

# Alles im Blick

Die Hornhaut gilt als Windschutzscheibe des Auges. Das durchsichtige Gewebe ist allerdings viel komplexer als eine simple Schutzhülle. Stefan Schrader und Sonja Mertsch verfolgen neue Ansätze, um Krankheiten der Augenoberfläche zu heilen



# N

och vor wenigen Jahren wäre der 80-jährigen Patientin nicht zu helfen gewesen. Die Seniorin litt unter einem Geschwür an der Hornhaut ihres Auges, das wahrscheinlich durch eine Diabetes-Erkrankung verursacht wurde. Prof. Dr. Dr. Stefan Schrader, damals noch am Universitätsklinikum Düsseldorf, hatte mit seinen Kolleginnen und Kollegen schon alles versucht: Mehrere Monate lang nahm die ältere Dame spezielle Augentropfen, außerdem transplantierten die Ärzte mehrmals eine sogenannte Amnionmembran über die schlecht heilenden Stellen. Das Gewebe, das aus menschlichem Mutterkuchen gewonnen wird, wirkt wie ein Verband und fördert die Wundheilung.

Doch die Behandlung schlug nicht an. Die Patientin drohte ihr Auge zu verlieren. „Alle schulmedizinischen Therapien hatten versagt“, berichtet Schrader. Seit Oktober 2018 ist er Professor für Ophthalmologie an der Universität Oldenburg und Direktor der Universitätsklinik für Augenheilkunde am Pius-Hospital Oldenburg. Aus Mangel an Alternativen entschlossen sich die Experten daher gemeinsam mit der Seniorin zu einem ungewöhnlichen Schritt: Anstatt ein weiteres Mal zu transplantieren – eine Standardbehandlung bei akuten Hornhauterkrankungen – verwendete das Team ein künstliches Gewebe auf Basis von Kollagenen. Diese Strukturproteine bilden Fasern und sind ein wesentlicher Bestandteil von Bindegeweben in Haut, Knochen oder Sehnen. „Wir verabreichten das Kollagen-Konstrukt als Kombination von Basalmembranersatz und Verband. Dieser neue Eingriff hat einen sehr eindrucksvollen Effekt gezeigt“, sagt Schrader. Die Wunden innerhalb der Hornhaut verschlossen sich. Nach einem halben Jahr gab es keinerlei Anzeichen für Entzündungen oder eine reizende Wirkung des künstlichen Materials. Das Auge konnte erhalten werden und die Patientin konnte wieder klarer sehen.

Die Hornhaut, auch Kornea genannt,

ist zwar auf den ersten Blick unscheinbar, aber essenziell. Das glasklare, runde Scheibchen ist hauchdünn und etwa so groß wie ein Zehncentstück. Sie bildet das Zentrum der Augenoberfläche und bedeckt Iris und Pupille. An ihren Rändern geht die Hornhaut in die Lederhaut über, die das restliche Auge umschließt. Das Gewebe besteht aus sechs mikroskopisch dünnen Schichten, die dickste davon ist das kollagenhaltige sogenannte Stroma. „Die äußere von Tränenflüssigkeit benetzte Schicht der Hornhaut schützt das Augennere wie eine Windschutzscheibe“, sagt Schrader – etwa vor Keimen, Fremdkörpern und UV-Licht. Zudem gewährleistet die Hornhaut rund drei Viertel der Brechkraft des Auges. So stellt sie gemeinsam mit der Linse sicher, dass das Auge das einfallende Licht optimal bündelt und ein scharfes Bild auf der Netzhaut entsteht.

## Wenn Spenderhornhäute nicht helfen

Erkrankungen der Kornea können drastische Folgen haben. „Wenn Narben entstehen, etwa durch Infektionen mit Bakterien oder Viren, Verletzungen oder verschiedene Erkrankungen, dann verliert die Hornhaut zum einen ihre Transparenz, zum anderen verändert sich auch die Brechkraft“, erläutert Schrader. Beides schränkt das Sehen ein und kann zum Erblinden führen. Transplantationen von Spendergewebe können jedoch die meisten Patienten mit schwerwiegenden Hornhauterkrankungen davor bewahren, ihre Sehkraft zu verlieren. Schrader führt solche Operationen am Pius-Hospital regelmäßig durch. Teils ersetzen die Ärzte dabei die gesamte Hornhaut, teils tauschen sie nur den geschädigten Bereich mikrochirurgisch aus.

Doch nicht allen Betroffenen kann so geholfen werden. Zum einen können schwere Störungen der Augenoberfläche – zum Beispiel ein trockenes Auge oder eine Schädigung der kornealen Nerven – eine Transplantation stark erschweren oder unmög-

lich machen. Zum anderen besteht die Herausforderung, dass es nicht genügend Spenderhornhäute gibt, berichtet Dr. Sonja Mertsch, Leiterin des Forschungslabors für experimentelle Ophthalmologie auf dem Campus Wechloy der Universität. Die Neurobiologin und Schrader suchen daher nach neuen Möglichkeiten, die Augenoberfläche zu rekonstruieren. An ihrer vorherigen Wirkungsstätte, dem Universitätsklinikum Düsseldorf, entstand beispielsweise das Kollagengel, mit dem sie die 80-jährige Patientin behandelt hatten. „Das Material ist vielversprechend für die Forschung“, betont Mertsch, denn wie andere Bindegewebe bestehe auch die Hornhaut hauptsächlich aus Kollagen. Allerdings haben kommerziell verfügbare Gele in der klinischen Praxis einen Nachteil: Sie können wegen ihrer gallertartigen Konsistenz nicht chirurgisch am Auge befestigt werden. Die Forscher wurden daher erfindungsreich: Sie komprimierten das Gel und entzogen ihm so die Flüssigkeit.

Mit Erfolg: „Das neue Biomaterial lässt sich tatsächlich vernähen und eignet sich daher als Transplantat“, berichtet Mertsch. Weitere Tests im Labor folgten – etwa, um die elastischen Eigenschaften und die biologische Verträglichkeit des Gels weiter zu untersuchen. „Wir haben geprüft, ob die Hornhautzellen das Gel abbauen, ob es schädlich für die Zellen ist und ob sie sich darauf vermehren können“, berichtet die Neurobiologin. Die Forscher fanden in ihren Experimenten jedoch keine Hinweise auf negative Effekte. Da das Kollagen, das für die Herstellung des Gels genutzt wurde, bereits in der Orthopädie für Anwendungen am Menschen zugelassen war, stand einem Einsatz in der Augenheilkunde nichts im Wege. Nach dem ersten erfolgreichen Heilversuch will Schrader nun in Oldenburg gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Düsseldorf eine klinische Studie durchführen.

Mit dem neuen Labor für Experimentelle Ophthalmologie auf dem Campus Wechloy hat Mertsch bereits eine wich-



Ein Teilstück eines Schweinedarms dient als Gerüst für eine künstliche Tränendrüse. Auf dem Konstrukt wachsen bereits aktive Tränendrüsenzellen.

tige Voraussetzung geschaffen. Mit modernsten Geräten erforschen die Wissenschaftler nun gleich mehrere Wege, um Augenoberflächen künftig besser rekonstruieren zu können. „Wir haben hier alle Möglichkeiten, um neue Biomaterialien herzustellen, ihre Funktion und ihre Struktur zu analysieren. Wir können auch die Wirkung von Medikamenten testen – bis hin zur Analyse von DNA und Proteinen“, so Mertsch.

So verwenden Mertsch und ihr Team zum Beispiel bestimmte Zellen aus der Hornhaut, sogenannte Fibroblasten, um Ersatzmaterial für geschädigte Hornhäute zu produzieren. Fibroblasten kommen unter bestimmten Bedingungen in der Hornhaut vor und produzieren dort Kollagen, das Wunden verschließt. Für ihre Untersuchungen verwenden die Augenforscher Zellen aus gespendeten Hornhäuten, die sich nicht für eine Transplantation eignen. Schrader und Mertsch haben bereits ein Verfahren entwickelt, um diese Zellen zu dünnen Zellschichten heranwachsen zu lassen. Ihr Vorteil: Sie ähneln dem natürlichen Hornhautgewebe viel stärker als derzeit verwendete Biomaterialien.

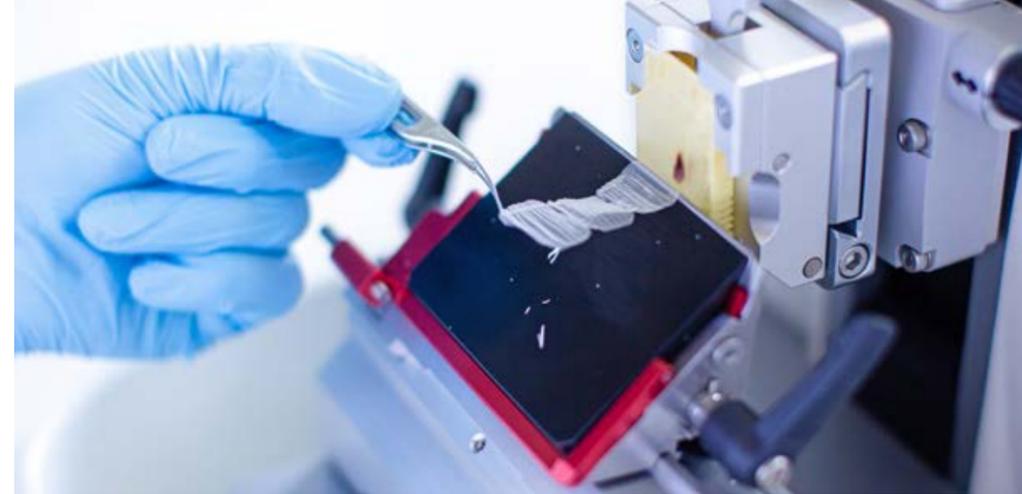
Nach knapp drei Wochen sind diese sogenannten „Cell Sheets“ etwa 40 Mikrometer dick, also vier hundertstel Millimeter, nach einem Jahr etwa 150 Mikrometer. In Zukunft könnten Patienten also eigene Fibroblasten entnommen werden, um daraus Gewebe für eine Hornhautrekonstruktion zu erhalten. „So würde das Risiko einer Abstoßung minimiert“, sagt Schrader. Bisherige Tests sind positiv verlaufen: Sie

haben gezeigt, dass das neuartige Material sehr transparent und fest genug für eine Operation ist und dass Hornhautzellen problemlos darauf wachsen. Ziel des Teams ist es nun, die Zeit, die das Gewebe bis zur Fertigstellung braucht, mithilfe von Wachstumsfaktoren – also speziellen Molekülen, die die Zellen zum Wachsen und Teilen anregen – auf etwa drei Monate zu verkürzen.

### Ungewöhnlich viele Nervenzellen

Dass eine Transplantation von künstlichem oder gespendetem Gewebe gelingt, hängt aber auch von den Nervenzellen des Auges ab: „Die Hornhaut hat ungewöhnlich viele Nervenzellen“, erklärt Schrader. Die Funktionsweise dieser Neuronen zeigt sich beispielsweise, wenn beim Radfahren eine Fliege ins Auge gerät. Sofort breitet sich ein brennender Schmerz aus. Das Augenlid verschließt sich und Tränenflüssigkeit schießt ins Auge. „Die Nervenzellen lösen den Blinzelreflex aus, damit die Augenoberfläche intakt bleibt. Außerdem steuern sie die Sekretion der Tränendrüse und anderer Drüsen, die die Augenoberfläche benetzen“, erläutert der Forscher.

Nach einer Hornhaut-Transplantation wachsen die Nervenzellen zwar wieder in das neue Gewebe hinein, aber selbst zwanzig Jahre nach der OP sei der ursprüngliche Zustand bei einigen Patienten noch nicht wieder erreicht, sagt Mertsch. Das Problem da-



In Paraffin eingebettete Gewebeprobe werden im Labor für Experimentelle Ophthalmologie in hauchdünne Schnitte zerteilt, um Zellen unter dem Mikroskop untersuchen zu können.

ran: Nervenzellen und Hornhautzellen stehen in einer engen Wechselbeziehung. Funktionieren die Nervenzellen nicht richtig, verkümmern auch die Zellen an der Oberfläche der Hornhaut. Sie sterben im schlimmsten Fall ab, und es kann zu weiteren Schäden der Augenoberfläche kommen. Darüber hinaus können Herpes-Infektionen, Laser-Operationen der Hornhaut, Gehirntumore oder Krankheiten wie Diabetes und Multiple Sklerose die Funktion der Nerven so stark beeinträchtigen, dass die äußere Schicht der Hornhaut geschädigt wird. „Wir untersuchen daher, ob es Medikamente gibt, die das Nervenwachstum in der Hornhaut anregen“, berichtet Mertsch.

Für diese Arbeit brauchen die Forscher ein geeignetes Modell des Hornhautgewebes. Nach jahrelanger Forschungsarbeit ist es der Neurobiologin gelungen, das Gewebe im Labor realitäts-treu nachzubilden: Die Basis bildet das als Wundverband erprobte Kollagengel. Hinzu kommen die wichtigsten Zelltypen aus den verschiedenen Schichten der Hornhaut. „Wir haben alle Einzelkomponenten zu einem Gesamtkonstrukt zusammengefügt und so ein Modell der gesamten Kornea hergestellt“, berichtet Mertsch. Die größte Kunst dabei sei gewesen, die Nervenzellen im Labor überhaupt zum Wachsen zu bringen. Mit modernsten molekularbiologischen Methoden untersuchen die Forscher nun, welche Medikamente das Nervenwachstum beeinflussen und welche Stoffwechselprozesse dabei wichtig sind. Einigen spannenden Stoffen seien

sie schon auf die Spur gekommen, sagt die Neurobiologin.

Um die Wirksamkeit dieser Substanzen zu überprüfen, führt das Team verschiedene Untersuchungen durch, beispielsweise an Mäusen. So operieren die Forscher die Hornhaut der Tiere analog zu einer Hornhauttransplantation beim Menschen und behandelten die Augen anschließend vier Wochen lang mit Augentropfen. Bei diesen Tests identifizierten sie einen Wirkstoff, der die Regeneration der geschädigten Nerven besonders förderte. „Diese Substanz ist in Japan bereits als Medikament für eine andere Augenkrankung zugelassen. Das ist ein Glücksfall für uns, denn so können wir demnächst Patientenstudien damit durchführen“, berichtet Mertsch.

Auf ihrer Suche nach neuen Heilmethoden nehmen die Wissenschaftler die gesamte Augenoberfläche als Funktionseinheit in den Blick – also auch Lider, Wimpern und die Tränendrüse. „Wenn eines der Teilsysteme versagt, wird die gesamte Einheit in Mitleidenschaft gezogen“, sagt Schrader. Eine besondere Rolle spielt die Tränendrüse: Schüttet sie nicht genug Flüssigkeit aus, dann wird die Augenoberfläche zu trocken, nimmt Schaden und kann sich entzünden, es bilden sich Geschwüre und das Sehen verschlechtert sich. Dieses Krankheitsbild des „Trockenen Auges“ ist weit verbreitet und wird zum Beispiel durch Alterung der beteiligten Gewebe, Autoimmunerkrankungen, aber auch äußere Faktoren wie lange Bildschirmarbeit



Sonja Mertsch und Stefan Schrader arbeiten an neuen Biomaterialien für die Augenoberfläche. Im Wechloyer Labor stellen sie diese künstlichen Gewebe her, analysieren deren Funktion und Struktur und testen Medikamente.

verursacht. Die Symptome des Trockenen Auges können durch Tränenersatzmittel, sogenannte künstliche Tränen, behandelt werden. „Bisher können wir geschädigte Tränendrüsen aber nicht regenerieren. Uns fehlen somit kurative Behandlungsansätze, also eine Möglichkeit, die Krankheit zu heilen“, betont Schrader. Doch auch hier haben die Oldenburger Augenheilkundler bereits vielversprechende Ansätze ins Visier genommen.

### Stammzellen für die Tränendrüse

So nutzen die Forscher beispielsweise mesenchymale Stammzellen. Diese Zellen kommen im Knochenmark oder Fettgewebe bei Erwachsenen vor und können sich, ähnlich wie embryonale Stammzellen, teilen und in andere Zelltypen umformen. Jana Dietrich, Doktorandin im Labor für Experimentelle Ophthalmologie, hat in ihrer Doktorarbeit bereits gezeigt, dass diese Stammzellen bei Mäusen einen therapeutischen Effekt auf geschädigte Tränendrüsen haben. Um diese Ergebnisse zu überprüfen, wollen die Forscher nun mit menschlichen mesenchymalen Stammzellen arbeiten. Die nötigen Zellen erhalten sie dabei aus einer Stammzellenbank.

Neben der Arbeit mit den Stammzellen versuchen die Wissenschaftler, die Tränendrüsen, ähnlich wie die Hornhaut, mit künstlichem Gewebe zu ersetzen. Als Gerüst für die Experimente

dienen hier Teilstücke vom Schweinedarm, aus denen alle tierischen Zellen entfernt wurden. In einem speziellen Bioreaktor sollen darauf menschliche Zellen heranwachsen. Die Forscher haben es bereits geschafft, die Konstrukte im Bioreaktor unter speziellen Kultivierungsbedingungen konstant mit Nährstoffen zu versorgen, ähnlich wie es im Körper durch die Blutgefäße geschieht. Diese Kultivierung sorgte dafür, dass Tränendrüsenzellen darauf in mehreren Schichten heranwachsen und funktionell aktiv sind. „Das war ein großer Durchbruch für uns“, sagt Mertsch. „Das neue Gewebe produzierte sogar eine Art von Tränenflüssigkeit.“ Eine Herausforderung für die Forscher sind jedoch noch die unterschiedlichen Wachstumsbedingungen, die die vielen verschiedenen Zelltypen der Tränendrüse benötigen.

Der Weg zum künstlichen Organ ist allerdings nicht nur aus diesen Gründen noch weit: Als Basis für eine menschliche Tränendrüse ist Gewebe aus Schweinedarm zu groß. Zudem müsste eine künstliche Drüse mit Nerven verbunden werden, die die Aktivität des Gewebes steuern. „Das Ganze ist ein Langzeitprojekt“, betont Mertsch. Doch die Forscher sind zuversichtlich. In ihrem neuen Labor haben sie und Schrader alle Möglichkeiten, ihren zahlreichen Forschungsfragen nachzugehen. Ihr Ziel haben sie dabei klar vor Augen: Nämlich jenen Patienten zu helfen und die Sehkraft zu erhalten, für die eine klassische Hornhauttransplantation nicht infrage kommt. (uk)