

Aus der Universitäts-Augenklinik
des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Berthold Seitz

**Analyse der immunologischen Hornhauttransplantatabstoßung
in der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes im Zeitraum von
2006-2015**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2018*

vorgelegt von: Yasmin Molter
geb. am: 03.06.1992 in Püttlingen

Für Rosemarie Molter
& Marianne Feld

Inhaltsverzeichnis

1. Glossar.....	5
2. Zusammenfassung.....	6
2.1. Zusammenfassung.....	6
2.2. Summary.....	7
3. Einleitung.....	8
3.1. Keratoplastik - Allgemeines.....	8
3.2. Kornea - Aufbau.....	9
3.3. Keratoplastik - Geschichte.....	11
3.4. Grunderkrankungen.....	12
3.5. Präoperative Überlegungen.....	16
3.6. Operationsmethoden.....	18
3.7. Immunologische Abstoßungsreaktionen.....	19
3.8. Therapie.....	22
3.9. Fragestellung.....	23
4. Patienten und Methoden.....	25
4.1. Studienaufbau.....	25
4.2. Datenbank.....	26
4.3. Untersuchungsmethoden: Pentacam.....	27
4.4. Statistische Methoden.....	29
5. Ergebnisse.....	31
5.1. Beschreibung Studienkollektiv.....	31
5.2. Operationstechniken.....	35
5.3. Zeitintervalle und Verhältnis der immunologischen Abstoßungsreaktion und Keratoplastik zueinander.....	36
5.4. Bewertung des Therapieerfolges.....	45
5.5. Deskriptive Statistik zu den vier Untersuchungszeitpunkten.....	53
5.6. Vergleich der Hornhäute zum Zeitpunkt der akuten immunologischen Abstoßungsreaktion unterteilt nach erfolgter Therapie.....	55
5.7. Entwicklung Messparameter über den Untersuchungszeitraum unterteilt nach Grunderkrankung.....	58
5.8. Vergleich der Grunderkrankungen miteinander.....	66

6. Diskussion.....	70
7. Literaturverzeichnis.....	79
8. Publikationsverzeichnis.....	85
9. Danksagung.....	86
10. Lebenslauf.....	87

1. Glossar

1. ACAID	Anterior chamber associated immune deviation
2. APC	Antigen-presenting-cells
3. c.c. Visus	cum correctione
4. CI	confidence interval
5. DMEK	Descemet's membrane endothelial keratoplasty
6. DOG	Deutsche ophthalmologische Gesellschaft
7. dpt	Dioptrien
8. DSAEK	Descemet stripping automated endothelial keratoplasty
9. FED	Fuchs'sche Endotheldystrophie
10. HEED	Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation
11. HH	Hornhaut
12. HHN	Herpetische Hornhautnarben
13. HSV	Herpes-simplex-Viren
14. HLA	Human leucocyte antigenes
15. IAR	Immunologische Abstoßungsreaktion
16. IOL	Intraokular-Linse
17. KI	Konfidenzintervall
18. KK	Keratokonus
19. KPL	Keratoplastik
20. logMAR	Logarithmus des minimum angle of resolution
21. MHC	major histocompatibility complex
22. NED	Nicht endotheliale Dystrophien
23. PKP	Perforierende Keratoplastik/perforating keratoplasty
24. s.c. Visus	sine correctione
25. SDH	Solu-Decortin-H
26. STD	Standardabweichung
27. Tensio	Augeninnendruck
28. UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes

2.1. Zusammenfassung

Einführung: Ziel dieser Studie ist es, die Muster der immunologischen Abstoßungsreaktionen (IAR) im zeitlichen Verlauf nach perforierender Keratoplastik (KPL) zu untersuchen und die Prognose für den Erhalt der Klarheit der Hornhaut (HH) in Abhängigkeit der Therapie und der Grunderkrankung zu bewerten.

Methoden: Im Zeitraum von 2006 bis 2015 wurden 190 IAR retrospektiv untersucht, die bei 120 Augen (67 links) von 119 Patienten (61 weiblich) aufgetreten sind. Erfasst wurde die Grunderkrankung, Anzahl vorausgegangener KPL und IAR sowie Messungen des Visus/Augeninnendruckes und der Pachymetrie zu den Zeitpunkten T1=postoperativ, T2=akute IAR, T3=6-Wochen Kontrolle, T4=3-12 Monatskontrolle. Der Therapieerfolg wurde anhand des Fehlens eines frühen Rezidivs (innerhalb von 6 bis 12 Wochen nach Therapie) oder der Notwendigkeit einer Folge-KPL beurteilt. Dabei wurde unterschieden, ob eine intrakamerale Fortecortin-Eingabe (IFE) erfolgt war. Zur Bestimmung des immunreaktionsfreien Intervalls nach vorangegangener KPL wurde das Kaplan-Meier-Verfahren angewandt.

Ergebnisse: Die Bestimmung des medianen immunreaktionsfreien Intervalls zwischen vorangegangener KPL und 1. IAR ergab einen Wert von 19,3 Monaten (95% Konfidenzintervall [14,7-26,6 Monate]). Erfolgreich konnten 138 der 190 IAR (72,6%) therapiert werden, 12 (6,3%) führten früh zum Rezidiv und 40 (21%) waren irreversibel. Dabei wurden 86 der 190 IAR (45%) mit IFE behandelt, wovon 64 Fälle (74,4%) erfolgreich waren. In 6 Fällen (7,0%) traten früh Rezidive auf und 16 Fälle (18,6%) führten zur Re-KPL. Im Vergleich dazu wurden 104 (55%) IAR konservativ behandelt, wovon 74 (71,1%) Therapien erfolgreich waren, 6 (5,8%) zum frühen Rezidiv führten und 24 (23,1%) irreversibel waren. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ($p=0,7$). Dabei waren die Hornhäute (HH) in der Fortecortin-Gruppe vor der Therapie signifikant dicker (Pupillenzentrum $P=0,01^*$; Apex $p=0,007^{**}$; dünnste Stelle $p=0,006^{**}$).

Schlussfolgerung: IAR nach KPL sind bei engmaschiger Nachsorge insgesamt selten. Meistens treten sie im 2. postoperativen Jahr nach der KPL auf und sind unter adäquater Therapie in bis zu 75% reversibel. Intrakamerale Kortikosteroide zeigten keinen Vorteil gegenüber der konservativen Therapie, wobei die Voraussetzungen für die IFE mit signifikant dickeren HH grundsätzlich komplizierter waren. Ob intrakamerale Steroide eine bessere Prognose bewirken, muss in weiteren prospektiven Studien untersucht werden.

2.2. Summary

Purpose: The aim of this study was to examine the patterns of immunological rejection reactions (IAR) after keratoplasty (KPL) and to assess the prognosis for the graft according to the therapy and the underlying disease.

Methods: Between 2006 and 2015 we retrospectively analyzed 190 IAR which occurred in 120 eyes (67 left) of 119 patients (61 females). The underlying disease, number of previous KPL/IAR and measures of visual acuity, intraocular pressure and pachymetry at the time stages T1=postoperative, T2=acute IAR, T3=6-weeks-follow-up, T4=3-12 months-follow-up were recorded. A successful therapy was defined as a lack of early recurrence (6-12 weeks after therapy), and graft failure which refers to the need of repeat KPL. We distinguished between 2 therapy schemes, a group with conservative therapy and a group which received intracameral corticosteroid injections (IFE). To define the rejection free interval after KPL Kaplan-Meier estimator was used.

Results: The Kaplan-Meier estimator provided a median rejection free interval of 19.3 months between first IAR and previous KPL (95% CI [14.7-26.6 month]). In 138 of 190 cases (72.6%) the IAR could be treated successfully, 12 (6.3%) suffered from an early recurrence and 40 (21%) failed in the long-term. In this cohort 86 of the 190 IAR (45%) were treated by IFE of which 64 cases (74.4%) were successful (conservative 74 cases; 71.1%). In 6 cases (7.0%) early recurrence occurred (conservative 6; 5.8%) and 16 cases (18.6%) failed (conservative 24; 23.1%). There were no significant differences between the two groups ($p=0,7$). The corneas in the IFE-group were significantly thicker before therapy (at pupil centre $p=0.01^*$, at apex $p=0.007^{**}$, at thinnest point $p=0.006^{**}$).

Conclusion: Under adequate treatment after surgery, IAR after KPL is rare. IAR typically occur in the first postoperative year after KPL and are reversible in $\frac{3}{4}$ of the cases with adequate therapy. Intracameral corticosteroids showed no advantage over the conservative therapy, although the preconditions for an IFE with significant thicker corneas were worse. Further prospective randomized studies are required to investigate more in detail the potential prospects of intracameral corticosteroids.

3. Einleitung

3.1. Keratoplastik – Allgemeines

Als weltweit am häufigsten und erfolgreichsten durchgeführte Gewebetransplantation, nimmt die Keratoplastik (KPL) als die älteste Gewebetransplantation überhaupt in der Medizin einen einzigartigen Stellenwert ein. Laut der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) wurden alleine im Jahr 2016 in Deutschland 7325 Hornhäute transplantiert, wovon 40,1% perforierende, 2,9% anterior lamelläre und 57,0% posterior lamelläre KPL waren. Dabei konnte in den letzten Jahren nicht nur eine Zunahme der Keratoplastiken insgesamt, sondern insbesondere der lamellären Keratoplastikverfahren beobachtet werden (**Abbildung 1**) [1].

Durch die Entwicklung der KPL als revolutionäre Operation der Augenheilkunde konnten neue Therapiemöglichkeiten bei zahlreichen ophthalmologischen Erkrankungen, wie beispielsweise Keratokonus, Hornhautdystrophien und Hornhautnarben, erzielt werden. Eine gefürchtete Komplikation dabei stellt die immunologische Abstoßungsreaktion (IAR) dar, welche aufgrund des Immunprivilegs der Kornea zwar eine niedrigere Inzidenz als bei anderen Gewebetransplantationen aufweist, aber dennoch ein Versagen des Transplantates bewirken kann [2].

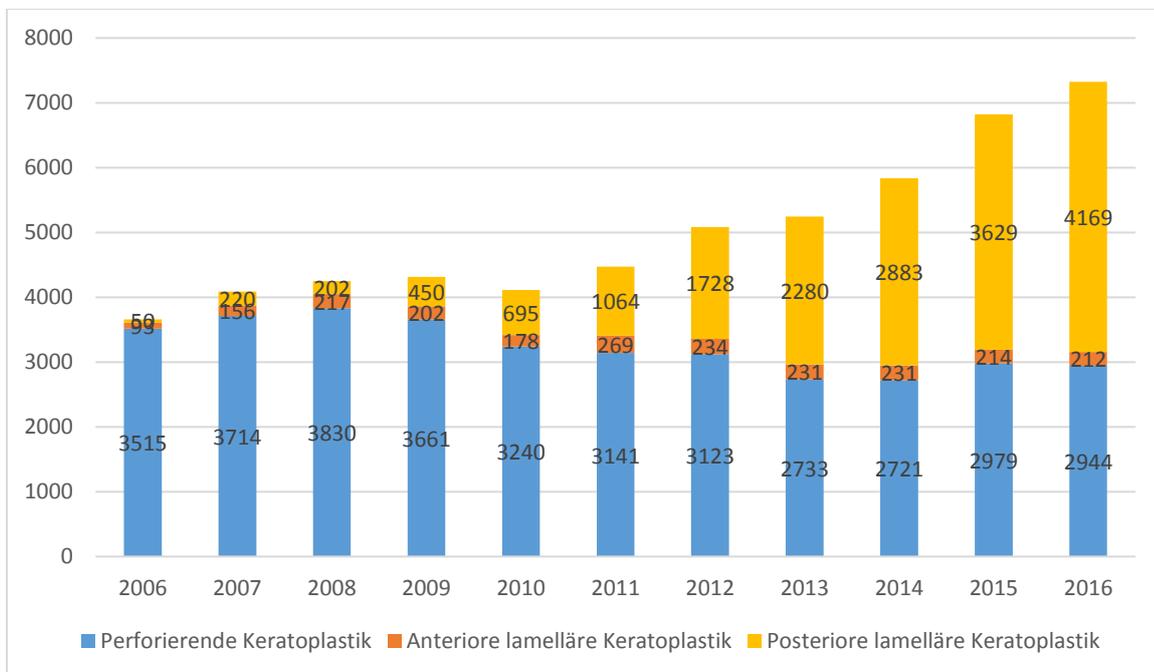


Abbildung 1: Entwicklung der Keratoplastik-Verfahren in Deutschland von 2006-2016

3.2. Die Kornea – Aufbau

Das Verständnis der Anatomie und Physiologie der Kornea ist die Grundvoraussetzung, um die Mechanismen der IAR zu verstehen. Die menschliche Hornhaut ist ein transparentes Gewebe horizontal elliptischer Fläche, welche peripher am Limbus in die Sklera übergeht. Physiologisch wird die Kornea von Tränenflüssigkeit benetzt und trägt mit ca. +43 Dioptrien (dpt) den überwiegenden Teil zur Lichtbrechung bei (Gesamtbrechwert des Auges etwa 60 dpt). Die Hornhaut ist annähernd sphärisch gekrümmt (Radius Vorderfläche 7,8 mm; Rückfläche 6,5 mm), sowie im Zentrum dünner (0,52 mm), als in der Peripherie (0,67 mm).

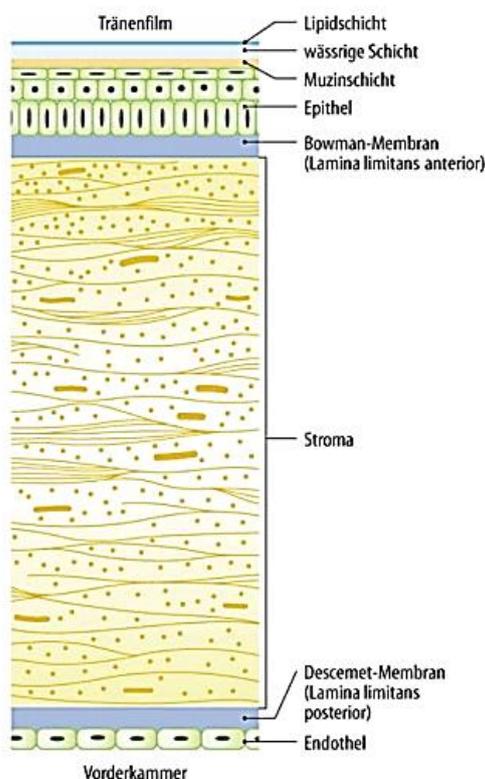


Abbildung 2: Histologische Gliederung der Kornea

Quelle: Grehn, F (2012) Hornhaut. In: Augenheilkunde. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg

gewährt [4]. Erst im Jahre 2013 gelang es dem indisch-britischen Ophthalmologen Harminder S. Dua et al. eine neue, nach ihm benannte, Dua's layer zwischen Stroma und Descemetmembran zu detektieren, welche eine avaskuläre, kräftige Membran 15 μm Dicke darstellt und in obiger Abbildung nicht zur Darstellung kommt [5].

Diese Wölbung sowie der Unterschied zwischen den Brechungsindizes von Luft (1,0) und Hornhaut (1,376) bedingen dabei die hohe Brechkraft der Kornea [3]. Histologisch lässt sich die Kornea in sechs Schichten gliedern (siehe **Abbildung 2**).

Die äußerste Epithelschicht, welche aufgrund ihrer hohen Mitoserate dem Schutz und der Regeneration dient, ist 50 μm dick, besteht aus mehrschichtigem nicht verhornendem Plattenepithel und liegt mit ihrer Basalmembran der kollagenhaltigen Bowman-Lamelle auf, welche 8-14 μm Dicke aufweist.

Anschließend folgt das 400-500 μm dicke Hornhautstroma, welches im Wesentlichen aus Wasser, Glykosaminoglykanen und Kollagenfibrillen besteht sowie durch die Anordnung des Kollagens und seiner Avaskularität die Klarheit der Kornea

Eine Schicht tiefer ist die robuste Descemetmembran (10-12 μm dick) lokalisiert, der als Basalmembran das Endothel (4-6 μm dick) aufliegt. Die Endothelzellschicht besteht aus hexagonalen Zellen, die wichtige Pumpfunktionen übernehmen, da sie aktiv die Diffusion von Kammerwasser in das Hornhautstroma verhindern [4].

Die Zelldichte misst bei jungen Menschen etwa 3500 Zellen/ mm^2 , nimmt aber im Alter sowie beispielsweise bei operativen Eingriffen wie einer KPL zunehmend ab. Dabei sind Endothelzellverluste von bis zu 50% zwei Jahre nach Operation beschrieben [6]. Sinkt die Endothelzellzahl unter 300-600 Zellen/ mm^2 ist die Pumpleistung nicht mehr aufrecht zu halten. Folglich strömt unkontrolliert Wasser in das Stroma ein, welches „dekompensiert“ und eintrübt. Immunologisch nimmt die Kornea innerhalb des menschlichen Körpers eine Sonderstellung ein, wodurch der Erfolg einer Transplantation begünstigt wird. Dieses Immunprivileg ist gekennzeichnet durch den geringen Zugang zum Gefäß- und Lymphsystem einerseits und des Immunprivilegs der Vorderkammer andererseits [7].

So besteht der Kontakt zu Gefäßen lediglich in der limbusnahen Hornhaut-Peripherie, wo das Randschlingennetz einen Teil der Nährstoff- und Sauerstoffversorgung der Kornea übernimmt. Das Endothel der Arterien, welche im Bereich der Iris durch den vorderen Augenabschnitt ziehen, bilden die so genannte „Blut-Kammerwasser-Schranke“ und verhindern somit ebenfalls die Einwanderung von Zellen des Immunsystems und von Antigenen in die Vorderkammer [8]. Darüber hinaus sind immunsuppressive Zytokine (z.B. Qa-1, fas L, Indolaminoxidase, TGF- β , α -MSH) physiologischer Bestandteil des Kammerwassers. Diese sind einerseits direkt in der Lage in bestimmten Zellen eine Apoptose zu bewirken (z.B. Fas-Ligand bei Fas exprimierenden Zellen, wie Lymphozyten) und fungieren andererseits als Mediatoren der anterior chamber associated immune deviation (kurz ACAID) [8]. Dieses Phänomen dient der Vermeidung inflammatorisch bedingter okulärer Schäden, indem es bei Antigen-Invasion in die Vorderkammer die Immunreaktion vom Spättyp aktiv unterdrückt. Dabei wird das eingedrungene Antigen von antigen-präsentierenden Zellen (kurz APC, vor allem im Bereich der Iris zirkulierende Monozyten) aufgenommen und mit Hilfe von NK- und B-Zellen, T-Zellen in der Milz präsentiert. Über verschiedenen Zytokine (z.B. TGF-beta, IL-10) kommt es zu einer Differenzierung der passenden T-Zellen zu ACAID-einleitenden regulierenden CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen, welche die weitere Differenzierung von TH1 und TH2-Zellen in der Milz (über CD4⁺Treg-Zellen) sowie deren Effekte in der Vorderkammer direkt (über CD8⁺Treg-Zellen) verhindern [9, 10].

Auch die Exprimierung von human-leucocyte-antigenes (kurz HLA-Antigene) spielen bei den Immunmechanismen der menschlichen Kornea eine Rolle. Dabei werden HLA-Antigene der

Klasse 1 (HLA-A, HLA-B und HLA-C) von epithelialen, stromalen und endothelialen Zellen nur wenig exprimiert. Da spezialisierte APC, wie dendritische Zellen und Langerhans-Zellen, nur vereinzelt im Limbusbereich und Hornhautstroma zu finden sind, ist auch die Exprimierung von Klasse 2 Antigenen (HLA-DR) nur sporadisch. Allerdings konnte beobachtet werden, dass die Exprimierung bereits durch den operativen Eingriff einer KPL und vor allem bei nachfolgender IAR beschleunigt sein kann [8].

Auch wenn die geschilderten Mechanismen die gesunde Hornhaut vor immunologischen Schäden schützen können, sind es die pathologischen Veränderungen, wie beispielsweise chronische Infektionen, Neovaskularisationen oder der Zustand nach KPL, die letztendlich zu einem Versagen dieses Immunprivilegs führen können [11].

3.3. Keratoplastik – Geschichte

Der Zeitstrahl der KPL lässt sich bereits mehrere Jahrhunderte zurückverfolgen. Bereits im 18. Jahrhundert wurden erste Theorien bezüglich einer Hornhauttransplantation veröffentlicht. So publizierte der französische Chirurg Guillaume Pellier de Quengsy 1789 Theorien zum Ersatz der getrübbten menschlichen Kornea durch ein transparentes Material (Glas in Silberfassung) in seinem Buch „*précis ou cours d'opérations sur la chirurgie des yeux*“. Der Terminus „Keratoplastik“ wurde 1824 das erste Mal von Franz Reisinger, einem Studenten der Landshuter Universität, gebraucht [12]. Erste Experimente dazu ereigneten sich im 19. Jahrhundert und waren meist von Misserfolgen gekennzeichnet, da die meist tierischen Hornhäute zwar einheilten, jedoch anschließend stets dekompenzierten. Diese Resultate wurden unter anderem von Johann Friedrich Dieffenbach 1831 beschrieben [12]. Die erste erfolgreiche tierische Transplantation erfolgte 1832 durch Benedikt Stilling in Marburg, welcher innerhalb einer Kaninchenspezies eine Hornhaut verpflanzte. Einen großen Fortschritt bezüglich des Operationsinstrumentariums erzielte Arthur von Hippel, als er 1887 den ersten uhrwerkgetriebenen Trepan entwickelte. Lange galt jedoch das Problem der Transplantatdekomensation als unlösbar, da Ende des 19. Jahrhunderts zwar viele Chirurgen (z.B. Ämilian Adamück 1887 in Kasan & Ernst Fuchs 1894 in Wien) KPL zwischen Tier und Mensch erprobten, jedoch diese stets an IAR scheiterten [12]. Der Durchbruch gelang erst im Jahre 1905, als Eduard Zirm in Olmütz (Tschechien) dem Verätzungsoffer Alois Glogar beide Hornhäute eines 11-jährigen erblindeten Jungen transplantierte (siehe **Abbildung 3**).

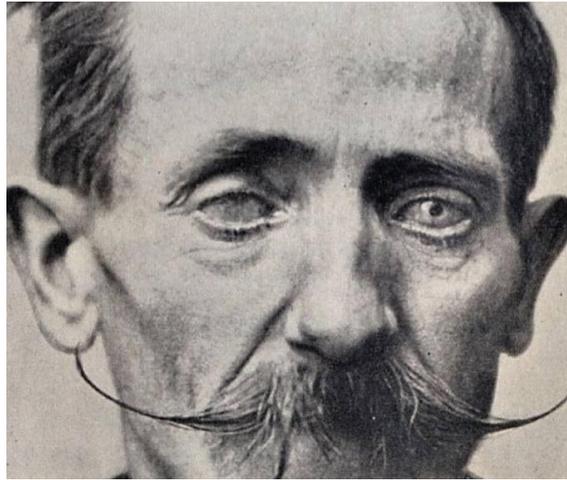


Abbildung 3: Zirm's Patient Alois Glogar mit rechtsseitig eingetrübtem und linksseitig klarem Transplantat

Quelle: http://www.hollanddorider.de/fileadmin/08_Infocenter-Material/Die_Geschichte_der_Keratoplastik.pdf

Obwohl die Hornhaut am rechten Auge kurz nach der Operation dekompenzierte, blieb das linke Transplantat klar und ermöglichte dem Patienten eine Visusverbesserung auf 3/20 innerhalb von 5 Monaten. Somit gilt Zirm's KPL als die erste erfolgreiche Organtransplantation überhaupt [13]. Seither wurde die KPL durch ständige Weiterentwicklungen der Operationsmethoden, Instrumente und Therapiemöglichkeiten im Falle von Komplikationen, wie einer IAR, verbessert. Ein besonderer Fortschritt dabei war die Eröffnung der ersten Hornhautbank durch Richard Paton 1944 in New York [14]. Neuere Innovationen der Korneachirurgie waren die Einführung der alternativen tief lamellären Keratoplastik, welche bereits 1956 durch den amerikanischen Ophthalmologen Charles Tillett in seinem Artikel „Posterior lamellar keratoplasty“ beschrieben, in den 60er Jahren durch José Barraquer weiterentwickelt und im Jahre 1999 durch Gerrit Melles erstmals am Menschen durchgeführt wurde [15].

3.4. Grunderkrankungen der Kornea

Die Indikation zur KPL besteht meistens bei bestimmten typischen Krankheitsbildern der Hornhaut. Im Folgenden sollen jene vorgestellt werden, welche in dieser Dissertation eigene Kategorien bilden:

3.4.1. Keratokonus

Als Keratokonus (KK) wird eine ektatische Erkrankung der Hornhaut bezeichnet, bei welcher es zu einer fortschreitenden Ausdünnung des Stromas, mit anschließender kegelförmiger Deformierung, kommt. Diese kann chronisch verlaufen oder, bei plötzlichem Einreißen der Descemet-Membran mit Eintritt von Kammerwasser, auch akut. Dabei heilt der akute KK nach einiger Zeit unter tief stromaler Narbenbildung wieder ab [16]. Die Ursache der Erkrankung ist noch unbekannt. So tritt der KK einerseits isoliert auf, andererseits konnten auch familiäre Häufungen nachgewiesen werden. Darüber hinaus ist der KK häufig mit genetischen Erkrankungen wie beispielsweise Trisomie 21 vergesellschaftet [17, 18]. Die Diagnose wird meist erst in der zweiten bis dritten Lebensdekade gestellt, da die Frühphase der Erkrankung symptomarm und unspezifisch verlaufen kann. Dabei können eine zunehmende Myopisierung, Ausbildung eines myopen Astigmatismus und progredienter Visusverlust trotz Sehhilfe im Jugend- und jungen Erwachsenenalter wegweisend sein [19]. In späteren Stadien kann man eine Ausdünnung des Stromas, Fältelungen der Descemet-Membran (Vogt Striae) und ringförmige subepitheliale Eisenablagerungen um die Konusbasis (Fleischer-Ring) an der Spaltlampe erkennen [19]. Die Vorwölbung der Kornea kann man später in einigen Fällen sogar makroskopisch von der Seite erkennen. **Abbildung 4** zeigt dieses Phänomen:



Abbildung 4: Fortgeschrittener Keratokonus (eigenes Bild)

Therapeutisch kommen in frühen Phasen zunächst formstabile Kontaktlinsen zum Einsatz. Eine Progression der Stromaausdünnung kann mit Hilfe von Quervernetzungen der stromalen Kollagenfibrillen über UVA-Strahlung und Riboflavin (sogenanntes Kollagen-Cross-linking) verlangsamt werden. Ein positiver Effekt konnte in neuen Studien auch der Kombination mit photorefraktiver Keratektomie zugeschrieben werden [18]. Gleichzeitig bietet sich die Einlage von Polymethylmethacrylat-Implantaten (INTACS) in das Hornhautstroma an. Dies führt zu einer Abflachung des Konus, Stabilisierung der Kornea und Korrektur der Fehlsichtigkeit [20].

Im Endstadium bei starker Vernarbung und nicht korrigierbarem Astigmatismus muss die defekte Hornhaut meist durch ein klares Hornhaut-Transplantat ausgetauscht werden. Dabei kommen sowohl lamelläre Verfahren, als auch die klassische perforierende Keratoplastik (PKP) zum Einsatz [20].

3.4.2. Fuchs'sche Endotheldystrophie

Die Gruppe der Hornhautdystrophien umfasst eine Reihe von Krankheitsbildern, welche durch meist symmetrisches Auftreten und eine schleichende Progredienz gekennzeichnet sind. Dabei konnte die Ursache ihrer Entstehung noch nicht abschließend geklärt werden, wobei ihr meist familiär gehäuftes Auftreten eine genetische Komponente suggeriert. Vor allem autosomal-dominante, aber auch einige autosomal-rezessive und x-chromosomale Erbgänge konnten bereits nachgewiesen werden [21]. Erste pathologische Veränderungen sind bereits in jungen Jahren zu erkennen. Dabei sind sie meistens auf eine Schicht der Hornhaut begrenzt. Bei der Fuchs'schen Endotheldystrophie (FED) kommt es zu einer progressiven Abnahme der Endothelzellen der Hornhaut. Die dadurch gestörte Schrankenfunktion der Endothelzellen führt zu einer Eintrübung und Dekompensation der Kornea. Dies wird als Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation (HEED) mit oder ohne bullöse Keratopathie bezeichnet. Die Ursache für diese Erkrankung ist ebenfalls ungeklärt, wobei in einigen Fällen ein autosomal-dominanter Erbgang, sowie in neueren Studien komplexe Genmutationen (z.B. Trinukleotid-Repeat im TFC4-Gen) nachgewiesen werden konnte [22]. Charakteristisch ist ein vor allem morgendlich auftretender progredienter Visusverlust mit hoher Blendempfindlichkeit. In späteren Stadien werden die Patienten durch Schmerzen, Vernarbungen und Pannusbildung symptomatisch. Noch bevor es zu einer bullösen Keratopathie kommt, können eine Verdichtung der Descemet-Membran und abnormale Endothelzellen beobachtet werden. Dies bezeichnet man als Cornea guttata und ist in **Abbildung 5** dargestellt.



Abbildung 5: Cornea guttata in der Spaltlampe (Eigenes Bild)

Zur Behandlung der FED können symptomatisch hyperosmolare Augentropfen zum Einsatz kommen, welche der Hornhaut Wasser entziehen. Dies besitzt allerdings keine therapeutischen Effekte. Später bieten sich jedoch besonders posteriore KPL-Verfahren, wie Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) oder Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK) sowie die klassische PKP als kurative Therapie an [23].

3.4.3. Herpetische Hornhautnarben

Okuläre Infektionen mit dem Herpes-simplex-Virus (meist Typ 1, kurz HSV) können in verschiedensten Erscheinungsformen auftreten und alle Schichten der Hornhaut befallen. Hierzu zählen die epitheliale Keratitis dendritica, die disciforme Keratitis, die ulzerierende nekrotisierende stromale Keratitis und einige weitere Subformen [24]. Charakteristisch für eine HSV-Infektion ist die ipsilaterale herabgesetzte Hornhautsensibilität. So kann das Symptom Schmerz fehlen, jedoch eine einseitige Augenrötung mit Visusverlust bestehen. Therapeutisch kommt bei der epithelialen HSV-Keratitis meistens eine lokale antivirale Therapie zum Einsatz, bei endothelialer Infektion eine antivirale und Steroidtherapie systemisch sowie topisch und bei stromaler nekrotisierender Keratitis Antibiotika zuzüglich zu der lokalen und systemischen virostatistischen Therapie. Chronische Epitheldefekte ohne Aktivitätszeichen können mit Amnionmembrantransplantaten (Patch, Graft oder Sandwich) versorgt werden [24]. Da Herpesviren in der Kornea persistieren können, ist bei herpetischen Hornhautnarben (HHN), siehe **Abbildung 6**, die PKP die Operation der Wahl um das Rezidivrisiko zu reduzieren. Ebenfalls stark empfehlenswert ist die dauerhafte Therapie mit mindestens einmal antiviraler Augensalbe zur Nacht und systemischer Einnahme für mindestens ein Jahr [24]. Die Herpespatienten gelten als Risikogruppe für eine IAR nach einer KPL [25].



Abbildung 6: Herpetische Hornhautnarbe (Pfeil) bei Z.n. Herpeskeratitis (eigenes Bild)

3.4.4. Perforierende Augenverletzung

Traumatische Perforationen der Hornhaut (kurz Trauma) treten selten isoliert auf. Vielmehr treten sie kombiniert mit weiteren Verletzungen der Vorderkammer, Iris, Linse, Glaskörper und Retina auf. Operativ gilt es somit nicht nur die perforierte Kornea zu versorgen, sondern ebenso die anderen Strukturen zu rekonstruieren [26]. Dabei wird die klassische PKP neueren Operationsmethoden vorgezogen und mit der Implantation intraokulärer Linsen (IOL), Iris- und Kammerwinkelrekonstruktionen sowie Vitrektomie und Retinachirurgie kombiniert [27]. Problematisch dabei ist das Auftreten postoperativer Komplikationen. Dazu zählen vor allem korneale Vernarbungen, Gefäßneubildungen, irregulärer Astigmatismus und Sekundärglaukome bedingt durch vordere Synechien, Glaskörperinkarzeration und verbleibende Linsenreste. Dies führt wiederum sekundär zum Transplantatversagen [27]. Dabei haben Studien gezeigt, dass späte KPL nach Trauma eine niedrigere Inzidenz an Transplantatdekompensationen im Vergleich zu Primärversorgungen aufweisen [28]. Die Präsentation und Primärversorgung einer perforierenden Hornhautverletzung sind in **Abbildung 7 und 8** dargestellt:



Abbildung 7: Primärbild einer perforierenden Hornhautverletzung (eigenes Bild)



Abbildung 8: Naht einer perforierenden Hornhautverletzung (eigenes Bild)

3.5. Präoperative Überlegungen

Schon vor dem operativen Eingriff lässt sich das Risiko postoperativer Komplikationen, wie primäre Transplantatinsuffizienz, IAR und optische Komplikationen reduzieren, indem präoperative Überlegungen angestellt werden. Dazu gehört sowohl die kritische Indikationsstellung zur KPL (alternative erfolgsversprechende Therapieverfahren), als auch

die sorgfältige Wahl der Operationsmethode [29]. Da die KPL eine besonders gründliche Nachsorge mit oft langjähriger Applikation topischer Medikamente bedarf, sollte ebenfalls die Fähigkeit des betroffenen Patienten (z.B. bei reduzierter Compliance oder generell reduziertem Allgemeinzustand) diese Therapie einzuhalten, sorgfältig evaluiert werden. Darüber hinaus gilt es systemische Erkrankungen mit Augenbeteiligung (v.a. Lidbeteiligung bei Neurodermitis, Rosazea, Diabetes mellitus, hepatologische Erkrankungen etc.) vor Operation einzustellen [29]. Ebenso kann bei Risiko-KPL (z.B. Patienten mit vorherigem Transplantatversagen bei IAR, vaskularisierter oder entzündlich veränderter HH) eine HLA-Typisierung erwogen werden [29, 30]. Ein besonderes Risiko für IAR bergen prä- und postoperative Glaukome und Neovaskularisationen der HH. Dabei gilt es den Augeninnendruck vor dem Eingriff in normotone Bereiche einzustellen und pathologische Gefäße entweder mit subkonjunktivalen Bevacizumab-Injektionen oder Feinnadeldiathermie bei individuellem Gefäß zu verschließen [29, 31]. Notfalleingriffe bei infiziertem Hornhautulkus (KPL à chaud) sollten nach Möglichkeit verhindert werden, da sie ein höheres Risiko für Komplikationen (Fadenlockerungen, Neovaskularisationen, IAR) bergen. Stattdessen sollen hier primär Amnionmembrantransplantationen bei Ulzera erfolgen um eine elektive Operation im reizfreien Stadium zu ermöglichen [29]. Die Qualität des Transplantates spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle. So können endotheliale Grunderkrankungen des Spenders, sowie Schäden während der Entnahme, Aufbewahrung und Operation zu primärer Transplantatinsuffizienz führen [32]. Zur Vermeidung dieser Komplikation werden präoperativ eine Analyse des Spenderserums sowie kulturelle und mikroskopische Untersuchungen der Spenderhornhaut durchgeführt. Dabei gilt in der Regel eine Endothelzellzahl von etwa 2000/mm² als untere Grenze zur Transplantationseignung [29]. Ebenfalls die Planung des Transplantat-Durchmessers ist mit dem Erfolg der KPL assoziiert. So zeigten Studien, dass größere Transplantat-Durchmesser (> 8 mm) häufiger mit IAR assoziiert sind, da die Limbusstammzellen des Empfängers näher an der Übergangszone zum Transplantat liegen [33]. Andererseits führen kleine Transplantate (< 7,5 mm) öfters zu topographischen Unregelmäßigkeiten der Hornhautoberfläche und somit zu einem verringerten funktionellen Ergebnis [34]. Somit ist die Wahl der Größe ein Kompromiss, bei welchem auch die vorliegende Grunderkrankung zur Entscheidungsfindung hinzugezogen werden sollte. So konnte gezeigt werden, dass zum Beispiel bei KK-Patienten größere Transplantate (8,0/8,1 mm) bessere optische Ergebnisse ohne ein erhöhtes Risiko für IAR erzielen, als zum Beispiel bei FED-Patienten, welche eher von kleineren Transplantaten profitieren (7,5/7,6 mm) [35].

3.6. Operationstechniken

Den operativen Goldstandard bei der Hornhauttransplantation stellte bislang die perforierende Keratoplastik (PKP) dar. Indiziert ist sie vor allem bei Erkrankungen, welche alle Hornhautschichten betreffen, wie zum Beispiel unter anderem perforierende Verletzungen, HHN und fortgeschrittener KK. Intraoperativ wird mit Hilfe mechanischer Trepansysteme, wie das geführte Trepansystem nach Krumeich, oder in die Homburg bevorzugte nicht mechanische Laser-Trepanation (193-nm-Excimerlaser oder Femtosekundenlaser) die Empfängerhornhaut exzidiert und mit einer entsprechend kongruierten Spenderhornhaut ersetzt [29]. Zur Ermöglichung einer genauen Passform des Transplantates wird bei Excimerlasertrepanation eine Metallmaske (Spendermaske) mit 8 Orientierungszähnen auf die Spenderhornhaut gelegt und durch den Excimer-Laser ausgeschnitten. Intraoperativ wird anschließend mit Hilfe einer passenden Empfängermaske die erkrankte HH des Empfängers entfernt [36].

Das Transplantat wird zunächst mit 4-8 Situationsnähten fixiert. Zur Platzierung dieser Nähte helfen Orientierungszähnen an Spender und Empfängermaske. Dies ist besonders wichtig zur Vermeidung einer horizontalen Torsion und somit der Entstehung des gefürchteten postoperativen irregulären Astigmatismus [37]. Weitere operative Vorkehrungen zur Vermeidung dieser Komplikation sind die horizontale Positionierung des Kopfes und der Limbusebene, um eine Dezentrierung und vertikale Verkippung des Transplantates zu verhindern [29, 36]. Die Spenderhornhaut wird nun mit feinen monofilen 10-0-Nylonfäden fortlaufend gleichmäßig vernäht (Kreuzstichnaht nach Hoffmann siehe **Abbildung 9**).

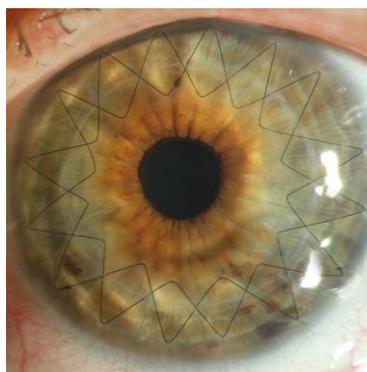


Abbildung 9: Kreuzstichnaht nach Hoffmann (eigenes Bild)

Diese Methode soll durch eine Verteilung der Zugkräfte die Inzidenz eines postoperativen Astigmatismus minimieren und wird bei intakter Bowman-Lamelle eingesetzt. Durch eine

stromale Versenkung des Knotens wird das Risiko einer Fadenlockerung und bakteriellen Superinfektion durch Reibung reduziert. Bei erkrankter Bowman-Lamelle wird das Transplantat mit 24 Einzelknüpfnähten fixiert. Sowohl die fortlaufenden, als auch die Einzelknüpfnähte werden jeweils 1 und 1,5 Jahre postoperativ entfernt. Lockere Fäden müssen jedoch sofort entfernt und bei Bedarf nachgelegt werden [29]. Besteht eine Notfallindikation (z.B. perforiertes Ulkus) zur PKP, kann diese ebenfalls à chaud erfolgen. Bei dieser Methode entfallen einige präoperative Vorkehrungen wie beispielsweise die Option einer HLA-Typisierung und es entsteht ein höheres Risiko für postoperative Komplikation, wie einer IAR, auch durch die allgemein meist kritischen entzündlichen Veränderungen des betroffenen Auges. Darüber hinaus bedingen eine Reihe typischer Komplikationen wie Herpesrezidive, Wunddehiszenzen und Ulkusrezidive die schlechtere Prognose der KPL à chaud [38].

Ebenfalls bietet sich bei Hornhauterkrankungen und zusätzlich bestehendem Katarakt die Möglichkeit eine Kombinationsoperation (so genannte Triple-Prozedur) durchzuführen, bei welcher beide Erkrankungen in einem Eingriff versorgt werden. Dabei beinhaltet die Operation zusätzlich zur PKP die Kataraktextraktion und Implantation einer IOL. Die Vorteile dabei sind in der schnelleren visuellen Erholung und Risikoreduktion für Blutungen und Infektionen gegenüber dem zweizeitigen Vorgehen zu sehen. Nachteile wurden mit Abweichungen von der Zielrefraktion, erhöhtem Endothelzellverlust und dem Risiko für eine IAR des Transplantates beschrieben. Dies betrifft vor allem Patienten mit HHN, traumatischen Narben oder FED [39]. Seit Ende der 1990er Jahre besteht ebenfalls die Option einzelne erkrankte Schichten der Hornhaut durch ein Transplantat zu ersetzen. Diese wird dann analog zum ersetzten Abschnitt anteriore oder posteriore lamelläre Keratoplastik genannt. Die als operative Innovation geltende posterior lamelläre KPL erfuhr seit deren Entwicklung einen steilen Zuwachs an jährlichen Fallzahlen (siehe **Abbildung 1**; S.8) [1]. Hierbei wird je nachdem ob ein Teil des Spenderstromas an der transplantierten Descemet-Membran verbleibt von einer Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) oder Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK) gesprochen [40, 41].

3.7. Immunologische Abstoßungsreaktionen

3.7.1. Pathogenese

Zum besseren Verständnis der Prozesse, welche zu einer IAR führen, sollen nun die

pathogenetischen Faktoren erläutert werden, welche das Auftreten einer IAR begünstigen. In ihrer maximalen Ausprägung kann diese durch irreversible Schäden des Endothels zur Dekompensation und Versagen des Transplantates führen. Eine wesentliche Rolle dabei spielen sowohl die HLA-Antigene (HLA-A, HLA-B & HLA-C) der Klasse 1 (MHC 1-Komplex), welche sich auf allen kernhaltigen Zellen des menschlichen Körpers befinden, so auch auf denen der Kornea, als auch HLA-Antigene (HLA-DR) der Klasse 2 (MHC 2-Komplex), die nur von spezialisierten Zellen des Immunsystems, z.B. Langerhans-Zellen exprimiert werden und physiologisch lediglich im epithelialen Limbusbereich lokalisiert sind [8, 42, 43]. Prinzipiell kann eine IAR jede Schicht der Kornea betreffen.

Bei der Initiierung einer IAR wurden ein direkter und indirekter Weg beschrieben. Dabei sind es bei dem direkten Weg vor allem die in dem Transplantat erhaltene Langerhans-Zellen des Spenders, welche Kontakt zum Empfänger-Lymphsystem erhalten und zu einer direkten Aktivierung der Empfänger-T-Lymphozyten führen (graft vs. host). Beim deutlich häufigeren indirekten Weg nehmen Antigen präsentierende Zellen (APC) des Empfängers Fremdantigene des Transplantates auf um diese anschließend T-Zellen in den drainierenden Lymphknoten zu präsentieren (host vs. graft) [8, 42]. Gemeinsame Endstrecke beider Wege ist die Aktivierung und klonale Expansion von Effektor-T-Lymphozyten. Dabei kommt es vornehmlich zu einer TH1-Zell vermittelten spezifischen Immunreaktion vom Spättyp und Triggerung der IAR. Unterstützt wird diese Reaktion durch eine Vielzahl von Zytokinen, wie beispielsweise IL-1, TNF-alpha oder Interferon gamma, als T-Zell spezifisches Zytokin, was letztendlich zu weiterer Chemotaxis führt [8]. Prädisponierende Faktoren begünstigen das Auftreten einer solchen IAR. Zu den bereits bekannten zählen Re-KPL, ein groß gewählter Transplantatdurchmesser, Keratitiden (vor allem Herpeskeratitiden sind zu erwähnen), Neovaskularisationen und operative Komplikationen, wie beispielsweise eine mangelhafte Transplantatadaptation im Narbenbereich, die besonders das Auftreten fokaler Reaktionen begrüßen [25].

3.7.2. Fokale endotheliale Immunreaktion

Die fokale IAR ist klassischerweise durch einen Wall zytotoxischer T-Zellen gekennzeichnet, welche nach ihrem Erstbeschreiber „Khodadoust-Linie“ genannt wird und vom Transplantatrand ausgehend über das Zentrum hinweg wandert. Dabei werden die durch die Endothelschäden ödematösen Bezirke von transparentem vitalem Gewebe durch den Lymphozytenwall scharf begrenzt. Dabei beschrieben Khodadoust und Silverstein eine

teilweise Regeneration der Transplantattransparenz über mehrere Monate [44]. In **Abbildung 10** ist eine solche Khodadoust-Linie in der Spaltlampenuntersuchung dargestellt.

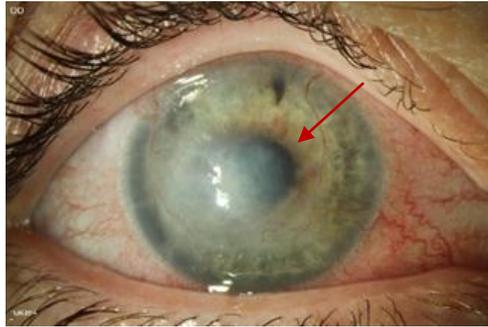


Abbildung 10: Fokale Immunreaktion mit Khodadoust-Linie (Pfeil) (eigenes Bild)

Prädisponierend für die fokale IAR sind Neovaskularisationen im Bereich der Transplantatgrenze und große Transplantatdurchmesser, da es so zum Kontakt des Transplantates mit Blutgefäßen des Empfängers kommt [25].

3.7.3. Diffuse endotheliale Immunreaktion

Im Gegensatz zu der fokalen IAR, welche ihren Ursprung am Limbus der Kornea hat, ist der Entstehungsort der diffusen IAR in der Uvea lokalisiert. Dabei werden an der Spaltlampe über die gesamte Hornhaut verteilte endotheliale Präzipitate mit Eiweißnachweis in der Vorderkammer (Tyndall-Effekt) beobachtet, welche in unterschiedlichem Ausmaß, bis hin zu einem Hornhautödem, das Endothel schädigen. Da diese Form der IAR unabhängig des Vernarbungsgrades zwischen Empfänger und Spender auftritt, kann sie auch Jahre nach Transplantation beobachtet werden [25]. Folgende **Abbildung 11** zeigt eine akut-diffuse Immunreaktion mit Transplantatdekomensation:



Abbildung 11: Akut-diffuse Immunreaktion mit Dekompensation und Gefäßeinsprossungen

3.8. Therapie der immunologischen Abstoßungsreaktion in der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes

3.8.1. Konservative Therapie

Beim postoperativen Auftreten von Symptomen wie Blendung, Schmerzen, gerötetem Auge, Schleiersehen und Visusreduktion sollte eine sofortige Vorstellung beim Ophthalmologen erfolgen. Dabei werden bei Aufnahme Visus und Augeninnendruck erhoben, sowie eine Spaltlampenuntersuchung zur Diagnosefindung hinzugezogen, bei welcher das Augenmerk besonders auf das Vorliegen einer Khodadoustlinie, retrocornealen Präzipitaten, intrakameralen Zellen und Tyndall-Effekt gelegt wird. Ergänzend können objektive Untersuchungsmethoden, wie eine Endothelzellmikroskopie oder Topographiemessung, angewandt werden. Bestehen Hinweise auf eine IAR wird stets die stationäre Aufnahme angestrebt [29]. Die medikamentöse Therapie setzt sich aus systemischen und lokalen Medikamenten zusammen, wobei systemisch primär meistens Kortikosteroide intravenös in einer Dosierung von bis zu 2 mg/kg Körpergewicht gegeben werden und anschließend stufenweise reduziert werden. Zusätzlich werden halbstündlich Prednisolonacetat-Augentropfen (Inflanefran) tagsüber und Dexamethason-Augensalbe zur Nacht gegeben. Dieses Regime wird ebenfalls im Rahmen des Klinikaufenthaltes und der anschließenden ambulanten Nachbehandlung langsam reduziert. Handelt es sich bei der Grunderkrankung des Patienten um eine Herpeskeratitis wird Aciclovir systemisch und lokal in den Therapieplan mitaufgenommen, da sich ein Rezidiv oft schwer von einer IAR unterscheiden lässt [24]. Bei akut erhöhtem Augeninnendruck kommen auch drucksenkende Medikamente systemisch und lokal zum Einsatz. Pflegende Tropfen und Salben sind ebenfalls in jedem Therapieplan zu finden. Ist die intravenöse Steroid-Therapie beendet, wird diese per os fortgesetzt und vom Patienten inklusive Magenschutz (Protonenpumpeninhibitoren) über den stationären Aufenthalt hinaus eingenommen. Nach erfolgter stationärer Therapie wird eine ambulante Befundkontrolle nach 6 Wochen angestrebt, um den Erfolg der Therapie einzuschätzen. Anschließend werden die Patienten in größeren Abständen einbestellt.

Bei rezidivierenden IAR und bestimmten Konditionen können weitere systemische Medikamente (wie eine immunsuppressive Basistherapie) zum Einsatz kommen. So sollten Herpespatienten zur Rezidivprophylaxe 2x400 mg Aciclovir pro Tag für mindestens ein Jahr beibehalten [29].

3.8.2. Injektion von Kortikosteroiden in die Vorderkammer

Ergänzend zur konservativen Therapie wird an der Augenklinik des UKS fakultativ Dexamethason (Fortecortin) in einer Dosierung von 4 mg direkt in die Vorderkammer injiziert. Vor dem Eingriff erfolgen Untersuchungen des Hornhautendothels und der Vorderkammer mit Hilfe der Pentacam (Tomographie des vorderen Augenabschnittes) und Spaltlampe. Die Injektion selber erfolgt im Operationssaal unter sterilen Bedingungen in Tropfanästhesie. Dabei wird zunächst die Vorderkammer in der Hornhautperipherie punktiert und Kammerwasser aspiriert. Anschließend erfolgt die Injektion von 4 mg Fortecortin-inject. Die Menge richtet sich dabei nach dem vorhandenen Volumen der Vorderkammer.

Anschließend erfolgen im Rahmen des stationären Aufenthaltes Kontrolluntersuchungen mit bereits oben beschriebenen Untersuchungsgeräten, sowie Augeninnendruck und Visus. Gegebenenfalls können auch die Injektionen wiederholt werden. Mögliche Komplikationen einer IFE sind in der potenziellen Infektionsquelle und Verletzungen von Strukturen der Vorderkammer, wie beispielsweise der Linse zu sehen. Dabei sind die Expertise des Operateurs und steriles Arbeiten essentiell um die zuvor beschriebenen Komplikationen zu vermeiden. Vorteile bezüglich der Behandlung einer IAR wurden im Gegensatz zur konservativen Therapie in der direkten Aspiration und Elimination von Immunzellen aus der Vorderkammer sowie dem direkten Wirken der Kortikosteroide am Hornhautendothel gesehen [45, 68].

3.9. Fragestellung

Die Universitäts-Augenklinik des Saarlandes führt jährlich mehr als 500 KPL durch und behandelt alle Komplikationen, die dabei entstehen, inklusive der IAR. Folgende Arbeit soll sich retrospektiv näher mit den vergangenen Fällen beschäftigen. Dazu wurden im zeitlichen Rahmen von 2006 bis Sommer 2015 konsekutiv 119 Patienten ausgewählt, welche mit mindestens einer IAR in der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes behandelt wurden. Diese Fälle wurden in einer Datenbank mit allen erfolgten Operationen, IAR, Untersuchungsbefunden und therapeutischen Interventionen in bestimmten Zeitintervallen festgehalten.

Dabei soll in dieser Dissertation auf folgende Fragen genauer eingegangen werden:

1. Wann traten IAR im Durchschnitt zeitlich auf?

2. Wie war die zeitliche Relation zwischen KPL und IAR?
3. Wie war die Prognose der IAR? Welche messbaren Veränderungen traten dabei über den Untersuchungszeitraum auf?
4. Gab es Unterschiede bezüglich des Therapieerfolges anhand der applizierten Medikation (IFE vs konservativ)?
5. Wie verhielten sich die Hornhäute der einzelnen Grunderkrankungen über den Untersuchungszeitraum? Gab es Unterschiede bezüglich des Therapieerfolges und Nutzens von intrakameralem Fortecortin innerhalb der einzelnen Gruppen?

4. Patienten und Methodik

4.1. Studienaufbau

Die Datenerhebung erfolgte an 120 Augen von 119 hornhauttransplantierten Patienten, welche sich im Zeitraum vom 01.01.06 bis 01.07.15 mit einer IAR am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) vorstellten. Diese wurden anhand des Diagnoseschlüssels T86.83 „Versagen und Abstoßung: Hornhaut“ von der statistischen Abteilung des Dezernates für Finanzen am UKS ermittelt und anschließend mit Hilfe der Patientenakte überprüft. Die Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war die eindeutige Diagnose mindestens einer IAR, sowie das Vorliegen von Untersuchungen in definierten Zeitintervallen. Diese wurden als T1=postoperativer reizfreier Zustand, T2=notfallmäßige Vorstellung in der akuten IAR, T3=6-Wochen-Kontrolle und T4=Langzeitkontrolle (3-12 Monate), festgelegt (siehe **Abbildung 12**).

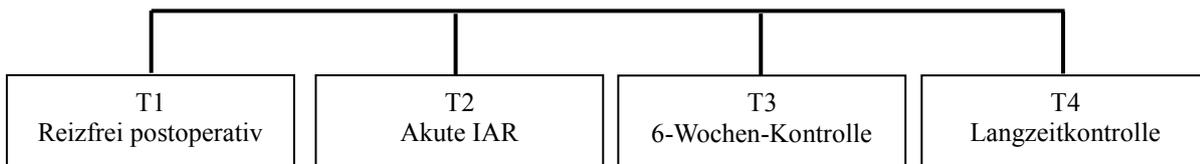


Abbildung 12: Untersuchungsintervalle der retrospektiven Studie (IAR=immunologische Abstoßungsreaktion)

Zu den Einschlusskriterien zählte ebenfalls das Vorliegen von pachymetrischen Untersuchungen an der Pentacam zu allen 4 Untersuchungszeitpunkten T1-T4. Nicht bei allen Patienten konnten diese Verläufe so einheitlich abgebildet werden, oftmals fehlte ein Untersuchungszeitraum. Durch diese Kriterien reduzierte sich die Anzahl der Patienten von >250 mit der oben beschriebenen Diagnose auf 120 Fälle, die den Einschlusskriterien genügten. Zur Erhebung und Auswertung der Daten wurde eine Datenbank mit Microsoft Access erstellt (siehe **Abbildung 13**)

The screenshot shows a Microsoft Access form with the following sections:

- Patient Information:** Laufende Pat-Nummer, Patientenname, Vorname, Geburtsdatum.
- Eye and Disease:** Auge (R), Grunderkrankung (Keratokonus).
- Investigation Date:** Untersuchungsdatum (08.06.2011).
- Medication:**
 - Bisherige Medikation (Previous Medication):** SDH, Urbason, Acyclovir, Ciclosporin, Mycofenolat, Methotrexat, Inflanefran, Dexasine, Ultracortenol, OmniSorb, Pflegend, Drucksenkend, Cortico Sonst, Antiviral.
 - Neue Medikation (New Medication):** SDH, Urbason, Acyclovir, Ciclosporin, Mycofenolat, Methotrexat, Inflanefran, Dexasine, Ultracortenol, OmniSorb, Pflegend, Drucksenkend, Cortico Sonst, Antiviral.
- Current Status (Aktueller Status):** te Abstossung, AutoRef Sphäre (-0,5), AutoRef Zylinder (-1,75), AutoRef Achse (62), sc-Visus, cc-Visus (0,5), Tensio (11), Konfokale Mikroskopie?, Laserflare, Laserflare SD, Tyndall subj. (0), Zellen in VK (0), Descemetfalten (0), Retrokorneale Beschläge?, Khodadoust-Linie?, Steroidresponder?, Max. Tensio (11), Fortecortin i.c.?, Dosis, Wieviele Spritzen?
- OP-Chronik (Surgical History):** OP-Schlüssel (pKPL), Operateur (Seitz), OP-Datum (27.01.2011), hoc loco? (checked), PK Durchmesser (8,1), PK Nahttechnik (Kreuzstichnaht), Kommentar zur OP.
- Transplantatreaktion (Transplant Reaction):** Beginn Datum (08.06.2011), Ende Datum (08.06.2011), Art der Abstossung (chronisch-fokal), diagnostiziert hoc loco? (checked), Kommentar zur Abstossung.

Abbildung 13: Microsoft Access Datenbank

4.2. Datenbank

In der Datenbank wurden primär folgende Patientendaten erfasst: Name, Geburtsdatum, Patienten-ID. Für jeden Patienten konnte das betroffene Auge (rechts, links, oder beide) mit zugehöriger Grunderkrankung einzeln erhoben werden (nur bei einem Patienten ließen sich beide Augen auswerten). Die Grunderkrankungen wurden unterteilt in KK, epitheliale oder stromale Dystrophien (NED), FED, HHN, Trauma und Sonstiges (z.B. HEED bei multiplen Voroperationen, Keratitiden, Verätzungen und Kerathopathia bullosa). Anschließend wurden die Voroperationen (KPL, Glaukomoperation, Katarakt, Vitrektomie, intravitreale operative Medikamenteneingabe, etc) erfasst, wobei bei einer KPL zusätzlich der HH-Durchmesser und die Nahttechnik erhoben wurden. Die Anzahl und Art der IAR (chronisch-fokal, akut-diffus) mit zugehöriger Dauer bildeten eine weitere Gruppe.

Zentraler Bestandteil der Datenbank war die Untersuchung des betroffenen Auges zu vier verschiedenen Zeitpunkten T1-T4. Zu jedem dieser Zeitpunkte wurden folgende Parameter bestimmt:

1. Der Visus: Bei der Visusmessung wurde der s.c. Visus (sine correctione, ohne Brillenkorrektur) und c.c. Visus (cum correctione, mit Brillenkorrektur) voneinander unterschieden. Da bei Patienten mit schlechtem Visus ein minimaler Anstieg der Sehstärke zu einer subjektiv höheren Sehverbesserung führt, als bei Patienten mit normalem Visus, wurde dieser hier logarithmisch (logMAR) skaliert,

da nur so die subjektive Empfindungsstärke des Patienten widerspiegelt werden kann [46].

2. Der Augeninnendruck als Applanationstonometrie an der Spaltlampe.
3. Untersuchungsergebnisse an der Spaltlampe mit Detektion von Zellen in der Vorderkammer, Tyndall-Effekt, Descemetfalten oder Khodadoust-Linie.
4. Bisherige und neu eingeleitete Medikation. Dabei wurde systemische von lokaler Therapie unterschieden und umfasste folgende Wirkstoffe: SDH (Solu-Decortin H), Ciclosporin A, Mycofenolat-mofetil, Urbason, Aciclovir (systemisch), Inflanefran (Prednisolon-Acetat), Dexamethason (Dexa-Sine), OmniSorb (Hypertone Kochsalzlösung), pflegende Augentropfen, antivirale Augentropfen, antiglaukomatöse Tropfen (lokal).
5. Fortecortineingabe: Erfolgte eine Injektion von Fortecortin (Dexamethason) in die Vorderkammer, wurde dies gesondert mit Anzahl und Dosis (4 mg) erhoben.
6. Pentacam: Zur Vermessung der HH wurde zu jedem Zeitpunkt, falls vorhanden, die Ergebnisse der Pentacam eingegeben.

In Anbetracht dessen, dass viele Patienten Re-IAR erfuhren, konnte für jede IAR die Erhebung wiederholt werden, sodass jeder Patientenverlauf individuell abgebildet werden konnte.

4.3. Untersuchungsmethoden: Pentacam

Die Untersuchung mittels Pentacam stellte einen zentralen Bestandteil der Messungen dar. Die Pentacam vereint das Prinzip der Spaltlampe und rotierender Scheimpflugkamera, welche das gestreute Spaltlicht detektiert. Dies ist in den **Abbildungen 14 und 15** dargestellt [47].

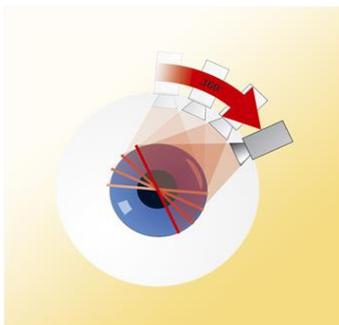


Abbildung 14: Rotation der Pentacam

Quelle:www.pentacam.com

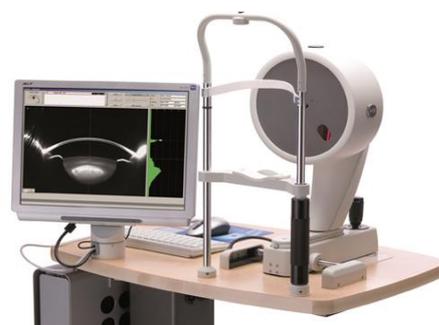


Abbildung 15: Untersuchungsapparat

Quelle:www.pentacam.com

Anhand dieser Aufnahmen ist es möglich ein 3D-Bild des vorderen Augenabschnittes zu

rekonstruieren und weitere Parameter zu berechnen: Topographie von Hornhautvorder- und -rückfläche, Pachymetrie, sowie Analyse der Vorderkammer mit Berechnung von Kammerwinkel, Kammervolumen und Kammertiefe. Ein beispielhafter topographischer Hauptausdruck ist in **Abbildung 16** dargestellt. Für diese Studie wurde vor allem die pachymetrischen Messungen verwendet. Die unterschiedliche Dicke der HH wird dabei an den folgenden drei Lokalisationen der zentralen 3mm in μm gemessen und mit den jeweiligen Koordinaten zur Lagebeschreibung angegeben:

1. Apex: Als Apex oder apikale Zone wird die höchste Stelle der HH bezeichnet. In deren Mitte wird die Apex-Dicke gemessen und der Nullpunkt der Koordinaten, als Bezugspunkt für weitere Dickenmessungen, festgelegt. Somit sind x- und y-Werte der apikalen Pachymetrie stets 0.
2. Pupillenzentrum: Die Dicke der HH wird ebenfalls über dem Pupillenzentrum gemessen und in Bezug zum Apex mit Koordinaten versehen, wobei die x-Koordinaten die Deviation nach lateral kennzeichnet und die y-Koordinate nach unten/oben.
3. Dünkste Stelle: Der niedrigste Dickenwert wird ebenfalls mit Koordinaten versehen und in Bezug zum Apex gekennzeichnet [51].

In der Literatur werden bezüglich der zentralen HH-Dicke Normwerte von $543 \pm 46 \mu\text{m}$ bis $552 \pm 37 \mu\text{m}$ beschrieben. Höhere Werte kennzeichnen eine verdickte HH [48-50]. Angaben bezüglich der Vorderkammer finden sich ebenfalls auf dem Ausdruck der Pentacam, wobei für diese Studie nur das Volumen der Kornea (cornea volume in mm^3) verwendet wurde [51].

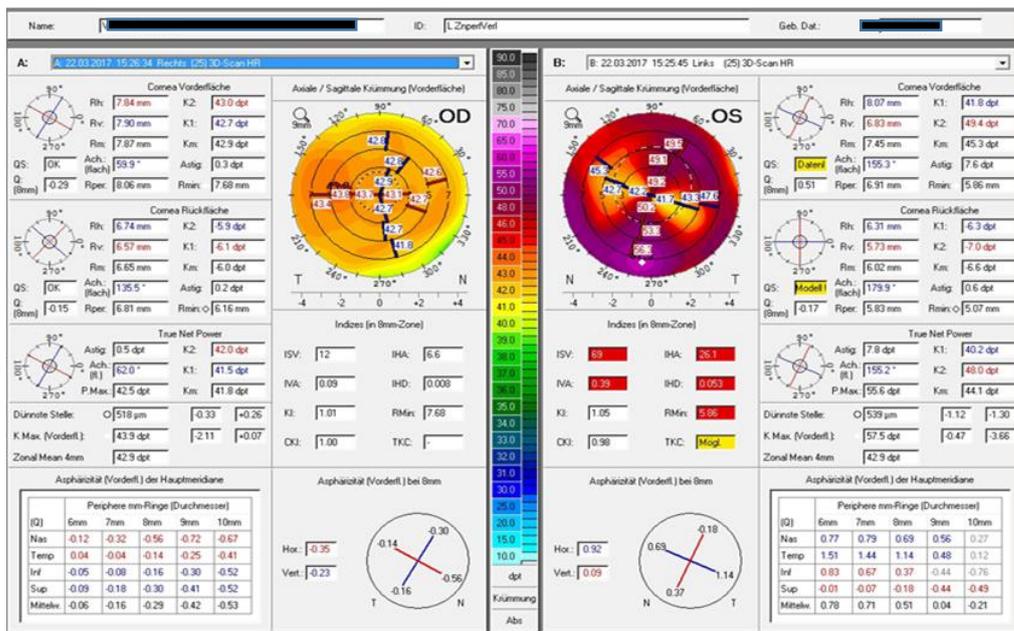


Abbildung 16: Topographischer Ausdruck einer Pentacam-Messung

4.4. Statistische Methoden

Zur Analyse wurde die SSPS-Software der Version 19.0 genutzt und zunächst deskriptive Verfahren wie absolute, relative Häufigkeiten, Minimum, Maximum, Median und Standardabweichung, angewandt, um die Patientenkohorte näher zu charakterisieren. Dies wurde separat für alle Augen, alle IAR und alle KPL bestimmt. Da es nicht nur primäre KPL und IAR, sondern auch Folge-Operationen (maximal 5) und wiederholte IAR gab (maximal 7), konnten verschiedenste zeitliche Intervalle und Häufigkeiten bestimmt werden. Folgendes Beispiel soll diesen Zusammenhang schematisch erläutern:

Der Patient x mit der Grunderkrankung y hatte innerhalb seiner Patientengeschichte 4 KPL und 4 IAR. Der zeitliche Zusammenhang lässt sich anhand eines Zeitstrahles beschreiben (siehe **Abbildung 17**). Dabei bezieht sich die Nummerierung der KPL und IAR auf den gesamten Patientenverlauf. Somit ist hier die primäre KPL als 1. KPL gekennzeichnet, sowie die primäre IAR als 1. IAR usw:

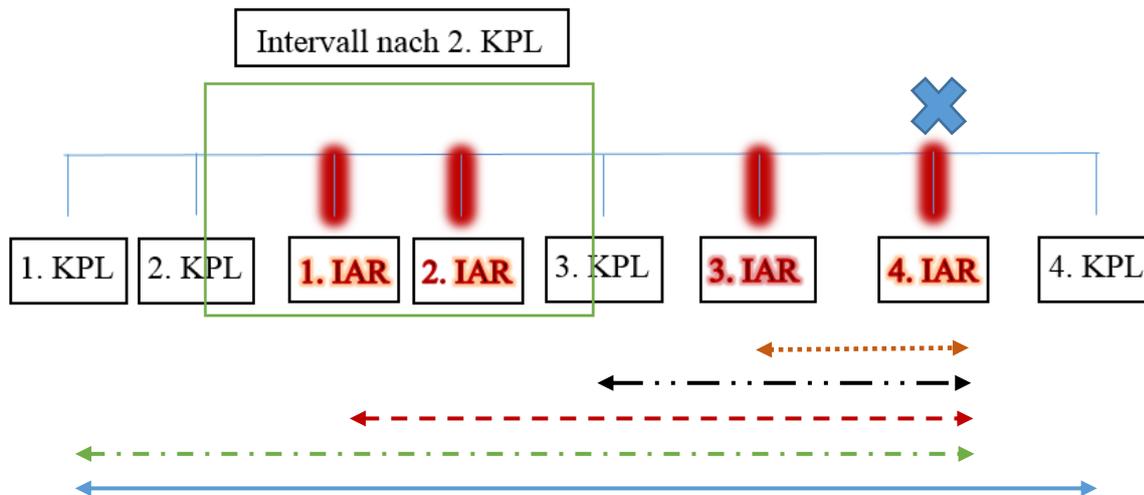


Abbildung 17: Erklärung der Verhältnisse von Keratoplastik (KPL) und immunologischer Abstoßungsreaktion (IAR) zueinander anhand eines Zeitstrahles

Da man anhand des Beispiels erkennen kann, dass die 1. KPL hier keine IAR nach sich gezogen hat, kann man die Häufigkeiten der IAR auf die Nummer der vorangegangenen KPL beziehen. Dies wären für das obige Beispiel keine IAR nach 1. KPL, 2 IAR nach 2. KPL und zwei nach dritter. Betrachtet man nun jede KPL für sich, kann man die primäre IAR als diejenige kennzeichnen, welche zuerst nach jeder neuen KPL aufgetreten ist. Nach dieser Definition wären im obigen Beispiel die 1. IAR eine primäre, aber auch die 3. IAR sowie die

2. IAR eine sekundäre Rezidiv-IAR, ebenso wie die 4. IAR. Bezüglich der zu bestimmenden Zeitintervalle wurde die 4. IAR mit X gekennzeichnet. Dabei können folgende Intervalle unterschieden werden:

- Abstand 4. IAR zu 1. KPL (grüner Pfeil, Strich-Punkt)
- Abstand 4. IAR zur 1. IAR (roter Pfeil, Striche). Nimmt den Wert 0 an, wenn die mit X gekennzeichnete IAR die primäre im Verlauf wäre.
- Abstand 4. IAR zur vorausgegangenen KPL (schwarzer Pfeil; Strich-2 Punkte). Dieser Abstand ist gleich dem grünen Pfeil, wenn die 1. KPL und vorausgegangene dieselben wären.
- Abstand 4. IAR zur vorausgegangenen IAR (gelber Pfeil, Punkte). Nimmt den Wert 0 an, wenn die mit X gekennzeichnete IAR die primäre im Verlauf wäre.
- Gesamtverlauf (blauer Pfeil, Linie)

Der Therapieerfolg der IAR wurde daran bewertet, ob nach Therapie eine Folge-KPL von Nöten war oder eine Rezidiv-IAR innerhalb von 3 Monaten nach Therapieende auftrat. Im obigen Beispiel wäre dabei die Therapie der 1. IAR und 3. IAR nicht geglückt, wenn der Abstand zur Folge-IAR weniger als 3 Monate betragen würde. Die 2. IAR und 4. IAR wären irreversibel, da eine weitere KPL folgte. Nach diesem Schema wurden alle Patientenverläufe ausgewertet und mit zusätzlichen Parametern und deskriptiven Statistiken der Datenbank verknüpft. Skalenwerte in verschiedenen Gruppen wurden mit den nichtparametrischen Tests nach Wilcoxon-Mann-Whitney-U auf Signifikanz getestet. Zum Vergleich von nominalskalierten Daten wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Zur Untersuchung der immunreaktionsfreien Intervalle der Transplantate wurde das Kaplan-Meier-Verfahren angewandt, bei welchem als Ereignis die 1. IAR nach vorangegangener KPL festgelegt wurde. Zensierte Fälle sind solche, bei denen der Patient vor Ablauf der Beobachtungsdauer aus der Studie ausgeschieden ist. Mit Hilfe dieses Verfahrens können so immunreaktionsfreie Intervalle für die Transplantate in definierten Zeitabschnitten bestimmt werden und mediane Überlebensdauern berechnet werden. Die mediane Überlebensdauer gibt den Zeitpunkt an, bei welchem die Hälfte der Transplantate ein Ereignis eingetreten ist. Zum Vergleich mehrerer Kaplan-Meier-Kurven wurde der log-rank-test angewandt. Bei allen Tests wurde ein Signifikanzniveau (Alpha-Fehler) von 5% festgelegt.

5. Ergebnisse

5.1. Beschreibung des Studienkollektivs

5.1.1. Geschlecht, Augen, Grunderkrankung pro Auge

In die Studie wurden 120 Augen von 119 Patienten eingeschlossen, wobei 61 (51,3%) weiblichen Geschlechts und 58 (48,7%) männlichen Geschlechts waren sowie 67 (55,8%) linke und 53 (44,2%) rechte Augen gezählt wurden (siehe **Abbildung 18 und 19**).



Abbildung 18: Verteilung Geschlecht

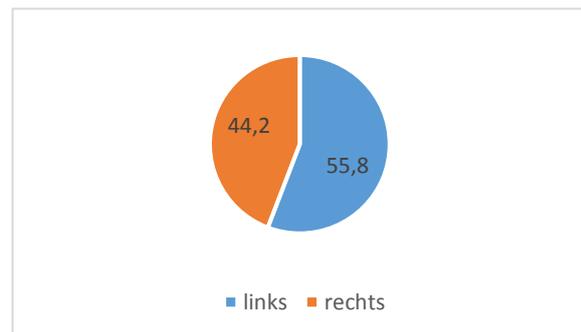


Abbildung 19: Verteilung linke/rechte Augen

Tabelle 1 zeigt die Aufteilung anhand der Grunderkrankung, die der KPL zugrunde lag:

	N	%
KK	46	38,3
NED	2	1,7
FED	20	16,7
HHN	10	8,3
Trauma	12	10
Sonstiges	30	25
Gesamt	120	100

Tabelle 1: Verteilung der Grunderkrankungen pro Auge (KK=Keratokonius, NED=nicht endotheliale Dystrophien, FED=Fuchs'sche Endotheldystrophie, HHN= Herpetische Hornhautnarben, Trauma=Perforierende Augenverletzung)

Dabei wird deutlich, dass KK mit 46 (38,3%) den größten Anteil einnimmt, gefolgt von „Sonstiges“ mit 30 (25%). Innerhalb der Gruppe „Sonstiges“ konnten 19 (63,3%) Fälle von HEED bei Keratopathia bullosa, 7 (23,3%) Fälle von HEED bei multiplen Voroperationen, 3 (10%) nicht herpetische Keratitiden und 1 (3,3%) Verätzung gezählt werden. Ebenfalls eine häufige Grunderkrankung stellt die FED mit 20 (16,7%) Fällen dar. Einen kleineren Anteil nehmen die HHN mit 10 (8,3%) und traumatischen Verletzungen mit 12 (10%) Augen ein.

Nicht endotheliale Dystrophien (kurz NED) konnten nur bei 2 (1,6%) Augen gezählt werden. Diese prozentuale Verteilung ist in **Abbildung 20** dargestellt.

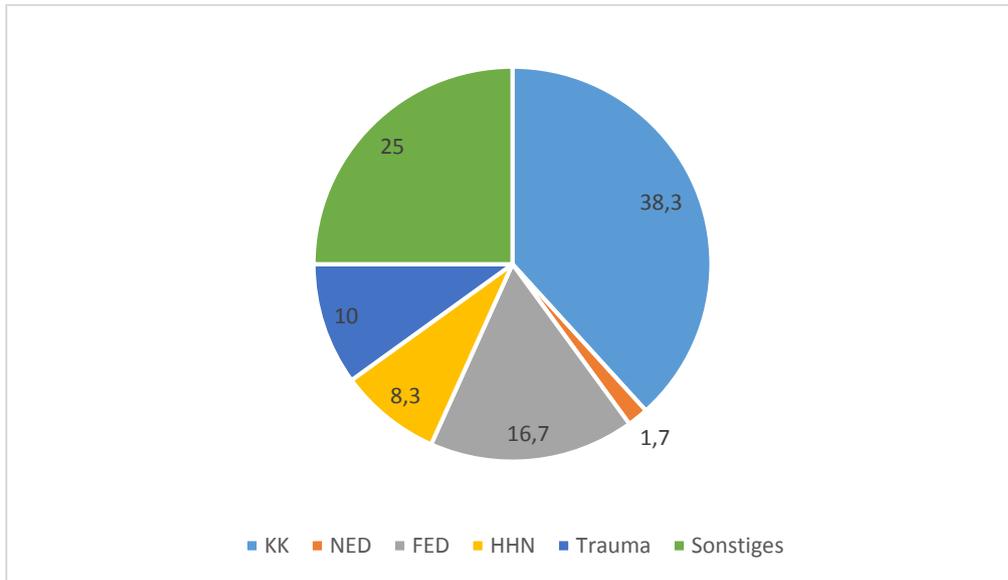


Abbildung 20: Relative Verteilung der Grunderkrankungen pro Auge (KK=Keratokonius, NED=nicht endotheliale Dystrophien, FED=Fuchs'sche Endotheldystrophie, HHN=Herpetische Hornhautnarben, Trauma=Perforierende Augenverletzung)

5.1.2. Geschlecht, Augen, Grunderkrankung pro Keratoplastik

Innerhalb des Patientenkollektivs wurden 205 KPL gezählt. Davon waren 122 (59,5%) linke Augen und 83 (40,5%) rechte Augen, sowie 107 (52,2%) weiblichen Geschlechts und 98 (47,8%) männlichen Geschlechts (siehe **Abbildung 21 und 22**).



Abbildung 21: Verteilung Geschlecht pro Keratoplastik

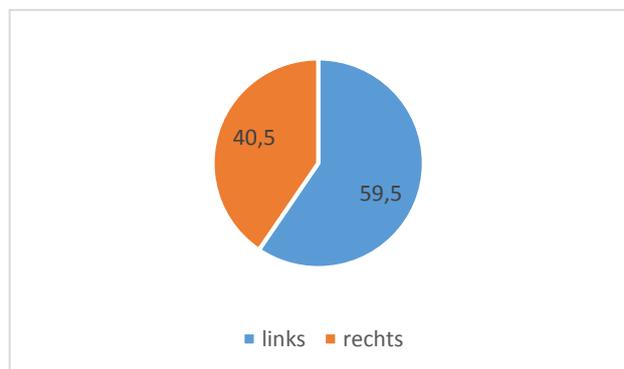


Abbildung 22: Verteilung links/rechts pro Keratoplastik

In **Tabelle 2** und **Abbildung 23** ist die Verteilung der Grunderkrankungen auf die erfolgten

KPL dargestellt:

	N	%
KK	71	34,6
NED	3	1,5
FED	32	15,6
HHN	21	10,2
Trauma	26	12,7
Sonstiges	52	25,4
Gesamt	205	100

Tabelle 2: Verteilung der Grunderkrankungen pro Keratoplastik (KK=Keratokonius, NED=nicht endotheliale Dystrophien, FED=Fuchs'sche Endotheldystrophie, HHN=Herpetische Hornhautnarben, Trauma=Perforierende Augenverletzung)

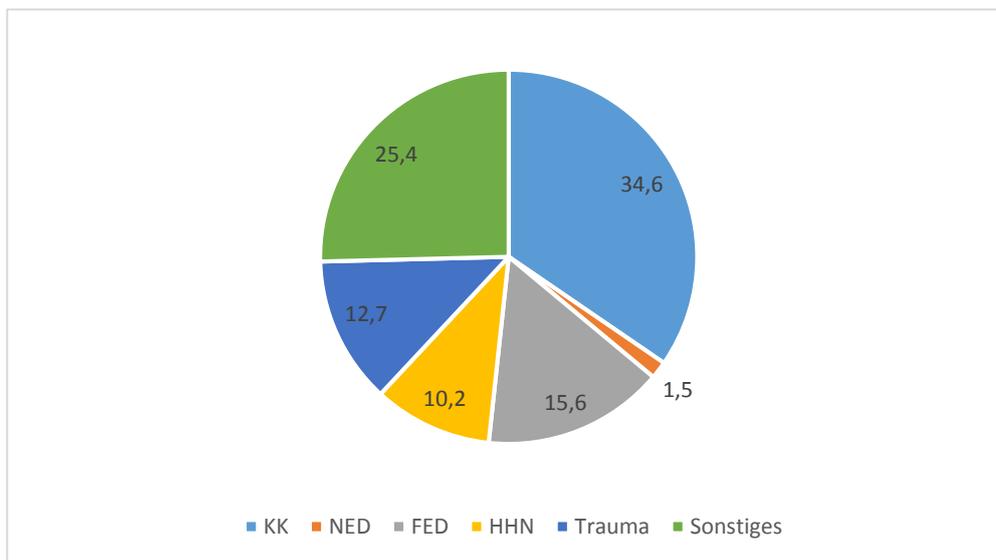


Abbildung 23: Relative Verteilung Grunderkrankung pro Keratoplastik (KK=Keratokonius, NED=nicht endotheliale Dystrophien, FED=Fuchs'sche Endotheldystrophie, HHN=Herpetische Hornhautnarben, Trauma=Perforierende Augenverletzung)

5.1.3. Geschlecht, Augen, Grunderkrankung pro immunologische Abstoßungsreaktion

Auf die 119 Patienten wurden 190 IAR gezählt, wovon 109 (57,4%) linke Augen und 81 (42,6%) rechte Augen sowie 104 (54,7%) weiblichen und 86 (45,3%) männlichen Geschlechts waren. Dieser Zusammenhang ist in den folgenden **Abbildungen 24 und 25** dargestellt:



Abbildung 24: Verteilung Geschlecht pro immunologische Abstoßungsreaktion

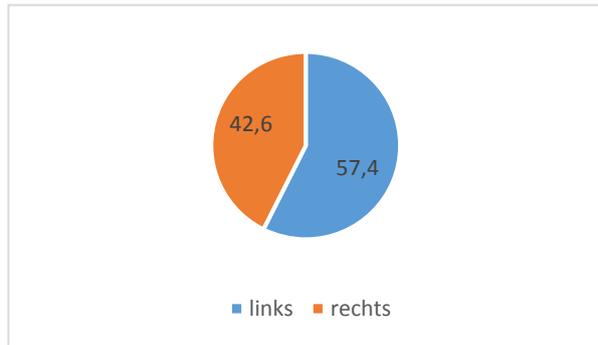


Abbildung 25: Verteilung links/rechts pro immunologische Abstoßungsreaktion

Die Verteilung der Grunderkrankungen pro IAR ist analog zu den vorangehenden Kapiteln in nachfolgender **Tabelle 3** und **Abbildung 26** dargestellt:

	N	%
KK	66	34,7
NED	3	1,6
FED	32	16,8
HHN	23	12,1
Trauma	17	8,9
Sonstiges	49	25,8
Gesamt	190	100

Tabelle 3: Verteilung der Grunderkrankungen auf immunologische Abstoßungsreaktionen insgesamt (KK=Keratokonius, NED=nicht endotheliale Dystrophien, FED=Fuchs'sche Endotheldystrophie, HHN= Herpetische Hornhautnarben, Trauma=Perforierende Augenverletzung)

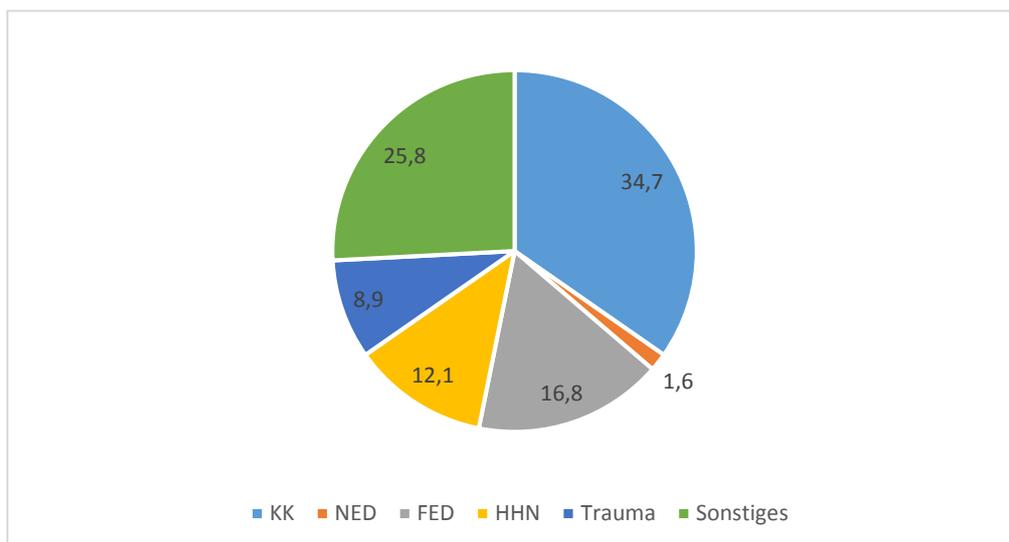


Abbildung 26: Verteilung Grunderkrankung pro immunologische Abstoßungsreaktionen (KK=Keratokonius, NED=nicht endotheliale Dystrophien, FED=Fuchs'sche Endotheldystrophie, HHN= Herpetische Hornhautnarben, Trauma=Perforierende Augenverletzung)

Hier nimmt wieder der KK mit 66 (34,7%) Fällen den größten Anteil ein gefolgt von der Gruppe „Sonstiges“ mit 49 (25,8%). Der prozentuale Anteil der FED bleibt annähernd gleich bei 32 (16,8%). Die Häufigkeiten der IAR durch HHN nimmt auf 12,1% zu. Die durch Traumata verursachten IAR nehmen prozentual auf 17 (8,9%) ab. Den kleinsten Anteil nehmen erneut die NED mit 3 Fällen (1,6%) ein. Betrachtet man die Verteilung der IAR bezüglich der Subformen ließen sich 177 von 190 IAR den endothelialen IAR mit den Diagnosen „akut-diffus“ (N=101, 53,2%) und „chronisch-fokal“ (N=76, 40%) zuordnen. Die verbliebenen 13 (6,8%) IAR waren epitheliale oder stromale IAR. Diese Verteilung ist in folgender **Abbildung 27** dargestellt:

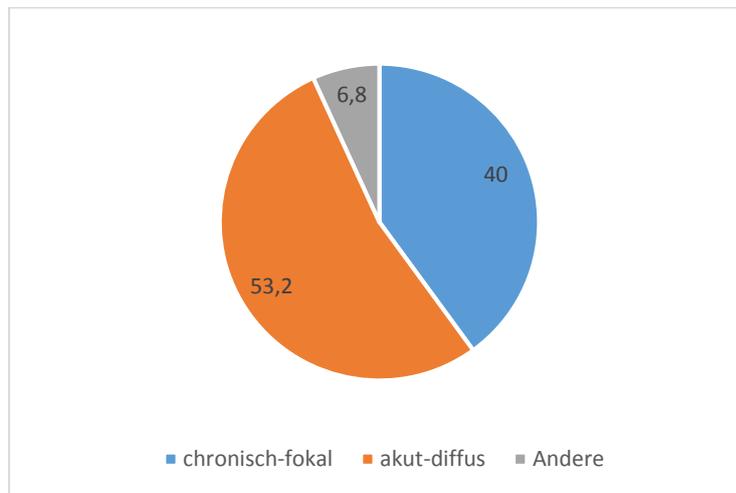


Abbildung 27: Verteilung Subformen immunologische Abstoßungsreaktionen gesamt

5.2. Operationstechniken

Die Analyse der im Kollektiv gezählten 205 KPL ergab, dass von den vorhandenen Eingaben 153 (74,6%) intern in der Augenklinik des UKS/Homburg operiert wurden und 52 (25,4%) extern in anderen Kliniken in Deutschland. Bei Aufteilung der Operationen nach Operateur ergab sich eine Menge von 128 (62,4%) KPL, welche aktuell tätigen Chirurgen des Universitätsklinikums zugeteilt werden konnten. Einen besonderen Stellenwert bezüglich der Prognose der KPL nehmen die Größe des Transplantates und die verwendete Nahttechnik ein. Dabei ist die Verteilung der Nahttechnik in **Tabelle 4** dargestellt:

	N	%
<11 Einzelknüpfnähte	7	3,4
11-15 Einzelknüpfnähte	4	2,7
16-30 Einzelknüpfnähte	4	2,7
Einfach fortlaufende Naht	3	2
Doppel fortlaufende Naht nach Hoffmann	130	87,8
Gesamt	148	100

Tabelle 4: Analyse der Nahttechnik

Bei insgesamt 148 (72,2%) von 205 KPL war die Nahttechnik anhand der Operationsberichte zu ermitteln. Die innerhalb der Grundgesamtheit am häufigsten verwendete Nahttechnik war die doppelt fortlaufende Kreuzstichnaht nach Hoffmann mit stromal versenktem Knoten in 130 (87,8%) Fällen. Dagegen wurden Einzelknüpfnähte und einfach fortlaufende Nähte in der Augenklinik des UKS nur selten verwendet. Bezüglich des Durchmessers des Transplantates konnte ein Mittelwert von $7,8 \pm 0,4$ mm ermittelt werden. Der Median lag bei 8,1 mm. Der kleinste Transplantatdurchmesser war 6 mm und der größte 9 mm.

5.3. Zeitintervalle und Verhältnis der immunologischen Abstoßungsreaktion und Keratoplastik zueinander

5.3.1. Verhältnis Keratoplastik und immunologische Abstoßungsreaktion zueinander

Wie bereits in Kapitel 4.4. schematisch erläutert, konnte mithilfe der Datenbank zu jedem Patientenverlauf ein individueller Zeitstrahl erstellt werden. Dabei wurden unterschiedliche Intervalle definiert, welche im Folgenden mit den zugehörigen Werten bestückt werden sollen. Zur Veranschaulichung soll erneut der zuvor erläuterte Zeitstrahl (**Abbildung 28**) herangezogen werden:



Abbildung 28: Zeitstrahl zur Demonstration des Verhältnisses von immunologischer Abstoßungsreaktion (IAR) und Keratoplastik (KPL) zueinander

Nach diesem Schema konnten von den insgesamt 205 KPL maximal 5 innerhalb eines Patientenverlaufs verzeichnet werden, was bedeutet, dass nach der primären KPL 4 Rezidiv-Operationen erfolgt waren. Die Auswertung nach diesem Schema zeigte folgende Häufigkeitsverteilung (siehe **Tabelle 5**): Die Ergebnisse sind in **Abbildung 29** nochmals schematisch dargestellt:

	1. KPL	2. KPL	3. KPL	4. KPL	5. KPL
<i>N</i>	120	57	19	7	2
<i>%</i>	58,5	27,8	9,3	3,4	1
<i>Kum %</i>	58,5	86,3	95,6	99,0	100,0

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Keratoplastiken (KPL)

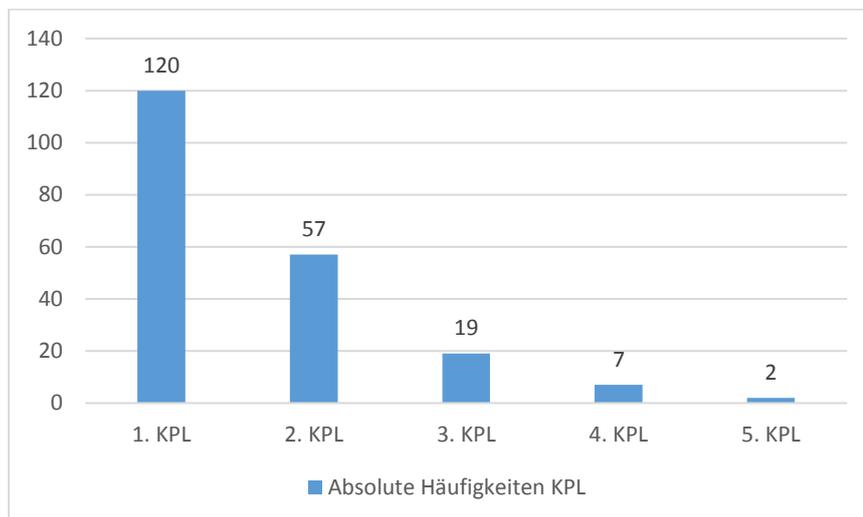


Abbildung 29: Absolute Häufigkeiten Keratoplastiken (KPL)

Auf diese 205 KPL verteilen sich die 190 IAR. Dabei erfolgte analog zum obigen Teil des Kapitels eine Aufteilung in primäre IAR, 1. Rezidiv-IAR, 2. Rezidiv-IAR etc. Innerhalb eines Patientenverlaufes konnten maximal 7 IAR gezählt werden. Im Folgenden wird der Rang ausgehend von der primären IAR gebildet. Die primäre IAR ist dabei jene, die im Gesamtverlauf an erster Stelle steht, unabhängig davon welche KPL voranging. Im folgenden Zeitstrahl also die mit 1. IAR gekennzeichnete (siehe **Abbildung 30**):



Abbildung 30: Definition primäre immunologische Abstoßungsreaktion (IAR) mithilfe des Zeitstrahles: Hier mit 1. IAR gekennzeichnet

Die dabei bestimmten Häufigkeiten kommen in **Tabelle 6** und **Abbildung 31** zum Ausdruck:

	1. IAR	2. IAR	3. IAR	4. IAR	5. IAR	6. IAR	7. IAR
<i>N</i>	120	39	17	8	4	1	1
%	63,2	20,5	8,9	4,2	2,2	0,5	0,5
<i>Kum. %</i>	63,2	83,7	92,6	96,8	99,0	99,5	100,0

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung immunologische Abstoßungsreaktion (IAR)

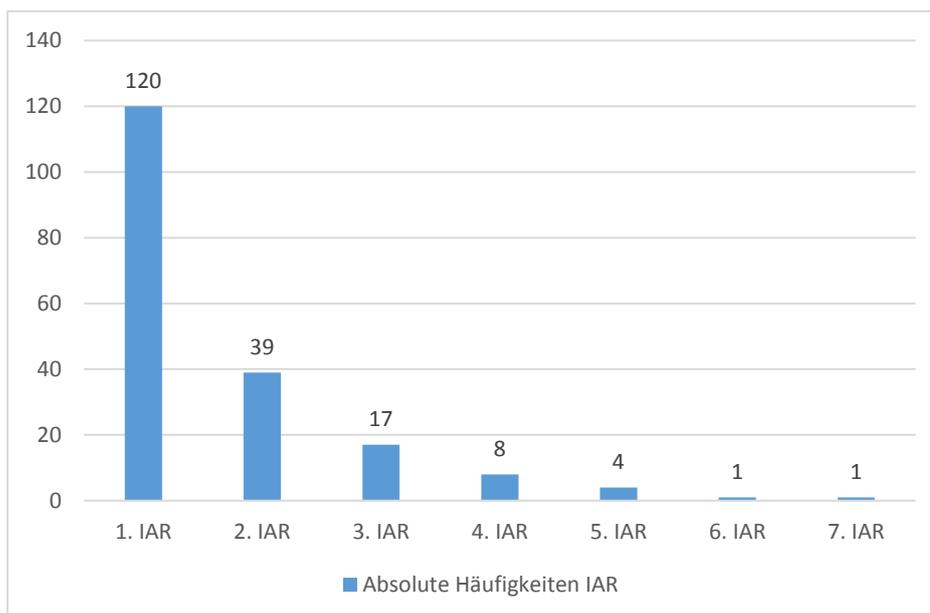


Abbildung 31: Absolute Häufigkeiten immunologische Abstoßungsreaktion (IAR)

Am obigen Zeitstrahl wurde zusätzlich verdeutlicht, dass nicht alle IAR bereits nach der ersten KPL im Gesamtverlauf aufgetreten sind, da auch in einigen Verläufen Rezidiv-Operationen aufgrund von sonstigen Komplikationen aufgetreten sind. Daher wurden alle IAR, welche im Intervall nach einer bestimmt nummerierten KPL aufgetreten sind, zusammengefasst und

somit direkt auf die vorausgegangene KPL bezogen, beispielsweise die beiden IAR im Intervall nach 2. KPL im unteren Beispiel (**Abbildung 32**):

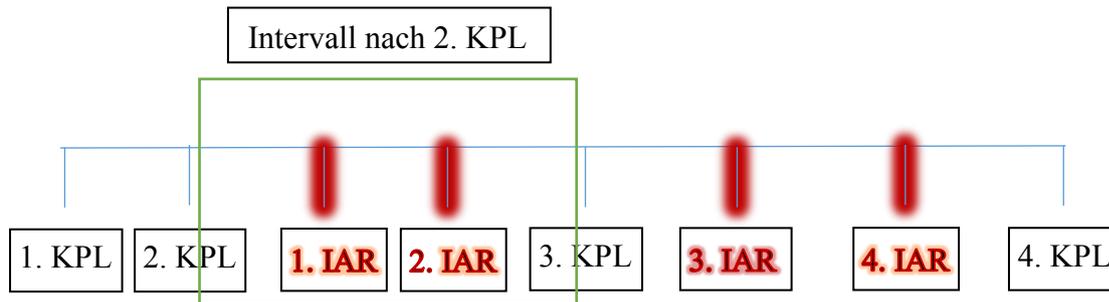


Abbildung 32: Kennzeichnung der Intervalle mithilfe des Zeitstrahles (IAR=immunologische Abstoßungsreaktion; KPL=Keratoplastik)

Dieser Zusammenhang kommt in folgender **Tabelle 7** und **Abbildung 33** zur Darstellung:

	1. KPL	2. KPL	3. KPL	4. KPL	5. KPL
N	133	38	11	7	1
%	70,0	20,0	5,8	3,7	0,5
Kum. %	70,0	90,0	95,8	99,5	100,0

Tabelle 7: Häufigkeiten der immunologischen Abstoßungsreaktion (IAR) pro Intervall nach Keratoplastik (KPL)

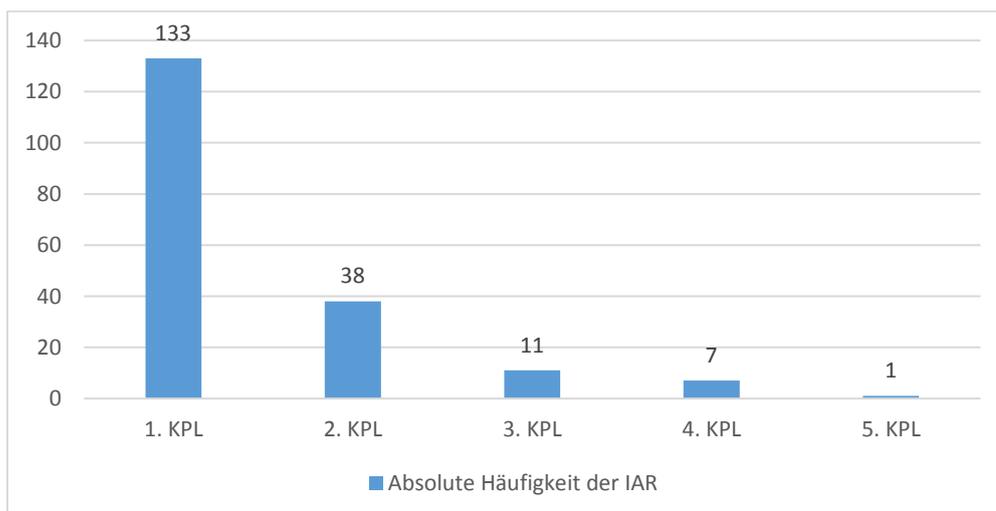


Abbildung 33: Absolute Häufigkeiten der immunologischen Abstoßungsreaktionen (IAR) pro Intervall nach Keratoplastik (KPL)

Auch ist es möglich in der primären IAR nicht jene zu sehen, welche im Gesamtverlauf an erster Stelle steht, sondern welche erstmals nach vorausgegangener KPL aufgetreten ist (siehe grün eingerahmte 1. IAR und 3. IAR in **Abbildung 34**).

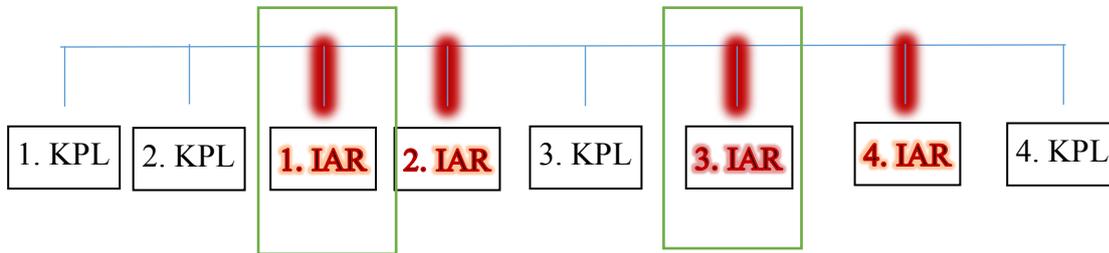


Abbildung 34: Kennzeichnung primäre immunologische Abstoßungsreaktion (IAR) nach vorangegangener Keratoplastik (KPL) mithilfe des Zeitstrahles: Hier 1. und 3. IAR

Nach einer solchen Betrachtung zeigt sich folgende Verteilung (siehe **Tabelle 8** und **Abbildung 35**):

	1. IAR	2. IAR	3. IAR	4. IAR	5. IAR	6. IAR	7. IAR
N	130	40	13	4	1	1	1
%	68,4	21,1	6,9	2,1	0,5	0,5	0,5
Kum. %	68,4	89,5	96,4	98,5	99,0	99,5	100,0

Tabelle 8: Häufigkeiten immunologische Abstoßungsreaktionen (IAR) nach vorangegangener Keratoplastik (KPL)

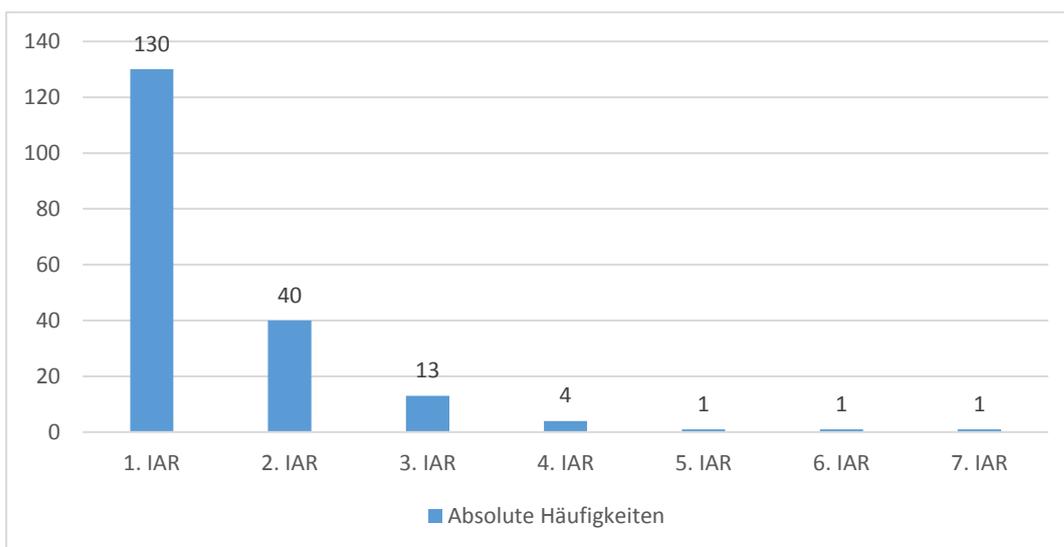


Abbildung 35: Absolute Häufigkeiten immunologischer Abstoßungsreaktionen (IAR) nach vorangegangener Keratoplastik (KPL)

5.3.2. Zeitliche Intervalle zwischen immunologischer Abstoßungsreaktion und Keratoplastik

Mithilfe der Pfeile unterhalb des Zeitstrahles wurden zusätzlich die jeweiligen Zeitintervalle zwischen den einzelnen Ereignissen innerhalb eines Patientenverlaufes gekennzeichnet (siehe **Abbildung 36**).

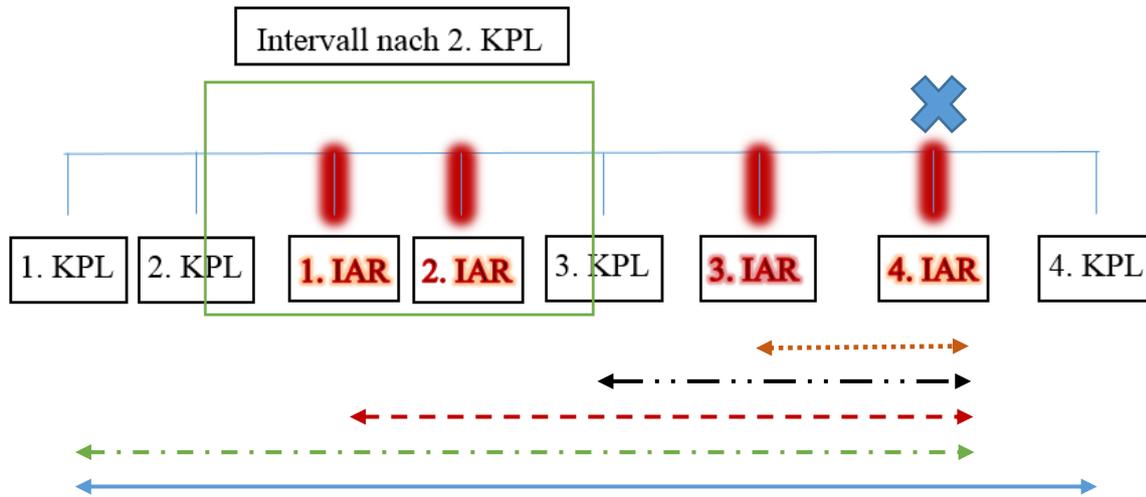


Abbildung 36: Zeitabstände innerhalb des Zeitstrahles (IAR= immunologische Abstoßungsreaktion; KPL= Keratoplastik)

Dabei sollen analog zu den jeweiligen Pfeilen im Folgenden die zugehörigen Zeitwerte zugeordnet werden (siehe **Tabelle 9**):

	Pfeil „blau“ (Linie)	Pfeil „grün“ (Strich-Punkt)	Pfeil „rot“ (Striche)	Pfeil „schwarz“ (Strich-2 Punkte)	Pfeil „gelb“ (Punkte)
Mittelwert	138,0 ± 161,2	92,2 ± 120,6	16,3 ± 27,1	35,0 ± 54,9	11,4 ± 16,4
± STD	(9,9 ± 10,7)	(7,7 ± 10,0)	(1,4 ± 2,2)	(2,9 ± 4,6)	(0,9 ± 1,4)
MED	95,0 (5,7)	40,4 (3,4)	7,8 (0,6)	19,7 (1,6)	6,4 (0,5)

Tabelle 9: Deskriptive Statistik der Zeitverläufe anhand der Pfeile aus **Abbildung 36** in Monaten und Jahren (in Klammern); STD=Standardabweichung, MED=Median

Die erste Spalte spiegelt den gesamten Untersuchungszeitraum wider (Pfeil „blau“, Linie). Dieser lag im Mittel bei $138 \pm 161,2$ Monaten ($9,9 \pm 10,7$ Jahre) mit einem Median von 95

Monaten (5,7 Jahre). Die zweite Spalte gibt den Zeitabstand der aktuell betrachteten (mit X gekennzeichneten) IAR zur primären KPL wider (Pfeil „grün“, Strich-Punkt), wobei ein Mittelwert von $92,2 \pm 120,6$ Monaten ($7,7 \pm 10$ Jahre) mit einem Median bei 40,4 Monaten (3,4 Jahre) ermittelt werden konnte. Im Gegensatz dazu kann man nun die IAR der vorausgegangenen KPL zuordnen (Pfeil „schwarz“, Strich-2 Punkte). Diese trat im Mittel $35,0 \pm 54,9$ Monate ($2,9 \pm 4,6$ Jahre) mit einem Median von 19,7 Monaten (1,6 Jahren) postoperativ auf und ist in Spalte 4 dargestellt. In Ergänzung dazu wurden die IAR innerhalb eines Patientenverlaufes aufeinander bezogen. Dies ist im zeitlichen Abstand zur allerersten Reaktion in Spalte 3 abgebildet (Pfeil „rot“, Striche). Dabei traten Re-IAR im Durchschnitt $16,3 \pm 27,1$ Monate ($1,4 \pm 2,2$ Jahre) mit einem Median bei 7,8 Monaten (0,6 Jahren) nach primärer IAR auf. Da maximal 7 IAR innerhalb eines Patientenverlaufes zu verzeichnen waren, gibt Spalte 5 noch den Bezug der aktuellen zur vorausgegangenen IAR wider (Pfeil „gelb“, Punkte). Diese traten dabei im Mittel innerhalb von $11,4 \pm 16,4$ Monate ($0,9 \pm 1,4$ Jahre) mit einem Median von 6,4 Monaten (0,5 Jahren) nach der vorherigen IAR auf. Analog zu den verschiedenen farbigen Pfeilen zeigt die nachfolgende **Abbildung 37** diesen Zusammenhang graphisch anhand der Mediane der Zeitverläufe:

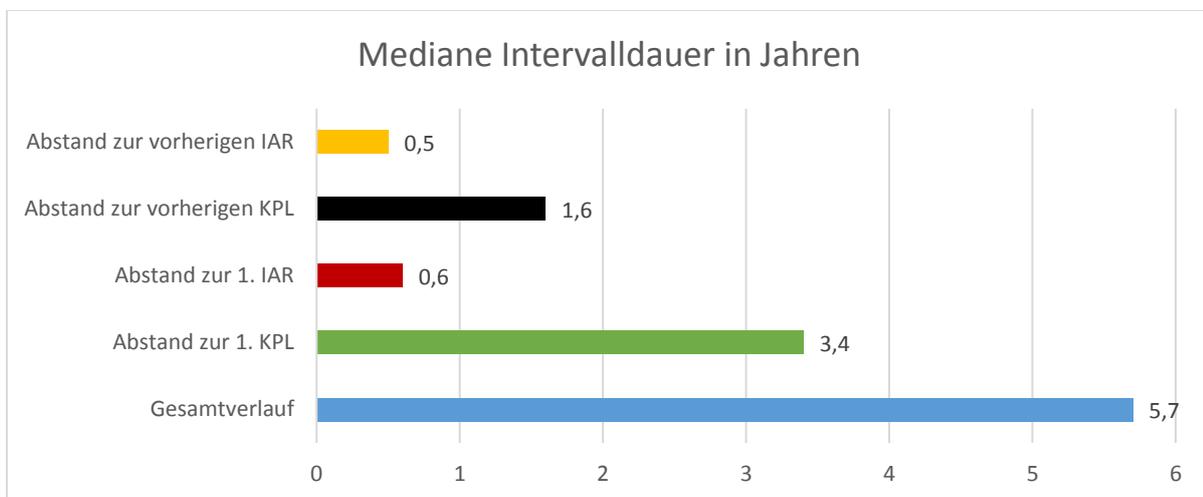


Abbildung 37: Mediane Intervalldauer (in Jahren) anhand des Zeitstrahles (IAR= immunologische Abstoßungsreaktion; KPL= Keratoplastik)

5.3.3. Kaplan-Meier-Analysen der immunreaktionsfreien Zeit

Für die Analyse der immunreaktionsfreien Zeit nach KPL wurde das Kaplan-Meier-Verfahren angewandt. Dabei wurde das Auftreten eines Ereignisses (1. IAR im Intervall nach

vorangegangener KPL, n=130) innerhalb des Beobachtungszeitraumes untersucht. Dabei war der Anfang der Beobachtung mit der vorangegangenen KPL definiert. Ist ein Patient vor Ende des Untersuchungszeitraumes aus der Studie ausgeschieden, wird er als zensierter Fall behandelt. **Abbildung 38** zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für all jene KPL, denen eine IAR folgte, ohne eine Unterteilung nach primärer KPL oder Rezidiv-OP durchzunehmen. Zwölf Monate nach KPL, waren hierbei 70,3% der Transplantate immunreaktionsfrei, nach 24 Monaten 43,5% und nach 60 Monaten nur noch 15%. Der Median der immunreaktionsfreien Zeit lag bei 19,3 Monaten (95%-KI [14,7-26,6], also innerhalb des zweiten postoperativen Jahres. Die längste immunreaktionsfreie Zeit lag bei 400 Monaten.

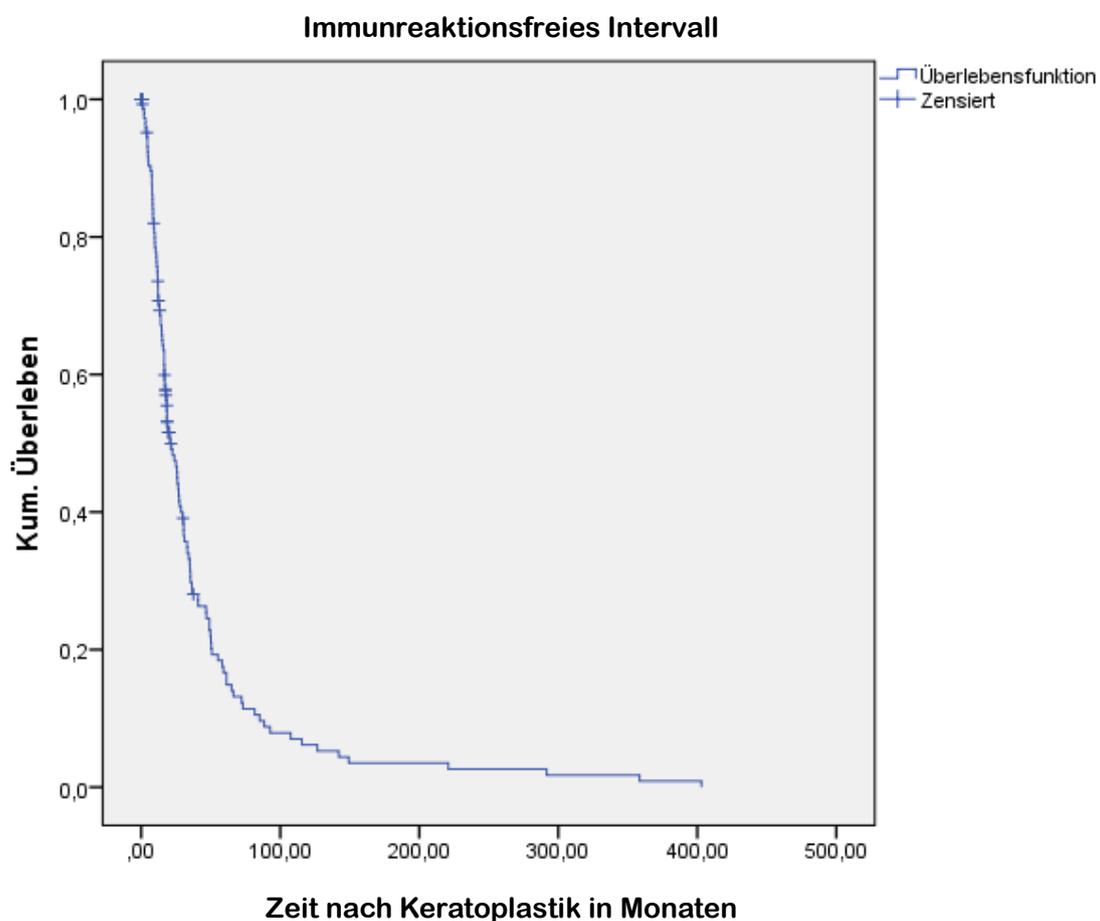


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für die immunreaktionsfreie Zeit nach Keratoplastik

Die obige Kaplan-Meier-Kurve beschreibt alle Datensätze, ohne die vorausgegangene KPL als primäre oder Re-KPL zu kennzeichnen. Dazu zeigt **Abbildung 39** die Kaplan-Meier-Kurven unterteilt nach vorausgegangener KPL (n=1 bis maximal n=5), sowie **Tabelle 10** die medianen reaktionsfreien Zeiten mit 95% Konfidenzintervallen.

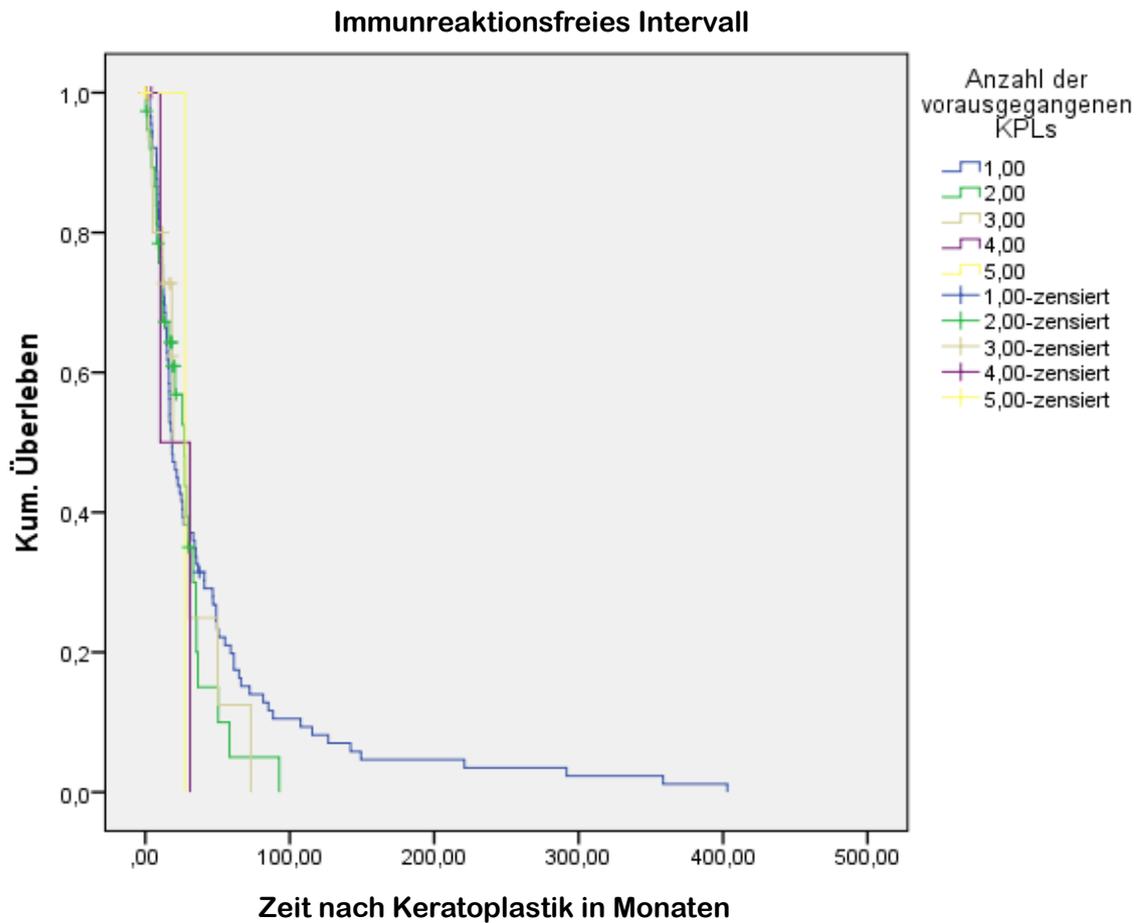


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven unterteilt nach Re-Keratoplastik (KPL)

Anzahl vorausgegangener KPL	Ereignisse (=1. IAR)	MED	Standardfehler	95%KI
1 (n=120)	n=90	18,6	2,4	13,8-23,4
2 (n=57)	n=27	26,9	4,7	17,8-36,1
3 (n=19)	n=10	19,3	7,7	4,2-34,2
4 (n=7)	n=2	10,3		-
5 (n=2)	n=1	27,5		-
Gesamt	n=130	19,3	2,0	14,7-26,6

Tabelle 10: Mediane immunreaktionsfreie Zeit unterteilt nach Keratoplastik (KPL; IAR=immunologische Abstoßungsreaktion; KI=Konfidenzintervall, MED=Median)

Bei KPL, denen eine IAR folgte waren nach primärer KPL 1 Jahr postoperativ noch 71,8% der Transplantate klar, bei erster Re-KPL 63,9%, bei zweiter Re-Operation 100%, bei dritter 50% und nach vierter Re-Operation ebenfalls alle nach 12 Monaten noch immunreaktionsfrei. Das mediane immunreaktionsfreie Intervall lag bei der 1. KPL bei 18,6 Monaten (95%-KI [13,8-

23,4], bei 2. KPL bei 26,9 Monaten (95%-KI [17,8-36,1]), bei 3. KPL 19,3 Monate (95%-KI [4,2-34,4]), bei 4. KPL 10,3 Monate (95%-Konfidenzintervall aufgrund geringer Fallzahlen nicht ermittelbar) und bei der 5. KPL bei 27,5 Monaten (95%-Konfidenzintervall aufgrund niedriger Fallzahlen nicht ermittelbar) Zum Vergleich der Kurven untereinander wurde der Log-rank-Test angewandt. Dabei ergab sich ein Signifikanzniveau von 0,9. Folglich gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen der immunreaktionsfreien Zeit der einzelnen KPL-Gruppen.

5.4. Bewertung des Therapieerfolges

5.4.1. Therapieerfolg unterteilt nach Therapieregime

Von den 190 IAR konnten insgesamt 138 (72,6%) nach den im Methodenteil (siehe Kapitel 4.4.) definierten Kriterien erfolgreich therapiert werden. Bei 52 (27,4%) kam es entweder innerhalb von 4-6 Wochen zum frühen Rezidiv (n=12; 6,3%) oder der Patient erhielt bei irreversibler Eintrübung des Transplantates eine Folge-KPL (n=40; 21%) (**Abbildung 40**).

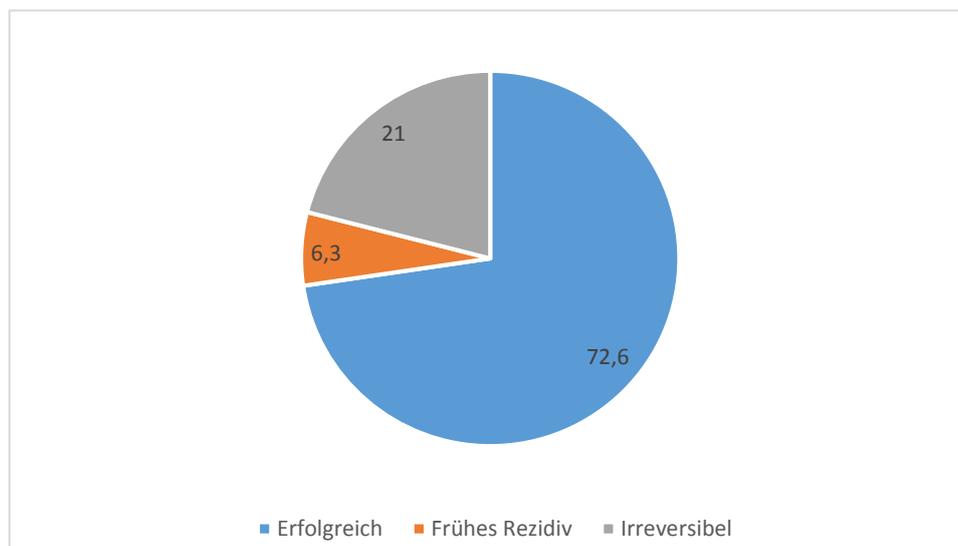


Abbildung 40: Relative Verteilung Therapieerfolg insgesamt

Von den 190 IAR insgesamt haben 86 (45%) Verläufe innerhalb ihres stationären Aufenthaltes eine Eingabe von 4 mg Fortecortin (Dexamethason) in die Vorderkammer bekommen. Die restlichen 104 Fälle (55%) erhielten eine konservativ medikamentöse Therapie der IAR (siehe **Abbildung 41**). Von den 86 IFE führten 64 (74,4%) zum Erfolg, 6 Fälle zu frühen Rezidiven

(7%) und 16 (18,6%) zur Folge-KPL. Im Vergleich waren 74 der 104 konservativ therapierten IAR (71,1%) erfolgreich. Rezidive innerhalb von 6-12 Wochen traten in 6 Fällen auf (5,8%) und 24 Folge-KPL waren vonnöten (23%). Dieser Unterschied ist in **Abbildung 42** dargestellt. Eine Testung auf Signifikanz lieferte mit $p=0,7$ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

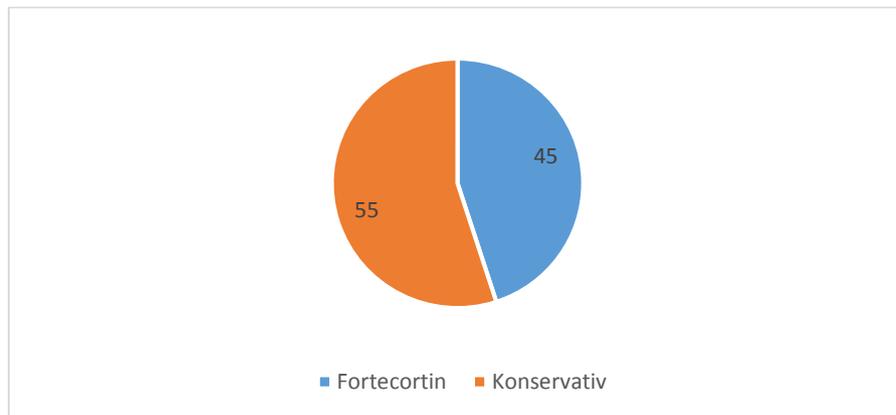


Abbildung 41: Relative Verteilung Fortecortin versus konservative Gruppe

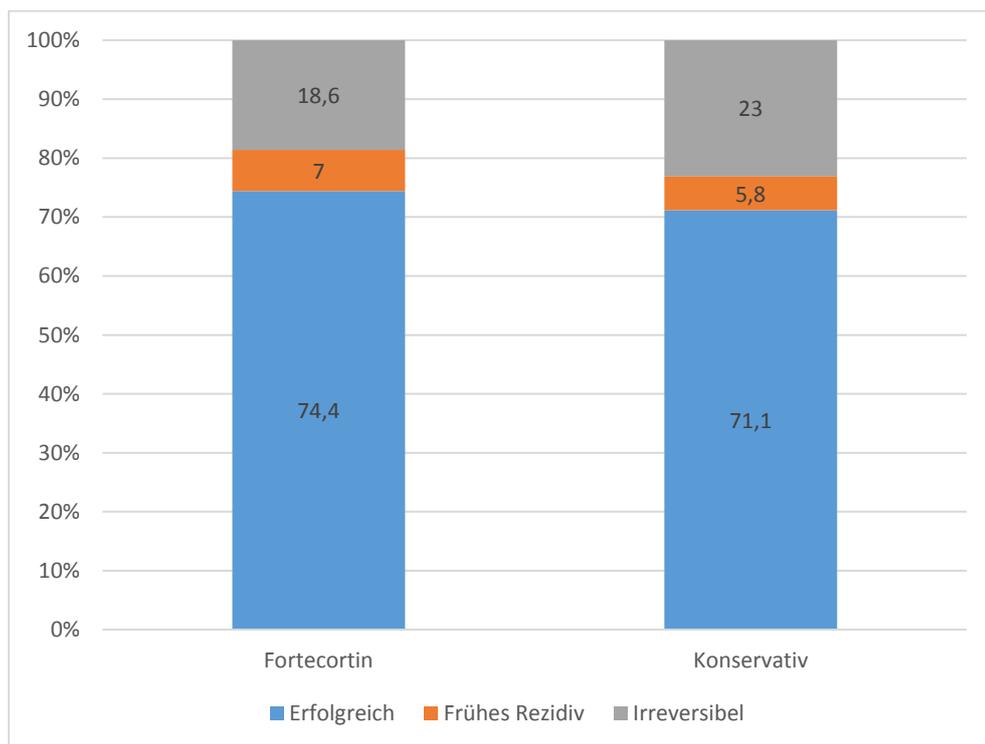


Abbildung 42: Prozentualer Vergleich Therapieerfolg zwischen Fortecortin- und konservativer Gruppe

5.4.2. Bewertung Therapieerfolg anhand der Grunderkrankung

Betrachtet man nun den Therapieerfolg bezogen auf die ursächliche Grunderkrankung, so ergeben sich folgende Häufigkeiten (siehe **Tabelle 11**):

Dabei konnte das größte Risiko ein Rezidiv innerhalb von 6-12 Wochen zu entwickeln oder eine Folge-KPL zu benötigen in den Gruppen FED (Rezidiv in 9,4% und Re-OP in 31,2% der Fälle) und Trauma (Rezidiv in 11,8% und Re-OP in 29,4% der Fälle) verzeichnet werden, wohingegen bei KK-Patienten mit 4,5% und 12,1% nur selten Rezidive oder Folge-OP auftraten.

	<i>Erfolgreich</i>	<i>Frühes Rezidiv</i>	<i>Irreversibel</i>	<i>Gesamt</i>
<i>KK</i>	55 (83,3%)	3 (4,5%)	8 (12,1%)	66 (100%)
<i>FED</i>	19 (59,4%)	3 (9,4%)	10 (31,2%)	32 (100%)
<i>HHN</i>	17 (73,9%)	1 (4,3%)	5 (21,7%)	23 (100%)
<i>Trauma</i>	10 (58,8%)	2 (11,8%)	5 (29,4%)	17 (100%)
<i>Sonstiges</i>	34 (69,4%)	3 (6,1%)	12 (24,3%)	49 (100%)

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung Therapieerfolg in Gruppen der Grunderkrankungen
(*KK=Kertokonus, FED=Fuchs'sche Endotheldystrophie, HHN=Herpetische Hornhautnarben, Trauma=perforierende Augenverletzung*)

Die verschiedenen Grunderkrankungsgruppen wurden noch hinsichtlich des Therapieerfolges miteinander verglichen und auf Signifikanz getestet. **Tabelle 12** zeigt dabei die Ergebnisse:

	<i>KK</i>	<i>FED</i>	<i>HHN</i>	<i>Trauma</i>
<i>FED</i>	p=0,01*			
<i>HHN</i>	p=0,3	p=0,3		
<i>Trauma</i>	p=0,03*	p=0,9	p=0,3	
<i>Sonstiges</i>	p=0,08	p=0,3	p=0,7	p=0,4

Tabelle 12: Signifikanzwerte zwischen den Gruppen ($p < 0,05 = *$, $p < 0,01 = **$)
(*KK=Kertokonus, FED=Fuchs'sche Endotheldystrophie, HHN=Herpetische Hornhautnarben, Trauma=perforierende Augenverletzung*)

Dabei wird deutlich, dass der Therapieerfolg zwischen den einzelnen Gruppen signifikante Unterschiede enthält. So konnten Augen mit KK als Grunderkrankung statistisch signifikant

erfolgreicher therapiert werden, als Augen, welche an FED ($p=0,01^*$) litten oder eine traumatische Verletzung als ursächliche Erkrankung aufwiesen ($p=0,03^*$). Der Vergleich zwischen den restlichen Gruppen zeigte hingegen keine signifikanten Unterschiede. In **Abbildung 43** wurden die Ergebnisse nochmal zusammengefasst.

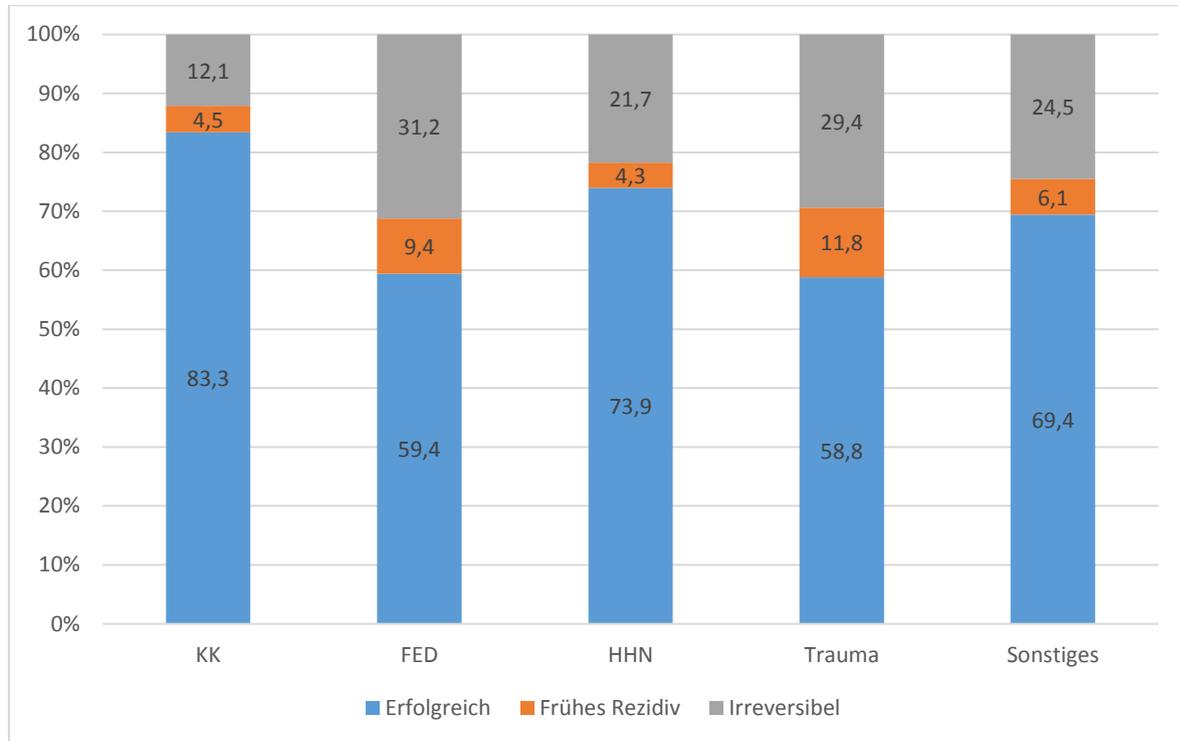


Abbildung 43: Verteilung Therapieerfolg auf die Grunderkrankungen (KK=Keratokonus, FED=Fuchs'sche Endotheldystrophie, HHN=Herpetische Hornhautnarben, Trauma=perforierende Augenverletzung)

5.4.3. Bewertung des Therapieerfolges anhand der Therapie und Grunderkrankung

5.4.3.1. Keratokonus

Wie bereits in Abschnitt 5.4.2. dargelegt, konnten 55 (83,3%) der 66 IAR bei Patienten mit KK als Grunderkrankung erfolgreich therapiert werden. Eine Aufteilung der behandelten IAR anhand der durchgeführten Therapie (konservativ oder IFE) ergab folgende Werte (siehe **Tabelle 13**):

	+ Fortecortin	Konservativ
Erfolgreich	19 (79,1%)	36 (85,7%)
Rezidiv/Re-OP	5 (20,9%)	6 (14,3%)
Gesamt	24 (100%)	42 (100%)

Tabelle 13: Häufigkeiten Bewertung Therapieerfolg unterteilt nach Therapieregime in der Gruppe Keratokonus

Dabei konnte in der Gruppe, welche mit Fortecortin behandelt wurde, eine Erfolgsquote von 79,1% verzeichnet werden. Im Gegensatz dazu lag die Erfolgsquote der konservativen Gruppe bei 85,7% (siehe **Abbildung 44**). Eine Testung auf Signifikanz lieferte keine statistischen Unterschiede ($p=0,49$).

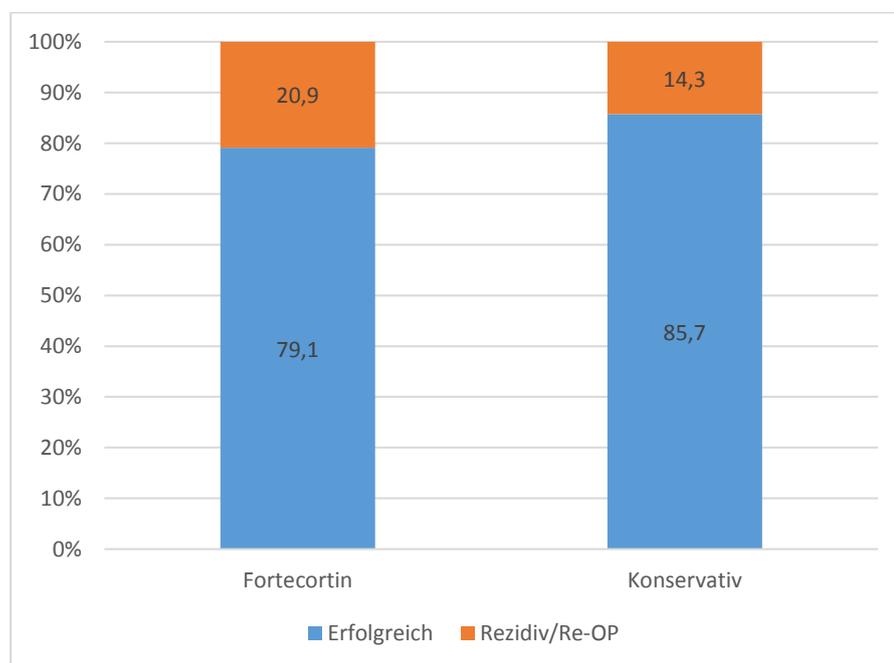


Abbildung 44: Vergleich Therapieerfolg zwischen Fortecortin- und konservativer Gruppe innerhalb der Gruppe Keratokonus

5.4.3.2. Fuchs'sche Endotheldystrophie

In der Gruppe mit FED als der primären KPL zugrundeliegenden Erkrankung konnten 19 (59,4%) IAR erfolgreich therapiert werden. Dabei zeigt die Aufteilung anhand der erfolgten Therapie folgende Verteilung (siehe **Tabelle 14**).

	+ Fortecortin	Konservativ
Erfolgreich	11 (57,9%)	8 (61,5%)
Rezidiv/Re-OP	8 (42,1%)	5 (38,5%)
Gesamt	19 (100%)	13 (100%)

Tabelle 14: Häufigkeiten Bewertung Therapieerfolg unterteilt nach Therapieregime in der Gruppe Fuchs'sche Endotheldystrophie

Bei einer Betrachtung der Häufigkeiten innerhalb der beiden Gruppen, konnte in der Fortecortingruppe ein Erfolg von 57,9% verzeichnet werden und 61,5% in der konservativen Gruppe (siehe **Abbildung 45**). Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieformen festgestellt werden ($p=0,83$).

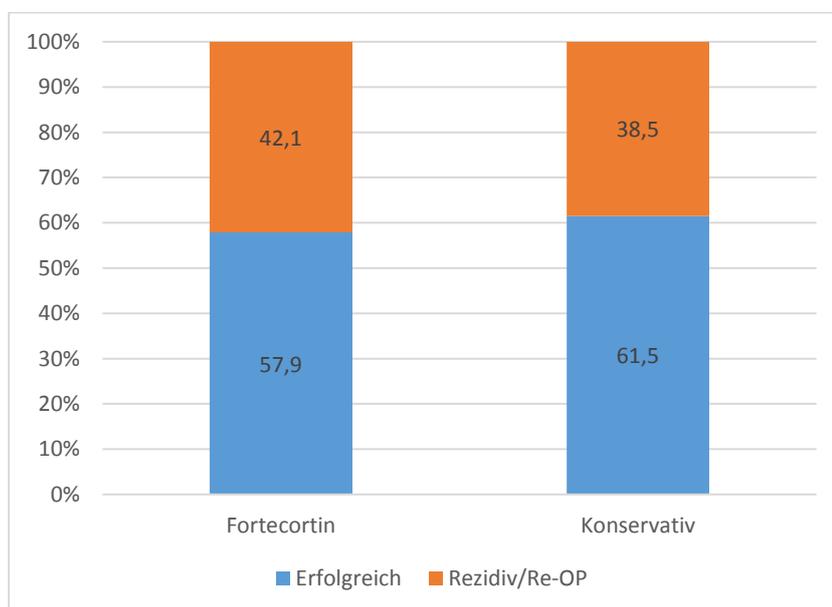


Abbildung 45: Vergleich Therapieerfolg zwischen Fortecortin- und konservativer Gruppe in der Gruppe Fuchs'sche Endotheldystrophie

5.4.3.3. Herpetische Hornhautnarben

Innerhalb der Gruppe HHN konnten erfolgreiche Therapien in 17 (73,9%) Fällen erzielt werden. Dabei liefert eine Aufteilung anhand der durchgeführten Therapie folgende Ergebnisse (siehe **Tabelle 15**):

	+ Fortecortin	Konservativ
Erfolgreich	8 (72,7%)	9 (75,0%)
Rezidiv/Re-OP	3 (27,3%)	3 (25%)
Gesamt	11 (100,0%)	12 (100,0%)

Tabelle 15: Häufigkeiten Bewertung Therapieerfolg unterteilt nach Therapieregime in der Gruppe Herpetische Hornhautnarben

Die Erfolgsquote beider Gruppen lag annähernd gleich bei 72,7% für die Fortecortin-Gruppe und 75% für die konservative Gruppe (siehe **Abbildung 46**). Eine Testung auf Signifikanz lieferte einen p-Wert von 0,9 und somit keinen signifikanten Unterschied.

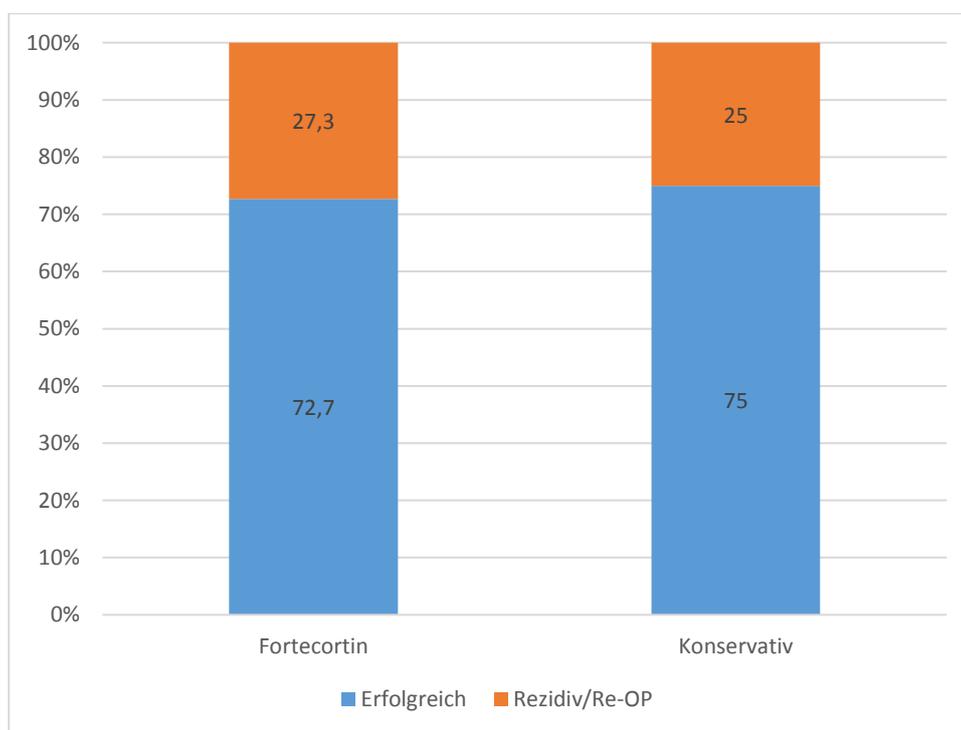


Abbildung 46: Vergleich Therapieerfolg zwischen Fortecortin- und konservativer Gruppe in der Gruppe Herpetische Hornhautnarben

5.4.3.4. Traumatische Verletzungen

Erfolgreiche Therapien konnten bei Patienten mit Trauma in 11 (64,7%) Fällen verzeichnet werden. Dabei zeigt eine Aufteilung anhand der erfolgten Therapie folgende Verteilung (siehe **Tabelle 16**):

	+ Fortecortin	Konservativ
Erfolgreich	5 (71,4%)	6 (60,0%)
Rezidiv/Re-OP	2 (28,6%)	4 (40,0%)
Gesamt	7 (100%)	10 (100%)

Tabelle 16: Häufigkeiten Bewertung Therapieerfolg unterteilt nach Therapieregime in der Gruppe Trauma

Die Erfolgsquote der Fortecortin-Gruppe lag hier bei 71,4%, wohingegen die der konservativen Gruppe bei 60% lag (siehe **Abbildung 47**). Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ist jedoch nicht signifikant ($p=0,6$).

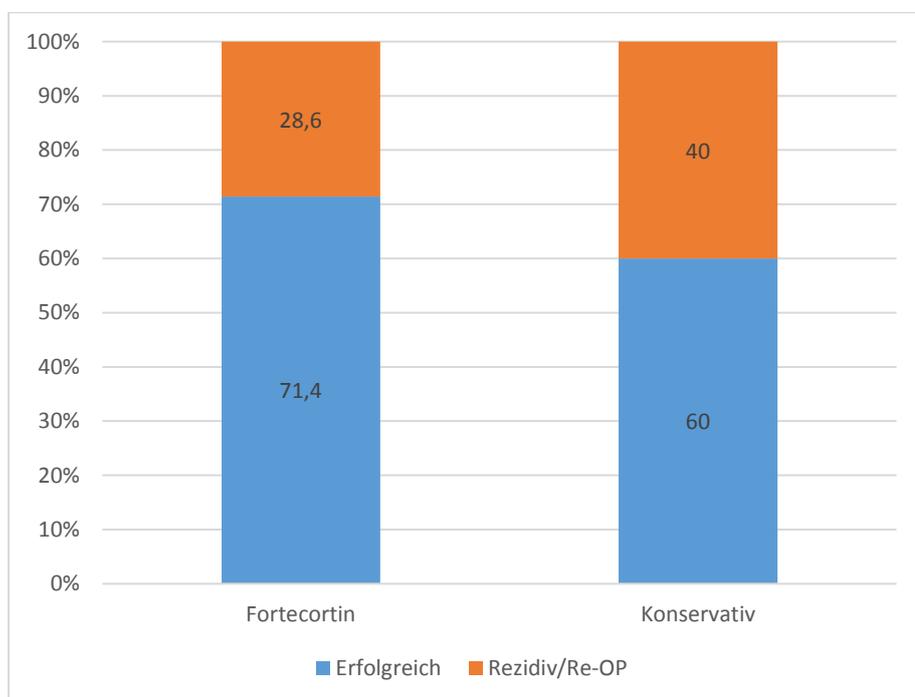


Abbildung 47: Vergleich Therapieerfolg Fortecortin- und konservative Gruppe in der Gruppe Trauma

5.4.3.5. Sonstiges

Die Gruppe „Sonstiges“ verzeichnete einen Therapieerfolg in 34 (69,4%) Fällen. Die Aufteilung anhand der Therapie lieferte folgende Verteilung (siehe **Tabelle 17**):

	+ Fortecortin	Konservativ
Erfolgreich	21 (84,0%)	13 (49,0%)
Rezidiv/Re-OP	4 (16,0%)	11 (51,0%)
Gesamt	25 (100%)	24 (100%)

Tabelle 17: Häufigkeiten Bewertung Therapieerfolg unterteilt nach Therapieregime in der Gruppe Sonstiges

Dabei wurden mit 51% etwas mehr IAR mit Fortecortin behandelt, wie nach dem konservativen Therapieregime (49%). Ein Erfolg konnte in der Fortecortin-Gruppe in 84% erzielt werden, wohingegen der Erfolg in der konservativen Gruppe bei 54,1% lag (siehe **Abbildung 48**). Der Unterschied beider Gruppen ist mit $p=0,02^*$ signifikant.

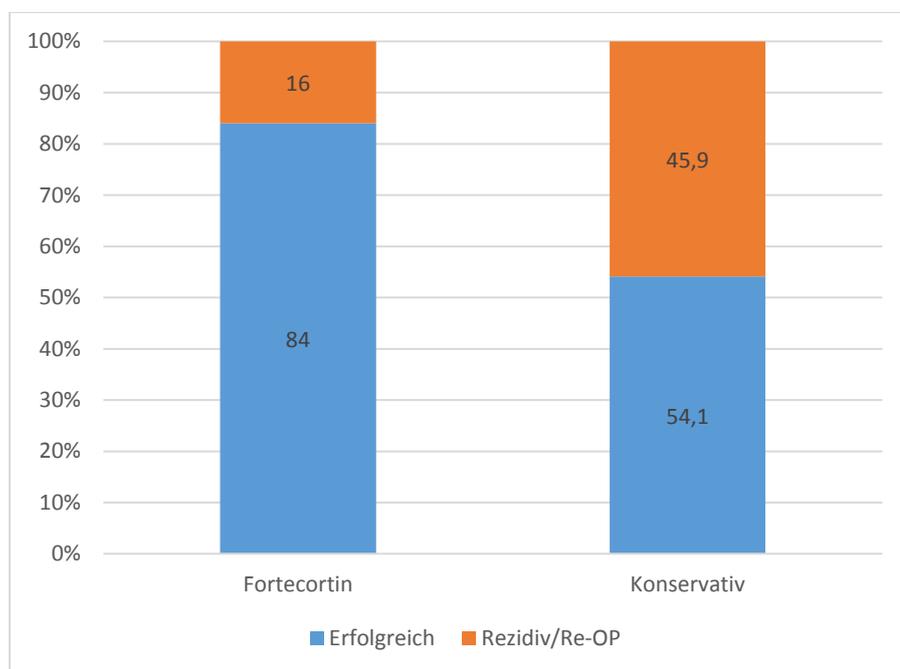


Abbildung 48: Vergleich Therapiererfolg zwischen Fortecortin- und konservativer Gruppe in der Gruppe Sonstiges

5.5. Deskriptive Statistik zu den vier Untersuchungszeitpunkten

Wie bereits im Methodenteil (Kapitel 4.1.) besprochen, wurden zu jedem der Untersuchungszeitpunkte T1-T4 die Ergebnisse der Visus- und Augeninnendruckmessung sowie der Pentacammessungen erhoben. Dabei wurden T1 101 mal, T2 147 mal, T3 119 mal und T4 112 mal erhoben.

5.5.1. Entwicklung Visus und Tensio über den Untersuchungszeitraum

Die Veränderungen von Visus und Augeninnendruck über die Untersuchungszeitpunkte T1-T4 sind in nachfolgender Tabelle dargestellt. Dazu wurde die deskriptive Statistik des logarithmischen s.c. und c.c. Visus und des Augeninnendruckes bestimmt und in **Tabelle 18** dargestellt:

	T1	T2	T3	T4
logMAR s.c.	0,9 ± 0,5	1,3 ± 0,5	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,6
	0,8	1,3	1,0	1,2
logMAR c.c.	0,5 ± 0,4	0,7 ± 0,5	0,7 ± 0,5	0,6 ± 0,5
	0,5	0,6	0,6	0,5
Tensio (in mmHg)	15,5 ± 5,5	17,7 ± 5,6	16,0 ± 6,1	16,1 ± 5,6
	15,0	16,0	15,0	15,0

Tabelle 18: Deskriptive Statistik Visus und Tensio über den Untersuchungszeitraum (erste Zeile Mittelwert ± Standardabweichung, zweite Zeile Median, T1=postoperativ reizfrei, T2=akute Abstoßungsreaktion, T3=6-Wochen-Kontrolle, T4=Langzeitkontrolle)

Die dargestellten Veränderungen wurden zusätzlich auf Signifikanz getestet. Dabei zeigte sich von T1 zu T2 ein signifikanter Unterschied in allen 3 Kategorien (p-Wert logMAR s.c.<0,001**, p-Wert logMAR c.c.=0,001**, p-Wert Tensio 0,002**) Ein Vergleich zwischen T2 und T3 lieferte statistische Unterschiede in den Kategorien logMAR s.c. (p=0,02*) und Tensio (p=0,005**), wohingegen die Veränderungen des c.c. Visus nicht statistisch signifikant waren (p=0,06). Der Vergleich zwischen T3 und T4 sowie zwischen T1 und T4 zur Analyse der Situation vor und nach einer IAR ergab keine signifikanten Unterschiede.

5.5.2. Entwicklung Pachymetrie über den Untersuchungszeitraum

Mittels Pentacam wurden auch die HH-Dicken im Bereich des Pupillenzentrums, des Apex und der dünnsten Stelle gemessen. Die Ergebnisse sind in folgender **Tabelle 19** dargestellt:

	T1	T2	T3	T4
Pupillenzentrum	555,6 ± 63,0	706,5 ± 141,9	661,3 ± 135,8	635,9 ± 141,6
	548,5	689,5	642,5	599,0
Apex	557,7 ± 63,3	712,5 ± 149,2	657,3 ± 138,2	638,5 ± 140,1
	548,0	703,0	640,0	601,0
Dünnste Stelle	535,4 ± 64,1	636,1 ± 102,1	607,3 ± 114,0	591,8 ± 116,8
	533,0	637,0	603,0	574,0
Volumen Kornea	66,1 ± 9,6	78,1 ± 12,9	74,5 ± 15,2	71,6 ± 15,8
	54,2	76,8	70,7	67,7

Table 19: Deskriptive Statistik Pachymetrie und Vorderkammer über den

Untersuchungszeitraum (erste Zeile Mittelwert ± Standardabweichung, zweite Zeile Median.,

T1=postoperativ reizfrei, T2=akute Abstoßungsreaktion, T3=6-Wochen-Kontrolle,

T4=Langzeitkontrolle)

Der Vergleich zwischen T1 und T2 lieferte statistisch signifikante Ergebnisse in allen pachymetrischen Messungen. Somit waren die betroffenen HH an allen Stellen mit einem Signifikanzwert von $p < 0,001^{**}$ zum Zeitpunkt T2 signifikant dicker (Apex, Pupillenzentrum und dünnste Stelle). Analog dazu war auch das Volumen der Kornea mit einem Signifikanzwert von $p < 0,001^{**}$ signifikant höher. Zwischen T2 und T3 konnten ebenfalls signifikante Unterschiede in den HH-Dicken gemessen werden. Hier waren die HH-Dicke über dem Apex (p-Wert 0,001**), dem Pupillenzentrum (p-Wert 0,003**) und der dünnsten Stelle (p-Wert 0,03*) signifikant geringer und das Volumen der Kornea signifikant kleiner ($p = 0,01^*$). Zwischen T3 und T4 konnten keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Parametern festgestellt werden. Ein Vergleich des reizfreien Zustandes T1 und der Langzeitkontrolle T4 lieferte mit einem Signifikanzwert $p < 0,001^{**}$ ebenfalls signifikante Unterschiede aller pachymetrischen Werte und des Volumens der Kornea. Somit waren die HH nach einer IAR signifikant dicker.

5.6. Vergleich der Hornhäute zum Zeitpunkt der akuten immunologischen Abstoßungsreaktion unterteilt nach erfolgter Therapie

Zur Untersuchung der Voraussetzungen des betroffenen Auges für eine Fortecortineingabe wurden zum Zeitpunkt T2, nach welchem entweder eine ausschließlich konservative oder zusätzlich invasive Therapie eingeleitet wurde, die Messungen in eine Fortecortin- und konservative Gruppe unterteilt und miteinander verglichen. Erhoben werden konnten 69

Messungen in der konservativen und 78 Messungen in der Fortecortingruppe.

5.6.1. Visus und Tensio

Die unterschiedlichen Werte für den Visus und Augeninnendruck zwischen den beiden Gruppen zum Zeitpunkt T2 wurden in folgender **Tabelle 20** zusammengefasst:

Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Visus und Augeninnendruckes als Voraussetzung für die Therapieentscheidung festgestellt werden.

	<i>Fortecortin</i>	<i>Konservativ</i>	<i>p-Wert</i>
<i>logMAR s.c.</i>	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,5	p=0,4
	1,3	1,3	
<i>logMAR c.c.</i>	0,8 ± 0,5	0,7 ± 0,5	p=0,07
	0,7	0,5	
<i>Tensio</i>	18,1 ± 6,0	17,1 ± 5,0	p=0,6
	16,0	16,0	

Tabelle 20: Vergleich deskriptive Statistik Visus und Tensio zwischen Fortecortin- und konservativer Gruppe (erste Zeile Mittelwert ± Standardabweichung, zweite Zeile Median) sowie Signifikanztestung ($p < 0,05 = *$; $p < 0,01 = **$)

5.6.2. Präsentation an der Spaltlampe

Die unterschiedliche Präsentation der IAR zum Zeitpunkt T2 innerhalb der beiden Gruppen wurde in folgender **Tabelle 21** zusammengefasst:

	<i>Fortecortin</i>	<i>Konservativ</i>	<i>Chi-Quadrat-Test</i>
<i>Tyndalleffekt</i>	48 (61,5%)	35 (50,7%)	1,74 (p=0,19)
<i>Zellen in Vorderkammer</i>	51 (65,4%)	35 (50,7%)	3,24 (p=0,07)
<i>Descemetfalten</i>	29 (37,2%)	34 (49,3%)	2,19 (p=0,14)
<i>Retrocorneale Beschläge</i>	62 (79,5%)	50 (72,5%)	0,99 (p=0,3)
<i>Khodadoust-Linie</i>	13 (16,7%)	6 (8,7%)	2,07 (p=0,15)

Tabelle 21: Unterschied absolute und relative Häufigkeiten Spaltlampecharakteristika zwischen Fortecortin- und konservativer Gruppe und Ergebnisse Chi-Quadrat-Test

Dabei konnten innerhalb der Fortecortingruppe initial prozentual häufiger typische Charakteristika einer IAR diagnostiziert werden. Lediglich Descemetfalten zeigten sich in der konservativen Gruppe häufiger. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren jedoch ohne statistische Signifikanz. Der Vergleich kommt dabei in **Abbildung 49** zum Ausdruck.

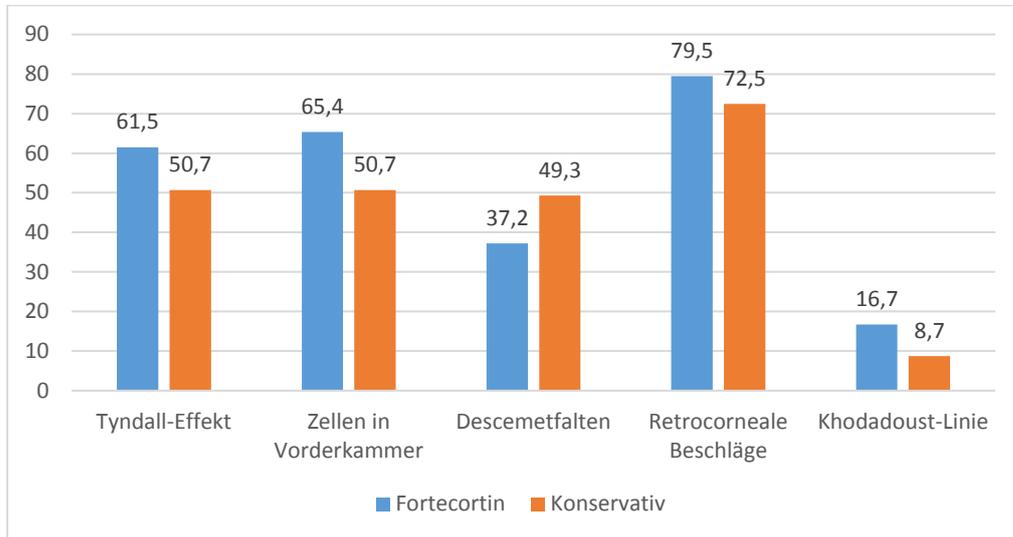


Abbildung 49: Vergleich relative Häufigkeiten Spaltlampencharakteristika zwischen Fortecortin- und konservativer Gruppe in der akuten Abstoßungsreaktion

5.6.3. Die Pachymetrie

Die statistische Auswertung der Daten bezüglich der Pachymetrie der betroffenen HH innerhalb der beiden Gruppen zum Zeitpunkt T2 sind in nachfolgender **Tabelle 22** beschrieben:

	<i>Fortecortin</i>	<i>Konservativ</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Pupillenzentrum</i>	729,8 ± 117,7	681,0 ± 161,5	p=0,01**
	726,0	663,5	
<i>Apex</i>	743,9 ± 141,1	678,6 ± 151,4	p=0,007**
	734,5	670,0	
<i>Dünnste Stelle</i>	657,3 ± 89,9	612,8 ± 110,0	p=0,006**
	652,0	613,5	
<i>Volumen</i>	81,1 ± 11,9	74,9 ± 13,3	p=0,003**
<i>Kornea</i>	79,9	72,0	

Tabelle 22: Unterschiede Pachymetrie und HH-Volumen zwischen Fortecortin- und konservativer Gruppe (erste Zeile Mittelwert ± Standardabweichung, zweite Zeile Median) sowie Signifikanztestung ($p < 0,05 = *$, $p < 0,01 = **$)

Dabei wird deutlich, dass HH, welche eine IFE innerhalb des stationären Aufenthaltes bekamen, initial an allen gemessenen Stellen der HH signifikant dicker waren (Pupillenzentrum $p=0,01^{**}$; Apex $p=0,007^{**}$; dünnste Stelle $p=0,006^{**}$), als anschließend konservativ behandelte. Folglich war auch das Volumen der Kornea in der Fortecoringruppe signifikant größer.

5.7. Entwicklung Messparameter über den Untersuchungszeitraum unterteilt nach Grunderkrankung

5.7.1. Keratokonus

In der Gruppe „KK“ wurden zum Zeitpunkt T1 37, zum Zeitpunkt T2 54, zum Zeitpunkt T3 37 und zum Zeitpunkt T4 44 Datensätze erhoben.

5.7.1.1. Entwicklung des Visus und Tensio über den Untersuchungszeitraum

Die Entwicklung des Visus und des Augeninnendruckes in der Gruppe „KK“ sind in folgender **Tabelle 23** zusammengefasst:

	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>
<i>logMAR s.c.</i>	$0,9 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,6$	$1,1 \pm 0,6$
	0,9	1,3	1,3	1,0
<i>logMAR c.c.</i>	$0,3 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,4$	$0,4 \pm 0,4$
	0,2	1,0	0,4	0,2
<i>Tensio</i>	$15,3 \pm 3,5$	$17,1 \pm 5,3$	$17,1 \pm 6,4$	$15,8 \pm 4,7$
	16,0	16,0	16,0	15,0

Tabelle 23: Visus und Tensio in der Gruppe Keratokonus über den Untersuchungszeitraum (erste Zeile Mittelwert \pm Standardabweichung, zweite Zeile Median., T1=postoperativ reizfrei, T2=akute Abstoßungsreaktion, T3=6-Wochen-Kontrolle, T4=Langzeitkontrolle)

Dabei konnte zum Zeitpunkt T2 ein statistisch signifikant schlechterer Visus ($\log\text{MAR s.c. } p=0,048$; $\log\text{MAR c.c. } p=0,001$) als zum Zeitpunkt T1 berechnet werden. Die Messungen des Augeninnendruckes waren zu dem Zeitpunkt ohne Signifikanz im Vergleich zum Vorbefund. Von T2 zu T3, T3 und T4 sowie T1 und T4 konnten keine signifikanten Unterschiede

festgestellt werden.

5.7.1.2. Entwicklung der Pachymetrie über den Untersuchungszeitraum

Die Entwicklung der pachymetrischen Werte der Keratokonuspatienten sind in nachfolgender **Tabelle 24** dargestellt:

	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>
<i>Pupillenzentrum</i>	552,7 ± 55,2	688,4 ± 157,1	611,6 ± 87,6	579,5 ± 64,7
	549,5	676,0	597,0	580,0
<i>Apex</i>	555,5 ± 58,6	697,6 ± 159,0	613,5 ± 99,4	585,6 ± 65,1
	547,0	673,0	599,0	582,0
<i>Dünnste Stelle</i>	529,2 ± 69,7	616,0 ± 95,2	570,5 ± 97,2	543,9 ± 73,5
	533,5	620,0	572,0	545,0
<i>Volumen Kornea</i>	63,1 ± 9,3	72,8 ± 11,1	66,7 ± 11,2	63,9 ± 11,6
	61,7	72,0	63,7	63,4

Tabelle 24: Pachymetrie innerhalb der Gruppe Keratokonus über den

Untersuchungszeitraum (erste Zeile Mittelwert ± Standardabweichung, zweite Zeile Median.,

T1=postoperativ reizfrei, *T2*=akute Abstoßungsreaktion, *T3*=6-Wochen-Kontrolle,

T4=Langzeitkontrolle)

Dabei kam es vom postoperativen Zustand bis zur IAR zu einer signifikanten Dickenzunahme aller pachymetrischen Werte (Pupillenzentrum $p < 0,001^{**}$; Apex $p < 0,001^{**}$; dünnste Stelle $p < 0,001^{**}$) und einer signifikanten Zunahme des kornealen Volumens ($p < 0,001^{**}$). Zwischen *T2* und *T3* kam es wieder zu einer signifikanten Abnahme aller gemessenen Dicken (Pupillenzentrum $p = 0,012^*$; Apex $p = 0,006^{**}$; dünnste Stelle $p = 0,023^*$) und des kornealen Volumens ($P = 0,005^{**}$). Zwischen *T3* und *T4* konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Pachymetrie festgestellt werden. Zum Zeitpunkt der Langzeitkontrolle (zwischen *T1* und *T4*) konnte im Vergleich zum postoperativen reizfreien Befund jedoch weiterhin eine signifikant dickere HH im Bereich des Pupillenzentrums ($p = 0,04^*$) und des Apex ($p = 0,02^*$) gemessen werden. Die restlichen Parameter blieben ohne Signifikanz.

5.7.2. Fuchs'sche Endotheldystrophie

Innerhalb der Gruppe „FED“ wurden 15 mal T1, 26 mal T2, 22 mal T3 und 15 mal T4 erhoben.

5.7.2.1. Entwicklung des Visus und Augeninnendruck über den Untersuchungszeitraum

Der innerhalb der Gruppe „FED“ über den Untersuchungszeitraum berechnete Verlauf des logarithmischen Visus und des Augeninnendruckes ist in folgender **Tabelle 25** dargestellt:

	T1	T2	T3	T4
<i>logMAR s.c.</i>	0,7 ± 0,6	1,4 ± 0,6	1,1 ± 0,6	1,2 ± 0,4
	0,5	1,3	1,2	1,3
<i>logMAR c.c.</i>	0,6 ± 0,4	0,9 ± 0,4	0,8 ± 0,4	0,6 ± 0,3
	0,6	0,8	0,7	0,7
<i>Tensio</i>	16,2 ± 10,9	18,2 ± 6,7	16,8 ± 7,6	18,2 ± 8,9
	14,0	16,0	16,0	16,0

Tabelle 25: *Visus und Tensio innerhalb der Gruppe Fuchs'sche Endotheldystrophie über den Untersuchungszeitraum (erste Zeile Mittelwert ± Standardabweichung, zweite Zeile Median., T1=postoperativ reizfrei, T2=akute Abstoßungsreaktion, T3=6-Wochen-Kontrolle, T4=Langzeitkontrolle)*

Dabei konnte zwischen T1 und T2 ein signifikant schlechterer logMAR s.c. ($p=0,008^{**}$) bestimmt werden, wohingegen der logMAR c.c. nicht signifikant unterschiedlich war. Auch der Augeninnendruck zeigte keine signifikanten Änderungen. Ein Vergleich der verbleibenden Zeitpunkte (T2 vs. T3; T3 vs. T4; T1 vs. T4) zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Visus und des Augeninnendruckes.

5.7.2.2. Entwicklung der Pachymetrie über den Untersuchungszeitraum

Die Messungen der Pachymetrie der betroffenen Hornhäute kommen in nachfolgender **Tabelle 26** zum Ausdruck:

	T1	T2	T3	T4
Pupillenzentrum	557,3 ± 53,0	734,2 ± 128,9	678,5 ± 181,0	650,8 ± 166,4
	546,0	744,0	622,0	606,0
Apex	559,5 ± 53,7	729,2 ± 133,2	672,1 ± 188,9	654,2 ± 169,8
	548,0	718,5	604,0	609,0
Dünnste Stelle	546,7 ± 52,0	657,9 ± 90,8	606,6 ± 165,7	606,9 ± 93,2
	533,0	651,5	595,0	598,0
Volumen Kornea	69,9 ± 8,0	83,7 ± 11,2	78,9 ± 16,8	76,4 ± 12,1
	69,0	85,7	75,9	75,4

Tabelle 26: Pachymetrie innerhalb der Gruppe Fuchs'sche Endotheldystrophie über den Untersuchungszeitraum (erste Zeile Mittelwert ± Standardabweichung, zweite Zeile Median., T1=postoperativ reizfrei, T2=akute Abstoßungsreaktion, T3=6-Wochen-Kontrolle, T4=Langzeitkontrolle)

Hierbei konnte in allen gemessenen Bereichen signifikant dickere HH zum Zeitpunkt T2 gemessen werden (Pupillenzentrum $p < 0,001^{**}$; Apex $p < 0,001^{**}$; dünnste Stelle $p < 0,001^{**}$). Auch das Volumen der Kornea war zum Zeitpunkt T2 signifikant größer, als zu T1 ($P < 0,001^{**}$). Zum Zeitpunkt T3 waren die HH lediglich am Apex wieder signifikant dünner, als zu T2 ($p = 0,04^*$), die anderen Parameter blieben ohne Signifikanz. Zwischen T3 und T4 konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Pachymetrie und Vorderkammer festgestellt werden. Der Unterschied der HH-Dicke vor und nach IAR (T1 vs. T4) waren ebenfalls in allen gemessenen Bereichen signifikant (Pupillenzentrum $p = 0,045^*$; Apex $p = 0,029^*$; dünnste Stelle $p = 0,045^*$).

5.7.3. Herpetische Hornhautnarben

Innerhalb der Gruppe „HHN“ konnten 11 mal T1, 15 mal T2, 15 mal T3 und 10 mal T4 erhoben werden.

5.7.3.1. Entwicklung des Visus und Augeninnendruck über den Untersuchungszeitraum

In nachfolgender **Tabelle 27** ist die Entwicklung des logarithmischen Visus und des Augeninnendruckes bei Patienten mit HHN als Grunderkrankung über den Untersuchungszeitraum zusammengefasst:

	T1	T2	T3	T4
<i>logMAR s.c.</i>	0,6 ± 0,6	1,1 ± 0,3	0,8 ± 0,4	0,7 ± 0,4
	0,5	1,1	0,7	0,7
<i>logMAR c.c.</i>	0,5 ± 0,5	1,0 ± 0,5	0,7 ± 0,4	0,6 ± 0,5
	0,3	0,7	0,6	0,5
<i>Tensio</i>	14,8 ± 4,5	18,0 ± 7,5	14,5 ± 5,0	15,4 ± 4,0
	14,0	16,0	13,0	15,0

Tabelle 27: *Visus und Tensio innerhalb der Gruppe Herpetische Hornhautnarben über den Untersuchungszeitraum (erste Zeile Mittelwert ± Standardabweichung, zweite Zeile Median., T1=postoperativ reizfrei, T2=akute Abstoßungsreaktion, T3=6-Wochen-Kontrolle, T4=Langzeitkontrolle)*

Dabei konnte zum Zeitpunkt T2 ein signifikant schlechterer logMAR c.c. ($p=0,03^*$), als zum Zeitpunkt T1 bestimmt werden. Der logMAR s.c. und der Augeninnendruck veränderten sich nicht signifikant. Zwischen T2 und T3, T3 und T4 sowie T1 und T4 konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Visus und Tensio mehr bestimmt werden.

5.7.3.2. Entwicklung der Pachymetrie über den Untersuchungszeitraum

Die Veränderungen der pachymetrischen Messungen kommen in nachfolgender **Tabelle 28** zum Ausdruck:

	T1	T2	T3	T4
<i>Pupillenzentrum</i>	529,6 ± 43,5	679,4 ± 98,9	638,1 ± 69,5	604,9 ± 91,2
	534,5	656,0	661,0	588,0
<i>Apex</i>	531,1 ± 40,4	686,3 ± 93,7	631,9 ± 71,1	600,4 ± 87,2
	537,0	668,0	655,0	590,5
<i>Dünnste Stelle</i>	519,5 ± 42,8	629,3 ± 87,5	610,9 ± 68,4	568,2 ± 52,0
	518,5	637,0	637,0	569,0
<i>Volumen Kornea</i>	60,6 ± 4,8	76,2 ± 6,9	72,5 ± 10,5	68,0 ± 11,1
	60,7	75,9	72,8	66,7

Tabelle 28: *Pachymetrie innerhalb der Gruppe Herpetische Hornhautnarben über den Untersuchungszeitraum (erste Zeile Mittelwert ± Standardabweichung, zweite Zeile Median., T1=postoperativ reizfrei, T2=akute Abstoßungsreaktion, T3=6-Wochen-Kontrolle, T4=Langzeitkontrolle)*

Hierbei waren analog zu den anderen Gruppen zum Zeitpunkt T2 die HH in allen gemessenen Bereichen dicker, als zum Zeitpunkt T1 (Pupillenzentrum $p < 0,001^{**}$; Apex $p < 0,001^{**}$; dünnste Stelle $p < 0,002^{**}$). Auch das Volumen der Kornea war signifikant größer ($p < 0,001^{**}$). Zum Zeitpunkt T3 im Vergleich zu T2 und T3 zu T4 waren keine signifikanten Unterschiede zu bestimmen. Die Veränderungen der HH-Dicke zwischen vor und nach durchlaufener IAR (T1 vs. T4) zeigte weiterhin signifikante Unterschiede im Pupillenzentrum ($p = 0,03^*$) und an der dünnsten Stelle ($p = 0,04^*$).

5.7.4. Perforierende Augenverletzungen

Innerhalb der Gruppe „Trauma“ konnten 11 mal T1, 15 mal T2, 14 mal T3 und 11 mal T4 erhoben werden.

5.7.4.1. Entwicklung Visus und Augeninnendruck über den Untersuchungszeitraum

Die Entwicklung des Visus und Augeninnendruckes der Augen im Zustand nach perforierender Hornhautverletzung sind in nachfolgender **Tabelle 29** über den Untersuchungszeitraum dargestellt:

	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>
<i>logMAR s.c.</i>	$0,9 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,8$
	1,0	1,3	1,1	1,2
<i>logMAR c.c.</i>	$0,5 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,6$	$0,8 \pm 0,4$	$0,7 \pm 0,7$
	0,5	0,8	0,9	0,6
<i>Tensio</i>	$17,7 \pm 4,9$	$18,1 \pm 4,1$	$14,2 \pm 5,0$	$14,4 \pm 4,9$
	17,0	16,0	13,5	13,0

Tabelle 29: *Visus und Tensio innerhalb der Gruppe Trauma über den Untersuchungszeitraum (erste Zeile Mittelwert \pm Standardabweichung, zweite Zeile Median., T1=postoperativ reizfrei, T2=akute Abstoßungsreaktion, T3=6-Wochen-Kontrolle, T4=Langzeitkontrolle)*

Dabei konnte zwischen T1 und T2 keine signifikanten Unterschiede bezüglich aller Parameter festgestellt werden. Zum Zeitpunkt T3 konnte ein signifikant niedrigerer Augeninnendruck, als zum Zeitpunkt T2 gemessen werden ($p = 0,02^*$). Veränderungen des Visus zeigten keine statistische Signifikanz. Sowohl zwischen T3 und T4, als auch T1 und T4 konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der betrachteten Parameter ermittelt werden

5.7.4.2. Entwicklung der Pachymetrie über den Untersuchungszeitraum

Die Entwicklung der Pachymetrie innerhalb der Gruppe „Trauma“ ist in nachfolgender **Tabelle 30** abgebildet:

	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>
<i>Pupillenzentrum</i>	572,9 ± 78,0	740,0 ± 163,4	679,6 ± 126,9	687,7 ± 167,0
	563,0	740,5	725,0	653,0
<i>Apex</i>	586,3 ± 91,4	744,6 ± 183,2	677,6 ± 112,8	687,3 ± 164,3
	591,0	752,0	699,0	660,0
<i>Dünnste Stelle</i>	571,6 ± 91,6	672,2 ± 107,6	649,3 ± 106,2	660,6 ± 142,2
	582,0	704,5	677,0	639,0
<i>Volumen</i>	68,7 ± 11,0	84,4 ± 13,4	79,8 ± 15,1	78,7 ± 18,8
<i>Kornea</i>	67,9	89,2	85,0	79,7

Tabelle 30: Pachymetrie innerhalb der Gruppe Trauma über den Untersuchungszeitraum (erste Zeile Mittelwert ± Standardabweichung, zweite Zeile Median., T1=postoperativ reizfrei, T2=akute Abstoßungsreaktion, T3=6-Wochen-Kontrolle, T4=Langzeitkontrolle)

Hier konnte zum Zeitpunkt T2 eine signifikant dickere HH gemessen werden (Pupillenzentrum $p=0,006^{**}$; Apex $p=0,013^*$; dünnste Stelle $p=0,029^*$). Auch das Volumen der Kornea war signifikant größer ($p=0,003^{**}$) zum Zeitpunkt T2. Der Vergleich von T2 und T3, T3 und T4 sowie T1 und T4 zeigte eine Erholung der HH-Dicke über den Untersuchungszeitraum. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede mehr festgestellt werden.

5.7.5. Sonstiges

Innerhalb der Gruppe „Sonstiges“ konnten 25 mal der Zeitpunkt T1, 33 mal T2, 29 mal T3 und 28 mal T4 erhoben werden.

5.7.5.1. Entwicklung des Visus und Augeninnendruck über den Untersuchungszeitraum

Die Entwicklung des Visus und Augeninnendruckes innerhalb der Gruppe „Sonstiges“ über den Untersuchungszeitraum ist in folgender **Tabelle 31** dargestellt:

	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>
<i>logMAR s.c.</i>	1,1 ± 0,5	1,4 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,7
	1,3	1,3	1,3	1,3
<i>logMAR c.c.</i>	0,9 ± 0,4	1,0 ± 0,6	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,7
	1,0	1,0	1,0	1,3
<i>Tensio</i>	15,2 ± 4,5	18,0 ± 4,9	15,7 ± 5,6	15,9 ± 4,9
	15,0	18,0	15,0	16,0

Tabelle 31: *Visus und Tensio innerhalb der Gruppe Sonstiges über den Untersuchungszeitraum (erste Zeile Mittelwert ± Standardabweichung, zweite Zeile Median., T1=postoperativ reizfrei, T2=akute Abstoßungsreaktion, T3=6-Wochen-Kontrolle, T4=Langzeitkontrolle)*

Dabei konnten bezüglich der betrachteten Parameter keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkte (T1 vs. T2, T2 vs. T3, T3 vs. T4, T1 vs. T4) festgestellt werden.

5.7.5.2. Entwicklung der Pachymetrie über den Untersuchungszeitraum

Die Ergebnisse der pachymetrischen Messungen der Gruppe „Sonstiges“ sind in folgender **Tabelle 32** abgebildet:

	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>
<i>Pupillenzentrum</i>	566,7 ± 78,1	729,6 ± 121,4	734,4 ± 150,5	724,5 ± 174,4
	558,0	759,0	703,0	701,0
<i>Apex</i>	562,1 ± 66,7	733,3 ± 123,6	727,1 ± 155,1	724,9 ± 171,1
	550,0	763,0	711,0	700,5
<i>Dünnste Stelle</i>	529,1 ± 52,9	651,4 ± 116,0	645,6 ± 99,2	652,0 ± 150,3
	531,0	645,0	646,0	614,0
<i>Volumen Kornea</i>	69,6 ± 10,0	83,3 ± 15,0	82,2 ± 15,4	82,0 ± 16,7
	66,6	86,1	82,3	82,9

Tabelle 32: *Pachymetrie innerhalb der Gruppe Sonstiges über den Untersuchungszeitraum (erste Zeile Mittelwert ± Standardabweichung, zweite Zeile Median., T1=postoperativ reizfrei, T2=akute Abstoßungsreaktion, T3=6-Wochen-Kontrolle, T4=Langzeitkontrolle)*

Dabei nahm die HH von T1 zu T2 in allen gemessenen Bereichen signifikant an Dicke zu (Pupillenzentrum $p < 0,001^{**}$; Apex $p < 0,001^{**}$; dünnste Stelle $p < 0,001^{**}$). Auch das korneale

Volumen nahm analog dazu signifikant zu ($p=0,002^{**}$). Die Änderungen von T2 zu T3 und T3 zu T4 blieben ohne signifikante Unterschiede. Zum Zeitpunkt T4 konnte weiterhin eine signifikant dickere HH wie vor der IAR (T1) gemessen werden (Pupillenzentrum $p<0,001$; Apex $p<0,001^{**}$; dünnste Stelle $p=0,001^{**}$). Das Volumen der Kornea war ebenfalls noch signifikant größer ($p=0,006^{**}$).

5.8. Vergleich der Grunderkrankungen miteinander

Wie in Kapitel 5.4.2. bereits analysiert gibt es innerhalb der einzelnen Grunderkrankungsgruppen Unterschiede bezüglich der Prognose einer IAR. In diesem Kapitel sollen nun die Messungen innerhalb der verschiedenen Gruppen (die dazugehörigen Werte sind im vorausgehenden Kapitel zu finden) über den Untersuchungszeitraum verglichen und auf Signifikanz untersucht werden.

5.8.1. Keratokonus versus Fuchs'sche Endotheldystrophie

Die Gruppen KK und FED zeigte hinsichtlich des Therapieerfolges signifikante Unterschiede ($p=0,01^*$), wobei es bei Augen mit FED öfters zu dauerhaften Eintrübungen oder Rezidiven kam. Dabei konnte bereits zu Beginn der Untersuchungen (postoperativ reizfrei = T1) ein signifikant schlechterer Ausgangsvisus (logMAR c.c.) in der Gruppe FED bestimmt werden ($p=0,001^{**}$). Auch das korneale Volumen war in der Gruppe FED signifikant größer ($p=0,004^{**}$). Zum Zeitpunkt von T2 war der logMAR c.c. in der Gruppe FED erneut signifikant schlechter ($p=0,008^{**}$), ebenso wie das korneale Volumen in der Gruppe FED signifikant größer ($p=0,001^{**}$) war. Zum Zeitpunkt T3 konnte analog zu T1 und T2 ein schlechterer logMAR c.c. in der Gruppe FED ($p=0,011^*$) gemessen werden. Erneut war das korneale Volumen in der Gruppe FED signifikant größer ($p=0,001^{**}$). Die Langzeitkontrolle T4 offenbarte nach wie vor einen schlechteren logMAR c.c. in der Gruppe FED ($p=0,006^{**}$). Die pachymetrischen Messungen zeigten eine dickere HH im Bereich der dünnsten Stelle in der Gruppe FED ($p=0,036^*$) ebenso wie ein größeres korneales Volumen ($p=0,001^{**}$).

5.8.2. Keratokonus versus Herpetische Hornhautnarben

Die Gruppen KK und HHN zeigten hinsichtlich des Therapieerfolges keine signifikanten

Unterschiede. Zum Zeitpunkt T1 zeigte sich in beiden Gruppen ähnliche Ausgangswerte (p jeweils $>0,05$). Während der akuten IAR konnte in der Gruppe HHN ein signifikant schlechterer logMAR c.c. ($p=0,006^{**}$) gemessen werden. Die pachymetrischen Werte waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Zum Zeitpunkt T3 konnten lediglich etwas voluminösere HH in der Gruppe HHN verzeichnet werden ($p=0,043^*$). Auch zum Zeitpunkt T4 waren alle verglichenen Werte wieder ohne signifikanten Unterschiede (p jeweils $>0,05$). Es zeigten sich ähnliche Langzeitergebnisse.

5.8.3. Keratokonus versus Trauma

Der Therapieerfolg zwischen diesen beiden Gruppen unterschied sich laut Kapitel 5.4.2. signifikant ($p=0,03^*$), wobei Augen mit KK die besseren Ergebnisse nach IAR erzielten. Dabei konnte bereits zum Zeitpunkt T1 ein signifikant besserer Visus (logMAR c.c $p=0,01^*$) innerhalb der Gruppe KK gemessen werden. Zum Zeitpunkt der IAR (T2) und der 6 Wochen Kontrolle (T3) waren Visus, Tensio und die Pachymetrie ohne signifikanten Unterschiede, allerdings waren die Volumina der HH in der Gruppe Trauma signifikant größer (T2 $p=0,002^{**}$; T3 $p=0,008^{**}$). Zur Langzeitkontrolle T4 war die HH innerhalb der Gruppe Trauma ebenfalls an fast allen gemessenen Stellen signifikant dicker, als in der Gruppe KK (Pupillenzentrum $p=0,03^*$; dünnste Stelle $p=0,009^{**}$) und das korneale Volumen größer ($p=0,011^*$).

5.8.4. Keratokonus versus Sonstiges

Im Vergleich zum KK schnitt die Gruppe Sonstiges bezüglich des Therapieerfolges nicht signifikant schlechter ab, allerdings profitierte diese Gruppe signifikant von einer intrakameralen Fortecortineingabe ($p=0,02^*$; siehe Kapitel 5.4.3.5.). Auch hier war der Ausgangsvisus (logMAR c.c.) in der Gruppe Sonstiges bereits signifikant schlechter, als in der Gruppe KK ($p<0,001^{**}$). Das Volumen der Kornea war in der Gruppe KK signifikant kleiner ($p=0,013^*$). Während der akuten IAR (T2) konnte ebenfalls ein statistisch signifikant schlechterer logMAR c.c. in der Gruppe Sonstiges bestimmt werden. Auch die Pachymetrie unterschied sich signifikant, wobei die HH der Gruppe Sonstiges dicker waren (Pupillenzentrum $p=0,028^*$; Apex= $0,036^*$) als in der Gruppe KK und das korneale Volumen größer ($p=0,003^{**}$). Zum Zeitpunkt T3 ließ sich der Trend des Visus weiterverfolgen. Dieser war erneut signifikant schlechter (logMAR c.c $p=0,001^{**}$) in der Gruppe Sonstiges. Zum Zeitpunkt T3 waren die HH der Gruppe Sonstiges in allen gemessenen Bereichen signifikant

dicker, als in der Gruppe KK (Pupillenzentrum $p=0,001^{**}$; Apex $p=0,003^{**}$; dünnste Stelle $p=0,007^{**}$) und auch das korneale Volumen ($p<0,001^{**}$) war größer. Zum Zeitpunkt T4 konnte bezüglich des Visus zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede mehr festgestellt werden. Die HH der Gruppe KK war jedoch signifikant dünner, als in der Gruppe Sonstiges (Pupillenzentrum $p=0,033^*$; dünnste Stelle $p=0,009^{**}$). Auch das korneale Volumen war in dieser Gruppe kleiner ($p=0,011^*$).

5.8.5. Fuchs'sche Endotheldystrophie versus Herpetische Hornhautnarben

Die Gruppen FED und HHN unterschieden sich nur unwesentlich ($p=0,3$) bezüglich des Therapieerfolges. Messbare Unterschiede ließen sich zum Zeitpunkt T1 und T2 bezüglich des Volumens der Kornea feststellen, welches in der Gruppe FED signifikant größer war ($p=0,019^*$). Zum Zeitpunkt T3 und T4 konnten keine signifikanten Unterschiede in allen betrachteten Parametern festgestellt werden.

5.8.6. Fuchs'sche Endotheldystrophie versus Trauma

Die Gruppen FED und Trauma waren beide im Falle einer IAR mit einer schlechteren Prognose (Erfolgsrate ca. 60%), als die anderen Gruppen verbunden. Bezüglich T1 unterschieden sie sich nur durch einen signifikant schlechterer Visus innerhalb der Gruppe Trauma ($p=0,043^*$). Zum Zeitpunkt der akuten IAR ließen sich jedoch keine Unterschiede detektieren. Zum Zeitpunkt T3 und T4 waren erneut keine signifikanten Unterschiede detektierbar.

5.8.7. Fuchs'sche Endotheldystrophie versus Sonstiges

Der Therapieerfolg zwischen den beiden Gruppen Sonstiges und FED unterschied sich nicht signifikant. Ein Vergleich beider Gruppen zum Zeitpunkt T1 lieferte einen statistisch signifikant schlechteren Ausgangsvisus in der Gruppe Sonstiges ($p=0,031^*$). Während der akuten IAR (T2) ließen sich jedoch keine Unterschiede der betrachteten Parameter feststellen. Zum Zeitpunkt T3 und T4 konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich der betrachteten Parameter zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

5.8.8. Herpetische Hornhautnarben versus Trauma

Der Vergleich der beiden Gruppen HHN und Trauma bezüglich des Therapieerfolges lieferte keine signifikanten Unterschiede, auch wenn die Erfolgsquote bei HHN bei 73,9 % und Trauma 58,8 % lag. Dabei konnten zu allen Zeitpunkten (T1 vs. T2, T2 vs. T3, T3 vs. T4, T1 vs. T4) keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen und bezüglich der betrachteten Parameter detektiert werden.

5.8.9. Herpetische Hornhautnarben versus Sonstiges

Der Vergleich der Gruppen HHN und Sonstiges lieferte bezüglich des Therapieerfolges keine signifikanten Unterschiede. Postoperativ war jedoch bereits ein signifikant schlechterer Ausgangsvisus in der Gruppe Sonstiges zu verzeichnen (logMAR c.c. $p=0,016^*$). Auch war hier bereits das Volumen der HH in der Gruppe Sonstiges größer ($p=0,02^*$). Zum Zeitpunkt der akuten IAR (T2) ließen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede mehr detektieren. Zum Zeitpunkt T3 wurde erneut ein signifikant schlechterer Visus ($p=0,045^*$) und dickere HH im Bereich des Apex ($p=0,044^*$) innerhalb der Gruppe Sonstiges bestimmt. Der Zeitpunkt T4 lieferte ein signifikant kleineres korneales Volumen innerhalb der Gruppe HHN ($p=0,028^*$). Weitere betrachtete Parameter lieferten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich.

5.8.10. Trauma versus Sonstiges

Vergleicht man die Gruppen Trauma und Sonstiges hinsichtlich ihrer Prognose, so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Die Messungen zum Zeitpunkt T1 ergaben einen schlechteren Ausgangsvisus ($p=0,018^*$) in der Gruppe Sonstiges. Alle weiteren Parameter lieferten keine Signifikanz im Vergleich.

6. Diskussion

6.1. Studienkollektiv und Studiendesign

Die in dieser Dissertation vorgestellte retrospektive Studie untersuchte im Zeitraum von 2006 bis 2015 ausschließlich die Patienten, welche sich in diesem Zeitraum aufgrund einer immunologischen Abstoßungsreaktion in der Augenklinik am UKS in Behandlung befanden. Das aus 120 Augen von 119 Patienten bestehende Kollektiv war bezüglich der Geschlechts- und Augenverteilung annähernd ausgeglichen, wobei allerdings etwas mehr Frauen (N= 51,3%) und linke Augen (N= 55,8%) in die Studie eingeschlossen wurden. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum lag bei $9,9 \pm 10,7$ Jahren mit dem Median bei 5,7 Jahren, wobei alle Patienten mindestens eine IAR im Zeitraum von 2006-2015 erlitten hatten. Die Verteilung der Grunderkrankungen im Kollektiv differierte etwas von der Indikationsstatistik der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes im Zeitraum von 2001-2010, in welcher der KK 25,5% der Indikationen zur KPL, FED 21,2%, bullöse Keratopathie 14,6%, korneale Narben 14,4% und andere Dystrophie 2,3% ausmachten [52]. Im Vergleich dazu lag in dieser Studie bei 34,7% der IAR ein KK, bei 16,8% eine FED, bei 25,8% eine bullöse Keratopathie, Keratitis, Verätzung oder HEED bei multiplen Voroperationen, bei 12,1% HHN, bei 8,9 % ein Trauma und bei 1,6 % eine NED vor. Dabei widerspricht hier der vergleichsweise höhere Anteil an Patienten mit KK den Erkenntnissen von Perera et al. und Niederkorn et al., in deren Studien dieser Patientengruppe ein gutes Therapieansprechen und niedrige Immunreaktionsraten zugeschrieben wurde [53, 54]. Der Grund dafür könnte dem retrospektiven Charakter der Studie geschuldet sein, zu deren Einschlusskriterien das Vorhandensein von Operationsdetails (Transplantatdurchmesser und Nahttechnik), Visus-, Augeninnendruck- und Spaltlampenuntersuchungen sowie Pentacammessungen zu den Zeitpunkten T1-T4 zählte. Folglich konnten schwere Verläufe, wie gehäuft bei anderen Grunderkrankungen, oft nicht eingeschlossen werden, da in diesen Gruppen Messungen an der Pentacam häufiger fehlerhaft oder in der akuten IAR nicht möglich waren. Die Folge war eine vermehrte Selektion solcher Fälle, in welcher die Diagnostik durchführbar war, wie in dieser Studie gehäuft bei KK-Patienten.

6.2. Operationstechniken

Laut Seitz et al. kann bereits die korrekte Auswahl und Durchführung der Operationstechnik das Auftreten postoperativer Komplikationen, wie einer IAR, deutlich reduzieren [29]. Besonders die Wahl der Nahttechnik scheint hierbei eine bedeutende Rolle zu spielen. Fadenlockerungen und Neovaskularisationen konnten Studien von Reinhard et al. und Cursiefen et al. zufolge als Risikofaktor für eine IAR identifiziert werden. Somit kann mittels korrekter Auswahl der Nahttechnik das Risiko immunologischer Komplikationen reduziert werden [55, 56]. Dabei wird vor allem der doppelt fortlaufenden Kreuzstichnaht nach Hoffmann positive Effekte zugeschrieben, denn in einer von Jonas et al. an Keratokonuspatienten durchgeführten randomisierten Studie konnten bei oben genannter Nahttechnik geringere Raten an Fadenlockerungen [57] und laut Seitz und Szentmary et al. bei stromal versenktem Knoten auch geringere Raten an Neovaskularisationen beobachtet werden [29]. In dieser Studie war die mit 87,8% am häufigsten angewandte Nahttechnik die doppelt fortlaufende Kreuzstichnaht nach Hoffmann. Der trotz dieser positiven Eigenschaften große Anteil dieser Nahttechnik an den KPL die zu einer IAR führten liegt womöglich an der konsequenten Verwendung in der hiesigen Klinik. Bezüglich der Transplantatgröße wurde bereits in mehreren Studien (Seitz et al, Pan et al., Feki et al.) ein größeres Transplantat (> 8 mm) mit höheren Raten an IAR assoziiert [29, 33, 58]. Die Erklärung dafür wurde bei Sangwan et al. in der näheren Lokalisation am vaskularisierten Limbus corneae mit potenzieller Invasion von APC gesehen [60]. In dieser Studie streute der Mittelwert der Transplantatgröße mit $7,8 \pm 0,4$ mm und dem Median bei 8,0 mm gerade um diesen kritischen Bereich. Dem größeren Transplantat wurden allerdings bessere optische Ergebnisse attestiert, wobei bei der Wahl der Größe laut Seitz et al. der Grundsatz „so groß wie möglich und so klein wie nötig“ gilt [29]. Auch die verschiedenen Grunderkrankungen profitierten in einer Studie von Seitz et al. unterschiedlich von der Transplantatgröße [35]. So konnte für die Gruppe „KK“ bessere optische Ergebnisse mit großen Transplantaten (8,0-8,1 mm) erzielt werden. Aufgrund des hohen Anteils an KK-Patienten in dieser Studie kann so ebenfalls die durchschnittliche Transplantatgröße erklärt werden

6.3. Verhältnis der immunologischen Abstoßungsreaktionen zu und zeitliches Auftreten nach Keratoplastik

Im untersuchten Studienkollektiv waren pro 120 Augen 190 IAR zu verzeichnen. Das bedeutet,

dass es neben den 120 erstmaligen IAR auch 70 Rezidiv-IAR gab (36,8%). Im Vergleich dazu konnte bei Nguyen et al in einer Erlanger Studie 29 primäre und nur 5 Re-IAR gezählt werden (14,7%) [59]. Bezüglich der Prognose konnte bei Sangwan et al. gezeigt werden, dass die Prognose einer IAR mit wachsender Anzahl immer schlechter wurde [60], was sich hier auch in den häufigen Rezidiven widerspiegelt und die hohe Rate an Re-KPL im Kollektiv bedingen könnte. Auf die 190 IAR wurden 205 KPL gezählt. Neben den 120 die ursprüngliche Grunderkrankung behandelnden KPL ließen sich hier auch 85 Re-KPL (41,5%) verzeichnen. Dabei konnten bezüglich höhergradiger (3., 4. und 5.) Re-KPL ähnliche Fallzahlen wie in einer saudi-arabischen Studie von Al-Mezaine et al. aus dem Jahre 2006 beobachtet werden, in welcher 246 Re-KPL von 210 Augen untersucht wurden [61]. Dabei konnten bei Al-Mezaine 210 erste Re-KPL beobachtet werden (85,4% der gesamten Re-KPL), wohingegen die Zahl in dieser Studie bei 57 (67,1% der Re-KPL) lag. Die absoluten Häufigkeiten der 3. [Al-Mezaine n=10 (4,1%), hier n=19 (22,3%)], 4. [Al-Mezaine n=7 (2,8%), hier n=7 (8,2%)] und 5. [Al-Mezaine n=1 (0,4%), hier n=2 (2,3%)] KPL waren in beiden Studien vergleichbar, wohingegen die relativen Häufigkeiten in dieser Studie größer waren. Diese Ergebnisse unterstreichen die Kennzeichnung der IAR als Risikofaktor (Al-Mezaine et al., Böhringer et al., Blug et al.) für ein Transplantatversagen mit der Notwendigkeit einer Folgeoperation [61, 62, 63], da trotz niedrigerer Grundgesamtheit der eingeschlossenen Augen (Hier 120, Al-Mezaine 210), die relativen Häufigkeiten höhergradiger Re-KPL in dieser Studie größer waren. Al-Mezaine beschreibt eine Re-KPL Rate von 4,2% an allen KPL insgesamt [61]. Da alle Patienten in dieser Studie eine IAR als Risikofaktor für ein Transplantatversagen in ihrer Historie aufweisen ist der Re-KPL Anteil mit 41,5% der gesamten betrachteten KPL folglich höher.

Bezüglich des zeitlichen Auftretens der 1. IAR nach KPL konnte ein medianes immunreaktionsfreies Intervall von 19,3 Monaten mit einem 95%KI von 14,7-26,6 Monaten ermittelt werden. Somit lag der kritische Bereich im 2. postoperativen Jahr. Dabei nahm die Transparenz von 70,3% im ersten Jahr auf 15% nach 5 Jahren ab. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien (Nguyen et al, Kühle et al, Sangwan et al.), wo ähnliche immunreaktionsfreie Intervalle mit 11-18 und 11-25 Monaten oder medianes Überleben mit 11,7 Monaten detektiert wurden [59, 60, 64]. Eine Aufteilung der Analyse nach KPL und Re-KPL lieferte ähnliche Ergebnisse wie die Gesamtbetrachtung. Dabei wurde nach der primären KPL ein immunreaktionsfreies Intervall von 18,6 Monaten (95%KI [13,8-23,4]) beobachtet. Das immunreaktionsfreie Intervall nach 1. Re-KPL verlängerte sich auf 26,9 Monate (95%KI [17,8-36,1]), also in das zweite bis dritte postoperative Jahr und wurde nach dritter KPL mit 19,3 Monaten (95% KI [4,2-34,4]) wieder kürzer. Für die 4. und 5. KPL

konnten diese Intervalle aufgrund niedriger Fallzahlen nicht bestimmt werden. Die Kaplan-Meier-Kurven unterschieden sich nicht signifikant ($P=0,9$), womit das primäre Auftreten der IAR und das Transplantatüberleben mit der Anzahl vorausgegangener KPL ähnlich blieb. Allerdings wurden die Konfidenzintervalle aufgrund niedrigerer Fallzahlen immer breiter und somit die Schätzung ungenauer.

Eine weitere deskriptive Untersuchung der Zeitabschnitte zwischen den Ereignissen „KPL“ und „IAR“ lieferte einen durchschnittlichen Zeitraum von $2,9 \pm 4,6$ Jahren mit Median bei 1,6 Jahren, in welchem die IAR nach vorausgegangener KPL aufgetreten ist. Hier ist der kritische Bereich zwischen dem zweiten und dritten postoperativen Jahr angesiedelt, wobei hier nicht nur die primären IAR nach KPL als Ausgangspunkt genommen werden, sondern auch Re-IAR und sich somit das Intervall etwas von dem Kaplan-Meier-Intervall unterscheidet. Der Abstand einer beliebigen IAR zur 1. KPL wurde sogar mit $7,7 \pm 10,0$ Jahren und dem Median bei 3,4 Jahren gekennzeichnet, was verdeutlicht, dass viele Patienten ihre IAR nicht unbedingt nach der primären KPL erlitten und Rezidive auch etwas später stattfinden können. Auch wird das Intervall durch Ausreißer verzerrt. Der Abstand der Rezidive zur 1. IAR wurde im Durchschnitt mit nur $1,4 \pm 2,2$ Jahre und dem Median bei 0,6 Jahren angegeben. Somit traten Rezidive hier im Zeitraum von 1-2 Jahren nach 1. IAR auf, was auch ähnlich mit 8-12 Monaten bereits in der Erlanger Studie von Nguyen et al. aus dem Jahre 2004 beobachtet wurde [59]. Zwischen den Rezidiven war der Abstand nur $0,9 \pm 1,4$ Jahre und der Median bei 0,5 Jahre, also lag hier der kritische Bereich im 1. bis 2. Jahr nach IAR. Somit wurden die Intervalle zwischen den IAR immer kürzer.

6.4. Prognose unterteilt nach Therapie

Die Betrachtung der Ansprechraten der Therapie zeigte, dass hier von den 190 IAR 139 erfolgreich therapiert werden konnten, was einer Erfolgsquote von 72,6 % entspricht. In 12 (6,3%) Fällen wurde unter Therapie innerhalb von 6 Wochen ein Rezidiv beobachtet. Durch die daraufhin erfolgte intensiviertere Therapie waren diese Fälle jedoch reversibel. In 40 (21,1%) Fällen blieb das Transplantat trotz intensiver Therapie dauerhaft eingetrübt. Eine Folge-KPL war von Nöten. In der Literatur findet sich eine große Spanne der Erfolgsraten von 57% in schweren Fällen [65] bis zu 86% nach Normalrisiko KPL [59]. Die Homburger Rate mit 72,6% liegt dabei im mittleren Bereich dieser Spanne. Hier wurde jedoch nicht nach dem Schweregrad der IAR unterschieden. Insgesamt ist die Erfolgsaussicht der Therapie als gut anzusehen.

Bezüglich der Messergebnisse konnte zum Zeitpunkt der IAR ein signifikant schlechterer Visus (sowohl s.c. als auch c.c. Visus) und höherer Augeninnendruck festgestellt werden. Der Augeninnendruck lag dennoch im normotonen Bereich, was sich mit den Ergebnissen der Erlanger Studie von Nguyen et al. aus dem Jahre 2001 deckt, wo 75% der Patienten zum Zeitpunkt der IAR normoton waren [66]. Bereits zum Zeitpunkt der 6-Wochen-Kontrolle waren der s.c.-Visus und der Augeninnendruck wieder signifikant gebessert und der Vergleich der Parameter vor und nach durchgemachter IAR (T1 vs T4) zeigte schließlich eine vollständige Erholung des Visus und Augeninnendruckes. Die komplette Visuserholung deckte sich dabei ebenfalls mit der Erlanger Studie von Nguyen et al. [66]. Bezüglich der Pachymetrie konnte bei McDonnell et al. ein zentraler Dickenzuwachs von mindestens 10% nach durchlaufener IAR beobachtet werden. Auch hier konnte eine signifikant dickere und großvolumigere Kornea gemessen werden. Dabei konnte im Durchschnitt ein Dickenzuwachs von 19,5% bis 28,3% (Dünnste Stelle bis Apex) vom postoperativen reizfreien zur akuten IAR beobachtet werden. McDonnell et al. kamen ebenfalls zu der Erkenntnis, dass mit der Dicke der Hornhaut das Risiko für ein Transplantatversagen ansteigt [67]. Auch wenn es bereits zum Zeitpunkt der 6 Wochen-Kontrolle wieder zu einer signifikanten Besserung der Hornhautdicke kam, blieb diese trotzdem im Durchschnitt 7,7 bis 9,7% (dünnste Stelle bis Pupillenzentrum, Vergleich T1 und T4) dicker, als vor der IAR. Somit liegt Homburg hier in einem ähnlichen Bereich wie die Studie von McDonnell et al [67]. Zusammenfassend kam es über den Untersuchungszeitraum früh zu einer Erholung des Visus und des Augeninnendruckes, wobei pachymetrische Veränderungen länger bis dauerhaft verblieben.

Zusätzlich zu der Gesamtbewertung erfolgte ein Vergleich des Therapieerfolges zwischen zwei unterschiedlichen Gruppen. Dabei wurden 104 (54,7%) Augen mit dem klassischen konservativen Therapieregime behandelt. Bei 86 (45,3%) Augen erfolgte zusätzlich eine intrakamerale Applikation von 0,4 mg Dexamethason (Fortecortin). Die Erfolgchancen beider Verfahren waren annähernd gleich bei 71,1% (konservativ) bis 74,4% (Fortecortin). Frühe Rezidive waren in beiden Gruppen mit jeweils 6 Fällen selten und dauerhafte Transplantateintrübungen kamen in der konservativen Gruppe mit 24 (23,1%) Fällen etwas häufiger vor, als in der Fortecortin-Gruppe (N=16; 18,6%).

Empfehlungen zur intrakameralen Applikation von Fortecortin wurden erstmals von Reinhard et al. in einer Pilotstudie aus dem Jahre 2002 gemacht [68]. Dieser verglich unterschiedlich schwere Ausprägungsformen der IAR (leicht, mittel, schwer) hinsichtlich ihrer Ansprechraten auf die IFE. Vergleichend zu anderen konservativen Studien kam er zu dem Schluss, dass vor allem bei schwerer IAR eine niedrigere Eintrübungsrate festgestellt werden konnte (Nur 20%

statt 40-50%). Mögliche Komplikationen wie die potenzielle Infektionsgefahr oder Linsenverletzungen konnten dabei nicht beobachtet werden [68]. Die Erfolgsraten in leichteren Fällen waren unabhängig von der Therapie gut. Vergleichend dazu lag die Versagerrate in der Fortecortingruppe in dieser Studie insgesamt bei 18,6%, was eine ähnliche Erfolgsquote wie bei Reinhard et al. darstellt. Auch hier waren der Patientenakte keine Komplikationen nach IFE zu entnehmen. Im Vergleich zur konservativen Gruppe war der Therapieerfolg jedoch nicht wesentlich besser. Betrachtet man dabei die Voraussetzungen für die Fortecortineingabe zum Zeitpunkt T2 so wird deutlich, dass die Hornhäute hier zum Zeitpunkt der Fortecortineingabe jedoch in allen gemessenen Bereichen signifikant dicker waren, als in der konservativen Gruppe, also die Wahl zu dieser Therapieform auf die schweren, hochakuten Fälle fiel. Da hier, anders als bei Reinhard et al., keine Unterteilung nach Schweregrad erfolgt ist, könnten die Unterschiede in der Ausgangssituation das Ergebnis speziell auch der Erfolgsquote, deutlich verzerren. Die Effekte einer IFE wurden von Fiorentzis et al. untersucht, welcher eine konservative und Fortecortingruppe hinsichtlich der Erholung des Visus, Endothelzellzahl und zentralen Hornhautdicke über 6 Wochen und 3 Monaten nach IAR untersuchte [69]. Dabei zeigten sich eine signifikante Besserung des Visus und der Pachymetrie über den Untersuchungszeitraum in der Fortecortingruppe. Die Endothelzelldicke nahm allerdings in beiden Gruppen um 17-19% nach IAR ab und die Hornhäute waren weiterhin abnormal dick. In unserer Studie erfolgte zwar kein Vergleich beider Gruppen hinsichtlich dieser Parameter, aber die Entwicklung des Gesamtkollektives über den Untersuchungszeitraum deckt sich mit den Ergebnissen von Fiorentzis et al [69].

6.5. Prognose unterteilt nach Grunderkrankung

Bereits in früheren Studien konnten bestimmte Grunderkrankungen als prognostischer Faktor für den Erfolg einer IAR gekennzeichnet werden. So konnte beispielsweise der KK in mehreren Studien mit einer günstigen Prognose assoziiert werden, wohingegen Erkrankungen wie FED oder bullöse Keratopathie mit hohen Versagerraten assoziiert wurde (Al-Mezaine et al., Perera et al.) [53, 61]. Gründe für die unterschiedlichen Erfolgsraten der Keratoplastik in den verschiedenen Grunderkrankungsgruppen wurden unter anderem in der Tendenz zur Ausbildung von Neovaskularisationen gesehen (Williams et al., Beebe et al., Voiculescu et al.) [70, 71, 72]. Dabei sind vor allem Erkrankungen mit entzündlichen Reaktionen (Keratitis, Verätzungen, Trauma) jene die im Risiko stehen (Yu et al., Chang et al.) [73, 74]. Diese Erkenntnisse spiegeln sich auch in der hiesigen Studie wider. So konnte die Gruppe KK mit

83,3% Erfolgchance hier die besten Ergebnisse erzielen und lagen über dem Gesamtdurchschnitt von 72,6%. Dabei zeigten sich sogar signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Erkrankungen FED und Trauma, welche mit 59,4% und 58,8% hier erheblich schlechter abschnitten.

Diese Differenzen zeigten sich auch über den Untersuchungszeitraum, wo in beiden Gruppen (FED und Trauma) ein schlechterer Visus und dickere Hornhaut im Vergleich zum KK verzeichnet werden konnte. Untereinander unterschieden sich beide lediglich in dem schlechteren Ausgangsvisus in der Gruppe Trauma. Die allgemeine Geltung der Gruppe „HHN“ als Risikogruppe konnte hier nicht widerspiegelt werden. Der Therapieerfolg lag mit 73,9% sogar knapp über dem Durchschnitt. Eher unterstreicht die hier beobachtete gute Erfolgsquote bei Augen mit herpetischen Hornhautnarben die von Birnbaum et al. beobachtete allgemeine Verbesserung der postoperativen Therapie bei HSV infizierten Augen, trotz höherer Risiken für Neovaskularisationen [75]. Der Grund könnte hier in dem von Seitz et al. empfohlenen konsequenten Einsatz von Aciclovir im Falle einer IAR liegen, um mögliche unerkannte Rezidive mit abzudecken [24]. Bezüglich der IFE war die einzige Gruppe mit dem statistisch signifikant besseren Ergebnis unter direkter Applikation die Gruppe „Sonstiges“ ($p=0,02$). Hier konnte eine hohe Rate an dauerhaften Eintrübungen unter konservativer Therapie ($N=11$; 45,8%) beobachtet werden, wohingegen 84% der Fortecortineingaben zum Erfolg führten. Alle anderen Gruppen profitierten nicht statistisch signifikant von der direkten Applikation von Fortecortin. Wie bereits im vorangegangenen Kapitel vorgestellt wurden die vielversprechendsten Ergebnisse in der Pilotstudie von Reinhard et al. in schweren Fällen der IAR verzeichnet [68]. Grunderkrankungen, welche für ihre Komplikationsrate nach KPL bekannt sind, sind laut Chang et al. und Al-Mezaine et al. Keratitiden, bullöse Keratopathien, Verätzungen und Traumen [61, 74]. Diese Erkrankungen wurden bis auf HHN und Trauma in der Gruppe Sonstiges zusammengefasst. Vergleicht man diese Gruppe hier mit den Anderen, so konnte über den Untersuchungszeitraum zu fast allen Zeiten signifikant schlechtere Werte in Visus und HH-Dicke verzeichnet werden. Auch zeigt die Signifikanz des Visus und der Pachymetrie im Vergleich zu den anderen Erkrankungen zum Zeitpunkt T3, dass eine IAR sich in dieser Gruppe langsamer regredient zeigte. Am offensichtlichsten waren diese Unterschiede im Vergleich mit der Gruppe KK. Die somit auch messbar schwierigere Ausgangslage könnte den Profit von einer direkten intrakameralen Fortecortineingabe, wie bereits bei Birnbaum et al. und Reinhard et al. [45, 68] in schweren IAR aufgezeigt, erklären.

Da es sich bei der Gruppe „Sonstiges“ um eine heterogene Gruppe aus HEED bei

Kerathopathia bullosa, HEED bei multilen Voroperationen, Verätzungspatienten und nicht herpetischen Keratitiden handelt, ist es schwierig Therapievorschläge bezuglich der Fortecortineingabe zu machen. Jedoch verdeutlicht die Erfolgsquote hier den Nutzen dieses Therapieregimes in komplizierten Fällen, da allen in dieser Gruppe zusammengefassten Erkrankungen in vorherigen Studien ein höheres Risiko für eine IAR und letztendlichem Transplantatversagen attestiert wurde [53, 54, 68]. Hier kann möglicherweise die Prognose durch eine intrakamerale Applikation von Kortikosteroiden, wie in dieser Studie gezeigt, verbessert werden.

6.6. Limitationen der vorgestellten Studie

Aufgrund des retrospektiven Charakters der vorgestellten Studie sind deren Ergebnisse mit einigen Einschränkungen zu sehen. Zunächst konnten nicht alle Patienten, welche sich im Zeitraum von 2006 bis 2015 in der Klinik für Augenheilkunde am UKS aufgrund ein IAR in Behandlung befanden in die Studie aufgenommen werden, da die Einschlusskriterien nicht zu jedem Zeitpunkt erfüllt waren. Daraus resultierende niedrige Fallzahlen in beispielsweise einigen Grunderkrankungsgruppen könnten eine Verzerrung der Ergebnisse in diesen bedingen. Zusätzlich dazu konnten einige fehlerhafte Messungen in der akuten IAR beobachtet werden. Auch werden die deskriptiv bestimmten Mittelwerte der zeitlichen Intervalle zwischen IAR und KPL durch einige Ausreißer verzerrt. Eine weitere Limitation ist die fehlende Randomisierung bezuglich der Therapieauswahl, wodurch die Erfolgsquoten der betrachteten Therapiegruppen nicht wirklich vergleichbar sind, da die Voraussetzungen zum jeweiligen Therapieregime, wie aufgezeigt, grundsätzlich verschieden waren. Somit lassen sich die Vorteile der Fortecortineingabe in dieser Studie nur anhand der besseren Ergebnisse in der Risikogruppe erahnen. Daran anknufend sollte eine weitere prospektive randomisierte Untersuchung klären, ob schwere endotheliale Immunreaktionen tatsächlich bewiesenermaßen von einer IFE profitieren.

6.7. Fazit

Immunologische Abstoßungsreaktionen nach Keratoplastik sind eine gefürchtete Komplikation, welche den Erhalt des Transplantates gefährden können. In dieser Studie wurde versucht, den Ablauf einer solchen immunologischen Abstoßungsreaktion und die Prognose für das Transplantat insgesamt, nach Therapie und je nach Grunderkrankung zu erfassen.

Dabei zeigt die große Anzahl an Re-IAR und Re-KPL die Komplexität und hohe Komplikationsrate dieser Patientenverläufe. Insgesamt konnte das zweite postoperative Jahr als kritisches Jahr für die erste IAR definiert werden, wobei auch seltener sehr späte sowie frühe IAR beobachtet wurden und eine Rezidiv-IAR meist in kürzeren Abschnitten nach primärer auftrat.

Insgesamt ist eine IAR unter optimaler Therapie in circa 75% der Fälle reversibel. Dies hängt allerdings auch von der zu Grunde liegenden Grunderkrankung ab und ist bei Krankheiten wie „Keratokonius“ mit über 80% sehr gut, bei Erkrankungen wie „Fuchs’scher Endotheldystrophie“ oder traumatischen Augenverletzungen mit knapp 60% weniger erfolgreich. Der signifikante Vorteil einer zusätzlichen direkten intrakameralen Fortecortineingabe gegenüber dem klassischen konservativen Regime aus systemischer und lokaler Steroidtherapie konnte in dieser Studie weder für das Gesamtkollektiv noch für einzelne Diagnosegruppen nachgewiesen werden. Allerdings waren die Hornhäute zum Zeitpunkt der Vorstellung in der akuten IAR signifikant dicker und somit die Voraussetzung für die Therapiewahl uneinheitlich. Zwar wurde in vorherigen Studien die Wahl zur intrakameralen Fortecortingabe, wie hier erfolgt, in schweren Fällen der IAR empfohlen, ob dies allerdings letztendlich einen belegbaren Vorteil gegenüber der konservativen Therapie hat, kann nur in verblindeten prospektiven Vergleichsstudien geklärt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Flockerzi E, Maier P, Böhringer D, Reinshagen H, Kruse F, Cursiefen C, Reinhard T, Geerling G, Torun N, Seitz B (2018) Trends in corneal transplantation from 2001 to 2016 in Germany: A report of the DOG-Section Cornea and its Keratoplasty Registry. *Am J Ophthalmol* 188:91-98
2. Qazi Y, Hamrah P (2013) Corneal allograft rejection: immunopathogenesis to therapeutics. *J Clin Cell Immunol* doi:10.4172/2155-9899.S9-006
3. Grehn F (2008) *Augenheilkunde*. 31. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S. 105-107
4. Sridhar MS (2018) Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol* 66(2):190-194
5. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J (2013) Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet layer (Dua's layer). *Ophthalmology* 120:1778-1785
6. Bertelmann E, Pleyer U, Rieck P (2006) Risk factors for endothelial loss post-keratoplasty. *Acta Ophthalmologica Scand* 84(6):766-770
7. Streilein JW, Yamada J, Dana MR, Ksander BR (1999) Anterior chamber-associated immune deviation, ocular immune privilege, and orthotopic corneal allografts. *Transplantation proceedings* 31(3):1472-1475
8. Pleyer U, Schlickeiser S (2009) The taming of the shrew? The immunology of corneal transplantation. *Acta Ophthalmol* 87(5):488-497
9. Cone RE, Chattopadhyay S, O'Rourke J (2008) Control of delayed-type hypersensitivity by ocular-induced CD8⁺ regulatory T cells. *Chem Immunol Allergy* 94:138-149
10. Hori J (2008) Mechanism of immune privilege in the anterior segment of the eye: what we learn from corneal transplantation. *J Ocul Biol Dis Infor* 1(2-4):94-100
11. Di Zazzo A, Kheirkhah A, Abud TB, Goyal S, Dana R (2017) Management of high-risk corneal transplantation. *Surv Ophthalmol* 62(6):816-827
12. Rohrbach JM, Tost F (2004) Die Geschichte der Keratoplastik. *Zeitschrift für praktische Augenheilkunde* 25:469-477
13. Armitage WJ, Tullo AB, Larkin DFP (2006) The first successful full-thickness corneal transplant: a commentary on Eduard Zirm's landmark paper of 1906. *Br J Ophthalmol* 90(10):1222-1223
14. Crawford AX, Patel DV, MacGhee CN (2013) A brief history of corneal transplantation:

- From ancient to modern. *Oman J Ophthalmol* 6(1):12-17
15. Güell JL, El Husseiny MA, Manero F, Gris O, Elies D (2014) Historical review and update of surgical treatment for corneal endothelial diseases. *Ophthalmol Ther* 3(1-2):1-15
 16. Bühren J, Bischoff G, Kohlen T (2011) Keratokonus: Klinik, Diagnostik, Therapiemöglichkeiten. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 228:923–940
 17. Bukhovskaja Y, Margines B, Rabinowitz Y (2016) Genetics in keratoconus: where are we? *Eye and Vision* 3:16-47
 18. Raiskup F, Lenk J, Herber R, Gatzoufas Z, Spörl E (2017) Keratokonus: Heutige Therapieoptionen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* doi:10.1055/s-0043-111797
 19. Goebels S, Eppig T, Seitz B, Langenbacher A (2013) Früherkennung des Keratokonus - systemassistierte Screeningverfahren heute. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 230(10): 998-1000
 20. Goebels S, Seitz B, Langenbacher A (2013) Diagnostik und stadiengerechte Therapie des Keratokonus. *Ophthalmologie* 110(9):808-809
 21. Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, Seitz B, Bredrup C, Kivelä T, Munier FL, Rapuano CJ, Nischal KK, Kim EK, Sutphin J, Busin M, Labbé A, Kenyon KR, Kinoshita S, Lisch W (2015) IC3D classification of corneal dystrophies - edition 2. *Cornea* 34(2):117-59
 22. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD (2015) Fuchs corneal dystrophy. *Prog Mol Biol Transl Sci* 134:79-97
 23. Cursiefen C, Jun AS (2017) Current treatment options for Fuch's endothelial dystrophy. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S. 25-35
 24. Seitz B, Heiligenhaus A (2011) Herpeskeratitis-Unterschiedliche Ausprägungsformen erfordern unterschiedliche Therapieansätze. *Ophthalmologie* 108:385-398
 25. Severin M (1994) Perforierende Keratoplastik: Differentialdiagnose und Therapie postoperativer Komplikationen - ein Atlas. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York
 26. Gelston CD (2013) Common eye emergencies. *Am Fam Physician* 88(8):515-519
 27. Kenyon KR, Kenyon BM, Starck T, Hersh PS (1994) Penetrating keratoplasty and anterior segment reconstruction for severe ocular trauma. *Ger J Ophthalmol* 3(2):90-99
 28. Roters S, Szurman P, Hermes S, Thumann G, Bartz-Schmidt KU, Kirchhhof B (2003) Outcome of combined penetrating keratoplasty with vitreoretinal surgery for

- management of severe ocular injuries. *Retina* 23(1):48-56
29. Seitz B, El-Husseiny M, Langenbacher A, Szentmary N (2013) Prophylaxe und Management von Komplikationen bei perforierender Keratoplastik. *Ophthalmologe* 110:605-613.
 30. Van Essen TH, Roelen DL, Williams KA, Jager MJ (2015) Matching for human leucocyte antigens (HLA) in corneal transplantation – to do or not to do. *Prog Retin Eye Res* 46:84-110
 31. Vassileva PI, Hergeldzhieva TG (2009) Avastin use in high risk corneal transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247(12):1701-1706
 32. Krause M, Hille K, Weindler J, Ruprecht KW (1997) Keratoplastik - eine aktuelle Standortbestimmung. *Magazin Forschung Uni Saarland* 1:97-103
 33. Maimaitiming R, Yang X, Wupuer K, Ye N, Kong N, Gu B, Fan Y, Shao L, Pan Z (2015) A retrospective clinical study of Xinjiang Uygur patients with corneal allograft rejection. *Int J Clin Exp Med* 8(3):4356-4362
 34. Seitz B, Langenbacher A, Kuchle M, Naumann GO (2003) Impact of graft diameter on corneal power and the regularity of postkeratoplasty astigmatism before and after suture removal. *Ophthalmology* 110(11):2162-2167
 35. Seitz B, Langenbacher A, Zagrada D, Budde W, Kus MM, (2000): Hornhautdimensionen bei verschiedenen Hornhautdystrophien und ihre Bedeutung für die perforierende Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 217(3):152-158
 36. Seitz B, Langenbacher A, Naumann GO (2005) Die perforierende Keratoplastik: Eine 100 – jährige Erfolgsgeschichte. *Ophthalmologe* 102(12):1128-1136
 37. Behrens A, Seitz B, Kuchle M, Langenbacher A, Kus MM, Rummelt C, Naumann GO (1999) "Orientation teeth" in non-mechanical laser corneal trephination for penetrating keratoplasty: 2.94 microm Er: YAG v 193 nm ArF excimer laser. *Br J Ophthalmol* 83(9):1008-1012
 38. Philipp W, Speicher L (2006) Langzeitergebnisse nach Keratoplastik à chaud. *Spektrum Augenheilkd* 20(1):2-5
 39. Seitz B, Langenbacher A, Viestenz A, Dietrich T, Kuchle M, Naumann GO (2003) Katarakt und Keratoplastik - simultane oder sequenzielle Operation? *Klin Monatsbl Augenheilkd* 220(5):326-329
 40. Talajic JC, Straiko MD, Terry MA (2013) Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty: then and now. *Int Ophthalmol Clin* 53(2):1-20
 41. Patel S (2014) Graft survival and endothelial outcomes in the new era of endothelial

- keratoplasty. *Exp Eye Res* 95(1):40-47
42. Marino J, Paster J, Benichou G (2016) Allorecognition by T-lymphocytes and allograft rejection. *Front Immunol* 7:582-594
 43. Foulks GN, Sanfilippo F (1982) Beneficial effects of histocompatibility in high-risk corneal transplantation. *Am J Ophthalmol* 94:622-629
 44. Khodadoust AA, Silverstein AM (1969) Transplantation and rejection of individual cell layers of the cornea. *Invest Ophthalmol* 8:180-195
 45. Birnbaum F, Maier P, Reinhard T (2007) Intrakamerale Applikation von Kortikosteroiden zur Therapie der schweren endothelialen Abstoßung nach perforierender Keratoplastik. *Ophthalmologie* 104(9):813-816
 46. Bach M, Kommerell G (1998) Sehschärfestimmung nach europäischer Norm: Wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 212(4):190-195
 47. Auffarth G, Borkensein A, Ehmer A (2008) Scheimpflug- und Topographiesysteme in der ophthalmologischen Diagnostik. *Ophthalmologie* 105: 810
 48. Módis LJ, Langenbucher A, Seitz B (2002) Corneal endothelial cell density and pachymetry measured by contact and noncontact specular microscopy. *J Cataract Refract Surg* 28(10):1763-1769
 49. Al-Ageel S, Al-Muammar AM (2009) Comparison of central corneal thickness measurements by Pentacam, noncontact specular microscope, and ultrasound pachymetry in normal and post-LASIK eyes. *Saudi J Ophthalmol* 23(3-4):181-187
 50. Al-Mezaine HS, Al-Amro SA, Kangave D, Sadaawy A, Wehaib TA, Al-Obeidan S (2008) Comparison between corneal thickness measurements by Oculus pentacam and ultrasonic pachymetry. *Int Ophthalmol* 28(5):333-338
 51. Sinjab M (2012): Corneal topography in clinical practice (Pentacam system), basics & clinical interpretation. Jaypee brothers medical publishers, New Delhi
 52. Wang J, Hasenfuß A, Schirra F, Bohle RM, Seitz B, Szentmary N (2013) Changing indications for penetrating keratoplasty in Homburg/Saar from 2001 to 2010-histopathology of 1,200 corneal buttons. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251(3):797-802
 53. Perera C, Jhanji V, Vaipayee RB (2011) Factors influencing outcomes of the treatment of allograft corneal rejection. *Am J Ophthalmol* 152(3):358-363
 54. Hargrave S, Chu Y, Mendelblatt D, Mayhew E, Niederkorn J (2003) Preliminary findings in corneal allograft rejection in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol*

135(4):452-460

55. Bachmann B, Taylor RS, Cursiefen C (2010) Corneal neovascularization as a risk factor for graft failure and rejection after keratoplasty: an evidence-based meta-analysis. *Ophthalmology* 117(7):1300-1305
56. Böhringer D, Sundmacher R, Reinhard T (2010) Fadenkomplikationen nach perforierender Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 227(9):735-738
57. Jonas JB, Budde WM (1999) Loosening of single versus double running sutures in penetrating keratoplasty for keratoconus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237(6):522-523
58. Triqui A, Smaoui M, Masmoudi J, Mhiri W, Maatouq S, Feki J (2005) Corneal graft rejection: donor and receiver implication. *J Fr Ophthalmol* 28(6):631-634
59. Nguyen NX, Seitz B, Langenbacher A, Wenkel H, Cursiefen C (2004) Klinik und Therapie der Immunreaktionen nach Normalrisiko-Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 221(6):467-472
60. Sangwan VS, Ramamurthy B, Shah U, Garg P, Sridhar MS, Rao GN (2005) Outcome of corneal transplant rejection: a 10-year study. *Clin Exp Ophthalmol* 33(6):623-627
61. Al-Mezaine H, Wagoner MD (2006) Repeat penetrating keratoplasty: indications, graft survival, and visual outcome. *Br J Ophthalmol* 90(3):324-327
62. Böhringer D, Reinhard T (2008) Die Prognose der Rekeratoplastik: Indikationsbezogene Analysen in einer großen monozentrischen Kohorte. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 225(1):50-56
63. Blug S, Seitz B, Langenbacher A, Szentmáry N (2017) Funktionelle Ergebnisse und Transplantatversagen nach Re-Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 234(7):911-917
64. Kühle M, Cursiefen C, Nguyen NX, Langenbacher A, Seitz B, Wenkel H, Martus P, Naumann GO (2002) Risk factors for corneal allograft rejection: intermediate results of a prospective normal-risk keratoplasty study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240(7):580-584
65. Wagoner MD, Ba-Abbad R, Sutphin JE, Zimmermann MB (2007) Corneal graft survival after onset of severe endothelial rejection. *Ophthalmology* 114(9):1630-1636
66. Nguyen NX, Langenbacher A, Cursiefen C, Seitz B, Wenkel H, Kühle M (2001) Entwicklung von Visus und intraokularem Druck bei endothelialer Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 218(7):492-497
67. McDonnell PJ, Enger C, Stark WJ, Stulting RD (1993) Corneal thickness changes after

- high-risk penetrating keratoplasty. Collaborative corneal transplantation study group. Arch Ophthalmol 111(10):1374-1381
68. Reinhard T, Sundmacher R (2002) Adjunctive intracameral application of corticosteroids in patients with endothelial immune reactions after penetrating keratoplasty: a pilot study. Transplant international 15(2-3):81-88
 69. Fiorentzis M, Viestenz A, Viestenz A, Seitz B (2017) Intracameral dexamethasone injection as adjuvant therapy in endothelial immune reaction after penetrating and posterior lamellar keratoplasty: A retrospective clinical observation. Adv Ther 34(8):1928-1935
 70. Williams KA, Lowe M, Bartlett C, Kelly TL, Coster DJ (2008) Risk factors for human corneal graft failure within the Australian corneal graft registry. Transplantation 86(12):1720-1724
 71. Voiculescu OB, Voinea LM, Alexandrescu C (2015) Corneal neovascularization and biological therapy. J Med Life 8(4):444-448
 72. Beebe DC (2008) Maintaining transparency: a review of the developmental physiology and pathophysiology of two avascular tissues. Semin Cell Dev Biol 19(2):125-133
 73. Yu T, Rajendran V, Griffith M, Forrester J, Kuffová L (2016) High-risk corneal allografts: A therapeutic challenge. World J Transplant 6(1):10-27
 74. Chang J, Garg N, Lunde E, Han K, Jain S, Azar DT (2013) Corneal neovascularization: An Anti-VEGF therapy review. Surv Ophthalmol 57(5):415-429
 75. Birnbaum F, Reinhard T (2010) Perforierende Keratoplastik bei Hornhautinfektionen durch Herpes-simplex-Virus und Varizella-zoster-Virus. Klin Monatsbl Augenheilkd 227(5):400-406

8. Publikationsverzeichnis

1. Molter Y, Milioti G, Langenbacher A, Seitz B (2017) Immunologische Abstoßungsreaktion nach Keratoplastik: Zeitlicher Ablauf und Prognose. Posterbeitrag, 115. DOG-Kongress, Berlin, 28.09.-01.10.2017

9. Danksagung

Zum Abschluss dieser Dissertationsschrift möchte ich meinen Dank jenen Menschen aussprechen, welche mich auf dem Weg begleitet haben. Besonderer Dank gilt dabei meinem Doktorvater Prof. Dr. B. Seitz, Direktor der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes, welcher mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Studie unter seiner Leitung durchzuführen.

Ebenfalls bedanke ich mich herzlich bei Dr. G. Milioti für die Kontaktaufnahme, Themastellung und gute Betreuung sowie ständige Bereitschaft zu Diskussionen und Hilfestellungen trotz hohem Arbeitspensum.

Ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. A. Langenbacher, ohne welchen ich diese Dissertation sicherlich nicht in dieser Form fertiggestellt hätte. Etliche Stunden in der experimentellen Ophthalmologie zur Datenauswertung, geduldiges Korrekturlesen, wertvolle Verbesserungsvorschläge sowie stetige fachliche Unterstützung führten letztendlich zum Abschluss dieser Arbeit. Herzlichsten Dank dafür.

Ein weiterer Dank gebührt Herrn T. Tsintarakis, welcher zu Beginn der Studie viel Zeit damit verbrachte mir die Datenbank und Untersuchungsmethoden zu demonstrieren sowie Herrn M. Müller, welcher geduldig die in dieser Dissertation verwendeten Bilder mit mir aussuchte.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei meinen Eltern, meinen Schwestern und meinem Freund bedanken, welche mich tatkräftig unterstützten und in allen Höhen und Tiefen stets an meiner Seite waren. Vielen Dank.