

Aus der Augenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. R. Sundmacher

Der vermutliche Einfluß der Migration von
Spenderendothelzellen
in Richtung Wirtshornhaut auf den chronischen Endothelzellverlust
nach perforierender Keratoplastik

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
vorgelegt von

Dagmar Hüschen

2002

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Prof. Dr. Häussinger

Dekan

Referent: Prof. Dr. Reinhard

Korreferent: Prof. Dr. Kluxen

Tage der mündlichen Prüfung: 16.7.02, 24.7.02, 25.7.02

Gliederung

1	<u>HINTERGRUND</u>	5
1.1	ANATOMIE DER GESUNDEN HORNHAUT	5
1.2	EMBRYOLOGIE	7
1.3	KERATOPLASTIK	7
1.3.1	DEFINITION	7
1.3.2	GESCHICHTE	8
1.3.3	INDIKATIONEN	9
1.3.4	KOMPLIKATIONEN	13
1.4	STUDIENDESIGN UND FRAGESTELLUNG	17
2	<u>PATIENTEN UND METHODEN</u>	18
2.1	PATIENTEN	18
2.2	HORNHAUTSPENDER	20
2.3	TRANSPLANTATE	21
2.4	PERFORIERENDE KERATOPLASTIK	21
2.4.1	KONVENTIONELLE KERATOPLASTIK	21
2.4.2	TRIPEL-OPERATION	22
2.5	NACHBEHANDLUNG	22
2.6	POSTOPERATIVE KONTROLLEN	24
2.7	BEHANDLUNG DER IMMUNREAKTIONEN	24
2.8	UNTERSUCHUNGSABLAUF	25
2.9	ENDOTHELZELLDICHTEMESSUNG	25
2.10	KALKULATION DES ENDOTHELZELLVERLUSTES	26
2.11	STATISTISCHE AUSWERTUNG	27
3	<u>ERGEBNISSE</u>	28

<u>4</u>	<u>DISKUSSION</u>	<u>33</u>
<u>5</u>	<u>SCHLUSSFOLGERUNG</u>	<u>36</u>
<u>6</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>37</u>
<u>7</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>39</u>
<u>8</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>47</u>
<u>9</u>	<u>LEBENS LAUF</u>	<u>48</u>

1 Hintergrund

Eine klare und regelrecht geformte Hornhaut ist eine notwendige Voraussetzung für scharfes Sehen, da sie das „Fenster“ des Augapfels ist und einen wesentlichen Anteil der Lichtbrechung übernimmt (ca. 43 dptr. von etwa 60 dptr. insgesamt). Eine klare, glatte Hornhautoberfläche hängt von vielen physiologischen Parametern wie z.B. von der Zusammensetzung des Tränenfilms und der präzisen ultrastrukturellen Anordnung der Kollagenfasern des Hornhautstromas ab, was verdeutlicht, wie vulnerabel die Hornhauttransparenz gegenüber Störeinflüssen ist. Dementsprechend können Erkrankungen der Hornhaut (siehe Kapitel 1.3.3) zur Erblindung führen. Eine ausschließlich durch Hornhauterkrankungen bedingte Erblindung ist chirurgisch mit einer Hornhautverpflanzung (Keratoplastik) heilbar. In Deutschland werden pro Jahr etwa 4000 Hornhäute transplantiert. Allerdings liegt der geschätzte jährliche Bedarf mit 6000-7000 Hornhäuten viel höher (Sundmacher 2001), was bedeutet, dass viele Patienten an einer vermeidbaren Blindheit leiden. Die Prognose der Keratoplastik bei den quantitativ wichtigsten Krankheitsbildern ist Gegenstand dieser Arbeit.

1.1 Anatomie der gesunden Hornhaut

Der durchschnittliche Durchmesser der Hornhaut des erwachsenen menschlichen Auges beträgt 11.6 bis 12 mm. Unterschreitet der Durchmesser 10 mm, so handelt es sich um eine Mikrokornea und überschreitet er 13 mm, so spricht man von einer Makrokornea. Unterscheidet sich der horizontale von dem vertikalen Durchmesser, spricht man von einer Hornhautverkrümmung (Astigmatismus). Die Pachymetrie, die Messung der Hornhautdicke, hat gezeigt, dass die Dicke der Hornhaut von der Peripherie (0,65 mm) zum Zentrum (0,5 mm) hin abnimmt, wobei auch von einer tageszeitlichen Schwankung infolge der Hydratation ausgegangen werden muss.

Die menschliche Hornhaut ist aus fünf Schichten aufgebaut (Abbildung 1.1):

- Mehrschichtiges, unverhorntes Plattenepithel (Epithelium anterius): 50-100 Mikrometer dick

- Bowman-Basalmembran (Lamina limitans anterior): 10-13 Mikrometer dick
- Stroma: 400-500 Mikrometer
- Descement-Membran (Lamina limitans posterior): 5-7 Mikrometer dick
- Einschichtiges Endothel (Endothelium posterius): 5 Mikrometer dick

Das Hornhautepithel umfaßt drei Zelltypen:

- Oberflächlich zwei Zellagen, deren Oberfläche durch Mikrovilli vergrößert wird und an die sich der dreischichtige Tränenfilm nach außen anlagert.
- Zwei-bis drei Lagen Stachelzellen
- Eine Lage palisadenartig angeordneter Basalzellen, die über Hemidesmosomen Kontakt zur Basalmembran halten.

Die Bowman-Membran bildet die oberste Stromalage. Sie ist eine azelluläre Struktur, die nach Verletzungen – im Gegensatz zum Epithel – nicht wieder regeneriert.

Verantwortlich für die Hornhautdicke ist vor allem das Stroma. Es setzt sich aus Keratozyten, kollagenproduzierenden Fibroblasten, Kollagenfibrillen und Grundsubstanz zusammen. Die Descement-Membran besteht aus einem Netzwerk von Kollagenfibrillen. Das Endothel ist eine einschichtige Zellage, die durch ihre hexagonale Form besonders auffällt. Das Hornhautendothel ist nicht regenerationsfähig. Es dient der Entquellung der Hornhaut. Durch aktiven Transport von Natrium-, Kalium- und Hydrogenkarbonat-Ionen tritt Wasser aus dem Stroma in die Vorderkammer über. Zonulae occludentes als Verbindungen der nebeneinander liegenden Endothelzellen verhindern einen Wasserübertritt in umgekehrter Richtung und damit eine Quellung des Stromas. Die gesunde Hornhaut enthält keine Blut- oder Lymphgefäße. Die Ernährung der Cornea erfolgt durch den ihr aufliegenden Tränenfilm und den Luftsauerstoff sowie durch das sich an das Endothel anschließende Kammerwasser der Vorderkammer und durch die Gefäße der Konjunktiva vom Rande her.

Der N. ophthalmicus, ein Ast des N. trigeminus, des fünften Hirnnerven, innerviert die Cornea sensibel.

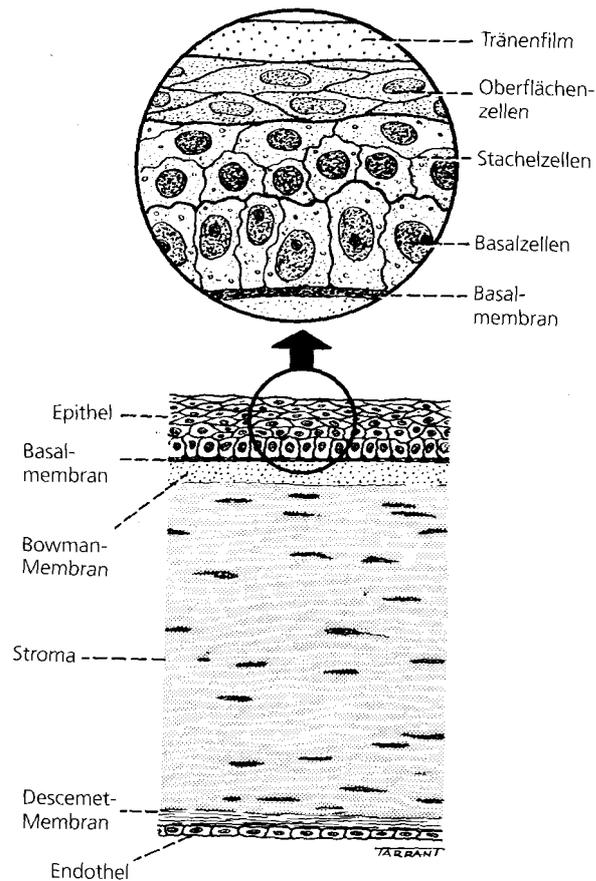


Abbildung 1.1 Schichtaufbau der gesunden Hornhaut (aus Kanski 1996).

1.2 Embryologie

Nur das Epithel entstammt dem embryonalen Ektoderm, die übrigen Hornhautschichten entwickeln sich aus dem Mesoderm. Der Hornhautdurchmesser eines Neugeborenen beträgt im Mittel 9,5 mm. Das Hornhautwachstum ist Ende des zweiten Lebensjahres beendet.

1.3 Keratoplastik

1.3.1 Definition

Eine Keratoplastik ist eine Operation der Hornhaut, bei der im engeren Sinne des Begriffes erkrankte Hornhautstrukturen durch entsprechendes allogenes

Spendermaterial ersetzt werden. Man unterscheidet zwei verschiedene Arten der Hornhauttransplantation:

- Die perforierende Keratoplastik, bei der alle Schichten der erkrankten Hornhaut in einem bulbuseröffnenden Eingriff mittels Trepanation entfernt werden und ein entsprechendes Hornhautscheibchen eines geeigneten Spenders eingefügt wird.
- Die lamelläre Keratoplastik, bei der die Hornhaut ohne Descemet-Membran und Endothel verpflanzt wird. Dies kann ohne Bulbuseröffnung erfolgen. Voraussetzung für eine erfolgreiche lamelläre Keratoplastik ist jedoch ein intaktes Wirtsendothel.

Von einer tektonischen Keratoplastik spricht man beispielsweise, wenn Spendermaterial auf die Patientenhornhaut aufgenäht wird, um Defekte zu decken. Dieser Eingriff ist zumeist nur eine Übergangslösung ohne das Ziel einer Visusrehabilitation. Tektonische Keratoplastiken können sowohl perforierend als auch lamellär (i.d.R. als Epikeratoplastik) durchgeführt werden.

Die entsprechenden Indikationen werden in Kapitel 1.3.3 diskutiert.

1.3.2 Geschichte

Die Idee der Hornhautübertragung vom Tier zum Menschen bzw. von Mensch zu Mensch ist mehr als 200 Jahre alt. Formuliert wurde sie erstmals 1813 von Himly. 1824 wurden zuerst von Reisinger an Kaninchen perforierende Keratoplastiken vorgenommen. R. Kissam führte 1843 die erste perforierende Keratoplastik am Menschen durch. Von Hippel führte dann lamelläre und perforierende Keratoplastiken mittels eines von ihm konstruierten Trepens durch, deren Resultate er 1886 der Ophthalmologischen Gesellschaft in Heidelberg präsentierte, (von Hippel 1877, 1878, 1888). Die erste perforierende Keratoplastik mit mittelfristig klarem Transplantat (über ein Jahr postoperativ) wurde 1905 von Zirm durchgeführt. Den ersten Versuch einer Keratoprothese, des Hornhautersatzes mittels Glas oder Kunststoff beim Tier, führte Nussbaum (Heusser 1860) ebenfalls erfolglos durch. Durch Einführung und Verbesserung mikrochirurgischer Techniken in diesem Jahrhundert wie beispielsweise

das binokulare Mikroskop (Franceschetti 1939, Harms 1954, 1957) und den fortlaufenden monofilen Kunststoffäden (Harms 1954, 1957) ist die Keratoplastik mittlerweile zu einer Standardoperation geworden.

Ebenso wichtig für die Etablierung der Keratoplastik waren immunologische Erkenntnisse (Khodadoust 1969, 1972, Polack 1973, Chandler 1974, Vannas 1976, Sundmacher 1977, Thiel 1980).

1.3.3 Indikationen

Eine *perforierende* Keratoplastik kann zur optischen Rehabilitation bei Hornhauterkrankungen durchgeführt werden.

Wichtige Indikationen sind:

- Hornhaut-Dystrophien mit Beteiligung des Endothels
 - Primäre Erkrankungen: Fuchs Endotheldystrophie
 - Sekundäre Erkrankungen: Bullosa nach intraokularen Eingriffen oder nach protrahiertem Glaukomanfall
- Hornhaut-Dystrophien mit Beteiligung des Stromas
 - Keratokonus
- Hornhaut-Dystrophien mit Beteiligung des Epithels
 - bröcklige Dystrophie, gittrige Dystrophie
- Hornhautnarben
 - Nach Herpes-Keratitis oder anderen Hornhautinfektionen
 - Nach scrophulöser Keratokonjunktivitis (Phlyktenulosa)
 - Nach Trauma / Verätzungen

Zweck der *tektonischen* Keratoplastik ist die Wiederherstellung der Hornhautanatomie bei traumatischen Hornhautdefekten oder bei perforiertem Hornhautulkus beispielsweise infolge einer infektiösen oder rheumatoiden Keratitis.

Bezogen auf die Prognose des klaren Transplantatüberlebens unterscheidet man zwischen Normalrisiko- und Hochrisikofällen. Normalrisikofälle weisen eine Fünf-

Jahres-Überlebensquote von über 90% auf, wohingegen manche Hochrisikofälle nach fünf Jahren nur in bis zu 20% der Fälle ein klares Transplantat haben (Reinhard 1998). Normalrisikofälle sind Erstkeratoplastiken in avaskulärer Wirtshornhaut mit limbusfernem Transplantat bei den drei oben genannten Grunderkrankungen Keratokonus, Fuchs Endotheldystrophie und bullöse Keratopathie. Nur diese Indikationen zur perforierenden Normalrisiko-Keratoplastik sollen in die Auswertungen dieser Arbeit einbezogen werden. So sollen die bei Hochrisikofällen häufigen Komplikationen (s.u.), die zu einer schlecht auswertbaren und heterogenen Studienpopulation führen könnten, möglichst vermieden werden. Die drei wichtigsten Indikationen für die Normalrisiko-Keratoplastik werden im folgenden erläutert.

1.3.3.1 Keratokonus

Der Keratokonus ist eine meist bilateral auftretende, asymmetrische, kegelförmige Hornhautverformung. Diese Erkrankung ist die häufigste Formveränderung der Hornhaut und tritt familiär gehäuft, aber auch sporadisch auf.

Im Gegensatz zum Keratokonus zeigt das verwandte Krankheitsbild, der Keratoglobus zentral eine relativ normale Hornhautdicke, in der Peripherie jedoch eine Verdünnung der Hornhaut.

Gegenstand dieser Arbeit ist der Keratokonus mit seiner zentralen Verdünnung der Hornhaut und einer normalen Dicke in der mittleren Peripherie.

Der Keratokonus ist wahrscheinlich multifaktoriell bedingt. Die Einstufung als primäre Erkrankung der ektodermalen Schicht mit sekundärer Beteiligung des sich aus dem Mesoderm entwickelnden Hornhautstromas wird anhand von histopathologischen Studien postuliert (Teng 1963).

In Keratokonus-Hornhäuten ist die Expression des intrazellulären Regulationsproteins LAR (*Leukocyte common antigen related protein*), eine Phosphotyrosin-Phosphatase erhöht (Kenney 2000). Diese Überexpression erhöht die Apoptoserate der Keratozyten. Auch eine zytokinvermittelte (FAS-L) sekundäre Erhöhung der Apoptoserate im Hornhautstroma muss angenommen werden. So ist die Assoziation mit Krankheiten aus dem atopischen Formenkreis erklärt, bei denen das Hornhautepithel einem chronischen Entzündungsreiz ausgesetzt ist (Sabiston 1966). Auch der mehrfach belegte

Zusammenhang des Fortschreitens eines Keratokonus mit Augenreiben (Copeman 1965, Gasset 1978, Rahi 1977, Karseras 1976) kann über das repetitive Auftreten von kleinen Epithelläsionen und konsekutiver Keratozyten-Apoptose gedeutet werden (Kenney 2000). Die chronisch erhöhte Apoptoserate (Kim 1999) führt möglicherweise zu einer langfristig erhöhten Konzentration von gewebsschädigenden Faktoren (freie Radikale/Enzyme) im Hornhautstroma und so auch zu der beobachteten langsamen Stromaausdünnung.

Zusätzlich ist eine, im Vergleich zu normalen Hornhäuten vermehrte Expression der lysosomalen Enzyme im basalen Hornhautepithel bei Keratokonus-Hornhäuten bekannt (Sawaguchi 1989). Dies führt zu einer weiteren Verminderung der Gewebstabilität.

Auch die Aktivität des α 1-Proteinase-Inhibitors im Epithel der Keratokonushornhäute zeigte nur ein Viertel der Aktivität von normalen Hornhäuten (Sawaguchi 1990).

Das klinisch einheitliche Krankheitsbild des Keratokonus ist wahrscheinlich ätiologisch sehr heterogen. So scheint in einigen Fällen die Krankheit durch biochemische Abnormalitäten des Bindegewebes verursacht zu sein (Maumenee 1974). Diese Theorie könnte auch die Assoziation von Keratokonus mit Bindegewebserkrankungen wie Osteogenesis imperfecta und Ehlers-Danlos Syndrom erklären.

Im Verlauf der Erkrankung kommt es durch die schubweise fortschreitende Vorwölbung der Hornhaut mit axialer oder exzentrischer Hornhautverdünnung (1/2 bis 1/5 der ursprünglichen Hornhautdicke) zu einem meist beidseitigen irregulären und myopen Astigmatismus. Es kann zum Einreißen der Descemet-Membran und einer Quellung der gesamten Hornhaut in dem betroffenen Bereich kommen (akuter Konus). Die Symptome des akuten Konus sind plötzliche Visusverschlechterung mit Schmerzen, Photophobie und vermehrter Tränenfluss.

Die Diagnose wird heute klinisch gestellt und erfolgt in der Regel mittels Placidoscheibe oder mit dem Ophthalmometer (=Keratometer). Hier werden irreguläre Reflexbilder beobachtet. Die Visusverschlechterung kann in frühen Krankheitsstadien meist noch mittels Brille korrigiert werden, im späteren Stadien meist nur noch mit harten (=formstabilen), speziell angepassten Kontaktlinsen. Falls auch eine solche Kontaktlinsenkorrektur nicht mehr zu einer für das Alltagsleben und die berufliche

Situation ausreichenden Sehschärfe führt, ist alleinig eine perforierende Keratoplastik in der Lage, die Sehschärfe wieder auf ein akzeptables Niveau anzuheben, indem das erkrankte, forminstabile Stroma des Patienten durch ein gesundes Stroma des Transplantates ersetzt wird (Kanski 1996).

1.3.3.2 Fuchs Endotheldystrophie

Die Fuchs Endotheldystrophie ist die häufigste endotheliale Hornhautdystrophie. Der Erbgang dieser Erkrankung ist autosomal dominant. Die Ätiologie ist immer noch ungeklärt. Die Endothelzellen der Hornhaut entwickeln langfristig morphologische und funktionelle Defekte.

Schon im frühen Lebensalter sind funktionelle Veränderungen der Endothelzellen nachweisbar (Wilson 1988). Symptomatisch wird die Erkrankung meist erst ab dem 40.-50. Lebensjahr (Krachmer 1978, Cross 1971, Magovern 1979, Rosenblum 1980). Die endothelialen Veränderungen sind bilateral, meistens aber asymmetrisch ausgeprägt. Es wurde eine Prädisposition für die Fuchs Endotheldystrophie bei Frauen beobachtet: Frauen entwickeln Hornhaut-Guttæ 2,5 mal öfter und ein Hornhaut-Ödem sogar 5,7 mal öfter als Männer (Krachmer 1978).

Die Diagnose wird klinisch mit Hilfe der Spaltlampenuntersuchung gestellt.

Die pathologisch veränderten Endothelzellen verlieren ihre Pump-Funktion. Zusätzlich ist die Descemet Membran ultrastrukturell verändert. Zusammen führt dies aus osmotischen Gründen zu einem Stroma- und später auch zu einem Epithelödem mit Blasenbildung.

Die klinische Progression ist in mehrere Stadien eingeteilt:

- Stadium 1: Cornea guttata mit Ausdehnung in die Peripherie
- Stadium 2: Epithel- und Stromaödem
- Stadium 3: Epithelblasen (bullöse Keratopathie)
- Stadium 4: Vaskularisation, Vernarbung, ggf. Superinfektion

Das führende Symptom der Patienten ist zunächst eine Sehverschlechterung, die bei Stroma- und Epithelödem charakteristischerweise morgens ausgeprägter ist als abends. Dies liegt an einer funktionellen Hypoxie (bei geschlossenen Lidern gelangt weniger Sauerstoff an die Endothelzellen), welche die Pumpfunktion des Hornhautendothels

zusätzlich einschränkt und so das Ödem fördert. Folge dieses Ödems sind Photophobie und bei rupturierten Epithelblasen zusätzlich oft auch Schmerzen. Bakterielle Superinfektionen können folgen. Eine vorübergehende therapeutische Maßnahme bei Stroma- und Epithelödem ist die Applikation von hyperosmolaren Lösungen, wie zum Beispiel Adsorbonac® Augentropfen. Diese entziehen der Hornhaut Wasser und kompensieren so die eingeschränkte Pumpfunktion des Hornhautendothels teilweise. Die einzig langfristig rehabilitierende Therapie bei der Fuchs Endotheldystrophie ist die perforierende Keratoplastik, bei der das genetisch erkrankte Endothel durch gesundes Endothel des Transplantates ersetzt wird.

1.3.3.3 Bullöse Keratopathie nach Kataraktchirurgie

Die bullöse Keratopathie ist eine sekundäre Dekompensation aller Hornhautschichten, meist als Folge intraokularer Chirurgie (beispielsweise durch eine Kataraktextraktion), bei der die Endothelzellichte unter die für die Hornhautfunktion kritische Grenze von ca. 300-400 Zellen je Quadratmillimeter abfällt. Durch den idiopathischen altersabhängigen Endothelzellverlust sind bei vorab schon geringerer Zelldichte zumeist ältere Patienten betroffen. Durch das Epithelödem bilden sich im fortgeschrittenen Stadium Bullae, die äußerst schmerzhaft sein können und ein Infektionsrisiko darstellen. Die einzige Therapieoption in diesem Stadium ist die perforierende Keratoplastik. Im Gegensatz zum Keratokonus und der Fuchs Dystrophie ist das Endothel der Wirtshornhaut bis in die Peripherie zerstört.

1.3.4 Komplikationen

1.3.4.1 Immunreaktion

Abstoßungsreaktionen nach perforierender Keratoplastik werden zum einen nach der Dynamik in akut und chronisch, zum anderen nach der Lokalisation der Reaktion in epithelial, stromal und endothelial unterteilt (Reinhard 1997).

Als akut werden Immunreaktionen bezeichnet, bei denen ein stromales Transplantatödem mit Endothelpräzipitaten (typischerweise im Sinne einer Khodadoust-Linie) vorliegt. Als chronisch werden die Immunreaktionen eingestuft, bei denen frische und pigmentierte Transplantatendothelpräzipitate (noch) ohne stromales

Transplantatödem, wohl aber mit umschriebenem, spiegelmikroskopisch sichtbarem Endothelzellödem vorliegen.

Akute stromale Immunreaktionen weisen infiltrative Transplantateinschmelzungen auf, chronisch stromale Immunreaktionen nur stromale/subepitheliale nummuläre Transplantattrübungen.

1.3.4.2 Idiopathischer Endothelzellverlust

Die Endothelzelldichte von Hornhauttransplantaten nach perforierender Keratoplastik fällt aus noch ungeklärter Ursache kontinuierlich ab (Bourne 1983, Bourne 1994, Bourne 1995, Ing 1998, Musch 1993, Nishimura 1999). Abbildung 1.1 zeigt exemplarisch zwei spiegelmikroskopische Aufnahmen des Transplantatendothels eines Patienten 1 Jahr und 2 Jahre nach perforierender Keratoplastik. Dieser postoperative Verlust an Transplantatendothelzellen liegt deutlich über der natürlichen altersabhängigen Endothelzellverlustrate nicht transplantierte Hornhäute von nur 0,5% pro Jahr (Yee 1985). So ist ein jährlicher Endothelzellverlust von 7,8% im Zeitraum von 3 bis 5 Jahren nach der Keratoplastik beschrieben (Bourne 1994). Nach 10 Jahren sind dann nur noch 35% der unmittelbar postoperativ vorhandenen Endothelzellen verblieben (Nishimura 1999). Folglich ist nicht auszuschließen, dass trotz der in der Literatur als gut bezeichneten Prognose einer Normalrisiko-Keratoplastik (Reinhard 1998) nach 15-20 Jahren aufgrund eines Transplantatendothelversagens öfter Re-Keratoplastiken notwendig werden könnten.

1552 Zellen/mm²
12 Monate postoperativ

784 Zellen/mm²
23 Monate postoperativ

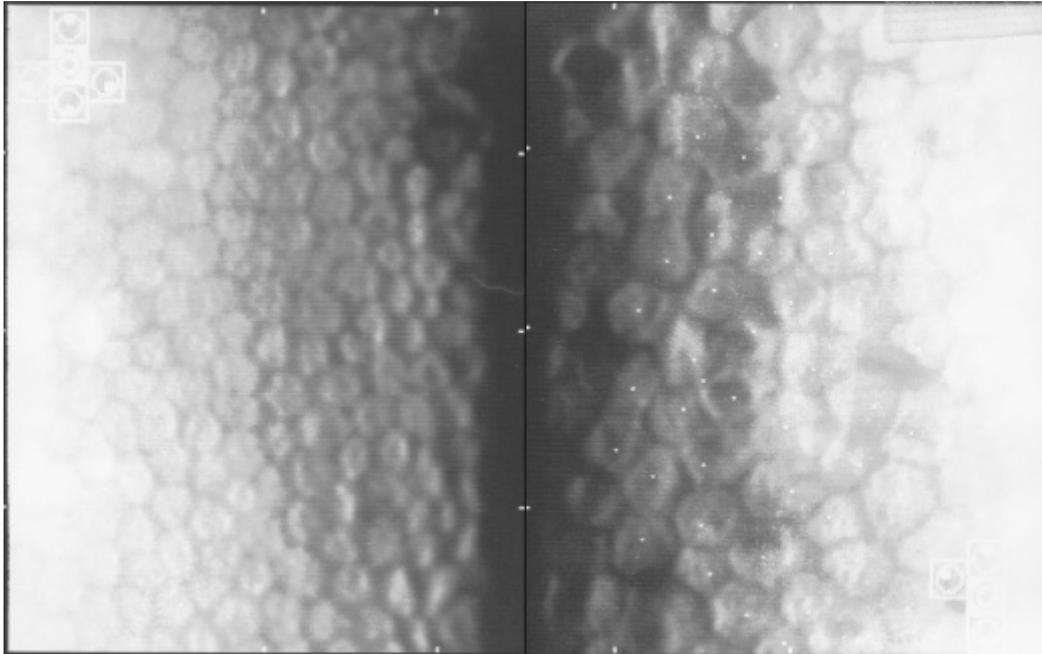


Abbildung 1.1 Spiegelmikroskopie des Transplantatendothels desselben Patienten 1 Jahr und fast 2 Jahre nach perforierender Keratoplastik.

Die Ursachen des idiopathischen Endothelzellverlustes müssen untersucht werden, um bei ausreichendem Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge den Zellschwund verlangsamen oder verhindern zu können. Hierzu muss eine gut nachuntersuchte Patientengruppe mit möglichst vielen postoperativ erhobenen Endothelzellwertungen vorhanden sein. Die Patienten sollten zusätzlich eine möglichst homogene Prognose im Hinblick auf das Transplantatüberleben aufweisen, um den idiopathischen Zellverlust überlagernde, das Endothel zusätzlich schädigende Prozesse, wie z.B. Kataraktoperationen, endotheliale Abstoßungsreaktionen (Musch 1991) und ein nicht reguliertes Glaukom (Reinhard 1997) möglichst auszuschließen.

Als Hauptursache für den idiopathischen Endothelzellverlust werden an der Spaltlampe nicht sichtbare immunologische Reaktionen vermutet. Daneben wurden in der

Vergangenheit aber auch Umverteilungen von Spenderendothelzellen in Richtung Wirtshornhaut diskutiert. Dieser letztgenannte Aspekt wurde in drei homogenen Patientengruppen untersucht, die sich wahrscheinlich weniger in ihrer Neigung zu immunologischen Reaktionen, sehr wohl aber in der Neigung zur Migration von Transplantatendothelzellen in Richtung Wirtshornhaut unterscheiden.

Bislang sind Studien zum idiopathischen Endothelzellverlust nach perforierender Keratoplastik nur an Kohorten mit Patientenzahlen von 20 bis 300 vorgenommen worden, die jeweils zu wenigen, aber definierten Zeitpunkten nachuntersucht wurden (Nachbeobachtungszeiträume 3-10 Jahre) (Bourne 1983, Bourne 1994, Nishimura 1999). Die erfassten Endothelzellwertwerte jedes Nachuntersuchungstermines wurden in diesen Studien für alle untersuchten Patienten in je einem Mittelwert zusammengefasst. Der zeitliche Verlauf dieser Mittelwerte wurde dann beschrieben und ausgewertet. Über Ursachen des idiopathischen Endothelzellverlustes und über Interventionsmöglichkeiten ist in diesen Querschnittsstudien allerdings bislang nur wenig Erkenntnis gewonnen worden. Zum einen lassen sich aufgrund der interindividuellen Mittelung der Endothelzellwerten individuelle Unterschiede in wichtigen potenziellen Einflussgrößen auf den idiopathischen Endothelzellverlust (präoperative Endothelzellwerte der Transplantate, Dauer der Organkultur der Transplantate, Alter des Hornhautspenders usw.) nur schwer, wenn überhaupt erfassen. Zum anderen kommt es über die Nachbeobachtungszeit zu einer Selektion der Patienten, da nicht alle Patienten zu allen Untersuchungsterminen erscheinen. Eine Möglichkeit, Einflussgrößen auf den Endothelzellverlust besser zu charakterisieren besteht darin, die regelmäßig postoperativ bestimmten Endothelzellwertwerte im Längsschnitt individuell für jeden Patienten in einen quantitativen und standardisierten Index zu verdichten (Langenbacher 2000). So können Einflussgrößen auf den idiopathischen Endothelzellverlust einer multivariaten statistischen Analyse zugänglich gemacht werden (Böhringer 2001). Um einen solchen individuellen Index für den Zellverlust zu charakterisieren, muss ein mathematisches Verfahren gefunden werden, das den zeitlichen Verlauf der Messwerte eines Patienten gegebenenfalls auch abhängig von der ophthalmologischen Diagnose in einem einzigen Zahlenwert zusammenfasst.

Ein solches Verfahren ist die mathematische Regression. Regressionsmodelle sind mathematische Funktionen, die den Verlauf einer vorgegebenen Punktwolke - im gegebenen Anwendungsfall die Endothelzellmesswerte zu den entsprechenden Messzeitpunkten - mit einem mathematischen Graphen möglichst treffend idealisieren.

1.3.4.3 Sonstige Eintrübungsursachen

Neben Immunreaktionen sind wichtige Eintrübungsursachen

- Spontanes Endothelversagen lange nach der Keratoplastik durch den idiopathischen Endothelzellverlust (s.o.)
- Oberflächenprobleme des Transplantats
 - Ulzera
 - Herpeskeratitis/ -rezidiv
 - Konjunktivalisation z.B. bei Limbusinsuffizienz
- Glaukomdekompensation

1.4 Studiendesign und Fragestellung

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob Umverteilungen von Spenderendothelzellen in Richtung Wirtshornhaut für den idiopathischen Endothelzellverlust eine bedeutende Rolle spielen. Drei homogene Patientengruppen wurden untersucht, die sich wahrscheinlich weniger in ihrer Neigung zu immunologischen Reaktionen, sehr wohl aber in der Neigung zur Migration von Transplantatendothelzellen in Richtung Wirtshornhaut unterscheiden: Patienten mit Keratokonus ohne Kataraktchirurgie (Gruppe I mit geringer Neigung zu Endothelzellumverteilungen, Patienten mit Fuchs Endotheldystrophie ohne/mit Kataraktchirurgie (Gruppen IIa/IIb mit mäßiger Neigung zu Endothelzellumverteilungen) und Patienten mit bullöser Keratopathie nach Kataraktchirurgie (Gruppe III mit großer Neigung zu Endothelzellumverteilungen).

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

In die Arbeit wurden Patienten mit Keratokonus ohne Kataraktchirurgie (Gruppe I ohne Endotheldystrophie und mit geringer Neigung zu Endothelzellumverteilungen), Patienten mit Fuchs Endotheldystrophie ohne/mit Kataraktchirurgie (Gruppen IIa/IIb mit schwerpunktmäßig zentraler Endotheldystrophie und mit mäßiger Neigung zu Endothelzellumverteilungen) und Patienten mit bullöser Keratopathie nach Kataraktchirurgie (Gruppe III mit großer Neigung zu Endothelzellumverteilungen) eingeschlossen, um nur Normalrisikofälle mit/ohne vorhergehender oder simultaner Kataraktchirurgie miteinander zu vergleichen.

Von insgesamt 861 seit 1991 in Düsseldorf operierten Normalrisiko-Patienten wurden 715 nachuntersucht. 146 Patienten konnten aus unterschiedlichen Gründen nicht nachuntersucht werden (Kapitel 2.6) und mussten von der Studie ausgeschlossen werden. Von den verbliebenen 715 Patienten wurden in Gruppe I 273, in Gruppe IIa 89, in Gruppe IIb 165 und in Gruppe III 188 Patienten mit einer perforierenden Erst-Keratoplastik in avaskulärer Wirtshornhaut versorgt. Keiner der Patienten wies eine okuläre Herpesanamnese, schwere Tränenfilmstörungen oder eine Glaukomanamnese auf. Patienten mit weiteren intraokularen Eingriffen nach der perforierenden Keratoplastik wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die Patientendaten können der Tabelle 2.1 entnommen werden. Für alle bekannten Prognosefaktoren ist in Tabelle 2.1 die Vergleichbarkeit der Studiengruppen untersucht: Die Patienten mit Keratokonus sind statistisch signifikant jünger, haben statistisch signifikant häufiger ein kurzzeitkultiviertes Transplantat erhalten und sind statistisch signifikant länger nachbeobachtet. Alle Operationen wurde von nur 3 Operateuren nach einem standardisierten Schema (siehe Kapitel 2.4) vorgenommen.

Tabelle 2.1 Transplantat- und Patientendaten aller Studiengruppen. Prüfung auf statistische Signifikanz mittels χ^2 (†) und Wicoxon (‡) –Test, KK=Keratokonus, FD=Fuchs Endotheldystrophie ohne Linsenoperation, FD IOL=Fuchs Endotheldystrophie mit Linsenoperation, BKP=Bullöse Keratopathie

	KK (I)	FD (IIa)	FD IOL (IIb)	BKP (III)	p-Wert
Patientenalter [Jahre]	32,4±11,8	64,1±9,6	72,3±7,8	73,6±8,3	<0,001 †
Spenderalter [Jahre]	46,8±17,1	62,8±15,5	68,8±13,1	70,7±12,9	<0,001 †
Postmortem Zeit der Transplantate [Minuten]	898±931	994±944	896±880	912±884	0,90 ‡
Endothelzelldicke der Transplantate nach Kultur [Zellen/mm ²]	2360±277	2334±298	2300±204	2286±190	0,24 ‡*
Anteil der Transplantate aus der Organkultur [%]	53,5%	76,4%	61,2%	59,6%	0,002 †
Kulturdauer [Tage]	17,0±4,4	16,4±4,5	15,7±4,5	15,6±4,3	0,054 †
Anteil der Patienten mit vorübergehender oder simultan durchgeführter Kataraktoperation [%]	0	0	100	100	nicht berechnet
Nachbeobachtungszeit [Tage]	951±975	797±841	861±816	520±563	<0,001 †

2.2 Hornhautspender

Nach den Richtlinien zum Führen einer Hornhautbank, die auf dem am 1.11.1997 in Kraft getretenen Transplantationsgesetz beruhen und den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Hornhautbanken entsprechen, sollte jedes erkennbare Infektionsrisiko vermieden werden.

Absolut auszuschließen als Hornhautspender sind Personen mit einer positiven Serologie für Hepatitis-B-Virus-Antigen (HbsAg), mit Hepatitis-C-Virus-Antikörpern (Anti-HCV), mit Hepatitis-C-Virus-RNA und mit HIV-1/2-Antikörpern sowie Personen, deren Risiko für eine HBV-, HCV- oder HIV-Infektion im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht ist wie zum Beispiel bei weiblichen und männlichen Prostituierten, bei parenteral Drogenabhängigen, bei Personen, die aus Ländern mit weiter Verbreitung der oben erwähnten Erkrankungen kommen oder denen regelmäßig Blut transfundiert wurde oder die regelmäßig hämodialysiert wurden.

Personen, denen menschliche Hypophysenhormone wie zum Beispiel das Wachstumshormon Somatostatin oder Dura mater verabreicht wurden, scheidern als Spender aus, da diese Patienten eine potenzielle Infektionsquelle für neurovirale Infektionen („slow virus disease“) und so genannte Prionenerkrankungen wie CJD, vCJD und Kuru-Kuru sein könnten (Kennedy 2001). Ebenso schließen zentralnervöse Erkrankungen unklarer Genese wie Multiple Sklerose, amyotrophe Lateralsklerose, M. Alzheimer und die durch Prionen ausgelöste Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung eine Hornhautspende aus. Klinisch manifeste Infektionen mit bestimmten Bakterien (Typhus abdominalis, Leptospirosen, Borreliosen, Brucellosen, Syphilis, Tuberkulose, Rickettsiosen und Tularämie), bestimmten Viren (Masern, Röteln, Varicella-Zoster, Meningitis, Enzephalitis und Rabies), Pilzen oder Parasiten (Malaria, Toxoplasmose, Trypanosomiasis und Leishmaniasis) gelten als weitere Ausschlusskriterien. Lebendimpfungen gegen Röteln, Masern, Mumps, Poliomyelitis oder Gelbfieber vier Wochen vor Hornhautexplantation oder eine bis zu zwölf Monate zurückliegende postexpositionelle Tollwutimpfung machen eine Hornhautspende unmöglich. Eine Sepsis mit Methicillin oder Vancomycin resistentem *Staphylococcus aureus* oder mit Pilzen verbietet eine Hornhautspende. Auch Lokalinfektionen des Spenderauges zum

Beispiel mit Pneumokokken, Chlamydien, Neisserien, Treponemen, Mycobacterium tuberculosis oder mit Adeno-, Herpes- oder Cytomegalie-Viren oder auch Pilzen verhindern eine Hornhautspende.

2.3 Transplantate

Kurzzeitkultivierte Transplantate wurden nur bis zum 01.01.95 verwendet. Sie wurden innerhalb von 48 Stunden post mortem entnommen und in

Kurzzeitkonservierungsmedien bis zu 24 Stunden konserviert. Danach wurden ausschließlich organkultivierte Transplantate verwendet, die nach den Kriterien der „European Eye Banking Association“ (EBBA) konserviert wurden (Mels 2000).

Wichtige Kriterien, die auch von der Bundesärztekammer empfohlen werden, sind:

- Die Serologie für Hepatitis B, C und HIV muss negativ sein.
- Für Hepatitis C sollte der RNA-Nachweis negativ sein.
- Die Endothelzelldichte nach Organkultur muss mindestens 2000 Zellen je Quadratmillimeter betragen.
- Im Endothel dürfen keine Nekrosen sichtbar sein.
- Das Hornhautkulturmedium muss mikrobiologisch steril sein.
- In der Spenderhornhaut sollten keine zentralen Narben zu sehen sein.

2.4 Perforierende Keratoplastik

Die Keratoplastik wurde von drei erfahrenen Operateuren nach einem festgelegten Schema durchgeführt.

2.4.1 Konventionelle Keratoplastik

Meist erfolgte die Keratoplastik in Retrobulbäranästhesie, wobei fünf ml eines Bupivacain-Mepivacain-Hyaluronidase-Epinephrin-Gemisches retrobulbär injiziert wurden. Um den Glaskörperdruck zu senken, wurden ein Okulopressor mit circa 40 mm Hg angelegt und 250 mg Acetazolamid intravenös appliziert.

Eine Intubationsnarkose war nur bei Patienten nötig, die nicht schmerzfrei ruhig auf dem Rücken liegen konnten, bei mangelnder Compliance, bei geistig Behinderten oder bei sehr ängstlichen Patienten.

Die Trepanation wurde mittels modifiziertem Handtrepan nach Franceschetti durchgeführt, zunächst für die Spenderhornhaut von endothelial (Durchmesser 7,7 mm) und danach für die Wirtshornhaut von epithelial (Durchmesser 7,5 mm).

Das Transplantat wurde zunächst mit vier Einzelknüpfnähten mit nicht resorbierbarem, monofilem Nylonfaden der Stärke 10.0 (amerikanische Pharmakopoe USP) bei 3, 6, 9, 12 Uhr fixiert, der sich nach Mackensen (1966) besonders eignet, um ein Einheilen des Transplantates ohne chronische Entzündungsreaktion oder Neovaskularisation zu gewährleisten.

Danach wurde eine doppelt fortlaufende gekreuzte diagonale Naht nach Hoffmann mit 2 mal 8 Durchstichen gelegt. Vorteil dieser Nahttechnik ist, daß klaffende innere und äußere Wundränder und postoperative Fadenkomplikationen vermieden werden. Die Einzelknüpfnähte wurden entfernt und bei Bedarf wurden zusätzliche, nur randadaptive Einzelnähte zugefügt (Hoffmann 1976).

Die Entfernung des ersten fortlaufenden Fadens wurde nach frühestens vier bis sechs, die des zweiten nach frühestens 12 bis 18 Monaten in Tropfanästhesie mit Proxymetacain Augentropfen vorgenommen.

2.4.2 Tripel-Operation

Bei Patienten mit Fuchs Endotheldystrophie wurden (Gruppe IIb) - sofern nicht bereits zuvor vorgenommen - simultan zur Keratoplastik Kataraktoperationen mit Implantation von Intraokularlinsen in den Kapselsack durchgeführt, bei Patienten mit bullöser Keratopathie nach Kataraktchirurgie (Gruppe III) bei Bedarf

Vorderkammerlinsenexplantation und transsklerale Hinterkammerlinseneinnähungen.

Als Tripel-Operation wird ein aus drei Teilen bestehendes einzeitiges ophthalmochirurgisches Vorgehen bezeichnet, das eine perforierende Keratoplastik, eine extrakapsuläre Kataraktextraktion (Phako / ECCE) und die Implantation einer intraokularen Linse (IOL) in die Hinterkammer umfasst.

2.5 Nachbehandlung

Am Ende der Operation wurde ein Gemisch aus 0,5 ml Gentamycin 4% und 0,5 ml

Dexamethason-21-acetat 0,8% subkonjunktival injiziert. Lokal wurde wenigstens bis zur kompletten Transplantatepithelisierung Gentamycin 0,5% AS fünfmal täglich appliziert. Danach wurden Prednisolon-21-acetat 1% AT fünfmal täglich im ersten, viermal täglich im zweiten, dreimal täglich im dritten, zweimal täglich im vierten und einmal täglich im fünften Monat gegeben. Systemisch wurden postoperativ etwa 1-1,5 mg Fluocortolon/kg Körpergewicht oral verordnet und innerhalb von 2 bis 3 Wochen ausgeschlichen. Zusätzlich wurde postoperativ Acetazolamid oral verordnet, um einen Augeninnendruckanstieg zu vermeiden. Das Therapieschema ist in Tabelle 2.1 zusammengefasst.

Tabelle 2.1: Therapieregime nach einer perforierenden Normalrisiko-Keratoplastik

Medikament	Darreichungsform	Konzentration	Verabreichung
Gentamycin	0,5 ml Injektionslösung	4 %	subkonjunktival am Operationsende gespritzt
Dexamethason-21-acetat	0,5 ml	0,8 %	subkonjunktival am Operationsende injiziert
Gentamycin	Augensalbe	0,5 %	5 mal tägl. wenigstens bis zur kompletten Transplantat-epithelialisierung
Fluocortolon	Tabletten	1-1,5 mg/ kg KG	tägl.; innerhalb von 2-3 Wochen ausschleichend
Acetazolamid	Tabletten	2 mal 250 mg	am Operationstag
Prednisolon-21-	Augentropfen	1 %	5 mal tägl./ 1.Monat

acetat

1 % 4 mal tägl./ 2.Monat

1 % 3 mal tägl./ 3.Monat

1 % 2 mal tägl./ 4.Monat

1 % 1 mal tägl./ 5.Monat

2.6 Postoperative Kontrollen

Postoperative Kontrolluntersuchungen wurden nach sechs Wochen, vier und zwölf Monaten sowie danach einmal jährlich durchgeführt, wobei ein Teil der Patienten mit komplikationslosem Verlauf die Notwendigkeit einer Nachuntersuchung nicht einsah (13), ein weiterer Teil unbekannt postoperativ verzog (111). Ein Teil hiervon waren Frauen, die geheiratet, und den Namen des Ehemannes angenommen hatten, ohne uns hiervon in Kenntnis zu setzen, sodass keine weitere Recherche möglich war und die folgenden Kontrolluntersuchungen ausbleiben mußten. Ein weiterer Drop-Out war vor allem in der älteren Patientengruppe der Patienten mit Fuchs Endotheldystrophie bzw. der Patienten mit bullöser Keratopathie nach Linsenoperation zu verzeichnen durch schwere Allgemeinerkrankungen, die ein Kommen unmöglich werden ließen (12), und durch Versterben (10).

2.7 Behandlung der Immunreaktionen

Die Diagnostik der Immunreaktionen wurde gemäß den in Kapitel 1.3.4.1 definierten Kriterien durchgeführt. Bei akuten endothelialen und stromalen Immunreaktionen wurden lokal stündlich Prednisolon-21-acetat 1% AT getropft, subkonjunktival 1 ml Dexamethason-21-acetat 0,8% gespritzt und systemisch 1-1,5 mg Fluocortolon/kg Körpergewicht gegeben. Diese Therapie wurde in Abhängigkeit vom individuellen klinischen Befund ausgeschlichen. Bei chronisch endothelialen und stromalen Immunreaktionen wurden fünfmal Prednisolon-21-acetat 1% AT täglich verordnet, die ebenfalls in Abhängigkeit vom individuellen klinischen Befund langsam reduziert wurden.

2.8 Untersuchungsablauf

Bei jedem Patienten wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Bestimmung der Refraktion (Brille, Autorefraktometer, subjektiver Ausgleich)
- Bestimmung des keratometrischen Astigmatismus (Zeiss, CL 110): Messung der Hornhautradien in den beiden Hauptachsen, Dokumentation irregulärer Astigmatismen
- Spaltlampenuntersuchung: Dokumentation von Lid- und Bindehautzustand, Hornhauttransparenz, -dicke, Vorderkammertiefe, Lichtweg, Iris und Augenlinse/ Intraokularlinse
- Bestimmung der Endothelzelldicke (siehe unten)
- Schätzung des intraokularen Druckes (palpatorisch)

2.9 Endothelzelldichtemessung

Die Endothelzelldicke wurde mit einem Non-Kontakt Biomikroskop der Firma Konan, Japan, (Abbildung 2.1) gemessen. Hiermit kann die zentrale Endothelzelldicke halbautomatisch reproduzierbar erfasst werden (Landesz 1995, Olsen 1979).

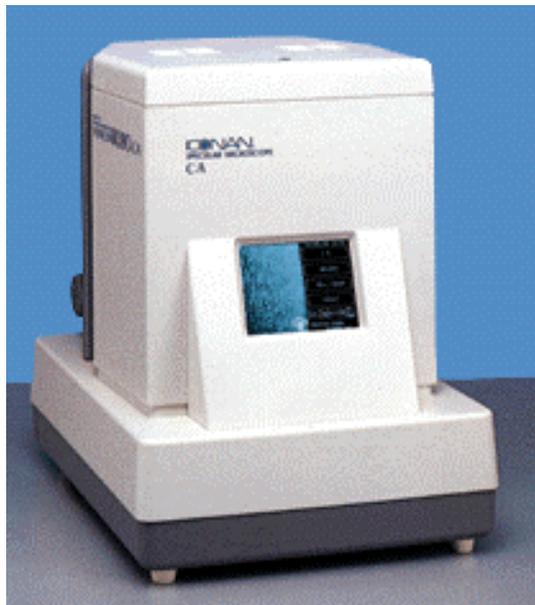


Abbildung 2.1 Das Non-Kontakt Biomikroskop der Firma Konan

2.10 Kalkulation des Endothelzellverlustes

In die Endothelanalyse wurden insgesamt 158 der Patienten einbezogen. Dies waren 76 Patienten aus Gruppe I, 18 Patienten aus Gruppe IIa, 41 Patienten aus Gruppe IIb und 23 Patienten aus Gruppe III. Keiner der Patienten hatte Immunreaktionen im postoperativen Verlauf erlebt und bei allen Patienten lagen jeweils wenigstens drei postoperative Endothelzelldichtewerte aus dem Transplantatzentrum vor. Alle Endothelaufnahmen wurden mit dem Non-Kontakt Spiegelmikroskop Robo Noncon (Konan, Japan) durchgeführt. Die mit Hilfe dieses Spiegelmikroskops aufgenommenen Endothelbilder können halbautomatisch und reproduzierbar ausgewertet werden (Hadjian 1997; Landes 1995). Für jeden Patienten wurden die Endothelzelldichtewerte gegen die Zeit aufgetragen (siehe Abbildung 2.2).

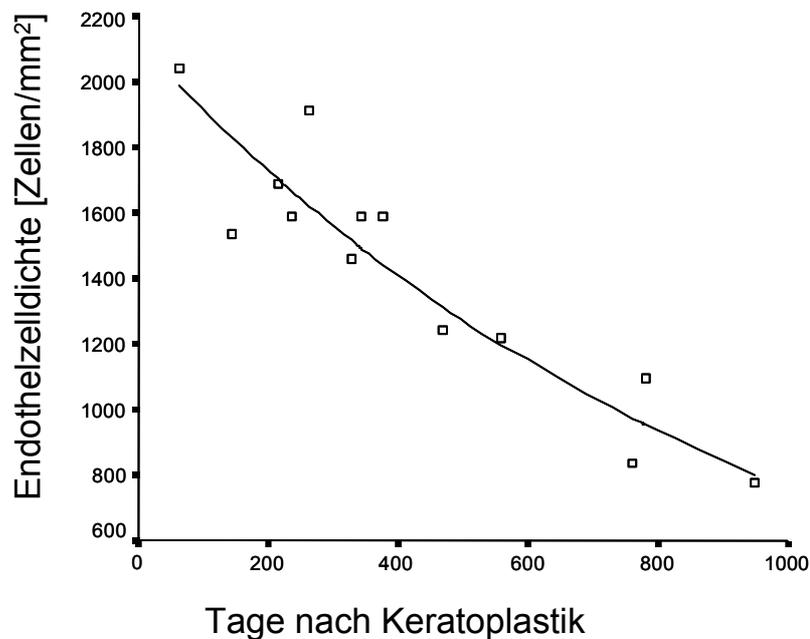


Abbildung 2.2a Postoperative Endothelzelldichte eines Patienten (Grunderkrankung: Keratokonus) aufgetragen gegen die entsprechenden postoperativen Messzeitpunkte. Eingezeichnet ist die exponentielle Regressionskurve.

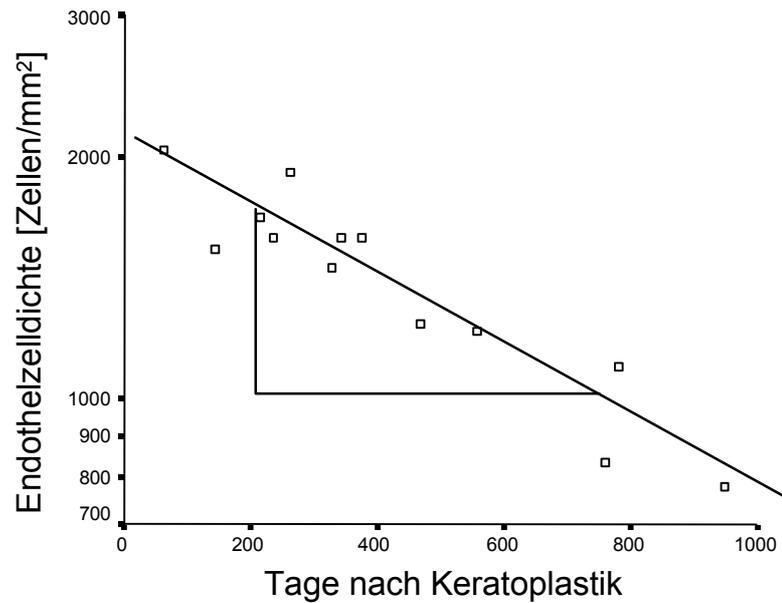


Abbildung 2.1b Identische Messwerte wie in Abbildung 2.2a, allerdings halblogarithmisch gegen die Zeit aufgetragen. Eingezeichnet ist die lineare Regressionsgerade.

Danach erfolgte die Berechnung der Zerfallskonstanten einer durch diese Werte „gelegten“ Exponentialkurve (Böhringer 2001; Langenbacher 2000). Diese ist identisch mit der Steigung der linearen Regressionsgeraden durch die logarithmierten Endothelzellichten gegen die postoperative Zeit (Abbildung 2.2b). Das klare Transplantatüberleben und der Anteil der Transplantate ohne Immunreaktionen wurden nach Kaplan und Meier geschätzt (Kaplan 1958).

2.11 Statistische Auswertung

Sämtliche Nachuntersuchungsdaten wurden in einem eigens entwickelten Kataster auf Basis eines relationalen Datenbanksystemes erfasst. Die Berechnung der Überlebenskurven und die Prüfung auf statistische Signifikanz erfolgten mittels SSPS 10.0 auf Windows NT 4.0, Service Pack 6.

3 Ergebnisse

Unter der Annahme eines exponentiellen Endothelzellverlustes betrug der jährliche, mit Hilfe der Zerfallskonstanten der Endothelzelldichte berechnete relative Endothelverlust in Gruppe I $14,0 \pm 19,0\%$, in Gruppe IIa $17,0 \pm 19,1\%$, in Gruppe IIb $20,8 \pm 18,2\%$ und in Gruppe III $29,4 \pm 17,6\%$ (ANOVA: $p < 0,01$, Post-hoc-Analyse: I/III $p < 0,01$, alle anderen Vergleiche $> 0,05$) (Abbildung 3.1). Weitere Einflussfaktoren auf den idiopathischen Endothelzellverlust sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst. Statistisch signifikant negativ mit dem Endothelzellverlust sind Patientenalter und Spenderalter korreliert. Eine statistisch signifikante positive Korrelation mit dem Zellverlust zeigte sich dagegen nur für die Endothelzelldichte direkt nach Organkultur. Sechs Jahre postoperativ waren in I 99%, in Gruppe IIa 98%, in Gruppe IIb 93% und in Gruppe III 69% der Transplantate klar (Log-Rank-Test, $p < 0,001$) (Abbildung 3.2). Innerhalb der ersten sechs postoperativen Jahre waren in I 88%, in Gruppe IIa 86%, in Gruppe IIb 83% und in Gruppe III 81% der Transplantate frei von Immunreaktionen (Log-Rank-Test, $p < 0,05$) (Abbildung 3.3).

Ursachen irreversibler Transplantateintrübungen waren Immunreaktionen (jeweils 0 in Gruppe I und Gruppe IIa; 1 in Gruppe IIb; 9 in Gruppe III), Oberflächenprobleme (jeweils 1 in Gruppe I, Gruppe IIb; 0 in Gruppe IIa; 3 in Gruppe III) und Endothelerschöpfungen (0 in Gruppe I; 1 in Gruppe IIa; 5 in Gruppe IIb, 6 in Gruppe III) (Chi-Quadrat-Test, $p < 0,01$) (Abbildung 3.4). Endothelerschöpfungen waren folglich nur in den Pseudophakiegruppen zu beobachten. Dieser Zusammenhang ist statistisch signifikant.

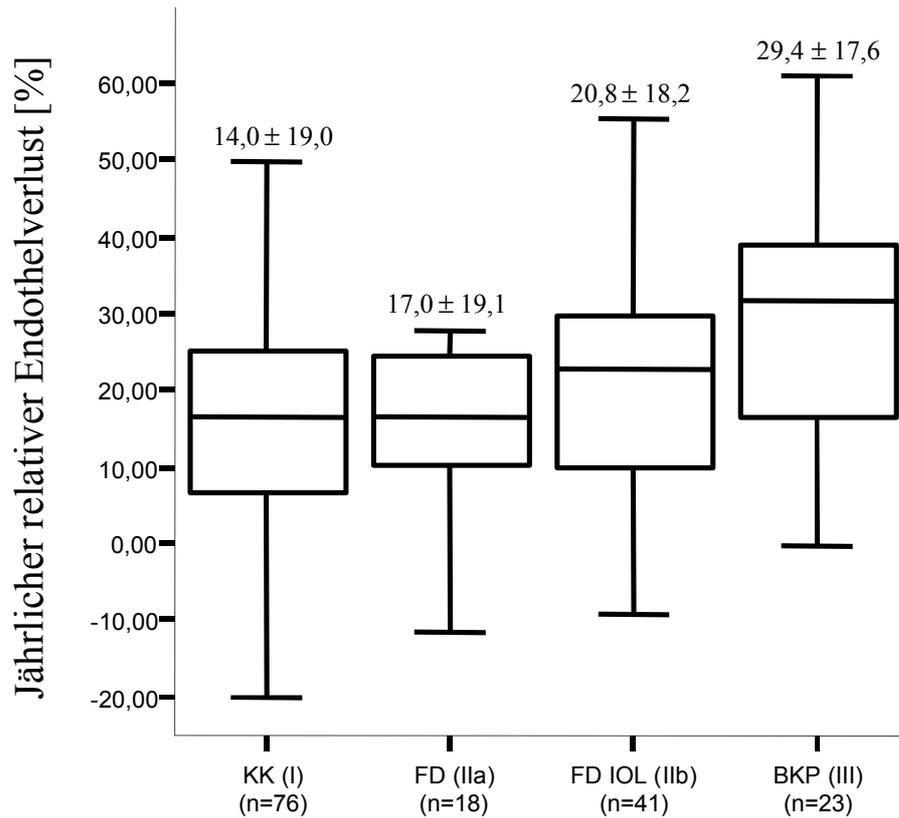


Abbildung 3.1 Kalkulation des jährlichen relativen Endothelzellverlusts mit Hilfe der Zerfallskonstanten der durch die Endothelzellwertwerte „gelegten“ exponentiellen Regressionskurve (Annahme eines exponentiellen Endothelzellverlustes, ANOVA: $p < 0,01$, Post-hoc-Analyse: I/III $p < 0,01$, alle anderen Korrelationen $> 0,05$), KK=Keratokonius, FD=Fuchs Endotheldystrophie ohne Linsenoperation, FD IOL=Fuchs Endotheldystrophie mit Linsenoperation, BKP=Bullöse Keratopathie nach Linsenoperation.

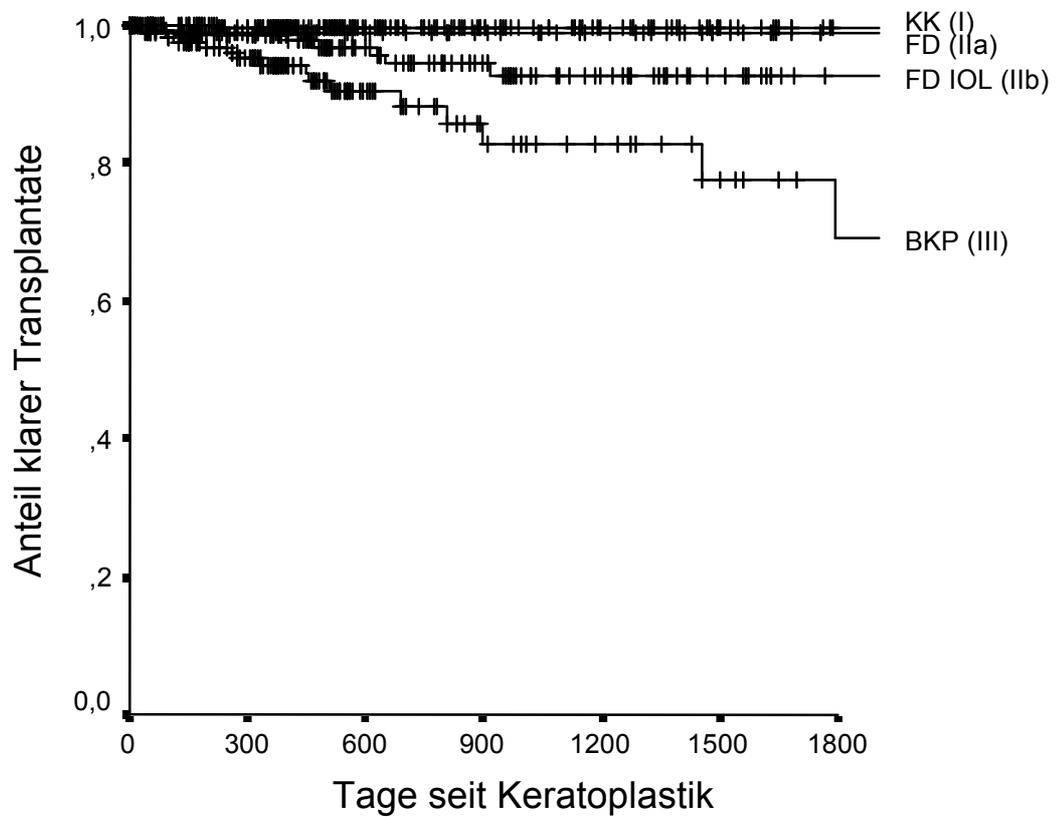


Abbildung 3.2 Anteil klarer Transplantate (Log-Rank-Test: I, IIa, IIb/III $p < 0,001$, I/IIb $p < 0,01$), KK=Keratokonius, FD=Fuchs Endotheldystrophie ohne Linsenoperation, FD IOL=Fuchs Endotheldystrophie mit Linsenoperation, BKP=Bullöse Keratopathie nach Linsenoperation

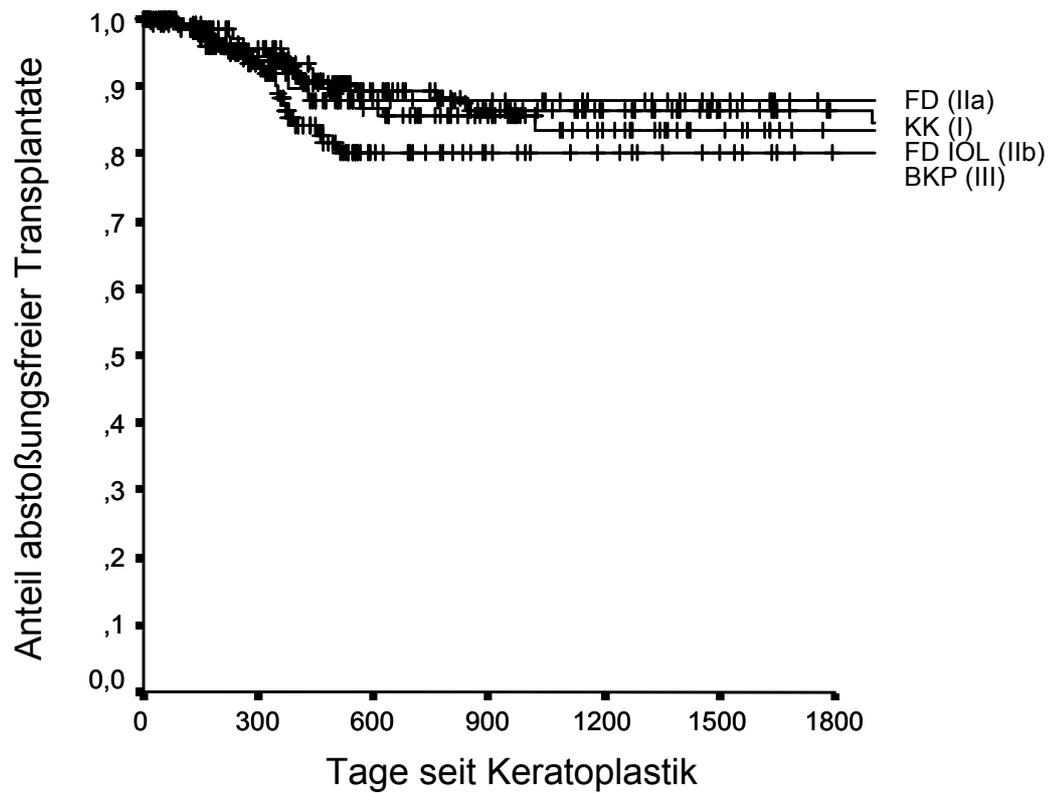


Abbildung 3.3 Anteil der Transplantate ohne Immunreaktionen bei denselben Patienten wie in Abbildung 1 (Log-Rank-Test: I/III $p < 0,05$), KK=Keratokonus, FD=Fuchs Endotheldystrophie ohne Linsenoperation, FD IOL=Fuchs Endotheldystrophie mit Linsenoperation, BKP=Bullöse Keratopathie nach Linsenoperation.

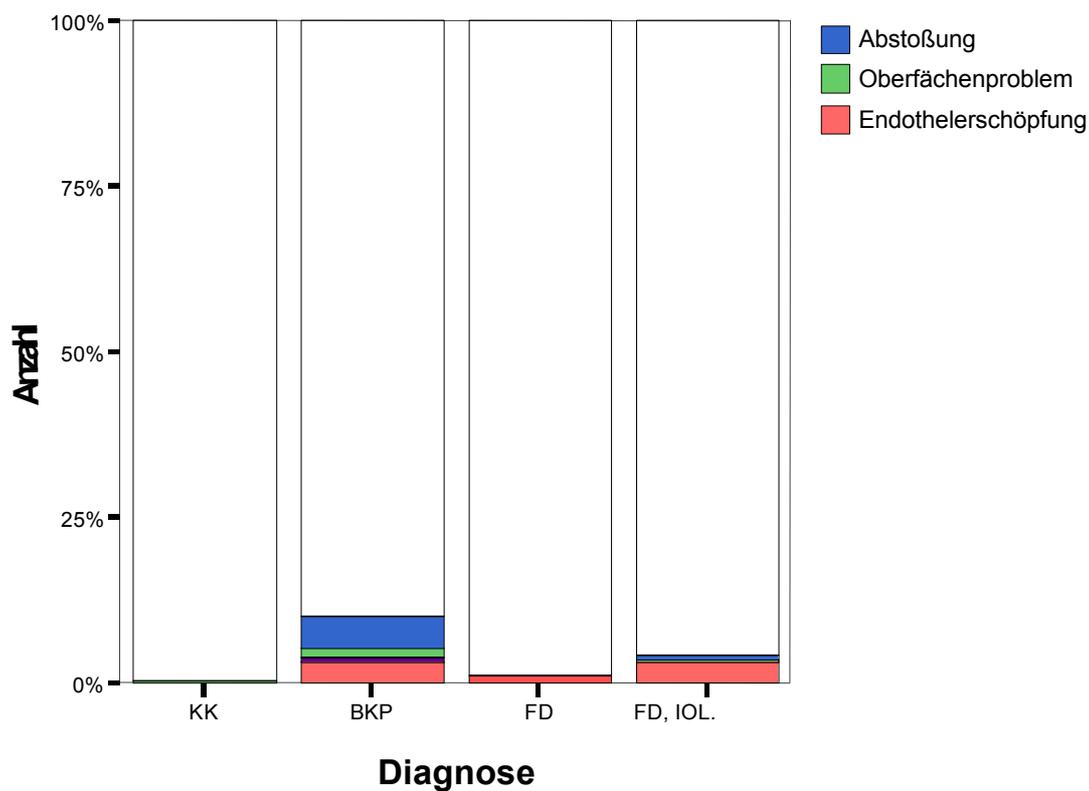


Abbildung 3.4 Trübungsursachen in den einzelnen Gruppen. Prüfung auf statistische Signifikanz: χ^2 -test: $p < 0,0001$

Tabelle 3.1 Einflussfaktoren auf die Stärke des Endothelzellverlustes

	Koeffizient	p-Wert
Patientenalter	-0,29	<0,001
Spenderalter	-0,25	0,003
Postmortem Zeit der Transplantate	-0,063	0,43
Endothelzelldichte der Transplantate nach Kultur	0,24	0,019
Kulturdauer	0,002	0,98

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der Migration von Spenderendothelzellen in Richtung Wirtshornhaut auf den chronischen Endothelzellverlust nach perforierender Keratoplastik zu charakterisieren. Bei allen in dieser Studie untersuchten 715 Patienten wurde eine Erstkeratoplastik in avaskulärer Wirtshornhaut durchgeführt. Keiner der Patienten wies Risikofaktoren hinsichtlich des klaren Transplantatüberlebens wie z.B. eine okuläre Herpesanamnese, schwere Tränenfilmstörungen oder eine Glaukomanamnese auf. Die Abschätzung des Endothelzellverlustes erfolgte durch die für jeden Patienten individuell bestimmte Zerfallskonstante der Endothelzelldichte (Böhringer 2000, Langenbacher 2000). Diese Art der Auswertung als Längsschnittuntersuchung hat den Vorteil, dass sie von der Nachbeobachtungszeit unabhängige Ergebnisse liefert, und Verzerrungen durch systematisches Ausscheiden aus der Nachbeobachtung zum Ende der Studie hin vermeidet. So ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten der Studiengruppen keinen Einfluss auf das Studienergebnis haben.

Der Endothelzellverlust war bei Keratokonuspatienten statistisch signifikant geringer als bei den Patienten mit bullöser Keratopathie. Bisher existieren unseres Wissens nur wenige Studien, in denen der postoperative Endothelzellverlust mit Grunderkrankungen in Beziehung gesetzt wurde (Culbertson 1982, Ing 1998, Langenbacher 2000, Obata 1991). Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Keratoplastikindikationen ohne und mit geschädigtem Wirtsendothel konnte keine dieser Studien hinsichtlich des postoperativen Endothelzellverlusts nachweisen (Culbertson 1982, Ing 1998, Langenbacher 2000, Obata 1991). Eine wichtige Ursache hierfür können Umverteilungsprozesse vom Transplantat auf die Wirtshornhaut sein (Olsen 1977). Bei Wirtshornhäuten mit Keratokonus ist die Endothelzelldichte hoch, und stellt so eine Wanderungsbarriere für das Transplantatendothel dar, sodass die Transplantatendothelzellen zentral auf dem Transplantat verbleiben. Im Gegensatz dazu ist die Wirtshornhaut von Bullosa-Patienten von Endothelzellen nahezu vollständig

entvölkert und fördert die Migration / Größenzunahme der Transplantatendothelzellen. So wird vom Wiederaufklaren der Wirtshornhaut nach perforierender Keratoplastik berichtet (Groh 1999). Neben Endothelumverteilungen könnten möglicherweise auch Spender- und Empfängeralter, der Anteil der Transplantate aus der Organkultur und die Nachbeobachtungszeit das Studienergebnis beeinflussen haben, denn diese Parameter waren zwischen den Studiengruppen statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 2.1). Der Einfluss des Spender- und Empfängeralters dürfte allerdings sehr begrenzt sein, da zwischen jungen Keratokonuspatienten (Gruppe I), die mit Transplantaten junger Spender versorgt wurden, und alten Patienten mit Fuchs Endotheldystrophie (Gruppen IIa/IIb), die mit Transplantaten alter Spender versorgt wurden, kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endothelzellverlustes bestand. Die Kulturart (Organkultur oder Kurzzeitkultur) beeinflusst nach einstimmiger Literaturmeinung den chronischen Endothelzellverlust nicht (Frueh 2000, Hagenah 1997, Nguyen 1999). Vorausgehende oder simultan mit der Keratoplastik durchgeführte Linsenoperationen dürften ebenso wenig einen gesteigerten Endothelzellverlust in den Studiengruppen bedingen. Als Indiz hierfür kann wiederum auf statistisch nicht signifikant unterschiedliche Endothelzellverlustwerte von Keratokonuspatienten ohne Kataraktoperationen (Gruppe I) und Patienten mit Fuchs Endotheldystrophie ohne/mit Kataraktoperationen (Gruppen IIa/IIb) verwiesen werden (Abbildung 3.1). Denkbar ist aber ein Einfluss eines milden intraokularen Reizzustandes in der Vorderkammer auf das Transplantatendothel der Patienten mit bullöser Keratopathie (Gruppe III). Zwar wiesen alle Patienten der Studie an der Spaltlampe eine „ruhige“ Vorderkammer auf. Da aber keine Laser-Tyndallometrie durchgeführt wurde (Küchle 1994), kann ein minimaler Reizzustand letztlich nicht ausgeschlossen werden.

Die schlechte Prognose perforierender Transplantate in Augen mit bullöser Keratopathie war in diesem Maße bislang nicht in der Literatur belegt (Price 1991). Sechs Jahre postoperativ waren gerade einmal 69% dieser Transplantate klar. Der Unterschied zu den anderen Studiengruppen war statistisch hochsignifikant. Lediglich Williams und Mitarbeiter berichteten mit 52-63% klaren Transplantaten 5 Jahre postoperativ über ähnlich schlechte Ergebnisse (Williams 1997). Ursachen dieser

schlechten Prognose sind eine im Vergleich zu den anderen Studiengruppen statistisch leicht signifikant höhere Inzidenz für Immunreaktionen und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine - und das ist mit den Ergebnissen der Endothelanalyse kompatibel - Endothelerschöpfung.

5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend scheint eine Migration von Transplantatendothelzellen in Richtung Wirtshornhaut eine Hauptursache des im Vergleich zum Keratokonus oder zur Fuchs Endotheldystrophie erhöhten Endothelzellverlustes bei bullöser Keratopathie zu sein. Dieser erhöhte Migrationsverlust verstärkt den vermutlich immunologisch bedingten Basisverlust und ist mitverantwortlich für die langfristig deutlich eingeschränkte Prognose im Hinblick auf das klare Transplantatüberleben dieser Patienten. Also sollte versucht werden, diesen Patienten ein Transplantat mit möglichst hoher Endothelzellichte zuzuweisen um diesen negativen Faktor auszugleichen. Weiterhin kann ein möglichst großes Transplantat mit entsprechend vielen übertragenen Endothelzellen ebenfalls von Vorteil sein. Dieser Vorteil sollte allerdings nicht mit einer erhöhten Immunogenität bei limbusnaher Position eines übergroßen Transplantates erkauft werden.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Der chronische Endothelzellverlust perforierender Hornhauttransplantate ist ein seit langem bekanntes Phänomen. Als Hauptursache werden an der Spaltlampe nicht sichtbare immunologische Reaktionen vermutet. Zusätzlich wurden in der Vergangenheit aber auch Umverteilungen von Spenderendothelzellen in Richtung Wirtshornhaut diskutiert. Dieser letztgenannte Aspekt wurde von mir in drei homogenen Patientengruppen untersucht, die sich wahrscheinlich weniger in ihrer Neigung zu immunologischen Reaktionen, sehr wohl aber in der Neigung zur Migration von Transplantatendothelzellen in Richtung Wirtshornhaut unterscheiden. Patienten und Methoden: Patienten mit Keratokonus ohne Kataraktchirurgie (Gruppe I mit geringer Neigung zu Endothelzellumverteilungen), Patienten mit Fuchs Endotheldystrophie ohne/mit Kataraktchirurgie (Gruppen IIa/IIb mit mäßiger Neigung zu Endothelzellumverteilungen) und Patienten mit bullöser Keratopathie nach Kataraktchirurgie (Gruppe III mit großer Neigung zu Endothelzellumverteilungen) wurden in die Studie eingeschlossen. In I wurden 273, in IIa 89, in IIb 165 und in III 188 Patienten mit einer perforierenden Erst-Keratoplastik in avaskulärer Wirtshornhaut versorgt. Patienten mit Glaukom oder weiteren intraokularen Operationen nach der Keratoplastik wurden von der Studie ausgeschlossen. Das klare Transplantatüberleben wurde ebenso wie der Anteil der Transplantate ohne Immunreaktionen nach Kaplan und Meier geschätzt. In die Endothelanalyse wurden 76 Patienten aus I, 18 Patienten aus IIa, 41 Patienten aus IIb und 23 Patienten aus III einbezogen, die keine Immunreaktion im postoperativen Verlauf erlebten und bei denen jeweils wenigstens drei postoperative Endothelzellwertwerte aus dem Transplantatzentrum vorlagen. Ergebnisse: Der jährliche relative Endothelverlust betrug in I $14,0 \pm 19,0\%$, in IIa $17,0 \pm 19,1\%$, in IIb $20,8 \pm 18,2\%$ und in III $29,4 \pm 17,6\%$ (ANOVA, $p < 0,01$). Sechs Jahre postoperativ waren in I 99%, in IIa 98%, in IIb 93% und in III 69% der Transplantate klar (Log-Rank-Test, $p < 0,001$). In demselben Zeitraum waren in I 88%, in IIa 86%, in IIb 83% und in III 81% der Transplantate frei von an der Spaltlampe sichtbaren Immunreaktionen (Log-Rank-Test, $p < 0,05$). Schlussfolgerungen: Eine Migration von Transplantatendothelzellen in

Richtung Wirtshornhaut scheint nach diesen Ergebnissen eine Hauptursache des im Vergleich zum Keratokonus oder zur Fuchs Endotheldystrophie deutlich erhöhten Endothelzellverlusts bei bullöser Keratopathie zu sein. Dieser erhöhte Migrationsverlust verstärkt den vermutlich immunologisch bedingten Basisverlust und ist mitverantwortlich für die langfristig deutlich eingeschränkte Prognose im Hinblick auf das klare Transplantatüberleben dieser Patienten. Also sollte versucht werden, diesen Patienten ein Transplantat mit möglichst hoher Endothelzelldichte zuzuweisen um diesen negativen Faktor auszugleichen. Weiterhin kann ein möglichst großes Transplantat mit entsprechend vielen übertragenen Endothelzellen ebenfalls von Vorteil sein. Dieser Vorteil sollte allerdings nicht mit einer erhöhten Immunogenität bei limbusnaher Position eines übergroßen Transplantates erkaufte werden.

7 Literaturverzeichnis

Arentsen JJ, Rodrigues MM, Laibson PR, Streeten B (1977) Corneal opacification occurring after phacoemulsification and phacofragmentation. *Am J Ophthalmol* 83:794-804

Böhringer D, Reinhard T, Godehardt E, Sundmacher R (2001) Regressionsanalyse des idiopathischen Endothelzellverlustes nach perforierender Keratoplastik. *Klin Mbl Augenheilk* 218; 412-417

Bourne WM, Johnson DH, Campbell RJ (1982) The ultrastructure of Descemet's membrane. *Arch Ophthalmol* 100:1952-1955

Bourne WM (1983) Morphologic and functional evaluation of the endothelium of transplanted human corneas. *Trans Am Ophthalmol Soc* 81:403-450

Bourne WM, Hodge DO, Nelson LR (1994) Corneal endothelium five years after transplantation. *Am J Ophthalmol* 118:185-196

Bourne WM (1995) Functional measurements on the enlarged endothelial cells of corneal transplants. *Trans Am Ophthalmol Soc* 93:65-79

Chandler JW, Kaufmann HF (1974) Graft reactions after keratoplasty for keratokonus. *Am J Ophthalmol* 77: 543-547

Copeman PW (1965) Eczema and keratoconus. *Br Med J* 5468:977-979

- Cross HE, Maumenee, AE, Cantolino SJ (1971) Inheritance of Fuchs' endothelial dystrophy. Arch Ophthalmol 85:268-272
- Culbertson WM, Abbott RL, Forster RK (1982) Endothelial cell loss in penetrating keratoplasty. Ophthalmology 89:600-604
- Franceschetti, A (1939) L'evolution de la keratoplastie. Schw Med Wochensh 69: 1015-1020
- Frueh EB, Böhnke M (2000) Prospective, randomized clinical evaluation of Optisol versus organ culture corneal storage media. Arch Ophthalmol 118:757-760
- Gasset AR., Hinson WA, Frias JL (1978) Keratoconus and atopic diseases. Ann Ophthalmol 10: 991-994.
- Girard LJ, Esnaolo N, Rao R (1993) Allograft rejection after penetrating keratoplasty for keratoconus. Ophthalmic Surg 24:40-43
- Grehn, Leydhecker Augenheilkunde (1995), 26.Auflage, Springer-Verlag Berlin
- Groh MJ, Seitz B, Küchle M, Naumann GO (1999) Aufklaren der Wirtshornhaut nach perforierender Keratoplastik wegen pseudophaker Hornhaut-Endothel-Epithel Dekompensation. Klin Monatsbl Augenheilkd 215:275-80
- Hadjian R, Kloss A, Hartmann U, Hagenah M, Winter R (1997) Vergleich der Endothelzellichte bei Verwendung von Kontakt und Non-Kontakt Endothelmikroskopie. Ophthalmologie 94:148
- Hagenah M, Carstens D, Böhnke M, Winter R (1997) Entwicklung der Endothelzellichte bei Verwendung von frischem und organkultiviertem Gewebe. Ophthalmologie 94:90-93

- Harms H (1954) Augenoperationen unter dem binokularen Mikroskop. Ber. Dtsch. Ophthalmol. Ges. 58:119f
- Harms, H (1957) Erfahrungen mit der fortlaufenden Naht bei der Keratoplastik. Marhold, Halle (Saale)
- Heusser (1860) Die Einheilung einer Cornea artificialis nach Prof. Nussbaums Methode Z Prakt Heilk 424f
- Hoffmann F (1976) Nahttechnik bei perforierender Keratoplastik. Klin Mbl Augenheilk 584-590
- Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM (1998) Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. Ophthalmology 105:1855-1865
- Kennedy RH, Hogan RN, Brown P, Holland E, Johnson RT, Stark W, Sugar J (2001) Eye Banking and Screening for Creutzfeldt-Jakob Disease. Arch Ophthalmology 119:721-726
- Landesz M, Siertsema JV, Rij GV (1995) Comparative study of three semiautomated specular microscopes. J Cat Refr Surg 21:409-416
- Langman J Medizinische Embryologie: 364-365
- Kanski JJ (1996) Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie, 2.Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart
- Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 53:457-481

Karseras, AG, Ruben M (1976), Aetiology of keratoconus. Br J Ophthalmol 60:522-525.

Krachmer, JH, Purcell, JJ, Young, CW, Bucher, KD (1978) Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families, Arch Ophthalmol 96:2036-2039.

Khodadoust AA, Silverstein, AM (1969) Transplantation and rejection of individual cell layers of cornea. Invest Ophthalmol 8:180-195

Khodadoust AA, Silverstein AM (1972) Studies of the nature of the privilege enjoyed by corneal allografts. Invest Ophthalmol 11:137-148

Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE (1999) Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. Exp Eye Res 69:475-81

Küchle M, Nguyen NX, Naumann GOH (1994) Aqueous flare following penetrating keratoplasty and in corneal graft rejection. Arch Ophthalmol 112:354-358

Kus MM, Seitz B, Langenbucher A, Naumann GO (1999) Endothelium and pachymetry of clear corneal grafts 15 to 33 years after penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol 127:600-602

Kenney MC, Brown DJ, Rajeev, B (2000) The Elusive Causes of Keratoconus: A working Hypothesis. The CLAO Journal 26:10-13

Landesz M, Siertsema JV, van Rij G (1995) Comparative study of three semiautomated specular microscopes. J Cataract Refract Surg 21:409-416.

Langenbucher A, Nguyen NX, Kus MM, Blüthner K, Küchle M, Seitz B (2000) Regressionsverhalten des Hornhautendothels nach nichtmechanischer perforierender Keratoplastik. Klin Mbl Augenheilk 216:393-399

Magovern M, Beauchamp GR, McTigue JW, Fine BS, Baumiller RC (1979) Inheritance of Fuchs' combined dystrophy. *Ophthalmology* 86:897-1923.

Maumenee IH (1974) Hereditary connective tissue diseases involving the eye. *Trans Ophthalmol Soc U.K.* 94:753-763.

Mels L, Maas H, Tullo A (2000) *European Eye Bank Association Directory*. 8. Auflage

Musch DC, Schwartz AE, Fitzgerald-Shelton K (1991) The effect of allograft rejection after penetrating keratoplasty on central endothelial cell density. *Am J Ophthalmol* 111:739-742

Musch DC, Meyer RF, Sugar A (1993) Predictive factors for endothelial cell loss after penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 111 :80-83

Nguyen NX, Seitz B, Langenbacher A, Graupner M, Kus MM, Blüthner K, Kühle M, Naumann GOH (1999) Transplantatendothel und Hornhautpachymetrie nach Nicht-Hochrisiko-Keratoplastik mit kurzzeit- oder langzeitkonserviertem Hornhautspenderewebe. *Klin Mbl Augenheilk* 215:169-174

Nishimura JK, Hodge DO, Bourne WM (1999) Initial endothelial cell density and chronic endothelial cell loss in corneal transplants with late endothelial failure. *Ophthalmology* 106:1962-1965

Obata H, Ishida K, Murao M, Miyata K, Sawa M (1991) Corneal endothelial cell damage in penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol* 35:411-416

Olsen T (1979) Non-contact specular microscopy of human corneal endothelium. *Acta Ophthalmol* 57:986-998

Offret G, Pouliquen Y, Renard G (1977) Fuchssche Endotheldystrophie. Das Bild des Hornhautendothels unter dem Elektronenmikroskop. *Klin Mbl Augenheilk* 170:796-803

Polack FM (1973) Clinical and pathologic aspects of the corneal graft reaction. *Trans Amer Acad Ophthalmol Otolaryngol* 77: 418-431

Price FW, Whitson WE, Marks RG (1991) Graft survival in four common groups of patients undergoing penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 98:322-328

Rahi A, Davies P, Ruben M, Lobascher D, Menon J (1977) Keratoconus and coexisting atopic disease. *Br J Ophthalmol* 61:761-764.

Reinhard T, Hutmacher M, Sundmacher R, Godehardt E (1997) Akute und chronische Immunreaktionen nach perforierender Keratoplastik mit normalem Immunrisiko. *Klin Mbl Augenheilk* 210:139-143

Reinhard T, Möller M, Sundmacher R (1999) Penetrating keratoplasty in endogenous ekzema with and without systemic Cyclosporin A. *Cornea* 18:645-651

Rosenblum P et al (1980) Hereditary Fuchs' dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 90: 455-462

Ruusuvaara P (1979) Histocompatibility and corneal graft endothelium. *Acta Ophthalmol* 57:968-981

Sabiston, DW (1966) The association of keratoconus, dermatitis and asthma. *Trans Ophthalmol Soc N Z* 18: 66-71

Sawaguchi S, Twining SS, Yue BY, Wilson PM, Sugar J, Chan SK (1990) Alpha-1 proteinase inhibitor levels in keratoconus. *Exp Eye Res* 50:549-554.

Sawaguchi S, Yue BY, Sugar J, Gilboy JE (1989) Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. Arch Ophthalmol 107:1507-1510.

Seitz B, Langenbacher A, Kus MM, Kühle M, Naumann GO (1998) Immunologische Transplantreaktionen nach nichtmechanischer Hornhauttrepanation mit dem Excimerlaser. Ophthalmologe 95:607-618

Sharif KW, Casey TA (1991) Penetrating keratoplasty for keratoconus: Complications and long-term success. Brit J Ophthalmol 75:142-146

Streilein JW, Yamada J, Dana MR, Ksander BR (1999) Anterior chamber-associated immune deviation, ocular immune privilege, and orthotopic corneal allografts. Transplant Proc 31:1472-1475

Sturbaum CW, Pfeifer RL (1993) Pathology of corneal endothelium in keratoconus. Ophthalmologica 206:192-208

Sundmacher R (1977) Immunreaktion nach Keratoplastik. Klin. Mbl. Augenheilk. 171:705-722

Sundmacher R, Reinhard T (2001) Bedarfsdeckung mit qualitäts-gesicherten Hornhauttransplantaten. Die Rolle der Hornhautbanken und der Kostenträger in Deutschland. Ophthalmologe 98:277-284.

Teng CC (1963) Electron microscope study of pathology of keratoconus: part 1, Am J Ophthalmol 55:18-47.

Thiel HJ, Manthey KF (1980) Die Häufigkeit von Immunreaktionen nach perforierenden Keratoplastiken Klin Mbl Augenheilk 177:274-283

Tuberville AW, Wood TO, McLaughlin BJ (1986) Cytochrome oxidase activity of Fuchs endothelial dystrophy. *Curr Eye Res* 5:939-947

Vannas S, Karjalainen K, Ruusuvaara P, Tiilikainen A (1976) HLA-compatible donor cornea for prevention of allograft reaction. *Albrecht v Graefes Arch Ophthalmol* 198:217

Williams KA, Muehlberg SM, Lewis RF, Coster DJ (1997) Influence of advanced recipient and donor age on the outcome of corneal transplantation. *Brit J Ophthalmol* 81:835-839

Wilson SE, Bourne WM (1988) Fuchs' dystrophy", *Cornea* 7:2-18.

Wollensak G (1999) Analyse des Zellersatzes nach Keratoplastik bei geschlechtsungleichem Spender und Empfänger mittels in-situ-Hybridisierung der Geschlechtschromosomen. *Ophthalmologie* 96:23

Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF (1985) Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res* 4:671-678

Zacks CM, Abbott RL, Fine M (1990) Long-term changes in corneal endothelium after keratoplasty. *Cornea* 9:92-97

8 Danksagung

Ich danke meinem akademischen Lehrer und Doktorvater für die freundliche Überlassung des Themas und die hervorragende und intensive Betreuung der Arbeit. Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Daniel Böhringer für seine Hilfe.

9 Lebenslauf

Name	Dagmar Hüschen
Geburtsdatum	14.09.1973
Geburtsort	Rheinberg (Orsoy)
Familienstand	ledig
Schulbildung	1979 - 1983 Gemeinschaftsgrundschule Moers- Hülsdonk 1984 - 1992 Städtisches Gymnasium Adolfinum Moers
Abitur	Juni 1992
Studium	Wintersemester 1992 ein Semester Zahnmedizin an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf ab Sommersemester 1993 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf April 1997 Ärztliche Vorprüfung April 1998 Erstes Staatsexamen April 2000 Zweites Staatsexamen April 2000 - März 2001 Praktisches Jahr am Evangelischen und Johanniter Klinikum in Duisburg Mai 2001 Drittes Staatsexamen
Ärztliche Tätigkeit	Seit Juni 2001 tätig als Ärztin im Praktikum in der Augenklinik 1 des Evangelischen Klinikums Duisburg-Nord, Fahrn