

# UV-Riboflavin Crosslinking und korneale Ringsegmente

## Eine neue Perspektive für Keratokonuspatienten?

Bei etwa 20 Prozent aller Keratokonuspatienten schreitet die Erkrankung soweit fort, dass aufgrund von Vernarbungen und zunehmender Irregularität die optische Korrektur mit Brille oder Kontaktlinse nicht mehr möglich ist und eine Keratoplastik durchgeführt werden muss. Theoretisch ergibt sich durch die Kombination zweier Verfahren - des Vernetzungsverfahrens Corneal Collagen Crosslinking (CXL) mit kornealen Ringsegmenten - die Möglichkeit, sowohl die Progression des Keratokonus zu stoppen als auch den Astigmatismus zu korrigieren. So kann nicht nur die Keratoplastik vermieden, sondern auch die Sehleistung der betroffenen Patienten verbessert werden. Ein Beitrag von **Prof. Dr. Thomas Kohnen** und **Oliver K. Klaproth**.

Die Erkrankung Keratokonus, eine kegelförmige Vorwölbung der Hornhaut, ist eine der häufigsten Indikationen für eine Hornhauttransplantation (Keratoplastik). Der Keratokonus ist meist beidseitig und nicht entzündlich mit unklarer Ätiologie. Er manifestiert sich in der Regel im zweiten Lebensjahrzehnt mit einer zunehmenden Verdünnung und Vorwölbung der Hornhaut, die zu Myopisierung und irregulärem Astigmatismus führen. Die Ursachen für den Keratokonus sind bis heute umstritten. Insbesondere biochemische und morphologische Aspekte sind nicht eindeutig geklärt. Diskutiert werden dabei:

- | Reduzierung der Kontaktstellen und damit der Vernetzungen innerhalb der Kollagenmatrix (Radner 1998)
- | erhöhte Aktivität von Enzymen (Spoerl 1998)
- | Veränderungen der Kollagenfasern (Stachs 2004)
- | erhöhte Apoptose von Keratozyten (Wollensak 2004)

Bislang zeigte sich keiner der untersuchten Faktoren als alleinige Ursache. Fest steht jedoch in jedem Fall, dass es zu Veränderungen der Vernetzung und damit zu einer reduzierten mechanischen Stabilität der Hornhaut kommt. Die Aufklärung der Kollagenstruktur war demnach entscheidend für weitere Hinweise und bildet die Grundlage der Behandlung durch Corneal Collagen Crosslinking (CXL). Dabei hat sich gezeigt, dass nicht der Gehalt des Kollagens, sondern Irregularitäten in der Matrix durch Veränderungen innerhalb der orthogonalen Struktur der Kollagenfibrillen sowohl im anterioren wie auch zentralen Teil der Hornhaut für eine geringere mechanische Stabilität und damit eine konusartige Wölbung der Kornea verantwortlich sind (Radner 1998; Stachs 2004). Bei etwa 20 Prozent aller Keratokonuspatienten schreitet die Erkrankung soweit fort, dass aufgrund von Vernarbungen und zunehmender Irregularität die

optische Korrektur mit Brille oder Kontaktlinse nicht mehr möglich ist und eine Keratoplastik durchgeführt werden muss.

## UV-Riboflavin Crosslinking

Zur therapeutischen Behandlung des Keratokonus ist vor wenigen Jahren das Verfahren der Quervernetzung auch für das Gebiet der Ophthalmologie entdeckt wurden (Wollensak 2003). Bisher fand diese Methode vielfältige Anwendung in der Medizin, unter anderem in der Zahnheilkunde. Nun soll sich das Verfahren auch in der Augenheilkunde etablieren, wo es bisher nur in Testreihen zum Beispiel als Bioklebstoff eingesetzt wurde (Schilde 2007). Ziel des Vernetzungsverfahrens Corneal Collagen Crosslinking (CXL) ist es, die Vorwölbung der Hornhaut bei Keratokonus zu stabilisieren und damit die Progression zu stoppen (Kohnen 2008) (Abb. 1). Erste Studien zeigen, dass sich das Verfahren bewährt (Raikup-Wolf 2008 und 2009).

Die Vernetzungstherapie gilt als therapeutisches Verfahren mit dem Ziel, durch künstliche Erhöhung der Vernetzung innerhalb des Kollagengewebes, die mechanische Stabilität sowie die Widerstandsfähigkeit der Hornhaut gegen enzymatische Abbauvorgänge zu erhöhen und damit die Ektasie des Konus zu stabilisieren. Auch wenn in Publikationen eine Visusverbesserung beschrieben wird (Raikup-Wolf 2008), so kann diese allenfalls als ein Nebeneffekt betrachtet werden, der sich durch Stabilisierungsvorgänge innerhalb der Topographie ergibt. Eine bewusste Verbesserung oder gar eine individuelle Vorhersagbarkeit ist nach heutigem Wissensstand nicht gegeben, womit CXL weiterhin als therapeutisches Verfahren gilt. Nach bisherigen Erkenntnissen wurden nach CXL keine Beeinträchtigungen nachfolgender Medien wie Endothelzellschäden, Schädigungen der Augenlinse oder der Netzhaut beobachtet. Trotzdem sollte UV-Licht am Auge möglichst vermieden werden.

Der Schaden, ausgehend von der Strahlung, ist zum einen abhängig von der Wellenlänge, der Intensität und der Strahlungsdauer. Andererseits muss zusätzlich eine Hornhautdicke von  $\geq 400 \mu\text{m}$  gewährleistet sein, um eine möglichst hohe Absorption der Strahlung durch Riboflavin zu ermöglichen und Schäden zu vermeiden.

Dokumentiert sind subepitheliale Trübungen (Haze) in Abhängigkeit vom Grad des Keratokonus bis zu sechs Monate nach der Behandlung. Die Ursache dafür kann in der Schädigung der Keratozyten analog einer photorefraktiven Keratektomie (PRK) liegen (Herrmann 2008). Der Repopulationsmechanismus der Keratozyten, beginnend drei Monate nach der Behandlung, stellt sich nach etwa sechs Monaten mit regulärem Befund ein. Ebenso rückläufig zeigt sich das Haze. Bei der Spaltlampenuntersuchung zur Kontaktlinsenanpassung nach CXL ist es also wahrscheinlich, dass diese Trübungen zu beobachten sind. Einflüsse auf die Sehschärfe oder auf das Kontrastsehen müssen berücksichtigt werden.

### Korneale Ringsegmente

Einen anderen Ansatz verfolgt die Methode der Implantation von Ringsegmenten in das tiefe Stroma. Diese wurden ursprünglich zur Korrektur mittelgradiger Myopien entwickelt. Durch die Verringerung der kornealen Bogenlänge orthogonal zu den Ringsegmenten soll der korneale Astigmatismus verringert werden (Colin 2000 und 2007; Ertan 2007). Durch Implantation nur eines Segmentes können so auch irreguläre Astigmatismen korrigiert werden (Alio 2005; Sharma 2006). Je zentrale und dicker die Ringe und je länger sie sind, desto stärkere Korrekturen des Astigmatismus sind möglich. Allerdings bergen Ringsegmente mit geringem Durchmesser auch immer das Risiko, dass sie, vor allem bei mesopischen Umfeldbedingungen und damit großen Pupillen, zu störenden optischen Phänomenen wie Blendung, Halos oder sogar Ringskotoemen (ähnlich wie beim Brillenträger) führen. Zur Zeit sind zwei Ringvarianten auf dem Markt erhältlich, die Kerarings (Mediphacos, Belo Horizonte, Brasilien) und Intacs bzw. Intacs SK (Addition Technology, Irvine, Kalifornien, USA).

Die KERARINGS sind in einem äußeren Durchmesser von 4,40 mm und einem inneren von 5,6 mm erhältlich. Sie lassen sich in

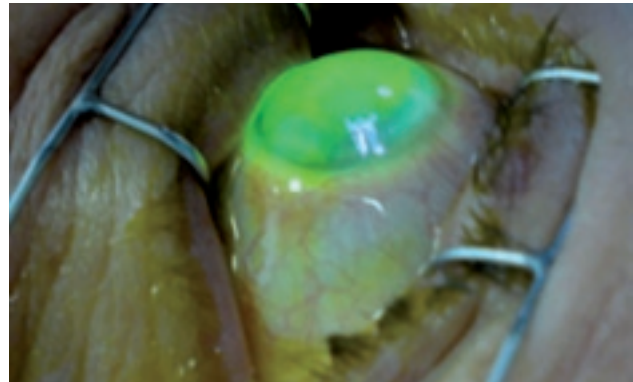


Abb. 1: Patient während der UV-Applikation bei CXL. Vergrößerte Darstellung des Patientenauges.

Länge, Dicke und Implantationsort variieren, um die Korrektur den Patientenanforderungen entsprechend anzupassen. Vorteil der Implantate ist die Möglichkeit, auch starke Astigmatismen zu korrigieren, was allerdings mit dem Nachteil einer kleinen optischen Zone einhergeht. Störende optische Phänomene sollen durch die prismatische Gestaltung der Implantate gemindert werden (Ertan 2007; Coskunseven 2008).

INTACS bieten die größere Optikzone, allerdings dadurch auch nur geringere Möglichkeiten der Astigmatismuskorrektur. Die Implantate sind im Querschnitt flach sechseckig (INTACS) und bei einem äußeren Durchmesser von 8,11 mm sowie innerem Durchmesser von 6,77 mm 150 Grad lang beziehungsweise oval (INTACS SK), bieten dann aber nur einen inneren Durchmesser von 6 mm (Ertan 2007 und 2008; nach Herstellerangaben). Empfohlen wird für beide Implantate eine Implantation mithilfe eines Femtosekundenlasers, da dieser den notwendigen kornealen Tunnel präziser als manuelle Schneidinstrumente präparieren kann.

### Kombination der Verfahren

Theoretisch ergibt sich durch die Kombination beider genannter Verfahren also die Möglichkeit, sowohl die Progression des Keratokonus zu stoppen als auch den Astigmatismus zu korrigieren (Chan 2007; Kamburoglu 2008). So kann nicht nur die Kerato-

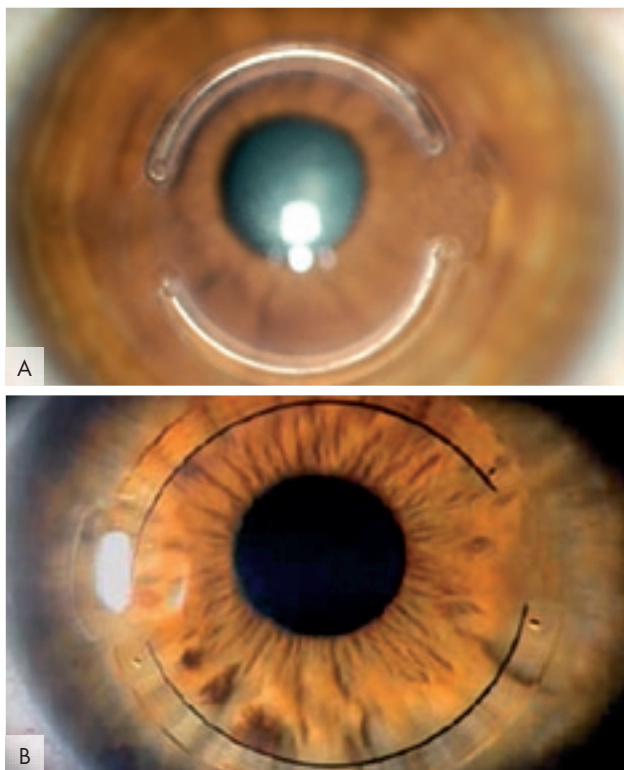


Abb. 2: Implantation kornealer Ringsegmente (A: Kerarings; B: Intacs).

plastik vermieden, sondern auch die Sehleistung der betroffenen Patienten verbessert werden. Vor der Operation gilt es zwei grundlegende Überlegungen anzustellen:

- 1) Wann ist eine Kombination beider Verfahren sinnvoll?
- 2) Welche der beiden Behandlungen sollte zuerst durchgeführt werden?

Erstere Frage lässt sich leicht durch die jeweils vorliegenden visuellen und pathologischen Gegebenheiten beantworten. Ist der Keratokonus stabil, also eine Progression nicht feststellbar, und es liegt weiterhin eine Kontaktlinsenunverträglichkeit vor, sollten korneale Ringsegmente implantiert werden. So kann der Astigmatismus verringert und die Sehschärfe verbessert werden. CXL sollte generell bei progressiven Keratokonus erfolgen, die Kombination mit kornealen Ringsegmenten hingegen nur, wenn bei

Diagnose	empfohlenes Vorgehen
KK stabil, mit Brille oder CL guter Visus	keine OP
KK stabil, CL unverträglich, Ø Brille möglich	Ringsegmente, evtl. CXL
KK progressiv (junger Pat.), CL verträglich	CXL
KK progressiv, CL unverträglich	Ringsegmente + CXL

Tab. 1: Indikation der verschiedenen Verfahren und deren Kombination (nach J. Rückhofer: Keratokonus, was tun? Vortrag auf der DGII 2009, München).

progressivem Keratokonus eine gleichzeitige Kontaktlinsenunverträglichkeit besteht (siehe Tab. 1).

Die zweite Frage ist schwieriger zu beantworten, denn vergleichende Studien zu den möglichen Reihenfolgen der Eingriffe stehen noch aus. Chan und Mitarbeiter implantierten 2007 in ihrer Studie an 12 Augen Intacs und führen an weiteren 13 Augen im Anschluss an die Ringimplantation CXL durch. Im Ergebnis zeigte sich eine verbesserte Astigmatismusreduktion bei der Kombination beider Verfahren. Eine Empfehlung, in welcher Reihenfolge die Eingriffe durchzuführen sind, lässt sich allerdings daraus nicht ableiten.

Einen Hinweis dazu bieten hingegen Coskunseven et al. 2009 in einem Ausblick zu aktuellen Ergebnissen: Bei bisher 48 Augen wurde entweder zunächst CXL vorgenommen (Gruppe 1: 27 Augen) oder zunächst Ringsegmente implantiert (Gruppe 2: 21 Augen), jeweils im Abstand von etwa sieben Monaten. Sechs Monate nach den Eingriffen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im keratometrischen Astigmatismus zwischen den Gruppen. Es konnte allerdings eine Tendenz zu besseren Sehschärfewerten und Refraktionswerten in der zweiten Gruppe gezeigt werden. Letztendlich müssen diese Ergebnisse aber noch in einer prospektiven Peer-Reviewed-Studie verifiziert werden. Eine endgültige Antwort auf die Frage nach der optimalen Behandlungsreihenfolge lässt sich derzeit noch nicht geben.

### Fazit

CXL ist heute eine häufig angewandte und der klinischen Erfahrung nach sichere und effektive Methode, die Progression des Keratokonus zu stoppen. Langzeitstudien, die die Wirksamkeit über einen längeren Zeitraum an großen Patientenkollektiven aufzeigen, stehen allerdings noch aus. Wesentliche Nachteile oder schwerwiegende Komplikationen des Verfahrens sind bisher nicht bekannt. Die Wirksamkeit von kornealen Ringsegmenten zur Korrektur von Astigmatismen wurde oft nachgewiesen und das Verfahren kann heute schon als Standardverfahren zur visuellen Rehabilitation bei Keratokonus angesehen werden.

Bisher wurden nur wenige Studien zur Kombination beider Verfahren publiziert. Der Gedanke, nicht nur die Progression des Keratokonus zu stoppen, sondern bei Kontaktlinsenunverträglichkeit oder -ablehnung mit der Implantation von Ringsegmenten ins posteriore Stroma gleichzeitig die optische Qualität der Patienten zu verbessern, ist dennoch viel versprechend. Studien zum Thema, welche Vorgehensweise zunächst validieren und später die Reihenfolge der Behandlungen evaluieren, dürfen also mit Spannung erwartet werden.

Literatur auf Anfrage in der Redaktion.

### Prof. Dr. Thomas Kohnen

Leitender Oberarzt und stellv. Direktor

Univ.-Augenklinik Frankfurt a. M.

E-Mail: [kohnen@em.uni-frankfurt.de](mailto:kohnen@em.uni-frankfurt.de)