

Aus der Klinik für Augenheilkunde

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Immunreaktionen lamellierender versus
perforierender Keratoplastiken: Eine retrospektive
Analyse**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Seeger

aus Burg

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. E. Bertelmann
2. Prof. Dr. med. D. Pham
3. Priv.-Doz. Dr. med. C. Wirbelauer

Datum der Promotion: 07.09.2012

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
1.1.	Aktuelle klinische Situation der Hornhauttransplantation	4
1.1.1.	Perforierende Keratoplastik	4
1.1.2.	Lamellierende Keratoplastik	5
1.1.3.	Operationstechniken	6
1.1.4.	Gegenüberstellung der Operationsverfahren	14
2.	Immunreaktionen nach Keratoplastik	15
2.1.	Immunologische Grundlagen	15
2.2.	Anterior chamber associated immune deviation (ACAID)	17
2.3.	Das HLA-System	18
2.4.	Wirkungsweise der wichtigsten immunsuppressiven Therapie	19
2.5.	Klinische Verlaufsformen der Immunreaktion	20
2.6.	Therapeutische Optionen	25
2.7.	Bedeutung der Immunreaktionen für die Prognose der Keratoplastik	29
3.	Fragestellung der vorliegenden Arbeit	30
4.	Material und Methoden	32
4.1.	Patientengut und Untersuchungszeitraum	32
4.2.	Durchführung der Studie	33
4.3.	Statistische Testverfahren	36
5.	Ergebnisse	38
6.	Diskussion	50
7.	Zusammenfassung	71
8.	Tabellenverzeichnis	72
9.	Abbildungsverzeichnis und Quellenangaben	73
10.	Abkürzungsverzeichnis	74
11.	Literaturverzeichnis	75
12.	Danksagung	86
13.	Erklärung	87
14.	Lebenslauf des Autors	88
15.	Publikationen	89
16.	Anhang	90

1. Einleitung

1.1. Aktuelle klinische Situation der Hornhauttransplantation

1.1.1. Perforierende Keratoplastiken

Vor mehr als 100 Jahren wurde durch Eduard Zirm im Jahre 1906 (149) die erste erfolgreiche perforierende Keratoplastik am Menschen durchgeführt. Der damals 45-jährige Patient hatte sich beim Kalklöschchen drei Jahre zuvor eine schwere beidseitige Verätzung zugezogen. Dies war die erste erfolgreiche Organ- bzw. Organteilübertragung von Mensch zu Mensch nach vielen erfolglosen Versuchen zuvor. Bis heute hat sich dieses Verfahren als Goldstandard für die Behandlung zahlreicher Hornhauterkrankungen erwiesen. Gleichzeitig ist es auch das am häufigsten transplantierte menschliche „Organ“. Für die USA werden Operationszahlen von 44.000 Transplantationen jährlich angegeben, in Deutschland werden 4000 –5000 Transplantationen im Jahr vorgenommen (Pleyer 1997 [101], Sutphin 1999 [132], Kornea-Bank der Universitätsaugenklinik Erlangen 2008 [74]). Die Verbesserung der chirurgischen Technik, die verbesserte Spenderakquisition und Transplantat-Bereitstellung durch Einführung von Hornhautbanken haben wesentlich zu dieser Entwicklung beigetragen.

Dennoch gibt es große Unterschiede hinsichtlich der Bewertung des Erfolges dieser Transplantationsform. Zum einen ist bei günstiger Ausgangssituation häufig eine weitgehende visuelle Rehabilitation möglich - beispielsweise sind nach homologer Keratoplastik bei Keratokonus durchaus Visusergebnisse von 1,0 zu erreichen - zum anderen wird das Langzeit-Transplantatüberleben weiterhin in hohem Maß durch Immunreaktionen bedroht, die in manchen Hochrisikosituationen die Wahrscheinlichkeit eines längerfristigen klaren Transplantatüberlebens gegen Null gehen lassen. Die weitere schwerwiegende Bedrohung für das Langzeit-Transplantatüberleben ist der schleichende chronische Endothelzellverlust, dessen Natur bis heute nicht vollständig geklärt ist (Patel 2005 [98]). Die 10-Jahres-Überlebensrate eines klaren Hornhauttransplantates wird in einer australischen Analyse mit ca. 60 % angegeben (Coster et al. 2000 [27] und 2004 [28]). Demgegenüber wurden z.B. für Nierentransplantate bereits 1994 5-Jahres-Überlebensraten bis zu 90 % erreicht (Opelz 1994 [97]). Eine zu geringe Hornhautbenetzung sowie das Vorhandensein eines Glaukoms sind weitere Faktoren, die die Überlebenswahrscheinlichkeit eines Hornhauttransplantates negativ beeinflussen.

1.1.2. Lamellierende Keratoplastiken

Bereits im Jahre 1840 wurde die Technik der anterioren lamellären Keratoplastik, also der Ersatz einzelner erkrankter Schichten der Hornhaut, durch Mühlbauer und Walter beschrieben (Mühlbauer 1840 [90]). Im gleichen Jahr berichtete Mühlbauer über 22 Keratoplastiken mit homologem und heterologem Spendermaterial, die er an Kaninchen durchführte. Der Vorteil dieses operativen Verfahrens bestand seiner Ansicht nach darin, dass das Infektionsrisiko gesenkt wird, weil es bei diesem Operationsverfahren nicht zur Öffnung der Vorderkammer des Auges kommt, da nur die getrübbten vorderen Schichten der Hornhaut unter Belassung der Descemet-Membran abgetragen werden. Aufgrund der einfacheren technischen Umsetzbarkeit und der besseren visuellen Ergebnisse der perforierenden Keratoplastik wurden lamelläre Transplantationstechniken bis vor kurzem nur in Ausnahmesituationen durchgeführt. Neben der perforierenden Technik haben sich in den letzten Jahren zunehmend lamellierende Verfahren der Hornhaut-Transplantation klinisch etabliert. Im Zuge verfeinerter Präparationstechniken, im Wesentlichen durch Übernahme von Instrumenten und Techniken aus der refraktiven Chirurgie wie Mikrokeratomen und dem Einsatz des Femtolasers, haben sich die Ergebnisse der lamellären Techniken hinsichtlich der Visuserwartung und der visuellen Rehabilitation in den letzten Jahren erheblich verbessert. Der limitierte Visusanstieg durch optische Beeinträchtigungen im Interfacebereich hatte in früheren Jahren die Verbreitung der lamellären Keratoplastik erheblich eingeschränkt. Als Vorteile der lamellierenden Verfahren wird ein durch Vermeiden der „Open-Sky“-Situation geringeres Risiko von intaokularen (im schlimmsten Fall expulsiven) Blutungen angesehen. Darüber hinaus wird in erheblich geringerem Umfang ein postoperativer Astigmatismus induziert. Aufgrund der im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik geringeren intraokularen Manipulation ist das Auftreten von Komplikationen wie die Ausbildung eines Sekundärglaukoms, die Kataraktentstehung, die Entstehung eines Makulaödems oder die Netzhautablösung erheblich geringer (Tan 2007 [137]). In Zusammenhang mit der geringeren Menge von in das Empfängerauge eingebrachten Spendergewebes und geringerer Traumatisierung wird auch von einem verringerten Risiko für das Auftreten von Immunreaktionen ausgegangen. Aufgrund der noch relativ geringen und kurzzeitigen Verbreitung der lamellierenden Keratoplastiken liegen hierzu bisher allerdings nur wenige Daten vor. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Inzidenz von Immunreaktionen von anterioren und posterioren lamellierenden Keratoplastiken der Augenklinik Charité Campus Virchow-Klinikum zu erfassen und mit der Inzidenz von Immunreaktionen nach perforierenden Keratoplastiken zu vergleichen.

1.1.3. Operationstechniken

1.1.3.1. Perforierende Keratoplastik

Die perforierenden Keratoplastiken können sowohl in Lokalanästhesie als auch in Narkose durchgeführt werden. Dabei bietet die Vollnarkose Sicherheitsvorteile gegenüber der Lokalanästhesie. Der arterielle Blutdruck sollte beim offenen Auge so niedrig wie möglich gehalten werden („kontrollierte arterielle Hypotension“). Die Pupille wird mit Pilocarpin verengt, um die Linse am phaken Auge zu schützen. Die Kopf- und Limbusebene muss während der Trepanation horizontal sein.

Spendertrepanation

Vor der Trepanation ist zu berücksichtigen, dass das Transplantat und die Wirtshornhaut in ihrer Größe aufeinander abgestimmt werden müssen. Eine kleine Wirtshornhaut benötigt ein kleineres Transplantat und eine größere Wirtshornhaut toleriert ein größeres Transplantat. Aus optischen Gesichtspunkten ist ein möglichst großes Transplantat anzustreben, weil die Patienten aufgrund des geringeren Astigmatismus damit besser sehen können. Bei der Spendertrepanation wird deshalb ein um 0,2 bis 0,5 mm größerer Trepan verwendet.

Von einem 16 mm großen Korneoskleralscheibchen, wie dies von einer Hornhautbank bereitgestellt wird, kann das Transplantat in zweierlei Weise erzeugt werden. Früher wurde von der endothelialen Seite gegen eine feste Oberfläche, z.B. einem Teflonblock, unter Zuhilfenahme spezieller ringförmiger Trepane, z.B. Lochpfeifentrepan, gestanzt. Hierbei muss besonders darauf geachtet werden, dass die Exzision zentriert erfolgt und dass der Trepan nicht verkippt ist, weil daraus ein elliptisches Scheibchen mit schrägen Kanten entstehen würde. Dieses Risiko minimiert man durch die Verwendung von geführten Spendertrepansystemen, z.B. Guillotinen. Bei der histologischen Beurteilung erscheinen die Schnittoberflächen ohne Beachtung der Schnittwinkel beinahe perfekt. Allerdings führt die Abweichung der Schnittrichtung nach außen zu einem konvergenten Schnittwinkel aufgrund eines geringeren Durchmessers im Niveau der Descemet-Membran und eines größeren Durchmessers im Niveau der Bauman-Lamelle mit der Folge, dass es zum Auftreten von Unregelmäßigkeiten im Transplantat sowie zur Ausbildung eines irregulären Astigmatismus kommen kann. Seit der Einführung einer künstlichen Vorderkammer können die Operateure die Spendertrepanation von der epithelialen

Seite, also in der gleichen Richtung wie beim Patienten, durchführen. Wenn der Druck der künstlichen Vorderkammer normal gehalten wird, z.B. bei 22 mmHg, ergeben sich Vorteile hinsichtlich der Kongruenz der Schnittwinkel.

Empfängertrepanation und Fixation der Spenderhornhaut

Die Trepanation wird von epithelial durchgeführt. Das Transplantat wird dabei zunächst mit vier Einzelknopfnähten mit Nylon 10.0 bei 3, 6, 9 und 12 Uhr auf einem Natrium-Hyaluronat-Kissen fixiert. Die genaue Zentrierung des Hornhauttransplantates ist dabei sehr wichtig. Die zweite Situationsnaht ist entscheidend für die korrekte Transplantateinpassung. Die endgültige Fixierung des Transplantates erfolgte dann auf einem Kissen unter Anwendung der Kreuzstichnaht nach Hoffmann (1981 [53]). Dazu wird die erste fortlaufende diagonale Naht mit einem 10-0 Nylonfaden mit acht Stichen gelegt. Darüber wird eine zweite fortlaufende diagonale Naht des gleichen Materials gelegt, welche aber um eine halbe Phase versetzt läuft, so dass sich beide Fäden genau im Wundspalt kreuzen. An den Kreuzungsstellen dieser beiden fortlaufenden Nähte liegt dann also jeweils der eine Faden an der Oberfläche des Wundspaltes, während der andere kreuzende Faden in der Tiefe des Wundspaltes verläuft. Die Knoten dieser Fäden werden in das Stroma der Wirtscornea versenkt und die anfangs gelegten Einzelknopfnähte werden dann wieder entfernt.

1.1.3.2. Lamelläre Keratoplastik

Zu unterscheiden ist dabei die vordere lamelläre Keratoplastik (entspricht der tiefen anterioren lamellären Keratoplastik) von der hinteren lamellären Keratoplastik. Ziel aller lamellären Keratoplastiken ist es, gezielt die erkrankten Schichten der Hornhaut zu ersetzen und die gesunden Anteile in ihrer Struktur zu belassen. Für alle lamellären Verfahren gilt, dass es im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik zu deutlich weniger intraokularen Manipulationen kommt. Bei den lamellären Verfahren entsteht zwischen dem Transplantat und der Empfängerhornhaut eine Schicht (Interface). Diese Zwischenschicht kann zu Trübungen und Unregelmäßigkeiten im optischen System und somit zum Visusverlust führen (Maier 2009 [81]).

1.1.3.2.1. Vordere lamelläre Keratoplastik

Bei diesem Operationsverfahren werden die erkrankten vorderen Hornhautabschnitte ersetzt, also vor allem bei stromalen Erkrankungen wie dem Keratokonus und Hornhautnarben, z.B. nach einer Herpeskeratitis. Man unterscheidet bei der vorderen lamellären Keratoplastik zwei Formen. Einmal die „einfache“ anteriore lamelläre Keratoplastik und zum anderen die tiefe anteriore (vordere) lamelläre Keratoplastik.

Einfache anteriore lamelläre Keratoplastik

Es wird nur ein Teil des Stromas durch ein entsprechend dickes Transplantat ersetzt. Daher kommen für diese Technik prinzipiell nur Patienten mit Narben und Trübungen im vorderen Stroma infrage. Durch die manuelle Präparation am Spenderscheibchen und am Empfänger kam es in der Vergangenheit zur Irregularität der Schnittflächen und damit meist zu deutlichen visusreduzierenden Interfaceunregelmäßigkeiten. Im klinischen Alltag hat diese Operationsform einen geringeren Stellenwert, da die postoperativen Visusergebnisse im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik schlechter ausfallen (Maier 2009 [81]).

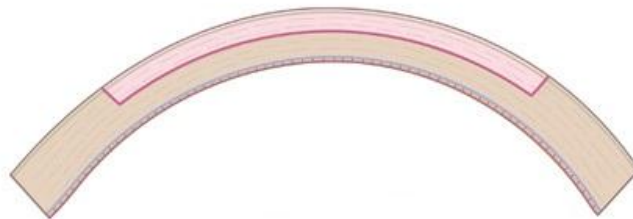


Abb. 1 schematische Darstellung der einfachen anterioren lamellären Keratoplastik
(Quellenangabe siehe Abbildungsverzeichnis)

Tiefe vordere lamelläre Keratoplastik - Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK)

Um das Problem mit dem optisch wirksamen Interface zu verringern, wurde die Operationstechnik der tiefen vorderen lamellären Keratoplastik entwickelt (Manche 1999 [79], Melles 1999 [87], Anwar 2002 [5]). Hierbei wird beim Empfänger das Stroma der Hornhaut möglichst weitgehend bis auf die Descemet-Membran entfernt. Anschließend wird ein Transplantat, bei dem zuvor die Descemet-Membran entfernt wurde, entsprechend einer perforierenden Keratoplastik eingenäht. Bei diesem Verfahren treffen kongruente Stromalamellen aufeinander, so dass nur geringe Interfacereaktionen auftreten und somit bessere

Visusergebnisse als bei der einfachen anterioren lamellären Keratoplastik zu erzielen sind (Maier 2009 [81]). Es gibt verschiedene Techniken, um Hornhautstroma und Descemet-Membran komplett voneinander trennen zu können. In dem Verfahren nach Melles (Melles et al. 2000 [88]) füllt man zunächst Luft in die Vorderkammer des Auges, um die Grenze zum Endothel hin besser zu sehen. Anschließend wird über eine 30-G-Kanüle Viskoelastikum direkt vor dieser Endothelgrenze in das Stroma injiziert. Dadurch kommt es zur Trennung von Stroma und Descemet. Anstatt eines Viskoelastikums kann auch Luft in das tiefe Stroma geben werden (Anwar und Teichmann 2002 [5]). Dadurch entsteht ein so genannter „big bubble“, der die Trennung vornimmt. Kann keine saubere Trennung erfolgen, also verbleibt noch etwas Reststroma im Interface, so führt dies zu dem oben beschriebenen Interface mit Visusverlust (Maier 2009 [81]). Gefahr aller tiefen Verfahren ist, dass es zu einer Perforation der Descemet-Membran kommen kann. Dann muss dieses Operationsverfahren abgebrochen und auf eine konventionelle perforierende Keratoplastik umgestellt werden. Nach Al-Torbak (2006 [3]) wird in der Literatur eine Perforationsgefahr bei der tiefen vorderen lamellären Keratoplastik (DALK) zwischen 9 % und 69 % angegeben. Hauptindikation für eine DALK sind aufgrund des gesunden Hornhautendothels der Keratokonus oder epitheliale/stromale Vernarbungen, z.B. nach einer Herpeskeratitis.

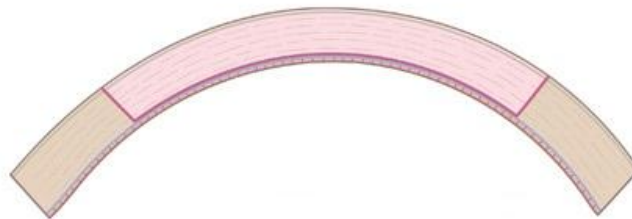


Abb. 2 schematische Darstellung der tiefen anterioren lamellären Keratoplastik

(Quellenangabe siehe Abbildungsverzeichnis)

1.1.3.2.2. Hintere lamelläre Keratoplastik

Im Gegensatz zur vorderen lamellären Keratoplastik stellen die unterschiedlichen Formen der hinteren lamellären Keratoplastik den selektiven Ersatz des erkrankten Endothels dar. Die verschiedenen Formen der hinteren lamellären Keratoplastik werden nur kurz vorgestellt. Da die Patienten des Virchow-Klinikums mit dem operativen Verfahren der DSEK (Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty) versorgt worden sind, wird darauf ausführlicher eingegangen.

Posteriore Keratoplastik

Zunächst wird wie bei einer Laser-in-situ-Keratomileusis (Lasik) ein tiefer Flap an der Wirtshornhaut mittels Mikrokeratom oder dem lasergesteuertem Verfahren geschnitten und aufgeklappt. Das posteriore Stroma wird dann trepaniert und durch ein ähnlich dickes Spenderscheibchen ersetzt. Dieses wird dann mittels Nähten fixiert und vom Flap bedeckt, welcher ebenfalls mit Nähten fixiert wird. Dieses Verfahren konnte sich nicht durchsetzen, da es die Nachteile der perforierenden und der lamellären Keratoplastik in sich vereint (Busin 2000 [22], Ehlers 2000 [33], Azar 2001 [7]). Zum einen wurde wie bei der perforierenden Keratoplastik an der Oberfläche geschnitten und genäht, was vor allem zu Oberflächenirregularitäten und selten zu Fadenkomplikationen führen kann. Des Weiteren kann es nach Maier (2009 [81]) zu visuslimitierenden Interfacetrübungen kommen.

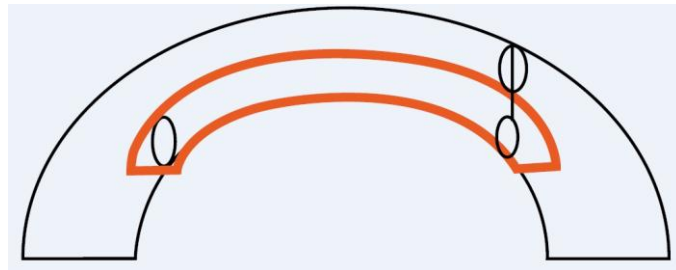


Abb. 3 schematische Darstellung der posterioren Keratoplastik
(Quellenangabe siehe Abbildungsverzeichnis)

Posteriore lamelläre Keratoplastik (PLK)

Bei dieser Form der lamellären Keratoplastik, die erstmals von Ko (1993 [71]) beschrieben wurde, wird das endotheltragende Transplantat über einen breiten korneoskleralen Zugang implantiert, so dass die Oberfläche des Auges möglichst kaum verändert wird, also keine „Open-sky-Situation“ entsteht. Mit Spezialinstrumenten wird über den korneoskleralen Zugang beim Empfänger ein Scheibchen aus dem hinteren Stroma mit Descemet-Membran manuell präpariert und entfernt. Dann wird am Spenderscheibchen ein entsprechendes lamelläres Transplantat entweder manuell oder mittels Mikrokeratom präpariert. Dieses präparierte Transplantat wird dann über den 9 mm breiten Zugang in die Vorderkammer eingeführt und mittels einer Luftblase fixiert. Hauptvorteil dieses Verfahrens gegenüber der posterioren Keratoplastik ist, dass gänzlich auf Nähte verzichtet werden kann und somit die refraktiven Eigenschaften der Hornhaut weniger verändert werden. Des Weiteren kommt es auch zu einer deutlich schnelleren visuellen Rehabilitation des Auges. Nachteil dieser Operationstechnik ist die nicht selten auftretende

Bildung von Interfacetrübungen oder Interfaceunregelmäßigkeiten, die dann zur Visusreduktion führen (Maier 2009 [81]).

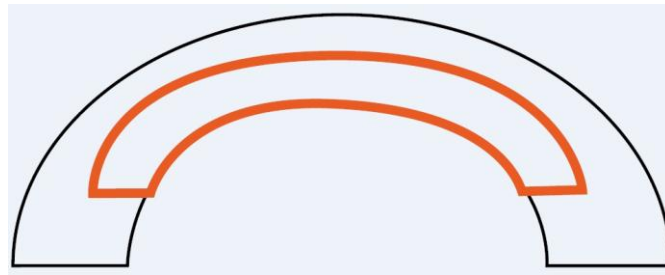


Abb. 4 schematische Darstellung der posterioren lamellären Keratoplastik
(Quellenangabe siehe Abbildungsverzeichnis)

Descemet Stripping (Automated) Endothelial Keratoplasty (DS(A)EK)

Bei dieser Form der posterioren lamellären Keratoplastik wird die von Melles (2004 [89]) entwickelte Descemetorhexis eingesetzt. Beim Empfänger werden nur noch die Descemet-Membran sowie das erkrankte Endothel entfernt, das Stroma bleibt bestehen. Die Gewinnung des Spendergewebes erfolgt in einer künstlichen Vorderkammer. Dabei wird ein 14 bis 16 mm großes korneosklerales Spendergewebe auf die künstliche Vorderkammerbank aufgebracht und mittels Druck von 60 mmHg fixiert. Nach Epithelabtragung mit einem Hockeymesser wird mit einem Mikrokeratom das vordere Stroma bis auf eine Restdicke von 300 bis 400 Mikrometer entfernt. Die stromawärts markierte posteriore Lamelle, deren Dicke zwischen 100 und 200 Mikrometer liegt, wird auf einem Stanzblock unter niedrigem Vakuum mit einem Trepan der Größe 8 bis 9 mm als eine zentrale Scheibe von ca. 150 Mikrometer Dicke (Descemet und Endothelzellen) herausgeschnitten. Mit einem 9-mm-Marker wird der Durchmesser der zu entfernenden Descemet-Membran auf der epithelialen Seite der Hornhaut angezeichnet. Anschließend wird mit einem Spezialhaken die Descemet-Membran zirkulär inzidiert und abgelöst. Unter Zuhilfenahme eines Busin-Gleitpatels wird die präparierte posteriore Lamelle über einen 4,5 mm breiten clear cornea Tunnel in die Vorderkammer mittels einer Unterwasserpinzette implantiert oder über einen 8 mm breiten, nasal präparierten korneoskleralen Zugang ungefaltete eingebracht. Die Lamelle wird zentral im Bereich der posterioren Hornhaut positioniert und mit einer Injektion von Luft in der Vorderkammer fixiert. Postoperativ sollte der Patient in Rückenlage verbleiben, damit die Luft die Lamelle fixiert. Wird das Spenderscheibchen manuell präpariert, so bezeichnet man die Technik als Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty (DSEK). Wird mittels Mikrokeratom das Spenderscheibchen

präpariert, wird diese Technik als Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK) bezeichnet. Eine Präparation des Scheibchens mittels Femtosekundenlasers nennt man fs-DSAEK (Soong 2005 [129], Cheng 2007 [25]). Vorteil der DS(A)EK gegenüber einer perforierenden Keratoplastik liegt nach Maier (2009 [81]) in der deutlich schnelleren visuellen Rehabilitation bei deutlich geringfügigeren Änderungen der refraktiven Hornhauteigenschaften. Jedoch liegen die Langzeitvisuswerte zum Teil etwas unter denen der perforierenden Keratoplastik (Maier 2009 [81]), wahrscheinlich aufgrund feiner Vernarbungen, Verschleppung von Debris (Blut, Irispigment) in das Interface und Unregelmäßigkeiten im Interface. Im Gegensatz zur PLK entstehen deutlich weniger Interfaceprobleme, da am Empfänger kein Hornhautstroma entfernt wird und somit das lamelläre Transplantat auf eine relativ glatte Oberfläche nach der Rhexis der Descemet trifft. Eine der häufigsten Komplikationen der DS(A)EK ist die Dislokation des Spenderscheibchens. In der Literatur ist eine Dislokationsrate von 0,7 – 50 % angegeben (Cheng et al. 2008 [24]). Durch eine erneute Luftimplantation in die Vorderkammer, eventuell mit weiterer Manipulation, kann die Dislokation häufig behoben werden. Jedoch mit dem Nachteil eines erhöhten postoperativen Endothelzellverlustes. Durch die Einfüllung von Luft in die Vorderkammer ist die Gefahr eines Pupillarblockes erhöht.

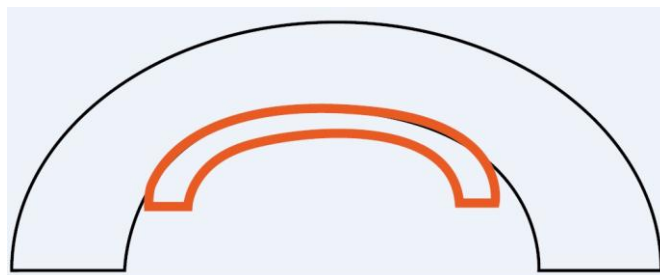


Abb. 5 schematische Darstellung der DS(A)EK

(Quellenangabe siehe Abbildungsverzeichnis)

Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK)

Wie bei der DSAEK wird auch bei der DMEK isoliert die Descemet-Membran und das nicht funktionfähige Hornhautendothel entfernt. Im Gegensatz zur DSAEK, wo wie bereits oben beschrieben, Descemet-Membran, das Endothel und eine Stromalamelle transplantiert werden, wird bei der DMEK nur die Descemet-Membran mit Endothel der Hornhaut transplantiert. Bei der Gewinnung des Spendergewebes wird ein Korneoskleralscheibchen in einen Stanzblock eingespannt. Die Endothelzellzahl des Spendergewebes sollte möglichst über 2400 Zellen pro Quadratmillimeter betragen. Bei diesem Vorgang zeigt das Hornhautendothel nach oben und wird mit Trypanblau angefärbt. Unter Wasser wird die entsprechende Fläche des Endothels mit

einem Moria-Trepan mit einem Durchmesser von 8 bis 10 mm markiert. Anschließend wird peripher zirkulär die Descemet-Membran mit einem scharfen Messer eingebracht. Dann wird diese in eine sehr dünne, nur ca. 15 Mikrometer dicke Struktur, von peripher nach zentral mittels zweier Fadenpinzetten abgehoben. Zur intraoperativ besseren Orientierung können Markierungen an der Descemet-Membran vorgenommen werden. Der zu transplantierende Teil der Membran wird nun ausgestanzt und mit den Fadenpinzetten unter dem Wasser abgehoben. Nun wird die Descemet-Membran, mit dem Endothel nach außen liegend zusammengerollt, in einen Shooter gebracht. Nun erfolgt die Operation am Empfängerauge. Als erstes erfolgen die Anlegung eines Tunnels bei 12 Uhr und die Anlegung von Paracentesen bei 3, 6 und 9 Uhr. Nach Lufteingabe wird eine zirkuläre Descemetorhexis mit einem Durchmesser von 8 bis 10 mm durchgeführt. Die Descemet-Membran vom Empfänger wird nun komplett entfernt. Die Membran des Spenders wird nun mittels Shooter in die Vorderkammer des zu operierenden Auges implantiert. Es erfolgt die richtige Positionierung des Transplantates in der Vorderkammer. Durch Luftinjektion zwischen Hornhaut und Transplantat erfolgt die Abflachung in Richtung der Iris. Bei korrekter Positionierung wird die Luft über der Membran entfernt und Luft unter die Descemet-Membran gebracht. Die Luft drückt nun das eingebrachte Transplantat komplett an die Hornhautrückfläche, wo es dann zum Liegen kommt. Mittels Lasik-Roller wird nun eine Glättung der Membran vorgenommen. Die Luft in der Vorderkammer wird nach 30 Minuten auf ca. ein Drittel des ursprünglichen Volumens abgelassen und durch Ringer-Lösung ersetzt. Nähte sind nicht notwendig, der Patient sollte jedoch postoperativ eine Rückenlagerung einhalten, solange sich noch Luft in der Vorderkammer befindet. Im weiteren stationären Verlauf kann es notwendig sein, weitere Luftinjektionen in die Vorderkammer zu geben, um eine gute Lage der Membran zu gewährleisten. Komplikationen der DMEK sind denen der DSAEK sehr ähnlich. Zum Beispiel eine partielle oder auch komplette Nonadhärenz der Membran an der Hornhautinnenseite. In einem solchen Fall müsste versucht werden, mittels wiederholter Lufteingabe die Membran erneut zu repositionieren (Cursiefen 2010 [30]).

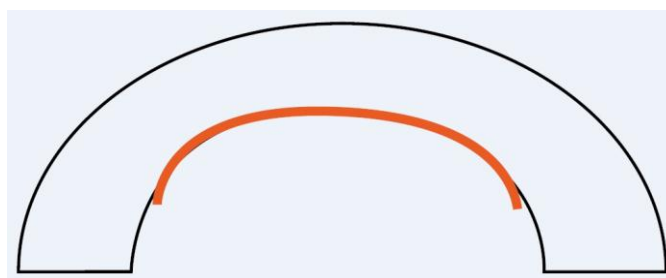


Abb. 6 schematische Darstellung der DMEK

(Quellenangabe siehe Abbildungsverzeichnis)

1.1.4. Gegenüberstellung der Operationsverfahren: Perforierende Keratoplastik versus Descemet Stripping (Automated) Endothelial Keratoplasty (DS(A)EK): Vor- und Nachteile

Die Vorteile der perforierenden Keratoplastik gegenüber der lamellären Keratoplastik (in unserem Fall die DSEK), ist das Fehlen eines Interface mit den damit verbundenen eventuellen Visusbeeinträchtigungen. Die schon lange und verbreitete Anwendung dieses Verfahrens hat zu einer hohen Standardisiertheit geführt. Es gibt relativ viele Operateure, die nach diesem Verfahren operieren können. Der Vorteil der lamellären Keratoplastik gegenüber der perforierenden Keratoplastik ist die schnelle visuelle Rehabilitation. Durch das Fehlen von Hornhautfäden beim lamellären Verfahren ist eine Astigmatismusinduktion durch die Operation nicht gegeben. Auch das Auftreten von fadeninduzierten Hornhautneovaskularisationen entfällt bei dieser Operationsform.

2. Immunreaktionen nach Keratoplastik

2.1. Immunologische Grundlagen

Heute stellt die Immunreaktion den Hauptgrund für ein Transplantatversagen nach Keratoplastik dar. Dabei ereignen sich die meisten Immunreaktionen innerhalb des ersten postoperativen Jahres (Schönher 1996 [124]). Allerdings wurde auch von Immunreaktionen berichtet, die erst 30 Jahre nach der Transplantation auftraten (Chandler 1988 [23]). Dabei spielen sowohl lokale als auch systemische Prozesse eine entscheidende Rolle.

1994 beschrieb Wotherspoone die funktionelle Gliederung des lymphatischen Gewebes auf der Augenoberfläche (Wotherspoone 1994 [147]). Er fand analog zum gastrointestinalen, urogenitalen oder respiratorischen lymphoiden Gewebe (MALT) auf der Augenoberfläche lockere Aggregationen von Lymphozyten und Sekundärfollikel mit Keimzentren, T-, B- und Plasmazellen.

Hingorani und Mitarbeiter (1997 [51]) analysierten die Verteilung der Leukozyten der normalen menschlichen Konjunktiva. Dabei fanden sie im konjunktivalen Epithel hauptsächlich T-Zellen und Makrophagen und seltener B-Zellen und Neutrophile. T- und B-Zellen, Makrophagen, Plasmazellen, „natural killer“ (NK)-Zellen, Mastzellen und Neutrophile fanden sich in der Substantia propria. Knop (2000 [70]) untersuchte die Verteilung des lymphoiden Gewebes an kompletten Konjunktiva-Präparationen von menschlichen Leichenaugen. Diese Studien untermauerten das Konzept des Konjunktiva assoziierten lymphatischen Gewebes („CALT“).

Das komplexe System der Transplantatabstoßung lässt sich stark vereinfacht in zwei „Stadien“ differenzieren. Unmittelbar anschließend an die Transplantation ereignet sich die initiale Sensibilisierungsphase (afferentes Stadium), wobei bereits seit Beginn der 1980-er Jahre die spezifischen Mechanismen dieses afferenten Stadiums beschrieben wurden (Gillette et al. 1982 [39]). Dabei erkennt der Empfängerorganismus das allogene Hornhauttransplantat als „fremd“, was zur Sensibilisierung des Empfängers gegen diese antigene Substanz führt. Die Immunantwort des Empfängers auf ein Hornhauttransplantat ist T-Zell-vermittelt und entspricht nach der Einteilung von Combs und Gell (Combs und Gell 1963 [26]) der Typ IV-Reaktion (Immunreaktion vom verzögerten Typ). Dabei wird das Fremdantigen durch so genannte Antigen-Präsentierende-Zellen (APC) dem Empfänger präsentiert. Nur so kann eine Antigenerkennung und somit eine Sensibilisierung erfolgen. Zu den APC zählen z.B.

Makrophagen und Langerhans-Zellen, die überwiegend im Hornhautepithel lokalisiert sind (Pleyer 1997 [101]). Dabei weisen die Langerhanszellen nach Pleyer (1997 [101]) ein ungleiches Verteilungsmuster in der Hornhaut auf. Im limbusnahen Hornhautbereich sind mit ca. 150 Zellen pro Quadratmillimeter (Völker-Dieben 1989 [143]) deutlich mehr vertreten, als im Hornhautzentrum, wo die Anzahl gegen Null geht (Gillette 1982 [39]).

Diese sind in der Lage, Antigene aufzunehmen, zu prozessieren und somit T-Lymphozyten zu stimulieren. Dieses zentrale Antigen-Processing erfolgt in den regionalen Lymphknoten oder in der Milz.

Dabei gibt es unterschiedliche Sensibilisierungswege, welche vermutlich zu den verschiedenen Reaktionsformen der Transplantatabstoßung nach Keratoplastik führen. So kann lösliches Fremdantigen per Diffusion das Transplantat verlassen und wird dann von den APC des Empfängers aufgenommen. Es können aber auch APC des Transplantates auswandern und T-Lymphozyten direkt stimulieren. Allerdings können auch APC des Empfängers in das Transplantat eindringen, um dort die Fremdantigene zu phagozytieren.

Nachdem es durch die APC zur T-Zellaktivierung kam, kommt es anschließend durch Zytokine vermittelt (hpt. Interleukin-1) zur Expansion spezifischer T-Zellklone, welche zur Quelle des Fremdantigens, also dem Korneatransplantat, migrieren.

Der Sensibilisierungsphase (afferentes Stadium) schließt sich das efferente Stadium an. Dabei kommt es nach der Infiltration des Transplantats durch T-Lymphozyten und unspezifisch wirksame Makrophagen und Granulozyten zu dessen Zerstörung.

Bzgl. der Bedeutung der humoralen Immunantwort nach Keratoplastik herrschen kontroverse Meinungen vor. Zwar konnten wiederholt donorspezifische Antikörper im Empfängerserum nachgewiesen werden, ihr Wert als Indikator für eine Immunreaktion wird aber sehr unterschiedlich gesehen (Grunnet et al. 1976 [42], Roy et al. 1992 [121], Stark et al. 1973 [130] Treseler und Sanfilippo 1985 [138]).

2.2. Anterior chamber associated immune deviation (ACAID)

Hornhauttransplantationen zählen zu den erfolgreichsten Transplantationen. Die geringe Abstoßungsrate hängt mit den anatomischen Besonderheiten der Hornhaut zusammen. Zum einen ist die Hornhaut avaskulär und eine Lymphdrainage ist nicht vorhanden. Zum anderen besitzt das Auge eine immunologische Besonderheit. Diese Sonderstellung der Immunreaktion im Auge wurde bereits 1944 von Medawar (86) beschrieben. Nach Robert (2009 [120]) ist die Immuntoleranz im Auge größer, aufgrund der Expression von immunsuppressiven Faktoren im Augengewebe und in den Augenflüssigkeiten. Dieses führt zur Reduktion der potenziell schädlichen zellvermittelten und humoralen Reaktion auf das Antigen im Auge. Der Vorgang der antigenspezifischen Immunsuppression wird über die Milz generiert. Durch die Induktion von ACAID kommt es über eine Kaskade zur Herabregulierung der T-Helfer-1-Immunantwort. Hintergrund des Immunprivilegs scheint der Versuch des Körpers zu sein, ein Gleichgewicht zwischen der Bekämpfung eines Pathogens und dem minimalen Organschaden durch die dadurch verursachte Immunpathologie herzustellen. Dadurch wird eine übermäßige immunologische Reaktion auf ein eventuell harmloses Antigen vermieden. Solch eine Immunreaktion im Auge könnte zur Narbenbildung mit erheblicher Sehbeeinträchtigung führen. Die immunologische Sonderstellung des Auges ist nach Streilein (2003 [131]) ein „Kompromiss zwischen Erregerabwehr und Erhaltung der Sehschärfe“.

Mit Beginn der Hornhautvaskularisation schwindet dieses immunologische Privileg, da nun immunkompetente Zellen Zugang zur Hornhaut haben (Völker-Dieben 1989 [143]). Die Bedeutung des Vaskularisationsgrades der Empfängerhornhaut wird auch durch die Beobachtung gestützt, dass die Abstoßungsreaktion in der Transplantatperipherie, also in der Nähe der Wirtsgefäße, beginnt. Die Hornhautperipherie ist am Limbus über das dort vorhandene Blutgefäßsystem mit dem Immunsystem verbunden. Von dort her können immunkompetente Zellen wie Lymphozyten und Antigen-präsentierende-Zellen (APZ) in die Hornhaut wandern. Deshalb ist es sehr wichtig, den Transplantatdurchmesser nicht zu groß zu wählen. Kleinere Transplantatdurchmesser haben aber den Nachteil eines größeren Astigmatismus, was wiederum den Visus negativ beeinträchtigt. Des Weiteren ist das kleinere Hornhauttransplantat von mehr erkranktem Empfängergewebe umgeben. Dagegen sind nach Völker-Dieben (1989 [143]) die Abstoßungsreaktionen bei größeren Transplantaten häufiger und es kommt zur vermehrten Synechienbildung der Iris.

2.3. Das HLA-System

Die HLA-Antigene (Human Leucocyt Antigens) sind Oberflächenmoleküle, die erstmals 1952 von Dausset und Nenna (32) auf Leukozyten identifiziert wurden. Hauptaufgabe dieses Systems ist die Regulation der Immunantwort, außerdem spielen sie bei der Transplantatabstoßung eine wesentliche Rolle. Diese Glykoproteine dienen als Marker, um zwischen „fremd“ und „selbst“ zu unterscheiden. Stimmen die Oberflächenantigene nicht überein, kann dies zur Abstoßungsreaktion über eine zelluläre Immunreaktion gegen die HLA-Antigene des fremden Gewebes führen. Die Stärke und der Verlauf einer Abstoßungsreaktion hängen von der Übereinstimmung der HLA-Antigene zwischen Spender und Empfänger ab. Man unterscheidet verschiedene HLA-Klassen. Diese bestehen wiederum aus Subtypen. Beim Menschen sind jeweils drei Subtypen der einzelnen Klassen bekannt. HLA-A, HLA-B und HLA-C ordnet man der HLA-1-Klasse zu. In der HLA-2-Klasse unterscheidet man die Subtypen: HLA-DR, HLA-DP und HLA-DQ. Die Antigene des Klasse-1-HLA-Systems sind die Erkennungsmoleküle auf der Zelloberfläche und werden nur auf kernhaltigen Zellen expremiert. Sie sind für die Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremd wichtig. Die Klasse-2-Antigene spielen eine wichtige Rolle bei der Immunantwort und interagieren mit den Immunzellen. Nachweisbar sind sie nach Pleyer (1997 [101]) insbesondere auf antigenpräsentierenden Zellen und B-Lymphozyten. Je besser Spender und Empfänger im HLA-Antigenmuster übereinstimmen, desto seltener treten Abstoßungsreaktionen auf. Vor allem eine HLA-Kompatibilität bei B- und DR-Antigenen zeigt nach Hoffmann (1988 [54]) ein signifikant besseres Transplantatüberleben. Um ein möglichst langes Transplantatüberleben zu gewährleisten, wird derjenige Hornhautspender für den Empfänger herausgesucht, dessen HLA-Antigene am besten mit dem Empfänger übereinstimmen. Dieser Vorgang wird als HLA-Matching bezeichnet (Schäfer 1996 [123], Burmester und Pezzutto 1998 [21]).

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Immunreaktion ist bei einer Hochrisikokeratoplastik deutlich ausgeprägter als bei anderen Keratoplastiken (Pleyer 1990 [105]). Im Gegensatz zur Transplantation vaskularisierter Organe ist eine systemische immunsuppressive Therapie bei Patienten ohne postoperativ erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Immunreaktion meist nicht nötig. Liegt jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Immunreaktion vor, verändert dieser Aspekt das weitere Vorgehen. Diese Patienten erhalten in der Regel präventiv eine intensiviertere systemische immunsuppressive Therapie. Solche Risikofaktoren sind das Vorhandensein einer tiefen Hornhautneovaskularisation beim Empfänger, die Verwendung

eines besonders großen Transplantates (limbusnahes Transplantat), eine wiederholte Keratoplastik an dem entsprechenden Auge, ein ausgeprägt trockenes Auge, eine schwere rheumatische Erkrankung, wie zum Beispiel eine rheumatoide Arthritis sowie bereits abgelaufene Entzündungen im Empfängerauge. All diese Faktoren begünstigen nach Pleyer (1998 [103]) das Auftreten einer Immunreaktion nach einer Keratoplastik.

2.4. Wirkungsweise der wichtigsten immunsuppressiven Therapie

Standardtherapie seit über 50 Jahren nach Keratoplastik ist die lokale Verabreichung von Kortikosteroiden. Die potente antiinflammatorische Wirkung, die Möglichkeit der lokalen Anwendbarkeit und der günstige Preis sind die Hauptvorteile dieser Medikamentengruppe. Über die Hemmung lymphoider Zellen erfolgt eine Inaktivierung der Zytokinsynthese. Durch das Fehlen bestimmter Zytokine (Interleukin-1, -3, -6 und -8) wird auch indirekt die T-Zell vermittelte Reaktion gehemmt. Dieser Vorgang ist schnell reversibel, so dass es bei Absetzung des Cortisons zur schnell auftretenden Immunreaktion kommen könnte (Pleyer 1998 [103]). Nach Pleyer (1998 [103]) wird bei allen Patienten, unabhängig vom Risiko der Immunreaktionsentwicklung oder von der Operationstechnik, eine lokale Behandlung mit 1 % Prednisolon-Acetat 5 Augentropfen täglich praktiziert. Diese Therapie wird für eine Dauer von 2 Wochen durchgeführt. Dann wird die Tropffrequenz langsam reduziert. Zunächst auf 3-mal täglich für 3 Monate. Im Anschluss dann die Reduktion auf eine Erhaltungsdosis von einem Augentropfen täglich für mindestens ein Jahr.

Für Patienten mit erhöhtem Abstoßungsrisiko gibt es keine einheitliche Therapieempfehlung (Rinne 1992 [119]). In solchen Fällen müsse individuell entschieden werden. Eine halbstündliche Cortisonapplikation könnte unter Umständen notwendig sein. Unerwünschte Nebenwirkungen der lokalen Steroidtherapie sind eine verzögerte Wundheilung (vor allem bei defektem Hornhautepithel besteht eine erhöhte Infektionsgefahr), die Entstehung eines Sekundärglaukoms oder die Ausbildung einer subkapsulären Katarakt.

Das Cyclosporin A wird seit Ende der siebziger Jahre als immunsuppressives Medikament eingesetzt. Der Wirkmechanismus ist bis heute nicht vollständig geklärt, es wirkt sich jedoch hemmend auf die Zytokinsynthese aus. Vor allem wird die Interleukin-2-Synthese gehemmt. Dadurch kommt es zur Verzögerung der T-Zellproliferation. In einer Studie von Hill (1989 [47]) erwies sich die kombinierte systemische Cyclosporin A und lokale Dexamethason-

Augentropfentherapie gegenüber der Dexamethasonmonotherapie als überlegen. Für Risikopatienten zeigte sich, dass eine systemische 12-monatige Therapie mit Cyclosporin A geeigneter ist als die bis dato favorisierte Dreimonatstherapie (Hill 1994 [46]). Auch Bertelmann und Pleyer (2004 [13]) deklarieren das Cyclosporin A als das immunsuppressive Mittel der ersten Wahl, insbesondere bei Hochrisikokeratoplastiken. Nach Reinhard (1997 [114]) beträgt die orale Auf sättigungs-dosis 3 bis 5 mg/kg KG. Nach drei Tagen erfolgt eine Serumspiegelkontrolle. Danach erfolgt die Dosisanpassung in Abhängigkeit vom therapeutischen Serumspiegel. Dieser sollte im Bereich von 100 bis 150 ng/ml liegen. Indikation zur Cyclosporin A-Gabe nach Pleyer (1998 [103]) sind von mir oben bereits genannt worden. Häufige Nebenwirkungen des Cyclosporin A sind seine Nephrotoxizität, die zum Teil irreversibel ist. Des Weiteren die Ausbildung einer arteriellen Hypertonie, Neurotoxizität mit Tremor und die Schädigung der Leber. Dabei stellen nach Poralla (1996 [107]) eine vorher bestehende Niereninsuffizienz und eine nicht kontrollierbare Hypertonie eine Kontraindikation für die Cyclosporin A-Gabe dar. Seltener sind Kopfschmerzen, Hautveränderungen und Muskelkrämpfe.

2.5. Klinische Verlaufsformen der Immunreaktion

Eine Immunreaktion nach durchgeführter Keratoplastik kann nach Pleyer (1997 [101]) im Gegensatz zu den akuten Transplantatabstoßungen vaskularisierter Organe, nicht vor Ablauf von 7-14 Tagen beobachtet werden. Dieser Zeitraum wird zur Sensibilisierung des Patienten vorausgesetzt.

Eine allgemein gültige Nomenklatur für die verschiedenen Formen der Abstoßung gibt es nicht, eine morphologische Einteilung nach folgendem Muster ist jedoch nach Pleyer (1997 [101]) klinisch sinnvoll:

- Epitheliale Abstoßung
- Subepitheliale Infiltrate
- Stromale Abstoßung
- Endotheliale Abstoßung: fokal
 diffus

Epitheliale Immunreaktionen

Diese Form der Immunreaktion ist mit einer Häufigkeit von 1-10 % relativ selten (Allredge und Krachmer 1981 [2], Pleyer et al. 1990 [105], Severin 1986 [126]). Die meisten Reaktionen werden innerhalb der ersten Woche beobachtet, da das Spenderepithel bereits frühzeitig nach dem Eingriff ersetzt wird. Allerdings wurden auch epitheliale Immunreaktionen nach 18 Monaten beobachtet, was auf einen in Ausnahmesituationen langen Verbleib des Spenderepithels hinweist (Pleyer et al. 1990 [105], Severin 1986 [126]). Klinisch zeigt sich die Immunreaktion als fluoreszeinpositive, leicht erhabene Migrationslinie, die typischerweise am Transplantatrand beginnt. Ähnlich der am Endothel auftretenden „Khodadoust-Linie“ bei endothelialer Abstoßung bewegt sie sich als Nekrosezone innerhalb mehrerer Tage über das Transplantat. Diese Epithelnekrose lässt sich mit Bengalrosa gut darstellen.

Die isoliert auftretende, epitheliale Reaktion verläuft in der Regel asymptomatisch und wird deshalb vermutlich in vielen Fällen übersehen. Insgesamt ist sie als unproblematisch einzustufen. Ein „Triggern“ von Immunreaktionen in tieferen Anteilen des Transplantates wird durch epitheliale Immunreaktionen nur selten beobachtet (Allredge und Krachmer 1981 [2], Pleyer et al. 1992 [104]).

Mögliche Komplikation und gleichzeitig auch Differenzialdiagnose sind (Re)-Epithelisierungsstörungen, die durch reichlich Tränensubstitution behandelt werden können.

Nach einer Transplantation können epitheliale, z.T. ebenfalls linienförmig imponierende Veränderungen auch bei einer Vielzahl weiterer Ursachen beobachtet werden. Da das Transplantatepithel durch den Spender allmählich ersetzt wird, muss grundsätzlich mit einer „Epithelunruhe“ gerechnet werden, die durch eine Reihe weiterer Faktoren noch gefördert werden kann. Die Hornhautbenetzungsstörung ist die häufigste Ursache für Epitheliopathien. Eine unzureichende Tränenproduktion, z. B. bei rheumatologischen Grundleiden, oder eine veränderte Tränenfilmzusammensetzung (Blepharitis, Verätzung, Pemphigoid) sind zu berücksichtigen. Diese Oberflächenveränderungen sind oft therapieresistent und bleiben ortsständig. Sie werden häufig im Bereich des Lidkontaktes beobachtet und weisen im Gegensatz zur Immunreaktion keine „Migration“ auf. Besonders ausgeprägte Verläufe lassen sich vor allem bei Patienten mit chronischem Hautekzem beobachten. Des Weiteren kann eine Hornhautnaht im Schnittbereich vor allem initial zu Irregualitäten der Hornhautoberfläche führen.

Differentialdiagnostisch wichtig und mit völlig anderen therapeutischen Konsequenzen ist die Herpeskeratitis [ausgelöst durch HSV (Herpes-simplex-Virus)] des Transplantates, welche überwiegend am Transplantatrand beginnt. Ein einfaches, wichtiges Kriterium ist das

Zeitintervall nach Keratoplastik. Im Falle einer HSV-Reaktivierung aus dem betroffenen Ganglion muss die Reinnervation im Spendergewebe erfolgt sein. Dies ist jedoch nicht vor 3-6 Monaten nach Transplantation zu erwarten.

Subepitheliale Infiltrate (SEI)

Auch diese Form der Abstoßungsreaktion ist eher selten (Krachmer und Alldredge 1978 [76]). Dabei schwanken die Angaben zur Häufigkeit zwischen 2-15 % (Allredge und Krachmer 1981 [2], Severin 1986 [126], Pleyer et al. 1990 [105]).

Die nummuliartigen Infiltrate im anterioren Stroma sind streng auf das Transplantat begrenzt und zeigen häufig ein disseminiertes Verteilungsmuster.

Dabei ist keine Visusminderung des äußerlich reizfreien Auges zu beobachten. Die Immunreaktion kann sich lediglich als Photophobie äußern. Dabei kann diese Reaktionsform in einer weiten Zeitspanne von 2-24 Monaten postoperativ auftreten (Pleyer et al. 1990 [105]).

In den meisten Beobachtungen sind sie vollständig reversibel. Da allerdings auch im gleichen Zeitrahmen endotheliale Immunreaktionen beobachtet wurden, werden eine intensiviertere lokale Behandlung mit Steroiden und eine kurzfristige Beobachtung empfohlen (Allredge und Krachmer 1981 [2]). Histopathologisch zeigen sich in den Infiltraten Lymphozyten und Makrophagen.

Stromale Immunreaktionen

Diese Form der Transplantatabstoßung ist äußerst selten (Pleyer 1997 [101]). Lediglich 1-2 % aller Immunreaktionen wurden in größeren Untersuchungen als typische, akut einsetzende, „durchgreifende“ Trübung beobachtet. Nach überwiegendem Beginn der stromalen Immunreaktion am peripheren Transplantatrand kommt es anschließend rasch zu einem Fortschreiten nach Zentral (Khodadoust und Silverstein 1969 [54]).

Da das Endothel bei dieser Reaktion nahezu immer mit betroffen ist, kann die Abgrenzung zur endothelialen Abstoßung Schwierigkeiten bereiten.

Erst die unverzüglich eingeleitete Therapie, die häufig zum Stillstand der stromalen Eintrübung und zur Transplantataufklärung führt, erlaubt es, die Diagnose der stromalen Immunreaktion zu stellen. Histologisch zeigen sich überwiegend T- und B-Lymphozyten (Khodadoust und Silverstein 1972 [68]). Die Prognose dieser Immunreaktion wird auch bei rasch begonnener Steroidtherapie als kritisch angesehen. Ein Transplantataustausch ist häufig notwendig und sollte möglichst im reizfreien Zustand erfolgen.

Endotheliale Immunreaktionen

Wegen der Gefahr der dauerhaften Visusminderung stellt diese Gruppe der Immunreaktionen die wichtigste Form der Abstoßung dar (Pleyer 1997 [101]). Auch kommt sie -insgesamt betrachtet- am häufigsten vor.

Die Differenzierung in der Literatur ist nicht einheitlich. Nach Severin (1986 [126]) lassen sich folgende Formen unterscheiden:

Fokale endotheliale Reaktion

Diese Reaktion weist die „klassische“ endotheliale „Khodadoustlinie“ auf (Khodadoust und Silverstein 1969 [66]). Auch bei dieser Reaktionsform sieht man den Beginn häufig am Transplantatrand, oft im Bereich angrenzender Vaskularisation oder anteriorer Synechien (Arentsen 1983 [6]). Die Migrationsfront, welche aus Lymphozyten und Makrophagen besteht, wandert innerhalb weniger Tage über das Spenderendothel. Morphologisch verändert zeigt sich das betroffene Endothel durch ein Ödem und durch einen Verlust der „Tight junctions“. Ein späterer Endothelzellverlust zeigt sich in einer völlig freigelegten Descemet-Membran bei deutlich verzögertem postinflammatorischem Heilungsverlauf (Khodadoust und Silverstein 1969 [66]). Im durchwanderten Bereich tritt durch das zerstörte Endothel ein Stromaödem auf. Zum Teil lässt sich in der Vorderkammer bereits als Vorbote der Reaktion oder begleitend eine zelluläre Infiltration beobachten (Musch et al. 1991 [92]).

Die „Khodadoustlinie“ ist eine Ansammlung von Immunkomplexen am Hornhautendothel und wird als pathognomonisch für eine fokale endotheliale Reaktion angesehen. Nicht selten treten jedoch begleitend diffuse Endothelpräzipitate auf.

Diese Kombination ist laut einiger Autoren häufiger anzutreffen. In der bisher umfangreichsten Nachbeobachtung von 869 Patienten konnte Arentsen insgesamt 77 fokale, endotheliale Reaktionen erfassen. Dabei konnte er bei mehr als der Hälfte der betroffenen Patienten (55 %) endotheliale Präzipitate ohne eine Migrationslinie nachweisen (Arentsen 1983 [6]). Andererseits können aber Präzipitate als Vorläufer einer Reaktion mit nachfolgender Khodadoustlinie zu werten sein (Pleyer et al. 1990 [105], Severin 1986 [126]).

Häufig tritt die fokale endotheliale Immunreaktion relativ früh, d.h. postoperativ innerhalb der ersten sechs Monate auf. Ein großer Transplantatdurchmesser und Neovaskularisation des Spendergewebes scheinen frühe Reaktionen zu begünstigen (Arentsen 1983 [6]).

Diffuse endotheliale Immunreaktion

Innerhalb der ersten zwei Jahre beobachtet man einen kontinuierlichen, sich allmählich verlangsamenden Endothelzellverlust des Transplantates (Pleyer 1997 [101]). Bei einem Ausgangsbefund von ca. 2500 Zellen/mm² im Spendergewebe ist der Endothelzellverlust

innerhalb der ersten beiden Jahre etwa 15-mal gegenüber dem natürlichen Verlauf beschleunigt und verlangsamt sich später erheblich (Patel et al. 2005 [98]). Dabei wird dieser Verlust unabhängig von Faktoren wie Konservierungsart und -dauer des Transplantates beobachtet. Es wird vermutet, dass dieser Endothelzelluntergang Ausdruck einer schleichenden endothelialen Immunreaktion ist. Auf der anderen Seite zeigten sich keine eindeutigen Ergebnisse, die eine Abhängigkeit der HLA-Kompatibilität bzw. HLA-Inkompatibilität mit dem Ausmaß des Zellverlustes herzustellen versuchten (Reinhard et al. 2004 [111], Ruusuvaara 1979 [122]). Man muss allerdings bedenken, dass eine Vielzahl von möglichen Einflussfaktoren bisher unberücksichtigt geblieben bzw. nicht ausreichend bekannt sind. Dazu zählen u.a. unzureichend spezifische oder sensitive HLA-Typisierung oder der Einfluss von antikörpervermittelten Immunmechanismen. Die Bedeutung von sog. „Minorantigenen“, die bei der HLA-Typisierung bisher weitgehend unberücksichtigt bleiben, ist noch völlig unbekannt. Diese haben sich jedoch in experimentellen Modellen als sehr stark immunogen herausgestellt. Untersuchungen zum Vergleich von autologen und homologen Keratoplastiken (Musch et al. 1991 [92], Hirst und Stark 1983 [52]) liefern in diesem Zusammenhang wichtige Hinweise auf die Bedeutung einer chronischen subklinischen Immunreaktion. Klinisch zeigt sich eine strenge Beschränkung der Präzipitate auf das Spendergewebe. Diese Reaktionen können als Transplantatschädigung z.T. direkt spiegelmikroskopisch beurteilt werden (Hirst und Stark 1983 [52], Musch et al. 1991 [92]). Zwar wurde die diffuse Reaktion im Vergleich zur endothelialen Reaktion mit Khodadoustlinie prognostisch als günstiger eingeschätzt, entscheidend dürfte jedoch der Diagnosezeitpunkt, die noch erhaltene Endothelzellreserve und das Ansprechen auf die therapeutischen Maßnahmen sein.

Über Wechselwirkungen der verschiedenen Reaktionstypen der Abstoßung liegen nur wenige Beobachtungen vor (Allredge und Krachmer 1981 [2], Pleyer et al. 1992 [104]). Es ist denkbar, dass eine ablaufende Reaktion mit Freisetzung immunologischer Mediatoren (Zytokine u.a.) eine Reaktion in angrenzenden Strukturen des Transplantates triggern könnte. Konsequenterweise müsste man dementsprechend eine intensiviertere Therapie auch bei weniger ausgeprägten Reaktionsformen einleiten. Untersuchungen zur Wechselwirkung werden vor allem dadurch erschwert, dass epitheliale und subepitheliale Immunreaktionen häufig vom Patienten nicht bemerkt werden und es somit nicht zur augenärztlichen Kontrolle kommt. In den bisher vorliegenden Beobachtungen konnte eine Wechselwirkung zwischen oberflächlichen Reaktionsformen und endothelialen Reaktionen nicht eindeutig belegt werden. Auch bei Unterscheidung in Patienten mit geringem oder erhöhtem Abstoßungsrisiko ergab sich kein signifikant erhöhtes Risiko für endotheliale Reaktionen nach vorangegangener epithelialer oder

subepithelialer Immunreaktion (Pleyer et al. 1992 [104]). Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Immunreaktion konnte beobachtet werden, dass es nach fokaler, endothelialer Immunreaktion (ohne Khodadoustlinie) häufiger zu einer darauf folgenden, progredienten endothelialen Immunreaktion kam (Pleyer et al. 1992 [104]).

2.6. Therapeutische Optionen

Da Abstoßungsreaktionen weiterhin die größte Bedrohung für das Transplantatüberleben und den langfristigen Therapieerfolg nach Keratoplastik darstellen, ist der Prophylaxe und der Früherkennung von Immunreaktionen mit sofortiger Einleitung einer immunsuppressiven Therapie besonders große Bedeutung beizumessen.

Für die klinische Praxis ist die Prophylaxe der Immunreaktion von großer Relevanz. Dies ist unter anderem auch vor dem Hintergrund der zunehmenden Zahl der Risikopatienten zu sehen, die in den letzten Jahren durch Erweiterung der operativen Möglichkeiten, wie z.B. der Limbustransplantation einer Keratoplastik zugeführt wurden (Kontopoulos 2006 [74]).

Genauere Aussagen über die bestmögliche Therapie bei Immunreaktionen nach Keratoplastik zu machen ist schwierig, da es bisher zu dieser Thematik wenig kontrollierte klinische Studien gibt. Als Standardtherapie nach Keratoplastik gilt aber bei allen Patienten seit Jahren (Pleyer 1998 [103]) unumstritten die lokale intensiviert Cortisontherapie. Auch eine systemische Verabreichung von 500 mg Prednisolon intravenös ist nach Hill (1991 [50]) und Hill und Ivey (1994 [49]) bei einer Immunreaktion möglich. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit liegt in der subkonjunktivalen Cortisongabe. Ob bei diesen Behandlungsmöglichkeiten ein zusätzlicher positiver Effekt auf den weiteren Verlauf hervorgerufen wird, konnte mittels kontrollierter Studien bisher nicht nachgewiesen werden (Hudde et al. 1999 [56]). Im Gegensatz zu diesen Bemühungen zur Prophylaxe der Immunreaktion basiert die Therapie der akuten Abstoßungsreaktion im Wesentlichen auf herkömmlichen Therapieformen. Dabei stehen die lokalen und systemischen Steroide in der klinischen Praxis weiterhin im Mittelpunkt der Behandlung.

Bereits in den klinischen Alltag eingezogen ist die Option, neben Cyclosporin A weitere Immunsuppressiva systemisch einzusetzen. Dazu gehören Mycophenolat Mofetil (Reis et al.

1999 [118]) oder Tacrolimus (Sloper et al. 2001 [128]), die als Cellcept® und Prograf® klinisch zur Verfügung stehen.

Darüber hinaus legen experimentelle Ergebnisse die Wirksamkeit weiterer Immunsuppressiva, wie z.B. Rapamycin oder „Biologica“ nahe. Von besonders aktuellem Interesse ist die Fragestellung, ob auch der topische Einsatz von Immunsuppressiva möglich ist. In den meisten bereits abgeschlossenen Untersuchungen wurde hierbei Cyclosporin A als lokal verabreichtes Agens untersucht (Hoffmann et al. 1986 [55]). Auch wurden lokale Präparationen von Mycophenolat Mofetil, Rapamycin und Everolimus entwickelt (Bertelmann et al. 2003 [13], Büch et al. 2007 [20], Knapp et al. 2003 [69]).

Als experimenteller Schwerpunkt hat sich in den letzten Jahren die Untersuchung der Optionen der Gentherapie im Bereich der Keratoplastik entwickelt. Darüber hinaus sind insbesondere die zunehmenden Erkenntnisse im Hinblick auf den Einsatz von HLA-gematchten Transplantaten als Fortschritt im Bereich der „nebenwirkungsfreien“ Prophylaxe der Immunreaktion nach homologer Keratoplastik zu werten (Ignatius, Hoffmann 2007 [57]).

Verglichen mit den aktuellen Arbeiten zeigen sich in den älteren Studien oft widersprüchliche Ergebnisse (kein Vorteil des Matching, sogar Nachteil des Matching). Diesbezüglich hat sich in den letzten Jahren eine Reihe von Erklärungen abgezeichnet. Dazu gehören die Wahl der Bewertungskriterien (Transplantatdekompensation ist nicht gleich Z.n. Immunreaktion), teilweise unsichere Bestimmung der HLA-Typen mit älteren Analysemethoden in den Studien sowie die Bedeutung der Minor-Antigene.

Neben der HLA-Typisierung kommt dem Einsatz von systemischen Immunsuppressiva (Pleyer 1997 [101]) eine wesentliche Bedeutung für die Prophylaxe der Immunreaktion nach Risikokeratoplastik zu. Aktuell zur Verfügung stehende Substanzen umfassen Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil, Sirolimus (Rapamycin), Everolimus und Leflunomid, wobei bisher klinisch vor allem Cyclosporin A und Mycophenolat Mofetil die größte Bedeutung beizumessen ist.

Dem breiteren Einsatz von systemischen Immunsuppressiva stehen zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen der Substanzen entgegen. Neben gastro-intestinalen Beschwerden, Nierenfunktionsstörungen und der Ausbildung einer Hypertonie, kann es auch zum Hirsutismus und zum Tremor kommen. Auch kann es zu einer Erhöhung der Infektionsanfälligkeit und einer Erhöhung der Inzidenz von Neoplasien kommen. Deshalb ist der Einsatz dieser Substanzen für

ophthalmologische Ziele an der Inkaufnahme möglicherweise lebensbedrohlicher Nebenwirkungen zu messen. Wünschenswert wäre daher eine breitere lokale Anwendungsmöglichkeit immunmodulatorischer Substanzen.

Aufgrund der geringen Zahl von evidenzbasierten klinischen Studienergebnissen ist die eindeutige Überlegenheit einer Strategie nicht anzugeben und konkrete Handlungsrichtlinien können daher nur sehr begrenzt aus kontrollierten klinischen Studien abgeleitet werden. Epitheliale und subepitheliale Immunreaktionen, als für das Transplantatüberleben weniger bedrohliche Ereignisse, ziehen überwiegend die Behandlung mit topischen Steroiden nach sich. Da die Triggerung einer gefährlichen endothelialen Abstoßung in diesen Situationen nicht auszuschließen ist, ist die intensiviertere topische Steroidtherapie in diesen Fällen gerechtfertigt (Allredge und Krachmer 1981 [2]). Der Nutzen dieser Therapie muss abgewogen werden gegen das Risiko einer „Überbehandlung“ von nicht immunologischen Oberflächenproblemen, die beispielsweise als wirbelförmige Epitheliopathie bei Benetzungsstörungen der Oberfläche und insbesondere während des Epithelzellaustausches Spender-Empfänger auftreten können. Die Oberflächenregeneration selbst erfährt durch die Steroidtherapie eher eine Behinderung. Eine intensiviertere Therapie mit Tränenersatzmitteln muss in jedem Fall zusätzlich erfolgen.

Bedeutend für die Therapie der akuten endothelialen Immunreaktion sind vor allem die Studien von Hill und Mitarbeitern (Hill et al. 1991 [50], Hill und Ivey 1994 [49]). Diese Autoren empfehlen die Anwendung einer intravenösen Prednisolon-Pulstherapie (500 mg i.v.) zur Behandlung der akuten endothelialen Immunreaktion. Diese Vorgehensweise zeigte sich bei einsetzen der Therapie innerhalb der ersten acht Tage nach Beginn der Symptome der oralen Prednisolontherapie überlegen. Die wiederholte Anwendung der Pulstherapie hatte dabei keinen Vorteil gegenüber der einmaligen Gabe. Allerdings hatte in einer kontrollierten Studie von Hudde aus dem Jahre 1999 die Pulstherapie gegenüber der intensivierten topischen Therapie mit Dexamethason 0,1 %, ergänzt durch einmalige subkonjunktivale Betamethasoninjektion, keinen Vorteil (Hudde et al. 1999 [56]), so dass - wie schon angeführt - die Ergebnisse der kontrollierten Studien allein keine ausreichende Handlungsrichtlinie für die Praxis liefern können. Im Jahr 2002 wurde darüber hinaus die Option, Steroide auch intracamerale zu applizieren, im Rahmen einer Pilotstudie an 28 Patienten untersucht. Dabei zeigte sich ein gutes Ansprechen auf diese Form der Therapie. Da es sich allerdings um eine unkontrollierte Studie handelte, sind die Ergebnisse noch als vorläufig zu werten (Reinhard und Sundmacher 2002 [115]).

Die sehr variable Vorgehensweise spiegelt sich auch in den Ergebnissen zur klinischen Praxis wieder. In einer Umfrage unter deutschsprachigen Ophthalmologen gaben 95 % der Befragten an, bei der akuten fokalen endothelialen Immunreaktion intensiviert topische Steroide (z.B. stündlich) zu verabreichen (Bertelmann et al. 2003 [14]). Nahezu die Hälfte (48 %) gab an, zusätzlich mit oralen Steroiden zu therapieren und 42 % verabreichten Steroide intravenös. Fast ein Drittel (29%) der Befragten gaben an, Steroide subkonjunktival zu applizieren. In ähnlichen Umfragen unter amerikanischen (Rinne und Stulting 1992 [119]) und britischen (Koay et al. 2005 [72]) Transplanteuren, die mit einem Abstand von 10 Jahren durchgeführt wurden, zeigte sich bezüglich der Gabe von topischen Steroiden bei der akuten endothelialen Immunreaktion ein identisches Bild. Topische Steroide wurden zu je 100 % eingesetzt. Subkonjunktivale Steroide wurden in der (früheren) amerikanischen Umfrage deutlich häufiger verwendet (50 % gegenüber 15 % in der neueren Erhebung). 6 % der britischen Kollegen gaben an, bei der akuten endothelialen Immunreaktion auch mit anderen Immunsuppressiva zu behandeln. In der Befragung von Bertelmann et al. (2003 [14]) berichteten 12 %, dass sie bei der akuten endothelialen Immunreaktion topisches Cyclosporin A verabreichen.

Zusammenfassend ausgedrückt liegt die Chance zur Beherrschung der akuten endothelialen Immunreaktion zurzeit im Wesentlichen im rechtzeitigen Erkennen der Symptome und im schnellstmöglichen Einleiten der verfügbaren (begrenzten) therapeutischen Möglichkeiten. Zukünftige Therapieformen sollten sich vor allem an der weiteren Verbesserung der Möglichkeiten der Prophylaxe der Immunreaktion orientieren.

2.7. Bedeutung der Immunreaktion für die Prognose der Keratoplastik

Die Keratoplastik ist die in Deutschland am häufigsten durchgeführte Gewebetransplantation überhaupt. Stetige Fortschritte in den mikrochirurgischen Techniken, vermehrte Kenntnisse auf den Gebieten der Entzündungsmechanismen, in der Organkonservierung und in der Optimierung der postoperativen Pharmakotherapie zur Infektionsprophylaxe haben entscheidend zu guten operativen Ergebnissen beigetragen und die biologische Akzeptanz des übertragenen Gewebes in den Vordergrund der postoperativen Komplikationen nach Keratoplastik gestellt. Dabei kommt es ohne systemische Immunsuppression bei Hochrisikopatienten im ersten postoperativen Jahr in über 50 % der Fälle zur Transplantateintrübung (Hill 1995 [45], Reinhard et al. 1997 [114]). Deshalb ist der Prophylaxe und der Früherkennung von Immunreaktionen mit sofortiger Einleitung einer immunsuppressiven Therapie, besonders wenn eine Hochrisikosituation vorliegt, eine große Bedeutung beizumessen. Dabei ist als besonderer Vorteil hervorzuheben, dass das transplantierte Organ direkt mit lokal applizierten Medikamenten erreicht werden kann. Man kann somit das Immunsystem des Wirtes direkt am Ort der Abstoßungsreaktion modulieren. Es kann also durch die Verabreichung lokal applizierter Immunsuppressiva, besonders beim Auftreten von (sub)epithelialen Immunreaktionen bei Normalrisikopatienten die Prognose deutlich verbessert werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass (sub)epitheliale Immunreaktionen aufgrund der zeitlichen Begrenzung und/oder der fehlenden längerfristigen Visusbeeinträchtigung bzw. großen Seltenheit klinisch kaum eine Rolle spielen. Im Gegensatz dazu stellt das Auftreten von stromalen und besonders endothelialen Immunreaktionen ein größeres Problem dar. Bei den endothelialen Immunreaktionen, die relativ häufig auftreten, kann es zum Untergang des Hornhautendothels und somit zur irreversiblen Transplantateintrübung kommen.

3. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Häufig wird das gegenüber der perforierenden Keratoplastik als reduziert angenommene Risiko für das Auftreten von Immunreaktionen als Vorteil der lamellären Keratoplastik-Techniken angesehen (Maier 2009 [81]). Aufgrund der noch relativ geringen Verbreitung der lamellierenden Keratoplastiken, insbesondere in aktuellen verfeinerten Techniken (DSAEK), liegen hierzu bisher allerdings nur wenige Daten vor. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Inzidenz von Immunreaktionen von anterioren und posterioren lamellierenden Keratoplastiken der Augenklinik Charité Campus Virchow-Klinikum zu erfassen und mit der Inzidenz von Immunreaktionen nach perforierenden Keratoplastiken zu vergleichen. Dabei wurden alle konsekutiv in den Jahren 2007 bis 2009 durchgeführten lamellierenden Keratoplastiken in die Auswertung einbezogen und die Immunreaktionen retrospektiv erfasst. Diese wurden mit dem Kollektiv aller in den Jahren 1999 und 2000 durchgeführten perforierenden Keratoplastiken verglichen. Im Hinblick auf eine separate Erfassung von Hoch- und Niedrigrisikosituationen wurde eine Analyse der Inzidenz der Immunreaktion -bezogen auf die einzelnen Indikationen der Keratoplastik- vorgenommen und es wurden weitere Risikofaktoren für das Auftreten von Immunreaktionen ausgewertet. Das Patientenkollektiv der Jahre 1999 und 2000 als Vergleichsgruppe wurde gewählt, da in der Augenklinik der Charité Campus Virchow-Klinikum in diesen Jahren noch sämtliche Keratoplastiken perforierend durchgeführt wurden.

Konkret wurde ein Vergleich der beiden unterschiedlichen Operationstechniken im Hinblick auf die Immunreaktion durchgeführt sowie weitere Punkte der Gesamtgruppe und der homogenen Gruppe der perforierenden Keratoplastiken im Einzelnen auf der Basis folgender Fragestellungen analysiert:

1. Gibt es Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Immunreaktionen in Abhängigkeit vom Operationsverfahren?
2. Gibt es Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Immunreaktionen in Abhängigkeit vom Operationsverfahren bezogen auf die Diagnose Fuchs-Endotheldystrophie: Vergleich perforierende KPL mit hinterer lamellärer KPL?
3. Treten Immunreaktionen signifikant häufiger bei Patienten auf, bei denen präoperativ eine Risikosituation vorliegt?
4. Gibt es eine Abhängigkeit des Risikos, dass Immunreaktionen auftreten, von der Indikation zur Operation im Einzelnen?
5. Treten Immunreaktionen häufiger innerhalb einer Indikationsgruppe auf, wenn zusätzlich eine rheumatische Erkrankung vorliegt?
6. Treten Immunreaktionen nach perforierender Keratoplastik häufiger bei Patienten auf, bei denen ein Trepan > 8 mm verwendet wurde?
7. Wann und wie häufig treten die Immunreaktionen im postoperativen Verlauf auf?
8. Ist die Visusentwicklung schlechter, wenn eine Immunreaktion im Verlauf aufgetreten ist?
9. Ist der Anteil der dekompenzierten Hornhäute nach Immunreaktion geringer, wenn systemisch Immunsuppressiva gegeben werden?
10. Treten Immunreaktionen bei der perforierenden Keratoplastik häufiger nach der Fadenentfernung auf?

4. Material und Methoden

4.1. Patientengut und Untersuchungszeitraum

Einbezogen in die Untersuchung wurden die Daten von insgesamt 216 Keratoplastikpatienten, die von 1999 bis 2000, sowie von 2007 bis 2009 an der Augenklinik der Charité Campus Virchow-Klinikum operiert wurden. Aufgrund einer Missing-Data-Problematik belief sich die Gesamtstichprobe auf 172 Patienten. Die Missing-Data-Problematik erklärt sich hauptsächlich dadurch, dass bei einigen Patienten eine genaue Diagnosezuordnung nicht möglich war. Diese Patienten wurden nicht mit in diese Studie aufgenommen: Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstarben, verzogen bzw. nicht mehr zu den Kontrolluntersuchungen erschienen sind.

Von den 172 Patienten erhielten in den Jahren 1999 und 2000 insgesamt 131 Patienten eine perforierende Keratoplastik. Von 2007 bis 2009 wurden 41 Patienten mittels lamelläre Keratoplastik versorgt. Einbezogene Indikationen umfassten in beiden Operationsverfahren Keratokonus, bullöse Keratopathie, Fuchs-Endotheldystrophie, Stromanarben, Herpeskeratitis, Keratoplastik à chaud sowie Rekeratoplastik. Diese Diagnosen wurden jeweils in zwei Gruppen unterteilt. Die Niedrigrisikogruppe umfasst folgende Diagnosen: Keratokonus, bullöse Keratopathie, Fuchs-Endotheldystrophie, Stromanarben. Der Hochrisikogruppe gehören an: Herpeskeratitis, Keratoplastik à chaud sowie die Rekeratoplastik. Der Nachbeobachtungszeitraum beim Patientenkollektiv der perforierenden Keratoplastik lag bis 47, durchschnittlich 21,2 Monate. Beim lamellären Verfahren wurden die Daten bis 44 Monate, im Durchschnitt 20,8 Monate, nach dem Eingriff ermittelt.

Tab. 1 – Patientenkollektiv bei perforierender und lamellärer Keratoplastik

Diagnose	Patientenanzahl perforierender KPL (% vom Gesamtkollektiv)	Patientenanzahl lamellärer KPL (% vom Gesamtkollektiv)
Keratokonius	12 (7,0 %)	0 (0 %)
Stromanarben	13 (7,6 %)	2 (1,2 %)
Fuchs- Endotheldystrophie	16 (9,3 %)	28 (16,3 %)
bullöse Keratopathie	29 (16,9 %)	1 (0,6 %)
Herpeskeratitis	7 (4,1 %)	4 (2,3 %)
Rekeratoplastik	29 (16,9 %)	0 (0 %)
Keratoplastik à chaud	25 (14,5 %)	6 (3,5 %)

4.2. Durchführung der Studie

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden sämtliche Patientenakten analysiert, bei denen eine Keratoplastik durchgeführt wurde. In die Studie eingeschlossen wurden zum einem Patienten, die in den Jahren 1999 und 2000 eine perforierende Keratoplastik erhielten. In der zweiten Gruppe waren sämtliche lamelläre Keratoplastiken der Jahre 2007 bis 2009 vertreten, die in der Augenklinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum, operiert wurden. Die entsprechenden Patientenakten wurden von mir aus dem Archiv der Augenpoliklinik sowie dem Zentralarchiv des Virchow-Klinikums herausgesucht. Von Interesse waren zum einem die Indikation zur Operation sowie eventuelle Komorbiditäten, wie eine rheumatische Erkrankung oder ein Glaukom des Patienten. Des Weiteren wurde sowohl der prä- als auch der postoperative Visus jeweils mit Brillenkorrektur erfasst. Hierbei wurden sowohl der mittels Brille bestkorrigierte Visus ein Jahr nach der Operation als auch der zuletzt ermittelte Visus berücksichtigt. Die Visuserhebung erfolgte mittels Zahlenprojektor (Projektion in 5 Meter Entfernung). Konnte der Patient diese Zahlen nicht erkennen, so wurde der Visus mit einer Zahlentafel in einem Meter Entfernung zum Patienten erhoben. Konnte er auch diese nicht erkennen, so wurde auf Fingerzählen, Handbewegung oder Lichtprojektion getestet. Der ermittelte Visus wurde in einen entsprechenden Punktwert übertragen (siehe Umrechnungstabelle im Anhang Seite 90). Dabei wurde einem Visus von nulla lux der Punktwert null zugeordnet. Bei Lichtprojektion der Punktwert eins, bei einem Visus von Handbewegungen die zwei und bei Fingerzählen drei Punkte. Dieses war notwendig, um auch einen Visus von nulla lux bis Fingerzählen berücksichtigen zu können.

Ausserdem wurden Komplikationen im postoperativen Verlauf, wie das Auftreten einer Immunreaktion oder die Hornhautdekomensation, dokumentiert und im zeitlichen Verlauf genauestens erfasst. Kriterien für das Auftreten einer Immunreaktion am operierten Auge waren das Vorhandensein einer Immunreaktionslinie, ein vermehrter intraokularer Reizzustand, Hornhautendothelpräzipitate, ein Hornhautepithelödem oder eine Augerötung. Auch eine Befundbesserung auf Erhöhung der Steroidmedikation war ein weiterer Hinweis auf das Vorliegen einer Immunreaktion. Hornhautdekomensationszeichen war die Eintrübung des Transplantates. Der Beobachtungszeitraum für diese Studie umfasste das Zeitintervall vom ersten Tag nach der Operation bis zur letzten Vorstellung des Patienten in der Augenklinik. Der Astigmatismus vor und nach der Hornhautfadenentfernung wurde ermittelt. Die Anzahl der Hornhautendothelzellen vor und nach der Keratoplastik, wurden im Rahmen des stationären Aufenthaltes mit in diese Studie aufgenommen. Bei der perforierenden Keratoplastik wurde der jeweilige Trepandurchmesser mit aufgeführt. Die Spenderhornhaut wurde 0,2 bis 0,5 mm größer als die Empfängerhornhaut trepaniert. Die Trepanation erfolgte mittels Barron-Trepansystem.

Die Patienten wurden im Rahmen des stationären Aufenthaltes präoperativ von einem Arzt der Augenklinik des Virchow-Klinikums Berlin ausführlich klinisch untersucht. Der bestmögliche Visus mit Brillenkorrektur wurde erhoben, der Augeninnendruck applanatorisch gemessen und der Astigmatismus bestimmt. Der vordere Augenabschnitt und der Fundus wurden begutachtet. Dabei wurde auf Hornhautveränderungen, wie zum Beispiel der Ausbildung von Neovaskularisationen geachtet. Nach der Indikationsstellung zur Operation erfolgte dann die Planung der Keratoplastik. In der klinikeigenen Hornhautbank wurde dann ein entsprechendes Transplantat bereitgestellt. Die Ermittlung der präoperativen Hornhautendothelzellzahl oder ein eventuelles HLA-Matching wurden in der Hornhautbank durchgeführt. Danach erfolgte die Durchführung der Keratoplastik. Während des gesamten stationären Aufenthaltes erfolgten tägliche postoperative Nachuntersuchungen. Es wurde auf einen guten Sitz des Transplantates geachtet: Besteht eine Stufenbildung? Ist das Transplantat zentriert? Ist die Hornhaut bereits wieder epithelialisiert? Sind die Hornhautfäden fest? Ist eine Fistelbildung nachweisbar? Des Weiteren wurde der bestmöglich korrigierte Brillenvisus erhoben und der Augeninnendruck applanatorisch gemessen.

Die Standardtherapie am operierten Auge besteht aus der Gabe von Prednisolonacetat 5-mal tägl. für 14 Tage. Dann erfolgte eine Reduktion auf 3-mal täglich über einen Zeitraum von 3 Monaten. Im Anschluss daran wird das Cortison dauerhaft einmal täglich für mindestens ein Jahr

verschrieben. Lokale antibiotische Augentropfen werden für ca. eine Woche verabreicht. Zusätzlich wird täglich stündlich benetzend getropft. Dazu wurde ein konservierungsmittelfreies Tränenersatzmittelpräparat, in dieser Studie Vislube, verwendet und zur Nacht zusätzlich Dexpanthenol Augensalbe verabreicht. Bei einer beginnenden Abstoßungsreaktion wurde systemisch Cyclosporin A verabreicht. Die Dosierung wurde dabei individuell angepasst. Nach Reinhard (1997 [114]) beträgt die orale Aufsättigungsdosis 3 bis 5 mg/kg KG. Nach drei Tagen erfolgt eine Serumspiegelkontrolle. Danach erfolgt die Dosisanpassung in Abhängigkeit vom therapeutischen Serumspiegel. Dieser sollte im Bereich von 100 bis 150 ng/ml liegen. Die Dauer der systemisch oralen Cyclosporin A-Therapie ist vom individuellen Abstoßungsrisiko abhängig. Bei wenigen Hochrisikopatienten, bei denen schon mehrmals eine Immunreaktion nachweisbar war, wurde direkt postoperativ prophylaktisch begleitend zur lokalen Cortisontherapie systemisch mit Cyclosporin A therapiert. Die postoperative Therapie unterscheidet sich in den beiden hier verglichenen Operationsverfahren nicht.

Bei einer Hochrisikokeratoplastik nach einer Herpeskeratitis weicht diese Therapie etwas ab. Zusätzlich zu den zuvor erwähnten Medikamenten wird antiviral systemisch 2-mal 400 mg für ein Jahr behandelt. Eine solche Behandlung mit Acyclovir systemisch 2-mal 400 mg für ein Jahr senkt nach der Herpetic Eye Disease Study Group (1998 [44]) die Wahrscheinlichkeit eines Herpes-Rezidives bei Herpes-simplex/zoster-Keratitis. Bei sehr hoher individueller Rezidivgefährdung, zum Beispiel nach herpetisch bedingter Abstoßungsreaktion, kann eine Tagesdosis bis 1000 mg per os über einem Zeitraum von einem Jahr verabreicht werden (van Rooij 2003 [142], Tambasco 1999 [136]). Nach Pleyer (2003 [100]) ist durch den standardisierten therapeutischen Einsatz von topischen Steroiden das Risiko eines Herpesrezidives zu befürchten. Eine erneute Herpesinfektion geht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Abstoßungsreaktion einher. In solch einem Fall sollte zur systemischen antiviralen Therapie die lokale Steroidgabe zunächst zurückhaltend eingesetzt werden.

In den augenärztlichen Kontrollen während dieser Zeit ist besonders auf Folgendes zu achten: (s.o.) Ist die Vorderkammer tief und reizfrei? Bestehen Hornhautendothelpräzipitate oder Hornhautinfiltrate? Sieht man eine Khodadoust-Linie? Sind Hornhautneovaskularisationen, besonders an den Hornhautfäden, zu erkennen? Nach der stationären Entlassung des Patienten erfolgten regelmäßige Nachkontrollen in der Poliklinik. Die Patienten wurden zunächst nach 2

und 4 Wochen zur erneuten Kontrolluntersuchung einbestellt. Bei komplikationslosen Verläufen erfolgte eine weitere Kontrolluntersuchung nach 3, 6 und dann schließlich 12 Monaten postoperativ. Bei Besonderheiten oder komplikationsreichen Verläufen wurde öfter kontrolliert. Sollte es zu Komplikationen gekommen sein, so können die Nachsorgeintervalle auch kürzer ausfallen. In den Nachkontrollen wurde dann auch entschieden, ob und wann die Hornhautfäden entfernt werden. Bei einem komplikationslosen postoperativen Verlauf ohne Ausbildung von Hornhautneovaskularisationen und einem guten Visus bei geringem Astigmatismus wurden die Hornhautfäden auch belassen. Zeigte sich allerdings eine frühzeitige Ausbildung von Neovaskularisationen auf der Hornhaut oder ein hoher Astigmatismus von größer vier Dioptrien, dann wurden die Fäden der Hornhaut nach einem Jahr entfernt.

Der Patient sollte sich umgehend bei einem Augenarzt vorstellen, wenn er folgende Warnsymptome bei dem operierten Auge feststellt: Rötung, Visusabfall oder Schmerzen. Sämtliche erhobenen Befunde wurden ausführlich dokumentiert und archiviert. Die Krankenakten dieser Patienten wurden von mir analysiert und die für diese Studie relevanten Daten herausgearbeitet, dokumentiert und später analysiert.

4.3. Statistische Testverfahren

Zur Auswertung wurden die Patientendaten in das Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), Version 12.0, übertragen und alle statistischen Auswertungen wurden mit SPSS durchgeführt. Neben dem Mittelwertvergleich der rein deskriptiven Auswertung wurden die Fragen 1 bis 6 sowie die Fragen 9 und 10 zur Prüfung der Nullhypothese und eventueller Signifikanzen mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Der Chi-Quadrat-Test berechnet die Häufigkeitsverteilungen für Variable mit nominalem Skalenniveau und überprüft die Hypothese, dass die untersuchten Merkmale unabhängig voneinander sind. Der Chi-Quadrat-Test gehört zu den nicht parametrischen Testverfahren, welche einen wesentlich geringeren Anspruch an die Verteilung der Werte als parametrische Tests erheben (z.B. Normalverteilung muss nicht vorliegen). Des Weiteren müssen die Daten nur ordinal- oder nominalskaliert vorliegen, wie oben bereits aufgeführt. Das Ergebnis der Frage 2 wurde bei einer geringen Fallzahl nochmals mit dem dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. Die Frage 8 wurde mit Hilfe

der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Die ANOVA überprüft die Nullhypothese, ob die Mittelwerte der zu untersuchenden Gruppen gleich sind.

In dieser Arbeit wird von einem statistischen Zusammenhang bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ausgegangen. Im folgenden Ergebnisteil werden die statistischen Berechnungen durch Häufigkeitstabellen sowie Grafiken ergänzt.

Innerhalb der Tabelle wurden die jeweiligen Gruppen direkt einander gegenübergestellt. Hierbei wurde die Chi-Quadrat-Verteilung mit den entsprechenden Freiheitsgraden verglichen, das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt.

Aufgrund der unterschiedlichen Fallzahlen der jeweiligen Gruppen können nur Tendenzen aufgezeigt werden. Die Aussagefähigkeit bleibt im Rahmen der Statistik begrenzt.

Zur Überprüfung der psychometrischen Tests (SCL-90-R und IIP-C) auf ihre statistische Signifikanz wurde eine multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung simultan über alle Subskalen durchgeführt. Wenn eine statistische Signifikanz nachgewiesen wurde, erfolgten skalenweise Einzelvergleiche mit Hilfe von Messwiederholungen und Bonferroni-korrigierten paarweisen Einzelvergleichen. Die Überlegung, einzelne t-Tests zum paarweisen Vergleich durchzuführen, wurde schnell fallengelassen, denn „ein paarweiser Vergleich“ – etwa durch einen t-Test für unabhängige Stichproben – zwischen allen Stichproben ist problematisch, weil die zugehörigen t-Tests nicht unabhängig voneinander sind. Je mehr Einzelvergleiche durchzuführen sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass einer dieser einzelnen t-Tests fälschlicherweise einen signifikanten Mittelwertunterschied anzeigt.

5. Ergebnisse

Tab. 1 - Übersichtstabelle aller Patienten nach OP-Verfahren

		perf. KPL		v l KPL		h l KPL	
		N	%	N	%	N	%
Diagnose	Keratokonius	12	7,0	0	0,0	0	0,0
	Stromanarben	13	7,6	2	16,7	0	0,0
	Fuchs- Endotheldystrophie	16	9,3	0	0,0	28	96,6
	bullöse Keratopathie	29	16,9	0	7,7	1	3,4
	Herpeskeratitis	7	4,1	4	33,3	0	0,0
	Rekeratoplastik	29	16,9	0	0,0	0	0,0
	Keratoplastik à chaud	25	14,5	6	50,0	0	0,0
Rheuma	kein Rheuma	118	90,1	9	75,0	26	89,7
	Rheuma	13	9,9	3	25,0	3	10,3
Diabetes	kein Diabetes	120	91,6	12	100,0	29	100,0
	Diabetes	11	8,4	0	0,0	0	0,0
Glaukom	kein Glaukom	107	81,7	10	83,3	24	82,8
	Glaukom	24	18,3	2	16,7	5	17,2
HLA-Matching	kein HLA- Matching	124	94,7	12	100,0	29	100,0
	HLA-Matching	7	5,3	0	0,0	0	0,0
	Gesamt	131	100,0	12	100,0	29	100,0
		Ø		Ø		Ø	
Nachbeobachtungszeit in Monaten		21,2		20,6		20,8	

Frage 1:**Gibt es Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Immunreaktionen in Abhängigkeit vom Operationsverfahren?**

Von den 172 Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, erhielten 41 Patienten eine lamelläre und 131 Patienten eine perforierende Keratoplastik. Dabei zeigte sich im Verlauf bei 2,4 % der Patienten mit lamellärer KPL eine Immunreaktion. Bei Patienten mit perforierender KPL entwickelten hingegen 29,8 % eine Immunreaktion. Dabei zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($\chi^2=13,07$, $p < .001$).

Tab. 2 – Vergleich l KPL vs. perf. KPL

Gruppe	Patientenzahl (Prozent)	Immunreaktion (Prozent)	
		Nein	Ja
h l KPL + v l KPL	41 (100 %)	40 (97,6 %)	1 (2,4 %)
perf. KPL	131 (100 %)	92 (70,2 %)	39 (29,8 %)

Frage 2:**Gibt es Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Immunreaktionen in Abhängigkeit vom Operationsverfahren bezogen auf die Diagnose Fuchs-Endotheldystrophie: Vergleich perforierende KPL versus hintere lamelläre KPL?**

Von den 44 Patienten, die in dieser Studie der Diagnose Fuchs-Endotheldystrophie zugeordnet wurden, erhielten 28 Patienten eine hintere lamelläre und 16 Patienten eine perforierende Keratoplastik. Dabei zeigte sich bei 3,6 % der Patienten mit hinterer lamellärer KPL eine Immunreaktion. Bei Patienten mit perforierenden KPL entwickelten hingegen 18,75 % eine Immunreaktion. Dabei zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($\chi^2=2,84$, $p < .092$).

Tab. 3 – Fuchs-Endotheldystrophie

Gruppe	Patientenzahl (Prozent)	Immunreaktion (Prozent)	
		Nein	Ja
h I KPL	28 (100 %)	27 (96,4 %)	1 (3,6 %)
perf. KPL	16 (100 %)	13 (81,25 %)	3 (18,75 %)

Frage 3:

Treten Immunreaktionen signifikant häufiger bei Patienten auf, bei denen präoperativ eine Risikosituation vorliegt?

Von den 172 Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, kam es bei insgesamt 40 Patienten zu einer Immunreaktion. Das entspricht 23,3 % vom Gesamtkollektiv.

Vom Gesamtpatientenkollektiv sind 101 der Niedrigrisikogruppe und 71 der Hochrisikogruppe zuzuordnen. Dabei entwickelten 14 Patienten der Niedrigrisikogruppe und 26 Patienten der Hochrisikogruppe eine Immunreaktion. Somit entfallen 65 % aller Immunreaktionen auf die Hochrisikogruppe. Dabei zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($\chi^2=11,47$, $p<.001$).

Tab. 4 – Übersicht Gesamtkollektiv

Gruppe	Patientenzahl (Prozent)	Immunreaktion (Prozent)	
		Nein	Ja
Niedrigrisiko	101 (100 %)	87 (86,1 %)	14 (13,9 %)
Hochrisiko	71 (100 %)	45 (63,4 %)	26 (36,6 %)

Immunreaktion bei der perforierenden KPL

Von den 131 Patienten, die eine perforierende Keratoplastik erhalten hatten, entwickelten insgesamt 29,8 % eine Immunreaktion. Dabei konnten bei 18,6 % der Niedrigrisikogruppe und bei 42,6 % der Hochrisikogruppe Immunreaktionen beobachtet werden ($\chi^2=7,76$, $p < .005$).

Tab. 5 – perforierende Keratoplastik

Gruppe	Patientenzahl (Prozent)	Immunreaktion (Prozent)	
		Nein	Ja
Niedrigrisiko	70 (100 %)	57 (81,4 %)	13 (18,6 %)
Hochrisiko	61 (100 %)	35 (57,4 %)	26 (42,6 %)

Immunreaktion bei der lamellären KPL

Bei den 41 Patienten mit lamellärer Keratoplastik zeigte sich bei einem Patienten, also 2,4 %, eine Immunreaktion. Dabei kam es in der Niedrigrisikogruppe zu einer Immunreaktion, in der Hochrisikogruppe gab es bei keinem Patienten eine Immunreaktion. Dabei zeigte sich statistisch kein Unterschied ($\chi^2=0,55$, $p < .46$).

Tab. 6 – lamelläre Keratoplastik

Gruppe	Patientenzahl (Prozent)	Immunreaktion (Prozent)	
		Nein	Ja
Niedrigrisiko	31 (100 %)	30 (96,8 %)	1 (3,2 %)
Hochrisiko	10 (100 %)	10 (100,0 %)	0 (0,0 %)

Frage 4:**Gibt es eine Abhängigkeit des Risikos, dass Immunreaktionen auftreten, von der Indikation zur Operation im Einzelnen?**

Innerhalb der Niedrigrisikogruppe entwickelten Patienten mit Stromanarben und bullöser Keratopathie häufiger Immunreaktionen als Patienten, die an einem Keratokonus oder an einer Fuchs-Endotheldystrophie leiden. Bzgl. der Hochrisikogruppe zeigten sich die meisten Immunreaktionen bei Patienten mit einer Rekeratoplastik, gefolgt von denjenigen mit Keratoplastik à chaud und Herpeskeratitis. Dabei waren die Unterschiede statistisch signifikant ($\chi^2=18,09$, $p < .005$).

Tab. 7 – einzelne Diagnosen beim Gesamtkollektiv

Diagnose	Patientenanzahl (Prozent)	Immunreaktion (Prozent)	
		Nein	Ja
Keratokonus	12 (100 %)	11 (91,7 %)	1 (8,3 %)
Stromanarben	14 (100 %)	10 (71,4 %)	4 (28,6 %)
Fuchs-Endotheldystrophie	44 (100 %)	40 (90,9 %)	4 (9,1 %)
bullöse Keratopathie	30 (100 %)	25 (83,3 %)	5 (16,7 %)
Herpeskeratitis	11 (100 %)	8 (72,7 %)	3 (27,3 %)
Rekeratoplastik	29 (100 %)	15 (51,7 %)	14 (48,3 %)
Keratoplastik à chaud	32 (100 %)	23 (71,9 %)	9 (28,1 %)

Frage 5:

Treten Immunreaktionen häufiger innerhalb einer Indikationsgruppe auf, wenn zusätzlich eine rheumatische Erkrankung vorliegt?

Von den 153 Patienten, die nicht an einer rheumatischen Erkrankung leiden, entwickelten 20,3 % eine Immunreaktion. Von den 19 Patienten mit einer rheumatischen Erkrankung wurde bei 47,4 % im Verlauf eine Immunreaktion diagnostiziert. Die Patienten mit rheumatischer Erkrankung hatten statistisch signifikant häufiger eine Immunreaktion als Patienten ohne rheumatische Erkrankung ($\chi^2=6,96$, $p<.008$). Bei den Rheumaerkrankten gehörten 15 Patienten (78,9 %) der Hochrisikogruppe an und nur 4 Patienten (21,1 %) der Niedrigrisikogruppe. Bei den Nichtrheumatikern zählen 97 Patienten (63,4 %) zu der Niedrigrisikogruppe und 56 (36,6 %) Patienten zur Hochrisikogruppe. Ein Vergleich zwischen der perforierenden Keratoplastik und dem lamellären Verfahren ist leider nicht möglich, da sich beim lamellären Eingriff nur bei einem Patienten im Verlauf eine Immunreaktion entwickelte.

Tab. 8 – keine rheumatische Erkrankung - Gesamtkollektiv

Diagnose	Patientenzahl (Prozent)	Immunreaktion (Prozent)	
		Nein	Ja
Keratokonius	12 (100 %)	11 (91,7 %)	1 (8,3 %)
Stromanarben	14 (100 %)	10 (71,4 %)	4 (28,6 %)
Fuchs-Endotheldystrophie	42 (100 %)	38 (90,5 %)	4 (9,5 %)
bullöse Keratopathie	29 (100 %)	25 (86,2 %)	4 (13,8 %)
Herpeskeratitis	10 (100 %)	7 (70,0 %)	3 (30,0 %)
Rekeratoplastik	25 (100 %)	14 (56,0 %)	11 (44,0 %)
Keratoplastik à chaud	21 (100 %)	17 (81,0 %)	4 (19,0 %)

Tab. 9 – rheumatische Erkrankung - Gesamtkollektiv

Diagnose	Patientenanzahl (Prozent)	Immunreaktion (Prozent)	
		Nein	Ja
Keratokonus	0		
Stromanarben	1 (100 %)	1 (100 %)	0
Fuchs-Endotheldystrophie	2 (100 %)	2 (100 %)	0
bullöse Keratopathie	1 (100 %)	0	1 (100 %)
Herpeskeratitis	1 (100 %)	1 (100 %)	0
Rekeratoplastik	4 (100 %)	1 (25 %)	3 (75 %)
Keratoplastik à chaud	10 (100 %)	5 (50 %)	5 (50 %)

Frage 6:

Treten Immunreaktionen nach perforierender Keratoplastik häufiger bei Patienten auf, bei denen ein Trepan > 8 mm verwendet wurde?

Da nur bei der perforierenden Keratoplastiktechnik ein Trepan verwendet wird, war hier ein Vergleich zum lamellären Verfahren nicht möglich. Als Trepan wurde hier die Spendertrepangröße verwendet.

Aufgrund einer Missing-Data-Problematik bei der Trepanerhebung wurden nur 125 Patienten, bei denen der Trepan bekannt war, einbezogen. Die Spender-Trepangröße lag zwischen 4,0 und 10,5 Millimeter, größtenteils zwischen 7,0 und 8,5 mm. Der Durchschnittstrepan aller Patienten mit perforierender Keratoplastik beträgt 7,73 mm. Von den 98 Patienten mit einem Trepan kleiner/gleich 8 mm entwickelten 29,6 % eine Immunreaktion. Bezüglich der Patienten mit einem größeren Trepan (> 8 mm), zeigten sich bei 22,2 % Immunreaktionen. Dabei zeigten sich statistisch keine signifikanten Unterschiede ($\chi^2=0,33$, $p<.063$).

Tab. 10 – Größe des Trepan

Trepangröße	Patientenanzahl (Prozent)	Immunreaktion (Prozent)	
		Nein	Ja
Trepan \leq 8	98 (100 %)	69 (70,4 %)	29 (29,6 %)
Trepan $>$ 8	27 (100 %)	21 (77,8 %)	6 (22,2 %)

Frage 7:**Wann und wie häufig treten die Immunreaktionen im postoperativen Verlauf auf?**

Bei 40 Patienten trat eine Immunreaktion auf. 5 von ihnen entwickelten im weiteren Verlauf eine weitere Immunreaktion. 26 Immunreaktionen (65 %) zeigten sich im ersten postoperativen Jahr und 10 (25 %) traten im zweiten postoperativen Jahr auf. In 4 weiteren Fällen entwickelte sich die Immunreaktion später. Die erste Immunreaktion war nach durchschnittlich 10,76 Monaten zu beobachten, wobei der früheste Fall nach einem Monat und der späteste nach 31 Monaten diagnostiziert wurde. Die zweite Immunreaktion trat nach durchschnittlich 24,33 Monaten auf, wobei der früheste Fall nach zwei Monaten und der späteste nach 43 Monaten zu beobachten war. Aufgrund der sehr geringen Zahl an Immunreaktion in der Gruppe der lamellären Keratoplastik ist eine Analyse des zeitlichen Verlaufs des Auftretens nicht sinnvoll möglich.

Tab. 11 – Zeitpunkt der Immunreaktion

Immunreaktionen (Prozent)	1. postoperative Jahr (Prozent)	2. postoperative Jahr (Prozent)
40 (100 %)	26 (65 %)	10 (25 %)

Frage 8:**Ist die Visusentwicklung schlechter, wenn eine Immunreaktion im Verlauf aufgetreten ist?**

Bei den Patienten ohne Immunreaktion im postoperativen Verlauf lag der Ausgangsvisus vor der OP bei einem Punktwert (PW) von 5,667, was einem Dezimalwert (DW) von 0,07 entspricht. Bei den Patienten mit Immunreaktion nach Operation lag der präoperative Visus bei 3,946 (0,02).

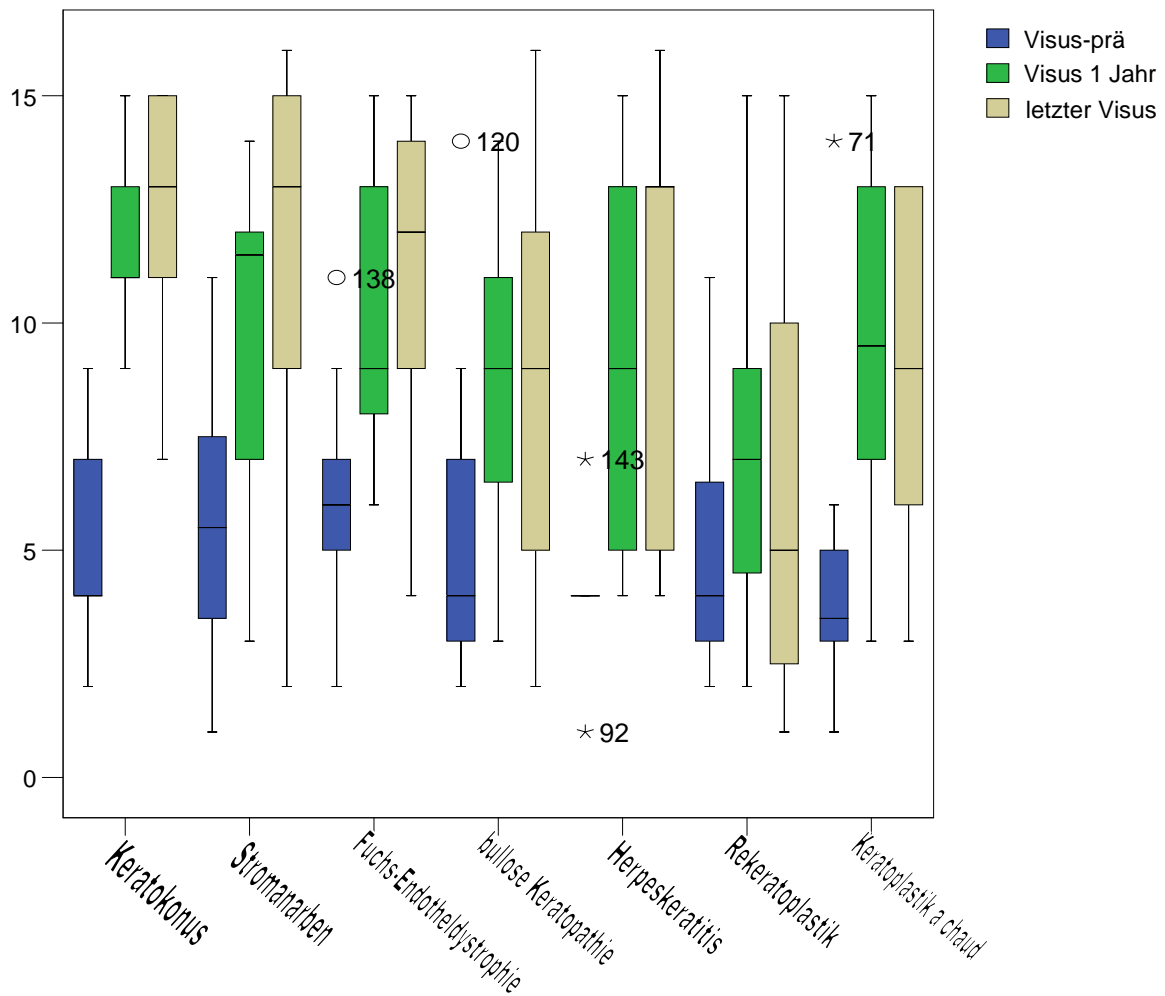
Der letztermittelte Visus bei den Patienten ohne Immunreaktion lag bei 9,244 (0,2), was einen Anstieg um 3,577 (0,13) ergibt. Patienten mit Immunreaktion stiegen im Visus um 2,162 (0,06) auf zuletzt ermittelten Visus von 6,108 (0,08).

Der letzte postoperative Visus wurde nach durchschnittlich 17,74 Monaten erhoben, wobei der früheste letzte Visus nach einem Monat und der späteste nach 47 Monaten ermittelt werden konnte. Dabei zeigten sich über den zeitlichen Verlauf (Ausgangsvisus vor der OP und letzter postoperativer Visus) statistisch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und denen ohne Immunreaktionen. Allerdings ist eine deutliche Tendenz erkennbar, dass Immunreaktionen die Visusentwicklung postoperativ verschlechtern ($F=2,89$, $p < .091$). Es konnten keine statistischen Unterschiede über den zeitlichen Verlauf (Ausgangsvisus vor der OP und letzter postoperativer Visus) sowohl in der Gruppe der Patienten mit Immunreaktionen ($F=11,89$, $p < .001$) sowie der Gruppe ohne Immunreaktionen ($F=71,86$, $p < .001$) ermittelt werden. Ein Vergleich zwischen der perforierenden Keratoplastik und dem lamellären Verfahren ist auch hier nicht möglich, da sich beim lamellären Eingriff nur bei einem Patienten im Verlauf eine Immunreaktion entwickelte.

Tab. 12 – Visusverlauf bei Immunreaktion

Präop. Visus		Zuletzt erhobener Visus		Visusanstieg		Immunrkt.
PW	DV	PW	DV	PW	DV	
5,667	0,07	9,244	0,2	+ 3,577	0,13	ohne
3,946	0,02	6,108	0,08	+ 2,162	0,06	mit

Abb. 7 Visusverlauf nach den einzelnen Diagnosen graphisch dargestellt



In dieser Graphik wurde der Visusverlauf der einzelnen Diagnosen dargestellt. Beim Keratokonus zeigt sich ein mittlerer Visus von 6 präoperativ, der dann innerhalb eines Jahres auf einen Mittelwert von 12 steigt. Der zuletzt erhobene Visus lag dann im Mittel bei 13. Bei den Patienten mit Hornhautstromataarben als Grund für eine Keratoplastik lag der Ausgangsvisus bei 6, stieg dann im Jahresverlauf auf 12. Der zuletzt ermittelte Visus lag bei 13. Bei Patienten mit Fuchs- Endotheldystrophie lag der präoperative Visus bei 7, stieg dann im Folgejahr auf 8 und lag zuletzt bei ermittelten 12. Bei Patienten mit bullöser Keratopathie war der primär erhobene Visus bei 4, stieg im ersten Jahr auf 8 und änderte sich dann nicht mehr. Bei den Patienten mit Herpeskeratitis lag der präoperative Visus bei 4, stieg dann über das Jahr auf 8 und blieb dann auch so. Bei Patienten mit Rekeratoplastik lag der Ausgangsvisus bei 4, stieg dann im Jahreverlauf auf 7 und sank dann auf 5 wieder ab. Bei den Keratoplastik à chaud Patienten lag der präoperative Visus bei 3, stieg dann binnen eines Jahres auf 9 und sank dann auf zuletzt ermittelte 8 ab.

Frage 9:

Ist der Anteil der dekompensierten Hornhäute nach Immunreaktion geringer, wenn systemisch Immunsuppressiva gegeben werden?

Im Gesamtkollektiv trat bei 40 Patienten im postoperativen Verlauf eine Immunreaktion auf. 7 Patienten erhielten keine Immunsuppression, davon dekompensierten 6 Hornhäute, nur einer hatte keine Dekompensation. Bei 33 Patienten wurde systemisch immunsuppressiv behandelt. Davon entwickelten 17 Patienten eine Dekompensation, 16-mal kam es nicht zur Dekompensation der Hornhaut. Dabei zeigten sich statistisch keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Entwickeln einer Dekompensation und der Gabe von systemischen Immunsuppressiva. ($\chi^2 = 2,764$, $p < .095$).

Tab. 13 – Dekompensation in Abhängigkeit einer Immunsuppression

	Dekompensation Ja (Prozent)	Dekompensation Nein (Prozent)
Immunsuppression Ja	17 (51,5 %)	16 (48,5 %)
Immunsuppression Nein	6 (85,7 %)	1 (14,3 %)

Frage 10:**Treten Immunreaktionen bei der perforierenden Keratoplastik häufiger nach der Fadenentfernung auf?**

Von 84 Patienten, bei denen die Hornhautfäden im postoperativen Verlauf nicht entfernt wurden, entwickelten 27,4 % eine Immunreaktion. Bei den Patienten, bei denen die Fäden der Hornhaut entfernt wurden, entwickelten 19,3 % eine Immunreaktion. Dabei zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. ($\chi^2 = 1,565$, $p < .211$).

Beim vorderen lamellären Verfahren wurden zwar Hornhautfäden verwendet, in unserer Gruppe von 13 Patienten traten jedoch keine Immunreaktionen auf. Damit entfällt hier ein Vergleich mit der perforierenden Keratoplastik.

Tab. 14 – Immunreaktion in Abhängigkeit der Fadenentfernung

	Immunreaktion Ja (Prozent)	Immunreaktion Nein (Prozent)
Faden nicht entfernt	23 (27,4 %)	61 (72,6 %)
Faden entfernt	17 (19,3 %)	71 (80,7 %)

6. Diskussion

Frage 1

Der Hauptgrund für ein Transplantatversagen nach Keratoplastik stellt heute die Immunreaktion dar. Dabei wird aktuell postuliert, dass die lamellären Keratoplastik-Techniken gegenüber der perforierenden Keratoplastik mit einem geringeren Risiko diesbezüglich behaftet sind (Maier 2009 [81]). Nach Pleyer (1997 [101]) wird beim perforierenden Verfahren in der Literatur eine Immunreaktionsrate von 5 bis 60 % angegeben. Nach Sundmacher (1977 [134]) in der Gruppe der Hochrisikopatienten ohne systemische immunsuppressive Therapie sogar in bis zu 75 % der Fälle. Die recht starke Schwankungsbreite ergibt sich aus der inhomogenen Risikoverteilung eines jeden einzelnen Patienten. Die Häufigkeit einer Immunreaktion nach lamellärer Keratoplastik schwankt je nach Literatur zwischen 0 und 24,1 %.

Ein Grund für die starke Schwankungsbreite der Angaben der einzelnen Immunreaktionsraten nach Keratoplastik in der Literatur könnte in den unterschiedlich aufgefassten Kriterien über das Vorhandensein einer Immunreaktion liegen. Die Ausbildung einer Khodadoust-Linie ist zum Beispiel nach Pleyer (1997 [101]) solch ein Kriterium für eine Immunreaktion nach einer perforierenden Keratoplastik. Aufgrund der jahrelangen Erfahrung mit perforierenden Keratoplastiken ist die Bestimmung einer Immunreaktion eher einfacher. Anders sieht es beim lamellären Eingriff aus. Da dieses Verfahren noch nicht in dem Umfang eingesetzt wird wie das perforierende, fehlt oft die nötige Erfahrung, um das Auftreten einer Immunreaktion richtig zu deuten. Bei der hinteren lamellären Technik könnten zum Beispiel Veränderungen am Endothel als Präzipitate fehlgedeutet werden, obwohl es vielleicht kleinste Vernarbungen sind, die aufgrund der speziellen Operationstechnik bedingt sind. Auch der umgekehrte Sachverhalt wäre möglich und es würde somit eine Immunreaktion übersehen werden. Dieses zeigt die Schwierigkeiten, die auftreten können und dann zu diesen stark schwankenden Literaturangaben führen.

Prakash gab in seiner Studie eine Immunreaktionsrate von 0 % an (Prakash et al. 2007 [108]). Reinhart berichtet sogar von 24,1 % in seiner durchgeführten Literaturanalyse (Reinhart 2011 [116]). Auf die einzelnen Studien wird im weiteren Verlauf noch näher eingegangen.

Prakash et al. beobachteten über einen Zeitraum von 12 Monaten bei keinem der Patienten, welche alle eine DSAEK erhielten, Transplantatabstoßungen (Prakash et al. 2007 [108]). Nur nach Re-DSAEK, die nach anderen Komplikationen durchgeführt wurden, zeigten sich Abstoßungsreaktionen. Allerdings berichten die Autoren nicht, wie viele Patienten sie innerhalb dieses Jahres beobachtet haben und an welchen genauen Augenkrankheiten die Patienten gelitten hatten. Die Autoren vermuten vier Gründe, die für das reduzierte Auftreten von Immunreaktionen bei der DSAEK im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik verantwortlich sind. Es wurde gezeigt, dass Spendergewebe, welches in die Augenvorderkammer platziert wird (wie bei der DSAEK) länger überlebt (Foster und Streilein 2005 [36]). Dies liegt daran, weil das Spendergewebe keinen direkten Kontakt mit der Augenoberfläche und den dort lokalisierten Zellen des Immunsystems hat. Des Weiteren werden bei der DSAEK im Gegensatz zur perforierenden Keratoplastik keine Nähte verwendet. Nähte wirken als Stimulus für eine Neovaskularisation und somit für nachfolgende Immunreaktionen. Außerdem haben nach einer DSAEK die Neovaskularisationsgefäße des Empfängergewebes keinen direkten Kontakt zu dem Transplantatgewebe. Dies geht mit einem verminderten Risiko für Immunreaktionen einher. Letztendlich wird bei der DSAEK kein Epithelgewebe verpflanzt, welches eine hohe antigene Potenz besitzt, da sich zum Beispiel die Langerhanszellen im Epithel der Hornhaut befinden. Auch in anderen veröffentlichten Studien, in denen von insgesamt über 300 durchgeführten Keratoplastiken (DSAEK) berichtet wird, wurden keine Fälle von Transplantatabstoßungen beschrieben (Gorovoy 2006 [40], Koenig und Covert 2006 [73], Price MO und Price FW 2006 [109]).

In einer Studie, welche von Funnell et al. (2006 [37]) durchgeführt wurde, wurden 40 Patienten mit Keratokonus operiert. 20 Patienten erhielten eine perforierende Keratoplastik (Gruppe 1) und die anderen 20 eine tiefe vordere lamelläre Keratoplastik (Gruppe 2). Dabei kam es in der ersten Gruppe zu 2 Abstoßungsreaktionen und in der Gruppe mit der lamellären Keratoplastik zu keiner Transplantatabstoßungsreaktion.

In einer weiteren Studie zeigten sich bei 4 % der 200 Patienten, die eine perforierende Keratoplastik erhalten hatten, Abstoßungsreaktionen. Bei den 200 Patienten, die sich einer tiefen (vorderen) lamellären Keratoplastik unterzogen hatten, kam es in keinem Fall zur immunologisch bedingten Abstoßungsreaktion (Trimarchi et al. 2002 [139]).

Es existieren aber auch Studien, die belegen, dass es auch nach lamellären Keratoplastiken zum Auftreten von Immunreaktionen kommen kann. So beschreiben Al-Torbak und Mitarbeiter (Al-

Torbak et al. 2005 [4]) das Auftreten eines stromalen Ödems bei einer 13-jährigen Patientin 16 Monate nach einer tiefen vorderen lamellären Keratoplastik bei Keratokonus. Nachdem der Patientin über zwei Wochen lokal hochdosiert Steroide verabreicht wurden, kam es zu einem völligen Rückgang der Hornhautdekomensation mit vollständiger Wiederherstellung des Visus. Auch andere Autoren berichten über das Auftreten von epithelialen und stromalen Abstoßungsreaktionen nach tiefer vorderer lamellärer Keratoplastik bei Keratokonus (Watson et al. 2006 [145]).

Ponchel und Mitarbeiter (2009 [106]) berichten über ein vermindertes Risiko für Transplantatabstoßungen im Rahmen der DSAEK. Allerdings beschreiben sie das Auftreten von endothelialen Abstoßungsreaktionen nach DSAEK.

Borderie und Mitarbeiter verglichen in einer retrospektiven Studie die vordere lamelläre Keratoplastik mit der perforierenden im Hinblick auf das Auftreten von Immunreaktionen und dem Transplantatversagen nach Immunreaktion (Borderie 2011 [18]). Dabei unterteilten sie die Patienten in zwei Gruppen. In der einen Gruppe wurden die Daten der 149 Patienten analysiert, die zwischen den Jahren 2002 und 2009 eine vordere lamelläre Keratoplastik erhielten. Die zweite Gruppe bestand aus den 149 Patienten, die in den Jahren 1995 bis 2002 mittels perforierender Keratoplastik versorgt wurden. Dabei wurden jedoch nur die Patienten mit der ersten Immunreaktion mit in diese Studie aufgenommen. Patienten, die im weiteren Verlauf eine zweite Immunreaktion entwickelten, wurden nicht berücksichtigt. In dieser Studie vertreten waren Patienten mit einem Keratokonus, einer Hornhautvernarbung, Hornhautstromadystrophien und Patienten mit einem Hornhauttrauma.

Über einen Nachbeobachtungszeitraum von drei Jahren zeigte sich bei 10 % der Patienten mit vorderer lamellärer Keratoplastik eine Immunreaktion. Die Gruppe der perforierenden Keratoplastik entwickelte im gleichen Nachbeobachtungszeitraum in 23,2 % der Fälle eine solche Reaktion. Es bleibt anzumerken, dass in dieser Studie nur Patienten mit einer Diagnose vertreten waren, die der Niedrigrisikogruppe zuzuordnen sind.

In der vorliegenden Arbeit entwickelten von den 131 Patienten, die eine perforierende Keratoplastik erhalten hatten, insgesamt 29,8 % eine Immunreaktion. Bei den 41 Patienten, welche mittels lamellärer Keratoplastik operiert wurden, zeigte sich bei 2,4 % eine Immunreaktion. Dabei waren die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen statistisch signifikant. Die Ergebnisse decken sich beim perforierenden Verfahren in etwa mit dem

Ergebnis von Borderie. Die Immunreaktionsrate beim lamellären Verfahren ist in dieser Studie deutlich niedriger. Zu bedenken ist jedoch, dass die Ergebnisse beim lamellären Verfahren von einer relativ kleinen Untersuchungsgruppe ermittelt wurden. Um aussagekräftigere Daten zu erhalten, sollten weitere Untersuchungen erfolgen, dann mit einer größeren Gruppe von Patienten, die mittels lamellären Verfahren operiert werden. In dieser Studie waren die Kriterien für das Auftreten einer Immunreaktion in beiden Operationsverfahren das Vorhandensein einer Immunreaktionslinie, ein vermehrter introkularer Reizzustand, Hornhautendothelpräzipitate, ein Hornhautepithelödem oder eine Augenrötung. Auch eine Befundbesserung auf Erhöhung der Steroidmedikation war ein weiterer Hinweis auf das Vorliegen einer Immunreaktion. Hornhautdekompensationszeichen war die Eintrübung des Transplantates.

Bezüglich der Ergebnisse dieser Arbeit und auch nach Durchsicht der vorliegenden Literatur ist davon auszugehen, dass die lamellären Keratoplastiktechniken mit einem geringeren Risiko für Immunreaktionen und somit Transplantatabstoßungen als die klassische perforierende Keratoplastik einhergehen. Gründe hierfür sind, wie bereits erwähnt, speziell bei der DS(A)EK das Fehlen eines Hornhautfadens, welcher Immunreaktionen am Auge triggern kann. Außerdem die Tatsache, dass beim lamellären Operationsverfahren deutlich weniger antigenbesetztes Material transplantiert wird. Allerdings kann es auch bei den lamellären Keratoplastiken zu Transplantatabstoßungen kommen. Allan und Mitarbeiter berichten von einer Abstoßungsrate von 7,5 % innerhalb der ersten zwei Jahre nach DSEK/DLEK bei 199 Eingriffen (Allan et al. 2007 [1]).

Frage 2

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass mehr Patienten, die an einer Fuchs-Endotheldystrophie litten und mittels perforierender Keratoplastik operiert wurden, Immunreaktionen entwickelten als diejenigen, die eine hintere lamelläre Keratoplastik erhielten. Dabei waren die Unterschiede, welche mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft wurden, allerdings

statistisch nicht signifikant ($\chi^2=2,84$, $p < .092$). Dieses ist aber mit den geringen Fallzahlen der beiden hier verglichenen Gruppen zu erklären. Aufgrund dieser Problematik, wurde das Ergebnis nochmals mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. Das Ergebnis dieses Testes bestätigte die vorherige Berechnung. Auch dieser Test zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p < .094$). Es ist jedoch nach beiden Testverfahren eine statistische Tendenz zu erkennen. Dieses Ergebnis liegt nicht in dem von mir angewendeten Signifikanzniveau von 5 %, aber im 9 %igen ($\chi^2=2,84$, $p < .092$) bzw. ($p < .094$), was eine klare Tendenz aufzeigt.

In einer retrospektiven Analyse von Pineros und Mitarbeitern (1996 [99]) wurden 126 Augen bei Zustand nach perforierender Keratoplastik bei Fuchs-Endotheldystrophie unter anderem bzgl. des Auftretens von Immunreaktionen über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr beobachtet. Dort zeigten sich Transplantatabstoßungen bei 37 Augen (29 %). Dieser Wert liegt über dem hier ermittelten Ergebnis nach perforierender Keratoplastik (18,75 %). In einer Studie von Seitz (2001 [125]) zeigte sich bei 8,2 % aller Patienten mit einer Fuchs-Endotheldystrophie nach einer perforierenden Keratoplastik eine Immunreaktion. Dieser Wert liegt wiederum deutlich unter der Rate der hier vorliegenden Arbeit. Das verdeutlicht nochmals, dass es auch innerhalb einer Indikationsgruppe zu deutlich schwankenden Immunreaktionsraten kommen kann (Immunreaktionsraten von 5 bis 60 % nach Pleyer (1997 [101])). Gründe für die Schwankungsbreite auch innerhalb einer Indikationsgruppe, hier die Fuchs-Endotheldystrophie, könnten in der unterschiedlichen Compliance der Patienten zu finden sein. Auch diagnostische Schwierigkeiten, ob eine Immunreaktion vorliegt oder nicht, dürften nicht außer Acht gelassen werden.

Frage 3

In der Literatur wird eine 5-Jahres-Transplantatüberlebensrate von bis zu 96 % in der Niedrigrisikogruppe angegeben (Reinhard 1999 [113]). Nach Sundmacher (1977 [134]) können die Patienten der Gruppe der Hochrisikopatienten ohne immunsuppressive Therapie eine

immunologisch bedingte Transplantateintrübung in bis zu 75 % der Fälle innerhalb des ersten Jahres nach der Operation haben.

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei insgesamt 40 der 172 Patienten eine Immunreaktion. Dabei entfallen 65 % aller Immunreaktionen auf die Hochrisikogruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Bezüglich der Patienten, die eine Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik entwickelten, findet sich auch hier der größte Anteil in der Hochrisikogruppe. Bei den Patienten, welche mittels lamelläre Keratoplastik versorgt wurden, zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Allerdings können bei der nur sehr geringen Fallzahl von nur einer Immunreaktion innerhalb dieser Gruppe keine verlässlichen Schlussfolgerungen gezogen werden.

Es zeigt sich in dieser Studie also deutlich, dass Patienten, die der Hochrisikogruppe zuzuordnen sind (hier Herpeskeratitis, Keratoplastik à chaud sowie Rekeratoplastik) und mittels perforierender Keratoplastik versorgt wurden, eine größere Wahrscheinlichkeit haben, eine postoperative Immunreaktion zu entwickeln als Patienten der Niedrigrisikogruppe (hier Keratokonus, bullöse Keratopathie, Fuchs-Endotheldystrophie und Stromanarben). Die Einteilung der Herpeskeratitis in die Hochrisikogruppe ist nicht ganz unumstritten. Aber nach Kersten (1997 [63]) wird die KPL an Herpesaugen der Hochrisikogruppe zugeordnet, da es erfahrungsgemäß gegenüber der Niedrigrisikogruppe zur erhöhten Inzidenz von Immunreaktionen im postoperativen Verlauf kommt.

Diese Ergebnisse decken sich auch mit den Resultaten einer älteren Studie aus dem Jahre 1992 (Pleyer et al. 1992 [104]). Dabei wurden zwischen den Jahren 1980 und 1987 insgesamt 740 perforierende Keratoplastiken noch mindestens ein Jahr postoperativ bzgl. des Auftretens von Abstoßungsreaktionen nachuntersucht. Auch hier wurde das Patientengut in zwei Gruppen eingeteilt. Die Niedrigrisikogruppe (Gruppe I) umfasste die Diagnosen Keratokonus, bullöse Keratopathie, Hornhautnarben und Fuchs-Endotheldystrophie und schloss insgesamt 446 Patienten ein. Die Hochrisikogruppe (Gruppe II) beinhaltete folgende Diagnosen: Keratoplastik à chaud, Herpeskeratitis, Rekeratoplastik, Bullöse Keratopathie mit Neovaskularisationen, Hornhautverätzung und Hornhautnarben mit Neovaskularisationen. Sie umfasste insgesamt 294 Patienten.

Nach der Operation erhielten alle Patienten sowohl systemisch als auch lokal Steroide. Von den 740 Patienten entwickelten 281 eine immunologisch bedingte Abstoßungsreaktion. Dies entspricht 37,9 % vom Gesamtkollektiv. Dabei traten 74 % der Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten sechs Monate auf. Innerhalb der Niedrigrisikogruppe traten bei 111 der 446 Patienten Abstoßungsreaktionen auf. Dies entspricht 24,9 % vom Patientenkollektiv der Niedrigrisikogruppe und war signifikant niedriger als in der Hochrisikogruppe. Dort traten nämlich bei 170 der 294 Patienten Abstoßungsreaktionen auf. Dies entspricht 57,8 % vom Patientenkollektiv der Hochrisikogruppe.

Während einer einjährigen Nachbeobachtungszeit nach perforierender Keratoplastik zeigte sich nach Pleyer (1997 [101]) eine klare Hornhaut bei den Ersttransplantaten von 83 %. Bei den Patienten, die schon einmal eine Keratoplastik erhalten hatten und einer Rekeratoplastik (wird der Hochrisikogruppe zugeordnet) unterzogen wurden, lag der Anteil der klaren Hornhäute bei nur noch 75 %. Es wird vermutet, dass mit zunehmender Sensibilisierung auf das Fremdartigen das Risiko für eine Immunreaktion auf dieses Fremdartigen steigt. Des Weiteren haben die Patienten, welche schon öfter eine Hornhauttransplantation erhalten hatten, weitere Risikofaktoren. Dazu zählt nach Pleyer (1997 [101]) das Vorhandensein von Neovaskularisationen auf der Hornhaut, sowie rezidivierende Entzündungen. Diese Faktoren können das Transplantatüberleben negativ beeinflussen.

Schönherr (1996 [124]) untersuchte in einer Studie den postoperativen Verlauf auf Immunreaktionen bei Patienten, die ausschließlich aufgrund eines Keratokonus (wird der Niedrigrisikogruppe zugeordnet) eine perforierende Keratoplastik erhielten. Es zeigte sich, dass 6,9 % der Patienten im Verlauf eine Immunreaktion hatten.

Diese beiden Studien belegen ebenfalls den Unterschied der Auftretenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Zuordnung in die Risikogruppe.

Frage 4

In der vorliegenden Arbeit zeigen sich auch innerhalb der beiden Risikogruppen diagnosespezifische Unterschiede bzgl. des Risikos zur Entwicklung von Immunreaktionen. Innerhalb der Niedrigrisikogruppe treten Immunreaktionen relativ gesehen am häufigsten bei Patienten mit Stromanarben und bullöser Keratopathie auf. Patienten, die an einem Keratokonus oder an einer Fuchs-Endotheldystrophie leiden, entwickelten seltener Immunreaktionen. Bzgl. der Hochrisikogruppe zeigten sich die meisten Immunreaktionen bei Patienten mit einer Rekeratoplastik, gefolgt von denjenigen mit Keratoplastik à chaud und Herpeskeratitis. Dabei waren die Unterschiede statistisch signifikant.

Im Einzelnen zeigte sich im Gesamtkollektiv bei 28,6 % der Patienten mit Stromanarben und bei 16,7 % der Patienten mit bullöser Keratoplastie das Auftreten einer Immunreaktion. Patienten mit einer Fuchs-Endotheldystrophie (9,1 %) oder einem Keratokonus (8,3 %) entwickelten deutlich seltener eine solche Reaktion am operierten Auge.

Auffällig ist, dass Patienten mit Stromanarben allgemein ein eher niedriges Risiko für Immunreaktionen nach Keratoplastik zugeschrieben wird und hier mit 28,6 % ein Wert erreicht wird, der an die Häufigkeiten in der Hochrisikogruppe heranreicht. Eine mögliche Erklärung für diese Tatsache könnte sein, dass in dieser Studie die Ursache der Hornhautvernarbung nicht immer vollständig bekannt war. Eine vor Jahren abgelaufene asymptomatische Herpeskeratitis könnte ebenfalls Ursache der Vernarbung sein. Bei nicht sicher nachgewiesener Herpeskeratitis sind diese Patienten der Gruppe der Hornhautvernarbung zugeteilt worden. Es ist also durchaus möglich, dass einige Patienten mit einer Hornhautvernarbung aufgrund einer älteren abgelaufenen Herpeskeratitis in der Gruppe der Hornhautvernarbung geführt wurden. Eine weitere Erläuterung könnte auch in der Tatsache liegen, dass in dieser Gruppe zufällig vermehrt zusätzliche Risikofaktoren vorgelegen haben. Möglicherweise war der Anteil von komplexen Verletzungen hoch (ein Iris-Linsentrauma, die Ausbildung von Synechien, ein hoher Anteil an vaskularisierten Narben).

In der Literatur (Seitz 2001 [125]) werden Immunreaktionsraten bei der Fuchs-Endotheldystrophie von 8,2 % angegeben. Das entspricht in etwa dem hier ermittelten Wert. Dieser Sachverhalt wurde bereits in der zweiten Frage abgehandelt.

In der vorliegenden Arbeit kam es bei 8,3 % der Patienten, welche eine perforierende Keratoplastik bei Keratokonus erhalten hatten, zum Auftreten von Immunreaktionen. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen einer Arbeit von Schönherr und Mitarbeiter aus dem Jahre 1996 (Schönherr et al. 1996 [124]). In dieser Studie wurden die Verläufe von 274 durchgeführten perforierenden Keratoplastiken bei Keratokonus erfasst. Dabei zeigte sich im Verlauf bei 19 Augen (6,9 %) eine oder mehrere Episoden von endothelialen Transplantatreaktionen, wobei bei vier Augen das Transplantat irreversibel eintrübte. Dabei war die Wahrscheinlichkeit des Nichteintretens einer endothelialen Transplantatreaktion nach Kaplan-Meier nach einem Jahr 93,9 % ($\pm 1,5$ % Standardfehler) und nach fünf Jahren 89,3 % ($\pm 2,9$ % Standardfehler).

Andere Autoren berichten über höhere Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von Immunreaktionen bei perforierender Keratoplastik bei einem Keratokonus: 18,5 % (Epstein et al. 1987 [34]), 20 % (Kirkness et al. 1990 [68]), 21 % (Sharif und Casey 1991 [127]).

In der vorliegenden Arbeit wurde kein Patient mit Keratokonus mittels lamelläre Keratoplastik versorgt. Dabei zeigen im Allgemeinen die aktuellen Studien, dass Patienten, welche mit einer lamellären Keratoplastik versorgt wurden, weniger Transplantatreaktionen entwickeln als bei der perforierenden OP-Methode.

So zeigte sich in einer Studie bei 10 % der 20 Patienten, welche eine perforierende Keratoplastik bei Keratokonus erhalten hatten, endotheliale Abstoßungsreaktionen. Bei den anderen 20 Patienten, die eine tiefe vordere lamelläre Keratoplastik bei Keratokonus erhielten, kam es nicht zu Abstoßungsreaktionen (Funnell et al. 2006 [37]).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Autoren (Han et al. 2009 [43], Vabres et al. 2006 [140]). Dies lässt sich u.a. damit erklären, dass bei den Patienten, welche eine lamelläre Keratoplastik erhalten hatten, weniger antigenbesetztes Material verwendet wurde und somit die Gefahr einer Transplantatreaktion niedriger ist.

Reinhart (2011 [116]) untersuchte in einer retrospektiven Literaturanalyse die Visusentwicklung von 481 Patientenaugen, die eine tiefe vordere lamelläre Keratoplastik erhalten hatten. In diesen von ihm untersuchten Studien waren auch Patienten mit einem Keratokonus vertreten. Dabei

konnte er feststellen, dass die Rate an Immunreaktionen nach tiefer vorderer lamellärer Keratoplastik bei Keratokonus stark schwankt. In einer Studie an 129 Augen konnte eine Immunreaktion bei 14 % der Patienten beobachtet werden. In einer weiteren Studie wurde nach Reinhart eine Immunreaktion bei 24,1 % der Patienten beobachtet. Dabei ist aber anzumerken, dass in dieser Analyse nur 29 Patienten mit einem Keratokonus untersucht wurden, von denen zwei eine Immunreaktion entwickelten.

In einer weiteren Studie bei Patienten nach einer Herpeskeratitis kam es bei 33,3 % der Patienten mit perforierender und bei 20 % der Patienten mit lamellärer Keratoplastik zu Transplantatreaktionen. Dies entspricht der allgemeinen Ansicht, dass Keratoplastiken an Herpesaugen oft mit Immunreaktionen vergesellschaftet sind (Epstein et al. 1987 [34], Gibbs et al. 1974 [38]). Auch in einer Studie von Kersten und Mitarbeitern (Kersten et al. 1997 [63]) konnte dies bestätigt werden. In dieser Arbeit wurden 112 perforierende Keratoplastiken an Herpesaugen durchgeführt. Bei 76 Keratoplastiken handelte es sich um elektive Eingriffe (Gruppe I) und bei 35 um à chaud-Eingriffe (Gruppe II). Es erfolgte ein Vergleich der Ergebnisse untereinander und zu einer Normalrisikogruppe (Gruppe III). Diese umfassten Patienten mit planbarem Eingriff bei Dystrophien, bullösen Degenerationen und Narben. Nach 6 Jahren lag der Anteil der Transplantate ohne Immunreaktion in Gruppe I bei 54 % in Gruppe II bei 73 % und in der Normalrisikogruppe bei 80 %. Dabei bestand zwischen den beiden Herpesgruppen kein signifikanter Unterschied. Allerdings wiesen diese beiden Gruppen gegenüber der Normalrisikogruppe ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Immunreaktionen auf. Es zeigten sich nach sechs Jahren bzgl. des Transplantatüberlebens zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Dies erklären die Autoren damit, dass durch die von ihnen konsequent durchgeführte Immunprophylaxe und -therapie das Transplantatüberleben positiv beeinflusst wurde. Da allerdings intensive Steroidbehandlungen Herpesrezidive fördern können, sollten diese Patienten systemisch mit Aciclovir abgedeckt werden.

Auch wird in dieser Studie deutlich, dass die Patienten, welche eine Keratoplastik à chaud erhielten, ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Immunreaktionen im Vergleich zur Normalrisikogruppe hatten. Allerdings lag der Anteil der Immunreaktionen mit 27 % noch deutlich unter dem, was in einer weiteren Studie ermittelt wurde. In dieser Arbeit zeigten sich im Verlauf von drei Jahren bei 63 % der à chaud operierten Herpesaugen und bei 71 % der à chaud operierten Augen mit bakterieller Keratitis Immunreaktionen (Stübiger et al. 1995 [131]).

In unserer Arbeit zeigten sich bei 28,1 % der Patienten mit einer Keratoplastik à chaud Immunreaktionen. Dies entspricht der allgemeinen Ansicht, dass die Keratoplastik à chaud mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Immunreaktionen einhergeht. Allerdings kam es in keiner der lamellären Keratoplastiken à chaud zur Ausbildung einer Immunreaktion. Da die Fallzahl hier gering ist, müssten diesbezüglich noch weitere Studien mit größerer Patientenzahl durchgeführt werden, um verlässliche Immunreaktionsraten ermitteln zu können.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich bei 48,3 % aller Rekeratoplastiken Immunreaktionen. Dabei waren alle Rekeratoplastiken perforierende Eingriffe. Lamelläre Techniken wurden hier nicht angewendet. Dies bestätigt, dass Rekeratoplastiken mit einem erhöhten Risiko für Transplantatreaktionen einhergehen. Dies konnten auch Yalniz-Akkaya und Mitarbeiter in einer 2009 veröffentlichten Studie zeigen (Yalniz-Akkaya et al. 2009 [148]). Dabei beobachteten sie bei 32 % der Rekeratoplastiken und bei 14,7 % der Patienten mit einmaliger Keratoplastik Immunreaktionen. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren statistisch signifikant.

In einer weiteren Studie verglichen Böhringer und Reinhard (2008 [15]) die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Immunreaktionen zwischen Ersteingriffen und ersten Rekeratoplastiken bei Keratokonus, Fuchs-Endotheldystrophie, bullöser Keratopathie und herpetischen Hornhautnarben. Die Prävalenz von Abstoßungsreaktionen nach fünf Jahren war im Vergleich zum Ersteingriff beim Keratokonus nicht erhöht. Bei Fuchs-Endotheldystrophie und herpetischen Hornhautnarben betrug die Zunahme je 11 % und bei der bullösen Keratopathie sogar 24 %.

Frage 5

Es ist allgemein anerkannt, dass Patienten, die an einer rheumatoiden Erkrankung leiden, ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von Immunreaktionen nach Keratoplastik haben (Sundmacher und Reinhardt 1994 [135]). Viele Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, wie zum Beispiel das Sjögren Syndrom oder die rheumatoide Arthritis, sind mit einer Keratoconjunctivitis

sicca vergesellschaftet (Kanski 2008 [62]). Dabei stellt die Keratoconjunctivitis sicca bei 15 bis 25 % der Patienten die häufigste okuläre Manifestation der rheumatoiden Arthritis dar (Jabs 1993 [59]). Das Vorhandensein einer Keratoconjunctivitis sicca stellt einen erheblichen Risikofaktor für das Auftreten einer Immunreaktion nach Hornhauttransplantation dar (Pleyer 1998 [103]).

Dies zeigt sich auch in unserer Studie. Dabei entwickelten 47,4 % aller Patienten, die an einer rheumatischen Erkrankung leiden, eine Immunreaktion. Patienten ohne Rheuma zeigten statistisch signifikant seltener Immunreaktionen (20,3 %).

Bei den Rheumaerkrankten gehörten allerdings 15 Patienten (78,9 %) der Hochrisikogruppe und nur vier Patienten (21,1 %) der Niedrigrisikogruppe an. Dadurch treffen mehrere Risikofaktoren zusammen. Das macht die Auswertung schwierig, da ein alleiniger Zusammenhang mit einer rheumatischen Erkrankung nicht herstellbar ist. Bei den Nichtrheumatikern zählen 97 Patienten (63,4 %) zu der Niedrigrisikogruppe und 56 (36,6 %) Patienten zu der Hochrisikogruppe. Auffällig dabei ist, dass von den Patienten, welche an Rheuma litten und eine lamelläre Keratoplastik erhielten, keiner eine immunologische Transplantatreaktion entwickelte, bei allerdings geringer Fallzahl.

Es existieren aber auch Studien, in denen behauptet wird, dass das Vorliegen einer rheumatoiden Erkrankung keinen Einfluss auf das spätere Transplantatüberleben hat.

So beobachteten Lomholt und Ehlers bei 95 Patienten, die eine perforierende Keratoplastik bekommen hatten, keine verminderten Transplantatüberlebensraten bei Patienten, die zusätzlich an einer rheumatoiden Arthritis litten (Lomholt und Ehlers 1997 [77]). Aussagen über die Auftretenswahrscheinlichkeit von Immunreaktionen machen die Autoren jedoch nicht.

In einer Arbeit von Pleyer und Mitarbeitern wurden 21 perforierende Keratoplastiken an 15 Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis untersucht. Wegen einer Hornhauteinschmelzung mit Hornhautperforation oder einer Descemetocèle erhielten diese Patienten eine perforierende Keratoplastik (Pleyer et al. 2002 [102]). Die Patienten wurden hierbei in zwei Gruppen unterteilt. Postoperativ erhielten die Patienten der Gruppe A eine systemische immunsuppressive Therapie und die Patienten der Gruppe B systemisch Immunsuppressiva und zusätzlich lokal Cyclosporin A (2 %).

In den ersten drei postoperativen Monaten zeigte sich nur eine Transplantatreaktion. Dabei war der Patient der Gruppe B zuzuordnen. In einer noch später durchgeführten Verlaufskontrolle zeigte sich wieder nur eine Transplantatreaktion, allerdings bei einem anderen Patienten, der der Gruppe A zugeordnet werden konnte. Es ist anzumerken, dass die Nachbeobachtungszeit von nur drei Monaten relativ kurz ist.

Frage 6

Es gibt Hinweise, dass große Transplantate mit einem erhöhten Risiko für Immunreaktionen einhergehen (Maguire et al. 1994 [80], Pleyer et al. 1998 [103] und 1997 [101], Sharif und Casey 1991 [127]). Sie fanden heraus, dass neben Fadenlockerungen auch Transplantatgrößen über 8,5 mm bei perforierender Keratoplastik bei Keratokonus einen signifikanten Risikofaktor für Transplantatreaktionen darstellen. Eine mögliche Ursache für vermehrte Transplantatabstoßungen nach Verwendung großer Transplantate könnte sein, dass bei großen Transplantaten vermehrt sich in der Hornhautperipherie befindende HLA-Klasse II tragende Langerhanszellen übertragen werden (Nieder Korn 1990 [95]). Ein weiterer Faktor ist die bei einem großen Transplantat verringerte Distanz zur limbalen Gefäßanbindung. Dadurch könnten eventuell vorhandene periphere Neovaskularisationen auf der alten Empfängerhornhaut, schneller auf das Transplantat übergreifen und somit die Ausbildung einer Immunreaktion positiv beeinflussen.

Allerdings stellten 1996 Schönherr und Mitarbeiter (124) fest, dass bei perforierender Keratoplastik bei Keratokonus der Exzisionsdurchmesser der Wirtshornhaut, der maximal 8,2 mm betrug, keinen Risikofaktor für Transplantatreaktionen darstellt. Auch eine weitere Studie zeigte keinen Einfluss der Transplantatgröße auf das Auftreten von Transplantatreaktionen (Jonas et al. 2002 [60]).

Auch in unserer Untersuchung hatte die Trepangröße keinen Einfluss auf die Entstehung von Immunreaktionen. Es zeigte sich bei den von mir untersuchten Patienten mit einem Trepan kleiner/gleich 8 mm eine Immunreaktionsrate von 29,6 %. Bei den Patienten mit einem größeren Trepan (>8mm) zeigten sich bei 22,2 % Immunreaktionen. Dabei konnte statistisch kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Ein möglicher Grund für dieses Ergebnis könnte in

der deutlich höheren Anzahl an kleineren Hornhauttransplantaten liegen. In den von mir untersuchten perforierenden Keratoplastiken erhielten 78,4 % (98 Patienten) einen Trepan von kleiner/gleich 8 mm. Bei nur 27 Patienten (21,6 %) kam ein Trepan größer 8 mm zum Einsatz. Die Wahrscheinlichkeit in der größeren Gruppe einen Patienten mit einer Immunreaktion zu haben, ist höher als in der deutlich kleineren Patientengruppe mit nur 27 untersuchten Keratoplastiken.

Frage 7

Nach Pleyer (1990 [105]) treten immunologisch bedingte Abstoßungsreaktionen nach der Durchführung einer Keratoplastik in über 90 % der Fälle innerhalb eines Jahres auf. Besonders bei der fokal endothelialen Immunreaktion sind diese Reaktionen besonders früh, oft innerhalb der ersten sechs Monate postoperativ zu beobachten (Pleyer 1997 [101]). Auch Naacke und Mitarbeiter (2001 [93]) konnten dies in einer prospektiven Studie an 440 Patienten, die eine perforierende Keratoplastik erhalten hatten, nachweisen. Nach 10,5 Monaten postoperativ trat durchschnittlich die erste Immunreaktion auf. Wobei 45 % im ersten halben Jahr nach dem Eingriff und weitere 21 % im zweiten Halbjahr zu beobachten waren. Im zweiten Jahr nach der perforierenden Keratoplastik traten 27 % und nach dem zweiten Jahr nur noch 7 % der Immunreaktionen auf.

In einer von Schönherr (1996 [124]) durchgeführten Studie zeigte sich ebenfalls ein vermehrtes Auftreten von Immunreaktionen im ersten Jahr nach der Operation. In dieser Arbeit wurde der postoperative Verlauf bei 274 Keratoplastikpatienten im Hinblick auf das Auftreten von Immunreaktionen untersucht. Sämtliche in dieser Analyse vertretenen Patienten hatten als Operationsdiagnose einen Keratokonus. Es zeigte sich, dass 58 % der Immunreaktionen innerhalb der ersten sechs Monate am transplantierten Auge auftraten. Bei einem Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr stieg diese Rate auf 79 %. Im weiteren Verlauf entwickelten dann nur noch vier weitere Patienten eine immunologisch bedingte Transplantatreaktion.

Auch in der hier vorliegenden Arbeit konnte ein vermehrtes Auftreten von Immunreaktionen im ersten Jahr nach dem Eingriff beobachtet werden. Bei den 40 Patienten, die im Verlauf eine Immunreaktion entwickelten, traten 26 (65 %) im ersten postoperativen Jahr auf. Dieses Ergebnis ist fast mit dem von Naacke identisch und dem von Schönherr ähnlich. In der Studie von Schönherr zeigte sich jedoch nur noch bei vier Patienten (1,5 %) eine Immunreaktion, die nach dem ersten Jahr auftrat. In den von mir analysierten Daten lag die Rate der Immunreaktionen nach Vollendung des ersten postoperativen Jahres deutlich höher. Zehn Patienten (25 %) zeigten im zweiten postoperativen Jahr und vier weitere Fälle zu einem noch späteren Zeitpunkt eine Immunreaktion am transplantierten Auge. Dieser Unterschied ist dadurch zu erklären, dass in der Arbeit von Schönherr nur Patienten mit einem Keratokonus aufgenommen wurden. Die Diagnose des Keratokonus ist nach der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Immunreaktion der Niedrigrisikogruppe zuzuordnen (Pleyer et al. 1992 [104]). Innerhalb der von mir analysierten Patientengruppe ist ein Großteil der Patienten (41,3 %) der Hochrisikogruppe zuzuordnen. Damit steigt natürlich auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Immunreaktion zu einem späteren Zeitpunkt.

Frage 8

Ziel einer Keratoplastik sollte es sein, den Visus des Patienten, welcher durch eine bestimmte Augenerkrankung herabgesetzt ist, zu verbessern. Dabei konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass es sowohl bei den Patienten mit als auch ohne Immunreaktion im postoperativen Verlauf zu einer statistisch signifikanten Visusverbesserung kam. Allerdings zeigten sich bzgl. der Visusverbesserung zwischen diesen beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Tendenziell kann man aber erkennen, dass das Auftreten einer postoperativen Immunreaktion die Visusverbesserung negativ beeinflusst. In der vorliegenden Arbeit kam es bei den Patienten ohne postoperative Immunreaktion zu einem Anstieg des Visus um durchschnittlich 0,13. Bei den Patienten mit Immunreaktion im Verlauf stieg der Visus nur um durchschnittlich 0,06 an. Es wird hiermit nochmals darauf hingewiesen, dass auch Patienten mit anderen Erkrankungen, zum Beispiel einem Glaukom, in dieser Studie mitgeführt wurden.

Visuslimitierender Faktor war also nicht ausschließlich die geschädigte Hornhaut, sondern zum Beispiel auch eine glaukombedingte Optikusatrophie.

Im Rahmen der Immunreaktion kommt es, wie bereits beschrieben, zu histopathologischen Veränderungen in der Hornhaut. Diese können wiederum den Visus verschlechtern.

In einer Arbeit von Nguyen und Mitarbeitern (2001 [94]) konnte gezeigt werden, dass es mit dem Auftreten einer Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik zu einem signifikanten Visusabfall kam. Allerdings konnte nach erfolgreicher Behandlung der Immunreaktion wieder eine deutliche langfristig bestehende Visusverbesserung erreicht werden. Somit ist hier noch einmal auf den besonders hohen Stellenwert der Prophylaxe und der Früherkennung von Immunreaktionen mit sofortiger Einleitung einer immunsuppressiven Therapie hinzuweisen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Naacke und Mitarbeiter (2001 [93]). In einer prospektiven Studie untersuchten sie den Visusverlauf bei 440 Patienten, die eine perforierende Keratoplastik erhalten hatten. Es waren in dieser Analyse Patienten mit einer Fuchs-Endotheldystrophie, einem Keratokonus, einer bullösen Keratopathie und Patienten nach einem Hornhauttrauma vertreten. Vor dem Auftreten der Immunreaktion lag der durchschnittlich ermittelte Visus bei 0,17. Während der Immunreaktion fiel der Visus auf 0,06 ab. Nach erfolgreicher Behandlung der Immunreaktion konnte eine deutliche Visusverbesserung auf 0,38 beobachtet werden.

Mashor und Mitarbeiter (2010 [83]) untersuchten den Visusverlauf in einer Studie nach hinterer lamellärer Keratoplastik. Sie untersuchten in diesem Rahmen 60 Augen von 55 Patienten, die aufgrund einer Fuchs-Endotheldystrophie, einer bullösen Keratopathie oder einer Hornhautendothelvernarbung operiert worden sind. Präoperativ lag der erhobene Visus im Mittel bei 0,1. Der durchschnittliche Visus aller Patienten ein Jahr nach dem Eingriff lag bei 0,35. Drei Jahre nach der Operation stieg er dann im weiteren Verlauf bis auf 0,43 an. Vier Jahre nach dem Eingriff lag er dann bei 0,35. Anzumerken ist, dass in dieser Studie zum Beispiel Patienten mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund einer Makuladegeneration oder einer Optikusatrophie nicht

berücksichtigt wurden. Dieses erklärt auch, dem im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, deutlicheren postoperativen Visusanstieg. Ein Auge, das eine Visusbeeinträchtigung nur aufgrund einer Hornhautveränderung hat, profitiert natürlich mehr von einer Keratoplastik als ein Auge mit multiplen visusbeeinträchtigenden Faktoren.

Auf der anderen Seite muss man aber auch bedenken, dass Immunsuppressiva wie etwa Steroide, eine Katarakt hervorrufen können, welche wiederum zur Visusverschlechterung führen kann (Barraquer und Ruttlan 1991 [9], Martin et al. 1994 [82]). Auch können verabreichte Steroide zu weiteren Komplikationen führen, die eine Visusminderung mit sich bringen, z.B. verzögerte Wundheilung, Reaktivierung einer Herpeskeratitis, die Ausbildung eines Sekundärglaukoms und eine erhöhte Infektionsgefahr (Pleyer et al. 1998 [103]).

Bzgl. dieser Arbeit sollte auch bedacht werden, dass die meisten Patienten, die eine Immunreaktion entwickelten, der Hochrisikogruppe mit relativ geringem präoperativem Visus zuzuordnen sind. So kann der geringere Visusanstieg in dieser Gruppe auch darauf zurückzuführen sein, dass diese Hochrisikopatienten unter Auslassung möglicher Einflüsse durch Immunreaktionen von einer Keratoplastik nicht so stark profitieren wie die Patienten der Niedrigrisikogruppe.

Es existieren aber auch Studien, die davon ausgehen, dass abgelaufene Immunreaktionen keinen Einfluss auf den Visus hätten. So konnten Vail und Mitarbeiter (Vail et al. 1996 [141]) zeigen, dass das Auftreten eines diffusen bzw. peripheren Stromaödems der Cornea die Transplantatüberlebensrate vermindert. Allerdings stellten sie fest, dass sich im postoperativen Verlauf die Visusentwicklung nach überstandenem Stromaödem nicht von den Transplantaten ohne Stromaödem unterschied.

Reinhart (2011 [116]) untersuchte in einer retrospektiven Literaturanalyse die Visusentwicklung von 481 Patientenaugen, die eine tiefe vordere lamelläre Keratoplastik erhalten hatten. Diese verglich er mit den Daten von 501 Augen, an denen eine perforierende Hornhautverpflanzung durchgeführt wurde. Im Einzelnen zeigte sich in 11 Studien kein Unterschied in der Visusentwicklung. In einer größeren Analyse war der postoperative Visus nach der tiefen vorderen lamellären Keratoplastik besser als nach dem perforierenden Eingriff ausgefallen. In vier kleineren Untersuchungen war der Visus nach perforierender Hornhautverpflanzung dem

lamellären Verfahren überlegen. Dabei stellte der Autor in der Summe aller Studien fest, dass es zwischen den beiden unterschiedlichen Operationsverfahren hinsichtlich der postoperativen Visusentwicklung keinen statistisch signifikanten Unterschied gab. Es bleibt anzumerken, dass es sowohl in der Gruppe der lamellären als auch der perforierenden Keratoplastik zu Immunreaktionen im postoperativen Verlauf kam. Eine Unterscheidung der Visusentwicklung in Abhängigkeit vom Auftreten einer Immunreaktion wurde hier nicht berücksichtigt.

Frage 9

Die immunologische Abstoßungsreaktion ist nach Reis (2007 [117]) der wichtigste Grund für ein Transplantatversagen nach einer Hornhauttransplantation. In der Gruppe der Hochrisikokeratoplastiken kommt es nach ihm in über 50 % der Fälle zur immunologisch bedingten Transplantateintrübung, wenn keine systemische immunsuppressive Therapie eingeleitet wird. Als Grund dafür sieht der Autor die Tatsache, dass topisch verabreichte Steroide das sekundär lymphatische Gewebe nicht erreichen und die klonale Expansion der aktivierten T-Zellen somit nicht ausreichend unterdrückt wird. Nur durch die Gabe systemischer Immunsuppressiva wird nach Reis eine Immunantwort effektiv unterbunden. Allerdings gibt es zu bedenken, dass man sorgfältig die Vor- und Nachteile einer solchen systemischen Therapie abwägen müsse. Nachteile einer systemischen immunsuppressiven Therapie sind eine erhöhte Anfälligkeit auf Infektionen, Wundheilungsstörungen und im Falle des Cyclosporin A's auch Nephrotoxizität, die Ausbildung einer arteriellen Hypertonie und die Schädigung der Leber.

In einer Arbeit von Malinowski (2007 [78]) wurde die Häufigkeit von Immunreaktionen unter zusätzlicher systemischer Cyclosporin A-Gabe untersucht. Dazu beobachtete er den postoperativen Verlauf von 27 Hochrisikokeratoplastiken, die alle vom Tage der Operation über einen Zeitraum von sechs Monaten, zusätzlich zur lokalen Basiskortekoidtherapie, systemisch Cyclosporin A verabreicht bekamen. Nach Ablauf des halben Jahres, wurde das Cyclosporin A langsam ausgeschlichen. In einer Nachbeobachtungszeit von drei Jahren entwickelten 27 % der

Patienten eine Immunreaktion. In vier Fällen (14,8 %) kam es trotz lokaler und systemischer immunsuppressiver Therapie zur Transplantatdekomensation.

In der vorliegenden Arbeit kam es bei den Patienten mit einer im Verlauf aufgetretenen Immunreaktion, die keine systemische immunsuppressive Therapie erhielten, in 85,7 % der Fälle zu einem Transplantatversagen. Bei den Patienten mit einer systemischen Immunsuppressionstherapie kam es hingegen nur in 51,5 % der Fälle zu einer Dekomensation des Transplantates. Dabei zeigten sich statistisch keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Entwickeln einer Dekomensation unter der Gabe von systemischen Immunsuppressiva. Wir gehen davon aus, dass die Fallzahl der Patienten die keine Immunsuppression (sieben Patienten) erhalten haben, einfach zu gering ist und es deshalb nicht zu einem statistisch signifikanten Unterschied kommt. Ein weiteres Problem, das die statistische Auswertung erschwert, ist der Umstand, dass die Vergleichsgruppe fast fünfmal so groß ist (33 Patienten mit systemischer Immunsuppression). Diese beiden Faktoren führen dazu, dass der Unterschied der beiden untersuchten Gruppen, statistisch nicht signifikant ist.

Diese Ergebnisse decken sich in etwa mit den Untersuchungen anderer Arbeiten, wo Erfolgsraten bzgl. der Behandlung der Immunreaktionen von zirka 50 % angegeben werden (Alldredge und Krachmer 1981 [2], Gibbs et al. 1974 [38], Khodadoust 1973 [65], Williams et al. 1989 [146]).

Eine Arbeit von Kaszynski (2004 [62]) untermauert nochmals dieses Ergebnis. In einer retrospektiven Analyse wurde der Verlauf nach perforierender Keratoplastik untersucht. 25 Patienten, die der Hochrisikogruppe zugeordnet wurden, erhielten zusätzlich eine systemische Cyclosporin A-Therapie. Trotzdem kam es in 43,5 % der Fälle zu einer Dekomensation der transplantierten Hornhaut.

In einer Arbeit von Naacke und Mitarbeitern (2001 [93]) kam es nach perforierender Keratoplastik im postoperativen Verlauf bei 79 von 410 Patienten zur Entwicklung von Abstoßungsreaktionen. Nach Einleitung einer immunsuppressiven Therapie mit systemischen Steroiden konnten bei 51 % der Patienten die Abstoßungsreaktionen erfolgreich behandelt

werden. Dabei stellten die Autoren fest, dass besonders Patienten mit der Diagnose einer bullösen Keratopathie irreversible Immunreaktionen entwickelten. Bei Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie oder Keratokonus war die Abstoßungsreaktion durch die immunsuppressive Therapie oft umkehrbar. Auch beobachteten sie, dass die Dicke des Transplantates während der Immunreaktion Hinweise geben kann, ob die Immunreaktion eher reversibel oder irreversibel verlaufen wird. So neigten dickere Transplantate ($774 \pm 129 \mu\text{m}$), gemessen während der ablaufenden Immunreaktion, eher zu irreversiblen Immunreaktionen als dünnere Transplantate ($681 \pm 118 \mu\text{m}$). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Autoren (McDonnell et al. 1993 [84]).

Über ein sogar noch besseres Ergebnis nach systemischer Steroidtherapie berichten andere Autoren. So berichteten Graupner et al. (2000 [41]) in der Veröffentlichung erster Zwischenergebnisse der „Erlanger Nicht-Hochrisiko-Keratoplastik-Studie“ über das Auftreten von bis dato 11 Transplantatreaktionen bei 207 Patienten nach perforierender Keratoplastik. Dabei konnten bei 10 Patienten die Transparenz des Transplantates durch topische und systemische Steroidgabe wiederhergestellt werden. Anzumerken ist, dass in dieser Studie keine Hochrisiko-Patienten eingeschlossen wurden.

Auch Jonas und Mitarbeiter (2002 [60]) konnten zeigen, dass eine frühzeitig eingeleitete systemische Steroidtherapie bei Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik in 95,6 % der Fälle zum Aufklaren des Transplantates führte.

Frage 10

In der Fachliteratur wird immer wieder beschrieben, dass das Nahtmaterial als Stimulus für die Ausbildung von Neovaskularisationen wirken kann und somit nachfolgende Immunreaktionen begünstigen könnte. Jonas und Mitarbeiter konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Fadenlockerungen und der Entwicklung von Transplantatreaktionen nachweisen (Jonas et al. 2002 [60]). Begünstigende Faktoren für Nahtlockerungen sind z.B. Traumen, entzündliche Augenerkrankungen oder floride Herpeskeratitiden. In einer Studie von Schönherr (1996 [124]) kam es bei 24 % der

Keratoplastikpatienten im weiteren Verlauf zu einer Fadenlockerung, die nach dem perforierenden Verfahren operiert wurden. Vor allem das Auftreten eines Fadenrisses triggert nach Böhringer (2010 [15]) eine solche nachfolgende Immunreaktion am Auge. Aber auch eine Nahtintoleranz oder Infektionen zählen nach Arentsen (1983 [6]) und Nölle (2000 [96]) zu diesen Risikofaktoren.

Die Qualität der Nahttechnik spielt eine entscheidene Rolle, ob es postoperativ zu Fadenlockerungen und/oder Wundkomplikationen kommt. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass es zu vermehrten Neovaskularisationen der Hornhaut kam, wenn die Nahtknoten regulär im Stroma der Empfängerhornhaut eingebettet waren (Dana et al. 1995 [31]). Als Standard bei einer perforierenden Keratoplastik gilt heute immer noch die Kreuzstichnaht nach Hoffmann (1981 [53]). Alternativ dazu wird in eher seltenen Fällen die Hornhaut mittels Einzelknopfnähten fixiert. Allerdings konnten Inoue und Mitarbeiter (2001 [58]) in einer retrospektiven Studie keinen Zusammenhang zwischen der Nahttechnik und dem Auftreten von Transplantatreaktionen nach perforierender Keratoplastik an 271 Augen sehen.

In einer retrospektiven Studie von Böhringer und Mitarbeitern (2010 [15]) konnte aber auch gezeigt werden, dass das Auftreten von schweren Komplikationen aufgrund einer Fadenkompliation nach perforierender Keratoplastik mit 0,9 % sehr selten ist. Er unterteilte die von ihm untersuchte Kohorte, welche sich aus 2950 Augen nach perforierender Keratoplastik zusammensetzte, in zwei Gruppen. Eine Gruppe hatte keinerlei Fadenkompliationen im postoperativen Verlauf, die andere Gruppe schon. Es zeigte sich, dass sich das Auftreten von Immunreaktionen nicht signifikant unterscheidet. Die Gruppe mit Fadenkompliationen entwickelte in 30 % der Fälle eine Abstoßungsreaktion. In der Gruppe ohne Kompliationen kam es in 22 % zu einer solchen Transplantatreaktion am Auge. In unserer Arbeit konnte dieses bestätigt werden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Transplantatreaktionen in Abhängigkeit davon, ob die Fäden postoperativ entfernt wurden oder länger im Auge belassen wurden.

Durch das Fehlen eines Hornhautfadens beim hinteren lamellären Operationsverfahren entfällt das Risiko für die Entstehung von fadenbedingten Komplikationen. Beim vorderen lamellären Verfahren wird die Hornhaut mittels Fäden fixiert und es können dementsprechend auch Fadenkompliationen, wie bei einer perforierenden Keratoplastik, auftreten.

7. Zusammenfassung

Hintergrund: Häufig wird das gegenüber der perforierenden Keratoplastik als reduziert angenommene Risiko für das Auftreten von Immunreaktionen als Vorteil der lamellären Keratoplastik-Techniken angesehen. Aufgrund der noch relativ geringen Verbreitung der lamellierenden Keratoplastiken, insbesondere in aktuellen verfeinerten Techniken (DSAEK), liegen hierzu bisher allerdings nur wenige Daten vor. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Inzidenz von Immunreaktionen von anterioren und posterioren lamellierenden Keratoplastiken der Augenklinik Charité Campus Virchow-Klinikum zu erfassen und mit der Inzidenz von Immunreaktionen nach perforierenden Keratoplastiken zu vergleichen.

Patienten und Methoden: Einbezogen in die Untersuchung wurden die Daten von insgesamt 172 Keratoplastikpatienten, die von 1999 bis 2000 sowie von 2007 bis 2009 an der Augenklinik der Charité Campus Virchow-Klinikum operiert wurden. Die Auswertung erfolgte mittels SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), Version 12.0. Neben dem Mittelwertvergleich und der rein deskriptiven Auswertung wurde der Chi-Quadrat-Test zur Auswertung eingesetzt.

Ergebnisse: Von den 172 Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, erhielten 41 Patienten eine lamelläre und 131 Patienten eine perforierende Keratoplastik. Dabei zeigte sich im Verlauf bei 2,4 % der Patienten mit lamellärer KPL und bei 29,8 % der Patienten mit perforierenden KPL eine Immunreaktion ($\chi^2=13,07$, $p<.001$). Von den 44 Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie erhielten 28 Patienten eine hintere lamelläre (DSAEK) und 16 Patienten eine perforierende Keratoplastik. Dabei zeigte sich bei 3,6 % der Patienten mit hinterer lamellärer KPL und bei 18,75 % der Patienten mit perforierender KPL eine Immunreaktion ($\chi^2=2,84$, $p<.092$).

Schlussfolgerung: Immunreaktionen treten erheblich seltener nach lamellierender als nach perforierender KPL auf. Der Gesamtvergleich ist allerdings aufgrund der heterogenen Ausgangssituationen schwierig. Auch bei gleicher Indikation (Fuchs-Endotheldystrophie) weisen die hinteren lamellären KPL (DSAEK) deutlich seltener Immunreaktionen auf.

8. Tabellenverzeichnis

- Tab. 1 Übersichtstabelle aller Patienten nach OP-Verfahren
- Tab. 2 Vergleich l KPL vs. perf. KPL
- Tab. 3 Fuchs-Endotheldystrophie
- Tab. 4 Übersicht Gesamtkollektiv
- Tab. 5 perforierende Keratoplastik
- Tab. 6 lamelläre Keratoplastik
- Tab. 7 einzelne Diagnosen beim Gesamtkollektiv
- Tab. 8 keine rheumatische Erkrankung - Gesamtkollektiv
- Tab. 9 rheumatische Erkrankung - Gesamtkollektiv
- Tab. 10 Größe des Trepan
- Tab. 11 Zeitpunkt der Immunreaktion
- Tab. 12 Visusverlauf bei Immunreaktion
- Tab. 13 Dekompensation in Abhängigkeit einer Immunsuppression
- Tab. 14 Immunreaktion in Abhängigkeit der Fadenentfernung

9. Abbildungsverzeichnis und Quellenangaben

Abb. 1 schematische Darstellung der einfachen anterioren lamellären Keratoplastik

Abb. 2 schematische Darstellung der tiefen anterioren lamellären Keratoplastik

Abb. 3 schematische Darstellung der posterioren Keratoplastik

Abb. 4 schematische Darstellung der posterioren lamellären Keratoplastik

Abb. 5 schematische Darstellung der DS(A)EK

Abb. 6 schematische Darstellung der DMEK

Abb. 7 Visusverlauf nach den einzelnen Diagnosen graphisch dargestellt

Abb. 1 und Abb. 2: http://www.Cornea.org/index.php/research/corneal_transplant/anterior_lamellar_keratoplasty_alk/

Abb. 3 bis 6: Heintelmann S, Maier P, Reinhard T: Perspektiven der hinteren lamellären Keratoplastik. Auf der Suche der perfekten Lamelle. Ophthalmologie 2011;108:825-832.

10. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
DV	Dezimalvisus
hpt.	hauptsächlich
h l KPL	hintere lamelläre Keratoplastik
Immunkrt.	Immunreaktion
l KPL	lamelläre Keratoplastik
OP	Operation
perf. KPL	perforierende Keratoplastik
präop. Visus	Präoperative Visus
PW	Punktwert
tägl.	täglich
v l KPL	vordere lamelläre Keratoplastik
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

11. Literaturverzeichnis

- 1) Allan BD, Terry MA, Price FW Jr et al.: Corneal transplant rejection rate and severity after endothelial keratoplasty. *Cornea* 2007;26:1039-1042.
- 2) Alldredge OC, Krachmer JH: Clinical types of corneal transplant rejection. Their manifestations, frequency, preoperative correlates and treatment. *Arch Ophthalmol* 1981;99:599-604.
- 3) Al-Torbak A, Al-Motowa S, Al-Assiri A et al.: Deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus. *Cornea* 2006;25:408-412.
- 4) Al-Torbak A, Malak M, Teichmann KD, Wagoner MD: Presumed stromal graft rejection after deep anterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 2005 Mar;24(2):241-243.
- 5) Anwar M, Teichmann KD: Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:398-403.
- 6) Arentsen JJ: Corneal transplant allograft reaction: possible predisposing factors. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:361-402.
- 7) Azar DT, Jain S, Samburski R, Strauss L: Microkeratome-assisted posterior keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:353-356.
- 8) Baggesen K, Ehlers N, Lamm LU: HLA-DR/RFLP compatible corneal grafts. *Acta Ophthalmol* 1991;69:229-233.
- 9) Barraquer J, Ruttlan J: *Microchirurgie der Cornea*. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1991.
- 10) Bartels MC, Otten HG, van Gelderen BE, van der Lelij A: Influence of HLA-A, HLA-B and HLA-DR matching on rejection of random corneal grafts using corneal tissue for retrospective DNA HLA typing. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1341-1346.
- 11) Baumgartner I, Mayr WR, Hajek-Rosenmayr A, Grabner G: Differential effect of incompatibilities of the HLA-A and HLA-B locus on the success of corneal transplants. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1988;193:48-51.
- 12) Beekhuis WH, Bartels M, Doxiadis II, van Rij G: Degree of compatibility for HLA-A and -B affects outcome in high-risk corneal transplantation. *Dev Ophthalmol* 2003;36:12-21.
- 13) Bertelmann E, Knapp S, Rieck P, Keipert S, Hartmann C, Pleyer U: Transkornealer-parakornealer Penetrationsweg für lokal applizierte Pharmaka am Auge. *Ophthalmologie* 2003;100:696-701.
- 14) Bertelmann E, Pleyer U: Immunomodulatory therapy in ophthalmology – is there a place for topical applikation? *Ophthalmologica* 2004;218:359-367.

- 15) Böhringer D, Reinhard T: Die Prognose der Rekeratoplastik: Indikationsbezogene Analysen in einer großen monozentrischen Kohorte. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008;225(1):50-56.
- 16) Böhringer D, Sundmacher R, Reinhard T: Fadenkomplikationen nach perforierender Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2010;227(9):735-738.
- 17) Boisjoly HM, Roy R, Bernard PM, Dubé I, Laughrea PA, Bazin R: HLA-A, -B, -DR matching in corneal transplantation. *Ophthalmology* 1986;93:1290-1295.
- 18) Borderie VM, Guilbert E, Touzeau O, Laroche L: Graft rejection und graft failure after anterior lamellar versus penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2011;151:1024-1029.
- 19) Bradley BA, Vail A, Gore SM, Rogers CA, Armitage WJ, Nicholls SM, Easty DL: Penetrating keratoplasty in the United Kingdom. An interim analysis of the corneal transplant follow-up study. *Clin Transpl* 1993;293-315.
- 20) Büch G, Bertelmann E, Pleyer U: Formulation of sirolimus eye drops and corneal permeation studies. *J Ocul Pharmacol Ther (United States)*, Jun 2007;23(3):292-303.
- 21) Burmester G, Pezzutto A: Taschenatlas der Immunologie. Thieme 1998. 1. Auflage:44-45.
- 22) Busin M, Arffa RC, Sebastiani A: Endokeratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty for the surgical treatment of diseased endothelium. *Ophthalmology* 2000;107:2077-2082.
- 23) Chandler JW: Immunologic considerations in corneal transplantation. In: Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, Waltman SR: *The Cornea*. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne 1988.
- 24) Cheng YY, Hendrikse F, Pels E et al.: Preliminary results of femtosecond laser-assisted descemet stripping endothelial keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1351-1356.
- 25) Cheng YY, Pels E, Nuijts RM: Femtosecond-laser-assisted descemet's stripping endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:152-155.
- 26) Coombs RRA, Gell PGH: The classification of allergic reactions underlying disease. In: Gell PGH, Coombs RRA: *Clinical aspects of immunology*. FA Davis, Philadelphia, 317, 1963.
- 27) Coster DJ, Muehlberg SM, Bartlett CM, Esterman A: Report from the Australian Corneal Graft Registry 1999. Snap Printing: Adelaide, 2000;1-137.
- 28) Coster DJ, Williams KA. Immunomodulation for corneal transplantation. In: Pleyer U, Mondino BJ. *Essentials in Ophthalmology. Uveitis and Immunological Disorders*. Springer, Heidelberg/Berlin, 2004;35-50.
- 29) Cursiefen C, Seitz B, Dana MR, Streilein JW: Angiogenese und Lymphangiogenese in der Hornhaut. Pathogenese, klinische Bedeutung und Therapieoptionen. *Ophthalmologe* 2003 Apr;100(4):292-299.

- 30) Cursiefen C, Kruse F: DMEK: posteriore lamelläre Keratoplastiktechnik, *Ophthalmologie* 2010;107:370-376.
- 31) Dana MR, Schaumberg DA, Kowal VO, Goren MB, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ: Corneal neovascularization after penetrating keratoplasty. *Cornea* 1995 Nov;14(6):604-609.
- 32) Dausset J, Nenna A: Presence d'une leuco-agglutinine dans le sérum d'une case d'agranulocytose chronique. *C. R. Soc. Biol.* 1952;146:1539, 1952.
- 33) Ehlers N, Ehlers H, Hjortdal J, Moller-Pedersen T: Grafting of the posterior cornea. Description of the new technique with 12-month clinical results. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:543-546.
- 34) Epstein RJ, Seedor JA, Dreizen NG, Stulting RD, Waring GO III, Wilson LA, Cavanagh HD: Penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis and keratoconus. *Ophthalmology* 1987;94:935-944.
- 35) Fink N, Stark WJ, Maguire MG, Stulting D, Meyer R, Foulks G, Smith RE, Rapoza P: Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation: a summary of results from the collaborative corneal transplantation studies. *Cesk oftalmol* 1994;50:3-12.
- 36) Foster CS, Streilein JW. *Basic immunology*. In: Foster CS, Azar D, Dohlman C, 4th edition. Smolin and Thoft's *the cornea: scientific foundations and clinical practice*. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins 2005;59-102.
- 37) Funnell CL, Ball J, Noble BA: Comparative cohort study of the outcomes of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye (Lond)* 2006 May;20(5):527-532.
- 38) Gibbs DC, Batchelor JR, Werb A, Schlesinger W, Casey TA: The influence of tissue-type compatibility on the fate of full-thickness corneal grafts. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1974;94:101-126.
- 39) Gillette TE, Chandler JW, Greiner JV: Langerhans cells of the ocular surface. *Ophthalmology* 1982;89:700-711.
- 40) Gorovoy MS: Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea* 2006 Sep;25(8):886-889.
- 41) Graupner M, Seitz B, Langenbucher A, Martus P, Bluthner K, Nguyen NX, Wenkel H, Kuchle M: Interim results from the prospective "Erlanger Non-high-risk Penetrating Keratoplasty Study" in 207 patients. *Klin Monbl Augenheilkd* 2000 Sep;217(3):163-170.
- 42) Grunnet N, Kristensen T, Kissmeyer-Nielsen F, Ehlers N: Occurrence of lymphocytotoxic lymphocytes and antibodies after corneal transplantation. *Acta Ophthalmol* 1976;54:167-173.

- 43) Han DC, Mehta JS, Por YM, Htoon HM, Tan DT: Comparison of outcomes of lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2009 Nov;148(5):744-751.
- 44) Herpetic Eye Disease Study Group 1998: Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med*, 339:300-306.
- 45) Hill JC: Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty: long-term results. *Eye* 1995;9:422-428.
- 46) Hill JC: Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty. *Ophthalmology* 1994;101:128-133.
- 47) Hill JC: The use of cyclosporine in high risk keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1989;107:506-510.
- 48) Hill JC, Creemers PC: An adverse matching effect for the HLA-B locus in corneal transplantation. *Transpl Int* 1997;10:145-149.
- 49) Hill JC, Ivey A: Corticosteroids in corneal graft rejection: double versus single pulse therapy. *Cornea* 1994;13:383-388.
- 50) Hill JC, Maske R, Watson PG: The use of a single pulse of intravenous methylprednisolone in the treatment of corneal graft rejection. A preliminary report. *Eye* 1991;5:420-424.
- 51) Hingorani M, Metz D, Lightman SL: Characterisation of the normal conjunctival leukocyte population. *Exp Eye Res* 1997;64:905-912.
- 52) Hirst LW, Stark WJ: Clinical specular microscopy of corneal endothelial rejection. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1387-1391.
- 53) Hoffmann F: Keratoplasty with cross-stich suture. In: *Proceedings of the VIth Congress of European Society of Ophthalmology*. New York: Grune and Stratton 1981;567-571.
- 54) Hoffmann F, Keyserlingk HJ von: Bedeutung der Transplantationsantigene für die Keratoplastik. *Fortschr Ophthalmol* 1988;85:186-189.
- 55) Hoffmann F, Keyserlingk HJ von, Wiederholt M: Die Bedeutung der HLA-Typisierung bei Hornhauttransplantaten mit ungünstiger Prognose unter Cyclosporintherapie. *Fortschr Ophthalmol* 1986;83:542-546.
- 56) Hudde T, Minassian DC, Larkin DFP: Randomised controlled trial of corticosteroid regimens in endothelial corneal allograft rejection. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1348-1352.
- 57) Ignatius R, Hoffmann F: Typisierung beim HLA-Matching: Vorteile für die Keratoplastik. *Ophthalmologie* 2007;3:213-218.
- 58) Inoue K, Amano S, Oshika T, Tsuru T: Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* 2001 Jun;79(3):251-255.

- 59) Jabs DA: Ocular manifestation of rheumatic diseases. In Tasman W, Jaeger E (eds) *Duane's clinical ophthalmologie*, Lippincott, Philadelphia.1993;vol 5,26:1-39.
- 60) Jonas JB, Rank RM, Budde WM: Immunologic graft reactions after allogenic penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2002 Apr;133(4):437-443.
- 61) Kanski JJ: *Klinische Ophthalmologie, Lehrbuch und Atlas*. Urban und Fischer 2008;6:896-907.
- 62) Kaszynski J: *Keratoplastiken an der Augenlinik der Ludwig-Maximilians-Universität München zwischen 1994 und 1998 -Eine retrospektive Analyse-*. 2004.
- 63) Kersten A, Sundmacher R, Reinhard T: Postoperative Komplikationen nach perforierender Keratoplastik in Herpesaugen. *Differentialdiagnose, Therapie und prognostische Bedeutung. Ophthalmologie* 1997;94:889-896.
- 64) Khaireddin R, Wachtlin J, Hopfenmüller W, Hoffmann F: HLA-A, HLA-B and HLA-DR matching reduces the rate of corneal allograft rejection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:1020-1028.
- 65) Khodadoust AA: The allograft rejection: The leading cause of late graft failure of clinical corneal grafts. In: Porter R, Knight J, ed. *Corneal graft failure*. Amsterdam: Elsevier, 1973:151-164.
- 66) Khodadoust AA, Silverstein AM: Transplantation and rejection of individual cell layers of the cornea. *Invest Ophthalmol* 1969;8:180-195.
- 67) Khodadoust AA, Silverstein AM: Studies of the nature of the privilege enjoyed by corneal allografts. *Invest Ophthalmol* 1972;11:137-148.
- 68) Kirkness CM, Ficker LA, Steele ADM, Rice NSC: The success of penetrating keratoplasty for keratokonus. *Eye* 1990;4:673-688.
- 69) Knapp S, Bertelmann E, Hartmann C, Pleyer U, Keipert S: Intraocular availability of topically applied mycophenolate mofetil in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther* 2003;19:181-192.
- 70) Knop N, Knop E: Conjunctival-associated lymphoid tissue in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1270-1279.
- 71) Ko W, Frueh B, Shield C: Experimental posterior lamellar transplantation of the rabbit cornea. *Invest Ophthalmol* 1993;34:1102.
- 72) Koay PY, Lee WH, Figueiredo FC: Opinions on risk factors and management of corneal graft rejection in the United Kingdom. *Cornea* 2005;24:292-296.
- 73) Koenig SB, Covert DJ: Early results of small-incision Descemet's stripping and automated endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2006;Dec 4. [Epub ahead of print].

- 74) Kontopoulos T: Langzeitprognose der homologen korneolimbale Transplantation unter besonderer Berücksichtigung des HLA-Matching und der Immunsuppression. 2006.
- 75) Kornea-Bank der Universitätsaugenklinik Erlangen: 100 Jahre Hornhaut-Transplantation. (<http://www.chirurgie-portal.de/news/hornhaut-transplantation>. 2008)
- 76) Krachmer JH, Alldredge OC: Subepithelial infiltrates: a probable sign of corneal transplant rejection. *Arch Ophthalmol* 1978;96:2234-2237.
- 77) Lomholt JA, Ehlers N: Graft survival and risk factors of penetrating keratoplasty for microbial keratitis. *Acta Ophthalmol Scand* 1997 Aug;75 (4):418-422.
- 78) Malinowski M: Systemisches Mycophenolat Mofetil versus Cyclosporin A nach perforierender Hochrisikokeratoplastik: Ergebnisse nach einer randomisierten, prospektiven klinischen Studie. (<http://www.Docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DocumentServlet?id=2493>. Abstract zur Dissertation 2007.)
- 79) Manche EE, Holland GN, Maloney RK: Deep lamellar keratoplasty using viscoelastic dissection. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1561-1565.
- 80) Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE, Schwartz A: Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative corneal transplantation studies research group. *Ophthalmology* 1994;101:1536-1547.
- 81) Maier P, Reinhard T: Keratoplastik: Lamellieren oder perforieren? *Ophthalmologie* 2009;106:649-663.
- 82) Martin TP, Reed JW, Legault C, Oberfeld SM, Jacoby BG, Yu DD et al.: Cataract formation and cataract extraction after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1994;101:113-119.
- 83) Mashor RS, Kaisermann I, Kumar NL, Sansanayudh W, Rootman DS: Deep lamellar endothelial keratoplasty. Up to 5-year follow up. *Ophthalmology* 2010;117 (4):680-686.
- 84) McDonnell PJ, Enger C, Stark WJ, et al.: Corneal thickness changes after high-risk penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1374-1381.
- 85) McDonnell PJ, Falcon MG: Rotational autokeratoplasty. *Eye* 1989;3:576-580.
- 86) Medawar PB: The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits: A report to the War Wounds Committee of the Medical Research Council. *J Anat* 1944;78:176-199.
- 87) Melles GR, Lander F, Rietveld FJ: A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 1999;83:327-333.
- 88) Melles GR, Remeijer L, Geerards AJ, Beekhuis WH: A quick surgical technique for deep, anterior lamellar keratoplasty using visco-dissection. *Cornea* 2000;19:427-432.

- 89) Melles GR, Wijdh RH, Nieuwendaal CP: A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea* 2004;23:286-288.
- 90) Mühlbauer F: Über die Transplantation der Cornea. Gekrönte Preisschrift. J. Lindauer, München. Abstract in Zeis: Schmidt CC (Hrsg) *Jahrbücher der in- und ausländischen gesamten Medizin*. Otto Wiegand, Leipzig. 1840;267-268.
- 91) Munkhbat B, Hagihara M, Shimazaki J, Kanai N, Morita N, Gansuud B, Kato S, Tsubota K, Tsuji K: The impact of HLA-A matching in corneal transplantation. *Tokai J exp clin Med* 1999;24:63-71.
- 92) Musch DC, Schwartz AE, Fitzgerald-Shelton K, Sugar A, Meyer RF: The effect of allograft rejection after penetrating keratoplasty on central endothelial cell density. *Am J Ophthalmol* 1991;111:739-742.
- 93) Naacke HG, Borderie VM, Bourcier T, Touzou O, Moldovan M, Laro M: Outcome of corneal transplantation rejection. *Cornea* 2001;20:350-353.
- 94) Nguyen NX, Langenbacher A, Cursiefen C, Seitz B, Wenkl H, Küchle M: Entwicklung von Visus und intraokularem Druck bei endothelialer Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2001;218:492-497.
- 95) Niederkorn JY: Immune privilege and immune regulation in the eye. *Adv Immunol* 1990;48:191-227.
- 96) Nölle B, Halene MA, Grutters G, Duncker GI: Schwerwiegende Wund- und Nahtinsuffizienzen nach perforierender Keratoplastik. *Ophthalmologie* 2000 Jan;97(1):12-16.
- 97) Opelz G: Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. *Transplantation* 1994;58:443-446.
- 98) Patel SV, Hodge DO, Bourne WM: Corneal endothelium and postoperative outcomes 15 years after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2005;139:311-319.
- 99) Pineros O, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR: Long-term results after penetrating keratoplasty for Fuchs' endothelial dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1996 Jan;114(1):15-18.
- 100) Pleyer U: Immunmodulation bei perforierender Keratoplastik. Stand und Perspektiven. *Ophthalmologie* 2003;100:1036-1044.
- 101) Pleyer U: Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik. *Immunbiologie, Prävention und Therapie*. *Ophthalmologie* 1997;94:933-950.
- 102) Pleyer U, Bertelmann E, Rieck P, Hartmann C: Outcome of penetrating keratoplasty in rheumatoid arthritis. *Ophthalmologica* 2002;216:249-255.

- 103) Pleyer U, Rieck P, Ritter T, Hartmann C: Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik. *Ophthalmologie* 1998;95:444-459.
- 104) Pleyer U, Steuhl KP, Weidle EG, Lisch W, Thiel HJ: Corneal graft rejection: incidence, manifestation and interaction of clinical subtypes. *Transplant Proc* 1992;24:2034-2037.
- 105) Pleyer U, Weidle EG, Lisch W, Steuhl KP, Möhrle C, Richter U, Zierhut M, Selbmann HK: Klinische Verlaufsformen immunologischer Transplantatreaktionen nach perforierender Keratoplastik. *Fortschr Ophthalmol* 1990;87:14-19.
- 106) Ponchel C, Arne JL, Malecaze F, Fournie P: Corneal allograft rejection after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK): report of three cases. *J Fr Ophtalmol* 2009 Apr;32(4):257-262.
- 107) Poralla T, Meyer zu Büschenfelde KH: Immunsuppressive Therapie. Urban und Fischer 1996;73-97.
- 108) Prakash G, Jhanji V, Titiyal JS: Will Descemet's stripping with automated endothelial keratoplasty (DSAEK) lower the rates of allograft rejection in corneal transplants for endothelial failure? *Med Hypotheses* 2007;69(5):1117-1119.
- 109) Price MO, Price FW: Descemet's stripping with endothelial keratoplasty: comparative outcomes with microkeratome-dissected and manually dissected donor tissue. *Ophthalmology* 2006 Nov;113(11):1936-1942.
- 110) Reinhard T, Böhringer C, Enczmann J, Kogler G, Mayweg S, Sundmacher R: HLA class I and II matching improves prognosis in penetrating normal-risk keratoplasty. *Dev Ophthalmol* 2003;36:42-49.
- 111) Reinhard T, Böhringer D, Enczmann J, Kogler G, Wernet P, Böhringer S, Sundmacher R: HLA class I/II matching and chronic endothelial cell loss in penetrating normal risk keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:13-18.
- 112) Reinhard T, Mayweg S, Reis A, Sundmacher R: Topical FK506 as immunoprophylaxis after allogeneic penetrating normal-risk keratoplasty: a randomized clinical pilot study. *Transpl Int* 2005;18:193-197.
- 113) Reinhard T, Moller M, Sundmacher R: Penetrating keratoplasty in patients with atopic dermatitis with and without systemic cyclosporin A. *Cornea* 1999;18 (6):645-651.
- 114) Reinhard T, Sundmacher R, Godehard E, Heering P: Preventive systemic cyclosporin A after keratoplasty at increased risk for immune reactions as the only elevated risk factor. *Ophthalmologie* 1997;94:496-500.

- 115) Reinhard T, Sundmacher R: Adjunctive intracameral application of corticosteroids in patients with endothelial immune reactions after penetrating keratoplasty: a pilot study. *Transpl Int* 2002;15:81-88.
- 116) Reinhard WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM: Deep anterior lamellar keratoplasty: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2011;118:209-218.
- 117) Reis A, Birnbaum F, Reinhardt T: Systemische Immunsuppressiva nach perforierender Keratoplastik. *Ophthalmologie* 2007;104 (5):373-380.
- 118) Reis A, Reinhardt T, Voiculescu A, Kutkuhn B, Godehardt E: Effect of mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in high-risk keratoplasty patients: a prospective randomized clinical trial. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1268-1271.
- 119) Rinne JR, Stulting RD: Current practice in the prevention and treatment of corneal allograft rejection. *Cornea* 1992;11:326-328.
- 120) Robert E, Cone und Roshan Pais: Anterior chamber associated immune deviation (ACAID): reaction of ocular insult. *Ophthalmologie* 2009;1:33-40.
- 121) Roy R, Boisjoly HM, Wagner E, Langlois A, Bernard PM, Bazin R, Laughrea PA, Dube I: Pretransplant and posttransplant antibodies in human corneal transplantation. *Transplantation* 1992;54:463-467.
- 122) Ruusuvaara P: Histocompatibility and corneal graft endothelium. *Acta Ophthalmol* 1979;57:968-981.
- 123) Schäfer: Immunologie und Immunpathologie. GK2 1996;2. Auflage:18, 24, 63.
- 124) Schönherr U, Martus P, Händel A: Transplantatreaktion nach Keratoplastik wegen Keratokonus. *Ophthalmologie* 1996;93:227-231.
- 125) Seitz B, Langenbacher A, Diamantis A, Cursiefen C, Kuchle M, Naumann GO: Immunological graft reactions after penetrating keratoplasty – A prospective randomized trial comparing corneal excimer laser and motor trephination. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2001;218 (11):710-719.
- 126) Severin M: Immunreaktionen nach Keratoplastik. *Klin Mbl Augenheilk* 1986;188:200-208.
- 127) Sharif KW, Casey TA: Penetrating keratoplasty for keratokonus: Complications and long-term success. *Br J Ophthalmology* 1991;75:142-146.
- 128) Sloper CM, Powell RJ, Dua HS: Tacrolimus (FK506) in the management of high-risk corneal and limbal grafts. *Ophthalmology* 2001;108:1838-1844.

- 129) Soong HK, Mian S, Abbasi O, Juhasz T: Femtosecond laser-assisted posterior lamellar keratoplasty. *Ophthalmologie* 2005;112:44-49.
- 130) Stark WJ, Opelz G, Newsome D, Brown R, Yankee R, Terasaki PI: Sensitization to human lymphocyte antigens by corneal transplantation. *Invest Ophthalmol* 1973;12:639-645.
- 131) Streilein JW: Ocular immune privilege: the eye takes a dim but practical view of immunity and inflammation. *J Leukoc Biol* 2003;74:179-185.
- 132) Stübiger N, Pleyer U, Erb C, Thiel HJ: Keratoplastik à chaud. *Ophthalmologe* 1995 Aug;92(4):427-432.
- 133) Sutphin IE: Indications and contraindications for penetrating keratoplasty. *Corneal Surgery* 1999;3:247-258.
- 134) Sundmacher R: Immunreaktionen nach Keratoplastik. *Klinisches Monatsblatt für Augenheilkunde* 1977;171:705-722.
- 135) Sundmacher R, Reinhard T: Cyclosporin A in high risk perforating keratoplasty. Zierhut M, Pleyer U, Thiel HJ (eds) *Immunology of corneal transplantation*. Aeolus, Amsterdam;1994:233-238.
- 136) Tambasco FP, Cohen EJ, Nguyen LH, Rapuano CJ, Laibson PR: Oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Arch. Ophthalmol.* 1999;117:445-449.
- 137) Tan DTH, Mehta JS: Future directions in lamellar corneal transplantation. *Cornea* 2007;26:21-28.
- 138) Tresler PA, Sanfilippo F: Humoral immunity to heterotopic corneal allografts in the rat. *Transplantation* 1985;39:193-196.
- 139) Trimarchi F, Poppi E, Klersy C: Deep lamellar keratoplasty. *J Fr Ophtalmol* 2002 Sep;25(7):718-21.
- 140) Vabres B, Bosnjakowski M, Bekri L, Weber M, Pechereau A: Deep lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for keratoconus. *J Fr Ophtalmol* 2006 Apr;29(4):361-371.
- 141) Vail A, Gore SM, Bradley BA, Easty DL, Rogers CA, Armitage WJ: Clinical and surgical factors influencing corneal graft survival, visual acuity and astigmatism. *Ophthalmology* 1996;103:41-49.
- 142) Van Rooij J, Rijnveld WJ, Remeijer L, Völcker-Dieben HJ et al: Effect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis: a placebo-controlled multicenter trial. *Ophthalmology* 2003;110:1916-1919.
- 143) Völcker-Dieben HJ: Corneal Transplantation: State of the Art. *Transplant Proc* 1989;21(1):3116-3119.

- 144) Völcker-Dieben HJ, Claas FHJ, Schreuder GMT, Schipper RF, Pels E, Persjin GG, Smits J, D'Amoro J: Beneficial effects of HLA-DR matching on the survival of corneal allografts. *Transplantation* 2000;70:640-648.
- 145) Watson SL, Tuft SJ, Dart JK: Patterns of rejection after deep lamellar keratoplasty. *Ophthalmology* 2006 Apr;113(4):556-560.
- 146) Williams KA, Sawyer MA, White MA, et al.: Report from the Australian corneal registry. *Transplant Proc* 1989;21:3142-3144.
- 147) Wotherspoon AC, Hardman LS, Isaacson PG: Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the human conjunctiva. *J Pathol* 1994;174:33-37.
- 148) Yalniz-Akkaya Z, Burcu Nurozler A, Yildiz E, Onat M, Budak K, Duman S: Repeat penetrating keratoplasty: indications and prognosis. 1995-2005. *Eur J Ophthalmol* 2009 May-Jun;19(3):362-368.
- 149) Zirm E: Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. *Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol* 1906;64:580-593.

12. Danksagung

Ich möchte mich auf diesem Wege bei allen Mitarbeitern der Augenklinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum, die mir bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit geholfen haben, recht herzlich bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Bertelmann für seine Unterstützung und seine guten Ratschläge bedanken.

Des Weiteren danke ich Herrn Kalb für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Ich bedanke mich ganz besonders bei meiner Familie, auf deren Halt und Unterstützung ich jederzeit bauen konnte.

13. Erklärung

„Ich, Christian Seeger, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

**Immunreaktionen lamellierender versus perforierender Keratoplastiken:
Eine retrospektive Analyse**

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Roßdorf, im Mai 2012

Christian Seeger

14. Lebenslauf des Autors

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

15. Publikationen

- 30.09.2011 Posterpräsentation auf der DOG in Berlin
- 02.12.2011 Vortrag auf der BBAG in Berlin mit dem Titel: „Immunreaktionen lamellierender versus perforierender Keratoplastiken: Eine retrospektive Analyse“
- April 2012 Veröffentlichung eines Artikels im „Ophthalmologen“ mit dem Titel: „Immunreaktionen lamellierender versus perforierender Keratoplastiken: Eine retrospektive Analyse“

16. Anhang

Umrechnungstabelle zur Visuserfassung

Visus	Punktwert
Nulla lux	0
Lichtprojektion	1
Handbewegungen	2
Fingerzählen	3
1/50	4
0,05	5
0,08	6
0,1	7
0,16	8
0,2	9
0,25	10
0,32	11
0,4	12
0,5	13
0,63	14
0,8	15
1,0	16