

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

Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik in Abhängigkeit von der Transplantat-Größe und - Zentrierung

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2022

vorgelegt von Nicola Tischer,

geboren am 03.01.1997 in Bergisch Gladbach

Tag der Promotion: 28.06.2023

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Berthold Seitz

Prof. Martina Sester

Für meine Familie

Große Teile der vorliegenden medizinischen Dissertation wurden am 23.06.22 in dem deutschen Journal „Die Ophtalmologie“ veröffentlicht [75].

Inhaltsverzeichnis

1. Glossar.....	8
2. Zusammenfassung	9
3. Einleitung.....	11
3.1. Aufbau der Hornhaut.....	11
3.2. Grunderkrankungen.....	13
3.2.1. Wölbungsanomalien der Hornhaut	13
3.2.2. Hornhaut-Dystrophien.....	15
3.2.3. Infektiöse Hornhaut-Erkrankungen.....	16
3.2.4. Hornhaut-Narben.....	16
3.3. Keratoplastik – Allgemeines	17
3.4. Operationstechniken.....	18
3.4.1. Perforierende Keratoplastik	20
3.4.2. Lamelläre Keratoplastik	20
3.5. Trepanationstechniken	22
3.5.1. Nicht-mechanische Trepanation.....	22
3.5.2. Mechanische Trepanation	22
3.6. Immunologische Abstoßungsreaktionen	24
3.6.1. Immunologische Stellung der Hornhaut	24
3.6.2. Risikofaktoren der Immunreaktion	25
3.6.3. Erscheinungsformen der Immunreaktion.....	27
3.7. Transplantat-Auswahl	28
3.8. Fragestellung	29
4. Patienten und Methoden	30
4.1. Studienkollektiv	30

4.2. Datenbank und Zielgrößen	30
4.3. Untersuchungsmethoden	32
4.3.1. Hornhaut-Messungen mittels ImageJ.....	32
4.4. Statistische Methoden	35
5. Ergebnisse.....	36
5.1. Beschreibung des Studienkollektivs.....	36
5.2. Prävalenz und zeitliches Auftreten der Immunreaktion	36
5.3. Beschreibung des Spenderalters und Einfluss auf die Immunreaktion	38
5.4. Beschreibung der Transplantat-Herkunft und Einfluss auf die Immunreaktion	39
5.5. Vergleich der Grunderkrankungen.....	40
5.6. Vergleich der Trepanationstechniken.....	42
5.7. Auswertung der Hornhaut-Ausmessungen.....	44
5.7.1. Transplantat- und Hornhaut-Fläche und deren Verhältnis.....	44
5.7.2. Hornhautlänge in horizontaler und vertikaler Achse	46
5.7.3. Transplantat-Zentrierung und Limbusabstände	46
5.8. Korrelation zwischen Hornhaut-Ausmessungen und Immunreaktion	48
5.8.1. Einfluss von Transplantat- und Hornhaut-Fläche	48
5.8.2. Einfluss von Hornhautlänge in horizontaler und vertikaler Achse	48
5.8.3. Einfluss von Limbusabständen und Transplantat-Zentrierung	49
5.9. Vorkommen von Hornhaut-Vaskularisationen	49
6. Diskussion	51
6.1. Beschreibung des Studienkollektivs.....	51
6.2. Prävalenz und Zeitpunkt der Immunreaktion.....	51
6.3. Einfluss von Spenderalter und Transplantat-Herkunft.....	52
6.4. Vergleich und Einfluss der Grunderkrankungen	53
6.5. Vergleich und Einfluss der Trepanationstechniken	54
6.6. Bedeutung der Hornhaut-Größenverhältnisse	56
6.6.1. Einfluss von Transplantat- und Hornhaut-Fläche	56

6.6.2. Einfluss von Hornhautlänge in horizontaler und vertikaler Achse	56
6.6.3. Einfluss von Transplantat-Zentrierung	58
6.7. Bedeutung der Hornhaut-Vaskularisationen	58
6.8. Limitationen der Studie	59
7. Fazit	60
8. Abbildungsverzeichnis.....	61
9. Tabellenverzeichnis	64
10. Literaturverzeichnis	65
11. Publikationsverzeichnis	72
12. Danksagung.....	73
14. Lebenslauf der Autorin	74

1. Glossar

IR	Immunreaktion
PKP	Perforierende Keratoplastik
TPL	Transplantat
HH	Hornhaut
KPL	Keratoplastik
dpt	Dioptrien
KK	Keratokonius
FED	Fuchs'sche Endotheldystrophie
HSV	Herpes-simplex Virus
DMEK	Descemet membrane endothelial keratoplasty
DSAEK	Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty
DALK	Deep anterior lamellar keratoplasty
GTS	Guided trephine system
CD8	Cluster of Differentiation 8
MHC-I	Major Histocompatibility Complex-I
NV	Neovaskularisationen
FA	Fluoreszenz-Angiographie
OCT-A	Optische Kohärenztomographie-Angiographie
VEGF	Vascular endothelial growth factor
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
HEED	Hornhaut-Endothelial-Epithelial-Dekompensation
ROI	Region of interest
WZW	Weiß-zu-Weiß
TGFBI	Transforming growth factor beta-induced
Visus c.c.	Visus cum correctione

2. Zusammenfassung

2.1 Zusammenfassung

Hintergrund. Die Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik stellt eine schwerwiegende Komplikation mit hohem Risiko des Transplantat-Verlustes dar. Ziel dieser Studie war es, insbesondere den Einfluss der Transplantat-Größe und -Zentrierung auf das Auftreten einer Immunreaktion 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 perforierende Keratoplastik erhalten haben. Es wurden folgende Zielgrößen analysiert: Häufigkeit einer Immunreaktion, Transplantat-Herkunft, Spender- und Patientenalter, Grunderkrankung, Trepanationsmethode, Hornhaut-Durchmesser, Flächenverhältnisse von Transplantat zu Empfänger-Hornhaut und die Rolle der Transplantat-Zentrierung. Letztere wurde mithilfe von Abstandsmessungen zum vaskularisierten Limbusrand an vier verschiedenen Stellen analysiert.

Ergebnisse. Insgesamt erlitten 8,25% der Patienten eine Immunreaktion im Beobachtungszeitraum. Diese trat durchschnittlich am häufigsten im zweiten postoperativem Jahr auf. Das Auftreten einer Immunreaktion korrelierte signifikant ($p < 0,001$) positiv mit dem Verhältnis von Transplantat-Größe und Empfänger-Hornhaut-Größe. Außerdem konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer Immunreaktion und einem geringen Abstand des Transplantat-Randes zum Limbus an den Stellen oben ($p = 0,013$) und unten ($p < 0,001$) festgestellt werden. Insbesondere zeigte sich anhand des Korrelationskoeffizienten ein stärkerer Zusammenhang für den unteren Limbusrand. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer Immunreaktion und den Parametern Transplantat-Herkunft ($p = 0,256$), Spenderalter ($p = 0,072$), Grunderkrankung ($p = 0,22$) und Trepanationsmethode ($p = 0,472$) festgestellt werden.

Schlussfolgerung. Eine Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik ist eine nicht seltene Komplikation, die signifikant mit der Transplantat-Größe und -Zentrierung zusammenhängt. Ein im Verhältnis zur Empfänger-Hornhaut groß gewähltes Transplantat sowie die Nähe des Transplantat-Randes zum vaskularisierten Limbus oben und unten korrelieren signifikant mit

dem Auftreten einer Immunreaktion. Es handelt sich dabei um bedeutende Risikofaktoren für das Transplantat-Überleben, welche von mikrochirurgischer Seite aus beeinflussbar sind und sich zukünftig möglicherweise weiter optimieren lassen.

2.2 Abstract

Background. Immune reaction after penetrating keratoplasty 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 an immune reaction, in particular, the influence of graft size and centration.

Patients and Methods. A total of 2133 patients who underwent penetrating keratoplasty between January 2009 and July 2019 were included in this retrospective study. The following endpoints were analyzed: Frequency of immune reaction, graft origin, donor and patient age, underlying disease, trephination method, corneal diameter, 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 immune reaction during the observation period. Immune reaction was observed most frequently in the second postoperative year. The occurrence of immune reaction correlated significantly ($p < 0.001$) with the ratio of the graft size to the recipient cornea size. In addition, a statistically significant correlation was found between the occurrence of an immune reaction and a small distance to the limbal margins superior ($p = 0,013$) and inferior ($p < 0,001$). In particular, the correlation coefficient was larger at the inferior limbus. No significant correlation was found between the occurrence of an immune reaction and the parameters graft origin ($p = 0.256$), donor age ($p = 0.072$), underlying disease ($p = 0.22$) and trephination method ($p = 0.472$).

Conclusion. Immune reaction after penetrating keratoplasty is a not rare complication 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 correlate significantly with the occurrence of immune reaction. These are important risk factors for graft survival, which can be influenced by the corneal microsurgeon and may be further optimized in the future.

3. Einleitung

3.1. Aufbau der Hornhaut

Die Hornhaut (HH) bildet nicht nur einen zentralen Bestandteil der Sehfähigkeit des menschlichen Auges, sie stellt außerdem die äußerste Begrenzung des Auges dar und trägt zu dessen Schutz bei. Bestehend aus avaskulärem und transparentem Gewebe mit regelmäßiger Oberfläche, ist die Integrität der HH Voraussetzung für die Funktionalität des optischen Systems [17,71]. Zusammen mit der Lederhaut (Sklera) bildet die HH die äußerste Schicht des Auges. Sie wird zirkulär durch ein Netz aus Limbusstammzellen von der Sklera abgegrenzt. Ihre Oberfläche hat eine stärkere sphärische Wölbung als die der Sklera. Die HH zeigt in der Regel horizontal eine elliptische Form und misst einen Durchmesser von durchschnittlich etwa 11,5 mm (10-13 mm) Weiß-zu-Weiß (WZW)-Abstand beim Erwachsenen [55]. Durch ihre Wölbung und den eigenen Brechindex von 1,33 (im Vergleich zum Brechindex der Luft von 1,0), trägt die HH mit insgesamt 43 Dioptrien (dpt) den größten Teil zur Gesamtbrechkraft des Auges (etwa 60 dpt) bei [23]. Histologisch besteht die HH von außen nach innen aus mehreren abgrenzbaren Schichten, die in **Abbildung 1** veranschaulicht werden.

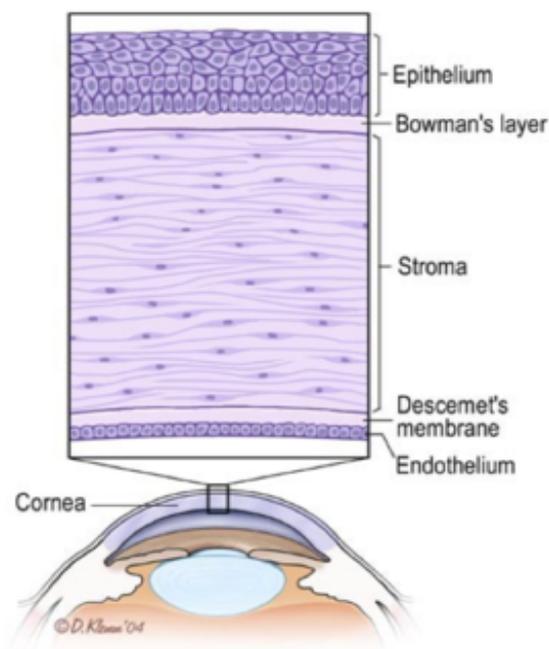


Abbildung 1: Aufbau der Hornhaut (Bildquelle:

https://www.transplant.ch/fileadmin/_processed_/1/b/csm_Bild01_148518c74b.png, zugegriffen: 13.04.2022)

Die äußerste Schicht bildet das HH-Epithel, eine Schutzbarriere gegen äußere Einflüsse, welches stets von einem Tränenfilm mit einer Lipidschicht bedeckt ist. Dieser bildet einen weiteren mechanischen Schutz und sorgt für die stetige Sauerstoffzufuhr und den Erhalt der Integrität der HH. Bei den Zellen des HH-Epithels handelt es sich um die einzigen regenerationsfähigen Zellen der gesamten HH. In der basalen Schicht des mehrschichtig unverhornten Plattenepithels wird durch limbale Stammzellen die ständige Regeneration und Erneuerung der Epithelzellen ermöglicht [1,36].

Die basalen Epithelzellen sitzen der Bowman-Lamelle auf. Diese feste Schicht besteht aus kollagenem Bindegewebe und grenzt HH-Epithel und Stroma voneinander ab.

Das anliegende HH-Stroma ist mit ca. 550 μm die dickste Schicht der HH. Diese zellarme Schicht besteht größtenteils aus Wasser, Glykosaminoglykanen und kollagenem Bindegewebe vom Typ I und III. Die Kollagenfibrillen haben stets eine konstante Dicke. Sie sind eng und streng parallel nebeneinander angeordnet. Ein weiteres sehr wichtiges Merkmal ist die Abwesenheit von Blutgefäßen. Durch diese besondere Struktur des Stromas wird die hohe Transparenz und Festigkeit der HH gewährt [21].

Nach innen wird das Stroma durch die Descemet-Membran begrenzt. Hierbei handelt es sich um eine sehr robuste Membran aus elastischen Fasern (Kollagen Typ IV und Laminin), die im Laufe des Lebens zunehmend an Dicke gewinnt. Seit einer Entdeckung der Forschungsgruppe Dua et al. im Jahr 2013, wird die Existenz einer weiteren „Pre-Descemet-Layer“ zwischen Stroma und Descemet-Membran, diskutiert [42]. Diese, nach dem Entdecker benannte, „Dua-Schicht“ (in *Abbildung 1* nicht dargestellt) wird als eine neue, abgrenzbare, azelluläre und robuste Schicht zur Abgrenzung von Stroma und Descemet-Membran beschrieben [19].

Der Descemet-Membran sitzt die hinterste Schicht der HH, das einschichtige Endothel auf. Dem Endothel kommt eine wichtige Pumpfunktion zu. Durch aktive Transportsysteme wird der Einstrom von Kammerwasser in das HH-Stroma reguliert. Diese stetige Entquellung des HH-Stromas sorgt für die Aufrechterhaltung der HH-Transparenz. Die Dichte der endothelialen Zellen spielt eine wichtige Rolle für diese Funktion. Die Endothelzelldichte bei jungen Menschen beträgt in der Regel etwa 3500 Zellen/ mm^2 . Im Alter oder bei verschiedenen Erkrankungen sowie operativen Eingriffen kommt es regelhaft zu einer Abnahme der Endothelzelldichte. Damit geht eine Abnahme der endothelialen Pumpleistung einher und es kommt zu einem zunehmendem Ungleichgewicht zwischen Einstrom von Kammerwasser in das HH-Stroma und aktivem Herauspumpen. Ab einer Dichte von <800 Zellen/ mm^2 besteht die Gefahr einer HH-Dekompensation und Eintrübung [23].

3.2. Grunderkrankungen

Im Folgenden werden verschiedene Grunderkrankungen der HH beschrieben, welche häufige Indikationen für die Durchführung einer Keratoplastik (KPL) darstellen.

3.2.1. Wölbungsanomalien der Hornhaut

Es gibt verschiedene Grunderkrankungen, die mit einer Veränderung der HH-Wölbung einhergehen. Die häufigste Wölbungsanomalie stellt dabei der Keratokonus (KK) dar. Die Erkrankung hat eine Inzidenz von etwa 1:2000 und tritt in der Regel erstmalig während der Pubertät auf [65]. Der KK verläuft progressiv und ist definiert als „kugelförmige Vorwölbung der HH-Mitte mit Verdünnung der HH und Trübung des HH-Parenchyms [23]“, die auf eine Schwäche des Kollagens und somit des HH-Stützgerüsts zurückgeht. Ätiologisch wird eine multifaktorielle Genese diskutiert, wobei eine genetische Disposition, eine Assoziation mit anderen systemischen und ophthalmologischen Erkrankungen (z.B. Trisomie 21, Kollagenosen, Retinopathia pigmentosa), aber auch immunologische und verhaltensassoziierte Faktoren (z.B. exzessives Augenreiben bei Allergie) eine Rolle spielen [24]. Symptomatisch äußert sich die Erkrankung vor allem durch eine Myopisierung und einen hohen irregulären Astigmatismus mit Visusminderung, welcher sich nicht durch eine Brille korrigieren lässt. Die Diagnosestellung erfolgt zum einen durch das klinische Bild, zum anderen lassen sich in der apparativen Diagnostik verschiedene Charakteristika erkennen. Teilweise lässt sich bereits makroskopisch eine kegelförmige Vorwölbung der HH erkennen, wie in *Abbildung 2* dargestellt.



Abbildung 2: Makroskopisch erkennbare kegelförmige Hornhaut-Vorwölbung bei Keratokonus (Bildquelle: Grehn F (2019) *Augenheilkunde*. 32. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S. 174)

Spaltlampenmikroskopisch können sich unter anderem eine zentrale Stromaverdünnung sowie feine vertikale Falten entlang der Descemet-Membran (sog. „Vogt-Linien“) zeigen. Topographische Methoden können zur genauen Bestimmung der verschiedenen Krümmungsradien angewendet werden und stellen vor allem in der KK-Früherkennung einen wichtigen diagnostischen Bestandteil dar [24,65]. Die Therapie richtet sich nach dem Erkrankungsstadium. In der Frühphase können zunächst formstabile Kontaktlinsen eingesetzt werden. Bis zu einer gewissen HH-Restdicke sind außerdem verschiedene Crosslinking-Verfahren zur Verstärkung der HH-Kollagen-Vernetzung eine Option [72]. Bei einem fortgeschrittenem KK oder Kontraindikationen gegen andere therapeutische Möglichkeiten stellt die KPL die Therapie der Wahl dar [23]. Je nach individuellem Befund kommen die perforierende Keratoplastik (PKP) oder die deep anterior lamellar keratoplasty (DALK) als bevorzugte KPL-Verfahren infrage [26]. Die verschiedenen KPL-Verfahren werden in Abschnitt 3.4. genauer erläutert.

3.2.2 Hornhaut-Dystrophien

Als HH-Dystrophien werden hereditäre Störungen des HH-Stoffwechsels bezeichnet, die progredient verlaufen und mit einer Strukturveränderung bis hin zur HH-Eintrübung einhergehen. Je nach betroffenem Bereich werden epitheliale und subepitheliale Dystrophien, epithelial-stromale TGFBI-Dystrophien, stromale Dystrophien und endotheliale Dystrophien unterschieden [80]. Im Folgenden soll genauer auf die häufigste Form der Dystrophien, die Fuchs'sche-Endotheldystrophie (FED), eingegangen werden. Sie stellt weltweit die häufigste Indikation zur KPL dar [47]. Es handelt sich um eine beidseitige Erkrankung des HH-Endothels, bei der es zu einer progressiven Abnahme der Endothelzellzellen kommt und diese so ihrer Funktion der Entwässerung des HH-Stromas nicht mehr nachkommen können. Dadurch ist der HH-Stoffwechsel an einer wichtigen Stelle gestört und es kommt langfristig zu einer Aufquellung und Eintrübung des Stromas, einhergehend mit einem Visusverlust. Außerdem kommt es insgesamt zu einer Strukturveränderung mit Zunahme der zentralen HH-Dicke [78]. Diagnostisch lassen sich diese Veränderungen in der Spaltlampen-Untersuchung oder mithilfe der Endothelzellmikroskopie erkennen. Ein Bild der FED in der Spaltlampenuntersuchung ist in **Abbildung 3** zu sehen. Charakteristisch ist das zentral betonte Auftreten von dunklen „Tropfen“ innerhalb des Endothels, was als Cornea guttata bezeichnet wird. Im Krankheitsverlauf lässt sich zudem mikroskopisch eine zunehmende Formveränderung der Endothelzellen erkennen. Die regelhafte hexagonale Form der Zellen kann nicht mehr aufrechterhalten werden und es kommt zu einem polymorphen Muster des Endothels. Therapeutisch kommen verschiedene Methoden der KPL in Frage. Während früher lange Zeit die PKP als therapeutischer Goldstandard galt, kommen heute vor allem minimalinvasive Verfahren wie die Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) zum Einsatz [15].

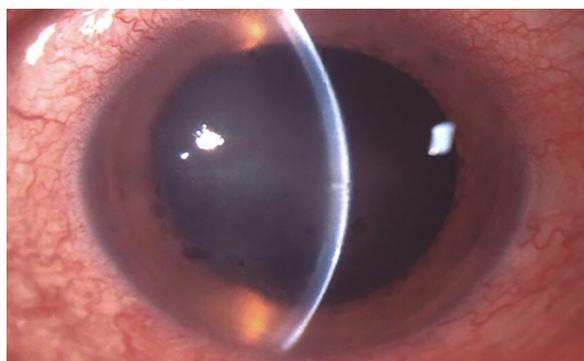


Abbildung 3: Spaltlampenmikroskopische Untersuchung der Fuchs'schen Endotheldystrophie (FED)
(Bildquelle: eigenes Bild)

3.2.3. Infektiöse Hornhaut-Erkrankungen

Als infektiöse HH-Erkrankungen werden in dieser Studie Erkrankungen unterschiedlicher Genese zusammengefasst, die alle zu einer Entzündung der HH (Keratitis) mit Ulkusbildung führen können. Die häufigste Form stellt die bakterielle Keratitis dar, die vor allem durch Staphylokokken oder Streptokokken, aber auch immer häufiger durch Mischinfektionen verursacht wird [53]. Wichtige Risikofaktoren sind u.a. das Tragen von Kontaktlinsen, refraktive HH-chirurgische Eingriffe oder okuläre Traumata. Klinisch äußern die Patienten vor allem lokale Schmerzen sowie ein Fremdkörpergefühl, außerdem kommt es zur Bildung eines eitrigen Sekretes. Eine bakterielle Keratitis kann verschiedene Verlaufsformen annehmen, vom punktförmigen Befall des Epithels bis hin zum sich schnell zum HH-Stroma ausbreitendem Defekt, dem HH-Ulkus. Die Therapie besteht je nach Ausprägung der Keratitis in der lokalen Applikation von antibiotischen Augentropfen und Steroiden. Bei ausgeprägten Befunden sowie bei einer bestehenden Gefahr der HH-Perforation sollte frühzeitig eine KPL erfolgen [32].

Eine weitere Ursache für eine Infektion des HH-Gewebes kann eine Reaktivierung des Herpes-simplex-Virus (HSV) aus dem Ganglion trigeminale sein. Diese virale Form der Keratitis kann ebenfalls verschiedene Erscheinungsformen aufzeigen, die Rückschlüsse auf die betroffene HH-Schicht zulassen. Man unterscheidet die epitheliale Keratitis (Keratitis dendritica), von der stromalen (Keratitis herpetica interstitialis) und der endothelialen (Keratitis disciformis) Keratitis, mit jeweils weiteren Subformen [3]. Klinisch gemeinsam ist den verschiedenen Formen eine ipsilateral verminderte HH-Sensibilität sowie eine Visusminderung. Therapeutische Möglichkeiten bestehen in der lokalen und/oder systemischen Applikation von Virustatika und Steroiden. Bei ausgeprägten oder therapierefraktären Befunden besteht die Indikation zur elektiven oder notfallmäßigen KPL. Weitere seltene aber schwerwiegende Formen der Keratitiden stellen die durch Protozoen ausgelöste Akanthamöbenkeratitis sowie die mykotische Keratitis dar. Bei beiden Formen ist eine frühzeitige Diagnosestellung entscheidend zur rechtzeitigen Einleitung einer adäquaten Therapie [54,73].

3.2.4. Hornhaut-Narben

HH-Narben können aufgrund von vielen verschiedenen Ursachen entstehen und eine KPL-Indikation darstellen. Wie bereits in Abschnitt 3.2.3. erwähnt, kommt es teilweise zu therapierefraktären Herpesvirus-Infektionen mit persistierenden Epitheldefekten und Narbenbildung. Diese können einige Komplikation nach sich ziehen und unter anderem das Risiko einer HH-Eintrübung oder der Bildung einer Descemetocèle erhöhen [5]. Bei diesen

Verläufen stellt die PKP eine Therapieoption dar, allerdings geht der postoperative Verlauf hierbei oft mit mehr Komplikationen einher als bei anderen KPL-Indikationen.

3.3. Keratoplastik – Allgemeines

Der Ersatz einer eingetrübten, verformten oder anderweitig in ihrer Funktion eingeschränkten Patienten-HH durch eine homologe Spender-HH ist die älteste jemals durchgeführte Gewebstransplantation in der Medizingeschichte. Vor mehr als 100 Jahren gelang Eduard Zirm in Olmütz (heute tschechische Republik) die erste totale KPL unter Verwendung einer menschlichen Spender-HH [83]. Mittlerweile zählt die KPL zu den weltweit am häufigsten durchgeführten Operationen überhaupt. Allein in Deutschland werden jährlich um die 9000 Hornhäute transplantiert [84]. An der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes waren es im Jahr 2021 insgesamt 676 Hornhauttransplantationen. Die Tendenz ist dabei stetig steigend. **Abbildung 4** verdeutlicht diese Entwicklung und zeigt die Anzahl der durchgeführten KPL in Homburg/Saar von 2000-2021. Allein ab dem Jahr 2006 wurden 5658 Hornhäute in Homburg/Saar transplantiert.

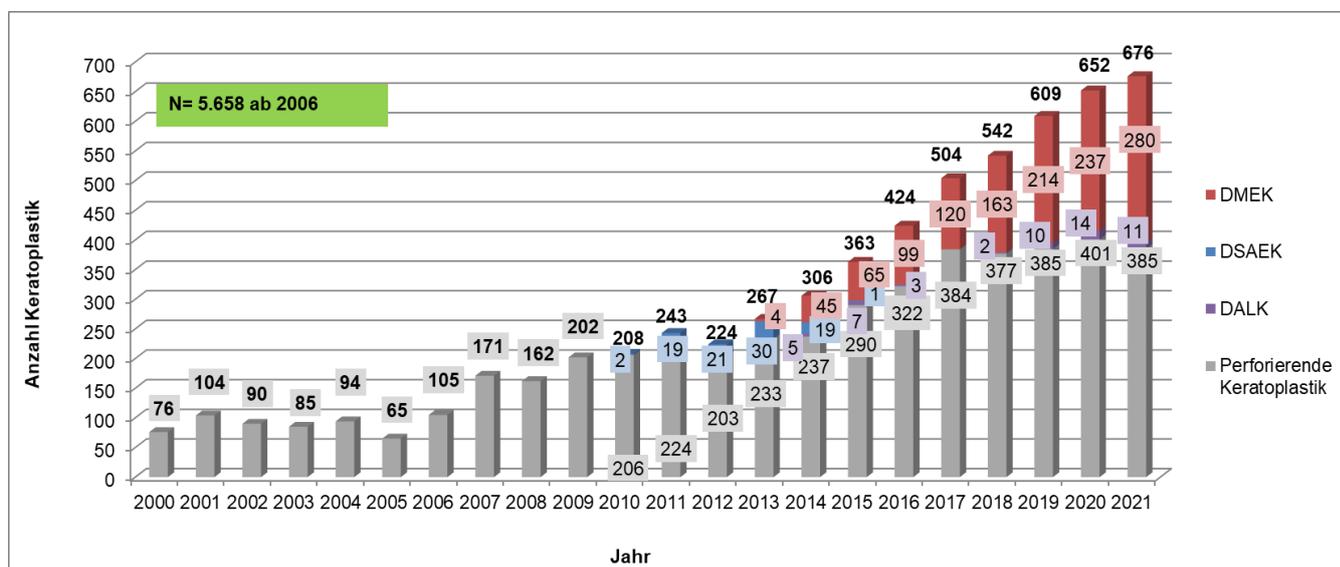


Abbildung 4: Entwicklung der durchgeführten Keratoplastiken in Homburg/Saar von 2000-2021, unterteilt in die verschiedenen Verfahren DMEK (Descemet membrane endothelial keratoplasty), DSAEK (Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty), DALK (Deep anterior lamellar keratoplasty) und perforierende Keratoplastik (Bildquelle: Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS, Homburg)

Die KPL ist nicht nur die am häufigsten, sondern auch die am erfolgreichsten durchgeführte Gewebstransplantation überhaupt mit einer Erfolgsrate von über 90%. Gründe dafür sind zum einen die sich seit vielen Jahrzehnten weiterentwickelnden mikrochirurgischen Techniken und Erfahrungen sowie zum anderen die besondere immunologische Stellung der HH selbst [28]. Die Operation ermöglicht es Patienten, die aufgrund einer Vielzahl an möglichen Grunderkrankungen teilweise oder komplett erblinden, ihr Sehvermögen wiederzuerlangen und ist somit aus der modernen HH-Chirurgie nicht mehr wegzudenken.

3.4. Operationstechniken

Man unterscheidet lamelläre Operationstechniken, bei denen nur bestimmte Schichten der HH ersetzt werden, von der PKP, bei der alle HH-Schichten (Epithel, Stroma und Endothel) durch eine neue Spender-HH ausgetauscht werden. Die lamellären Techniken finden seit 2010 Anwendung in der Augenheilkunde und lassen sich in Verfahren zum Ersatz posteriorer Schichten, mit DMEK und Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK), sowie anteriorer Schichten (DALK) unterteilen [14,69]. Das eingesetzte Verfahren wird stets individuell je nach Patient, Operationsindikation und verschiedenen anatomischen und klinischen Parametern bestimmt. Bisheriger Goldstandard der verschiedenen HH-Ersatzverfahren in den letzten Jahrzehnten war die PKP. In den letzten Jahren etabliert sich jedoch ein Trend vermehrt zu lamellären Operationstechniken [69]. In einer Studie von Park et al. [49] wurden die eingesetzten Operationstechniken über zehn Jahre (von 2005 bis 2014) in Amerika analysiert. Dabei fanden sie eine signifikante Senkung der durchgeführten PKP von 95% im Jahr 2005 auf 42% im Jahr 2014. Analog dazu ergab sich eine Steigerung der eingesetzten lamellären Verfahren von 5% in 2005 auf 58% in 2014. Flockerzi et al. [20] fanden entsprechende Ergebnisse für die Entwicklung der KPL-Verfahren in Deutschland. Sie untersuchten die angewandten Verfahren in ganz Deutschland von 2001 bis 2016. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die lamellären Verfahren mit einem Anteil von 53% aller KPL im Jahr 2014 erstmals mehr Anwendung fanden als perforierende Verfahren (47% in 2014). In Deutschland kommt unter den lamellären Verfahren die DMEK am häufigsten zum Einsatz. **Abbildung 5** veranschaulicht die Anwendungshäufigkeit der verschiedenen KPL-Verfahren in Deutschland von 2010 bis 2020.

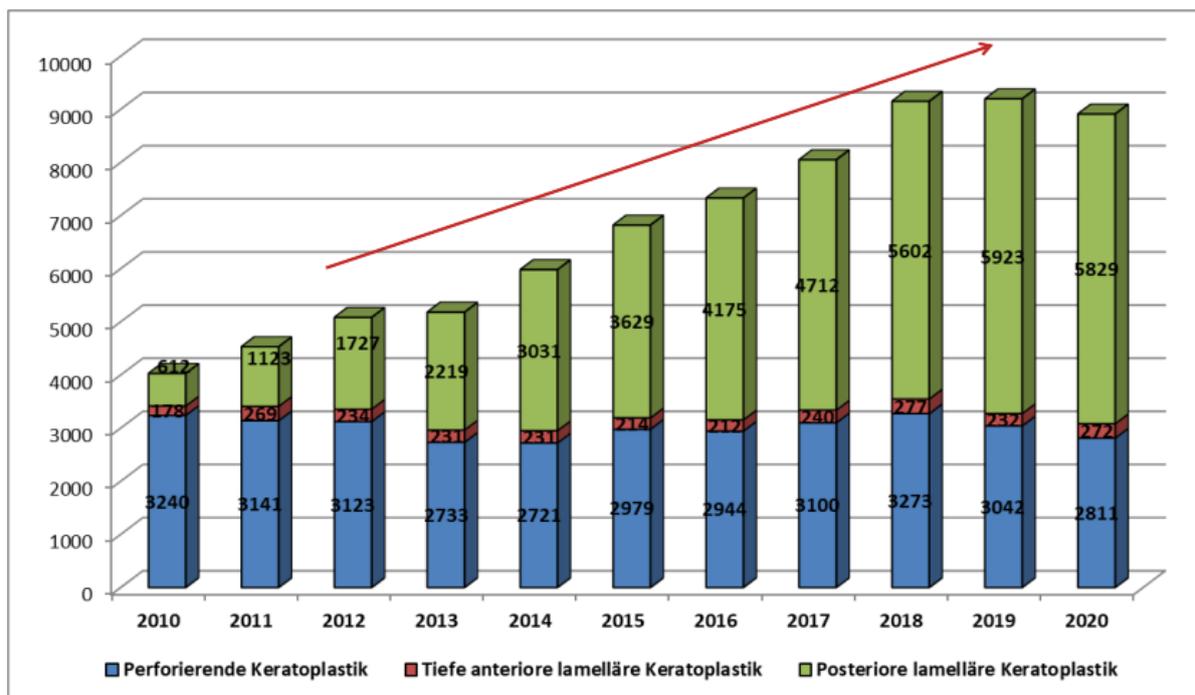


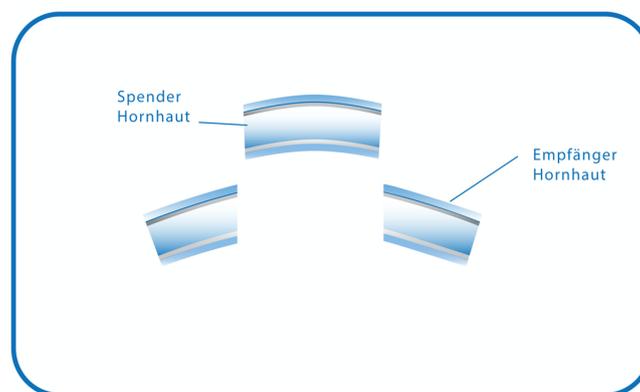
Abbildung 5: Anzahl der durchgeführten Keratoplastik (KPL)-Verfahren in Deutschland von 2010 bis 2020, aufgeteilt in perforierende KPL, tiefe anteriore lamelläre KPL und posteriore lamelläre KPL (Bildquelle: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2010/02/Deutsches-Keratoplastik-Register-2020-Sektion-DOG-Kornea.pdf>, zugegriffen: 30.03.2022)

Ursachen für diesen Wandel sind unter anderem verschiedene postoperative Komplikationen nach PKP. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl das Risiko einer Abstoßungsreaktion und einer TPL-Dezentrierung, als auch das Risiko eines hohen postoperativen Astigmatismus und anderer Folgeerkrankungen (z.B. Sekundärglaukome) nach PKP deutlich höher war als nach den minimalinvasiven lamellären Verfahren [29,63,69]. Die lamellären Verfahren zeigten zudem allgemein ein besseres Outcome bezüglich endothelialer Gesichtspunkte, z.B. der Endothelzelldichte [37,82].

Zusammenfassend gilt weiterhin die Maßgabe, dass für jeden Patienten individuell und abhängig von seiner Grunderkrankung das entsprechende Operationsverfahren gewählt werden sollte.

3.4.1. Perforierende Keratoplastik

In Homburg/Saar erfolgten im Jahr 2021 etwa 57% (385 von 676 KPL) der KPL als PKP (*s. **Abbildung 4***). Bei dieser Methode werden unter Intubationsnarkose alle Schichten der HH (Epithel, Stroma und Endothel) in ihrer gesamten Dicke durch eine neue Spender-HH ersetzt (***Abbildung 6***). Sie ist deswegen vor allem bei Erkrankungen, die alle HH-Schichten betreffen (z.B. KK, perforierende HH-Verletzungen) die Methodik der Wahl. Man unterscheidet außerdem zwischen elektiv und notfallmäßig durchgeführten PKP. Ein notfallmäßiger Eingriff erfolgt z.B. bei akuten Erkrankungen mit der Gefahr der HH-Perforation und wird als KPL à chaud bezeichnet.



***Abbildung 6:** Operationstechnik bei der perforierenden Keratoplastik: Ersatz aller Hornhaut (HH)-Schichten durch eine neue Spender-HH (Bildquelle: <https://augenlinik-saarland.de/ueber-uns/kfzh-inkl-lions-hhb/hornhauttransplantation>, zugegriffen: 30.03.2022)*

3.4.2. Lamelläre Keratoplastik

Je nach den betroffenen Schichten, die ersetzt werden, unterscheidet man verschiedene Verfahren der lamellären KPL. Grundsätzlich erfolgt eine Unterteilung in Verfahren, welche die hinteren (posteriore lamelläre KPL) oder die vorderen Schichten der HH (anteriore lamelläre KPL) ersetzen. Die lamellären Verfahren können in Allgemein- oder Lokalanästhesie durchgeführt werden. Zu den posterioren Verfahren zählen die DMEK, bei der selektiv die hintere Endothel-/Descemet-Schicht ersetzt wird sowie die DSAEK, bei der eine dünne Stromalamelle mit Endothel/Descemet ersetzt wird. Diese Verfahren sind indiziert bei Erkrankungen, die das HH-Endothel betreffen, da sie dessen selektiven Ersatz durch gesundes Spendergewebe ermöglichen. Vor allem die Fuchs-Dystrophie sowie die bullöse pseudophake Keratopathie gelten als häufige Indikationen [41]. Das Verfahren der DMEK ist schematisch in ***Abbildung 7*** dargestellt.

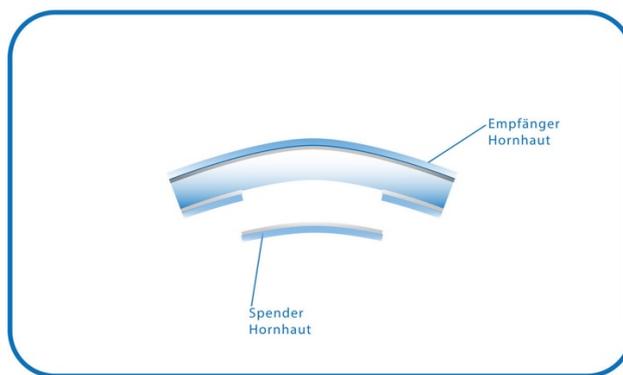


Abbildung 7: Operationstechnik bei der Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): Ersatz der hinteren Endothel-/Descemet-Membran (Bildquelle: <https://augenlinik-saarland.de/ueber-uns/kfzh-inkl-lions-hhb/hornhauttransplantation>, zugegriffen: 30.03.2022)

Ein Verfahren zum anterioren Ersatz stellt die DALK dar. Hierbei wird eine vordere Lamelle mit Stroma, Bowman-Membran und Epithel ersetzt (s. **Abbildung 8**). Grundsätzlich kann die DALK vor allem bei diversen Erkrankungen des HH-Stromas mit intaktem Endothel angewendet werden. Zu den häufigen Indikationen zählt z.B. der fortgeschrittene KK. Unter bestimmten Umständen, vor allem in Fällen von akuter Keratitis, wird die DALK der PKP vorgezogen, da hierbei unter anderem ein geringeres Risiko für eine postoperative intraokuläre Inflammation gezeigt werden konnte [29].

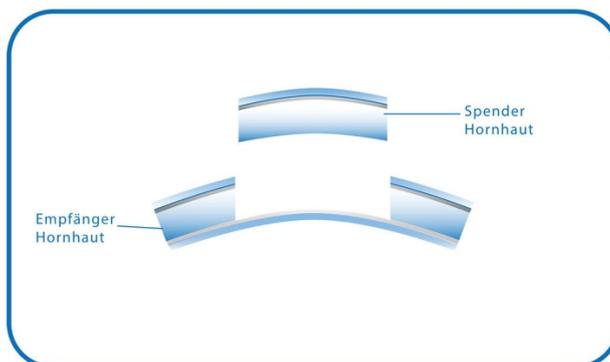


Abbildung 8: Operationstechnik bei der Deep anterior lamellar keratoplasty (DALK): Ersatz der vorderen Lamelle mit Stroma, Bowman-Lamelle und Epithel (Bildquelle: <https://augenlinik-saarland.de/ueber-uns/kfzh-inkl-lions-hhb/hornhauttransplantation>, zugegriffen: 30.03.2022)

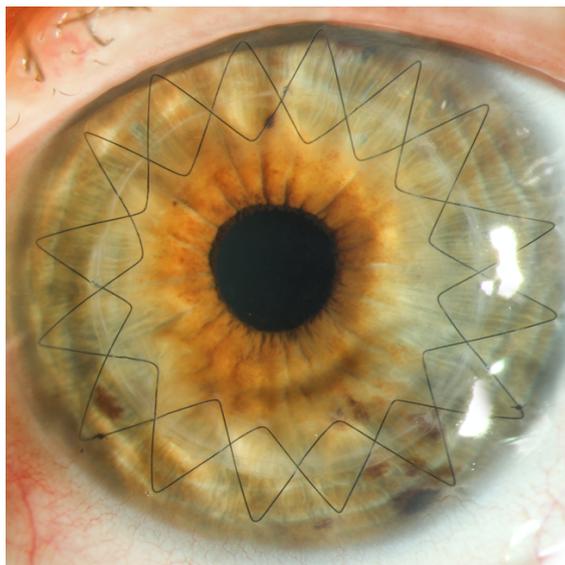
Unter den lamellären KPL-Verfahren findet in Homburg/Saar vor allem die DMEK vermehrt Anwendung. Wie in **Abbildung 4** illustriert, wurde im Jahr 2021 ein Anteil von 41,4% der KPL (280 von 676 KPL) als DMEK durchgeführt.

3.5. Trepanationstechniken

Intraoperativ kann die Trepanation von Spender- und Empfänger-HH mithilfe von verschiedenen mechanischen oder nicht-mechanischen Systemen erfolgen. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Art der Trepanation einen entscheidenden Einfluss auf das Auftreten verschiedener postoperativer Komplikationen, insbesondere auf die Transplantat (TPL)-Zentrierung, hat [39,58]. Die mechanische Trepanation kann unter anderem mit dem Hand- oder Motortrepan erfolgen. Sie stellte lange Zeit den Goldstandard in der Hornhautchirurgie dar und wird aus diesem Grund auch häufig als „konventionelle“ Methodik bezeichnet. Seit einigen Jahren gewinnt jedoch die nicht-mechanische, lasergesteuerte Trepanation mit dem Excimer- oder dem Femtosekundenlaser zunehmend an Bedeutung.

3.5.1 Nicht-mechanische Trepanation

In Homburg/Saar wird seit 2006 bevorzugt die nicht-mechanische Trepanation mittels 193-nm-Excimerlaser eingesetzt. Diese hochpräzise Methode ermöglicht das passgenaue Ausschneiden und Adaptieren von TPL und Empfänger-HH. Die Zentrierung des Schnittes erfolgt dabei mithilfe von 8 Orientierungszähnen am TPL-Rand, die mit limbuszentrierten radialen Keratomiemarkierungen assoziiert werden [64,74]. Danach erfolgt die Fixierung des TPL mithilfe von insgesamt 8 Situationsnähten, die an den Orientierungszähnen positioniert werden. Die Anwendung dieser Methodik ermöglicht eine signifikante Reduktion der horizontalen Torsion und vertikalen Verkippung des TPL. Dadurch wird zudem die anschließende Vernähung, in der Regel mittels der doppelt fortlaufenden Kreuzstichnaht nach Hoffmann (10-0 Nylon), erleichtert [64]. Ein postoperatives Bild eines Auges nach PKP mit doppelt fortlaufender Kreuzstichnaht nach Hoffmann ist in **Abbildung 9** dargestellt. Ein weiterer entscheidender Vorteil der nicht-mechanischen Excimerlaser-Trepanation ist ein signifikant besseres postoperatives Ergebnis bezüglich der TPL-Zentrierung und dem damit einhergehenden Risiko eines hohen und/oder irregulären postoperativen Astigmatismus [35]. Weitere Studien konnten zudem ein signifikant besseres Outcome bezüglich Visus, Oberflächen-Symmetrie und Astigmatismus belegen als nach der konventionellen, mechanischen Trepanation [2,58].



***Abbildung 9:** Postoperatives Bild nach perforierender Keratoplastik mit doppelt fortlaufender Kreuzstichnaht nach Hoffmann (Bildquelle: Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS, Homburg)*

Seit 2001 findet eine weitere nicht-mechanische Methodik Anwendung in der kornealen Mikrochirurgie. Der Femtosekundenlaser, mit einer Wellenlänge von 1023 nm, wurde anfangs vor allem in der refraktiven Hornhautchirurgie verwendet. Über die Jahre hat er jedoch zunehmend an Bedeutung im Bereich der HH-Transplantationschirurgie gewonnen [9]. Er ermöglicht die Durchführung von sehr präzisen und sicheren Schnitten in allen Ebenen der Kornea, wodurch er sich zunächst als interessante Alternative zur Ausführung der lamellären KPL (v.a. DALK und DSAEK) erwies [27]. Im Bereich der PKP ermöglicht der Femtosekundenlaser die Trepanation mithilfe von verschiedenen Stufenprofilen (z.B. „Mushroom-shaped“ oder „Zig-Zag“-Profil). Durch die verschiedenen individuell angepassten Profile wird eine präzise Adaption von Empfänger-HH und TPL mit einer geringeren Nahtspannung erleichtert. Die Verwendung des Femtosekundenlasers bedeutet allerdings einen deutlichen technischen und finanziellen Mehraufwand. Außerdem zeigt sich das postoperative Ergebnis bezüglich refraktiver Zielgrößen, Dezentrierung und Astigmatismus ähnlich wie nach mechanischer Trepanation und signifikant schlechter verglichen mit den Ergebnissen nach Excimerlaser-Trepanation. Aus diesen Gründen stellt die nicht-mechanische Trepanation mit dem Excimerlaser insgesamt die überlegene Methodik dar [66].

3.5.2. Mechanische Trepanation

Zur Durchführung einer mechanischen „konventionellen“ Trepanation gibt es eine Auswahl an verschiedenen Techniken (Handtrepan, guided trephine system (GTS) nach Krumeich, etc.). Der wesentliche Unterschied zur nicht-mechanischen Lasertrepanation besteht in dem Kontakt zur Kornea. Das Einwirken verschiedener axialer und radialer Kräfte lässt sich bei der mechanischen Trepanation nicht vermeiden, dabei kommt es stets zu einer Kompression oder Deformierung der Empfänger-HH [56,66]. Ein weiteres Problem nach mechanischer Trepanation ist eine langsame Wundheilung und die Notwendigkeit von fest fixierten Nähten, um die Stabilität des TPL zu gewährleisten. Damit einher geht ein hohes Risiko für eine Translations- und eine Rotationsinstabilität mit Distorsion des TPL sowie das Risiko eines hohen postoperativen Astigmatismus [11]. Heute kommt die mechanische Trepanation aus diesen Gründen nur noch bei besonderen Indikationen zum Einsatz (z.B. besondere Trepanationsdurchmesser oder zentrale Limbokeratoplastik) [9].

3.6. Immunologische Abstoßungsreaktionen

Die hohe Erfolgsrate der Transplantation von HH-Gewebe im Vergleich zu anderen Formen der Transplantation beruht auf mehreren Ursachen. Bedeutsam sind zum einen die sich seit vielen Jahren stetig weiterentwickelnden mikrochirurgischen Techniken und Möglichkeiten, zum anderen spielt die besondere immunologische Stellung der HH eine entscheidende Rolle. In der Literatur weist die Immunreaktionsrate nach PKP eine große Spannweite von 3% bis 30% auf [29,74]. Diese Variation kommt dadurch zustande, dass die Immunreaktion (IR) ein abhängiger Faktor mit vielen Einflussvariablen ist. Je nach gewähltem Patientenkollektiv, Beobachtungszeitraum sowie vielfältigen prä-, intra- und postoperativen Faktoren können die IR-Raten stark variieren.

3.6.1. Immunologische Stellung der Hornhaut

Das sogenannte „Immunprivileg“ der HH kommt durch ein Zusammenwirken verschiedener Faktoren zustande. Ein wesentliches Merkmal der HH ist ihre Avaskularität. Die Abwesenheit von Blut- und Lymphgefäßen im HH-Zentrum trägt entscheidend zu dem Immunprivileg bei. Dieses Phänomen wurde erstmals bereits in den 1940er Jahren vom späteren Nobelpreisträger Sir Peter Medawar beschrieben. Der Wissenschaftler versuchte, körperfremdes Gewebe in die

Vorderkammer von Hasenaugen einzubringen. Dabei machte er die Entdeckung dass Gewebe, welches er nah an die Iris angebrachte, von Blutgefäßen penetriert wurde und es schließlich zu einer Abstoßungsreaktion kam. Gewebe, welches an anderen Stellen angebracht und nicht mit der Blutversorgung in Kontakt kam, konnte hingegen erfolgreich transplantiert werden. Medawar zog aus dieser Beobachtung erstmals den Schluss, dass die Blutversorgung einen essentiellen Bestandteil in der effizienten Immunabwehr des Organismus bildet [29,43].

In der menschlichen HH kommen weitere Mechanismen hinzu, die zusätzlich eine aktive Unterdrückung von inflammatorischen Zellen erreichen können. Zum einen kann die Ausschüttung sekretorischer Immunmodulatoren und immunsuppressiver Faktoren durch HH, Irispigmentepithel und Retinapigmentepithel erfolgen. Weitere besondere Funktionen kommen dem HH-Endothel zu. Über gewisse Signalwege kann hier die Apoptose von CD8⁺-T-Zellen induziert werden. Außerdem wird nur ein geringes Level von MHC-I-Rezeptoren exprimiert, sodass die Erkennung durch entsprechende Immunzellen erschwert ist [28,29].

Auch der HH-Limbus, also der Übergang von Cornea zu Sklera, spielt eine wichtige Rolle. Hier befinden sich die sogenannten Limbusstammzellen, welche ein Reservoir für verschiedene Regenerations- und Reparaturprozesse des HH-Epithels darstellen. Im Gegensatz zur restlichen Cornea sind die Limbusstammzellen an die Blutversorgung des Körpers angeschlossen. Es handelt sich somit um die einzigen regenerationsfähigen Zellen der HH [36]. Ein Verlust oder eine Insuffizienz der Limbusstammzellen führt zu einer Zerstörung des oberflächlichen HH-Epithels und der limbalen Barriere und ist häufig Ursache von kornealen Neovaskularisationen (NV), welche einen Hauptrisikofaktor für eine IR darstellen [22,36,67]. Für einen Limbusstammzellverlust gibt es viele verschiedene Gründe. Häufig kommen sekundäre Ursachen, z.B. eine stattgehabte Verbrennung/Verätzung, eine Kontaktlinsen-Keratopathie oder immunologische Erkrankungen, aber auch limbusnahe mikrochirurgische Eingriffe, vor [44]. Wird also das TPL bei der PKP aufgrund von Dezentrierung oder Größe sehr nah an dem vaskularisierten HH-Limbus eingebracht, erhöht sich damit auch das Risiko einer IR [18,59].

3.6.2. Risikofaktoren der Immunreaktion

Trotz den beschriebenen immunologischen Vorteilen der HH kommt es bei einer geringen Anzahl an Patienten nach KPL zu Komplikationen bis hin zu einer schwerwiegenden IR mit Folge des TPL-Verlustes. 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 oder der Immunstatus des Patienten [33,48]. Andere

Risikofaktoren lassen sich wiederum von ärztlicher 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. Dabei ist vor allem die TPL-Größe ein wichtiger Einflussfaktor [8,70]. Auch sind intraoperative Komplikationen, Fadenlockerung oder Re-KPL prädisponierend für das Auftreten einer TPL-Abstoßung [25].

Je nach Grunderkrankung werden in der Literatur zum Teil Niedrig-Risiko- von Hoch-Risiko-Operationen unterschieden. Als Niedrig-Risiko-Patienten werden dabei Patienten mit nicht-vaskulären und nicht-entzündlichen Grunderkrankungen bezeichnet, z.B. Patienten mit KK oder FED. Eingeschlossen in die Hochrisikogruppe werden hingegen Patienten mit entzündlichen oder vaskulären Grunderkrankungen, insbesondere da diese eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung von kornealen NV aufweisen [29]. Eine Vaskularisation des Empfänger-HH-Gewebes gilt als einer der Hauptrisikofaktoren für das Auftreten einer IR [18]. Bestehen die Vaskularisationen bereits zum Zeitpunkt der Operation, spricht man von einer Hochrisiko-KPL. Es kann aber auch im postoperativen Verlauf zu einer Gefäßeinsprossung kommen, die sich prinzipiell über alle vier HH-Quadranten ausbreiten kann. Je mehr Quadranten betroffen sind, desto höher ist das Risiko eines TPL-Versagens. Über die Blutgefäße gelangen Immuneffektorzellen in das eigentlich avaskuläre HH-Gewebe zum TPL. Diese sorgen für eine inflammatorische Reaktion bis hin zur immunologischen TPL-Abstoßung. Es besteht eine direkte Korrelation zwischen Tiefe und Ausdehnung der Vaskularisationen und dem Auftreten einer IR [18]. Die kornealen NV können spaltlampenmikroskopisch auf dem HH-Gewebe festgestellt werden. Zur genaueren Evaluation von unter anderem der Gefäßbeschaffenheit und -tiefe und des Blutflusses kommen angiographische Methoden, wie die Fluoreszenzangiographie (FA) oder seit einigen Jahren auch die nichtinvasive optische Kohärenztomographie-Angiographie (OCT-A) zum Einsatz [46]. Korneale NV sollten frühzeitig therapiert werden. Je nach Stadium und Ausdehnung gibt es eine Vielzahl an therapeutischen Optionen. Zur initialen Therapie kommen vor allem topische Steroide und Anti-VEGF-Injektionen infrage. Im weiteren Verlauf kann diese Therapie beispielsweise über Laser- und Phototherapie, systemische Behandlung oder biologische Therapieoptionen eskaliert werden [68]. Die Entwicklung und Anwendung neuer Therapieoptionen ist Bestandteil zahlreicher Studien, da die kornealen NV trotz Behandlung immer noch eine häufige Ursache für korneale Eintrübung und TPL-Versagen darstellen.

3.6.3. Erscheinungsformen der Immunreaktion

Eine IR nach PKP kann sich klinisch in verschiedenen Formen äußern und kann im Prinzip jede HH-Schicht betreffen. Mit Abstand am häufigsten kommt es aber zu einer endothelialen Abstoßung [50]. Hierbei wird klinisch die akute diffuse Form von der seltener vorkommenden chronischen fokalen Form unterschieden. Die akute diffuse endotheliale IR betrifft das gesamte TPL und spaltlampenmikroskopisch lassen sich retrokorneale Präzipitate an multiplen Stellen nachweisen. Weitere Charakteristika sind ein generalisiertes TPL-Ödem und der Nachweis von Eiweißen in der Vorderkammer als sog. Tyndall-Effekt [62]. Dem hingegen geht die chronische fokale endotheliale IR typischerweise als sog. „Khodadoust-Linie“ von einem Gefäß am TPL-Rand aus und breitet sich über das Zentrum bis zum gegenüberliegenden TPL-Rand aus. Die ödematösen TPL-Bezirke sind hierbei segmental scharf begrenzt und grenzen an vitales Gewebe [31]. Die klinischen Erscheinungsbilder der beiden Formen der endothelialen IR sind in **Abbildung 10** dargestellt.

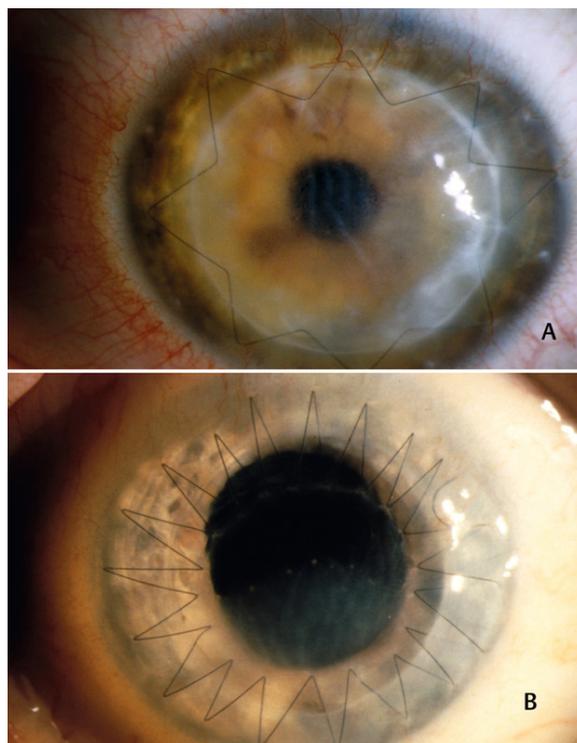


Abbildung 10: Erscheinungsformen der endothelialen Immunreaktion (IR). A: Akut diffuse endotheliale IR nach Excimerlaser-Keratoplastik B: Chronisch fokale endotheliale IR nach mechanischer Trepanation (Bildquelle: Szentmáry N, Goebels S, El-Husseiny M, Langenbacher A, Seitz B: Immunreaktionen nach Femtosekunden- und Excimerlaser-Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2013 May;230(5):486-9)

3.7. Transplantat-Auswahl

Wie in Abschnitt 3.6.2. beschrieben, lässt sich bereits durch die individuelle und sorgfältige präoperative TPL-Auswahl bei jedem Patienten das Risiko von postoperativen Komplikationen und TPL-Verlust bedeutend reduzieren. Zunächst ist die ausreichende Qualität des Transplantates Voraussetzung für dessen Verwendung. Zur Sicherung der qualitativen Anforderungen werden in der Hornhautbank präoperativ verschiedene Analysen von Spender-HH und -Serum durchgeführt. Die Hauptgründe für eine TPL-Verwerfung sind dabei oftmals eine nicht ausreichende Endothelqualität mit einer Zelldichte von unter 2000 Zellen/mm², eine Kontamination des Kulturmediums oder eine positive Spenderserologie [33]. Des Weiteren stellt die Auswahl der richtigen TPL-Größe eine präoperative Herausforderung dar. Von optischen und immunologischen Gesichtspunkten betrachtet gilt hier der Leitsatz: „So groß wie möglich, so klein wie nötig“ [63]. Größere TPL (>8 mm) sind dabei häufiger mit IR assoziiert, da der TPL-Rand hierbei näher an den Limbusstammzellen der Empfänger-HH liegt. Kleinere TPL (<7,5 mm) gehen dabei mit größeren topographischen Unregelmäßigkeiten und einem schlechteren funktionellen Outcome einher. So muss bei der individuellen TPL-Auswahl meist ein Kompromiss eingegangen werden. In Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen wie KK oder gittriger Dystrophie auf ein größeres TPL zurückgegriffen werden kann, ohne das Risiko einer IR zu erhöhen [60]. Die Entscheidung muss also stets individuell an die gegebenen Patienten- und Spender-Voraussetzungen angepasst werden.

3.8. Fragestellung

An der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes *UKS* in Homburg/Saar steigt die Gesamtzahl der jährlich durchgeführten KPL kontinuierlich an, im Jahr 2021 wurden insgesamt 676 KPL durchgeführt, wovon mehr als die Hälfte (385 Interventionen) als PKP erfolgten. In vereinzelten Fällen kam es postoperativ zu einer IR mit TPL-Eintrübung.

Ziel der vorgestellten Studie war es, retrospektiv sowohl die Patienten ohne IR, also auch die von einer IR betroffenen TPL hinsichtlich prä-, intra- und postoperativer Gesichtspunkte zu analysieren und miteinander zu vergleichen. Dabei sollen insbesondere die von mikrochirurgischer Seite beeinflussbaren Risikofaktoren für eine IR betrachtet werden. Vor allem die Faktoren der TPL-Größe und -Zentrierung sollen mithilfe neuer präziser Messmethoden analysiert werden und darauf basierende Handlungsempfehlungen für die Zukunft formuliert werden, um die wenigen, aber schwerwiegenden TPL-Verluste nach KPL weiter zu minimieren.

Nach Erhebung der Daten wurde in dieser Dissertation auf folgende Fragestellungen genauer eingegangen:

1. Wie hoch war die Prävalenz der IR und zu welchem Zeitpunkt trat sie durchschnittlich auf?
2. Wie war die Verteilung von Patienten- und Spenderalter, TPL-Herkunft und den einzelnen Grunderkrankungen der Patienten? Konnte hierbei ein Einfluss auf das Auftreten einer IR festgestellt werden?
3. Welches war die bevorzugte Trepanationsmethode und wie beeinflusste diese das Auftreten einer IR?
4. Welche Bedeutung hatten die Fläche von Empfänger-HH und TPL in mm^2 und deren Verhältnis zueinander?
5. Welche Bedeutung hatten die Länge von Empfänger-HH und TPL in vertikaler und horizontaler Achse?
6. Welche Rolle kommt der TPL-Zentrierung, gemessen anhand des Abstandes des TPL zum Empfänger-HH-Limbus oben, unten, nasal und temporal, zu? Gibt es Tendenzen zur Dezentrierung in eine bestimmte Richtung die zu einem vermehrten Auftreten einer IR geführt haben?

4. Patienten und Methoden

4.1. Studienkollektiv

Das Studienkollektiv dieser retrospektiven Studie bestand aus 2133 Patienten, welche im Zeitraum von Januar 2009 bis Juli 2019 eine PKP an der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS in Homburg/Saar erhalten haben. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug $27,7 \pm 21,7$ Monate. Zu den Einschlusskriterien für diese Studie zählte lediglich mindestens eine stattgehabte PKP im Beobachtungszeitraum. Je nach analysierter Zielgröße, konnte eine unterschiedliche Anzahl an Patienten in die statistische Auswertung einbezogen werden. Grund dafür war, dass nicht bei allen Patienten vollständige Daten zu dem entsprechenden Zielwert in der Datenbank vorlagen. Das Studienkollektiv wurde im Rahmen der statistischen Auswertung in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe A mit Patienten, bei denen keine IR im Beobachtungszeitraum stattfand, und Gruppe B mit Patienten, bei denen mindestens eine IR im entsprechenden Zeitraum beobachtet wurde. Die verwendeten TPL wurden zum Großteil von der klinikinternen Hornhautbank, *dem Klaus Faber Zentrum für Hornhauterkrankungen inkl. LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz*, oder von verschiedenen externen Hornhautbanken in Deutschland oder anderen europäischen Ländern zur Verfügung gestellt. Die Studie wurde gemäß den Grundsätzen der 1964 formulierten Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Kennnummer *Bu13/21*) genehmigt.

4.2. Datenbank und Zielgrößen

Die Datensammlung erfolgte in einer Access-Datenbank (Microsoft Corp, Redmond, WA, USA, 2016) (*Abbildung 11*). In der Datenbank wurden Daten aus den Patientenakten, Operationsberichten, den jeweiligen Hornhautbank-Protokollen sowie verschiedene perioperative Untersuchungsparameter erfasst. Zu den patientenbezogenen Daten aus der Patientenakte zählten Patienten-ID, Geburtsdatum und Geschlecht, Grunderkrankung, das Operationsdatum und das operierte Auge (links oder rechts). Aus dem Operationsbericht konnte unter anderem die KPL-Art, die Nahttechnik, der Empfänger-HH- und TPL-Durchmesser sowie die Trepanationsmethode entnommen werden. Außerdem wurden Informationen über das TPL aus den Hornhautbankprotokollen erhoben, darunter die Herkunft des TPL, das Alter des Spenders und die Endothelzelldicke. Weiterhin wurden die genauen Messwerte verschiedener Empfänger-HH- und TPL-Größen in die Datenbank eingepflegt. Die

Ausmessung erfolgte mithilfe des Bildverarbeitungsprogrammes ImageJ für Windows, Version 1.51 (NIH, Bethesda, MD, USA) an postoperativen Photographien des Auges.

Folgende erfasste Untersuchungsparameter aus der Datenbank wurden als Zielgrößen der Datenauswertung analysiert:

1. Stattgehabte IR und Zeitpunkt: Es wurde das Datum sowie die Art der IR (akut-diffus-endothelial und chronisch-fokal-endothelial) erfasst
2. Patientenalter, Spenderalter und TPL-Herkunft
3. Trepanationsmethode der Operation (Excimerlaser-Trepanation, Femtolaser-Trepanation oder mechanische Trepanation mittels Handtrepan oder Motortrepan)
4. Grunderkrankungen unterteilt in fünf Untergruppen: 1) Dystrophien (FED, Gittrige Dystrophie, Hornhaut-Endothelial-Epithelial-Dekompensation (HEED)), 2) Ektasien (KK, Keratoglobus, irregulärer Astigmatismus), 3) Immunologisch (Re-KPL nach IR, TPL-Dekompensation), 4) Infektiös (Ulzera verschiedener Genese, bakterielle und herpetische Infektionen), 5) Narben (verschiedener Genese)
5. Fläche von Empfänger-HH und TPL in mm^2 und deren Verhältnis $\frac{\text{TPL}}{\text{HH}}$, ausgemessen mittels ImageJ
6. Länge von Empfänger-HH und TPL in vertikaler und horizontaler Achse in mm, ausgemessen mittels ImageJ und verglichen mit dem apparativ gemessenen WZW-Wert mittels Pentacam® Scheimpflug Tomographie (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany)
7. TPL-Zentrierung: Abstand des TPL zum Empfänger-HH-Limbus oben, unten, nasal und temporal, ausgemessen mit ImageJ

Auge

OP-Datum <input type="text"/>	Durchmesser Spender <input type="text"/>	Epithel entfernt <input type="checkbox"/>	Spenderendotheldichte <input type="text"/>	<p>Abstand TRPL zum Limbus</p>
Diagnose <input type="text"/>	Empfänger Durchmes <input type="text"/>	Naht <input type="text"/>	Post mortem in h <input type="text"/>	
Laufende Nummer <input type="text"/>	Elliptisch? <input type="checkbox"/>	Zahl der Einzelknüpfnähte <input type="text"/>	Mediumzeit in Tagen <input type="text"/>	
Operateur <input type="text"/>	Spender kleine Halba <input type="text"/>	Knotenlage 1 in h <input type="text"/>	IOLMaster R1 <input type="text"/>	
Linsenstatus <input type="text"/>	Empfänger kleine Hal <input type="text"/>	Knotenlage 2 in h <input type="text"/>	IOLMaster R2 <input type="text"/>	
OP-Art KPL <input type="text"/>	Expulsive Blutung <input checked="" type="checkbox"/>	Herkunft des TRPL <input type="text"/>	IOLMaster Achse <input type="text"/>	
Linsen-OP <input type="text"/>	SP-Komplikation <input type="checkbox"/> Empfänger <input type="checkbox"/>	Herkunft des Transplar <input type="text"/>	IOLMaster AL <input type="text"/>	
Trepanation <input type="text"/>	Vis-à-tergo <input type="text"/>	Spendernummer <input type="text"/>	IOLMaster VKT <input type="text"/>	
HH Fläche Patient <input type="text"/>	HH Fläche TPL <input type="text"/>	Alter des Spenders <input type="text"/>	HHHorizontal <input type="text"/> 0	
OPDauer <input type="text"/>	Fläche Pat-TPL <input type="text"/> 0	V HH Fläche TPL Pat <input type="text"/>	HHVertical <input type="text"/> 0	
Anästhesie <input type="text"/>	MedGlauvox250 <input type="checkbox"/>	MedmMannitol10% <input type="checkbox"/>		
Narkose <input type="text"/>	MedGlauvox500 <input type="checkbox"/>	MedMannitolML <input type="text"/>		

Abbildung 11: Ausschnitt der Access-Datenbank mit Parametern aus Operationsbericht, Patientenakte und Hornhautbankprotokoll. (Bildquelle: eigenes Bild)

4.3. Untersuchungsmethoden

4.3.1. Hornhaut-Messungen mittels ImageJ

Die genaue Ausmessung der einzelnen Größenparameter von Empfänger-HH und TPL sowie deren Verhältnis stellte einen zentralen Bestandteil dieser Studie dar. Die Messungen erfolgten mithilfe des Bildbearbeitungs- und Bildverarbeitungsprogramm ImageJ. Mittels dieser Methode konnten postoperative Fotografien des Auges (.jpeg Bilder) analysiert und verschiedene Strukturen genau vermessen werden. Zur Vermessung wurden sogenannte Region of interest (ROI)-Strukturen bestimmt. In unserer Studie umfassten diese die folgenden Zielgrößen: Fläche der Empfänger-HH, Fläche des TPL, TPL-Durchmesser und Länge der Empfänger-HH in horizontaler und vertikaler Achse, Abstand des TPL-Randes zum Empfänger-HH-Limbus an den Stellen oben (zwölf Uhr), unten (sechs Uhr), nasal und temporal. Die Distanzen zwischen dem TPL-Rand und dem nasalen und temporalen Limbus wurden jeweils für das rechte und linke Auge separat voneinander bestimmt. Die ROI-Strukturen wurden mithilfe vorgegebener geometrischer Elemente (z.B. Kreisen und Linien) halbautomatisch approximiert. Anschließend wurde der entsprechende Zielwert von dem Programm berechnet. So konnten genaue Werte, unabhängig von den Angaben aus Operationsbericht oder anderen Untersuchungen, bestimmt und Verhältnisse zwischen Empfänger-HH- und TPL-Größen erfasst

werden. Außerdem wurde durch die genaue Bestimmung der Limbusabstände an den vier verschiedenen Punkten eine Aussage über eine mögliche TPL-Dezentrierung ermöglicht. Die verschiedenen ROI-Strukturen sind in **Abbildung 12** dargestellt.

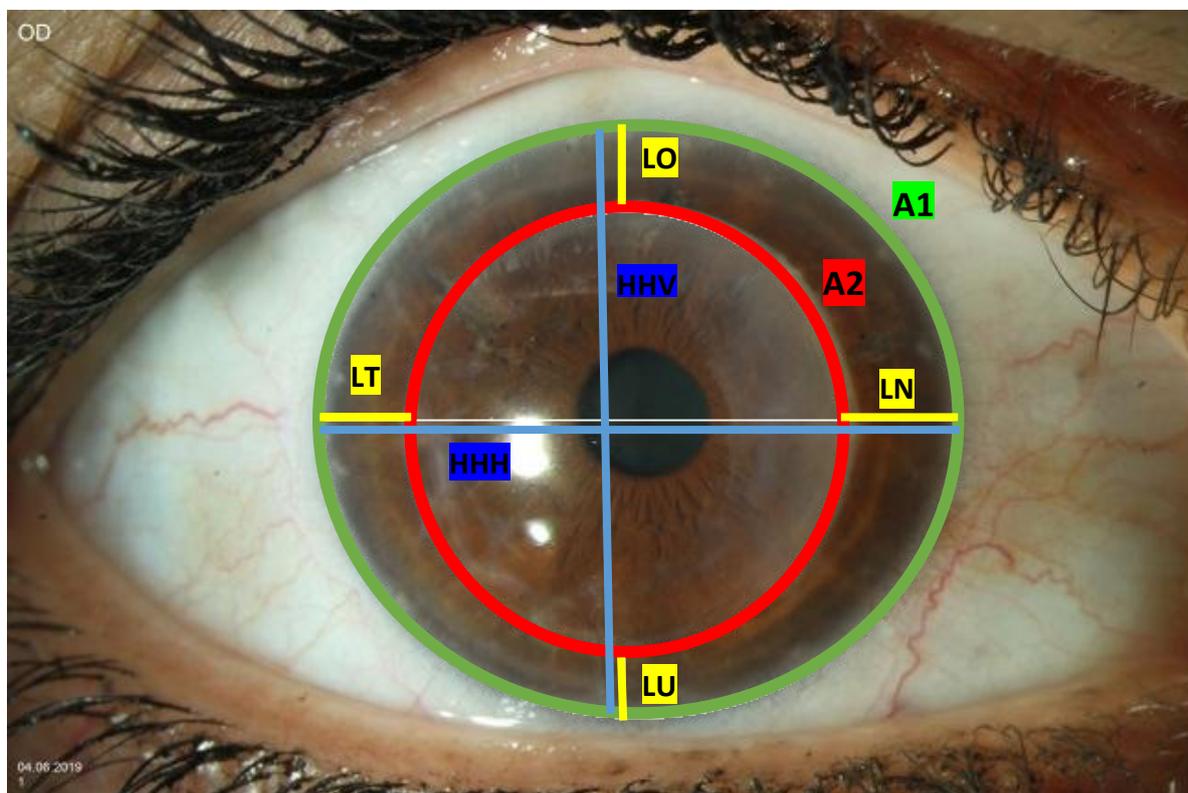


Abbildung 12: Hornhaut-Ausmessungen anhand postoperativer Photographien mittels ImageJ. Ausmessung der eingezeichneten Zielgrößen: Hornhaut-Fläche (grün) = A1, Transplantat-Fläche (rot) = A2, Limbusabstände (gelb) an den Stellen LO = oben, LN = nasal, LU= unten und LT = temporal, Horizontaler Hornhaut-Durchmesser (blau) = HHH, Vertikaler Hornhaut-Durchmesser (blau) = HHV (Bildquelle: eigenes Bild)

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 TPL-Durchmesser aus dem jeweiligen OP-Bericht verglichen und verifiziert. Im OP-Bericht wurde regelhaft der TPL-Durchmesser, der präoperativ vom Operateur bestimmt wurde, angegeben. Zur endgültigen Kontrolle der Validität der Werte wurde die gemessene Länge der Empfänger-HH in horizontaler Achse mit dem WZW-Abstand aus routinemäßigen postoperativen Messungen mittels Pentacam® Scheimpflug Tomographie (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar) abgeglichen. Die Bildanalyse erfolgte grundsätzlich an Photographien aus der ersten postoperativen Untersuchung

des Patienten. Zum Teil waren die Bilder unmittelbar postoperativ nicht gut messbar, wie beispielhaft in **Abbildung 13** dargestellt. Letztendlich wurde das erste verwertbare postoperative Bild verwendet (in der Regel 1-2 Monate postoperativ). Die Messungen konnten aufgrund der Bildqualität nicht bei allen Patienten des Gesamtkollektivs durchgeführt werden. Insgesamt war es möglich, 835 Patientenbilder (je nach Messwert) in die Messungen einzubeziehen. Die restlichen Bilder wurden entweder aufgrund der Bildqualität oder aufgrund einer zu großen Differenz des Messwertes von den Eichwerten (TPL-Durchmesser und WZW-Abstand) nicht in die Auswertung einbezogen, um die Validität der Ergebnisse zu gewährleisten.

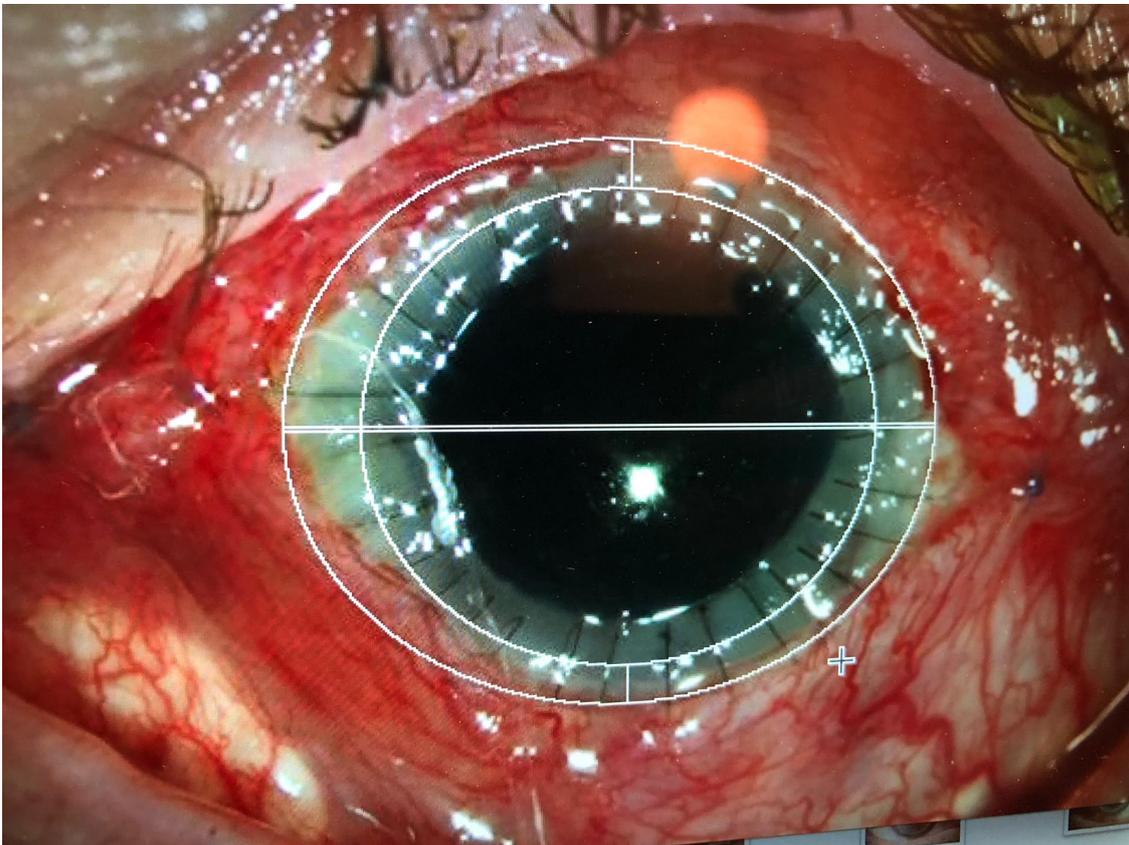


Abbildung 13: Beispielfoto für eine nicht ausreichende postoperative Bildqualität, um alle Zielgrößen verlässlich auszumessen. (Bildquelle: eigenes Bild)

4.4. Statistische Methoden

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS Version 25.0 (IBM Corp, Armonk, NY) für Windows. Das Patientenkollektiv wurde zunächst anhand von verschiedenen deskriptiven Daten charakterisiert, welche Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel, Median, Standardabweichung sowie absolute und relative Häufigkeitsverteilungen beinhalteten. Die deskriptive Statistik wurde für alle obengenannten Zielgrößen für beide Patientengruppen durchgeführt.

Um verschiedene Zusammenhänge und Abhängigkeiten zu untersuchen, wurden diverse statistische Testverfahren angewandt. Die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman wurde verwendet, um Korrelationen zwischen diversen Zielgrößen (unter anderem Empfänger-HH-Fläche, TPL-Fläche, Verhältnis Fläche $\frac{\text{TPL}}{\text{HH}}$, horizontaler und vertikaler Empfänger-HH-Durchmesser, Abstand TPL zum Limbusrand oben, unten, nasal und temporal) und dem Auftreten einer IR festzustellen. Nominalskalierte Daten wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Zum Vergleich der Mittelwerte normalverteilter Daten wurden parametrische Tests wie der t-Test angewendet. Bei nicht normalverteilten Daten kamen Wilcoxon- und Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau (alpha-Fehler) von 5% festgelegt.

5. Ergebnisse

5.1. Beschreibung des Studienkollektivs

In die Studie wurden 2133 Patienten eingeschlossen, welche im Beobachtungszeitraum mindestens eine PKP am UKS erhalten haben. Davon wurden insgesamt 1896 (87,7%) mittels Excimerlaser-Trepanation operiert, bei 268 (12,4%) der Patienten erfolgte eine mechanische Trepanation (mittels Handtrepan oder Motortrepan). Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug $27,7 \pm 21,7$ Monate.

Das Patientenalter des Studienkollektivs variierte von eins bis 95 Jahren am Tag der Operation. Der Altersmedian der Patienten lag bei 58 Jahren (*Abbildung 14*).

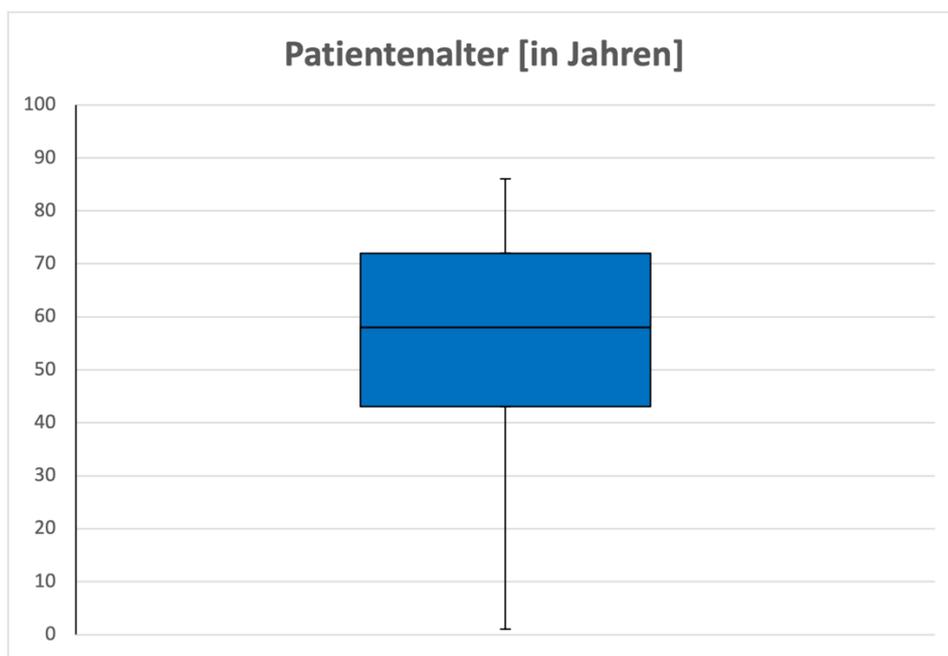


Abbildung 14: Patientenalter des Gesamtkollektivs (n = 2133) zum Zeitpunkt der Operation in Jahren, Median = 58 Jahre

5.2 Prävalenz und Zeitpunkt der Immunreaktion

Von den 2133 untersuchten Patienten konnte bei insgesamt 176 Patienten mindestens eine IR im entsprechenden Zeitraum beobachtet werden. Dies entspricht einem relativen Anteil von ca.

8,25% des Gesamtkollektivs. Bei diesen 176 Patienten kam es zu insgesamt 203 IR. Je nach klinischer Erscheinungsform der IR wurden in der Datenbank zwei Gruppen unterschieden. Zum einen die akut-diffus-endotheliale IR, welche bei 128 Patienten (6,0%) vorkam, zum anderen die chronisch-fokal-endotheliale IR bei insgesamt 48 Patienten (2,25%).

Im Rahmen der statistischen Auswertung einiger Zielgrößen wurden aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit chronisch-fokal-endothelialer IR (2,25%) nur die Patienten mit stattgehabter akut-diffus-endothelialer IR berücksichtigt (n = 128), die einen Anteil von 6,0% am gesamten Studienkollektiv darstellten. Diese Patienten bildeten die IR-Gruppe (Gruppe B) der statistischen Auswertung. In Gruppe A wurden die Patienten eingeschlossen, bei denen keine IR stattfand. In diese Gruppe wurden insgesamt 1957 Patienten eingeschlossen, was einem Anteil von ca. 91,75% des Gesamtkollektivs entsprach. Die Verteilung der relativen Häufigkeiten ist in **Abbildung 15** dargestellt.

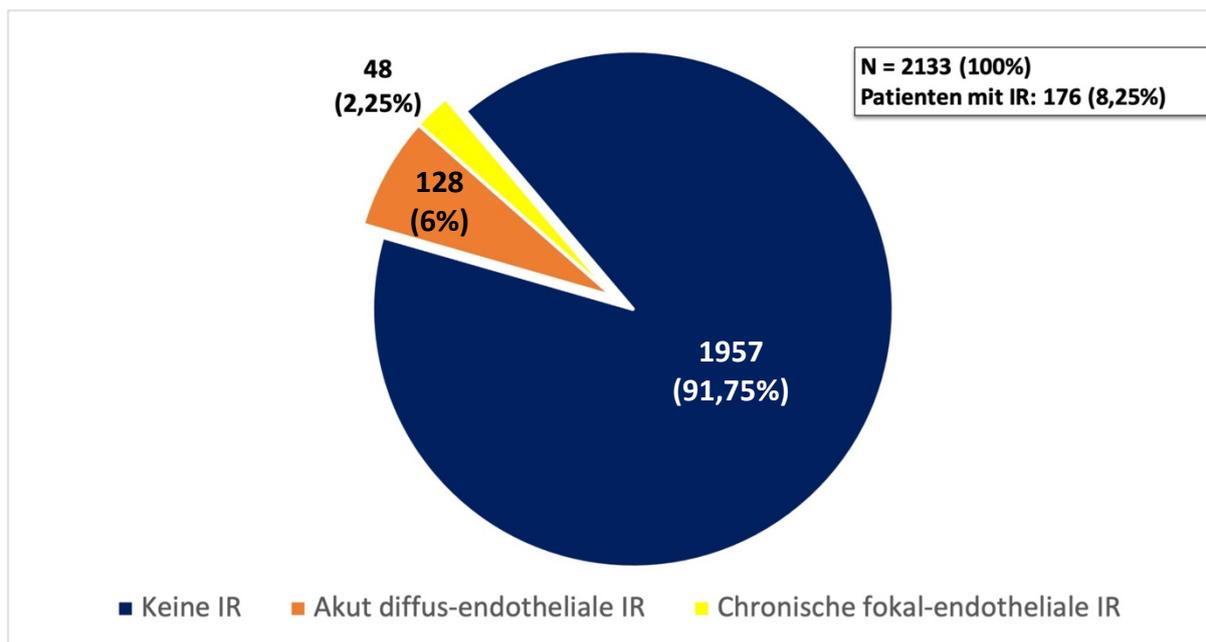


Abbildung 15: Beschreibung des Studienkollektivs: Gesamtzahl = 2133 Patienten, davon 1957 (91,75%) Patienten ohne Immunreaktion (IR) und insgesamt 176 (8,25%) mit IR. Davon 128 (6,0%) mit akut diffuser endothelialer IR und 48 (2,25%) mit chronisch fokaler endothelialer IR.

Das Auftreten einer IR konnte im Durchschnitt am häufigsten im zweiten postoperativen Jahr beobachtet werden. Die akute diffuse endotheliale IR trat dabei im Mittel am häufigsten nach

15 Monaten auf, bei der chronischen fokalen endothelialen IR lag der Mittelwert des Auftretens bei 15,7 Monaten nach PKP (*Abbildung 16*).

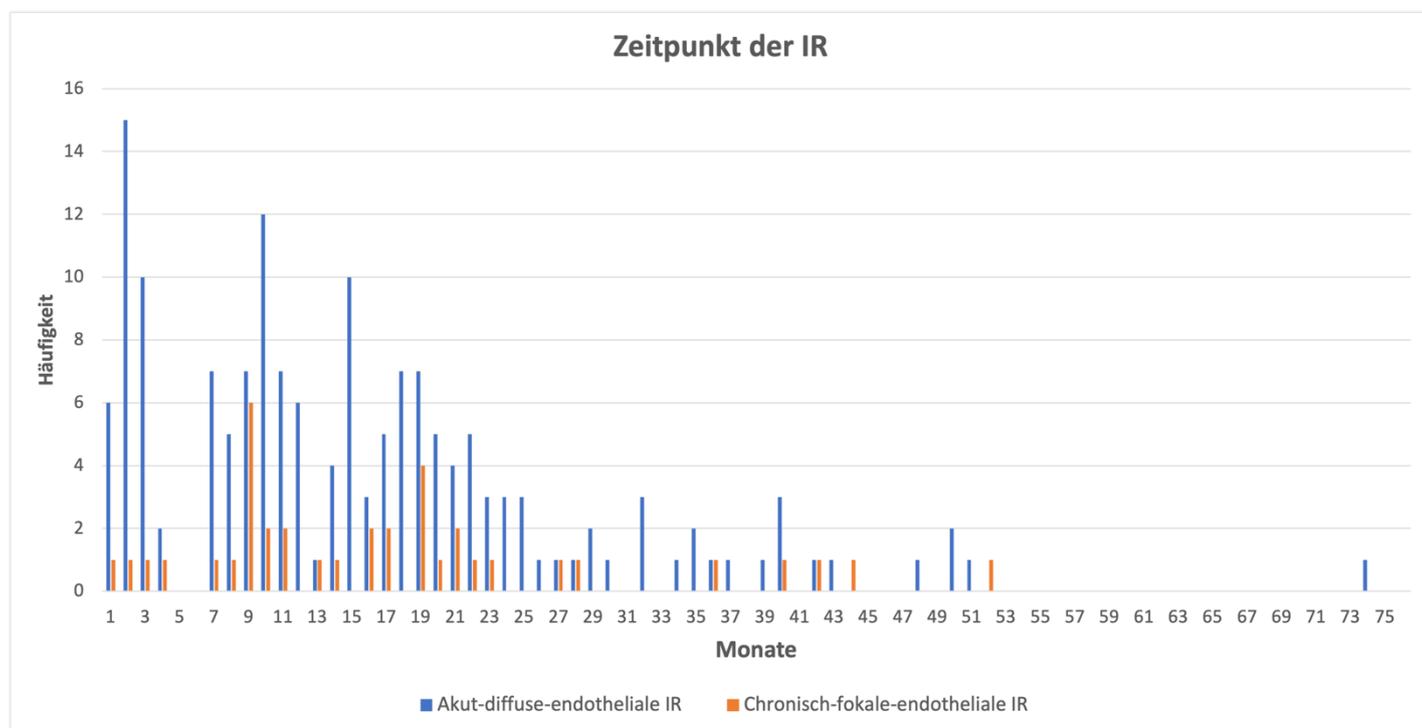


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung des Immunreaktions (IR)-Zeitpunktes in Monaten für die Erscheinungsformen akute diffuse endotheliale IR (blau) und chronische fokale endotheliale IR (orange).

5.3. Beschreibung des Spenderalters und Einfluss auf die Immunreaktion

Transplantate wurden von Spendern im Alter von drei bis 98 Jahren verwendet. Dabei lag der Median des Spenderalters in der nicht-IR-Gruppe bei 69 Jahren und in der IR-Gruppe bei 72 Jahren. Die Altersverteilung beider Gruppen ist in *Abbildung 17* in einem Boxplot-Diagramm aufgetragen. In der statistischen Analyse konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 0,072$).

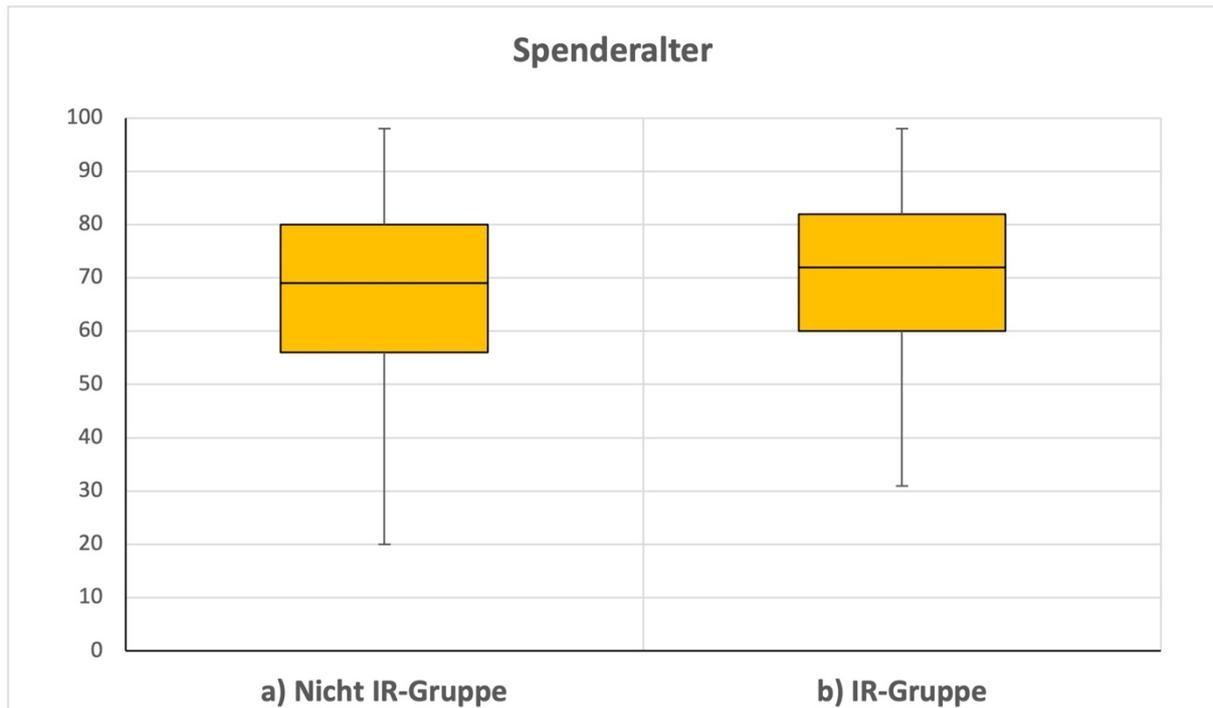


Abbildung 17: Spenderalter a) in der nicht-Immunreaktions (IR)-Gruppe: Median bei 69 Jahren b) in der IR-Gruppe: Median bei 72 Jahren. Es bestand kein Unterschied in der Altersverteilung der Gruppen ($p = 0,072$).

5.4. Beschreibung der Transplantat-Herkunft und Einfluss auf die Immunreaktion

Zur Analyse der verwendeten TPL wurden diese bezüglich ihrer Herkunft in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe A bestand aus TPL aus dem klinikinternen *Klaus Faber Zentrum für Hornhauterkrankungen inkl. LIONS-Hornhautbank Saar-Lor-Lux, Trier/Westpfalz*. In Gruppe B wurden TPL eingeschlossen, welche aus verschiedenen externen Hornhautbanken stammten. In der nicht-IR-Gruppe stammten insgesamt $n = 1624$ (75,4%) der verwendeten TPL aus der LIONS-Hornhautbank, $n = 531$ (24,6%) der TPL wurden von externen Hornhautbanken zur Verfügung gestellt. In der IR-Gruppe wurden insgesamt 151 TPL in die Auswertung eingeschlossen. Dabei stammten mit $n = 120$ (79,5%) ebenfalls signifikant mehr TPL aus hiesiger LIONS-Hornhautbank als aus externen Hornhautbanken mit $n = 31$ (20,5%). Die relative Häufigkeitsverteilung der TPL-Herkunft beider Gruppen ist in **Abbildung 18** dargestellt. In der statistischen Analyse konnte mittels Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IR und der TPL-Herkunft festgestellt werden ($p = 0,256$). Die Anzahl der eingeschlossenen TPL bedingt sich zum einen

dadurch, dass manche Patienten mehrere PKP erhalten haben und zum anderen durch teilweise fehlende Daten aus den Hornhautprotokollen.

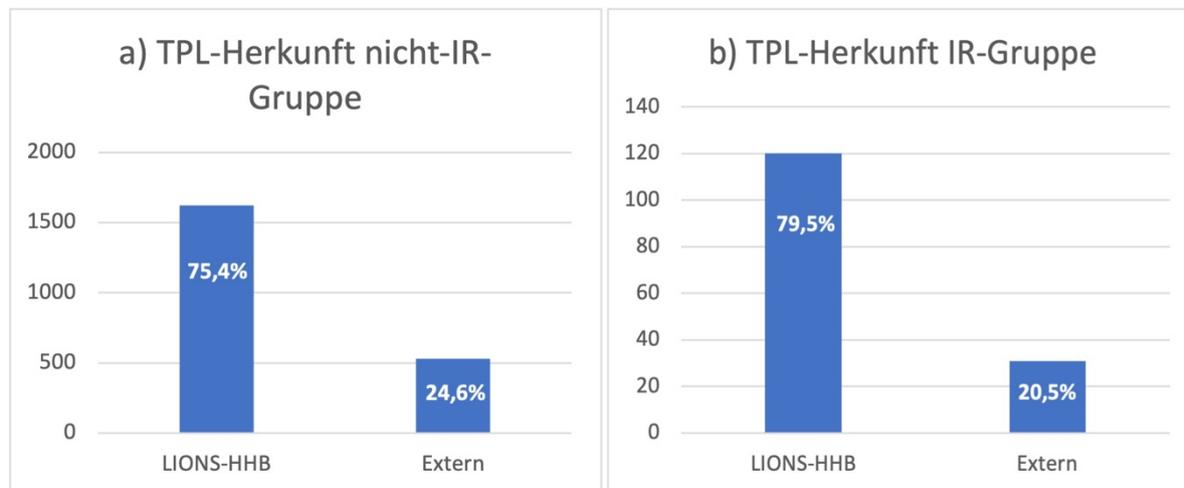


Abbildung 18: Prozentuale Verteilung der Transplantat (TPL)-Herkunft aus der LIONS-Hornhautbank (HHB) und Extern a) in der nicht-Immunreaktions (IR)-Gruppe ($n = 2155$) und b) in der IR-Gruppe ($n = 151$). Im Mann-Whitney-U Test konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IR und der TPL-Herkunft festgestellt werden ($p = 0,256$)

5.5. Vergleich der Grunderkrankungen

Um die Häufigkeitsverteilung der Vielzahl von verschiedenen Grunderkrankungen aufzuzeigen, wurden diese zur Auswertung in fünf Untergruppen unterteilt. Die Gruppe der HH-Dystrophien umfasste u.a. das Krankheitsbild der FED, der gittrigen Dystrophie sowie der HEED. Außerdem wurden die HH-Ektasien als Gruppe zusammengefasst, zu denen beispielsweise die Wölbungsanomalien KK und Keratoglobus sowie ein hoher irregulärer Astigmatismus zählten. Eine weitere Gruppe repräsentierte immunologische Grunderkrankungen, welche eine TPL-Dekompensation aufgrund von einer IR oder einer TPL-Ermüdung beinhaltete, die zu einer Re-KPL führten. Zu den infektiösen Grunderkrankungen wurden unter anderem Ulzera verschiedener Genese sowie allgemein bakterielle oder virale Infektionen zusammengefasst. Außerdem wurden HH-Narben verschiedener Genese, die zu einer KPL führten, analysiert. Die Verteilung der Grunderkrankungen für das gesamte Patientenkollektiv ist in **Tabelle 1** dargestellt. Die abweichende Anzahl der Gesamtsumme bedingt sich durch teilweise fehlende Daten bezüglich der Grunderkrankung in der Datenbank.

DIAGNOSE	ANZAHL	%
DYSTROPHIEN	55	12,8
EKTASIEN	105	24,4
IMMUNOLOGISCH	127	29,5
INFEKTIÖS	130	30,2
NARBEN	13	3
GESAMT	430	100

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen für das gesamte Patientenkollektiv

Weiterhin wurde die Verteilung der Grunderkrankungen für beide Patientengruppen unabhängig voneinander betrachtet. Die prozentuale Verteilung in der nicht-IR-Gruppe ist in *Abbildung 19* dargestellt, die Häufigkeitsverteilung der IR-Gruppe in *Abbildung 20*.

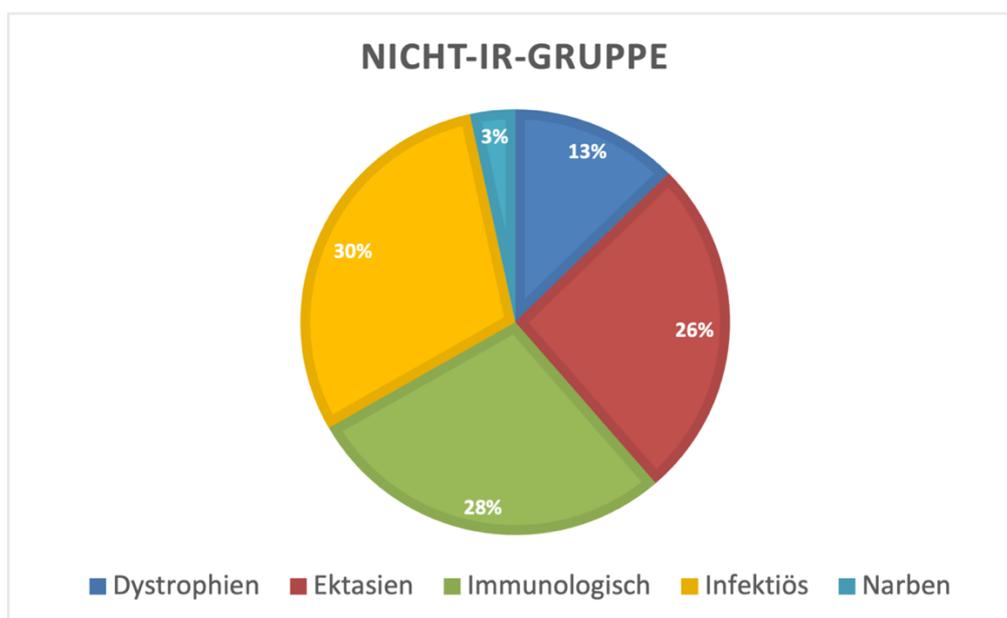


Abbildung 19: Prozentuale Verteilung der Grunderkrankungen in der nicht-Immunreaktions (IR)-Gruppe (n = 385)

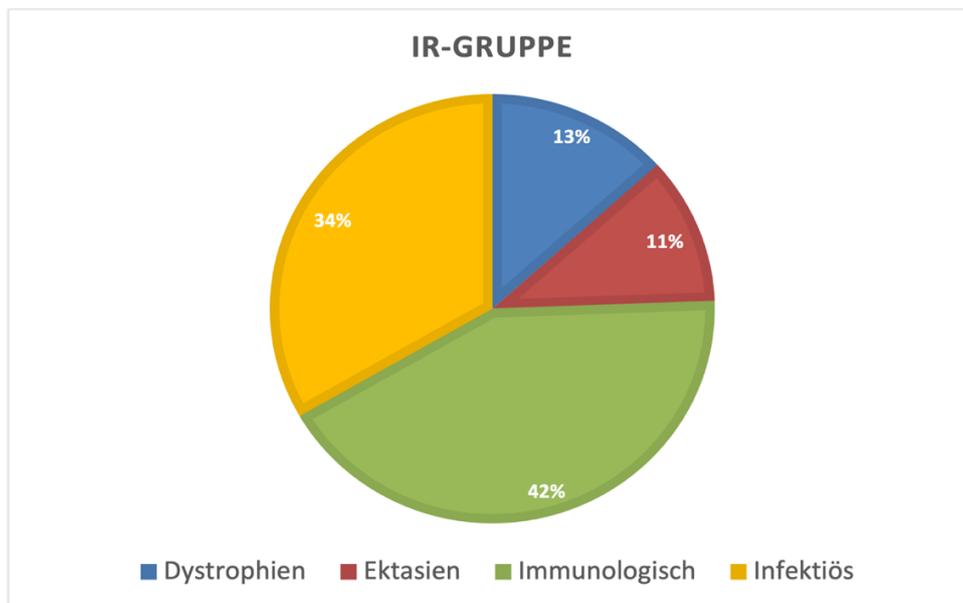


Abbildung 20: Prozentuale Verteilung der Grunderkrankungen in der Immunreaktions (IR)-Gruppe ($n = 85$)

Bei Betrachtung beider Gruppen im Vergleich fällt auf, dass den Großteil der Grunderkrankungen in der nicht-IR-Gruppe die Formkreise der infektiösen (30%) sowie der immunologischen (28%) und ektatischen (26%) HH-Grunderkrankungen bildeten. In der IR-Gruppe stellten die immunologischen Grunderkrankungen mit einem Anteil von 42% den Großteil der OP-Indikationen dar, gefolgt von den infektiösen HH-Erkrankungen mit 34%. Zur statistischen Analyse bezüglich der Frage nach einem Zusammenhang zwischen der Grunderkrankung und dem Auftreten einer IR wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p = 0,22$). Dieses Ergebnis lässt sich möglicherweise aber auf die kleine Gruppengröße von Patienten mit vermerkter Grunderkrankung zurückführen.

5.6. Vergleich der Trepanationstechniken

In der Datenbank wurden verschiedene Trepanationstechniken erfasst. Die Häufigkeit der angewandten Methoden für das gesamte Patientenkollektiv ist der **Tabelle 2** zu entnehmen. Die abweichende Gesamtanzahl zu dem Gesamtpatientenkollektiv erklärt sich dadurch, dass bei manchen der Patienten eine oder mehrere Re-KPL stattgefunden haben.

	INSGESAMT	%
EXCIMERLASER	1896	87,6
FEMTOLASER	24	1,1
HANDTREPAN	153	7,1
MOTORTREPAN	91	4,2
GESAMT	2164	100

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der Trepanationstechniken für das gesamte Patientenkollektiv

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde die Anwendung der Excimerlaser-Trepanation mit der Femtolaser-Trepanation sowie mit den mechanischen Trepanationsmethoden (Handtrepan und Motortrepan) für beide Gruppen verglichen (**Abbildung 21**). In der nicht-IR-Gruppe wurden 87,7% (n = 1766) der Operationen mit dem Excimerlaser durchgeführt, 1,1% (n = 22) mit dem Femtolaser und 11,2% (n = 225) mittels mechanischer Trepanation. In der IR-Gruppe erfolgten 86,1% (n = 130) der PKP mit dem Excimerlaser, 1,3% (n = 2) mit dem Femtolaser und 12,6% (n = 19) mit mechanischen Methoden.

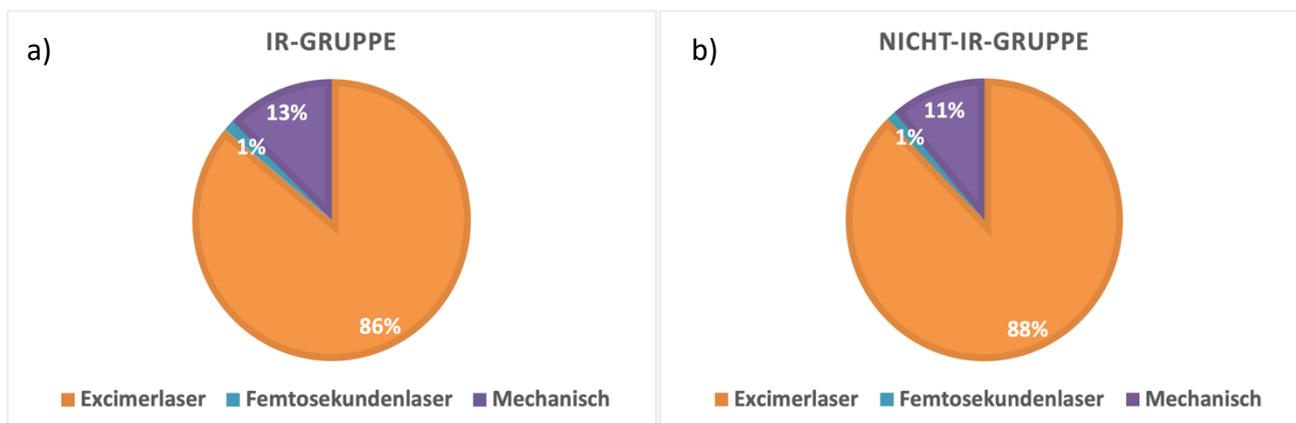


Abbildung 21: Prozentuale Verteilung der Trepanationstechniken in a) der nicht-Immunreaktions (IR)-Gruppe (n = 2013) und b) der IR-Gruppe (n = 151), kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,472)

Im Mann-Whitney-U Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich angewendeter Trepanationstechniken zwischen der nicht-IR und der IR-Gruppe (p = 0,472).

5.7. Auswertung der Hornhaut-Ausmessungen

Die HH-Ausmessungen konnten aufgrund der im Methodenteil beschriebenen Limitationen nicht bei dem gesamten Patientenkollektiv durchgeführt werden. Insgesamt wurden acht verschiedene ROI's bestimmt (s. **Abbildung 12**), bei denen jeweils eine unterschiedliche Anzahl an Photographien valide Messwerte liefern konnten. Die insgesamt ausmessbaren Bilder schwankten je nach ROI von 530 (Abstand Limbus unten) bis zu 835 Bildern (Länge der Empfänger-HH in horizontaler Achse) für das Gesamtkollektiv.

5.7.1. Transplantat- und Hornhaut-Fläche und deren Verhältnis

In die Ausmessung der Empfänger-HH- und TPL-Fläche konnten für beide ROI's insgesamt 766 Bilder in die Messung miteinbezogen werden. Davon stammten 701 Bilder aus der nicht-IR-Gruppe und 65 Bilder aus der IR-Gruppe. Der Mittelwert der Empfänger-HH-Fläche in der nicht-IR-Gruppe lag bei $97,6 \text{ mm}^2 \pm 9,2$, verglichen mit einer mittleren Empfänger-HH-Fläche von $90,2 \text{ mm}^2 \pm 7,8$ in der IR-Gruppe ($p = 0,003$). Die Messung der entsprechenden TPL-Fläche ergab in der nicht-IR-Gruppe einen Mittelwert von $47,4 \text{ mm}^2 \pm 4,7$, in der IR-Gruppe betrug die mittlere TPL-Fläche $47,6 \text{ mm}^2 \pm 3,8$ ($p = 0,362$). Die gemessenen Flächen wurden im nächsten Schritt zueinander in Bezug gesetzt und das Verhältnis der Fläche $\frac{\text{TPL}}{\text{HH}}$ bestimmt. Hierbei wurde in der nicht-IR-Gruppe ein mittleres Verhältnis der Fläche $\frac{\text{TPL}}{\text{HH}}$ von $48,8\% \pm 4,7$ berechnet. In der IR-Gruppe zeigte sich ein mittleres Verhältnis von $53,0\% \pm 5,7$ ($p = 0,002$). Das gewählte TPL war in dieser Gruppe also signifikant größer in Bezug auf die Empfänger-HH-Fläche als in der Vergleichsgruppe. Die Verteilung der Flächenverhältnisse Fläche $\frac{\text{TPL}}{\text{HH}}$ für beide Gruppen im Vergleich ist in **Abbildung 22** dargestellt.

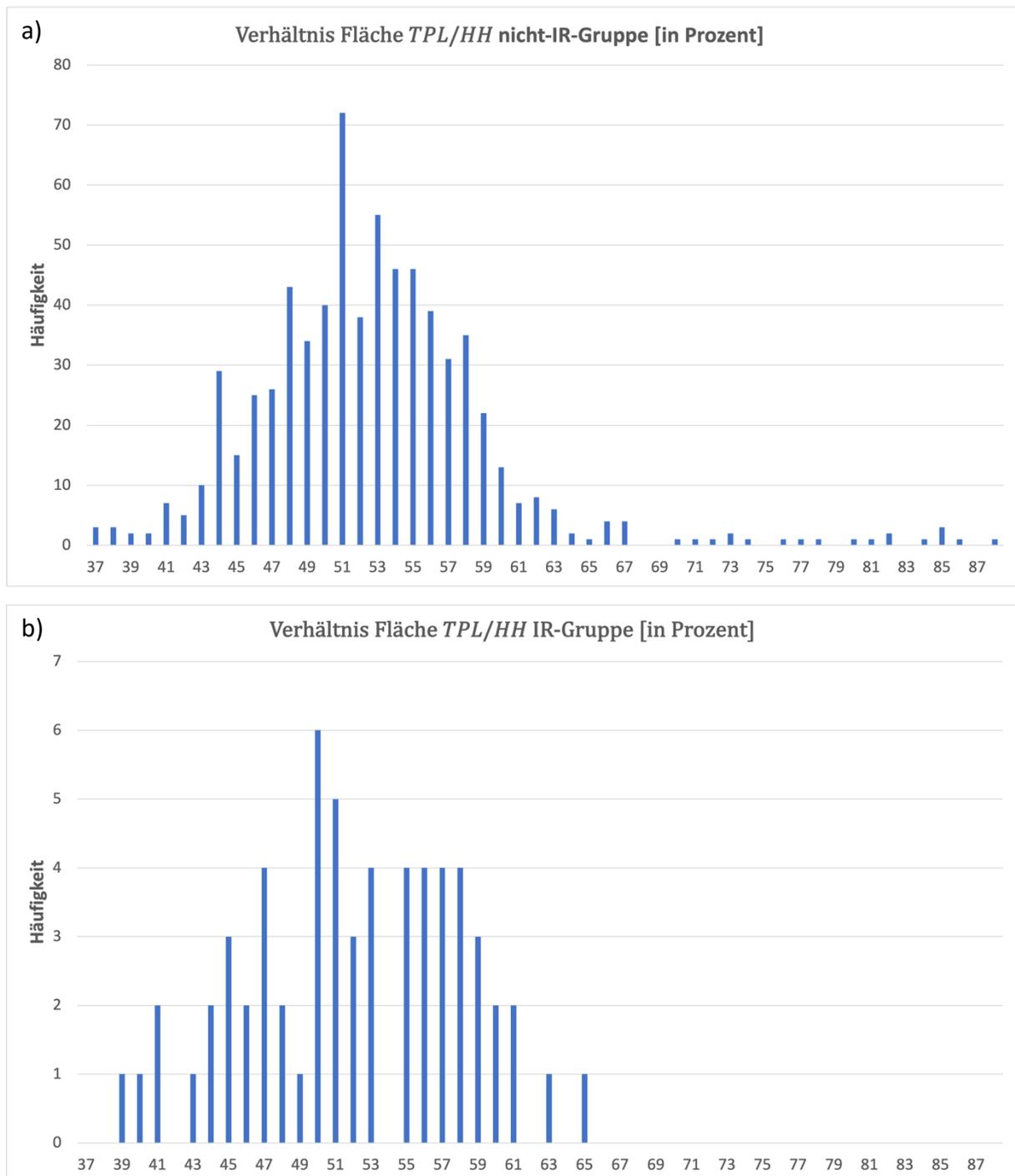


Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung des Verhältnis Fläche TPL/HH in Prozent für a) die nicht-Immunreaktions (IR)-Gruppe ($n = 701$) mit einem mittleren Verhältnis von $48,8\% \pm 4,7$ und b) die IR-Gruppe ($n = 65$), hier zeigte sich ein signifikant größeres mittleres Verhältnis von $53,0\% \pm 5,7$ ($p = 0,002$)

5.7.2. Hornhaut-Länge in horizontaler und vertikaler Achse

Ergänzend zur oben beschriebenen Bestimmung der Empfänger-HH-Fläche, wurde auch der Durchmesser der Empfänger-HH in horizontaler (x-Achse) sowie vertikaler (y-Achse) Ausrichtung gemessen. Die Messung beider Achsen unabhängig voneinander wurde durchgeführt, da die meisten menschlichen HH keine exakt runde, sondern eher eine querovale Form aufzeigen. Diese Methodik ermöglichte es, die exakte Größe und Form der Empfänger-HH weiter zu präzisieren. In die Auswertung der Länge der Empfänger-HH in horizontaler Achse konnten insgesamt 835 Bilder einbezogen werden. Bezüglich der vertikalen Achse ließen sich 764 Bilder ausmessen.

In der nicht-IR-Gruppe konnte für die horizontale Achse eine mittlere Empfänger-HH-Länge von $11,7 \text{ mm} \pm 0,5$ gemessen werden. In der IR-Gruppe zeigte sich mit $11,3 \text{ mm} \pm 0,5$ eine signifikant geringere mittlere horizontale Empfänger-HH-Länge ($p = 0,006$). Der Mittelwert der Empfänger-HH-Länge in vertikaler Achse betrug in der nicht-IR-Gruppe $11,0 \text{ mm} \pm 0,4$. In der IR-Gruppe wurde hier ebenfalls eine signifikant geringere mittlere vertikale Länge von $10,5 \text{ mm} \pm 0,4$ gemessen ($p = 0,001$).

5.7.3. Transplantat-Zentrierung und Limbusabstände

Die Messmethodik der Abstände zwischen dem TPL-Rand und dem vaskularisierten Limbus der Empfänger-HH an den verschiedenen Stellen ist in **Abbildung 12** dargestellt. Die ROI's in der y-Achse (Abstand TPL-Rand zum oberen & unteren Limbus) konnten unabhängig vom untersuchten Auge bestimmt werden. Um die TPL-Verschiebung in der x-Achse korrekt zu berechnen, wurden die ROI's „Abstand zum Limbus nasal" und „Abstand zum Limbus temporal" für das rechte und linke Auge separat voneinander betrachtet und ausgewertet.

Für die ROI „Abstand TPL-Rand zum oberen Limbus" konnten insgesamt 650 Bilder ausgewertet werden. In der nicht-IR-Gruppe lag der mittlere Abstand bei $1,43 \text{ mm} \pm 0,22$, in der IR-Gruppe war der Abstand zwischen dem TPL-Rand und dem oberen Limbus der Empfänger-HH signifikant geringer mit einem Durchschnitt von $1,23 \text{ mm} \pm 0,42$ ($p = 0,013$). In die Auswertung der ROI „Abstand TPL-Rand zum unteren Limbus" konnten insgesamt 530 Bilder einbezogen werden. In der nicht-IR-Gruppe ergab sich ein Mittelwert von $1,5 \text{ mm} \pm 0,26$, in der IR-Gruppe zeigte sich ein signifikant geringerer mittlerer Abstand von $1,29 \text{ mm} \pm 0,26$ ($p < 0,001$). Die Verteilung der Abstände des TPL-Randes zum unteren Limbus ist beispielhaft in **Abbildung 23** dargestellt.

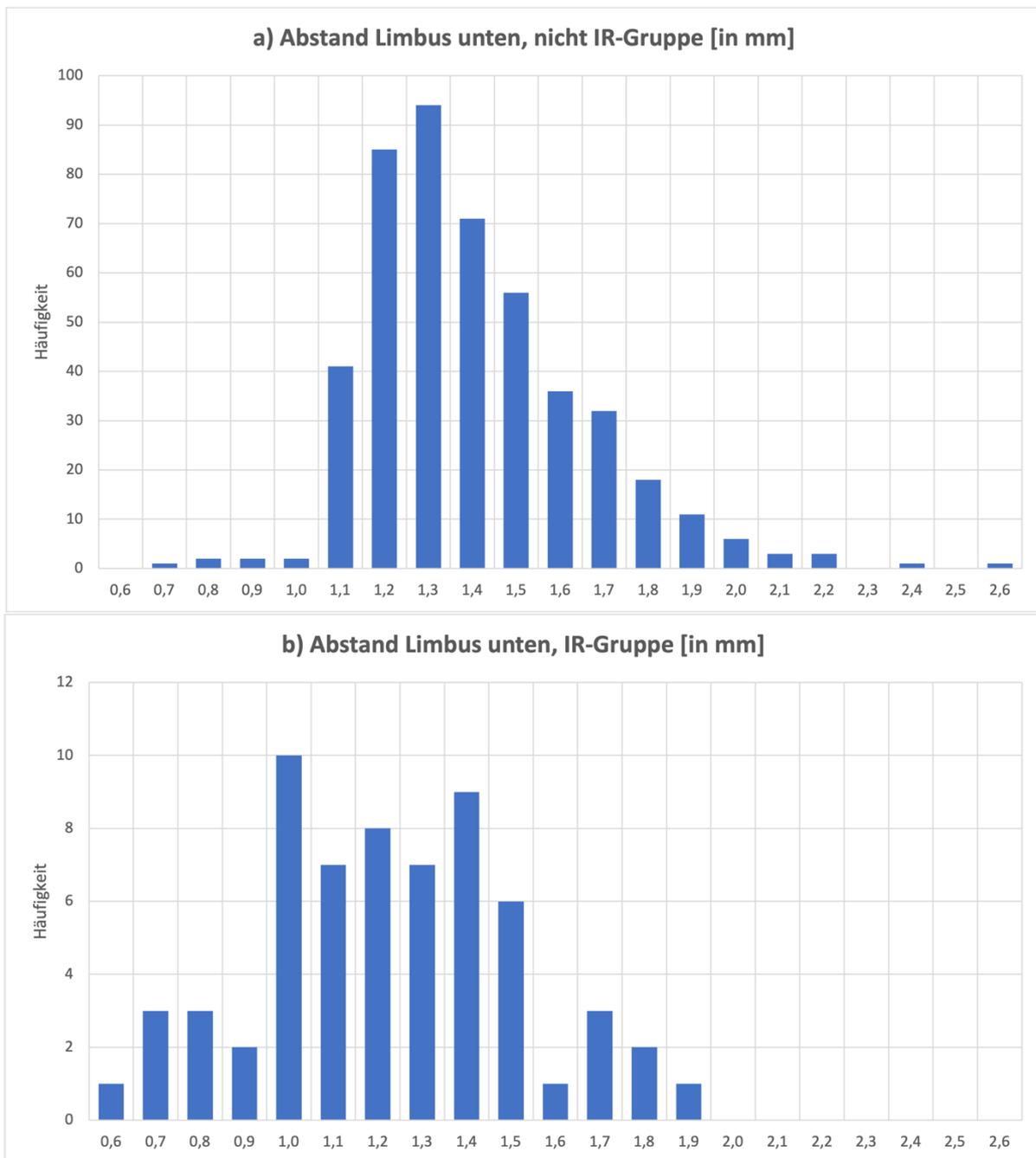


Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung der Abstände zum unteren Limbus in Millimeter. In der Immunreaktions (IR)-Gruppe (b) zeigten sich signifikant ($p < 0,001$) geringere Abstände des Transplantates zum unteren Limbus als in der nicht-IR-Gruppe (a)

Bei der Messung der Limbusabstände in der x-Achse ergab sich am rechten Auge für die ROI „Abstand TPL-Rand zum Limbus nasal“ in der nicht-IR-Gruppe ein mittlerer Abstand von 1,57 mm \pm 0,33 und in der IR-Gruppe von 1,53 mm \pm 0,3. In der statistischen Analyse mittels Mann-Whitney-U Test zeigten die Mittelwerte keinen signifikanten Unterschied für beide Gruppen ($p = 0,418$). Am linken Auge ergab sich ein mittlerer nasaler Limbusabstand von 1,60 mm \pm 0,35 in der nicht-IR-Gruppe und von 1,53 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 ($p = 0,437$).

5.8 Korrelation zwischen Hornhaut-Ausmessungen und Immunreaktion

Ob die einzelnen Ergebnisse der HH-Ausmessungen mit dem Auftreten einer IR zusammenhängen, wurde mithilfe von verschiedenen Korrelationsanalysen untersucht.

5.8.1 Einfluss von Transplantat- und Hornhaut-Fläche

Wie oben beschrieben, konnte bei der Untersuchung der verschiedenen Flächenverhältnisse ein signifikant geringeres mittleres Verhältnis der Fläche $\frac{\text{TPL}}{\text{HH}}$ in der IR-Gruppe gezeigt werden. In der Korrelationsanalyse nach Spearman ergab sich zusätzlich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IR und dem Verhältnis Fläche $\frac{\text{TPL}}{\text{HH}}$ ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,197. Betrachtet man die Flächen einzeln, zeigte sich nur für die Empfänger-HH-Fläche ein signifikanter Unterschied der Werte in der nicht-IR und IR-Gruppe ($p = 0,003$). Bei der Untersuchung der einzelnen TPL-Flächen, unabhängig von den zugehörigen Empfänger-HH-Flächen, konnte kein signifikanter Einfluss auf das Auftreten einer IR festgestellt werden ($p = 0,362$).

5.8.2 Einfluss von Hornhautlänge in horizontaler und vertikaler Achse

Sowohl für die Ausmessungen der Empfänger-HH in horizontaler als auch in vertikaler Achse zeigten sich im Mann-Whitney-U Test statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich der nicht-IR- mit der IR-Gruppe (s. Kapitel 5.7.2). In der Korrelationsanalyse nach Spearman ließ sich zusätzlich ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang zwischen der Empfänger-HH-Länge in beiden Achsen und einer IR feststellen. Für die horizontale Achse zeigte sich ein p-Wert von $p = 0,006$ und ein Korrelationskoeffizient von -0,132. Für die vertikale Achse ergab sich ein p-Wert von $p = 0,001$ und ein Korrelationskoeffizient von -0,162. Insgesamt konnte hier also ein Zusammenhang zwischen einer kleineren horizontalen und vertikalen Empfänger-HH-Länge und dem Auftreten einer IR aufgezeigt werden.

5.8.3 Einfluss von Limbusabständen und Transplantat-Zentrierung

Für den Abstand des TPL-Randes zum Empfänger-HH-Limbus konnte an den Stellen oben und unten ein signifikanter Unterschied im Vergleich beider Gruppen festgestellt werden (s. 5.7.3). In der Spearman-Korrelationsanalyse konnten weitere Zusammenhänge aufgezeigt werden. Für die ROI „Abstand TPL-Rand zum Limbus oben“ ergab sich ein signifikant negativer Zusammenhang zum Auftreten einer IR ($p = 0,013$, Korrelationskoeffizient $-0,119$). Ebenso zeigte sich ein negativer Zusammenhang für die ROI „Abstand zum Limbus unten“, mit einem p-Wert von $p < 0,001$ und einem Korrelationskoeffizienten von $-0,219$. Die Analyse zeigt anhand der Korrelationskoeffizienten einen stärkeren Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IR und einem geringen Abstand des TPL-Randes zum unteren Limbus. 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 Auge*, $p = 0,243$ *linkes Auge*) eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten einer IR feststellen.

5.9. Vorkommen von Hornhaut-Vaskularisationen

Das Vorkommen von HH-Vaskularisationen wurde für beide Gruppen analysiert. Die Ausprägung der Vaskularisationen wurde nach der Anzahl der betroffenen Quadranten von 1 bis 4 eingestuft. In **Tabelle 3** sind die Häufigkeiten der Vaskularisationen nach den Quadranten 1 bis 4 für die nicht-IR-Gruppe und die IR-Gruppe dargestellt. In der nicht-IR-Gruppe sind insgesamt $n = 1957$ Augen in die Auswertung eingeflossen, in der IR-Gruppe insgesamt $n = 176$.

QUADRANTEN	NICHT-IR-GRUPPE	%	IR-GRUPPE	%
1	256	13,1	39	22,2
2	184	9,4	50	28,4
3	74	3,8	21	11,9
4	8	0,4	2	1,1
TOTAL	522	26,7	112	63,6

Tabelle 3: Häufigkeit der Hornhaut-Vaskularisation nach Anzahl der betroffenen Quadranten in nicht-Immunreaktions (IR)- und IR-Gruppe

Insgesamt lässt sich erkennen, dass in der IR-Gruppe ein prozentual signifikant höherer Gesamtanteil an Vaskularisationen vorlag ($p = 0,013$). Die prozentuale Verteilung der Häufigkeit der Vaskularisationen in der Anzahl der Quadranten (keine bis 4) ist in **Abbildung 24** veranschaulicht.

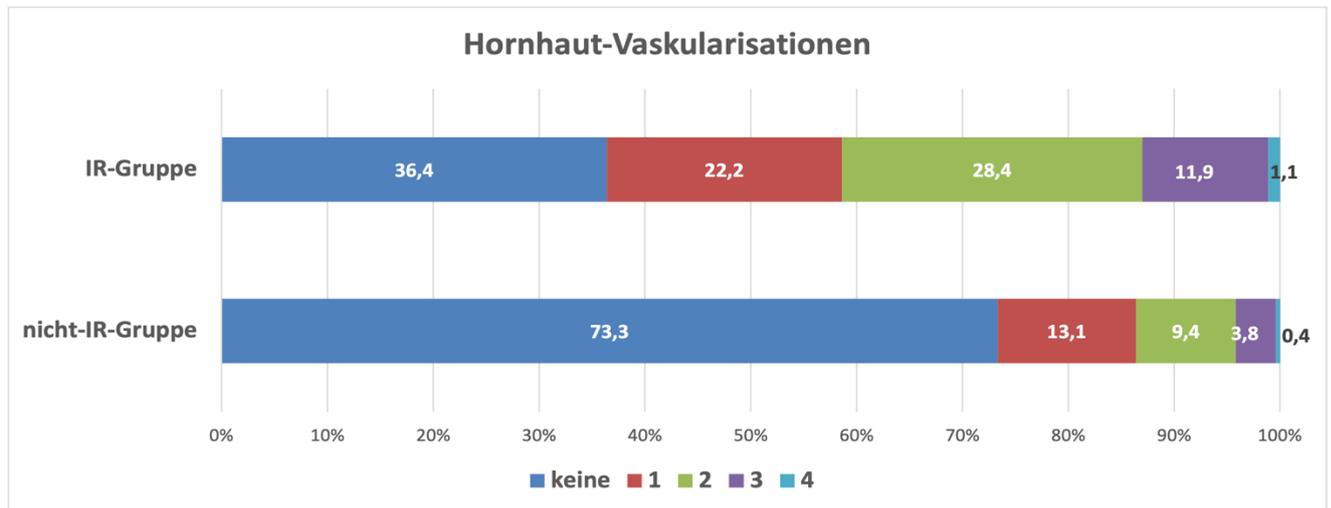


Abbildung 24: Prozentuale Häufigkeit der Anzahl vaskularisierter Hornhaut-Quadranten in der nicht-Immurreaktionen (IR)-Gruppe ($n = 522$) und in der IR-Gruppe ($n = 112$). Keine = keine Vaskularisation, 1 = Vaskularisation in einem Quadranten, 2 = Vaskularisation in zwei Quadranten, 3 = Vaskularisation in drei Quadranten, 4 = Vaskularisation in vier Quadranten

6. Diskussion

6.1. Beschreibung des Studienkollektives

Die vorliegende retrospektive Studie untersuchte insgesamt 2133 Patienten, die im Zeitraum von Januar 2009 bis Juli 2019 eine PKP an der Klinik für Augenheilkunde am UKS erhalten haben. Das Studienkollektiv wurde im Rahmen der statistischen Auswertung in zwei Gruppen, eine nicht-IR-Gruppe und eine IR-Gruppe, unterteilt und hinsichtlich der verschiedenen Zielgrößen miteinander verglichen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug $28,7 \pm 21,7$ Monate, die maximale Nachbeobachtungszeit lag bei 134 Monaten. Der regelhafte Ablauf post-PKP an der Universitätsaugenklinik in Homburg/Saar beinhaltet die erste Fadenentfernung nach zwölf Monaten, die zweite Fadenentfernung nach etwa 18 Monaten und die Abschlussuntersuchung drei Monate nach der zweiten Fadenentfernung, sprich nach insgesamt etwa 21 Monaten.

Das Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt zeigte eine Spannweite von 1 bis 95 Jahren. Das mittlere Alter des Gesamtkollektives lag bei $56,2 \pm 19,3$ Jahren. Das mediane Patientenalter in der nicht-IR-Gruppe lag bei 58 Jahren, in der IR-Gruppe bei 55 Jahren. Verglichen mit anderen Studien findet man eine ähnliche Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Operation. In einer Studie von Pluzsik et al. [51] beispielsweise wurden Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2018 an der Klinik für Augenheilkunde am UKS operiert wurden. Hier zeigte sich mit $57,6 \pm 18,7$ Jahren ein ähnlicher Altersdurchschnitt wie in unserem Studienkollektiv.

6.2. Prävalenz und Zeitpunkt der Immunreaktion

In dieser Studie kam es bei insgesamt 176 der Patienten zu mindestens einer IR im Beobachtungszeitraum von etwa 29 Monaten. Dies entspricht einer Prävalenz von 8,25%, wovon 6% (n=128) der Patienten eine akute diffuse endotheliale IR erlitten und 2,25% (n=48) eine chronisch fokale endotheliale IR. In der Literatur weist die IR-Rate eine große Spannweite auf. Je nach untersuchtem Patientenkollektiv, OP-Indikation, OP-Methodik und Beobachtungszeitraum kommt es zu verschiedenen Ergebnissen, da die IR ein abhängiger Faktor mit vielen Einflussvariablen ist [75]. In einer vergleichbaren Studie von Szentmáry et al. [74] speziell über den Vergleich von Excimerlaser-PKP mit anderen OP-Methoden zeigte sich eine IR-Rate von ca. 3% bis 13% nach Excimerlaser Trepanation. In dieser Studie wurde

ebenfalls ein Großteil der Patienten (87,7%) mittels Excimerlaser operiert. Die beobachtete IR-Rate von 8,25% deckt sich mit dem Ergebnis von Szentmáry et al. [74]. In weiteren Studien, z.B. in einer Studie von Hos et al. [29] wurden, je nach Grunderkrankung der Patienten, Niedrig-Risiko- von Hoch-Risiko-Operationen unterschieden. Als Niedrig-Risiko-Patienten wurden dabei Patienten mit nicht-vaskulären und nicht-entzündlichen Grunderkrankungen bezeichnet, z.B. Patienten mit Keratokonus oder Fuchs-Dystrophie. Eingeschlossen in die Hochrisikogruppe werden wiederum Patienten mit entzündlichen oder vaskulären Grunderkrankungen, insbesondere da diese eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung von kornealen NV aufweisen. Bei den Niedrig-Risiko-Patienten variierte die IR-Rate nach PKP von 4% bis 20%. Bei den Hochrisiko-Patienten zeigt sich nach drei postoperativen Jahren eine IR-Rate von 13% bei Patienten ohne korneale NV und eine deutlich höhere Rate von 30% bei Patienten mit kornealen NV [29]. Bezogen auf die klinische Erscheinungsform der endothelialen IR, kommt die akute diffuse Abstoßung generell häufiger vor als die chronisch fokale Form [57,62]. Diese Beobachtung lässt sich auch in dieser Studie bestätigen.

Bezüglich des zeitlichen Auftretens beschrieben Molter et al. [45] in einer Studie über Zeitpunkt, Prognose und Rezidive einer IR nach PKP, dass das zweite postoperative Jahr als besonders kritisch im Hinblick auf das Auftreten der ersten IR anzusehen ist. In unserer Studie fanden wir entsprechende Ergebnisse mit einem mittleren IR-Auftreten nach ca. 14 postoperativen Monaten. Unsere Ergebnisse stützen also die Aussage, dass das zweite postoperative Jahr als besonders kritisches Jahr betrachtet werden kann.

6.3. Einfluss von Spenderalter und Transplantat-Herkunft

Betrachtet man die Altersverteilung der Spender in unserer Studie, lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Altersmedian der Spender in der IR-Gruppe mit ungefähr 72 Jahren und dem der nicht-IR-Gruppe von circa 69 Jahren erkennen.

Gemäß den Ergebnissen verschiedener anderer Studien zeigte sich aber, dass ein höheres Spenderalter mit einer schlechteren TPL-Qualität assoziiert sein kann. Unter anderem in einer Studie von Kramp et al. [33] 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. In der genannten Studie wurden fast 60% der TPL von >80-Jährigen Spendern verworfen. Im Vergleich dazu lag die Verwerfungsrate bei <40-Jährigen Spendern signifikant niedriger bei 22,8%. Kwon et al. [34] fanden bereits in einer Spendergruppe von >65-Jährigen Spendern signifikant schlechtere

Ergebnisse bezüglich des TPL-Überlebens als bei der Kontrollgruppe von <65-Jährigen. Ein hohes Spenderalter alleine stellt präoperativ allerdings noch kein Kriterium zur Verwerfung eines potentiellen TPL dar, es ist jedoch öfter mit qualitativen Einschränkungen, z.B. einer geringeren Endothelzellichte, vergesellschaftet [33].

Bezüglich der Frage nach der TPL-Herkunft konnten Wykrota et al. [81] bereits herausstellen, dass die Anzahl der durch die klinikinterne LIONS-Hornhautbank bereitgestellten TPL seit Jahren stetig steigt und einen Großteil der in Homburg verwendeten TPL darstellt. In unserer Studie ließ sich ein entsprechendes Ergebnis bezüglich der TPL-Herkunft beobachten. Ein Großteil von etwa 3/4 der verwendeten TPL beider Gruppen stammte aus der klinikinternen LIONS-Hornhautbank. In der statistischen Analyse konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der TPL-Herkunft und dem Auftreten einer IR festgestellt werden [75]. In Deutschland sind die Richtlinien und Qualitätsstandards der Hornhautbanken nach bundesweit einheitlichen Vorgaben geregelt, es sollte also nicht zu Qualitätsunterschieden abhängig von der TPL-Herkunft kommen [10].

6.4. Vergleich und Einfluss der Grunderkrankungen

Die führenden Grunderkrankungen, die eine KPL indizieren, und deren Einfluss auf den postoperativen Verlauf wurden bereits in multiplen Studien untersucht. Bekannt ist, dass erhebliche globale und regionale Unterschiede sowie eine Änderung der Indikationen im zeitlichen Verlauf bestehen [40,51]. Außerdem variieren die Hauptindikationen je nach angewandter KPL-Methodik. Bezogen auf die PKP, wurden in einem Review von Matthaei et al. [40] die häufigsten PKP-Indikationen weltweit im Zeitraum von Januar 1980 bis Mai 2014 untersucht. Dabei konnten globale Unterschiede genauer spezifiziert werden. In Europa zeigte sich der KK als führende Indikation (24,2%), gefolgt von der bullösen Keratopathie (20,6%), der Keratitis (13,2%) und der FED (10,2%). Auch in Südamerika, Australien und Afrika stellte der KK die führende Indikation dar, während in Asien Keratitiden und in Nordamerika die bullöse Keratopathie an erster Stelle standen. Die Entwicklung der Haupt-PKP-Indikationen, speziell an der Universitäts-Augenklinik in Homburg/Saar, wurde in einer Studie von Pluszik et al. [51] über einen Zeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2018 untersucht. Dabei stellte ebenfalls der KK, mit einem Anteil von 21,5%, die Hauptindikation dar. Zweithäufigste PKP-Ursache waren akut ulzerierende oder nekrotisierende Keratitiden mit 18,1%, gefolgt von Re-KPL (17,3%), HH-Narben (16,5%), der bullösen Keratopathie (0,6%) und der FED (9,1%). Vor allem in Bezug auf die FED hat sich seit der Einführung von posterioren lamellären KPL-

Methoden eine sinkende Indikationszahl für die PKP mit einem Wechsel hin zur Hauptindikation für lamelläre Methoden ergeben [15]. In unserer Studie stellten insgesamt vor allem die infektiösen Grunderkrankungen wie Keratitiden (30,2%), immunologische Ursachen (29,5%) und Ektasien wie der KK (24,4%) führende PKP-Indikationen dar. Diese Verteilung deckt sich ungefähr mit den Ergebnissen der Studie von Pluzsik et al. [51]. Abweichungen können durch eine unterschiedliche Größe des Patientenkollektives und den abweichenden Beobachtungszeitraum begründet sein.

Vergleicht man die führenden Grunderkrankungen zwischen nicht-IR- und IR-Gruppe ließ sich in unserer Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennen. In der Literatur hingegen wird eine prognostische Bedeutung der jeweiligen PKP-Indikationen beschrieben. Die fehlende Signifikanz in unserer Studie kann durch die geringe Anzahl der Patienten mit erfassten Grunderkrankungen in der IR-Gruppe begründet sein.

Wie bereits in *Abschnitt 6.2.* erwähnt, können je nach Grunderkrankungen Hoch-Risiko- von Niedrig-Risiko-Operationen unterschieden werden, welche mit unterschiedlichen postoperativen IR-Prävalenzen einhergehen. Von Hoch-Risiko-Operationen spricht man bei Erkrankungen, die eine Tendenz zur Ausbildung kornealer NV aufweisen [6,29]. Dazu zählen vor allem Erkrankungen, die mit entzündlichen Reaktionen, wie z.B. Keratitiden, assoziiert sind [48]. In unserer Studie bildet die Gruppe der infektiösen Grunderkrankungen, welche Keratitiden verschiedener Genese beinhaltet, ebenfalls einen großen Anteil von mehr als 1/3 der Diagnosen in der IR-Gruppe.

6.5. Einfluss und Vergleich der Trepanationstechniken

Mit einem Anteil von 87,6% wurden in dieser Studie mit Abstand die meisten Patienten mittels Excimerlaser-Trepanation operiert. Bei einem geringen Anteil von 1,1% erfolgte ebenfalls eine nicht-mechanische Trepanation mit dem Femtosekundenlaser. Bei den restlichen 11,3% wurde die konventionelle mechanische Trepanation angewendet. In dieser Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der angewendeten Trepanationstechnik zwischen nicht-IR- und IR-Gruppe.

Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Trepanationstechniken und deren Indikationen sind Gegenstand vieler verschiedener Studien. Dabei gilt die Excimerlaser-Trepanation als überlegen hinsichtlich TPL-Zentrierung sowie optischen und immunologischen Gesichtspunkten im Vergleich zur konventionellen Trepanation und zur Femtosekundenlaser-Trepanation [35,58,76].

Eine Studie von Langenbacher et al. [35] 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 gezeigt werden, dass die Verwendung der nicht-mechanischen Excimerlaser-Trepanation signifikant zu einer besseren TPL-Zentrierung beitrug. Dadurch verringerten sich auch die damit einhergehenden postoperativen Komplikationen. In mehreren Studien konnten signifikant bessere postoperative Ergebnisse bezüglich unter anderem Astigmatismus, Oberflächen-Regularität und -Symmetrie und Visus beobachtet werden, als nach mechanischer Trepanation [2,58,59].

Cursiefen et al. [13] beschrieben die ebenso wichtige immunologische Bedeutung der Excimerlaser-Trepanation. Durch die elliptische Trepanation erreicht man eine Volumenreduktion des transplantierten Gewebes und damit einen geringeren Abstand zu den Limbusrändern, insbesondere oben und unten. Dadurch konnte eine Reduktion der Bildung kornealer NV, zumindest im ersten postoperativen Jahr, beobachtet werden [13,74].

Die Trepanation mittels Femtosekundenlaser ist erst seit einigen Jahren Bestandteil ophthalmologischer Studien. Bisher konnte für diese Methodik insgesamt ein besseres postoperatives Outcome bezüglich Visus (c.c.) und Endothelzelldichte als nach mechanischer Trepanation gezeigt werden [38]. Von immunologischer Seite aus konnte eine Studie von Szentmáry et al. [74] ein schlechteres Outcome nach der „Mushroom-shaped“-Trepanation aufzeigen. Andere Stufenprofile zeigten zumindest keine immunologischen Nachteile gegenüber der mechanischen Trepanation. Ein weiterer Vorteil der Femtosekundenlaser-Trepanation besteht in der signifikant früheren Möglichkeit zur Fadenentfernung [9,11]. Insgesamt gilt die Excimerlaser-Trepanation heute aber weiterhin als die überlegene Technik zur Durchführung der PKP [66]. Von immunologischen Gesichtspunkten her können die Trepanationsmethoden nach den Beobachtungen unserer Studie als gleichwertig angesehen werden, da kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IR und einer bestimmten Trepanationsart festgestellt werden konnte. Auch in der Literatur sind für die nicht-mechanische Trepanation neben ihren optischen Vorteilen bisher zumindest keine immunologischen Nachteile beschrieben worden [74].

6.6. Bedeutung der Hornhaut-Größenverhältnisse

6.6.1. Einfluss von Transplantat- und Hornhaut-Fläche

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 [4,70,77]. In dieser Studie wurde, nach aktuellem 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 $\frac{\text{TPL}}{\text{HH}}$ 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 [75]. Seitz et al. [62] 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 [60–63]. Ein größerer TPL-Durchmesser ist assoziiert mit einem besseren postoperativen Outcome bezüglich optischer Gesichtspunkte, birgt aber ein höheres immunologisches Risiko [2]. Alfaro Rangel et al. [2] konnten in einer Studie über PKP mit großen TPL-Durchmessern (8,5/8,6mm) aber zeigen, dass die Wahl eines großen TPL z.B. bei bestimmten Patienten mit ektatischen Grunderkrankungen oder hohem irregulärem Astigmatismus durchaus Sinn macht und mit einem signifikant besserem postoperativem Outcome bezüglich typischer Komplikationen einhergeht. Das erhöhte immunologische Risiko begründet sich durch die größere Nähe des TPL-Randes zum vaskularisierten HH-Limbus. Der Vorteil bei Bestimmung der TPL- und HH-Flächen zusätzlich zu den Durchmessern liegt darin, dass TPL und HH oft nicht exakt rund geformt sind. Die Fläche bietet so einen verlässlichen Ansatzpunkt, um Rückschlüsse auf die tatsächlichen Größenverhältnisse in allen Ebenen zu ziehen. Auch TPL, die beispielsweise exzentrisch platziert wurden, können so präziser in Bezug auf die Größe der Empfänger-HH bewertet werden.

6.6.2. Einfluss von Hornhaut-Länge in horizontaler und vertikaler Achse

Die durchschnittliche Empfänger-HH-Länge in der horizontalen Achse (WZW-Abstand) wird in der Literatur mit Werten zwischen 11,5 mm und 12,5 mm beschrieben [55,79]. Bei Werten über 12,5 mm spricht man von einer Makrokornea, bei Werten von unter 10 mm bis 11 mm (je nach Literaturquelle) von einer Mikrokornea [55]. Diese Variation der Empfänger-HH-Größe

ist vor allem durch verschiedene Grunderkrankungen bedingt. In der vorliegenden Studie zeigte sich in der nicht-IR-Gruppe eine mittlere horizontale Empfänger-HH-Länge von 11,7 mm. In der IR-Gruppe war der Mittelwert signifikant geringer bei 11,3 mm. Es lässt sich also ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer geringen Empfänger-HH-Länge horizontal und einer IR erkennen [75]. Insgesamt decken sich die Mittelwerte beider Gruppen mit den beschriebenen Werten in der Literatur [55,79].

Bei Betrachtung der durchschnittlichen Empfänger-HH-Länge in der vertikalen Achse zeigt sich ebenfalls eine Spannweite von Werten in der Literatur mit Schwankungen von 10,5 mm bis 11,0 mm [60]. In der vorliegenden Studie ergaben sich Werte innerhalb dieser Spannweite, mit einer durchschnittlichen vertikalen Empfänger-HH-Länge von 11 mm in der nicht-IR-Gruppe und von 10,5 mm in der IR-Gruppe. Allgemein gilt, dass die vertikale HH-Länge geringer ist als die horizontale [7,30], da die meisten menschlichen HH eine querovale Form aufweisen. Diese Beobachtung bestätigt sich in der vorliegenden Studie. Außerdem zeigte sich in unseren Untersuchungen ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer geringen vertikalen Empfänger-HH-Länge und dem Auftreten einer IR [75].

Für die beobachteten Zusammenhänge der vertikalen und horizontalen HH-Durchmesser und dem Auftreten einer IR kommen verschiedene Ursachen infrage. Zum einen sind kleinere HH-Durchmesser oft mit gewissen Grunderkrankungen assoziiert, welche zum Teil ein allgemein höheres immunologisches Risiko bergen. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass aufgrund von optischen Gesichtspunkten ein im Verhältnis zur Empfänger-HH relativ großes TPL gewählt wurde. Wie aber in den weiteren Ergebnissen dieser Studie gezeigt werden konnte, spielt besonders das Verhältnis der Größen von Empfänger-HH und TPL eine signifikante Rolle. Durch den geringeren Abstand eines relativ groß gewählten TPL zu den limbalen Gefäßen ergibt sich ein größeres Risiko von Gefäßeinsprossungen und einer daraus resultierenden IR. Diese Hypothese deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie von Prince et al. [52], die im Jahr 1996 erstmals beschrieben, dass die Differenz des horizontalen Empfänger-HH-Durchmessers und des Empfänger-Trepanations-Durchmessers einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer IR hat. In dieser Studie wird empfohlen, die Differenz wenn möglich $>2,8$ mm zu halten, um einen ausreichenden Abstand zu den limbalen Gefäßen zu gewährleisten.

6.6.3. Einfluss der Transplantat-Zentrierung

Es erschließt sich logisch, dass sich mit zunehmender TPL-Größe im Verhältnis zur Größe der Gesamt-HH der Abstand des TPL zum vaskularisierten HH-Limbus verringert. Diesen Zusammenhang bestätigen die Ergebnisse dieser Studie, da sich ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer IR und einem geringen Abstand des TPL zum Limbus an den Stellen oben und unten gezeigt hat [75]. Für die Distanz zwischen TPL und den Limbusrändern in der x-Achse (nasal und temporal) und einer IR zeigte sich in dieser Studie hingegen kein Zusammenhang.

Diese Beobachtung lässt sich wie folgt erklären: Die meisten menschlichen HH sind queroval. Typischerweise wird die Größe des runden TPL so auf die Größe der Patienten-HH abgestimmt, dass oben und unten etwa 1,5 mm Abstand zum Limbus bleiben. Leider ist eine optimal zentrierte Trepanation nicht immer möglich [35], sodass die in der Studie gemessenen Abweichungen zustande kommen. Der Abstand ist nasal und vor allem temporal typischerweise größer als unten und oben, sodass aufgrund weiter entfernt liegender Limbusgefäße und der in geringerer Dichte präsenten immunkompetenten Langerhanszellen ein Einfluss des Transplantat-Abstandes vom nasalen und temporalen Limbus auf die Rate der Immunreaktionen nicht zu erwarten ist [75].

6.7. Bedeutung der Hornhaut-Vaskularisationen

In der vorliegenden Studie wurde die Anzahl der vaskularisierten HH-Quadranten im postoperativen Verlauf analysiert. Dabei zeigte sich eine Vaskularisation bei insgesamt etwa einem Drittel (27%) der Patienten der nicht-IR-Gruppe kumulativ für alle Quadranten. In der IR-Gruppe zeigten sich Vaskularisationen hingegen bei etwa zwei Drittel (64%) der Patienten sowie ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Vaskularisationen und dem Auftreten einer IR. Betrachtet man die Anzahl der vaskularisierten Quadranten, zeigen die meisten Patienten beider Gruppen Vaskularisationen in einem bis zwei HH-Quadranten. Eine Ausbreitung über drei oder alle vier Quadranten war in dieser Studie in beiden Gruppen seltener zu beobachten. In der Literatur sind verschiedene Möglichkeiten zur Einteilung des Schweregrades der Vaskularisationen beschrieben. In der vorliegenden Studie wurde die Anzahl der betroffenen Quadranten als Referenz herangezogen. Cursiefen et al. [12] haben in einer Studie aus dem Jahr 2001 ein standardisiertes Beurteilungsschema zur semiquantitativen Analyse der kornealen NV vorgestellt. Hierbei wird die genaue Positionierung der Gefäße in

Bezug auf Spender- und Wirts-HH sowie auf die Nähte analysiert und daraufhin fünf Stadien eingeteilt. In der Studie konnten bei 8 von 12 Patienten (67%) mit späterer IR im postoperativen Verlauf Vaskularisationen beobachtet werden. Die Vaskularisationen betrafen im Mittel 2 Sektoren der hier zugrundeliegenden semiquantitativen Einteilung. Dies deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie. In einer anderen Studie von Dana et al. [16] wurde differenziert zwischen Patienten, bei denen primäre Vaskularisationen auf der Empfänger-HH schon zum Zeitpunkt der KPL vorhanden waren (somit bekanntermaßen Hoch-Risiko-Patienten) und Patienten mit zum KPL-Zeitpunkt avaskulärer HH. In dieser Niedrig-Risiko-Gruppe zeigten sich bei insgesamt 41% der Patienten korneale NV im postoperativen Verlauf. Das Platzieren der Knoten im Stroma der Empfänger-HH, eine aktive Blepharitis sowie eine große Empfänger-HH konnten hier als Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung postoperativer NV identifiziert werden.

6.8. Limitationen der Studie

Eine Limitation der vorgestellten Studie ist, dass die Ursachen für einen groß gewählten TPL-Durchmesser (z.B. periphere HH-Pathologien und die Prävasikularisationen der Wirtshornhaut) 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 oder ob und zu welchem Ausmaß andere Faktoren (z.B. Prävasikularisationen) ebenso eine Rolle spielen [75]. Darüber hinaus wurde in dieser Studie nicht zwischen Erst- und Re-KPL differenziert. Es wäre ein zusätzlicher interessanter Ansatzpunkt zu untersuchen, ob bei Patienten mit einer stattgehabten Abstoßung aufgrund eines dezentrierten oder zu groß gewählten TPL, nach einer Re-KPL mit angepassten Bedingungen eine erneute Abstoßung erfolgte.

Ein weiterer Punkt ist die unterschiedliche Gruppengröße von nicht-IR- und IR-Gruppe, welche die Vergleichbarkeit beider Gruppen hinsichtlich bestimmter Zielgrößen erschwert. Aus diesem Grund wurden in unserer Studie oft relative Häufigkeiten zum Vergleich herangezogen. Da in der IR-Gruppen aber je nach untersuchtem Parameter nur Daten sehr kleiner Stichproben verfügbar waren, könnte es teilweise zu leichten Verzerrungen der Ergebnisse gekommen sein.

7. Fazit

Eine IR nach PKP ist eine nicht seltene Komplikation, die statistisch 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 insbesondere unten korrelieren signifikant mit dem Auftreten einer IR. Außerdem konnten Vaskularisationen des HH-Gewebes als bereits bekannter Risikofaktor einer IR bestätigt werden.

Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich schlussfolgern, 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 und somit eine hohe klinische Relevanz haben.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der Hornhaut (Bildquelle: https://www.transplant.ch/fileadmin/_processed_/1/b/csm_Bild01_148518c74b.png , zugegriffen: 13.04.2022).....	11
Abbildung 2: Makroskopisch erkennbare kegelförmige Hornhaut-Vorwölbung bei Keratokonius (Bildquelle: Grehn F (2019) Augenheilkunde. 32. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S. 174).....	14
Abbildung 3: Spaltlampenmikroskopische Untersuchung der Fuchs'schen Endotheldystrophie (FED), (Bildquelle: eigenes Bild).....	15
Abbildung 4: Entwicklung der durchgeführten Keratoplastiken in Homburg/Saar von 2000- 2021, unterteilt in die verschiedenen Verfahren DMEK (Descemet membrane endothelial keratoplasty), DSAEK (Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty), DALK (Deep anterior lamellar keratoplasty) und perforierende Keratoplastik (Bildquelle: Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS, Homburg).....	17
Abbildung 5: Anzahl der durchgeführten Keratoplastik (KPL)-Verfahren in Deutschland von 2010 bis 2020, aufgeteilt in perforierende KPL, tiefe anteriore lamelläre KPL und posteriore lamelläre KPL (Bildquelle: https://www.dog.org/wp-content/uploads/2010/02/Deutsches- Keratoplastik-Register-2020-Sektion-DOG-Kornea.pdf , zugegriffen: 30.03.2022).....	19
Abbildung 6: Operationstechnik bei der perforierenden Keratoplastik: Ersatz aller Hornhaut (HH)-Schichten durch eine neue Spender-HH (Bildquelle: https://augenklinik- saarland.de/ueber-uns/kfzh-inkl-lions-hhb/hornhauttransplantation , zugegriffen: 30.03.2022)	20
Abbildung 7: Operationstechnik bei der Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): Ersatz der hinteren Endothel-/Descemet-Membran (Bildquelle: https://augenklinik- saarland.de/ueber-uns/kfzh-inkl-lions-hhb/hornhauttransplantation , zugegriffen: 30.03.2022)	21
Abbildung 8: Operationstechnik bei der Deep anterior lamellar keratoplasty (DALK): Ersatz der vorderen Lamelle mit Stroma, Bowman-Lamelle und Epithel (Bildquelle: https://augenklinik-saarland.de/ueber-uns/kfzh-inkl-lions-hhb/hornhauttransplantation , zugegriffen: 30.03.2022).....	21
Abbildung 9: Postoperatives Bild nach perforierender Keratoplastik mit doppelt fortlaufender Kreuzstichnaht nach Hoffmann (Bildquelle: Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum des Saarlandes UKS, Homburg).....	23

Abbildung 10: Erscheinungsformen der endothelialen Immunreaktion (IR). A: Akut diffuse endotheliale IR nach Excimerlaser-Keratoplastik B: Chronisch fokale endotheliale IR nach mechanischer Trepanation (Bildquelle: Szentmáry N, Goebels S, El- Husseiny M, Langenbacher A, Seitz B: Immunreaktionen nach Femtosekunden- und Excimerlaser-Keratoplastik. <i>Klin Monbl Augenheilkd.</i> 2013 May;230(5):486-9)	27
Abbildung 11: Ausschnitt der Access-Datenbank mit Parametern aus Operationsbericht, Patientenakte und Hornhautbankprotokoll. (Bildquelle: eigenes Bild)	32
Abbildung 12: Hornhaut-Ausmessungen anhand postoperativer Photographien mittels ImageJ. Ausmessung der eingezeichneten Zielgrößen: Hornhaut-Fläche (grün) = A1, Transplantat-Fläche (rot) = A2, Limbusabstände (gelb) an den Stellen LO = oben, LN = nasal, LU= unten und LT = temporal, Horizontaler Hornhaut-Durchmesser (blau) = HHH, Vertikaler Hornhaut-Durchmesser (blau) = HHV (Bildquelle: eigenes Bild).....	33
Abbildung 13: Beispielfoto für eine nicht ausreichende postoperative Bildqualität, um alle Zielgrößen verlässlich auszumessen. (Bildquelle: eigenes Bild)	34
Abbildung 14: Patientenalter des Gesamtkollektives (n = 2133) zum Zeitpunkt der Operation in Jahren, Median = 58 Jahre	36
Abbildung 15: Beschreibung des Studienkollektivs: Gesamtzahl = 2133 Patienten, davon 1957 (91,75%) Patienten ohne Immunreaktion (IR) und insgesamt 176 (8,75%) mit IR. Davon 128 (6,0%) mit akut diffuser endothelialer IR und 48 (2,25%) mit chronisch fokaler endothelialer IR.	37
Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung des Immunreaktions (IR)-Zeitpunktes in Monaten für die Erscheinungsformen akute diffuse endotheliale IR (blau) und chronische fokale endotheliale IR (orange).....	38
Abbildung 17: Spenderalter a) in der nicht-Immunreaktions (IR)-Gruppe: Median bei 69 Jahren b) in der IR-Gruppe: Median bei 72 Jahren. Es bestand kein Unterschied in der Altersverteilung der Gruppen ($p = 0,072$)......	39
Abbildung 18: Prozentuale Verteilung der Transplantat (TPL)-Herkunft aus der LIONS-Hornhautbank (HHB) und Extern a) in der nicht-Immunreaktions (IR)-Gruppe (n = 2155) und b) in der IR-Gruppe (n = 151). Im Mann-Whitney-U Test konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IR und der TPL-Herkunft festgestellt werden ($p = 0,256$).....	40
Abbildung 19: Prozentuale Verteilung der Grunderkrankungen in der nicht-Immunreaktions (IR)-Gruppe (n = 385)	41
Abbildung 20: Prozentuale Verteilung der Grunderkrankungen in der Immunreaktions (IR)-Gruppe (n = 85).....	42

- Abbildung 21:** Prozentuale Verteilung der Trepanationstechniken in a) der nicht-Immunreaktions (IR)-Gruppe (n = 2013) und b) der IR-Gruppe (n = 151), kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,472$) 43
- Abbildung 22:** Häufigkeitsverteilung des Verhältnis Fläche TPL/HH in Prozent für a) die nicht-Immunreaktions (IR)-Gruppe (n = 701) mit einem mittleren Verhältnis von $48,8\% \pm 4,7$ und b) die IR-Gruppe (n = 65), hier zeigte sich ein signifikant größeres mittleres Verhältnis von $53,0\% \pm 5,7$ ($p = 0,002$)..... 45
- Abbildung 23:** Häufigkeitsverteilung der Abstände zum unteren Limbus in Millimeter. 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)..... 47
- Abbildung 24:** Prozentuale Häufigkeit der Anzahl vaskularisierter Hornhaut-Quadranten in der nicht-Immunreaktions (IR)-Gruppe (n = 522) und in der IR-Gruppe (n = 112). Keine = keine Vaskularisation, 1 = Vaskularisation in einem Quadranten, 2 = Vaskularisation in zwei Quadranten, 3 = Vaskularisation in drei Quadranten, 4 = Vaskularisation in vier Quadranten 50

9. Tabellenverzeichnis

<i>Table 1: Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen für das gesamte Patientenkollektiv</i>	41
<i>Table 2: Häufigkeitsverteilung der Trepanationstechniken für das gesamte Patientenkollektiv.....</i>	43
<i>Table 3: Häufigkeit der Hornhaut-Vaskularisation nach Anzahl der betroffenen Quadranten in nicht-Immunreaktions (IR)- und IR-Gruppe</i>	49

10. Literaturverzeichnis

1. Adil MT, Henry JJ (2021) Understanding cornea epithelial stem cells and stem cell deficiency: Lessons learned using vertebrate model systems. *Genesis* 59:e23411
2. 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
3. Alfaro Rangel R, Lepper S, Szentmáry N, Langenbacher A, Seitz B (2021) Herpes Simplex Virus Keratitis in a University Tertiary Referral Centre - Clinical Features and Surgical Approaches. *Klin Monbl Augenheilkd* 238:989–995
4. 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 Monbl Augenheilkd* doi: 10.1055/a-1396-4787
5. Altay Y, Tamer S, Kaya AS, Balta O, Burcu A, Ornek F (2017) The outcome of penetrating keratoplasty for corneal scarring due to herpes simplex keratitis. *Arq Bras Oftalmol* 80:41–45
6. Armitage WJ, Goodchild C, Griffin MD, Gunn DJ, Hjortdal J, Lohan P, Murphy CC, Pleyer U, Ritter T, Tole DM, Vabres B (2019) High-risk Corneal Transplantation: Recent Developments and Future Possibilities. *Transplantation* 103:2468
7. Augusteyn RC, Nankivil D, Mohamed A, Maceo B, Pierre F, Parel JM (2012) Human ocular biometry. *Exp Eye Res* 102:70–75
8. Bertelmann E, Seeger C, Rieck P, Torun N (2012) Immunreaktionen bei hinterer lamellierender vs. perforierender Keratoplastik: Eine retrospektive Analyse. *Ophthalmologie* 109:257–262
9. Birnbaum F, Maier P, Reinhard T (2011) Perspektiven der Femtosekundenlaser-assistierten Keratoplastik. *Ophthalmologie* 108:807–816
10. Bundesärztekammer (2018) Richtlinie zur Gewinnung von Spenderhornhäuten und zum Führen einer Augenhornhautbank. Erste Fortschreibung. *Dtsch Ärzteblatt Online* A1–A18
11. Chamberlain WD, Rush SW, Mathers WD, Cabezas M, Fraunfelder FW (2011) Comparison of femtosecond laser-assisted keratoplasty versus conventional penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 118:486–491

12. Cursiefen C, Wenkel H, Martus P, Langenbucher A, Seitz B, Kuchle M (2001) Standardisiertes Beurteilungsschema zur semiquantitativen Analyse der kornealen Neovaskularisation mittels projizierter Hornhautfotografien - Pilotstudie nach nicht-Hochrisiko-Keratoplastik vor anschließender Immunreaktion. *Klin Monbl Augenheilkd* 218:484–491
13. Cursiefen C, Martus P, Nguyen NX, Langenbucher A, Seitz B, Kuchle M (2002) Corneal neovascularization after nonmechanical versus mechanical corneal trephination for non-high-risk keratoplasty. *Cornea* 21:648–652
14. Cursiefen C, Schaub F, Bachmann BO (2016) Update minimalinvasive lamelläre Keratoplastik: DMEK, DSAEK und DALK. *Klin Monbl Augenheilkd* 233:1033–1042
15. Cursiefen C, Bachmann B (2019) Treatment of Fuchs' endothelial dystrophy with DMEK: Experiences from the past 10 years. *Ophthalmologie* 116:218–220
16. Dana MR, Schaumberg DA, Kowal VO, Goren MB, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ (1995) Corneal neovascularization after penetrating keratoplasty. *Cornea* 14:604–609
17. DelMonte DW, Kim T (2011) Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 37:588–598
18. Di Zazzo A, Kheirkhah A, Abud TB, Goyal S, Dana R (2017) Management of high-risk corneal transplantation. *Surv Ophthalmol* 62:816–827
19. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J (2013) Human corneal anatomy redefined: A novel pre-descemet's layer (Dua's Layer). *Ophthalmology* 120:1778–1785
20. 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
21. Formisano N, van der Putten C, Grant R, Sahin G, Truckenmüller RK, Bouten CVC, Kurniawan NA, Giselbrecht S (2021) Mechanical Properties of Bioengineered Corneal Stroma. *Adv Healthc Mater* 10:2100972
22. Gao X, Guo K, Santosa SM, Montana M, Yamakawa M, Hallak JA, Han KY, Doh SJ, Rosenblatt MI, Chang JH, Azar DT (2019) Application of corneal injury models in dual fluorescent reporter transgenic mice to understand the roles of the cornea and limbus in angiogenic and lymphangiogenic privilege. *Sci Rep* 9:12331
23. Grehn F (2019) *Augenheilkunde*. 32. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New

York

24. Grünauer-Kloevekorn C, Duncker GIW (2006) Keratokonus: Epidemiologie, Risikofaktoren und Diagnostik. *Klin Monbl Augenheilkd* 223:493–502
25. Heinzelmann S, Böhringer D, Maier PC, Seitz B, Cursiefen C, Maier AKB, Dietrich-Ntoukas T, Geerling G, Viestenz A, Pfeiffer N, Reinhard T (2021) Survey of Rejection Prophylaxis following Suture Removal in Penetrating Keratoplasty in Germany. *Klin Monbl Augenheilkd* 238:591–597
26. Henein C, Nanavaty MA (2017) Systematic review comparing penetrating keratoplasty and deep anterior lamellar keratoplasty for management of keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye* 40:3–14
27. Holzer MP, Rabsilber TM, Auffarth GU (2007) Penetrating Keratoplasty Using Femtosecond Laser. *Am J Ophthalmol* 143:524–526
28. 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
29. Hos D, Matthaei M, Bock F, Maruyama K, Notara M, Clahsen T, Hou Y, Le VNH, Salabarria 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
30. Khng C, Osher RH (2008) Evaluation of the relationship between corneal diameter and lens diameter. *J Cataract Refract Surg* 34:475–479
31. Khodadoust AA, Silverstein AM (1969) Transplantation and Rejection of Individual Cell Layers of the Cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 8:180–195
32. Koçluk Y, Sukgen EA (2017) Results of therapeutic penetrating keratoplasty for bacterial and fungal keratitis. *Int Ophthalmol* 37:1085–1093
33. Kramp K, Suffo S, Laun D, Bischoff-Jung M, Huber M, Langenbucher 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
34. 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
35. Langenbucher 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
36. Lim P, Fuchsluger TA, Jurkunas U V (2009) Limbal Stem Cell Deficiency and Corneal

- Neovascularization. *Semin Ophthalmol* 24:139–148
37. Liu H, Chen Y, Wang P, Li B, Wang W, Su Y, Sheng M (2015) Efficacy and safety of deep anterior lamellar keratoplasty vs. penetrating keratoplasty for keratoconus: A meta-analysis. *PLoS One* 10:1–14
 38. Liu Y, Li X, Li W, Jiu X, Tian M (2021) Systematic review and meta-analysis of femtosecond laser-enabled keratoplasty versus conventional penetrating keratoplasty. *Eur J Ophthalmol* 31:976–987
 39. Maier P, Reinhard T (2009) Keratoplastik: Lamellieren oder perforieren? Teil 1: Perforierende Keratoplastik. *Ophthalmologie* 106:563–570
 40. Matthaei M, Sandhaeger H, Hermel M, Adler W, Jun AS, Cursiefen C, Heindl LM (2017) Changing Indications in Penetrating Keratoplasty: A Systematic Review of 34 Years of Global Reporting. *Transplantation* 101:1387–1399
 41. Matthaei M, Bachmann B, Siebelmann S, Cursiefen C (2018) Technique of Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): Video article. *Ophthalmologie* 115:778–784
 42. McKee HD, Irion LCD, Carley FM, Brahma AK, Jafarinasab MR, Rahmati-Kamel M, Kanavi MR, Feizi S (2014) Re: Dua et al.: Human corneal anatomy redefined: A novel pre-Descemet layer (Dua's layer) (*Ophthalmology* 2013;120:1778-85). *Ophthalmology* 121:e24–e25
 43. Medawar PB (1948) Immunity to homologous grafted skin. III. The fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol* 29:58–69
 44. Messmer EM (2020) Wundheilung nach Amnionmembran-, Limbus- und Hornhauttransplantation. *Ophthalmologie* 117:1163–1170
 45. Molter Y, Milioti G, Langenbacher A, Seitz B (2020) Zeitpunkt, Rezidive und Prognose der immunologischen Abstoßungsreaktion nach Keratoplastik. *Ophthalmologie* 117:548–556
 46. Nanji A, Redd T, Chamberlain W, Schallhorn JM, Chen S, Ploner S, Maier A, Fujimoto JG, Jia Y, Huang D, Li Y (2020) Application of Corneal Optical Coherence Tomography Angiography for Assessment of Vessel Depth in Corneal Neovascularization. *Cornea* 39:598–604
 47. Ong Tone S, Kocaba V, Böhm M, Wylegala A, White TL, Jurkunas U (2021) Fuchs endothelial corneal dystrophy: The vicious cycle of Fuchs pathogenesis. *Prog Retin Eye Res* 80:100863

48. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S (2007) Corneal Graft Rejection. *Surv Ophthalmol* 52:375–396
49. Park CY, Lee JK, Gore PK, Lim CY, Chuck RS (2015) Keratoplasty in the United States: A 10-Year Review from 2005 through 2014. *Ophthalmology* 122:2432–2442
50. Pleyer U, Rieck P, Ritter T, Hartmann C (1998) Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik. *Ophthalmologie* 95:444–459
51. Pluzsik MT, Seitz B, Flockerzi FA, Langenbucher A, Tóth G, Bohle RM, Szentmáry N (2020) Changing Trends in Penetrating Keratoplasty Indications between 2011 and 2018 - Histopathology of 2123 Corneal Buttons in a Single Center in Germany. *Curr Eye Res* 45:1199–1204
52. Price FW, Whitson WE, Johns S, Gonzales JS, Boisjoly HM, Coster DJ (1996) Risk Factors for Corneal Graft Failure. *J Refract Surg* 12:134–147
53. Rachwalik D, Pleyer U (2015) Bakterielle Keratitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 232:738–744
54. Roth M, Daas L, Renner-Wilde A, Cvetkova-Fischer N, Saeger M, Herwig-Carl M, Matthaei M, Fekete A, Kakkassery V, Walther G, von Lilienfeld-Toal M, Mertens C, Lenk J, Mehlan J, Fischer C, Fuest M, Kroll S, Bayoudh W, Viestenz A, Frings A, MacKenzie CR, Messmer EM, Seitz B, Kurzai O, Geerling G (2019) The German keratomycosis registry: Initial results of a multicenter survey. *Ophthalmologie* 116:957–966
55. Rüfer F, Schröder A, Erb C (2005) White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea* 24:259–261
56. Seiler T, Hartmann C, Krumeich JH, Langenbucher A, Mierdel P, Mrochen M, Naumann GOH, Rieck PW, Seitz B, Spörl E, Wollensak J, Zeitz J (2000) *Refraktive Chirurgie der Hornhaut*. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York
57. Seitz B, Langenbucher A, Kus MM, Kuchle M, Naumann GOH (1998) Immunologische transplantatreaktionen nach nichtmechanischer hornhauttrepanation mit dem excimerlaser. *Ophthalmologie* 95:607–618
58. Seitz B, Langenbucher A, Kus MM, Kuchle M, Naumann GOH (1999) Nonmechanical corneal trephination with the excimer laser improves outcome after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 106:1156–1165
59. Seitz B, Langenbucher A, Meiller R, Kus MM (2000) Dezentrierung der Spenderhornhaut bei mechanischer und Excimerlaser Trepanation für die perforierende Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 217:144–151

60. Seitz B, Langenbacher A, Zagrada D, Budde W, Kus MM (2000) Hornhautdimensionen bei verschiedenen Hornhautdystrophien und ihre Bedeutung für die perforierende Keratoplastik. *Klin Monbl Augenheilkd* 217:152–158
61. 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
62. Seitz B, Langenbacher A, Nguyen NX, Kus MM, Kühle M, Naumann GOH (2004) Ergebnisse der ersten 1.000 konsekutiven elektiven nichtmechanischen Keratoplastiken mit dem Excimerlaser. Eine prospektive Studie über mehr als 12 Jahre. *Ophthalmologie* 101:478–488
63. Seitz B, Langenbacher A, Naumann GOH (2005) Die perforierende Keratoplastik. Eine 100-jährige Erfolgsgeschichte. *Ophthalmologie* 102:1128–1139
64. Seitz B, Langenbacher A, Naumann GOH (2011) Perspektiven der Excimerlaser-Trepanation für die Keratoplastik. *Ophthalmologie* 108:817–824
65. Seitz B (2016) Stadiengerechte Therapie des Keratokonus und Oskar Fehr Lecture. *Klin Monbl Augenheilkd* 233:692–694
66. Seitz B, Szentmáry N, Langenbacher A, Hager T, Viestenz A, Janunts E, El-Husseiny M (2016) Perforierende Keratoplastik bei fortgeschrittenem Keratokonus - vom Hand-/Motortrepan hinauf zum Excimerlaser und zurück zum Femtosekundenlaser. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 233:727–736
67. Sepsakos L, Cheung AY, Holland EJ (2017) Outcomes of Keratoplasty after Ocular Surface Stem Cell Transplantation. *Cornea* 36:1025–1030
68. Sharif Z, Sharif W (2019) Corneal neovascularization: updates on pathophysiology, investigations & management. *Rom J Ophthalmol* 63:15–22
69. Singh R, Gupta N, Vanathi M, Tandon R (2019) Corneal transplantation in the modern era. *Indian J Med Res* 150:7–22
70. Skeens HM, Holland EJ (2010) Large-diameter penetrating keratoplasty: Indications and outcomes. *Cornea* 29:296–301
71. Sridhar MS (2018) Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol* 66:190–194
72. Subasinghe SK, Ogbuehi KC, Dias GJ (2018) Current perspectives on corneal collagen crosslinking (CXL). *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 256:1363–1384
73. Szentmáry N, Daas L, Matoula P, Goebels S, Seitz B (2013) [Acanthamoeba keratitis]. *Ophthalmologie* 110:1203–1211

74. Szentmáry N, Goebels S, El-Husseiny M, Langenbacher A, Seitz B (2013) Immunreaktionen nach Femtosekunden- und Excimerlaser-Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 230:486–489
75. Tischer N, Zemova E, Maamri A, Pfeiffer M, Reinert U, Sideroudi H, Seitz B (2022) Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik in Abhängigkeit von der Transplantatgröße und -zentrierung. *Ophthalmologie* doi: 10.1007/s00347-022-01672-w
76. Tóth G, Szentmáry N, Langenbacher A, Akhmedova E, El-Husseiny M, Seitz B (2019) Comparison of excimer laser versus femtosecond laser assisted trephination in penetrating keratoplasty: A retrospective study. *Adv Ther* 36:3471–3482
77. 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
78. Wacker K, Reinhard T, Maier P (2019) Pathogenesis and diagnostic evaluation of Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Ophthalmologe* 116:221–227
79. Wang L, Auffarth GU (2002) White-to-white corneal diameter measurements using the eyemetrics program of the Orbscan topography system. *Dev Ophthalmol* 34:141–146
80. 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* 34:117–159
81. 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
82. Yang K, Zhao Y, Lu H, Zang Y, Mao Y, Hong J, Jie Y (2020) Graft survival and endothelial outcomes after penetrating keratoplasty and Descemet stripping automated endothelial keratoplasty: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 20:
83. Zirm E (1906) Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 64:580–593
84. <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2010/02/Deutsches-Keratoplastik-Register-2020.pdf>. Zugegriffen 25.01.2022.

11. Publikationsverzeichnis

1. Tischer N, Zemova E, Maamri A, Seitz B Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik in Abhängigkeit von der Transplantat-Größe und -Zentrierung. Posterpräsentation auf dem 120. DOG-Kongress am 30.09.2022
2. Tischer N, Zemova E, Maamri A, Pfeiffer M, Reinert U, Sideroudi H, Seitz B (2022) Immunreaktion nach perforierender Keratoplastik in Abhängigkeit von der Transplantat-Größe und -Zentrierung. Ophthalmologie. doi: 10.1007/s00347-022-01672-w (Online Veröffentlichung, noch nicht gedruckt)

12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zuerst möchte ich mich bei Herrn. Prof. Dr. med. Berthold Seitz (MD, ML, FEBO), dem Direktor der Klinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum UKS in Homburg/Saar, für die Möglichkeit an der Klinik für Augenheilkunde zu promovieren, bedanken. Ich danke für die ausgezeichnete Betreuung während der Durchführung der gesamten Arbeit sowie die fachliche Unterstützung bei zahlreichen Fragen.

Als nächstes danke ich meiner Betreuerin Frau Dr. med. Elena Zemova, die mich hilfsbereit und geduldig mit fachlicher Expertise von der Erhebung der Daten bis hin zur endgültigen Verfassung meiner Dissertationsschrift unterstützt hat und bei allen Fragen stets ein offenes Ohr hatte. Weiterhin möchte ich auch Frau Dr. Haris Sideroudi für die Hilfe bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit danken.

Ein großer Dank gilt auch meinen Freundinnen Giulia und Laura, für Ihren stets verständnisvollen Rat und die ebenso wichtigen gemeinsamen Pausen und Ablenkungen.

Zum Schluss gilt ein ganz besonderer Dank meinen Eltern, meinen Großeltern, meinem Freund Matthias und meinem Bruder Felix. Ohne Eure unermüdliche Unterstützung und Ermutigung während des gesamten Studiums und in allen Lebenslagen wäre mir das Alles nicht möglich gewesen.

13. Lebenslauf der Autorin

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht