

Veränderungen der Hornhaut des Auges zählen zu den weltweit häufigsten Ursachen für Blindheit bzw. schwere Sehbehinderung. Die Möglichkeit des Hornhautersatzes durch Spenderhornhaut - Hornhauttransplantation oder Keratoplastik (KPL) genannt - ist deshalb ein großer medizinischer Fortschritt. Hornhautübertragungen gelten in ophthalmologischen Zentren zwischenzeitlich als Routineeingriffe. Dennoch kann vielen Patienten nicht geholfen werden, da Hornhautspendematernal nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung steht.

**Matthias Krause
Konrad Hille
Josef Weindler
Klaus Wilhelm Ruprecht**

Keratoplastik - Eine aktuelle Standortbestimmung

Die KPL wird in der modernen Ophthalmologie bei einer Vielzahl spezifischer invalidisierender Hornhauterkrankungen eingesetzt. Die meisten Hornhautübertragungen werden aus optischen Gründen durchgeführt, d.h. um Trübungen der normalerweise optisch klaren Hornhaut zu beseitigen. Eine KPL kann darüber hinaus erforderlich sein, um aktive Infektionsherde des Hornhautgewebes auszuräumen oder Defekte zu decken, wie sie beispielsweise nach schweren Entzündungen, Verletzungen oder Operationen vorkommen. In den meisten Fällen ist die Integrität der übrigen Strukturen des Auges erhalten und eine gute visuelle Rehabilitation möglich. Vielfältige Fortschritte haben dazu beigetragen, daß heute Hornhautübertragungen in ophthalmologischen Zentren zur Routine gehören. Trotz ausreichender Operationskapazitäten können gegenwärtig zahlreiche Patienten eine erforderliche KPL nicht erhalten, weil geeignetes Hornhautspendematernal nur in begrenzter und sinkender Anzahl (eigene Daten^{1), 2), 3)} verfügbar ist. Sollte dieser Trend anhalten, muß mit einer drastischen Zunahme der Wartezeiten bis zur Transplantation gerechnet werden. Diese Situation ist nicht nur von schicksalhafter Bedeutung für den Patienten und seine Angehörigen, sondern auch mit gravierenden sozioökonomischen Folgen verbunden, die den Aufwand für den Eingriff einschließlich der gesamten erforderlichen Logistik in den Schatten stellen.

Trotz intensiver Diskussionen in den öffentlichen Medien zeigen neueste Ergebnisse einer repräsentativen Umfrage in Nordrhein-Westfalen⁴⁾, daß sich mehr als die Hälfte der Befragten ungenügend über Organverpflanzungen informiert fühlen. Vor diesem Hintergrund sind detaillierte Informationen über die KPL und ihre organisatorischen Voraussetzungen ein wichtiges Anliegen.

I. Meilensteine in der Geschichte der Keratoplastik

Am 7. Dezember 1905 konnte der Landwirt Alois Glogar im Krankenhaus zu Olmütz (Tschechien) erstmals wieder

Farben, Personen und Gegenstände erkennen, nachdem er sich drei Jahre zuvor beim Löschen von Kalk eine schwere beidseitige Verätzung der Augen zugezogen hatte und dadurch praktisch erblindet war. Ein alter Wunschtraum der Menschen hatte sich erfüllt, eine Gewebe- bzw.

Organteilübertragung von Mensch zu Mensch war erfolgreich verlaufen^{5), 6)}. Zu diesem Zeitpunkt reichten jedoch die Überlegungen und Experimente bereits über hundert Jahre zurück, die sich mit dem Problem des Hornhautersatzes beschäftigten (Tab.1), ganz zu

schweigen von den jahrhundertealten Versuchen, korneale Trübungen durch

oberflächliche Abtragung (Keratektomie) zu entfernen. Die erste technisch erfolgreiche perforierende KPL war bereits 1879 von SELLERBECK⁷⁾ durchgeführt worden. Allerdings war es damals 20 Stunden nach der Operation zu einer Eintrübung gekommen, während das von ZIRM (Abb.1) eingesetzte Transplantat über ein Jahr lang optisch klar blieb. Die Indikationen für Hornhauteingriffe beschränkten sich in der Anfangszeit der KPL hauptsächlich auf die Behandlung dichter, großer Hornhautnarben, wie sie nach Verätzungen durch Säuren und Laugen (Kalk) sowie nach Entzündungen auftreten.

1789	PELLIER DE QUENGSY	Beschreibung eines Korneaersatzes durch in Silberring gefaßtes Konvexglas
1813	HIMLY	Entwicklung der Idee der KPL
1823	MEISSNER	erfolglose Transplantationen tierischer Hornhaut
1824	REISINGER	Einführung des Begriffs der "Keratoplastik" Durchführung homologer KPL bei Tieren
1836	STILLING	Vorschlag, nur einen zentralen Teil der Kornea zu transplantieren
1837	BIGGER	erste erfolgreiche homologe KPL bei Gazelle
1838	KISSAM	erfolglose heterologe perforierende KPL am Menschen (Donor: Schwein)
1840	v. WALTHER und MÜHLBAUER	Durchführung heterologer lamellierender KPL's
1843	STEINBERG	Entwicklung des ersten Trepanns
1853	NUSSBAUM	wegen vorausgegangener Mißerfolge Hinwendung zur Glas-Keratoprothese in Goldverankerung (Alloplastik)
1855	WEBER	erfolglose Implantation der von NUSSBAUM beschriebenen Prothese am Menschen
1878	SELLERBECK	erster Versuch, homologe KPL beim Menschen durchzuführen
1888	v. HIPPEL	erste erfolgreiche heterologe lamellierende KPL am Menschen (Donor: Kaninchen); Entwicklung des ersten Motortrepanns
1901	FUCHS	größere Reihen homologer lamellierender KPL's am Menschen
1905	ZIRM	erste erfolgreiche perforierende KPL am Menschen
1908-30	ELSCHNIG	Durchführung von 203 KPL's in Prag
1922-38	FILATOW	z.T. Verwendung der Hornhäute Verstorbener; Durchführung von 436 KPL's
ab 1945	PAUFIQUE	Beschäftigung mit der "Maladie du Greffon"
	RYCROFT, MÜLLER, MAUMENEE	Erforschung der immunologischen Transplantatreaktion

Tab. 1: Historischer Überblick über wichtige Forschungsergebnisse^{8), 19), 32)}



Abb. 1: Eduard Zirm

Nach Zirms Pionierleistung verging ein weiteres halbes Jahrhundert, bevor sich die Hornhautübertragung in großen Zentren allmählich als Routineeingriff durchsetzte und die Indikationen zur KPL ständig erweitert werden konnten⁸⁾. Unzählige Fortschritte der Medizin und anderer Fachgebiete haben Eingang in die Hornhautchirurgie gefunden und dazu beigetragen, daß Eingriffe in heutiger Zeit große Erfolgchancen besitzen. Antibiotika wurden zur Prophylaxe und Therapie von Infektionen eingesetzt. Leistungsfähige Operationsmikroskope, spezielle Instrumentarien sowie extrem feines monofiles Nylon (2/100 mm Fadendurchmesser) anstelle multifiler Seidenfäden ermöglichten eine ausgefeilte, schonende Operationstechnik. Zu den Meilensteinen zählten die

Erforschung der immunologischen Transplantatreaktionen sowie die Entdeckung von Kortikosteroiden und Immunsuppressiva.

II. Aufbau und Funktion der Hornhaut

Die intakte Kornea ist ein transparentes und avaskuläres Gewebe (Tab.2). Sie begrenzt zusammen mit der Lederhaut, der Sklera, den Augapfel (Bulbus) nach außen und bildet mit ihrer innersten Schicht, dem Hornhautendothel, die vordere Wand der mit Kammerwasser

• Zellamut	besonders im Stromabereich
• Dowman-Schicht	mechanisch besonders widerstandsfähige Verdichtung der stromalen Kollagenfasern; keine anatomische Membran
• Stroma	regelmäßige Lamellenanordnung aus α -1- und α -2-Kollagenfibrillen gewährleistet optische Transparenz
• Endothel	selektive Barriere: Ernährung des Stromas aus dem Kammerwasser - Gewährleistung des physiologischen Entquellungszustandes (Ausfall: Eintrübung der Hornhaut)
• Gefäße	Fehlen von Blut- und Lymphgefäßen
• Innervation	ungewöhnlich dichte Innervation des Stromas und des Epithels bis in die obersten Schichten

gefüllten Vorderkammer. Die Hornhaut schützt als Bestandteil der Hüllen des Auges die empfindlichen intraokularen Bestandteile. Es ist bemerkenswert, daß ein Gewebe Widerstandsfähigkeit gegenüber äußeren Einflüssen besitzt und gleichzeitig über Transparenz und optische Eigenschaften verfügt, um ein Bild auf der Netzhaut hervorzurufen.

Tab. 2: Übersicht über anatomische und physiologische Besonderheiten der Kornea¹³⁾.

Schichten der Hornhaut

Die Hornhaut setzt sich aus mehreren Schichten zusammen. Nicht verhornendes Plattenepithel bildet die oberste Schicht von etwa 50 μ m Dicke. Die Epithelzellschicht wächst von etwa 5 bis 6 Zellagen im Bereich des optischen Zentrum bis auf etwa 15 Zellagen im Bereich des korneoskleralen Übergangs (Limbus) an. Innerhalb des Epithels unterscheidet man drei Zelltypen: eine einzelne Lage von Basalzellen, eine intermediäre Schicht polygonaler Zellen, die zwei bis drei Zellagen umfaßt, und eine oberflächliche, zweilagige Schicht flacher epithelialer Zellen. Kleine Defekte des Plattenepithels werden durch Einwanderung benachbarter kornealer Epithelzellen verschlossen, größere Defekte innerhalb weniger Tage aus Stammzellen mit hoher Mitoserate am korneoskleralen Übergang. Die nächstfolgende ca. 50 nm dünne Schicht, die Basalmembran, gewährleistet die feste Verbindung der Epithelzellen mit dem Hornhautstroma.

Die Bindegewebsschicht der Hornhaut, das Stroma, ist um ein Vielfaches dicker als die übrigen Schichten. Sie ist zuoberst von der aus Kollagenfasern aufgebauten 8-14 μ m dicken Bowman - Lamelle begrenzt. Diese dünne Membran ist für den Chirurgen aufgrund ihrer mechanischen Festigkeit als Widerlager für die Fixation von Nähten von Bedeutung.

An die Bowman - Membran schließt sich das eigentliche stromale Gewebe an. Es besteht aus etwa 25 nm dicken Kollagenfibrillen, die wegen ihrer regelmäßigen parallelen Anordnung bei gleichem Abstand - etwa 60 nm - und gleichem Durchmesser optische Transparenz gewährleisten. Diese Dimensionen liegen deutlich unter der Wellenlänge des Lichts (etwa 360 nm bis 780 nm) und bewirken lediglich eine geringe Streuung des einfallenden Lichts. Zwischen den Stromalamellen liegen Keratozyten. Es handelt sich dabei um flache Zellen, die von Fibrozyten abstammen und lange Ausläufer besitzen. Die stromale Grundsubstanz enthält Keratinsulfat, Chondroitinsulfat und Chondroitin.

An die Stromaschicht schließt sich die Deszemet-Membran an. Sie ist Basalmembran der Endothelzellen und besonders elastisch, so dass sich bei Inzision der Membran deren Schnittränder einrollen.

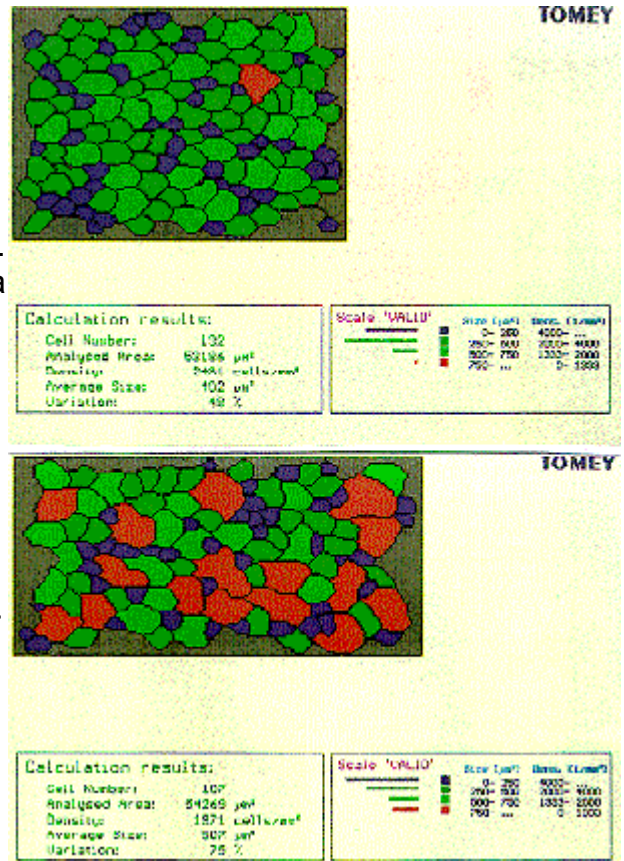
Die hexagonalen Endothelzellen (Abb. 2) bilden die innerste Schicht der Hornhaut. Sie bilden eine einzige Lage von Zellen. Beim Menschen finden im Gegensatz zu

tierischen Hornhäuten kaum Mitosen statt, so daß die Zelldichte im Laufe des Lebens abnimmt (10. Lebensjahr: 3500 Zellen/mm²; 80. Lebensjahr: 1500 Zellen/mm²).

Optische Eigenschaften

Etwa zwei Drittel der optischen Brechkraft des menschlichen Auges entfallen auf die Hornhaut und den präkornealen Tränenfilm. Die vordere Hornhautgrenzfläche bestimmt im wesentlichen die Gesamtbrechkraft der Kornea von etwa 48,8 Dioptrien. Die zentralen Radien der Vorder- und Rückfläche der Hornhaut betragen etwa 7,8 bzw. 6,5 mm, während der Radius der Sklera bei etwa 11,5 mm liegt. Zur Peripherie hin flacht sich die Hornhaut ab. Durch die Differenz zwischen der vorderen und hinteren Krümmung ist der optisch wichtige Bereich der zentralen Kornea mit etwa 0,5 mm Dicke im Vergleich zur Peripherie dünner. In der Peripherie werden Dicken von 0,65 mm bis 0,7 mm gemessen. Der Hornhautdurchmesser eines erwachsenen Menschen liegt bei 1,3 cm und beträgt etwa 1/14 der Gesamtoberfläche des Bulbus'.

Abb. 2: Endothelmikroskopie: Befunde nach computergestützter Überarbeitung der Originaldaten. (a) Gesundes Hornhautendothel mit vitalen Zellen in regelmäßiger hexagonaler Anordnung. (b) Geschädigtes Endothel . Häufig abgestorbener Zellen. Zum Teil Verlust der hexagonalen Anordnung.⁹⁾



Kindliche Hornhaut

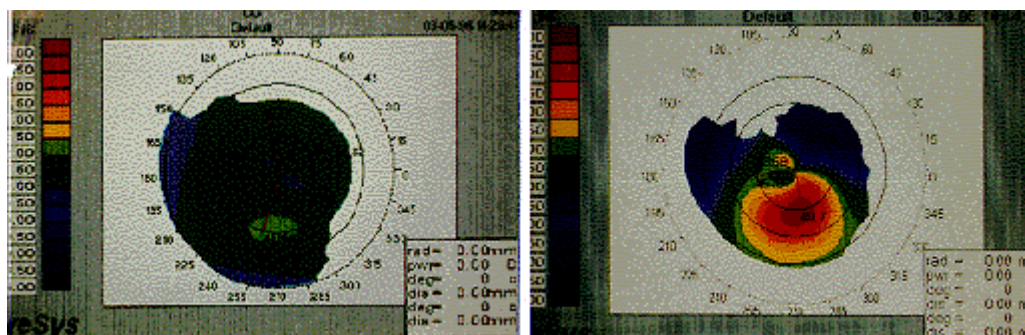


Abb. 3:

Keratometrische Vermessung der Hornhautoberfläche. Der unterschiedliche Krümmungsradius ist durch entsprechende Farben wiedergegeben. Gleichzeitig werden die verschiedenen lokalen Hornhautbrechwerte (in dtp) ermittelt. (a) Normal gekrümmte Hornhaut. Die Hornhautkrümmung ist im wesentlichen symmetrisch. (b) Keratokonus. Die rote Zone stellt ein Areal extrem hoher Krümmung und Brechkraft dar, während die Peripherie abgeflacht ist (blaue Zone). Der dabei auftretende irreguläre Astigmatismus verlangt große Erfahrung bei der

Brillenkorrektur und dem Anpassen von Kontaktlinsen. Nicht selten erfordert jedoch der fortschreitende Verlauf der Erkrankung die Durchführung einer KPL.

Die bereits bei Geburt relativ große Hornhaut erreicht im ersten bis zweiten Lebensjahr die Größe der Hornhaut eines Erwachsenen. Sie unterscheidet sich jedoch zu diesem Zeitpunkt noch deutlich in der Form, da sie zentral flacher und in der Peripherie stärker gewölbt ist.

Transparenz

Eine der wichtigsten Eigenschaften der Hornhaut, ihre Transparenz, ist nicht selbstverständlich, wenn man bedenkt, daß das Gewebe aus ganz unterschiedlichen Strukturen mit verschiedenen Brechungsindizes aufgebaut ist. Das Endothel spielt für die Transparenz eine besondere Rolle, indem es den physiologischen Entquellungszustand des Hornhautgewebes aufrecht erhält. Stoffwechselaktive Pumpvorgänge sorgen dafür, daß der Wassergehalt des Parenchyms selbst bei stark schwankendem intraokularem Druck konstant bleibt, und gewährleisten gleichzeitig die zur Ernährung des Hornhautgewebes erforderliche Permeabilität. Wenn bei Endotheldystrophien, nach Verletzungen, Operationen, Entzündungen und anderen Prozessen eine kritische Zelldichte von etwa 600 Zellen/mm² unterschritten wird, droht die Dekompensation des Endothels, in deren Folge durch Eindringen von zusätzlichem Kammerwasser in das Stroma Quellung, Verdickung und Transparenzverlust der Hornhaut eintreten (bullöse Keratopathie). Neben der Endothelfunktion sind eine Reihe weiterer Merkmale der Hornhaut für die Transparenz mitverantwortlich. Die regelmäßige Form, Abmessung und Anordnung der Kollagenfibrillen sowie die Avaskularität des Hornhautstromas sind neben der Regelmäßigkeit des Hornhautepithels von besonderer Bedeutung.

Ernährung

Die Ernährung der Hornhaut erfolgt durch das Kammerwasser der Vorderkammer sowie Blut- und Lymphgefäße im Limbusgebiet. Es handelt sich dabei um subkonjunktivale, epi-sklerale und sklerale Gefäße, die aus Gefäßen des Ziliarkörpers stammen.

Innervation

Die Innervation erfolgt über einen Anteil des fünften Hirnnerven (N. ophthalmicus). Die meisten Nerven passieren Chorioidea und Ziliarkörper und verlaufen dann transskleral, um über das Limbusgebiet radiär in die Kornea zu gelangen. Einige Nerven erreichen die Kornea auch über das subkonjunktivale und episklerale Gewebe. Sensible Nerven finden sich in großer Zahl in allen Schichten der Kornea, vorwiegend jedoch in den vorderen zwei Dritteln. Sie verlieren meist in der Peripherie der Kornea ihre Myelinscheide und werden zum optischen Zentrum der Hornhaut hin dünner.

Immunologische Sonderstellung der Hornhaut

Bei Hornhauttransplantationen wird im Vergleich zu anderen Organübertragungen eine relativ geringe Masse an Fremdgewebe übertragen. Geringe absolute Zellzahl und Avaskularität des kornealen Gewebes sowie das Fehlen von Lymphspalten schränken den Kontakt mit dem Immunsystem des Wirts weiter ein.

Das Endothel stellt die größte exponierte Zellpopulation dar, da Antigene über das Kammerwasser in die uveale Zirkulation gelangen können. Das Kammerwasser der Vorderkammer besitzt jedoch eine ausgeprägte immunsuppressive Funktion⁹⁾. Zelluläre Komponenten der Immunreaktion vom Spättyp (Typ IV-Immunreaktion), die für die Transplantatabstoßung von großer Bedeutung ist^{9), 10), 11)}, werden selektiv unterdrückt. Diesen Vorgang bezeichnet man als Anterior Chamber Associated Immune Deviation (ACAID). Das ACAID-Phänomen dient wahrscheinlich der Erhaltung der Integrität empfindlicher Strukturen bei intraokularen Entzündungen. Andere immunologische Reaktionen, z.B. die Induktion von Antikörpern, scheinen ungestört zu verlaufen¹⁰⁾.

HLA - System

Die Erkennung von körperfremden Geweben geschieht aufgrund von Oberflächenantigenen der Zellen. Diese werden in ihrer Gesamtheit als HLA (human leukocyte antigen) -System bezeichnet. Korneale Epithel, Stroma- und Endothelzellen enthalten HLA-A-, -B- und -C-Antigene (Klasse-I-Antigene), epitheliale Langerhans-Zellen dagegen HLA-DR-Antigene (Klasse-II-Antigene)¹¹⁾. Transiente korneale Zellen hämatopoetischer Herkunft, hauptsächlich B-Lymphozyten und Makrophagen, dürften ebenfalls Klasse-II-Antigene exprimieren¹²⁾. In den meisten Fällen unterscheiden sich die HLA-Antigene bei Donor und Empfänger. Dieser Unterschied ist für das Risiko einer Immunantwort des Transplantatempfängers mitverantwortlich. Analog zur Nierentransplantation läßt sich auch bei der Hornhautübertragung zumindest für Risikopatienten die Gefahr einer Transplantatabstoßung durch die Verwendung HLA-kompatibler Transplantate verringern. Bei Patienten mit niedrigem Abstoßungsrisiko konnte dieser Effekt bisher nicht nachgewiesen werden¹³⁾.

III. Operationsverfahren und ihre Indikation

Terminologie

Bezeichnung Spender - Empfänger	
• Autolog	gleiches Individuum (intraindividuell)
• Homolog (Allograft)	gleiche Art (z.B. von Mensch zu Mensch)
• Heterolog (Xenograft)	verschiedene Art (z.B. von Tier zu Mensch)
• Alloplastisch	Materialien nichtbiologischer Herkunft (z.B. Kunststoffkorrekturoptiken)
Form des Transplantats	
• zirkulär (am häufigsten)	
• oval	
• sektorförmig	
• andere	
Lokalisation des Transplantats	
• zentral	
• exzentrisch	
• marginal	
Tiefe des resezierten Wirtsgewebes	
• lamellierend	Wirtskornea wird nicht in ganzer Tiefe entfernt (tiefes Stroma, Descemet und Endothel bleiben erhalten) Spenderkornea enthält Epithel und oberflächliches Stroma
• perforierend / penetrierend	Entfernung und Ersatz aller Hornhautschichten (Vorderkammer während der Operation ansetzen)
• kombiniert	Kombination aus lamellierender und perforierender KPL
Durchmesser des resezierten Wirtsgewebes	
• partiell (am häufigsten)	Durchmesser 8-8 mm
• subtotal	Durchmesser 8-9 mm
• total	Durchmesser 10-11 mm

Tab. 3: Terminologie der KPL^{12), 19), 32)}.

Die Terminologie orientiert sich an der Art des Spenders, an der Form des Transplantats, dessen Position in der Wirtskornea sowie an Dicke und Durchmesser der resezierten Wirtskornea (Tab.3). Bei autologen Transplantationen entnimmt man die intakte Kornea eines irreversibel erblindeten Auges des betroffenen Patienten und implantiert sie in das funktionsfähige Partnerauge, dessen Kornea getrübt ist¹⁴⁾. Da diese Situation relativ selten ist, muß in der Regel auf homologes Material (menschliche Hornhäute von Verstorbenen) zurückgegriffen werden. Heterologe Transplantate (Übertragung vom Tier auf den Menschen)¹⁵⁾ finden wegen unvermeidbar hoher immunologischer

Abstoßungsraten z. Zt. noch keine Anwendung in der klinischen Routine. Vor zwei Jahren ist es allerdings erstmals gelungen, Herzen genetisch veränderter Schweine anderen Primaten (Affen) zu implantieren und lediglich eine relativ schwache Abstoßungsreaktion zu beobachten. Mittlerweile wird bereits die humanmedizinische Anwendung von Xenotransplantaten ins Auge gefaßt¹⁶⁾.

Präoperative Überlegungen

• tiefe Exzisionsebene
• konstante Dicke der verbliebenen unteren Stromalamellen
• glatte Exzisionsebene sowohl der Wirtshornhaut als auch des Transplantats
• genau entsprechende und gleichmäßige Dicke des Transplantats
• gute Adaptation der Wundränder mit gleichmäßiger Traktion der Fäden
• äußerste Sauberkeit der Wundflächen
• einwandfreie Qualität des Spendermaterials

Tab. 4: Operative Voraussetzungen für befriedigende Resultate bei der lamellären KPL³²⁾.

Die KPL ist zur Zeit das einzige Verfahren, das u.a. bei Trübungen, Defekten und Wölbungsanomalien (v.a. Keratokonus) auf Dauer Erfolg verspricht. Vor der Operation steht die eingehende ophthalmologische Untersuchung des Patienten. Die Grunderkrankung sowie mögliche Begleiterkrankungen (z.B. Lid- und Wimpernfeststellungen, chronische Lidentzündungen (Blepharitis), trockenes Auge) beeinflussen das weitere Procedere und den langfristigen Erfolg der Operation. Nicht selten werden Zusatzuntersuchungen, z.B. die geometrische Vermessung der Hornhautoberfläche bei Keratokonus (Abb. 4), für die Indikationsstellung mit herangezogen.

Anzahl Keratoplastiken und Keratoprothesen 1990 - 1995

In Homburg (Saar) durchgeführte Eingriffe

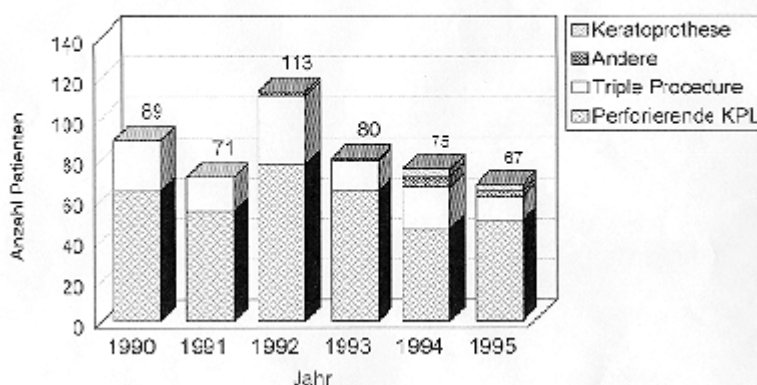


Abb. 4: Anzahl der 1990-1995 in der Universitäts-Augenklinik Homburg (Saar) durchgeführten keratoplastischen und keratoprothetischen Eingriffe. Keratoprothese: temporär/nach Strampelli; KPL: Keratoplastik; Andere: u.a. lamelläre KPL; Triple procedure: KPL mit Kataraktextraktion und Linsenimplantation.

Lamelläre KPL

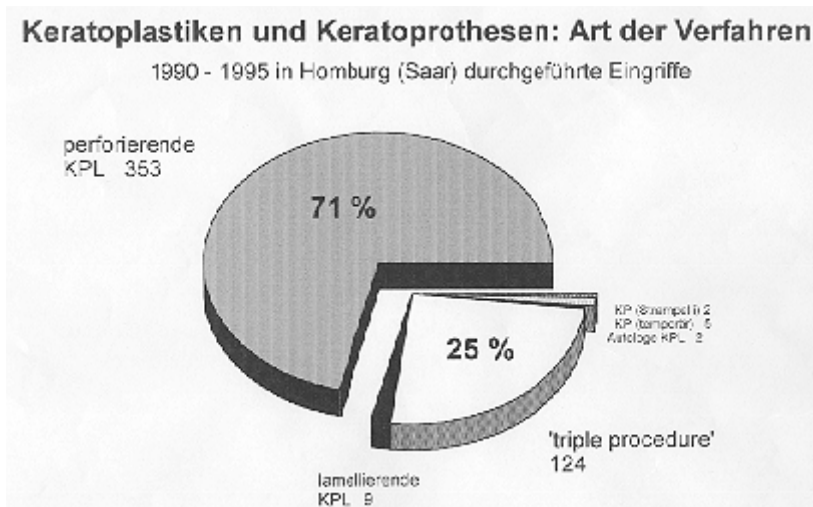


Abb. 5: 1990-1995 in der Universitäts-Augenklinik Homburg (Saar) durchgeführte keratoplastische und keratoplastische Eingriffe, aufgeschlüsselt nach der Art der Verfahren (n=495). KP: Keratoprothesen, KPL: Keratoplastik, Triple procedure: Perforierende KPL und extrakapsuläre Kataraktoperation mit Hinterkammerlinsenimplantation.

Bereits 1886 führte VON HIPPEL diesen Eingriff am Menschen unter Verwendung tierischer Hornhaut (Kaninchen) erstmals erfolgreich durch. Definitionsgemäß werden Epithel und oberflächliche Stromaschichten entfernt und durch ein homologes Transplantat gleicher Dicke ersetzt. Hinteres Hornhautstroma, Deszemetmembran und Endothel des Wirts bleiben in der Regel erhalten.

Die Vorteile der lamellierenden gegenüber der perforierenden KPL bestehen in schnellerer Wundheilung, Vermeidung eines intraokularen Eingriffs und fehlender endothelialer Abstoßungsreaktion. Trotzdem wird eine lamellierende KPL wesentlich seltener durchgeführt, weil hinteres Stroma und Endothel nicht von der kornealen Erkrankung betroffen sein dürfen und das optische Resultat durch Trübungen im Bereich der Grenzschicht zwischen Wirts- und Spenderstroma (Interface) meist gegenüber der perforierenden KPL zurückbleibt.

Eine lamellierende KPL ist bei Hornhauterkrankungen in Betracht zu ziehen, die ausschließlich den vorderen Anteil der Hornhaut betreffen. Hierzu zählen beispielsweise oberflächliche Hornhautnarben nach Verletzungen, Infektionen oder Verätzungen sowie Hornhautdystrophien (z.B. Reis-Bücklersche Hornhautdystrophie). Häufig wird eine lamellierende KPL aus tektonischen Gründen durchgeführt, um einer drohenden Perforation bei brüchigem oder ausgedünntem Gewebe vorzubeugen. Exophytisch wachsende Tumoren und Pterygien erfordern mitunter eine exzentrische lamelläre KPL. Bei Kindern können nach der Entfernung von Dermoiden der Kornea Gewebedefekte auftreten, die dann durch eine lamellierende KPL verschlossen werden. Schließlich dient diese Operation in seltenen ausgewählten Fällen der refraktiven Korrektur.

Die grundlegenden Operationsschritte bestehen darin, durch ein Rundmesser einen oberflächlichen Markierungsschnitt zu schaffen, diesen Schnitt mit einem Trepan gleichmäßig zu vertiefen und ihn dann mit dem Hockey- oder Paufique-Messer unter fortschreitender Präparation der Stromafaserstruktur zu einem Bett zu erweitern. Für

die optische Rehabilitation ist es besonders wichtig, Unregelmäßigkeiten am Interface zu vermeiden, die zu Narbenbildung und Astigmatismus führen können. Das mit Hilfe eines Mikrokeratoms ausgestanzte Donorgewebe wird in das Transplantatbett eingesetzt und durch fortlaufende Naht oder Einzelknopfnähte befestigt. Die Knoten werden im Gewebe versenkt. Heute gibt es zahlreiche Varianten der lamellären KPL, die aufgrund der Entwicklung von Mikrokeratomen maschinell automatisiert durchgeführt werden.

Tab. 4 faßt Voraussetzungen zusammen, die für einwandfreie Ergebnisse anzustreben sind.

Perforierende KPL

DIAGNOSE	MORPHOLOGIE	ERFOLGSRATE
<ul style="list-style-type: none"> • Keratokonus • zentrale oder parazentrale inaktive Narben • Granuläre oder giftige Dystrophien • frühe zentrale Fuchs'sche Dystrophie 	<ul style="list-style-type: none"> • Avaskulär • Veränderung von gesundem cornealen Gewebe umgeben 	<ul style="list-style-type: none"> • über 90%
<ul style="list-style-type: none"> • fortgeschrittene Fuchs'sche Dystrophie • bullöse Keratopathien bei Pseudophakie und Aphakie • inaktive Herpes simplex Keratitis • Endotheliale Dystrophien • Interstitielle Keratitis • Makuläre Dystrophien 	<ul style="list-style-type: none"> • Läsion erreicht die Hornhautperipherie und / oder • es besteht geringgradige corneale Vaskularisation 	<ul style="list-style-type: none"> • 80-90%
<ul style="list-style-type: none"> • aktive Keratitis durch Bakterien oder Pilze • aktive Herpes simplex Keratitis • kongenitale hereditäre endotheliale Dystrophien • Leichte Verätzungen • Keratitis sicca 	<ul style="list-style-type: none"> • aktive Entzündungen (Kerato-plastik à chaud) • periphere Deszemetoxelen 	<ul style="list-style-type: none"> • 50-80%
<ul style="list-style-type: none"> • schwere Verätzungen, Verbrennungen, Strahlenschäden • okuläres Pemphigoid • Stevens-Johnson-Syndrom • Neuroparalytische Erkrankungen • kongenitales Glaukom • Einwachsen von Epithel • z.n. mehrfachem Transplantatversagen 	<ul style="list-style-type: none"> • schwere fibrovaskuläre Vernarbungen • Glaukom 	<ul style="list-style-type: none"> • 0-50%

Tab. 5: Langzeitprognose der perforierenden KPL in Abhängigkeit von der Grunderkrankung des Patienten. Zugrundeliegendes Kriterium ist die Transparenz des Transplantats. Übersicht nach 12).

Perforierende Keratoplastiken stellen die zur Zeit die mit Abstand am häufigsten durchgeführten Verfahren des Hornhautersatzes dar. Abb. 4 und Abb. 5 belegen dies am Beispiel unserer Klinik.

Zu den wichtigsten Indikationen für die Durchführung einer perforierenden KPL zählen Dystrophien (z.B. Fuchs'sche Dystrophie) und bullöse Keratopathien (zusammen 38% der Indikationen^{17) 17)18)}), die vorausgegangene Herpesbeteiligung der Hornhaut (metaherpetische Keratitis)(11% der Indikationen^{17),18)}) und - trotz generell guter Erfolgschancen der primären KPL - das Transplantatversagen¹⁸⁾. Im eigenen Patientengut stellen Narbenzustände nach Hornhautentzündung (Keratitis) die mit Abstand häufigste Indikation dar (38% der Patienten), gefolgt von bullösen Keratopathien (21%), Keratokonus (16%), Dystrophien (13%) und Transplantatversagen (9%).p>Die Erfolgsraten der KPL sind im einzelnen sehr unterschiedlich und hängen neben vielen anderen Faktoren auch von der Grunderkrankung des Patienten ab. Während die Prognose des Eingriffs bei vielen

Erkrankungen sehr gut ist, kann die Rate der Transplantatabstoßung bei stark vaskularisierter Wirtshornhaut über 75% liegen³²⁾.

Tab. 5 stellt die Langzeitprognose für das Transplantat in Abhängigkeit von der Grunderkrankung dar. Kriterium ist die Transparenz des Transplantats.

Die Exzision der Spenderhornhaut erfolgt atraumatisch unter Schonung des Endothels. Die Kornea wird vorher mit einem 2-3mm breiten Skleralring entnommen, die Uvea abgestreift und die so entstandene Korneoskleralscheibe in einem Gewebekulturmedium aufbewahrt. Intraoperativ gewinnt man dann das Donorgewebe ebenso wie das Transplantatbett des Wirts mit einem Trepan (vgl. Abb. 6).

Vorrangiges Ziel ist die Schonung des Gewebes, insbesondere des Endothels, sowie später ein Einheilen mit möglichst geringem Astigmatismus.

Im allgemeinen beträgt der Durchmesser des Transplantats 6,5 - 7,5 mm. Muß man größere Transplantate mit dem erhöhten Risiko einer Abstoßungsreaktion wählen, wird man versuchen, Übereinstimmung mit der HLA-Konfiguration des Empfängers zu erzielen.

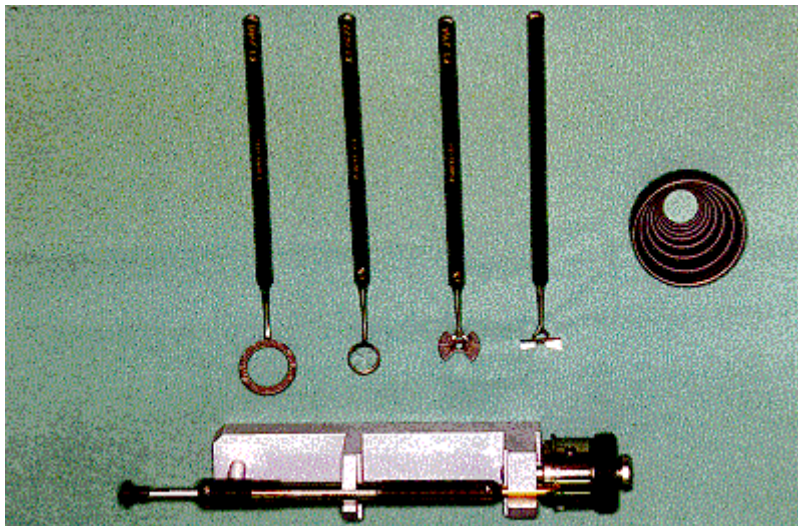


Abb. 6: Überblick über verschiedene Instrumente für refraktive Hornhautchirurgie.

Der Eingriff sollte in Allgemeinanästhesie durchgeführt werden. Die Exzision der Wirtshornhaut mit einem Hand- oder Motortrepan erfolgt genau senkrecht mit gleichmäßigem Druck der Schneideränder unter mikroskopischer Kontrolle. Ein Verkippen des Trepan, die dadurch bedingte Exzision ovaler Scheibchen, Versuchsschnitte, ungleichmäßiges Schneiden oder zu hoher Druck auf das korneale Gewebe können bei Entnahme des Spendergewebes bzw. bei der Trepanation des Empfänger Auges zu einem erhöhten postoperativen Astigmatismus führen. Da die Empfängerhornhaut bei konventioneller Technik von der Epithel-, die Spenderhornhaut zum Schutz des Endothels bei der Auflage von der Endothelseite aus trepaniert wird, kommt es zu Inkongruenzen der Schnitte. Man versucht dies durch einen 0,2-0,5 mm größeren Transplantatdurchmesser auszugleichen. Ein kleineres Transplantat bewirkt eher eine Hyperopisierung, ein größeres Transplantat eher eine Myopisierung der Wirtshornhaut¹⁹⁾. Neue Transplantationssysteme versuchen diese Problematik zu lösen. Das geführte Trepansystem (GTS) nach

Krummeich²⁰⁾, das wir an unserer Klinik routinemäßig einsetzen, wird durch einen Saugring auf dem Auge fixiert und erlaubt eine exakt vertikale Trepanation am Empfängergeraue. Die Spenderhornhaut wird in einer sog. Vorderkammerbank eingespannt und ohne Schädigung des zu transplantierenden Endothels unter derselben Gewebespannung wie das Empfängergeraue ebenfalls epithelseitig trepaniert. Die so erreichbare kongruente und regelmäßige Schnittführung erlaubt die Trepanation von Spender- und Empfängerhornhaut mit derselben Trepangröße (1:1 Transplantation). In einigen Zentren wird die Trepanation in gleicher Weise mit dem Eximerlaser durchgeführt.

Der nächste Schritt besteht in der Fixierung des Transplantats durch 4-8 Situationsnähte, die von großer Bedeutung für das Ausmaß des postoperativen Astigmatismus sind. Um bei diesem Operationsschritt die Berührung von Iris und Endothel zu vermeiden, wird Luft bzw. viskoelastische Substanz in die Vorderkammer injiziert. Schließlich erfolgt der Wundverschluß durch fortlaufende Naht oder mehrere Einzelknopfnähte. Ein- und Ausstich liegen in etwa 1 mm Abstand zum Transplantatrand. Die von HARMS eingeführte fortlaufende Naht erfolgte zunächst mit Frauenhaar und geflochtenen Fäden, seit Anfang der 60er Jahre mit monofilem Nylon. Seitdem ruft das Nahtmaterial kaum mehr einen Entzündungsreiz hervor. Die Fadenenden werden im Wundspalt geknotet bzw. in das Hornhautstroma rotiert, so daß Irritationen des Gewebes vermieden werden (Technik des versenkten Knotens). Kommt es postoperativ zur Lockerung der Naht, lassen sich einzelne Einzelknopfnähte leicht entfernen, während eine fortlaufende Naht insgesamt nachgezogen und durch zusätzliche Einzelknopfnähte verankert werden muß. Der wesentliche Vorteil fortlaufender Nähte besteht jedoch in der gleichmäßigeren Verteilung der Zugkräfte, die eine solche Naht auf das Gewebe ausübt, und damit in einer Reduktion des postoperativen Astigmatismus'. Mit der bei uns eingesetzten doppelläufigen Sternnaht läßt sich ein besonders geringer postoperativer Astigmatismus erreichen. Bei jeder verwendeten Nahttechnik ist jedoch gelegentlich nach dem Entfernen aller Nähte eine operative Astigmatismuskorrektur (Keratotomie) mit Skalpell oder Laser erforderlich.

Sonderformen der KPL



Abb. 7: (a) Patient mit Hornhautulkus nach langjähriger metherpetischer Keratitis. (b) Durch KPL à chaud konnte nicht nur ein guter Visus wiederhergestellt werden, sondern Perforation und Verlust des Auges wurden verhindert. (c) Patient mit ausgeprägten Hornhautvaskularisationen und narbiger Umwandlung des Gewebes nach langjähriger Keratitis. (d) Z.n. KPL à chaud bei diesem Patienten.

Auf ein breites Angebot verschiedener Operationstechniken und Kombinationseingriffe kann nicht verzichtet werden (Abb.5), wenn eine optimale und differenzierte Versorgung gewährleistet sein soll (vgl. auch Abb. 7,8,9). Im folgenden wird auf die wichtigsten Varianten näher eingegangen.

Unter der "Keratoplastik à chaud" (Abb. 7) versteht man eine KPL bei schwer verlaufender florider infektiöser Keratitis. Oft handelt es sich wegen tiefer Ulcera und der damit verbundenen Perforationsgefahr um einen Notfalleingriff. Verglichen mit einer normalen KPL liegt die Rate immunologischer Abstoßungen angesichts des akut entzündlichen Prozesses deutlich höher. Das operative Vorgehen ist aber in der Lage, die bei konservativer Behandlung sehr ungünstige Prognose solcher Keratitiden wesentlich zu bessern.

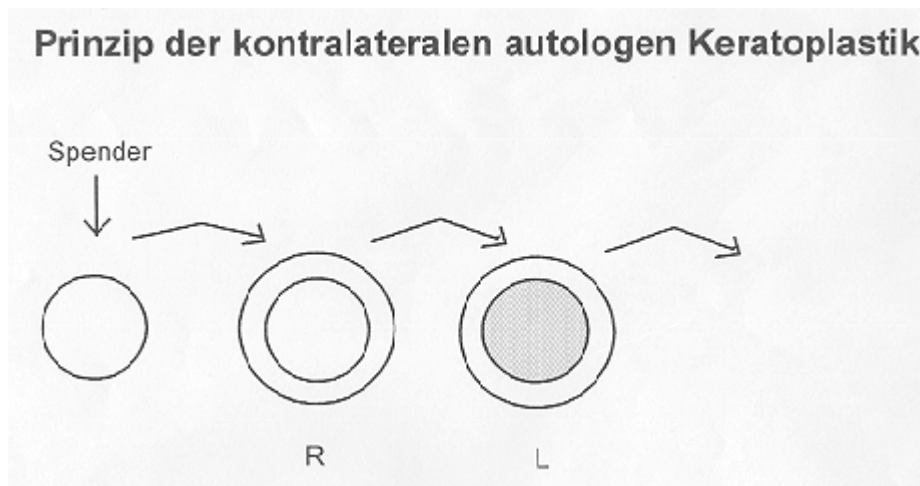


Abb. 8: Prinzip bei der autogenen KPL mit kontralateralem Material. Die trübe Hornhaut des sehenden linken Auges wird durch klare Hornhaut des erblindeten rechten Auges ersetzt. Die Deckung des Defekts am rechten Auge erfolgt durch homologe Spenderhornhaut. R: rechtes Auge; L: linkes Auge.

Eine exzentrische KPL wird bei Krankheiten des rheumatischen Formenkreises durchgeführt, bei Verätzungsfolgen, dem Ulcus Mooren sowie rein tektonischen Indikationen, z.B. der Deckung nach erfolgter Blockexzision von Tumoren. Mitunter sind ungewöhnliche Transplantatformen und -lokalisationen erforderlich. Bestimmte Krankheitsbilder betreffen nicht nur die Hornhaut und erfordern ein kombiniertes operatives Vorgehen. Die sog. "Triple procedure" verbindet perforierende KPL mit einer Entfernung der eingetrübten Augenlinse (Kataraktoperation) und Kunstlinsenimplantation^{21), 22), 23)} wird häufig durchgeführt. Man vermeidet hier das erhöhte Risiko einer zweimaligen Anästhesie. Eine KPL ist weiterhin häufig bei bullösen Keratopathien erforderlich, die durch Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation (HEED) nach Kunstlinsenimplantationen auftreten (KPL bei Pseudophakie). Die Ausbreitung von Kunstlinsenimplantationen und komplizierten Kataraktextraktionen seit Ende der siebziger Jahre^{24), 25)} sind als wesentliche Ursachen für die entstandenen Schäden des Hornhautendothels (1981-85: 1,1%, 1986-90: 6,7% der transplantierten Patienten¹⁸⁾) zu betrachten. Hauptsächlich sind Patienten betroffen, denen in der Anfangsphase dieses Verfahrens Vorderkammerlinsen und irisfixierte Linsen implantiert wurden. Führt man aufgrund solcher vorausgegangenen Kataraktoperationen eine KPL durch, ist die Gefahr einer Bulbushypotonie wegen der unvollständigen Barriere zum Glaskörperraum besonders groß. Dennoch ist auch die KPL bei Pseudophakie heute

mit einer geringen Komplikationsrate behaftet²⁶⁾. In vielen Fällen werden zusätzlich sekundäre Hinterkammerlinsen implantiert²⁷⁾. Die 1-Jahres-Erfolgsraten - Kriterium ist die Transparenz der Hornhaut - betragen 86% für Vorderkammer- bzw. 90% für Hinterkammerlinsen. Bei bekanntem zystoiden Makulaödem oder gleichzeitig geplanter Implantation einer sklerafixierten Hinterkammerlinse kann unter Umständen eine zusätzliche hintere Vitrektomie vorteilhaft sein¹²⁾.

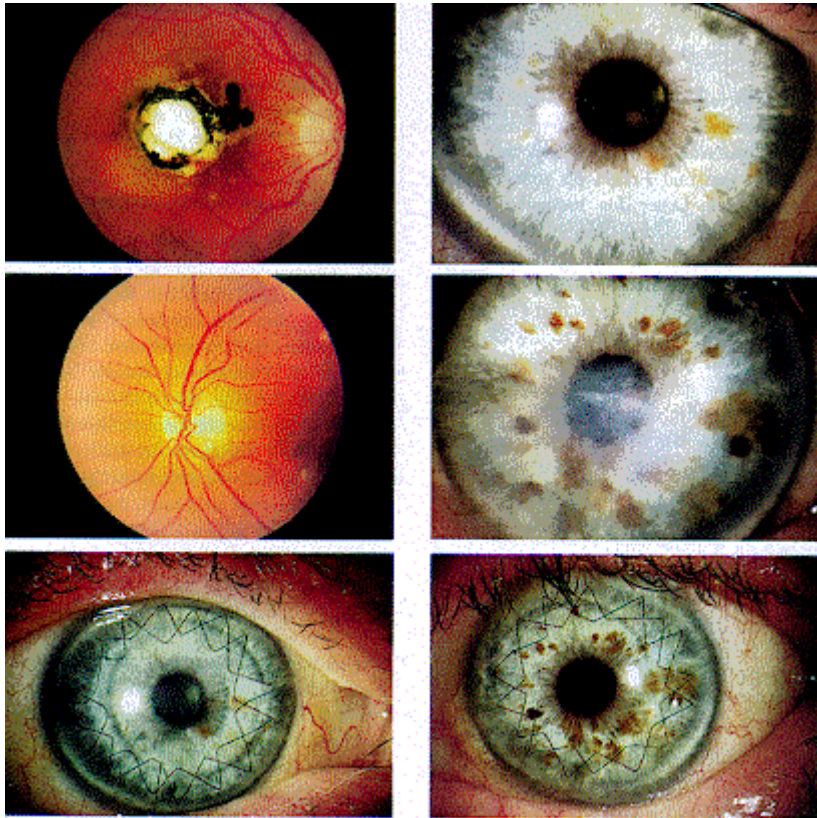


Abb. 9: Patientin nach Durchführung einer kontralateralen autologen RotationsKPL (Bildfolge von links nach rechts, jeweils oben nach unten) (a) rechtes Auge: Fundus bei Z.n. Retinochorioiditis toxoplasmotica. Visus: Handbewegungen, (b) rechtes Auge: klare Hornhaut, (c) linkes Auge: intakter Fundus, (d) linkes Auge: nicht vaskularisierte Hornhautnarbe. Visus: 0,1; exzentrische Fixation, (e) rechtes Auge: Z.n. Entfernung intakten Hornhautgewebes und Durchführung einer kontralateralen KPL, (f) linkes Auge: Z.n. Durchführung der autologen KPL und Rotation des Transplantats; Visus 13 Monate postoperativ: 0,66.

Die autologe RotationsKPL kommt infrage, wenn bei dichter zentraler Hornhauttrübung ein peripherer Sektor klar bleibt. Durch eine exzentrische Trepanation, die den opaken sowie einen klaren Hornhautbereich umfassen muß, und nachfolgender Rotation dieser Hornhautscheibe kann der klare Bereich in das optische Zentrum verlagert werden. Vorteile dieses Verfahrens bestehen in der sofortigen Verfügbarkeit des Transplantats, im Fehlen immunologischer Reaktionen sowie in der schnell verlaufenden Wundheilung.

Die zentrale optische Minikeratoplastik dient dazu, das hohe Risiko einer immunologischen Transplantatreaktion bei stark vernarbten und vaskularisierten Hornhäuten zu mindern. Man wählt 4-6 mm große Transplantate. Abnehmender Transplantatdurchmesser reduziert das Risiko einer immunologischen Abstoßungsreaktion, weil Zellzahl sowie exponierte Transplantatoberfläche sinken, während sich gleichzeitig der Abstand zu den Limbusgefäßen vergrößert. Die optische Qualität ist bei diesem Verfahren auch wegen des höheren Astigmatismus' meist etwas schlechter als bei größeren Transplantaten.

Bei der tektonischen KPL wird Hornhautgewebe zum Verschluss von entzündlichen, traumatischen oder chirurgischen Defekten der Bulbuswand verwandt, z.B. nach Blockexzisionen von Tumoren. Oft lassen sich auch große Gebiete der Sklera bei erstaunlich gut erhaltener Funktion des Auges exzidieren.

Die perforierende KPL bei Kindern ist aus verschiedenen Gründen problematischer als beim Erwachsenen^{28), 29)}. Präoperative Untersuchungen und Follow-up gestalten sich komplizierter. Unter den Indikationen zum Eingriff und bei der Festlegung des Operationstermins muß stets die vorhandene oder drohende Deprivationsamblyopie berücksichtigt werden. Vis-à-tergo und Fibrinexsudation sind meist ausgeprägter als beim Erwachsenen. Die Einpassung des Transplantats ist wegen stärker gekrümmter Radien und leichter Verformbarkeit der Wirtshornhaut erschwert. Deshalb wird der Durchmesser des Transplants in der Regel etwas kleiner gewählt als beim Erwachsenen (etwa 6-7 mm). Auf diese Art lassen sich auch Komplikationen im Kammerwinkelbereich und immunologische Transplantatreaktionen reduzieren. Die generelle Transplantatüberlebensrate wird mit 80% (nach einem Jahr) und 67% (nach zwei Jahren) beziffert³⁰⁾. Erhebliche Probleme sind auch heutzutage nicht selten³¹⁾.

Rekeratoplastiken, d.h. Zweiteingriffe mit erneuter Transplantation bei eingetrübtem Transplantat sind prinzipiell mit dem erhöhten Risiko einer immunologischen Abstoßungsreaktion behaftet. Dieses Risiko kann durch Wahl einer geeigneten Transplantatgröße sowie durch Nachbehandlung mit immunsuppressiver Therapie reduziert werden. Nach Möglichkeit ist frisches und gleichzeitig HLA-typisiertes Spendergewebe zu verwenden.

IV. Nachbehandlung, Komplikationen, immunologische Transplantatreaktionen

Nachbehandlung

Unmittelbar nach der Operation erhalten die Patienten an unserer Klinik 80 mg Volon A und 500 mg Diamox intravenös sowie Gentamycin- und Atropin-Augensalbe, die beiden letzteren zusätzlich während der ersten postoperativen Tage.

Die Dauer der postoperativen Antibiotikaphylaxe beträgt mindestens eine Woche³²⁾. Die Antibiotika werden jedoch unabhängig von dieser Maßgabe solange appliziert, bis alle Epitheldefekte geheilt sind¹²⁾. Viele Zentren verordnen darüber hinaus in der initialen postoperativen Phase Betarezeptorenblocker und/oder Carboanhydrasehemmer zur Vorbeugung erhöhten intraokularen Druckes und dadurch hervorgerufener Endothelschäden. Ein solcher intraokularer Druckanstieg kann Folge des postoperativen Reizzustandes sein. Auch viskoelastisches Material, das intraoperativ eingesetzt wird, um die Vorderkammer zu stabilisieren und das Hornhautendothel zu schützen, kann den Augeninnendruck erhöhen.

Innerhalb der ersten postoperativen Tage bzw. solange noch Epitheldefekte bestehen, wird auf lokale (topische) Kortikosteroide verzichtet, um die Epithelialisierung des Transplantats nicht zu gefährden. Stattdessen erhalten die Patienten in diesem Zeitraum systemisch Steroide, die später mit Beginn der topischen Steroidgabe ausschleichend beendet werden. Nachdem sich das Epithel geschlossen hat, ist ein mehrmonatiger Einsatz topischer Steroide angezeigt, da die meisten Transplantatreaktionen innerhalb der ersten Monate auftreten. Gelegentlich sind jahrelang niedrig dosierte lokale Kortikosteroide unumgänglich.

Ist eine KPL bei hohem Abstoßungsrisiko erforderlich, kann eine systemische immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A (CSA) durchgeführt werden³³). Die Behandlung beginnt vor der Operation und wird über mindestens 4 Monate fortgeführt¹¹). Für den maximalen Effekt ist allerdings eine zwölfmonatige Behandlungsdauer notwendig³⁴). Bei Herpes-simplex-Keratitis ist die systemische Gabe von Aciclovir zur Rezidivprophylaxe erforderlich. Das Risiko einer Infektion des Transplantats besteht nach der Reinnervation des Spendermaterials, weil die Herpesviren in Ganglien überleben. Allerdings ist die Nervenfaserverregeneration beim Menschen nach einer KPL auch nach Jahren unvollständig^{35, 36}) und verzögert die Epithelregeneration³⁷).

<p>Probleme des Interfaces / Fäden</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedriger intraokularer Druck / flache Vorderkammer (meist bei Wunddehnazone) • Inkarnation der Iis in den Wundspalt • Fädenbildung, zu locker gelegte Nähte • Stufenbildung • hoher und/oder irregulärer postoperativer Astigmatismus • Epithelinvasion, retrokorneale Membran (z.B. bei schlechter Apposition der Wundränder, Iis-Inkarnation, intraoperativer Verschiebung von Epithelzellen) <p>Oberfläche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lagophthalmus, Sicca-Syndrome • Epitheldefekte, Epithelregulation • Störungen der stomalen Heilung, z.B. Keratitis <p>Infektionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übertragung von Infektionen durch das Spendergewebe (vgl. Tab. 11) • Infektionen durch Kontamination während / nach der Operation (z.B. Endophthalmitis) <p>Sekundäre Erkrankungen des Auges</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kataraktbildung • Sekundäres Winkelblockglaukom (z.B. bei Fibrinbildung, inkompletter Wiederherstellung der Vorderkammer, Iis-Inkarnation) • Sekundäres Offenwinkelglaukom (z.B. durch Hyaluronsäure, Kortikosteroide) • vordere / hintere Synchchien • infektiöse kristalline Keratopathie (v.a. nach topischer Steroidgabe) <p>Transplantatversagen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäres Transplantatversagen • Rezidiv der Grundkrankheit im Transplantat (z.B. bei herpetischer Keratitis, Reis Böcker Dystrophie) <p>Transplantatbedeckung</p>
--

Tab. 6: Überblick über wichtige frühe und späte postoperative Komplikationsmöglichkeiten der KPL.

Komplikationen

Primäre Transplantatinsuffizienz

Ein Teil des transplantierten Hornhautgewebes wird im Laufe der Zeit durch körpereigenes Gewebe ersetzt (Tab. 7). Andere Arten des Transplantatgewebes können nicht ersetzt werden, darunter das Hornhautendothel, dessen außerordentliche Bedeutung für die Homöostase des kornealen Stoffwechsels und die optische Transparenz des Gewebes an anderer Stelle erörtert wurde. Der Erhalt des Donorendothels steht deshalb im Mittelpunkt aller Bemühungen vor, während

Ersatz:	Epithel Nerven (oft Monate bis Jahre)
Persistenz:	Stromale Keratozyten und Kollagen Bowman - und Deszemet - Membran Endothel

Tab. 7: Schicksal der Gewebarten homologer Transplantate im Bett der Wirtshornhaut^{12), 32}.

und nach Durchführung einer KPL. Die Eintrübungen bei primärer Transplantatinsuffizienz und endothelialer Transplantatabstoßung beruhen auf dem Verlust von Endothelzellen.

Zum Zeitpunkt der Transplantation ist die Hornhaut meist gequollen und ödematös, erlangt jedoch in der Regel nach wenigen Tagen optische Transparenz. Bei einer primären Transplantatinsuffizienz klart die Hornhaut aufgrund einer primär mangelhaften Endothelfunktion nicht oder nur kurzzeitig auf. Die Ursachen hierfür können beim Spender liegen (z.B. endotheliale Erkrankungen und lange post-mortem-Zeiten) oder in ungenügender Schonung des Endothels während des Entnahme, Aufbewahrung oder Implantation des Gewebes. Leichtere endotheliale Dysfunktionen bei klarer Hornhaut zeigen sich am Spaltlampenmikroskop anhand von Falten im Bereich der Deszemetischen Membran. Klart die Hornhaut nicht innerhalb eines Monats auf, müssen die Endothelzellen im Rahmen einer erneuten KPL durch funktionstüchtiges Endothel in ausreichender Zahl ersetzt werden.

Transplantatabstoßung

Von der primären Transplantatinsuffizienz ist die Transplantatabstoßung zu unterscheiden. Definitionsgemäß muß das Transplantat nach dem Eingriff mindestens zehn Tage klar gewesen sein, um bei einer erneuten Eintrübung von einer Transplantatabstoßung sprechen zu können.

Prinzipiell können alle transplantierten Schichten der Hornhaut einer Abstoßungsreaktion unterliegen.

Die epitheliale Immunreaktion zeigt sich als feine, erhabene, weiße Linie, die sich zirkulär innerhalb von Tagen bis Wochen von der Peripherie des Transplantats nach zentral fortbewegt. Sie ist als punktförmig unterbrochene Linie mit den Farbstoffen Fluorescein oder Bengalrosa darstellbar. Bei histologischer Untersuchung erkennt man, daß epitheliale Zellen des Transplantats durch eine vorrückende Linie lymphozytärer Zellen zerstört und sofort durch Wirtsepithel ersetzt werden¹²⁾. Der Patient hat normalerweise keine Beschwerden und das Auge erscheint reizfrei.

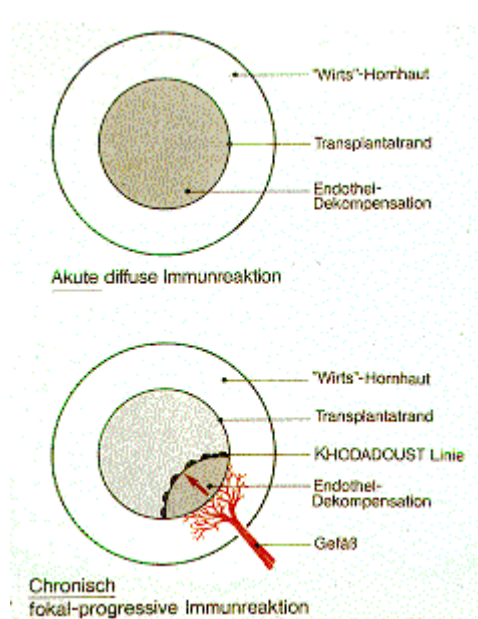
Obwohl diese Reaktion selbst keine Bedrohung für das Transplantat darstellt, ist sie häufig mit ernsteren Formen der Transplantatabstoßung assoziiert³⁸⁾. Somit muß die epitheliale Abstoßungsreaktion als Zeichen erhöhter immunologischer Aktivität nach KPL gedeutet werden und erfordert intensive Behandlung mit topischen Steroiden.

Subepitheliale Infiltrate bestehen aus kleinen, diskreten Trübungen, die unmittelbar unter dem Epithel liegen und meist diffus über das Transplantat verstreut sind. Sie können unter Umständen kleine Narben hinterlassen. Subepitheliale Immunreaktionen führen ebensowenig zu einer Transplantatabstoßung wie epitheliale Reaktionen, sind jedoch mitunter ebenfalls Indikator einer generalisierten Transplantatreaktion und erfordern deshalb topische Steroidgabe.

Die stromale Immunreaktion tritt als wanderndes, unscharfes, breites Band von Leukozyten und Lymphozyten auf. Sie läuft langsamer ab und ist oft von einer stromalen Vaskularisation begleitet³²⁾. Meist ist eine Re-KPL erforderlich.

Die endotheliale Abstoßung führt zur Zerstörung der betroffenen Endothelzellen und rasch zum Hornhautödem. Klinische Zeichen sind Visusreduktion durch das Ödem, Schmerz, limbale Bindehautinjektion, Vorderkammerreizzustand und keratitische Präzipitate am Hornhautendothel. Die Visusreduktion scheint der empfindlichste Indikator zu sein¹²⁾, so daß der Patient angehalten werden sollte, nach Entlassung selbst auf eine etwaige Visusreduktion zu achten. Die keratitischen Präzipitate treten akut - diffus oder chronisch - fokal auf und bilden im zweiten Fall eine von der

Peripherie zur Transplantatmitte hin fortschreitende Linie (KHODADOUST-Linie), hinter der sich dekompensiertes, ödematöses Donorgewebe befindet (Abb. 10).



<ul style="list-style-type: none"> • kleines Transplantat • exakte chirurgische Technik (Vermeidung vorderer Synechien u.a.) • vorgeschaltete lamelläre KPL bei starker Vakularisation der Wirts-hornhaut • Kortikosteroide systemisch und lokal • ggf. Immunsuppressiva (Cyclosporin A) • Carboanhydrasehemmer und Betablocker zur Entlastung des Hornhautendothels • Vermeidung bzw. Behandlung von vaskularisationsfördernden Siccaproblemen • HLA-Typisierung • Autologe KPL

Tab. 8: Überblick über wesentliche Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie immunologischer Reaktionen.

Abb. 10: Schematische Darstellung der akuten diffusen und der chronisch fokalen Immunreaktion.

Auch bei dieser Reaktion sind Lymphozyten beteiligt. Die Behandlung mit hochdosierten lokalen und systemischen Kortikosteroiden kann erfolgreich sein, wenn sie sofort einsetzt^{12), 32)}. Endotheliale immunologische Reaktionen treten frühestens 10 Tage bis 3 Wochen nach der Transplantation auf, die meisten innerhalb der ersten acht Monate, einige jedoch erst nach Jahren. Die Häufigkeit immunologischer Abstoßungsreaktionen liegt pauschal bei etwa 10% nach 12 Monaten³⁹⁾. Das Risiko liegt ist innerhalb der ersten Monate am höchsten und nimmt danach ständig ab⁴⁰⁾. Dennoch kann lebenslang eine Abstoßung des Transplantats auftreten^{32), 41), 42)}. Deshalb und wegen möglicher nichtimmunologischer Spätkomplikationen (Tab. 6) ist nach einer perforierenden KPL grundsätzlich eine lebenslange Nachkontrolle angezeigt. Das individuelle Risiko einer immunologischen Abstoßungsreaktion hängt neben der Grunderkrankung des Empfängers (Tab. 5) u.a. von dem operativen Vorgehen und der Nachbehandlung ab. Viele der in Tab. 6 aufgeführten Komplikationen aktivieren immunologische Prozesse und tragen zum Risiko einer Abstoßungsreaktion bei. Andererseits existieren eine Reihe von Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie immunologischer Reaktionen, die in vielen Fällen das Risiko senken können (Tab. 8).

V. Keratoprothese

Bei Erfolglosigkeit trotz wiederholter KPL und gleichzeitig blindem Partnerauge bzw. analogen Problemen am Partnerauge bietet sich als ultima ratio die Implantation einer Keratoprothese an, um ein Restsehvermögen zu erhalten. Hierbei handelt es sich um den Ersatz eingetrübter Hornhaut durch andere Materialien als Spenderhornhaut.

Das Konzept, die trübe Kornea durch eine optisch klare Prothese zu ersetzen, ist bereits über 200 Jahre alt. 1771 schlug PELLIER DE QUENGSY vor, eine Glasplatte in die Kornea einzupflanzen⁴³⁾. Erste keratoprothetische Operationen wurden bereits 1855 am Menschen durchgeführt (WEBER, HEUSSER). Das Gelingen der ersten homologen KPL durch ZIRM im Jahr 1905 führte vorübergehend zu einem Rückgang der Forschung auf dem Gebiet der Keratoprothetik. Seit den vierziger Jahren dieses Jahrhunderts und der Erfindung gut verträglicher Kunststoffmaterialien wandte man sich diesem Gebiet erneut intensiver zu. Man unterscheidet heute die Übertragung natürlichen Hornhautgewebes, die Homoiokeratoplastik, von der Kunststoffkeratoplastik. Die Vielzahl der Schwierigkeiten der Keratoprothetik hat eine ganze Reihe von Lösungsansätzen hervorgebracht, darunter die häufig verwendete, 1963 von STRAMPELLI entwickelte, epikorneal fixierte Osteo-Odonto-Keratoprothese, die auch in unserem Zentrum mit Erfolg eingesetzt worden ist (Abb.11).

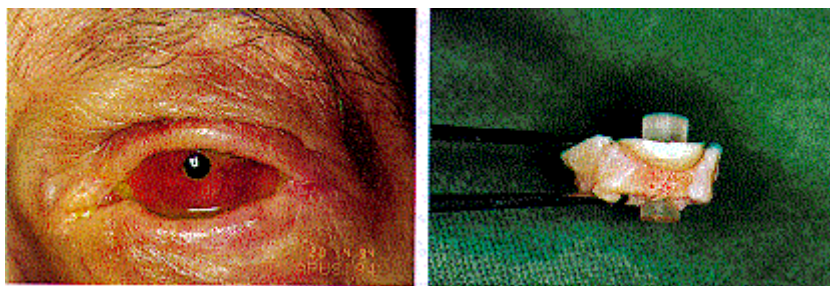


Abb. 11: (a) Patient nach Implantation einer Osteo-Odonto-Keratoprotheses nach Strampelli. (b) Ansicht der Keratoprothese unmittelbar vor deren Implantation.

- Wirtsgewebe meist intensiv vaskularisiert und entzündlich verändert, d.h. intensive Reaktion auf das Implantat
- Irritationen in Vorder- und Hinterkammer durch den in die Vorderkammer ragenden zentralen Teil der Keratoprothese
- schwieriges Erreichen eines wasserdichten Abschlusses an den Grenzflächen
- Epithelinvasion entlang des Prothesenstiftes, insbesondere bei Materialien, deren Grenzfläche nicht völlig in das Gewebe integriert wird
- Lockerung des Prothesenstifts
- Materialunverträglichkeit, Prothesenabstoßung
- Überwachsen durch Bindhaut- und Schleimhautepithel, insbesondere dann, wenn Keratoprothese das Niveau von Hornhaut- und Schleimhautabdeckung nicht überragt
- Bindehautnekrose am Prothesenstift
- retroprothetische Membranen
- Intraokulare Blutung
- bakterielle Infektionen, z.B. Endophthalmitis
- Ablatio retinae
- Glaukom
- nichtbakterieller Umbau des Glaskörpers zu einer weißlichen Substanz
- schleichende Phthisis

Tab. 9: Übersicht über wichtige peri- und postoperative Komplikationen der Keratoprothetik.

Der Prothesenstift wird in einem vitalen Knochenzahnstück verankert. Die Vorteile liegen in der festen, dauerhaften Einheilung der Keratoprothese, falls das Knochen-Zahn-Gewebe vital bleibt und nicht resorbiert wird³²⁾. Voraussetzung ist zumindest das Erkennen von Lichtschein und eine Richtungsangabe, möglichst auch die Wahrnehmung der Purkinje - Aderhautfigur. Die Hauptindikationen sind schwere beidseitige Entzündungen und Vernarbungen nach Verätzungen und generalisierten immunologischen Reaktionen (Stevens-

Johnson-Syndrom, fortgeschrittenes okuläres Pemphigoid). Der Erfolg der Keratoprothese hält meist nur vorübergehend an und wird von einer relativ hohen Rate schwerwiegender Komplikationen überschattet (Tab. 9). Diesem Sachverhalt ist auch bei der Aufklärung des Patienten Rechnung zu tragen. Andererseits ist eine erfolgreich durchgeführte Keratoprothetik in der Lage, die endgültige Erblindung eines Patienten um mehrere Jahre aufzuschieben und während dieser Zeit ein brauchbares Sehvermögen, räumliches Orientierungsvermögen und unter Umständen Lesefähigkeit zu gewährleisten. Sind vor einer KPL zusätzliche Operationen an Glaskörper oder Retina erforderlich, können spezielle Keratoprothesen temporär perioperativ eingesetzt werden, um klaren Einblick in die hinteren Augenabschnitte zu gewinnen. Dieses Verfahren wird bei uns vor allem dann angewendet, wenn Rekonstruktionen nach schweren traumatologischen Schäden des Auges ein mehrzeitiges Vorgehen verlangen.

VI. Die Hornhautbank - mehr als ein Delivery-System

Der hohe technische Standard der KPL, insgesamt gute Resultate und ein wachsendes Spektrum von Indikationen haben zu einem steigenden Bedarf an Spenderhornhäuten geführt. Demgegenüber steht ein stagnierendes und mittlerweile in Deutschland (Abb. 12) und anderen Industrieländern rückläufiges Spenderaufkommen³⁾ mit der Folge sinkender Operationszahlen.

Vor diesem Hintergrund kommt Hornhautbanken wachsende Bedeutung zu. Bereits 1944 gründete Paton in den USA die erste Hornhautbank⁴⁴⁾. Supranationale Organisationen koordinieren und organisieren inzwischen das Transplantationswesen. In Europa zählen dazu u.a. Eurotransplant (Belgien, Deutschland, Luxemburg und Österreich) und Scandia Transplant (Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden)⁴⁵⁾. Zahlreiche europäische

Hornhautbanken kooperieren miteinander und besitzen gemeinsame Organisationsstrukturen (European Eye Bank Association (AEBA), Bio Implant Services Foundation (BIS)¹⁾). In jüngster Zeit hat sich eine Arbeitsgemeinschaft deutscher Hornhautbanken etabliert.

Zu den wichtigsten Aufgaben einer Hornhautbank gehört es, das Anliegen der transplantierenden Klinik in der Öffentlichkeit und in Einrichtungen zu vermitteln, die mit potentiellen Spendern in Kontakt stehen. Dazu gehören u.a. umliegende Krankenhäuser, Institute für

Keratoplastikregistratur 1980 - 1995

In Deutschland durchgeführte Keratoplastiken

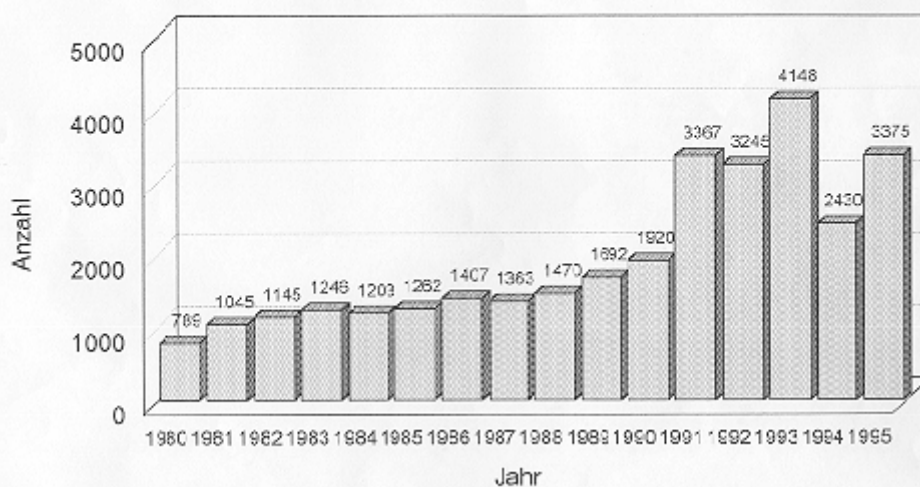


Abb. 12: In Deutschland von 1980-1995 durchgeführte Keratoplastiken (Auszug aus der Keratoplastikregistratur der Universitäts-Augenklinik Erlangen-Nürnberg, Direktor: Prof. Dr. G. O. H. Naumann).

Pathologie und mit der Organspende befaßte Organisationen, z.B. das Kuratorium für Heimdialyse.

Die technischen Aufgaben einer Hornhautbank betreffen Beschaffung, Transport, Beurteilung, Verarbeitung und Aufbewahrung des Spendermaterials sowie die Freigabe des Materials vor Operationen. Eine Hornhautbank ermöglicht es Zentren mit größeren KPL-Zahlen, die Eingriffe nicht mehr als Notfalleingriffe sondern elektiv zu einem möglichst geeigneten Zeitpunkt innerhalb des Operationsprogramms durchzuführen. Andererseits ist die sofortige Bereitstellung geeigneter Spenderhornhäute bei Notfällen gewährleistet. Ein Pool an HLA-typisierten Spenderhornhäuten erleichtert darüber hinaus die Auswahl des geeigneten Transplantats für einen speziellen Patienten. Das Risiko einer Gewebekontamination ist bei mehrfachen Kontrollen des Aufbewahrungsmediums relativ gering (unter 0,1%), falls Infektionserkrankungen des Spenders zuvor sorgfältig ausgeschlossen wurden³⁾.

Die personellen Voraussetzungen einer Hornhautbank erfordern mindestens einen Ophthalmologen, der über besondere Kenntnisse und Erfahrung im Bereich von Erkrankungen und Chirurgie der Horn- und Bindehaut verfügt. Außerdem wird mindestens eine mit der Labormedizin vertraute medizinisch-technische Arbeitskraft benötigt. Zu den materiellen Voraussetzungen gehört ein separater Raum, in dem das Labor untergebracht ist. Zur Untersuchung des Spendermaterials sind eine Spaltlampe und ein Endothelmikroskop notwendig. Die Präparation des Spendermaterials und das Einbringen der isolierten Hornhaut in die Aufbewahrungslösung erfolgt auf einer Sterilbank, die Aufbewahrung selbst in einem Brutschrank.

• Todesursache und wichtige Erkrankungen (vgl. Tab. 11) des Spenders bekannt
• Spenderalter bekannt
• Zeitspanne zwischen Todeseintritt und Bulbusentnahme bekannt
• Endothelzelldichte mindestens 2000 Zellen/mm ²
• Zellverlust während der Organkonservierung höchstens 20%
• Regelmäßiges Endothelzelmuster ohne Polymorphie, Mehrkernigkeit und Nekrosen
• Regelmäßiger morphologischer Befund von Hornhautstroma und -epithels
• Altersdifferenz von Spender und Empfänger nicht mehr als 20-30 Jahre (Ausnahme: netzförmig durchgeführte Transplantationen)

Tab. 10: Überblick über allgemeine Anforderungen an das Spendergewebe vor Durchführung einer KPL.

Die Spenderhornhaut wird einschließlich eines 2-3mm breiten Skleralringes exzidiert. Die Präparation erfolgt unter sterilen Bedingungen zur Schonung des Endothels atraumatisch ohne Faltung der Spenderhornhaut. Dabei sollte kein Kammerwasser abfließen, um den Kontakt des Hornhautendothels mit der Iris zu vermeiden. Der Skleralring wird dann mit einer Pinzette gefaßt und die Uvea zirkulär abgestreift. Schließlich legt man die Korneoskleralscheibe in ein Aufbewahrungsgefäß mit Gewebekulturmedium.

Anschließend erfolgt die morphologische Untersuchung der Spenderhornhaut unter der Spaltlampe und dem Endothelmikroskop. Vitalfärbungen mit Trypanblau und Lissamingrün können zur Identifikation abgestorbener Endothelzellen herangezogen werden.

Die Hornhaut kann über etwa 24 Stunden in einer feuchten Kammer bei 4° Celsius aufbewahrt werden. In modifiziertem Gewebekulturmedium (Mc Carey-Kaufman, Optisol®) bleibt dagegen die Hornhaut bei gleicher Temperatur etwa 6 Tage verwendbar, in der Gewebekultur einer modernen Hornhautbank dagegen bis zu 4 Wochen und länger. Seltener eingesetzt werden technisch aufwendige Methoden der Gefrierkonservierung⁴⁶⁾.

Die allgemeinen Anforderungen an das Spendermaterial sind in Tab.10, Kontraindikationen gegen die Hornhautgewinnung in Tab. 11 aufgeführt. Nicht für alle als Kontraindikationen aufgeführten Infektionskrankheiten konnte tatsächlich eine Keimübertragung nachgewiesen werden.

absolut:	<ul style="list-style-type: none"> • unklare Todesursache • Augenerkrankungen: maligne Tumoren (z.B. Retinoblastom), Entzündungen (z.B. Iritis, Konjunktivitis), Infektionserkrankungen (52,53), Keratokonus, Narben, Pterygium, Vaskularisation, dystrophe oder degenerative Endothelveränderungen, • Z.n. Operationen am vorderen Augenschnitt bzw. Intraokulareingriffen • Sepsis, langer Aufenthalt auf Intensivstation, Z.n. längerer Intubationsbeatmung • virale Enzephalitis, Enzephalitis unklarer Genese • infektiöse Hepatitis, Hepatitis unklarer Genese • Rabies • HIV-Infektion, hohes Risiko für das Vorliegen einer HIV-Infektion (54) • Tuberkulose • kongenitale Maserninfektion • Reye-Syndrom • Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (55) • ZNS-Erkrankungen unklarer Genese: SSPE, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Multiple Sklerose, CMV-Enzephalitis, amyotrophe Lateralsklerose, M. Alzheimer • akut disseminierte Lymphome • Verstorbene, die zwischen 1963-1985 mit humanem Wachstumshormon aus Hypophysen (pit-nGH) behandelt wurden
relativ:	<ul style="list-style-type: none"> • Lues-Seropositivität • M. Parkinson • chronische Immunsuppression • Kachexia • Anorexie • positiver Zytomegalievirusstatus bei KPL im Kindesalter oder bei geplanter Immunsuppression nach der KPL

Tab. 11: Überblick über die Kontraindikationen gegen die Entnahme von Spendermaterial.

Es ist außerdem davon auszugehen, daß ca. 50% der Spenderhornhäute qualitativ nicht zur Entnahme geeignet sind³⁾. Die Zeitspanne zwischen Todeseintritt und Bulbusentnahme sollte immer möglichst kurz sein, um postmortale Endothelzellveränderungen zu reduzieren. Bei sorgfältiger Auswahl des Spendermaterials gibt es keine obere Altersgrenze, obwohl, wie bereits angesprochen, die Endothelzellichte mit zunehmendem Alter sinkt. Die Endothelzellichte einer gesunden Hornhaut gewährleistet auch bei hohem Alter des Spenders eine einwandfreie Funktion des Transplantats. Man implantiert solche Hornhäute allerdings ungern jungen Patienten, um bei langen Transplantatüberlebenszeiten und ggf. zusätzlichen Traumata durch Operationen, Unfälle etc. die kritische Grenze zur Transplantatdekompensation nicht zu überschreiten. Spenderhornhäute von Neugeborenen bis zu 6 Monaten besitzen eine hohe Brechkraft und sind deshalb zur Korrektur von Emmetropen ungeeignet, u.U. jedoch bei Aphaken einsetzbar³²⁾.

VII. Schluss

Im Vordergrund der KPL steht der individuelle, differenzierte Einsatz operativer Verfahren, ergänzt durch konservative Therapie. Weitere Fortschritte, etwa im Bereich der Immunologie, dürften die Ergebnisse weiter verbessern. Da der Einsatz heterologer Transplantate zur Zeit noch nicht routinemäßig möglich ist, besteht die

Hauptgefahr in der sinkenden Zahl an Spendergewebe bei gleichzeitig steigendem Bedarf .

Sicher bedarf es einer Vielzahl von Maßnahmen, um dieser Gefahr zu begegnen. Gesetzliche Regelungen zur Organentnahme⁴⁷⁾ erfordern flankierend organisatorische Verbesserungen (z.B. Hornhautbank) und zuverlässige Sicherungssysteme gegen Mißbrauch (z.B. bei der Auswahl von Transplantatempfängern und der Unterbindung von kommerziellem Organhandel). Die Bereitschaft zur Organspende wird aber auch davon abhängen, wie die Medizin angesichts des zentralen ärztlichen Auftrages der Wahrung und Erhaltung menschlichen Lebens (Genfer Arztgelöbnis, Deklaration von Helsinki) zu aktuellen Problemen (z.B. Sterbehilfe, genetische Eingriffe, Ressourcenknappheit) Stellung nimmt.

Es muß klar sein, dass bei Organspendern alles zur Rettung ihres Lebens unternommen wird und deren Persönlichkeitsrechte auch nach dem Tod respektiert werden. Etablierte Therapieverfahren, zu denen auch KPL und die Kriterien zur Feststellung des Hirntodes^{48), 49)} gehören, verdienen auch in einer Zeit des Meinungspluralismus Anerkennung⁵⁰⁾. Es ist zu betonen, daß die Entnahme von Hornhautgewebe darüber hinaus auch nach dem Tod im klassischen Sinn erfolgen kann, also nach dem Erlöschen aller Organfunktionen.

Die sozioökonomischen Folgen für die Öffentlichkeit und das Leid der Betroffenen, die auf ein fremdes Organ angewiesen sind (persönliche Mitteilungen von transplantierten Patienten unserer Klinik⁵¹⁾) sollten nicht ignoriert werden. Das Wissen um den Stellenwert der KPL in der modernen Ophthalmologie ist Voraussetzung, um die gegenwärtige Diskussion um die Organspende nicht nur demokratisch, sondern auch verantwortungsbewußt zu führen.

Literaturangaben

1. BIS-Foundation: Annual report 1994. 1995, 22-28.<P
3. Engelmann, K., Sobottka Ventura A.C., Bialasiewicz A.A., Püschel K., Böhnke M., Richard G.:Organkonservierung von menschlichen Spenderhornhäuten zur perforierenden Keratoplastik. Der Augenspiegel 11, 1995, 54-58.<P< und des A1104-1107.
5. Zirm, E.: Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. Albrecht von Graefes Arch. für Ophthalmol. 64, 1906, 580-593.
6. Lund, O.E.: Die Hornhautübertragung. In: Dietrich, E. (Hrsg.): Organspende, Organtransplantation. Schulz-Verlag, Percha 1985, S.383.
7. Sallerbeck: Ueber keratoplastik. Albrecht von Graefes Arch. für Ophthalmol. 4, 1878, 1-46.
8. Paton, R.T.: Corneal transplantation: a historical review. Am. J. Ophthalmol. 33, 1950, 3-5.
9. Bialasiewicz, A.A.: Infektionskrankheiten des Auges. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, Jena, New York, 1995, S. 22-23.
10. Lund, O.-E., Waubke, T.N.: Auge und Immunologie. Enke Stuttgart, 1991, S.70-76.
11. Pavan-Langston, D., Dunkel, E.C.: Handbook of ocular drug therapy and ocular side effects of systemic drugs. Little, Brown and Company Boston, Toronto, London, 1991, S. 182-217.
12. Whitson, W.E., Weisenthal, R.W., Krachmer, J.H.: Penetrating keratoplasty. In: Duane's Ophthalmology on CD-ROM, 1995, Clinical Vol. 6, Chap.26, Rec. 68016-68286.

13. Foulks, G.N., Sanfilippo, F.: Beneficial effects of histocompatibility in high-risk corneal transplantation. *Am. J. Ophthalmol.* 94, 1982, 622.
14. Boruchoff, S.A., Dohmann, C.H.: Corneal autografts. *Amer. J. Ophthalmol.* 63, 1677-1681, 1967.
15. Payrau, P.: Heterografting of the cornea. In: King, McTigue (Hrsg.): *Cornea world congress*. Butterworths London, 1965, S. 639-653.
16. Milliardengeschäft mit Tierorganen für Menschen. In: *FAZ* Nr. 23, 27.01.1996, S. 18.
17. Vail, A., Gore, S.M., Bradley, B.A., Easty, D.I., Rogers, C.A. on behalf of collaborating surgeons: Corneal transplantation in the United Kingdom and Republic of Ireland. *Br. J. Ophthalmol.* 77, 00-00, 1993.