

Ophthalmologie
<https://doi.org/10.1007/s00347-022-01672-w>
Eingegangen: 11. März 2022
Überarbeitet: 20. Mai 2022
Angenommen: 24. Mai 2022

© Der/die Autor(en) 2022



Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik in Abhängigkeit von der Transplantatgröße und -zentrierung

N. Tischer · E. Zemova · A. Maamri · M. Pfeiffer · U. Reinert · H. Sideroudi · B. Seitz
Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS), Homburg/Saar, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Immunreaktion (IR) nach perforierender Keratoplastik (PKP) stellt eine schwerwiegende Komplikation mit hohem Risiko des Transplantat(TPL)-Verlustes dar. Ziel dieser Studie ist es, insbesondere den Einfluss der TPL-Größe und -Zentrierung auf das Auftreten einer IR mithilfe präziser Messmethoden zu analysieren und zu bewerten.

Patienten und Methoden: In diese retrospektive Studie wurden insgesamt 2133 Patienten eingeschlossen, welche im Zeitraum von Januar 2009 bis Juli 2019 eine PKP erhalten haben. Es wurden folgende Zielgrößen analysiert: Häufigkeit einer IR, TPL-Herkunft, Spender- und Patientenalter, Diagnose, Hornhaut(HH)-Durchmesser, Flächenverhältnisse von TPL zu Empfänger-HH und die Rolle der TPL-Zentrierung mithilfe von Abstandsmessungen zum vaskularisierten Limbusrand an 4 verschiedenen Stellen.

Ergebnisse: Insgesamt erlitten 8,25 % der Patienten eine IR im Beobachtungszeitraum. Die Häufigkeit einer IR korrelierte signifikant ($p < 0,001$) positiv mit dem Verhältnis von TPL-Größe und Empfänger-HH-Größe. Außerdem konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer IR und einem geringen Abstand des TPL-Randes zum Limbus in der y-Achse (oben und unten) festgestellt werden. Insbesondere zeigte sich anhand des Korrelationskoeffizienten ein stärkerer Zusammenhang für den unteren Limbusrand ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Eine IR nach PKP ist eine nicht seltene Komplikation, die signifikant mit der TPL-Größe und -Zentrierung zusammenhängt. Ein im Verhältnis zur Empfänger-HH groß gewähltes TPL sowie die Nähe des TPL-Randes zum vaskularisierten Limbus oben und unten korrelieren signifikant mit dem Auftreten einer IR. Es handelt sich dabei um bedeutende Risikofaktoren für das TPL-Überleben, welche von mikrochirurgischer Seite aus beeinflussbar sind und sich zukünftig möglicherweise weiter optimieren lassen.

Schlüsselwörter

Transplantatabstoßung · Hornhauttransplantation · Limbusgefäße · Transplantatfläche · Dezentrierung



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Allein an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar wurden im Jahr 2021 insgesamt 676 Hornhauttransplantationen durchgeführt, in ganz Deutschland werden jährlich um die 9000 Hornhäute transplantiert [18]. Die Nachfrage steigt dabei stetig. Patienten, welche

aufgrund einer Vielzahl an verschiedenen Grunderkrankungen teilweise oder sogar komplett erblinden, haben durch die Operation die Möglichkeit, ihre Sehkraft wiederzuerlangen [21].

Mit über 90%iger Erfolgsrate ist die perforierende Keratoplastik (PKP) erfolgreicher

als jede andere Transplantation. Das hat zum einen mit den sich seit vielen Jahren stetig weiterentwickelnden mikrochirurgischen Techniken zu tun, zum anderen spielt die besondere immunologische Stellung der Hornhaut (HH) eine entscheidende Rolle [5]. Ein Hauptmerkmal der HH ist ihre Avaskularität. Die Abwesenheit von Blut- und Lymphgefäßen im HH-Zentrum trägt entscheidend zu ihrem Immunprivileg bei [6]. Trotzdem kommt es bei einer geringen Patientenanzahl postoperativ zu Komplikationen bis hin zu einer schwerwiegenden Immunreaktion (IR) mit Folge des Transplantat(TPL)-Versagens. Eine IR kann grundsätzlich jede HH-Schicht betreffen, mit Abstand am häufigsten kommt es aber zu einer endothelialen Abstoßung [11]. Hierbei wird klinisch die akut diffuse Form von der seltener vorkommenden chronisch fokalen Form unterschieden [20]. Es gibt viele bekannte Risikofaktoren, die mit dem Auftreten einer solchen IR assoziiert sind. Manche der Faktoren sind von ärztlicher Seite aus nicht beeinflussbar, z. B. die Grunderkrankung und der Immunstatus des Patienten [7, 10]. Andere Faktoren lassen sich wiederum von mikrochirurgischer Seite beeinflussen, was einen sehr wichtigen Angriffspunkt in der Prävention von IR darstellt. Zu diesen beeinflussbaren Faktoren zählt u. a. die sorgfältige und individuelle Auswahl des passenden TPL [13]. Dabei ist v. a. die TPL-Größe ein wichtiger Einflussfaktor [3, 19]. Des Weiteren haben intraoperative Faktoren einen entscheidenden Einfluss. An der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar wird seit 2006 der Großteil der PKP mit dem Excimerlaser durchgeführt. Diese hochpräzise Methode ermöglicht das passgenaue Ausschneiden der Spender-HH, genau adaptiert an die HH des Empfängers. Hier besteht die intraoperative Herausforderung der genauen TPL-Zentrierung. Die Anwendung der nichtmechanischen Excimerlasertrepanation ermöglicht es, eine signifikant geringere TPL-Dezentrierung zu erreichen als bei der konventionellen mechanischen Trepanation [9, 14]. Die Zentrierung des Schnittes erfolgt mithilfe von Orientierungszähnen am TPL-Rand, die mit limbuszentrierten radialen Keratomie-markierungen assoziiert werden [17, 20]. Darüber hinaus gilt die TPL-Dezentrierung

u. a. als ein Hauptrisikofaktor für das Auftreten von postoperativem Astigmatismus [9].

Ziel der vorgestellten Studie ist es, insbesondere die beeinflussbaren Risikofaktoren für eine IR zu analysieren. Vor allem die Faktoren der TPL-Größe und Zentrierung sollen mithilfe präziser Messmethoden analysiert werden.

Patienten und Methoden

Studienaufbau

In die retrospektive Studie wurden 2133 Patienten eingeschlossen, welche im Zeitraum von Januar 2009 bis Juli 2019 eine PKP an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar erhalten haben, davon 1896 (87,6 %) mittels Excimerlaser und 244 (11,3 %) mittels mechanischer Trepanation. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug $27,7 \pm 21,7$ Monate. Die verwendeten TPL wurden hierfür entweder von der klinikinternen Hornhautbank, dem Klaus Faber Zentrum für Hornhauterkrankungen, inkl. LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz oder von verschiedenen externen Hornhautbanken zur Verfügung gestellt [23]. Die Studie wurde gemäß den Grundsätzen der 1964 formulierten Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt (Kennnummer Bu13/21).

Das Patientenkollektiv wurde im Rahmen der statistischen Auswertung in 2 Gruppen unterteilt: Gruppe 1 mit Patienten, welche keine IR im Beobachtungszeitraum erlitten sowie Gruppe 2 mit Patienten, bei denen mindestens eine IR stattfand. Einzige Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war eine stattgehabte PKP im Beobachtungszeitraum. Für die Datensammlung wurden patientenbezogene Daten (Alter, Geschlecht, Diagnose) sowie Daten bezüglich Operation (Datum, Art der Trepanation, Nahttechnik) und Transplantat (Herkunft, Spenderalter, Endothelzelldichte) aus den Patientenakten, den Operationsberichten sowie den Hornhautbankprotokollen erhoben und in eine Access-Datenbank (Microsoft Corp, Redmond, WA, USA) eingepflegt. Die genaue Ausmessung verschiedener

Empfänger-HH- und TPL-Größen an postoperativen Fotografien des Auges (jpeg-Bilder) erfolgte mithilfe des Bildverarbeitungsprogrammes ImageJ für Windows, Version 1.51 (NIH, Bethesda, MD, USA).

Hornhautmessungen

An postoperativen Fotografien des Auges wurden zur Vermessung mit ImageJ sog. Region of Interest(ROI)-Strukturen bestimmt. In unserer Studie beinhalteten diese die folgenden Zielgrößen: Fläche der Empfänger-HH, Fläche des TPL, TPL-Durchmesser, Länge der Empfänger-HH in horizontaler und vertikaler Achse, Abstand des TPL-Randes zum Empfänger-HH-Limbus an den Stellen oben (12 Uhr), unten (6 Uhr), nasal und temporal. Die Abstände in der x-Achse wurden jeweils separat für das rechte und linke Auge bestimmt (Abb. 1). Die ROI-Strukturen wurden mithilfe von vorgegebenen Geometrieelementen (z. B. Kreisen oder Linien) halbautomatisch approximiert und anschließend von dem Programm entsprechend berechnet. So konnten genaue Verhältnisse zwischen TPL-Größen und Empfänger-HH erfasst werden. Außerdem ermöglichte die genaue Bestimmung der Limbusabstände an den verschiedenen Punkten eine Aussage über das Ausmaß der TPL-Dezentrierung. Die mittels ImageJ erhobenen Messwerte wurden zur Kontrolle ihrer Validität mit vorhandenen Werten aus etablierten Messverfahren verglichen, welche im Rahmen der perioperativen Routineuntersuchungen bei jedem Patienten erfolgten. So wurde zur Eichung der Werte der gemessene TPL-Durchmesser mit dem angegebenen TPL-Durchmesser aus dem jeweiligen Operationsbericht verglichen und verifiziert. Zur endgültigen Kontrolle der Validität der Werte wurde die gemessene Länge der Empfänger-HH in horizontaler Achse mit dem Weiß-zu-Weiß(WZW)-Abstand aus Messungen mittels Pentacam Scheimpflug-Tomographie (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar) abgeglichen. Insgesamt war es möglich, 835 Patientenbilder in die Auswertung einzubeziehen. Die restlichen Bilder wurden entweder aufgrund der Bildqualität oder aufgrund einer zu großen Differenz des Messwertes von den Eichwerten (TPL-Durchmesser und WZW-

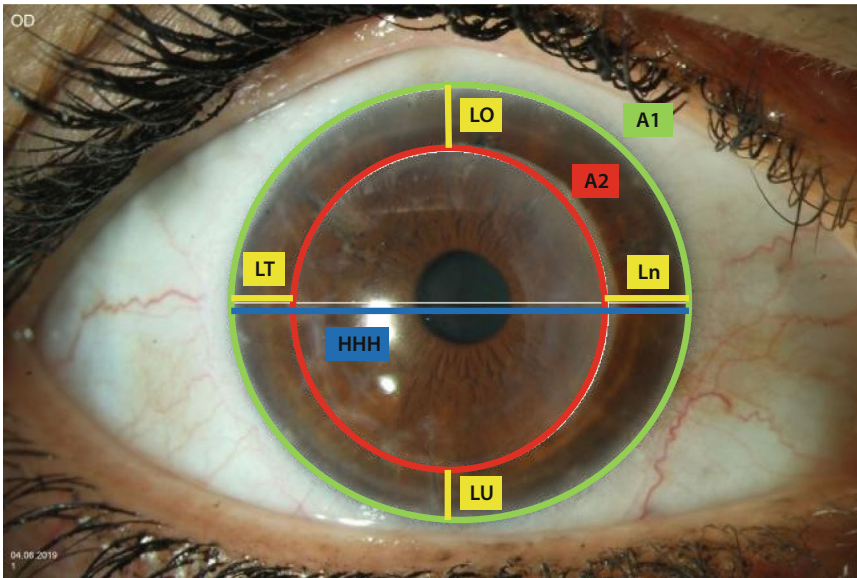


Abb. 1 ▲ Hornhautausmessungen anhand postoperativer Fotografien mittels ImageJ. Ausmessung der eingezeichneten Zielgrößen: A1 = Hornhautfläche (grün), A2 = Transplantatfläche (rot), Limbusabstände des Transplantatrandes an den Stellen; LO = oben, LN = nasal, LU = unten und LT = temporal (gelb), HHH = horizontaler Hornhautdurchmesser (blau)

Abstand) nicht in die Auswertung einbezogen, um die Validität der Ergebnisse nicht zu gefährden.

Zielgrößen

Folgende Zielgrößen wurden für beide Patientengruppen aus der Microsoft Access-Datenbank analysiert und miteinander verglichen:

- stattgehabte IR und Zeitpunkt,
- Patientenalter, Spenderalter, TPL-Herkunft,
- Grunderkrankungen unterteilt in 5 Untergruppen: 1) immunologisch (ReKPL nach IR, TPL-Dekompensation), 2) infektiös (Ulzera verschiedener Genese, bakterielle und herpetische Infektionen), 3) Ektasien (Keratokonus, Keratoglobus, Keratotorus), 4) Dystrophien (Fuchs-Dystrophie, gittrige Dystrophie etc.), 5) Narben (verschiedener Genese),
- Fläche von Empfänger-HH und TPL,
- Länge von Empfänger-HH und TPL in vertikaler und horizontaler Achse,
- TPL-Zentrierung: Abstand des TPL-Randes zum Empfänger-HH-Limbus oben, unten, nasal und temporal.

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistik für Windows, Version 25.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzlevel von 5% festgelegt. Stetige Variablen wurden mittels Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum beschrieben, kategoriale Variablen in Prozent. Nominalskalierte Daten wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen, während bei stetigen normalverteilten Variablen der t-Test verwendet wurde. Für nichtparametrische Variablen wurden der Wilcoxon- und Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman wurde verwendet, um Zusammenhänge verschiedener Variablen zu eruieren.

Ergebnisse

Beschreibung des Studienkollektivs

Insgesamt wurden 2133 Patienten in die Studie miteinbezogen. Gruppe 1 bestand aus $n = 1957$ (91,75%) Patienten, welche keine IR im Beobachtungszeitraum erlitten haben, Gruppe 2 bestand aus $n = 176$ (8,25%) Patienten, bei denen mindestens eine IR in dem Zeitraum stattgefunden

hat. Insgesamt wurden bei den 176 Patienten 203 IR beobachtet. Die Art der IR wurde in der Datenbank in 2 Erscheinungsformen unterteilt. Zum einen die akut diffuse endotheliale IR, welche bei 128 Patienten (6,0%) vorkam, zum anderen die chronisch fokale endotheliale IR bei insgesamt 48 Patienten (2,25%). Das Auftreten einer IR konnte im Durchschnitt am häufigsten im 2. postoperativen Jahr beobachtet werden. Die akut diffuse endotheliale IR trat dabei im Mittel am häufigsten nach 15 Monaten auf, bei der chronisch fokalen endothelialen IR lag der Mittelwert des Auftretens bei 15,7 Monaten nach PKP. Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit chronisch fokaler endothelialer IR (2,25%) nur die Patienten mit stattgehabter akut diffuser endothelialer IR berücksichtigt ($n = 128$), die einen Anteil von 6,0% am gesamten Studienkollektiv darstellten (■ Abb. 2).

Einfluss von Alter, Grunderkrankung und Transplantatherkunft

Es wurden Patienten im Alter von 1 bis 95 Jahren operiert. Das mittlere Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation in der Nicht-IR-Gruppe lag bei $56,4 \pm 19,2$ Jahren, in der IR-Gruppe bei $53,8 \pm 20,5$ Jahren ($p = 0,08$). Transplantate wurden von Spendern im Alter von 3 bis 98 Jahren verwendet. Dabei lag das mittlere Spenderalter in der Nicht-IR-Gruppe bei $66,6 \pm 16,3$ Jahren, in der IR-Gruppe bei $69,45 \pm 16,04$ Jahren ($p = 0,072$). Die Grunderkrankungen zeigten folgende Häufigkeitsverteilung: In der Nicht-IR-Gruppe litten 30% der Patienten an infektiösen Erkrankungen, 28% an HH-Dystrophien, 26% an Ektasien, 13% an immunologischen Erkrankungen und 3% an HH-Narben. In der IR-Gruppe zählten v. a. immunologische (42%) und infektiöse (34%) Erkrankungen zu den häufigsten Operationsindikationen. Ein kleinerer Anteil der Patienten litt an Dystrophien (13%) oder Ektasien (11%). Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied für beide Gruppen ($p = 0,222$).

Zur Analyse der verwendeten TPL wurden diese bezüglich ihrer Herkunft in 2 Gruppen eingeteilt. Gruppe A mit TPL aus dem klinikinternen Klaus Fa-

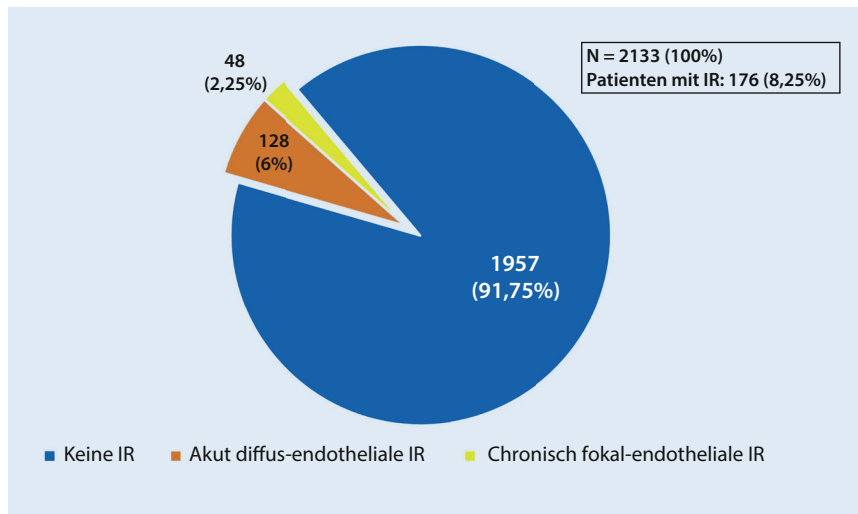


Abb. 2 ▲ Beschreibung des Studienkollektivs: Insgesamt $n=2133$ Patienten, davon 1957 (91,75 %) Patienten ohne Immunreaktion (IR) und insgesamt 176 (8,25 %) mit IR. Davon 128 (6 %) mit akut diffus-endotheliale IR, 48 (2,25 %) mit chronisch fokaler endotheliale IR

ber Zentrum für Hornhauterkrankungen, inkl. LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz. In Gruppe B wurden TPL eingeschlossen, welche von verschiedenen externen Hornhautbanken stammten. In der Nicht-IR-Gruppe stammten $n=1624$ (75,4 %) TPL aus Gruppe A und $n=531$ (24,6 %) aus Gruppe B ($p < 0,001$). In der IR-Gruppe stammten mit $n=120$ (79,5 %) ebenfalls signifikant mehr TPL aus hiesiger LIONS-Hornhautbank als aus externen Hornhautbanken mit $n=31$ (20,5 %) TPL ($p < 0,001$) (■ Abb. 3). Im Mann-Whitney-U-Test konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IR und der TPL-Herkunft festgestellt werden ($p = 0,256$).

Einfluss von Transplantat- und Hornhautfläche und deren Verhältnis

Die mittlere Empfänger-HH-Fläche in der Nicht-IR-Gruppe betrug $97,6 \text{ mm}^2 \pm 9,2$, in der IR-Gruppe lag der Mittelwert der gemessenen Empfänger-HH-Fläche bei $90,2 \text{ mm}^2 \pm 7,8$ ($p = 0,003$). Bei der Messung der entsprechenden TPL-Fläche ergab sich im Mittel eine TPL-Fläche von $47,4 \text{ mm}^2 \pm 4,7$ in der Nicht-IR-Gruppe und eine mittlere TPL-Fläche von $47,6 \text{ mm}^2 \pm 3,8$ in der IR-Gruppe ($p = 0,362$). Die beiden Flächen wurden zueinander in Bezug gesetzt, und deren Verhältnis Fläche $\frac{TPL}{HH}$ für beide Gruppen

wurde bestimmt. Hierbei zeigte sich in der Nicht-IR-Gruppe ein mittleres Verhältnis von 48,8 %, in der IR-Gruppe ergab sich ein signifikant größeres Verhältnis von 53,0 % ($p = 0,002$). In der Korrelationsanalyse konnte ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IR und dem Verhältnis der Fläche $\frac{TPL}{HH}$ festgestellt werden ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,197.

Einfluss von Hornhautlänge in horizontaler und vertikaler Achse

Bei den genauen Ausmessungen der Empfänger-HH-Durchmesser in horizontaler (x) und vertikaler (y) Achse konnte ebenfalls eine statistisch signifikante negative Korrelation in Bezug auf das Auftreten einer IR festgestellt werden. Die mittlere Empfänger-HH-Länge in der horizontalen Achse betrug hierbei in der Nicht-IR-Gruppe im Mittel $11,65 \text{ mm} \pm 0,56$ und in der IR-Gruppe $11,25 \text{ mm} \pm 0,53$ ($p = 0,006$). Für den Empfänger-HH-Durchmesser in der vertikalen Achse zeigte sich in der Nicht-IR-Gruppe ein Mittelwert von $11,03 \text{ mm} \pm 0,47$, in der IR-Gruppe lag der mittlere vertikale Durchmesser bei $10,46 \text{ mm} \pm 0,43$ ($p = 0,001$).

Einfluss von Transplantatzentrierung und Limbusabständen

Die Messung der Limbusabstände an den verschiedenen Stellen ist in ■ Abb. 1 dargestellt.

Für die Ausmessung des Abstandes zwischen TPL-Rand und oberem Empfänger-HH-Limbus ergab sich in der Nicht-IR-Gruppe ein Mittelwert von $1,43 \text{ mm} \pm 0,22$. In der IR-Gruppe war der Abstand zwischen TPL und oberem Empfänger-HH-Limbus im Mittel signifikant geringer bei $1,23 \text{ mm} \pm 0,42$ ($p = 0,013$). Am unteren Limbusrand lag der mittlere Abstand in der Nicht-IR-Gruppe bei $1,5 \text{ mm} \pm 0,24$. In der IR-Gruppe war er signifikant kleiner mit einem Mittelwert von $1,29 \text{ mm} \pm 0,26$ ($p < 0,001$). In ■ Abb. 4 sieht man die Verteilung der Limbusabstände beider Gruppen am Beispiel des Abstandes zwischen TPL und unterem Empfänger-HH-Limbus aufgezeigt. Der mittlere Abstand zum nasalen Limbusrand am rechten Auge lag in der Nicht-IR-Gruppe bei $1,57 \text{ mm} \pm 0,33$ und in der IR-Gruppe bei $1,53 \text{ mm} \pm 0,35$ ($p = 0,418$). Am linken Auge ergab sich ein mittlerer nasaler Limbusabstand von $1,60 \text{ mm} \pm 0,35$ in der Nicht-IR-Gruppe und von $1,53 \text{ mm} \pm 0,35$ in der IR-Gruppe ($p = 0,243$). Bei der Ausmessung des Abstandes zum temporalen Limbusrand am rechten Auge, ergab sich ein Mittelwert von $1,94 \text{ mm} \pm 0,43$ in der Nicht-IR-Gruppe und von $1,95 \text{ mm} \pm 0,31$ in der IR-Gruppe ($p = 0,934$). Am linken Auge lag der Mittelwert bei $1,87 \text{ mm} \pm 0,4$ in der Nicht-IR-Gruppe und bei $1,85 \text{ mm} \pm 0,31$ in der IR-Gruppe ($p = 0,437$).

In der Korrelationsanalyse nach Spearman ließ sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IR und den Limbusabständen in der y-Achse (oben und unten) feststellen. Für den Abstand zum oberen Limbusrand ergaben sich ein p -Wert von $p = 0,013$ sowie ein Korrelationskoeffizient von $-0,119$. Der Abstand zum unteren Limbusrand erwies sich mit einem p -Wert von $p < 0,001$ und einem Korrelationskoeffizienten von $-0,219$ als stärkster Einflussfaktor für das Auftreten einer IR. Für die Limbusabstände in der x-Achse ließ sich weder für den Abstand zum temporalen ($p = 0,934$ rechtes Auge, $p = 0,437$ linkes Auge) noch zum nasalen Limbusrand ($p = 0,418$ rechtes Au-

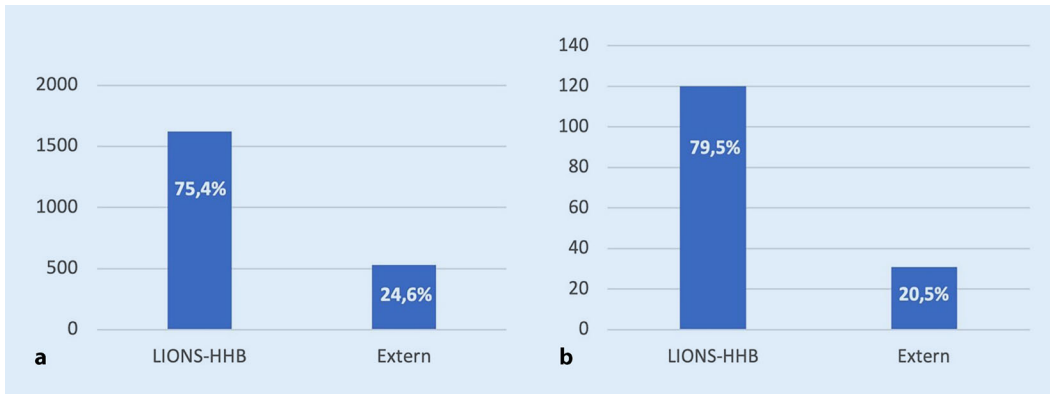


Abb. 3 ◀ Prozentuale Verteilung TPL-Herkunft in der Nicht-Immunreaktions(IR)-Gruppe (a) sowie in der IR-Gruppe (b). Im Mann-Whitney-U-Test konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IR und der TPL-Herkunft festgestellt werden ($p = 0,256$)

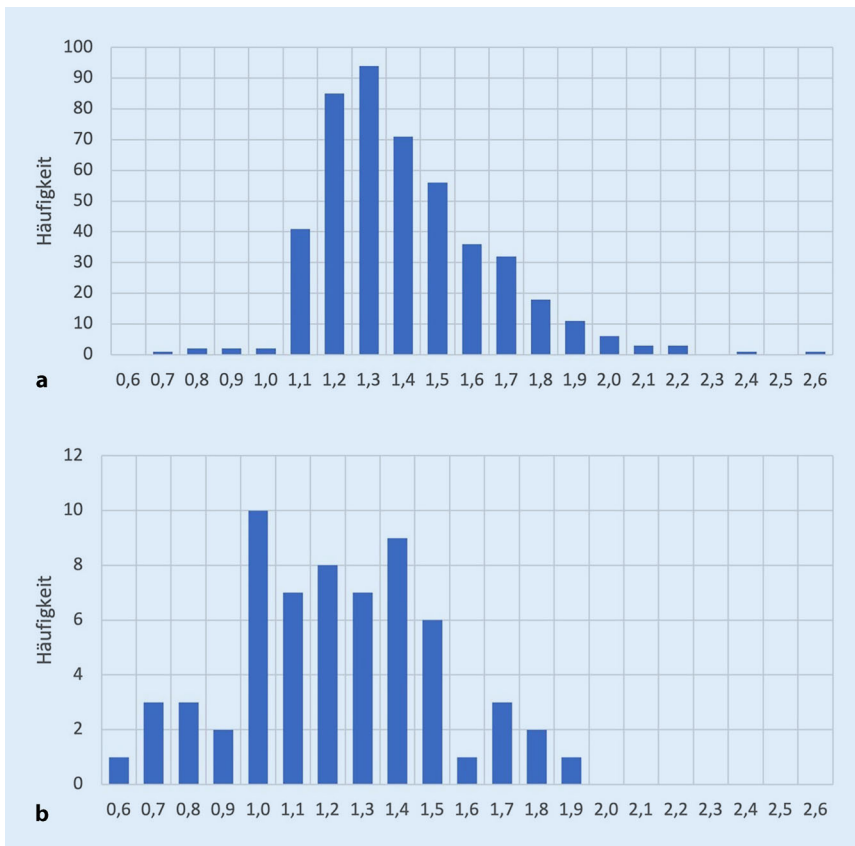


Abb. 4 ▲ In der Immunreaktions(IR)-Gruppe (b) zeigten sich signifikant ($p < 0,001$) geringere Abstände des Transplantates zum unteren Limbus als in der Nicht-IR-Gruppe (a)

ge, $p = 0,243$ linkes Auge) eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten einer IR feststellen.

Diskussion

Bei einer mittleren Beobachtungszeit von etwa 29 Monaten wurde in dieser Studie eine IR-Rate von 8,25% gefunden. In der Literatur weist die IR-Rate eine große Spannweite von 3–30% auf [6, 20]. Diese Variation kommt dadurch zustande, dass

die IR ein abhängiger Faktor mit vielen Einflussvariablen ist. Je nach gewähltem Patientenkollektiv, Operationsindikation und Beobachtungszeitraum können die IR-Raten stark variieren.

Betrachtet man die Altersverteilung von Patienten- und Spenderalter in dieser Studie, ließ sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten einer IR feststellen. Gemäß den Ergebnissen verschiedener anderer Studien zeigte sich aber, dass ein höheres Spenderalter mit

einer schlechteren TPL-Qualität assoziiert sein kann. Unter anderem in der Studie von Kramp et al. wurden verschiedene Risikofaktoren bezüglich der TPL-Qualität analysiert, und dabei konnte ein Spenderalter von >80 Jahren als signifikant negativer Einflussfaktor auf die TPL-Qualität herausgestellt werden [7]. Kwon et al. fanden bereits in einer Spendergruppe von >65-jährigen Spendern signifikant schlechtere Ergebnisse bezüglich des TPL-Überlebens als bei der Kontrollgruppe von <65-Jährigen [8].

Bezüglich der Frage nach der TPL-Herkunft konnten Wykrota et al. bereits herausstellen, dass die Anzahl der durch die klinikinterne LIONS-Hornhautbank bereitgestellten TPL seit Jahren stetig steigt und bei Weitem den Großteil der in Homburg verwendeten TPL darstellt (83% in 2019) [23]. In der vorliegenden Studie stammten in beiden Gruppen ebenfalls signifikant mehr TPL aus Homburg als von externen Hornhautbanken. Es zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IR und der TPL-Herkunft.

Einfluss von Transplantat- und Hornhautfläche

In zahlreichen Studien wurde bereits beschrieben, dass die TPL-Größe einen entscheidenden Einfluss auf das Auftreten einer IR hat. Dabei wurden insbesondere große TPL mit einem Durchmesser von >8 mm als problematisch herausgestellt [2, 19, 22]. In dieser Studie haben wir – nach unserem aktuellen Kenntnisstand – erstmals zusätzlich die TPL- und Empfänger-HH-Fläche gemessen und im Verhältnis zueinander analysiert. Die Ergebnisse entsprechen und ergänzen den bisherigen

Wissensstand, da hier ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verhältnis der Fläche $\frac{TPL}{HH}$ und einer IR bestätigt werden konnte. In der IR-Gruppe war die TPL-Fläche im Verhältnis zur Empfänger-HH signifikant größer als in der nicht-IR-Gruppe. Seitz et al. beschrieben bereits, dass die TPL-Größe stets individuell an die Empfänger-HH-Größe angepasst werden sollte und dabei bestenfalls „so groß wie nötig und so klein wie möglich“ gewählt wird [13, 15, 16]. Ein größerer TPL-Durchmesser ist assoziiert mit besserem postoperativem Outcome bezüglich optischer Gesichtspunkte, birgt aber ein höheres immunologisches Risiko [1]. Alfaro Rangel et al. konnten in einer Studie über PKP mit TPL-Durchmessern von 8,6 mm aber zeigen, dass die Wahl eines größeren TPL z. B. bei bestimmten Patienten mit ektatischen Grunderkrankungen oder hohem irregulärem Astigmatismus nach PKP durchaus Sinn macht und in Kombination mit der Excimerlasertrepanation mit einem signifikant besseren postoperativen Outcome bezüglich typischer Komplikationen einhergeht [1].

Transplantatzentrierung

Es erschließt sich logisch, dass sich mit zunehmender TPL-Größe im Verhältnis zur Gesamt-HH der Abstand des TPL zum vaskularisierten HH-Limbus verringert. Diesen Zusammenhang bestätigen unsere Ergebnisse, da sich ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer IR und einem geringen Abstand des TPL zum Limbus oben und unten gezeigt hat. Die durchgeführten Messungen lassen Rückschlüsse auf die TPL-Zentrierung zu. In der Literatur ist bereits bekannt, dass eine TPL-Dezentrierung ein Hauptrisikofaktor für das Auftreten verschiedener postoperativer Komplikationen ist. Dazu zählt v. a. ein hoher und/oder irregulärer postoperativer Astigmatismus [14, 15, 17]. Eine Studie von Langenbucher et al. zeigte bereits 1998, dass die Trepanationsmethode einen entscheidenden Einfluss auf das Ausmaß der TPL-Zentrierung hat. Als bevorzugte Richtung der Dezentrierung konnten in dieser Studie ebenfalls die unteren Quadranten identifiziert werden. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Verwendung der nichtmechanischen Ex-

cimerlasertrepanation zu einer signifikant besseren TPL-Zentrierung beiträgt [9]. Dadurch verringern sich auch die damit einhergehenden postoperativen Komplikationen, wie z. B. Auftreten eines hohen und/oder irregulären Astigmatismus. In mehreren Studien konnten nach Excimerlasertrepanation signifikant bessere postoperative Ergebnisse bezüglich u. a. Astigmatismus, Oberflächenregularität und Visus gezeigt werden als nach mechanischer Trepanation [1, 12].

Cursiefen et al. beschrieben die ebenso wichtige immunologische Bedeutung der Excimerlasertrepanation. Durch die elliptische Trepanation erreicht man eine Volumenreduktion des transplantierten Gewebes und damit einen geringeren Abstand zu den Limbusrändern, insbesondere oben und unten [4, 20]. Ob dem unteren Limbusrand dabei möglicherweise eine besondere Bedeutung zukommt, lässt sich aufgrund der vorliegenden Ergebnisse spekulieren. Die meisten menschlichen Hornhäute sind queroval. Typischerweise wird die Größe des runden Transplantates so auf die Größe der Patientenhornhaut abgestimmt, sodass oben und unten etwa 1,5 mm Abstand zum Limbus bleibt. Leider erfolgt die Trepanation nicht immer optimal zentriert [9], sodass die in der Studie gemessenen Abweichungen zustande kommen. Der Abstand ist nasal und noch mehr temporal typischerweise größer als unten und oben, sodass aufgrund weiter entfernt liegender Limbusgefäße und der in geringerer Dichte präsenten immunkompetenten Langerhans-Zellen ein Einfluss des Transplantatabstandes vom nasalen und temporalen Limbus auf die Rate der Immunreaktionen nicht zu erwarten ist.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die Herausforderung der möglichst genauen intraoperativen Zentrierung bei der PKP nicht zu unterschätzen ist. Unsere Ergebnisse stützen die Forderung, dass eine möglichst präzise Limbuszentrierung angestrebt werden sollte, um so das postoperative Ergebnis bezüglich Astigmatismus und immunologischen Gesichtspunkten zu optimieren. Außerdem konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass die sorgfältige Auswahl der TPL-Größe, individuell angepasst an die Empfänger-HH, eine wichtige Rolle für das TPL-Überleben

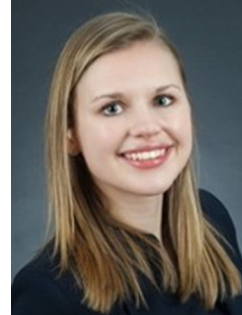
spielt. Hierbei handelt es sich um bedeutende Risikofaktoren für das TPL-Überleben, welche von mikrochirurgischer Seite aus beeinflussbar sind.

Limitation dieser Studie ist, dass die Ursachen für einen groß gewählten TPL-Durchmesser (z. B. periphere HH-Pathologien und die Prävascularisationen der Wirtshornhaut) in der vorliegenden Studie nicht zu den Zielgrößen TPL-Zentrierung und -Größe in Bezug gesetzt wurden. Weiterführende Studien sind hier notwendig, um herauszustellen, ob ein unabhängiger Zusammenhang zwischen einer IR und diesen Zielgrößen besteht.

Fazit für die Praxis

- Es besteht eine Korrelation zwischen einer Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik und einem im Verhältnis zur Empfängerhornhaut groß gewählten Transplantat.
- Es besteht ein Zusammenhang zwischen einer Immunreaktion und der Nähe des Transplantatrandes zum vaskularisierten Limbus oben und unten. Dem unteren Limbusrand kommt dabei jedoch eine stärkere Bedeutung zu.
- Bei der Transplantatgröße und Transplantatzentrierung handelt es sich um 2 potenziell vom Mikrochirurgen beeinflussbare Risikofaktoren, die sich zukünftig möglicherweise weiter optimieren lassen.

Korrespondenzadresse



N. Tischer

Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS)
Homburg/Saar, Deutschland
nicola-tischer@web.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Tischer, E. Zemova, A. Maamri, M. Pfeiffer, U. Reinert, H. Sideroudi und B. Seitz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Alfaro Rangel R, Szentmáry N, Lepper S, Daas L, Langenbacher A, Seitz B (2020) 8.5/8.6-mm excimer laser-assisted penetrating keratoplasties in a tertiary corneal subspecialty referral center: indications and outcomes in 107 eyes. *Cornea* 39:806–811
- Alfaro Rangel R, Szentmáry N, Lepper S, Milioti G, Daas L, Langenbacher A, Seitz B (2021) Large-diameter penetrating keratoplasties are mostly due to very severe infectious keratitis and cannot always prevent secondary enucleation. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. <https://doi.org/10.1055/a-1396-4787>
- Bertelmann E, Seeger C, Rieck P, Torun N (2012) Immunreaktionen bei hinterer lamellierender vs. perforierender Keratoplastik: Eine retrospektive Analyse. *Ophthalmologe* 109:257–262
- Cursiefen C, Martus P, Nguyen NX, Langenbacher A, Seitz B, Kühle M (2002) Corneal neovascularization after nonmechanical versus mechanical corneal trephination for non-high-risk keratoplasty. *Cornea* 21:648–652
- Hori J (2008) Mechanisms of immune privilege in the anterior segment of the eye: what we learn from corneal transplantation. *J Ocul Biol Dis Infor* 1:94–100
- Hos D, Matthaehi M, Bock F, Maruyama K, Notara M, Clahsen T, Hou Y, Le VNH, Salabarría AC, Horstmann J, Bachmann BO, Cursiefen C (2019) Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res* 73:100768
- Kramp K, Suffo S, Laun D, Bischoff-Jung M, Huber M, Langenbacher A, Seitz B (2020) Analysis of factors influencing the suitability of donor corneas in the LIONS cornea bank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz from 2006 to 2016. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 237:1334–1342
- Kwon HY, Hyon JY, Jeon HS (2020) Effect of donor age on graft survival in primary penetrating keratoplasty with imported donor corneas. *Korean J Ophthalmol* 34:35–45
- Langenbacher A, Seitz B, Kus MM, Vilchis E, Naumann GOH (1998) Graft decentration in penetrating keratoplasty: nonmechanical trephination with the excimer laser (193 nm) versus the motor trephine. *Ophthalmic Surg Lasers* 29:106–113
- Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S (2007) Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol* 52:375–396
- Pleyer U, Rieck P, Ritter T, Hartmann C (1998) Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik. *Ophthalmologe* 95:444–459
- Seitz B, Langenbacher A, Kus MM, Kühle M, Naumann GOH (1999) Nonmechanical corneal trephination with the excimer laser improves outcome after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 106:1156–1165
- 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* 217:152–158
- Seitz B, Langenbacher A, Meiller R, Kus MM (2000) Dezentrierung der Spenderhornhaut bei mechanischer und Excimerlaser Trepanation für die perforierende Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 217:144–151
- Seitz B, Langenbacher A, Kühle M, Naumann GOH (2003) Impact of graft diameter on corneal power and the regularity of postkeratoplasty astigmatism before and after suture removal. *Ophthalmology* 110:2162–2167
- Seitz B, Langenbacher A, Naumann GOH (2005) Die perforierende Keratoplastik. Eine 100-jährige Erfolgsgeschichte. *Ophthalmologe* 102:1128–1139
- Seitz B, Langenbacher A, Naumann GOH (2011) Perspektiven der Excimerlaser-Trepanation für die Keratoplastik. *Ophthalmologe* 108:817–824
- Seitz B (2020) Deutsches Keratoplastikregister 2020. <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2010/02/Deutsches-Keratoplastik-Register-2020.pdf>. Zugegriffen: 25. Jan. 2022
- Skeens HM, Holland EJ (2010) Large-diameter penetrating keratoplasty: indications and outcomes. *Cornea* 29:296–301
- Szentmáry N, Goebels S, El-Husseiny M, Langenbacher A, Seitz B (2013) Immunreaktionen nach Femtosekunden- und Excimerlaser-Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 230:486–489
- Tan DTH, Dart JKG, Holland EJ, Kinoshita S (2012) Corneal transplantation. *Lancet* 379:1749–1761
- Trigui A, Smaoui M, Masmoudi J, Mhiri W, Maatoug S, Feki J (2005) Corneal graft rejection: donor and receiver implication. *J Fr Ophtalmol* 28:631–634
- Wykrota AA, Weinstein I, Hamon L, Daas L, Flockerzi E, Suffo S, Seitz B (2022) Approval rates for corneal donation and the origin of donor tissue for transplantation at a university-based tertiary referral center with corneal subspecialization hosting a LIONS eye bank. *BMC Ophthalmol* 22:17

Immune reaction after penetrating keratoplasty depending on graft size and centration

Background: Immune reaction (IR) after penetrating keratoplasty (PKP) is a serious complication with a high risk of graft failure. The aim of this study was to analyze and evaluate the risk factors for IR, in particular, the influence of graft size and centration.

Patients and methods: A total of 2133 patients who underwent PKP between January 2009 and July 2019 were included in this retrospective study. The following endpoints were analyzed: frequency of IR, graft origin, donor and patient age, diagnosis, corneal diameter and ratio of the graft size to the recipient cornea size. In addition, the role of graft centration, with the help of distance measurements of the graft margins to the vascularized limbus at four locations, was investigated in detail.

Results: Overall, 8.25% of patients suffered from IR during the observational period. The frequency of IR was significantly correlated ($p < 0.001$) with the ratio of the graft size to the recipient cornea size. In addition, a statistically significant correlation was found between the occurrence of IR and a small distance to the limbal margins in the Y-axis (inferior and superior). In particular, the correlation coefficient was larger at the inferior limbus ($p < 0.001$).

Conclusion: An IR after PKP is a not uncommon complication and is significantly related to graft size and centration. A large graft chosen in relation to the recipient cornea and the proximity of the graft to the vascularized limbus at the inferior and superior sites significantly correlate with the occurrence of IR. These are important risk factors for graft survival, which can be influenced by the corneal microsurgeon and could possibly be further optimized in the future.

Keywords

Graft rejection · Corneal transplantation · Limbal vessels · Graft area · Decentration