

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Direktor: Prof. Dr. med. G.I.W. Duncker



## **Transplantatenergebnisse nach perforierender Keratoplastik unter Berücksichtigung der Indikationen und Risikofaktoren**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Stefanie Brandt

geboren am 27. Januar 1969

in Stendal

Gutachter:

1. Prof. Dr. Duncker

2. Prof. Dr. Dr. Rieck (Berlin)

21.05.2007

11.02.2008

**urn:nbn:de:gbv:3-000013155**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000013155>]

## 1. Kurzreferat

Diese retrospektive klinische Studie befasst sich mit der Auswertung von Daten eines Zentrums für die perforierende Keratoplastik und angeschlossener Hornhautbank, der Mitteldeutschen Corneabank Halle (MHC). Erfasst wurden Daten von 100 konsekutiven Patienten, die sich im Zeitraum von 1998-1999 einer perforierenden Keratoplastik unterzogen. Von besonderem Interesse war das Zielereignis eines eventuellen Transplantatversagens unter Berücksichtigung der zur Operation führenden Indikation sowie einzelner Risikofaktoren, die Einfluss auf die Transplantatprognose hatten.

Ausgewertet wurden die Indikationen, die zur perforierenden Keratoplastik führten. Hierbei wurden unter dem Aspekt, dass unterschiedliche Indikationen sich auf die Transplantatprognose auswirken könnten, eine Unterteilung in 4 Gruppen mit aufsteigendem Risiko vorgenommen. Dabei waren in Gruppe 1 Patienten mit erwartet niedrigem Risiko und in Gruppe 4 die Patienten, die wahrscheinlich die ungünstigsten Voraussetzungen für das Gelingen einer solchen Operation hatten. Bezüglich des Transplantatversagens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Prognosegruppe 1 und 4. In Gruppe 2 und 3 waren zwar keine irreversiblen Eintrübungen des Transplantates zu verzeichnen, aber diese waren mit jeweils  $n=7$  (Gruppe 2) und  $n=14$  (Gruppe 3) gegenüber den anderen zwei Gruppen (Gruppe 1  $n=43$ , Gruppe 4  $n=36$ ) unterrepräsentiert. Die 1-Jahresüberlebensrate betrug in Gruppe 1 89% und in Gruppe 4 69%.

In die Analyse gingen außerdem Daten über Transplantatgröße, prä- und postoperative Vaskularisation, präoperative Synechien, HLA-Typisierung und postoperative Komplikationen (insbesondere Druckdekompensationen und Nahtprobleme) ein. Die Transplantatgröße hatte keinen Einfluss auf die Transplantatprognose. Einen risikoverstärkenden Einfluss zeigte die präoperativ vorhandene Vaskularisation. Postoperativ waren fast doppelt soviel Patienten von dieser betroffen. Diesbezüglich zeigten sich aber keine Auswirkungen auf das Operationsergebnis. Als weitere Risikofaktoren konnten präoperativ vorhandene Synechien sowie Nahtprobleme nach der Operation identifiziert werden. Von den 14 Patienten, die eine HLA-gematchte Hornhaut erhielten, erlitt einer eine irreversible Transplantateintrübung. Triple-procedure-Operationen erzielten im Vergleich mit der einfachen perforierenden Keratoplastik ebenfalls gute Resultate. Eine deutlich schlechtere Transplantatprognose wiesen dagegen die Notfall-Keratoplastiken (Keratoplastik à chaud) auf. Die Häufigkeit des Auftretens an immunologischen Transplantatreaktionen und -versagen lag im Rahmen internationaler Studien. Eine rechtzeitige Indikationsstellung sowie eine engmaschige Nachsorge zur kurzfristigen Erkennung und Therapie von Komplikationen sind essentiell für den Erfolg einer perforierenden Keratoplastik.

Brandt, Stefanie: Transplantatergebnisse nach perforierender Keratoplastik unter Berücksichtigung der Indikationen und Risikofaktoren.  
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2007

## Inhaltsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1.	Hornhauttransplantation	1
1.2.	Immunologische Sonderstellung des Auges	2
1.3.	HLA-Antigene	3
1.4.	Risikofaktoren für ein Transplantatversagen	5
1.5.	Formen der Transplantatreaktion	6
1.6.	Zielstellung	10
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>14</b>
3.1.	Indikationen zur perforierenden Keratoplastik	17
3.2.	Transplantatüberleben	19
3.2.1.	Transplantatüberleben in Prognosegruppe 1	22
3.2.2.	Transplantatüberleben in Prognosegruppe 4	24
3.3.	Einfluss der Transplantatgröße	28
3.4.	Einfluss der Vaskularisation	30
3.5.	Einfluss der HLA-Typisierung	34
3.6.	Einfluss von präoperativen Synechien	36
3.7.	Visusentwicklung	38
3.8.	Postoperative Komplikationen	40
3.8.1.	Druckdekompensationen	41
3.8.2.	Nahtkomplikationen	42
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>45</b>
4.1.	Soziodemographische Merkmale	45
4.1.1.	Geschlechterverhältnis	45
4.1.2.	Alter	45
4.2.	Indikationen zur perforierenden Keratoplastik	46

4.3.	Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Indikation	49
4.4.	Transplantatgröße	54
4.5.	Vaskularisation	56
4.6.	HLA-Typisierung	58
4.7.	Synechien	60
4.8.	Postoperative Komplikationen	61
4.8.1.	Druckdekompensationen	61
4.8.2.	Nahtkomplikationen	62
4.8.3.	Weitere Komplikationen	63
<b>5.</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	<b>64</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>65</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>8.</b>	<b>Thesen</b>	<b>78</b>
	<b>Lebenslauf</b>	
	<b>Erklärung</b>	
	<b>Danksagung</b>	

## **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
AS	Augensalbe
AT	Augentropfen
Beob.	Beobachtung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Cat.	Cataract
ECCE	Extracapsuläre Cataractextraktion
et al.	et alii
Gr.	Gruppe
HH	Hornhaut
HKL	Hinterkammerlinse
HLA	Human Leucocyte Antigen
ICCE	Intracapsuläre Cataractextraktion
Impl.	Implantation
KP	Keratoplastik
Lpf	Lux projectio falsa
Lpr	Lux projectio recta
MCH	Mitteldeutsche Corneabank Halle
Med.	Medikamente
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
Nr.	Nummer
OP	Operation
OR	odds-ratio
Pat.-Nr.	Patienten-Nummer
perf.	perforiert
Phako.	Phakoemulsifikation
pKPL	perforierende Keratoplastik
postop.	postoperativ
präop.	präoperativ
rez.	rezidivierend
Tab.	Tabelle
TPL	Transplantat

u.a.	und andere
Vask.	Vaskularisation
VKL	Vorderkammerlinse
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

## **1. Einleitung**

### **1.1. Hornhauttransplantation**

Die Hornhauttransplantation (Keratoplastik) gehört heute zu den am häufigsten durchgeführten Organtransplantationen. Dabei wird die erkrankte Hornhaut durch allogene Spenderhornhaut ersetzt. In Deutschland werden jährlich ca. 4000-5000 Eingriffe realisiert (Sundmacher und Reinhard 2001). Neuere Veröffentlichungen sprechen sogar von 8000 jährlichen Operationen (Cursiefen et al. 2005).

Dabei können zwei Verfahren unterschieden werden. Bei der lamellären Keratoplastik wird nur die oberste Schicht entfernt und durch ein entsprechend dickes Transplantat ersetzt, während bei der perforierenden Technik die Hornhaut in voller Dicke übertragen wird. Notwendigerweise führt dies zur Eröffnung der Augenvorderkammer und damit zum Kontakt des Kammerwassers mit dem Transplantat.

Wichtige Grundprinzipien für die Hornhautübertragung, die auch bis heute noch ihre Gültigkeit haben, sind schon von Markus 1841 formuliert worden (Castroviejo 1968).

1. Exaktes Ausschneiden des Transplantates und Explantates
2. Ausreichende Transplantatfixierung
3. Schnelle Durchführung des Eingriffes bei minimaler Traumatisierung des Auges

Die erste technisch erfolgreiche perforierende Keratoplastik gelang Eduard Zirm 1905 (Zirm 1906) bei einem Patienten mit einer Hornhautverätzung an beiden Augen.

Vielfältige Fortschritte in der ophthalmologischen Mikrochirurgie, die Forschungen auf dem Gebiet der Transplantationsimmunologie und die Entdeckung von Immunsuppressiva und Immunmodulatoren führten dazu, dass die Keratoplastik heute an vielen Kliniken als Routineeingriff durchgeführt wird. In nahezu 90% gelingt ein klares Einheilen des Transplantates (Reinhard und Sundmacher 2000), da die Hornhaut im Vergleich zu anderen transplantierten Organen auf Grund des bradytrophen, avaskulären Gewebes, der geringen Anzahl antigenpräsentierender Zellen

und des gefäßfreien Transplantatbettes eine immunologische Sonderstellung genießt.

Allerdings ist es bis heute nicht gelungen, den Bedarf an Transplantaten mit verfügbaren Spenderhornhäuten zu decken. In Konsequenz dieser Tatsache kommt den Hornhautbanken eine entscheidende Rolle zu. Mit der Schaffung eines Hornhautpools sind Hornhauttransplantationen heute besser planbar geworden. Außerdem können im Notfall Transplantate schneller zur Verfügung gestellt werden. Da heute vorwiegend die Organkultur verwendet wird, die eine 3-4wöchige Konservierung gestattet, sind mehrfache mikrobiologische und Endothel-Qualitätskontrollen sowie eine postmortale HLA-Typisierung zeitlich möglich.

## **1.2. Immunologische Sonderstellung des Auges**

Da die Hornhaut normalerweise avaskulär ist, eine geringe absolute Zellzahl aufweist und keine Lymphspalten besitzt, ist der Kontakt mit dem Wirtsgewebe relativ eingeschränkt. Wichtig für den Stoffwechsel und das immunologische Verhalten ist eine intakte Epithel- und Endothelfunktion, da die Antigene über das Kammerwasser in die uveale Zirkulation gelangen können. Weiterhin besteht eine Blut-Kammerwasser- und eine Blut-Retina-Schranke mit Selektion für passierende Blutbestandteile. Die Hornhaut wird nicht als fremd erkannt, weil der Kontakt zu immunkompetenten Zellen fehlt. Ein weiterer Faktor besteht darin, dass im transplantierten Hornhautgewebe kaum antigenpräsentierende Langerhanszellen vorhanden sind, wodurch keine direkte Immunantwort erfolgen kann.

Besonders erwähnenswert ist der Begriff „Anterior chamber immune deviation“ (ACAID), der ein Abweichen der „normalen“ Immunreaktion der Vorderkammer von anderen Körperregionen bezeichnet. Dies beruht auf einem aktiven Prozess, in dem nach Einbringen eines Fremdartigens in die Augenvorderkammer ein antigenspezifischer, immunsuppressiver Effekt nachgewiesen werden konnte. Dieser Effekt ist zellmediert und an eine intakte Milz gebunden (Pleyer 1997, Niederkorn 1990, Streilein 1997).



### 1.3. HLA-Antigene

HLA-Antigene (Human Leukozyte Antigen) wurden erstmals 1952 von Dausset und Nenna auf Leukozyten identifiziert. Kodiert werden sie vom Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex = MHC), ein eng umschriebener Chromosomenbereich, der beim Menschen auf dem Chromosom 6 lokalisiert ist (Morton et al. 1984). Klasse-I-Antigene (HLA-A, -B, -C) sind serologisch nachweisbar und auf allen kernhaltigen Zellen sowie auf Thrombozyten zu finden (Nakamuro et al. 1973). Klasse-II-Antigene (HLA-DO, -DP, -DQ, -DR, -DX, -DZ) werden dagegen selektiv auf B-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen exprimiert (Natali 1984). Nach entzündlichem Stimulus können sie auch auf kornealen Endothelzellen nachgewiesen werden (Donnelly et al. 1985, Young et al. 1985).

Die zentrale Bedeutung dieser Antigene liegt in ihrer Fähigkeit, T-Zellen zu aktivieren und damit eine Immunreaktion in Gang zu setzen. Sie dienen als Marker der Eigenschaft „selbst“ in der immunologischen Diskrimination zwischen „selbst“ und „fremd“. T-Lymphozyten spielen eine zentrale Rolle bei der Antigenerkennung und unterliegen der sogenannten MHC-Restriktion (Klein 1982, Thorsby et al. 1982). Das heißt, dass T-Helfer-Lymphozyten (CD4+) die Antigen-Peptidstruktur nur im Zusammenhang mit eigenen MHC-Klasse-II-Antigenen erkennen. Ebenso sind T-Killer-Lymphozyten (CD8+) nur in der Lage die fremde Antigen-Peptidstruktur zu erkennen, wenn diese im Kontext mit eigenen MHC-Klasse-I-Antigenen dargeboten wird (Chen und Silvers 1983).

Auch in der Hornhaut kann eine differenzierte Verteilung von HLA-Antigenen nachgewiesen werden. Klasse-I-Antigene konnten insbesondere im Korneaepithel und in geringerer Dichte im Stroma und Endothel nachgewiesen werden (Fujikawa et al. 1982, Mayer et al. 1983, Whitsett und Stulting 1984). Dagegen kommen Klasse-II-Antigene nur vereinzelt im Hornhautepithel, und hier insbesondere in der Limbusregion sowie im Hornhautstroma vor (Chandler et al. 1985, Fujikawa et al. 1982, Mayer et al. 1983, Pepose et al. 1985, Treseler et al. 1984). Ausgenommen davon sind Kinder, bei denen Klasse-II-Antigene auch im Hornhautzentrum nachgewiesen worden sind (Chandler et al. 1985).

HLA-Klasse-II-Antigene nehmen eine Schlüsselstellung bei der Initiierung einer Immunreaktion ein, da eine Stimulierung der spezifischen T-Zell-Antwort in Verbindung mit diesen Oberflächenmarkern geschehen muss. Nachgewiesen werden können sie nur an Zellmembranen spezifischer immunkompetenter Zellen, insbesondere antigenpräsentierender Zellen (z. B. Langerhans-Zellen, Monozyten) und B-Lymphozyten.

Während der günstige Effekt des HLA-Matching in der Organtransplantation unangefochten ist (Opelz et al. 1993), liegen zur Hornhauttransplantation widersprüchliche Ergebnisse vor (Boisjoly et al. 1990, Baggesen et al. 1991, Beekhuis 1991, Collaborative Corneal Transplantation Study Group 1992, Vail et al. 1997, Beekhuis et al. 2001). Gründe dafür sind zum Beispiel, dass in den Studien viele Zentren mit unterschiedlichen Operateuren, Operationstechniken und -erfahrungen teilgenommen haben. Auch wurden häufig Hochrisikopatienten eingeschlossen, bei denen neben dem erhöhten Risiko für eine Immunreaktion auch noch ein erhöhtes Risiko für ein nichtimmunologisches Transplantatversagen vorlag. Außerdem wurde keine molekulargenetische HLA-Typisierung durchgeführt.

In Anlehnung an diese Schwierigkeiten konnten neuere Untersuchungen einen positiven HLA-Matching-Effekt nachweisen. Dies zeigten Reinhard et al. 2002 in einer monozentrischen Studie mit 418 Normalrisikopatienten mit standardisiertem Operationsverfahren und Nachbehandlungsschema unter Verwendung einer serologischen HLA-Typisierung für die HLA-Klasse I und molekulargenetischen HLA-Typisierung für die HLA-Klasse II. Ein ähnlicher Effekt lässt sich auch bei Hochrisikopatienten nachweisen (Völker-Dieben et al. 2000, Khaireddin et al. 2002).

#### **1.4. Risikofaktoren für ein Transplantatversagen**

Klinisch verifizierbare Faktoren, die das Auftreten einer immunologischen Transplantatreaktion begünstigen können, konnten in vielen klinischen Untersuchungen klar herausgestellt werden (Arentsen 1983, Hoffmann und Pahlitzsch 1989, Völker-Dieben et al. 1989).

Im Hornhautepithel liegt eine hohe Dichte von HLA-Klasse I Antigenen sowie durch die Anwesenheit von Langerhanszellen auch von HLA-Klasse II Antigenen vor. Dabei kommt letzteren bei der Initiierung einer Immunantwort eine bedeutende Rolle zu, da die Stimulierung der spezifischen T-Zellantwort nur in Verbindung mit diesen Oberflächenmerkmalen möglich ist. Interessanterweise zeigten Untersuchungen, dass die Gewebelagerung im Organkulturmedium und eine längere Hornhautlagerdauer einen positiven Effekt hinsichtlich der Abstoßungsrate zeigten, da es zu einem zeitlich abhängigem Verlust HLA-DR-positiver kornealer Langerhanszellen kommt (Völker-Dieben et al. 1987, Ardjomand et al. 1997).

Andererseits kann es zu einer gesteigerten Expression von HLA-Antigenen durch Entzündungsmediatoren kommen (gamma-Interferon).

Die Transplantatgröße ist scheinbar auch ein Einflussfaktor, der die Prognose eines Transplantates mit zunehmendem Durchmesser negativ beeinflussen kann. Begründet wird dies einmal durch die Übertragung von HLA-Klasse II- tragenden Langerhanszellen, die sich vorwiegend in der Limbusregion des Hornhautepithels und im Stroma befinden (Mayer et al. 1983, Treseler et al. 1984, Chandler et al. 1985) sowie die verminderte Distanz zur limbalen Gefäßanbindung. Allerdings werden große Transplantate heute häufig bei Risikopatienten mit Infektionen, großen Ulcera, Verätzungen, Perforationen u.a. durchgeführt, die meist außerdem noch einige andere Risikofaktoren bieten.

Ungünstig für das Transplantat und eine eventuell nachfolgende Immunreaktion ist ebenfalls eine Fadenlockerung oder andere Nahtkomplikationen, da sich dann eine zelluläre Infiltration des Transplantates infolge einer Neovaskularisation auf Grund der Fadenirritation und damit eine Immunreaktion anschließen kann. (Arentsen 1983, Völker-Dieben 1987, Nölle et al. 2000).

Nicht sicher als Risikofaktoren bewiesen sind vorangegangene Bluttransfusionen oder eine Schwangerschaft (Völker-Dieben et al. 1987).

Wichtig für eine erfolgreiche Hornhauttransplantation sind auch die präoperative Auswahl des Spendermaterials (möglichst kein hoher Astigmatismus, Keratokonus oder früherer refraktiver Eingriff – Rieck und Hartmann 2001) und der Erhalt einer möglichst großen Anzahl von Endothelzellen (optimal über 2500/mm<sup>2</sup>), da die Endothelzellschicht die bedeutendste Zellschicht ist (Laibson 2002). Etwa 5 Jahre nach einer Hornhauttransplantation ist die Anzahl der Endothelzellen häufig auf die Hälfte abgesunken und auch nach diesem Zeitraum kommt es zu einem anhaltendem Absinken der Endothelzellen (Duncker 1999). Dies stellt einen hohen Anspruch an operative Techniken, Trepansysteme und die Nahtlegung des Transplantates. Eine Untersuchung an jungen operierten hornhauttransplantierten Patienten zeigte jedoch eine Stabilisierung des Zellverlustes nach 10 Jahren, wenn das Transplantat bis dahin klar geblieben ist (Inoue et al. 2002).

Wesentlich für die Transplantatprognose scheinen auch der Grad bzw. das Vorhandensein einer prä- und oder postoperativen Vaskularisation sowie vordere Synechien zu sein (Inoue et al. 2001, Weisbrod et al. 2003, Tuppin et al. 2004).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die perforierende Keratoplastik bei richtiger Indikationsstellung langfristig eine gute Prognose hat. Bei nicht vaskularisiertem Transplantatbett wird die Hornhaut auch über Jahrzehnte toleriert (Duncker und Bredehorn 2002).

### **1.5. Formen der Transplantatreaktion**

Der Begriff der Transplantaterkrankung nach perforierender Keratoplastik wurde erstmalig von Paufique, Sourdille und Offret (Paufique et al. 1948) geprägt, die eine allergische Reaktion für ursächlich hielten.

Entscheidend für den Erfolg einer Keratoplastik sind die Prävention, Erkennung und Therapie der verschiedenen immunologischen Reaktionsformen gegen das transplantierte Gewebe.

Angaben zur Inzidenz der Transplantatabstoßung innerhalb eines Jahres zeigen eine große Schwankungsbreite von 5-60% (Thiel und Manthey 1980, Allredge und Krachmer 1981, Severin 1986, Pleyer et al. 1990, Reinhard et al. 1997). Begründet liegt dies wahrscheinlich in dem großen heterogenen Patientengut mit unterschiedlichen Risikofaktoren und/oder der bis heute noch nicht einheitlichen Wertung der unterschiedlichen Reaktionsformen. Bei der Transplantatabstoßung ist in der Regel ein Zeitraum von mindestens 7-14 Tagen notwendig, in dem die „Sensibilisierung“ des Empfängers erfolgt. Davon abgegrenzt werden muss die Transplantatinsuffizienz, bei der die initial meist gequollene und ödematöse Hornhaut primär nicht oder nur kurz aufklart. Grundlage dafür ist meist eine mangelhafte Endothelfunktion.

Trotz der bis heute nicht einheitlichen Klassifizierung hat sich jedoch die folgende morphologische Einteilung klinisch bewährt:

1. Epitheliale Abstoßung
2. Subepitheliale Infiltrate
3. Stromale Abstoßung
4. Endotheliale Abstoßung

Die grundlegenden tierexperimentellen Arbeiten bezüglich der Immunreaktionen stammen von Khodadoust und Silverstein (Khodadoust und Silverstein 1969 a). Sie charakterisierten die Immunreaktion als spezifische lymphozytäre Infiltration, die generell alle Korneaschichten betreffen kann. Dies lässt sich auch auf den klinischen Bereich übertragen.

1. Die **epithelialen Immunreaktionen** treten mit einer Häufigkeit von 1-10% auf (Arentsen 1983, Severin 1986, Pleyer et al. 1990). Typisch ist die leicht erhabene Khodadoust-Linie, die fluoreszeinpositiv ist. Diese epitheliale Reaktionslinie setzt sich aus geschädigten bzw. toten Epithelzellen der Spendercornea und Wirtsentzündungszellen, vor allem polymorphkernigen Leukozyten, zusammen. Mit Vitalfärbemethoden (Methylenblau, Bengalrosa) können sie spaltlampenmikroskopisch gut dargestellt werden (Khodadoust und Silverstein 1969 b). Die Nekrosezone bewegt sich meist innerhalb mehrerer Tage über das Transplantat und bleibt häufig vom Patienten unbemerkt. Dabei wird hinter der Immunreaktionslinie das zerstörte Spenderepithel durch die Epithelien des Empfängers ersetzt.

Eine andere Form der epithelialen Abstoßung stellen ringförmig erscheinende Immunreaktionen dar, die allerdings seltener auftreten (Driebe et al. 1997).

Das Auftreten dieser Reaktionsform kann meist innerhalb der ersten 3-6 Monate beobachtet werden, da das Spenderepithel bereits frühzeitig postoperativ ersetzt wird. Allerdings konnte aber auch in anderen Studien ein Auftreten bis zu 18 Monaten postoperativ beobachtet werden, was auf ein langes Verbleiben des Spenderepithels hindeutet (Morris und Kirkness 1988, Severin et al. 1991). Ein Triggern von Immunreaktionen tiefer gelegener Schichten wird selten beobachtet (Pleyer et al. 1992).

Das Erkennen einer epithelialen Abstoßung ist häufig schwierig, da viele Patienten bereits präoperativ Epithelisierungsstörungen aufweisen (z.B. Lidalterationen, Lagophthalmus, Störungen der Tränenproduktion, Infektionen, Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus), immunologische Erkrankungen (okuläres Pemphigoid) oder Störungen der Hornhautsensibilität.

2. **Subepitheliale Infiltrate** wurden erstmalig von Krachmer und Allredge als immunologische Reaktion gewertet (Krachmer und Allredge 1978). Die Häufigkeit wird in der Literatur zwischen 2-15% angegeben (Allredge und Krachmer 1981, Severin 1986, Pleyer et al. 1990).

Sie stellen sich als nummuliartige, meist am Transplantatrand gelegene Veränderungen dar und betreffen meist nur das anteriore Stroma. Charakteristisch ist die strenge Begrenzung auf das Transplantat bei jedoch disseminiertem Verteilungsmuster. Bei äußerlich reizfreiem Auge und ohne funktionelle Veränderungen können sie vom Patienten unbemerkt verlaufen und werden deshalb meist zufällig diagnostiziert. Außerdem treten sie später auf (12 Monate und mehr nach operativem Eingriff) als die epithelialen Reaktionen. Aus diesen Gründen dürfte die Inzidenz als höher einzuschätzen sein. Generell ist von einer Reversibilität der Infiltrate auszugehen, wobei allerdings auch Kombinationen mit anderen Immunreaktionen möglich sind und deshalb eine zügige Therapie eingeleitet werden sollte (Allredge und Krachmer 1981).

3. Die **stromale Immunreaktion** ist ein akut einsetzendes Ereignis und kann alle Schichten der Cornea betreffen. Histologisch besteht das Infiltrat aus

Lymphozyten, polymorphkernigen Leukozyten und Plasmazellen (Silverstein und Khodadoust 1973). Sie beginnt typischerweise am Transplantatrand und schreitet rasch nach zentral fort (Arentsen 1983). Die Differentialdiagnose kann schwierig sein, wenn außerdem noch prädisponierende Faktoren für eine Immunreaktion, wie z.B. eine Re-Keratoplastik, vorbestehende Vaskularisation oder ein großes Transplantat, vorhanden sind.

4. Die **endotheliale Abstoßung** wurde auf Grund vielfältiger morphologischer Erscheinungsbilder in der Literatur verschiedenartig differenziert.

Als **fokale endotheliale Reaktion** wird oft die „klassische“ Khodadoustlinie bezeichnet; eine endotheliale Präzipitatlinie aus Lymphozyten und zerstörten Spenderendothelien, die scharf begrenzt ist. Initial tritt sie meist am Transplantatrand auf und ist oft mit einer vorbestehenden Vaskularisation oder vorderen Synechien assoziiert (Khodadoust und Silverstein 1972, Arentsen 1983). Die Migrationsfront wandert innerhalb weniger Tage über das Endothel. Nachfolgend kommt es infolge morphologischer Veränderungen zur Dekompensation des Endothels mit Stromaödem und -trübung. Die aktive Pumpfunktion des Endothels, die die Dehydratation des Stromas und damit die Klarheit der Hornhaut bewirkt, ist dadurch gestört. Bei einer sonst normalen durchschnittlichen Zelldichte von 2000 und 3000 Zellen/mm<sup>2</sup> (Yee et al. 1985) ist diese bei einer Dekompensation zwischen 300 und 500 Zellen/mm<sup>2</sup> anzusiedeln (Bourne und Kaufmann 1976).

Deshalb ist auch schon bei der Operation ein möglichst endothelschonendes Vorgehen angezeigt. Unterstützt wird dies auch durch die Verwendung von Viskoelastika.

Die fokale endotheliale Immunreaktion tritt häufig innerhalb der ersten 6 Monate auf und ist insbesondere bei Patienten mit großem Transplantatdurchmesser und Neovaskularisation zu beobachten (Arentsen 1983).

Im Gegensatz zur fokalen beschreibt die **diffuse endotheliale Immunreaktion** einen langen, allmählichen und kontinuierlichen Endothelzellverlust, der jährlich ca. 20-30% beträgt (Bourne und Fallon 1978, Bourne 1983, Winter et al. 1983). Dieser stagniert in der Regel bei ca. 1000-1500 Zellen/mm<sup>2</sup>. Es wird vermutet, dass dieser Zelluntergang

als schleichende, endotheliale Immunreaktion zu werten ist. Bestätigend konnte Ruusuvaara 1979 in einer Untersuchung die direkte Abhängigkeit der HLA-Inkompatibilität mit dem Ausmaß des Zellverlustes assoziieren (Ruusuvaara 1979). Die Präzipitate sind lokal streng auf das Spendergewebe begrenzt. Ausgeprägte Endothelzellverluste können bereits bei vereinzelt Präzipitaten auftreten und ein Stromaödem induzieren. Diese Form scheint prognostisch günstiger zu sein, wobei jedoch der Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie der bis dahin bereits entstandene Endothelzelldefekt entscheidend ist.

### **1.6. Zielstellung**

Seit 1998 existiert an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg die Mitteldeutsche Corneabank Halle (MCH). Damit soll den heutigen Anforderungen nach der Bereitstellung eines Corneapools zur Optimierung der Versorgung von Patienten mit geplanter Hornhauttransplantation Rechnung getragen werden. Zur Qualitätssicherung wird gemäß den „Richtlinien zum Führen einer Hornhautbank“ eine Datendokumentation gefordert. Diesbezüglich ist ein computergestütztes follow-up System nützlich, das Informationen zur Anamnese, postoperativem Verlauf, Komplikationen u.a. enthält. Um eine optimale Nachbetreuung zu gewährleisten wurde eine spezielle Keratoplastik-Sprechstunde eingerichtet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv Daten von 100 Patienten erfasst, an denen eine perforierende Keratoplastik im Zeitraum von 1998-1999 durchgeführt worden war.

Prä-, intra und postoperative Daten wurden erhoben, um Risikofaktoren für den Erfolg einer solchen Operation zu ermitteln. Gleichzeitig sollen Komplikationen rechtzeitig erkannt und therapeutisch beeinflusst werden, um die Prognose zu verbessern.

Ziel dieser Arbeit war die Erfassung von Patientendaten, um eine Aussage zu folgenden Sachverhalten zu treffen:

1. Häufigkeiten von Erkrankungen, die zur Indikationsstellung führten
2. Überlebensanalyse der Transplantate in Abhängigkeit von der Indikation



3. Einfluss von Risikofaktoren, die den Erfolg der Transplantation beeinflussen können
4. Aufzeigen von Komplikationen

## **2. Material und Methoden**

Retrospektiv wurden prä-, intra- und postoperative Daten von 100 konsekutiv erfassten Patienten erhoben, die sich im Zeitraum von 1998 bis 1999 einer perforierenden Keratoplastik an der Augenklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg unterzogen haben. Eigens dazu wurden Datenerfassungsbögen entworfen und eine Datenbank (im Programm SPSS) eingerichtet. Ob die Datenprotokolle und die Datenbank sich im klinischen Gebrauch etablieren können bleibt abzuwarten, wäre aber sicher von Vorteil für weitere zukünftige Analysen.

Die Operationen wurden von 4 verschiedenen Operateuren durchgeführt. Die Gewinnung des Spenderscheibchens und des erkrankten Explantates erfolgte mittels Trepansystem (größtenteils Asmotom oder Hessburg-Barron). Gelang keine vollständige Perforation, wurde die Hornhaut mit Klinge und Scherchen ausgeschnitten. In der Regel wurde eine Disparität für Spender- und Empfängerdurchmesser von 0,2 mm gewählt. Dabei betrug die Transplantatgröße zwischen 7,1 und 8,7 mm. Die Fixierung des Transplantates erfolgte zunächst mit in der Regel 4 Einzelknopfnähten und dann mit einer doppelt fortlaufenden Kreuzstichnaht. Wenn notwendig, wurden andere ophthalmologische Eingriffe begleitend durchgeführt (Phakoemulsifikation, extracapsuläre Cataraktextraktion (ECCE) und Hinterkammerlinse (HKL), glaskörperchirurgische Eingriffe, Lösen von Synechien, Lidoperationen u.a.). Postoperativ erfolgte die Therapie mit lokalen Antibiotika und Steroiden. Diese wurden individuell in Abhängigkeit des Befundes in der Dosis angepasst. Gegebenenfalls wurde die Behandlung durch die systemische Gabe von Medikamenten erweitert (Aciclovir, Prednisolon).

In der Datenbank erfasst wurden Angaben zur Person (Geschlecht, Alter), Indikation, allgemeine und ophthalmologische Begleitdiagnosen, Wartezeit,

HLA-Typisierung, Transplantatgröße, Vaskularisation, postoperative Komplikationen, zusätzliche operative Eingriffe, Visusbestimmung, Tension, Hornhautbefund, Transplantatreaktion und -versagen.

Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer Indikation in 4 Prognosegruppen eingeteilt.

1. Keratokonus, HH-Dystrophien, HH-Narben
2. Bullöse Keratopathie
3. Herpeskeratitis, Ulcera jeglicher Genese, bakterielle Keratitis, bullöse Keratopathie bei Pseudophakos
4. Re-Keratoplastik, Trauma, Verätzung, perforierte Ulcera

Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 12,9 Monate ( $\pm 10,3$ ). Ausschlusskriterien wurden nicht erhoben, das bedeutet, dass alle Patienten, unabhängig vom Vorliegen von Begleiterkrankungen, ophthalmologischen Voroperationen, Notfalleingriffen (Keratoplastik à chaud) oder begleitenden ophthalmologischen Eingriffen mitberücksichtigt wurden.

Ausgewertet wurden Angaben zum Zielereignis (Transplantatversagen) bzw. Transplantatreaktionen in Abhängigkeit von der Indikation, Risikofaktoren (Transplantatgröße, Vaskularisation, Synechien), HLA-Typisierung, postoperativen Komplikationen (Druckdekompensationen, Nahtprobleme) und soziodemographischen Merkmalen.

Zur statistischen Auswertung der von den Patienten erhobenen Daten wurde das Programm SPSS sowie EXCEL verwendet. Da die perforierende Keratoplastik für den Patienten eher eine Langzeitmaßnahme ist, erscheint hier die Analyse der Überlebenszeit der Transplantate nach der Methode von Kaplan-Meier (Kaplan-Meier Survival Analysis) als sinnvoll. Dabei wird die Überlebenswahrscheinlichkeit des Transplantats in Abhängigkeit von der Indikation zur perforierenden Keratoplastik als Überlebenszeitkurve bis zum Zeitpunkt des Transplantatversagens dargestellt. Das Zielereignis ist dabei das Eintreten eines Transplantatversagens. Dabei wird noch zwischen Fällen

entschieden, bei denen das Ereignis eintritt und den zensierten Fällen (Ereignis tritt bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht ein).

Die verschiedenen Überlebenszeitkurven wurden global über den gesamten Beobachtungszeitraum mittel des Logrank-Tests auf statistische Signifikanz überprüft.

Ergebnisse, die maßgeblich für die Prognose sind (Risikofaktoren, Komplikationen) wurden graphisch oder tabellarisch zusammengestellt. Hier erfolgte die Überprüfung hinsichtlich einer statistischen Signifikanz mittels Chi-Quadrat- und wenn notwendig des Fisher-Testes sowie der Ermittlung der odds-ratio.

### 3. Ergebnisse

Im gesamten Patientengut waren Frauen mit 55% und Männer mit 45% vertreten. Die Aufteilung für die Jahre 1998 und 1999 ist in Abbildung 1 dargestellt.

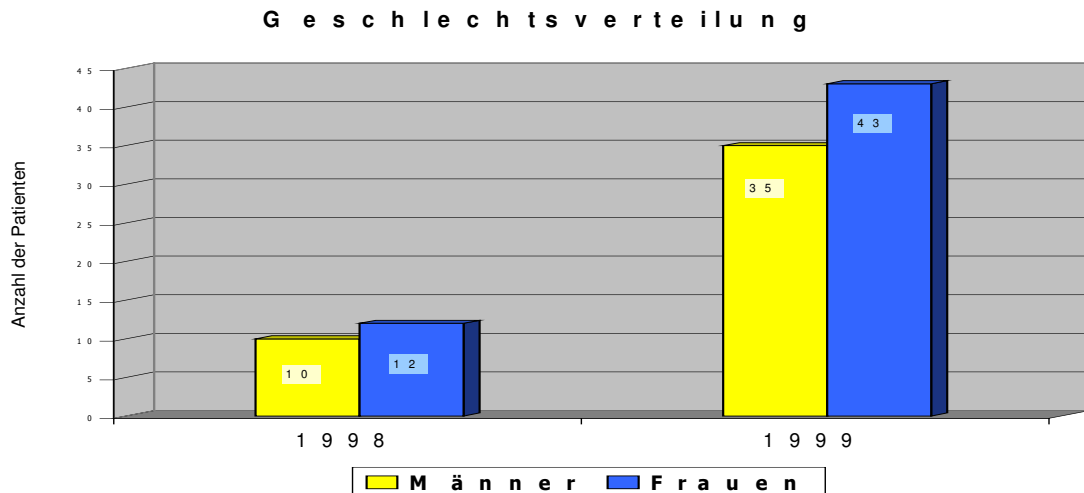


Abb. 1: Geschlechtsverteilung

Das durchschnittliche Alter betrug zum Zeitpunkt der Operation 57,8 Jahre, wobei das Mindestalter 4 und das Höchstalter 92 Jahre betrug. Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation.

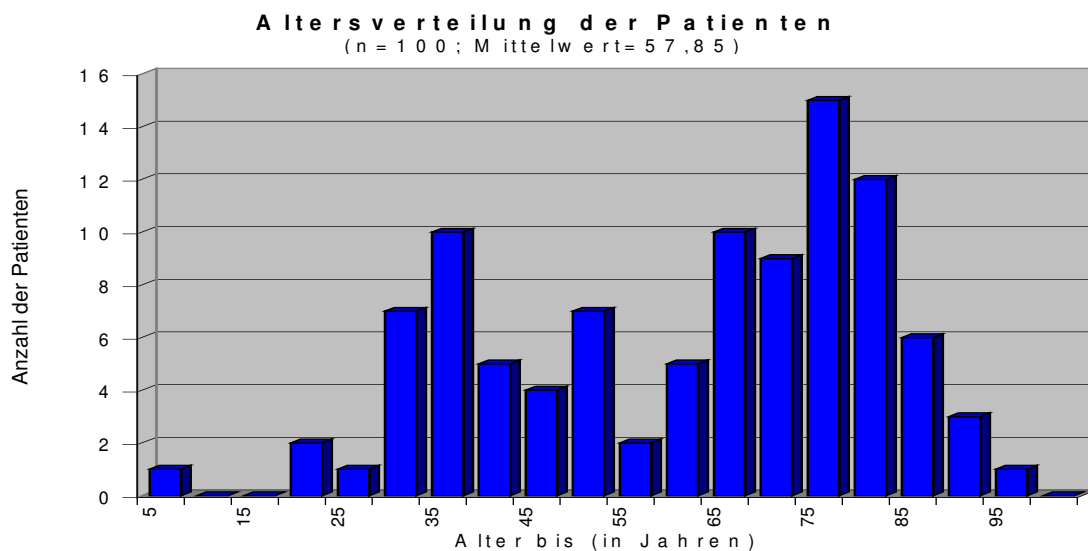


Abb. 2: Altersverteilung der Patienten

Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 12,9 ( $\pm$  10,3) Monate. Die geplante Mindestbeobachtungszeit von einem Jahr konnte nicht immer

realisiert werden, da z. B. Patienten nicht mehr zur Nachkontrolle erschienen, in andere Krankenhäuser zurückverlegt wurden, gestorben oder aus anderen Gründen den Nachkontrollen ferngeblieben sind. Auch ist der weitere Verlauf bei Eintreten eines Transplantatversagens in dieser Arbeit nicht weiter dokumentiert worden.

Die durchschnittliche Wartezeit auf ein Transplantat vom Anmeldedatum bis zum OP -Tag betrug ca. 5 Monate. Dabei wurden die Hornhäute in 65% der Fälle von der Mitteldeutschen Cornea Bank Halle zur Verfügung gestellt.

Bei 76 Patienten wurde eine einfache perforierende Keratoplastik durchgeführt (hierbei eingeschlossen auch Re-Keratoplastiken). Eine Notfalloperation (Keratoplastik à chaud) musste in 12 Fällen erfolgen. In weiteren 12 Fällen wurden die Patienten mit einer Triple-procedure-Operation (perforierende Keratoplastik + Phako., ECCE und HKL-Implantation) versorgt.

Dabei wurden bei der Triple-procedure-Operation im Vergleich mit der einfachen perforierenden Keratoplastik ebenfalls gute Resultate erzielt. Ein wesentlich schlechteres Ergebnis (Tabelle 1) hatten jedoch die Patienten, die notfallmäßig operiert werden mussten ( $p=0,015$ ;  $OR=4,7$ ).

Tab. 1: Vergleich einfache Keratoplastik mit Triple-procedure-Operation und Keratoplastik à chaud

	einfache Keratoplastik	Triple-procedure	Keratoplastik à chaud
gesamt	76	12	12
Abstoßung	10	1	5
Signifikanz		$p=0,639$	$p=0,015$
Risiko		$OR=0,6$	$OR=4,7$

Notwendigerweise wurden bei 23 Patienten simultan weitere ophthalmochirurgische Eingriffe nötig. Beispiele hierfür sind: Iridektomie, Tarsorrhaphie, Austausch von Vorderkammerlinsen, Synechiolyse, pars-plana-Vitrektomie mit Silikonöl-Im- bzw. Explantation und Laserkoagulation. Dabei war der Anteil an Begleit-Operationen in Gruppe 4 mit 10% am

höchsten, gefolgt von Gruppe 1 mit 8% und Gruppe 2/3 mit 5%. Zahlenmäßig war allerdings Gruppe 2/3 am schwächsten vertreten.

Die Einteilung der Patienten erfolgte je nach Indikation in 4 Prognosegruppen, die bei der Auswertung der Daten berücksichtigt wurden (Abb.3).

**Fallzahlen in Abhängigkeit von den Prognosegruppen**

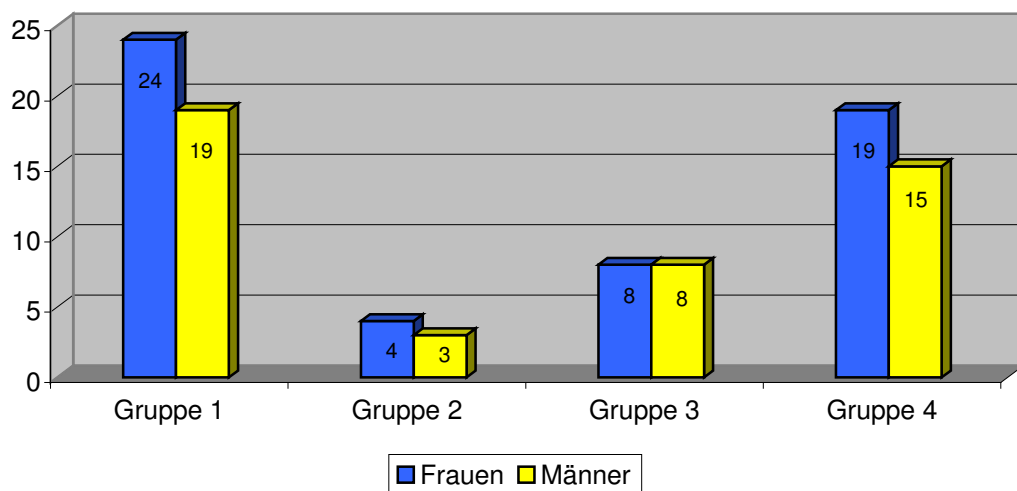


Abb. 3: Fallzahlen in Abhängigkeit von den Prognosegruppen Frauen/Männer

Dabei befanden sich in der Gruppe 1 (HH-Dystrophien, HH-Narben, Keratokonus) 43 Patienten (24 Frauen, 19 Männer), Gruppe 2 (bullöse Keratopathie) 7 Patienten (4 Frauen, 3 Männer), Gruppe 3 (Herpeskeratitis, Ulcera jeglicher Genese, bakterielle Keratitis, bullöse Keratopathie bei Pseudophakos) 14 Patienten (7 Frauen, 7 Männer) und in Gruppe 4 (Re-Keratoplastik, Trauma, Verätzung, perforierte Ulcera) 36 Patienten (20 Frauen, 16 Männer).

### **3.1. Indikationen zur perforierenden Keratoplastik**

#### **Gruppe 1:**

In Prognosegruppe 1 befanden sich 5 Patienten mit Fuchs'scher Hornhautdystrophie, 17 Patienten mit Keratokonus und 21 Patienten mit Hornhautnarben unterschiedlicher Genese ( scrofulöse Hornhautnarben (5), Z.n. Herpeskeratitis (3), Z.n. perforierender Verletzung (3), Z.n. Explosionsverletzung (1), Z.n. Verätzung (2), Z.n. Masernkeratitis (1), Z.n. Pertussiskeratitis (1), Z.n. Lues connata (1), Z.n. Hornhautulcus (1), Z.n. Keratitis parenchymatosa (1) und Z.n. Herpes zoster (1).

Demnach war die am häufigsten gestellte Diagnose, die zur perforierenden Keratoplastik in dieser Gruppe führte, HH-Narben mit 48,8%. Die zweithäufigste Indikation war der Keratokonus mit 39,5%, gefolgt von der Fuchs'schen Endotheldystrophie mit 11,7%.

#### **Gruppe 2:**

In Gruppe 2 wurden 7 Patienten mit bullöser Keratopathie erfasst. Ursächlich konnten ein Z.n. Herpeskeratitis (1), Chandler-Syndrom (1), Z.n. Silikonöl-Implantation (1), Z.n. perforierender Verletzung (1) sowie eine Fuchs'sche HH-Dystrophie eruiert werden.

#### **Gruppe 3:**

14 Patienten wurden der Gruppe 3 zugeordnet. Bei 8 Patienten wurde eine bullöse Keratopathie bei Pseudophakos diagnostiziert. Bei den 6 anderen führten jeweils eine Descemetocèle bei Herpeskeratitis (1), ein metaherpetisches HH-Ulcus (1), HH-Ulcera unklarer Genese (3) sowie eine Descemetocèle bei Lagophthalmus (1) zur Hornhauttransplantation.

#### **Gruppe 4:**

Die Patienten mit den wahrscheinlich ungünstigsten Diagnosen wurden in Gruppe 4 eingegliedert. 26 Patienten wiesen ein Transplantatversagen bei Z.n. Keratoplastik auf. Verantwortlich für das Transplantatversagen einiger Patienten waren z. B. eine Cataracta complicata (1), ein Konusrezidiv (1), ein HH-Ulcus (2), rez. Erosiones (2), ein Winkelblockglaukom mit vorderen Synechien und aufgehobener Vorderkammer (1), rez. Herpeskeratitiden (2)

sowie eine Descemetocoele (1). Bei 3 von den oben Genannten war bereits eine Hornhautdeckung nach Putschowskaja erfolgt.

Die anderen Patienten wurden auf Grund einer Bulbusruptur (2), eines perforierten HH-Ulcus (5), einer Endophthalmitis (1) und einer Verätzung (2) dieser Prognosegruppe zugeordnet.

Die zur Operation führenden Diagnosen sind nachfolgend im Diagramm graphisch dargestellt (Abb.4).

#### Indikationen zur perforierenden Keratoplastik

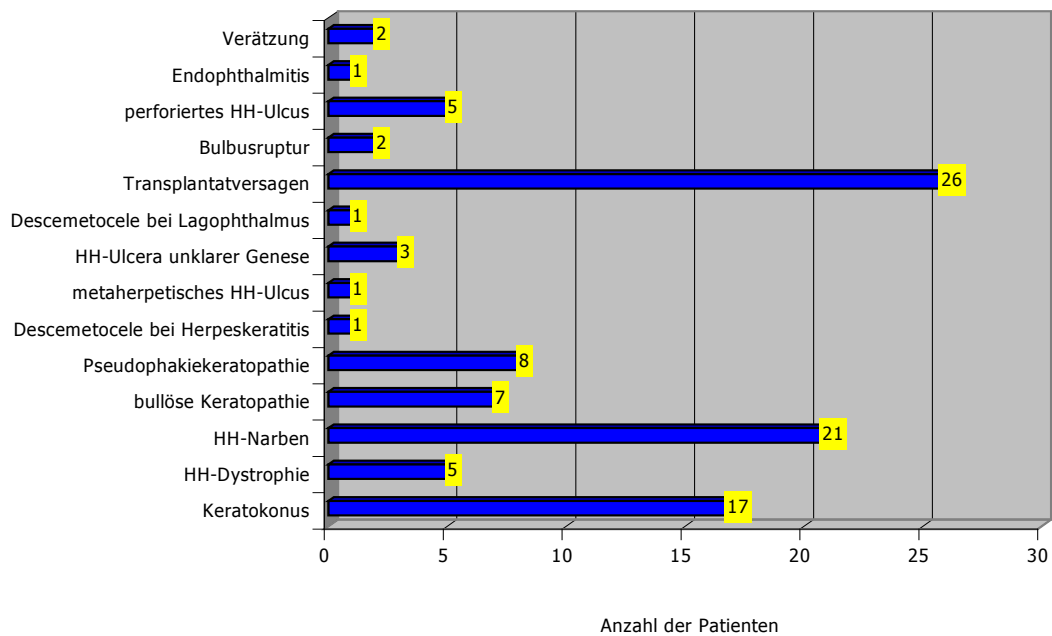


Abb. 4: Indikationen zur perforierenden Keratoplastik

Insgesamt ergibt sich im Patientenkollektiv damit folgende Häufigkeitsverteilung:

1. Transplantatversagen bzw. Re-Keratoplastik (n=26)
1. Hornhautnarben unterschiedlicher Genese (n=21)
2. Keratokonus (n=17)
3. Keratopathie (Pseudophakos K. n=8; bullöse K. n=7)



### 3.2. Transplantatüberleben

Bei den 100 durchgeführten perforierenden Keratoplastiken kam es in 26 Fällen zu einer Transplantatreaktion. Dabei konnten 5 epitheliale, 3 stromale und 5 endotheliale Formen differenziert werden. Die übrigen 13 konnten nicht eindeutig klassifiziert werden und wurden als gemischte Form interpretiert. Nachfolgend kam es in 16 Fällen zu einem Transplantatversagen.

Die Anzahl der Transplantatreaktionen und Transplantatabstoßungen verteilt auf die Prognosegruppen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2: TPL-Reaktion und -Abstoßung in den Prognosegruppen

	Gruppe I (n=43)	Gruppe II/III (n=21)	Gruppe IV (n=36)
TPL-Reaktion	8	2	16
TPL-Abstoßung	4	0	12

Die häufigsten Reaktionen traten somit in Gruppe 4 auf, die gleichzeitig auch die höchste Abstoßungsrate zeigte. Dies verwundert allerdings nicht, da ja in Gruppe 4 die Patienten eingeteilt waren, bei denen wir ohnehin auf Grund der Indikation die schlechteste Prognose erwarteten.

In Prognosegruppe 1 (43 Patienten) kam es zu 4 Ereignissen (9,3%). In den Gruppen 2 und 3 blieben die Transplantate klar. Hier waren allerdings die Fallzahlen mit 7 und 14 Patienten geringer als vergleichsweise in den anderen beiden Gruppen. Von 36 Patienten der Gruppe 4 erlitten 12 Patienten (33,3%) eine irreversible Eintrübung der Hornhaut (Tab.3) .

Tab. 3: TPL-Versagen in den Prognosegruppen

	Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
Keratokonius, Fuchs-Dystrophie, HH-Narben	43	4	39	90,70
bullöse Keratopathie	7	0	7	100,00
Herpeskeratitis, Ulcera, bakterielle Keratitis	14	0	14	100,00
Re-Keratoplastik, perf. Ulcera, Trauma, Verätzung	36	12	84	66,67

Die kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten des Transplantates in Abhängigkeit von den Prognosegruppen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tab. 4: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeiten des TPL in Abhängigkeit von der Prognosegruppe

Beob.-Zeit	Prognosegruppen			
	1	2	3	4
6 Monate	92%	100%	100%	78%
12 Monate	89%	100%	100%	69%
24 Monate	89%	100%	100%	29%

Zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde die Methode nach Kaplan-Meier angewendet.

Mit Hilfe des Log-Rank-Testes zeigte sich hinsichtlich des Transplantatüberlebens ein signifikanter Unterschied ( $p= 0,014$ ) zwischen den Prognosegruppen 1 und 4.

Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Transplantates in Abhängigkeit von der Indikation zur perforierenden Keratoplastik bis zum Zeitpunkt des Transplantatversagens ist in nachfolgendem Diagramm dargestellt (Abb. 5).

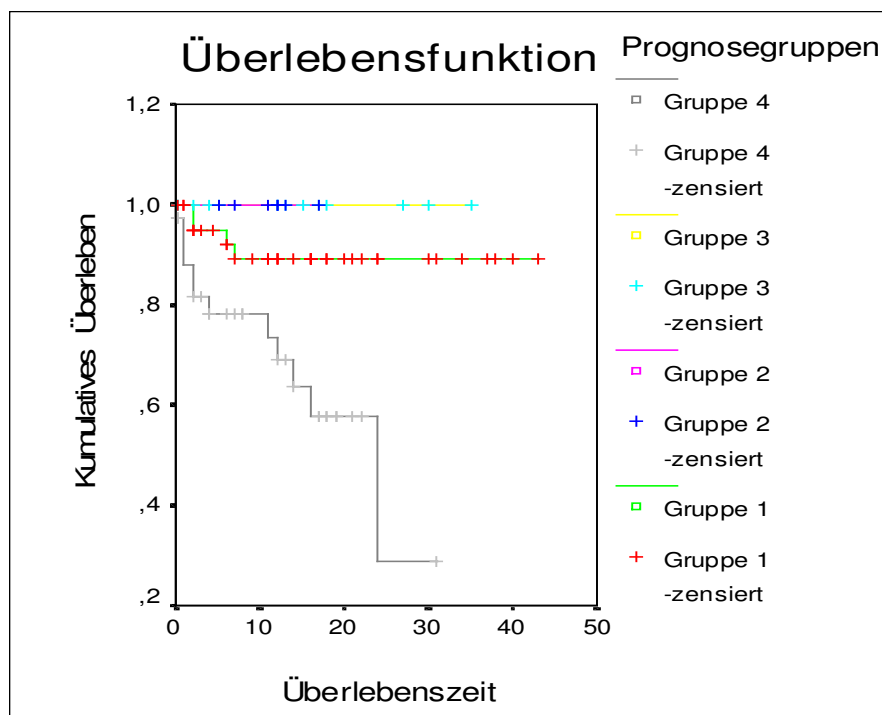


Abb. 5: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Indikation

Im gesamten Beobachtungszeitraum kam es damit bei 26 Patienten zu einer Transplantatreaktion. In 16 Fällen konnte die Hornhaut trotz intensiver und individueller medikamentöser Therapie nicht wieder zum Aufklaren gebracht werden. Es kam zum Transplantatversagen. Die übrigen Transplantate sprachen auf die Therapie an und blieben im weiteren Verlauf klar.

Das zeitliche Auftreten der Transplantatreaktionen ist im nachfolgendem Diagramm (Abb. 6) dargestellt (Mittelwert=6,4 Monate,  $\pm 6,1$  Monate).

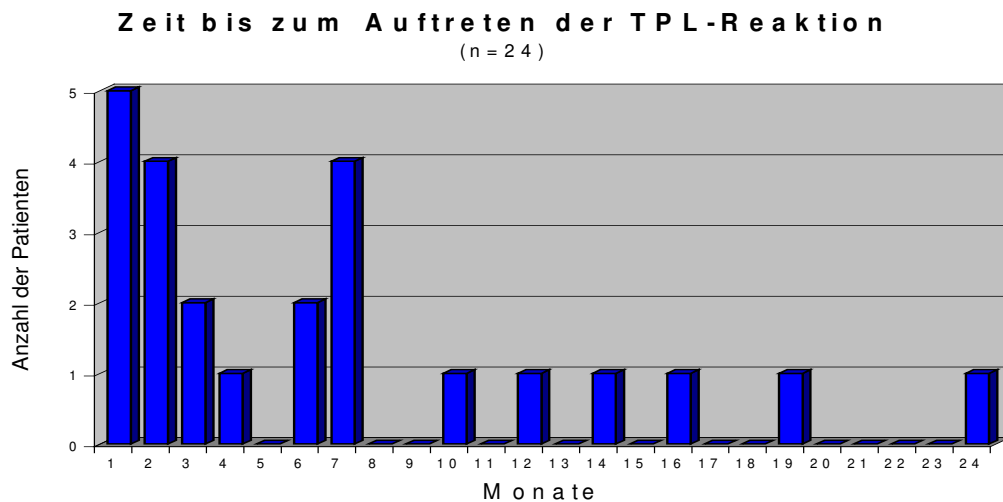


Abb. 6: Zeitraum bis zum Eintreten einer TPL-Reaktion

Von den 16 Patienten mit einem Transplantatversagen wurden 10 einer erneuten Re-Keratoplastik zugeführt (Abb. 7).

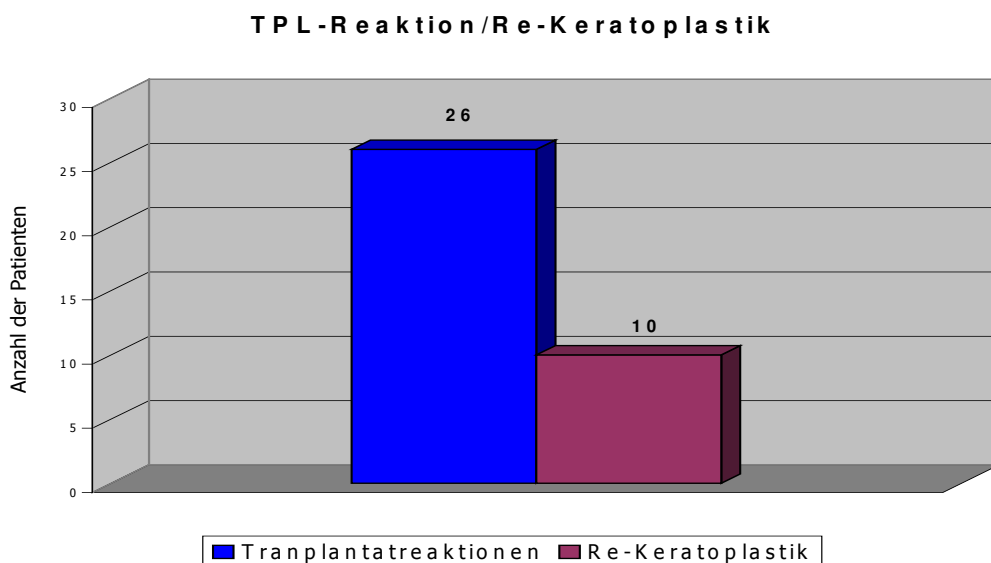


Abb. 7: Verhältnis TPL-Reaktion und Re-Keratoplastik

### **3.2.1. Transplantatüberleben in Prognosegruppe 1**

In Prognosegruppe 1 (HH-Dystrophien, HH-Narben, Keratokonus) befanden sich 43 Patienten. Dabei waren die Frauen mit 55,8% etwas häufiger vertreten als die Männer mit 44,2%. Eine Patientin wurde an beiden Augen im Intervall operiert.

Das durchschnittliche Alter in dieser Gruppe betrug 51,5 Jahre, wobei das Mindestalter 4 Jahre und das Höchstalter 89 Jahre betrug. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 14,8 Monate.

Bei 8 Patienten konnte im Verlauf eine Transplantatreaktion beobachtet werden. Problematisch für die Prognose und Therapie war bei 2 Patienten die allgemeine Diagnose eines Down-Syndroms und bei einer Patientin ein Autoaggressionssyndrom, das zu erheblichen Compliancestörungen führte. Ein Transplantatversagen wurde nicht auf Grund einer immunologisch bedingten TPL-Reaktion sondern durch ein Konusrezidiv verursacht.

Bei 4 Patienten waren bereits andere, nicht die perforierende Keratoplastik indizierende, ophthalmologische Erkrankungen vorbestehend (2x Cataracta senilis; 1x Cataracta prämaturna; 1x Opticusatrophie, Ablatio retinae und hohe Myopie). 3 Patienten hatten in der Anamnese ophthalmochirurgische Eingriffe (1x Phako., ECCE und HKL; 1x Tarsorrhaphie; 1x Schieloperation). Begleitend wurden bei 9 Patienten simultan 7x Phako., ECCE und HKL; 1x Iridektomie und 1x pars-plana-Vitrektomie, Silikonöl-Implantation und Laserkoagulation operiert.

Die medikamentöse Therapie erfolgte in der Regel postoperativ mit lokal applizierten Antibiotika (z.B. Floxal, Gentamycin, Polymyxin), Kortikosteroiden (Dexamethason AS, Dexamethason sine AT, Inflanefran forte AT), Oberflächenprotektiva (Corneregel AT) und Mydriatika (Cyclopentolat 1% AT). Interindividuell wurde die Behandlung dosisangepasst, um andere Ophthalmika (z.B. Antiglaukomatosa) erweitert oder durch systemische Gabe von Medikamenten (z.B. Immunsuppressiva, Virustatika) ergänzt.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über Diagnosen, zeitliches Auftreten einer Transplantatreaktion und Transplantatversagen.

Tab. 5: TPL-Reaktion und -Versagen in Abhängigkeit von der Diagnose

Pat.-Nr.	Diagnosen	TPL-Reaktion	TPL-Versagen
1	Keratokonus	2 Monate	nein
2	HH-Narben bei Z.n. Keratitis	3 Monate	nein
3	Keratokonus	10 Monate	nein
4	HH-Narben bei Z.n. Verätzung	7 Monate	ja
5	HH-Narben bei Z.n. Ulcus	2 Monate	ja
6	Keratokonus	2 Monate	ja
7	Keratokonus	19 Monate	nein
8	skrofulöse HH-Narben	6 Monate	ja

Hinsichtlich der Risikofaktoren für die Prognose eines Transplantates bestand bei 1 Patienten präoperativ eine Vaskularisation. Postoperativ konnte bei 7 Patienten eine Vaskularisation von mindestens 2 Quadranten festgestellt werden. Einen Überblick gibt die Tabelle 6.

Tab. 6: Vaskularisation und Transplantatgröße der Patienten mit TPL-Reaktion

Pat.-Nr.	Medikation		Vaskularisation		TPL-Größe (mm)
	andere Ophthalmika	systemische Med.	prä-op.	post-op.	
1	nein	nein	nein	2 Quadranten	8,2
2	nein	nein	nein	4 Quadranten	8,2
3	Antiglaukomatosa	Immunsuppressiva	nein	nein	8,2
4	nein	nein	nein	3 Quadranten	8,2
5	nein	nein	4 Quadranten	4 Quadranten	7,25
6	nein	nein	nein	2 Quadranten	7,25
7	nein	nein	nein	2 Quadranten	8,25
8	nein	Immunsuppressiva	nein	4 Quadranten	8

Trotz engmaschiger Kontrollen und individueller Therapieschemata trat in 4 Fällen ein Transplantatversagen auf. Alle betroffenen Patienten wurden einer Re-Keratoplastik zugeführt.

Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Transplantates der Prognosegruppe 1 als Überlebenszeitkurve bis zum Zeitpunkt des Transplantatversagens (Abb. 8):

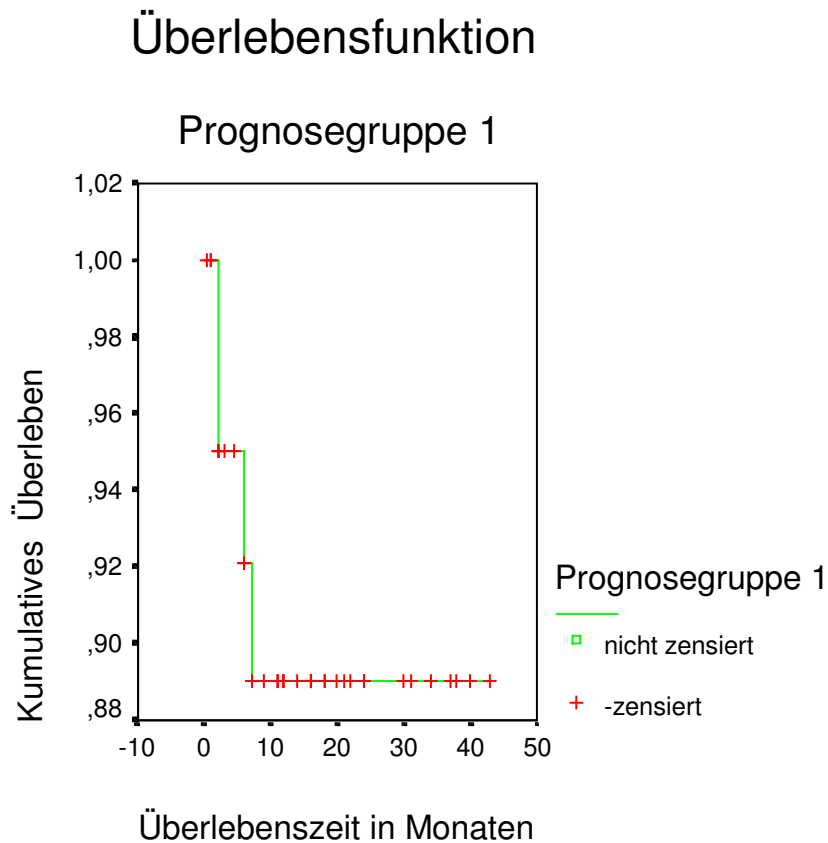


Abb. 8: Überlebenswahrscheinlichkeit des TPL in Prognosegruppe 1

### 3.2.2. Transplantatüberleben in Prognosegruppe 4

In diese Gruppe wurden Patienten aufgenommen, die wahrscheinlich die schlechteste Prognose im gesamten Patientenkollektiv hatten. Dazu gehören Patienten mit Re-Keratoplastiken, traumatischen Verletzungen, Verätzungen oder perforierten Ulcerationen.

Insgesamt waren dies 36 Personen, davon 55,5% Frauen und 44,5% Männer. Das durchschnittliche Alter betrug 60,5 Jahre und schwankte zwischen Minimum von 24 und Maximum von 90 Jahren.

Die durchschnittliche Beobachtungszeit lag bei 10,7 Monaten. Die längste Verlaufskontrolle konnte über 32 Monate erfolgen. In dieser Gruppe kam es am häufigsten zum Transplantatversagen, so dass mit Eintreten des zu

untersuchenden Ereignisses der jeweilige Verlauf nicht weiter Inhalt dieser Arbeit war.

In dieser Prognosegruppe konnten 16 Transplantatreaktionen verifiziert werden. Bei 12 Fällen kam es zu einer Eintrübung des Transplantates, die irreversibel war, wobei eine Patientin eingeschlossen war, bei der 3x eine perforierende Keratoplastik durchgeführt wurde mit immer rezidivierendem Transplantatversagen.

Von den 16 Patienten mit einer Transplantatreaktion waren 12 bereits früher mit einer Keratoplastik versorgt worden und mussten auf Grund einer nicht mehr suffizienten Hornhaut erneut der Hornhauttransplantation zugeführt werden.

Vorbestehend waren außerdem bei einigen Patienten andere ophthalmologische Erkrankungen: 1x Z.n. Schieloperation, 2x Z.n. Cataract-OP mit Implantation einer Hinterkammerlinse, 1x Cataracta senilis und 1x Cataracta senilis und primäres Offenwinkelglaukom.

Die zur Operation führenden Diagnosen, das Auftreten einer TPL-Reaktion sowie das Eintreffen des Transplantatversagens sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tab. 7: TPL-Reaktion und -Versagen in Abhängigkeit von der Diagnose

Pat.-Nr.	Diagnosen	TPL-Reaktion	TPL-Versagen
1	Bulbusruptur/Hämophthalmos	1 Monat	ja
2	Re-Keratoplastik bei TPL-Versagen	14 Monate	ja
3	Re-Keratoplastik bei HH-Ulcus	16 Monate	ja
4	Laugenverätzung III.Grades	8 Monate	nein
5	perforiertes Ulcus	3 Monate	nein
6	Re-Keratoplastik bei TPL-Versagen	2 Monate	ja
7	Re-Keratoplastik bei TPL-Versagen	1/2 Monat	ja
8	Re-Keratoplastik bei Endophthalmitis	1 Monat	ja
9	Re-Keratoplastik bei TPL-Versagen	5 Monate	nein
10	HH-Ulcera bei Z.n.Putschowskaja-KP	24 Monate	ja
11	Re-Keratoplastik bei TPL-Versagen	12 Monate	ja
12	perf. HH-Sklera-Verletzung	2 Monate	ja
13	Re-Keratoplastik bei TPL-Einschmelzung/perf.Ulcus	11 Monate	ja
14	Re-Keratoplastik bei rez. Erosionen	4 Monate	ja
15	Re-Keratoplastik bei TPL-Versagen	1 Monat	ja
16	Re-Keratoplastik bei TPL-Versagen	2 Monate	nein

Begleitend wurden, wenn notwendig, andere ophthalmochirurgische Eingriffe durchgeführt. Dies waren 4x Synechienlösung (3xvordere, 1xhintere), 1x Tarsorrhaphie wegen therapieresistenter Erosio, 1x Linsenexplantation und Glaskörperspülung, 1x Lentektomie / pars-plana-Vitrektomie/ Silikonöl-Implantation/ Laserkoagulation, 1x pars-plana-Vitrektomie/ Laserkoagulation, 1x Iridektomie, pars-plana-Vitrektomie/ Silikonöl-Explantation und 3x Phakoemulsifikation und Implantation einer Hinterkammerlinse.

Ungünstig für die Prognose waren in 5 Fällen eine kombinierte oberflächliche und tiefe Vaskularisation von mindestens 2 Quadranten. Postoperativ wiesen 9 Patienten eine Vaskularisation über 4 Quadranten auf. Bei einem war eine Gefäßeinsprossung über 2 Quadranten nachweisbar. In Tabelle 8 sind außerstandardmäßige Medikation, Vaskularisation und Transplantatgröße dargestellt.

Tab. 8: Außerstandardmäßige Medikation, Vaskularisation und Transplantatgröße

Patienten-Nr.	Medikation		Vaskularisation		TPL-Größe (mm)
	andere Ophthalmika	systemische Med.	prä-op.	post-op	
1	nein	Immunsuppressiva Antibiotika NSAR	2 Quadranten	nein	8,2
2	nein	NSAR Virustatika	1 Quadrant	4 Quadranten	7,25
3	Antiglaukomatosa	nein	4 Quadranten	4 Quadranten	8,3
4	Antiglaukomatosa	Carboanhydrase-hemmer	nein	4 Quadranten	7,25
5	nein	nein	nein	4 Quadranten	8,2
6	nein	nein	nein	nein	8,2
7	nein	nein	nein	nein	8,2
8	Antibiotoka	nein	4 Quadranten	4 Quadranten	7,25
9	nein	nein	nein	4 Quadranten	8,25
10	nein	nein	4 Quadranten	4 Quadranten	7
11	Antiglaukomatosa	Zytostatika	nein	nein	7,1
12	nein	Immunsuppressiva	4 Quadranten	4 Quadranten	8,2
13	nein	NSAR	nein	nein	8,2
14	Antiglaukomatosa	Immunsuppressiva Antibiotika	nein	4 Quadranten	8,2
15	nein	Immunsuppressiva	nein	2 Quadranten	8,2
16	Antiglaukomatosa	Immunsuppressiva	nein	1 Quadrant	8,2



Die Standardtherapie mit individuellen Optionen wurde unter den Ergebnissen der Prognosegruppe 1 ausgeführt.

Bei den 16 beobachteten Transplantatreaktionen kam es in 12 Fällen zu einer irreversiblen Eintrübung der Hornhaut. 6 Patienten konnten einer erneuten Re-Keratoplastik zugeführt werden.

Die Verläufe in dieser Gruppe waren wesentlich komplikationsreicher im Vergleich zur Prognosegruppe 1. Bei einem Patienten kam es zur Transplantateinschmelzung mit Endophthalmitis. Nachfolgend musste eine Enucleatio bulbi erfolgen. In einem anderen Fall kam es zur Phthisis bulbi. Hier wurde auf Grund einer Beschwerdefreiheit der Patientin auf eine Enucleatio bulbi verzichtet. Eine Hornhaut-Aufnähung nach Putschowskaja musste auch bei einem Patienten mit Transplantateinschmelzung, Descemetocelle und drohender Bulbusruptur erfolgen. Im weiteren Verlauf kam es zur Phthisis bulbi und Einschmelzung der Hornhaut. Die Indikation zur Enucleatio bulbi wurde nicht gestellt. Bei einer anderen Patientin trat ein neuroparalytisches Ulcus auf, das ebenfalls mit einer HH-Aufnähung versorgt wurde.

In zwei Fällen eines irreversiblen Transparenzverlustes blieben die Patienten aus unklaren Gründen den klinischen Nachkontrollen fern.

Das nachfolgende Diagramm zeigt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des Transplantates in Abhängigkeit von der Indikation (Prognosegruppe 4) als Überlebenszeitkurve bis zum Zeitpunkt des Transplantatversagens (Abb. 9).

# Überlebensfunktion

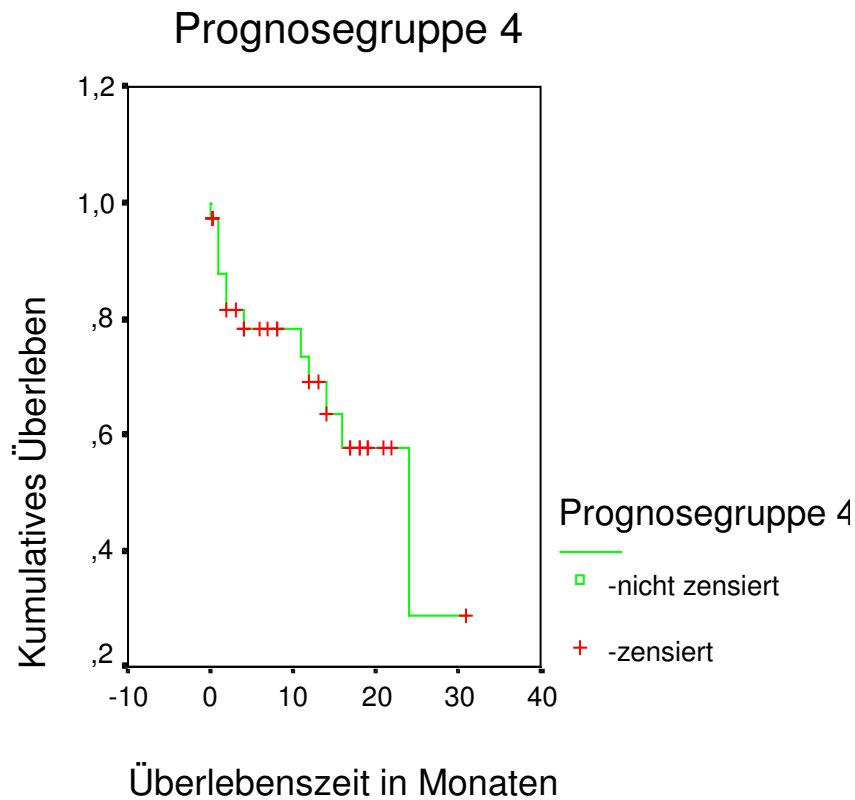


Abb. 9: Überlebenswahrscheinlichkeit des TPL in Prognosegruppe 4

### 3.3. Einfluss der Transplantatgröße

Die am meisten verwendete Transplantatgröße betrug 8,2 mm. Insgesamt wurden 66 Patienten im gesamten Kollektiv mit einer Hornhaut diesen Durchmessers versorgt. Davon entfielen 28 auf Gruppe 1, 4 auf Gruppe 2, 9 auf Gruppe 3 und 25 auf Gruppe 4. Am zweithäufigsten kam eine Transplantatgröße von 8,25 mm zum Einsatz. Vereinzelt wurden in speziellen Fällen kleinere oder größere Hornhäute verwendet.

Die Tabelle 9 gibt einen diesbezüglichen Überblick.

Tab. 9: Verwendete TPL-Durchmesser in den einzelnen Prognosegruppen

TPL-Größe	Anzahl/ Prognosegruppe				Gesamtanzahl
	1	2	3	4	
7,0	0	0	0	1	1
7,1	1	0	1	2	4
7,25	2	0	0	3	5
7,6	1	0	0	0	1
8	6	1	0	1	8
8,2	28	4	9	25	66
8,25	3	2	4	3	12
8,3	2	0	0	1	2
8,7	1	0	0	0	1

Die Anzahl der verwendeten Transplantatdurchmesser ist im nachfolgendem Diagramm (Abb. 10) graphisch dargestellt.

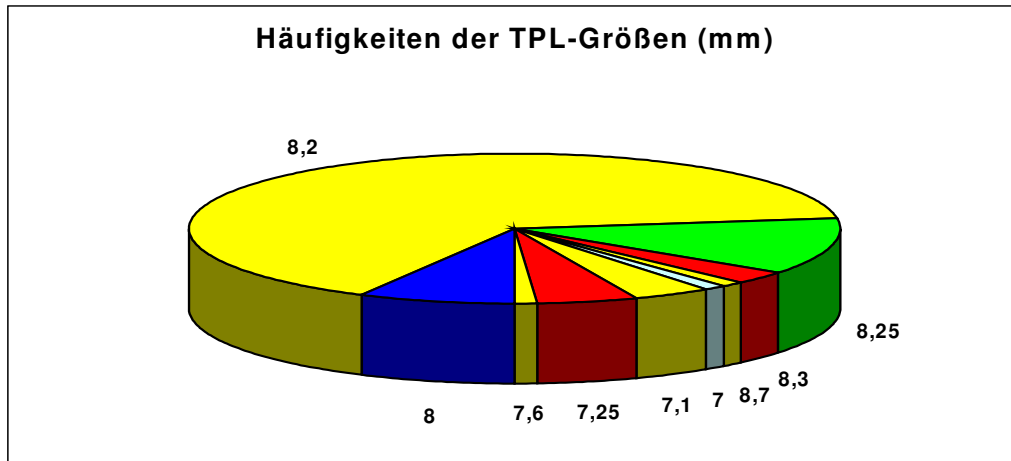


Abb. 10: Graphische Darstellung der verwendeten TPL-Größen

In 16 Fällen kam es zu einem irreversiblen Transplantatversagen. Dabei betragen die Durchmesser der Transplantate 1x 7,1 mm, 4x 7,25 mm, 1x 8,0 mm, 9x 8,2 mm und 1x 8,3 mm. Dies wird im nachfolgendem Diagramm dargestellt (Abb. 11).

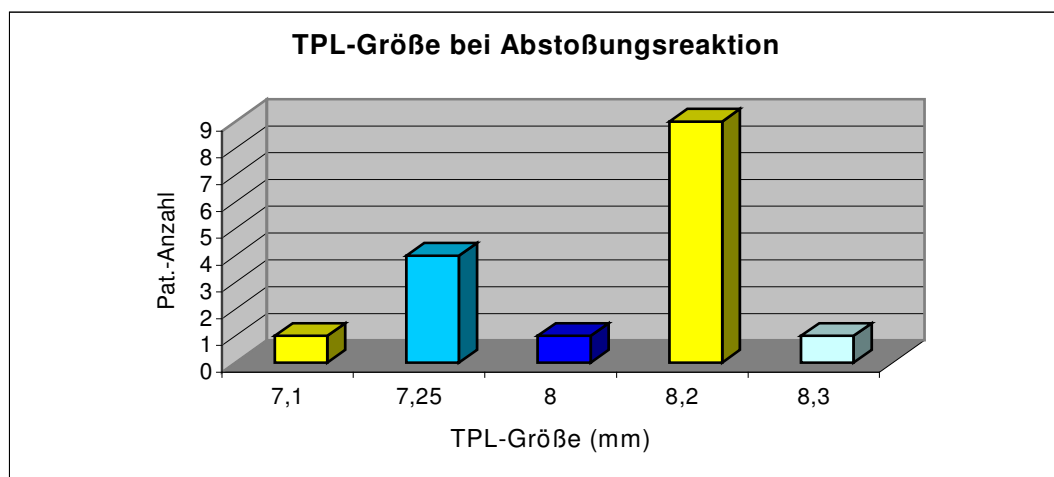


Abb. 11: Aufspaltung der Anzahl von TPL-Größen bei TPL-Versagen

Zur Prüfung der statistischen Signifikanz bezüglich eines Zusammenhanges zwischen der Transplantatgröße und nachfolgender Abstoßungsreaktion wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Da es sich um Zusammenhänge

zwischen nichtmetrischen, also nominalskalierten Variablen mit nur einigen Kategorien handelt, erfolgte die Darstellung zunächst in einer Kreuztabelle.

Tab. 10: Zusammenhang zwischen TPL-Größe und TPL-Abstoßung

		TPL-Größe				
		< 8,2 mm	8,2 mm	> 8,2mm	Gesamt	
TPL-Abstoßung	1= nein	Anzahl	13	57	14	84
		erwartete Anzahl	16	55,4	12,6	84
		% von TPL-Abstoßung	15,5%	67,9%	16,7%	100,0%
	2= ja	Anzahl	6	9	1	16
		erwartete Anzahl	3	10,6	2,4	16
		% von TPL-Abstoßung	37,5%	56,3%	6,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	19	66	15	100	
	erwartete Anzahl	19	66	15	100	
	% von TPL-Abstoßung	19,0%	66,0%	15,0%	100,0%	

Von den hundert Patienten erhielten 15 ein Transplantat, das größer als 8,2 mm war. Dabei kam es in einem Fall zu einer Transplantatabstoßung. In 66 Fällen wurde ein Transplantat mit einem Durchmesser von 8,2 mm verwendet. In dieser Gruppe konnten 9 diesbezügliche Reaktionen registriert werden. Ein kleineres Transplantat als 8,2 mm wurde in 19 Operationen verwendet, wobei es hier 6x zur irreversiblen Eintrübung des Transplantates kam.

Hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen Abstoßungsreaktion und Transplantatgröße zeigte sich mittels Chi-Quadrat-Test keine statistische Signifikanz ( $p = 0.096$ ). Die Kontrolle erfolgte mit dem Fisher-Test ( $p=0,125$ ).

### 3.4. Einfluss der Vaskularisation

In Prognosegruppe 1 mit 43 Patienten hatten 5 Patienten präoperativ eine Vaskularisation. Ein Patient mit Vaskularisation (4 Quadranten) erkrankte an einer Transplantatreaktion mit auch nachfolgendem Transplantatversagen.

Insgesamt kam es in dieser Gruppe unabhängig von der Vaskularisation zu 8 Transplantatreaktionen, bei denen jedoch 6 Patienten davon postoperativ eine Gefäßeinsprossung von mindestens 2 Quadranten aufwiesen.

Durch intensive Therapie konnte in 4 Fällen ein Transplantatversagen abgewendet werden. In den anderen 4 kam es zur irreversiblen Abstoßung der Hornhaut, wobei das Ausmaß der Vaskularisation mit 2-4 Quadranten unterschiedlich war.

In den Prognosegruppen 2 und 3 war in 4 Fällen eine präoperative Vaskularisation (1x2 Quadranten, 3x4 Quadranten) vorhanden. In einem Fall trat eine Transplantatreaktion auf, die aber unter Therapie ausheilte. Alle Hornhäute in dieser Gruppe behielten über den Beobachtungszeitraum ihre Transparenz. Postoperativ waren es 14 Fälle mit Vaskularisation (5x1 Quadrant, 6x2 Quadranten, 3x4 Quadranten).

Auf das Transplantatüberleben scheint auch dies hier allerdings keinen Einfluss gehabt zu haben.

In Prognosegruppe 4 war die Anzahl der Patienten mit Vaskularisation am höchsten. 15 präoperative (3x1, 4x2, 8x4 Quadranten) und 21 postoperative (4x1, 8x2, 9x4 Quadranten) Fälle konnten registriert werden. Von den 15 Patienten mit Gefäßeinsprossung vor Operation waren 5 von einer Transplantaterkrankung betroffen, die auch in einer irreversiblen Eintrübung der Hornhaut endete.

Insgesamt waren auch in dieser Gruppe die höchste Anzahl an Transplantatreaktionen (n=16) und -versagen (n=12) zu verzeichnen.

Allerdings befanden sich in dieser Gruppe ja die Patienten, die auf Grund ihrer Indikation die schlechtesten Chancen hinsichtlich eines Transplantatüberlebens hatten.

Im gesamten Patientenkollektiv hatten damit insgesamt 24 Patienten präoperativ eine Vaskularisation. Postoperativ wiesen insgesamt 56 Patienten eine Vaskularisation auf.

Betrachtet man nun die Gesamtrate an präoperativer Vaskularisation mit Auftreten einer Transplantatreaktion bzw. eines -versagens kommt man zu folgendem Ergebnis:

Von den 24 Patienten mit präoperativer Vaskularisation bekamen 7 eine Transplantatreaktion, der 6x ein Transplantatversagen folgte. Das bedeutet, dass in dem Kollektiv mit präoperativer Vaskularisation 25% eine irreversible Transplantateintrübung erlitten. Bei den anderen 75% mit Vaskularisation blieb das Transplantat im Beobachtungszeitraum klar.

Schlüsselt man dies auf die einzelnen Prognosegruppen auf, kam es in Gruppe 4 zum häufigsten Auftreten von präoperativer Vaskularisation und Transplantatversagen. Nach erfolgter perforierender Keratoplastik war die Rate an postoperativen Vaskularisationen höher, aber gleichmäßiger auf die einzelnen Gruppen verteilt (Tabelle 11).

Tab. 11: Zusammenhang zwischen präoperativer/ postoperativer Vaskularisation, TPL-Reaktion und TPL- Versagen

Gr.	Fallzahl	Vask. präop. gesamt	Vask. postop. gesamt	TPL-Reaktion+ Vask.	TPL-Versagen+ Vask.	TPL-Reaktion gesamt	TPL-Versagen gesamt
1	43	5	21	1	1	8	4
2/3	21	4	14	1	0	6	0
4	36	15	21	5	5	16	12

Im gesamten Kollektiv (n=100) waren somit 24 Fälle mit präoperativer Vaskularisation, wobei in 6 Fällen das Transplantat abgestoßen wurde (25%). Von den restlichen 76 Patienten ohne Vaskularisation erlitten 10 eine irreversible Abstoßungsreaktion (13,2%).

Der Zusammenhang zwischen Transplantatabstoßung und präoperativer Vaskularisation im gesamten Kollektiv ist in Tabelle 12 dargestellt:

Tab. 12: Zusammenhang zwischen präoperativer Vaskularisation und TPL-Abstoßung

			Vaskularisation		
			nein	ja	Gesamt
TPL-Abstoßung	1= nein	Anzahl	66	18	84
		erwartete Anzahl	63,8	20,2	84
		% von TPL-Abstoßung	78,6%	21,4%	100,0%
	2= ja	Anzahl	10	6	16
		erwartete Anzahl	12,2	3,8	16
		% von TPL-Abstoßung	62,5%	37,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	76	24	100
		erwartete Anzahl	76	24	100
		% von TPL-Abstoßung	76,0%	24,0%	100,0%

Zur Prüfung der statistischen Signifikanz bezüglich eines Zusammenhanges zwischen der präoperativen Vaskularisation und Transplantatabstoßung zeigten sich weder mittels Chi-Quadrat-Test ( $p=0,168$ ) noch mit dem exakten Fisher-Test ( $p=0,204$ ) eine statistische Signifikanz.

Berechnet man allerdings die odds-ratio ergibt sich ein Wert von  $OR=2,2$  womit schon ein risikoverstärkender Einfluss sichtbar wird.

Betrachten wir nun in Tabelle 13 den Zusammenhang zwischen Transplantatreaktion und Vaskularisation:

Tab. 13: Zusammenhang zwischen präoperativer Vaskularisation und TPL-Reaktion

			Vaskularisation		
			nein	ja	Gesamt
TPL-Reaktion	1= nein	Anzahl	57	17	74
		erwartete Anzahl	56,2	17,8	74
		% von TPL-Reaktion	77,0%	23,0%	100,0%
	2= ja	Anzahl	19	7	26
		erwartete Anzahl	19,8	6,2	26
		% von TPL-Reaktion	73,1%	26,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	76	24	100
		erwartete Anzahl	76	24	100
		% von TPL-Reaktion	76,0%	24,0%	100,0%

Auch bezüglich aufgetretener Transplantatreaktionen zeigte sich keine statistische Signifikanz mit  $p=0,685$  (Chi-Quadrat-Test) und  $p=0,790$

(Fisher-Test). Die odds-ratio in diesem Fall betrug  $OR=1,2$ , was bedeutet, dass das Risiko für eine Transplantatreaktion bei vaskularisierten Hornhäuten etwas erhöht war.

Der eventuelle Einfluss postoperativer Vaskularisation auf das Transplantatüberleben sollte ebenfalls untersucht werden (Tab. 14). Dabei wurde jeder Patient eingeschlossen, der postoperativ eine Vaskularisation von mindestens 2 Quadranten unabhängig von der Dauer des Auftretens hatte. Den größten Anteil bildeten die oberflächlichen Vaskularisationen (Gruppe 1: 19/21, Gruppe 2/3: 12/14 und Gruppe 4: 12/21). Die Anzahl der betroffenen Quadranten war in Gruppe 4 am höchsten (13x4 Quadranten), während in Gruppe 1 und in Gruppe 2/3 nur 3x4 Quadranten eine Vaskularisation aufwiesen.

Tab. 14: Zusammenhang zwischen postoperativer Vaskularisation und TPL-Abstoßung

		Vaskularisation (postoperativ)			
		nein	ja	Gesamt	
TPL-Abstoßung	1= nein	Anzahl	37	47	84
		erwartete Anzahl	37	47	84
		% von TPL-Abstoßung	44,0%	56,0%	100,0%
	2= ja	Anzahl	7	9	16
		erwartete Anzahl	7	9	16
		% von TPL-Abstoßung	43,8%	56,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	44	56	100	
	erwartete Anzahl	44	56	100	
	% von TPL-Abstoßung	44,0%	56,0%	100,0%	

Bezüglich des Transplantatüberlebens in Abhängigkeit von einer postoperativen Vaskularisation zeigte sich in allen Tests weder eine statistische Signifikanz ( $p=0,982$ ) noch ein erhöhtes Risiko ( $OR= 1,012$ ).

### 3.5. Einfluss der HLA-Typisierung

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Transplantatabstoßung wurden HLA-typisierte Transplantate verwendet. Insgesamt wurden 6 Frauen und 8 Männer mit typisiertem Material versorgt (Abb. 12).



## HLA-Typisierung

(n=100; nicht typisiert=86,0%; typisiert=14,0%)

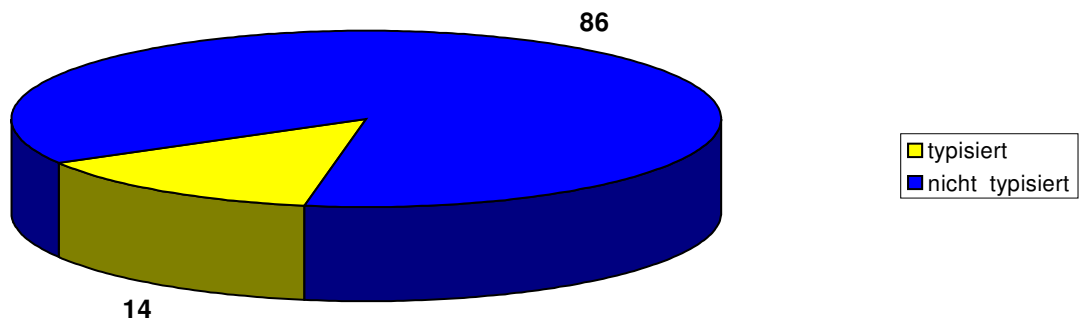


Abb. 12: HLA-Typisierung

Von den 14 HLA-typisierten Hornhäuten entfielen 11 Transplantate auf Patienten der Prognosegruppe 4, 1 auf Gruppe 2 und 2 auf Gruppe 1.

Die zur Operation führenden Diagnosen mit entsprechender Prognose-Gruppe sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Tab. 15: Diagnosen zur HLA-Typisierung mit Prognosegruppen

Progn.-Gruppe	Diagnose
1	HH-Narben bei Z.n. Herpeskeratitis
1	HH-Narben bei Z.n. Herpeskeratitis
2	bullöse Keratopathie bei Z.n.perf.Verletzung
4	TPL-Versagen bei rez. Herpeskeratitis (irreversibel)
4	TPL-Versagen bei Z.n.Putschowskaja-KP (irreversibel)
4	TPL-Versagen und Cat.complicata (irreversibel)
4	TPL-Versagen (irreversibel)
4	TPL-Versagen (irreversibel)
4	TPL-Versagen (irreversibel)
4	TPL-Versagen (irreversibel)
4	TPL-Versagen (irreversibel)
4	TPL-Versagen bei rez.Herpeskeratitis (irreversibel)
4	Laugenverätzung,Z.n.Putschowskaja-KP
4	TPL-Versagen (irreversibel)

Bei 5 Patienten wurde erstmalig eine perforierende Keratoplastik durchgeführt. 7 Patienten erhielten die erste Re-Keratoplastik und 1 Patient die zweite Re-Keratoplastik. Ein Patient hatte bereits 3 Hornhauttransplantationen erhalten.

Je nach Vor- und Begleiterkrankungen wurden in gleicher Sitzung untenstehende, in Tabelle 16 angeführte Operationen durchgeführt.

Tab. 16: Begleitoperationen bei Patienten mit HLA-typisierter Hornhaut

Patient	Vor-Operationen		Begleitende Operationen	
Nr.	Keine		keine	
1	x		x	
2	x		x	
3		Cat.-OP+VKL		HKL-Impl.+ Elektroepilation
4		pKPL;Phako.+HKL		
5		Putschowskaja-KP		HKL-Impl.
6		pKPL	x	
7		Cat.-OP,pKPL		Synechienlösung
8		Autorotationskeratoplastik		Synechienlösung
9		pKPL;Phako.+HKL	x	
10		pKPL;Phako.+HKL	x	
11		2xpKPL;Phako.+HKL	x	
12		4xpKPL;ICCE	x	
13		Putschowskaja-KP	x	
14		pKPL		Iridektomie

Bei einem Patienten (Gruppe 4) kam es nach 12 Monaten zu einer Transplantatabstoßung. Alle anderen Transplantate blieben über den Beobachtungszeitraum klar.

Die meisten HLA-Typisierungen entfielen auf Gruppe 4. Die Resultate bezüglich einer Abstoßung in Abhängigkeit von der Typisierung in Gruppe 4 zeigt die Tabelle 17.

Tab. 17: Abstoßung in Abhängigkeit von der Typisierung in Gruppe 4

Gruppe 4	typisiert	nicht typisiert
Abstoßung	1	11
keine Abstoßung	10	14

### 3.6. Einfluss von präoperativen Synechien

Im gesamten Kollektiv hatten 19 Patienten präoperativ Synechien; 4x hintere und 15x vordere Synechien. Am häufigsten waren Patienten der Gruppe 4 betroffen (n=13). Danach folgte Gruppe 1 mit n=4 und Gruppe 2/3 mit n=2.

Die dazugehörigen Diagnosen sind in Tabelle 18 aufgeführt.

Tab. 18: Diagnosen der Patienten mit Synechien

Patient	Gruppe	Diagnose	Synechien
1	1	HH-Narben, Z.n. Masernkeratitis	vordere
2	1	Fuchs-Dystrophie	vordere
3	1	Keratokonus	vordere
4	1	HH-Narben, Z.n. Explosionsverletzung	hintere
5	2	bullöse Silikonöl-Keratopathie	vordere
6	3	HH-Ulcus, Z.n. rez. Herpeskeratitiden	vordere
7	4	Re-Keratoplastik	vordere
8	4	Re-Keratoplastik	hintere
9	4	perforiertes HH-Ulcus	vordere
10	4	Re-Keratoplastik	vordere
11	4	Re-Keratoplastik, Winkelblock-Glaukom	hintere
12	4	TPL-Versagen, Z.n. Putschowskaja-KP	hintere
13	4	Endophthalmitis	vordere
14	4	Re-Keratoplastik	vordere
15	4	Re-Keratoplastik	vordere
16	4	Re-Keratoplastik	vordere
17	4	Re-Keratoplastik	vordere
18	4	Re-Keratoplastik	vordere
19	4	Re-Keratoplastik	vordere

In Gruppe 1 traten keine Transplantatreaktionen auf; alle Transplantate blieben transparent. In Gruppe 2/3 traten zwar 2 Transplantatreaktionen (1x endothelial, 1x stromal) auf, diese konnten aber austherapiert werden, so dass in diesen Fällen keine irreversible Abstoßung eintrat. Dagegen traten in Gruppe 4 8x Transplantatreaktionen (1x epithelial, 1x stromal, 6x kombiniert) auf, die in jedem Fall zu einer irreversiblen Eintrübung des Transplantates führten.

Damit scheint die Konstellation: Vorhandensein von Synechien (besonders vorderen) und Re-Keratoplastik eine sehr schlechte Ausgangsposition für den Erfolg einer Hornhauttransplantation zu sein.

Im gesamten Patientengut waren damit bei 19 Patienten Synechien vorhanden, die 8x zu einer Transplantatreaktion und nachfolgend auch zum Versagen führten.

Darstellung des Zusammenhanges in Tabelle 19.

Tab. 19: Zusammenhang von Synechien und TPL-Abstoßung

			Synechien präoperativ		
			nein	ja	Gesamt
TPL-Abstoßung	1= nein	Anzahl	73	11	84
		erwartete Anzahl	68	16	84
		% von TPL-Abstoßung	86,9%	13,1%	100,0%
	2= ja	Anzahl	8	8	16
		erwartete Anzahl	13	3	16
		% von TPL-Abstoßung	50,0%	50,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	81	19	100
		erwartete Anzahl	81	19	100
		% von TPL-Abstoßung	81,0%	19,0%	100,0%

Dementsprechend zeigte sich auch eine hohe statistische Signifikanz mit  $p=0,001$  im Chi-Quadrat-Test. Die odds-ratio betrug  $OR=6,63$ .

Wie daraus schon zu vermuten ist, zeigte sich auch für das Auftreten einer Transplantatreaktion bei vorhandenen Synechien ein deutlich erhöhtes Risiko mit einer odds-ratio  $OR=3,38$ , das auch statistisch signifikant war ( $p=0,018$ ).

### 3.7. Visusentwicklung

Die Visusentwicklung wurde in der Studie nicht detailliert betrachtet und wird daher nur allgemein ausgewertet. Die Visusergebnisse wurden in Intervalle unterteilt, so dass somit keine genauen Messwerte in der Datenbank vorliegen. Folgende Meßbereiche wurden vergeben:

- |                                |                |
|--------------------------------|----------------|
| 1= kein Visus messbar          | 7= $>0,05-0,2$ |
| 2= Lux projectio falsa (Lpf)   | 8= $>0,2-0,4$  |
| 3= Lux projectio recta (Lpr)   | 9= $>0,4-0,6$  |
| 4= Lpr, Handbewegungen (HBW)   | 10= $>0,6-0,8$ |
| 5= Lpr, HBW, Fingerzählen (FZ) | 11= $0,8-1,0$  |
| 6= $0,02-0,05$                 |                |

Generell lässt sich aber sagen, dass bei 98 Patienten eine solche Einstufung präoperativ erfolgte. Ermittelt wurde außerdem der beste Visus im Beobachtungszeitraum, unabhängig von einer eventuell nachfolgenden

Verschlechterung infolge Komplikationen. Im Anschluss wurden die Visuswerte bei der jeweils letzten Vorstellung des Patienten erfasst. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei 65 Patienten der Visus nach Operation besser wurde und bei 33 Patienten stationär war. Verschlechterungen waren nicht zu verzeichnen. Dabei ausgewertet wurden die besten ermittelten Visuswerte, eingeteilt in die jeweiligen Intervalle, unabhängig davon, ob im weiteren Verlauf durch eine eventuelle Komplikation oder Transplantatabstoßung eine erneute Verschlechterung eingetreten ist. Hier war eine hochsignifikante positive Entwicklung zu verzeichnen ( $p=0,000$  im Wilcoxon-Test), auch innerhalb der verschiedenen Prognosegruppen.

Im folgenden eine graphische Übersicht (Abb. 13) über die Visusentwicklung in den einzelnen Prognosegruppen:

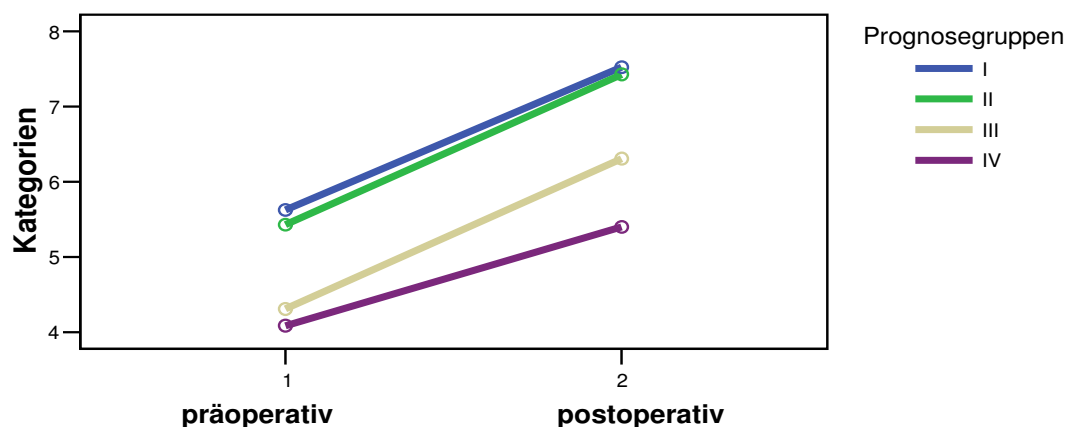


Abb. 13: Visusentwicklung in den einzelnen Prognosegruppen

Auch wenn man sich die zuletzt ermittelten Visus- Werte anschaut, stellt man eine hochstatistische Signifikanz fest ( $p= 0,000$ ). 16 Patienten hatten zwar eine Visusverschlechterung, aber die Anzahl der stationären Werte mit  $n=12$  und die der verbesserten Werte mit  $n=67$  bei insgesamt 95 ausgewerteten Fälle war wesentlich höher.

### 3.8. Postoperative Komplikationen

Die häufigsten postoperativen Komplikationen waren Druckdekompensationen, Nahtkomplikationen (Fadenlockerungen, Nahtödem, Nahtinsuffizienzen), Vaskularisationen (in mindestens 2 Quadranten) und Erosiones. Nur vereinzelt waren andere Komplikationen, wie z .B. Iridozyklitiden, Phthisis bulbi, Choroidalamotio, Synechien, Ablatio retinae, irregulärer Astigmatismus und Ulcera zu verzeichnen. Einmalig traten eine Trichiasis, Descemetocele, Endophthalmitis und eine retrocorneale Membran auf.

Das nachfolgende Diagramm (Abb. 14) gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der Komplikationen.

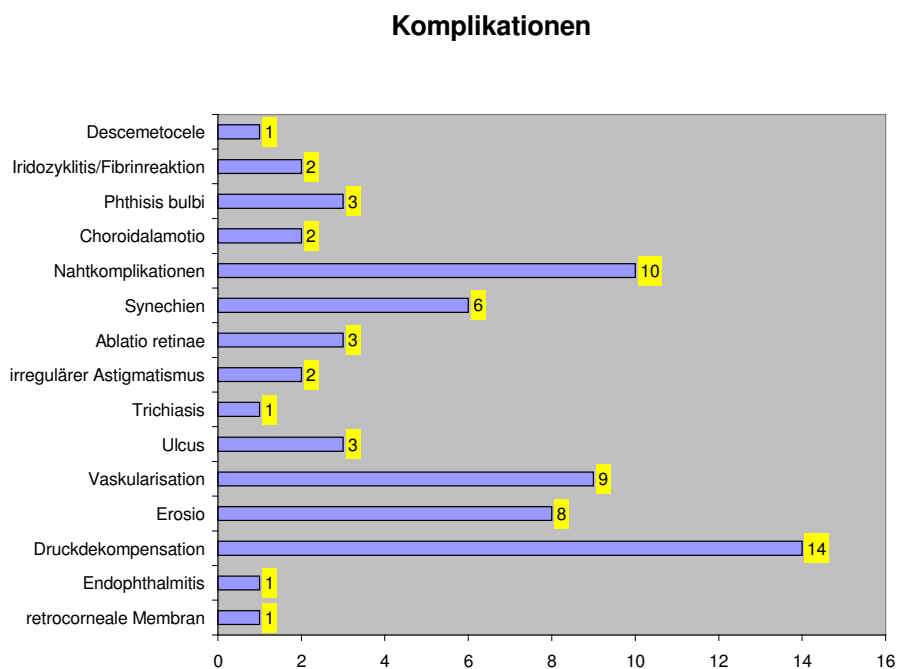


Abb. 14: Häufigkeiten der aufgetretenen postoperativen Komplikationen

Die wichtigsten Komplikationen sollen ausführlicher erörtert werden.

### 3.8.1. Druckdekompensationen

Bei 14 Patienten trat postoperativ eine Druckdekompensation (Werte deutlich über 21 mmHg) auf. Dabei waren bei einer Patientin ein primäres Offenwinkelglaukom, bei zwei Patientinnen ein primäres Engwinkelglaukom, bei einer Patientin ein Sekundärglaukom und bei einer Patientin ein Zustand nach Druckdekompensation nach pars-plana-Vitrektomie vorbestehend. In den übrigen 9 Fällen war die diesbezügliche Anamnese leer.

In 5 Fällen kam es zu einer Transplantatreaktion, woraufhin 2x ein irreversibles Transplantatversagen folgte (Tab. 20).

Tab. 20: Zusammenhang zwischen Druckdekompensation und TPL-Abstoßung

		Druckdekompensation-postoperativ			
		nein	ja	Gesamt	
TPL-Abstoßung	1= nein	Anzahl	72	12	84
		erwartete Anzahl	72,2	11,8	84
		% von TPL-Abstoßung	85,7%	14,3%	100,0%
	2= ja	Anzahl	14	2	16
		erwartete Anzahl	13,8	2,2	16
		% von TPL-Abstoßung	87,5%	12,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	86	14	100	
	erwartete Anzahl	86	14	100	
	% von TPL-Abstoßung	86,0%	14,0%	100,0%	

Bezüglich eines statistischen Zusammenhanges auf das Transplantatversagen (Tab. 20) erfolgte die Prüfung mittels Chi-Quadrat-Test und Fisher-Test sowie die Ermittlung der odds-ratio. Damit zeigte sich keine statistische Signifikanz mit  $p=0,850$  und  $p=0,605$ . Mit einer odds-ratio von  $OR=0,857$  war auch kein erhöhtes Risiko nachweisbar.

Nachfolgend im Diagramm (Abb. 15) dargestellt ist der Zeitpunkt der Druckdekompensationen.

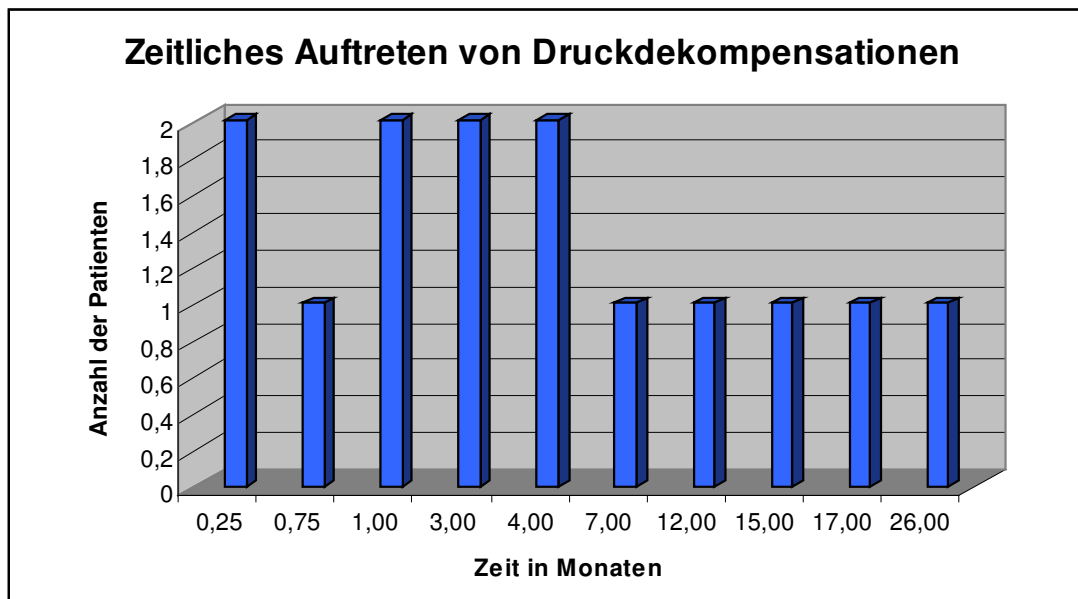


Abb. 15: Zeitpunkt der aufgetretenen Druckdekompensationen

### 3.8.2. Nahtkomplikationen

Zweithäufigste Komplikation waren Nahtprobleme. Insgesamt traten bei 10% der Patienten Nahtkomplikationen auf. Ein Patient war 2x betroffen mit einer Fadenlockerung. Diese war insgesamt 6x zu beobachten. In Konsequenz dessen wurde 2x eine Fadennachlegung erforderlich. 1x bildete sich ein Nahtödem aus und in einem Fall kam es zur Nahtinsuffizienz. In den restlichen 2 Fällen trat eine TPL-Stufenbildung auf. Bei 6 von den 10 Patienten kam es im Verlauf zu einer Transplantatreaktion mit 5x auch nachfolgender irreversibler Eintrübung der Keratoplastik.

Daraus kann man schlussfolgern, dass das Risiko einer Transplantatreaktion und nachfolgender Abstoßung bei postoperativen Nahtkomplikationen deutlich erhöht ist.



Tabelle 21 zeigt einen Überblick über Nahtkompliation, Transplantatreaktion und Transplantatversagen.

Tab. 21: Zusammenhang zwischen Nahtkompliation, TPL-Reaktion und TPL-Versagen

Pat.-Zahl	Komplikation	TPL-Reaktion	TPL-Versagen
1	Nahtödem	ja	ja
2	Fadenlockerung	ja	ja
3	Fadenlockerung	ja	nein
4	Fadenlockerung	ja	ja
4	Fadenlockerung	ja	ja
5	Fadenlockerung	ja	ja
6	Nahtinsuffizienz	nein	nein
7	Transplantatstufe	nein	nein
8	Transplantatstufe	nein	nein
9	Fadenlockerung	nein	nein

Abbildung 16 zeigt die Anzahl der verschiedenen Nahtkompliationen.

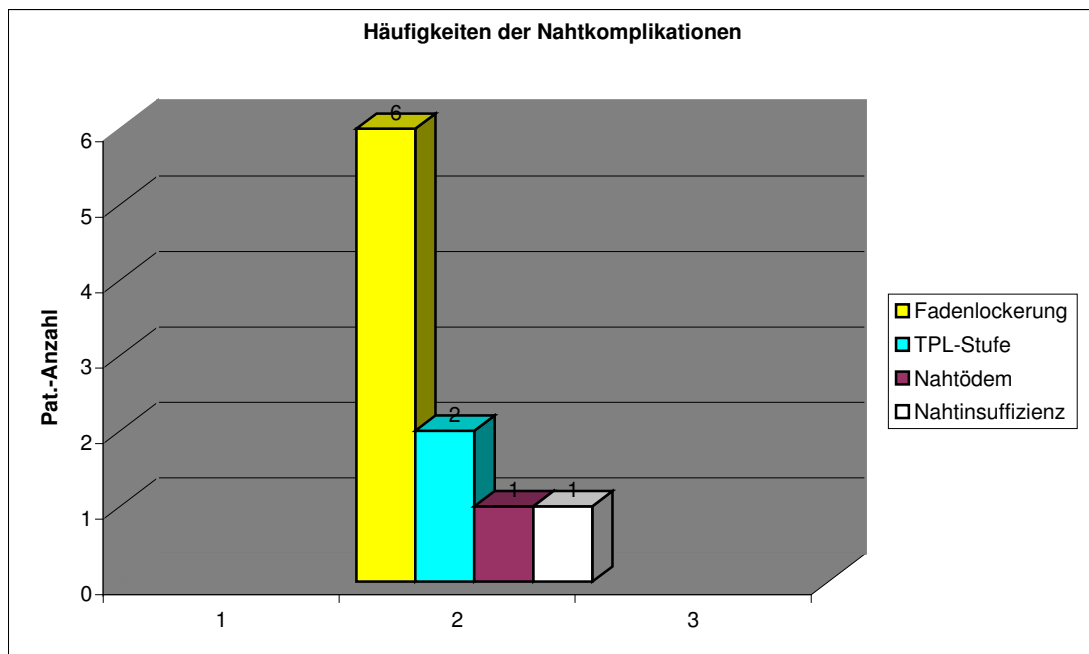


Abb. 16: Graphische Darstellung der Nahtkompliationen

In Tabelle 22 wurden Nahtkomplikationen und Transplantatabstoßung in Zusammenhang gebracht.

Tab. 22: Zusammenhang zwischen Nahtkomplikationen und TPL-Abstoßung

			Nahtkomplikationen- postoperativ		
			nein	ja	Gesamt
TPL-Ab- stoßung	1= nein	Anzahl	79	5	84
		erwartete Anzahl	75,6	8,4	84
		% von TPL-Abstoßung	94,0%	6,0%	100,0%
	2= ja	Anzahl	11	5	16
		erwartete Anzahl	14,4	1,6	16
		% von TPL-Abstoßung	68,8%	31,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	90	10	100
		erwartete Anzahl	90	10	100
		% von TPL-Abstoßung	90,0%	10,0%	100,0%

Betrachtet man die Werte, ist eine hohe Prozentzahl (31,3%) an Transplantatabstoßungen auffällig, wenn Nahtkomplikationen vorhanden waren (Tab. 22).

Damit scheint ein hochsignifikanter Einfluss von Nahtkomplikationen als Risikofaktor auf das Transplantatüberleben vorhanden zu sein, der sich auch mittels Chi-Quadrat- und Fisher-Test bestätigte ( $p=0,002$ ,  $p=0,009$ ). Die außerdem ermittelte odds-ratio bestätigte dies ebenfalls eindrucksvoll ( $OR=7,182$ ).

Die postoperativ aufgetretenen Vaskularisationen und deren Bewertung wurden bereits im Kapitel 3.4. erläutert. Angemerkt sei nur, dass es postoperativ fast zu einer Verdopplung des Wertes (24 versus 56) kam, aber dies keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben hatte.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Soziodemographische Merkmale**

#### **4.1.1. Geschlechterverhältnis**

Im vorliegenden Patientengut fand sich ein relativ ausgeglichenes Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen =1:1,2 (Männer 45%, Frauen 55%).

In der Literatur finden sich überwiegend ähnliche Ergebnisse: Sit et al. ermittelten ein Verhältnis von männlich zu weiblich 1,1:1 (Sit et al. 2001). Graupner et al. wiesen ein Verhältnis von männlich zu weiblich von 1:1 auf (Graupner et al. 2000). Ein leichtes Überwiegen der männlichen Probanden war bei Inoue et al. (Männer: Frauen 1,5:1) zu verzeichnen (Inoue et al. 2000). An Hand dieser Daten lässt sich keine eindeutige Geschlechterpräferenz nachweisen.

#### **4.1.2. Alter**

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Operation bei 57,8 Jahren. Die Breite schwankt zwischen 4 und 92 Jahren. Dabei waren zwei Altersgipfel mit gehäufte Patientenzahl ersichtlich (35. und 75. Lebensjahr).

Bei vergleichbaren Untersuchungen konnte eine ähnliche Alterstruktur aufgezeigt werden. Inoue et al. untersuchten ein Patientengut mit einem durchschnittlichen Alter von 51,6 Jahren (6 bis 84 Jahre) (Inoue et al. 2000). Bei Graupner et al. lag das mittlere Patientenalter bei 54 Jahren (34 bis 74 Jahre) (Graupner et al. 2000). Im postoperativen follow-up von Ing et al. waren die Patienten durchschnittlich 62 Jahre alt (3 bis 94 Jahre) (Ing et al. 1998). Etwas höher waren die diesbezüglichen Ergebnisse von Sit et al. mit einem mittleren Alter von 70 Jahren (14 bis 96 Jahre) (Sit et al. 2001).

Die Schwankungen sind eventuell durch verschiedene Studiendesigns erklärbar, da bei einigen Untersuchungen Ausschlusskriterien wie z. B. Re-Keratoplastiken, Hochrisiko-Keratoplastiken o.ä. zu einer gewissen Selektion des Patientengutes geführt haben. Insgesamt liegen jedoch die Ergebnisse relativ dicht beieinander.

## 4.2. Indikationen zur perforierenden Keratoplastik

Bezüglich der von uns erwarteten Prognosen teilten wir die Patienten in 4 verschiedene Indikationsgruppen ein, wobei wir von der ersten Gruppe die besten Chancen auf eine erfolgreiche perforierende Keratoplastik erwarteten. In dieser Gruppe waren Patienten mit Hornhautnarben unterschiedlicher Genese am häufigsten vertreten (n= 21; 48,8%). An zweiter Stelle rangierte die Diagnose des Keratokonus mit 17 Patienten (n= 17; 39,5%). Die übrigen 5 Patienten dieser Gruppe wiesen Hornhautdystrophien auf (n=5; 11,7%).

In Gruppe 2 befanden sich 7 Patienten mit bullöser Keratopathie (n=7).

In Gruppe 3 wurde bei 8 Patienten (n=8) die Diagnose bullöse Keratopathie bei Pseudophakos diagnostiziert (57,1%). Bei den 6 anderen Patienten führten jeweils eine Descemetocèle bei Herpeskeratitis (n=1; 7,1%), ein metaherpetisches Ulcus (n=1; 7,1%), drei Hornhautulcera unklarer Genese (n=3; 21,4%) sowie eine Descemetocèle bei Lagophthalmus (n=1; 7,1%) zur Operation.

In der prognostisch ungünstigsten Gruppe 4 befanden sich 26 Patienten mit einem Transplantatversagen bei Z.n. perforierender Keratoplastik (n=26; 72,2%). Bei den anderen Patienten lagen jeweils eine Bulbusruptur (n=2; 5,5%), ein perforiertes Hornhaut-Ulcus (n=5; 13,8%), eine Endophthalmitis (n=1; 2,7%) sowie eine Verätzung (n=2; 5,5%) vor.

Damit ergab sich im gesamten Patientenkollektiv folgende Häufigkeitskonstellation:

Transplantatversagen (26%); Hornhautnarben (21%), Keratokonus (17%), Pseudophakie-Keratopathie (8%), bullöse Keratopathie (7%), Hornhautdystrophie (5%) und perforierte Ulcera (5%), Hornhautulcera unklarer Genese (3), Descemetocèle (2%), Verätzung (2%), Bulbusruptur (2%), metaherpetisches Hornhautulcus (1%) und Endophthalmitis (1%). Rechnet man die bullösen Keratopathien zusammen, unabhängig vom Linsenstatus, kommen sie mit insgesamt 15% an die vierte Stelle in der Rangliste.

Vergleicht man diese Daten mit der Literatur ergeben sich doch einige Abweichungen.

Ing et al. untersuchten 500 Patienten konsekutiv (Ing et al. 1998). Ausgeschlossen wurden allerdings 36 Re-Keratoplastiken innerhalb der Studie sowie 70 Fälle mit beidseitiger Keratoplastik. Bei den restlichen 394 Patienten wurde am häufigsten die Diagnose einer Fuchs'schen Dystrophie (27%) gestellt. Es folgten der Keratokonus (21%), die Pseudophakie-Keratopathie (19%), bullöse Keratopathie (17%), Herpes-simplex-Keratitis (3%) und andere Diagnosen (12%).

Sit et al. führten eine retrospektive Studie an 696 ebenfalls konsekutiv erfassten Patienten durch (Sit et al. 2001). Ausgeschlossen wurden hier auch Re-Keratoplastiken. Bei beidseitiger Keratoplastik wurde nur jeweils das erste operierte Auge in die Datenbank aufgenommen. Die 4 führenden Diagnosen waren die Pseudophakie-Keratopathie (42,7%), Keratokonus (10,7%), bullöse Keratopathie (8,8%) und Hornhautdystrophien (7,7%).

Inoue et al. erfassten als häufigste Diagnose bei 396 operierten Augen die bullöse Keratopathie (23,7%) ohne Unterscheidung Aphakie oder Pseudophakie (Inoue et al. 2000). Weitere häufige Diagnosen waren der Keratokonus (20,7%), nicht-herpetische Keratitis (18,2%), Transplantatversagen (17,2%), Herpeskeratitis (11,6%), Hornhautdystrophien und -degenerationen (6,6%) sowie chemische Verätzungen (2,0%).

Generell lässt sich zusammenfassend sagen, dass die wohl häufigsten präoperativen Diagnosen die bullöse Keratopathie, Keratokonus, HH-Narben, Transplantatversagen und Hornhautdegenerationen und -dystrophien sind. Verschiedene Studien zeigen hier unterschiedliche Schwankungen und Trends. Dobbins et al. untersuchten die Indikationsstellungen von 1982-1996 und stellten einen zunehmenden Trend für Re-Keratoplastiken und Hornhautnarben fest (Dobbins et al. 2000). Gleichzeitig zeigte sich eine abnehmende Tendenz für die bullöse Keratopathie. Pahor und Gračner konnten aber aufzeigen, dass im Zeitraum von 1984-1994 die führende Indikation die HH-Narben waren, gefolgt vom Keratokonus und den HH-Dystrophien (Pahor und Gračner 2004).

Im Zeitraum von 1994-2004 verschob sich dann aber die Relation mit Zunahme der Zahl von bullösen Keratopathien und einem prozentualen Rückgang der HH-Narben. Dies liegt eventuell an der heute deutlich besseren Erkennung und Weiterentwicklung multipler Therapiemöglichkeiten bei zu Narben führenden infektiösen (bakteriell oder viral) Prozessen der Hornhaut.

Im Trend zeigt sich außerdem die gleichbleibende bzw. zunehmende Häufigkeit der Indikation eines Keratokonus, der vor allem in Europa an erster bzw. zweiter Stelle steht (Engelmann et al. 2002). Aber auch Edwards et al. berichteten über die Ergebnisse von Hornhauttransplantationen in Neuseeland im Zeitraum von 1991-1999 mit der häufigsten Indikation des Keratokonus mit 45,6% (Edwards et al. 2002).

Die am häufigsten gestellte Indikation in unserem konsekutiv erfassten Patientengut war die Re-Keratoplastik bei Transplantatversagen. Natürlich war der beobachtete Zeitraum (1998/1999) im Vergleich zu anderen Studien relativ kurz. Aber auch bei anderen Autoren konnte eine Zunahme der prozentualen Häufigkeiten (Vergleich von 1984-1994 mit 3% und 1994-2004 mit 11%) aufgezeigt werden (Pahor und Gračner 2004). In Untersuchungen von Cosar et al. stand die Indikation zur Re-Keratoplastik ebenfalls mit 18,1% an immerhin zweiter Stelle; führend war hier mit 27,2% die pseudophake bullöse Keratopathie (Cosar et al. 2002). Auch die Erlangerer Studie mit histopathologischer Untersuchung trepanierter Hornhäute konnte eine ansteigende Zahl an Re-Keratoplastiken in den letzten Jahren auf 15,5% nachweisen (Cursiefen et al. 1998). Vor allem auch amerikanische Studien zeigen eine ähnlich hohe Prozentzahl an Re-Keratoplastiken. So stand bei Patel et al. zwar die bullöse Pseudophakie-Keratopathie (27%) an erster Stelle; jedoch gleich gefolgt von der Re-Keratoplastik mit 20% und deutlich ansteigender Tendenz in den letzten Jahren (Patel et al. 2000). Hingegen nahm die prozentuale Häufigkeit der aphaken bullösen Keratopathie ab.

Insgesamt decken sich unsere präoperativ gestellten Indikationen mit den Ergebnissen bezüglich der Hauptindikationen anderer Studien. Da bei uns auch Re-Keratoplastiken sowie beidseitig operierte Patienten mit

aufgenommen wurden und alle Patienten konsekutiv erfasst wurden, d.h. keinerlei Ausschlusskriterien angelegt wurden, war bei uns aber die Re-Keratoplastik bei Transplantatversagen die häufigste Indikation.

Außerdem ist der Einzugsbereich unserer Klinik sehr groß und umfasst damit viele schon außerhalb behandelte sowie Patienten mit umfassender ophthalmologischer und operativ- ophthalmologischer Vorgeschichte, bei denen die Indikation zur perforierenden Keratoplastik eventuell auch erst recht spät gestellt wurde.

### **4.3. Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Indikation**

Der Begriff der Transplantaterkrankung wurde erstmalig von Paufigue et al. beschrieben, die damals eine allergische Reaktion für ursächlich hielten (Paufigue et al. 1948).

Zahlen in der Literatur bezüglich der Häufigkeit schwanken erheblich (5 bis 60% - Thiel und Manthey 1980, Allredge und Krachmer 1981, Severin 1986, Pleyer et al. 1990, Reinhard et al. 1997). Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich ein ausgesprochen heterogenes Patientengut mit unterschiedlichen Risikofaktoren sowie eine noch immer unterschiedliche Interpretation bzw. Wertung der einzelnen Transplantatreaktionen. Durch die immer bessere Kenntnis der immunologischen Vorgänge und ihrer immunsuppressiven Therapien (Pleyer 2003) und weiteren Erkenntnissen bezüglich der Bedeutung einer HLA-Typisierung (Gibbs et al. 1974) mit positiven Ergebnissen konnte das Auftreten von immunologischen Transplantatreaktionen verringert werden. Heute stehen nicht nur, wie damals, Kortikosteroide, sondern eine Vielzahl an immunmodulierenden Substanzen zur Verfügung (Pleyer 2003). Das Spektrum umfasst proliferationshemmende Substanzen (Azathioprin, Methotrexat), Calcineurinantagonisten (Cyclosporin A, FK 506) mit Wirkung auf T-Lymphozyten sowie Substanzen mit hoher Spezifität (monoklonale Antikörper) gegen Subpopulationen von T-Lymphozyten, Adhäsionsmoleküle oder andere Immunmoleküle.

Bei der Transplantatabstoßung ist ein Zeitraum von 7-14 Tagen notwendig, in dem die „Sensibilisierung“ des Empfängers erfolgt. Dagegen abzugrenzen

ist die Transplantatinsuffizienz (Zeitraum Tage bis Monate), die auf der Basis einer Endotheldysfunktion entsteht und zu einer ödematös gequollenen Hornhaut führt. Einfluss scheinen die Transplantatgröße und prä- und postoperative Vaskularisation zu haben (siehe auch nachfolgende Kapitel). Auch Nahtkomplikationen können eine Rolle spielen (Jonas et al. 2002). Keinen sicheren Einfluss auf die Transplantatreaktion scheinen dagegen post-mortem-Zeit, Spenderalter und Konservierungsdauer zu haben (Williams et al. 1992, Duncker 1995, Price et al. 1996).

Betrachten wir nun unsere Ergebnisse:

Bei den 100 Patienten, die wir nachbeobachteten, kam es in 26 Fällen zu einer Transplantatreaktion. Dabei waren 5 epitheliale, 3 stromale und 5 endotheliale Reaktionsformen zu verzeichnen. Die übrigen 13 konnten nicht eindeutig klassifiziert werden und wurden als gemischte Formen interpretiert. Nachfolgend war eine irreversible Transplantateintrübung bei 16 Patienten zu beobachten. Das bedeutet, dass bei 10 Patienten durch Intensivierung und Modifizierung der Therapie die Transplantattransparenz wieder hergestellt werden konnte.

Betrachtet man nun die einzelnen Indikationsgruppen, ist zu vermerken, dass in Prognosegruppe 2/3 die wenigsten Transplantatreaktionen ( $n=2$ ) und keine Transplantatabstoßungen aufgetreten sind. Allerdings waren in diesen beiden Gruppen zusammen, im Vergleich mit den anderen zwei Gruppen, sehr wenig Patienten eingeschlossen. Gruppe 1 folgt mit  $n=8$ . Die häufigsten Transplantatreaktionen traten in Gruppe 4 auf ( $n=16$ ). Allerdings wurde auch hier die höchste Anzahl erwartet, da in dieser Gruppe die Patienten waren, die ohnehin schon auf Grund ihrer Indikationsstellung ein deutlich erhöhtes Risiko hinsichtlich einer Transplantatreaktion hatten (Re-Keratoplastik, Bulbusruptur, perforierte Hornhautulcera, Verätzung). Bestätigend zeigte sich auch hier die höchste Rate an irreversiblen Transplantateintrübungen ( $n=12$ ). Statistisch signifikant ( $p=0,014$ ) war der Unterschied zwischen Gruppe 1 ( $n=4$ ) und Gruppe 4 ( $n=12$ ) bezüglich des Transplantatversagens. Damit hatten die Patienten in letzterer Gruppe ein deutlich schlechteres Ergebnis nach perforierender Keratoplastik in Abhängigkeit von der Indikationsstellung.



Vergleicht man Daten aus älterer bzw. im gleichen Zeitraum publizierter Literatur findet man eine recht große Schwankungsbreite. Einige Beispiele: Severin untersuchte an 236 Patienten die verschiedenen Formen der Transplantatreaktion (Severin 1986). Im gesamten Kollektiv kam es bei 42,8% zu einer Transplantatreaktion. Es erfolgte eine Einteilung in eine Gruppe mit niedrigem Risiko versus einer Gruppe mit hohem Risiko. Dabei konnten zwischen beiden Gruppen beträchtliche Unterschiede festgestellt werden (epitheliale Reaktion 2,9% vs. 10,6%; endotheliale Reaktion 4,8% vs. 32,6%). Spezielle Risikofaktoren waren hierfür vordere Synechien, chronische Entzündungszustände und Re-Keratoplastiken.

Hoffmann und Pahlitzsch analysierten 357 Transplantate und konnten bei insgesamt 74 Patienten (20%) eine solche Reaktion beobachten (Hoffmann und Pahlitzsch 1989). Auch sie gliederten aber das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen in Abhängigkeit von der Indikation auf, wobei in Gruppe 1 Patienten mit guter Prognose (z.B. Cornea guttata, Fuchs-Dystrophie, Keratokonus) und in Gruppe 2 Patienten mit schlechterer Prognose (z.B. Re-Keratoplastik, Vaskularisation, Verätzung) waren. Auch hier traten in Gruppe 1 mit 22 Transplantatreaktionen (11%) wesentlich weniger als in Gruppe 2 auf (51 Reaktionen=32%).

Tarek et al. forschten nach Ursachen für die Transplantateintrübung nach perforierender Keratoplastik (Tarek et al. 1995). Bei 210 operierten Patienten konnte bei 15 Fällen (7,1%) eine irreversible Transplantateintrübung verifiziert werden. Ursachen hierfür waren irreversible Vaskularisation, 4 retrokorneale Membranen, 4 persistierende Erosionen der Hornhaut mit Ulcerationen und 4 Infektionen (3 Herpesinfektionen, 1 Akanthamöben-Infektion).

Vorrangig das outcome von perforierenden Re-Keratoplastiken zu beobachten, war das Ziel von Patel et al. (Patel et al. 2000). Sie merkten an, dass das Transplantatversagen die dritthäufigste Indikation (20%), nach bullöser Pseudophakie-Keratopathie und Fuchs-Dystrophie, war, die zur wiederholten Hornhauttransplantation im Zeitraum zwischen 1989 und 1995 führte. Über die 7-Jahres-Beobachtungszeit war ein ansteigender Trend im Transplantatversagen zu verzeichnen. In den ersten 4 Jahren war die

Rate 12 von 113 (11%); in den letzten 3 Jahren stieg diese noch auf 32 von 110 (29%). Die Ursache für das Transplantatversagen konnte bei 4 von den insgesamt 223 Fällen nicht geklärt werden. Die übrigen gingen in die Bewertung zur Auswertung der aufgetretenen Transplantatreaktionen ein. 137 (63%) erlitten eine endotheliale Reaktion; 22 Transplantate (10%) trübten irreversibel ein.

Eine sehr niedrige Rate an (endothelialen) Transplantatreaktionen beschrieben Graupner et al. in der Veröffentlichung erster Zwischenergebnisse der prospektiven „Erlanger Nicht-Hochrisiko-Keratoplastik-Studie“ (Graupner et al. 2000). Bei 207 Patienten traten 11 Transplantatreaktionen auf (5,3%), wobei in 10 Fällen die Transparenz des Transplantates wieder hergestellt werden konnte. Aber hier waren Patienten mit Hochrisiko, im Gegensatz zu unserer Studie, ausgeschlossen. Einen wichtigen Faktor für das gute outcome sahen die Autoren in einer guten Patientencompliance.

Sit et al. veröffentlichten eine Studie, die 468 Hornhauttransplantationen einschloss (Sit et al.2001). Ausgeschlossen wurden hier aber Re-Keratoplastiken und das zweite operierte Auge bei bilateralen Keratoplastiken. 118 Transplantatversagen wurden registriert (25,2%). Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 78,8%; die nach 5 Jahren 64,5%. Allerdings war in diesem Kollektiv die Rate an gleichzeitig durchgeführten Linsenoperationen mit 62,2% sehr hoch. Im Vergleich zu unserem Patientengut sind auch die Indikationen in ihrer Häufigkeit anders (führende Indikationen: bullöse Pseudophakie-Keratopathie 42,7%, Keratokonus 10,7%, aphake bullöse Keratopathie 8,8%, korneale Dystrophie 7,7%). Bei uns waren im Vergleich die bullöse Keratopathie mit 15%, Keratokonus mit 17% und die Hornhautdystrophien mit 5% vertreten. Allerdings hatten wir als Hauptindikation das Transplantatversagen bzw. die Re-Keratoplastik mit 26%, die in der anderen Studie ausgeschlossen war.

Neuere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse:

Jonas et al. konnten in einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 31,4 Monaten bei 13,6% eine immunologische Transplantatreaktion

nachweisen (Jonas et al. 2002). Mindestbeobachtungszeitraum waren 12 Monate.

Thompson et al. untersuchten 3640 Erst- und 352 Re-Keratoplastiken und mussten bei 27% eine endotheliale Reaktion und bei 10% eine irreversible Abstoßungsreaktion beobachten (Thompson et al. 2003). Im Vergleich zu unseren Daten betrug der Anteil der Re-Keratoplastiken nur 8,8% versus 26% in unserem Kollektiv. Führende Indikation waren dort die bullöse Pseudophakie-Keratopathie (32%), gefolgt von der Fuchs-Dystrophie (23%). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 90% (53% bei Re-Keratoplastik); die 10-Jahres-Überlebensrate 82% (41%).

Aus dem Patientengut der Erlanger Normalrisiko-Studie fanden Nguyen et al. 5,5% endotheliale Immunreaktionen und 0,8% Transplantatversagen über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 42 Monaten (Nguyen et al. 2004). Die meisten Transplantatreaktionen traten zwischen 11 und 25 Monaten auf. Aber hier waren nur Patienten mit normalem Risiko eingeschlossen.

Borderie et al. hatten eine Rate von 28,6% Abstoßungsreaktionen bei 856 durchgeführten Hornhauttransplantationen über einen Beobachtungszeitraum von 55 Monaten (Borderie et al. 2005). Die mittlere Überlebensrate nach 36 Monaten betrug 77,2%; nach 60 Monaten 71,0%.

Im Gesamtzusammenhang betrachtet liegen wir sicherlich im guten Durchschnitt, was die Rate an Transplantatreaktionen und Transplantatversagen anbelangt. Bei uns betrug die 1-Jahres-Überlebensrate aufgegliedert in die einzelnen Prognosegruppen 1=89%, 2=100%, 3=100%, 4=78%, während die 2-Jahresüberlebensrate in Gruppe 1-3 gleich blieb und Gruppe 4 aber deutlich schlechter war (29%).

Direkt vergleichbar sind die Daten sicher nicht, da viele Studien bestimmte Ausschlusskriterien zugrunde legten, Einteilungen in HLA-typisiert oder nicht vornahmen bzw. in Hoch- oder Niedrig-Risiko-Gruppen einstuften.

Im Gegensatz dazu waren in unserer Studie alle Patienten konsekutiv, ohne Ausschlusskriterien, erfasst, egal ob HLA-typisiert oder nicht, Erst- oder Re-Keratoplastik oder uni- bzw. bilaterale Hornhauttransplantation. Außerdem

war das Patientengut sehr heterogen, bezogen auf Indikation, Alter, Vorerkrankungen, Vor-Operationen u.a. .

Im Vergleich zu anderen Studien war bei uns auch der Anteil an Re-Keratoplastiken mit 26% als führende Indikation sehr hoch und die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 12,9 ( $\pm 10,3$ ) Monaten verhältnismäßig gering. Später aufgetretene Transplantatreaktionen bzw. Transplantatversagen konnten somit nicht berücksichtigt werden.

Unterschiedlich bzw. nicht immer mitberücksichtigt wurde in einigen Studien der Anteil an Begleitoperationen. Bei uns wurde in 12% der Fälle eine Triple-procedure-Operation durchgeführt, d.h. zusätzlich zur perforierenden Keratoplastik eine Phakoemulsifikation, ECCE und HKL-Implantation. Dabei kam es in Gruppe 1 mit insgesamt 7 Fällen 2x zu einer kombinierten Transplantatreaktion, in Gruppe 2/3 mit 2 Fällen zu einer stromalen Reaktion und in Gruppe 4 bei ebenfalls 3 Fällen zu einer epithelialen Reaktion. Dabei erlitt nur ein Patient aus Gruppe 4 eine Transplantatabstoßung (8,3%). Trotz etwas höheren operationstechnischen und zeitlichen Aufwandes sehen unsere postoperativen Ergebnisse durchaus gut aus. Diesbezügliche Literaturdaten zeigen ähnliche Resultate. Sridhar et al. verzeichneten bei insgesamt 104 Patienten mit Triple-procedure-Operation in 72% ein klares Transplantat bei durchschnittlicher Nachbeobachtungszeit von 23,7 Monaten (Sridhar et al. 2000). Kühle et al. werteten innerhalb einer Studie 96 Fälle aus. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Durchschnitt 22 Monate. In diesem Kollektiv kam es in 5 Fällen zu einer Transplantatreaktion mit nachfolgender Eintrübung des Transplantates (5,2%) (Kühle et al. 1998). Insgesamt lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Keratoplastik in Abhängigkeit von der zur Operation führenden Indikation eine gute Prognose hat, aber Patienten mit hohem Risiko (Re-Keratoplastik, schwere Traumen o.a.) einer besonderen Fürsorge und Sorgfalt bedürfen.

#### **4.4. Transplantatgröße**

In unserem Patientenkollektiv betrug die Größe des am meisten verwendeten Transplantates 8,2 mm (n=65). Am zweithäufigsten wurde ein 8,25 mm großes Transplantat verwendet (n=12). Bei den restlichen Fällen wurden in

Abhängigkeit der Diagnose Hornhäute mit größerem oder kleinerem Durchmesser transplantiert.

Bei den 16 registrierten irreversiblen Transplantatversagen waren unterschiedliche TPL-Größen zu verzeichnen (1x 7,1mm; 4x 7,25 mm; 1x 8,0 mm; 9x 8,2 mm; 1x 8,3 mm).

Hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen TPL-Größe und Abstoßungsreaktion zeigte sich überraschenderweise keine statistische Signifikanz ( $p=0.096$ ).

In vielen Untersuchungen wurde der Einfluss der Transplantatgröße auf die Prognose der Keratoplastik untersucht.

Das Australien Corneal Graft Registry sammelt schon über viele Jahre Daten über erfolgte Hornhauttransplantationen, um speziell Indikationen, Risikofaktoren und Langzeitergebnisse zu dokumentieren. Anhand dieser Daten (über 6000 Fälle) scheinen sehr große, aber auch sehr kleine Transplantate eine Rolle bei Transplantatversagen zu spielen.

Vail et al. konnten anhand von 2777 Fällen zeigen, dass ein Größenunterschied von  $>0,25$  mm zwischen Spender- und Empfängerhornhaut auch ein erhöhtes Risiko für ein Transplantatversagen darstellen kann. Ebenso zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine Abstoßungsreaktion bei größeren Transplantaten ( $>14,5$  mm) (Vail et al. 1997). Die Disparität der bei uns verwendeten Transplantate betrug in der Regel 0,2 mm. Das größte bei uns verwendete Transplantat betrug 8,7 mm, ist also noch weit unter den in dieser Studie genannten Größenordnungen. Das Patientenkollektiv dieser Studie ist mit 2777 aber wesentlich repräsentativer als unseres.

Küchle et al. untersuchten diesen Aspekt auch in einer prospektiven Studie mit 397 Patienten bei Keratoplastiken mit normalem Risiko. Dabei wurden Transplantatgrößen von 6,1-8,1 mm verwendet (Küchle et al. 2002). Eine Korrelation zwischen Transplantatgröße und Abstoßungsreaktion konnte hier ebenfalls nicht gezeigt werden. Dies deckt sich damit mit unseren Ergebnissen, zumal die bei uns verwendeten Transplantatgrößen in ähnlichen Dimensionen lagen.

Auch Inoue et al. und Jonas et al. konnten keinen direkten Zusammenhang zwischen Abstoßungsreaktion und Transplantatgröße belegen (Inoue et al. 2001, Jonas et al. 2002).

#### **4.5. Vaskularisation**

In unserem Patientenkollektiv hatten insgesamt 24 Patienten präoperativ eine Vaskularisation; davon 18 in mehr als einem Quadranten. Postoperativ waren es 56 Patienten und 33 davon in mehr als einem Quadranten.

Gliedert man dies nun auf die verschiedenen Indikationsgruppen unter Berücksichtigung der präoperativen Vaskularisation und des Transplantatüberlebens auf, zeigt sich folgendes Bild: von den 24 Patienten kam es in 6 Fällen zu einem irreversiblen Transplantatversagen; das entspricht 25%. In den anderen 75% mit präoperativer Vaskularisation blieb das Transplantat klar.

Gemäß der Indikationsgruppen mit absteigender Prognosetendenz kam es in Gruppe 4 zum häufigsten Auftreten einer Vaskularisation (15 x präoperativ) und Transplantatversagen (12x). Allerdings hatten diese Patienten die schlechteste Ausgangsposition bezüglich Diagnose, Komplikationen und Risikofaktoren.

Eine statistische Signifikanz bezüglich des Zusammenhanges zwischen Vaskularisation und Transplantatabstoßung zeigte sich im gesamten Kollektiv jedoch nicht ( $p=0,168$ ). Das bedeutet, dass Patienten mit Vaskularisation nicht zwangsläufig ein schlechteres Resultat hatten, was sicherlich auch Ergebnis der engmaschigen Kontrollen, bedarfsadaptierten, individuellen Therapie und des rechtzeitigen Erkennens von Komplikationen war. Allerdings muss die Vaskularisation als risikoverstärkender Faktor auf jeden Fall berücksichtigt werden.

Der Grad der Vaskularisation stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer immunologischen Transplantatreaktion dar und hat Einfluss auf das Langzeitüberleben und somit die Transparenz eines Transplantates (Jonas et al. 2002).

Viele Studien belegen den negativen Einfluss der Vaskularisation in mehr als 2 Quadranten auf die Transplantatprognose (Völker-Dieben et al. 1987, Yamagami et al. 1994, Yamagami et al. 1997, Inoue et al. 2001, Tuppin et al. 2004, Weisbrod et al. 2003). Völker-Dieben et al. untersuchten 1218 konsekutiv durchgeführte perforierende Keratoplastiken zwischen 1976 und 1986; davon waren 497 Transplantate HLA-gematched. Hochsignifikante Risikofaktoren für ein Transplantatversagen waren der Grad der Vaskularisation der Wirtshaut, Anzahl der Re-Keratoplastiken, Empfängeralter und die Indikation. Bezüglich der Vaskularisation konnte gezeigt werden, dass die statistische Signifikanz mit zunehmender Quadrantenzahl ansteigt. Auch Yamagami et al. konnten einen solchen Zusammenhang herstellen. Inoue et al. analysierten 271 Fälle zwischen 1987 und 1997 mit dem Ergebnis, dass auch bei ihnen das Risiko für eine Transplantatabstoßung mit zunehmender Anzahl der betroffenen Quadranten zunahm.

Aus diesem Grunde werden Patienten mit einer vaskularisierten Hornhaut in die Gruppe der Hochrisiko-Keratoplastik eingestuft, da bei ihnen in 40-60% eine immunologische Transplantatabstoßung zu erwarten ist (Duncker 1995). Mit dem Einwachsen bzw. Einsprossen der Gefäße wird der Antigenkontakt ja erst möglich (Williams et al. 1985), da die Hornhaut normalerweise avaskulär ist und eine immunologische Sonderstellung genießt. Somit können immunkompetente Zellen Kontakt mit Zellen der Spenderhornhaut aufnehmen, die eine andere HLA-Konfiguration besitzen und eine immunologische Transplantatreaktion auslösen. Außerdem ist die Vaskularisation häufig Ergebnis einer ohnehin schon veränderten Hornhautstruktur, die zusätzlich zu einem erschwerten Einheilen des Transplantates in die Wirtshornhaut führt.

Vergleicht man die Anzahl der Patienten mit präoperativer Vaskularisation (n=24) mit der postoperativer (n=56), so ist doch eine deutliche Zunahme über die doppelte Anzahl zu vermerken. Allerdings waren dies mehrheitlich oberflächliche Vaskularisationen (43 von 56 Fällen). Der Anteil der betroffenen Quadranten war in Gruppe 4 am höchsten (13 von 21 Patienten Befall von 4 Quadranten). Eventuell setzt die Operation und das

transplantierte Hornhautgewebe einen entsprechenden proliferativen Reiz. Interessanterweise stieg die Anzahl der Vaskularisationen von prä- zu postoperativ in den Prognosegruppen 1-3 deutlich, während sie in Gruppe 4 fast konstant blieb. Die Abstoßungsrate der Hornhäute war aber in Gruppe 4 deutlich höher, so dass auch andere Einflussfaktoren als die Vaskularisation eine mitentscheidende Rolle spielen dürften.

#### **4.6. HLA-Typisierung**

Trotz der besonderen immunologischen Situation von Hornhaut und Augenvorderkammer sowie der Therapie mit lokal und systemisch applizierten Kortikosteroiden kommt den Immunreaktionen eine zentrale Bedeutung bezüglich der Transplantatprognose zu.

Nach vorliegenden Literaturergebnissen machen in den ersten drei postoperativen Jahren ca. 18% der Patienten mit normalem Risiko eine Immunreaktion durch. Liegt eine Indikation mit Hochrisiko vor, beträgt diese Zahl schon bis 75% (Niederkorn et al. 1996, Reinhard et al. 1997, Sano et al. 1997, Sundmacher et al. 1977 und 1983, Streilein 1997).

Mit Verwendung HLA-gematchter Transplantate eröffnete sich eine Möglichkeit zur Verbesserung der Transplantatprognose. Auf Grund widersprüchlicher Literaturberichte war diese Option lange Zeit immer noch umstritten. Bertelmann et al. führten eine Umfrage durch, bei denen 13% der Befragten nie ein gematchtes Transplantat verwendeten; 22% bei jeder Risiko-KPL und 1,5% bei jeder KPL (Bertelmann et al. 2003).

Aktuellere Studien belegen aber den vorteilhaften Einfluss eines HLA-gematchten Transplantates auf die Überlebensprognose des Transplantates. Reinhard et al. untersuchten 418 Normal-Risiko-Keratoplastik-Patienten und teilten diese in 5 Matching-Gruppen mit aufsteigenden Mismatches ein. Die HLA-Typisierung wurde serologisch für HLA-Klasse I (A- und B-Locus) und molekulargenetisch für HLA-Klasse II (DR-Locus) vorgenommen. Hierbei konnte eine statistisch signifikante Verbesserung mit präzise HLA-typisierten; HLA-Klasse I und II gematchten Transplantaten sowie maximal 2/6 Mismatches nachgewiesen werden (Reinhard et al. 2001). Auch Khairuddin et al. konnten einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der



HLA-Mismatches und der Häufigkeit einer Immunreaktion belegen (Khairuddin et al. 2002).

Völker-Dieben et al. fanden ebenfalls in einer Studie von 1976-1996, dass der Grad der HLA-A,-B sowie der HLA-DR-Kompatibilität ein signifikanter Einflussfaktor auf das Transplantatüberleben ist (Völker-Dieben et al. 2001). Dies gelang auch in einer monozentrischen Studie von Reinhard et al., in der 418 Normalrisikopatienten mit standardisiertem Operationsmodus und Nachbehandlung mit HLA-Klasse I- und -II gematchten Transplantaten versorgt wurden (Reinhard et al. 2002).

In unserem Patientenkollektiv befanden sich 14 Patienten, die eine typisierte Hornhaut erhielten. 11 Transplantate entfielen auf Patienten der Prognosegruppe 4. Die häufigste Diagnose war das Transplantatversagen nach perforierender Keratoplastik (n=10). Ein Patient wies einen Zustand nach Putschowskaja-Hornhautdeckung bei stattgehabter Laugenverätzung auf.

Aus der Gruppe 3 wurde ein Patient mit bullöser Keratopathie bei Zustand nach perforierender Verletzung mit einer typisierten Hornhaut versorgt.

In Gruppe 1 waren es 2 Patienten mit Hornhautnarben bei Zustand nach Herpeskeratitis.

12 Patienten hatten bereits ophthalmologische Operationen in der Anamnese, wobei die häufigsten die Phako., ECCE und HKL-Implantation sowie die bereits erfolgte Hornhauttransplantation waren.

Bei einem Patienten kam es nach 12 Monaten zu einem Transplantatversagen. Bei allen anderen, mit typisierten Hornhäuten versorgten Patienten, blieb das Transplantat über den Beobachtungszeitraum klar. Dies entspricht einer Überlebensrate von 92,8%.

Reinhard et al. fanden vergleichbare Daten (Reinhard et al. 2001). Sie teilten ein homogenes Patientenkollektiv (418 Fälle), das sich einer Keratoplastik unterzog, in 5 Matching-Gruppen ein (Gruppe I mit 0-2, Gruppe II mit 3, Gruppe III mit 4, Gruppe IV mit 5 und Gruppe V mit 6 Mismatches im A/B/DR-Locus). Nach 4jähriger Beobachtungszeit lag die Überlebensrate in Gruppe I bei 92%, in II bei 78%, in III bei 69%, in IV bei 79% und in V bei

73%. Fazit dieser Studie war: bei präzise HLA-typisierten, HLA-Klasse-I und II-gematchten Transplantaten mit einer Akzeptanz von höchstens 2/6 Mismatches wird die Prognose statistisch signifikant verbessert. Völker-Dieben et al. wiesen in einer Studie mit 1681 Fällen eine Überlebensrate von 86% aus (Völker-Dieben et al. 2000).

#### **4.7. Synechien**

Einige Studien konnten auch einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Synechien und dem damit erhöhten Risiko für eine Abstoßungsreaktion belegen. Inoue et al. konnten in einer Studie mit 271 Patienten ein erhöhtes Risiko für vordere und hintere Synechien belegen (OR=2,91 für vordere Synechien und OR=2,56 für hintere Synechien) (Inoue et al. 2001).

Zwei Fallserien wurden von Weisbrod et al. verglichen. Sie analysierten 696 Fälle, die sich erstmalig einer perforierenden Keratoplastik unterzogen, und 116 Patienten, die mit einer Re-Keratoplastik versorgt wurden (Weisbrod et al. 2003). Dabei wies die Gruppe mit einer erneuten Keratoplastik eine höhere Rate an präoperativen vorderen Synechien auf. Die 2- und 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei ihnen 63,9% und 45,6%, wobei das Vorhandensein von Synechien als ein Risikofaktor identifiziert werden konnte.

Auch nach Auswertung von Daten des Australian Corneal Graft Registry konnten Coster und Williams eine Assoziation zwischen Transplantatversagen und der Präsenz von Synechien feststellen (1994).

In einer Studie, die nur Normal-Risiko-Keratoplastiken einschloss, konnten Kuchle et al. einen solchen Zusammenhang nicht nachvollziehen (Kuchle et al. 2002).

In unserer Studie wiesen 19 Patienten präoperativ Synechien auf (4x hintere, 15x vordere Synechien). Die meisten wurden in Gruppe 4 registriert. Transplantatreaktionen resultierten 8x (42%), die alle in einer irreversiblen Abstoßungsreaktion mündeten. Alle diese Patienten waren in Gruppe 4 vertreten. Damit konnte auch bei uns der Nachweis geführt werden, dass bei Vorhandensein von präoperativen Synechien das Risiko einer irreversiblen Transplantateintrübung signifikant höher ist ( $p=0,001$ ; OR=6,63).

Damit muss Patienten mit einer Re-Keratoplastik und dem Nachweis von Synechien eine besondere Aufmerksamkeit zuteil werden.

## **4.8. Postoperative Komplikationen**

### **4.8.1. Druckdekompensationen**

Die Häufigkeit der Glaukome nach Hornhauttransplantation liegt zwischen 10-28% und ist nach der immunologischen Transplantatreaktion die häufigste Ursache für die irreversible Eintrübung des Transplantates (Ing et al. 1998). Dabei kommt dem schon präoperativ vorhandenem Glaukom eine entscheidende Rolle bezüglich Häufigkeit und Verlauf zu (Olson und Kaufmann 1978, Polack 1988). Außerdem ermittelten Redbrake und Arend in einer Studie ein erhöhtes Risiko bei Vorliegen einer Aphakie (Redbrake und Arend 2000). Die Problematik der Augeninnendruckerhöhung nach Keratoplastik liegt zum einem in dem ungenau bestimmbareren Augeninnendruck, zum anderen in der daraus resultierenden Störung nicht nur des Sehnerven, sondern auch des Transplantates. Erhöhte Tensionswerte gehen mit einem vermehrten Endothelzelluntergang einher und können daher zu einem frühen nicht immunologisch bedingtem Transplantatverlust führen (Dandona et al. 1997, Ing et al. 1998). Reinhard et al. haben gezeigt, dass die 3-Jahres-Überlebensrate bei präoperativ vorhandenem Glaukom bei 71% liegt, während sie bei Patienten ohne präoperatives Glaukom 89% betrug. Zudem waren postoperative Drucksteigerungen in dieser Studie für die Hälfte der Transplantatversagen verantwortlich (Reinhard et al. 1997a). Eine scheinbare Assoziation zwischen intraokularer Druckerhöhung und vorbestehendem Glaukom sowie vorbestehenden vorderen Synechien und/oder simultaner Vorderkammerlinsen-Entfernung fanden Nguyen et al. (Nguyen et al. 2000). Unterscheiden muss man intraokuläre Drucksteigerungen in der frühen postoperativen Phase von einem chronischen Sekundärglaukom in der späteren Phase. Etwa ein Drittel der frühen postoperativen Glaukome gehen in ein chronisches Glaukom über.

Wir wollten untersuchen, ob in unserer Studie ein Zusammenhang zwischen postoperativer Druckdekompensation und dem Transplantatüberleben bestand. Berücksichtigt wurden hierbei Druckwerte über 21 mmHg.

Insgesamt traten bei 14 Patienten (14%) erhöhte Werte auf. Bei 3 Patienten lag bereits anamnestisch ein Glaukom vor (1x primäres Offenwinkelglaukom, 2x Engwinkelglaukom). In 5 Fällen (35%) kam es zu einer Transplantatreaktion, die 2x (14%) in eine irreversible Eintrübung der Hornhaut mündete. Ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Transplantatüberleben ließ sich nicht nachweisen ( $p=0,850$ ).

Begründet liegt dies wahrscheinlich in einer engmaschigen Nachbetreuung mit additiver antiglaukomatöser Medikation, kurzfristigen Druckkontrollen bei diesbezüglichen Risikopatienten und einer eventuell schon intraoperativ durchgeführten Iridotomie.

#### **4.8.2. Nahtkomplikationen**

Jonas et al. konnten in ihrer Studie nachweisen, dass das Problem der Nahtlockerung ein statistisch signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer immunologischen Reaktion ist (Jonas et al. 2002). Ursachen können z.B. entzündliche Erkrankungen des Auges (Dana et al. 1995), Traumen (Agraval et al. 1995), schlechte Patientencompliance oder floride Herpeskeratitiden sein (Nölle et al. 2000). Aber auch die Qualität der Nahttechnik spielt eine Rolle (ausreichende Tiefe, Spannung, Weite und Stichanzahl). Empfohlen wird heute die doppelt fortlaufende Kreuzstichnaht nach Hoffmann (Hoffmann 1976). Durch die exakte Kreuzung der oberflächlichen über der tiefen Naht kommt es zu einer besonders guten Wundadaptation, wodurch Fadenlockerungskomplikationen vermieden werden sollen. In einer Studie von Sundmacher konnte der Vorteil der doppelten gegenüber der einfachen Naht hinsichtlich Naht- und Wundkomplikationen eindeutig nachgewiesen werden (Sundmacher 1995). Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass die Wundheilung im Limbusbereich schneller und fester erfolgt als im Zentrum der Hornhaut (Gasset und Dohmann 1968).

Nölle et al. fanden in einem Patientenkollektiv von 1253 Hornhauttransplantierten, die zu 98% mittels perforierender Keratoplastik versorgt wurden, bei 21 Patienten (1,6%) eine schwerwiegende Wund- bzw. Nahtdehiszenz, die teilweise zu deutlicher Visusverschlechterung und weitreichenden Folgen (Bulbusverlust) führten. Dabei wurde bei 82% die doppelte Nahttechnik verwendet. Die anderen

Transplantate wurden in 12% mit Einzelnähten und 3% mit einfacher Sternaht durchgeführt (Nölle et al. 2000).

In unserer Studie gehörten die Nahtkomplikationen zu den zweithäufigsten Komplikationen nach den Druckdekompensationen. 9 Patienten (ein Patient 2x) waren davon betroffen. Dabei waren 6 Fadenlockerungen, 1 Nahtödem, 1 Nahtinsuffizienz und 2 Transplantat-Stufenbildungen zu verzeichnen. Nachfolgend kam es bei diesen Patienten zu 6 Transplantatreaktionen, die 5x in einer irreversiblen Eintrübung der Hornhaut endeten. Statistisch zeigte sich ein hochsignifikanter Einfluss auf die Transplantatprognose ( $p=0,002$ ,  $OR=7,18$ )

Daraus kann man ableiten, dass der engmaschigen postoperativen Nachsorge zur rechtzeitigen Erkennung von Komplikationen und deren Therapie eine bedeutende Rolle bezüglich der Transplantatprognose zukommt.

#### **4.8.3. Weitere Komplikationen**

Eine ebenfalls schwerwiegende Komplikation mit häufig fatalem Ausgang ist die Endophthalmitis. Diese musste in unserer Klinik bei einem Patienten festgestellt werden. Initial wurde eine Transplantateinschmelzung diagnostiziert, die in einer Endophthalmitis mündete und in deren Konsequenz eine Eucleatio bulbi notwendig wurde. Damit liegt die Inzidenz von 0,01% in einem sehr niedrigem Prozentbereich.

Diese zeigt in den letzten Jahren in Studien einen absteigenden Trend. Taban et al. werteten 90 549 perforierende Keratoplastiken aus (erfasst innerhalb von 66 Studien) und notierten einen absteigenden Verlauf an Endophthalmitis-Raten seit Anfang der neunziger Jahre (90iger Jahre: 0,453%, 2000-2003 0,200%) (2005). Die akute Endophthalmitis als postoperative Komplikation nach ophthalmochirurgischen Eingriffen wurde von Eifrig et al. untersucht (Taban et al. 2002). Sie fanden diese nach durchgeführter perforierender Keratoplastik in 0,08% der Fälle.

Weitere Komplikationen waren vereinzelt zu verzeichnen, auf die jedoch hier nicht im einzelnen eingegangen werden soll. Dies waren: Iridozyklitiden (2),

Phthisis bulbi (3), Choroidalamotio (2), Synechien (6), irregulärer höhergradiger Astigmatismus (2), Ablatio retinae (3) und Ulcera (3).

## **5. Schlussfolgerungen**

Die Indikationen zur perforierenden Keratoplastik sind durch die konsequente Weiterentwicklung der mikrochirurgischen Operationstechniken, neuer Kenntnisse auf dem Gebiet der Transplantationsimmunologie mit neuen Immunsuppressiva und -modulatoren in den letzten Jahren ständig erweitert worden. Dabei stieg in den letzten Jahren die Anzahl an Begleitoperationen und Re-Keratoplastiken (Pahor und Gračner 2004). Triple-procedure-Operationen erzielen vergleichbar gute Resultate wie die einfachen perforierenden Keratoplastiken. Besonders ungünstig ist die Prognose für ein Transplantatüberleben bei Notfalleingriffen (Keratoplastik à chaud), so dass die rechtzeitige Indikationsstellung zur Operation sehr wichtig ist.

Transplantatreaktionen und Druckdekompensationen sind heutzutage Komplikationen, die bei rechtzeitiger Erkennung und adäquater Therapie beherrschbar sind. Gleiches gilt für Vaskularisationen, die bereits präoperativ vorhanden sind. Besonderes Augenmerk sollte Patienten mit Hochrisiko-Keratoplastik gewidmet werden. In solchen Fällen sollten außerdem HLA-gematchte Transplantate zum Einsatz kommen.

Insbesondere wenn Synechien vorhanden oder Nahtkomplikationen aufgetreten sind, ist das Risiko für eine Transplantatreaktion bzw. -abstoßung deutlich erhöht. Die Prognose der perforierenden Keratoplastik ist insgesamt gut. Eine gute Patientencompliance sowie eine regelmäßige und engmaschige Nachsorge, vorzugsweise in einem dafür spezialisierten Zentrum, sind Garantien für den Erfolg einer solchen Operation.

## **6. Zusammenfassung**

1905 gelang dem Augenarzt Dr. Zirm die erste dokumentierte, erfolgreiche durchgreifende Hornhauttransplantation am Menschen.

Damit eröffnete sich ein Kapitel einer Erfolgsgeschichte, die bis zum heutigen Datum andauert und vielen Millionen Menschen wieder zum Sehen verhalf. Die Hornhauttransplantation ist nicht nur die älteste, sondern auch die am häufigsten durchgeführte Organ- bzw. Gewebetransplantation. Pro Jahr werden in Deutschland ca. 8000 Keratoplastiken durchgeführt (Cursiefen et al. 2005).

Verbesserungen auf den Gebieten der mikrochirurgischen Operationstechniken, der Kultivierung von Spenderhornhäuten, der Gewebetypisierung, ein enormer Erkenntniszugewinn über die Transplantatabstoßung und deren immunologische Pathomechanismen, sowie weitere Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Immunsuppression und -modulation sind nur einige wesentliche Faktoren, die die Hornhauttransplantation heute so erfolgreich gemacht haben. Auch die immunologische Sonderstellung der Hornhaut durch Gefäßlosigkeit und die Vorderkammer-assoziierte Immundeviation tragen erheblich zu der exzellenten Prognose bei Normal-Risiko-Keratoplastiken bei. Im Falle einer Hochrisiko-Keratoplastik (z.B. Gefäßeinsprossungen, wiederholte Hornhauttransplantation) ist die HLA-Typisierung die gängige Praxis.

Die rechtzeitige Indikationsstellung und Operationsplanung kann heute mitentscheidend für die Prognose des Transplantates und vor allem für die optische Rehabilitation sein. Dabei kommt auch der Arbeit der Hornhautbanken mit der Bereitstellung der Spendertransplantate, Organkultivierung und Qualitätskontrollen eine entscheidende Rolle zu. Leider besteht heute immer noch eine Diskrepanz zwischen verfügbaren Spenderhornhäuten und dem Bedarf.

Die Entwicklung auf dem Gebiet der Hornhauttransplantation zeigt immer neue Aspekte. Die Stammzelltechnologie (Stammzellen: lokalisiert im Limbusbereich und für die Regeneration der Augenoberfläche verantwortlich) oder die Möglichkeit der Transplantation von Amnionmembran (Gewinnung von der Innenseite der Plazenta) mit anti-tzündlichen, antiangiogenen und epithelisierungsfördernden Eigenschaften sind nur einige Beispiele dafür.

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv 100 Patienten mit perforierender Keratoplastik konsekutiv in einer Datenbank erfasst, die im Zeitraum von 1998-1999 an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg operiert worden waren. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des Einflusses von Indikationen und bestimmten Risikofaktoren für die perforierende Keratoplastik auf das Transplantatüberleben. Ausschlusskriterien wurden nicht erfaßt.

Alle Keratoplastiken wurden perforierend durchgeführt, davon waren 12% Triple-procedure-Operationen mit Phako., ECCE und HKL-Implantation und 12% Notfall-Keratoplastiken (Keratoplastik à chaud). Ophthalmochirurgische Begleitoperationen waren bei 23 Patienten erforderlich. Die Nahttechnik erfolgte fast ausschließlich mittels doppelt fortlaufender Kreuzstichnaht.

Die häufigste Indikation in dieser Studie war die Re-Keratoplastik bei Transplantatversagen mit 26%, gefolgt von Hornhautnarben mit 21%, dem Keratokonus mit 17% und den bullösen Keratopathien mit 15%. Die postoperative Behandlung erfolgte standardisiert und im Bedarfsfall adaptiert. Postoperative Auswertungskriterien waren das Transplantatüberleben, die Indikation, die HLA-Typisierung, die verwendete Transplantatgröße, die prä- bzw. postoperative Ausbildung einer Vaskularisation, das Vorhandensein von Synechien, Nahtkomplikationen und Druckdekompensationen. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 12,9 Monate ( $\pm 10,3$ ). Die geplante Mindestbeobachtungszeit von einem Jahr konnte nicht immer realisiert werden, da Patienten nicht mehr zur Nachkontrolle erschienen, in andere Krankenhäuser zurückverlegt wurden oder aus anderen Gründen den Nachuntersuchungen ferngeblieben sind. Trat ein Transplantatversagen ein, wurde der Fall in dieser Studie nicht weiterverfolgt.

Die Einteilung der Patienten erfolgte in 4 Prognosegruppen, wobei Gruppe 1 (Keratokonius, Hornhautdystrophien, Hornhaut-Narben) die beste und Gruppe 4 (Re-Keratoplastik, Trauma, Verätzung, perforierte Ulcerationen) die schlechteste Prognose eingeräumt wurde. Gruppe 2 wurde von Patienten mit bullöser Keratopathie und Gruppe 3 von Patienten mit Hornhautinfektionen (bakteriell oder viral), Ulcera unterschiedlicher Genese und Pseudophakie-Keratopathie gebildet. Dabei zeigte sich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 4



ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Transplantatüberlebens ( $p=0,014$ ). In Gruppe 1 fand sich eine 1-Jahresüberlebensrate von 89%, währenddessen diese in Gruppe 4 69% betrug. In Gruppe 2 und 3 war eine 100%ige Erfolgsrate zu verzeichnen, allerdings waren hier die Patientenzahlen aber auch wesentlich geringer.

14 Patienten wurden mit einer HLA-gematchten Hornhaut versorgt. Dabei kam es in einem Fall zu einer Transplantatreaktion mit nachfolgendem -versagen.

Insgesamt kam es bei 26% zu einer Transplantatreaktion, die 16x in einer irreversiblen Eintrübung der Hornhaut mündete. Dabei war die höchste Rate in Gruppe 4 zu verzeichnen (16%). 10 der von der Transplantatabstoßung betroffenen Patienten wurden einer erneuten Hornhauttransplantation zugeführt.

Die Größe des Transplantates hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf das Transplantatüberleben ( $p=0,096$ ). Die am meisten verwendete Transplantatgröße betrug 8,2 mm (66%). Wenn überhaupt, ging überraschenderweise der Trend bezüglich einer Abstoßung eher in Richtung kleinerer Transplantate. Eine präoperative Vaskularisation konnte bei 24% registriert werden (Gruppe 1=5%, Gruppe 2/3=4% und Gruppe 4=15%). Dabei kam es 6x zu einem Transplantatversagen. Im Vergleich dazu kam es bei den Patienten ohne Vaskularisation 10x zu einer irreversiblen Eintrübung der Hornhaut. Statistisch zeigte sich keine Signifikanz ( $p=0,204$ ), aber mittels der odds-ratio ( $OR=2,2$ ) doch ein risikoverstärkender Einfluss auf die Transplantatprognose. Bei der postoperativen Vaskularisation (47%) zeigte sich ebenfalls keine statistische Signifikanz ( $p=0,982$ ). Ein erhebliches Risiko für den positiven postoperativen Ausgang stellte aber das Vorhandensein von präoperativen insbesondere vorderen Synechien dar ( $p=0,001$ ;  $OR=6,63$ ). 19% wurden registriert (Gruppe 1  $n=4$ ; Gruppe 2/3  $n=2$ ; Gruppe 4  $n=13$ ). Besonders häufig betroffen waren Patienten der Gruppe 4, bei denen alle Transplantatreaktionen in einer irreversiblen Eintrübung des Transplantates endeten, während in Gruppe 1 z.B. keinerlei Transplantatreaktionen auftraten und alle Hornhäute transparent blieben.

Die Triple-procedure-Operationen erzielten ebenso wie die einfache Keratoplastik trotz längerer Operationszeit und höherem technischem

Aufwand vergleichbar gute Resultate. Deutlich schlechter schnitten dagegen Patienten mit einer Notfall-Keratoplastik (Keratoplastik à chaud) ab ( $p=0,015$ ;  $OR=4,7$ ). Hier traten wesentlich häufiger Transplantatreaktionen und Abstoßungsreaktionen auf.

Die häufigsten postoperativen Komplikationen waren die Druckdekompensationen (14%) und Nahtkomplikationen (10%). Bezüglich der erstgenannten war die Anamnese bei 3 Patienten positiv (1x primäres Offenwinkelglaukom, 2x primäres Engwinkelglaukom). Es kam zwar zu 5 Transplantatreaktionen, aber in 3 Fällen konnte durch eine konsequente Therapie die Transparenz wieder hergestellt werden. Die Erhöhung des intraokulären Druckes konnte in unserer Studie nicht als Risikofaktor identifiziert werden ( $p=0,850$ ). Dies trifft aber auf die Nahtkomplikationen zu ( $p=0,002$ ). 31,3% der Patienten mit Nahtkomplikationen erlitten eine Transplantatabstoßung. Die häufigste Nahtkomplikation war die Fadenlockerung (6x).

In Zusammenschau der hier dargestellten Ergebnisse scheint eine engmaschige Nachsorge, das rechtzeitige Erkennen von Komplikationen, sowie deren adäquate Therapie eine entscheidende Rolle für die gute Prognose des Transplantatüberlebens zu spielen. Besondere Aufmerksamkeit muss Patienten mit Risikofaktoren (z.B. Synechien, Vaskularisation oder Re-Keratoplastik) geschenkt werden. Wichtig ist aber auch die schnelle Identifizierung von postoperativen Komplikationen und die kurzfristige Einleitung einer adäquaten Therapie. Eine gute Compliance von Seiten des Patienten spielt ebenfalls eine wichtige Rolle.

Bei richtiger und rechtzeitiger Indikationsstellung ist die Prognose der perforierenden Keratoplastik sehr gut. Günstigerweise sollte das postoperative follow-up in einem dafür geeigneten Zentrum erfolgen, da im Falle von Komplikationen eine sofortige gezielte Therapie eingeleitet werden kann und hier die größten Erfahrungen bezüglich solcher Erkrankungen präsent sind. Außerdem kommt dem niedergelassenen Augenarzt eine besondere Rolle bei der Früherkennung von Komplikationen zu. Empfehlenswert sind hierzu regelmäßige Fortbildungen, um auf besondere Gefahren und Komplikationen hinzuweisen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Agraval V, Wagh M, Krishnamachary M, Rao GN, Gupta S: Traumatic wound dehiscence after penetrating keratoplasty. *Cornea* (1995) 14: 601-603
2. Allredge OC, Krachmer JH: Clinical types of corneal transplant rejection. Their manifestations, frequency, preoperative correlates and treatment. *Arch Ophthalmol* (1981) 99: 599-604
3. Ardjomand N, Berghold A, Komericki P, Reich ME: Bedeutung der Gewebslagerzeit für den Erfolg nach kornealer Transplantation. *Ophthalmologie* 1997 94(4): 285-289
4. Arentsen JJ: Corneal transplant allograft reaction: possible predisposing factors. *Trans Am Ophthalmol Soc* (1983) 81: 361-402
5. Baggesen K, Ehlers N, Lamm LU: HLA-DR/RFLP compatible corneal grafts. *Acta Ophthalmol* (1991), 69: 229-233
6. Beekhuis WH, van Rij G, Renardel de Lavalette JG, Rinkel-van Driel E, Persijn G, Dàmaro J: Corneal graft survival in HLA-A- und HLA-B-matched transplantations in high-risk cases with retrospective review of HLA-DR compatibility. *Cornea* (1991), 10: 9-12.
7. Beekhuis WH: Langzeitergebnisse bei HLA-A und -B gematchter Hochrisikokeratoplastik. *Ophthalmologie* (2001), 98: 6-7
8. Bertelmann E, Reinhard T, Pleyer U: Stand der Immunprophylaxe und -therapie bei perforierender Keratoplastik: Eine Umfrage bei Mitgliedern der Sektion Kornea der DOG. 101. Jahrestagung der DOG, 25.-28.9.2003
9. Boisjoly HM, Roy R, Bernhard PM, Dube`l, Laughrea PA, Bazin R: Association between corneal allograft reactions and HLA compatibility. *Ophthalmology* (1990), 97: 1689-1698
10. Borderie VM, Touzeau O, Bourcier T, Allouch C, Zito E, Laroche L: Outcome of graft thickness after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* (2005) 112(4): 626-633
11. Bourne WM, Kaufmann HE: The endothelium of clear corneal transplants. *Arch Ophthalmol* (1976) 94: 1730-1732
12. Bourne WM, Fallon WM: Endothelial cell loss during penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* (1978) 85: 760-766

13. Bourne WM: Chronic endothelial cell loss in the transplant corneas. *Cornea* (1983) 2: 289-294
14. Chandler JW, Cummings M, Gilette TE: Presence of Langerhans cells in the central corneas of normal infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (1985), 26: 113-116
15. Chen HD, Silvers WK: Influence of Langerhans cells on the survival of HLA incompatible skin grafts in rats. *Invest Dermatol* (1983), 81: 20-27
16. Collaborative Corneal Transplantation Study Group (CCTS): Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. *Arch Ophthalmol* (1992), 110: 1392-1404
17. Cosar CB, Sridhar MS, Cohen EJ, Held EL, Avim Pde T, Rapuano CJ, Raber IM, Laibson PR: Indications for penetrating keratoplasty and associated procedures, 1996-2000. *Cornea* (2002), 21(2): 148-152.
18. Coster DJ, Williams KA: The Australian Corneal KA: The Australian Corneal Graft Registry (ACGR). *Klin Monatsbl Augenheilkd* (1994), 205(5): 271-274
19. Cursiefen C, Kuchle M, Nauman GOH: Changing indications for penetrating keratoplasty : histopathology of 1.250 corneal buttons. *Cornea* (1998), 17(5): 468-470
20. Cursiefen C, Seitz B, Kruse FE: Hornhauttransplantation. Glänzende Bilanz und viele Perspektiven. *Deutsches Ärzteblatt* (2005), 102(45): 3078-3080
21. Dana MR, Goren MB, Laibson PR, Rapuano CJ, Cohen EJ: Suture erosion after penetrating keratoplasty. *Cornea* (1995),14(3): 243-248
22. Dandona L, Naduvilath TJ, Janarthanan M, Ragu K, Rao GN: Survival analysis and visual outcome in a large series of corneal transplants in india. *Br J Ophthalmol.* (1997), 81: 726-731
23. Dobbins KR, Price FW, Whitson WE: Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the midwestern United States. *Cornea* (2000), 19: 813-816
24. Donnelly JJ, Li W, Prendergast RA, : Induction of class II alloantigen expression on corneal endothelium in vivo and in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (1985), 26: 575-580
25. Driebe WT, Park JY, Meisler DM: Epithelial rejection rings. *Arch Ophthalmol* (1997), 115: 938-939
26. Duncker GIW: Keratoplastik und Hornhautbank. *Ophthalmologe* (1995), 92: 366-376

27. Duncker GIW: Bericht 12. DOC-Kongress. Ophthalmo-Chirurgie (1999), 11: 197-205
28. Duncker GIW, Bredehorn T: Keratoplastik-Indikationen, Spende und Techniken. In Kampik A, Grehn F (Hrsg.): Augenärztliche Therapie. Thieme Stuttgart, New York (2002), 143-163
29. Edwards M, Clover GM, Brookes N, Pendergrast D, Chaulk J, McGhee CN: Indications for corneal transplantation in New Zealand: 1991-1999. Cornea (2002), 21(2): 152-155
30. Eifrig CW, Flynn HW Jr, Scott IU, Newton J: Acute-onset postoperative endophthalmitis: review of incidence and visual outcomes (1995-2001). Ophthalmic surgery and lasers (2002), 33(5): 373-378
31. Engelmann K, Fell A, Fankhäuser F: Indikationsstellung zur Keratoplastik bei Keratokonus. Z prakt Augenheilkd (2002), 23: 87-91
32. Fujikawa LS, Calvin RB, Bhan AK, Fuller TC, Foster CS: Expression of HLA-A/B/-C and -DR locus antigens on epithelial stromal and endothelial cells of the human cornea. Cornea (1982), 1: 213-216
33. Gasset AR, Dohlmann CH: The tensile strength of corneal wounds. Arch Ophthalmol (1968), 79: 595-602
34. Gibbs DC, Batchelor JR, Werb A, Schlesinger W, Casey TA: The influence of tissue-type compatibility on the fate off full-thickness corneal grafts. Trans Ophthalmol Soc UK (1974), 94: 101-126
35. Graupner M, Seitz B, Langenbacher A, Martus P, Blüthner K, Nguyen NX, Wenkel H, Kühle M: Zwischenergebnisse der prospektiven „Erlanger Nicht-Hochrisiko-Keratoplastik-Studie“ bei 207 Patienten. Klin Monatsbl Augenheilkd (2000), 217: 163-170
36. Hoffman F: Nahttechnik bei perforierender Keratoplastik. Klin Monatsbl Augenheilkd (1976), 169: 584-590
37. Hoffmann F, Pahlitzsch T: Predisposing Factors in Corneal Graft Rejection. Cornea (1989), 8 (3): 215-219
38. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM: Ten-year Postoperative Results of Penetrating Keratoplasty. Ophthalmology (1998), 105(10): 1855-1865
39. Inoue K, Amano S, Oshika T, Sawa M, Tsuru T: A 10- Year Review of Penetrating Keratoplasty. Jpn J Ophthalmol (2000), 44: 139-145

40. Inoue K, Amano S, Oshika T, Tsuru T: Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* (2001), 79: 251-255
41. Inoue K, Kimura C, Amano S, Oshika T, Tsuru T: Corneal endothelial cell changes twenty years after penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol* (2002), 46: 189-192
42. Jonas JB, Rank RM, Budde WM: Immunologic graft reactions after allogenic penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* (2002), 133: 437-443
43. Khaireddin R, Wachtlin J, Hoffmann F: Prognostischer Einfluss des HLA-Matchings auf die langfristige Transparenz von Korneatransplantaten. *Ophthalmologe* (2002), 99: 9
44. Khodadoust AA, Silverstein AM: Transplantation and rejection of individual cell layers of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (1969), 8: 180-195 (a)
45. Khodadoust AA, Silverstein AM: The survival and rejection of epithelium in experimental corneal grafts. *Invest Ophthalmol* (1969), 8: 169-178 (b)
46. Khodadoust AA, Silverstein AM: Studies of the nature of the privilege enjoyed by corneal allografts. *Invest Ophthalmol* (1972), 11: 137-148
47. Klein I: Evolution and function of the major histocompatibility complex. In: *Histocompatibility antigens* (Hrsg.: Chapman, Hall, London) (1982), 221
48. Krachmer JH, Allredge OC: Subepithelial infiltrates: a probable sign of corneal transplant rejection. *Arch Ophthalmol* (1978), 96: 2234-2237
49. Kühle M, Händel A, Naumann GOH: Implantation skleranahtfixierter Hinterkammerlinsen in Kombination mit perforierender Keratoplastik. *Ophthalmologe* (1998), 95: 671-676
50. Kühle M, Cursiefen C, Nguyen N, Langenbacher A, Seitz B, Wenkel H, Martus P, Naumann GOH: Risk factors of corneal allograft rejection: intermediate results of a prospective normal-risk keratoplasty study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* (2002), 240: 580-584
51. Laibson PR: Current concepts and techniques in corneal transplantation. *Curr Opin Ophthalmol* (2002), 13: 220-223
52. Markus: zitiert nach R. Castroviejo: *Keratoplastik*; übersetzt von F. Hollwich, Stuttgart, Thieme Verlag 17 (1968)

53. Mayer DJ, Daar AS, Casey TA, Fabre JW: Localization of HLA-A,-B,-C and HLA-DR antigens in the human cornea: practical significance for grafting technique and HLA-typing, *Transplant Proc* (1983), 15: 126-129
54. Morris RJ, Kirkness CM: Emergency presentation of corneal graft patients. *Eye* (1988), 2: 271-276
55. Morton CC : Orientation of loci within the human major histocompatibility complex by in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci* (1984), 81: 2816
56. Nakamuro K, Tanigaki N, Pressman D: Multiple common properties of human  $\beta$ -2- mikroglobulin and the common portion fragment derived from HL-A-antigen molecules. *Proc Nat Acad Sci* (1973), 70: 2863-2865
57. Natali PG: Differential tissue distribution and ontogeny of DC-1 and HLA-DR-Antigens. *Immunogenetics* (1984), 19: 109
58. Niederkorn JY: Immune privilege and immune regulation in the eye. *Adv. Immunol.* (1990), 48: 191-227
59. Niederkorn JY, Mellon J: Anterior chamber-associated immune deviation promotes corneal graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (1996), 36: 1530-1540
60. Nguyen NX, Langenbacher A. Seitz B, Kühle M: Häufigkeit und Risikofaktoren der Augeninnendruckerhöhung nach perforierender Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* (2000), 217: 77-81
61. Nguyen NX, Seitz B, Langenbacher A, Wenkel H, Cursiefen C: Clinical aspects and treatment of immune reactions following penetrating normal- risk keratoplasty. *Klin Monatsbl Augenheilkd* (2004) 221(6): 467-72
62. Nölle B, Halene MA, Grütters G, Duncker GIW: Schwerwiegende Wund- und Nahtinsuffizienzen nach perforierender Keratoplastik, *Ophthalmologe* (2000), 97(1): 12-16
63. Olson RJ, Kaufmann HE: Prognostic factors of intraocular pressure after aphakic keratoplasty. *Am J Ophthalmol* (1978), 86: 510-515
64. Opelz G, Mytilineos J, Scherer S, Dunckley H, Trejaut J, Chapman J, Fischer G, Fae I, Middleton D, Savage D, Bignon JD, Bensa JC, Noreen H, Albert E, Albrecht G, Schwarz V: Analysis of HLA-DR-matching in DNA-typed kadaver kidney transplants. *Transplantation* (1993), 55: 782-785
65. Pahor D, Gračner B: Veränderungen der Indikationen für die perforierende Keratoplastik, 1984-2004. *Spectrum Augenheilkd* (2004), 18/6: 270-273

66. Patel NP, Kim T, Rapuano CJ, Cohen EJ, Laibson PR. Indications for and outcomes of repeat penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* (2000), 107(4): 719-724
67. Paufique L, Sourdille GP, Offret G (1948), (eds): Les greffes de la corneè. Paris, Masson
68. Pepose JS, Gardner KM, Nestor MS, Foos RY, Pettit TH: Detection of HLA-class -I and -II -antigens in rejected human corneal allografts. *Ophthalmology* (1985), 92: 1480-1484
69. Pleyer U, Weidle EG, Lisch W, Steuhl KP, Moehrle C, Richter U, Zierhut M, Selbmann HK: Klinische Verlaufsformen immunologischer Transplantatreaktion nach perforierender Keratoplastik. *Fortschr Ophthalmol* (1990), 87: 14-19
70. 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
71. Pleyer U: Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik: I. Immunbiologie, Prävention und Therapie, *Ophthalmologie* (1997), 94(12): 933-950
72. Pleyer U: Immunmodulation bei perforierender Keratoplastik. Stand und Perspektiven *Ophthalmologie* (2003), 100 (12): 1036-1044
73. Polack FM: Glaucoma in keratoplasty. *Cornea* (1988), 7: 67-70
74. Price FW, Whitson WE, Collins KS, Gonzales JS: Risk factors for corneal graft failure. *J Refract Surg* (1996), 12: 134-143
75. Redbrake C, Arend O: Hornhauttransplantation und Glaukom. *Ophthalmologie* (2000), 97: 552-556
76. Reinhard T, Hutmacher M, Sundmacher R: Akute und chronische Immunreaktionen nach perforierender Keratoplastik mit normalen Immunrisiko. *Klin Monatsbl Augenheilkd* (1997), 210: 139-143
77. Reinhard T, Kallmann C, Cepin A, Sundmacher R: The influence of glaucoma history on graft survival after penetrating keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (1997a), 235: 553-557
78. Reinhard T, Sundmacher R: Perspektiven der perforierenden Keratoplastik. *Med Report* (2000), 26:9-10



79. Reinhard T, Böhringer D, Enczmann J, Kögler G, Wernet P, Sundmacher R: Verbesserung der Transplantatprognose von Patienten mit perforierender Normalrisiko-Keratoplastik durch HLA-Matching. 99. Jahrestagung der DOG 2001
80. Reinhard T, Hutmacher M, Enczmann J, Kögler G, Wernet P, Sundmacher R: Improvement of graft prognosis after penetrating normal-risk keratoplasty by HLA-matching. In: Sundmacher R eds.: Adequate HLA-matching in keratoplasty. Freiburg, London, New York: Karger: (2002), 42-49
81. Rieck PW, Hartmann C: Maßnahmen für eine klare Hornhaut. Ophthalmol Nachr (2001), 3: 17
82. Ruusuvaara P: Histocompatibility and corneal graft endothelium. Acta Ophthalmol (1979), 57: 968-981
83. Sano Y, Okamoto S, Streilein JW: Inductions of donor-specific ACAID can prolong orthotopic corneal allograft survival in „high-risk“ eyes. Curr Eye Res (1997), 16: 1171-1174
84. Severin M: Immunreaktionen nach Keratoplastik. Klin Monatsbl Augenheilkd (1986), 188: 200-208
85. Severin M, Pfister P, Kirchhof P: Complications tardives apres` keratoplastie. Ophthalmologie (1991), 5: 280-282
86. Silverstein AM, Khodadoust AA: Transplantation immunobiology of the cornea. In Corneal graft failure. Ciba Symposium 15. Elsevier, Excerpta Medica North-Holland (1973) 103-120
87. Sit M, Weisbrod DJ, Naor J, Slomovic AR: Corneal Graft Outcome Study. Cornea (2001), 20(2):129-133
88. Sridhar MS, Murthy S, Bansal AK, Rao GN: Corneal triple procedure: indications, complications, and outcomes: a developing country scenario. Cornea (2000), 19(3): 333-335
89. Streilein JW: Immune privilege and the cornea. In Pleyer U, Hartmann Chr, Sterry W(eds) Immunology of bullous oculomucocutaneous disorders. Aeolus Press, Buren (1997), 43-52
90. Sundmacher R: Immunreaktionen nach Keratoplastik. Klin Monatsbl Augenheilkd (1977), 171: 705-722
91. Sundmacher R, Stefanson A, Mackensen G: Verlaufsbeobachtungen nach Keratoplastik. Klin. Monatsbl Ophthalmol (1983), 80:224-227

92. Sundmacher R: Die Vorteile der doppelten fortlaufenden Kreuzstichnaht gegenüber der einfach fortlaufenden Naht bei perforierender Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* (1995), 207:342-343
93. Sundmacher R; Reinhard T: Bedarfsdeckung mit qualitätsgesicherten Hornhauttransplantaten-die Rolle der Hornhautbanken und der Kostenträger in Deutschland, *Ophthalmologe* (2001), 98:273-276
94. The Australien Corneal Graft Registry. 1990-1992 report. *Aust N Z J Ophthalmol* (1993) May; 21 (2 Suppl): 1-48
95. Taban M, Behrens A, Newcomb RL, Nobe MY, McDonnell PJ: Incidence of acute endophthalmitis following penetrating keratoplasty: a systematic review. *Arch of Ophthalmol* (2005), 123(5): 605-609
96. Tarek M, Räss S, Frueh B, Böhnke M: Ursachen der irreversiblen Transplantateintrübung im ersten Jahr nach perforierender Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* (1995), 206:325-327
97. Thiel HJ, Manthey LF: Die Häufigkeit von Immunreaktionen nach perforierenden Keratoplastiken. *Klin Monatsbl für Augenheilkd* (1980),177: 274-283
98. Thompson RW Jr, Price MO, Bowers PJ, Price FW Jr: Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* (2003), 110(7): 1396-1402
99. Thorsby et al.: HLA-D region molecules restrict proliferative T-cell responses to antigen. *Immunol Rev* (1982), 66: 39
100. Treseler PA, Foulks GN, Sanfilippo F: The expression of HLA antigens by cells in the human cornea, *Am J Ophthalmol* (1984), 98: 763-767
101. Tuppin P, Poinard C, Loty B, Delbose B: Risk factors for corneal regraft in patients on the French waiting list. *Cornea* (2004), 23 (7): 704-711
102. Vail A, Gore SM, Bradley BM, Easty DL, Rogers CA, Armitage WJ: Conclusions of the corneal transplant follow up study. *British Journal of Ophthalmology* (1997), 81: 631-636
103. Völker-Dieben HJ, D`Amoro J, Kok-van Alphen CC: Hierarchy of prognostic factors for corneal graft survival, *Aust NZJ Ophthalmol* (1987), 15: 11-18
104. Völker-Dieben HJ, D`Amaro JD, Kruit PJ, de Lange P: Interaction Between Prognostic Factors for Corneal Allograft Survival. *Transpl Proc* (1989), Vol 21 (1) (February): 3135-3138

105. Völker-Dieben HJ, Class FHJ, Schreuder GMT, Schipper RF, Pels E, Persijn GG, Smits J, D`Amaro J: Beneficial effect of HLA-DR matching on the survival of corneal allografts. *Transplantation* (2000), 70: 640-648
106. Völker-Dieben HJ, Claas FH, Schreuder GM, Schipper RF, Pels E, Persijn GG, Smits J, D`Amaro J: Vorteilhafter Einfluss von HLA-DR Matching auf das klare Transplantatüberleben nach perforierender Keratoplastik. 99. Jahrestagung der DOG 2001
107. Weisbrod DJ, Sit M, Naor J, Slomovic AR: Outcomes of repeat penetrating keratoplasty and risk factors for graft failure. *Cornea* (2003) Jul; 22 (5): 429-434
108. Whitsett CF, Stulting RD: The distribution of HLA antigens on human corneal tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (1984), 25: 519-524
109. Williams KA, Roder D, Estermann A, Muehlberg SM: Factors predictive of corneal graft survival. *Ophthalmology* (1992), 99: 403-414
110. Winter R, Draeger J, Böhnke M: Morphologische Kriterien der Transplantatauswahl und Verlaufskontrollen bei perforierender Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* (1983), 183: 412-414
111. Yamagami S, Suzuki Y, Ohya T, Miyata K, Tsuru T: Multivariate analysis of risk factors of rejection in penetrating keratoplasty. *Nippon-Ganka-Gakkai-Zasshi* (1994), 98(11): 1097-1100
112. Yamagami S, Suzuki Y, Tsuru T: Risk factors for graft failure in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand* (1997), 74(6): 584-588
113. Yee RW, Matsuda M, Schulz RO: Changes in the normal corneal endothelial cell patterns as function of age. *Curr Eye Res* (1985), 4: 671-678
114. Young E, Stark WJ, Prendergast RA: Immunology of corneal allograft rejection: HLA-DR-Antigens on human corneal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (1985), 26: 571-574
115. Zirm E: Eine erfolgreiche Keratoplastik. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* (1906) Nr. 64: 580-593

## **8.Thesen**

1. Die perforierende Keratoplastik ist nicht nur die älteste sondern auch die am häufigsten durchgeführte Gewebetransplantation
2. Verbesserungen auf den Gebieten der Mikrochirurgie, Organkultivierung, Gewebetypisierung und Transplantationsimmunologie sind nur einige Faktoren, die die Hornhauttransplantation heute so erfolgreich gemacht haben.
3. Die Hornhaut genießt durch ihre Gefäßlosigkeit und die Vorderkammer-assoziierte Immundeprivation eine immunologische Sonderstellung.
4. Die richtige und rechtzeitige Indikationsstellung zur perforierenden Keratoplastik und die engmaschige Nachsorge zur Erkennung und Therapie von Komplikationen sind wichtige Parameter für den Erfolg der Operation.
5. Sehr gute Ergebnisse bezüglich des Transplantatüberlebens wurden in der Gruppe mit den Indikationen Keratokonus, Hornhautdystrophien und Hornhautnarben erzielt.
6. Ein wesentlich schlechteres Ergebnis wiesen Patienten mit einer Hochrisiko-Keratoplastik (Re-Keratoplastiken, Verätzung, Trauma) auf. Gängige Praxis ist heute in solchen Fällen die Gewebetypisierung.
7. Die Transplantatgröße (7,0-8,7 mm) hatte in dieser Studie keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Erhaltung der Transparenz der Hornhaut.

8. Auch die Ergebnisse bei Patienten mit präoperativer Vaskularisation waren im Verhältnis zu denen ohne Vaskularisation nicht wesentlich schlechter. Allerdings muss aber die präoperative Vaskularisation als risikoverstärkender Faktor für eine Transplantatabstoßung mit berücksichtigt werden.

9. Das Vorhandensein von präoperativen vorderen Synechien erwies sich als starker Risikofaktor für das Gelingen einer solchen Hornhauttransplantation, da diesbezüglich betroffene Patienten mit einer hohen Rate an Abstoßungsreaktionen reagierten.

10. Die häufigste Komplikation war die Erhöhung des intraokulären Druckes, die aber nicht mit einer statistisch signifikanten Verschlechterung des Transplantatüberlebens im Zusammenhang stand.

11. Danach folgten an zweiter Stelle die Nahtkomplikationen, die sich aber erheblich und statistisch signifikant negativ auf die Transplantatprognose auswirkten.

12. Auch kombinierte Eingriffe (z.B. Triple-procedure-Operationen) erzielten trotz längerer Operationszeit und erhöhtem technischen Aufwand im Vergleich zu der einfachen perforierenden Keratoplastik gute Resultate. Eine signifikant schlechtere Prognose wiesen dagegen die Notfall-Keratoplastiken (Keratoplastik à chaud) auf.

## Lebenslauf

### **Angaben zur Person**

Name: Stefanie Brandt  
Anschrift: 06114 Halle, Hardenbergstr. 7  
Geburtsdatum: 27.01.1969  
Geburtsort: Stendal  
Staatsangehörigkeit: Bundesrepublik Deutschland  
Familienstand: ledig

### **Schulbildung**

1975-1979 Polytechnische Oberschule „B. Koenen“ Halle  
1979-1985 Polytechnische Oberschule „C. Zetkin“ Halle  
1985-1987 Erweiterte Oberschule „K. Marx“ Halle, Abitur

### **Studium**

10/1991-06/1999 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
07/1994 Ärztliche Vorprüfung  
08/1996 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
03/1998 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
04/1998-07/1998 Erster Abschnitt des praktischen Jahres,  
Klinik für Chirurgie Städtisches Krankenhaus  
Martha-Maria Halle-Dölau  
08/1998-11/1998 Zweiter Abschnitt des praktischen Jahres,  
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde Med.  
Fakultät der MLU Halle-Wittenberg  
11/1998-02/1999 Dritter Abschnitt des praktischen Jahres,  
Klinik für Innere Medizin St. Elisabeth  
Krankenhaus Halle

## **Ärztliche Tätigkeit**

07/1999-12/2000	Ärztin im Praktikum, Klinik für Innere Medizin, Carl-von-Basedow-Klinikum, Merseburg
01/2001-05/2002	Assistenzärztin Klinik für Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Köthen
06/2002-09/2006	Assistenzärztin Klinik für Innere Medizin III, Med. Fakultät der MLU Halle-Wittenberg
seit 10/2006	Assistenzärztin Klinik für Innere Medizin , Carl-von-Basedow-Klinikum, Merseburg

## **Weiterbildung**

1998	Sonographie-Grund- und Aufbaukurs
07/2000	Sonographie-Abschlusskurs (Abdomen, Retroperitoneum, Schilddrüse)
09/2000	Kurs „Fachkunde Rettungsdienst“
03/2002	Interdisziplinärer Grundkurs für die gesamte Gefäßdiagnostik
12/2002	Strahlenschutz-Grundkurs
01/2003	Strahlenschutz-Spezialkurs
01/2004	Grundkurs für B- und M-Mode-Echokardiographie

## **Sonstiges**

1987- 1990	Fachschulstudium an der Med. Fachschule „Dr. S. Allende“, Halle Fachrichtung Krankenpflege
1990- 1991	Arbeit als leitende und stellvertretende Stationsschwester, Chirurgie Städtisches Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau

09/1994 u. 10/1996	Famulatur, Augenarztpraxis Dr. med. Anna Müller, Halle
02/1995-03/1995	Famulatur, Glen-Gray-Hospital in Südafrika, Chirurgie und Augenheilkunde
09/1995	Famulatur in der Klinik für Allgemeinchirurgie, Med. Fakultät der MLU Halle/Wittenberg

Halle, den ..... ..



**Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit versichere ich, dass ich bisher keine Promotionsversuche an einer deutschen Universität unternommen habe.

Halle, den ..... ..

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe und diese bisher weder im Ausland noch im Inland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt wurde.

Halle, den ..... ..

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. G.I.W. Duncker und Dr. med. T. Bredehorn der Universitätsklinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für die freundliche Überlassung des Themas sowie die wertvollen Hinweise und fachlichen Anregungen für die Erstellung dieser Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei Frau Ingrid Haufe vom Universitätsrechenzentrum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für die Beratung und Unterstützung bei Problemen der mathematisch-statistischen Auswertung.