

Prof. Dr. Martin Grüterich  
Prof. Dr. Detlev Spiegel  
Karlsplatz 8 80335 München  
www.augenheilkunde-stachusn.de

grüterich  
& spiegel



# Amnion - Transplantation

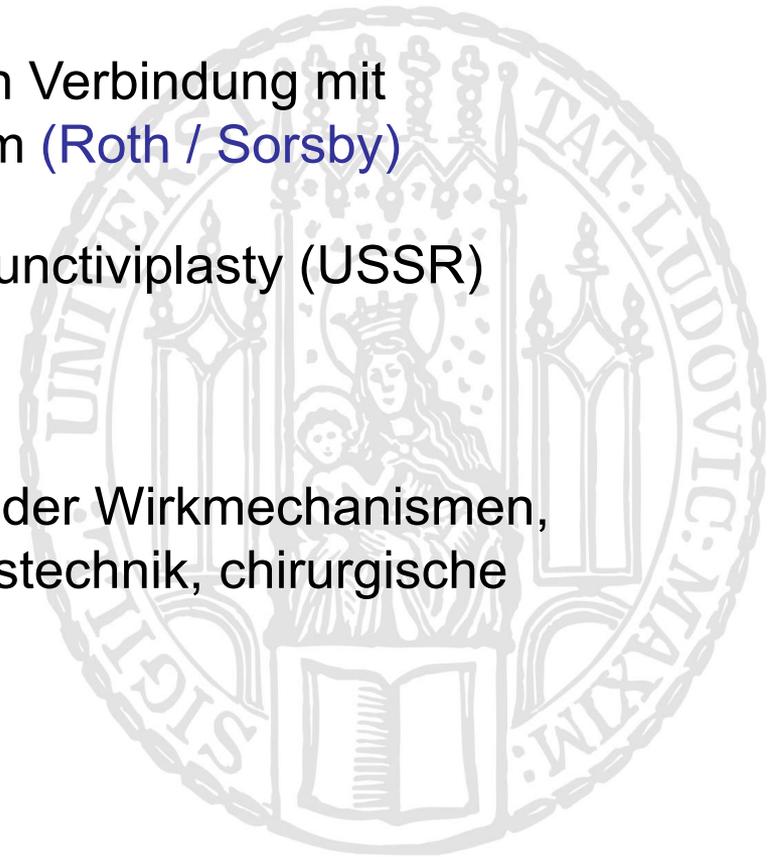
M.Grüterich

DOC – 2024, Nürnberg



# Amnionmembran

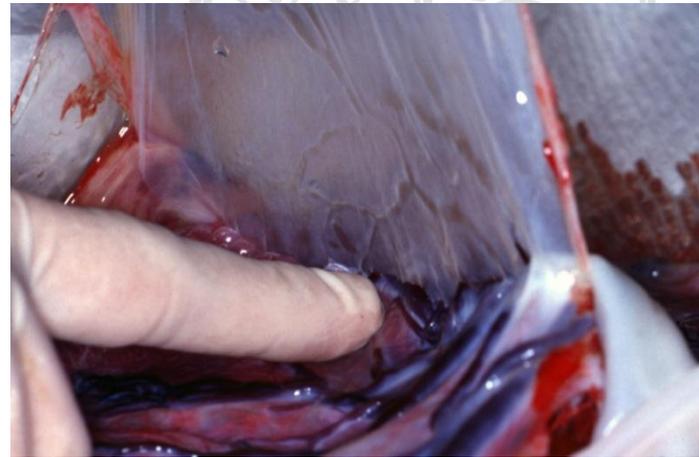
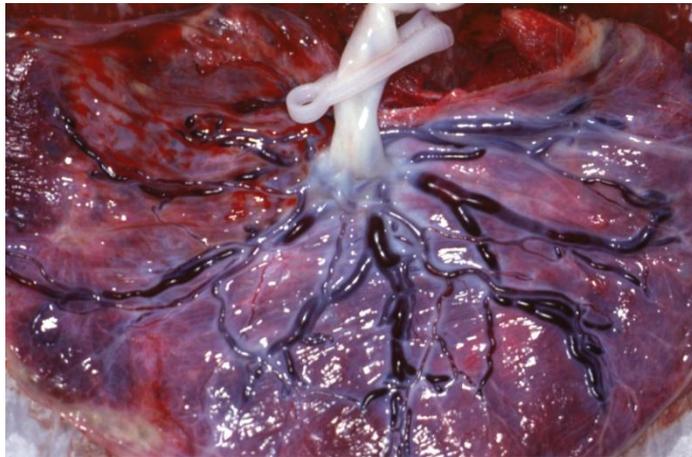
- 1910 Deckung von Haut-, Schleimhaut-, Perikard-  
Peritonealdefekten
- 1940er erste Anwendung am Auge (in Verbindung mit  
Chorion / in getrockneter Form (Roth / Sorsby)
- 1990 ALLOTRANSPLANT for Conjunctivoplasty (USSR)  
=> „ Plazentaextrakt “
- seit 1995 systematische Untersuchung der Wirkmechanismen,  
Aufarbeitungs- und Lagerungstechnik, chirurgische  
Techniken ( Tseng, SC )



# Amnionmembran

## Anatomie:

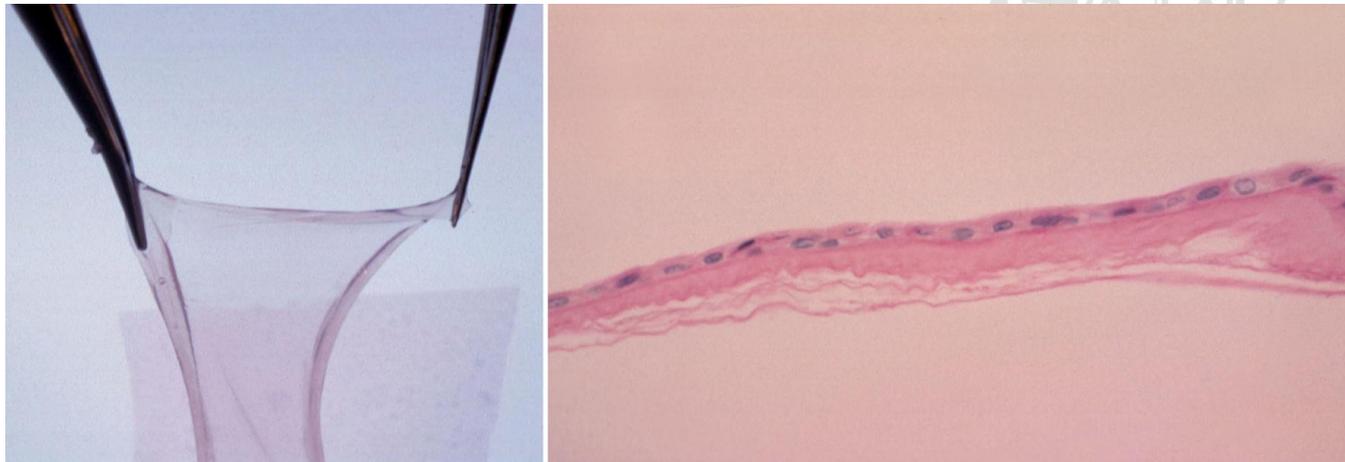
- ^ innerste Schicht der Fruchtblase
- ^ fötales Ektoderm
- ^ Übergang zur fötalen Haut



# Amnionmembran

## Histologie:

- ^ 0,02 - 0,5 mm Dicke (Nabelschnur ca. 1mm)
- ^ keine Blutgefäße
- ^ 5 Schichten:  
Epithel / BM / kompakte, fibroblastische und Schwammschicht



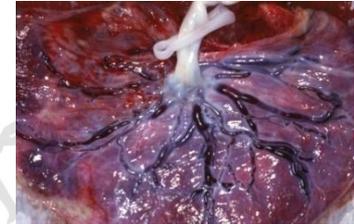
# Amnionmembran - Präparation

Vor der Entbindung:

Gespräch und schriftliches Einverständnis ( Spende und Serologie )

Kreissaal:

Entgegennahme der Plazenta im OP ( **steril** )



HH - Labor:

Waschen und Präparation unter „ laminar flow Bank “ ( **steril** )

Lagerung:

Amnionmembranen auf Filterpapier in Medium bei -80 oC  
( DMEM - Glycerol 1 : 1 + Antibiotikazusatz )



OP:

Auftauen bei Zimmertemperatur oder im Wasserbad



# Wirkmechanismen der kryokonservierten AM

## **Amnionbasalmembran**

(Fukuda et al. 1998)

(Kollagen IV und VII, Laminin 1 und 5, Fibronectin)

## **Amnionepithel / -stroma**

Wachstumsfaktoren

(EGF, KGF, HGF, bFGF, NGF)

(Koizumi et al. 2000)

(Touhami et al. 2001)

Antientzündliche, - angiogenetische Wirkung

(Na et al. 1999)

(Hao et al. 2000)

(Solomon et al. 2000)

(Park et al. 2000 )

(Heiligenhaus et al. 2001)

## **Amnionhomogenisat**

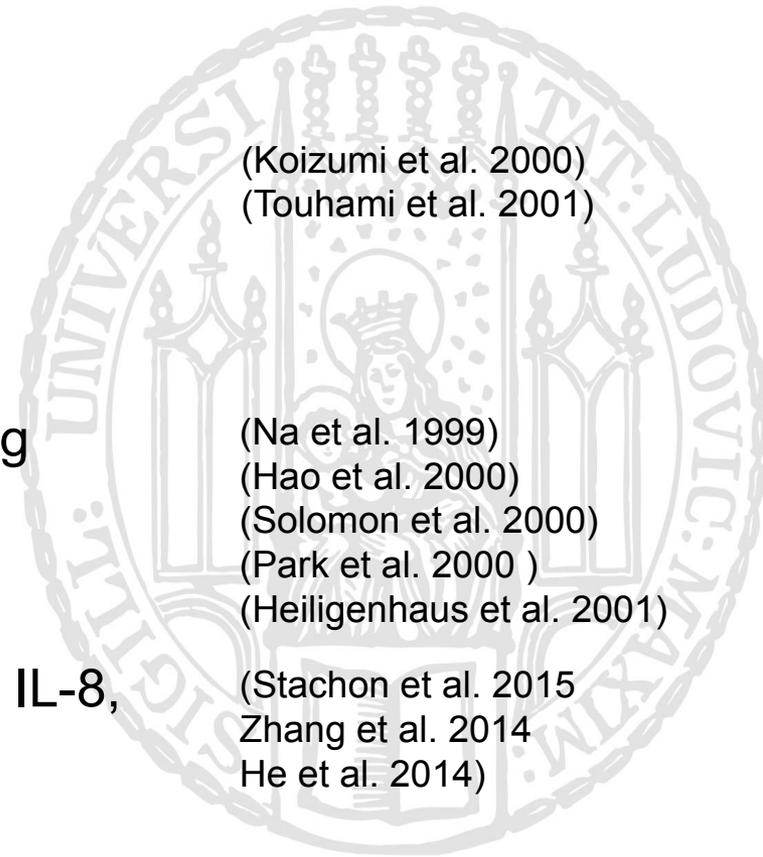
Wachstumsfaktoren

(EGF, bFGF and HGF, and lacking IL-6 and IL-8,  
HC-HA/PTX3)

(Stachon et al. 2015)

Zhang et al. 2014

He et al. 2014)



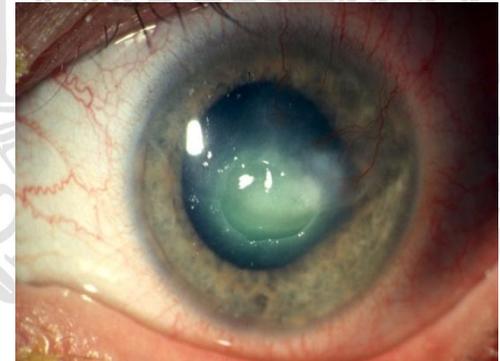
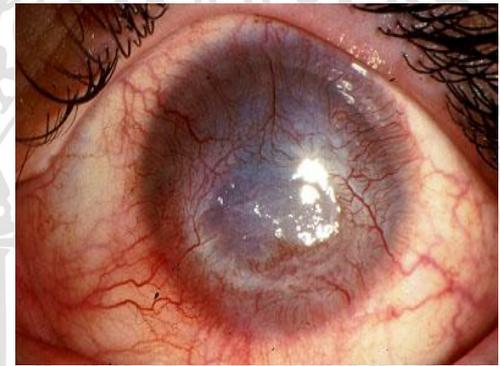
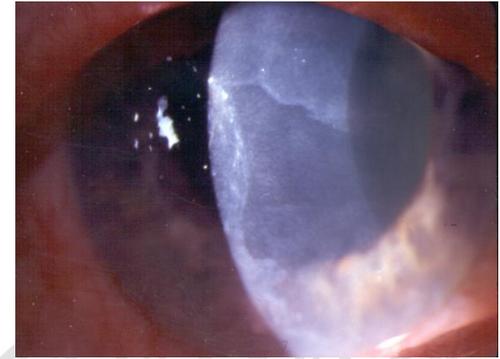
# Indikationen zur AM Transplantation

## Hornhaut

- ^ Persistierender Epitheldefekt der HH
- ^ trophisches HH - Ulkus
- ^ Verätzung (Früh- und Spätphase)
- ^ Neurotrophe Keratopathie
- ^ Bullöse Keratopathie
- ^ Limbus – Stammzellinsuffizienz

## Bindehaut

- ^ Bindehautrekonstruktion
- ^ Filterkisseninsuffizienz
- ^ Pterygium

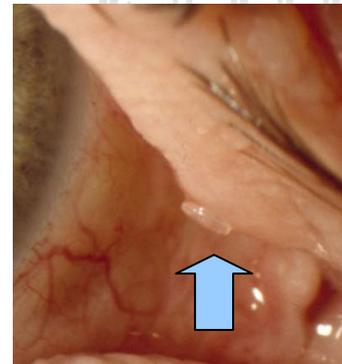


# Vorbereitende Maßnahmen

1. Behandlung der Grunderkrankung
2. Wiederherstellung der okulären Schutzmechanismen

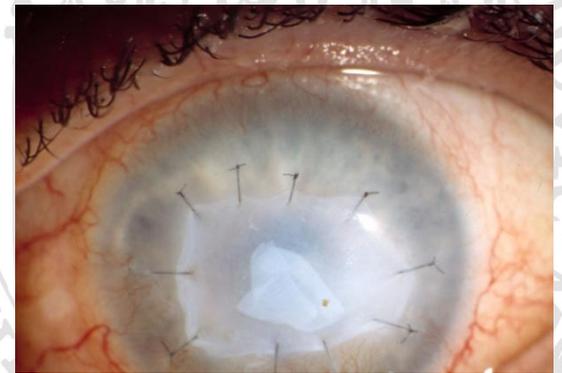
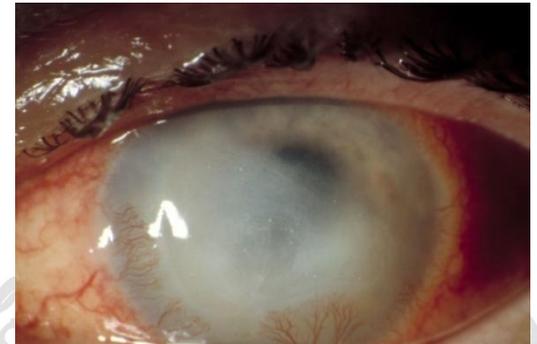
Therapeutische CL,  
Lidrekonstruktion

Tränenersatz, Verschuß der Tränenpünktchen,  
Serum-AT, Nerve Growth Factor

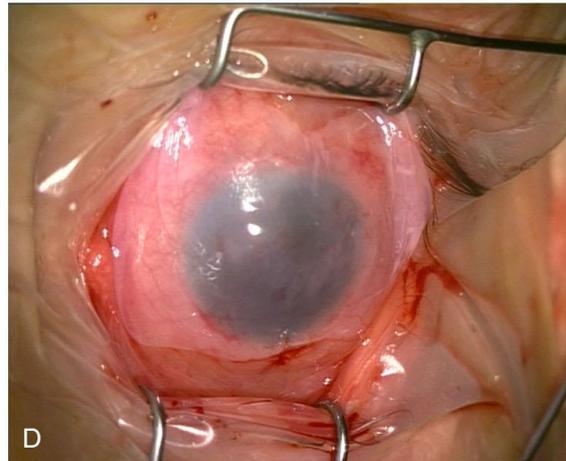
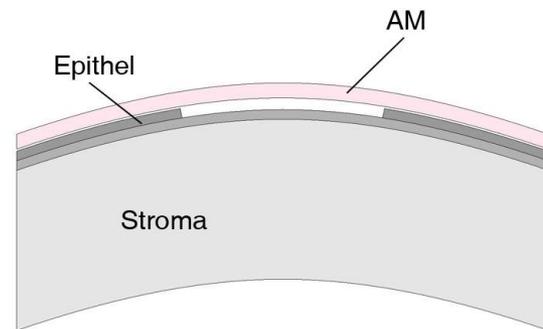
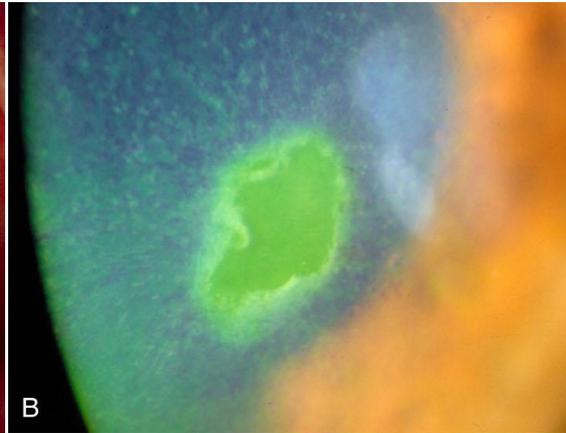


# Amnionmembran – OP Technik

- ^ Superfizielle Keratektomie
- ^ Graft / patch
- ^ 10-0 Ethilon (HH) / 9-0 Vicryl (BH)
- ^ Fibrinkleber od. andere
- ^ Kontaktlinse
- ^ KM - freie Antibiotika und Steroide
- ^ Faden ex nach ca. 6 - 8 Wochen



# Amnionmembran – „Patch“

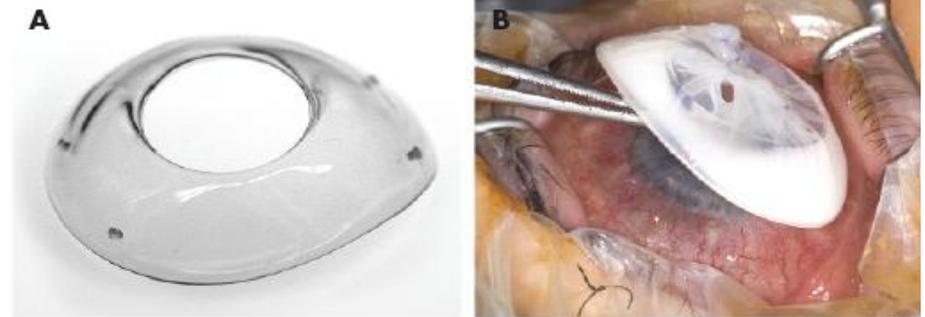


C

D

# Nahtlose Amnionmembran – OP Technik

- ^ Superfizielle Keratektomie
- ^ Graft / patch
- ^ Fibrinkleber
- ^ Kontaktlinse
- ^ KM - freie Antibiotika und Steroide



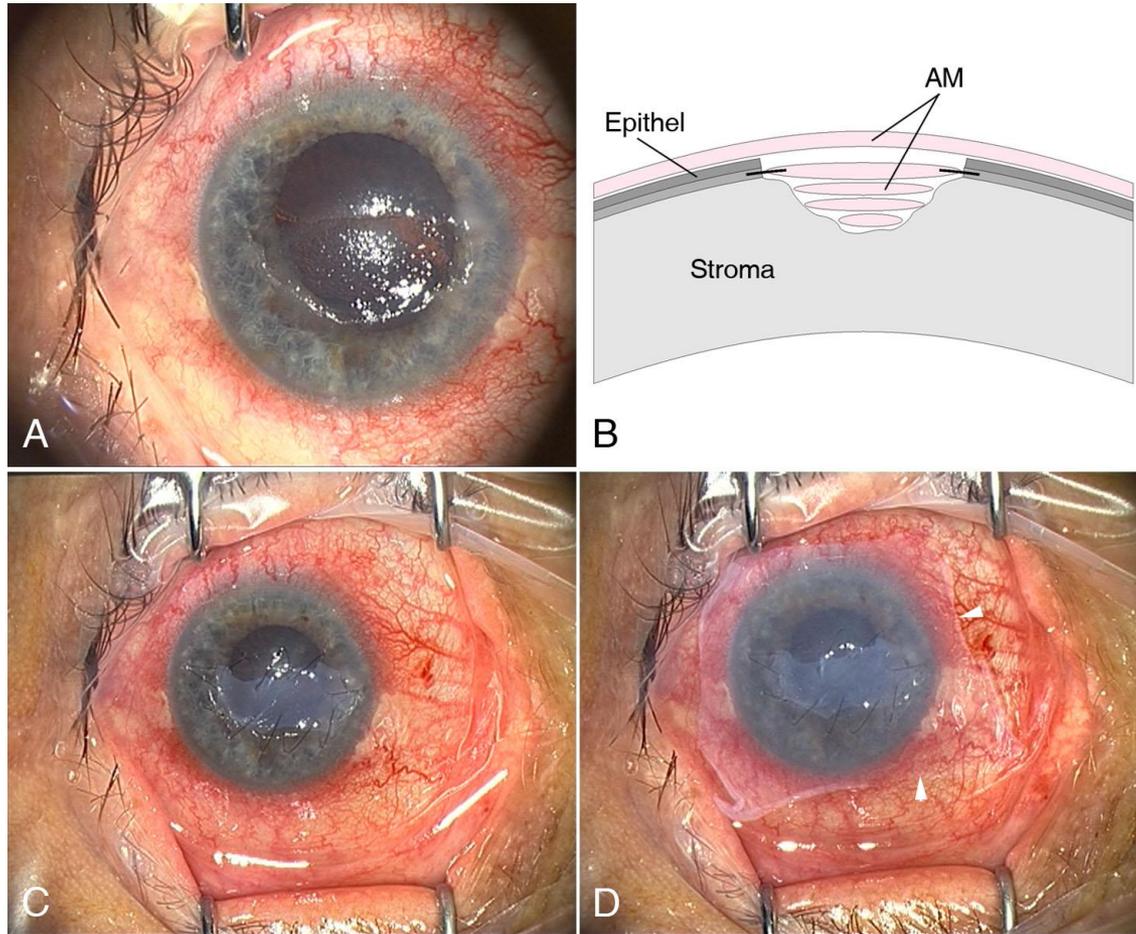
Cursiefen et al.2007

## Sonderform:

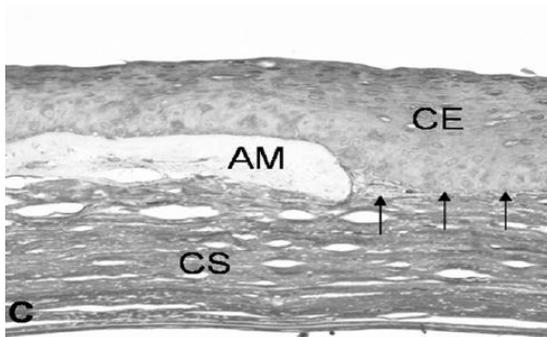
- ProKera
- AM + Illigschale



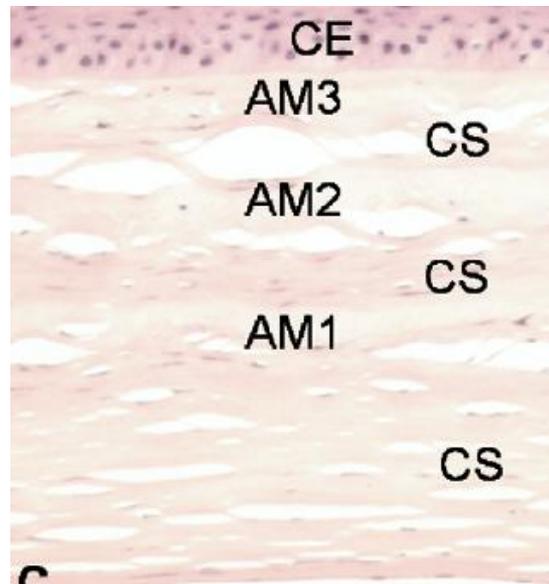
# Amnionmembran – „Graft + Patch“



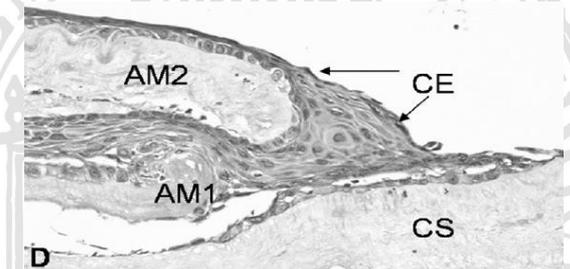
# Integrationsmuster nach AM-Tx



subepithelial



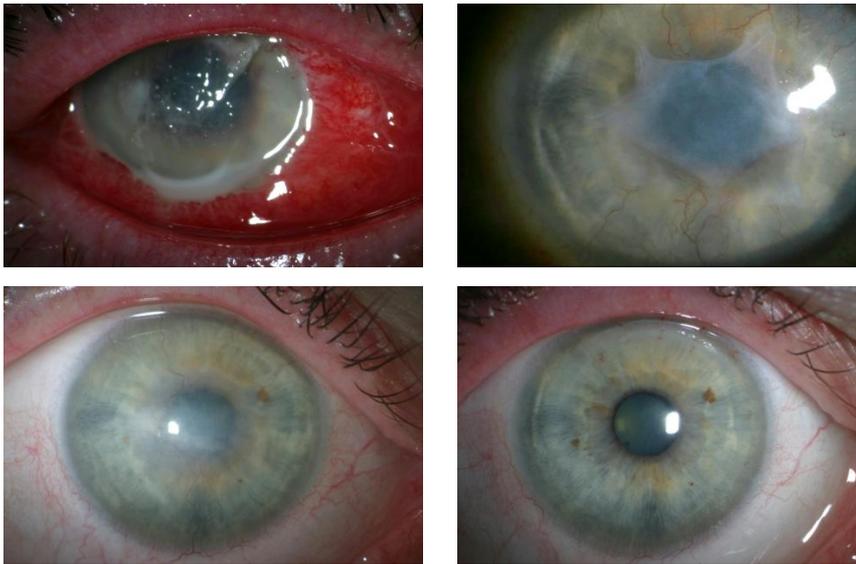
intrastromal



intraepithelial

# AM Transplantation als vorbereitende Maßnahme zur Keratoplastik

1



2

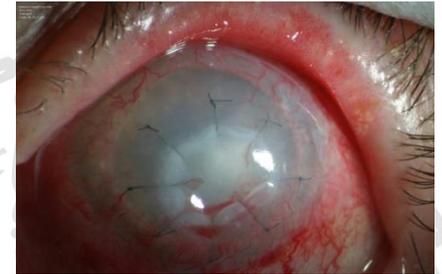


# AM Transplantation als vorbereitende Maßnahme zur Keratoplastik

1

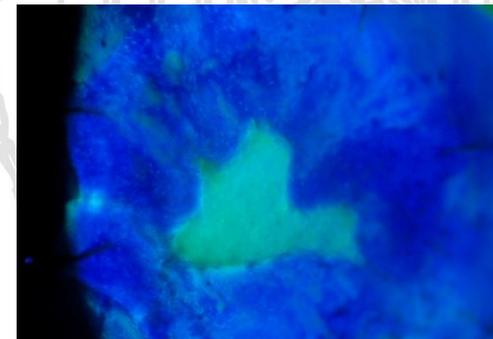
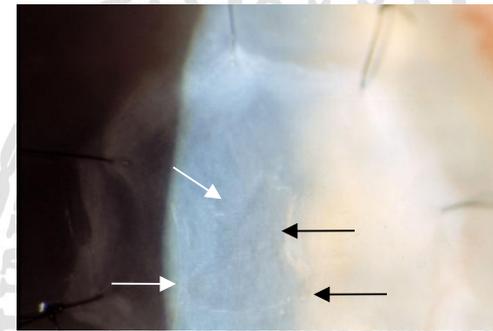
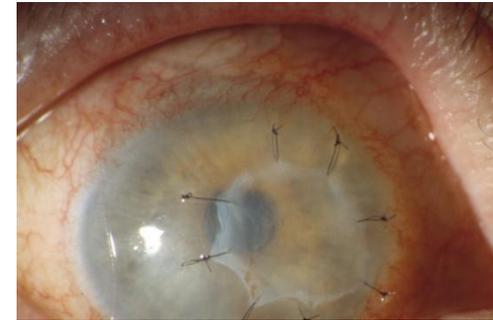


2

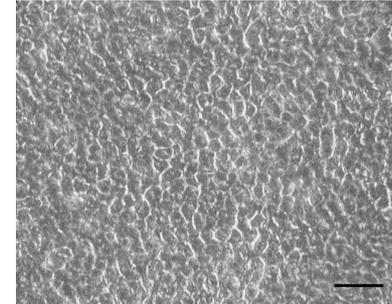
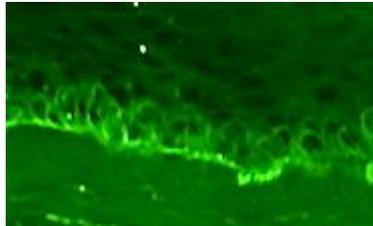
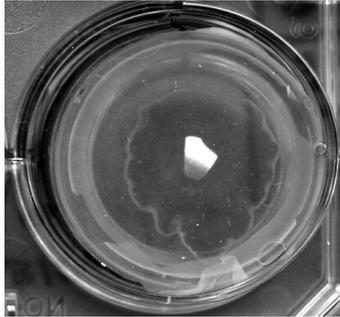


# Amnionmembran - Komplikationen

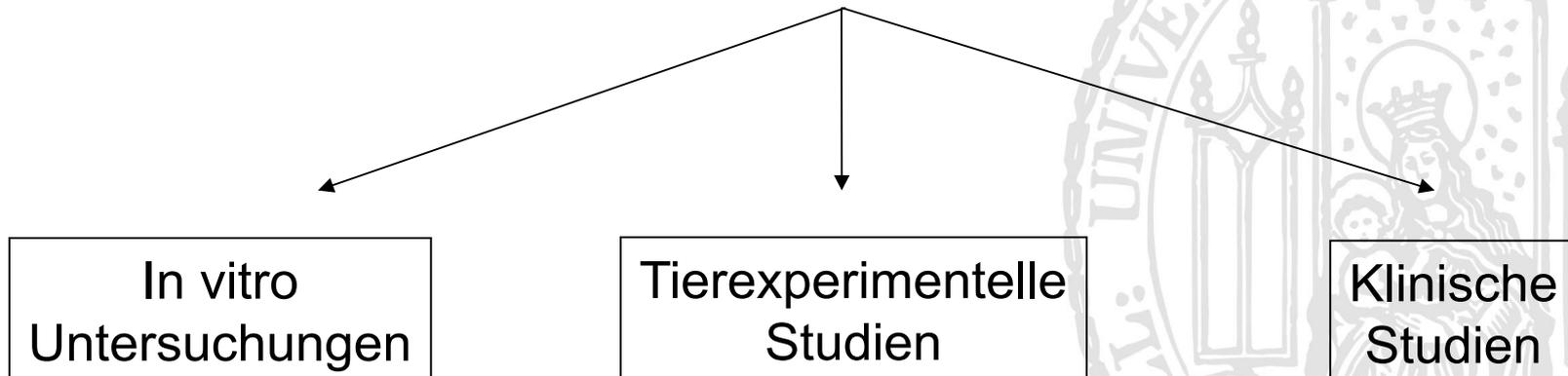
- ^ Rezidiv ( ! )
- ^ Steriles Hypopyon ( ? )
- ^ AM - Lockerung (patch / graft)  
( zu frühe Fadenentfernung )
- ^ Fadenlockerung



# Amnionmembran als Substrat zur Epithelzüchtung



Anreicherung von HH / Limbusepithel / Mundschleimhaut



Tsai et al. 2000  
Koizumi et al. 2000  
Grueterich et al. 2002  
Ti et al. 2004  
Nakamura et al. 2003

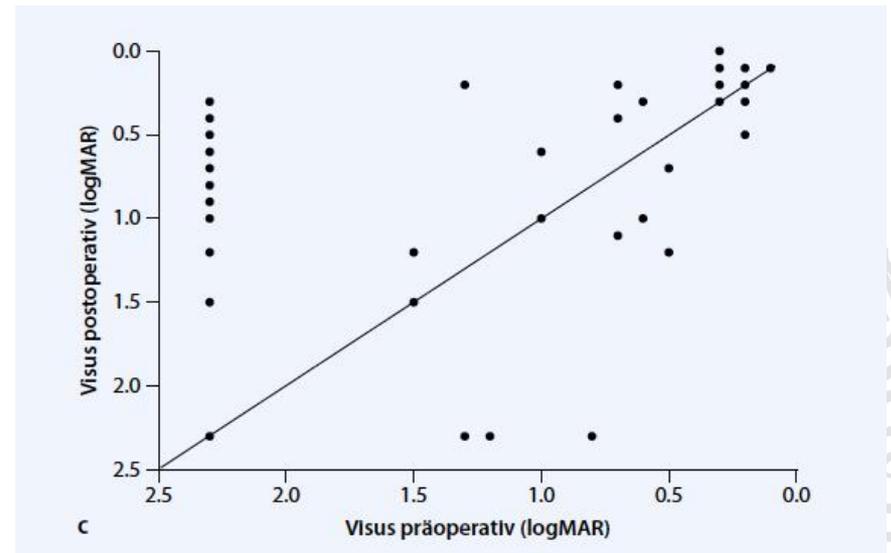
# Langzeitergebnisse zur autologen Transplantation von ex vivo kultiviertem Limbusepithel bei limbalen Stammzellinsuffizienz

S.L. Scholz · H. Thomasen · K. Hestermann · D. Dekowski · K.-P. Steuhl · D. Meller

**Tab. 1** Transplantatevaluation in Bezug zur Ätiologie

Ätiologie	Anzahl der Augen	Graft (MW ± SD)	Graft (1) (Anzahl In %)	Graft (2) (Anzahl In %)	Graft (3) (Anzahl In %)
Alle behandelten Augen	61	1,68 ± 0,8	52,5	23	24,6
Verätzungen	32	1,78 ± 0,8	43,8	34,4	21,9
MMC/INF-α-Induziert bei Zustand nach Tumorexzision	9	1,22 ± 0,7	77,8	0	22,2
Rezidivierende/primäre, große Pterygien	12	1,33 ± 0,8	83,3	0	16,7
Zustand nach schwerer infektiöser Keratitis	3	2,67 ± 0,6	0	33,3	66,6
Perforationstrauma	1	1	100	–	–
Epidermolysis bullosa	1	2	–	100	–
Kontaktlinsenassoziierte Keratopathie	1	2	–	100	–
Verbrennungen	2	3	–	–	100

Graft (1): erfolgreiche Transplantation – klare, geschlossene Hornhautoberfläche ohne Vaskularisation.  
 Graft (2): partiell erfolgreiche Transplantation – Epitheldefekte, periphere oberflächliche Vaskularisation in nicht mehr als 1 Quadranten.  
 Graft (3): erfolglose Transplantation – persistierende Epitheldefekte, oberflächliche Vaskularisation in mehr als 1 Quadranten, kein klares Hornhautzentrum.  
 MMC Mitomycin C.



Mittl. Nachbeobachtung  
Range

50,8 + 32,7 Mo  
12,5 – 142 Mo

# AM als „slow release device“ für Medikamente – *in vitro* Ergebnisse

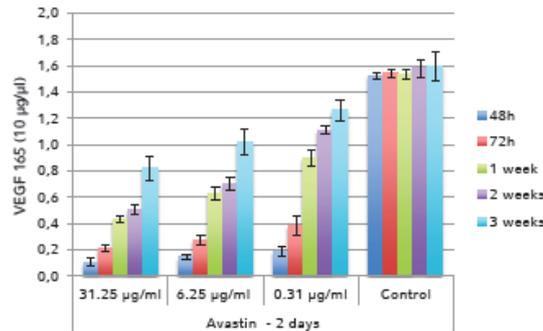


Fig. 3: Blocking of free VEGF after incubation of HAM with bevacizumab for 2 days

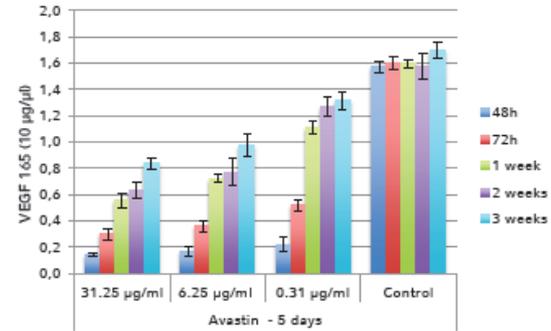


Fig. 4: Blocking of free VEGF after incubation of HAM with bevacizumab for 5 days

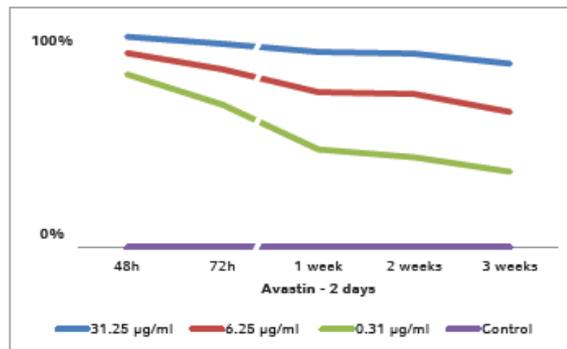


Fig. 5: Efficacy of VEGF blocking after 2 days of bevacizumab incubation

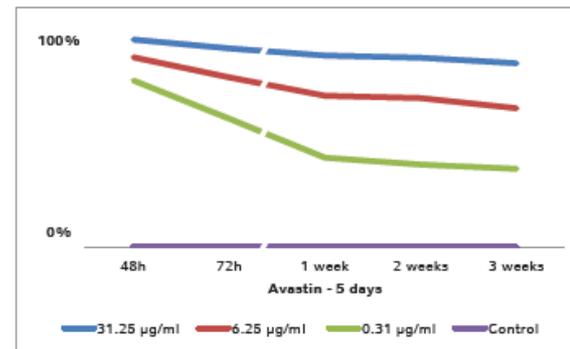
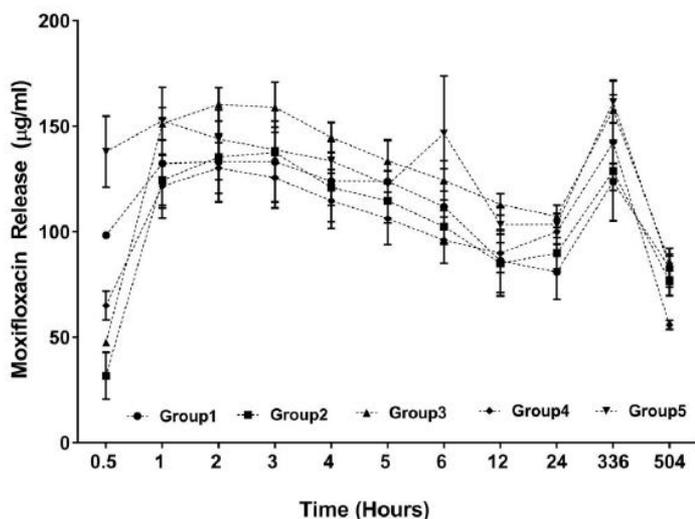


Fig. 6: Efficacy of VEGF blocking after 5 days of bevacizumab incubation

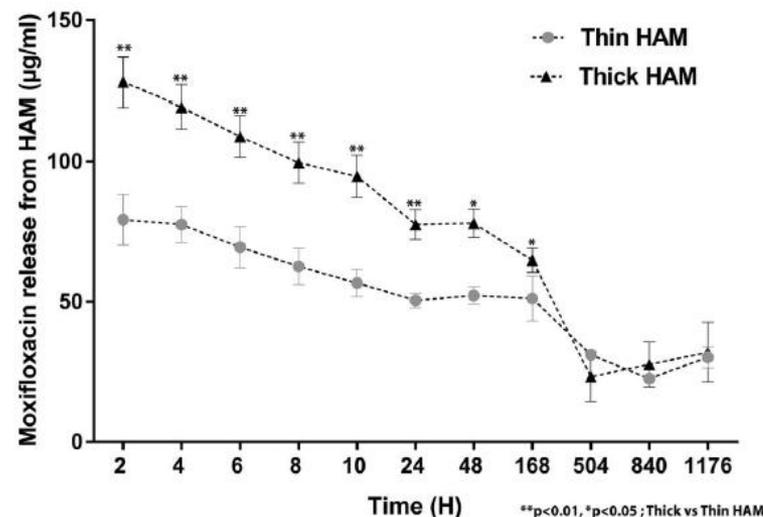
# In Vitro Evaluation of the Drug Reservoir Function of Human Amniotic Membrane Using Moxifloxacin as a Model Drug

Cornea • Volume 36, Number 5, May 2017

Madhavi Latha Yelchuri, MS(Pharm),\* Bhagyashree Madhavi, MS,† Nilam Gohil, MS,† Hitha Sara Sajeev, DNB,† Namperumalsamy Venkatesh Prajna, DNB, FRC Oph,† and Senthilkumari Srinivasan, MPharm, PhD\*



**FIGURE 1.** Graph showing the release kinetics of moxifloxacin from drug-soaked HAM. The amount of moxifloxacin released from HAM buttons of different incubation periods (3 hours: group I; 6 hours: group II; 12 hours: group III; 24 hours: group IV; and 48 hours: group V) for a period of 504 hours (3 weeks) is shown. No significant difference was observed between all groups studied.



**FIGURE 2.** Graph showing release kinetics of moxifloxacin from thick and thin HAMs. The amount of moxifloxacin released from drug-soaked thick HAM was statistically significant compared with thin HAM ( $P < 0.001$ ); thick HAM [mean ( $\pm$ SD) wt:  $73 \pm 5.6$  mg;  $n = 8$ ]; thin HAM [mean ( $\pm$ SD) wt:  $46.3 \pm 3.7$  mg;  $n = 4$ ]. \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.001$ ; thick HAM versus thin HAM.

# „ Amnion-Tropfen “

## **Topical Cryopreserved Amniotic Membrane and Umbilical Cord Eye Drops Promote Re-Epithelialization in a Murine Corneal Abrasion Model**

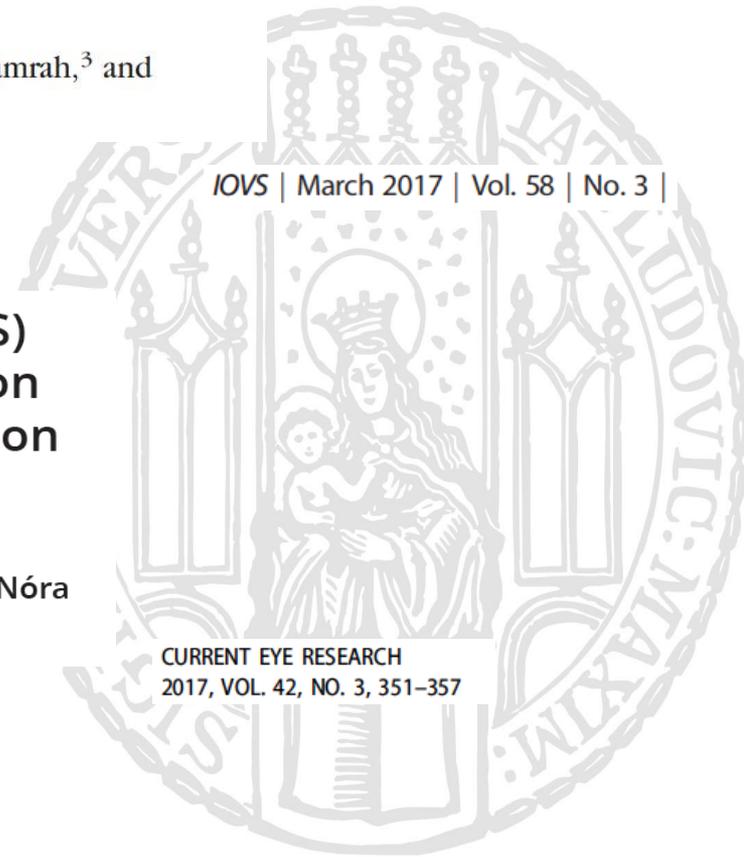
Sean Tighe,<sup>1,2</sup> Hamid-Reza Moein,<sup>3</sup> Lorraine Chua,<sup>1</sup> Anny Cheng,<sup>1,2,4</sup> Pedram Hamrah,<sup>3</sup> and Scheffer C. G. Tseng<sup>1,4</sup>

## **Effect of Amniotic Membrane Suspension (AMS) and Amniotic Membrane Homogenate (AMH) on Human Corneal Epithelial Cell Viability, Migration and Proliferation In Vitro**

Ming-Feng Wu, Tanja Stachon, Achim Langenbacher, Berthold Seitz & Nóra Szentmáry

IOVS | March 2017 | Vol. 58 | No. 3 |

CURRENT EYE RESEARCH  
2017, VOL. 42, NO. 3, 351-357



# Amnionmembran - Anwendungsmöglichkeiten

„Biologische KL“



AM - Patch

„Slow release device“



AM - Patch ?

Basalmembran / Leitschiene  
„superfizielle lam. Keratoplastik“



AM – Graft

Biologischer Träger

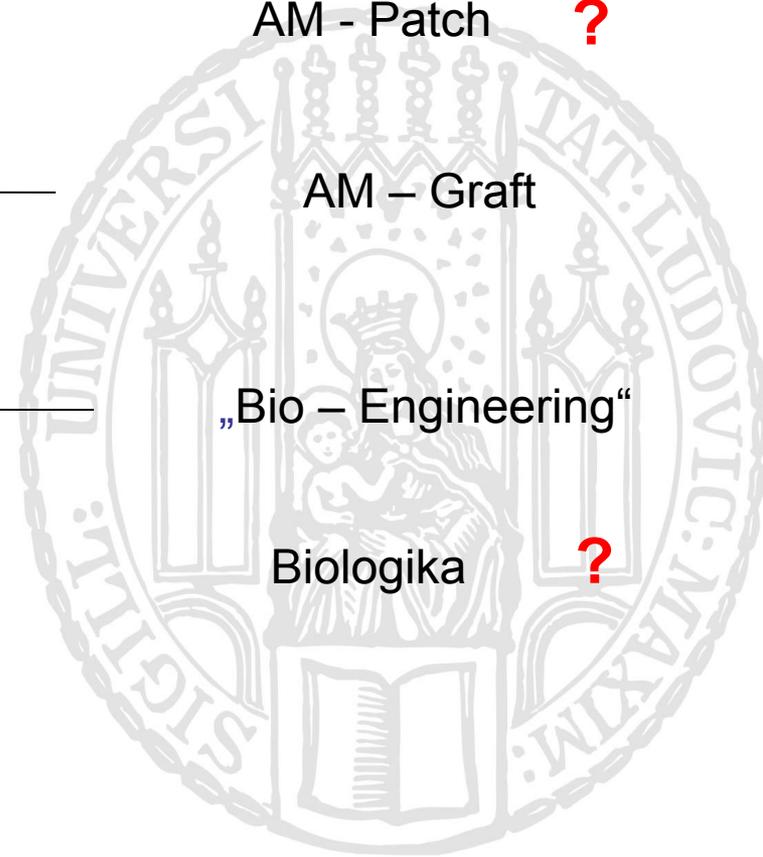


„Bio – Engineering“

„ Amnion-AT “



Biologika ?



# Amnionmembran - Fazit

Effektive chirurgische Maßnahme bei

- △ Zusammenbruch des HH und / oder BH Epithel
- △ akutem Zusammenbruch der okulären Schutzmechanismen

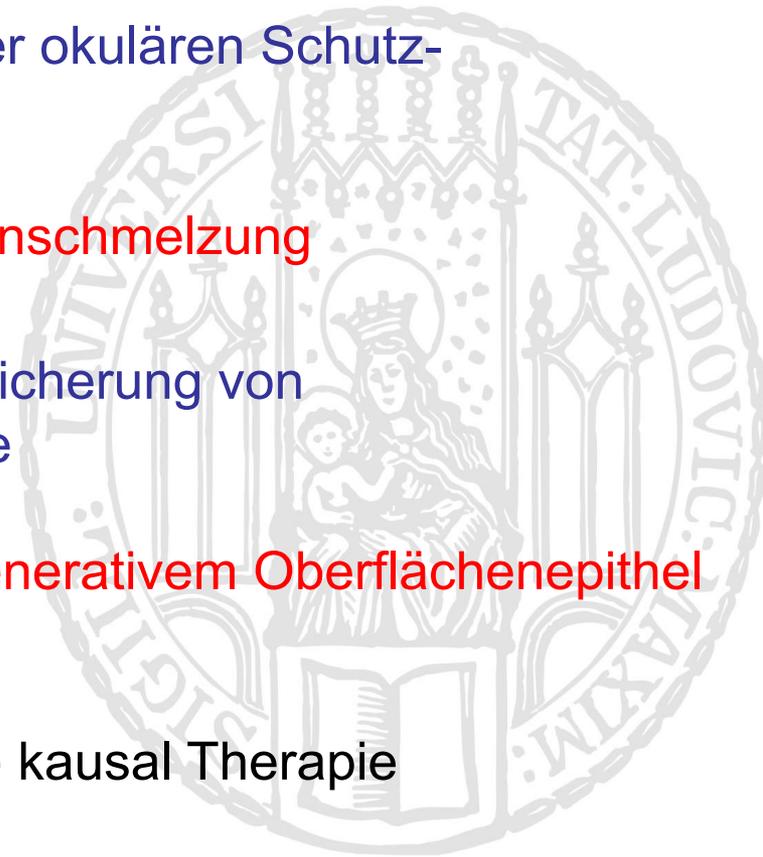
=> Vermeidung stromaler Einschmelzung

Biologisches Substrat zur Anreicherung von Epithelien der Augenoberfläche

=> Re-Population von regenerativem Oberflächenepithel



AM - Transplantation ist **keine** kausal Therapie



# Amnionmembran – Rechtliche Situation

- Arzneimittelgesetz

**§ 20b** Erlaubnis für die Gewinnung von Gewebe und die Laboruntersuchungen

**§ 20c** Erlaubnis für die Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Lagerung oder das Inverkehrbringen von Gewebe oder Gewebezubereitungen

**§ 21a** Genehmigung von Gewebezubereitungen

**§ 63c** Besondere Dokumentations- und Meldepflichten bei Blut- und Gewebezubereitungen

**§ 72b** Einfuhrerlaubnis und Zertifikate für Gewebe und bestimmte Gewebezubereitungen

- zuständige Landesbehörde (Gewinnungs- und Verarbeitungserlaubnis)
- Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (Genehmigung)

