**: 834–39. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001597>.
- 70 Schrittenlocher S, Bachmann B, Tiurbe AM, et al. Impact of preoperative visual acuity on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; **257**: 321–29. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-4193-4>.

- 71 Siebelmann S, Kolb K, Scholz P, et al. The Cologne rebubbling study: a reappraisal of 624 rebubbings after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2020. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316478>.
- 72 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 Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; **254**: 2431–37. <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3484-x>.
- 73 Gerber-Hollbach N, Baydoun L, López EF, et al. Clinical Outcome of Rebubbling for Graft Detachment After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2017; **36**: 771–76. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001220>.
- 74 Rodríguez-Calvo-de-Mora M, Quilendrino R, Ham L, et al. Clinical outcome of 500 consecutive cases undergoing Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2015; **122**: 464–70. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.09.004>.
- 75 Yeh R-Y, Quilendrino R, Musa FU, Liarakos VS, Dapena I, Melles GRJ. Predictive value of optical coherence tomography in graft attachment after Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2013; **120**: 240–45. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.08.011>.
- 76 Dirisamer M, van Dijk K, Dapena I, et al. Prevention and management of graft detachment in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 2012; **130**: 280–91. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.343>.
- 77 Baydoun L, van Dijk K, Dapena I, et al. Repeat Descemet membrane endothelial keratoplasty after complicated primary Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2015; **122**: 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.024>.
- 78 Fernández López E, Baydoun L, Gerber-Hollbach N, et al. Rebubbling Techniques for Graft Detachment After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2016; **35**: 759–64. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000829>.
- 79 Grehn F. *Augenheilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012.
- 80 Allen D. Cataract. *BMJ Clin Evid* 2011; **2011**.

- 81 Payant JA, Gordon LW, VanderZwaag R, Wood TO. Cataract formation following corneal transplantation in eyes with Fuchs' endothelial dystrophy. *Cornea* 1990; **9**: 286–89.
- 82 Girbardt C, Wiedemann P, Nestler A. Triple-Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik. Indikationen, Variationen und Ergebnisse. *Ophthalmologie* 2016; **113**: 213–16. <https://doi.org/10.1007/s00347-016-0219-7>.
- 83 Price MO, Price FW. Cataract progression and treatment following posterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2004; **30**: 1310–15. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2003.10.028>.
- 84 Price MO, Price DA, Fairchild KM, Price FW. Rate and risk factors for cataract formation and extraction after Descemet stripping endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2010; **94**: 1468–71. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.175174>.
- 85 Parker J, Dirisamer M, Naveiras M, et al. Outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty in phakic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2012; **38**: 871–77. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2011.11.038>.
- 86 Moshiri I, Karimi-Golkar D, Schrittenlocher S, Cursiefen C, Bachmann B. Outcomes of Pseudophakic, Phakic, and Triple DMEK. *Cornea* 2021; **40**: 1253–57. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002723>.
- 87 August Colenbrander. Visual Acuity Measurement Standard. *Italian Journal of Ophthalmology* 1988.
- 88 Wilcox RR. Introduction to robust estimation and hypothesis testing. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2012.
- 89 Godin MR, Boehlke CS, Kim T, Gupta PK. Influence of Lens Status on Outcomes of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2019; **38**: 409–12. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001872>.
- 90 Gundlach E, Maier A-KB, Tsangaridou M-A, et al. DMEK in phakic eyes: targeted therapy or highway to cataract surgery? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; **253**: 909–14. <https://doi.org/10.1007/s00417-015-2956-8>.
- 91 Schaub F, Gerber F, Adler W, et al. Corneal Densitometry as a Predictive Diagnostic Tool for Visual Acuity Results After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2019; **198**: 124–29. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.10.002>.
- 92 Perone JM, Boiche M, Lhuillier L, et al. Correlation Between Postoperative Central Corneal Thickness and Endothelial Damage After Cataract Surgery by

- Phacoemulsification. *Cornea* 2018; **37**: 587–90.
<https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001502>.
- 93 van Cleynenbreugel H, Remeijer L, Hillenaar T. Cataract surgery in patients with Fuchs' endothelial corneal dystrophy: when to consider a triple procedure. *Ophthalmology* 2014; **121**: 445–53. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.09.047>.
- 94 Price FW, Price MO. Combined Cataract/DSEK/DMEK: Changing Expectations. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017; **6**: 388–92.
<https://doi.org/10.22608/APO.2017127>.
- 95 Ham L, Dapena I, Moutsouris K, et al. Refractive change and stability after Descemet membrane endothelial keratoplasty. Effect of corneal dehydration-induced hyperopic shift on intraocular lens power calculation. *J Cataract Refract Surg* 2011; **37**: 1455–64. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2011.02.033>.
- 96 Schoenberg ED, Price FW, Miller J, McKee Y, Price MO. Refractive outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty triple procedures (combined with cataract surgery). *J Cataract Refract Surg* 2015; **41**: 1182–89.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.09.042>.
- 97 Loreck N, Adler W, Siebelmann S, et al. Morning Myopic Shift and Glare in Advanced Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2020; **213**: 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.01.011>.
- 98 Musa FU, Cabrerizo J, Quilendrin R, Dapena I, Ham L, Melles GRJ. Outcomes of phacoemulsification after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2013; **39**: 836–40.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.12.032>.
- 99 Acar BT, Utine CA, Acar S, Ciftci F. Endothelial cell loss after phacoemulsification in eyes with previous penetrating keratoplasty, previous deep anterior lamellar keratoplasty, or no previous surgery. *J Cataract Refract Surg* 2011; **37**: 2013–17.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2011.05.033>.
- 100 Tsui JYM, Goins KM, Sutphin JE, Wagoner MD. Phakic descemet stripping automated endothelial keratoplasty: prevalence and prognostic impact of postoperative cataracts. *Cornea* 2011; **30**: 291–95.
<https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181eeb5ba>.
- 101 Beltz J, Madi S, Nahum Y, Santorum P, Busin M. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty in phakic eyes: incision modification reducing

cataract formation. *Int J Ophthalmol* 2018; **11**: 53–57.

<https://doi.org/10.18240/ijo.2018.01.10>.

- 102 Siggel R, Heindl LM, Cursiefen C. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) in phakic eyes with shallow anterior chamber. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; **253**: 817–19. <https://doi.org/10.1007/s00417-014-2850-9>.
- 103 Chaurasia S, Ramappa M, Sangwan V. Cataract surgery after Descemet stripping endothelial keratoplasty. *Indian J Ophthalmol* 2012; **60**: 572–74. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.103803>.
- 104 Zhou H-W, Xie L-X. Effects of Cataract Surgery on Endothelium in Transplanted Corneal Grafts: Comparison of Extracapsular Cataract Extraction and Phacoemulsification for Complicated Cataract after Penetrating Keratoplasty. *Chin Med J (Engl)* 2016; **129**: 2096–101. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.189050>.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Boxplot Bestkorrigierter Brillenvisus (BSCVA)

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Demographische Daten

Tabelle 2 Bestkorrigierter Brillenvisus

Tabelle 3 Zentrale Cornealdicke

Tabelle 4 Endothelzeldichte

Tabelle 5 Tamponade mit Raumluft- oder SF6

7.3 Veröffentlichung

Moshiri I, Karimi-Golkar D, Schrittenlocher S, Cursiefen C, Bachmann B.

Outcomes of Pseudophakic, Phakic, and Triple DMEK. *Cornea* 2021; 40: 1253–1257