

Aktuelle Ansätze zur Prophylaxe der Immunreaktion nach Keratoplastik

Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefugnis für das Fach Augenheilkunde

Vorgelegt von Dr. Eckart Bertelmann

Augenklinik

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Virchow Klinikum

Direktor: Prof. Dr. K.-H. Velhagen

Stellvertretender Direktor: Prof. Dr. Dr.(F) P. Rieck

e-mail: Eckart.Bertelmann@charite.de

Habilitiert am 22. Januar 2007

- 1. Gutachter: Prof. Dr. Gernot Duncker**
- 2. Gutachter: Prof. Dr. Rudolf Guthoff**

Gliederung

A. Analyse der aktuellen klinischen Situation

Seite 5

1. Einleitung: aktuelle Situation der Hornhauttransplantation
 - 1.1. Klinische Verlaufsformen der Immunreaktion
 - 1.2. aktuelle klinische Therapie der Immunreaktion
2. Eigene Untersuchungen der Risikofaktoren des Endothelzellverlustes
 - 2.1. Risikofaktoren für chronischen Endothelzellverlust nach homologer Keratoplastik
 - 2.1.1. Einführung
 - 2.1.2. Material und Methoden
 - 2.1.3. Ergebnisse
 - 2.1.4. Diskussion
 - 2.2. Vergleich autologe – homologe Keratoplastik: Bedeutung der chronischen subklinischen Immunreaktion
 - 2.2.1. Einführung
 - 2.2.2. Material und Methoden
 - 2.2.3. Ergebnisse
 - 2.2.4. Diskussion
3. Zusammenfassung

B. Prophylaxe der Immunreaktion durch lokale Immunsuppression

Seite 40

1. Grundlagen der lokalen immunmodulatorischen Therapie
 - 1.1. Pharmakodynamische Aspekte
 - 1.2. Pharmakokinetische Aspekte
2. Topische Therapie mit Immunmodulatoren
 - 2.1. Steroide
 - 2.2. Cyclosporin A
 - 2.3. Tacrolimus
3. Eigene Untersuchungen lokaler Präparationen der neuen Immunsuppressiva Mycophenolat Mofetil und Sirolimus/ Everolimus
 - 3.1. Entwicklung einer topischen Präparation von Mycophenolat Mofetil und intraokulare Verfügbarkeit am Kaninchen
 - 3.1.1. Einführung
 - 3.1.2. Material und Methoden

- 3.1.3. Ergebnisse
- 3.1.4. Diskussion
- 3.2. Penetrationswege in den Intraokularraum: transkorneal – parakorneal
 - 3.2.1. Einführung
 - 3.2.2. Material und Methoden
 - 3.2.3. Ergebnisse
 - 3.2.3. Diskussion
- 3.3. Einsatz von topischem MMF am Keratoplastikmodell der Ratte
 - 3.3.1. Einführung
 - 3.3.2. Material und Methoden
 - 3.3.3. Ergebnisse
 - 3.3.4. Diskussion
- 3.4. Entwicklung einer topischen Präparation von Sirolimus/Everolimus
 - 3.4.1. Einführung
 - 3.4.2. Material und Methoden
 - 3.4.3. Ergebnisse
 - 3.4.4. Diskussion
- 3.5. Einsatz von topischem Sirolimus/Everolimus am Keratoplastikmodell der Ratte
 - 3.5.1. Einführung
 - 3.5.2. Material und Methoden
 - 3.5.3. Ergebnisse
 - 3.5.4. Diskussion
- 4. Zusammenfassung

C. Prophylaxe der Immunreaktion durch Genterapie

Seite 105

1. Mögliche Ansatzpunkte der Genterapie an den immunologischen Mechanismen der Abstoßungsreaktion
2. Mögliche Vehikel und Vektoren: physikalische Gentransfermethoden, virale Vektoren, nicht-virale Vektoren
 - 2.1. physikalische Gentransfermethoden
 - 2.2. virale Vektoren
 - 2.3. nicht-virale Vektoren
3. Einsatz der Genterapie zur Prophylaxe der Immunreaktion nach Keratoplastik

- 3.1. Verlängerung des Transplantatüberlebens durch Gentransfer
- 3.2. Gentherapie zur Vermeidung der Keratoplastik
- 4. Möglichkeiten und Grenzen der klinischen Anwendbarkeit
 - 4.1. aktuelle gentherapeutische Studien
 - 4.2. Gentherapie assoziierte Gefahren
- 5. Eigene Untersuchungen des liposomalen / adenoviralen Inteleukin-10-Gentransfer ex vivo
 - 5.1. Einführung
 - 5.2. Material und Methoden
 - 5.3. Ergebnisse
 - 5.4. Diskussion
- 6. Zusammenfassung

D. Zusammenfassung aller vorgestellten Arbeiten und Schlussfolgerung Seite 138

Literaturverzeichnis

Seite 140

Danksagung

Ganz ausdrücklich möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr.(F) P. Rieck für seine bisherige Förderung im Bereich der Augenheilkunde sehr herzlich danken. Ohne ihn wäre mein beruflicher Werdegang vermutlich ganz anders verlaufen. Dabei gilt mein Dank nicht nur der Unterstützung meiner wissenschaftlichen Projekte, sondern insbesondere auch der freundlichen, gewissenhaften und geduldigen Anleitung meiner operativen Tätigkeit.

Ich möchte auch Herrn Prof. Dr. U. Pleyer für die Anleitung zu wissenschaftlicher Arbeit und die Unterstützung in mehreren Projekten danken und Herrn Prof. K.-H. Velhagen, unter dessen Leitung der Klinik diese Arbeit abgeschlossen werden konnte.

ERKLÄRUNG

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

Hiermit erkläre ich, daß

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

22.1.2007.....
Datum

Eckart Bertelmann.....
Unterschrift