Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin aus der Klinik für Augenheilkunde Direktor/Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. M. Foerster

> Verschluss nicht-traumatischer, steriler Hornhautperforationen mit einem Patch aus Polyurethan

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr.med.)

> vorgelegt von Tanja Wach aus Bochum

Referent:	PD Dr. med. W. Noske
Korreferent:	PD Dr. med. E. Schwarz
	t Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin ijamin Franklin
	J*******
Promoviert a	nm: 14.10.2008

Erklärung

"Ich, Tanja Wach, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: "Verschluss nicht traumatischer steriler Hornhautperforationen mit einem Patch aus Polyurethan" selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe."

02. Oktober 2008

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Widmung

Ich möchte diese Arbeit meinem Vater, der immer an mich geglaubt hat und meinen Kindern widmen, an deren Zukunft ich fest glaube.

Inha	alt	Seite
1.0	Einleitung	7
2.0	Patienten, Material und Methoden	10
2.1	Patienten	10
2.2	Untersuchungsmethoden	11
2.3	Material und weitere Methoden	12
2.3.1	Polyurethan	12
2.3.2	OP-Methoden	12
2.3.3	Anästhesie	13
2.3.4	post-operative Therapie	13
2.3.5	post-operative Verweildauer	14
2.3.6	Entfernung des Patches	14
2.3.7	Histologie	14
2.3.8	Ergebniskriterien	14
2.3.9	Nachbeobachtungszeitraum	15
2.3.10	statistische Auswertung	16
3.1	Ergebnisse	17
3.1	Allgemeine Erfahrungen mit dem Material und der Methode	17
3.2	Übersicht über Erfolge und Misserfolge	17
3.2.1	Ergebnisse vom Zeitpunkt der Patchaufnähung bis zur Patchentfernung	19
3.2.2	Ergebnisse 3 Monate postoperativ und später	20
3.2.3	Visus und perforierende Keratoplastik im zeitlichen Abstand am ruhigen Auge	20
3.2.4	Enukleationen	23
3.3	Ergebnisse im Detail	25
3.3.1	Patienten und Perforationsursachen	25
3.3.2	Erfolg und Misserfolg in Abhängigkeit von Lokalisation der Perforation	28
3.3.3	Operateur, Operationsmethode und Anästhesie	30
3.3.4	postoperative Applikation von Aprotinin	34
3.3.5	Patchtragedauer, Patchentfernung und Epithelsituation nach Patchentfernung	35
3.3.6	wegen einer Hornhautperforation am selben Auge voroperierte Augen	38
3.3.7	Versorgung von Perforationen in einer Keratoplastik	39
3.3.8	Todesfälle nach Versorgung mit einem Polyurethanpatch	33
4.0	Diskussion	40
5.0	Zusammenfassung	55
6.0	Literatur	57

1.0 Einleitung

Nichttraumatische Hornhautperforationen sind bedrohliche Situationen, die mit dem Verlust des Augapfels einhergehen können und die einen umgehenden Defektverschluss erfordern. Die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten der Defektdeckung erstrecken sich über die Verwendung von Gewebekleber, conjunktivalen Schwenklappen, homologer Dura, Sklera, Amnionmembranen, Patches aus Gore-Tex bis hin zur lammellierenden oder perforierenden Keratoplastik â chaud. Keine der beschriebenen Methoden ist unproblematisch.

In der Literatur finden sich kaum Studien mit größeren Patientengruppen. Wurden verschiedenen Verfahren verglichen, so war das Ergebnis nicht selten durch das zu heterogene Patientengut wenig aussagekräftig.

Die alleinige Applikation von Gewebekleber ist allenfalls bei kleinen Perforationen Erfolg versprechend (Bernauer et al. 1995, Hirst und DeJuan 1982, Portnoy et al. 1989). Die Übernähung der Hornhaut mit Dura und Sklera sind am oftmals weichen Auge nicht einfach (Portnoy et al. 1989, Nuyts et al. 1999). Da es sich um biologisches Gewebe handelt, besteht die Möglichkeit des Materialabbaus oder der Einschmelzung. Außerdem ist das wenn auch geringe Risiko der Übertragung von Slow-Virus Infektionen bei der Verwendung von lyophillisierter Dura in Betracht zu ziehen (Ernestus et al. 1996, Heiss und Sievert 1995).

Sklera ist je nach Konservierungsmethode nur beschränkt lagerungsfähig und wie alle autologen Materialien auch nur beschränkt verfügbar (Ngyen und Foster 1999). Amnionmembranen eignen sich gut für Verschlüsse von Ulzera, aber weniger gut für Deszemetozelen und Hornhautperforationen, insbesondere dann nicht, wenn ein immunologisches Grundleiden die Perforation bedingt (Hanada et al. 2001, Ferreira de Souza 2001). Die Prognose einer Keratoplastik â chaud bei Perforationen im Sinne einer einschmelzenden Hornhaut oder im Rahmen einer Oberflächenproblematik ist sehr schlecht (Nobe et al. 1990), und die Erfolgschancen einer elektiven Keratoplastik am ruhigen Auge im Zeitabstand sinken nach Versagen einer Keratoplastik â chaud. Die beschränkte Anzahl an zur Verfügung stehenden Spenderhornhäuten legt dann aufgrund der erhöhten Abstoßungsrate eine gezielte Transplantation nach Gewebetypisierung anstelle von Notkeratoplastiken mit hoher Versagerrate nahe.

Biologische Materialien unterliegen nicht nur den bisher genannten Einschränkungen durch limitierte Verfügbarkeit, erschwerte Handhabung oder Infektions- und Abstoßungsgefahr, sondern auch einem biologischen Abbauprozess, der besonders am entzündeten Auge rasch

voranschreiten kann, so dass es zu einer erneuten Perforation kommen kann. Daher ist das Interesse an einer biokompatiblen und einfach verfügbaren Kunstfaser, die zudem leicht zu verarbeit ist, groß.

Gore-Tex, als Kunstfaser, erwies sich als nicht geeignet zum Verschluss von Hornhautdefekten. Infektionen und schlechte Epithelialisierungstendenzen sind beschrieben (Huang et al. 1994).

Bereits 1967 wurde von Dohlmann eine vielversprechende Technik beschrieben: Er füllte den durchgreifenden Hornhautsubstanzdefekt mit einer dünnen Spender-Hornhautlamelle und deckte die bereits geschlossene Perforation mit einem Patch aus Silikon, den er mittels in der Hornhaut verankerten überspannenden Nähten fixierte. Die Methode führte bei allen 12 Patienten zum anatomischen Erfolg, so dass eine perforierende Keratoplastik, falls erforderlich, am ruhigen Auge durchgeführt werden konnte.

Silikon allein hat nach Ansicht des Autors keinen erfolgversprechenden Effekt, da es aufgrund seiner hydrophoben Eigenschaften keine gute Leitschiene für das proliferierende Hornhautgewebe bietet (Dohlmann et al. 1967). In der Literatur findet sich keine weitere Studie, in der diese Methode erprobt wird.

Aufgrund der unbefriedigenden Situation haben wir nach einer Alternative zur Primärversorgung von Hornhautperforationen gesucht. Das zu verwendende Material sollte eine leicht zu verarbeitende, gut verfügbare und problemlos lagerbare Kunstfaser mit guter Biokopatibilität sein.

Wir entschlossen uns für Polyurethan, ein Material, das seit fast 20 Jahren erfolgreich in der Gefäßchirurgie als Gefäßprothese und in der Neurochirurgie als Duraersatz angewandt wird. Aufgrund der guten chirurgischen Handhabung mit Längselastizität, Gewebeverträglichkeit sowie einer bleibende Mikroporosität, die die Diffusion von Nährstoffen gewährleisten soll, hat es sich in der Praxis bewährt. Polyurethan unterliegt keinerlei biologischen Abbauprozessen (8). Es ist leicht verfügbar und hinreichend lagerungsfähig. Die Eigenschaften machten das Kunstfasergewebe für uns attraktiv für die Akutversorgung nicht-traumatischer, steriler Hornhautperforationen.

Bereits im Jahre 1997 und danach 2001 publizierten wir unsere ersten Ergebnisse über zunächst 2 und anschließend 21 Hornhautperforation, versorgt mit einem Patch aus Polyurethan mit und ohne einen zusätzlich in den Defekt eingenähten Patch aus Sklera (Wach et al. 1997, 2001). Aufgrund der guten Ergebnisse und der ansprechenden Materialeigenschaften des Polyurethanes, bleibt die Versorgung nicht traumatischer steriler Hornhautperforationen mit einem Patch aus Polyurethan mit und ohne Sklerapatch für uns eine relativ sichere und vielversprechende Therapieoption.

Studienziel:

Es soll analysiert werden inwieweit ein temporärer oder auch längerfristiger Verschluss einer Hornhautperforation mit Polyurethan zur Stabilisierung der kritischen Situation erreicht werden kann und welchen Einfluss verschiedene zusätzliche Maßnahmen und die die Perforationen verursachende Grunderkrankung auf die Prognose des Verfahrens haben

2.0 Patienten, Material und Methoden:

Es handelt sich um eine retro- und prospektive Studie. Die Daten der Patienten wurden retrospektiv mittels Aktenrecherche und durch Befragung und Untersuchung erhoben. Zur Erfassung der Anamnesedaten und Untersuchungsbefunde wurde ein standardisierter Patientenbogen entwickelt und verwendet. Ein Teil der Patienten wurde innerhalb des Untersuchungszeitraumes von der Untersucherin gesehen. Der größte Teil der Informationen stammt aus den Patientenakten. Fehlten Aussagen zum längerfristigen Verlauf, weil der Patient nicht mehr in der entsprechenden Klinik vorstellig wurde, wurden die Daten telefonisch vom behandelnden Augenarzt erfragt.

Die Daten der Patienten stammen aus drei teilnehmenden Kliniken:

Zum einen aus der Universitätsaugenklinik der Charité Campus Benjamin Franklin, vormals Universitätsklinikum Benjamin Franklin, zum zweiten aus der Augenklinik des Städtischen Klinikums Brandenburg und zum dritten aus der Universitätsaugenklinik der Technischen Universität München.

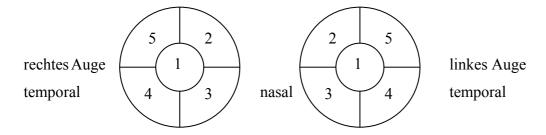
2.1 Patienten

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einer Hornhautperforation, die operativ mit einem Polyurethanpatch versorgt wurde.

Bei der Auswertung wurde jeder Patient nur einmal berücksichtigt. Es wurde immer nur der Verlauf der ersten mit einem Polyurethanpatch versorgten Hornhautperforation ausgewertet. War auch das zweite Auge betroffen, so fand die Versorgung dieser Perforation keine Berücksichtigung. Die Daten wurden dennoch erhoben und ausgewertet und werden beschrieben und diskutiert.

Die Hornhautperforation wurde anhand einer spaltlampenmikroskopischen Untersuchung als durchgreifender Hornhautsubstanzdefekt mit positiver Fistelprobe und / oder aufgehobener Vorderkammer definiert.

Die Defektlokalisation wurde nach folgendem Schema kategorisiert und ausgewertet:



Die Patientendaten wurden soweit möglich anhand eines standardisierten Fragebogens erfasst.

Bei den Allgemeinerkrankungen wurde insbesondere nach rheumatoider Arthritis, Gelenkbeschwerden im Allgemeinen, Autoimmunerkrankungen und deren Therapie, Diabetes und möglichen Folgeerscheinungen, kardialen- und ZNS-Erkrankungen, nach arteriellem Hypertonus, Gerinnungsstörungen und Anämie gefragt, um zum einen Grunderkrankungen, die mit Hornhautbeteiligung einhergehen zu erfassen und zum anderen den Allgemeinzustand der Patienten einzuschätzen. Falls vorhanden wurden folgende Laborparameter erfasst:

Erythrocytensedimentationsrate (ESR (BSG)), C-reaktives Protein (CrP), Rheumafaktor (RF), Antinukleäre Antikörper (ANA), Antistreptolysintiter (AST), Fibrinogen. Es wurde auch die allgemeine klinische Situation mit der Frage nach Fiber, Krankheitsgefühl und Schmerzen mit entsprechender Lokalisation notiert.

Die Augenanamnese wurde erhoben. Hierbei wurde nach Traumata, Facialisparese, Lidfunktionsstörungen, Hornhautepitheldefekten und –ulzerationen, Keratitis und anderen Hornhautproblemen und deren Genese und Therapie gefragt. Des Weiteren wurden Informationen über eine zurückliegende Uveitis und deren Therapie und über das Vorliegen eines trockenen Auges mit Symptomatik und Therapie eingeholt.

Es wurde nach Augenoperationen, einem Glaukom und dessen Therapie, einer bekannten Katarakt oder Funduspathologien, nach einem Strabismus mit oder ohne Amblyopie, sowie nach peripheren und zentralen neurologischen Sehstörungen gefragt.

Es wurde eine Kontaktlinsenanamnese erhoben, und die aktuelle Korrektur einer eventuell vorhandenen Refraktionsstörung wurde notiert.

2.2 Untersuchungsmethoden

Alle Patienten wurden prä- und postoperativ spaltlampenmikroskopisch untersucht. Sowohl am betroffenen als auch am Partnerauge wurden Visus, als 5-Meter Fern- oder 1-Meter Tafelvisus, und soweit möglich die Tensio bestimmt, oder wenn vorhanden der Patientenakte entnommen. Die Defektlokalisation-, -größe und –tiefe wurden ebenso wie die Situation der umgebenden und restlichen Hornhaut sowie zelluläre Infiltrationen und Vaskularisation notiert. Es wurde auf eine conjunktivale Injektion Sekretbildung und Vorderkammerreiz geachtet. Ein Bindehautabstrich wurde durchgeführt.

Es wurde insbesondere auf die Benetzungssituation am betroffenen und auch am Partnerauge Wert gelegt. Bei jedem Patienten wurde nach einer Fistel gesucht und die Vorderkammertiefe wurde beurteilt.

Die Lidstellung und der Lidschluss wurden dokumentiert. Bei jedem Patienten wurden, soweit möglich, der Fundus untersucht und die Optikusfunktion überprüft. Falls notwendig und möglich wurde eine Bulbussonographie durchgeführt.

Die Nachkontrollen bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit erfolgten in einer der teilnehmenden Kliniken oder in einer augenärztlichen Praxis. Die Fistelprobe erfolgte durch Anfärben des präcornealen Tränenfilmes mit Fluorescein und Betrachtung der Hornhaut im blauen Licht an der Spaltlampe.

2.3 Material und weitere Methoden

2.3.1 Polyurethanpatch

Der Patch ist ein feinfibrilläres mikroporöses Vlies aus Polyesterurethan. Bei dem von uns verwandtem Produkt handelt es sich ausschließlich um den Neuropatch ® der Firma Braun. Die Struktur ist charakterisiert durch offene Mikroporen an der Vliesoberfläche. Das Material ist 0,45 mm stark, die Porengröße beträgt 1-50 µm und die Fasern haben eine Stärke von 5 bis 10 µm. Der Patch ist in verschiedenen Größen verfügbar, wir verwandten 1,5 mal 3 cm große sterile Gewebstücke, die intraoperativ entsprechend zurecht geschnitten wurden.

Wir haben keine finanzielle oder materielle Unterstützung durch den Hersteller oder anderweitig für diese Studie erhalten.

2.3.2 Operationsmethoden

Die Dokumentation und Auswertung der Operationsdaten erfolgte anhand eines standardisierten Bogens. Hier wurden neben Datum und Operateur das Anästhesieverfahren und die perioperative Medikation notiert.

Ferner wurden die Größe des verwendeten Patsches, die Art der Fixation, die mögliche Verwendung von Fibrinkleber und auch Besonderheiten der OP und mögliche Komplikationen dokumentiert.

Je nach Klinik, Operateur und Deckungsverfahren variierte das Vorgehen.

1. Polyurethanpatch

Bei der Defektdeckung allein mit dem Polyurethanpatch wurde das Material auf eine deutlich über der Defektgröße liegenden Patchgröße zurechtgeschnitten und mit 9-0 oder 10-0 Nylon Einzelknopfnähten in der Hornhaut oder der Sklera unter Spannung fixiert.

2. Polyurethanpatch mit Sklerapatch

Bei der Defektdeckung mit einem Sklera- und einem Polyurethanpatch wurde ein auf die entsprechende Grösse zurechtgeschnittenes Stück kryokonservierte Sklera mit 10-0 Nylon Einzelknopfnähten in den Defekt eingenäht. Hierauf wurde dann nach Trocknen des angrenzenden Ulkusbereiches und Abrasio des Epithels im Defektrandbereich der Polyurethanpatch mittels Fibrinkleber und hornhautüberspannenden Nähten aus meist 7-0 Prolene fixiert.

3. Polyurethanpatch mit Hornhautpatch

Bei der Defektdeckung mit einem Hornhaut- und einem Polyurethanpatch wurde ein auf die Defektgröße zurecht geschnittener kryokonservierter Hornhautpatch in den Substanzdefekt eingenäht und darauf ein Polyurethanpatch mittels 9-0 oder 10-0 Nylon Einzellknopfnähten in der Hornhaut verankert.

2.3.3 Anästhesieverfahren

Anhand der Operationsprotokolle und der Akteneinträge wurde das gewählte Anästhesieverfahren und wenn möglich auch der Grund für eine entsprechende Entscheidung ausfindig gemacht. Hierbei wurde insbesondere auf den Allgemeinzustand der Patienten sowie auf cardiovasculäre und schwerwiegende allgemeine Grunderkrankungen geachtet.

2.3.4 Postoperative Therapie

Es wurde untersucht ob, bei welchen Patienten und über welchen Zeitraum postoperativ topisch antifibrinolytisch mit Aprotinin (Trasylol®, 10.000 IE/ml, hergestellt in der Hausapotheke) nachbehandelt wurde. Jede weitere postoperative topische Therapie wurde notiert, aber nicht ausgewertet.

2.3.5 Postoperative Verweildauer

Es wurde dokumentiert und ausgewertet wie lange sich der stationäre Aufenthalt im Anschluss an die Defektübernähung erstreckte. Hierbei wurde in vollen Tagen, beginnend mit dem ersten postoperativen Tag gezählt. Die Anzahl der poststationären Kontrollen fand keine Berücksichtigung bei der Auswertung, wurde aber dokumentiert.

2.3.6 Entfernung des Patches

Der Polyurethanpatch wurde in Tropfanästhesie entweder im Operationssaal oder an der Spaltlampe entfernt. War unter dem Polyurethanpatch ein Sklera- oder Hornhautpatch in den Defekt eingenäht worden, so wurde dieser belassen.

War der Polyurethanpatch zum Zeitpunkt der geplanten Entfernung nicht mehr an der entsprechenden Stelle zu finden, so wurde dies und der Zeitpunkt der Spontanlösung notiert. Als Datum der Patchentfernung wurde in diesen Fällen das der Spontanlösung gewählt. Gegenstand der Untersuchung waren die Tragedauer des Patches und der Befund nach Entfernung des Polyurethanes, untersucht an der Spaltlampe. Hierbei wurde insbesondere auf die Vorderkammertiefe, die Epithelialisierung und die Stromadicke im ehemaligen Defektbereich und die Vaskularisation der Hornhaut geachtet.

2.3.7 Histologie

In einem Fall wurde der entfernte Patch histopathologisch untersucht. Das Ergebnis wird beschrieben.

2.3.8 Ergebniskriterien

Das Ergebnis des Eingriffes wurde anhand der folgenden Kriterien bewertet:

- 1. primärer Erfolg
- 2. mittelfristiger Erfolg
- 3. Rezidiv
- 4. Misserfolg

Ein <u>primärer Erfolg</u> lag vor, wenn ab dem 1. postoperativen Tag die Vorderkammer stand, während der gesamten Patchtragedauer zu keinem Untersuchungszeitpunkt Anzeichen einer Fistel bestanden und auch unmittelbar nach der Patchentfernung die Fistelprobe mittels Fluoresceinstreifen negativ war.

Ein <u>mittelfristiger Erfolg</u> war als persistierender Hornhautverschluss über 3 Monate postoperativ definiert. War vor Ablauf dieser 3 Monate eine perforierende Keratoplastik am ruhigen Auge problemlos möglich, so wurde auch dies als mittelfristiger Erfolg gewertet.

Ein fehlender primärer Erfolgt führte auch immer zu einem fehlenden mittelfristigen Erfolg, da innerhalb der ersten 3 postoperativen Monate kein permanenter Defektverschluss erreicht werden konnte.

Ein <u>Rezidiv</u> lag vor, wenn es nach Entfernung des Patches bei zunächst geschlossener Hornhaut zu einem erneuten Austritt von Kammerwasser an der ursprünglichen Defektlokalisation kam.

Die <u>Misserfolgskriterien</u> waren eine persistierende Fistel bei liegendem Patch oder ein Rezidiv nach Patchentfernung bzw. bis zu 3 Monaten postoperativ an selber Lokalisation.

Trat eine Perforation an einer anderen Lokalisation oder am Partnerauge auf, so wurde dies nicht als ein Rezidiv bewertet.

2.3.9 Nachbeobachtungszeitraum

Der Nachbeobachtungszeitraum begann am Operationstag und endete mit dem letzten Untersuchungstag.

Die Ergebnisse der <u>ambulanten Kontrollen</u> wurden in einem standardisierten Untersuchungsbogen dokumentiert. Gegenstand der Befragung waren die jeweils aktuelle Medikation und das subjektive Befinden des Patienten. Visus, Augeninnendruck soweit möglich und der Lokalbefund wurden dokumentiert, eine Fistelprobe wurde durchgeführt. Die Benetzungssituation am Partnerauge fand Berücksichtigung.

Auch die <u>Abschlussuntersuchung</u> war soweit möglich unter Zuhilfenahme eines Untersuchungsbogens standardisiert. Es wurden Visus- und Tensiowerte erhoben und immer erfolgte eine Fistelprobe. Lidstellung und Lidschluss, die Benetzungssituation und der Hornhautbefund werden ebenso wie der Vorderkammerzustand an beiden Augen abschließend beurteilt. Falls möglich fand eine Beurteilung der Netzhaut statt. Die aktuelle Medikation wurde dokumentiert. War eine telefonische Befunderfragung nötig, so wurde diese, soweit möglich, standardisiert anhand des Untersuchungsbogens durchgeführt.

Trat ein Rezidiv auf, endete die Nachbeobachtungszeit an dem Tag, an dem dieses diagnostiziert wurde.

Erfolgte eine Re-Operation mit einem Patch, so wird dieser neue Fall nicht statistisch aber dennoch deskriptiv ausgewertet.

2.3.10 Statistische Auswertung

Die Analyse der Daten erfolgte mithilfe des Statistikprogrammes SPSS 12.0 und 16.0 für Windows. Bei der Darstellung der Häufigkeiten fanden der Mittelwert, Median, Standardabweichung und minimaler bzw. maximaler Wert eine Berücksichtigung.

Die Analyse der Zusammenhänge erfolgte als deskriptive Statistik im Sinne von Kreuztabellen. Die statistische Signifikanzprüfung erfolgte mittels Chi-Quadrattests. Da die Häufigkeit in mindestens einem der Vierfelder fast immer kleiner 5 war, griff das Programm auf den exakten Test nach Fischer (2- seitig) zurück.

Aufgrund der Heterogenität des Patientengutes und der geringen Fallzahl ist eine Aussage zur Signifikanz der Ergebnisse kaum möglich. Die Arbeit beschränkt sich daher im Wesentlichen auf die beschreibende Statistik.

3.0 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Erfahrungen mit dem Material und der Methode

Der Patch ließ sich aufgrund seiner Materialeigenschaften gut mit einer Bindehautschere auf die gewünschte Größe zurecht schneiden und unter horizontaler Spannung (das Gewebe ist dehnungsfähig) auf die Hornhaut aufnähen, so dass auch wenig erfahrene Operateure den Eingriff durchführen konnten. Auf eine Intubationsnarkose konnte insbesondere bei schlechtem Allgemeinzustand der Patienten auch verzichtet werden, der Eingriff wurde zunehmend in Lokalanästhesie – sogar auch in Tropfanästesie durchgefüht. Da das steril verpackte Kunstfasergewebe lagerungsfähig ist, stand es stets prompt zur Verfügung. Die Patienten beklagten lediglich ein leichtes Fremdkörpergefühl unter liegendem Patch. Ein eindeutiger Nachteil ist der fehlende Einblick auf die Vorderkammer bei liegendem Patch, weshalb wir diese Methode nicht bei einer infektiös bedingten Perforation anwenden. Mit zunehmender Verweildauer des Polyurethanpatches auf dem Auge kam es zu einer zum Teil heftigen Neovaskularisation der Hornhaut, die sich aber nach Entfernung des Patches immer zurück bildete. Die Entfernung des Polyurethanpatches konnte an der Spaltlampe unter Tropfanästhesie erfolgen. Nach Lösen der Fäden ließ sich das Gewebe leicht abheben, es bestanden keine festen Adhärenzen, das Material schien nicht durchwachsen zu sein.

Die histopathologische Aufarbeitung eines entfernten Patches (Nr.17) zeigte nach einer Tragedauer von 35 Tagen keine Epithelialisierung und eine nur sehr dezente Kollagenfasereinsprossung in das Polyurathangewebe. Es kam im Falle eines Erfolges immer zur narbigen Wundheilung mit einem ausgedünnten und oft hauchig getrübten Hornhautstroma im ehemals betroffenen Bereich.

Wurde ein zusätzlicher Patch aus Sklera in den Defekt eingenäht, so verblieb dieser in der Regel langfristig stabil als trüber Gewebepropf im ehemaligen Defektareal, gelegentlich blieb auch nur eine dezente pannusartige Struktur oder der Patch war nicht mehr als solcher zu erkennen (Nr. 15,18,20).

3.2 Übersicht über Erfolge und Misserfolge

33 Perforationen an 33 Augen von 33 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien.

Die Beobachtung erfolgte in 11 pro- und in 22 Fällen retrospektiv.

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 15 (Median 6) Monate mit einem Minimum von 1 und einem Maximum von 79 Monaten. Alle Fälle, die das Kriterium des mittelfristigen Erfolges erfüllten, erreichten mindestens eine Nachbeobachtungszeit von 3 Monaten.

Bei den Patienten handelte es sich um 20 Frauen (61%) und 13 Männer (39%) im Alter zwischen 39 und 91 Jahren. Das mittlere Lebensalter betrug 67, der Median lag bei 63, die Standardabweichung bei 15 Jahren.

Der Allgemeinzustand der Patienten war in 20 Fällen gut (61%), in 9 mäßig (27%) und bei 4 Patienten schlecht (12%).

Eine Übersicht über alle Patienten und die wichtigsten Ergebnisdaten bietet Tab.1.

Patiet	Alter	m/w	Ursache	Ort	Jahr	OP	Fibrin-	Aprotinin	Aprotinin	Patch	epitheli-	prim.	mittelfr.	NBZ	PKP
					d.OP		kleber		n=Tage	n=Tage	asiert?	Erfolg	Erfolg	Monate	
1	61	W	Sjögren Syndrom	1	1997	1	j	j	15	56	?	j	j	12	n
2	82	W	Wundspaltdehiszenz	2	1997	1	n	n	0	56	j	j	j	4	n
3	69	m	Rheumatoide Arthr.	2	1997	1	n	j	23	70	j	j	j	79	n
4	41	W	unklar	4	1998	1	n	j	20	42	j	j	j	2	j
5	75	m	trophisch	6	1998	1	n	n	0	70	?	j	j	8	n
6	60	m	FazialParese	4	1998	1	n	j	35	35	j	j	j	36	n
7	82	W	Rheuma	4	1998	1	n	n	0	56	n	j	j	6	n
8	88	m	HSV	3	1999	1	n	j	28	28	j	j	j	62	n
9	60	m	Kalkverätzung	1	1999	1	n	n	0	21	n	n	n	4	j
10	89	W	Sjögren Syndrom	1	2003	1	n	j	28	39	?	n	n	1,5	n
11	80	W	Rheuma	3	2002	1	n	j	17	17	n	j	j	20	n
12	77	W	Sjögren Syndrom	4	2004	1	n	j	7	36	n	j	j	16	n
13	77	W	Rheumatoide Arthr.	1	1998	2	j	j	8	14	n	j	n	1	n
14	61	m	HSV	1	1998	2	j	j	34	35	j	j	j	12	j
15	77	W	Pemphigoid	1	1998	2	j	j	13	28	j	j	j	34	n
16	39	m	PKP bei Konus	1	1999	2	j	j	6	21	j	j	j	31	n
17	67	m	HSV	4	2001	2	n	j	35	35	j	j	j	4	j
18	82	W	trophisch	1	2000	2	j	j	20	21	j	j	j	3	n
19	39	m	Kalkverätzung	1	1998	2	j	j	28	21	?	j	j	8	n
20	50	W	HSV	3	2001	2	j	j	14	21	n	j	j	4	j
21	91	W	trophisch	3	2001	2	j	j	14	21	?	j	j	3	n
22	51	W	PKP bei Konus	2	2002	2	j	j	7	16	j	j	j	13	n
23	86	m	Sicca	4	2003	2	j	j	7	30	?	j	j	5	n
24	55	W	HSV	2	2000	2	j	j	7	20	n	j	n	1	n
25	52	W	Kollagenose	2	2003	2	j	j	8	43	n	j	n	2	n
26	58	m	Sicca	1	2002	2	j	j	10	24	n	j	j	28	n
27	82	W	trophisch	3	2002	2	j	j	13	92	?	j	j	3	n
28	63	W	trophisch	1	2002	2	j	j	21	30	j	j	j	3	n
29	56	m	unklar	1	2001	2	j	j	13	23	n	j	j	6	n
30	81	W	Keratopathia bullosa	1	2003	2	n	j	23	28	n	j	j	6	n
31	62	W	HSV	3	2002	3	j	j	11	21	?	j	j	23	n
32	60	m	unklar	1	2002	3	j	j	9	31	n	j	j	15	n
33	49	W	Rheumatoide Arthr.	1	2002	3	n	j	5	35	n	n	n	30	n

Erklärungen:

Ort: Perforationsstelle 1= zentral, 2= nasal oben, 3= nasal unten, 4= temporal unten, 5= temporal oben, 6=?
OP: OP-Verfahren 1= Polyurethanpatch, 2= Polyurethan- mit Sklerapatch, 3=Polyurethan- mit Hornhautpatch

NBZ: Nachbeobachtungszeit

PKP: wurde im zeitlichen Abstand eine perforierende Keratoplastik durchgeführt

j: ja n: nein

HSV: herpesassoziierte Perforation

Konus: Keratokonus

blau unterlegt sind die Therapieversager

Tab. 1 Patienten und eine Übersicht der Ergebniseckdaten

3.2.1 Ergebnisse vom Zeitpunkt der Patchaufnähung bis zur Patchentfernung (primärer Erfolg)

32 von 33 Perforationen (97%) waren am 1. postoperativen Tag verschlossen und blieben bis zur Patchentfernung dicht. Am 1. postoperativen Tag trat bei einer Patientin (Nr.10) unter liegendem Patch eine Fistel auf, die durch eine Nahtnachlegung behoben werden konnte.

Nach der Patchentfernung war bei 30 von 33 Augen (91%) ein Defektverschluss erreicht.

An 3 von 33 Augen (9%) kam es erneut zu Austritt von Kammerwasser durch den ursprünglichen Defekt, obwohl mit Patch keine Fistel bestand:

- 1. Fall: Patientin (Nr.10) mit Sjögren-Syndrom, deren Perforation mit einem Polyurethanpatch allein versorgt wurde. Dies war auch die Patientin, bei der es am 1. postoperativen
 Tag zu einer Fistel kam, welche durch eine Nahtnachlegung verschlossen wurde. Nach
 Patchentfernung war die Hornhaut partiell eingeschmolzen und mit Irisgewebe
 tamponiert. 3 Wochen nach Patchentfernung war die Hornhaut mit Blutkoageln belegt.
 Das Auge wurde bei dann fehlender Funktion enukleiert. Zu diesem Zeitpunkt zeigte das
 Partnerauge, das zu einem späteren Zeitpunkt ebenfalls eine Perforation erlitt, bereits eine
 Hornhautdelle.
- 2. Fall: Patientin (Nr.33) mit schwerer rheumatoider Arthritis, deren Perforation mit Polyurethan- und Hornhautpatch gedeckt wurde. Einen Tag nach Patchentfernung war die Vorderkammer aufgehoben, eine Fistel ließ sich mittels Fluoresceinprüfung nicht nachweisen. Die Patientin verweigerte im weitern Verlauf jede operative Therapie und es kam zum Verschluss des Defektes unter Lokaltherapie mit Hyaluronsäure. Bis zum Jahr 2005 erlitt die Patientin rezidivierende beidseitige tiefe Ulzerationen und eine Perforation am Partnerauge. Die Situation konnte jedes Mal konservativ mit topischer Hyaluronsäure und im Falle der Perforation mit Aprotinin beherrscht werden.
- 3. Ein Mann mit einer Kalkverätzung (Nr.9), der einen Polyurethanpatch allein erhielt. Es wurde nach Versagen des Patches eine perforierende Keratoplastik durchgeführt. Im Anschluss daran kam es aus nicht näher ersichtlichen Gründen zur Zyklodialyse. Das Auge ist heute blind.

3.2.2 Ergebnisse 3 Monate postoperativ und später (mittelfristiger Erfolg)

- 3 Monate postoperativ war der Hornhautdefekt bei 27 von 33 Patienten (82%) geschlossen, bei 6 von 33 Patienten (18%) konnte kein mittelfristiger Erfolg verzeichnet werden.
- Zu diesen 6 Therapieversagern zählen die 3 oben beschriebenen Fälle und drei weitere, die alle erfolgreich mit einem Zweiteingriff versorgt werden konnten:
- 1. Fall: Patientin (Nr.24) mit rezidivierender Herpes simplex Keratitis mit Zustand nach perforiernder Keratoplastik und einer Perforation am Transplantatrand, versorgt mit einem Patch aus Polyurethan und Sklera mit postoperativer Applikation von Aprotinin. Nach der Patchentfernung war das Epithel nicht geschlossen. 10 Tage nach Patchentfernung kam es zur erneuten Perforation an derselben Stelle. Es wurde wieder ein Polyurethan- kombiniert mit Sklerapatch auf den Defekt genäht. Bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten nach dem 2. Eingriff blieb der Defekt geschlossen und die Hornhaut war klar.
- 2. Fall: Patientin (Nr.25) mit einer nicht n\u00e4her spezifizierten Kollagenose, versorgt mit einem Patch aus Polyurethan und Sklera und postoperativer Applikation von Aprotinin. 9 Tage nach Patchentfernung, das Epithel war nicht geschlossen, kam es zum Austritt von Kammerwasser am Rand des Sklerapatches. Es wurde der Sklerapatch entfernt und erneut ein Polyurethan- mit Sklerapatch auf die Perforation gen\u00e4ht. Bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten war der Defekt geschlossen.
- 3. Fall: Patientin (Nr.13) mit rheumatoider Arthritis und Perforation, versorgt mit einem Patch aus Polyurethan und Sklera und postoperativer Applikation von Aprotinin. 8 Tage nach Entfernug des Patches, das Epithel war nicht geschlossen, kam es zum Rezidiv. Der Defekt wurde zunächst zweimal erfolglos mit Sklera allein zu decken versucht. Abschließend wurde ein Polyurethan- mit einem Sklerapatch ein- bzw. aufgenäht. Die Situation blieb bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit von weiteren 35 Monaten stabil.
- 4.-6. Fall: waren die oben unter 3.1.1 erwähnten Patienten (Nr.9,10,33), die bereits zum Zeitpunkt der Patchentfernung fistelten.

3.2.3. Visus und Perforierende Keratoplastik im zeitlichen Abstand am ruhigen Auge

Der Visus am Ende der Nachbeobachtungszeit war auch bei gutem anatomischen Erfolg oft schlecht.

Tab. 2 stellt den Visus in Bezug zu den einzelnen Patienten und die Perforationsursache dar:

Nr.	Perforations- ursache	Lokali- sation	OP	Primärer Erfolg	Mittelfr. Erfolg	NBZ (Monate)	Visus	PKP?	Visus n. PKP
1	Sjögren Syndrom	1	1	J	J	12	1/50	n	
2	Wundspaltdehiszenz	2	1	J	J	4	1/15	n	
3	Rheumatoide Arthritis	2	1	J	J	79	0,2	n	
4	unklar	4	1	J	J	2	?	J	0,2
5	trophisch	6	1	J	J	8	Е	n	
6	Fazialisparese	4	1	J	J	36	HBW	n	
7	Rheuamtoide Arthritis	4	1	J	J	6	HBW	n	
8	herpesassoziiert	3	1	J	J	62	FZ	n	
9	Kalkverätzung	1	1	N	N	4	?	J	nLUX
10	Sjögren Syndrom	1	1	N	N	1,5	Е	n	
11	Rheumatoide Arthritis	3	1	J	J	20	LUX	n	
12	Sjögren Syndrom	4	1	J	J	16	HBW	n	
13	Rheumatoide Arthritis	1	2	J	N	1	LUX	n	
14	herpesassoziiert	1	2	J	J	12	1/25	J	0,2
15	Pemphigoid	1	2	J	J	34	Е	n	
16	PKP bei Konus	1	2	J	J	31	nLUX	n	
17	herpesassoziiert	4	2	J	J	4	LP	J	Е
18	trophisch	1	2	J	J	3	HBW	n	
19	Kalkverätzung	1	2	J	J	8	Е	n	
20	herpesassoziiert	3	2	J	J	4	LUX	J	0,4
21	trophisch	3	2	J	J	3	?	n	
22	PKP bei Konus	3	2	J	J	3	LUX	n	
23	Sicca Syndrom	4	2	J	J	5	LUX	n	
24	herpesassoziiert	2	2	J	N	1	?	n	
25	Kollagenose	2	2	J	N	2	?	n	
26	Sicca Syndrom	1	2	J	J	28	HBW	n	
27	trophisch	3	2	J	J	3	?	n	
28	trophisch	1	2	J	J	3	?	n	
29	unklar	1	2	J	J	6	LUX	n	
30	Keratopathia bullosa	1	2	J	J	6	LUX	n	
31	herpesassoziiert	3	3	J	J	23	1/35	n	
32	unklar	1	3	J	J	15	1/15	n	
33	Rheumatoide Arthritis	1	3	N	N	30	HBW	n	

Erklärungen:

siehe Tab. 1, zudem:

HBW: Handbewegungen LP: Lichtprojektion

LUX: Lichtscheinwarnehmung nLUX: keine Lichtscheinwarnehmung

E: Enukleation ?: nicht bekannt

Tab. 2 Visus am Ende der Nachbeobachtungszeit

Zu Beginn und während des Untersuchungszeitraumes sind wir davon ausgegangen, dass eine perforierende Keratoplastik am ruhigen Auge das langfristige Ziel der operativen Primärversorgung sei und dass die Übernähung der Perforation mit einem Patch das Auge lediglich bis zur elektiven Keratoplastik erhalten und stabilisieren sollte.

Am Ende der Nachbeobachtungszeit sind wir überrascht wie selten eine Keratoplastik durchgeführt wurde. Die Ursachen hierfür liegen nicht in einer ausreichenden visuellen Funktion durch die Defektdeckung allein, denn diese war oft nicht besser als Handbewegungen oder ein schlechter Tafelvisus. Vielleicht entschlossen sich die oft morbiden Patienten auch gegen einen weiteren Eingriff, weil das Partnerauge eine noch ausreichende Funktion besaß und sie sich mit dem Erhalt des betroffenen Bulbus zufrieden gaben. In 5 von 33 Fällen (15%) wurde im zeitlichen Abstand nach Patchentfernung (1-12 Monate) eine perforierende Keratoplastik durchgeführt.

3 dieser 5 Patienten (Fall 1-3) hatten als Ursache der Perforation eine Herpes simplex Keratitis.

Fall 1 und 2: Die Keratoplastik war langfristig erfolgreich, die Hornhaut blieb klar (Nr. 14 und 20), der Visus betrug 0,2 und 0,4

Fall 3: Bei einem dritten Patienten (Nr. 17) erfolgte die Keratotoplastik 2 Monate nach Patchentfernung, der Verlauf war zunächst stabil, es kam dann 2 Jahre später zur Entwicklung eines therapieresistenten metaherpetischen Hornhautulcus mit Ausbildung einer Kalkablagerung, vermutlich durch phosphathaltige Augentropfen. Nach Entfernung der Kalkplatte wurde das Ulcus mit einer Amnionmembran gedeckt und das Auge so stabilisiert. Ein Jahr später sahen wir eine erneute 3 mm große Perforation, die mit einem Hornhaut- und einem Polyurethanpatch darüber gedeckt wurde. Aufgrund schon länger bestehender anteriorer Synechien wurde die Vorderkammer rekonstruiert, stellte sich aber trotz erfolgreicher Deckung des Hornhautdefektes nicht gut. Nach Entfernung des Patches blieb die Hornhaut dicht. das in den Defekt Hornhautscheibehen lag gut und fest im Niveau. Aufgrund persistierender und therapierefraktärer Schmerzen entfernten wir auf Wunsch des Patienten einen Monat nach Entfernung des 2. Patches (und 47 Monate nach der ersten Patchaufnähung) das Auge. Die Funktion war zu diesem Zeitpunkt Lux mit intakter Projektion.

Fall 4: Die vierte Keratoplastik wurde an einem Auge mit unklarer Perforationsursache durchgeführt (Nr.4). Ein infektiöses Geschehen konnte nicht sicher ausgeschlossen werden, weshalb intensiv lokal antibiotisch behandelt wurde. Bei noch liegendem Patch kam es zur Keratokonjunktivitis epidemica. Nach Patchentfernung zeigten sich über die gesamte Stromadicke reichende Infiltrate und ein Hypopyon, das klinische Bild sprach für einen mycotischen Prozeß. Die Patientin wurde anschließend in eine andere Klinik überwiesen, wo nach einer Vorder-

kammerpunktion ohne Keimnachweis eine Keratoplastik â chaud durchgeführt wurde. Postoperativ kam es zur Immunreaktion mit rascher Ausbildung von Neovaskularisationen weshalb systemisch immunsuppressiv behandelt wurde.

2 Monate später wurde eine Austauschkeratoplastik notwendig. Die Patientin war ein Cortisonresponder und es kam zu einem deutlichen Augeninnendruckanstieg unter der fortgeführten systemischen und lokalen Steroidtherapie.14 Monate nach der zweiten Keratoplastik wurde der letzte Faden entfernt, das Auge erschien stabil, nach Aussage der behandelnden Augenärztin ist die Patientin heute, 8 Jahre nach der initialen Perforation, zufrieden, stellte sich aber nicht mehr bei der behandelnden Augenärztin vor. Der Zustand der Hornhaut ist nicht bekannt. Der zuletzt bestimmte Visus war 0,3

Es war ein Fehler den nicht transparenten Patch auf eine Perforation zu nähen, bei der ein infektiöses Geschehen nicht ausgeschlossen werden konnte, da der Patch die Sicht auf einen großen Teil der Vorderkammer verwehrt und so eine Verlaufskontrolle der Vorderkammerreizes nicht mehr möglich ist.

Fall 5: Die fünfte perforierende Keratoplastik fand an einem Auge mit Zustand nach Kalkverätzung statt (Nr.9), es entwickelte sich eine Zyklodialyse, die Ursachen Hierfür sind nicht bekannt. Das Auge ist heute blind.

In 3 der 5 Fälle kam es durch die Keratoplastik zu einer erheblichen visuellen Rehabilitation. Insbesondere profitieren Patienten mit einer herpesassoziierten Keratopathie von diesem Zweiteingriff am ruhigen Auge.

Bei Patientin Nr.15 mit einem okulären Pemphigoid war das Auge stabil, so dass eine Keratoplastik erwogen aber wegen einer Opticusatrophie und der damit verbundenen schlechten Visusprognose nicht durchgeführt wurde, ebenso bei Pat. Nr.22. Patientin Nr. 18 lehnte eine Keratoplastik trotz guter Prognose ab. Bei allen anderen Patienten wurde auf eine Keratoplastik verzichtet, mutmaßlich weil das Partnerauge gut, die Prognose schlecht oder der Wunsch des Patienten nicht gegeben war. In den meisten Fällen war aus den Akten keine Entscheidung oder Begründung für oder gegen eine perforierende Keratoplastik dokumentiert.

3.2.4. Enukleationen

4 der 33 Augen (12%) wurden im Verlauf der gesamten Nachbeobachtungszeit enukleiert.

- 3 dieser 4 waren erfolgreich mit einem Patch aus Polyurethan versorgt worden. Die Eukleation wurde hier also nicht als Folge einer insuffizienten Versorgung der Perforation notwendig, sondern erfolgte aufgrund der voranschreitenden Grunderkrankung:
- Fall 1: Ein Patient mit Herpes simplex Keratitis (Nr. 17), der bereits oben unter 3.1.3 beschrieben wurde. Hier kam es 2 Jahre nachdem eine Keratoplastik auf das durch den Polyurethanpatch stabilisierte Auge genäht wurde zur Entwicklung einer erneuten, 3 mm großen Perforation. Auch diese wurde erfolgreich mit einem Patch aus Hornhaut und Polyurethan verschlossen. Aufgrund therapierefraktärer Schmerzen wurde der Bulbus einen Monat nach Entfernung des 2. Patches auf Wunsch des Patienten entfernt.
- Fall 2: Ein Patient mit einer trophisch bedingten Genese der Perforation (Nr.5), bei dem es 8 Monate postoperativ zur Enukleation des schmerzenden blinden Auges kam. Der Perforationsdefekt war bis dahin permanent geschlossen.
- Fall 3: Ein Patient mit einer schweren einseitigen Kalkverätzung (Nr.19), bei dem es 8 Monate nach mittelfristig erfolgreichem Defektverschluss zu einer Perforation an einer anderen Stelle in derselben Hornhaut kam. Es folgte ein erneuter Defektverschluss mit einem Polyurethan- und Sklerapatch, der erfolgreich war. Die Funktion war zu diesem Zeitpunkt bereits schlecht (kein Tafelvisus). 10 Monate darauf trat ein erneutes Rezidiv an gleicher Stelle auf, wieder wurde es mit einem kombinierten Patch versorgt, die Hornhaut blieb danach geschlossen. Im Folgejahr war die Hornhaut an einer anderen Stelle perforiert, und der Defekt wurde mit einem Patch aus Sklera und Polyurethan gedeckt. Dieses Mal trat am 21. postoperativen Tag eine Fistel unter liegendem Patch auf. Es wurde noch einmal versucht mit einem erneuten Patch zu revidieren, die Hornhaut schmolz jedoch rasch ein, weshalb das Auge 2 Jahre nach der ersten Patchaufnähung entfernt wurde.
- als Perforationsursache lag ein Sjögren-Syndrom vor, das zum Zeitpunkt der Perforation noch nicht diagnostiziert war, weshalb keine immunmodulierende Therapie erfolgte.

 Durch den Patch konnte kein Defektverschluss erreicht werden, vielmehr schritt der Prozess aggressiv voran, und bei Patchentfernung zeigte sich eine zunehmende Defektgröße. Da sich der Befund auch unter intensiver Lokaltherapie verschlechterte und die Prognose des Auges bei aggressiver Grunderkrankung und fehlender Funktion als schlecht eingeschätzt wurde, wurde einen Monat nach Patchentfernung das schmerzende Auge entfernt. Im weiteren Verlauf kam es zu einer zentralen Hornhautperforation am

4. Fall: Diese Patientin (Nr. 10) wurde bereits unter 3.1.1 kurz beschrieben:

einzigen (anderen) Auge. Die Perforation wurde mit einem Patch aus Polyurethan

kombiniert mit einem Sklerapatch versorgt. Es wurde die Grunderkrankung diagnostiziert

und mit Endoxan immunsuppressiv therapiert. Nach der Patchentfernung blieb das einzige Auge mindestens 2 Jahre stabil.

3.3 Ergebnisse im Detail

3.3.1 Patienten und Perforationsursachen

Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten betrug 20:13.

Unter den Fällen mit primärem Erfolg befanden sich 18 von 20 Frauen und 12 von 13 Männern.

Mittelfristig waren 12 von 13 (92%) Männern und 15 von 20 (75%) Frauen erfolgreich versorgt. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die bei Frauen höhere Inzidenz für systemische Grunderkrankungen, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen: Beim Sjögren Syndrom (3/0), der rheumatoiden Arthitis (4/1), und den trophischen Störungen (4/1) überwogen die weiblichen Patienten. Auch die auffällige Häufung der Misserfolge bei Patienten zwischen 30 und 60 Jahren lässt sich durch die Grunderkrankungen und deren Verlauf begründen. Immunologisch bedingte Systemerkrankungen manifestieren sich bevorzugt in dieser Lebensphase mit den entsprechenden Komplikationen. Bei den 30-60 jährigen konnten nur 9 von 13 (69%) Perforationen mittelfristig erfolgreich versorgt werden.

Im Gegensatz dazu beträgt die Erfolgsrate der 61-80 jährigen 91% und die der über 80 jährigen 89%. Eine Übersicht über Perforationsursachen und deren Häufigkeitsverteilung bietet Abb.1.

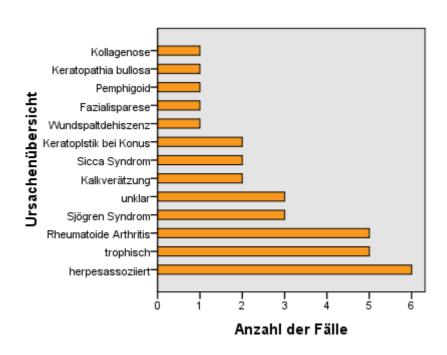


Abb. 1 Übersicht über die Perforationsursachen

Die drei Patienten, bei denen kein primärer Erfolg erreicht werden konnte, litten unter einem Sjögren- Syndrom, einer rheumatoiden Arthritis und einer Kalkverätzung, alle übrigen konnten primär erfolgreich versorgt werden (s. Abb.2).

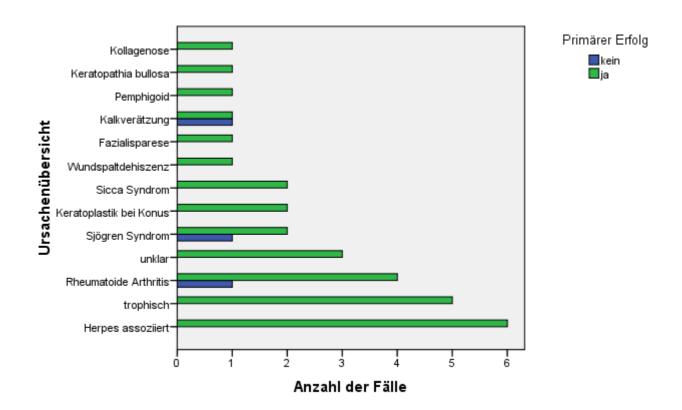


Abb. 2 Perforationsursachen und primäre Erfolge

Mittelfristig erfolgreich mit einem Patch aus Polyurethan konnten alle Patienten mit einer als allgemein trophisch bezeichneten Perforationsursache (5/5), alle mit unklarer Genese (3/3), mit Keratitis Sicca (2/2) mit perforierter Keratoplastik bei Keratokonus (2/2), mit Keratopathia bullosa (1/1), mit okulärem Pemphigoid (1/1), mit Fazialisparese (1/1), und mit Wundspaltdehiszenz (1/1) versorgt werden.

Kein mittelfristiger Erfolg konnte erreicht werden bei einem der 6 Patienten mit einer Herpes simplex Keratitis (17%), bei einer der 3 Patienten mit Sjögren-Syndrom (33%), bei 2 der 5 Patienten mit rheumatoider Arthritis (40%), bei einer der 2 Patienten mit Kalkverätzung (50%) und bei dem einzigen Patienten mit einer Kollagenose (100%). Es kam jeweils innerhalb der ersten 3 postoperativen Monate zu einem Rezidiv (s.Abb. 3). Die Erfolgsrate für immunologisch bedingte Perforationen ist mit 6/10 (60%) deutlich niedriger als die der übrigen Fälle mit 20/22 (90%) (p=0,053 für mittelfristige Erfolge).

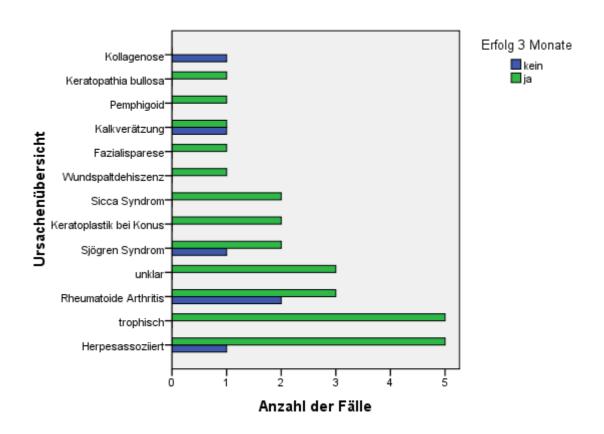


Abb. 3 Perforationsursachen und mittelfristige Erfolge

Es wird deutlich, dass die Methode bei Perforationen im Rahmen von schweren Kalkverätzungen und immunologisch bedingten Systemerkrankungen ebenso an ihre Grenzen stößt wie andere Verfahren auch. Interessant ist die Frage, ob eine immnumodulierende Therapie die Prognose verbessert:

6 Patienten (18%) wurden zum Zeitpunkt der Perforation und ihrer operativen Versorgung systemisch immunsuppressiv therapiert:

1	L. D '. ' .' .	T7 11	1 ' 1/ () /'	1 🕝 1	(XI - 25)
1.	Ein Patient mit eine	r Konagenose	ernieit Cortison	una Endoxan.	(INT. 25)

- 2. Ein Patient mit Sjögren Syndrom erhielt Endoxan. (Nr. 1)
- 3. Ein Patient mit Sjögren-Syndrom erhielt Ciclosporin. (Nr. 12)
- 4. Ein Patient mit rheumatoider Arthritis erhielt Cortison. (Nr. 7)
- 5. Ein Patient mit rheumatoider Arthritis erhielt Endoxan und (Nr. 13)
- 6. Ein Patient mit rheumatoider Arthritis erhielt eine Kombination aus Endoxan und Cortison (Nr. 3)

Ein Patient mit Sjögren-Syndrom, einer mit okulärem Pemphigoid und zwei mit rheumatoider Arthritis erhielten zum Zeitpunkt der ersten Perforation keine Immunsuppression.

Die Perforationen derjenigen Patienten, die wegen systemischer Erkrankung mit Augenbeteiligung systemisch immunsuppressiv behandelt wurden, konnten alle (6/6) primär erfolgreich verschlossen werden. Unter den 3 primären Versagern befinden sich eine Patientin mit rheumatoider Arthritis und eine mit Sjögren-Syndrom, die beide nicht immunsuppressiv therapiert wurden.

Betrachtete man die mittelfristigen Erfolgsraten so zeigten sich Rezidive innerhalb der ersten 3 Monate bei zwei Patienten mit systemischer Immunsuppression: eine Patientin mit einer Endoxantherapie bei rheumatoider Arthritis (Nr.13) und eine Patientin mit Endoxan und Cortison wegen einer Kollagenose (Nr.25).

Unter den übrigen 4 Therapieversagern befanden sich 2 Patienten, bei denen eine immunmodulierende Therapie indiziert gewesen wäre, aber zum Zeitpunkt der Operation (noch) nicht verabreicht wurde (Nr.33 und Nr.10).

Auch die Situation des Partnerauges hängt von der Grunderkrankung ab:

In 18 der 33 Fälle (55%) war das Partnerauge unproblematisch und in 14 von 33 (42%) problematisch. In einem Fall war die Situation des Partnerauges nicht bekannt

Problematisch war das Partnerauge bei allen Patienten mit Sjögren-Syndrom, Rheumatoider Arthritis, Keratoconjunktivitis sicca und Kollagenose, unproblematisch war das Partnerauge bei allen Patienten mit Herpes simplex Keratitis, Kalkverätzung, Fazialisparese und Keratopathia bullosa.

Von den insgesamt 6 mittelfristig erfolglosen Fällen waren 4 bei Patienten mit problematischem Partnerauge im Rahmen eines Sjögren-Syndromes (Nr.10), einer Kollagenose (Nr.25) und einer Rheumatoiden Arthritis (Nr.13, 33) zu verzeichnen. Bei den übrigen 2 waren die Partneraugen bei Herpes simplex Keratitis (Nr.24) und Kalkverätzung (Nr.9) nicht betroffen.

3.3.2 Erfolg und Misserfolg in Abhängigkeit von der Lokalisation der Perforation

In 15 von 33 Fällen (46%) war die Perforation zentral, je 6 mal (je 18%) nasal bzw. temporal unten, 5 mal (15%) nasal oben und in einem Fall wurde die Lokalisation der Perforation nicht erwähnt. Keiner der 33 Defekte befand sich im temporal oberen Quadranten. Den Bezug zu der Perforationsursache und der Lokalisation des Defektes stellt Tab. 3 dar:

Perforationsursachen	Gesamt	zentral	nasal	temporal	nasal	temporal	?
	Gesaint	Zentrai	unten	unten	oben	oben	Į.
Herpes assoziierte	6	1	3	1	1	0	0
Keratopathie	· ·	1		1	-		Ü
Rheumatoide	5	2	1	1	1	0	0
Arthritis		_	1	1	-		Ü
Trophische Störung	5	2	2	0	0	0	1
Sjögren Syndrom	3	2	0	1	0	0	0
Kalkverätzung	2	2	0	0	0	0	0
andere	12	6	0	3	3	0	0
Gesamt	33	15	6	6	5	0	1

Tab. 3 Perforationsursachen und -lokalisationen

Alle drei Perforationen bei denen es bei noch liegendem Patch oder unmittelbar nach Patchentfernung zur erneuten Fistel kam, waren zentrale Hornhautdefekte. Somit betrug bei zentralen Perforationen die Versagerrate 20% (3/15) (Abb. 4). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant (p=0,08).

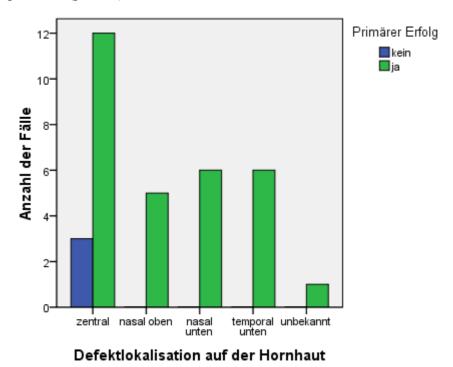


Abb. 4 Perforationslokalisation und primäre Erfolge

29

Die 6 mittelfristig nicht zu verschließenden Defekte beschränkten sich auf zwei Lokalisationen: zentral und nasal oben. Von den zentralen Defekten versagten mittelfristig 4 von 15 (27%), von den insgesamt 5 Perforationen nasal oben 2 (40%). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant (p=0,3),(Abb. 5).

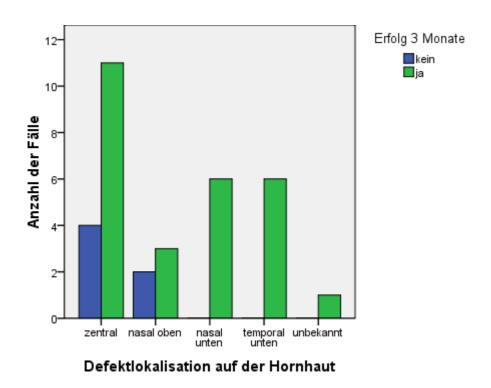


Abb. 5 Perforationslokalisation und mittelfristige Erfolge

3.3.3 Operateur, Operationsmethode, und Anästhesie

19 von 33 Eingriffen (58%) fanden im Universitätsklinikum Benjamin Franklin in Berlin, 11 von 33 (33%) im Städtischen Klinikum Brandenburg und 3 von 33 (9%) in der Klinik rechts der Isar in München statt. Die 33 Operationen wurden von insgesamt 6 Chirurgen durchgeführt.

Es gab keinen Zusammenhang zwischen Erfolg/Misserfolg und Operateur. Das Operationsverfahren ist vielmehr leicht zu erlernen und auch von ungeübten Operateuren erfolgreich anzuwenden. Auffällig ist aber der Zusammenhang zwischen Operationsmethode und Klinik. Im Universitätsklinikum Benjamin Franklin wurden 18 der 19 Defekte mit einer Kombination aus Sklera- oder Hornhaut mit Polyurethanpatch gedeckt. Dies erfolgte aus der grundsätzlichen Überlegung heraus durch den Sklera- oder Hornhautpatch den Hornhautsubstanzdefekt zu

ersetzen und eine postoperativ stark verdünnte Hornhaut zu vermeiden. Im Städtischen Klinikum Brandenburg wählte man in 8 von 11 Fällen einen Patch nur aus Polyurethan und im Klinikum rechts der Isar wurden alle 3 Eingriffe mit einem Patch nur aus Polyurethan durchgeführt. Eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der OP-Methoden in Bezug zu den drei Kliniken bietet Abbildung 6.

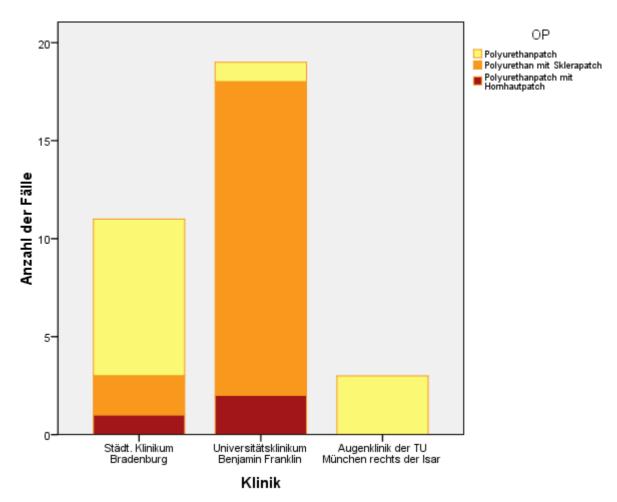


Abb. 6 Operationsmethoden zur Deckung der Perforation mit einem Patch aus Polyurethan in Bezug zu den drei Kliniken

Die primäre Erfolgsrate aller 33 Eingriffe lag bei 91%, die Gesamterfolgsrate für den mittelfristigen Defektverschluss bei 82%.

Polyurethanpatch allein

Von denjenigen Hornhautperforationen, die einen alleinigen Patch aus Polyurethan erhielten, konnten 10 von 12 (84%) primär erfolgreich verschlossen werden. Der Anteil der nach 3 Monaten rezidivfreien Patienten lag ebenfalls bei 10 von 12 (84%).

Polyurethanpatch mit Sklerapatch

Alle 18 Fälle, die einen Polyurethan- kombiniert mit einem Sklerapatch erhielten, waren primär verschlossen. Nach 3 Monaten waren 15 der 18 Patienten (83%) rezidivfrei.

Polyurethanpatch mit Hornhautpatch

Eine der 3 Patienten mit einem Polyurethan- und Hornhautpatch erreichte nicht das Kriterium für einen primären und somit auch nicht für einen mittelfristigen Erfolg, so dass die Erfolgsrate für dieses Verfahren 66% beträgt.

In Bezug auf den Erfolg gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den drei Methoden zur Deckung eines Hornhautdefektes mit Polyurethan.

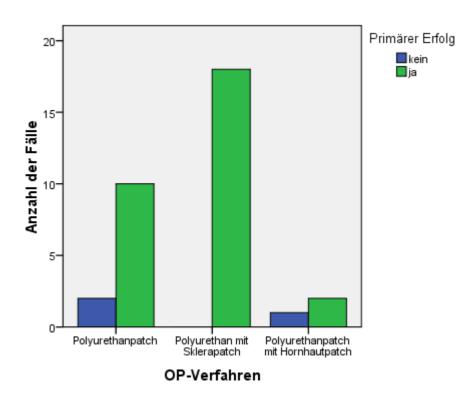


Abb. 7 Operationsverfahren und primäre Erfolge

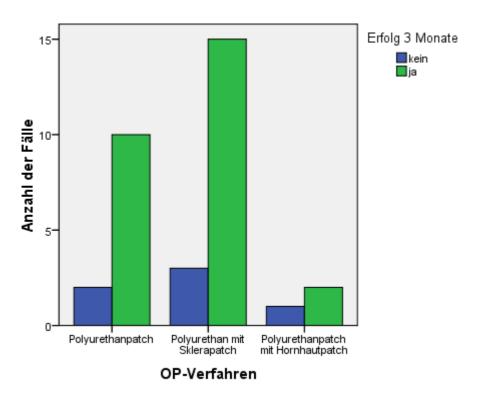


Abb. 8 Operationsverfahren und mittelfristige Erfolge

Bei 19 von 33 Eingriffen (58%) wurde zusätzlich Fibrinkleber verwendet, bei den übrigen 14 (42%) nicht. Auch hier bestand eine Abhängigkeit zur Klinik, in der der Eingriff stattfand:

Alle Perforationsversorgungen in Universitätsklinikum Benjamin Franklin in Berlin fanden unter zusätzlicher Applikation von Fibrinkleber statt. In der Augenklinik der TU München und im Städtischen Klinikum Brandenburg wurde in keinem der Fälle Fibrinkleber benutzt.

Von den 19 Fällen, bei denen in der Operation zusätzlich Fibrinkleber verwendet wurde, sind alle primär erfolgreich verschlossen worden. Die 3 primären Versager erhielten alle keinen Fibrinkleber. 16 der 19 Fälle (84%) mit Fibrinkleber und 11 der 14 Augen (79%) ohne Fibrinkleber waren mittelfristig erfolgreich. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant (p=0,5 für primäre und p=1,0 für mittelfristige Erfolge),

Das Anästhesieverfahren hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis. 14 von 33 mal (42%) wurde der Patch in Lokalanästhesie aufgenäht. 19 der 33 Eingriffe (58%) wurden in Intubationsnarkose durchgeführt, 17 davon im Universitätsklinikum Benjamin Franklin, dort fanden nur 2 Defektdeckungen in Lokalanästhesie statt. Im TU Klinikum München wurden alle Eingriffe in Parabulbär- und im Städtischen Klinikum Brandenburg 9 der insgesamt 11 Operationen in Lokalanästesie (7 mal Tropf- oder 2 mal Retrobulbäranästhesie) durchgeführt.

Das Anästhesieverfahren hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis.

3.3.4 postoperative Applikation von Aprotinin

Im Anschluss an die Defektdeckung erhielten 29 der 33 Patienten (88%) den Fibrinolysehemmer Aprotinin als topische Therapie. Von den verbliebenden 4 stammten 3 aus der Klinik der TU München. Die Applikationsdauer betrug im Mittel 15 Tage (Median 13, Standardabweichung 10 Tage). Die maximale Applikationsdauer lag bei 35 die Minimale bei 0 Tagen.

Von den 29 Patienten, die postoperativ topisch Aprotinin erhielten, waren 27 (93%) primär und 24 (83%) mittelfristig erfolgreich verschlossen.

Bei den 4 Patienten, die kein Aprotinin erhielten, waren 3 von 4 (75%) primär und 3 von 4 (75%) mittelfristig erfolgreich verschlossen.

Die Applikationsdauer war bei den primären Versagern 0, 5 und 28 Tage und bei den zusätzlichen 3 mittelfristig erfolglos Versorgten 7 und zwei mal 8 Tage. Daraus ergab sich für alle Versager, die Aprotinin erhielten, eine mittlere Applikationsdauer von 11 Tagen. Die durchschnittliche Applikationsdauer der erfolgreich verschlossenen Perforationen mit Aprotinin betrug im Mittel 18 Tage. Der Einfluss von Aprotinin auf die Erfolgsrate ist statistisch nicht signifikant (p=0,2 für primäre und p=1,0 für mittelfristige Erfolge).

Abb. 9 und 10 stellen die Entwicklung der Applikationsdauer und den Zusammenhang zwischen Applikationsdauer und Erfolg dar (1998 werden zwei erfolgreich versorgte Patienten ohne Aprotinin als ein Punkt dargestellt).

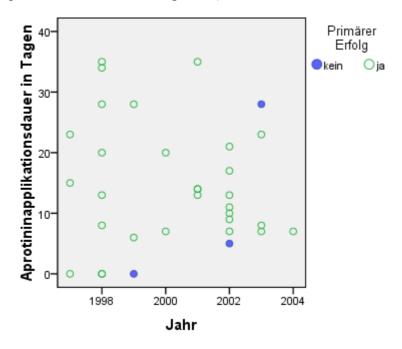


Abb.9 Die Entwicklung der Aprotininapplikationsdauer und primäre Erfolge

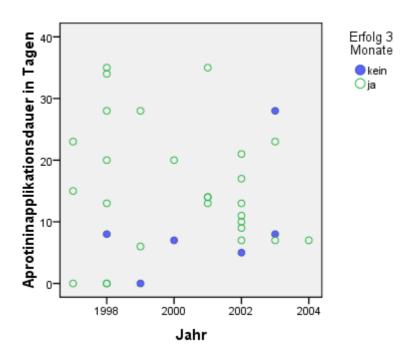


Abb.10 Die Entwicklung der Aprotininapplikationsdauer und mittelfristige Erfolge

3.3.5 Patchtragedauer, Patchentfernung und Epithelsituation nach Patchentfernung

Die Verweildauer des Patches auf dem Auge erstreckte sich im Mittel auf 34 Tage, der Median war 30 Tage, die Standardabweichung beträgt 18 Tage. Das Minimum lag bei 14 und das Maximum bei 92 Tagen.

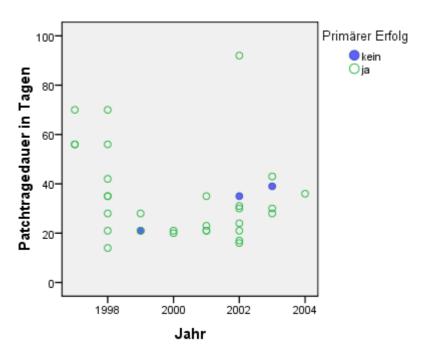


Abb. 11: Die Entwicklung der Patchverweildauer auf dem Auge im Verlauf der Jahre und primäre Erfolge

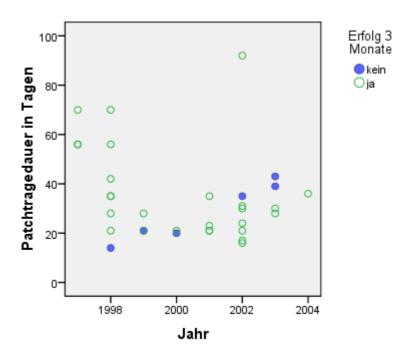


Abb. 12: Die Entwicklung der Patchverweildauer auf dem Auge im Verlauf der Jahre und mittelfristige Erfolge

Die primäre Erfolgsrate betrug für eine Tragedauer bis 39 Tagen 22/25 (88%) und für über 39 Tage 8/8 (100%) (p=0,56). Mittelfristig erfolgreich konnten bei einer Tragedauer von bis 39 Tagen 20/25 (80%) und bei über 39 Tagen 7/8 (85%) Defekte verschlossen werden (p=1,0).

Bei zwei Patienten (Nr. 16,28) war der Patch zum Zeitpunkt der geplanten Entfernung bereits abgefallen. Bis auf einen Fall (Nr.4) bei dem sich ein heftiger Vorderkammerreiz entwickelte, wurde der Patch in allen übrigen 30 Fällen elektiv und unkompliziert entfernt.

Nach der Entfernung des Polyurethanpatches war bei 12 von 33 Patienten (36%) neben der Perforation auch das Epithel geschlossen, bei 13 der 33 Patienten (40%) bestand noch ein nachweisbarer Epitheldefekt, wobei bei 12 dieser 13 Patienten die Perforation sicher verschlossen war. In 8 von 33 Fällen (24%) ist die Situation des Epithels nach Patchentfernung nicht bekannt.

Ein nach Patchentfernung geschlossenes Epithel korrelierte sowohl mit dem primären als auch mit dem mittelfristigen Erfolg. In allen 12 Fällen mit geschlossenem Epithel nach der Patchentfernung war der Eingriff primär und mittelfristig erfolgreich, das Ergebnis ist aber nicht statistisch signifikant (primärer Erfolg p= 0,065, mittelfristiger Erfolg 0,28). Abb. 13 und 14 stellen den Zusammenhang zwischen der Epithelsituation nach Patchentfernung und dem primären und mittelfristigen Erfolg dar.

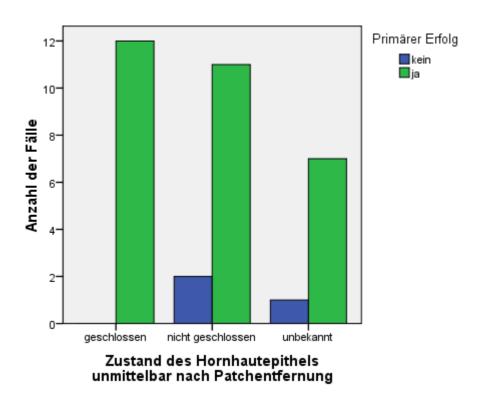


Abb.13 Abhängigkeit von Epithelschluss unmittelbar nach Patchentfernung und primärem Erfolg

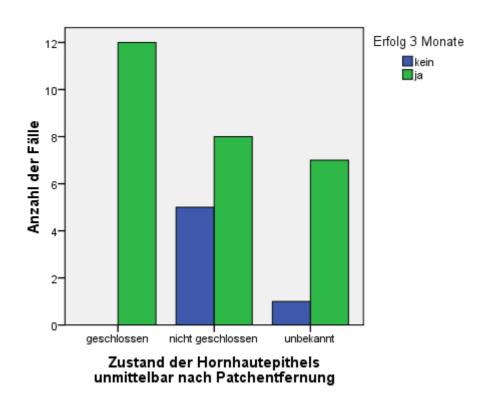


Abb.14 Abhängigkeit von Epithelschluss unmittelbar nach Patchentfernung und mittelfristigem Erfolg

Unter den 13 Fällen, bei denen das Epithel nach Patchentfernung nicht geschlossen war, fanden sich alle 3 frühen und alle 6 der mittelfristigen Misserfolge. Bei 6 von 7 Patienten, bei denen die Epithelsituation nach Patchentfernung nicht bekannt war, konnte der Defekt erfolgreich verschlossen werden.

Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Epithelialisierung unter dem Patch und dem gewählten OP-Verfahren (Tab. 4).

Operationsmethode	n	Epithel n. Patchentfernung	Epithel n, Patchentfernung	Epithelsituation n.
		geschlossen	offen	Patchentfernung?
Nur Polyurethan	12	5	4	3
Polyurethan + Sklera	18	7	7	4
Polyurethan + Hornhaut	3	0	2	1
Gesamtzahl	33	12	13	8

Tab. 4 Zusammenhang zwischen Operationsmethode und Epithelsituation nach Patchentfernung

3.3.6 Wegen einer Hornhautperforation am selben Auge voroperierte Augen

Bevor der Polyurethanpatch auf die Hornhautperforation genäht wurde, war bei 9 von 33 Patienten (27%) ein Versuch der Defektdeckung mit einem anderen Material gescheitert. An 5 Augen wurde ein Patch aus Dura oder Sklera, einmal eine Amnionmembran und zweimal eine Schleimhaut (Mund-oder Bindehaut) aufgenäht. An einem Auge wurde erfolglos versucht den Verschluss durch eine Hornhautnaht zu erreichen.

Alle Perforationen der zuvor erfolglos voroperierten Patienten (n= 9) wurden primär erfolgreich durch einen Polyurethenpatch verschlossen. Alle 3 primären Misserfolge traten an nicht voroperierten Augen auf.

Von den 27 mittelfristig erfolgreich gedeckten Perforationen wurden 20 auf nicht voroperierten Augen, und 7 auf erfolglos voroperierten erreicht. Bei den 2 voroperierten Augen, bei denen kein mittelfristiger Erfolg erreicht werden konnte wurde zuvor versucht den Defekt mit Sklera oder Dura und einmal mit einer Hornhautnaht zu decken. Die Erfolgsrate der Versorgung mit einem Patch aus Polyurethan bei zuvor mit anderen Methoden erfolglos voroperierten Augen betrug 78% (5/7).

3.3.7 Versorgung einer Perforation in einer Keratoplastik

An 8 von 33 Augen (24%) wurde zuvor im zeitlichen Abstand von 20 Jahren bis 2 Monaten eine perforierende Keratoplastik durchgeführt, so dass es sich bei der Perforation um einen Defekt in einer Spenderhornhaut oder am Transplantatrand handelt. 6/8 dieser Defekte (75%) blieben nach einer Deckung mit einem Polyurethanpatch über die Nachbeobachtungszeit verschlossen.

Nr.	Perforationsursache	Jahr der PKP	Jahr der Patch-OP	Erfolg primär/mittelfristig
1	Sjögren Syndrom	1993	1997	Ja/ja
5	Trophische Störung	Nicht bekannt	1998	Ja/ja
6	Fazialisparese	1978	1998	Ja/ja
16	Keratokonus	1979	1999	Ja/ja
19	Schwere Kalkverätzung	1994, 1995	1998	Enukleation 2000
22	Keratokonus	1985, 1992, 2002	2002	Ja/ja
24	herpesassoziiert	1997	2000	Ja/nein
31	herpesassoziiert	1993	2002	Ja/ja

Tab.5 Perforationen, die in einer Keratoplastik auftraten

Bei Patient Nr. 19 wurden von 1994 bis 2000 insgesamt 8 Eingriffe an einem Auge durchgeführt: 2 mal eine Keratoplastik, 2 mal eine Deckung mit Dura und 4 mal eine Deckung mit Polyurethan und Sklera. Keine Methode konnte den Bulbus erhalten, 2000 wurde das Auge enukleirt.

Bei der Patientin Nr. 24 blieb die Hornhaut nach einer erneuten Übernähung mit Polyurethan und Sklera geschlossen.

3.3.8 Todesfälle nach Versorgung mit einem Polyurethanpatch

4 der 33 Patienten (12%) verstarben während des Nachbeobachtungszeitraumes. Bei zwei dieser Patienten wurde der Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Perforation bereits als schlecht eingestuft (Nr.21, 7), bei einer als mäßig (Nr. 11) und bei einer als gut (Nr.27). Alle verstorbenen Patienten waren weiblich und zwischen 80 und 91 Jahre alt. Zum Zeitpunkt des Todes waren alle Perforationen verschlossen. Keine der Patientinnen verstarb innerhalb von 3 Monaten nach der Operation.

4.0 Diskussion

Durch Übernähung von Hornhautperforationen mit einem Polyurethanpatch konnte ein primäre Verschlussrate von 91% bei Patchentfernung und von 82% 3 Monaten nach Patchaufnähung erreicht werden. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede, ob zusätzlich zum Polyurethan ein Sklera- oder Hornhautpatch in den Defekt eingenäht wurde. Ebenso wenig wird das Ergebnis durch die Verwendung von Fibrinkleber oder postoperativer Aprotininapplikation statistisch signifikant beeinflusst.

Die Prognose unseres Verfahrens hängt jedoch von der Perforationsursache ab. Unsere Ergebnisse zeigen, dass trophische Störungen, sei es unspezifisch oder im Rahmen einer Herpes simplex Keratopathie eine hohe Erfolgsrate haben (10/11 nach 3 Monaten). Ebenso erfreulich ist das Ergebnis für die Hornhautperforation bei Keratokonjunktivitis sicca, die perforierte Keratoplastik bei Keratokonus oder unklaren Perforationsursachen.

Im Gegensatz dazu ist die Prognose für unser Verfahren bei den Perforationen, die im Rahmen von immunologisch bedingten Systemerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, dem Sjögren-Syndrom, dem Pemphigoid und der unspezifischen Kollagenose auftreten, schlecht. In dieser Patientengruppe können nur 6 /10 mittelfristig stabilisiert werden, 4 der insgesamt 6 Therapieversager stammen aus diesem Patientengut. Die mittelfristige Erfolgsrater aller anderen liegt dem gegenüber bei 20/22.

In der Literatur gibt es bisher nur wenige Berichte, in denen die operative Versorgung einer größeren Patientenzahl mit Hornhautperforationen, die weder traumatisch noch infektiös bedingt sind, beschrieben wird. Meist handelt es sich wie auch in dieser Arbeit um gemischte retro- und prospektive Studien mit relativ geringen Fallzahlen und heterogenem Patientengut. Perforationen, Deszemetozelen und Ulzera werden oft ebenso zusammengefasst wie unterschiedliche Perforationsursachen und Deckungsverfahren. Eine Differenzierung der Ergebnisse nach Perforationsursache, Defektlokalisation und Operationsverfahren findet nicht konsequent statt.

Die folgende Tabelle fasst die wichtigsten uns bekannten Studien und Fallzusammenstellungen zusammen:

Autor	Methode	Patienten	Ergebnis bei Hornhautperforationen/
		N=Anzahl	Schlussfolgerungen
Lekskul	Retrospektive Studie	40 Perforationen	8/15 Gewebekleber : mehrfache Applikationen
et al.	Medikamentös		9/15 erneute Perforationen
1999	(n=13)	12/40 Sicca Syndrom	
	Histoacrylkleber wenn	9/40 infektoös	PKP mit gutem anatomischen aber schlechtem funktionellen
	Perf.<1mm (n=15)	5/40 trophisch	Ergebnis (4/8 klar)
	PKP wenn	4/40 Herpes Keratitis	
	Perf.>1mm (n= 8)	2/40 Rosazea	Gewebekleber für kleine Perforationen
	lamellierende KP (n= 1)	2/40 Pemphigoid	PKP so spät wie möglich
	Enukleation (n= 3)	6/40 andere	
Bernauer	Retrospektive Studie	32 Perforationen bei	Anatomischer Erfolg 14/32:
et al.	Gewebekleber (n= 6)	rheumatoider Arthritis	Gewebekleber 1/6
1994	Lamelläre KP (n= 4)		Lamellierende KP 3/4
	PKP (n=22)	62% nekrotisierend	PKP 10/22
		38%	Anatomischer Erfolg bei nekrotisierender Form: 25%
		Oberflächenprobl.	bei Oberflächenproblematik : 67%
			Immunsuppression verbessert die Prognose
Palay	Retrospektive Studie	47 PKP an 23 Augen	Keine Differenzierung der Ergebnisse nach Perforation oder
et al.	PKP (n= 47)		Ulkus.
1991		davon	12/23 Augen benötigten 24 PKPs
		14 Perforationen,	87% anatomischer Erfolg nach Mehrfach-OPs
		alle bei	Transplantateinschmelzung als häufigste Versagerursache
		Rheumatoider	(69%), nicht die Immunreaktion (7%)
		Arthritis	schlechter funktioneller Erfolg
			48% 5 Jahres-Überlebensrate
			systemische Immunsuppression prognostisch günstig
Arentsen	Retrospektive Studie	58 Augen	Beim Ergebnis keine genaue Differenzierung zwischen
et al.	Großer Defekt:	40/58 Perforationen	Methode, Ursache d. Perforation und anatomischem Erfolg
1985	PKP (n= 27/40)		Kleine Perforationen: mehrfache Applikation von
	Gewebekleber (n=4/40)	8/40 nach PKP	Gewebekleber notwendig
	Bindehaut (n=2/40)	6/40 herpesassoziiert	Große Perforation: PKP, gutes anatomisches aber schlechtes
	Verbandlinse (n=3/40)	6/40 infektiös	funktionelles Ergebnis, 17/insges. 39 Transplantaten erfolglos
	LamelläreKP (n=2/40)	4/40 Rheuma	18/40 Visus Fingerzählen oder schlechter
	Enukleation (n=2/40)	16/40 andere	PKP als gute letzte Alternative
Hirst	Retrospektive Studie	104 Patienten	Seitdem Gewebekleber verwendet wurde (1974) sank die
et al.	Gewebekleber (n=35)	70/104 Perforationen	Enukleationsrate von 19% auf 6%
1982	PKP (n=35)	57/104 infektiös	Gewebekleber für kleine Perforationen
	Bindehautdeckung		Aber: <50% infektiös, keine Differenzierung zw.
	(n=20)		Methode, Ursache d. Perforation und anatomischem Erfolg

Kenyon	Retrospektive	50 Augen	In 44/50 primär Gewebekleber! empfohlen besonders für
1982	Zusammenstellung	23/50 Perforationen	tiefe Ulzera
			Mehrfache Applikationen notwendig
	Gewebekleber (n=44)	6/23 Rheuma	96% anatomischer Erfolg insgesamt
	PKP (n=10)	5/23 infektiös	Beim Ergebnis keine Differenzierung zwischen Perforation und
	Bindehautdeckung	4/23 neurotroph	Deszemetozele
	(n=4)	8/23 andere	
	Medikamentös (n=1)		
Pfister,	Verbandslinse (n=2)	18 Augen mit Sögren	Alle 7 Perforationen konnten geschlossen werden.
Murphey	Gewebekleber (n=2)	Syndrom	Entscheidend für einen längerfristigen Erfolg ist die
1980	LamelläreKP (n=2)	7/18 Perforationen	Verbandslinse
	PKP (n=1)		

PKP =perforierende Keratoplastik

In unserer Studie war die häufigste Peforationsursache eine Herpes simplex Keratitis (18%), gefolgt von einer rheumatoiden Arthritis (15%) und allgemein trophischen Störungen (15%). In den vergleichbaren Untersuchungen von Lekskul et al. (1999), Arentsen et al.(1985), Hirst et al. (1982) und Kenyon (1982) ist die Äthiologie ählich verteilt, es wurden aber bei allen diesen Studien, außer bei Kenyon, auch infektiös bedingte Perforationen eingeschlossen. Für Arentsen erscheint die infektiöse Genese die häufigste Ursache einer nichttraumatischen Hornhautperforation zu sein (Arentson et al.1985). Auch Hirst et al., die in einer retrospektiven Studie das Ergebnis der Versorgung von 104 Perforationen bzw. Deszemetozelen analysierten, berichtet über einen Anteil von mehr als 50% infektiöser Genese (Hirst et al.1982).

Wir haben infektiös bedingte Perforationen nicht mit einem Patch aus Polyurethan versorgt, da eine Defektübernähung mit dem nicht transparenten Patch, der in der Regel auch deutlich über Defektgröße auf die Hornhaut genäht wird, den Einblick in die Vorderkammer und das die verhindert. So Perforation umgebende Gewebe können eine voranschreitende Hornhautinfiltration oder ein Hypopyon übersehen oder nicht sicher beurteilt werden. Bei einer unserer Patienten war dies der Fall. Inwieweit die Infektion schon zum Zeitpunkt der Perforation bestanden hat ist nicht zu klären. Entscheidend ist, dass eine bedrohliche Verschlechterung der lokalen Situation für einen gewissen Zeitraum unerkannt blieb, weil der Patch den Einblick in das Auge verwehrte.

Lekskul et al. untersuchten retrospektiv verschiedenen Methoden der Defektdeckung an 40 Patienten. Die primäre Erfolgsrate für die Perforationsversorgung mit Gewebekleber lag bei initial 8/15 und 14/15 nach mehrfach wiederholter Applikation. Die medikamentöse Behandlung

von Hornhautperforationen war nur in 4/13 Fällen erfolgreich. Alle 8 primären Keratoplastiken und eine lammelierende Keratoplastik, die immer dann durchgeführt wurden, wenn der Defekt größer als 1 mm und die Visusprognose gut waren, oder wenn eine der weniger invasiveren Maßnahmen erfolglos blieben, waren prompt erfolgreich, wobei es in 50% zu einem Visusanstieg und in den anderen 50% zu einem anatomischen Erfolg ohne klares Transplantat kam (Lekskul et al. 2000). Lekskul et al. hatten zwar relativ gute anatomische Ergebnisse mit einer Keratoplastik, sprechen sich aber eindeutig dafür aus eine solche erst im ruhigen Auge durchzuführen. Für Perforationen kleiner als 1 mm empfehlen sie die Applikation von Gewebekleber auch wenn dieser mehrfach appliziert werden musste.

Unser Patientengut umfasst, im Gegensatz zu Lekskuls mit 21% infektiöser Genese, nur sterile Hornhautperforationen. In dieser Untergruppe ist die Häufigkeitsverteilung der Äthiologien zu Lekskuls Studienpopulation ähnlich. Dennoch lassen sich die beiden Untersuchungen kaum miteinander vergleichen. In unserem Patientengut befanden sich auch Augen, die mehrfach perforierten. Wir haben diese Patienten weiter beobachtet, aber der meist erfolgreiche Zweiteingriff oder Lokaltherapie (4/5) finden keine Berücksichtigung sondern die Fälle werden, anders als bei den mit Gewebekleber versorgten Patienten bei Lekskul et al., als Mißerfolg gewertet!

Zudem war unser Ziel gerade bei größeren Perforationen den Bulbus zunächst zu stabilisieren, die Keratoplastik am ruhigen Auge mit einer besseren Prognose durchzuführen und auf eine OP â chaud zu verzichten

Dennoch ist Lekskuls Studie bedeutend, da sie eine in der Literatur selten große Gruppe von nicht-traumatischen Hornhautperforationen umfasst und eine differenzierte Darstellung nach Perforationsursache und Therapieregime bietet.

Hirst et al.(1982) berichten in einer retrospektiven Analyse von 104 Fällen, darunter 70 nichttraumatische Perforationen und Deszemetozelen, operativ versorgt über einen Zeitraum von 20 Jahren. Die Defektdeckung erfolgte mittels Histoacrylkleber, perforierender Keratoplastik, konjunktivalem Schwenklappen oder anderen, nicht näher klassifizierten Methoden. Leider wird die Ursache der Perforationen nicht differenziert dargestellt. Es wird lediglich zwischen infektöser, expositionsbedingter, chemischer und anderer Genese unterschieden, wobei der Anteil der infektiös bedingten Pathologien im Vergleich zu anderen Publikationen mit über 50% ungewöhnlich hoch liegt. Bei der Darstellung der Ergebnisse erfolgt keine Binnendifferenzierung nach Perforationsursache und Ergebnis. Zudem werden Perforationen und Deszemetozelen gleichwertig und nicht ergebnisdifferenziert dargestellt. Mehrfacheingriffe

(genaue Anzahl nicht bekannt) wurden, anders als in unserer Studie, als Erfolg gewertet und lagen bei durchschnittlich 1,4 für Deszemetozelen und 2 für Hornhautperforationen.

Die Enukleationsrate geben Hirst et al. mit 30% vor und 6% nach 1974 an, was sie in einen Zusammenhang mit der häufigeren Anwendung von Gewebekleber nach 1974 bringen. Unter dieser Therapie beträgt die Enukleationsrate 6%, was deutlich geringer ist als 12% in unserem Patientengut. Allerdings wurden von Hirst et al. auch Patienten mit Deszemetozelen ohne konsekutive Perforation eingeschlossen, deren Prognose an sich schon besser ist. Als Ergebniskriterium wird hier neben der Enukleationsrate auch der Visus angegeben, wobei dies bei fehlender Darstellung der Perforationslokalisation nur bedingt aussagekräftig erscheint. Trotz der großen Patientenzahl erlaubt diese Studie aufgrund des hohen Anteils an infektiös bedingten Perforationen und der fehlenden Differenzierung zwischen Perforationen und Deszemetozelen keinen guten Vergleich mit unserer Studie oder eindeutige Therapieempfehlung für ein Patientengut vergleichbar mit unserem.

Auch Arentsen et al. unterscheiden in ihrer Analyse von 58 Pathologien nur initial zwischen Perforationen (n=40) und Deszemetozelen (n=18) aber nicht mehr in der Differenzierung der Ergebnisse. Ihr Patientengut ist vergleichbar mit unserem bis auf einen höheren Anteil von perforierten Keratoplastiken (20%). Bei 67% aller Perforationen wurde eine Keratoplastik durchgeführt. Ansonsten wurden die Perforationen mit einem Gewebekleber, konjunktivalem Schwenklappen, therapeutischer Kontaktlinse und lammelierender Keratoplastik versorgt. In 3 Fällen wurde eine Enukleation durchgeführt. 56% der Keratoplastiken blieben klar, 17/insgesamt 39 Keratoplastiken wurden als Versager klassifiziert (keine Differenzierung nach 17 6/39 Perforation/Deszemetozele und nach Ursachen): diesen von waren Abstoßungsreaktionen und 3 /39 Reperforationen. Leider stellen Arentsen et al. keinen Zusammenhang zwischen der Perforationsursache und dem Scheitern einer perforierenden Keratoplastik dar. Eine Defektverschlussrate für alle Perforationen wird nicht angegeben. Trotz des in ihren Augen ernüchternden Ergebnisses von 17/39 Therapieversagern bei der Keratoplastik und insgesamt 24/58 Patienten mit einem Visus von Fingerzählen und schlechter auch nach Keratoplastik, empfehlen sie eine perforierende Keratoplastik falls andere Maßnahmen nicht greifen, bringen aber gleichzeitig zum Ausdruck, dass die Prognose eines solchen Eingriffes am ruhigen Auge durchgeführt deutlich besser ist (Arentsen et al. 1985).

Unser Erfolgskriterium ist der anatomische Defektverschluss und nicht der Visus, da es bei unserem Patientengut primär um den akuten Erhalt des Bulbus und zunächst nicht um die Funktion geht. Die Keratoplastik sollte dann am ruhigen Auge für eine visuelle Rehabilitation sorgen. Das Angebot eines solchen Eingriffes nahmen nur erstaunlich wenige Patienten an.

Unsere Ergebnisse einer elektiven perforierenden Keratoplastik am ruhigen Auge sind sehr gut. Bei 3/5 Keratoplastiken konnte der Visus von <0,05 auf 0,2-0,4 gebessert werden. Trotzdem wurde nur in 15% der Fälle im zeitlichen Abstand eine perforierende Keratoplastik durchgeführt.

Pfister und Murphey beobachteten den Therapieerfolg von 18 Augen an 14 Patienten mit Sjögren-Syndrom über einen Zeitraum von maximal 2 Jahren. Bei 7 Augen lag eine Hornhautperforation vor. War diese groß, wurde sie mit einer lamellierenden oder perforierenden Keratoplastik, war sie klein mit einer weichen Kontaktlinse mit oder ohne Gewebekleber versorgt. Die Ergebnisse waren gut, alle Perforationen konnten geschlossen werden und das Epithel war geschlossen, solange eine therapeutische Kontaktlinse getragen wurde. Sie betonen die entscheidende Bedeutung der weichen Kontaktlinse und empfehlen diese bis zum vollständigen Epithelschluss und wohl auch darüber hinaus zu verordnen (Pfister und Murphey1980).

Wir können die für die Prognose wichtige Bedeutung des Epithelschlusses bestätigen. Bei 14 unserer Patienten war das Hornhautepithel nicht geschlossen. 5 dieser 14 (35%) erlitten eine erneute Perforation an derselben Stelle innerhalb der nächsten 3 Monate. Alle 12 Patienten deren Epithel nach Patchentfernung sicher geschlossen war, waren auch nach 3 Monaten rezidivfrei. Ein geschlossenes Epithel nach Patchentfernung ist ein wichtiger prognostischer Faktor und die Applikation einer therapeutischen Kontaktlinse oder eine intensive benetzende Tropftherapie auch durch Eigenserum (Cursifen 2005) könnten die Prognose bei persistierendem Epitheldefekt vielleicht verbessern. Besser noch als eine therapeutische Kontaktlinse, insbesondere wenn ambulante Kontrollen nicht gut möglich sind, ist unserer Einschätzung nach die Übernähung des Epitheldefektes mit einer Amnionmembran. In der Literatur finden sich viele Berichte über den positiven Effekt der Amnionmembran auf die Wundheilung (Dua und Azuara-Blanco 1999, Lee und Tseng 1997, Letko et al. 2001, Meller 2005 und 1998, Subrahmanyam 1995).

Bernauer, Ficker und Watson untersuchten 1995 das Ergebnis der primären Versorgung von Hornhautperforationen an 32 Augen von 29 Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Sjögren-Syndrom. Sie klassifizierten die Pathogenese der Perforation in nekrotisierend oder auf einer Oberflächenproblematik basierend anhand der Form des Perforationsrandes und des allgemeinen Aspektes. 62% der Perforationen waren demnach nekrotisierend und 38% beruhten auf einer reinen Benetzungsstörung. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine nekrotisierende Form eher zu einer peripheren Perforation führt. Die Versorgung erfolgte mit Gewebekleber, lamellierender oder perforierender Keratoplastik. Insgesamt war das Ergebnis enttäuschend. Es wurde nur in 41% der Fälle ein anatomischer Erfolg erzielt, wobei die Prognose der nekrotisierenden Form

mit 25% Erfolg erwartungsgemäß sehr gering war. Aber selbst in der Gruppe der auf einer Oberflächenproblematik basierenden Perforation lag die Rate des anatomischen Erfolges bei nur 67% (Bernauer, Ficker, Watson 1995).

In unserer Studie lag die Erfolgsrate der Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis oder einem Sjögren-Syndrom als Perforationsursache mit 5/8 (63%) ähnlich niedrig und deutlich unter dem Gesamtergebnis von 82%. Die Rate für mittelfristige Erfolge aller immunologisch bedingten Perforationen betrug 6/10 (60%) im Vergleich zu 20/22 (90%) aller anderen Perforationsursachen (p=0,053). Die Prognose unserer Methode hängt demnach, wie die anderer Verfahren, von der Perforationsursache ab.

Bei der rheumatoiden Arthritis verzichteten wir auf eine Differenzierung zwischen immunologischen und trophischen Geschehen, da eine solche schwierig oder unmöglich erscheint und in der Literatur auch uneinheitlich gehandhabt wird. Rieck und Pleyer (2003) empfehlen hierzu auch die Lokalisation der Perforation zu berücksichtigen. Ihrer Einschätzung nach befinden sich die trophisch bedingten Perforationen meist zentral und die immnunologisch gesteuerten limbusnah. Wir haben diese Empfehlung nicht als Kriterium zur Klassifikation übernommen, da 3/5 Fälle mit rheumatoider Arthritis retrospektiv analysiert wurden und der Frage einer Differenzierung nach trophisch und immunologisch bei den rheumatischen Patienten oft keine Bedeutung in den Akteneinträgen beigemessen wurde. Eine retrospektive Klassifizierung allein anhand der Lokalisation schien uns zu vage, so dass wir allgemein auf eine Kategorisierung verzichteten. Kruse, Seitz und Cursifen (2003) bezeichnen allerdings jede Hornhautproblematik im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis oder Kollagenose als immunologisch bedingt und differenziert nicht weiter. Wir möchten dies anhand unserer Ergebnisse und klinischen Erfahrung bestätigen.

Auch im Bezug auf die Kategorisierung von Hornhautbenetzungsstörungen im Allgemeinen möchten wir die Meinung von Kruse , Seitz und Cursifen stützen, die zwischen einem neurotrophen Pathomechanismus, der einer Herpes-Simplex-Virus-Keratitis und einem Zustand nach perforierender Keratoplastik zugrunde liegt und einem immunologisch getriggertem Geschehen bei rheumatoider Arthritis, Kollagenosen, Pemphigoid und Fuchs-Stevens-Johnson Syndrom, unterscheiden. Eine Betrachtung unserer Ergebnisse anhand dieser Kategorisierung zeigt , dass die immunologisch bedingten Perforationen aufgrund der oft aggressiven Progredienz des zugrunde liegenden allgemeinen Krankheitsbildes eine wesentlich schlechtere Prognose haben als die neurotrophen.

Es kann angenommen werden, dass unter liegendem Patch mit zunehmender Epithelialisierung Nervenwachstumsfaktoren emittiert werden, die zu einer langfristigen nervalen Regeneration führen (Kruse, Cursifen persönliche Mitteilung 2007). Diese Aussage stützt unsere Erfahrung, dass die Versagerrate mit zunehmender Patchtragedauer rückläufig war. Unter dem Polyurethanpatch kam es zu einer Hornhautvaskularisation, weshalb wir das Gewebe im Laufe des Untersuchungszeitraumes zunächst sobald wie möglich wieder entfernten. Als wir aber erkannten, dass die Neovaskularisationen sich nach Patchentfernung zurück bildeten und sich eine zu frühe Patchentfernung ungünstig auf den Verlauf auszuwirken schien, beließen wir das Material wieder länger auf dem Auge und sprechen heute die Empfehlung aus, den Patch wenn möglich länger als 40 Tage auf dem Auge zu belassen, da von unseren Fällen kein Versager bei aufgetreten ist, wenn der Patch länger als 40 Tage auf dem Auge belassen wurde.

Parlay et al. untersuchten 1992 den Erfolg von 42 perforierenden Keratoplastiken an 23 Augen von Patienten mit einer gesicherten rheumatoiden Arthritis. In 14 Fällen lag eine Hornhautperforation vor. 29 der 47 Keratoplastiken versagten primär. 12 der 23 Augen benötigten insgesamt 24 wiederholte Keratoplastiken. Das Problem war hier nicht eine Immunreaktion, die in 5 Fällen auftrat und medikamentös gut beherrscht werden konnte, sondern ein wiederholtes Einschmelzen des Transplantates. Parlay et al. empfehlen mit einer perforierenden Keratoplastik zu warten, bis das Auge zur Ruhe gekommen sei (Palay et al. 1992). Diese Forderung wird von Nobe et al. nachhaltig unterstützt (Nobe et al. 1990).

Parlay et al. beschreiben aber auch, dass in seinem Patientengut die Erfolgsaussichten der Akutversorgung unter einer systemischen Immunsuppression steigen. Foster und Duncan (1981), Kuckelkorn et al.(2001) und Doniz und Modino (1987) stützen diese. Kruse und Cornifen betonen auf einem Vortrag auf der AAD 2007 den prognostisch entscheidenden Faktor der systemischen Immunsuppression bei allen immunologisch bedingten Wundheilungsstörungen. Sie betrachten das Hornhautgeschehen als Ausdruck einer systemischen Vasculitis und zitieren Mc Gavin, der eine deutliche erhöhte Mortalitätsrate (48% gegenüber 18%) der rheumatoiden Arthritis mit versus ohne Augenbeteiligung beschreibt und deshalb dringlich eine systemisch immunsuppressive Therapie bei Auftreten von Hornhautulzerationen fordert. Auch für Foster et al. (1984), die die Affektion des Auges als guten Indikator für eine sytemisch aktive rheumatoide Arthritis sehen, ist die systemische Immunsuppression, auch in Anbetracht der Gesamtprognose, vorteilhaft. Hakin et a. (1991) und Wakefield et al. (1989) untersuchten den Einfluß von Cyclosporin auf den Verlauf einer therapieresistenden Skleritis und kommen unabhängig

voneinander zu dem Entschluß, dass eine systemische Immunsuppression mit Cyclosporin nicht nur die Steroiddosis und die damit verbundenen unerwünschten Wirkungen reduziert, sondern auch die Prognose des okulären Geschehens verbessert . Bessant und Dart (1994) warnen jedoch vor einer generalisierten und unnötigen Immunsuppression und empfiehlt diese nur für aktive Stadien der Grunderkrankung.

In unserer Studie werden 6 der 9 immunologisch bedingten Perforationen begleitend immunsuppressiv therapiert. Alle 6 können primär erfolgreich verschlossen werden, im Gegensatz zu den nicht therapierten. Mittelfristige Misserfolge treten aber auch bei 2 Patienten unter Immunsuppression auf, dennoch kann die Immunsuppression bei fortgeschrittenem Grundleiden empfohlen werden, da sie das Ergebnis der operativen Maßnahmen günstig zu beeinflussen scheint..

Der Versuch der operativen Hornhautdefektdeckung ist nicht neu. In der Literatur werden verschiedenen Methoden beschrieben.

Eine konservative Therapie mit Histoacryl- oder anderem Gewebekleber mit oder ohne therapeutische Kontaktlinse wird für Perforationen empfohlen, die kleiner als 1 mm, exzentrisch und vom Limbus entfernt sind (Doniz und Modino 1987, Hirst et al. 1979, Hirst und DeJuan 1982, Lekskul et al. 2000), zumal der Gewebekleber nach der Literatur durch die Reduktion von Entzündungsmediatoren und konsekutiv von Lysozymen im umgebenden Stroma den pathologischen Wundheilungsmechanismus durchbrechen soll (Lam et al. 1991). Auch Arentsen et al. empfehlen einen Gewebekleber nur bei kleinen Perforationen und berichten über die häufige Notwendigkeit einer Reapplikation. Trotz des antibakteriellen Potentiales sind Infektionen im Anschluss an die Gewebekleberinstallation beschrieben (Arentsen et al. 1985)). Hirst et al. berichten in einer retrospektiven Analyse von 104 Hornhautperforationen, operativ versorgt über einen Zeitraum von 20 Jahren, eine signifikant geringere Enukleationsrate von 6% versus 19% für Augen, die mit einem Gewebekleber versorgt wurden gegenüber allen anderen Methoden. Allerdings tragen hierzu auch andere Umstände, wie die frühzeitige Überweisung in eine Klinik und die verbesserte adjuvante medikamentöse Therapie bei, denn die Prognose wird insgesamt über die Zeit von 20 Jahren gesehen besser. Zudem waren mehr als die Hälfte der Perforationen bakteriell bedingt (Hirst et al. 1982, Hirst et al. 1979). Hirst und DeJuan publizierten eine Studie über 6 Patienten mit guten Ergebnissen bei einer Defektgröße von 1,5 bis maximal 2 mm, führten aber eine perforierende Keratoplastik (PKP) oder Deckung mit Conjunktiva rasch nach Verklebung der Perforation durch. Von 4 Keratoplastiken blieben 3 klar,

eine reperforierte. Im Gegensatz zu unserem beinhaltet das Patientengut keine Patienten mit schwerwiegenden Systemerkrankungen, sondern zwei herpetische Keratopathien, eine posttraumatische bakteriell- und eine pilzbedingte Perforation auf einem herpetischen Auge und zwei Fälle von Keratokonjunktivitis sicca (Hirst und DeJuan 1982).

Bessant und Dart (1994) empfehlen eine lamellierende Keratoplastik für tiefe Ulzerationen und auch für Perforationen. Sie berichtet über eine Gruppe von 8 Patienten, von denen 6 Augen primär verschlossen werden konnten. Die Größe der Perforationen bleibt jedoch unklar.

Die perforierende Keratoplastik als primäre Versorgung einer Hornhautperforation größer als 1 mm ist technisch stellt für uns nicht die Therapie der Wahl dar. Der Eingriff ist schwierig (Lekskul et al. 2000) und der Erfolg hängt wesentlich vom Zeitpunkt des Eingriffes (akut versus elektiv/typisiert) und der Ursache der Perforation ab, wobei Perforationen im Rahmen einschmelzender Erkrankungen und Oberflächenstörungen eine sehr schlechte Prognose haben (Nobe et al. 1990). In einer 2008 publizierten Studie berichten Billy et al. von einer signifikant geringen Transplantatüberlebensrate bei Keratoplastiken bei rheumatischen Ulzerationen durchgeführt wurden. Trotz systemischer Immunsuppression mit Cyclosporin A kam es in 50% zu einer Transplantatdekompensation innerhalb der ersten 6 Monate. Die Hauptursache hierfür waren die Keratolyse und Oberflächenprobleme (Bailly et al. 2008). Auch Lekskul et al. berichten über ein trotz gutem anatomischen Erfolg für sie enttäuschendes Ergebnis, da nur 50% der Transplantate klar blieben und empfehlen wie auch andere Autoren (Doniz und Modino 1987, Nobe et al. 1990) eine Keratoplastik für das stabile ruhige Auge. Nobe et al. untersuchten retrospektiv 46 perforierende Keratoplastiken, die aufgrund einer Hornhautperforation durchgeführt wurden. In 6 Fällen lag der Perforation eine immunologische Grunderkrankung zugrunde (4x Rheuma, 1x okuläres Pemphigoid und 1 x ektodermale Dysplasie). Alle 6 Keratoplastiken waren erfolglos, die Transplantate schmolzen ein (Nobe et al. 1990). Hanada et al. publizierten 2008 eine Serie von 20 Patienten, versorgt mit einer Keratoplastik â chaud. Rezidive traten in nur 3 Fällen auf. Aber trotz einer Erfolgsrate von 80% kam es zu den bekannten Komplikationen wie Katarakt und Glaukom.

8 unserer Patches nähten wir auf eine perforierte Keratoplastik. Durch die Deckung mit einen Polyurethanpatch konnten 6/8 Perforationen längerfristig stabil geschlossen werden. Bei einer Herpes-Visrus assoziierten Perforation und an einem schwer verätzten Auge kam es innerhalb von 3 Monaten nach Patchentfernung zu einem Rezidiv. Doniz und Modino (1987) berichten über eine hohe Reperforationsrate von Keratoplastiken bei Kollagenosen und betonen die Notwendigkeit einer begleitenden immunsuppremierenden Therapie bei diesen

Krankheitsbildern. Bei einer unserer Patienten kam es trotz begleitender immunsuppressiver Therapie mit Endoxan zu zwei Perforationen in einer Keratoplastik (Nr.1).

Letztendlich erfordert sowohl die lamellierende wie auch die perforierende Keratoplastik eine Spenderhornhaut, die im Gegensatz zum Polyurethanpatch in vielen Kliniken in Notfallsituationen nicht schnell und einfach verfügbar ist.

Eine reperforierte Keratoplastik ist häufig ein schwieriges Problem. Die Versorgung mit einem Polyurethanpatch ist vom Ergebnis vergleichbar mit anderen Methoden, bietet aber hinsichtlich der Praktikabilität erhebliche Vorteile

Die Defektdeckung mit einer Amnionmembran war für uns keine Alternative: Die Transplantation einer Amnionmembran in mehreren Schichten erwies sich als günstig bei tiefen Hornhautulzerationen (Ferreira de Souza et al. 2001, Kruse und Meller 2001, Hanada et al. 2001). Bis auf Hick et al., die 2005 einen Defektschluss mit Amnionmembran und Fibrinkleber anstrebten und bei 13/14 Augen erreichten, konnte jedoch kein Erfolg bei der Deckung von Deszemetozelen an stark vorgeschädigten Augen (Ferreira de Souza et al. 2001) und Hornhautperforationen, insbesondere, wenn diese größer als 1 mm waren (Kruse und Meller 2001), oder im Rahmen von Autoimmunerkrankungen auftraten (Hanada et al 2001), nachgewiesen werden. Die Amnionmembran löste sich vor der Defektheilung auf (Letko et al. 2001, Hanada et al. 2001, Kruse und Meller 2001). Wir haben zwar gute Erfahrungen mit einer Amnionmembranaufnähung bei therapieresistenten Ulzera gesammelt, können diese aber auch nicht zur Deckung von Perforationen empfehlen, da die Membran auch nach unseren Erfahrungen bei keratolytischen Grundleiden rasch einschmilzt. Mesmer (2001) und Gabler und Lohmann (2000) postulieren eine lokale Immunreaktion auf das Material und fordert zur besonderen Vorsicht bei der Verwendung von Amnionmembran auf einem Auge mit Keratoplastik oder Limbusstammzelltransplantation auf. Das Problem der Einschmelzung auf dem Auge besteht auch für andere Gewebe, die zur Defektdeckung verwand wurden, wie Dura oder Conjunktiva (Thoft 1997, Doniz und Modino 1987). Die Gefahren Gewebeeinschmelzung oder der Immunreaktion bestehen bei Polyurethnan nicht. Das Gewebe ist langlebig und gut verträglich. Es bestehen langjährige Erfahrungen aus der Neuro- und Gefäßchirurgie, die eine hervorragende Biokompatibilität bestätigen (Braun et al, 1988, Heiss und Sievert, 1995, Ernestus 1996).

Die Verwendung von Dura oder Sklera für die Versorgung von Hornhautperforationen wird zunehmend verlasssen und stellte auch für uns keine Therapieoption dar. Beim Einsatz von Dura

in der Neurochirurgie sind mehrfach Fälle von Slow-Virus- Infektionen durch das Transplantat beschrieben (Ernestus 1996 und 1995). Zudem ist Dura nur beschränkt verfügbar und lagerungsfähig und lässt sich aufgrund ihrer Rigidität nur schwer verarbeiten. Ähnliches gilt für die Übernähung einer Hornhautperforation mit Sklera. Schwierig ist das Verfahren besonders bei Perforationen im Rahmen von Systemerkrankungen, da dem Skleratransplantat hier noch mehr dasselbe Schicksal wie der zuvor perforierten Hornhaut droht, sie löst sich oft relativ schnell auf. Oftmals handelt es sich um chronische Erkrankungen, die zum cornealen Defekt geführt haben. Das Voranschreiten des Grundleidens ist auch immer ein Risiko für die Destruktion des transplantierten homologen Materiales (Ngyuyen und Foster 1999, Foster, Forstot und Wilson 1984). 2008 wurde eine Falldarstellung mit erfolgreichem Verschluss einer 2.5 mm großen Perforation bei einem 3 jährigen Kind mittels homologer Sklera publiziert (Levartovsky et al. 2008). Auch Johnson et al. postulieren, dass homologe Skleratransplantate auch für den Ersatz cornealen Gewebes geeignet seien. Sie beobachteten in einer tierexperimentellen Studie eine erhebliche Fibrosierung der Transplantate (Johnson et al. 1962). Das entspricht auch unseren Erfahrungen mit dem implantierten Skleragewebe. Nach Entfernung des Polyurethanpatches war dieses gut in den Defekt eingewachsen und erschien als weißlicher Gewebeanteil im ehemaligen Defektareal.

Gore-Tex als Kunstfaser könnte eine Alternative bieten. Huang, Hu und Chang (1994) zeigten jedoch an drei Patienten, dass es über eine schlechten Epitheliasierungtendenz mit konsekutiver Irritation des umgebenden Gewebes und ein nicht geringes Infektionspotential verfügt. Dies gilt theoretisch auch für einen Patch aus Polyurethan. Tatsächlich sahen wir eine mit der Tragedauer zunehmende Vaskularisation der Hornhaut, die sich aber nach Entfernung des Patches zurück bildete. Im Gegensatz zu Huangs Beobachtungen beim Gore-Tex kam es unter dem Polyurethanpatch zu einer Stabilisierung der Hornhautsituation mit Defektverschluss und in mindestens 12/33 Fällen auch zur Epithelialisierung der Hornhaut unter dem Patch. Eine Infektion des Patches mit Bakterien oder Pilzen, wie in einem von Huang, Hu und Changs drei publizierten Fällen konnten wir nicht beobachten.

Die Versorgung nicht traumatischer Hornhautperforationen ist eine therapeutische Herausforderung. Es geht dabei primär um die rasche Stabilisierung einer kritischen Situation mit dem Ziel den Bulbus zu erhalten. Sekundär soll eine gute Grundlage für eventuell notwendige sekundäre Maßnahmen zur visuellen Rehabilitation am ruhigen Auge geschaffen werden.

Die Art und das Stadium des Grundleidens beeinflussen die Prognose eines jeden Verfahrens stark. Die Defektdeckung mit einem Patch aus Polyurethan ist unter der Zahl der zur Verfügung stehenden Methoden zum Verschluss einer nicht-traumatischen und nicht infektiösen Hornhautperforation hervorzuheben. Das Verfahren ist sicher, einfach zu erlernen und kostengünstig.

Das von uns verwandte Polyurethan ist jederzeit verfügbar und lange unter Raumtemperatur lagerbar. Das Material ist dehnbar und lässt sich so gut auf die notwendige Größe zurecht schneiden und unter Spannung auf der Hornhaut fixieren. Letzteres ist unserer Erfahrung nach ein entscheidender Vorteil gegenüber allen anderen Methoden. Diese Erfahrung wird auch von Nuyts et al. bestätigt (Nuyts et al. 1999). Es handelt sich um ein synthetisches Gewebe mit guter biokompatibilität, weshalb Immunreaktionen, wie sie bei Transplantation allogener Materialien auftreten können, nicht zu befürchten sind. Die histologische Aufarbeitung von als Duraersatz und Gefäßprothese eingesetztem Polyurethan ergab eine Durchwanderung des mikroporösen Materiales mit Fibroblasten und eine Epithelialisierung der Oberfläche. Auch Nuyts konnte bei der lichtmikroskopischen Untersuchung eines Polyurethanpatches, der für 6 Monate auf dem Auge einer Patientin mit Hornhautperforation im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis verblieb, zeigen, dass es zu einer Epithelialisierung der Patchoberfläche mit Ausbildung einer Basalmembran sowie zu einer Infiltration der tieferen Patchschichten mit fibroblastenartigen Zellen gekommen war. Mit einem entzündlichen Geschehen zu assoziierende Zellen fanden sich nicht (Nuyts et al. 1999). Wir können dies nicht bestätigen. Die lichtmikroskopische Untersuchung eines Patches der für 5 Wochen auf dem Bulbus verblieb zeigte eine nur geringe Einsprossung von kollagenen Fasern und Epithelialisierung. Dies läst sich unserer Ansicht nach durch die im Vergleich deutlich geringe Tragedauer erklären. Auch die leichte Entfernung, zum Teil sogar eine spontane Ablösung, sprechen gegen ein Einwachsen des Kunstfasergewebes.

Da das Gewebe biologisch nicht abbaubar ist, könnte es beliebig lange auf dem Auge belassen werden. Aufgrund unserer Ergebnisse empfehlen wir den Patch möglichst 40 Tage oder länger auf dem Auge zu belassen. Der Eingriff an sich ist wenig anspruchsvoll und konnte auch von wenig erfahrenen Operateuren erfolgreich durchgeführt werden. Die Entfernung des Patches kann an der Spaltlampe erfolgen.

Aufgrund der sehr heterogenen Patientengruppe mit unterschiedlicher Prognose der einzelnen Krankheitsbilder, der uneinheitlichen Operationsverfahren, des uneinheitlichen postoperativen Vorgehens und nicht zuletzt der geringen Fallszahl ist eine valide statistische Aussage nicht möglich. Andererseits scheint es kaum möglich, bei einem so seltenen und heterogenen Krankheitsbild eine kontrollierte Studie, die entsprechende statistische Schlussfolgerungen erlaubt, durchzuführen. Das Ergebnis bleibt eines mit deskriptiv statistischem Charakter und muss auch so verstanden werden.

Unser Patientengut ist zu heterogen, um eine eindeutige Empfehlung für oder gegen die zusätzliche Verwendung von Sklera oder Hornhaut zu geben. Die Patienten, die mit Polyurethan und Sklera versorgt wurden, hatten vielleicht ein fortgeschritteneres Grundleiden, so dass die vergleichbaren mittelfristigen Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden müssen. Der primäre Erfolg war aber mit zusätzlichem Sklerapatch besser. Unserer Erfahrung nach reicht für kleinere Perforationen die alleinige Übernähung mit einem Polyurethanpatch. Ist die Perforation größer, kann zusätzlich ein auf die entsprechende Größe zurechtgeschnittenes Stück konservierte Sklera oder Hornhaut in den Defekt eingenäht werden, um den Substanzdefekt langfristig und stabil auszufüllen. Die Lokalisation des Defektes spielte bei der Auswahl des Verfahrens keine Rolle.

Bei kooperativen Patienten empfehlen wir aufgrund des geringeren Risikos an unerwünschten Wirkungen als Anästhesieverfahren eine Retro-, Peribulbär- oder Tropfanästhesie. Zumal bei einer Lokalanästhesie der Eingriff sofort und ohne notwendige Nüchternheit des Patienten durchgeführt werden und die Belastung für den nicht selten alten Menschen so gering wie möglich gehalten werden kann. Wir bevorzugen die topische Anästhesie, um die Risiken der Retrobulbäranästhesie (Blutung, Druck auf den perforierten Bulbus und Prolaps von intraokularem Gewebe) möglichst zu vermeiden.

Eine Aussage darüber, ob der Fibrinkleber einen positiven Effekt auf den mittelfristigen Erfolg hat, können wir anhand unserer Ergebnisse nicht machen. Sharma et al. berichten 2003 über 41 Perforationen versorgt mit Fibrinkleber oder Cyanoacrylatkleber. Die Gesamtverschlussrate war mit 79% gut, aber 61% der mit Fibrinkleber behandelten Defekte benötigten bis zu 6 Wochen bis zum Verschluss. Duchesne et al. (2001) untersuchten an 3 Patienten mit zentraler Hornhautperforation bei rheumatoider Arthritis, Sjögren-Syndrom und perforierter Keratoplastik nach Entfernung einer Kalkablagerung, ob ein Defektverschluss mit Fibrinkleber im Wundbett und Amnionmembran mit therapeutischer Kontaktlinse darüber zu erreichen sei. Die Ergebnisse sind gut. Nach durchschnittlich 15 Tagen war die Hornhaut reepithelialisiert, nach 8 Wochen hatte sich die Amnionmembran aufgelöst und es blieb eine im Defektbereich weißlich eingetrübte und leicht ausgedünnte Hornhaut. Wir verwendeten den Fibrinkleber unter der

Vorstellung eine zusätzliche fibrinöse Verklebung der Perforation beziehungsweise des Patches mit der Hornhaut zu erreichen.

Die zusätzliche Applikation von Fibrinkleber verbesserte die initiale Prognose, auch mittelfristig war die Erfolgsrate mit 84% gegenüber 79% ohne Fibrinkleber leicht erhöht, jedoch nicht statistisch signifikant, so dass wir keine eindeutige Empfehlung für die zusätzliche Verwendung von Fibrinkleber aussprechen können.

Unter der Annahme den Effekt der fibrinösen Verklebung zu verstärken und aus langjähriger Erfahrung bei verschiedenen Eingriffen haben wir bei 29/33 postoperativ topisch das Antifibrinolytikum Aprotinin appliziert. Bisher wurde Aprotinin im Zusammenhang mit einer möglicherweise verbesserten Epithelialisierung von Hornhautdefekten untersucht, wobei die Ergebnisse sehr unterschiedlich sind und insgesamt keine eindeutige Empfehlung zulassen. Salonen et a. (1987) zeigen eine verbesserte Epithelialisierung bei chronischen Hornhautulzera bedingt durch eine verminderte Plasminkonzentration im Tränenfilm durch Aprotinin (90a). Boisjoly et al. (1990) weisen im Kaninchenmodell keinen Effekt von Aprotinin auf die Epithelialisierung und Wundheilung insgesamt nach und Zieske und Bukusoglu (1991) zeigen sogar eine Hemmung der Epithelzellmigration durch Aprotinin.

Wir beobachteten unter der Therapie mit Aprotinin eine Auflagerung von Fibrin auf dem Patch, der Hornhaut und der Bindehaut.

Die postoperative topische Gabe des Antifibrinolytikums Aprotinin führte in unserer Untersuchung zu einer Verbesserung der Prognose mit 85% versus 75% mittelfristiger Erfolgsrate und hat statistisch gesehen keinen Vorteil. Dennoch halten wir eine Antifibrinolyse zur Unterstützung des Defektverschlusses für sinnvoll und empfehlen eine Applikationsdauer von mindestens 14 Tagen.

Ist der Defekt nach Patchentfernung nicht geschlossen, bleibt die Situation kritisch. Nur in einem von 3 Augen konnte die Situation konservativ beherrscht werden, das zweite Auge wurde enukleirte, das 3. erlitt eine Zyklodialyse und ist blind. Ist aber der Defekt nach Patchentfernung geschlossen, bleibt die Prognose trotz eines möglichen Rezidives gut. Tritt nach Patchentfernung ein Rezidiv auf, ist eine erneute Übernähung sinnvoll und erfolgversprechend. Im zeitlichen Abstand sollte, je nach Situation des Partnerauges, eine perforierende Keratoplastik am ruhigen Auge in Erwägung gezogen werden.

5.0 Zusammenfassung

Ziel: Es sollte untersucht werden ob die Übernähung nicht traumatischer, steriler Hornhautperforation mit einem Patch aus Polyurethan eine sinnvolle Methode ist und von welchen Faktoren die Prognose dieses Operationsverfahrens beeinflusst wird.

Methode: Wir versorgten 33 Hornhautperforation mit einem Patch aus Polyurethan. In 21 von 33 Fällen wurde zusätzlich ein Sklera- oder Hornhautpatch in den Defekt eingenäht. In 19/33 Fällen wurde zusätzlich Fibrinkleber eingesetzt und 29/33 Fälle erhielten postoperativ Aprotintin Augentropfen.

Ergebnis: Das Operationsverfahren war einfach und konnte häufig in topischer Anästhesie durchgeführt werden. Außer einer reversiblen Neovaskularisation der Hornhautoberfläche, die von der Tragedauer des Patches abzuhängen scheint, traten keine ernsten Komplikationen auf die mit der Patchaufnähung assoziiert wurden. Der Patch ließ sich in allen Fällen unkompliziert nach Durchtrennung der Nähte entfernen oder löste sich spontan.

In einem von 33 Fällen zeigte sich am 1 postoperativen Tag eine Fistel, die sich erfolgreich durch Nahtnachlegung schließen ließ. Unmittelbar nach Patchentfernung waren 91%, drei Monate nach OP 82% Perforationen geschlossen.

Die Verschlussrate war mit 6 von 10 (60%) gegenüber 20/22 (90%) Fällen schlechter wenn ein immunologisches Grundleiden der Perforation zugrunde lag (p=0,053). Die Prognose scheint durch eine systemische Immunsuppression verbessert zu werden. Die Verschlussrate ließ sich nicht signifikant verbessern durch die zusätzliche Verwendung eines Sklera- oder Hornhautpatches, von Fibrinkleber oder durch die postoperative topische Applikation von Aprotinin.

Zeigte sich bei Patchentfernung eine Fistel (3/33) war die Prognose schlecht und 2 von 3 Patienten erlitten einen irreversiblen Funktionsverlust.

Im Verlauf trat bei 3 Patienten nach zunächst verschlossener Perforation ein Rezidiv auf, dies konnte in 2 Fällen erfolgreich mit einer erneuten Patchaufnähung verschlossen werden. Ist die Hornhaut bei Patchentfernung vollständig epithelialisiert scheint die Prognose besser, das Ergebnis ist jedoch nicht signifikant.

21 von 33 Fällen erreichten einen Visus von Handbewegungen oder schlechter, doch nur in 5 Fällen wurde am ruhigen Auge eine perforierende Keratoplastik durchgeführt, 3 dieser Fälle erreichten einen Visus von 0,2 bis 0,4.

Schlußfolgerung: Nicht traumatische, sterile Hornhautperforation lassen sich umgehend, einfach und erfolgreich mit einem Patch aus Polyurethan schließen so dass die Integrität des Augapfels wiederhergestellt werden kann. Auch mittelfristig lässt sich in 82 % der Fälle ein Verschluss der Perforation erreichen, so dass das Verfahren für diese Anwendung auch im Vergleich zu anderen Verfahren empfohlen werden kann. Aufgrund der schlechteren Prognose bei immunologisch bedingter Perforationsursache ist die Behandlung des Grundleidens wichtig. Bei ruhigem Auge sollte eine perforierende Keratoplastik zur funktionellen Rehabilitation erwogen werden. Da solche Hornhautperforation selten sind, das Patientengut sehr heterogen ist und die neben der Patchaufnähung eingesetzten Therapien variierten, ist trotz der verhältnismäßig großen Patientenzahl eine statistische Analyse und ein Vergleich mit anderen Verfahren schwierig und von eingeschränkter Aussagekraft. Deshalb lässt sich keine eindeutige Aussage ableiten ob das Einnähen eines Sklerapatches, die Anwendung von Fibrinkleber oder Fibrinolysehemmung das Ergebnis günstig beeinflussen.

6.0 Literatur

Amm M, Nölle, B. Gore-Tex-Patch-Aufnähung bei immunologisch bedingten Hornhautulzerationen Klin Monatsbl Augenheilkd 2002;219: 735-39

Arentsen JJ, Laibson PR, Cohen EJ. Management of Corneal Descemetoceles and Perforations Ophthalmic surgery 1985; 16: 29-33

Bailly N., Dunewa I., Schlattmann P., Rieck P.W. **Bedeutung der Cyclosporin A Absorption für eine effektive immunmodulatorische Therapie nach Hochrisikokeratoplastik** Ophthalmologe 2008;105:457-462

Becker J, Salla S, Redbrake C, et al. **Survival of corneal grafts after severe burns of the eye.** Ocular Immun Inflam 1994;2:199-205

Bernauer W, Ficker LA, Watson PG,et al. **The Management of corneal perforations** associated with Rheumatoid Arthritis Ophthalmology. 1995;102: 1325-1337

Bessant DAR, Dart JKG. Lamellar keratoplasty in the management of inflammatory corneal ulceration and perforation. Eye 1994;8: 22-8

Boisjoly HM, Sun R, Giasson M, Beaulieu A **Topical fibronectin and Aprotinin for keratectomy wound healin in rabbits** Arch Ophthalmol 1990 108(12):1758-63

Braun B, Grande PU, Lehnhardt FJ,et al. Herstellung und tierexperimentelle Untersuchung einer kleinlumigen mikroporösen Polyurethangefäßprothese. 1988;VASA-Suppl. 22

Braun B Gebrauchsinformation Neuro-Patch

Bredehorn T, Wilhelm F, Wiederhold C, et al. **Creutzfeld-Jakob-Krankheit: Ein Problem für die Hornhauttransplantation.** 1997;Vortrag K94 anlässlich der 97. Jahrestagung der DOG

Cheng CL, Tan DT. Lamellar corneal autograft for corneal perforation. Aust N Z J Ophthalmol 1999;27(6):437-9

The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. The Collaborative Corneal Transplantation Studies (CCTS)-Effectiveness of Histocompability Matching in High-Risk Corneal Transplantation Archives of Ophthalmology 1992:110: 1392-1402

Chuan-Yi S, Chang-Ping L. Combined use of an amniotic membrane and tissue adhesive in corneal perforation: a case report. Ophthalmic Surg Lasers 2000;31(2):151-4

Cursiefen C, Seitz B, Kruse FE. **Neurotrope Keratopathie. Pathogeese, Klinik und Diagnostik**. Ophthalmologe 2005;102: 7-17

Dailey JR, Rosenwasser GOD. Viability of Bacteria in Glycerin and Ethanol Preserved Sclera Refractive and Corneal Surgery 1994;10: 38-40

Dohlmann CH, Boruchoff SA Sullivan GL. A technique for the repair of perforated corneal ulcers. Arch Ophthalmol 1967;73:519-525

Donzis PB, Modino BJ. **Management of non-infectious corneal ulcers.** Surv Ophthalmol 1987;32:94-110

Dua HS, Azuara-Blanco A. **Amniotic membrane transplantation.** Br J Ophthalmol 1999;83:748-52

Dua HS, Gomes JAP, Singh A. Corneal epithelial wound healing. British Journal of Ophthalmology 1994;78:401-408

Duchesne B, Tahi H, Galand A. Use of human fibrin glue and amniotic membrane transplant fot corneal perforation. Cornea 2001;20(2):230-2

Ernestus RI, Ketter G Klug N. **Duraersatz bei intrakraniellen Operationen**. Zentralblatt für Neurochirurgie 1996;56:106-110

Ernestus RJ, Kettner G, Klug N, Current Concepts of Duraplasty in Cranial Neurosurgery. Abstract Boook des 10th European Congress of Neurosurgery 1995;S.7-15

Ferreira de Souza R, Hofmann-Rummelt C, Kruse FE.et al. Mehrlagige Amnionmembran-Transplantation bei therapieresistentem Hornhautulkus- eine prospektive Studie des Zustandes von Hornhaut und Amnionmembran im Verlauf. Klin Monatsbl Augenheilkd 2001;218:528-34

Fogle JA, Kenyon RK, Foster CS. **Tissue adhesive arrests stromal melting in human cornea.** Am J Ophthalmol 1982;89:795-802

Foster CS, Duncan J. **Penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis.** Am J Ophthalmol 1981;92:336-343

Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. **Mortality Rate in Rheumatoid Arthritis Patients Developing Necrotizing Scleritis or Peripheral Ulcerative Keratitis** Opthalmology 1984;91: 1253-1263

Gabler B, Lohmann C. **Hypopyon after Repeated Transplantation of Human Amniotic Membrane onto the Corneal Surface.** Ophthalmology 2000;107:1344-46

Gabler B, Lohmann C. Letter to the editor. Ophthalmology 2001;108: 1715

Gudas PP, Altman B, Nicholson DH, et al. **Corneal perforations in Sjogren's Syndrome.** Arch Ophthalmol 90:470-72

Hakin KN, Ham J, LightmanSL. Use of cyclosporin in the management of steroid dependent non-necrotising scleritis Br J Ophthalmol 1991;75: 340-341

Hanada K, Shimazaki J, Shimmura S, et al. **Multilayered amniotic membrane transplantation for severe ulceration of the cornea and sclera.** Am J Ophthalmol 2001;131:324-31

Hanada K, Igarashi S, Muramatsu, et al. **Therapeutic keratoplasty for corneal perforation:** clinical results and complications. Cornea 2008;27(2):156-160.

Heiss E, Sievert T. Clinical Experiences with Synthetical Dura Substitution.

Abstractbook 10th European Congress of Neurosurgery, Berlin, 1995

Hick S et al. Amniotic membrane transplantation and fibrin glue in the management of corneal ulcers and perforations: a review of 33 cases.

Cornea 2005;24(4):369-377

Hirst LW, Stark WJ, Jensen AD. Tissue Adhesives: New Perspectives in Corneal Perforations Ophthalmic Surgery 1979;10: 58-64

Hirst LW, DeJuan E. Sodium hyaluronateand tissue adhesive in treating corneal perforations. Ophthalmology 1982;89:1250-53

45. Hirst LW, Smiddy WE, Stark WJ. corneal perforations: changing methods of treatment, 1960-1980. Ophthalmology 1982:89:630-35

Huang WJ, Hu FR, Chang SW. Clinicopathologic study of Gore-Tex patch graft in corneoscleral surgery. Cornea 1994;13 (1): 82-86

Isaak BL Liesegang TL, Michet CJ. **Ocular and systemic findings in relapsing Polychondritis** Opthalmology 1986;93: 681-689

48. Johnson WA, Henderson JW, Parkhill EM. **Transplantation of Homogrrafts of Sclera** The American Journal of Ophthalmology 1962;54: 1019-1030

Kenyon KR. Corneal perforations: discussion. Ophthalmology 1982;89:634-5

Kenyon KR. Morphology and Pathologic Responses of the Cornea to Disease in The Cornea Edited by Smolin G, Thoft RA, 1987; 63-88

Kruse FE. **Aktuelle Therapie: Hornhaut, Limbus Bindehaut** Skript zum Kurs 203 gehalten auf der augenärztlichen Akademie in Düsseldorf 2005

Kruse FE, Rohrschneider K, Völcker HE. **Mutilayer Amniotic Membrane Transplantation ffor Reconstruction of Deep Corneal Ulcers** Ophthalmology 1999;106: 1504-1511

Kruse FE, Meller D. **Die Amnionmembrantransplantation zur Rekonstruktion der Augenoberfläche.** Ophthalmologe 2001;98:801-810

Kruse FE, Cursiefen C, Seitz B, et al. **Klassikfikation der Erkrankungen der Augenoberfläche.** Ophthalmologe 2003;100:899-914

Kuckelkorn R, Keller G, Redbrake. Langzeitergebnisse der Keratoplastik mit großem Durchmesser von 11-12 mm bei schwerstverätzten und verbrannten Augen. Klin Monatsbl Augenheilkd 2001;218:542-552

Lam S, Rapuano CJ, Krachmer JH. Lamellar corneal autograft for corneal perforation. Ophthalmic Surg 1991;2(12):716-7

Larkin DFP. Corneal transplantation for herpes simples keratitis. Br J Ophthalmol 1998;82:107-8

Larson S. **Treatment of perforated corneal ulcer by autoplastic scleral transplantation** Br J of Ophthalmol 1948;32:54-57

Lee SH, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. American J Ophthalmol 1997;123:303-12

Legeais JM, Renard G, D'Hermies FD. Surgical management of corneal perforation with expanded Polytetrafluoroethylene (Gore-Tex). Ophthalmic Surgery 1991;22:213-17

Leibowitz HM, Berrospi AR. Initial treatment of descemetocele with hydrophilic contact lenses. Ann Ophthalmol 1975;7:1161-66

Lekskul M, Fracht HU, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. **Nontraumatic corneal perforation**. Cornea 2000;19(3):313-0

Letko E et al. Amniotic Membrane Inlay and Overlay Grafting for Corneal Epithelial Defects and Stromal Ulcers. Arch Ophthalmol. 2001:119:659-663

Levartovsky S, Springer A, Leiba H, et al. **Homologous scleral graft for corneal perfoaration** in a child. Conea 2008;27(2);230-1.

Loon van J, Plets Ch, Goffin J. A Prospective Study of Polyurethane (Neuropatch) as Dura-Substitute. Abstract book des 10th European Congress of Neurosurgery 1995;S.77-81

Malliti M, Page P, Gury C. Comparison of deep wound infection rates using a synthetic dural substitute (Neuropatch) or pericranium graft for dural closure: A clinical review of 1 year. Neurosurgery 2004;54:599-604

Mauriello Jr JA, Pokorny K. Use of split-thickness dermal grafts to repair corneal and scleral defects- a studyy of 10 patients Br J of Ophthalmology 1993;77:327-331

Meller D. Amnion als Patch zur Versorgung von akuten Verätzungen. Vortrag gehalten auf der augenärztlichen Akademie in Düseldorf 2005 (Skript/Folien)

Meller D, Tseng SCG. Rekonstruktion der konjunktivalen und kornealen Oberfläche. Transplanation von Amnionmembran. Ophthalmologe 1998;95:805-813

Messmer EM, Hintschich CR, Partscht K. et al. **Okuläres vernarbendes Pemphigoid. Retrospektive Analyse von Risikofaktoren und Komplikationen.** Ophthalmologe 2000;97:113-20

Messmer EM. Letter to the editor regarding: Hypopyon after Amniotic Membrane Transplantation Ophthalmology 2001:108: 1714

Ngyuyen QD, Foster CS. Scleral patch graft in the management of necrotizing sclerits Int Ophthalmol Clin 1999;39(1):109-31

Niederkorn JY. **The Immune Privilege of Corneal Allografts** Transplantation 1999;67: 1593-1508

Nobe JR, Moura BT, Robin JB. et al. **Results of penetrating keratoplasty for the treatment of corneal perforation.s** Arch Ophthalmol 1990:108: 939-941

Nuyts RM, Kooijman-DeGroot MJ, Prins M. Use of a polyurethane patch for temporary closure of a sterile corneal perforation. Arch Ophthalmol 1999:117 (10): 1427-9

Palay DA, Stulting RD, Waring GO, et al. **Penetrating keratoplasty in patients with rheumatoid arthritis.** Ophthalmology 1992;99: 622-7

Pfister RR Murphey GE. Corneal ulceration and perforation associated with Sjögren's syndrome. Arch Ophthalmol 1980;98: 89-94

Pleyer U, Steuhl KP, Weidle EG, Lisch W, Thiel HL. Corneal Graft Rejection: Incidence, Manifestation and Interaction of clinical Subtypes Transplantation Proceedings 1992;24: 2034-2037

Portnoy SL, Insler MS, Kaufmann HE. Surgical management of corneal ulceration and perforation. Surv Ophthalmol 1989;34:47-58

Prabhasawat P, Tesavibul N, Komolsuradej W. Single and mulitilayer amniotic membrane transplantation for persistent corneal epithelial defect with and without stromal thinning and perforation Br J Ophthalmol. 2001;85 (12):1455-63

Price FW Jr, Whitsan WE, Marks RG. **Graft survival in four common groups of patients undergoing penetrating keratoplsty**. Ophthalmology 1991;98:322-8

Reynolds SA, Kabat AG. Therapeutic options for the management of early neurotrophic keratopathy: a casae report and review. Optometry 2006;77(10): 503-7

Rieck PW, Pleyer U. **Wundheilung der Hornhaut Teil II.** Ophthalmologe 2003;100: 1109-1130

Salonen EM, Tervo T, Törmä E, Tarkannen A, Vaheri A **Plasmin in tear fluid of patients with corneal ulcers: basis for new therapy** Acta Ophthal (Copenh.)1987 65(1). 3-12

Seitz B, Kruse FE. **Neurotrope Keratopathie. Das Sorgenkind unter den Hornhauterkrankungen.** Opthalmologe 2005;102:5-6

Seitz B, Grüterich M, Cursiefen C. et al. Konservative und chirurgische Therapie der neurotropen Keratopathie Ophthalmologe 2005;102:15-26

Seitz B, et al. Amnionmembrantransplantation. Unverzichtbare Therapieoption bei persistierenden cornealen Epitheldefekten. Zeitschrift für praktische Augenheilkunde 2003;24: 445-450

Shah SS et al. Low-dose Methotrexat Therapy for Ocular Inflammatory Disease Ophthalmology 1992;99:1419-1423

Sharma A et al. **Fibrin Glue versus N-Buthyl-2-Cyanoacrylate in Corneal Perforations** Ophthalmology 2003;110 (2): 291-98

Szycher M, Reed A M. **Biostable Polyurethane Elastomers**. Medical Device Technology1992; 42-51

Thoft R. Conjunctival transplantation as an alternative to keratoplasty. Ophthalmology 1997;86: 1084-1092

Tseng SCG, Tsubota K. **Important concepts for treating ocular surface and tear disorders**. American J Ophthalmol 1997;124:825-35

Tsubota K et al. Reconstruction of the Corneal Epithelium by Limbal Allograft
Transplantation for Severe Ocular Surface Disorders Ophthalmology 1995;102: 1486-1496

Vivino FB, Minerva P, Huang CH. et al. Corneal Melt as the initial Presentation of Primary Sjögren's Syndrome. The Journal of Rheumatology 2001;28(2): 379-82

Wach T, Hoffmann F, Noske W. Übernähung von Hornhautperforationen mit Polyurethanpatchen. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 1997;211:4

Wach T, Hoffmann F, Noske W. Übernähung von Hornhautperforationen mit einem Patch aus Polyurethan und Sklera. Vortrag zur DOG 2001

Wagoner MD. Chemical injuries of the eye: current concepts in pathophysiology and therapy. Surv Ophthalmol 1997;41:275-311

Wakefield D, Cluskey Mc P. **Cyclosporin therapy for severe scleritis** Br J Opthalmol 1989;73: 743-746

Weiss JL Williams P, Lindstrom RL, et al. **The use of tissue adhesive in corneal perforations**. Ophthalmology 1983;90: 610-15

Williams KA, Muehlberg SM, Lewis RF. Long-Term Outcome in Corneal Allotransplantation Transplantation Proceedings 1997:29: 983

Zieske JD, Bukusoglu G **Effect of protease inhibitors on corneal epithelial migration** Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991 32(7):2073-9

Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. F. Hoffmann für seine liebenswerte Motivation, PD Dr. W. Noske für seine stets vorbildliche Betreuung und dafür, daß er diese Arbeit immer noch ein Stück besser hat werden lassen, Prof. W. Hopfenmüller für seine nette unkonventionelle Beratung und meinem Freund und Kollegen I. Zöller für seine energische Standhaftigkeit danken.

Mein herzlichster Dank gehört meinem geduldigen und wundervollen Mann und meinen vier Kindern für ihre Rücksichtnahme und ihre Zuversicht und dafür, daß sie oft ohne mich auskommen mußten.

Letztendlich möchte ich auch den Patienten danken, die sich mit viel Geduld haben befragen und untersuchen lassen.