

Transplantation von Amnionmembran zur Rekonstruktion der Hornhautoberfläche

Operatives Vorgehen*

Zusammenfassung

Wundheilungsstörungen der Hornhaut und persistierende Epitheldefekte sind mit konservativen Maßnahmen oft nur unzureichend therapierbar. In Ergänzung der etablierten chirurgischen Verfahren wurde in neuerer Zeit die Transplantation kryokonservierter, menschlicher Amnionmembran zur Rekonstruktion der Augenoberfläche entwickelt. Es gibt in der gegenwärtigen Literatur jedoch bisher keine detaillierten Beschreibungen der Operationstechnik. Wir stellen zwei Vorgehensweisen zur Rekonstruktion der Hornhautoberfläche vor: Für persistierende Epitheldefekte mit tiefen Stromalen Ulzera wird die Transplantation mehrerer Schichten von Amnionmembran beschrieben, die ein stufenweises Auffüllen des Defektes bis auf die Höhe des gesunden Gewebes vorsieht. Bei persistierenden Epitheldefekten ohne Stromalen Substanzdefekt kann die Membran über die gesamte Hornhaut gezogen und auf der Bindehaut fixiert werden. Diese Methoden ergänzen das Spektrum bisher praktizierter Operationen zur Rekonstruktion der Hornhautoberfläche.

Schlüsselwörter

Amnionmembran · Transplantation · Hornhaut · Ulkus · Operationstechnik

Obwohl die erste dokumentierte Verwendung von menschlicher Amnionmembran in der Ophthalmochirurgie nahezu 50 Jahre zurückliegt [1, 13, 14], wurde dieses Gewebe erst in neuerer Zeit zur Rekonstruktion der Hornhautoberfläche benutzt. In einer ersten tierexperimentellen Studie beschrieben Kim und Tseng 1995, daß durch Einfrieren konservierte Amnionmembran zur Rekonstruktion der Hornhautoberfläche bei Epithelialisierungsstörungen im Rahmen einer Limbusinsuffizienz geeignet ist [3]. Die Übertragung dieser Laborergebnisse auf Patienten führte zu zwei Pilotstudien, in denen konservierte Amnionmembran erfolgreich an einer relativ kleinen Anzahl von Patienten mit persistierenden Epitheldefekten und mit Narbenbildungen der Bindehaut eingesetzt wurde [8, 18]. Seither erweitert sich das Spektrum der Indikationen für die Amnionmembrantransplantation kontinuierlich und umfaßt unter anderem die Rekonstruktion von Bindehautdefekten [16], die Therapie der Limbusinsuffizienz insbesondere im Zusammenhang mit Verätzungen [12, 17], sowie die chirurgische Interventionen beim Pterygium [10, 11]. Obwohl die initialen, sehr vielversprechenden Erfahrungen schrittweise auch durch andere Arbeitsgruppen bestätigt werden [2, 6], ist die Gesamtheit der bisher publizierten Fälle relativ klein. Auch gibt es bisher noch keine Langzeiterfahrungen mit der Transplantation von konservierter Amnionmembran.

Am häufigsten wird die Amnionmembrantransplantation gegenwärtig zur Rekonstruktion der Hornhautoberfläche verwendet, insbesondere bei persistierenden Epitheldefekten und Hornhautulzera. Abgesehen von der sehr kurzen Erstbeschreibung durch Lee und Tseng [8] gibt es jedoch bisher keine detaillierte Beschreibung der chirurgischen Technik, insbesondere für die Therapie von tiefen Hornhautulzera. Wir beschreiben daher im folgenden eine Vorgehensweise für die Rekonstruktion tiefer Hornhautulzera durch Transplantation mehrerer Lagen von Amnionmembran. Zusätzlich wird eine einfache Operationstechnik dargelegt, bei der mittels der Amnionmembran das gesamte Hornhautepithel bedeckt wird, um die Reepithelialisierung zu fördern.

Operative Methodik

Gewinnung der Amnionmembran

Zu den wichtigen Voraussetzungen für den Erfolg der Transplantation gehört die Auswahl der Spenderin und die Präparation der Amnionmembran. Für die Auswahl der Spenderin gelten dieselben

* Vortrag gehalten auf der 96. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

Priv.-Doz. Dr. F. E. Kruse
Universitäts-Augenklinik, Im Neuenheimer
Feld 400, D-69120 Heidelberg

Techniques for reconstruction of the corneal surface by transplantation of preserved human amniotic membrane

Summary

Persistent defects of the ocular surface remain a therapeutic challenge, which often requires surgical intervention. Recently, transplantation of human amniotic membrane has been suggested for reconstruction of the corneal surface. We describe two techniques using cryo-preserved amniotic membrane. Transplantation of several layers of amniotic membrane can successfully restore deep corneal ulcers associated with persistent epithelial defects. When such defects are not associated with stromal ulcers, they might benefit from amniotic membrane grafts sutured to cover the entire corneal surface. Both methods may serve as valuable tools for ocular surface reconstruction, especially in the context of impaired epithelial function.

Key words

Amniotic membrane · Transplantation · Cornea, ulcer

Das therapeutische Prinzip

Ausschlußkriterien, wie sie auch bei der Evaluierung von Spendern für Hornhauttransplantate gelten. Die Spenderinnen müssen frei von übertragbaren Infektionskrankheiten sein, wozu insbesondere die negative Serologie für Hepatitis B, Hepatitis C und HIV gehört. Darüberhinaus gilt, daß aus Gründen der Sterilität prinzipiell nur Amnion nach Sectio Caesaria gewonnen werden kann, wobei eine defekte Fruchtblase wegen der potentiellen Kontaminationsgefahr als Ausschlußkriterium gilt.

Beim Transport vom gynäkologischen Operationssaal wird die Plazenta steril verpackt, wobei darauf zu achten ist, daß das Gewebe nicht austrocknet. Die anschließende Präparation wird in der Hornhautbank oder im Operationssaal unter sterilen Bedingungen wie zuvor beschrieben durchgeführt [3, 6, 8]. Dabei wird, nach Reinigung des Gewebes von anhaftendem Blut, die Amnionmembran vom darunterliegenden Chorion stumpf abpräpariert, wobei darauf zu achten ist, daß die Orientierung der Membran erhalten bleibt.

Für die Operation wird die Membran in kleine Quadrate von ungefähr 2 cm Kantenlänge zerteilt, die so auf einem Trägermaterial aufgenäht werden, daß die Epithelseite nach oben zeigt. Als Träger eignen sich sterilisierte Filter aus Papier oder Nitrozellulose ebenso wie Instrumentenwischtücher aus Schaumstoff. Die Membran wird dann mit dem Träger nach dem von Tseng entwickelten Verfahren eingefroren, wobei als Gefrierlösung eine 50–100%ige Glycerinlösung mit Antibiotika (1000 U/ml Penicillin, 20 mg/ml Streptomycin und 2,5 µg/ml Amphotericin B) verwendet wird [3, 8]. Die Amnionmembran wird mit dem Träger unmittelbar vor der Operation aufgetaut, aus dem Gefäß mit der Gefrierlösung genommen und in eine Schale mit Ringerlösung gegeben. Dann wird die Membran gewaschen, um die für das Einfrieren verwendete Glycerinlösung abzuspülen.

Chirurgisches Vorgehen

Rekonstruktion der Hornhaut durch Transplantation mehrerer Lagen Amnionmembran

Dieses Verfahren eignet sich besonders zur Rekonstruktion von tiefen Stroma-

defekten, wie bei dem in Abbildung 1a gezeigten Befund mit Descemetozele auf der Basis eines neurotrophischen Hornhautulkus. Grundlage der Operation ist die Wiederherstellung einer Basalmembran, die von dem patienteneigenen Hornhautepithel überwachsen werden kann. Wird die Amnionmembran über das patienteneigene Epithel transplantiert, kommt es nicht zu einem festen Kontakt mit dem Hornhautstroma und die Membran kann nicht epithelialisieren. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, das Operationsgebiet so vorzubereiten, daß das periphere Hornhautepithel auf und nicht unter das Amnionmembrantransplantat wandern kann. Daher muß verbliebenes Epithel im Bereich des Ulkus, aber auch um das Ulkus herum entfernt werden.

Dazu verwenden wir zuerst spitze Zellulosestopfer, mit denen der Ulkusgrund gesäubert wird (Abb. 1b). Dann wird mit einem Hockeymesser und feinsten Pinzette das Epithel in einer 2–3 mm breiten Zone um das Ulkus herum entfernt (Abb. 1c). Dies ist notwendig, damit die Amnionmembran auf intaktem Stroma mit funktioneller Bowmanscher Membran verankert werden kann. Danach kann die Amnionmembran aufgenäht werden. Dazu wird das Trägerplättchen mit der Membran so positioniert, daß der zentrale Rand am Limbus liegt (Abb. 1d). Bei niedrigster Vergrößerung wird die Membran unter dem Operationsmikroskop vom Träger gelöst. Der zentrale Rand der Membran wird dann mit zwei Pinzetten ergriffen und über die Hornhaut gezogen (Abb. 1d).

Im nächsten Schritt wird das Ulkus mit mehreren kleinen Stückchen Amnionmembran gefüllt. Dazu werden von der auf der Augenoberfläche liegenden Membran passende Stückchen abgetrennt (Abb. 1e) und übereinander in der Höhlung des Ulkus angeordnet (Abb. 1f). Ziel sollte es dabei sein, die Amnionscheibchen möglichst genau übereinander zu positionieren, um einerseits eine homogene Stromadicke zu gewährleisten und andererseits möglichst wenig Hohlräume zu erzeugen. Je nach Tiefe des Ulkus und Dicke der verwendeten Membran werden drei bis vier Lagen Amnionmembran benötigt (Abb. 1g).

Anschließend werden das Ulkus und das benachbarte gesunde Stroma mit einer größeren Membran abge-

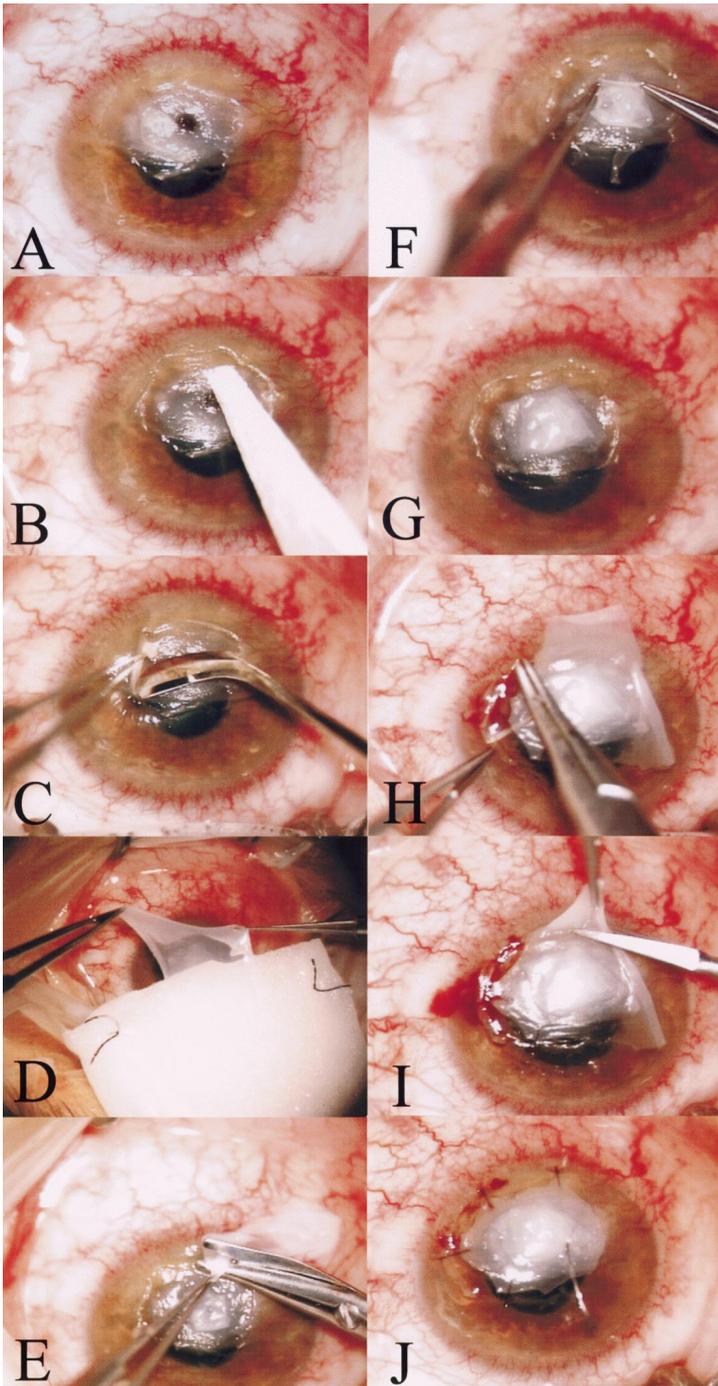


Abb. 1 ▲ a Persistierender Epitheldefekt präoperativ. b Entfernung des Hornhautepithels vom Ulkusgrund und um das Ulkus herum bis auf das gesunde Stroma mit Zellulose-tupfer und c Hockeymesser. d Nach Lösen der Amnionmembran vom Träger wird sie auf die Augenoberfläche gezogen, wobei die Orientierung erhalten bleibt. Zum Ausfüllen des Ulkus können kleine Fragmente e abgetrennt und f in die Höhlung des Ulkus verbracht werden. g Nachdem der Stromadefekt bis zur Höhe des gesunden Stromas aufgefüllt ist, wird eine Deckmembran über das Ulkus und das angrenzende gesunde Stroma gezogen und h mit 10-0 Nylon fixiert. i Die Deckmembran wird dann soweit verkleinert, daß das Hornhautepithel nicht von der Membran bedeckt wird. j Die Fixation erfolgt mit 6–8 einzelnen 10-0-Nähten, die ca. 1 mm vom Rand der Membran gestochen und deren Knoten nicht versenkt werden

deckt. Da diese Membran als Basalmembran und Gleitschiene für das Epithel des Patienten dient, ist genau darauf zu achten, daß die Orientierung dieser Membran erhalten bleibt. Die Amnionepithelseite muß nach außen (oben) zeigen, während die bindegewebige Innenseite auf dem Stroma aufliegen muß, um einerseits eine Reepithelialisierung zu ermöglichen und andererseits den Kontakt mit dem Transplantat zu gewährleisten. Dazu wird ein zweites Stück Membran vom Träger gelöst und, wie in Abbildung 1d demonstriert, über das Auge gezogen. Auf diese Weise bleibt die Orientierung des Transplantats sicher erhalten und die Membran liegt ausgebreitet in korrekter Orientierung auf der Augenoberfläche.

Die Membran muß nun verkleinert und der Größe des Defektes angepaßt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Amnionmembran einerseits elastisch ist und durch Zug der Fäden etwas gedehnt werden kann und andererseits auf dem Patientenauge etwas schrumpft. Es erweist sich als zweckmäßig, die Membran schon auf dem Träger der Größe des Defektes anzupassen. Sie kann dann zunächst mit ein oder zwei 10-0 Nylonnähren auf dem gesunden Stroma fixiert werden (Abb. 1h), um unerwünschte Verschiebungen zu verhindern. Die Nähte sollten so angeordnet werden, daß mindestens 1 mm zwischen Stichkanal und dem äußeren Rand der Amnionmembran verbleibt. Die Fäden werden ähnlich wie bei einer Keratoplastik straff geknüpft und die Fadenenden kurz über dem Knoten abgeschnitten. Wir versenken die Fäden nicht.

Das Transplantat wird nun schrittweise verkleinert (Abb. 1i) und mit zusätzlichen Nähten fixiert (Abb. 1j). Je nach Größe des Transplantats werden 6 bis 8 Einzelnähte verwendet. Dabei werden die Nähte so angeordnet, daß das Transplantat glatt ausgebreitet ist und der Oberfläche eng aufliegt. Dann wird noch einmal kontrolliert, ob zwischen dem Transplantat und dem Patientenepithel eine kleine epithelfreie Zone besteht, durch die gewährleistet wird, daß das Epithel auf das Transplantat wachsen kann. Am Ende der Operation wird zum Schutz der Membran und zur Beschleunigung der Reepithelialisierung eine weiche Verbandskontaktlinse eingesetzt, die für 4 Wochen verbleibt.

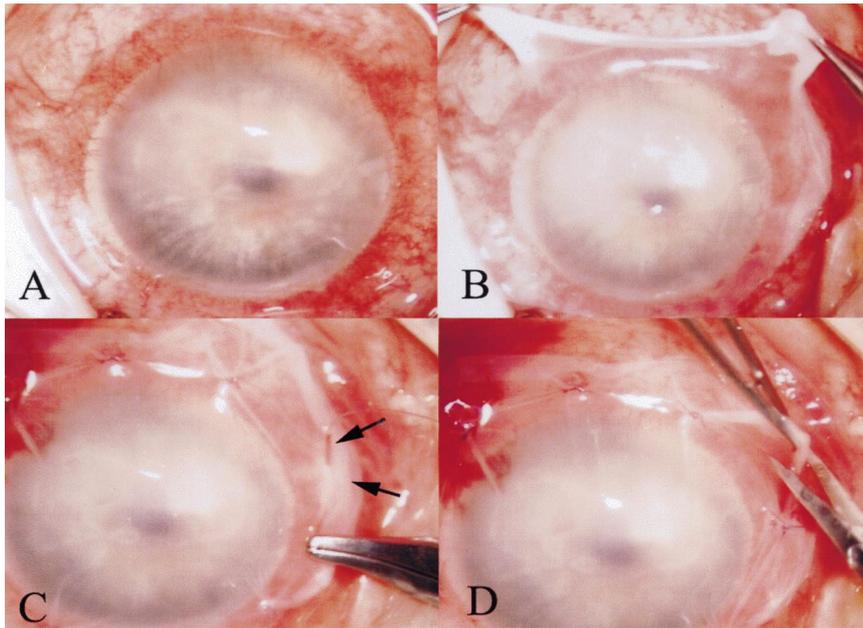


Abb. 2 ▲ a Persistierender Epitheldefekt (Grenze grau akzentuiert) mit Stromatrübung aber ohne stromalen Substanzdefekt. b Die gesamte Hornhaut wird mit einer vorher konfigurierten Membran bedeckt, die c mit 8-0 Vicrylnähten auf der Bindehaut fixiert wird. Dabei sollten die Nähte relativ weit gestochen werden (Pfeile in c), um das Ausreißen der Membran zu verhindern. d Am Ende der Operation kann überschüssige Amnionmembran entfernt werden

Rekonstruktion der Hornhautoberfläche durch Übernähen mit einer Lage Amnionmembran

Im folgenden soll eine schnell und einfach durchzuführende Technik beschrieben werden, die sich für Patienten mit Störungen der Reepithelialisierung ohne Stromadefekte eignet, wie in Abb. 2 a gezeigt. Dazu wird im Gegensatz zur zuvor geschilderten Vorgehensweise keine Entfernung des Epithels vorgenommen. Vielmehr wird auf dem Träger ein kreisförmiges Stück Amnionmembran von ca. 14 mm Durchmesser ausgeschnitten und mit zwei Pinzetten auf das Patientenauge übertragen (Abb. 2 b). Dabei behalten wir die Orientierung wie bei der zuvor geschilderten Technik bei, so daß die epitheliale Oberseite des Transplantats nach oben zeigt und die stromale Seite mit dem Hornhautepithel in Kontakt kommt.

Die Membran wird nun auf der Bindehaut verankert, wobei die Nähte relativ weit gestochen werden sollten (Pfeile in Abb. 2 c). Dadurch wird verhindert, daß die Membran an den Nähten ausreißt. Als Nahtmaterial eignet sich Vicryl oder Seide in den Stärken 9-0 oder 8-0 mit einer runden Nadel. Am Ende der Operation kann die Membran noch

etwas verkleinert werden, um eine zu starke Bewegung der überschüssigen Ränder bei Lidbewegungen zu verhindern (Abb. 2 d). Je nach der ursächlichen Pathologie kann es z. B. bei Veränderungen der Lidkanten zu einer vor-schnellen Ablösung der Membran kommen. Daher verwenden wir bei allen Patienten eine Verbandskontaktlinse, um die Membran zu schützen.

Diskussion

In den ersten Beschreibungen der Technik der Amnionmembran wurden die Transplantate mit sehr dicken Seidenfäden auf der Bindehaut verankert und die Nähte schon nach 3 bis 4 Tagen entfernt [13]. Sowohl DeRöth als auch Sorsby verwendeten die Membran jedoch ausschließlich zur Bindehautrekonstruktion und beschrieben keine Fixation auf der Hornhautoberfläche [1, 13, 14]. Im Gegenteil wird von Sorsby bemerkt, daß das Amnion die Hornhaut negativ beeinflusse, da die Transparenz vermindert sei, wenn die Membran die Hornhautoberfläche bedecke. Die damalige chirurgische Vorgehensweise ist darüberhinaus nur schwer mit heutigen Operationen zu vergleichen, da damals weder Operationsmikroskope noch mi-

krochirurgisches Nahtmaterial zur Verfügung standen. Außerdem wurde die Amnionmembran ursprünglich chemisch behandelt und hitzesterilisiert, so daß auch die physikalischen Eigenschaften deutlich verändert waren. In Verbindung mit der damaligen Technik der postoperativen Untersuchung erklärt dieser Umstand, warum Sorsby und Mitarbeiter die Membran schon 48 h nach der Operation nicht mehr eindeutig nachweisen konnten [13].

Die Verwendung von unbehandelter, gefrier-konservierter Amnionmembran erfordert spezialisiertere Operationstechniken, die eine anatomisch korrekte Fixation der Membran auf dem Auge ermöglichen. Bei den ersten Tierversuchen mit nativer Amnionmembran verwendeten Kim und Tseng eine 8-0 Vicryl-Tabaksbeutelnaht, mit der die Amnionmembran auf der Episklera verankert wurde [3]. Für die ersten Rekonstruktionen der menschlichen Hornhaut kamen dann 10-0 Nylonfäden in Form von mehreren einzelnen oder einer fortlaufenden Naht zur Anwendung [8]. Obwohl 10-0 Nylon-Nahtmaterial nur mit einer scharfen Nadel zur Verfügung steht, deren Verwendung zu schlitzförmigen Einschnitten in die Membran führt, läßt sich die Amnionmembran ohne Komplikationen auf dem Hornhautstroma fixieren. Ein Ausreißen oder Durchschneiden der Fäden konnten wir nicht beobachten. Initial haben wir die Knoten ebenso wie Lee und Tseng im Stroma versenkt [8]. Jedoch kam es vier Wochen postoperativ während der Entfernung der Fäden bei zwei Patienten zu einer partiellen Lösung des Hornhautepithels mit der darunter liegenden Membran. Seitdem wir die Knoten nur kurz abschneiden und nicht mehr versenken, gelingt eine sehr viel schonendere Nahtentfernung ohne Dehiszenz der Membran. Durch die Verwendung der Verbandskontaktlinse für den Zeitraum, während dessen die Fäden noch nicht gezogen sind, beobachten wir auch keine Irritationen durch die Fadenenden.

Wesentlich für den Erfolg der hier geschilderten Transplantation von mehreren Lagen Amnionmembran ist die sorgfältige Entfernung des patienteneigenen Epithels vom Ulkustrand und um das Ulkus herum. Um das Unterwandern der Membran durch das Hornhautepithel zu verhindern, sollte die

Membran zusätzlich straff auf der Hornhaut aufliegen. Dafür plazieren wir die Nähte so, daß etwas Zug auf die Membran ausgeübt wird und sich die Ränder der Membran leicht zum Zentrum ziehen. Bei der Wahl der Größe der Membran ist darauf zu achten, daß sie sich in den ersten postoperativen Tagen etwas retrahieren kann. Daher sollte intraoperativ ein ausreichend großes Areal intaktes Stroma von der Membran bedeckt werden, damit es bei einer Schrumpfung nicht zu einer Exposition des Ulkus kommt.

Bei der Wahl der Operationstechnik ist zusätzlich zu bedenken, daß es bei Verwendung von mehreren Schichten Amnionmembran zu einer länger dauernden Trübung der Hornhaut kommt. Sie ist Ausdruck der Tatsache, daß die Membran nur semitransparent und nicht klar ist. Nach Transplantation und konsekutiver Reepithelialisierung kommt es zu einer schrittweisen Auflösung der semitransparenten Membran. Je mehr Lagen Amnion verwendet werden, desto langsamer dauert dieser Vorgang. Eine Lage Amnionmembran kann schon nach bis zu vier Wochen größtenteils nicht mehr an der Spaltlampe sichtbar sein, während die Auflösung mehrerer Lagen nach unseren Erfahrungen mehrere Monate in Anspruch nimmt. Diese zeitliche Sequenz ist auch ein Indikator dafür, daß Anteile der transplantierten Amnionmembran noch über Monate im Stroma nachweisbar sind und zu dessen Stabilisierung beitragen.

Im Gegensatz zu den Membranfragmenten, die zum Auffüllen des Hornhautulkus verwendet werden, spielt die Orientierung der zur abschließenden Deckung des Defektes verwendeten Membran eine Rolle. Histologisch weist nur die vom Amnionepithel bedeckte Oberseite die Charakteristika einer Basalmembran auf, während die Unterseite aus lockeren Bindegewebsfasern gebildet wird. Obwohl es bisher noch keine experimentellen Untersuchungen über die Migration von Hornhautepithel auf der Amnionmembran gibt, scheint eine funktionelle Basalmembran sowohl für die Anhaftung und Wanderung, als auch für eine physiologische Differenzierung des Hornhautepithels wichtig zu sein [4, 5, 15]. Eine wichtige Ursache für die Entstehung persistierender Epitheldefekte

und daraus entstehender Ulzera ist eine gestörte Interaktion zwischen Epithelzellen und Basalmembran.

Vergleicht man Basalmembranen von verschiedenen Geweben, so haben sie oft ähnliche Zusammensetzungen: sowohl in der Basalmembran der Hornhaut als auch in der Amnionmembran findet sich beispielsweise Kollagen IV [9]. Derartige Ähnlichkeiten erlauben es offensichtlich, eine funktionell minderwertige korneale Basalmembran durch die Amnionmembran zu ersetzen. Zusätzlich ist die Oberfläche der Amnionmembran, wie unsere Untersuchungen gezeigt haben, auch nach der Kryokonservierung von einem einschichtigen Amnionepithel bedeckt. Diese Zellen sind nicht vital und lassen sich schon kurz nach der Transplantation histologisch nicht mehr nachweisen [7, Kruse et al., nicht publizierte Ergebnisse]. Diese avitalen Zellen enthalten unter anderem heparin-gebundene Wachstumsfaktoren und können somit die Proliferation und Migration der auf ihnen wachsenden Hornhautepithelzellen begünstigen. In Anbetracht dieser Beobachtungen und unseren bisherigen klinischen Erfahrungen halten wir eine konsequente Orientierung der Amnionmembran, die bei Verwendung der beschriebenen Trägerfolien einfach zu gewährleisten ist, für empfehlenswert.

Die im zweiten Teil beschriebene Technik unterscheidet sich von der Transplantation mehrerer Lagen von Amnionmembran hinsichtlich der Indikationsstellung und der biologischen Wirkungsweise. Sie eignet sich zur temporären Rekonstruktion der Hornhautoberfläche bei Reepithelialisierungsstörungen ohne Stromadefekte. Da die Membran die gesamte Hornhaut überdeckt, ist darüberhinaus keine Entfernung des Epithels notwendig. Somit ist die Technik auch für Patienten geeignet, bei denen es wegen mangelnder Compliance zu Problemen bei der postoperativen Betreuung nach konventioneller Amnionmembrantransplantation kommt. Darüberhinaus kann sie besonders bei Epithelialisierungsstörungen nach Keratoplastik angewendet werden, wo die Verankerung der Amnionmembran oft erschwert ist.

Die augenähte Membran bleibt maximal vier Wochen in situ und kann jederzeit unproblematisch entfernt werden. Um eine vorschnelle Lösung der

Membran zu verhindern, sollte sie unbedingt mit einer Verbandkontaktlinse mit großem Durchmesser geschützt werden. Nach Transplantation besteht ein lockerer Kontakt des patienteneigenen Hornhautepithels mit der stromalen Seite der Amnionmembran. Der Mechanismus der Reepithelialisierung beruht hier also nicht auf dem Ersatz der Basalmembran, sondern vermutlich darauf, daß das Amnionstroma die Migration des Hornhautepithels auf der Hornhautoberfläche beeinflusst.

Fazit für die Praxis

Die Transplantation von menschlicher Amnionmembran ist eine neue Möglichkeit zur chirurgischen Wiederherstellung der Augenoberfläche. Dabei kommen zwei Verfahren zum Einsatz: Die Transplantation mehrerer Lagen von Amnionmembran kommt bei Epitheldefekten mit tiefen stromalen Ulzera zur Anwendung. Einfacher ist die temporäre Deckung der gesamten Hornhaut mit Amnionmembran, die die Epithelialisierung bei reinen Heilungsstörungen des Hornhautepithels z. B. nach Keratoplastik ermöglicht.

Dank der guten Verfügbarkeit kryokonservierter Amnionmembran, die keine immunologischen Transplantatreaktionen hervorruft, ergänzen die vorgestellten Techniken das Spektrum etablierter chirurgischer Maßnahmen zur Rekonstruktion der Hornhautoberfläche.

Literatur

1. De Rötth A (1940) **Plastic repair of conjunctival defects with fetal membrane.** Arch Ophthalmol 23: 522–525
2. Duchesne B, Mans B, Lavalleye B, Gerard C, Marechal-Courtois C, Betz P, Tseng SC (1998) **Use of the cryopreserved human amniotic membrane for reconstruction of the ocular surface.** Bull Soc Belge Ophthalmol 268: 73–77
3. Kim JC, Tseng SCG (1995) **Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas.** Cornea 14: 473–484
4. Khodadoust AA, Silverstein AM, Kenyon KR, Dowling JE (1968) **Adhesion of regenerating corneal epithelium: The role of basement membrane.** Am J Ophthalmol 65: 339–348
5. Kurpakus MA, Stock EL, Jones JCR (1992) **The role of the basement membrane in differential expression of keratin proteins in epithelial cells.** Dev Biol 150: 243–255

6. Kruse FE, Rohrschneider K, Völcker HE (1998) **Transplantation of amniotic membrane for reconstruction of the eye surface.** Ophthalmologie 95: 114–119
7. Kruse FE, Jousseaume AM, Rohrschneider K, You L, Sinn B, Baumann J, Völcker HE (1999) **Cryo-preserved human amniotic membrane for ocular surface reconstruction.** Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, im Druck
8. Lee SH, Tseng SCG (1997) **Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration.** Am J Ophthalmol 123: 303–312
9. Ljubimov AV, Burgesson RE, Butkowsky RJ, Michael AF, Sun TT, Kenney MC (1995) **Human corneal basement membrane heterogeneity: topographical differences in the expression of type IV collagen and laminin isoforms.** Lab Invest 72: 461–473
10. Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, Tseng SCG (1997) **Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision.** Ophthalmology 104: 974–985
11. Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K (1998) **Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon.** Br J Ophthalmol 82: 235–240
12. Shimazaki J, Yang HY, Tsubota K (1997) **Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns.** Ophthalmology 104: 2068–2076
13. Sorsby A, Symons HM (1946) **Amniotic membrane grafts in caustic burns of the eye.** Br J Ophthalmol 30: 337–345
14. Sorsby A, Haythorne J, Reed H (1947) **Further experience with amniotic membrane grafts in caustic burns of the eye.** Br J Ophthalmol 31: 409–418
15. Stepp MA, Zhu L, Sheppard D, Cranfill RL (1995) **Localized distribution of alpha 9 integrin in the cornea and changes in expression during corneal epithelial cell differentiation.** J Histochem Cytochem 43: 353–362
16. Tseng SCG, Prabhasawat P, Lee SH (1997) **Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction.** Am J Ophthalmol 124: 765–774
17. Tseng SC, Prabhasawat P, Barton K, Gray T, Meller D (1998) **Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency.** Arch Ophthalmol 116: 431–441
18. Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, Toda I, Takano Y, Ono M, Shinozaki N, Shimazaki J (1996) **Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson Syndrome.** Am J Ophthalmol 122: 38–52

Hrsg.: P. Dominiak, S. Harder, M. Paul, T. Unger

Goodman & Gilman Pharmakologische Grundlagen der Arzneimitteltherapie

9. Aufl.; Frankfurt: McGraw-Hill Medica, 1998. 1721 S., (ISBN 3-89028-850-2), geb., DM 289,-

Seit vielen Jahren zählt das englisch-sprachige Lehrbuch „Goodman & Gilman – The Pharmacological Basis of Therapeutics“ zu den internationalen Standardwerken der Pharmakologie. Erstmals wurde nun das Original, das in der aktuellen, neunten Auflage vorliegt, in die deutsche Sprache übertragen.

Das Lehrbuch umfaßt das gesamte Spektrum der Pharmakologie. In siebzehn Kapiteln auf 1721 Seiten werden die allgemeine, spezielle und klinische Pharmakologie beschrieben. Die Kapitel behandeln nicht nur die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der jeweiligen Medikamente, sondern stellen häufig auch Arzneimittelinteraktionen oder die physiologischen bzw. pathophysiologischen Grundlagen für die Pharmakotherapie dar. Ein besonderer Schwerpunkt des Lehrbuchs liegt auf dem therapeutischen Fortschritt, der durch neu-zugelassene Medikamente oder sich noch in der Entwicklung befindliche, erreicht werden kann. So widmet sich das Lehrbuch auch dem aktuellen Thema der Gentherapie oder Serotonin- Agonisten und -Antagonisten. Die Geschwindigkeit, mit der heute neue Erkenntnisse gewonnen werden, veranlassen die Autoren des Originals zu Ende eines Kapitels mit einem Ausblick auf zukünftige Therapiemöglichkeiten zu schließen.

Die deutsche Ausgabe beschränkt sich nicht nur auf die Übersetzung des amerikanischen Originals, sondern ist an die Belange des deutschen Arzneimittelmarktes adaptiert: Medikamente, die in der Originalausgabe nicht erwähnt, aber in Deutschland verschrieben werden, sind in der deutschen Ausgabe in einer Anmerkung der Herausgeber hervorgehoben. In speziellen Anhängen werden u. a. die Grundsätze der Verschreibung von Arzneimitteln in Deutschland dargestellt oder sämtliche im Buch erwähnten Substanzen mit dem Handelsnamen der Originalpräparate aufgeführt sowie wichtige Internet-Adressen aufgelistet.

Insgesamt ist das Lehrbuch in einer gut verständlichen und didaktisch sehr ansprechenden Form geschrieben. Es ist außerordentlich zu begrüßen, daß der Goodman & Gilman jetzt auch in deutscher Sprache vorliegt. Die ohnehin schon große Verbreitung dieses Standardwerkes wird sicherlich dadurch weiter steigen. Zielgruppe sind dabei nicht nur Studentinnen und Studenten der Medizin, sondern praktisch alle Mediziner, die sich umfassend über die aktuelle Pharmakotherapie informieren wollen.

M. Feuring (Mannheim)