

Künstliche Hornhaut für Ultima-ratio-Patienten

(Artificial Cornea for ultima ratio patients)

Joachim Storsberg¹, Gernot I.W. Duncker², Christian Schmidt¹, Karin Kobuch³, Arthur Meßner⁴, Saadettin Sel⁵
Potsdam, Halle, München, Sankt Augustin, Heidelberg

Zusammenfassung: Korneale Erblindungen aufgrund immunologischer Oberflächenerkrankungen des Auges wie dem vernarbenden Pemphigoid oder dem Lyell-Syndrom können nicht erfolgreich durch perforierende Keratoplastiken therapiert werden. Für diese Patienten kommen im Endstadium als Hornhautersatz ausschließlich künstliche Hornhäute, sogenannte Keratoprothesen, infrage. Es wird eine neue vollsynthetische Keratoprothese vorgestellt, die zur Implantation bei ultima-ratio Patienten vorgesehen ist. Die Verankerung der künstlichen Hornhaut mit dem umliegenden Gewebe wird durch eine zellfreundliche Beschichtung der Haptikoberfläche der Prothese erreicht. Die Optik dagegen wird durch eine andere Beschichtung transparent gehalten. Die optischen Eigenschaften des zentralen Zylinders können auf die individuelle Brechkraft des Empfängers hin abgestimmt werden. Gegenwärtig ist die gezielte Anwendung dieser Prothese nur als letzte Hilfe für Patienten indiziert, bei denen herkömmliche Therapieansätze unzureichende Aussichten auf Erlangen der Sehkraft versprechen.

Z. prakt. Augenheilkd. 34: 107–111 (2013)

Summary: Penetrating keratoplasty is not suitable for the treatment of corneal blindness caused by immunopathologies of the surface of the eye, such as scarring pemphigoid or the Lyell-syndrome. Instead, fully synthetic corneal replacements, referred to as keratoprotheses, need to be considered for therapeutic approaches. Here, we introduce a fully synthetic keratoprosthesis, implanted into eyes of patients with severe corneal pathologies. Firm anchorage of the keratoprosthesis was achieved by a coat of the rim promoting growth of cells and deposition of extracellular matrix. A different coat at the center, the region of the optic, ensured transparency. The optical properties of this central cylinder can be tailored to the patient's needs. The intended use of this keratoprosthesis is reserved for the treatment of cases where conventional therapeutic approaches will fail to restore eye sight.

Z. prakt. Augenheilkd. 34: 107–111 (2013)

Infektionen, Verletzungen und Verätzungen der Augenoberfläche sowie Erkrankungen wie das okuläre Pemphigoid oder Steven-Johnson-Syndrom können zu schweren irreversiblen Hornhautschäden führen. In den Entwicklungsländern kommt das Trachom als eine häufige Ursache für eine hornhautbedingte Sehverschlechterung hinzu, auch wenn dieses aufgrund der industriellen Entwicklung der betroffenen Regionen erfreulicherweise auf dem Rückzug ist [14].

Aufgrund ihrer Anatomie und Lage ist die Kornea besonders prädisponiert für verschiedene Erkrankungen. Die Genese der einzelnen Pathologien ist oft schwer voneinander abgrenzbar. Weltweit sind Erkrankungen der Hornhaut eine häufige Ursache für eine Sehverschlechterung bzw. Blindheit.

Die Therapie und nachhaltige Versorgung schwerer Krankheitsverläufe ist gegenwärtig ein signifikantes Problem. Neben der medikamentösen Versorgung spielt dabei die Transplantation von Teilen der Hornhaut bzw. ganzer Hornhäute gegenwärtig die dominierende Rolle [14]. Spenderorgane sind jedoch Mangelware, allein in Deutschland warten 7000 Menschen auf ein Transplantat. Tolerieren die Betroffenen eine Spenderhornhaut auf-

grund ihrer Erkrankung nicht oder haben bereits mehrfache erfolglose Transplantationen hinter sich, bleibt häufig nur noch die Versorgung mit einer künstlichen Hornhaut. Hierzu steht seit 2009 die Potsdam-Hallenser Keratoprothese zur Verfügung.

Seit 200 Jahren wird an einer künstlichen Hornhaut geforscht

Die Suche nach einer Möglichkeit, zerstörte Hornhaut durch eine künstliche zu ersetzen, lässt sich bis ins 18. Jahrhundert zurückverfolgen. In der Übersichtsarbeit des Franzosen Pellier de Quensgy aus dem Jahre 1789 wird bereits eine grundlegende Form der künstlichen Hornhaut beschrieben [3]: Das Implan-

¹ Fraunhofer-Institut Angewandte Polymerforschung, Potsdam

² Augen-Laserzentrum Halle GmbH

³ Universitätsaugenklinik, TU München

⁴ Dr. Schmidt Intraokularlinsen GmbH, Sankt Augustin

⁵ Universitätsaugenklinik Heidelberg

tat sollte aus einer Glasplatte bestehen, die in einem Silberring gehalten und an der Lederhaut befestigt wurde. Seine Idee setzte Quensgy nie um, sie blieb bis ins 19. Jahrhundert Vision. Neben seiner Beschreibung erkannte der Franzose auch das Hauptproblem eines solchen Implantats: Lockerung der Prothese und Abstoßungsreaktion als Folge des Gewebeuntergangs an der Kontaktstelle zwischen Implantat und Wirtsgewebe.

Ein poröser Rand erleichtert das Einwachsen der Prothese

Eine künstliche Hornhaut muss fast widersprüchliche Anforderungen erfüllen: Einerseits sollen die Ränder des Implantats fest mit den Zellen des umliegenden Gewebes zusammenwachsen, andererseits dürfen sich in dessen optischen Bereich keine Zellen absetzen, da sonst das Sehvermögen wieder stark beeinträchtigt wäre. Hinzu kommt, dass die Vorderseite des Implantats benetzbar sein muss, um einen stabilen Tränenfilm zu gewährleisten.

Derzeit stehen mehrere Keratoprothesen zur Verfügung, die bei Ultima-ratio-Patienten indiziert sind. Ihrer weiträu-

migen Anwendung stehen momentan noch die mangelnde verlässliche Reproduzierbarkeit in der Herstellung, sowie die noch ausstehende uneingeschränkte Bioverträglichkeit der Materialien im Wege. Zudem darf man die eingeschränkte Lebensqualität des Patienten nicht vernachlässigen, aufgrund der geringen kosmetischen Akzeptanz der gegenwärtig verfügbaren Keratoprothese-Modelle. Zudem kann eine verstärkte Immunsuppression bei Autoimmunerkrankungen der Augenoberfläche erforderlich sein [4].

Komplikationen schränken Gebrauch der Keratoprothesen ein

Im Folgenden werden exemplarisch einige Keratoprothesen beschrieben, ohne dabei Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben. Interessierte Leser seien auf die hier zitierten Veröffentlichungen und die weiterführende Literatur verwiesen.

Boston-Keratoprothese

Die von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) formell als Keratoprothese zugelassene sogenannte Boston-Keratoprothese wird von mehr als 80%

der Patienten über einen Zeitraum von bis zu 17 Monaten nach der Implantation gut vertragen [5]. Es handelt sich hier um einen Plexiglaszylinder, der in ein Loch in der Hornhaut eingeschraubt wird.

In Langzeitbeobachtungen von Patienten mit einer Boston-Keratoprothese werden unter anderem ein erhöhter Augeninnendruck mit einhergehender Optikusschädigung beschrieben [1, 6, 8]. Die Boston-Keratoprothese eignet sich nicht, wenn die periphere Wirtshornhaut ausgedünnt oder destruiert ist, wie nicht selten beim vernarbenden Pemphigoid Stadium IV.

Osteo-Odonto-Keratoprothese

Alternativ zur Boston-Keratoprothese kann eine Osteo-Odonto-Keratoprothese verwendet werden. Zur Implantation dieser Knochen-Zahn-Hornhautprothese ist ein aufwendiger und mehrstufiger chirurgischer Eingriff notwendig [7].

Für die Prothese wird dem Patienten ein Zahn mit Zahnwurzel und umhüllenden Kieferknochen entnommen. Die Zahnkrone wird entfernt und die verbleibende Zahnwurzel der Länge nach halbiert. Sie wird durchbohrt und in dieses Bohrloch ein optischer Zylinder aus Plexiglas eingeklebt. Es entsteht dadurch eine dau-

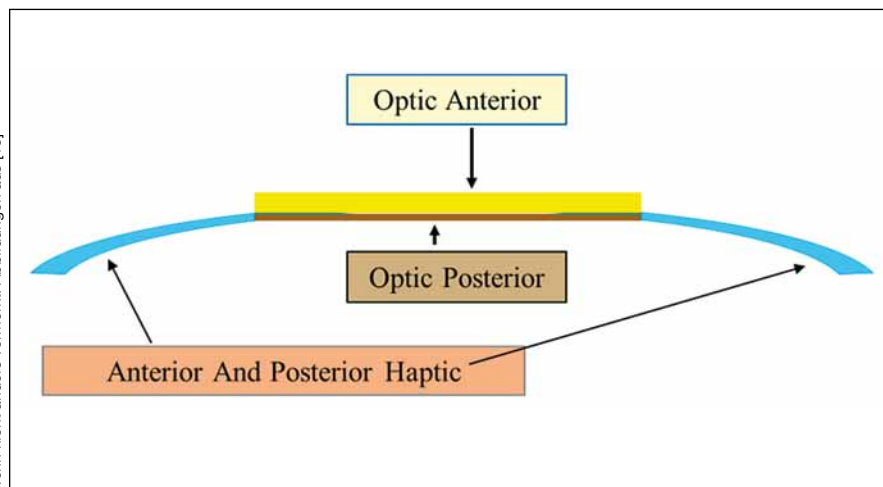


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Oberfläche der Potsdam-Hallenser Keratoprothese. Haptic anterior und posterior sind als blaue Flächen markiert. Auf diesen Arealen wird eine verstärkte Anhaftung von Zellen und Ablagerung von extrazellulärer Matrix angestrebt. Ziel ist ein Einwachsen von Gewebe und eine feste Verankerung der Prothese im umliegenden Gewebe. Die Optik anterior bzw. posterior ist mit gelben und braunen Arealen gekennzeichnet. Die Formierung des Tränenfilmes wurde durch eine hydrophile Oberflächenmodifizierung gefördert. Die Oberfläche der vorderen Optik wurde so behandelt, dass sie hydrophile Eigenschaften besitzt, die die Spreitung des Tränenfilmes ermöglicht/grantiert.

erhafte und wasserdichte Verbindung zwischen dem Plexiglas, der künstlichen Optik und der Zahnwurzel, die wiederum fest im Knochengewebe verankert ist. Die Prothese wird in der Hornhaut des Patienten vernäht und mit Mundschleimhaut gedeckt. Über 19 Jahre hinweg blieb diese Prothese bei mehr als 80 % der Patienten fest verankert [5].

Auch hier zählen die Erhöhung des Augeninnendrucks zu den häufigsten Spät komplikationen, die auch zur irreversiblen Erblindung des Patienten führen kann [10].

Aachen-Keratoprothese

Dem gegenüber steht eine Keratoprothese, die ausdrücklich als temporäres Hilfsmittel für den Ophthalmologen entwickelt wurde: Die Aachen-Keratoprothese, die hauptsächlich aus Silikonen besteht, verhält sich in einer 10-monatigen Nachbeobachtung ähnlich wie andere temporäre Keratoprothesen. Eine permanente Implantation der Prothese wurde bisher nicht durchgeführt [10].

Künstliche Hornhaut für Ultima-ratio-Patienten

Die Potsdam-Hallenser MIRO-Keratoprothese ist flexibel und verfügt über eine gute Bioverträglichkeit. Basierend auf einem hydrophoben Material werden durch zwei unterschiedlich modifizierte Oberflächen die eingangs beschriebenen „Wunscheigenschaften“ des Implantats erreicht (Abbildung 1).

Haptik des Implantats verwächst mit umliegendem Gewebe

Hierzu wird der Rand des Implantats erst mit unterschiedlichen speziellen Polymeren beschichtet. Anschließend kommt ein besonderes Protein hinzu, das bestimmte Sequenzen eines Wachstumsfaktors enthält. Die umliegenden, natürlichen Zellen erkennen diesen Wachstumsfaktor und werden angeregt, die Oberfläche der Haptik zu besiedeln. So verwachsen die Zellen des umliegenden Gewebes mit dem Implantat, die künstliche Hornhaut gewinnt an Stabilität. Eingearbeitete Lö-

cher in der Haptik geben durch eine mögliche Fixierung mittels chirurgischer Naht zusätzlichen Halt (Abbildung 2).

Die Oberflächen des Randes dieses Materials werden mittels N_2 -Atmosphärenplasma aktiviert [11–13]. Dabei müssen beide Seiten der Optik (anterior und posterior) abgedeckt werden. Das Plasma umspült das Material und durchdringt ebenfalls die eingearbeiteten Löcher. Damit wurde im Zusammenspiel mit den nachfolgenden Modifikationen ein Durchwachsen des Gewebes erzielt (Abbildung 3).

Optik bleibt weitgehend zellfrei

Die Oberfläche der Optik der Prothese ist dagegen dahingehend modifiziert, dass eine Überwucherung mit Zellmaterial verhindert wird und eine dauerhafte Transparenz und Durchlässigkeit für sichtbares Licht garantiert ist. Ebenso wird damit eine Adhäsion des Tränenfilmes erreicht (Abbildung 1).

Hierfür wird die vordere Optik mit hydrophilen Monomeren beschichtet und mit-

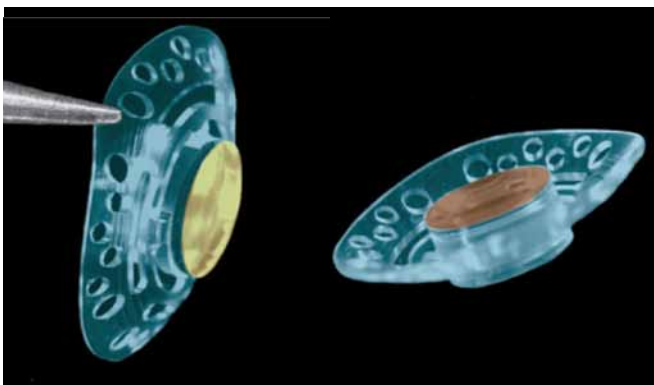


Abbildung 2: Computerkolorierte Fotos von Prototypen der Potsdam-Hallenser-Keratoprothese. Der Rand der Prothese sowie die vordere und hintere Optik sind in Analogie zu Abbildung 1 mit den Farben Blau, Gelb und Braun unterlegt.

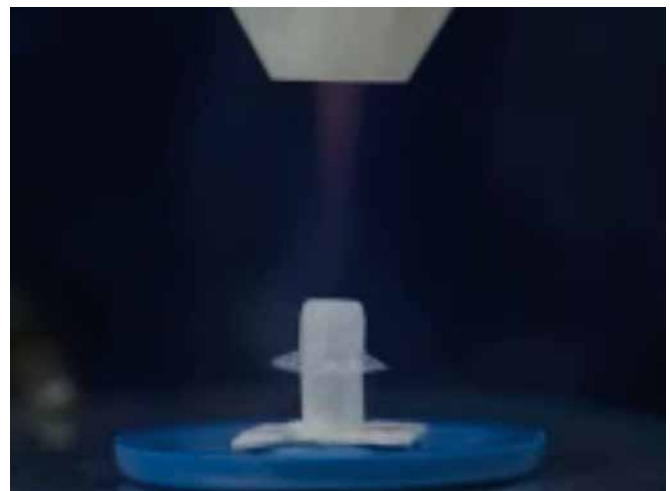


Abbildung 3: Aktivierung der Oberfläche des Randes mittels N_2 -Atmosphärenplasma. Gezeigt wird hier eine neue Keratoprothese im Strom von N_2 -Atmosphärenplasma. Die Optik wurde durch Abdecken vor dem Plasma geschützt.

tels UV-vermittelter Graft-Polymerisation auf die Oberfläche aufgebracht (Abbildung 4). Die verstärkte Benetzung der Oberfläche nach der Oberflächenmodifizierung zeigt eine erfolgreiche Oberflächenbehandlung an. Die plasmaaktivierte Keratoprothese wird anschließend alternierend mit wässrigen Lösungen von Chitosan (Polykation) und Heparin

(Polyanion) an der Haptik behandelt. Diese Verfahren, auch Layer-by-Layer-Technik genannt, dient zum Aufbau von Polymerschichten; sozusagen als „Haftgrund“ für das Protein. Bei der äußersten Schicht handelt es sich dann um Heparin, welches aufgrund seiner negativen elektrischen Ladung das Protein (positive Ladung) mit den RGD-Sequenzen binden

kann. Das Poly-RGD welches nun als äußere Schicht an der Haptik gebunden ist, kann mit den Zellen spezifisch wechselwirken und so Adhäsion und Proliferation induzieren.

Bioverträglichkeit im Tierversuch belegt

Zur Überprüfung der Bioverträglichkeit wurde die sterile Keratoprothese in Nährlösung *in vitro* getestet [11–13]. Nach 2 Tagen wurde das Medium gewechselt und auf die Prothese primäre Epithelzellen der Kornea (Schwein) aufgebracht. Nach einer 8-tägigen Inkubationszeit in einer befeuchteten Atmosphäre bei +37°C wurden Phasenkontrastaufnahmen angefertigt (Abbildung 5). Während auf der vorderen und hinteren Optik wenige Zellen sichtbar waren, war auf der Haptik ein robuster Zellrasen zu sehen (Abbildung 5). Dies spricht für die Verträglichkeit des Materials – keine zytotoxischen Effekte – und der angewandten Methoden. In einem weiteren Schritt wurde die Keratoprothese an der Universitätsaugenklinik Halle im Tiermodell an Kanichnen ge-

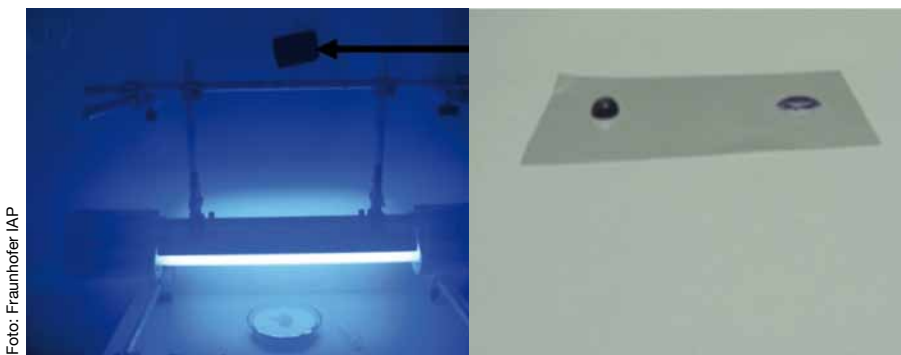


Foto: Fraunhofer IAP

Abbildung 4: Oberflächenmodifizierung der vorderen Optik. Gezeigt ist hier eine UV-initiierte UV-Polymerisation von hydrophilen Monomeren auf das hydrophobe Basismaterial (rechts). Im linken Bild sieht man den Unterschied zwischen der modifizierten Oberfläche gegenüber der nativen Oberfläche: Während auf der unbehandelten Oberfläche (linker Teil) der Tropfen die Oberfläche kaum benetzt, erfolgt eine weitaus bessere Benetzung der behandelten Oberfläche durch den Tropfen auf der rechten Seite des Bildes.

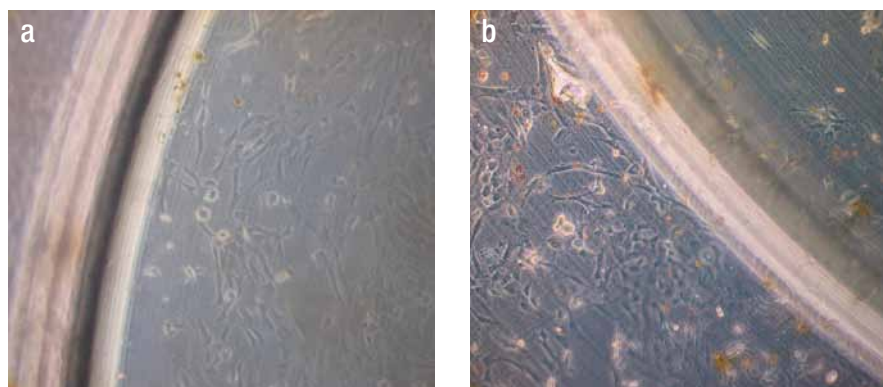


Abbildung 5a+b: a) vordere Optik, b) links unten Haptik, rechts oben posteriore Optik. Verifizierung der differenzierten Oberflächenmodifikation. Während auf der vorderen und hinteren Optik wenige Zellen sichtbar sind (a, b), ist auf der Haptik ein robuster Zellrasen zu sehen.

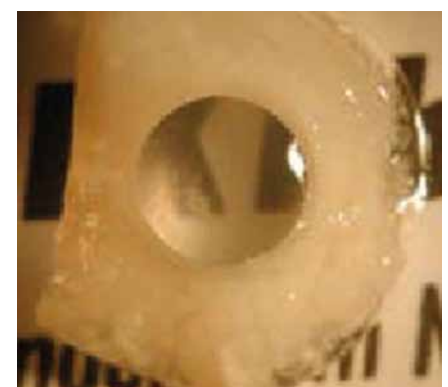


Abbildung 6: Keratoprothese nach epikornealer Implantation in ein Kanichnenaugenauge. Vier Wochen nach Implantation wurde die Prothese explantiert und untersucht. Die Optik verblieb klar und durchlässig für sichtbares Licht. Auf der Haptik ist ein robustes Wachstum von Gewebe zu sehen, indikativ für eine feste Verankerung im Kanichnenaugenauge.

testet. Es konnten keine nennenswerten Komplikationen im Laufe der Experimente ermittelt werden. Am Rande des Implantats war ein robustes Wachstum von Gewebe zu erkennen, indikativ für eine feste Verankerung in umliegendem Gewebe. Zudem verblieb die Optik transparent und durchlässig für sichtbares Licht (Abbildung 6).



Abbildung 7: Keratoprothese in einem Patientenauge 1 Jahr nach dem Eingriff. Die Mundschleimhautdeckung schließt dicht am Optizylinder ab, die Haptik ist fest unter der Mundschleimhautmanschette verankert.

Erste Patientenergebnisse

Aufgrund dieser ermutigenden Ergebnisse wurde die Keratoprothese an der Universitätsaugenklinik Halle erstmal 2 Ultima-ratio-Patienten implantiert (siehe auch [15]). Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine abschließende klinische Beurteilung noch nicht möglich. Die bisherigen Er-

gebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass hier – auf Basis von nanotechnologisch eingesetzten Methoden – eine gut verträgliche Keratoprothese entwickelt werden konnte. Wir werden zu einem späteren Zeitpunkt detailliert über die Ergebnisse berichten. Lockerungen der Haptik konnten nicht beobachtet werden (Abbildung 7).

Die funktionellen Ergebnisse hängen ganz wesentlich von der retinalen Qualität ab. Das Implantat kann auch mit individueller Refraktion gefertigt werden. Weitere Verbesserungen der Optik sind angestrebt.

Danksagung: Teile dieses Projekts wurden von der Europäischen Union finanziert (CRAFT-Projekt „Cornea“, Nr. COOP-CT-2005.0179). Die Autoren danken Partnern und den beteiligten KMU's und Projektkoordinatoren MIRO-GmbH, München, und der robin GmbH, Haan, für die erfolgreiche Begleitung des Projektes.

Literatur

1. Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, Crowston JG, Goldberg I (2012) Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Exp Ophthalmol* 40: 341–349
2. Decher G (1997) Fuzzy Nanoassemblies: Toward Layered Polymeric Multicomposites. *Science* 277: 1232–1237
3. De Quengsy G (1789) Précis ou cours d'opérations sur la chirurgie des yeux: puisé dans le sein de la pratique, & enrichi de figures en taille-douce. Didot, Paris
4. Dohlman JG, Foster CS, Dohlman CH (2009) Boston Keratoprosthesis in Stevens-Johnson Syndrome: a case of using infliximab to prevent tissue necrosis. *Digital J Ophthalmol* 15: 1319
5. Elisseeff J, Madrid MG, Lu Q, Chae JJ, Guo Q (2013) Future perspectives for regenerative medicine in ophthalmology. *Middle East Afr J Ophthalmol* 20: 38–45
6. Greiner MA, Li JY, Mannis MJ (2011) Long-term vision outcomes and complications with the Boston type 1 keratoprosthesis at the University of California, Davis. *Ophthalmology* 118: 1543–1550
7. Hille K, Grabner G, Liu C, Colliardo P, Falcinelli G, Taloni M, Falcinelli G (2005) Standards for modified osteodonto-keratoprosthesis (OOKP) surgery according to Strampelli and Falcinelli: the Rome-Vienna Protocol. *Cornea* 24: 895–908
8. Kamyar R, Weizer JS, de Paula FH, Stein JD, Moroi SE, John D, Musch DC, Mian SI (2012) Glaucoma associated with Boston type I keratoprosthesis. *Cornea* 31:134–139
9. Langefeld S, Kompa S, Redbrake C, Brenman K, Kirchoff B, Schrage NF (2000) Aachen keratoprosthesis as temporary implant for combined vitreoretinal surgery and keratoplasty: report on 10 clinical applications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238: 722–726
10. Tan A, Tan DT, Tan XW, Mehta JS (2012) Osteodonto-keratoprosthesis: systematic review of surgical outcomes and complication rates. *Ocul Surf* 10: 15–25
11. Storsberg J (2012) Polymeric biomaterials – implants with an interdisciplinary history. *Bio-Topics* 43: 14–15
12. Storsberg J, Kobuch K, Duncker G, Sel S (2011) Künstliche Augenhornhaut: Biomaterialentwicklung eines ophthalmologischen Implantats mit biomimetischen Funktionalitäten. *Dt Z Klin Forsch* 5–6: 58–61
13. Storsberg J, Schmidt C, Sel S (2012) Artificial cornea (keratoprosthesis) – a nanotechnologically modified biomaterial to restore eye sight to ultima ratio patients. *LIFIS Online* [29.08.12] www.leibniz-institut.de, ISSN 1864-6972
14. Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP (2001) Corneal blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ* 79: 214–221
15. Video mit schematisierten Herstellungsprozess und Interview einer ultima ratio Patientin (Zeitpunkt der Aufnahme: April 2010, 8 Tage postoperativ): <http://www.youtube.com/watch?v=2hQR-Ee2np0>

Korrespondenzadresse:
 Dr. Joachim Storsberg
 Fraunhofer-Institute Applied
 Polymer Research (IAP)
 Head of Department
 „Functional Medical Polymers“
 Geiselbergstraße 69
 D-14476 Potsdam

E-Mail:
joachim.storsberg@iap.fraunhofer.de