

Aus der Klinik für Augenheilkunde
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Berthold Seitz

**Funktionelle Ergebnisse und Transplantatreaktionen
nach Re-Keratoplastiken**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

**an der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2016

vorgelegt von: Stefan Blug

geb. am: 01.05.1988, in Wadern

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

Tag der mündlichen Prüfung:

Vorsitzender des Prüfungsausschusses:

1. Berichterstatter
2. Berichterstatter

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
2. Summary	4
3. Einleitung	5
3.1. Die Hornhauttransplantation	5
3.2. Durchführung einer Re-Keratoplastikoperation –	
kurze Zusammenfassung	6
3.2.1. Das Spendergewebe	7
3.2.2. Verlauf der Re-Keratoplastik	9
3.3. Einflussfaktoren auf das funktionelle Ergebnis	11
3.3.1. Trepanationstechnik	12
3.3.2. Nahttechnik und Einpassung des Transplantates	13
3.3.3. Transplantatgröße	14
3.4. Immunologische Reaktionen an der Spenderhornhaut	15
3.4.1. Typen der Transplantatreaktionen	15
3.4.2. Transplantatgröße	16
3.4.3. Lagerung der Spenderhornhaut	17
3.4.4. Hochrisiko Keratoplastik	17
3.4.5. Therapiemöglichkeiten der Transplantatabstoßungsreaktion	
und präventive Maßnahmen	18
3.5. Zielsetzung	19
4. Patienten und Methoden	20
4.1. Patienten- und Spenderdetails	20
4.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	20
4.1.2. Patienten	20
4.2. Operation	21
4.3. Messmethoden, Zielgrößen und Verlauf	21
4.4. Statistik	23
5. Ergebnisse	24

5.1. Präoperative Befunde _____	24
5.1.1. Die Indikationen für eine Re-Keratoplastik und Anzahl zurück- liegender Keratoplastiken _____	24
5.1.2. Linsenstatus _____	25
5.1.3. Visus _____	26
5.1.4. Tensio und Endothelzellzahl _____	26
5.1.5. Hornhauttopographie _____	27
5.1.6. Hornhauttomographie _____	27
5.1.7. Astigmatismus _____	27
5.2. Verlaufsdaten _____	28
5.2.1. Visus _____	28
5.2.2. Tensio und Endothelzellzahl _____	33
5.2.3. Hornhauttopographie _____	34
5.2.4. Hornhauttomographie _____	35
5.2.5. Astigmatismus _____	37
5.2.6. Fadenentfernung _____	38
5.3. Abstoßungsreaktionen im zeitlichen Verlauf _____	39
6. Diskussion _____	42
6.1. Patienten und Methoden _____	42
6.2. Indikation zur Re-Keratoplastik _____	42
6.3. Funktionelles Ergebnis _____	43
6.4. Abstoßungsreaktionen und Transplantatversagen _____	46
6.5. Entwicklung der Technik _____	47
6.6. Schlussfolgerungen _____	47
7. Index/ Quellenverzeichnis _____	49
8. Abbildungsverzeichnis _____	58
9. Tabellenverzeichnis _____	59
10. Abkürzungsverzeichnis _____	60
11. Danksagung/Publikation _____	61

1. Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel: Die Keratoplastik ist die älteste und erfolgreichste Gewebetransplantation am Menschen. Trotz des immunologischen Privilegs der Hornhaut kann es in 10% der Fälle in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, der Qualität des Spendergewebes und der Compliance des Patienten zu einem Transplantatversagen kommen, dass eine Re-Keratoplastik nach sich zieht. Ziel dieser Studie war es Einflussfaktoren auf das funktionelle Ergebnis und das Transplantatüberleben nach Re-Keratoplastik nachzuweisen.

Patienten und Methoden: In dieser monozentrischen, retrospektiven Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum 01.01.2001 bis 31.12.210 in Homburg mit einer Re-Keratoplastik versorgt wurden. Die Daten wurden mittels einer Accessdatenbank aus den Patientenakten erfasst und mittels SPSS 19.0 statistisch ausgewertet. Es wurden hauptsächlich die OP-Berichte und die Ergebnisse der Nachuntersuchung hinsichtlich Visus, Tensio, Endothelzellichte, Hornhauttopo- und Hornhauttomographischer Untersuchungen ausgewertet.

Ergebnis: Es konnte gezeigt werden, dass die Trepanation mittels Laser der mechanischen Trepanation mittels Motortrepan signifikant ($p=0,009$) überlegen war. So war der bestmögliche Visus nach zwei Jahren in der Gruppe der Lasertrepanierten 0,39. In der Gruppe der Mechanischtrepanierten lag der bestmögliche Visus nur bei 0,16. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass ein Transplantatdurchmesser kleiner als 7,5 mm mit einem signifikant höheren Astigmatismus ($p=0,0038$) einhergeht. Nach einem Beobachtungszeitraum von 120 Monaten war in der Gruppe der Transplantate mit einem Durchmesser $\leq 7,5$ mm/ $>7,5$ mm die Rate der Abstoßungsreaktionen bei 20%/60% ($p=0,259$)

Schlussfolgerung: Re-Keratoplastiken sollten nach Möglichkeit laserchirurgisch gewonnen werden. Auch bei der Re-Keratoplastik gilt der Grundsatz den Durchmesser des Transplantates so groß wie möglich aber so klein als nötig zu wählen.

2. Summary

Background and purpose: Keratoplasty is the oldest and most successful transplantation method for humans. Despite the immunological privilege of the cornea, in 10% of the cases a graft failure may occur in dependence of corneal disease, quality of donor tissue and compliance of the patients, with the necessity of a repeat keratoplasty. The aim of this study was to verify factors influencing functional result and graft survival by repeat keratoplasties.

Patients and methods: In this single-centre, retrospective study, all patients were included who were treated with a repeat keratoplasty during the period from January 1st 2001 until December 31st 2010 in Homburg. The data was recorded with an Access Database from the medical records and was statistically analyzed with SPSS 19.0. The surgical reports and the results from the follow-up examinations were mainly evaluated using visual acuity, intraocular pressure, endothelial cell density and topographic and tomographic data which describe asymmetry and irregularity of the corneal surface.

Results: The study was able to prove that the trephination with excimer laser was significantly ($p=0.009$) superior to the mechanical trephination with a motor trephine. The best visual acuity after 2 years in the laser group was 0.39. In the mechanical group the best visual acuity was 0.16. A graft diameter smaller than 7.5 mm is significantly ($p=0.0038$) associated with a higher amount of astigmatism. After a follow-up period of 120months, the rate of immunological graft rejections was 20%/60% ($p=0.259$) in the patient group with a graft diameter ≤ 7.5 mm/ > 7.5 mm.

Conclusion: Repeat keratoplasties should be performed with the excimerlaser, if possible. The basic principle for repeat keratoplasties is that the diameter of the graft should be as big as possible but simultaneously as small as necessary.

3. Einleitung

3.1. Die Hornhauttransplantation

Nachdem im Jahre 1905 durch Eduard Zirm die erste Hornhauttransplantation

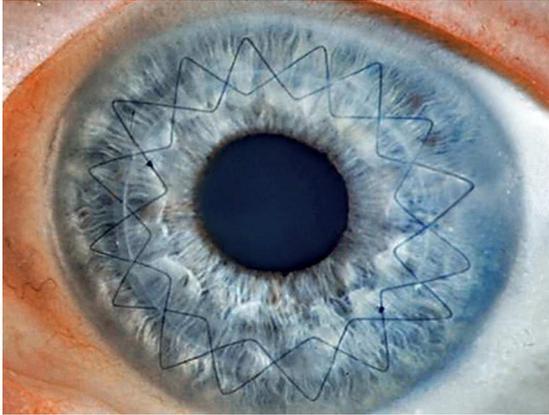


Abbildung 1. Z.n. Hornhauttransplantation mit doppelt-fortlaufender Naht.

und somit auch die erste erfolgreiche Gewebetransplantation am Menschen überhaupt gelang, entwickelte sie sich zu dem häufigsten Transplantationseingriff am Menschen.⁶⁵ Die funktionellen Ergebnisse sind mit einer Sehhilfe meist befriedigend bis gut. Die immunologischen Ergebnisse sind aufgrund der geringen Präsenz von antigenpräsentierenden Zellen (Avaskularität) in der Hornhaut, im

Vergleich zu Transplantationen an anderen Organen, seltener. So ist es möglich, dass Patienten nach einer immunsuppressiven Therapie im Anschluss an die Transplantation im weiteren Verlauf auf immunsuppressive Therapien verzichten können. Die 5-Jahres-Transplantatüberlebensrate liegt bei Normalrisikopatienten bei etwa 90%³⁷

Allerdings gibt es aber auch Patienten, bei denen das Transplantat aufgrund z.B. infektiöser oder immunologischer Prozesse insuffizient wird und durch ein neues Transplantat ersetzt werden muss. Dieser als Re-Keratoplastik bezeichnete Eingriff, ist im grundsätzlichen Ablauf vergleichbar mit einer Erstkeratoplastik. Laut einer Arbeit von Wang et.al.⁵⁹ waren 7% aller Keratoplastiken in Homburg im Zeitraum von 2001 bis 2010 Re-Keratoplastiken. In den nun folgenden Abschnitten wird der Ablauf einer Re-Keratoplastikoperation sowie die Nachsorge beschrieben und Faktoren gezeigt, welche für ein gutes funktionelles sowie immunologisches Ergebnis von Bedeutung sind.

3.2. Durchführung einer Re-Keratoplastikoperation – kurze Zusammenfassung

Eine funktionell und immunologisch erfolgreiche Re-Keratoplastikoperation ist, wie die erste Keratoplastikoperation, im Wesentlichen vom Erfolg folgender Einflussfaktoren abhängig:

Erstens muss eine Spenderhornhaut von guter Qualität vorhanden sein.

Zweitens muss eine gute Passgenauigkeit des Spenderhornhautscheibchens zur Wundrandkonfiguration nach dem Ausschneiden des zentralen Anteils der Wirtshornhaut beim Patienten erreicht werden (Trepanationstechnik).

Zum dritten muss das Transplantat in der Empfängerhornhaut stabilisiert werden (Nahttechnik).

Diese drei Faktoren führen zu einem harmonischen Einwachsen der Spender- in die Empfängerhornhaut. Die Kombination dieser drei Faktoren ist ausschlaggebend für das langfristige Ergebnis. So sind die Erfolgsaussichten bei qualitativ hochwertiger Hornhaut, die mit dem Laser gewonnen und doppelt fortlaufend vernäht wird, am besten.⁴⁵

Daneben ist die peri- und postoperative medikamentöse Therapie mittels topischer und systemischer Immunsuppressiva für die Prävention akuter und chronischer Abstoßungsreaktionen im postoperativen Verlauf entscheidend.^{9,13,35,41,42,54,55}

3.2.1. Das Spendergewebe

Das Transplantat wird vom Spender post mortem entnommen. Hierbei sollte ein Zeitraum von 72 Stunden nach Eintritt des Todes nicht überschritten werden. Das gewonnene Spenderscheibchen wird dann in eine Hornhautbank verbracht. In der Hornhautbank muss sichergestellt werden, dass es nicht zu einer Kontamination mit Keimen kommt und eine Lagerfähigkeit des Präparates gewährleistet wird. Außerdem wird der Spender auf übertragbare Infektionen und Erkrankungen, die eine Verwendung als Spenderpräparat für eine Keratoplastik ausschließen, hin untersucht (siehe Tabelle 1)⁶¹. Bei Keratoplastiken, bei denen ein hohes Abstoßungsrisiko besteht, wird zu dem eine HLA-Typisierung des Spenders vorgenommen.

Systemische mikrobielle Allgemeininfektionen	Bakteriell: Typhus abdominalis, Leptospirose, Brucellose, Syphilis, Tuberkulose, Tularämie, Rickettsiosen Parasitär: Malaria, Toxoplasmose, Trypanosomiasis Viral: Masern, Röteln, Varicellen, Hepatitis, Meningitis/Encephalitis, Tollwut, AIDS
Sepsis mit unbekanntem oder multiresistenten Keimen	MRSA, VRE, 3 oder 4-MRGN, Pilzsepsis
Lokalinfektion des Auges	Streptokokken, Haemophilus-Arten, Chlamydia trachomatis, Moraxella lacunata, Neisseria gonorrhoeae, Treponema pallidum, Mycobacterium tuberculosis, Listeria monocytogenes, Pseudomonas aeruginosa, Coxsackie-Virus Typ 24, Enterovirus Typ 70, Adenoviren, Herpesviren, CMV
Übertragbare spongiforme Enzephalopathie	NvCJD (Neue Form der Creutzfeld-Jakob Erkrankung)
Zentralnervöse Erkrankungen	Multiple Sklerose, Amyotrophe Lateralsklerose, Morbus Alzheimer, reovirale ZNS-Erkrankung

Tabelle 1: Erkrankungen, die eine Hornhautspende ausschließen.⁶¹

Um die Spenderhornhaut bis zur Verpflanzung zu lagern, gibt es drei Verfahren. Zum einen gibt es die *Kurzzeitkonservierung*, bei der das Transplantat heute je nach Verfahren bis zu 14 Tage konserviert werden kann. Die erste Kurzzeitkon-

servierung führte Filatov durch, in dem er den Bulbus in einer feuchten Kammer im Kühlschrank lagerte. So war die Hornhaut bis zu 56 Stunden lagerfähig.¹⁵ Die Kurzzeitkonservierung wurde durch McCarey und Kaufman 1974 mittels einer Konservierungslösung optimiert, sodass Hornhäute 4 Tage gelagert werden konnten.³⁰ Mit den heute verwendeten Konservierungslösungen sind Hornhäute mit der Kurzzeitkonservierung bis zu 14 Tage lagerfähig.¹⁶ Das zweite und heute in Europa übliche Verfahren ist die *Organkultur*, bei der die Hornhaut in einem speziellen Nährmedium bei 31° Celsius für 4-6 Wochen gelagert werden kann.^{51,53} Die dritte Methode ist die *Kryokonservierung*, hierbei wird das Transplantat bei -196° Celsius eingefroren und ist praktisch unbegrenzt lagerfähig. Alle drei Methoden haben Vor- und Nachteile: So ist die Organkultur wesentlich teurer als die Kurzzeitkonservierung. Aufgrund der Organknappheit in Europa muss jedoch auf die Organkultur zurückgegriffen werden. Eine Untersuchung zeigte, dass sich bei längerfristig organkultivierten Transplantaten die Anzahl der HLA präsentierenden Zellen im Spendergewebe reduziert und so die Wahrscheinlichkeit einer frühen Abstoßung sinkt.³⁴ Die Kryokonservierung ist teuer und durch einen hohen Verlust an Endothelzellen gekennzeichnet.^{11,18}

Die empfindlichste Schicht der Corneae ist die Endothelzellschicht, die durch aktive Prozesse Wasser aus dem Stroma der Hornhaut in die vordere Augenkammer pumpt und so die Transparenz der Hornhaut erhält. Außerdem ist das Endothel mit aktiven Transportvorgängen für die Versorgung der Hornhautzellen mit Nährstoffen verantwortlich. Die wichtigsten Kriterien zur Beurteilung der Qualität des Endothels sind die Endothelzelldichte und die Morphologie der Zellen.⁴⁰ Es sollten daher vor der Konservierung mehr als 2000 Zellen pro Quadratmillimeter vorhanden sein, die einen einschichtigen hexagonalen Verband bilden. Diese Zelldichte ist notwendig, da während der Lagerung und durch die Operation etwa 15-20% der ursprünglichen Zellen verloren gehen. Kommt es dann noch zu einer endothelialen Reaktion mit Zellverlust, wäre die Funktionsfähigkeit des Endothels bei geringerer Ausgangszelldichte sehr schnell gefährdet, was evt. eine weitere Re-Keratoplastik indizieren würde.^{14,36}

3.2.2. Verlauf der Re-Keratoplastik

Die Operation gliedert sich in drei Schritte. Der erste Schritt ist die Herstellung des Transplantates aus dem Spendergewebe. Verschiedene Trepanationstechniken stehen der Klinik zur Verfügung. Im Laufe der Zeit hat sich die Technik verfeinert und verbessert. Bei den ersten Transplantationen wurde das Transplantat von endothelialer Seite ausgestanzt. Dies setzt viel Erfahrung seitens des Mikrochirurgen voraus, um glatte Schnittländer zu erzielen. Außerdem führt die Präparation von endothelialer Seite zu erhöhtem perioperativen Endothelzellverlust. Mit der Einführung der künstlichen Vorderkammer und des Motortrepans wurden die funktionellen Ergebnisse nach der Operation besser, da die Wundländer glatter sind und die Belastung des Endothels abnahm. Der aktuelle Goldstandard in Homburg ist die sogenannte „nichtmechanische Trepanation“ mittels Excimerlaser. Laut aktueller Studien ist die Excimerlasertrepanation der Femtosekundenlasertrepanation in den postoperativen funktionellen Ergebnissen überlegen. Immunologisch sind die mittels Femtosekundenlaser gewonnenen „Mushroom Shaped“-Transplantate schlechter als die konventionell trepanierten Transplantate.^{8,55,57} Die Trepanation mittels Excimerlaser ist zeitaufwendiger, hat aber viele Vorteile bei der weiteren Operation.⁴⁶

Der zweite Schritt der Operation ist die Vorbereitung der Empfängerhornhaut für das Transplantat. Auch hier muss mittels eines Trepans ein Wundbett geschaffen werden, um die Spenderhornhaut in die Empfängerhornhaut zu integrieren. Bei dieser Methode hat sich ebenfalls die Überlegenheit der Excimerlasertrepanation gegenüber Hand- und Motortrepan gezeigt. Im letzten Schritt wird das Transplantat in das Wundbett der Empfängerhornhaut eingepasst und fixiert. Von der Einpassung und der Fixierung des Transplantates in der Empfängerhornhaut hängen ein wasserdichter Verschluss sowie die postoperative Qualität der Hornhauttopographie ab.²²

Neuere Verfahren in der Hornhautchirurgie ermöglichen isolierte Verpflanzungen von einzelnen Bestandteilen der Hornhaut, die auch bei wiederholten Hornhautverpflanzungen prinzipiell anzuwenden sind. So kann bei intaktem Endothel nur der vordere Abschnitt transplantiert werden (DALK: Deep Anterior Lamellar Keratoplasty). Eine weitere Möglichkeit, die bei gesundem Stroma angewandt

werden kann, stellt die isolierte Transplantation von Endothel und dem posterioren Teil des Stromas (DSAEK Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty) dar. Bei der neusten Methode der lamellären Keratoplastik wird die Endothelzellschicht zusammen mit der Descemet-Membran (DMEK: Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty) transplantiert.

Diese neuen Operationstechniken mit Beteiligung des Endothels führen zu einer beschleunigten Wundheilung und zu einem früheren Aufklaren des Transplantates. Außerdem verlaufen endotheliale Abstoßungsreaktion meist subtiler, wobei generell das Risiko einer Abstoßungsreaktion gegenüber der perforierenden Keratoplastik signifikant geringer ist.⁵² Bei der vorderen lamellären Keratoplastik sind endotheliale Immunreaktionen fast ausgeschlossen, da das Empfängerendothel vollständig erhalten bleibt und das Auge nicht eröffnet wird. Das funktionelle Ergebnis nach vorderer lamellärer Keratoplastik ist dem einer perforierenden Keratoplastik in der Regel unterlegen, da es an den Übergängen von Spendergewebe zu Empfängerewebe zu Streuungseffekten kommt.³⁹

3.3. Einflussfaktoren auf das funktionelle Ergebnis

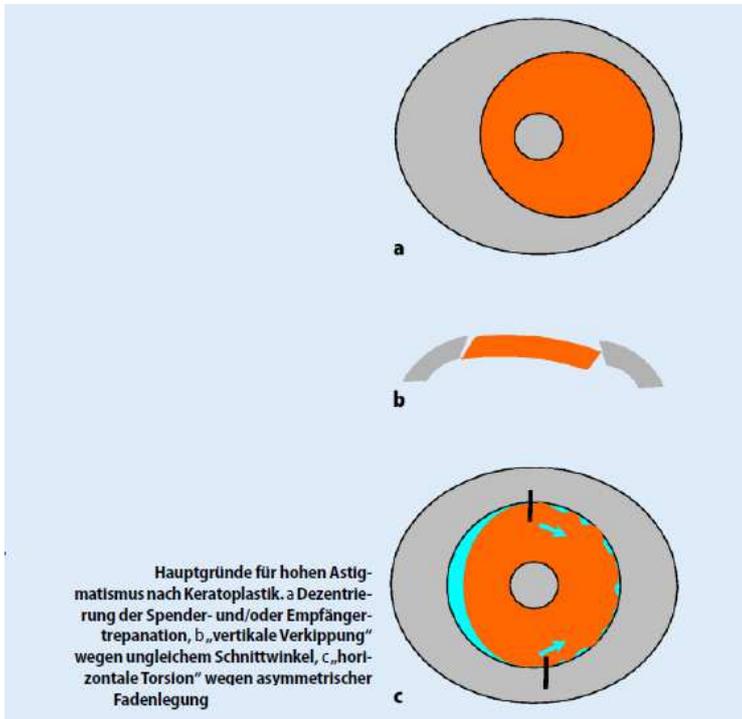


Abbildung 2. Gründe für pathologische Hornhautoberfläche nach Keratoplastik⁴⁹.

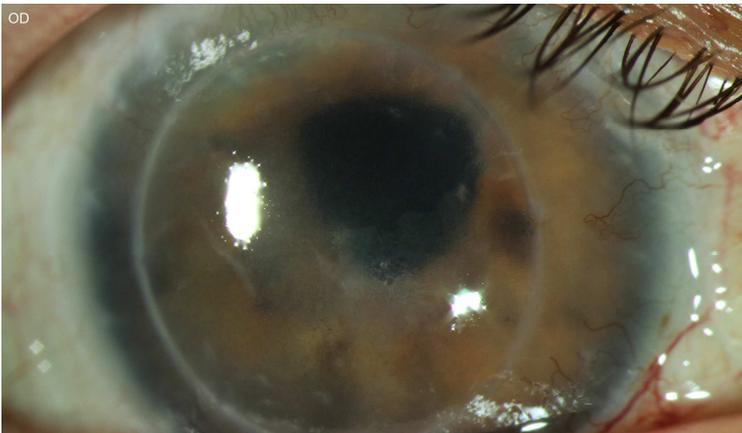


Abbildung 3. Präoperativer Befund, mit micro- und macrozystischem Hornhautödem des Transplantates, nach akut diffuser endothelialer Immunreaktion.

Das funktionelle Ergebnis ist für den Patienten der wichtigste Parameter, an dem der Erfolg des Eingriffes gemessen wird. So tragen neben Narben und Veränderungen der Topographie der Hornhaut (hoher oder irregulärer Astigmatismus) (**Abbildung 2**) auch Immunreaktionen dazu bei, dass der Patient subjektiv und objektiv ein schlechtes funktionelles Ergebnis hat.²² Die maximale Sehschärfe, die nach dem Eingriff erreicht werden kann, hängt von folgenden Faktoren ab:

- a) Trepanationstechnik
- b) Nahttechnik
- c) Transplantatgröße und Zentrierung

3.3.1. Trepanationstechnik

Die Hornhaut ist mit ihrer Brechkraft von rund 43 Dioptrien maßgeblich an der

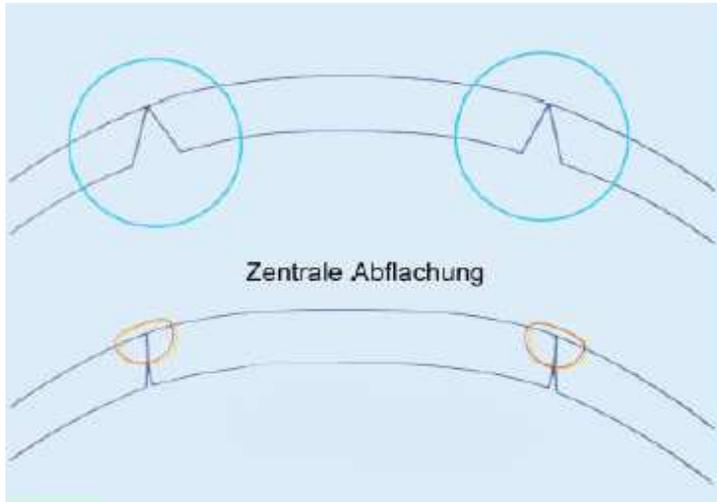


Abbildung 4. Zentrale Abflachung der transplantierten Hornhaut nach mechanischer Trepanation. Aufgrund schräger Schnittkanten kommt es beim wasserdichten Vernähen des Transplantates zu Zugkräften an den Rändern. Diese führen dann zu einer zentralen Abnahme der Hornhautkrümmung⁴⁹.

optischen Ab- bildungsleistung des gesamten Auges beteiligt. Kleinere Abweichungen und Unregelmäßigkeiten der Hornhautoberfläche können zu Abbil- dungsfehlern führen, welche vom Patienten als starke Sehstörung empfunden wird. So entstehen bei der manuellen Trepanation der Spenderhornhaut häufig Inkongruenzen an den Wundrändern, wenn das Transplantat von der endothelialen Seite des

Präparates gestanzt wird und die Stanze verkippt.⁶⁰ Wird dieses Transplantat dann in die Wirtshornhaut eingenäht, kommt es zu einer vertikalen Verkipfung der optischen Achse und somit zu einem Abbildungsfehler. Bei modernen, manuell geführten Trepanationssystemen ist das Risiko der vertikalen Verkipfung geringer. Allerdings kommt es dabei zum Phänomen der Unterschneidung und damit zu einer Abflachung der Hornhaut (**Abbildung 4**).⁵⁸ Mangelnde Kongruenz der Wundränder, die bei Hand- oder Motortrepan häufig auftritt, führen zu einer schlechten Adaptation der Spender- in die Empfängerhornhaut. Ein wasserdichter Wundverschluss setzt Fadenspannung voraus. Die schlechte Adaptation und die hohe Spannung führen zu einem inhomogenen Einwachsen der Spender- in die Empfängerhornhaut. Wird der Faden entfernt, entsteht aufgrund der inhomogenen Verteilung mechanischer Spannungen in der Hornhaut eine Irregularität der Hornhauttopographie.

Die Entwicklung der Trepanation mittels Laser hat zu einer Verminderung der oben genannten Komplikationen geführt, da durch den Laser kongruente Wundränder an der Spender- wie an der Wirtshornhaut geschnitten werden können. Schon eine Arbeit aus dem Jahr 1996 von Langenbucher et. al.²⁹ zeigte die Überlegenheit des Lasers für das funktionelle Ergebnis gegenüber der mechanischen Trepanation. Man nimmt an, dass für das bessere Ergebnis die bessere Hornhauttopographie nach Lasertrepanation verantwortlich ist.²⁹ In einer Arbeit aus dem Jahr 1998 zeigten Langenbucher et. al., dass es zu signifikant weniger Dezentrierungen kommt wenn das Transplantat mit dem Laser geschnitten wird.²⁸ Die gleiche Arbeitsgruppe konnte ebenfalls im Jahr 1998 zeigen, dass es, im Vergleich zur mechanischen Trepanation, bei Lasertrepanationen zu signifikant weniger Verkippungen des Transplantates kommt.²⁷

3.3.2. Nahttechnik und Einpassung des Transplantates

Das Spenderhornhautscheibchen wird in zwei Schritten in die Empfängerhornhaut eingenäht. Zunächst wird das Transplantat mit den sogenannten Situationsnähten im Empfängerbett fixiert und ausgerichtet. Die Situationsnaht sollte zwei Zwecke erfüllen: zum einen muss eine optimale Ausrichtung von Spender- zu Empfängerhornhaut stufenlos in allen Ebenen gewährleistet sein. Zum anderen muss die Vorderkammer durch die Situationsnähte für das Anbringen der permanenten Nähte stabilisiert werden.

Wird während der Anlage der Situationsnähte das Transplantat nicht richtig in die Wirtshornhaut eingepasst, wirkt sich dies auf das funktionelle Ergebnis aus. So kann es durch inadäquate Legung der Situationsnähte zu einer horizontalen Torsion der Spenderhornhaut relativ zur Wirtshornhaut kommen.³²

Bei liegenden Situationsnähten wird das Transplantat, soweit möglich, mit einer doppelten diagonalen Kreuzstichnaht nach Hoffmann fixiert.²⁰ Bei elliptischen Transplantaten sowie vaskularisierter Empfängerhornhaut sollten Einzelknüpfnähte gelegt werden.

Bei der Legung der endgültigen Fäden hat sich gezeigt, dass die doppelte diagonale Kreuzstichnaht nach Hoffmann den Einzelknüpfnähten oder kombinier-

ten Nahttechniken im funktionellen Ergebnis überlegen ist.⁴⁵ Des Weiteren wurde festgestellt, dass bei einer hohen Fadenspannung zur Erzielung eines wasserdichten Wundverschlusses die Wahrscheinlichkeit von Irregularitäten der Hornhauttopographie erhöht ist. Dies führt zu einer Verschlechterung des funktionellen Ergebnisses.⁴⁵

3.3.3. Transplantatgröße

Im Allgemeinen geht man davon aus, dass ein größerer Transplantatdurchmesser ein besseres funktionelles Ergebnis erreicht, jedoch ist damit auch die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßungsreaktion erhöht.⁴⁷ Deshalb muss der Chirurg vor jeder Transplantation einen Kompromiss für den Transplantatdurchmesser finden.^{48,49} Es wurde nachgewiesen, dass kleinere Transplantate eine flachere Krümmung haben, die topographische Irregularität erhöht, und die Keratometrie oft nicht messbar ist.⁴⁷ Ein weiterer Vorteil eines großen Transplantates ist der, dass mehr Endothelzellen verpflanzt werden und so vor allem bei Erkrankungen, die das Endothel schädigen, mehr gesunde Spenderzellen transplantiert werden und das Transplantat so länger klar bleibt.³⁸

3.4. Immunologische Reaktionen an der Spenderhornhaut

3.4.1. Typen der Transplantatreaktionen

Es sind vier Typen der Transplantatreaktion bekannt. An erster Stelle sind die *epithelialen Abstoßungsreaktionen* zu nennen. Bei dieser Reaktion werden die Epithelzellen des Spenders vom Immunsystem erkannt und zerstört. Die epithelialen Abstoßungsreaktionen treten in der Regel in der frühen postoperativen Phase nach etwa 3 – 5 Monaten auf.

Als zweites werden *subepitheliale Infiltrate* von Krachmer und Alldredge beschrieben. Das klinische Bild dieser sogenannten chronisch stromalen Immunreaktion ähnelt Nummuli nach Keratoconjunctivitis epidemica, die auf das Transplantat beschränkt sind. Sie kann aber mit anderen Immunreaktionen vergesellschaftet sein, sodass eine immunsuppressive Therapie eingeleitet werden

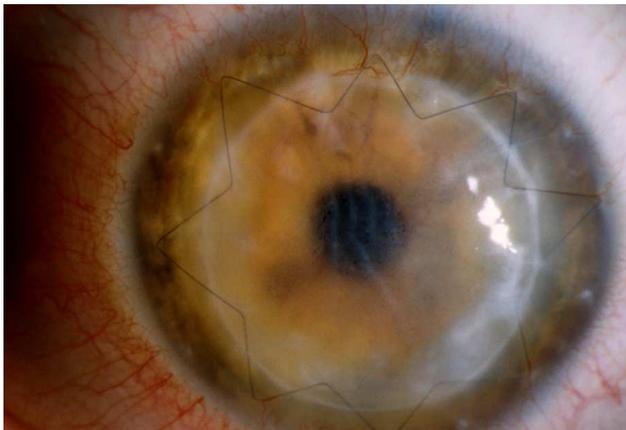


Abbildung 5. Akute diffuse endotheliale Abstoßungsreaktion.

sollte. Subepitheliale Abstoßungen treten etwa 12 Monate nach einer Keratoplastik auf.²⁶

Der dritte Typus ist die sehr seltene akute *stromale Abstoßungsreaktion*. Bei dieser Reaktion kommt es zu einer akuten Visusverschlechterung und Eintrübung des Transplantates, ähnlich einem kornealen Abszess

ohne Hypopyon. Vom Empfänger wandern über den Transplantatrand Entzündungszellen in die Spenderhornhaut und führen zu einer schweren akuten Entzündungsreaktion aller Hornhautschichten. Es muss zeitnah mit einer forcierten immunsuppressiven Therapie behandelt werden. Häufig ist eine derartige Abstoßungsreaktion irreversibel und das Transplantat muss ausgetauscht werden.²⁴

Als vierter Typ sind die klinisch am häufigsten beobachteten *endothelialen Abstoßungsreaktionen* zu nennen. Hierbei handelt es sich um eine Immunreaktion

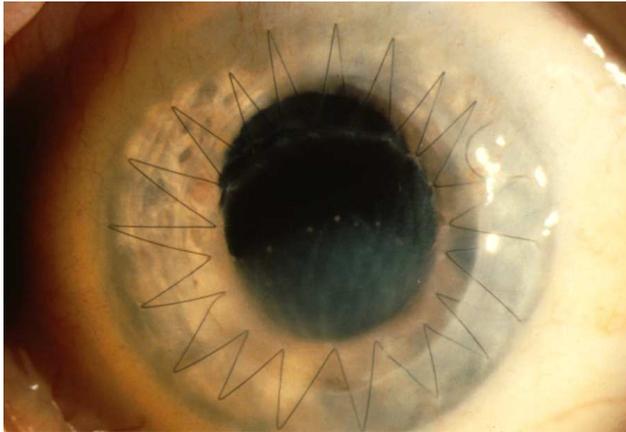


Abbildung 6. Chronisch fokale endotheliale Abstoßungsreaktion mit Bildung einer KHODADOUST-Linie.

gegen die Endothelzellen. Bei endothelialen Abstoßungsreaktionen unterscheidet man morphologisch zwischen akut diffuser Abstoßungsreaktion (**Abbildung 5**) und chronisch fokaler Abstoßungsreaktion (**Abbildung 6**). Bei akut diffusen Abstoßungsreaktionen kommt es zu einem generalisierten Hornhautödem und diffusen retrocornealen Präzipitaten. Bei

der chronisch fokalen Abstoßung kommt es zu einem lokalen progressiven Hornhautödem und zur sogenannten KHODADOUST-Linie.

Bei allen Formen der Abstoßungsreaktion besteht die akute Gefahr eines Visusverlustes, weshalb eine zügige immunsuppressive Therapie notwendig ist.

Das Auftreten von Abstoßungsreaktionen nach Keratoplastiken ist in der Hauptsache von folgenden Faktoren abhängig:

- a) Transplantatgröße
- b) Lagerung der Spenderhornhaut
- c) „Hochrisiko Keratoplastik“

3.4.2. Transplantatgröße

Die Größe des Transplantates korreliert mit der Wahrscheinlichkeit einer Abstoßungsreaktion. Je größer das Transplantat desto geringer ist der Abstand des Transplantatrandes zum Limbus und umso höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßungsreaktion, vor allem wenn die Empfängerhornhaut vaskularisiert ist. Deshalb empfehlen Seitz et. al.⁴⁸, dass die Transplantatgröße stets in Relation zur Empfängerhornhaut individuell, nach der Devise: „So groß wie möglich aber so klein wie nötig.“ festgelegt werden sollte.^{48,49}

3.4.3. Lagerung der Spenderhornhaut

Die Lagerung des Spenderpräparates hat Einfluss auf das Auftreten von Abstoßungsreaktionen. In einer Studie wurde beobachtet, dass je länger die Spenderhornhaut in der Organkultur gelagert wird sich die Anzahl der Langerhanszellen im Präparat verringert.²¹ In einer anderen Studien konnte dieser Effekt für die Kurzzeitkonservierung ebenfalls gezeigt werden.³³ Der immunologische Vorteil durch den Verlust der Langerhanszellen kann aber aufgrund lokaler Stimulation durch Entzündungsmediatoren wieder zunichte gemacht werden.³⁴

3.4.4. Hochrisiko Keratoplastik

Einige Erkrankungen oder Einflussfaktoren führen dazu, dass eine durchzuführende Keratoplastik als „Hochrisikokeratoplastik“ einzustufen ist. Folgende Umstände definieren eine Hochrisikotransplantation:

- a) tiefe Vaskularisationen der Wirtshornhaut, mindestens in zwei Quadranten
- b) ein limbusnahes Transplantat
- c) ausgeprägtes Syndrom des trockenen Auges (persistierende Sicca-Symptomatik)
- d) Limbusstammzellinsuffizienz
- e) mehr als zwei vorausgegangene Transplantationen an selben Auge, bzw. mehr als vier vorausgegangenen Transplantationen an beiden Augen
- f) Keratoplastik à chaud

Auch bei rheumatoider Arthritis oder generalisierten Ekzemen ist von einer Hochrisikosituation auszugehen.^{7,64} Eine Studie aus 2013 zeigte, dass bei Hochrisiko Keratoplastiken in 37,1% aller Fälle mit einer Abstoßungsreaktion zu rechnen ist.¹⁷ Bei Hochrisiko Keratoplastiken, bzw. bei Hochrisiko Re-Keratoplastiken werden Spender und Empfänger HLA-Antigene „gematcht“, da in früheren Studien nachgewiesen werden konnte, dass die Transplantation

immunologisch passender Gewebe zu signifikant weniger Transplantatabstoßungsreaktionen führt.^{5,19,23}

3.4.5. Therapiemöglichkeiten der Transplantatabstoßungsreaktion und präventive Maßnahmen

Im *akuten Fall einer Transplantatabstoßungsreaktion* muss eine systemische sowie auch lokale Steroidtherapie durchgeführt werden.

In „*Hochrisikosituationen*“ besteht die Möglichkeit, vor einer geplanten Hornhautverpflanzung eine systemische Therapie mit Mycophenolat Mofetil oder Cyclosporin A^{54,55} einzuleiten. Beide Medikamente können zur Prophylaxe einer Immunreaktion gegeben werden. Die Präparate sind aber zur Immunsuppression bei Keratoplastik nicht zugelassen, sodass der individuelle Einsatz bei jedem Patienten im Sinne eines off-label-use von der Krankenkasse genehmigt werden muss. Als ebenfalls sinnvolle Abstoßungsprophylaxe erwies sich die Therapie mit topischen⁴¹, intrakameral injizierten⁹ und systemischen¹³ Glukokortikoiden.

Die Arbeiten von Redbrake und Arend³⁵ sowie Sandhu et. al.⁴² legen nahe, dass der intraokuläre Druck besonders bei Re-Keratoplastiken zu überwachen und gegebenenfalls zu therapieren ist, da hoher intraokulärer Druck, wie auch akute diffuse oder chronische fokale endotheliale Abstoßungsreaktionen, zu Verlust von Endothelzellen führen und somit die Transparenz der Hornhaut gefährden.

Bei einer durch Abstoßungsreaktionen eingetrübten Hornhaut ist die Re-Keratoplastik die ultima ratio, wenn das Transplantat nicht mehr aufklart.⁷ Sollte eine weitere Hornhauttransplantation abgelehnt werden oder operativ nicht mehr möglich sein, kann das Auge mittels einer Keratoprothese² versorgt werden.

3.5. Zielsetzung

Trotz intensiver Bemühungen des Augenarztes kommt es bei einem Teil der transplantierten Hornhäute zu einem Transplantatversagen, sodass eine erneute Transplantation unausweichlich wird. In der Augenklinik am Universitätsklinikum des Saarlandes mussten im Zeitraum 2001 – 2010 84 Re-Keratoplastiken durchgeführt werden.

Ziel der Untersuchung ist es festzustellen, wie sich das *funktionelle Ergebnis* nach einer Re-Keratoplastik entwickelt und ob die Faktoren Nahttechnik, Trepanationstechnik, und Lagerungsdauer des Transplantates die spätere funktionelle Rehabilitation beeinflussen.

Des Weiteren soll überprüft werden, wie häufig *Transplantatreaktionen* auftreten und ob die Faktoren Nahttechnik, Trepanationstechnik und Spenderalter einen Einfluss auf das Auftreten einer Transplantatreaktion haben.

4. Patienten und Methoden

4.1. Patienten- und Spenderdetails

4.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, welche im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2010 in der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums des Saarlandes mit einer Re-Keratoplastik versorgt wurden. Patienten mit Re-Keratoplastik, deren Akte nicht zur Verfügung stand, wurden ausgeschlossen.

4.1.2. Patienten

In der vorliegenden retrospektiven, monozentrischen Fallstudie wurden 59 Augen von 49 (51% weibliche) Patienten eingeschlossen. Es wurden 34 (57,6%) linke Augen operiert. Die Patienten waren durchschnittlich $53,2 \pm 8,2$ [29;87] Jahre alt. Von den 59 Transplantationen waren 14 als Hochrisiko Transplantationen einzuschätzen.

4.1.3. Spender

Das durchschnittliche Spenderalter betrug im Kollektiv $60,8 \pm 15,70$ [28;87] Jahre. Die Endothelzelldichte lag bei 2424 ± 274 Zellen/mm², im Median 2450 Zellen/mm². Die Mediumzeit betrug $17,1 \pm 4,1$ Tage, im Median 17 Tage. Die Grenze zwischen kurzfristig und langfristig gelagertem Spendergewebe wurde mit 20 Tagen gesetzt, um eine eindeutig Abgrenzung zu lange gelagerten Hornhäuten zu erzielen. Der Entnahmezeitpunkt war $12,0 \pm 9,5$ h post mortem und im Median 8 Stunden. Alle Transplantate wurden in der Organkultur gelagert.

4.2. Operation

Anhand der Operationsberichte wurde festgestellt, dass bei 14 Re-Keratoplastiken (23,7%) das Transplantat mechanisch mittels Motortrepan gewonnen wurde. Mit dem Excimerlaser wurden 33 Transplantate (55,9%) trepaniert. In 12 (20,4%) Operationsberichten war nicht vermerkt, wie das Transplantat präpariert wurde. 12 der mechanischen Trepanation fanden vor März 2006 statt, die Trepanation mittels Laser wurde in Homburg erst durch Prof. Dr. Seitz etabliert. Bei 16 Transplantaten (27,1%) wurde das Transplantat mit Einzelknüpfnähten in der Wirtshornhaut befestigt, bei 37 Transplantaten wurde die doppelt-fortlaufende Kreuzstichnaht nach Hoffman angewandt (62,7%). In sechs Operationsberichten (10,2%) gab es keinen Anhalt welche Befestigungsmethode gewählt wurde.

4.3. Messmethoden, Zielgrößen und Verlauf

Der Visus wird in der vorliegenden Studie als Visus (sc/cc) bezeichnet. Der Visus (sc/cc) wurde definiert als der größere der beiden Werte des sc bzw. cc Visus, welcher innerhalb eines Intervalls gemessen wurde. Der Visus (sc/cc) wurde eingeführt, da die Visusuntersuchungen oft lückenhaft dokumentiert wurden und oft nur einer der beiden Werte verfügbar war. Wurde der Visus qualitativ als Handbewegung oder Lichtwahrnehmung in der Akte vermerkt, wurde er mittels Feiburger Visustest⁴³ quantifiziert.

Der Augeninnendruck im Verlauf wurde aus den Akten übernommen, es war nicht ersichtlich welche Methode zur Messung verwendet wurde. Die Endothelzeldichte wurde mittels Hornhautendothelmikroskopie (EM-3000) ermittelt. Die Hornhauttopographie wurde mittels Tomey TMS 2-5 (Tomey, Tennenlohe, Deutschland) gemessen. In der Studie wurden nur zwei statistische Größen der Topographie für die Bewertung herangezogen: So gibt der SAI „Surface Asymmetry Index“ Aufschluss über die Asymmetrie der Cornea. Werte kleiner 0,42 gelten als physiologisch, Werte zwischen 0,42 und 0,5 als suspekt und Werte größer als 0,5 als pathologisch. Der SRI „Surface Regularity Index“ ist ein Maß

der Regularität bzw. Homogenität des Brechwertverhaltens der zentralen Hornhaut. Werte bis 1,0 gelten als physiologisch, Werte von 1,01 bis 1,97 als suspekt und Werte jenseits von 1,97 gelten als pathologisch.^{28,62}

Neben der Hornhauttopographie wurde die Hornhauttomographie mittels Pentacam durchgeführt. Dabei wurden neben der Vorderfläche der Hornhaut auch die Rückfläche und das Dickenprofil erfasst.

Außerdem wurden mit der Pentacam spezifische Tomographische Indizes erhoben, die topographische Irregularitäten graduieren bzw. die Beurteilung eines Keratokonus ermöglichen. Die Indizes, die erhoben wurden, sind: der ISV = Index of Surface Variance, dieser zeigt die Abweichung des vorliegenden Hornhautradius zum Durchschnitt. Je höher der Wert, umso irregulärer ist die untersuchte Hornhaut. Werte bis 37 können als unauffällig betrachtet werden; IVA = Index of Vertical Asymmetry, dieser gibt den Grad der Punktsymmetrie der Hornhautbrechwerte an. Der Wert des Index steigt bei Irregularität, Keratokonus und Keratektasien. Werte bis 0,28 gelten als normal; Der IHA = Index of Height Asymmetry verhält sich analog zum IVA, dabei werden Werte bis 19 als normal betrachtet; ABR = Aberrations Coefficient, hier wird mittels Zernike Analyse berechnet, wie stark die gesamte Hornhaut vom Normalbefund abweicht. Der Wert 0 entspricht einem Normalbefund, Werte kleiner 1 zeigen normale Hornhautkonfiguration an. Werte größer 1 zeigen eine aberrante Hornhaut an, je größer der Wert umso deformierter die Hornhaut; CKI = Central Keratoconus Index, CI = Keratokonus Index und Rmin = Radii minimum Werte sind bei Keratokonus pathologisch. Für den CKI gelten Werte größer 1,03, beim KI größer 1,07 und beim Rmin kleiner 6,71 als pathologisch.¹ Der Astigmatismus wird in Dioptrien angegeben, er konnte im Kollektiv subjektiv refraktrometrisch, topographisch mittels TMS-Topographieanalyse und tomographisch mittels Pentacam ermittelt werden.

Der Verlauf der funktionellen Ergebnisse sowie auch Tensio, Endothelzelldichte, hornhauttopographische und -tomographische Daten wurden in Intervallen wiedergegeben. Die Intervalle ergeben sich wie folgt

a) *Ausgangswerte präoperativ*

Ergebnis postoperativ:

b) *2. Woche bis 3. Monat*

- c) 4. Monat bis 6. Monat
- d) 7. Monat bis 12. Monat
- e) 13. Monat bis 24. Monat

Für den Verlauf der *Abstoßungsreaktionen* wurde eine kontinuierliche Auswertung mittels Kaplan-Meier-Kurve, bis 120 Monate nach Re-Keratoplastik gewählt. Als Kriterien für eine Abstoßungsreaktion wurden vom Augenarzt dokumentierte Veränderungen herangezogen. So wurden akut diffuse sowie chronisch fokale Transplantatreaktionen dokumentiert.

4.4. Statistik

Die Daten wurden mit SPSS 19.0 ausgewertet. Zum Vergleich zwischen Gruppen wurde der nichtparametrische Test nach der Mann-Whitney-U herangezogen, paarige Vergleiche wurden mit dem nichtparametrischen Test nach Wilcoxon durchgeführt. Mehrfeldertafeln wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf statistische Signifikanz hin untersucht und zur Überprüfung eines linearen Zusammenhangs zweier Messwerte zum gleichen Zeitpunkt wurde der Korrelationstest nach Person angewandt. Ein p-Wert kleiner als 0,05 zeigt statistische Signifikanz an.

Die kumulierten Überlebensraten der Transplantate wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Beobachtungszeit für das Auftreten eines Transplantatversagens betrug 120 Monate postoperativ nach Re-Keratoplastik, sofern die Patienten sich weiterhin vorstellten.

5. Ergebnisse

5.1. Präoperative Befunde

5.1.1. Die Indikationen für eine Re-Keratoplastik und Anzahl zurückliegender Keratoplastiken

Die 59 ausgewerteten Re-Keratoplastiken verteilten sich wie folgt auf die einzelnen Indikationen (**Abbildung 7**). Aufgrund einer Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation (HEED) wurden 37,3% der Patienten behandelt. Bei 27,1% lag eine irreversible Transplantatreaktion zugrunde. Bei 15,3% kam es zu einem perforierten oder nicht perforierten Ulkus. Veränderungen der Hornhauttopographie im Sinne eines hohen irregulären Astigmatismus lag bei 10,2% der Fälle vor. Die sonstigen Diagnosen machten 10,2% aus. Bei 43 Patienten 72,9% ging eine Keratoplastik, bei 13 Patienten 21,9% gingen zwei Keratoplastiken und bei 3 Patienten 5,2% gingen drei Keratoplastik voraus.

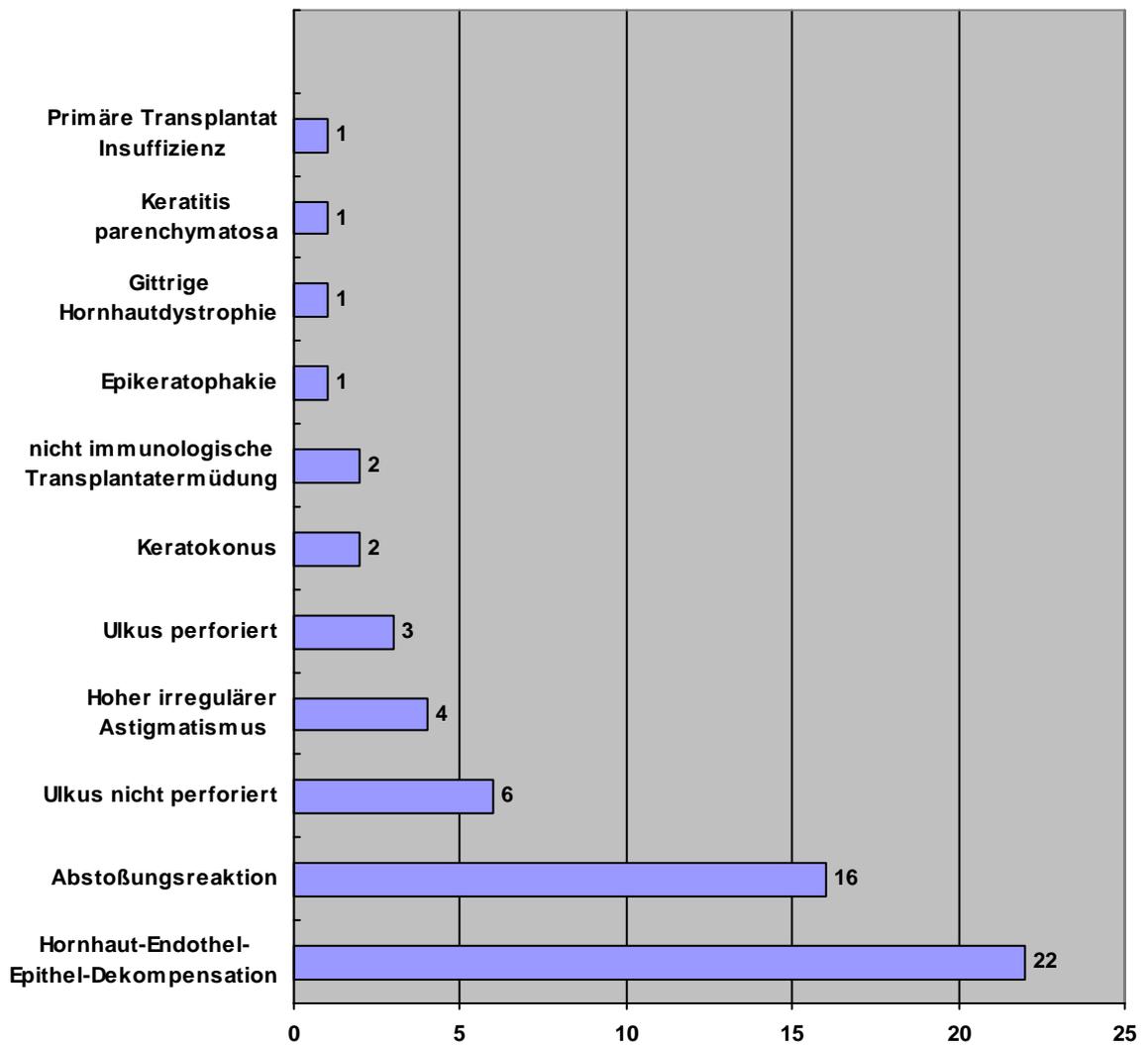


Abbildung 7. Häufigkeit der Indikation, die zu einer Re Transplantation führten.

5.1.2. Linsenstatus

Es wurden 59 Augen untersucht. 33,9% waren phak, 55,9% waren pseudophak mit Hinterkammerlinse und 10,2% waren aphak (**Abbildung 8**).

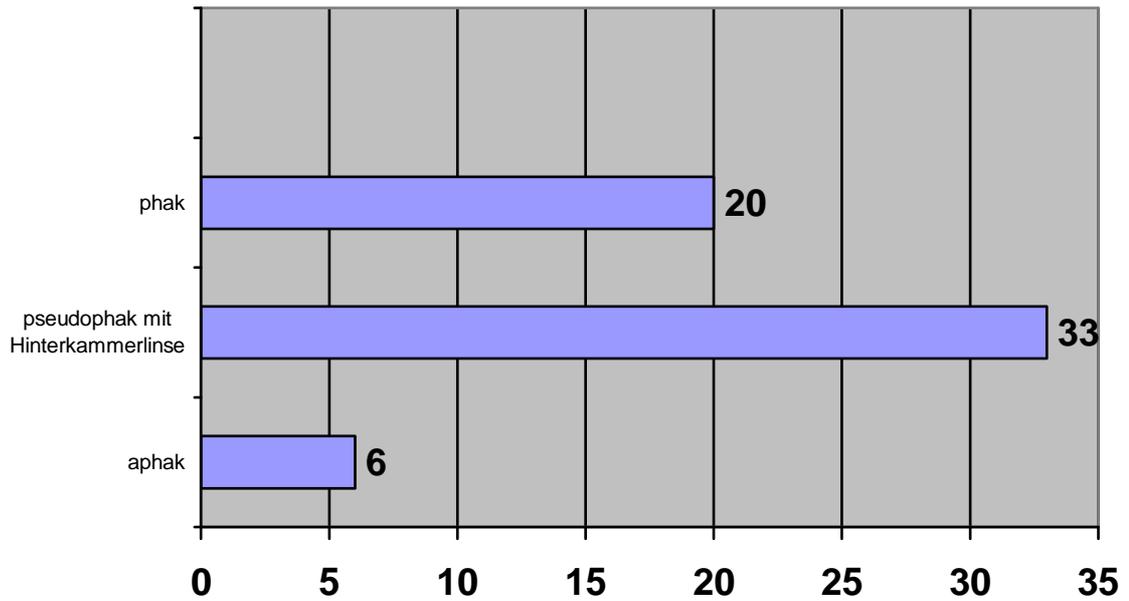


Abbildung 8. Linsenstatus der operierten Augen.

5.1.3. Visus

Vor dem Eingriff wurde im Patientenkollektiv bei 23 Patienten der Visus sc, bei 25 Patienten der Visus cc erhoben. Präoperativ lag der Visus sc im Mittel bei $0,05 \pm 0,09$ [von 0,0 bis 0,3]. Der Visus cc lag im Mittel bei $0,17 \pm 0,17$ [von 0,01 bis 0,5]. Der Visus (sc/cc) lag im Mittel bei $0,08 \pm 0,13$ [von 0,0 bis 0,5].

5.1.4. Tensio und Endothelzellzahl

Vor der Operation lag der Augeninnendruck im Mittel bei $14,9 \pm 4,7$ [von 8 bis 29] mmHg. Erhoben wurde die Tensio bei 39 Augen.

Die Endothelzelldichte lag präoperativ bei 880 ± 285 [von 493 bis 1331] Zellen/mm². Bei 10 Augen wurde vor der Operation die Endothelzelldichte gemessen.

5.1.5. Hornhauttopographie

Bei 19 Augen wurde vor der Operation die Hornhauttopographie ausgemessen. Der durchschnittliche SRI lag bei $2,71 \pm 0,73$ [von 1,49 bis 3,98], der SAI bei $3,43 \pm 1,71$ [von 1,18 bis 7,79].

5.1.6. Hornhauttomographie

Die mittlere Hornhautpachymetrie apikal lag bei 721 ± 400 [von 148 bis 2105] μm . Diese Werte konnten aus den Daten von 16 Augen gewonnen werden. Bei 16 Augen konnte der ISV mit 242 ± 262 [von 49 bis 925], der IVA mit $4,5 \pm 8,0$ [von 0,28 bis 29,88] und der CKI mit $1,0 \pm 0,2$ [von 0,86 bis 1,62] bestimmt werden. Der KI konnte an 15 Augen im Mittel mit $1,1 \pm 0,3$ [von 0,53 bis 1,89] und die ABR bei 14 Augen mit $25,7 \pm 58,9$ [von 2,0 bis 224,2] bestimmt werden. An 17 Augen wurde der IHA mit $193,4 \pm 402,5$ [von 3,9 bis 1455,4] gemessen.

5.1.7. Astigmatismus

Im Patientenkollektiv waren 18 Augen, bei denen mittels Keratometrie ein Astigmatismus gemessen wurde. Der durchschnittliche Astigmatismus betrug $6,2 \pm 3,9$ [von 1,0 bis 14,5] Dioptrien. Die mittels Pentacam erhobenen Daten waren präoperativ nicht plausibel. Refraktrometrisch wurden keine Daten vor der Re-Keratoplastik erhoben.

5.2. Verlaufsdaten

5.2.1. Visus

Der Visus (sc/cc) lag präoperativ bei 0,08. Im Verlauf besserte sich der Wert in den untersuchten Zeitintervallen. Im Bereich von 3. Monat bis zu 6. Monat lag er bei 0,19, im darauf folgenden Intervall vom 7. Monaten bis zum 12. Monat stieg der Visus (sc/cc) auf durchschnittlich 0,25 Sehleistung. Im letzten Beobachtungsintervall im Zeitraum vom 13. – 24. postoperativen Monat stieg der Visus (sc/cc) auf durchschnittlich 0,31.

Das funktionelle Ergebnis war von mehreren Faktoren abhängig. So zeigte sich, dass Patienten, deren Transplantat mittels Laser gewonnen wurde, im Intervall von einem Jahr bis zwei Jahre postoperativ im Durchschnitt einen Visus (sc/cc) von 0,39 erreichten. Bei mechanischer Trepanation lag der Visus (sc/cc) im Vergleichszeitraum bei 0,16. Der Unterschied war signifikant ($p= 0,009$) (**Tabelle 2, Abbildung 9**).

Trepanations- methode	präoperativ	2. Woche - 3. Monat	4. - 6. Monat	7. - 12. Monat	13. - 24. Monat
mechanisch	0,01 ±0,01 n: 12	0,15 ±0,14 n: 9	0,18 ±0,22 n: 8	0,15 ±0,29 n: 7	0,16 ±0,28 n: 10
Laser	0,11 ±0,13 n: 31	0,3 ±0,29 n: 25	0,18 ±0,28 n: 11	0,29 ±0,27 n: 21	0,39 ±0,31 n: 23
p-Wert	0,002	0,231	0,778	0,071	0,009

Tabelle 2. Vergleich des Visus sc/cc in Abhängigkeit von der Trepanations-Methode (Mittelwert±SD). Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

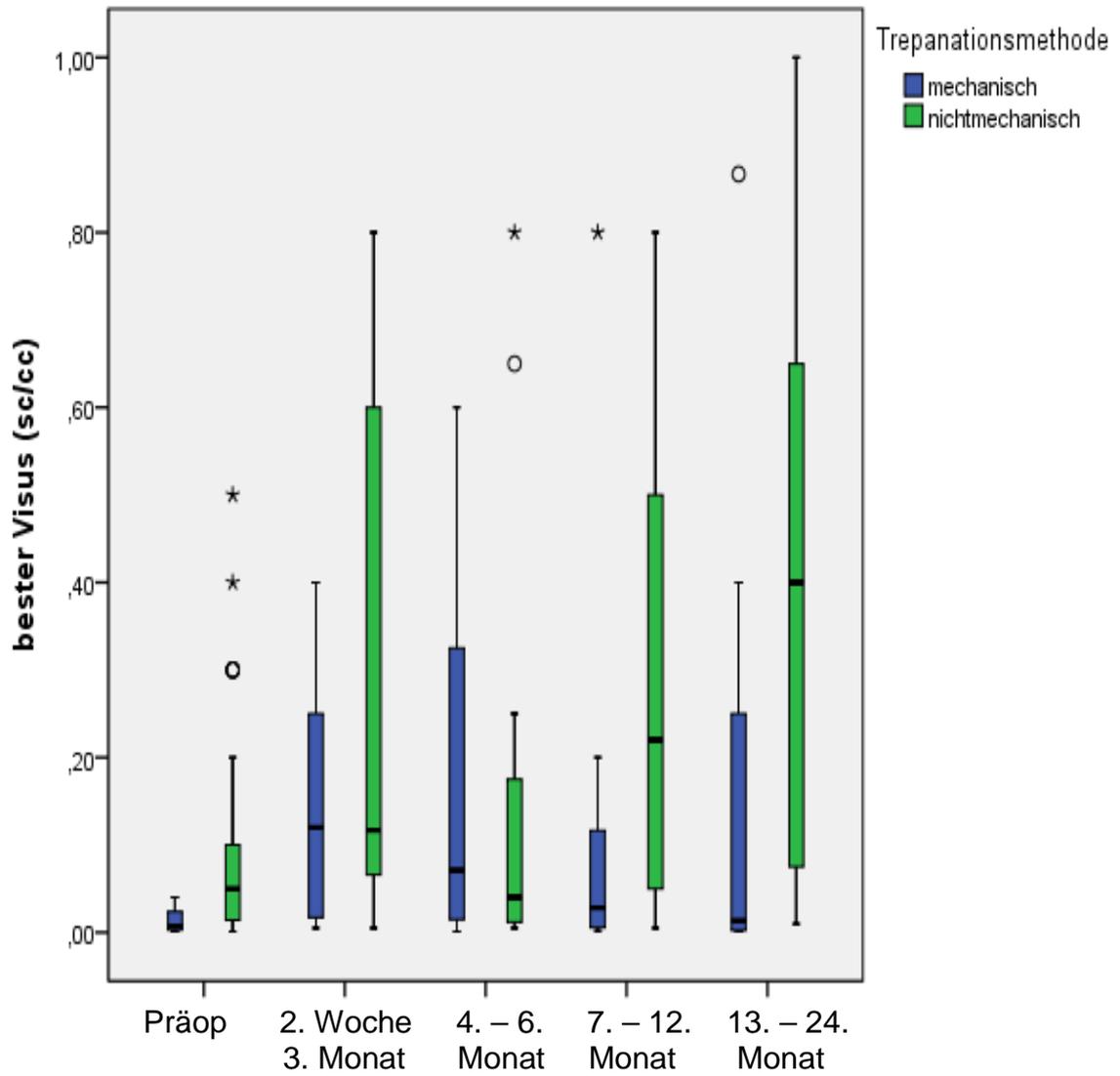


Abbildung 9. Entwicklung des Visus sc/cc in Abhängigkeit von der Trepanationsmethode.

Auch die Nahttechnik hatte einen Einfluss auf das postoperative funktionelle Ergebnis (**Tabelle 3, Abbildung 10**). So wurde gezeigt, dass Patienten deren Transplantat mit Einzelknüpfnähten fixiert wurde im Intervall ein bis zwei Jahre nach der Operation einen (Visus sc/cc) von 0,11 erreichten. Patienten mit doppelter Kreuzstichnaht hingegen erreichten einen Visus von 0,42. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,002$).

Nahttechnik	präoperativ	2. Woche - 3. Monat	4. - 6. Monat	7. - 12. Monat	13. - 24. Monat
Einzelknüpfnähte	0,02 ±0,03 n: 14	0,12 ±0,18 n: 12	0,11 ±0,2 n: 10	0,1 ±0,24 n: 8	0,11 ±0,18 n: 8
Doppelte Kreuzstichnaht	0,12 ±0,14 n: 35	0,31 ±0,27 n: 29	0,26 ±0,29 n: 15	0,32 ±0,27 n: 25	0,42 ±0,3 n: 26
p-Wert	0,003	0,014	0,08	0,002	0,002

Tabelle 3. Visus sc/cc in Abhängigkeit von der Nahttechnik (Mittelwert±SD)
Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.

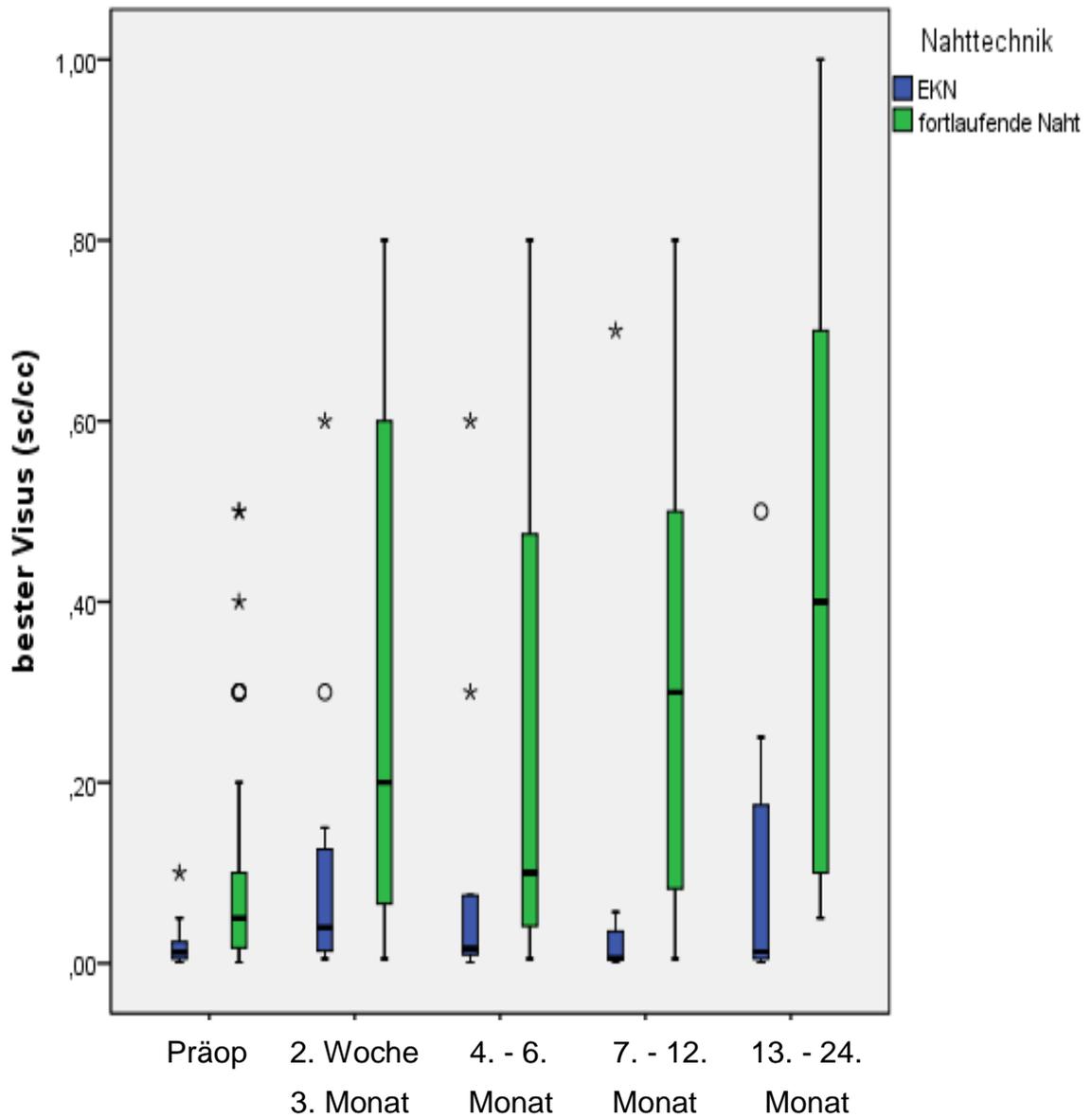


Abbildung 10. Entwicklung des Visus in Abhängigkeit von der Nahttechnik.

EKN: Einzelknüpfnähte

fortlaufende Naht: doppelt fortlaufende Kreuzstichnaht

Die Mediumzeit der Spenderhornhaut hatte keine signifikanten Auswirkungen auf das funktionelle Ergebnis (**Tabelle 4**). Der Visus (sc/cc) lag bei den bis zu 20 Tagen kultivierten Hornhäuten im Intervall 13. bis 24. Monat nach OP bei 0,32. Im selben Zeitraum war bei Hornhäuten, die länger als 20 Tagen kultiviert wurden, der Visus im Mittel 0,26 ($p=0,384$).

Kulturdauer	präoperativ	2. Woche - 3. Monat	4. - 6. Monat	7. - 12. Monat	13. - 24. Monat
bis 20 Tage	0,08 ±0,11 n: 41	0,26 ±0,26 n: 32	0,23 ±0,28 n: 18	0,24 ±0,28 n: 25	0,32 ±0,31 n: 28
mehr als 20 Tage	0,11 ±0,19 n: 8	0,13 ±0,14 n: 7	0,05 ±0,05 n: 7	0,21 ±0,26 n: 9	0,26 ±0,33 n: 7
p-Wert	0,947	0,287	0,27	0,969	0,384

Tabelle 4. Visus sc/cc in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer (Mittelwert±SD).

Der sc/cc Visus im letzten Beobachtungsintervall wurde, wie in **Tabelle 5** beschrieben, klassifiziert.

Visus sc/cc ≥ 0,5	0,5 > Visus sc/cc ≥ 0,1	Visus sc/cc < 0,1
11	15	33
18,7%	25,4%	55,9%

Tabelle 5. Visus sc/cc zum letzten Untersuchungstermin, Anzahl der Patienten.

5.2.2. Tensio und Endothelzellzahl

Der Augeninnendruck war im gesamten Studienkollektiv zu allen Zeitintervallen unauffällig (**Tabelle 6**). Es konnten keine Einflussfaktoren ausgemacht werden, die zu einer Erhöhung geführt hätten.

Die Endothelzellichte nahm im Verlauf ab (**Tabelle 6**). Anfangs lag die Endothelzelldichte bei 1981 Zellen/mm². Diese Anzahl verringerte sich im Verlauf auf durchschnittlich 1444 Zellen/mm². Weder für die Nahttechnik (p=0,58), die Trepanationstechnik (p=1,0) noch die Mediumzeit (p=0,934) wurde in der Langzeitbeobachtung (13. – 24. Monat) postoperativ ein signifikanter Einfluss auf die Endothelzelldichte nachgewiesen.

	präoperativ	2. Woche - 3. Monat	4. - 6. Monat	7. - 12. Monat	13. - 24. Monat
Tensio in mmHg	14,9 ±4,7 n: 39	15,3 ±4,7 n: 33	15,1 ±4,4 n: 21	15,2 ±5,6 n: 32	15,2 ±5,4 n: 33
Endothelzellen pro mm ²	880 ±285 n: 10	1981 ±606 n: 17	2039 ±572 n: 11	1523 ±564 n: 21	1444 ±605 n: 23

Tabelle 6. Tensio und Endothelzellzahl im Verlauf (Mittelwert±SD).

5.2.3. Hornhauttopographie

Der SAI reduzierte sich im Verlauf auf $2,2 \pm 1,3$ [von 0,48 bis 4,03] im Intervall 13. bis 24. Monat postoperativ. Der SRI reduzierte sich auf $1,7 \pm 0,84$ [von 0,37 bis 3,53] (**Tabelle 7**). Für beide Werte gab es keine Korrelation mit der Trepanationsmethode ($p=0,33$; $p=0,86$), der Nahttechnik (kein p-Wert ermittelbar) oder der Spenderhornhautmediumzeit ($p=0,24$; $p=0,64$).

	präoperativ	2. Woche - 3. Monat	4. - 6. Monat	7. - 12. Monat	13. - 24. Monat
SRI	2,71	2,38	2,29	1,96	1,70
Surface Regu- larity Index	$\pm 0,73$ n: 19	$\pm 0,85$ n: 8	$\pm 0,80$ n: 6	$\pm 1,21$ n: 6	$\pm 0,84$ n: 12
SAI	3,43	2,83	2,86	2,65	2,20
Surface Asym- metry Index	$\pm 1,71$ n: 19	$\pm 1,22$ n: 8	$\pm 2,29$ n: 6	$\pm 1,93$ n: 6	$\pm 1,30$ n: 12

Tabelle 7. Hornhauttopographische Daten SRI und SAI im Verlauf (Mittelwert \pm SD).

5.2.4. Hornhauttomographie

Die Auswertung der Indizes, die mit der Pentacam bestimmt wurden, ergab folgende Verläufe: ISV, IVA, IHA und ABR verbesserten sich im Verlauf, bezogen auf die pathologischen Ausgangswerte. Die Keratokonusindizes KI und CKI waren in der Gesamtgruppe schon präoperativ unauffällig und veränderten sich auch im Verlauf kaum (**Tabelle 8**). Der ISV besserte sich um 53,3% innerhalb der ersten beiden Jahre nach Operation. Die IHA verbesserte sich im Verlauf um 62,8%. Der IVA erreichte seine geringsten Werte im Intervall dritter bis sechster Monat postoperativ, danach verschlechterte er sich wieder. Im Intervall 13. bis 24. Monat postoperativ, lag der Wert bei 35% des Ausgangswertes. Die Verbesserung der ABR zeigte sich durch einen Rückgang auf 21,2% des präoperativen Wertes.

	<i>präoperativ</i>	<i>2. Woche - 3. Monat</i>	<i>4. - 6. Monat</i>	<i>7. - 12. Monat</i>	<i>13. - 24. Monat</i>
ISV	242,4	217,8	89,5	133	115,6
Index of sur- face variance	±262,1 n: 16	±101,8 n: 12	±44,3 n: 4	±89,3 n: 12	±85,0 n: 18
IVA	4,48	2,39	0,81	1,32	1,57
Index of verti- cal asymmetry	±7,98 n: 16	±1,44 n: 12	±0,53 n: 4	±1,12 n: 12	±2,96 n: 18
KI	1,08	1,13	1,0	1,17	1,05
Keratokonius index	±0,34 n: 15	±0,24 n: 12	±0,1 n: 4	±0,16 n: 12	±0,17 n: 18
CKI	1,03	1,20	1,0	1,12	1,02
central kerato- conus index	±0,18 n: 16	±0,14 n: 12	±0,02 n: 4	±0,15 n: 12	±0,91 n: 18
IHA	193,4	28,5	26,1	32,9	73,2
Index of height asymmetry	±402,5 n: 17	±18,6 n: 12	±20,9 n: 4	±27,7 n: 12	±156,6 n: 18
ABR	25,65	5,8	4,5	4,63	5,44
Aberrations coefficient	±58,90 n: 14	±1,33 n: 9	±0,71 n: 2	±2,0 n: 9	±4,97 n: 8

Tabelle 8. Hornhauttomographische Indizes (Pentacam) im Verlauf (Mittelwert±SD).

5.2.5. Astigmatismus

	<i>präoperativ</i>	<i>2. Woche - 3. Monat</i>	<i>4. - 6. Monat</i>	<i>7. - 12. Monat</i>	<i>13. - 24. Monat</i>
topographischer Astigmatismus	6,24 ±3,94 n: 18	5,03 ±1,89 n: 8	4,08 ±2,33 n: 6	4,42 ±2,42 n: 6	5,79 ±3,85 n: 11
tomographischer vorderer Astigmatismus mittels Pentacam	7,19 ±4,94 n: 12	6,13 ± 3,76 n: 12	7,45 ± 3,62 n: 4	4,36 ± 2,54 n: 12	6,57 ± 6,64 n: 18

Tabelle 9: *Astigmatismus im Verlauf (Dioptrien) (Mittelwert±SD).*

Ein präoperativer Astigmatismus wurde bei circa 30% der Patienten im ersten Jahr nach Operation etwa bei 10% der Patienten und im zweiten Jahr bei etwa 30% gemessen. Mittels Korrelationstest nach Pearson wurde ein signifikanter indirekt proportionaler Zusammenhang zwischen Durchmesser des Transplantates ($p=0,038$) oder Durchmesser der Empfängertrepanation ($p=0,022$) und Auftreten eines topographisch messbaren Astigmatismus im Intervall 13. – 24. Monat nach Operation nachgewiesen.

5.2.6. Fadenentfernung

Im Intervall 13. bis 24. Monat postoperativ wurden bei 23 Augen (39,0%) bereits die Fäden komplett entfernt. Bei 18 (30,6%) waren noch Fäden in situ. Bei 5 Patienten wurde im Beobachtungsintervall keine Fadenentfernung durchgeführt (7,6%). Bei 10 (15,2%) war der Fadenstatus nicht zu evaluieren. Bei 4 Patienten (6,7%) musste noch vor der Entfernung eines Teils der Fäden die Kornea erneut transplantiert werden.

Die Entfernung eines Teils der Fäden wurde bei 44 Augen (74,5) im Beobachtungszeitraum vollzogen. So wurden bei 4 (9,1%) bereits nach 2. Woche bis 3. Monat postoperativ die Fäden teilweise entfernt. Bei 5 (11,4%) Augen wurden die ersten Fäden im 3. bis 6. Monat und bei 7 (15,9%) im 7. bis 12. Monat postoperativ entfernt. Bei 28 (63,6%) Patienten wurde erstmalig eine Entfernung der Fäden im letzten Intervall 13. bis 24. Monat postoperativ durchgeführt.

Die Entfernung des letzten Fadens wurde bei 20 (87,1%) der Patienten im letzten Untersuchungsintervall durchgeführt. Bei einem Patienten (4,3%) wurde der letzte Faden im vorletzten Intervall und bei 2 Patienten (8,6%) bereits im Intervall 3. bis 6. Monat postoperativ entfernt.

5.3. Abstoßungsreaktionen im zeitlichen Verlauf

In der gesamten Studiengruppe gab es insgesamt 9 Abstoßungsreaktionen, dies entspricht einer Quote von 15,3%. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren lag bei 36 Transplantaten, dies entspricht 61% (**Abbildung 11**). Außerdem wurde untersucht, ob es prädisponierende Faktoren als Ursache der Abstoßungsreaktionen bei Re-Keratoplastiken gibt.

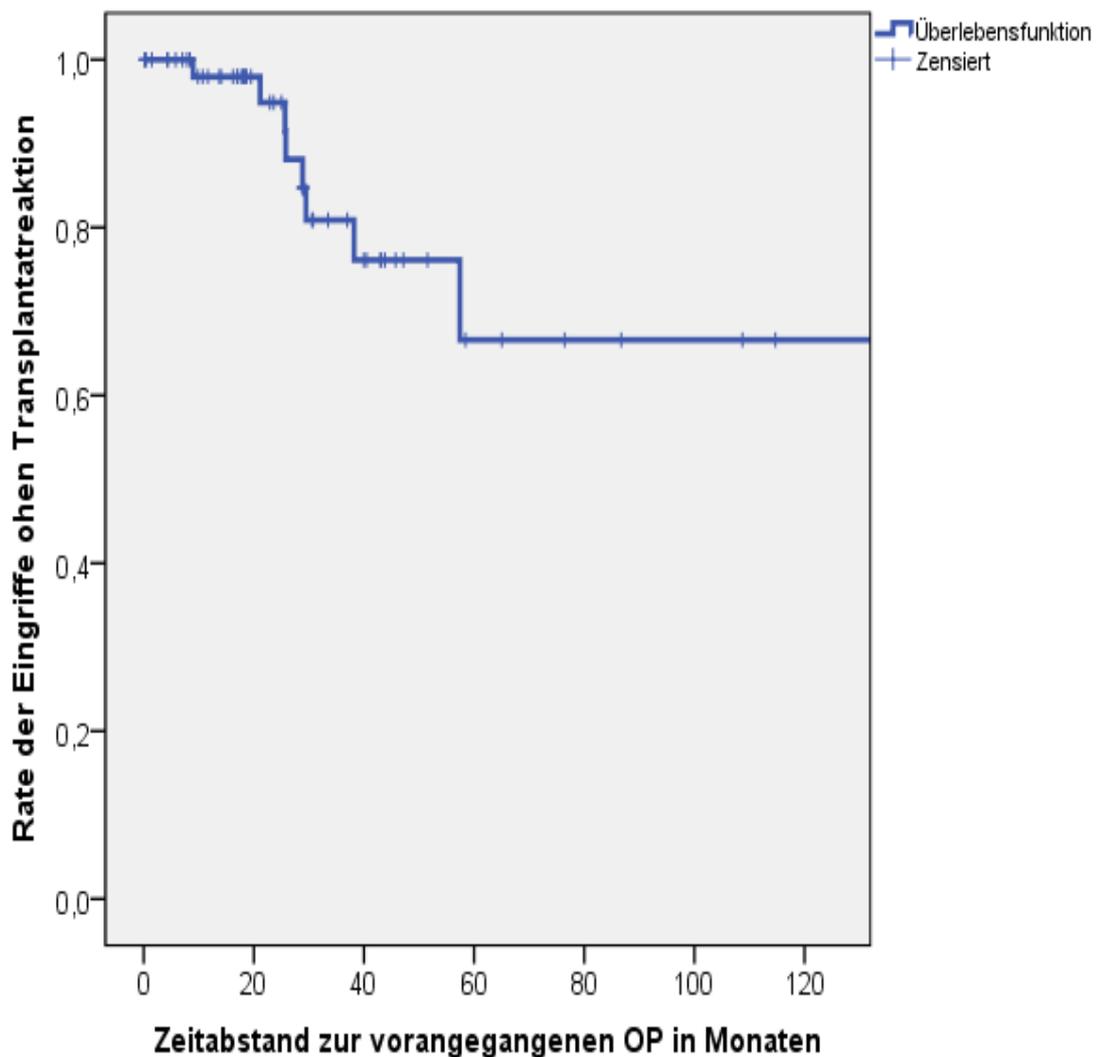


Abbildung 11. Anzahl der Transplantate unter Beobachtung ohne Transplantreaktion.

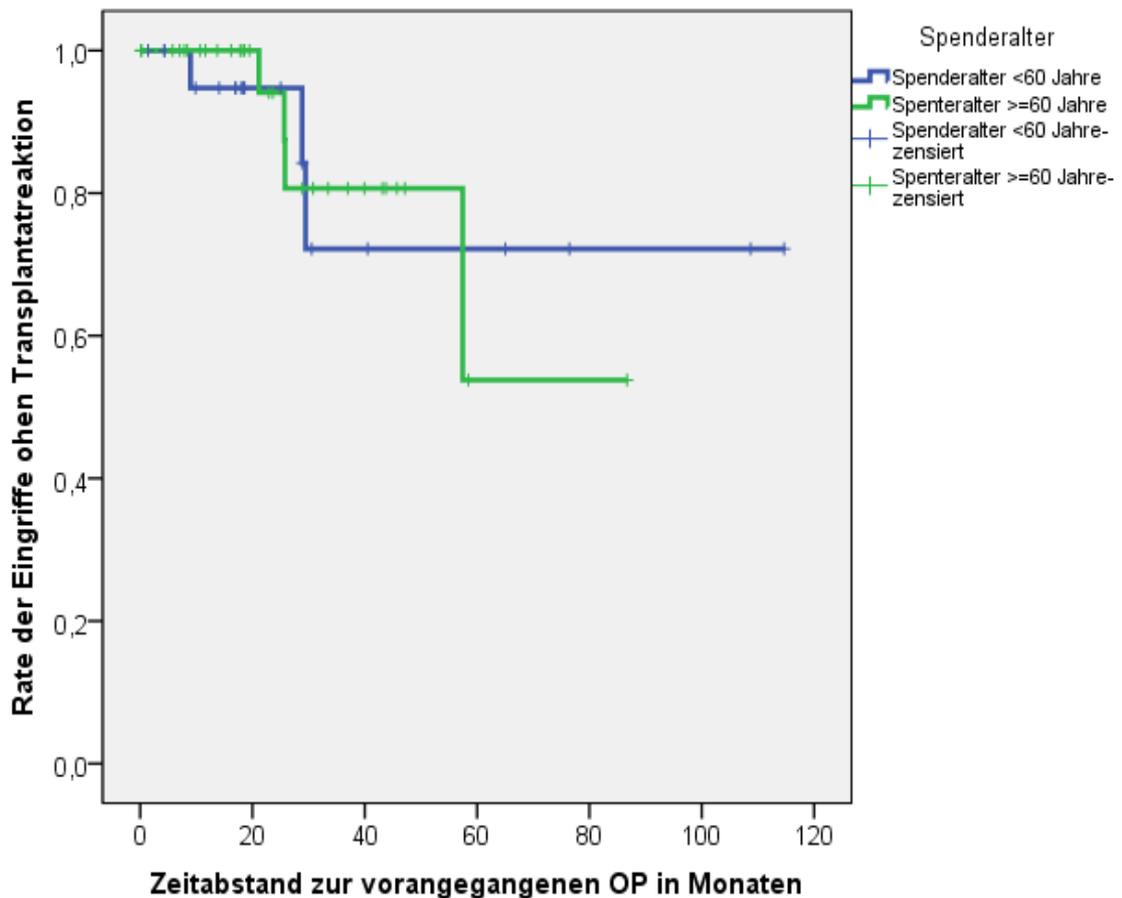


Abbildung 12. Anzahl der Transplantate ohne Transplantatreaktion in Abhängigkeit vom Spenderalter. Zeitabstand zur OP in Monaten definiert.

Schlüsselt man die Transplantate nach dem Spenderalter auf, so sieht man, dass Transplantate von jüngeren Spendern weniger zu Transplantatreaktionen neigen als die Transplantate von älteren Spendern (**Abbildung 12**). Die Wahrscheinlichkeit eine Abstoßungsreaktion zu entwickeln, ist bei Transplantaten von älteren Spendern jedoch nicht signifikant im Vergleich zu jüngeren Spendern ($p=0,995$)

Zum Zusammenhang der Trepanationsmethode bzw. der Nahttechnik auf das Transplantatüberleben kann keine Aussage getroffen werden, da beide Gruppen äußerst inhomogen verteilt waren und es in den Gruppen Einzelknüpfnähte und mechanische Trepanation zu viele zensierte Fälle gab.

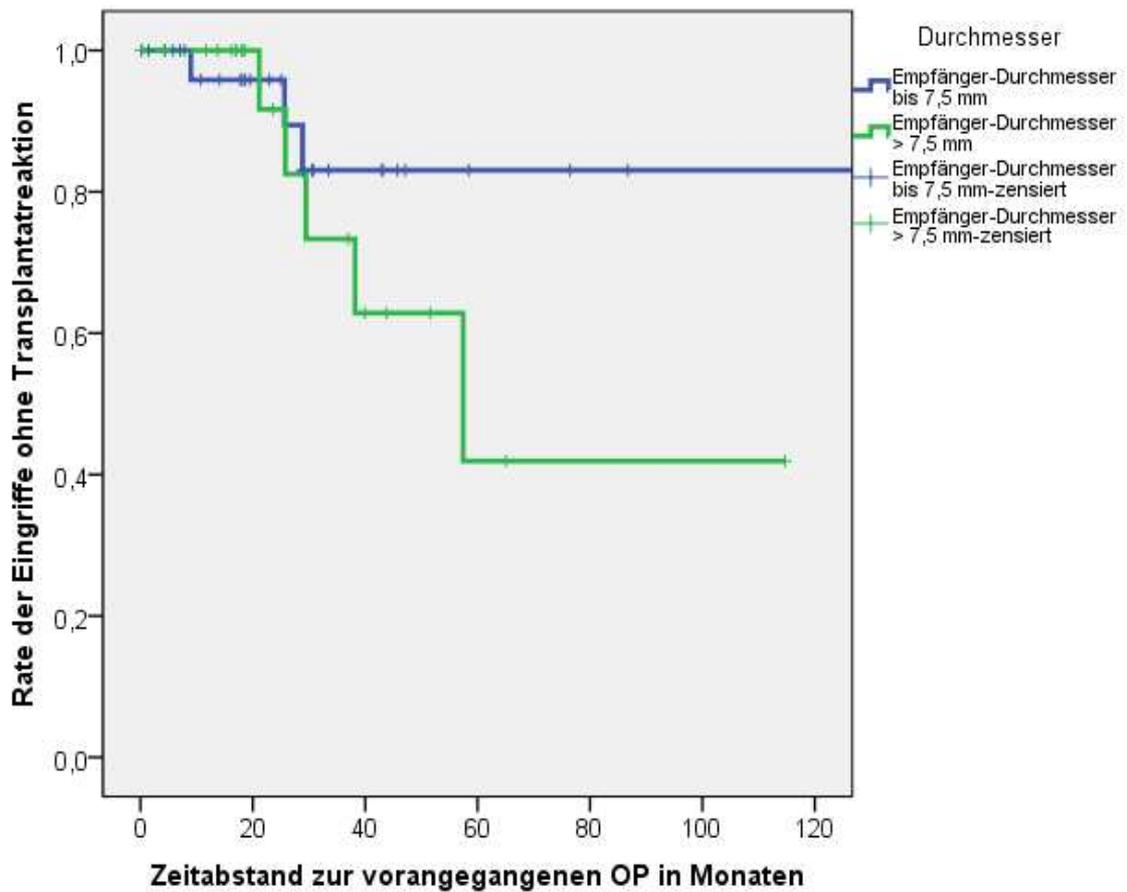


Abbildung 13. Anzahl der Transplantate ohne Transplantatreaktion in Abhängigkeit vom Transplantatdurchmesser. Zeitabstand zur OP in Monaten definiert.

Aus **Abbildung 13** ist abzulesen, dass größere Transplantate zu 15 (60%) Transplantatversagern während des Beobachtungszeitraumes führten, während bei kleineren Transplantaten im selben Zeitraum nur 8 (20%) Versager zu beobachten waren. Zu keinem Beobachtungszeitpunkt ist aber ein signifikanter ($p=0,259$) Unterschied der beiden Populationen festzustellen.

6. Diskussion

6.1. Patienten und Methoden

Die hier vorgelegte monozentrische, retrospektive Studie untersucht die Einflussfaktoren auf die funktionellen Ergebnisse und das Auftreten von Transplantatversagen bei Re-Keratoplastiken am Universitätsklinikum des Saarlandes. Diese Arbeit kann den Vorteil der Lasertrepanation gegenüber der mechanischen Motortrepanation nachweisen, da es aufgrund eines Leitungswechsels im März 2006 auch zu einem Wechsel in der Trepanationsmethode kam. Außerdem wurde die Nachsorge durch die Einführung neuer Untersuchungsmöglichkeiten verbessert, sodass die Indikation zur Re-Keratoplastik früher gestellt wurde.

Ungenauigkeiten ergeben sich aus dem retrospektiven Charakter der Studie, der inhomogenen Patientengruppe und der geringen Fallzahl von nur 59 Augen. Der retrospektive Charakter der Studie zieht ein uneinheitliches Vor- und Nachuntersuchungsprogramm und somit einen lückenhaften Patientendatensatz nach sich. Das teils sehr hohe Alter einiger Patienten führte möglicherweise dazu, dass sie sich bei Komplikationen nicht mehr in der Klinik vorstellten und es so zu vielen zensierten Fällen kam. Da viele neue Untersuchungsmethoden erst nach 2006 eingeführt wurden, können nur begrenzte Aussagen zu Indizes getroffen werden, da sie nur in wenigen Fällen konsequent erhoben wurden.

6.2. Indikation zur Re-Keratoplastik

Die Betrachtung der Indikationen, welche zu einer Re-Keratoplastik führen, ähneln sehr denen von Al-Mezaine et. al.³ Die häufigste Indikation zur Re-Keratoplastik ist die iatrogene bullöse Keratopathie bei Al-Mezaine 29,5%, in Homburg 37,3%, gefolgt von der immunologischen Transplantatreaktion bei Al-Mezaine 25,2% in Homburg 27,1%. Dann folgt bei Al-Mezaine der hohe irreguläre Astigmatismus mit 7,6%, der in Homburg nur 3,4% ausmacht. In Homburg ist die dritthäufigste Diagnose das Ulcus mit 15,3%, welches bei Al-Mezaine 5,7% ausmacht. Die restlichen Diagnosen machen bei Al-Mezaine 32% und am

UKS 16,9% aus.³ Dass über 50% der Re-Keratoplastiken bei Immunreaktionen und Transplantatversagen bei bullöser Keratopathie durchgeführt werden müssen, deckt sich mit den Ergebnissen, die Böhringer et. al. 2008 veröffentlichten. Dort wurde festgestellt, dass Patienten die eine Re-Keratoplastik aufgrund einer vorausgegangenen bullösen Keratopathie erhalten, ein um 24% erhöhtes Risiko eines weiteren Transplantatversagens haben. Dagegen verändert sich die Inzidenz für ein Transplantatversagen beim Keratokonus nicht.¹⁰

6.3. Funktionelles Ergebnis

Die Arbeit zeigt, dass eine Re-Keratoplastik die Sehleistung beim Patienten zumindest kurzfristig erfolgreich verbessert. So verbesserte sich die Sehleistung aller Patienten im Durchschnitt von einem Ausgangsvisus (sc/cc) von 0,08 auf eine durchschnittlichen Visus von 0,31 im letzten Untersuchungsintervall. Dies ist eine Verbesserung um 3 Zeilen in der Lesetafel.

Die vorliegenden Daten zeigen aber auch, dass der funktionelle Erfolg bei der Re-Keratoplastik von der Trepanationstechnik und der Nahttechnik abhängt. So sieht man, dass Hornhäute, die mit dem Excimerlaser trepaniert wurden, ein um 2 Zeilen besseres Ergebnis in der Lesetafel ermöglichten, im Vergleich zu Transplantaten, die mit mechanischen Trepanationstechniken gewonnen wurden. So liegt der durchschnittliche Visus (sc/cc) nach Lasertrepanation bei 0,39, bei mechanischer Trepanation aber nur bei 0,16. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass vor März 2006 alle Transplantate mechanisch gewonnen wurden und im Zeitraum danach nur zwei von 35 kann man auf die Überlegenheit der Lasertrepanation schließen. Der signifikante Unterschied im Visus (sc/cc) schon vor dem Eingriff lässt sich auf eine bessere und damit frühere Vorhersage des Transplantatversagens mit erneuter Operation zurückführen. Hornhäute, die mit einer doppelten Kreuzstichnaht nach Hoffmann in der Empfängerhornhaut befestigt wurden, brachten dem Patienten einen 3 Zeilen besseren Visus an der Lesetafel als Hornhäute, die mit Einzelknüpfnähten fixiert wurden. Hier lag der durchschnittliche Visus (sc/cc) bei doppelt fortlaufend fixierten Transplantaten bei 0,42. Die mit Einzelknüpfnähten fixierten Transplantate ermöglichten nur einen durchschnittlichen Visus (sc/cc) von 0,11 im letzten Untersu-

chungsintervall. Dieses schlechtere Ergebnis hängt zum Teil auch damit zusammen, dass Patienten mit schlechten Bedingungen häufig mit Einzelknüpfnähten versorgt wurden.

Dieser Zusammenhang wurde auch schon für die elektive Erstkeratoplastik beschrieben.⁴⁵

Die guten Ergebnisse für die Fixierung mittels doppeltfortlaufender Naht sollte man nicht unkritisch übernehmen, da die Augen, welche mit fortlaufender Naht genäht wurden, schon präoperativ einen signifikant besseren Visus hatten.

Die Patienten im Homburger Kollektiv erreichten im Durchschnitt einen postoperativen Visus von 0,31 im letzten Untersuchungsintervall. In diesem Intervall waren bei 23 Patienten bereits alle Fäden und bei 18 Patienten die ersten Fäden entfernt. In Studien von Al-Mezaine et. al.³ und Bersudsky et al.⁶ wird beschrieben, dass die funktionellen Ergebnisse von Re-Keratoplastiken schlechter sind im Vergleich zu Ersttransplantation und die Patienten postoperativ einen durchschnittlichen Visus von etwa 0,3 erreichten, wobei im Kollektiv von Bersudsky bei 36% der Patienten und im Homburger Kollektiv bei 23,8% der Patienten eine Re-Keratoplastik alleine nicht ausreichte.^{3,6}

Arbeiten von Bersudsky et al., Al-Mezaine et al. und Kitzmann et. al. beschreiben das bestmögliche funktionelle Ergebnis mittels Snellen-Index. Die Ergebnisse dieser Studien und die Ergebnisse in Homburg lassen sich in drei Gruppen einteilen: ein Visus zum Ende der Beobachtungszeit größer oder gleich 0,5, ein Visus kleiner als 0,5 aber größer oder gleich 0,1 und ein Visus kleiner 0,1. In die erste Gruppe fallen laut Bersudsky 15%, laut Al-Mezaine 4,8% und laut Kitzmann et. al.²⁵ 18%, im Homburger Kollektiv sind es 18,7%. In der zweiten Gruppe sind es nach Bersudsky 27%, nach Al-Mezaine 24,8%, nach Kitzmann 27% und in Homburg 25,4% der Patienten. In der letzten Gruppe sind es in Bersudskys Arbeit 58%, bei Al-Mezaine 70,4%, bei Kitzmann 55% und in Homburg 55,9%.^{3,6,25}

Die ausgewerteten hornhauttopographischen und hornhauttomographischen Daten können im Verlauf nur deskriptiv beschrieben werden, da sie nicht routinemäßig zu bestimmten Zeitpunkten erhoben wurden bzw. die Hornhauttomographie erst im Jahre 2006 am UKS eingeführt wurde. Aufgrund dieser Datenlücken können auf der Basis der Hornhauttopo- bzw. Hornhauttomographie keine

Aussagen zu Einflussfaktoren wie Trepanations-, Nahttechnik und der Transplantatmediumzeit getroffen werden.

Betrachtet man die topographischen Daten insgesamt, so stellt man fest, dass der SAI sich nur wenig ändert und mit 2,2 im Intervall erstes bis zweites postoperatives Jahr stark abnormal ist. Der SRI hingegen liegt im gleichen Zeitraum bei 1,70 und wird nur als auffällig bewertet. Die Verbesserung der Oberflächenparameter wurde schon in vorherigen Studien nachgewiesen und dort vor allem der Fadenentfernung zugeordnet.^{45,56}

Die tomographischen Daten bleiben im Verlauf bis auf den CKI und den KI immer im pathologischen Bereich. Sie sind auch nur bis zum Intervall sechs Monate bis ein Jahr postoperativ rückläufig. Im letzten Intervall steigen sie wieder an. Dies hängt möglicherweise mit der Entfernung der Fäden und teilweise (in 13,6 % der Fälle) mit dem Auftreten neuer Abstoßungsreaktionen mit Gefäßinvasionen zusammen, welche die Hornhautstruktur stark verändern und hohe bzw. pathologische Werte in der Messung erzeugen. Eine frühere Studie von Szentmáry et. al.⁵⁶ wies nach, dass sich besonders bei Patienten mit hohem/irregulärem postkeratoplastischen Hornhautastigmatismus durch Entfernung des zweiten Fadens der Hornhautastigmatismus weiter erhöht. Als Konsequenz empfahl diese Studie die zweiten Fäden solange wie möglich in situ zu belassen, um das gute funktionelle Ergebnisse bei diesen Patienten lange zu erhalten.⁵⁶ Die Betrachtung des Astigmatismus im Kollektiv bestärkt die Aussage von Szentmáry et. al. Auch im Homburger Kollektiv sind moderate Astigmatismuswerte in den ersten beiden Beobachtungszeiträumen bis sechs Monate postoperativ nur selten, im Zeitraum 13. bis 24. Monat postoperativ steigen sie dann an. In diesem Zeitraum wurde in Homburger Kollektiv bei 23 Patienten bereits der letzte Faden entfernt. Außerdem traten erneute Transplantatveränderungen, wie hoher irregulärer Astigmatismus, Ulcera sowie Endotheldekompensationen und Abstoßungsreaktionen auf, welche die Hornhautkrümmung beeinflussen.

Ein bereits in Vorstudien^{22,44,45,48,56} beschriebener Zusammenhang zwischen Transplantatgröße und Auftreten eines hohen Astigmatismus ist auch im Homburger Kollektiv signifikant im zweiten Jahr nach Keratoplastik nachweisbar. So kam es bei Transplantaten, die kleiner als 7,5mm im Durchmesser waren, signi-

fikant häufiger zu einem Astigmatismus. Die Keratokonusparameter CKI und KI sind postoperativ innerhalb kurzer Zeit unauffällig. Diese Tatsache ist wenig überraschend, da frühere Studien zeigen, dass 90 – 95% der Keratokonuspatienten, vor allem bei ausreichend großem Transplantatdurchmesser kein Rezidiv der Grunderkrankung postoperativ entwickeln.³¹

6.4. Abstoßungsreaktionen und Transplantatversagen

Das in dieser Studie ermittelte Transplantatüberleben von 61% nach 120 Monaten postoperativ deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien. So zeigte eine Studie von Claesson et al. eine Transplantatversagensrate von durchschnittlich 27,6% bei bullösen Keratopathien und Keratokonus bei Re-Keratoplastiken.¹² Bei Al-Mezaine lag die Gesamtversagensrate bei 45,7%.³ Böhringer und Reinhard publizierten ein Transplantatversagen von 31% bei Keratokonus, herpetische Hornhautnarben, Hornhaut-Endothelepitheldekompensation und Fuchs'scher Dystrophie.¹⁰ Kitzmann et. al. publizierten ein Transplantatüberleben von 57,9% nach 36 Monaten.²⁵ Yalniz-Akkaya et. al. veröffentlichten ein Transplantatüberleben bei Re-Keratoplastik von 45,3%.⁶³

Zu Abstoßungsreaktionen kam es in dieser Studie in 15,3% der Fälle. Auffällig ist hier, dass es vermehrt zu Abstoßungsreaktionen bei der Lasertrepanation und der doppelt fortlaufenden Nahttechnik kam. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den besseren funktionellen Ergebnissen, die mit Lasertrepanation und fortlaufender Naht erzielt werden. Eine von Seitz et al. publizierte frühere Studie ergab keinen Anhalt für ein erhöhtes Abstoßungsrisiko nach Lasertrepanation im Vergleich zur Motortrepanation.⁵⁵ Dieser Zusammenhang im Homburger Kollektiv hängt möglicherweise damit zusammen, dass aufgrund des retrospektiven Charakters bei einigen Patienten der postoperative Verlauf unzureichend nachvollziehbar war. Darüber hinaus haben viele ältere Patienten, deren Transplantate mit dem Motortrepan gewonnen oder mit Einzelknüpfnähten fixiert wurden, bei einer Abstoßung nicht mehr die Augenklinik in Homburg aufgesucht, da eine weitere Operation für sie nicht in Frage kam.

Der auch im Homburger Kollektiv auffällige Verlust von Endothelzellen im Verlauf könnte, wie bei Böhringer et al.¹⁰ beschrieben, ein Prognosefaktor für das Auftreten eines schleichenden Transplantatversagens bzw. einer Abstoßungsreaktion sein. Aufgrund lückenhafter Datensätze war es nicht möglich, die Endothelzellichte im Verlauf mit den Diagnosegruppen zu korrelieren.

Der Durchmesser der Empfängertrepanation und damit indirekt die Größe des Transplantates haben im vorliegenden Kollektiv einen tendenziellen Einfluss auf die Rate der Transplantatversagen und Abstoßungsreaktionen, wobei keine Signifikanz nachgewiesen wurde. Dies hängt höchst wahrscheinlich mit der kleinen Stichprobe und den inkompletten Patientendatensätzen zusammen. So verdeutlicht die Studie, dass kleine Transplantate (Durchmesser bis 7,5 mm) weniger mit Komplikationen wie Versagen oder Abstoßung behaftet sind als größere Transplantate. Diese Erkenntnis bestätigt die allgemeine Meinung, dass kleine Transplantate weniger immunologische Komplikationen aufweisen als große.⁴⁸

6.5. Entwicklung der Technik

Eine Arbeit von Ang et al. aus dem Jahr 2014 zeigt, dass bei endothelialen Abstoßungen eine reine Endotheltransplantation in Form einer DSAEK bessere Ergebnisse liefert als die perforierende Re-Keratoplastiken in der Kontrollgruppe. So war die Transplantatüberlebenschance für perforierende Re-Keratoplastiken mit 51,3% nach fünf Jahren schlechter als im Homburger Kollektiv. In der Studie von Ang et al. war das Transplantatüberleben der reinen Endotheltransplantationen mit 86,4% deutlich besser als das der perforierenden Re-Keratoplastiken.⁴

6.6. Schlussfolgerungen

Die Daten zeigen, dass für die funktionelle Rehabilitation ein Wiederholungs-transplantat nach Möglichkeit laserchirurgisch gewonnen und mittels doppelt

fortlaufender Naht vernäht werden sollte. Auf das Transplantatüberleben gibt es keine signifikanten Auswirkungen.

Die getroffene Schlussfolgerung gilt nicht für vaskularisierte Hornhäute, da es häufig zu Fadenlockerung bzw. Blutungen während der Operation kommt. Deshalb sind hier Einzelknüpfnähte und mechanische Trepanation das Vorgehen der Wahl. Bei Re-Keratoplastiken hat die Trepanations-, oder Nahtmethode auf die Hornhauttopographie, bzw. -tomographie keinen signifikanten Einfluss.

Lagerungsdauer und Spenderalter haben ebenso keinen signifikanten Einfluss auf funktionelle Ergebnisse und auf die Häufigkeit der postoperativen Abstoßungsreaktionen bei Rekeratoplastiken.

Die Wahl der Größe des Transplantates hat Auswirkungen auf das postoperative Auftreten von hohem/irregulärem Astigmatismus bzw. Immunreaktionen. Deshalb ist unsere Empfehlung den Transplantatdurchmesser so groß wie möglich, aber auch gleichzeitig so klein wie nötig zu wählen.

Bullöse Keratopathie und vorausgegangene Abstoßung sind ein Risikofaktor, potentiell einen erneuten Transplantatverlust hinnehmen zu müssen. Deshalb empfiehlt es sich, postoperativ routinemäßig eine engmaschige Kontrolle durchzuführen und eine immunsuppressive Therapie beim Patienten einzuleiten, die bei Bedarf intensiviert werden sollte, um den postoperativen Endothelzellverlust zu begrenzen und ein längeres Transplantatüberleben zu gewährleisten.

7. Index/ Quellenverzeichnis

1. Agarwal AM, Agarwal AT, Jacob S. Dr Agarwal's Textbook on Corneal Topography Including Pentacam and Anterior Segment OCT. Jaypee Brothers Medical Publishers. Neu Dehli.2010. 2. Auflage.
2. Aldave AJ, Kamal KM, Vo RC, Yu F. The Boston type I keratoprosthesis: improving outcomes and expanding indications. *Ophthalmology* 2009;116(4):640–651
3. Al-Mezaine H, Wagoner MD and the King Khaled Eye Specialist Hospital Cornea Transplant Study Group. Repeat penetrating keratoplasty: indications, graft survival, and visual outcome. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 324–327
4. Ang M, Ho H, Wong C, Htoon HM, Mehta JS, Tan D. Endothelial keratoplasty after failed penetrating keratoplasty: an alternative to repeat-penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 1221-1227
5. Bartels MC, Doxiadis II, Colen TP, Beekhuis WH. Long-term outcome in high-risk corneal transplantation and the influence of HLA-A and HLA-B matching. *Cornea* 2003; 22: 552–556
6. Bersudsky V, Blum-Hareuveni T, Rehany U, Rumelt S. The profile of repeated corneal transplantation. *Ophthalmology* 2001; 108: 461-469
7. Bertelmann E, Torun N, Pleyer U. Aktueller Stand der lokalen und systemischen Immunsuppression nach Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* 2013; 230: 505–511

8. Birnbaum F, Wiggermann A, Maier PC, Böhringer D, Reinhard T. Clinical results of 123 femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasties. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 95-103
9. Birnbaum F, Maier P, Reinhard T. Intrakamerale Injektion von Kortikosteroiden zur Therapie der schweren endothelialen Abstoßungsreaktion nach perforierender Keratoplastik. *Der Ophthalmologe* 2007; 104(9): 813-816
10. Böhringer D, Reinhard T. Die Prognose der Rekeratoplastik: Indikationsbezogene Analysen in einer großen monozentrischen Kohorte. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008; 225: 50–56
11. Brunette I, Le Francois M, Tremblay MC, Guertin MC. Corneal transplant tolerance of cryopreservation. *Cornea* 2001; 20: 590-596
12. Claesson M, Armitage WJ. Clinical outcome of repeat penetrating keratoplasty. *Cornea* 2013; 7: 1026–1030
13. Coster DJ. Mechanisms of corneal graft failure: the erosion of corneal privilege. *Eye* 1992; 2: 251–262
14. Culbertson WW, Abbot RL, Forster RK. Endothelial cell loss in penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1982; 89: 600-604
15. Filatov VP. Transplantation of the cornea. *Arch Ophthalmol* 1935; 13: 321–347
16. Frenzel J, Sieben R, Porsche P, Landefeld H, Vonderhecken S, Reim M. Vergleich der Lagerung von Humancorneae in verschiedenen Kulturmedien bei Raumtemperatur und 31°C. *Fortschr Ophthalmol* 1988; 85: 190-195

17. Guilbert E, Bullet J, Sandali O, Basli E, Laroche L, Borderie VM. Long-term rejection incidence and reversibility after penetrating and lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 560–569
18. Halberstadt M, Böhnke M, Athmann S, Hagenah M. Cryopreservation of human donor corneas with dextran. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 5110- 5115
19. Hargrave SL, Hay C, Mellon J, Mayhew E, Niederkorn JY. Fate of MHC-matched corneal allografts in Th1-deficient hosts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1188–1193
20. Hoffmann F. Suture technique for perforating keratoplasty. *Klin Monbl Augenheilkd* 1976; 169: 584–590
21. Holland EJ, DeRuyter DN, Doughman DJ. Langerhans cells in organ cultured corneas. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 542-545
22. Hoppenreijns VP, Van Rij G, Beekhuis WH, Rijnveld WJ, Rinkel-Van Driel E. Causes of high astigmatism after penetrating keratoplasty. *Doc Ophthalmol* 1993; 85: 21–34
23. Khaireddin R, Wachtlin J, Hopfenmuller W, Hoffmann F. HLA-A, HLA-B and HLA-DR matching reduces the rate of corneal allograft rejection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 1020–1028
24. Khodadoust AA, Silverstein AM. Studies of the nature of the privilege enjoyed by corneal allografts. *Invest Ophthalmol* 1972; 11: 137-148

25. Kitzmann AS, Wandling GR, Sutphin JE, Kenneth MG, Wagoner MD. Comparison of outcomes of penetrating keratoplasty versus Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty for penetrating keratoplasty graft failure due to corneal edema. *Int Ophthalmol* 2012; 32: 15-23
26. Krachmer JH, Alldredge OC. Subepithelial infiltrates: a probable sign of corneal transplant rejection. *Arch Ophthalmol* 1978; 96(12): 2234-2237
27. Langenbacher A, Seitz B, Kus MM, Nauman GOH. Transplantatverkipfung nach perforierender Keratoplastik - Vergleich zwischen nichtmechanischer Trepanation mittels Excimerlaser und Motortrepanation. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998; 212: 129-140
28. Langenbacher A, Seitz B, Kus MM, Vilchis E, Nauman GOH. Graft decentration in penetrating keratoplasty: nonmechanical trephination with the excimer laser (193 nm) versus the motor trephine. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998; 29: 106-113
29. Langenbacher A, Seitz B, Kus MM, Vilchis E, Nauman GOH. Regularität der Hornhauttopographie nach perforierender Keratoplastik - Vergleich zwischen nichtmechanischer (Excimer-Laser-193 nm) und mechanischer Trepanation. *Klin Monbl Augenheilkd* 1996; 208: 450-458
30. McCarey BE, Meyer RF, Kaufman HE. Improved corneal storage for penetrating keratoplasties in humans. *Ann Ophthalmol*. 1976; 8: 1488-1495
31. Muraine M, Sanchez C, Watt L, Retout A, Brasseur G. Long-term results of penetrating keratoplasty. A ten-year plus retrospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 571-576

32. Naumann GO. Part II: Corneal transplantation in anterior segment diseases. The Bowman Lecture. Eye, London, 1994, 9. Auflage: 395–421
33. Pels E, van der Gaag R. HLA-A,B, C –and HLA-DR antigens and dendritic cells in fresh and organ culture preserved corneas. Cornea 1985; 3: 231-239
34. Pleyer U. Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik: Immunbiologie, Prävention und Therapie. Ophthalmologe 1997; 94: 933-950
35. Redbrake C, Arend O. Hornhauttransplantation und Glaukom. Ophthalmologe 2000; 97: 552-556
36. Redbrake C, Salla S, Vonderhecken M, Sieben P, Reim M. Tissue condition of human corneas before and after organ culture. Effect of donor cause of death. Ophthalmologe 1997; 94: 573–577
37. Reinhard T, Reis A, Bohringer D. Systemic mycophonlate mofetil in comparison with systemic cyclosporine A in high-risk keratoplasty patients: 3 years results of a randomized prospective clinical trial. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2001; 239:367-372
38. Reinhard T, Böhringer D, Hüschen D, Sundmacher R. Chronic endothelial cell loss of the graft after penetrating keratoplasty: influence of endothelial cell migration from graft to host. Klin Monbl Augenheilkd 2002; 219: 410–416
39. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS et al. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2011; 118: 209–218

40. Rieck P, Jaroszewski J, Hartmann CH. Einschätzung des Hornhautendothels. Augenbanken. De Gruyter, Berlin, New York, 2002; 1. Auflage: 56-70
41. Rinne JR, Stulting RD. Current practice in the prevention and treatment of corneal allograft rejection. *Cornea* 1992; 11: 326–328
42. Sandhu S, Petsoglou C, Grigg J, Veillard AS. Elevated intraocular pressure in patients undergoing penetrating keratoplasty and Descemet stripping endothelial keratoplasty. *J Glaucoma* 2015; Epub ahead of print
43. Schulze-Bonzel K, Feltgen N, Burau H, Hansen L, Bach M. Der Feiburger Visustest. *Ophthalmologie* 1995; 92: 174-178
44. Seitz B, Langenbacher A, Szentmáry N, Naumann GO. Corneal curvature after penetrating keratoplasty before and after suture removal: a comparison between keratoconus and Fuchs` dystrophy. *Ophthalmologica* 2006; 220: 302-306
45. Seitz B, Langenbacher A, Naumann GO. Die perforierende Keratoplastik. Eine 100-jährige Erfolgsgeschichte. *Ophthalmologie* 2005; 102: 1128-1139
46. Seitz B, Langenbacher A, Nguyen NX, Kus MM, Küchle M, Naumann GOH. Ergebnisse der ersten 1000 konsekutiven elektiven nicht-mechanischen Keratoplastiken mit dem Excimerlaser. Eine prospektive Studie über mehr als 12 Jahre. *Ophthalmologie* 2004; 101: 478–488
47. Seitz B, Langenbacher A, Küchle M, Naumann GOH. Impact of graft diameter on corneal power and the regularity of postkeratoplasty astigmatism before and after suture removal. *Ophthalmology* 2003; 110: 2162–2167

48. Seitz B, Langenbacher A, Zagrada D, Budde W, Kus MM. Hornhautdimensionen bei verschiedenen Hornhautdystrophien und ihre Bedeutung für die perforierende Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* 2000; 217: 152–158
49. Seitz B, Langenbacher A, Naumann GOH. Astigmatismus bei Keratoplastik. *Refraktive Chirurgie der Hornhaut*. Enke, Stuttgart, 2000, 1.Auflage: S. 197–252
50. Seitz B, Langenbacher A, Kus MM, Kühle M, Naumann GO. Immunologische Transplantatreaktionen nach nichtmechanischer Hornhauttrepanation mit dem Excimerlaser. *Ophthalmologe* 1998; 95: 607-618
51. Sperling S. Human corneal endothelium in organ culture. The influence of temperature and medium of incubation. *Acta Ophthalmol* 1979; 57: 269-276
52. Steven P, Hos D, Heindl LM, Bock F, Cursiefen C. Immunreaktion nach DMEK, DSAEK, DALK. *Klin Monbl Augenheilkd* 2013; 230: 494-499
53. Stoiber J, Ruckhofer J, Lametschwandtner A, Muss W, Hitzl W, Weikinger K, Grabner G. Eurosol versus fetal bovine serum-containing corneal storage medium. *Cornea* 2001; 20: 205-209
54. Sundmacher R, Reinhard T Cyclosporin A in high risk perforating keratoplasty. *Immunology of corneal transplantation*. Aeolus, Amsterdam, 1994, 1. Auflage: S. 233–238
55. Sundmacher R, Reinhard T, Heering P. Six years experience with systemic Cyclosporin A prophylaxis in high risk perforating keratoplasty patients. *German J Ophthalmol* 1992; 1: 432–436

56. Szentmáry N, Seitz B, Langenbucher A, Naumann GO. Repeat keratoplasty for correction of high or irregular postkeratoplasty astigmatism in clear corneal grafts. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 826-830
57. Szentmáry N, Goebels S, El-Husseiny M, Langenbucher A, Seitz B. Immunreaktionen nach Femtosekunden- und Excimerlaser-Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* 2013; 230: 486-489
58. Van Rij G, Waring GO III. Configuration of corneal trephine opening using five different trephines in human donor eyes. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 1228–1233
59. Wang J, Hasenpus A, Schirra F, Bohle R, Seitz B, Szentmáry N. Changing indications for penetrating keratoplasty in Homburg/Saar from 2001 to 2010 histopathology of 1,200 corneal buttons. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 797-802
60. Waring GO III, Hanna KD. The Hanna suction punch block and trephine system for penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 1998; 107: 1536–1539
61. Welge-Lüssen UC, Priemer F, Eisenmenger W, Transplantation Organ-gewinnung und –allokation. Vandenhoeck & Ruprecht. Göttingen. 2003. 1. Auflage: S. 62-83
62. Wilson SE, Klyce SD. Quantitative descriptors of corneal topography. A clinical study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 349-353
63. Yalniz-Akkaya Z, Burcu Nurozler A, Yildiz E, Onat M, Budak K, Duman S. Repeat penetrating keratoplasty: indications and prognosis, 1995 – 2005. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19(3): 362-368

64. Yu AL, Kaiser M, Schaumberger M, Messmer E, Kook D, Welge-Lussen U. Perioperative and postoperative risk factors for corneal graft failure. Clin Ophthalmol 2014; 8: 1641-1647
65. Zirm EK. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik, 1906. Refract Corneal Surg 1989; 5: 258-61

8. Abbildungsverzeichnis

- Abb 01: Auge Z.n. Hornhauttransplantation.
Aus dem Fundus der Augenklinik des Universitätsklinikum des Saarlandes
- Abb 02: Astigmatismus nach Keratoplastik.
Die perforierende Keratoplastik. Eine 100-jährige Erfolgsgeschichte. B. Seitz et al.
- Abb 03: Präoperativer Befund.
Aus dem Fundus der Augenklinik des Universitätsklinikum des Saarlandes
- Abb 04: Zentrale Abflachung.
Die perforierende Keratoplastik. Eine 100-jährige Erfolgsgeschichte. B. Seitz et al.
- Abb 05: akute diffuse Abstoßung.
Immune reactions following excimer laser and femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty. N. Szentmary et al.
- Abb 06: chronisch fokale Abstoßung.
Immune reactions following excimer laser and femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty. N. Szentmary et al.
- Abb 07: Häufigkeit der Diagnose welche zur Retransplantation führten.
- Abb 08: Linsenstatus der operierten Augen.
- Abb 09: Entwicklung des Visus sc/cc in Abhängigkeit von der Trepanationsmethode.
erstellt mittels SPSS durch Herrn Prof. Dr. Langenbacher
- Abb 10: Entwicklung des Visus in Abhängigkeit von der Nahttechnik.
erstellt mittels SPSS durch Herrn Prof. Dr. Langenbacher
- Abb 11: Überleben aller Transplantate.
erstellt mittels SPSS durch Herrn Prof. Dr. Langenbacher
- Abb 12: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Spenderalter.
erstellt mittels SPSS durch Herrn Prof. Dr. Langenbacher
- Abb 13: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Durchmesser.
erstellt mittels SPSS durch Herrn Prof. Dr. Langenbacher

9. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Erkrankungen, die eine Hornhautspende ausschließen⁶⁵.
- Tabelle 2: Vergleich des Visus sc/cc in Abhängigkeit von der Trepanationsmethode (Mittelwert \pm SD). Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.
- Tabelle 3: Visus sc/cc in Abhängigkeit von der Nahttechnik (Mittelwert \pm SD). Statistisch signifikante p-Werte sind fett markiert.
- Tabelle 4: Visus sc/cc in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer (Mittelwert \pm SD).
- Tabelle 5: Visus sc/cc zum letzten Untersuchungstermin, Anzahl der Patienten.
- Tabelle 6: Tensio und Endothelzellzahl im Verlauf (Mittelwert \pm SD).
- Tabelle 7: Hornhauttopographische Daten SRI und SAI im Verlauf (Mittelwert \pm SD).
- Tabelle 8: Hornhauttomographische Indizes im Verlauf (Mittelwert \pm SD).
- Tabelle 9: Astigmatismus im Verlauf (Dioptrien) (Mittelwert \pm SD).

10. Abkürzungsverzeichnis

cc:	cum correctione	mit Korrektur
et. al.:	et alia	und andere
HLA:	Human Leukocyte Antigene System	humanes Leukozytenantigen-
sc:	sin correctione	ohne Korrektur
UKS:	Universitätsklinikum des Saarlandes	

11. Danksagung/Publikation

Frau PD Dr. N. Szentmáry für die Überlassung des Themas und die hervorragende persönliche Betreuung während der Erhebungsphase und dem Abfassen der Dissertationsschrift.

Herrn Prof. Dr. A. Langenbacher für die Erstellung der Access Datenbank zur Erfassung der Patientendaten, die Hilfe bei der statistischen Auswertung und die Kritik zur Dissertationsschrift.

Herrn Prof. Dr. Seitz der durch seinen Führungsstil der Klinik einen Rahmen geschaffen hat, in welchem eine solche Arbeit professionell und gut betreut erstellt werden konnte.

Meinen Eltern Rudi und Birgit Blug für die Ermöglichung des Studiums und die Unterstützung in allen Lebenslagen.

Meiner Frau Lisa Maria Blug.

Es ist vorgesehen Ergebnisse der Arbeit in *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde; Thieme* zu publizieren.