

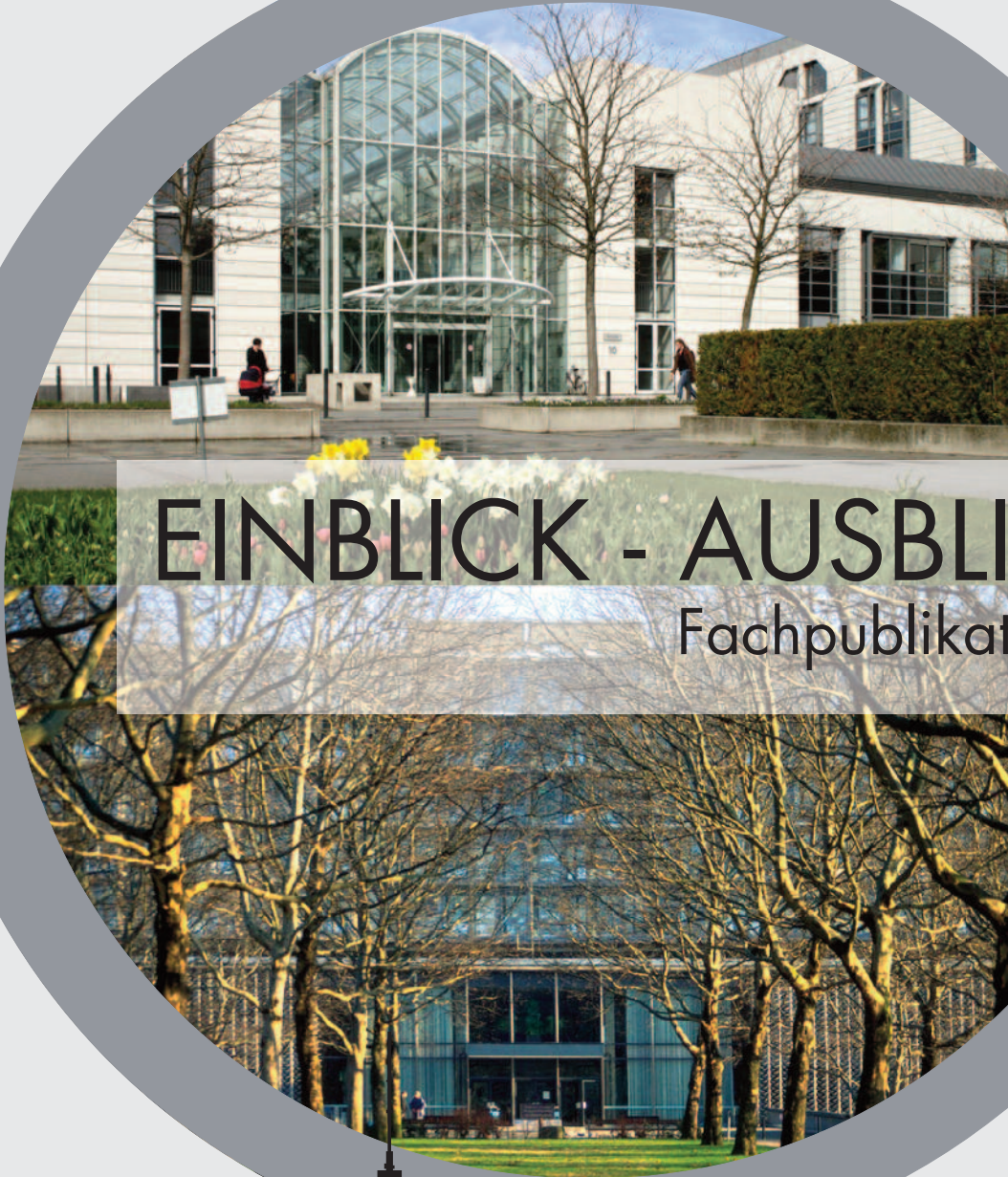
CHARITÉ

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

AUGENKLINIK



Band II



EINBLICK - AUSBLICK

Fachpublikation





Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns Ihnen das 2. Heft zu aktuellen Themen unserer Klinik überreichen zu können.

Wir haben für Sie Themen aus allen Bereichen der Klinik gesammelt und hoffen so einen Überblick über unsere Tätigkeit zu geben.

Sprechen Sie uns gerne an wenn Sie an bestimmten Themenkomplexen interessiert sind oder Problempatienten auf diesen Gebieten diskutieren möchten.

Ich bin vielfach gebeten worden, Ihnen eine Liste mit Ansprechpartnern an den beiden Klinikstandorten an die Hand zu geben. Diese Liste findet sich getrennt nach Standorten mit den entsprechenden Kontaktdaten im Anhang.

In Kürze hier noch einmal die wichtigsten Schwerpunkte und Ansprechpartner zusammengefasst:

Virchow-Klinikum:

Herr **Priv.-Doz. Dr. Eckart Bertelmann** unterstützt mich als leitender Oberarzt. Seine chirurgischen und klinischen Schwerpunkte sind die Orbitaerkrankungen sowie der vorderer Augenabschnitt (Katarakt, Glaukom, Hornhaut, Okuloplastik).

Wir konnten bis Ende 2013 bereits über 350 DMEK Transplantationen durchführen und konnten das Indikationsspektrum für die lamelläre Keratoplastik um Patienten mit schwierigen Ausgangssituationen erweitern. Herr **OA Dr. Necip Torun** hat Ihnen darüber bei zahlreichen Gelegenheiten berichtet. Die Gesamtzahl der an der Augenklinik der Charité durchgeführten DMEK Operationen hat Mitte des Jahres 2014 bereits 500 überschritten.

Der Glaukomschwerpunkt wird aktuell von Herrn **OA Dr. Necip Torun**, Herrn **PD Dr. Eckart Bertelmann** und Herrn **Dr. Matthias Klamann** geleitet.

Seit Oktober 2012 ist Herr **OA Dr. Bert Müller** wieder an unserer Klinik tätig. Neben seiner bekannten netzhautchirurgischen Spezialisierung ist er mit der Versorgung von Frühgeborenen mit ROP und Kindern mit Retinoblastomen beauftragt. Aus der Netzhautchirurgischen Abteilung am CVK ist Herr **FA Dr. Florian Heuß** zu einem Fellowship nach Liverpool, GB aufgebrochen. Frau **OÄ Dr. Sibylle Winterhalter** ist aus der Elternzeit zurück an die Klinik gekehrt. Ab März 2015 werden wir zudem durch Frau **PD Dr. Tina Dietrich** verstärkt.

Herr **Prof. Dr. Daniel Salchow** hat 2012 die Leitung der Abteilung Strabologie und Neuroophthalmologie übernommen und diese um die Kinderaugenheilkunde mit Schwerpunkt Kindliche Katarakte und Glaukome erweitert.



Herr **Prof. Uwe Pleyer** leitet in altbewährter Weise den Schwerpunkt entzündliche und infektassoziierte Augenerkrankungen und nimmt die für uns als Universitätsklinik wichtige Aufgabe des Lehrkoordinators wahr.

Frau **Dr. Annakarina Maier** (Hornhaut, vorderer Augenabschnitt), Herr **Dr. Richard Bergholz** (Neuroophthalmologie und Strabologie), Herr **Dr. Johannes Gonnermann** (vorderer Augenabschnitt, Okuloplastik), Herr **Dr. Christoph von Sonnleithner** (vorderer Augenabschnitt, Okuloplastik) sowie Herr **Dr. Matthias Klamann** (Glaukom, vorderer Augenabschnitt) und Frau **Dr. Juliane Schlomberg** (Netzhautchirurgie) verstärken den Standort CVK als Funktionsoberärzte und Fachärzte.

Campus Benjamin-Franklin:

Frau **Priv.-Doz. Dr. Annette Hager** ist seit April 2012 an unserer Klinik tätig und nimmt in der Nachfolge von Herrn **Prof. Jonescu** die leitende Oberarztposition am CBF ein. Frau Hager war als Oberärztin in Hamburg, später an der Universität Jena tätig und hat sich über bildgebende Diagnostik in der Netzhautchirurgie habilitiert. Frau Hager ist chirurgisch im vorderen sowie im hinteren Augenabschnitt versiert (Kataraktchirurgie, Glaukomchirurgie, Netzhaut- und Glaskörperchirurgie).

Seit Januar 2014 verstärkt uns Herr **Priv.-Doz. Dr. Matus Rehak** am Campus Benjamin Franklin. Herr **PD Dr. Rehak** hat seine Facharztausbildung an der Universität Leipzig absolviert und dort über das Thema retinale Venenthrombosen habilitiert. Sein Interesse ist die chirurgische und konservative Retinologie. In einem Fellowship in Finnland hat er seinen aktuellen Schwerpunkt auf dem Gebiet der okulären Onkologie vertiefen können. Herr **PD Rehak** verstärkt oberärztlich das Tumorteam und den netzhautchirurgischen Bereich.

Herr **OA Dr. Christian Mai** hat nach der Facharztausbildung am CVK verschiedene Stationen im Bereich des vorderen Augenabschnittes und der Strabologie und Neuroophthalmologie durchlaufen und hat sich chirurgisch im Bereich des vorderen Augenabschnittes spezialisiert. Seit Dezember 2013 ist er als Oberarzt im vorderen Augenabschnitt an den Standort Steglitz gewechselt.

Frau **OÄ Prof. Dr. Nicole Stübiger** leitet die Uveitissprechstunde am Standort Steglitz,

Frau **OÄ Dr. Mirjam Doblhofer** ist aus der Elternzeit zurückgekehrt und verstärkt die Tumor- und Netzhautsprechstunden.

Herr **OA Dr. Peter Ruokonen** ist noch weiterhin einen Tag als Oberarzt mit Schwerpunkt Glaukom an unserer Klinik tätig.

Frau **OÄ Dr. Roswitha Gordes** ist Ihnen seit langer Zeit bekannt und leitet weiterhin die Abteilung für Neuroophthalmologie und Strabologie am Standort Steglitz.

Sie wird von Frau **F-OÄ Dr. Shideh Schönfeld** unterstützt.

Frau Dr. Ira Seibel und Herr Dr. Julian Klein verstärken den Standort CBF als Funktionsoberärzte und Fachärzte.

Aus Ihren Reihen wurde wiederholt unsere zum Teil schwierige telefonische Erreichbarkeit kommuniziert. Ich füge Ihnen im Anhang unsere Telefonnummern an, bitte Sie aber gleichzeitig, auch die Möglichkeit uns ein Fax oder eine e-mail zu schicken zu nutzen. Im Anhang finden Sie ein Telefonverzeichnis.

Wir hoffen, Sie haben beim Studium unserer Beiträge genauso viel Spaß wie wir beim Erstellen.

Mit bestem Gruss
Ihre

Univ. Prof. Dr. Antonia Joussen
Direktorin der Klinik



INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort Prof Dr. med. Antonia M. Jousen	Seite 3
Chirurgie der altersbedingten Makuladegeneration – im Zeitalter der intravitrealen Injektionen noch eine Option Prof Dr. med. Antonia M. Jousen	Seite 7
Diabetisches Makulaödem und DORO-Studie Dr. med. Claudia Brockmann, PD Dr. med. Matus Rehak, PD Dr. med. Annette Hager, Prof Dr. med. Antonia M. Jousen,	Seite 11
Fundusautofluoreszenz zur Diagnose von Netzhauterkrankungen Dr. Tobias Duncker	Seite 13
Aktuelle Behandlung der Patienten mit retinalem Venenverschluss PD Dr. med. Matus Rehak	Seite 15
Vitreoretinale Membranen Dr. med. Tobias Brockmann, Dr. med. Bert Müller, Prof Dr. med. Antonia M. Jousen	Seite 19
Therapie des Aderhautmelanoms und mögliche Folgen Dr. med. Ira Seibel, PD Dr. med. Matus Rehak, Prof Dr. med. Antonia M. Jousen	Seite 23
Ophthalmoonkologie ein ganzheitlicher Therapieansatz Dr. med. Ira Seibel, Dr. A. Riechardt	Seite 25
Interdisziplinäre Schädelbasis-Tumorkonferenz Dr. Schlomberg, PD Dr. med. E. Bertelmann	Seite 26
Unser Studienteam	Seite 27
Intraokulare Entzündung im Kindesalter - eine interdisziplinäre Herausforderung Prof. Dr. med. Uwe Pleyer, PD T. Kallinich, PD K. Minden	Seite 30
Differentialdiagnostische Überlegungen zur Uveitis anterior Prof. Dr. Nicole Stübiger, Dr. Claudia Thieme	Seite 34
Das primäre intraokulare Lymphom: Die Diagnose bleibt ernst - die Therapie eine interdisziplinäre Aufgabe (Hinweise auf eine bundesweite prospektive Registerstudie) Dr. Kristoph Jahnke	Seite 39
Lokale Therapie bei MALT-Lymphom der Bindehaut PD Dr. Annette Hager	Seite 43
Erbblindung durch Bindehautentzündung?“ Das okuläre vernarbende Pemphigoid: Eine problematische Erkrankung Dr. Anne Rübsam, Prof. Margitta Worm, Prof. Dr. med. Uwe Pleyer	Seite 45
Multi-Center-Studie: Untersuchung neuer diagnostischer und prognostischer Faktoren zur Immunreaktion nach Hornhauttransplantation Prof. Dr. med. Uwe Pleyer, Dr. K. Maier, Dr. med. N. Torun	Seite 49
Lamelläre Keratoplastik zur gezielten Behandlung von Hornhauterkrankungen Dr. med. N. Torun	Seite 51
Minimalinvasive Kammerwinkelchirurgie Dr. med. M. K. J. Klamann, Dr. med. N. Torun, Priv. Doz. Dr. med. E. Bertelmann	Seite 52
Lidrekonstruktion am Okuloplastikzentrum Charité, Campus Virchow-Klinikum PD. Dr. med. E. Bertelmann, Dr. med. Johannes Gonnermann, Dr. med. Christoph von Sonnleithner	Seite 54
Schielen – zur Behandlung ist es nie zu spät Prof. Dr. Daniel J. Salchow	Seite 57
Internationale Ophthalmologie und Vision 2020 Dr. Christian Mai	Seite 59
Translationale Forschung an der Augenklinik Prof. Dr. Olaf Strauß; Dr. Nadine Reichhart, Prof Dr. med. Antonia M. Jousen	Seite 62
Impressum	Seite 66



Chirurgie der altersbedingten Makuladegeneration – im Zeitalter der intravitrealen Injektionen noch eine Option ?

Prof. Dr. med. Antonia M. Jousseaume

Seit etwas mehr als 10 Jahren haben die Injektionstherapien die Behandlungsmöglichkeiten der feuchten Makuladegeneration revolutioniert. Chirurgische Therapieverfahren, die seit den 80er Jahren kontinuierlich weiterentwickelt und erweitert wurden, sind heute durch die anti-VEGF Therapie weitgehend in den Hintergrund gedrängt. Die Wertigkeit der retrospektiven Betrachtung und Analyse der einzelnen Verfahren liegt in den aus diesen Erfahrungen gewonnenen pathophysiologischen Erkenntnissen über die Interaktion zwischen retinalem Pigmentepithel und Photorezeptoren, retinaler Neurodegeneration- und Regenerationsfähigkeit.

Exzision der subretinalen Membran

Voraussetzung für die chirurgische Exzision von neovaskulären Membranen war die Entwicklung der subretinalen Chirurgie mit einem entsprechenden Instrumentarium. Die vollständige Vitrektomie wird nach einer Injektion von Flüssigkeit in den Subretinalraum zur Erzeugung einer zentralen makulären Ablösung von einer Retinotomie im Bereich der Gefäßstraße oder in der Raphe gefolgt. Die Membran wird mit einer Thomaspinzette gegriffen und kann über die kleine Retinotomie entbunden werden. Die alleinige Exzision von subretinalen Membranen führt je nach Größe des unter dem Pigmentepithel liegenden Anteils oder der assoziierten Pigmentepithelabhebung zu großen postoperativen Pigmentepitheldefekten.

Die größte randomisierte Studie, die die Wertigkeit der subretinalen Exzision gegen den natürlichen Verlauf untersucht hat, ist der SST (submacular surgery trial). In der Zusammenschau der Daten muss man sagen, dass im Vergleich zur alleinigen Beobachtung durch die submakuläre Chirurgie kein Vorteil erzielt werden kann, bis auf die seltene Ausnahme bei Blutungen. Im Zeitalter der Pharmakotherapie ist die alleinige chirurgische Membranexzision damit keine Option für Patienten mit neovaskulärer AMD.

Makularotation und Translokation

Das Konzept Zellen der Makula auf eine neue, „frische“ Unterlage zu bringen, wurde von Machemer und später von deJuan vorgestellt. Hierbei entsprach die „limited rotation“ (E. de Juan) der Beobachtung des „slippage“ bei der Ablatiochirurgie, bei der durch eine Netzhautfalte in der mittleren Peripherie eine Verlagerung der Makula entsteht. Bei der Ablatiochirurgie ein verständlicherweise unerwünschter Effekt, jedoch geeignet, um durch die zentrale Verlagerung die Fovea wieder auf gesundes Pigmentepithel aufzulegen. Voraussetzung für den Erfolg war zum Zeitpunkt der Erstbeschreibung die gleichzeitige Exzision der subretinalen Membran zum Beispiel durch eine kleine Retinotomie und damit die vollständige Entfernung der Neovaskularisation. Das Verfahren wurde nicht weiter verfolgt, unter anderem weil es nur für sehr kleine Membranen, oder exzentrisch gelegene Membranen geeignet war.

Die 360° Makularotation erlaubt es die Fovea bis zu 40° exzentrisch zu drehen. Hierbei ist eine 360° Retinotomie in der Netzhautperipherie nach vorheriger vollständiger Abhebung der Netzhaut erforderlich. Das chirurgische Vorgehen hat verschiedene Verfeinerungen erfahren, nicht nur um die zunächst mit bis zu 50% angegebene PVR Rate zu senken.

Die Abhebung der Netzhaut erfolgt möglichst bis zum Äquator mit einer subretinalen Injektion über eine deJuan Kanüle (40G Teflon Kanüle). Anschließend kann transskleral unter die abgehobene Netzhaut temporal unten weiter injiziert werden und damit die gesamte Netzhaut bis an die Ora abgehoben werden. Eine sehr kleine periphere Retinotomie hilft dann die subretinale Flüssigkeit abzulassen und nach zentraler Eingabe von Decalin oder Octalin kann die periphere 360° Retinotomie durchgeführt werden. Anschließend wird die subretinale Membran nach Umklappen der Netzhaut exzidiert und dann die Netzhaut vorsichtig mit stumpfen Instrumenten unter zentraler Netzhautanlage unter Octalin (Octalin hat eine geringere Dichte als Decalin und bleibt damit kugelförmiger) in die gewünschte Position gedreht. Hierbei wird die Makula in der Regel nach temporal oben gedreht. Die Rotationsrichtung spielt eine Rolle für die erforderliche Gegenrotation der Muskeln, die erforderlich ist, um ein aufrechtes Bild zu erhalten.

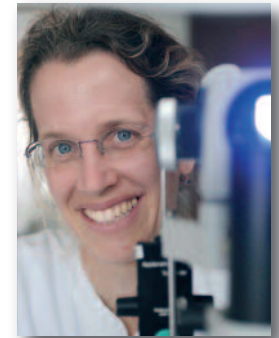
Die MARAN Studie war die bislang einzige randomisierte Multicenterstudie, die die Makularotation im Vergleich zu den damaligen Standardverfahren (PDT oder Beobachtung) untersucht hat. Die Rekrutierung für eine solche Studie gestaltete sich schwierig, da das Los für die Patienten zwischen einer großen chirurgischen Maßnahme und einem konservativen Vorgehen entscheiden sollte. Wegen geringer Rekrutierung und der Verfügbarkeit effizienter pharmakologischer Verfahren wurde die Studie abgebrochen. Die Auswertung der ersten 28 Patienten wurde publiziert. Die Studie konnte keinen Unterschied zwischen der Rotationsgruppe und der Kontrollgruppe hinsichtlich des Visus und der sekundären Endpunkte zeigen. Die Sehschärfe war tendenziell in der Rotationsgruppe besser, ohne jedoch einen signifikanten Unterschied zu zeigen.

Ersatz von RPE Zellen und Zelltransplantation

Der Ersatz von erkrankten RPE Zellen durch Transplantation ist seit über 20 Jahren das Ziel verschiedenster experimenteller und klinischer Studien gewesen und erlebt aktuell im Rahmen von Gentherapieansätzen eine Renaissance.

Da trotz des Immunprivilegs des Subretinalraumes heterologe RPE Zellen „abgestoßen“ oder inaktiviert werden, ist die Transplantation autologer Zellen die Methode der Wahl. Hierbei werden Zellen gesucht, die die Funktion der erkrankten RPE Zellen ersetzen können, also bezüglich aller Stoffwechseleigenschaften (Phagozytose, Wachstumsfaktorexpression, Ionenpumpe) mindestens gleichwertig sind. Naheliegend ist die Verwendung von RPE Zellen, die aus den peripheren anterioren Bereichen oder aus der peripapillären Region gewonnen werden können.

Die Zellumgebung, das „Environment“ ist einer der wichtigsten Faktoren für das Überleben transplanteder Zellen und stellt zugleich einen Differenzierungsfaktor dar. Hierbei ist die Transplantation von Zellen in eine Umgebung der Atrophie und Zelldegeneration bei der trockenen oder



feuchten Makuladegeneration als eine schwierige Wirtsumgebung zu werten, in der vermutlich weder eine Differenzierung von praedifferenzierten Zellen stattfinden kann noch entdifferenzierte Pigmentepithelzellen überleben.

Neben der Auswahl der „richtigen“ Zellart setzt die Transplantation einer Zellsuspension von Pigmentepithelzellen das Vorhandensein eines adäquaten Substrates voraus auf dem die Zellen anhaften können. Zusammenfassend zeigen die präklinischen Studien, dass eine Implantation in den Subretinalraum zumindest bei der neovaskulären AMD möglich ist, Pigmentzellen auf Substraten kolonisierbar und implantierbar sind und funktionell gleichwertige retinale Pigmentepithelzellen aus Vorläuferzellen kultiviert werden können. Problematisch ist die Frage der Nutzung von Stammzellen aber auch die der Implantation in den Subretinalraum eines erkrankten Auges mit bereits fortgeschrittenen degenerativen Veränderungen.

Während die Problematik der reinen Zelltransplantation bezüglich Substrat, Zelldifferenzierung und Zellumgebung (Environment) bereits weiter oben diskutiert wurden, hat die Transplantation von Aderhaut und Chorioidea inklusive der Bruch'schen Membran als Substrat nach der Erstpublikation von Del Priore und Mitarbeitern 2001 fast einen Siegeszug gehalten. Hierbei wird in der Netzhautperipherie nach Kauterisation transretinal ein Stück Aderhaut mit den darüber liegenden Pigmentepithelzellen ausgeschnitten (in der Regel in der unteren Netzhautperipherie) und über eine Retinotomie im Bereich der Gefäßstraße in den Subretinalraum eingeführt und dort subfoveal von der Aderhautseite positioniert um die empfindlichen Pigmentepithelzellen nicht zu berühren. Eine 180° Retinotomie und ein Umklappen der Netzhaut ist für die PATCH Translokation nicht erforderlich und reduziert das PVR Risiko nicht. Langzeitbeobachtungen konnten den Erhalt der Vitalität der transplantierten RPE Zellen (mittels Autofluoreszenzmessungen) sowie der visuellen Funktion bestätigen. Das Ausmaß der Vorschädigung der retinalen lichtsensiblen und lichtverarbeitenden Zellen ist ausschlaggebend für das funktionelle Ergebnis. Eine präoperative Mikroperimetrie kann hier Aufschluß geben.

Obwohl die vorliegenden Studien insgesamt zu einer sehr positiven Einschätzung der Methodik, ihrer chirurgischen Durchführbarkeit, des Nebenwirkungsprofils (PVR, Blutung), und der funktionellen Ergebnisse kommen, gibt es bislang keine randomisierte Untersuchung im Vergleich zur aktuellen Pharmakotherapie der AMD. Hiermit muss auch die PATCH Translokation unter Abwägung der chirurgischen Risiken als ein Verfahren für Einzelfälle gesehen werden. Die PATCH Translokation eignet sich für Patienten mit potentiell guter Visusfunktion, aber durch die aktuelle Pharmakotherapie nur unzureichend behandelbaren Membranen.

Chirurgische Möglichkeiten der trockenen AMD?

Insgesamt ist eine chirurgische Therapie oder eine chirurgische Prävention der trockenen Degeneration nicht möglich. Obwohl bei der PATCH-Translokation keine unmittelbare Degeneration der transplan-

tierten zentralen RPE Zellen beobachtet wurde ist dieses Verfahren nur für eine sehr kleine Patientengruppe geeignet, bei denen trotz geographischer Atrophie keine Degeneration der zentralen Netzhaut entstanden ist. Hier kann die Mikroperimetrie über die zentrale Netzhautfunktion Aufschluß geben. Nur Patienten ohne relatives Skotom im fovealen Bereich und mit stabiler zentraler Fixation sollte ein chirurgisches Vorgehen angeboten werden. Dies werden in der Regel Patienten mit einer kleinen zentralen Restinsel intakten RPEs bei bogen- oder halbmondförmiger Atrophie sein.

Eine Gliose, wenn eindeutig als visuslimitierender Faktor identifiziert, kann gepeelt nach ausführlicher Aufklärung des Patienten über die Rolle der AMD werden.

Chirurgische Möglichkeiten bei subretinalen Massenblutungen

Subretinale Massenblutungen gehen mit einem plötzlichen Visusverlust einher. Das chirurgische Vorgehen hängt von der Fläche der subretinalen Blutung, aber auch von der Lokalisation der Blutung ab.

Während Blutungen bis in den Bereich der Gefäßstraße in der Regel mit einer subretinalen Injektion von r-TPA und einer pneumatischen Verlagerung mit SF₆ ausreichend behandelt werden können, muss bei noch größeren Blutungen meist eine subretinale Exzision des Koagels mit der zu Grunde liegenden subretinalen Membran diskutiert werden.

Zur prognostischen Einschätzung, aber auch für die Planung der chirurgischen Exzision ist es unabdingbar das Ausmaß der sub-RPE Blutung oder der Pigmentepithelabhebung (PED) abzuschätzen. Je größer die PED, desto größer der postoperative RPE Defekt, der entweder durch eine 360° Rotation oder durch eine PATCH-Translokation ausgeglichen werden muss. Das Management der großen Massenblutung erfordert von durchführenden Chirurgen immer die Kenntnis und flexible Anwendung von operativen Verfahren aus der subretinalen Membranexzision sowie der 360° Retinotomie (Abbildung). Eine alleinige Vitrektomie mit Ölfüllung ohne Exzision der subretinalen Membran zum Erhalt des peripheren Visus („Stabilisierungschirurgie“) sollte eher zurückhaltend gesehen werden, insbesondere wenn die subretinale Membran anschließend (trotz Silikonölfüllung) nicht konsequent medikamentös therapiert wird. Diese „Stabilisierungschirurgie“ sollte Patienten mit chirurgischen Kontraindikationen (sehr hohes Alter und gutes Partnerauge, fehlende Möglichkeit zur Anti-Koagulationspause, Systemerkrankung etc.) vorbehalten bleiben.

Eine Antikoagulantientherapie in Kombination mit anderen systemischen Risikofaktoren ist häufig die Ursache von subretinalen Massenblutungen, aber auch von Durchbrüchen von Blutungen in den Glaskörperraum. In Zusammenarbeit mit den internistischen Kollegen sollte die Möglichkeit eines Absetzens, ggf einer Reduktion der Antikoagulation besprochen werden.

Glaskörperblutungen bei unbekannter AMD können oft auch durch peripher exsudativ hämorrhagische Veränderungen mit zum Teil großflächigen peripheren Pigmentepithelabhebungen und subretinalen und sub-RPE Hämorrhagien bedingt sein. Bei Bedrohung der Makula sollten sie gleich einer aktiven neovaskulären Membran mit anti-VEGF therapiert werden.

Zusammenfassung:

Die Erkenntnisse aus den chirurgischen Therapieverfahren für die Makuladegeneration haben das pathophysiologische Verständnis des komplexen Zusammenspiels von RPE, Aderhaut und Netzhaut verändert.

Die chirurgischen Verfahren kommen auch heute noch zum Einsatz wenn pharmakologische Therapien versagen und sollten nicht nur für verzweifelte Fälle großer subretinaler Blutungen im Armamentarium des Netzhautchirurgen erhalten bleiben. Während die Netzhautrotation letzten Augen (cave Doppelbilder trotz Gegenrotation der Muskeln) und größeren Massenblutungen vorbehalten ist, scheint die PATCH Translokation eines Stückchens peripherer Aderhaut ein erfolgreiches und geeignetes Verfahren für Einzelfälle bei denen z.B. ein Untergang der zentralen Restinsel von Pigmentepithel bei geographischer Atrophie droht.

Die Transplantation von Vorläuferzellen und deren Differenzierung zu funktionalen Pigmentepithelzellen hat die präklinischen Stadien erreicht, stellt aktuell aber noch kein erprobtes Therapieverfahren dar - Langzeitstudien müssen zeigen, ob der Subretinalraum bei lang bestehender AMD das Überleben und die Differenzierung der transplantierten Zellen erlaubt.

Eine ausführliche Version dieses Artikels ist in den klinischen Monatsblättern im September 2014 publiziert. Literatur bei der Autorin

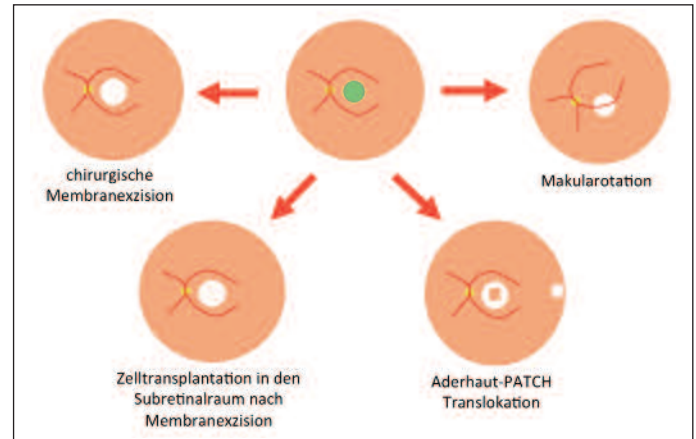


Abb.1: Schemata chirurgische Verfahren im Vergleich

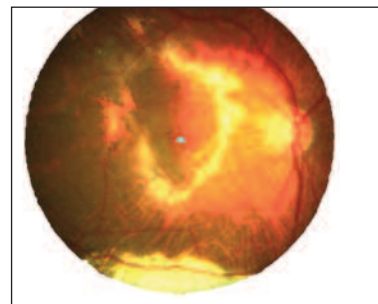


Abb.2: PATCH Translokation

Fixationsprüfung 6 Monate nach Transplantation zeigt eine stabile zentrale Fixation auf den Transplantat. Die Patientin erreichte ein stabiles Lesevermögen.

Netzhautchirurgisches Team der Augenklinik:

Prof. Dr. A. Jousen (CVK, CBF)

Oberärzte

Dr. B. Müller (CVK)

Dr. S. Winterhalter (CVK)

PD Dr. A. Hager (CBF)

PD Dr. M. Rehak (CBF)

Fachärzte

Dr. I. Seibel (CBF)

Dr. J. Klein (CBF)

Dr. J. Schlomberg (CVK)

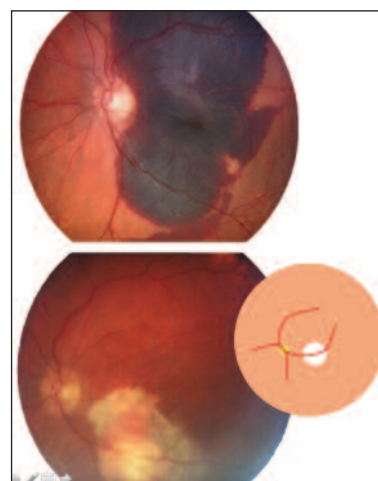


Abb.3: Chirurgie bei Massenblutungen:

frische subretinale Massenblutung (links), nach 360° Rotation und anschließender Gegenrotation wieder ein aufrechtes Bild. Die Neo-Makula ist frei. Das Schema zeigt die Rotationsrichtung. .



Diabetisches Makulaödem und DORO-Studie

Dr. med. Claudia Brockmann, PD Dr. med. Matus Rehak,
PD Dr. med. Annette Hager, Univ.-Prof. Dr. med. Antonia M. Jousen

Die diabetische Retinopathie gehört zu den Haupterblindungsursachen in den Industrieländern. Allein in Deutschland gibt es aktuell knapp 6 Millionen diagnostizierte Diabetiker - Tendenz weiter steigend (Tamayo 2014). Mit der Dauer des Diabetes nehmen auch die mikro- und makrovaskulären Komplikationen mit nachfolgenden Endorganschäden zu. Diabetische Fundusveränderungen im Sinne einer Retinopathie (Abb.1.) treten zwanzig Jahre nach Erstdiagnose bei 60% der Typ II und bei fast allen Typ I Diabetikern auf (Fong 2004a; Fong 2004b). Die zwei entscheidenden Visus-reduzierenden Komplikationen sind die proliferative diabetische Retinopathie (DRP, Abb.2.) und das diabetische Makulaödem (DMÖ, Abb.3.) (Yau 2012).



Pathogenese

Ein Makulaödem kann unmittelbar fokal durch Flüssigkeitsaustritt von zentralen Mikroaneurysmata entstehen oder als diffuses Ödem durch eine generalisierte Leckage aus Kapillaren des hinteren Pols verursacht werden. Eine dritte Ursache stellen okkludierte Kapillarbetten mit Dilatation der vorgeschalteten Gefäße dar (Lang 2012). Die pathologischen Flüssigkeitsansammlungen sind Folge einer erhöhten Gefäßpermeabilität, welche durch den Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke (BRB) hervorgerufen wird (Bhagat 2009). Ein entscheidender Regulator der BRB ist der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor A (VEGF-A), welcher erstmalig 1983 identifiziert wurde (Senger 1983). Hinzu kommt eine Interaktion von VEGF mit Leukozyten, die eine Leukostase an retinalen Kapillaren triggern. Die Leukozytenadhäsion behindert die Endothelfunktion und Perfusion der Gefäße durch eine Hochregulierung des intrazellulären Adhäsionsmolekuls (ICAM-1) und die Induktion inflammatorischer Moleküle (Adamis 2008; Ishida 2003; Jousen 2002).

Klinik

Basierend auf der optischen Kohärenztomographie (OCT) unterteilt man das DMÖ in ein diffuses MÖ, zystoides MÖ (Abb.3.), MÖ mit neurosensorischer oder Pigmentepithelabhebung und MÖ mit vitreoretinaler Traktion.

Von einem klinisch signifikanten MÖ spricht man, wenn eines der folgenden drei Kriterien erfüllt ist (ETDRS report number 1. 1985):

- Ödem innerhalb von 500 µm um die Foveola oder
- harte Exsudate innerhalb von 500 µm um die Foveola mit retinalem Ödem oder
- Ödem von mindestens einem Papillendurchmesser (PD) innerhalb eines PD um die Foveola.

Neben dieser klassischen Einteilung wird das DMÖ heute vereinfacht nur nach Fovea-Beteiligung eingeteilt (center-involving versus non-center-involving).

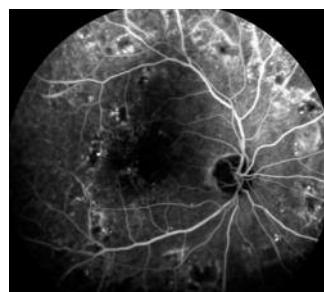


Abb. 1: Fluoreszenzangiographie (FGA) eines Patienten mit diabetischer Retinopathie und ausgeprägten ischämischen Arealen.

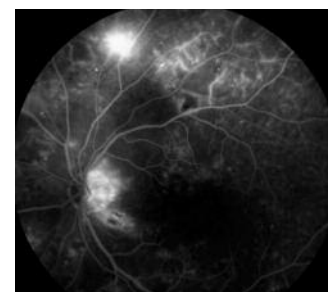


Abb. 2: Partnerauge des gleichen Patienten mit papillären und mittelperipheren Neovaskularisationen.

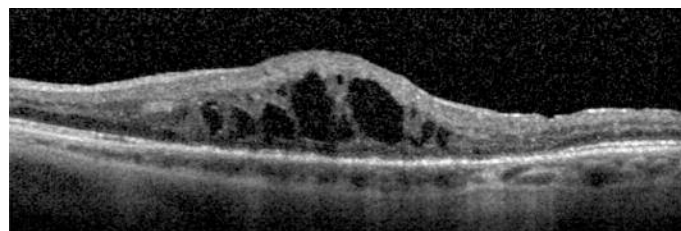


Abb. 3: Optische Kohärenztomografie (optical coherence tomography, OCT) eines diabetischen Makulaödems mit intraretinalen zystoiden Veränderungen.

Therapie

Die Laserkoagulation (LAKO) war lange Zeit die einzig verfügbare Therapieoption und der Goldstandard zur Behandlung der DRP und des DMÖ (ETDRS report number 9. 1991). Die panretinale LAKO stellt ein effektives Verfahren sowohl für die Hochrisikogruppe der nicht-proliferierenden als auch der proliferierenden Retinopathie dar. Mittels Laserkoagulation können 50% der Patienten mit fortgeschrittener DRP vor einem Visusverlust bewahrt werden (DRS Report Number 8. 1981). Beim Makulödem ohne foveale Beteiligung werden die fokale und Grid-LAKO eingesetzt. Die fokale LAKO erzielte beim DMÖ allerdings bessere Ergebnisse als die Grid-LAKO (ETDRS report number 9. 1991).

Seit 2004 wurden mehrere VEGF-Inhibitoren zur intravitrealen Anwendung bei der exsudativen altersbedingten Makuladegeneration zugelassen (Pegaptanib, Macugen®, Eyetech, USA, 2004; Ranibizumab, Lucentis®, Genentech, USA, 2006; Aflibercept, Eyelea®, Regeneron Pharmaceuticals, USA, 2012). Zur Behandlung des DMÖ ist aktuell nur Ranibizumab

zugelassen. Ein weiterer, bisher nicht zugelassener und daher im off-label-Verfahren angewendeter VEGF-Inhibitor ist Bevacizumab (Avastin®, Genetech, USA). Bei klinisch signifikanten Makulödem mit fovealer Beteiligung ist die aktuelle Therapie der Wahl die intravitreale Injektion von Ranibizumab, da diese einer alleinigen Laserbehandlung überlegen ist (Michaelidis 2010). Derzeit wird nach einer Aufladungsphase über 3 Monate die Therapie nach dem PRN-Regime (pro re nata) fortgeführt.

Obwohl die Effektivität von Ranibizumab in der Reduktion des DMÖ mehrfach nachgewiesen wurde, profitiert nicht jeder Patient mit einem Visusanstieg davon (Brown 2013; Lang 2013). Man nimmt an, dass ein möglichst niedriger HbA1c-Wert (<7,1%) unter intensiver Blutzuckerkontrolle neben einer Blutdruckregulation (<140/85 mmHg) als wichtige Voraussetzung zur Prävention einer Retinopathie sowie zur Progressionsverhinderung notwendig ist (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 1993; UKPDS 33. 1998a; UKPDS 38. 1998b). Dennoch gibt es immer wieder Patienten, die trotz optimaler metabolischer Werte einen zunehmenden Visusverlust durch Progression der DRP oder des DMÖ erleiden. Umgekehrt sehen wir mäßig bis schlecht eingestellte Diabetiker, bei denen wir über Jahre einen stabilen Visus ohne Progredienz der Retinopathie oder Makulopathie feststellen können. Die Ursachen dafür sind bisher nicht vollständig geklärt worden.

DORO-Studie

Basierend auf diesem Hintergrund werden wir am Campus Benjamin Franklin (CBF) die DORO-Studie durchführen. Dabei soll der Einfluss einer intensivierten metabolischen Kontrolle der Patienten über die Hochschulambulanz der Klinik für Endokrinologie der Charité Campus Benjamin Franklin auf die Behandlungsergebnisse der Therapie mit Lucentis® bei diabetischem Makulödem analysiert werden. Die Teilnehmer erhalten innerhalb von zwei Jahren neben den intravitrealen Injektionen, engmaschigen OCT- und FAG-Kontrollen ein endokrinologisches Screening. In Kooperation mit Herrn Prof. Andreas Pfeiffer von der Medizinischen Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin möchten wir 120 Patienten in diese prospektive Studie einschließen. Nach Randomisierung erhalten 60 Patienten eine intensiviertere systemische Einstellung des HbA1c (<6,5%), Blutdruckes (<140/90 mmHg) und der Triglyzeridwerte (<140 mg/dl). Die anderen 60 Teilnehmer erhalten weiterhin ihre regelmäßigen endokrinologischen Kontrolltermine mit aktueller Standardtherapie. Alle Patienten werden gleichermaßen mit intravitrealen Lucentis-Injektionen behandelt, beginnend mit einer 3-monatigen Aufladungsphase und anschließendem PRN-Regime. Die primären Endpunkte sind der Visus nach 12 Monaten und die Zahl der Injektionen nach 12 Monaten. Die sekundären Endpunkte sind der Visus nach 6, 18 und 24 Monaten, die zentrale retinale Dicke nach 6, 12, 18 und 24 Monaten, die Dauer bis zum Erreichen des Ziel-HbA1c und die Anzahl okulärer und systemischer Nebenwirkungen. Zur Durchführung dieser wichtigen Studie sind wir entscheidend auf Ihre Mithilfe angewiesen. Wenn Sie einen Diabetiker mit Makulödem ohne vorangegangene okuläre Therapie in Ihrer Praxis sehen, überweisen Sie den Patienten bitte zum Einschluss in die DORO-Studie ins CBF - wir kümmern uns um alle weiteren Formalitäten. Damit können Sie selbst einen großen Beitrag leisten, um die Notwendigkeit einer intensivierten metabolischen Kontrolle auf die Progression der diabetischen Retinopathie und auf die Effektivität intravitrealer VEGF-Inhibierung bei diabetischem Makulödem zu prüfen.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit !

Netzhautsprechstunde Campus Benjamin Franklin

Univ.-Prof. Dr. Antonia M. Joussem
 PD Dr. Matus Rehak
 PD Dr. Annette Hager

Hochschulambulanz: mittwochs 8.00 – 17.00
 Terminvereinbarung unter 030 - 8445 2369

Privatsprechstunde: mittwochs 8.00 – 15.00
 Terminvereinbarung unter 030 - 8445 2331

Referenzen

1981. "Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group." *Ophthalmology* 88(7):583-600.

1985. "Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group." *Arch Ophthalmol* 103(12):1796-806.

1991. "Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group." *Ophthalmology* 98(5 Suppl):766-85.

1993. "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group." *N Engl J Med* 329(14):977-86.

1998a. "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group." *Lancet* 352(9131):837-53.

1998b. "Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group." *BMJ* 317(7160):703-13.

Adams, A. P., and A. J. Berman. 2008. "Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy." *Semin Immunopathol* 30(2):65-84.

Bhagat, N., R. A. Grigorian, A. Tutela, and M. A. Zarkin. 2009. "Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment." *Surv Ophthalmol* 54(1):1-32.

Brown, D. M., Q. D. Nguyen, D. M. Marcus, D. S. Boyer, S. Patel, L. Feiner, P. G. Schlottmann, A. C. Rundle, J. Zhang, R. G. Rubio, A. P. Adams, J. S. Ehrlich, J. J. Hopkins, and RIDE and RISE Research Group. 2013. "Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE." *Ophthalmology* 120(10):2013-22.

Fong, D. S., L. P. Aiello, T. W. Gardner, G. L. King, G. Blankenship, J. D. Cavallerano, F. L. Ferris, R. Klein, and American Diabetes Association. 2004a. "Retinopathy in diabetes." *Diabetes Care* 27 Suppl 1:S84-7.

Fong, D. S., L. P. Aiello, F. L. Ferris, and R. Klein. 2004b. "Diabetic retinopathy." *Diabetes Care* 27(10):2540-53.

Ishida, S., T. Usui, K. Yamashiro, Y. Kaji, E. Ahmed, K. G. Carrasquillo, S. Amano, T. Hida, Y. Oguchi, and A. P. Adams. 2003. "VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44(5):2155-62.

Joussem, A. M., V. Poulaki, W. Qin, B. Kirchhof, N. Mitsiades, S. J. Wiegand, J. Rudge, G. D. Yancopoulos, and A. P. Adams. 2002. "Retinal vascular endothelial growth factor induces intercellular adhesion molecule-1 and endothelial nitric oxide synthase expression and initiates early diabetic retinal leukocyte adhesion in vivo." *Am J Pathol* 160(2):501-9.

Lang, G. E. 2012. "Diabetic macular edema." *Ophthalmologica* 227 Suppl 1:21-9.

Lang, G. E., A. Berta, B. M. Eldem, C. Simader, D. Sharp, F. G. Holz, F. Sutter, O. Gerstner, P. Mitchell, and RESTORE Extension Study Group. 2013. "Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study." *Ophthalmology* 120(10):2004-12.

Michaelides, M., A. Kaines, R. D. Hamilton, S. Fraser-Bell, R. Rajendram, F. Quidh, C. J. Boos, W. Xing, C. Egan, T. Peto, C. Bunce, R. D. Leslie, and P. G. Hykin. 2010. "A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2." *Ophthalmology* 117(6):1078-86.e2.

Senger, D. R., S. J. Galli, A. M. Dvorak, C. A. Perruzzi, V. S. Harvey, and H. F. Dvorak. 1983. "Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid." *Science* 219(4587):983-5.

Tamayo, T., J. Rosenbauer, S. H. Wild, A. M. Spiekerman, C. Baan, N. G. Forouhi, C. Herder, and W. Rathmann. 2014. "Diabetes in Europe: an update." *Diabetes Res Clin Pract* 103(2):206-17.

Yau, J. W., S. L. Rogers, R. Kawasaki, E. L. Lamoureaux, J. W. Kowlaski, T. Bek, S. J. Chen, J. M. Dekker, A. Fletcher, J. Grauslund, S. Haffner, R. F. Hamman, M. K. Idris, T. Kayama, B. E. Klein, R. Klein, S. Krishniah, K. Mayurasakorn, J. P. O'Hare, T. J. Orchard, M. Porta, M. Rema, M. S. Roy, T. Sharma, J. Shaw, H. Taylor, J. M. Tielsch, R. Varma, J. J. Wang, N. Wang, S. West, L. Xu, M. Yasuda, X. Zhang, P. Mitchell, T. Y. Wong, and Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. 2012. "Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy." *Diabetes Care* 35(3):556-64.

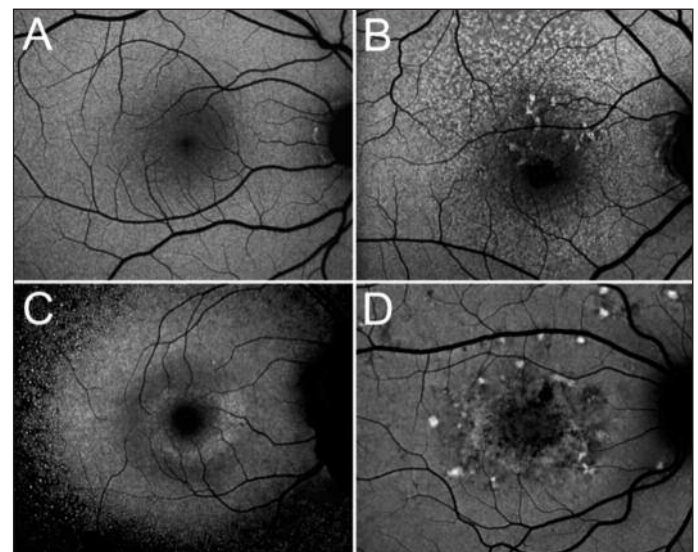
Fundusautofluoreszenz zur Diagnose von Netzhauterkrankungen

Dr. Tobias Duncker

Fundusautofluoreszenz ist ein nicht-invasives Bildgebungsverfahren der Netzhaut, das in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen hat.

Bei dieser Art der Bildgebung werden Fluorophore in der Netzhaut mit einem blauen Laser mit ca. 488nm angeregt und das emittierte Licht dann oberhalb von 500nm gemessen. Das Fundusautofluoreszenz-Signal wird in erster Linie durch Lipofuszin im retinalen Pigmentepithel (RPE) hervorgerufen.¹ Lipofuszin reichert sich im Laufe des Lebens im RPE an² und entsteht als metabolisches Nebenprodukt des Sehzyklus bei der Phagozytose der Photorezeptoraußensegmente.³ Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine verstärkte Akkumulation von Lipofuszin toxisch ist.³ Es wird angenommen, dass Lipofuszin eine zentrale Rolle in der Pathogenese von Krankheiten wie Morbus Stargardt und der trockenden AMD spielt. Es besteht die Hoffnung, dass einige Netzhautdegenerationen durch Lipofuszin-senkende Medikamente therapiert werden könnten.

Der Nutzen der Fundusautofluoreszenz im klinischen Alltag wird deutlich, wenn man das normale Autofluoreszenzmuster des Fundus (A) mit den Autofluoreszenzmustern bei trockender AMD (B), Retinitis Pigmentosa (C), und des Morbus Stargardt (D) vergleicht. Bei diesen Netzhauterkrankungen erleichtern die charakteristisch veränderten Autofluoreszenzmuster die Diagnosestellung und ermöglichen eine Dokumentation des Krankheitsverlaufes. Gerade bei unklarem Visusverlust und Netzhautveränderungen, die funduskopisch schwer zu erfassen sind, stellt die Fundusautofluoreszenz eine wertvolle diagnostische Hilfe dar.



- A.** Fundusautofluoreszenz einer Person mit normaler Netzhaut. Im Bereich des Sehnerven und der retinalen Gefäße ist das Autofluoreszenz-Signal vermindert. Durch Absorption des makulären Pigments ist das Signal ebenfalls im Bereich der zentralen Makula reduziert. Ansonsten ist das Signal am hinteren Pol relativ homogen.
- B.** Fundusautofluoreszenz bei trockender AMD. Bei diesem Patienten zeigen sich retikuläre Pseudodrusen (netzartiges Muster), parafoveale hyperautofluoreszierende Foki und zentral ein reduziertes Signal als Zeichen von RPE Atrophie.
- C.** Fundusautofluoreszenz bei Retinitis Pigmentosa. Im Bereich der zentralen Makula zeigt sich ein hyperautofluoreszierender Ring. Außerhalb dieses Ringes sind die Fotorezeptoren größtenteils degeneriert und die Sehfunktion erloschen. Innerhalb des Ringes sind die Fotorezeptoren weitestgehend erhalten und die Sehkraft intakt. Mit Vorschreiten der Erkrankung, verengen sich der hyperautofluoreszierender Ring und das Gesichtsfeld des Patienten zunehmend.
- D.** Fundusautofluoreszenz bei Morbus Stargardt. Bei dieser Erkrankung, welche die häufigste Form der juvenilen Makuladegeneration darstellt, kommt es zu einer verstärkten Akkumulation von Lipofuszin aufgrund von Defekten im ABCA4 Gen. Charakteristisch sind hyperautofluoreszierende

Literatur

1. Delori FC, Dorey CK, Staurengli G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Investigative ophthalmology & visual science* 1995;36:718-29.
2. Greenberg JP, Duncker T, Woods RL, Smith RT, Sparrow JR, Delori FC. Quantitative fundus autofluorescence in healthy eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2013;54:5684-93.
3. Sparrow JR, Gregory-Roberts E, Yamamoto K, et al. The bisretinoids of retinal pigment epithelium. *Progress in retinal and eye research* 2012;31:121-35.



Aktuelle Behandlung der Patienten mit retinalem Venenverschluss

PD Dr. med. Matus Rehak

Prävalenz und Klassifikation

Der retinale Venenverschluss (RVV) ist nach der diabetischen Retinopathie die häufigste vaskuläre Netzhauterkrankung, die zu einer erheblichen Sehbeeinträchtigung führt. Die Prävalenz der venösen Verschlüsse wird zwischen 3,1 bis 4,6 % angegeben. Es werden zwei unterschiedliche Formen (Abb. 1 und 2) des RVV unterschieden: Venenastverschluss (VAV) und Zentralvenenverschluss (ZVV). Die Wahrscheinlichkeit ein Venenverschluss am Partnerauge zu erleiden beträgt ca. 7 % innerhalb von 4 Jahren. Ein RVV tritt typischerweise bei Patienten auf, die älter als 65 Jahre alt sind. Aber ein RVV im jüngeren Alter ist keine Seltenheit, ca. 16% der RVV-Patienten sind jünger als 45 Jahre.

Das klinische Bild, die Prognose und der Therapieerfolg sind von der Form, Lokalisation und dem Ausmaß der Netzhautischämie abhängig. Anhand der Fläche der ischämischen Netzhaut, die mittels Fluoreszenzangiographie (FAG) beurteilt wird, werden Venenverschlüsse in zwei Kategorien unterteilt. Ein ischämischer Verschluss ist definiert durch eine Fläche der ischämischen Netzhautbereiche, die bei ZVV mehr als 10 und beim VAV fünf Papillenflächen beträgt oder durch das Vorhandensein von Neovaskularisationen an der Papille, Netzhaut und/oder einer Rubeosisiridis.



Abb.1: Fundusbild eines Venenastverschlusses

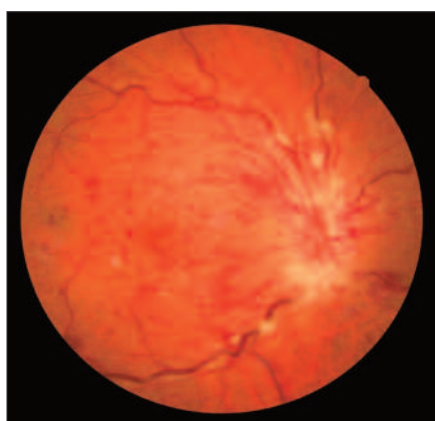


Abb.2: Fundusbild eines Zentralvenenverschlusses

Risikofaktoren

Die Pathogenese des RVV ist sehr komplex und bis heute nicht vollständig geklärt. Ein wichtiger Kausalfaktor scheint eine Dysfunktion der Gefäßwand darzustellen, welche überwiegend durch systemische Risikofaktoren wie höheres Lebensalter, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Rauchen und Hyperhomozysteinämie bedingt ist. Der vermutlich wichtigste systemische Risikofaktor ist die nicht ausreichend eingestellte systemische Hypertonie, die bei 63,6 % der RVV-Patienten im Vergleich zu 36,2 % der Kontrollprobanden vorkommt. Diabetes mellitus wurde signifikant häufiger bei Patienten mit einem ZVV aber nicht mit einem VAV gefunden. Deswegen ist bei der Abklärung und Einstellung der systemischen Risikofaktoren eine enge Zusammenarbeit mit dem Internisten oder dem Hausarzt erforderlich. Hypermetropie und Glaukom stellen die lokalen augenärztlichen Risikofaktoren dar.

Vor allem bei jungen Patienten wird in der Pathogenese eines RVV oft die Rolle der Gerinnungsstörungen diskutiert. Die zu dieser Problematik publizierten Arbeiten sind aufgrund methodischer Unterschiede schlecht untereinander vergleichbar.

Von den Gerinnungsstörungen, die vermutlich in der Pathogenese des RVV eine Rolle spielen, konnte eine signifikante Rolle nur für die Resistenz gegen aktiviertes Protein-C (APC-Resistenz) und das Antiphospholipid-syndrom (APS) nachgewiesen werden. Eine Abklärung der Gerinnungsstörungen wird nur bei Patienten empfohlen, bei denen keine systemischen kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegen und die eine positive eigene oder Familienanamnese für ein thromboembolisches Ereignis haben. Bei Nachweis einer Gerinnungsstörung wird die Zusammenarbeit mit einem Hämatologen empfohlen, um die Notwendigkeit einer prophylaktischen Antikoagulation zu beurteilen, die eine Re-Thrombose in anderer Lokalisation verhindern soll.

Makulaödem – wichtigste Ursache der Visusminderung

Die wichtigste Ursache für die Sehverschlechterung bei RVV-Patienten ist das Makulaödem. Weitere mögliche Komplikation eines RVV stellt die Ausbildung der Neovaskularisationen dar, die zu einer Glaskörperblutung, einer traktiven Netzhautablösung oder zu einem Neovaskularisationsglaukom führen kann.

Der primäre Mechanismus, der zur Entstehung des Makulaödems führt, ist der Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke. VEGF ist der wichtigste Faktor, der in der ischämischen Netzhaut die vaskuläre Permeabilität erhöht. Die Gefäßpermeabilität wird weiterhin durch zahlreiche entzündliche Mediatoren, wie z. B. Interleukine, erhöht.

Aktuelle Behandlungsstrategie

Für eine kausale Therapie des RVV, wie zum Beispiel mittels Fibrinolyse oder Antikoagulation liegt derzeit nur eine schwache Evidenz und



daher keine Allgemeinempfehlung vor. Auch die Empfehlung zur Durchführung einer Hämodilution bei ZVW-Patienten muss im Hinblick auf die seit kurzem nicht mehr vorliegende Zulassung für HAES kritisch betrachtet werden.

Die aktuelle Therapie ist ausgerichtet auf die Behandlung der Sekundärkomplikationen eines RVV wie Makulaödem und Neovaskularisationen (Abb. 3). Die Diagnosesicherung eines Makulaödems und die Verlaufskontrollen während und nach der Behandlung sollten mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) erfolgen. Damit wird ermöglicht, das Ansprechen und den Erfolg der Therapie exakt zu dokumentieren und zu vergleichen.

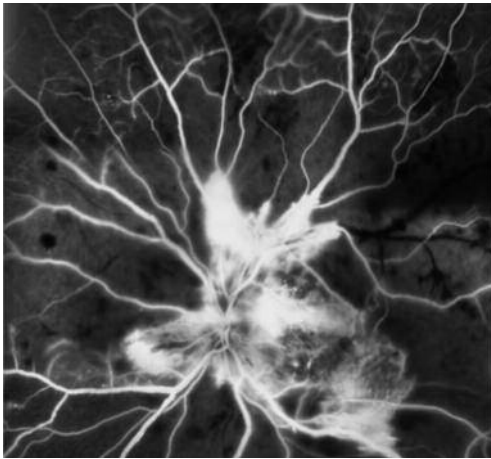


Abb.3: Neovaskularisationen der Papille als Komplikation eines ischämischen ZVW

In Deutschland verfügen aktuell drei Medikamente über die Zulassung zur Behandlung des Makulaödems infolge eines RVV. Seit 2010 steht das Dexamethason-Applikationssystem (OZURDEX[®], Allergan) zur Verfügung, im Juni 2011 wurde der VEGF-Inhibitor Ranibizumab (Lucentis[®], Novartis) zugelassen. Seit Ende August 2013 liegt die Zulassung von Aflibercept (Eylea[®], Bayer) vor. Aflibercept ist allerdings nur zur Behandlung von Patienten mit einem ZVW zugelassen, nicht aber für die Behandlung der VAV.

Intravitreale Steroide

Die intravitreale Anwendung von Dexamethason wurde in einer multizentrischen, prospektiven und randomisierten Phase III-Studie (GENEVA-Studie) getestet, in der insgesamt 1256 Patienten mit einem nicht-ischämischen VAV oder ZVW bis zu einem Verschlussalter von 9 Monaten behandelt wurden. Im ZVW-Arm ebenso auch im VAV-Arm wurde 6 Monate nach der Applikation von Ozurdex ein signifikanter Visusanstieg durch eine Ödemreduktion nachgewiesen. Bei 85% der Patienten, die initial ein Dexamethason-Implantat erhalten hatten, erfolgte eine zweite Applikation. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehörten der Augendruckanstieg und die Kataraktprogression. Innerhalb von 12 Monaten wurde bei insgesamt 33% aller initial behan-

delteten Augen ein Augendruckanstieg von mindestens 10 mmHg beobachtet. Die kritische Phase war jeweils der Zeitpunkt der maximalen Wirkung ca. 60 Tage nach der Injektion. Bei 25,5 % aller Patienten musste während der verblindeten Phase der Studie eine drucksenkende Lokalthherapie nach der ersten Implantation begonnen werden. Weitere 10% kamen nach der 2. Implantation hinzu. Eine Kataraktprogression wurde dokumentiert bei 29.8 % der phaken Augen, die eine wiederholte Dexamethason-Implantation erhielten.

Anti-VEGF-Medikamente

Zwei Anti-VEGF-Medikamente (Ranibizumab und Aflibercept) verfügen derzeit über eine europäische Zulassung zur Behandlung eines Makulaödems in Folge eines RVV.

Für die Behandlung von RVV Patienten mit Ranibizumab liegen die Ergebnisse der multizentrischen, Phase III-Studien (BRAVO für VAV und CRUISE für ZVW) vor. In beiden Studien wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der monatlichen Applikation von Ranibizumab über einen Zeitraum von 12 Monaten mit dem Verlauf in der Scheininjektion-Gruppe (in den ersten 6 Monaten, danach mit Ranibizumab) verglichen. In der Studie BRAVO konnten die Patienten nach drei Monaten zusätzlich mit Grid-Laserphotokoagulation behandelt werden. Nach Abschluss der ersten 12 Monate in der BRAVO und CRUISE Studie konnten die Patienten in eine Extensionsstudie eingeschlossen werden (HORIZON Studie).

Man kann zusammenfassen, dass die CRUISE, BRAVO und HORIZON Studien eine signifikante Wirksamkeit der intravitrealen Injektionen von Ranibizumab zur Behandlung eines Makulaödems infolge eines RVV zeigten. Bei VAV Patienten konnte in diesen Studien der erreichte Visusgewinn über zwei Jahre lang erhalten werden. Bei ZVW Patienten kam es im ersten Behandlungsjahr zur Visusstabilisierung. Im zweiten Jahr jedoch zur Visusreduktion, was durch die nicht der Zulassung entsprechende Verlängerung des Kontrollintervalls von einem auf drei Monate erklärt werden kann. Es ist also erforderlich, ZVW Patienten engmaschig zu kontrollieren und bei Zeichen für ein Makulaödemrezidiv oder persistierende intraretinale Flüssigkeit konsequent die Reinjektion vorzunehmen. Die Unterschiede zwischen VAV und ZVW im Bedarf für Re-Injektionen bestätigte auch die Retain-Studie, in der Patienten insgesamt 34 Patienten mit einem VAV und 32 ZVW-Patienten aus der Horizon-Studie prospektiv über einen Zeitraum von weiteren 2 Jahren untersucht wurden. Abweichend zur Zulassung erfolgten die Kontrolltermine im ersten Jahr der Retain-Studie monatlich, im zweiten Jahr mindestens alle 3 Monate. Beim Auftreten von intraretinaler Flüssigkeit musste re-injiziert werden. Bei den VAV Patienten wurde in den 76% der Fälle die letzte Ranibizumab Injektion innerhalb von 2 Jahren nach Therapiebeginn notwendig. Im Gegensatz dazu waren bei 56% der ZVW Patienten erneute Ranibizumab Applikationen während der gesamten Beobachtungszeit von 4 Jahren erforderlich.

Aflibercept zur Behandlung des ZVW

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Aflibercept bei Patienten mit ZVW wurde in den Studien COPERNICUS (in den USA) und GALILEO (in

Europa) untersucht. In der Behandlungsgruppe erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten monatliche Injektion mit 2 mg Aflibercept. In der Kontrollgruppe wurden monatliche Scheininjektionen durchgeführt.

Von der GALILEO Studie wurden aktuell die 12 Monats Ergebnisse veröffentlicht. In Monat 12 wurde in der Behandlungsgruppe (nach monatlichen Aflibercept Injektionen) ein Visusgewinn von 16,9 Buchstaben dokumentiert. In der Kontrollgruppe verbesserte sich der Visus ohne Behandlung (Scheininjektionen) um 3,8 Buchstaben.

Stellenwert der Laserphotokoagulation in der Ära der intravitrealen Injektionen

Entsprechend der Ergebnisse der BranchVeinOcclusion Study Group (BVOSG) galt die gitterförmige zentrale Laserphotokoagulation (Grid-Laserphotokoagulation) bei VAV-Patienten, bei denen ein Makulaödem mit einem Visus $\leq 0,5$ über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten vorliegt, als Goldstandard in der Behandlung von VAV Patienten. Der positive Effekt dieser Methode auf die Sehschärfe wurde nur beim VAV, nicht aber beim ZVW oder Hemi-ZVW gezeigt. Da der Effekt der GRID Lasertherapie im Vergleich zur Behandlung mit Anti-VEGF Injektionen signifikant geringer ist, wird die Lasertherapie nur als Second-Line-Therapie bei Patienten empfohlen, die auf diese Behandlung nicht ausreichend ansprechen. Anders ist der Stellenwert der GRID-Laserphotokoagulation bei der Ozurdex-Therapie. Bei VAV Patienten, die eine Ozurdex-Implantation erhielten kann durch diese Laser-Therapie eine zusätzliche Visusbesserung erreicht werden.

Eine sektorale Laserphotokoagulation der Netzhautperipherie (Scatter Laserphotokoagulation) ist indiziert bei einem ischämischen RVW mit aktiven Neovaskularisationen und soll eine Glaskörpereinblutung oder die Entwicklung eines Sekundärglaukoms verhindern. Bei schlechter Adhärenz kann bei ischämischen RVW eine prophylaktische Laserbehandlung vorgenommen werden allerdings liegt für diese Empfehlung keine sichere Evidenz vor. Die bisher einzige publizierte randomisierte Studie der Central VeinOcclusion Study Group (CVOSG) fand im Hinblick auf die Häufigkeit der Spätkomplikationen keinen Nutzen dieser prophylaktischen Laserphotokoagulation.

Selektive Laserphotokoagulation der peripheren Ischämie – CoRaLa Studie

Es wurde gezeigt, dass VEGF und andere entzündliche Mediatoren, die in der Pathogenese des Makulaödems eine Rolle spielen, überwiegend in den ischämischen Netzhautarealen exprimiert werden. Deswegen wird vermutet, dass eine Kombination der Anti-VEGF-Therapie mit einer Laserphotokoagulation der ischämischen Netzhautareale die Visusergebnisse der ZVW-Patienten verbessern könnte.

In der Pilotstudie CoRaLa (Combination of Ranibizumab and Laser photocoagulation) wurde die Effektivität und Sicherheit einer kombinierten Therapie mit Ranibizumab und selektiver Laserphotokoagulation der ischämischen Netzhautareale bei Patienten mit Makulaödem in Folge eines ZVW untersucht.

Die Patienten der experimentellen Gruppe erhielten eine Ranibizumab-Applikation kombiniert mit einer selektiven Laserphotokoagulation der ischämischen Netzhautareale, die Kontrollgruppe wurde mit einer Ranibizumab-Monotherapie behandelt.

Im Monat 12 erreichten die Patienten mit zusätzlicher Lasertherapie eine Visusbesserung von 14,0 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zu 6,5 Buchstaben im Kontrollarm. Diese Pilotstudie weist darauf hin, dass eine selektive Laserphotokoagulation der ischämischen Netzhautareale in Kombination mit Ranibizumab-Applikationen die Visusprognose der ZVW-Patienten verbessert. Wegen der geringen Patientenzahl sind jedoch die beschriebenen Unterschiede nicht signifikant und es muss eine größere Studie mit ausreichender Anzahl der ZVW-Patienten durchgeführt werden.

Pars plana Vitrektomie in der Behandlung der RVW Patienten

Die chirurgischen Techniken gehören bei den RVW Patienten nach der Einführung der intravitreal Applizierten Medikamente nicht mehr zu den Methoden der ersten Wahl. Da ein chronisches und rezidivierendes Makulaödem oft eine sekundäre (reaktive) epiretinale Gliose auslöst, ist für einige Patienten die Durchführung einer pars plana Vitrektomie mit Peeling der pucker- und MLI-Membran eine sinnvolle Therapie zur Behandlung des chronischen Ödems, das durch diese mechanische Komponente bedingt ist.

Netzhautchirurgisches Team der Augenklinik:

Prof. Dr. A. Joussen (CVK, CBF)

Oberärzte

Dr. B. Müller (CVK)
Dr. S. Winterhalter (CVK)
PD Dr. A. Hager (CBF)
PD Dr. M. Rehak (CBF)

Fachärzte

Dr. I. Seibel (CBF)
Dr. J. Klein (CBF)
Dr. J. Schlomberg (CVK)



Vitreoretinale Membranen

Dr. med. Tobias Brockmann, Dr. med. Bert Müller, Univ.-Prof. Dr. med. Antonia M. Jousseaume

Die Neubildung „weißlicher Netzhaut- und Glaskörpermembranen“ wurde erstmals 1869 von Eduard Jäger¹ beschrieben. Die Prävalenz idiopathischer epiretinaler Membranen ist stark altersabhängig und steigt von 2% im 50. Lebensjahr auf etwa 20% bei den 70- bis 80-jährigen an.^{2,3} Nicht zuletzt aufgrund der demographischen Entwicklung stellen vitreoretinale Membranen heute eine bedeutsame klinische Entität dar. Durch Umbauprozesse entlang der Grenzfläche zwischen Netzhaut und Glaskörper kommt es zur Entstehung dichter epiretinaler Membranen (ERM), die eine Diffusionsbarriere bilden und durch Kontraktion und Fibrosierung deutliche Zugkräfte auf die darunterliegende Netzhaut ausüben. Während die epiretinale Gliose eine Verdichtung und den Umbau auf der Netzhautoberfläche mit Ausbildung einer Membran bezeichnet, ist der „Macular Pucker“ (engl. makuläre Fältelung) die Folge des Fortschreitens der epimakulären Gliose mit Zunahme der Netzhautdicke und Abnahme der fovealen Depression, welche sich klinisch durch Metamorphopsien und einen Visusabfall bemerkbar machen. Bei zentralen epiretinalen Gliosen kann es zum Makulaödem und zu lamellären bis durchgreifenden Makulaforamina kommen. Bei peripheren vitreoretinalen Membranen können die Zugkräfte Netzhautlöcher mit Glaskörpereinblutung oder unmittelbar eine Traktionsamotio verursachen.

Pathogenese

Bei der Entstehung epiretinaler Membranen geht man von einer Sequenz zellulärer Migration, Zellproliferation und Modulierung der extrazellulären Matrix aus.^{4,6} Es kommt zu einer Traktionswirkung der entstandenen epiretinalen Membran auf die darunterliegende Netzhaut. Die Ursache dieser Traktion wird in einer zellvermittelten Kontraktion vermutet.^{7,8} Im Rahmen pathologischer Veränderungen des vitreoretinalen Interfaces, die zu einer Membranformation führen, spielen eine Reihe von Wachstumsfaktoren eine Rolle (u.a. Laminin und Fibronectin).^{9,10} Gleichermaßen hat die Migration von Hyalozyten, Gliazellen, retinale Pigmentepithelzellen, Fibrozyten, Myofibroblasten und Makrophagen einen entscheidenden Einfluss auf die Morphologie der Membranen.¹¹⁻¹³ Vitreoretinale Membranen entstehen primär idiopathisch oder sekundär auf Grundlage vorbestehender okulärer Grunderkrankungen wie durchgreifenden Netzhautdefekten. Diese sekundären epiretinalen Gliosen werden durch die Ausschwemmung von Zellen des retinalen Pigmentepithels (RPE) verursacht und können nach Netzhautlöchern, Netzhautablösung oder nach einer retinalen Kryo- oder Laserkoagulation entstehen (vgl. Abb. 4). Sekundäre vitreoretinale Membranen treten im Rahmen von Entzündungen, Uveitis intermedia und posterior, hereditären Netzhauterkrankungen oder retinalen Gefäßerkrankungen (diabetische Retinopathie, retinale Venenverschlüsse, altersabhängige Makuladegeneration) auf. In dieser Hinsicht ist es wichtig bei neu diagnostizierten Gliosen die Netzhautperipherie zu untersuchen um Foramina oder chorioretinale Narben (z.B. in Folge einer Uveitis) als zugrundeliegende Ursache zu identifizieren.



Symptomatik und Diagnostik

Die Diagnose vitreoretinaler Membranen lässt sich in aller Regel mittels Spaltlampenuntersuchung stellen. Während Jäger 1869 fortgeschrittene periphere Traktionssegel beschrieb, stellen sich epimakuläre Membranen typischerweise durch das zarte, zellophanartige Glitzern und die stumpf-verstrichene Fovealgrube dar (siehe Abbildungen 1-4). Nicht selten werden „Macular Pucker“ durch den ausbleibenden Visusanstieg nach Katarakt-Operationen offensichtlich, da der präoperative Funduseinblick eine detaillierte Beurteilung der Makula deutlich erschweren kann. In diesem Zusammenhang kann eine durchgeführte Katarakt-Operation das Fortschreiten der epiretinalen Gliose beschleunigen und zu einem Irvine-Gass-Syndrom mit Gefäßverziehungen und zystoide Makulaödem führen. Tritt parallel zur epiretinalen Gliose eine vitreomakuläre Traktion auf oder wirken radiäre Traktionskräfte, kann es zur Entstehung von makulären (Schicht)löchern kommen. Während es bei einem durchgreifenden Makulaforamen durch Defekte in der Photorezeptorzellschicht zu einem starken Visusabfall kommt, ist bei Makulaschichtlöchern, wie in Abbildung 2 dargestellt, die Photorezeptorzellschicht meist gut erhalten und die Sehkraft stabil.

In der optischen Kohärenztomographie (OCT) lassen sich frühe vitreoretinale Veränderungen gut verfolgen und Affektionen der epiretinalen Membranen auf die Netzhautschichten, insbesondere auf die Photorezeptorschicht, darstellen. Bei lang andauernden membranbedingten Makulopathien kann es zur Bildung eines Makulaödems oder zu intraretinalen Flüssigkeitsansammlungen kommen. In dieser Hinsicht kann eine Fluoreszenzangiographie diagnostisch richtungweisend sein, insbesondere zur Abgrenzung retinaler Gefäßerkrankungen. Nicht selten wird hier ein alter Venenastverschluss oder eine feuchte altersabhängige Makuladegeneration festgestellt.

An der peripheren Netzhaut können große Membranen nach Glaskörper-Operationen, perforierenden Verletzungen, endogenen Entzündungen und im Rahmen der proliferativen diabetischen Retinopathie auftreten. Insbesondere in der diabetischen Netzhaut kann es durch wiederholtes Auftreten von Ödemen und Blutungen zu Gefäßneubildung in den Glaskörper und Fibrosierung kommen. Nachfolgend kann es zu einer Verwachsung des fibrosierten Glaskörpers mit der Netzhaut kommen. Es folgt eine Schrumpfung der vaskularisierten, vitreoretinalen Proliferationen mit der Gefahr einer Netzhautablösung.

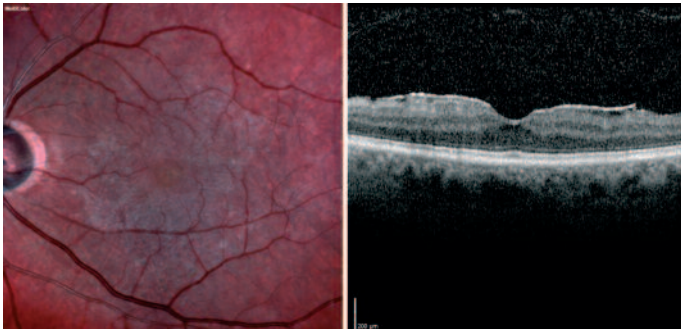


Abb. 1: Abb.1. In der Fundusaufnahme des linken Auges zeigt sich eine Zellophanmakulopathie mit zartem epiretinalen Glitzern und einer beginnenden Fältelung der Netzhautoberfläche, ohne Gefäßverzweigungen bei idiopathischer epiretinaler Gliose. In der Optischen Kohärenztomographie (OCT) stellt sich die epiretinale Membran optisch dicht dar. Die foveale Depression und die Photorezeptorzellschicht sind regelrecht erhalten (Gass Stadium 0). Der Patient gibt keine Metamorphopsien an und hat einen Dezimalvisus von 1,0.

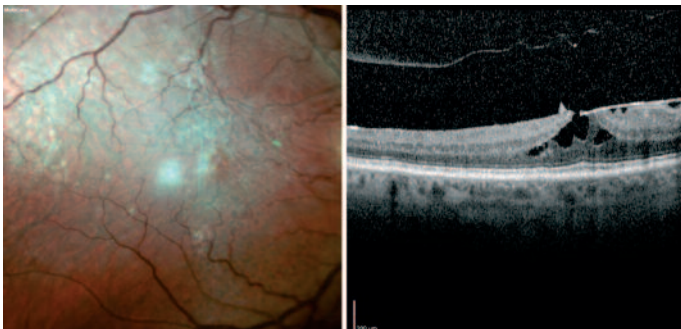


Abb.2. Fundusaufnahme eines rechten Auges mit deutlicher oberflächlichen Fältelung der Netzhaut und Gefäßverzweigungen bei idiopathischer epiretinaler Gliose (Gass Stadium 1) und Makulaschichtforamen. In der Optischen Kohärenztomographie (OCT) lässt sich der persistierende lamelläre Makuladefekt mit verstrichener Fovea gut beurteilen. Der Patient gibt keine Metamorphopsien an und hat einen Dezimalvisus von 0,7 bei klinisch signifikanter Katarakt.

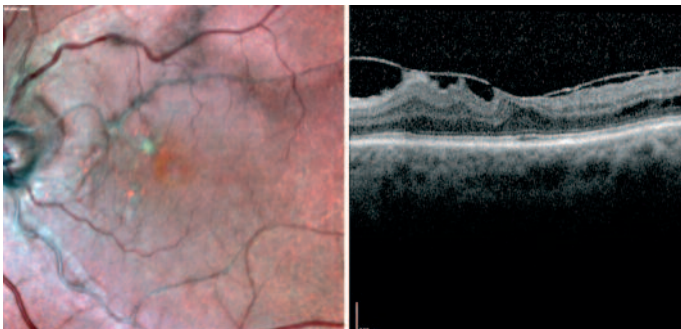


Abb.3: Die Fundusaufnahme eines linken Auges bei epiretinaler Gliose mit deutliche Netzhautfältelung, vitreomakulären Traktionen und Tortuositas der Gefäße (Gass Stadium 2). In der Optischen Kohärenztomographie (OCT) zeigte sich eine epiretinale Gliose mit fokalen Adhärenzen und Traktion an der Fovea.

Therapie und Behandlungsverlauf

Die aktuelle Therapie der Wahl ist die minimal-invasive chirurgische Membranentfernung, das sogenannte „Peeling“, im Rahmen einer 23- oder 25-Gauge Pars-plana Vitrektomie. In Abhängigkeit der Membranbeschaffenheit und der vitreoretinalen Traktion wird intraoperativ Gas oder physiologische, phosphatgepufferte Salzlösung (PBS) in den Glaskörperraum eingegeben. Bei ausgeprägten, traktiven Membranen kann der Einsatz von gebogenen Instrumenten zum Zerschneiden der Traktionsstränge notwendig werden. In diesen Fällen wird ein 20-Gauge Zugang über die Pars-plana für die Vitrektomie gewählt. Bei einer gleichzeitig vorbestehenden Katarakt des betroffenen Auges bietet sich eine kombinierte Operation aus Membranentfernung und Katarakt-Operation an. Grundsätzlich ist eine intra- oder postoperative Linsenentfernung jedoch nicht notwendig, gerade bei der intraoperativen Verwendung von PBS, und kann damit besonders bei jungen Patienten die Akkomodationseigenschaften der Linse bewahren.

Dennoch ist die Entscheidung über die operative Entfernung vitreoretinaler Membranen gemeinsam mit dem Patienten unter Berücksichtigung individueller Symptome, Risiken und Erwartungen zu erwägen. Bei der epiretinalen Gliose ist das beklagte Beschwerdebild des Patienten sehr unterschiedlich. Während der Fernvisus nur mäßig reduziert erscheint, kann der Nahvisus deutlich unterhalb der Leseschwelle liegen, was für den Patienten sehr belastend sein kann und die Lebensqualität entscheidend einschränkt. Gleichmaßen können Patienten über Metamorphopsien mit Mikro- und Makropsie klagen. Einseitige Metamorphopsien können bei Patienten mit relativ gut erhaltenem Visus auf dem betroffenen Auge zu einer erheblichen Störung des Gesamtsehindrucks und des Binokularsehens führen. Zentrale Skotome spielen bei Patienten mit zystoidem Makulaödem oder durchgreifendem Makulaforamen eine Rolle. Im Gegensatz dazu ist das Sehvermögen bei Makulaschichtlöchern meist wenig beeinträchtigt. In dieser Hinsicht sollte bei Makulaschichtlöchern die Indikation zum operativen Eingriff eher zurückhaltend gestellt werden. In Fällen vitreomakulärer Traktion bei epiretinaler Gliose kann zur Prophylaxe eines drohenden Makulaschichtforamens eine adjuvante Therapie durch die intravitreale Eingabe von Ocipiasmin (Jetrea®) erwogen werden. Eine Ablösung der vitreoretinalen Adhärenz durch die alleinige medikamentöse Therapie ist allerdings nicht in allen Fällen erfolgreich.

Letztlich ist das subjektive Empfinden der Beschwerden zum Teil sehr unterschiedlich und korreliert nicht immer mit dem funduskopischen Bild oder dem OCT-Befund.

Hinsichtlich der operativen Vorgehensweise, ist die Entfernung der inneren Grenzmembran (ILM) von besonderer Bedeutung um Rezidive epiretinaler Membranen vorzubeugen.¹⁴ Die ILM dient bei der Bildung der epiretinalen Gliose als Basis und den beteiligten Zellen als Migrations-schiene, wie in Abbildung 4c gezeigt. In Abhängigkeit der anatomischen Adhärenz der epiretinalen Membran zur ILM kann es notwendig werden die epiretinale Membran (ERM) getrennt von der ILM zu entfernen.¹⁵ Zur getrennten intraoperativen Darstellung dieser farblosen, nur wenige Mikrometer dünnen Membran werden Vitalfarbstoffe

verwendet. Während Trypanblau für die Kontrastierung der ERM und ILM verwendet werden kann, färbt Brilliantblau spezifisch die ILM an.^{16,17} Für die Entfernung der epiretinalen Membran ist in den meisten Fällen keine Anfärbung notwendig, dennoch kann intraoperativ der anatomische Operationserfolg, gemessen an der ILM-Entfernung, durch Anfärben beurteilt werden. Das intraoperative Anfärben der vitreoretinalen Grenzfläche hat sich insbesondere bei hoch myopen Patienten mit blassem Fundus als besonders sicher erwiesen.

Postoperativ stellt sich die Reduktion der Metamorphopsien verhältnismäßig schnell ein, die Visuserholung hingegen erfolgt langsam (siehe Abb. 4b). Morphologisch bleibt die fehlende foveale Depression, trotz Rückbildung des makulären Ödems, meist unverändert. Der Visusanstieg ist maßgeblich von der stattfindenden retinalen Reorganisation, insbesondere in der Photorezeptorzellschicht, abhängig und kann mehrere Monate in Anspruch nehmen. Gerade in dieser Hinsicht ist ein ausführliches Aufklärungsgespräch über die therapeutischen Möglichkeiten unter Einbeziehung der Hoffnungen und Ansprüche des Patienten für die postoperative Zufriedenheit entscheidend.

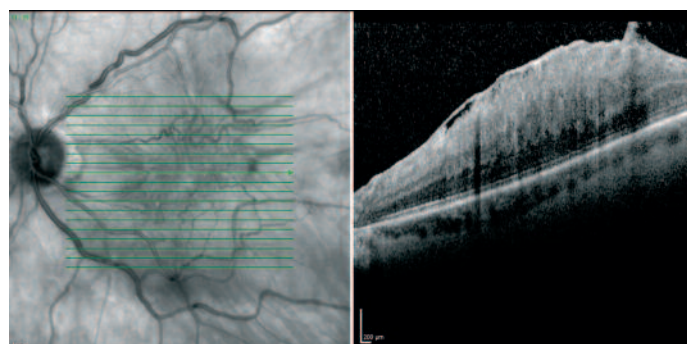


Abb. 4a: Präoperativer Befund eines linken Auges mit ausgeprägtem „Macular Pucker“ (Gass Stadium 2) bei Zustand nach peripherem Netzhautforamen und Laserkoagulation. In der Optischen Kohärenztomographie (OCT) zeigte sich die epiretinale Gliose mit deutlichem Makuläoedem, einer zentralen Netzhautdicke von 658 µm, durchgängiger Fältelung aller Netzhautschichten und starker makulärer Gefäßverziehung bei einem best-korrigierten Dezimalvisus von 0,1 und stark störenden Metamorphopsien.

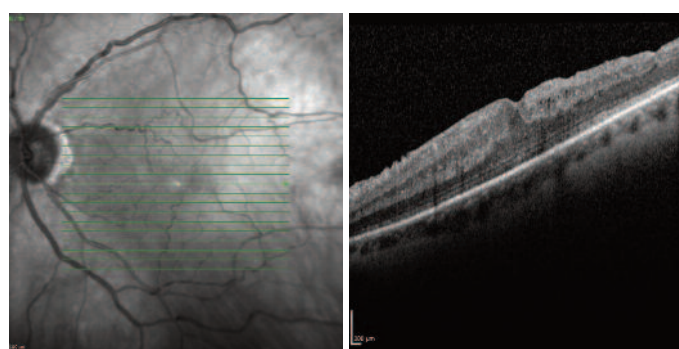


Abb. 4b: Postoperativer Befund des gleichen Auges sechs Wochen nach 23-Gauge Pars-plana Vitrektomie mit Membranpeeling. In der Optischen Kohärenztomographie (OCT) zeigte sich eine deutliche Reduktion der zentralen Netzhautdicke auf 459 µm, eine Reorganisation der Netzhautschichten, sowie eine beginnende Wiederherstellung der fovealen Depression. Der Patient berichtete über eine deutliche Besserung der metamorphotischen Beschwerden und zeigte einen Visusanstieg auf 0,32.

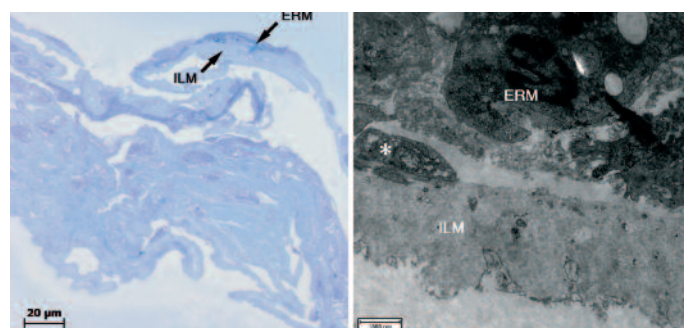


Abb. 4c: Histologisch zeigte sich eine dichte Adhärenz der epiretinalen Membran (ERM), bestehend auf fibrozellulärer Matrix, zu der azellulären inneren Grenzmembran (ILM). Elektronenmikroskopisch zeigt sich, dass die ILM den epiretinalen Zellen (Stern)(Hyalozyten, retinale Pigmentepithelzellen (im Bild dunkel pigmentiert), Fibrozyten, Myofibroblasten und Makrophagen) als Gleit- und Proliferationschiene dient.

Literatur

1. Jaeger, E. v. Fig. 84. (Verlag der k. k. Hof- und Staatsdruckerei, 1869).
2. Pearlstone, A. D. The incidence of idiopathic preretinal macular gliosis. *Ann Ophthalmol* 17, 378-380 (1985).
3. Roth, A. M. & Foos, R. Y. Surface wrinkling retinopathy in eyes enucleated at autopsy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 75, 1047-1058 (1971).
4. Krützenberger, M. et al. Different collagen types define two types of idiopathic epiretinal membranes. *Histopathology* 58, 953-965, doi:10.1111/j.1365-2559.2011.03820.x (2011).
5. Zhao, F. et al. Epiretinal cell proliferation in macular pucker and vitreomacular traction syndrome: analysis of flat-mounted internal limiting membrane specimens. *Retina* 33, 77-88, doi:10.1097/IAE.0b013e3182602087 (2013).
6. Gandorfer, A. et al. Residual cellular proliferation on the internal limiting membrane in macular pucker surgery. *Retina* 32, 477-485, doi:10.1097/IAE.0b013e3182246e2a (2012).
7. Guidry, C. The role of Müller cells in fibrocontractive retinal disorders. *Prog Retin Eye Res* 24, 75-86, doi:10.1016/j.preteyeres.2004.07.001 (2005).
8. Guidry, C., King, J. L. & Mason, J. O. Fibrocontractive Müller cell phenotypes in proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50, 1929-1939, doi:10.1167/iov.08-2475 (2009).
9. Chen, Y. S. et al. Localisation of vascular endothelial growth factor and its receptors to cells of vascular and avascular epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol* 81, 919-926 (1997).
10. Casaroli Marano, R. P. & Vilaró, S. The role of fibronectin, laminin, vitronectin and their receptors on cellular adhesion in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35, 2791-2803 (1994).
11. Schumann, R. G. et al. Immunocytochemical and ultrastructural evidence of glial cells and hyalocytes in internal limiting membrane specimens of idiopathic macular holes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52, 7822-7834, doi:10.1167/iov.11-7514 (2011).
12. Okada, M., Ogino, N., Matsumura, M., Honda, Y. & Nagai, Y. Histological and immunohistochemical study of idiopathic epiretinal membrane. *Ophthalmic Res* 27, 118-128 (1995).
13. Shinoda, K. et al. Ultrastructural and immunohistochemical findings in five patients with vitreomacular traction syndrome. *Retina* 20, 289-293 (2000).
14. Park, D. W. et al. Macular pucker removal with and without internal limiting membrane peeling: pilot study. *Ophthalmology* 110, 62-64 (2003).
15. Seidel, G., Weger, M., Stadlmüller, L., Pichler, T. & Haas, A. Association of preoperative optical coherence tomography markers with residual inner limiting membrane in epiretinal membrane peeling. *PLoS One* 8, e66217, doi:10.1371/journal.pone.0066217 (2013).
16. Brockmann, T. et al. Ultrastructure of the membrana limitans interna after dye-assisted membrane peeling. *Ophthalmologica* 226, 228-233, doi:000331218 [pii] 10.1159/000331218 (2011).
17. Brockmann, T., Steger, C. & Dawczynski, J. Photodynamic properties of vital dyes for vitreoretinal surgery. *Ophthalmologica* 228, 234-238, doi:10.1159/000341605 (2012).

Netzhautchirurgie am Charité Campus Virchow-Klinikum

Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Prof. Dr. med. Antonia Joussem

Dr. Bert Müller

Anmeldung zur Netzhautsprechstunde

Hochschulambulanz	donnerstags	8.00 – 16.00 Uhr
Terminvergabe	Telefon:	030 450 554018
	Fax:	030 450 554 018
Privatsprechstunde	montags	8.00 – 16.00 Uhr
Terminvergabe	Telefon:	030 450 554002
	Fax:	030 450 554 900

Stationäre Termine	Station 10B
Terminvergabe	Telefon: 030 450 654053
Im Notfall direkt	Telefon: 030 450 654144

Netzhautchirurgie am Charité Campus Benjamin Franklin

Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin

Prof. Dr. med. Antonia Joussem

PD Dr. Annette Hager

PD Dr. Matus Rehak

Anmeldung zur Netzhautsprechstunde

Hochschulambulanz	mittwochs	8.00 – 16.00 Uhr
Terminvergabe	Telefon:	030 8445 2369
	Fax:	030 8445 4450
Privatsprechstunde	mittwochs	8.00 – 16.00 Uhr
Terminvergabe	Telefon:	030 8445 2331
	Fax:	030 8445 4450

Behandlungsspektrum

- Behandlung von Notfällen (Amotio, perforierende Augenverletzungen, Endophthalmitis)
- Notfälle können gerne direkt telefonisch auf der Station 10B
- unter 030 450654144 angemeldet werden
- Makulachirurgie (Macular Pucker, Makulaforamen)
- Diagnostik und Behandlung 20G-/ 23G- Vitrektomie
- Injektionssprechstunde montags und freitags, Diagnostik und Behandlung

Therapie des Aderhautmelanoms und mögliche Folgen

Dr. Ira Seibel, PD Dr. med. Matus Rehak, Prof. Dr. med. Antonia M. Jousen

Die Inzidenz des choroidalen Melanoms liegt bei 4,3/1000000 Einwohner.

Seit über 100 Jahren war die übliche Behandlungsmethode des Aderhautmelanoms die Enukleation. Erst seit etwa 40 Jahren wird eine weitere Art der Therapie, die Bestrahlung des Aderhautmelanoms, durchgeführt.

Ziel der Strahlentherapie ist es, den Tumor zu zerstören und gleichzeitig das Auge zu erhalten.

Die Strahlentherapie des Aderhautmelanoms kann auf zwei verschiedene Arten erfolgen.

Die eine Form ist die Strahlentherapie mittels der Aufnähung von einem Strahlenträger auf das betroffene Auge. Diese Form wird auch Brachytherapie genannt. Um für diese Form der Strahlentherapie zugänglich zu sein, muss der Tumor kleiner als 6 mm und an bestimmten Stellen im Auge wachsen, sodass man mit dem Strahlenträger den Tumor erreichen kann. Die andere Form der Bestrahlung nennt sich Protonentherapie. Diese wird seit 1998 in Berlin an der Charité in Kooperation mit dem Helmholtz-Zentrum Berlin durchgeführt. Bei großen Formen des Aderhautmelanoms oder wenn der Tumor sehr nah an sensiblen Strukturen, wie der Makula, oder der Papille liegt, werden mit dieser Form der Strahlentherapie sehr gute Erfolge erzielt.

Wenn Sie sich diesbezüglich noch weiter informieren möchten, empfehlen wir Ihnen folgende Internet-Adresse: <http://www.berlinprotonen.de>

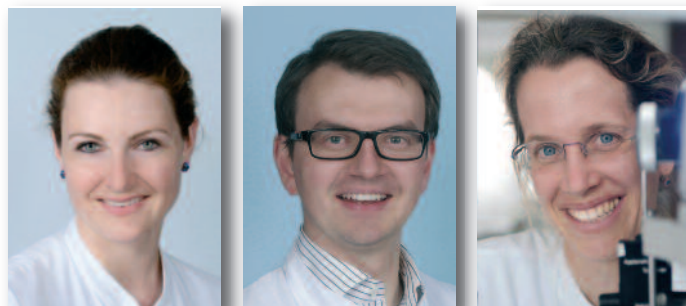
Die Therapie mit Strahlenträgern

Zur Durchführung der Therapie werden kleine Strahlenträger (Applikatoren) während einer Operation außen auf die Sklera aufgenäht, und zwar genau an der Stelle, an der sich an der Innenseite des Auges der Tumor befindet. Die Innenseite der Wölbung wird dabei mit einem strahlenden Material (Ruthenium) beschichtet, sodass der unter dem Strahlenträger liegende Tumor in der Folge zerstört wird.

Zur Überprüfung, ob die Therapie erfolgreich war, werden in regelmäßigen Abständen in unserer Poliklinik Kontrolluntersuchungen ambulant durchgeführt



Abb. 1: Ruthenium CCD Applikator



Therapie mit Protonenstrahlen

Diese spezielle Form der Strahlung kann nur an wenigen Orten in der Welt erzeugt werden. Es ist hierzu nötig, ein sogenanntes Cyclotron, zur Verfügung zu haben. Der entscheidende Vorteil verglichen zur Brachytherapie besteht darin, dass diese Art von Strahlen wesentlich präziser auf ein umgrenztes Zielvolumen gerichtet werden kann. Je nach benötigter Eindringtiefe werden die Teilchen auf die benötigte Energie „beschleunigt“. Sie erreichen dann das berechnete Ziel, verlieren innerhalb von 1,5 mm ihre restliche Energie und führen punktgenau zur höchsten Strahlendosis am gewünschten Ort (Bragg-Peak). Das Gewebe seitlich und hinter dem Tumor kann somit geschont werden.

Zur Therapie mit Protonenstrahlen müssen vor der Durchführung die Ränder des Tumors am Auge markiert werden. Dies ist notwendig, um mit dem Protonenstrahl exakt auf den Tumor im Auge zielen zu können. Hierzu wird in einer Operation, die in Vollnarkose durchgeführt wird, außen auf dem Auge der Rand des Tumors durch die Aufnähung von kleinen Metallscheibchen markiert. Diese werden als Tantalum-Clips bezeichnet. Zur exakten Planung der Bestrahlung müssen nach Durchführung der Operation nochmals spezielle Röntgen-Schichtuntersuchungen in Form einer Computertomographie (CT) oder/und Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) durchgeführt werden.

Nachdem die Ränder des Tumors mit den Tantalum-Clips markiert sind und die Größe und Form des Tumors im Auge präzise bestimmt wurde, kann nach umfangreicher Planung die Bestrahlung des Tumors durchgeführt werden. Diese Form der Behandlung kann in Berlin im Helmholtz-Zentrum (HZB) durchgeführt werden



Abb. 2: Das Helmholtz-Zentrum

Mit Hilfe der zuvor in der Klinik auf das Auge aufgenähten Tantalum-Plättchen lässt sich nun die Position des Tumors über Röntgenaufnahmen exakt bestimmen. So kann der Patient mehr als einen Millimeter genau positioniert werden, selbst bei wiederkehrenden Behandlungen. Aus einem Kontrollraum geschieht die Überwachung der Protonenbestrahlung. Eine Bestrahlung, von der der Patient selbst nichts spürt, dauert etwa 1 Minute. Zur Behandlung sind in der Regel vier Sitzungen erforderlich, die innerhalb einer Woche durchgeführt werden. Für die Vorbereitung des Patienten, zu der z. B. die Anfertigung einer eigenen Gesichtsmaske gehört, muss nochmals ca. eine Woche gerechnet werden, so dass für die gesamte Behandlung ein Zeitraum von 2 Wochen benötigt wird.

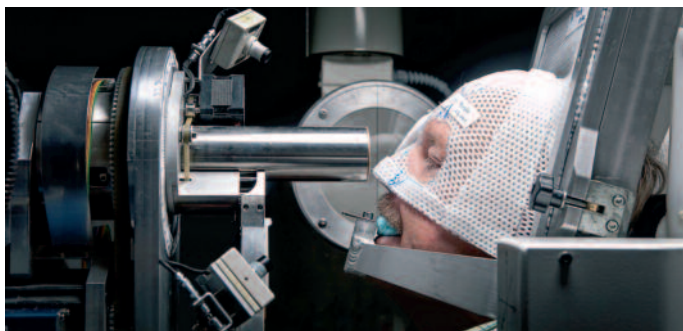


Abb 3: Patient mit angepasster Maske kurz vor der Bestrahlung, die Kameras beobachten kleinste Abweichungen der Position, sodass die Bestrahlung dann sofort unterbrochen werden kann.

Dennoch ist nicht jeder Tumor mittels einer Brachytherapie oder Protonenbestrahlung therapierbar, sodass in einigen wenigen Fällen dennoch eine Enukleation erfolgen muss.

Was sind die möglichen Folgen einer Strahlentherapie?

In den allermeisten Fällen wird der Tumor durch die Bestrahlung unwiderrufflich geschädigt. Die abgestorbenen Tumorzellen werden im Auge im Rahmen einer Entzündungsreaktion vom Körper abgebaut. Dieser Prozess dauert bei Protonen deutlich länger als bei der Brachytherapie. Nicht in allen Fällen gelingt es jedoch, durch die Strahlentherapie das Tumorwachstum aufzuhalten. Es ist daher notwendig, nach der Bestrahlung in regelmäßigen Abständen über lange Zeit hinweg den Befund im Auge zu kontrollieren. Sollte sich dabei zeigen, dass der Tumor nicht vollständig zerstört ist und weiterhin ein Wachstumsverhalten aufweist, so müssen dann weitere therapeutische Schritte veranlasst werden.

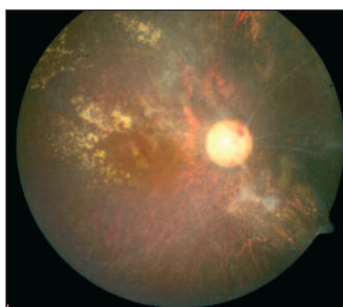


Abb. 4: RA 3 Jahre nach Bestrahlung mit einer ausgeprägten Strahlenretinopathie

Infolge einer Mitbestrahlung der Linse kann sich diese in der Folge eintrüben und eine sogenannte Strahlenkatarakt entwickeln. Diese Katarakt kann dann mittels einer normalen Operation, wie sie auch bei der senilen Katarakt angewendet wird, entfernt werden.

Wenn bei der Bestrahlung des Auges auch die äußeren Anhangsgebilde, wie die Tränenrüse, mitbetroffen wurden, so kann dies beim Patienten ein chronisches Trockenheitsgefühl und eine Irritation des Auges auslösen. Diese Beschwerden können durch die regelmäßige Tränenersatzmittelgabe behandelt werden.

Komplikationen der Strahlentherapie können sich insbesondere durch die Bestrahlung der Netzhaut selbst entwickeln. Dieses Krankheitsbild wird Strahlenretinopathie genannt. Sollte der Sehnerv selbst eine hohe Strahlendosis erhalten haben, so kann dies in einen teilweisen oder vollständigen Verlust von Nervenfasern münden, was dann als Strahlenoptikopathie bezeichnet wird. Kommt es im Rahmen der Strahlenretinopathie zu einem Makulaödem, einer radiogenen Makulopathie, ist bis zum aktuellen Zeitpunkt eine fokale Laserkoagulation, bzw. zentrale Laserkoagulation der Goldstandard. Dennoch konnten wir in Einzelfällen sehr gute Ergebnisse nach Anti-VEGF-Inhibitoren verzeichnen. Aus diesem Grund haben wir eine eigeninitiierte Studie ins Leben gerufen, welche die Ranibizumab-Gabe mit der zentralen Laserphotokoagulation vergleicht, die RADI-RET-Studie. Diese soll Aufschluss bringen, inwieweit die Strahlenretinopathie für intravitreale VEGF-Inhibitoren zugänglich ist. Erste Ergebnisse werden Ende 2015 erwartet.

Ansprechpartner Augentumorthherapie

Prof. Dr. A. Joussem
 PD Dr. M. Rehak
 PD Dr. A. Hager
 Dr. I. Seibel
 Dr. A. Riechardt
 Dr. A. Böker
 (Email über die Homepage der Augenklinik)

Strahlentherapie

Dr. A. Gollrad

Medizinphysik

Dr. J. Heufelder

Koordination:

Frau S. Runge

Ophthalmoonkologie ein ganzheitlicher Therapieansatz

Dr. med. Aline Isabel Riechardt, Dr. med. Olivia Westphal, Gabriele Jaroschinski, Dr. med. Ira Seibel

Eine bösartige Erkrankung im Auge ist immer ein sehr einschneidendes Erlebnis. Wir möchten diesen schweren Weg mit unseren Patienten gemeinsam gehen.

Seit Mai 2014 haben wir daher am CBF eine feste Kooperation (Liaisonvertrag) mit der Klinik für Psychosomatik. Durch die Mitbetreuung unserer ophthalmoonkologischen Patienten sollen diese in ihrer akuten und langfristigen Belastungssituation (möglicher Verlust des Auges, genetische Diagnostik mit Einschätzung des Metastasierungsrisikos, uvm.) unterstützt werden und von einem ganzheitlichen Therapieansatz profitieren. Da bekannt ist, dass das Auge eine über das Organ selbst weit hinausgehende emotionale Bedeutung hat, ist eine professionelle Diagnostik und Unterstützung bei Ängsten und depressiven Verstimmungen, Problemen mit der Befolgung von Behandlungsempfehlungen und Problemen der Krankheitsverarbeitung für die Patienten essentiell.



Bei Rückfragen gerne Mail an

ira.seibel@charite.de

olivia.westphal@charite.de

stationaere-augentermine-cbf@charite.de (Frau Jaroschinski)

aline-isabel.riechardt@charite.de



Interdisziplinäre Schädelbasis-Tumorkonferenz

Dr. Juliane Schlomberg, PD Dr. med. E. Bertelmann

Die fortschreitende Spezialisierung in der Medizin erfordert interdisziplinäre Konferenzen um im Austausch mit den Kollegen verwandter Fachgebiete die für den Patienten optimale Therapie nach dem aktuellen Stand der Forschung zu finden.

Am Standort Campus Benjamin Franklin der Charité-Universitätsmedizin findet wöchentlich eine interdisziplinäre Schädelbasis-Tumorkonferenz statt. An der Konferenz sind ärztliche Vertreter der Fachgebiete Radiologie/Nuklearmedizin, Hämatologie/Onkologie, HNO, Neurologie, Neurochirurgie sowie der Augenheilkunde beteiligt. Dabei werden durch die verschiedenen Fachabteilungen nicht nur Patienten mit einer Erstdiagnose eines Tumors im Bereich der Schädelbasis und Orbita vorgestellt, sondern auch solche, die sich bereits postinterventionell bzw. im Anschluss an eine Therapie im Hinblick auf weitere Maßnahmen in einer scheinbar auswegslosen Situation befinden.

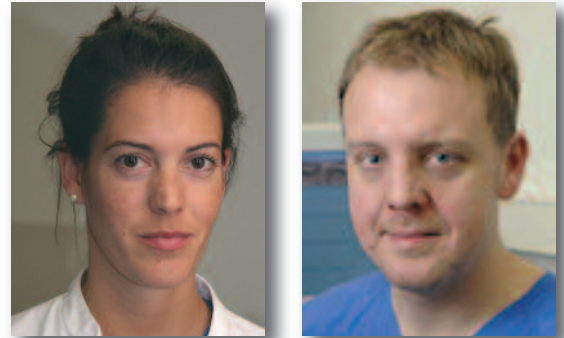
Als Vertreter der Augenheilkunde stellen wir die Befunde und Krankengeschichte von Patienten vor, die im Bereich der Orbita eine Raumforderung haben. Nachfolgende Tabelle erlaubt einen groben Überblick über die malignen sowie benignen orbitalen Tumoren in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Tumore der Orbita (nach Spalton)	
Kinder	Erwachsene
Dermoid- und Epidermoidzysten	Tumore der Tränendrüse
Kapilläre Hämangiome	Kavernöse Hämangiome
Lymphangiome	Lymphangiome
Neurofibrome	Meningiome
Rhabdomyosarkome	Metastasen
Gliome des N. opticus	
Leukämie	

Tabelle: Überblick über die Tumore im Bereich der Orbita

In jedem Fall wird im Rahmen der Vorstellung individuell die Sicherheit der Diagnose beurteilt bzw. ob weitere Maßnahmen zur Diagnosesicherung notwendig sind. Im Anschluss an die Diagnose wird dann entweder eine abwartende bzw. beobachtende Haltung, ein operatives Vorgehen, eine Chemo- oder Strahlentherapie diskutiert in Abhängigkeit von den damit verbundenen Risiken, die dem Nutzen für den Patienten gegenüber gestellt werden.

Als Beispiel für solch einen effektiven Prozess der medizinischen Entscheidungsfindung soll der Fall eines 75-jährigen Patienten dienen, der sich mit einer unklaren Visusminderung an beiden Augen und regelrechtem ophthalmologischen Befund vorstellte. In der kranialen Bildgebung mittels cMRT kam eine Optikus-assoziierte Raumforderung beidseits zur Darstellung. Diese Raumforderung wurde in der Schädelbasis-Tumor



konferenz zunächst als meningeomsuspekt eingestuft, sodass die Indikation zur Biopsie gestellt wurde. In der histopathologischen Aufarbeitung des Biopats jedoch zeigte sich nur eine unspezifische Entzündung und keine Veränderungen im Sinne eines Meningioms. Auch eine Wiederholung der Biopsie erbrachte das gleiche Ergebnis und keine neue Erkenntnis. Schließlich wurde im Rahmen der Schädelbasis-Tumorkonferenz bei der Reevaluation des Falls der Verdacht hinsichtlich einer Neurosarkoidose gestellt und durch weitere Untersuchungen bestätigt. Der Patient konnte somit zeitnah einer angemessenen Therapie zugeführt und erfolgreich therapiert werden.

Dieser Fall macht deutlich, dass Erkrankungen die Grenzen der medizinischen Fachgebiete nicht immer einhalten und an Stelle von herkömmlichen losen konsiliarischen Vorstellungen der organisierte interdisziplinäre Austausch von fachspezifischen Erfahrungen und Forschungsergebnissen in einer Konferenz notwendig ist gerade um seltene Erkrankungen wie Tumore im Bereich der Orbita zeitnah und adäquat zu diagnostizieren sowie zu therapieren.

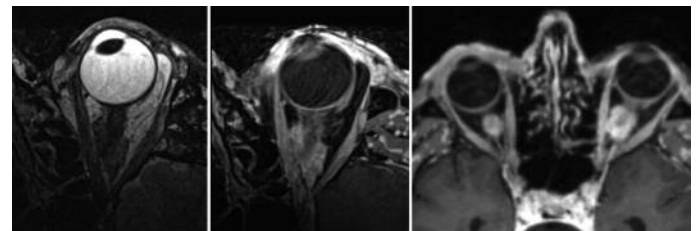
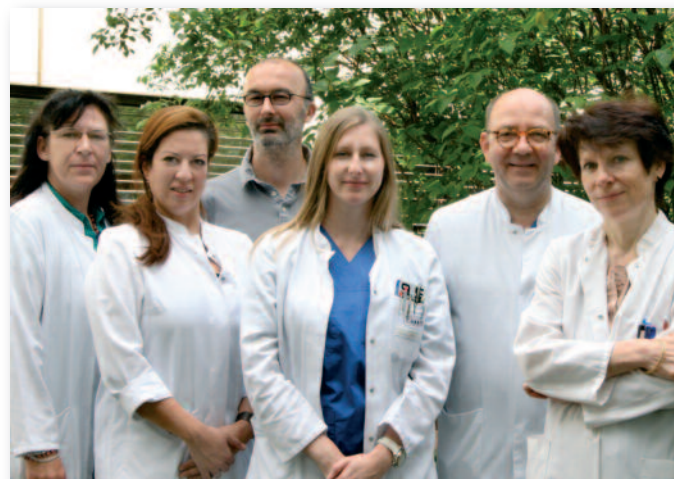


Abbildung: Darstellung der Optikus-assoziierten Raumforderung im cMRT (rechts: Übersichtsaufnahme mit Kontrastmittel, mitte: T1-gewichtet mit Kontrastmittel, links: T2-gewichtet ohne Kontrastmittel)

Unser Studienteam

Als universitäre Einrichtung ist die Charité Augenklinik aktiv an klinischen und experimentellen Studien beteiligt. Das Studienzentrum der Klinik für Augenheilkunde der Charité Berlin arbeitet nach höchsten nationalen und internationalen Standards. Unser festes Studienteam (Ärzte, Orthoptisten, Ingenieure und Studien Schwestern) ist nach den Richtlinien der "Good Clinical Practice" zertifiziert und ist bestrebt neue diagnostische und therapeutische Ansätze (auch nach Medizinproduktegesetz MPG und Arzneimittelgesetz AMG) zu erforschen und anzuwenden.



Zur Zeit wird für die folgenden klinischen Studien rekrutiert bzw. ist in Planung:

1. Intermediäre, posteriore und Panuveitis, Uveitis (rezidivierende Augenentzündungen)

Aktuell rekrutierend:

- XOMA / Eyeguard-Studie, Phase III (monoklonaler Interleukin-1 beta Blocker) Wirksamkeit und Sicherheit von Gevokizumab subcutan verabreicht bei Patienten mit aktiver, nicht infektiöser intermediäre, posteriore oder Panuveitis/ bei Morbus Behcet

Ab Herbst 2014

- Sanofi (EudraCTNr. : 2012-004845-34) (monoklonaler Interleukin-6 Rezeptor Blocker) Wirksamkeit und Sicherheit von Sarilumab 2-wöchentlich subcutan verabreicht bei Patienten mit aktiver, nichtinfektiöser, intermediärer, posteriorer oder Panuveitis

Rekrutierung erfolgreich abgeschlossen

- Gene Signal/ Hemmung der Hornhautneovaskularisation durch Antisense Oligonucleotide Augentropfen. Cursiefen C et al. Aganirsen Antisense Oligonucleotide Eye Drops Inhibit Keratitis-Induced Corneal Neovascularization and Reduce Need for Transplantation: The ICAN Study. Ophthalmology. 2014 May
- Novartis/- Effect of fingolimod (FTY720) on cerebral blood flow, platelet function, and macular thickness in healthy volunteers; Phase II Studie. Ocwieja M et al. Effect of fingolimod (FTY720) on cerebral blood flow, platelet function, and macular thickness in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2014 Jun
- Allergan / CONSTANCE- Studie
Prospektive Beobachtungsstudie, zur Beurteilung von Ozurdex in der Langzeitsicherheit der klinischen Routine bei intermediärer und posteriorer Uveitis
- Novartis/- CAIN 457A 2208- Studie- Extension/ Cohorte4/ (EudraCTNr.: 2011-001243-67)
Patienten mit nichtinfektiöser Uveitis (intermediärer, posteriorer oder Panuveitis) Wirkstoff: IL-17A

2. Diabetische Retinopathie und diabetisches Makulaödem

Aktuell rekrutierend:

- Novartis / PRIDE- Studie (EudraCTNr.: 2011-005542-35)
Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab allein od. zusammen mit Laser-Photokoagulation bei Patienten mit proliferativer diab. Retinopathie
- Pfizer / Phase II (EudraCTNr.:2013-003147-27)
Wirksamkeit und Sicherheit von einem Chemokine-CCR2/5-Rezeptorantagonist (PF-04634817) oral mit der von Ranibizumab (Lucentis) intravitreal bei Patienten mit einem diabetischen Makulaödem

Rekrutierung abgeschlossen

- Bayer Health Care/- VIVID-Studie (EudraCTNr.: 2010-022364-12)
Wirksamkeit und Sicherheit von VEGF Trap-Eye bei Patienten mit diabetischem Makulaödem

3. Pathologische Myopie

Aktuell rekrutierend:

- Novartis / HELP-Studie
Beobachtungsstudie bei Patienten mit pathologischer Myopie zur Risikostratifizierung von myopen chorioidalen Neovaskularisationen

3. Zentralvenenverschlüsse, Venenastverschlüsse

Rekrutierung abgeschlossen:

- Allergan/- COMO-Studie (EudraCTNr.: 2010-023900-29)
Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ozurdex vs. Lucentis bei Patienten mit Venenastverschluss
- Novartis/- COMRADE-Studie 17 BRVO (EudraCTNr.: 2011-001019-30)
Wirksamkeit und Sicherheit von Lucentis vs. Ozurdex bei Patienten mit Makulaödem basierend auf einen Venenastverschluss
- Novartis/- COMRADE-Studie 18 CRVO (EudraCTNr.: 2011-001020-38)
Wirksamkeit und Sicherheit von Lucentis vs. Ozurdex bei Patienten mit Makulaödem basierend auf einen Zentralvenenverschluss
- Novartis/- COMRADE 20- Extension- Studie BRVO/ CRVO (EudraCTNr.: 2011-005045-13)
Wirksamkeit und Sicherheit von Lucentis vs. Ozurdex bei Patienten mit Makulaödem basierend auf Venenastverschluss/- oder Zentralvenenverschluss

5. Strahlenretinopathie (retinale Schäden nach Strahlentherapie)

Aktuell rekrutierend:

- Novartis / Strahlenretinopathie- Radi-Ret-Studie, Phase IIIb,
- Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit Lucentis vs. Dexamethason bei Patienten mit Makulaödem als Folge einer Strahlenretinopathie

6. Therapie des postoperativen Makulaödems mit Dexamethason-Implantaten

Rekrutierung abgeschlossen:

- Allergan / CONSTANCE- Studie
Prospektive Beobachtungsstudie, zur Beurteilung von Ozurdex in der Langzeitsicherheit der klinischen Routine

Bei geeigneten Patienten bitte melden bei:
Studienkoordination:

Campus Virchow
Dr. S. Jacob (saskia.jacob@charite.de)
S. Thees (sabrina.thees@charite.de)
Tel.: (030) 450 -654 138 oder -554 134 (Mo-Mi)
Fax: (030) 450 554 934

Campus Benjamin Franklin
Dr. J.P. Klein (julian.klein@charite.de)
Dr. I. Seibel (ira.seibel@charite.de)
Tel.: (030) 8445 2331
Fax: (030) 8445 4450
(Bitte mit jeweiligen Vermerk des Studientitels)



PD Dr. Matus Rehak

Oberarzt
Charité - Universitätsmedizin Berlin
CBF: Campus Benjamin Franklin
PD Dr. Matus Rehak, Oberarzt,
Leitung klinisches Studienlabor
CC 16: Audiologie / Phoniatrie, Augen und HNO-Heilkunde
Klinik für Augenheilkunde

Postadresse: Hindenburgdamm 30 - 12230 Berlin
Campus- bzw. interne Geländeadresse: Mittelallee 4
t: +49 30 8445 2331
f: +49 30 8445 4450



Prof. Dr. med. Uwe Pleyer, FEBO

Oberarzt
Charité - Universitätsmedizin Berlin
CVK: Campus Virchow-Klinikum
CC 16: Audiologie / Phoniatrie, Augen und HNO-Heilkunde
Klinik für Augenheilkunde

Postadresse: Augustenburger Platz 1 - 13353 Berlin
Campus- bzw. interne Geländeadresse: Mittelallee 4
t: +49 30 450 654 202
f: +49 30 450 554 901



Prof Dr. med. Antonia M. Jousen, FEBO

Direktorin der Augenklinik
Charité - Universitätsmedizin Berlin
CVK: Campus Virchow-Klinikum
CC 16: Audiologie / Phoniatrie, Augen und HNO-Heilkunde
Klinik für Augenheilkunde

Postadresse: Augustenburger Platz 1 - 13353 Berlin
Campus- bzw. interne Geländeadresse: Mittelallee 4
t: +49 30 450 654 202
f: +49 30 450 554 901



Dr. med. Saskia Jacob

Assistenzärztin
CVK: Campus Virchow-Klinikum
CC 16: Audiologie / Phoniatrie, Augen und HNO-Heilkunde
Klinik für Augenheilkunde

Postadresse: Augustenburger Platz 1 - 13353 Berlin
Campus- bzw. interne Geländeadresse: Mittelallee 4
t: +49 30 450 654 138
f: +49 30 450 554 901



Dr. med. Julian P. Klein, FEBO

Facharzt
Charité - Universitätsmedizin Berlin
CBF: Campus Benjamin Franklin
CC 16: Audiologie / Phoniatrie, Augen und HNO-Heilkunde
Klinik für Augenheilkunde

Postadresse: Hindenburgdamm 30 - 12230 Berlin
Campus- bzw. interne Geländeadresse:
Hindenburgdamm 30
t: +49 30 8445 2331
f: +49 30 8445 4450



Dr. med. Ira Seibel, FEBO

Fachärztin
Charité - Universitätsmedizin Berlin
CBF: Campus Benjamin Franklin
CC 16: Audiologie / Phoniatrie, Augen und HNO-Heilkunde
Klinik für Augenheilkunde

Postadresse: Hindenburgdamm 30 - 12230 Berlin
Campus- bzw. interne Geländeadresse:
Hindenburgdamm 30
t: +49 30 8445 2331
f: +49 30 8445 4450



Sabrina Thees

Studienschwester/Orthoptistin
Charité - Universitätsmedizin Berlin
CVK: Campus Virchow-Klinikum
CC 16: Audiologie / Phoniatrie, Augen und HNO-Heilkunde
Klinik für Augenheilkunde

Postadresse: Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin
Campus- bzw. interne Geländeadresse: Mittelallee 4
t: +49 30 450 654 138
f: +49 30 450 554 901



Claudia Thieme

Assistenzärztin
Charité - Universitätsmedizin Berlin
CBF: Campus Benjamin Franklin
CC 16: Audiologie / Phoniatrie, Augen und HNO-Heilkunde
Klinik für Augenheilkunde

Postadresse: Hindenburgdamm 30 · 12230 Berlin
Campus- bzw. interne Geländeadresse:
Hindenburgdamm 30
t: +49 30 8445 2331
f: +49 30 8445 4450



Sylvia Metzner

Dipl. Chem. Ing.
Charité - Universitätsmedizin Berlin
CVK: Campus Virchow-Klinikum
CC 16: Audiologie / Phoniatrie, Augen und HNO-Heilkunde
Klinik für Augenheilkunde

Postadresse: Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin
Campus- bzw. interne Geländeadresse: Mittelallee 4
t: +49 30 450 554 138
f: +49 30 450 554 901



Simone Baar

Ophthalmofotografin.
CVK: Campus Virchow-Klinikum
CC 16: Audiologie / Phoniatrie, Augen und HNO-Heilkunde
Klinik für Augenheilkunde

Postadresse: Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin
Campus- bzw. interne Geländeadresse: Mittelallee 4
t: +49 30 450 554 278
f: +49 30 450 554 901



Dirk Scharf

Ophthalmofotograf.
Charité - Universitätsmedizin Berlin
CVK: Campus Virchow-Klinikum
CC 16: Audiologie / Phoniatrie, Augen und HNO-Heilkunde
Klinik für Augenheilkunde

Postadresse: Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin
Campus- bzw. interne Geländeadresse: Mittelallee 4
t: +49 30 450 554 278
f: +49 30 450 554 901

Intraokulare Entzündung im Kindesalter - eine interdisziplinäre Herausforderung....

Prof. Dr. med. U. Pleyer, PD Dr. med. T. Kallinich, PD Dr. med. K. Minden

Hintergrund

Intraokulare Entzündungen sind im Kindesalter eine der häufigsten Ursachen gesetzlicher Blindheit in Europa. Daher kommt der Diagnostik und Behandlung der Uveitis im Kindesalter besondere Bedeutung zu. Der oft asymptomatische Beginn der Entzündung und die dadurch verzögerte Diagnose führen nicht selten zu einer funktionell schlechteren Prognose gegenüber Erkrankungen im späteren Lebensalter. Bei etwa 20 bis 30 % betroffener Augen verbleiben irreversible Schäden. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit, mit weiteren Fachdisziplinen v.a. Pädiatern und Infektiologen ist daher von besonderer Bedeutung.

Ätiologie: Besonderheiten im Kindesalter beachten!

Grundsätzlich sind alle bekannten Ursachen der intraokularen Entzündung des Erwachsenenalters zu berücksichtigen. Autoimmunprozesse, Systemerkrankungen und Infektionen stehen dabei an erster Stelle. Bei einer Untersuchung von 270 Kindern konnten 75% der Entzündungen auf eine spezifische Ätiologie zurückgeführt werden, nur 25 % wurden als „idiopathisch“ klassifiziert.

Besondere Bedeutung kommt entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zu, bei denen die intraokuläre Entzündung häufig prognostisch ungünstig verläuft. Seltene, ebenfalls problematische Verläufe sind bei „Maskerade Syndromen“, v.a. bei malignen Erkrankungen (Retinoblastom) zu beobachten.

Entzündungsschwerpunkt: Differenzialdiagnostisch bedeutsam

Die Festlegung des Entzündungsschwerpunktes ist differenzialdiagnostisch hilfreich und erleichtert die zielgerichtete Abklärung.

- **Akute anteriore Uveitis**
juvenile idiopathische Arthritis (JIA), Sarkoidose, Fuchs-Uveitis Syndrom, okuläres Trauma und (HSV-) Infektionen stehen im Vordergrund.
- **Intermediäre Uveitis**
hoher Anteil „idiopathischer“ Genese (60 bis 80 %). Sarkoidose, entzündliche Darmerkrankungen, Multiple Sklerose (eher selten im Kindesalter) und Infektionserkrankungen sind abzuklären.
- **Posteriore Uveitis und Panuveitis**
Infektionen stehen im Vordergrund, vor allem durch Toxoplasma gondii und Toxocara. Nichtinfektiöse posteriore Entzündungen sind seltener und können bei Sarkoidose, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom oder als primäre Autoimmun-Uveitis auftreten.

Infektionen

- **Bakteriell**
Brucellose · Tuberkulose · Syphilis · Borreliose · Bartonellose („Katzenkratzerkrankheit“) · Leptospirose · Streptokokkeninfektionen, Yersiniose
- **Fungal**
Okuläre Histoplasmose · Candidose (exogen/endogen) · Aspergillose
- **Parasitär**
Toxoplasmose · Toxocariasis · Onchozerkose · Diffuse unilateral subacute Neuroretinitis (DUSN)



• Viral

HSV/VZV-Infektionen · Rubella · CMV-Infektion – z.B. als opportunistische Erkrankung bei HIV · HIV · Hepatitis C

Nicht-infektiöse Uveitiden können mit systemischen Erkrankungen, wie z.B. der juvenilen idiopathischen Arthritis assoziiert sein. Nach klinischem Verlauf wird zusätzlich eine akute Uveitis von einer chronischen Form der Uveitis unterschieden (Dauer < 3 vs. ≥ Monate).

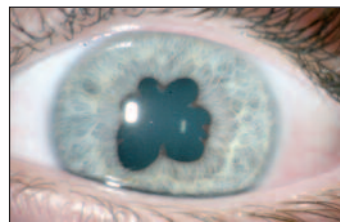


Abb. 1: Hintere Synechien (Kleeblattpupille) bei Uveitis anterior

Nichtinfektiöse Uveitisformen

Anteriore Uveitis

Die anteriore Uveitis ist die häufigste Form und präsentiert sich im Jugend- und Erwachsenenalter hauptsächlich mit Rötung, Schmerzen und Blendungsempfindlichkeit. Es finden sich oft hintere Synechien (Verklebungen der Iris mit der Linse; Abbildung 1), Entzündungszellen in der vorderen Augenkammer und Trübung des Kammerwassers. Letzteres ist auf den Zusammenbruch der Blut-Kammerwasserschranke und der damit verbundenen erhöhten Ansammlung von Proteinen im Kammerwasser zurückzuführen. Bei schwerem Verlauf sind auch Entzündungszellen im vorderen Glaskörper zu finden.

Bis zu 85% der anterioren Uveitis im Kindesalter sind mit einer „juvenilen idiopathischen Arthritis“ (JIA) assoziiert. Unter diesem Begriff wird eine Gruppe sehr unterschiedlicher Krankheitsbilder zusammengefasst, welche durch unterschiedlichen Gelenkbefall und z.T. durch Laborparameter charakterisiert sind (Tabelle 2). Die Differenzierung der juvenilen Arthritis ist wichtig, da sich abhängig vom Typ der Arthritis ein unterschiedliches Risiko für das Auftreten einer Uveitis ergibt.

Als bemerkenswerte Besonderheit weist die Uveitis anterior im Rahmen einer JIA mehrheitlich keine Rötung des äußeren Auges und keinen Schmerz auf, sodass die Diagnose oft verzögert und erst bei deutlicher Visusminderung gestellt wird. In diesen Fällen ist die Komplikationsrate (Sekundärglaukom, Katarakt) hoch.

Tabelle: einteilung der Arthritisformen und des assoziierten Uveitistyps

Verlaufsform		Anteil
1. Systemische Arthritis (M. Still)	Selten mit Uveitis, DD Sarkoidose	5-10 %
2. Oligoarthritis	ANA	40-50%, asymmetrische Mon- oder Oligoarthritis, welche \leq hervoriegend die großen Gelenke betrifft
- <i>restricted</i>	beidseitige, chronische, anteriore Uveitis (bei ANA- und gleichzeitig HLA-B27 - ggf. auch akute, rezidivierende anteriore Uveitis)	häufigste Form, Entzündung bleibt auf maximal 4 Gelenke beschränkt
- <i>extended</i>		> 4 Gelenke im Verlauf (nach 6 Monaten)
3. RF-negative Polyarthritis	chronisch rezidivierendes anteriore Uveitis beträgt 5-10% (in auch zeigt sich typischerweise ein äußerlich unauffälliges Auge Seltener mit Skleritis assoziiert	15% (> 4 Gelenke in den ersten 6 Monaten), kleine und große Gelenke, asymmetrischer Befall
4. RF-positive Polyarthritis		3-5% (Erwachsenenform)
5. Psoriasisarthritis	10-20% chronische oder akute rezidivierende, anteriore Uveitis (bei ANA- und gleichzeitig HLA-B27 + ggf. akute, rezidivierende anteriore Uveitis)	3-10% Oligoarthritis der großen/kleinen Gelenke
6. Bakteriell-assoziierte Arthritis	10% akute, rezidivierende, anteriore unilaterale Uveitis, ggf. mit wechselseitigem Befall beider Augen	15% Oligo- oder auch Polyarthritis der großen/kleinen Gelenke der unteren Extremität, im Verlauf auch ISG
7. Linkassozierte IIA		5-10%
- Juvenile entzündende Arthritis	10-15%, akute rezidivierende unilaterale, anteriore Uveitis, ggf. mit Flip-Flop Effekt zwischen beiden Augen	Oligo- oder auch Polyarthritis, groß/kleinen Gelenke der unteren Extremität, ISG, Wirbelsäule, Entzündungen
- Reaktive Arthritis	akute rezidivierende unilaterale, anteriore Uveitis, ggf. mit Flip-Flop Effekt zwischen beiden Augen	akute Mon-/Oligo-, seltener Polyarthritis der großen/kleinen Gelenke, ggf. ISG, Wirbelsäule

(ANA= antinukleäre Antikörper, HLA = Humanes Leukozytenantigen, ISG= Illosakralgelenke)

Tabelle. Uveitis im Kindes- und Jugendalter und ihre Ursachen

Tubulointerstitielles Nephritis und Uveitis Syndrom (TINU)

Dieses eher seltene Syndrom unbekannter Ätiologie geht mit Gelenkschmerzen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und Fieber einher. Neben auffälligen Laborparametern (Kreatinin, Harnstoff) findet sich ein erhöhtes β -2 Mikroglobulin im Urin. Im Zusammenhang damit findet sich, wenn auch erst im Verlauf, meist eine rezidivierende, beidseitige, anteriore Uveitis mit feinen Endothelpräzipitaten. Eine Behandlung der Erkrankung erfolgt in der Regel mit oralen Kortikosteroiden.

Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Arthritis (CINCA/NOMID) (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease)

Es handelt sich dabei um eine autoinflammatorische Erkrankung, welche zu den sehr seltenen (Prävalenz 1-2 pro 1 Millionen) Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) gehört. Knochen- und Gelenketeiligungen variieren, in zwei Drittel der Fälle sind sie auf Arthralgien und transiente Schwellungen begrenzt. In einem Drittel der Fälle sind die Meta- und Epiphysen der langen Röhrenknochen betroffen, knöcherne Hypertrophien führen zu Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und z.T. schweren Deformierungen (insbesondere der Kniegelenke). Die meist chronische rezidivierende anteriore Uveitis präsentiert sich mit äußerlich geringer

Entzündungssymptomatik

Im Falle einer intermediären oder posterioren Uveitis können ein Papillenödem und/oder Optikusatrophie (80%) gefunden werden. Die Bandbreite der möglichen Komplikationen ist groß und umfasst neben hinteren Synechien, Katarakt, Glaskörpertrübungen und Makulaödem, auch Makulanarben, Glaukom und Optikusatrophie. Daraus resultieren in ca. 25% signifikante bleibende Schäden. Erblindungen durch eine Optikusatrophie wurden beobachtet. Eine deutliche günstigere Prognose ermöglicht die Behandlung mit IL-1 β -Inhibitoren (Anakinra).

Intermediäre Uveitis

Etwa 15 bis 30 % der Uveitis-Kinder weisen in größeren Erhebungen eine intermediäre Uveitis auf. Damit erscheint diese Form im Vergleich zu Erwachsenen überproportional häufig aufzutreten. Typisch ist ein beidseitiger Entzündungszustand, der anfangs seitendifferent ausgeprägt sein kann. Bei 50 bis 60 % der betroffenen Kinder verläuft die intermediäre Uveitis chronisch, schubartig und mit geringer Entzündungsaktivität. Zu den typischen Komplikationen zählen Makulaödem, Katarakt, Sekundärglaukom, Proliferationen der Netzhautgefäße mit Glaskörperblutungen und selten auch Netzhautablösungen. Ätiologische Abklärungen sind meist wenig ergiebig, es wird von einer intraokularen Autoimmunpathogenese ausgegangen. Dennoch sind als assoziierte Systemerkrankungen Sarkoidose, entzündliche Darmerkrankungen sowie die Multiple Sklerose auszuschließen.

Posteriore Uveitis

Im Kindes- und Jugendalter stehen Entzündungen der Netzhaut und/oder Aderhaut in den meisten epidemiologischen Untersuchungen nach der anterioren Uveitis an zweiter Stelle. Sie umfassen v.a. infektiöse und immunmedierte Erkrankungen. Eine rasche Abklärung ist notwendig, da schwerwiegende funktionelle Störungen drohen. Initial sind v.a. Infektionserkrankungen für die Abklärung wichtig (s.u.).

Sarkoidose

Im Rahmen der Sarkoidose tritt im Kindes- und Jugendalter neben einer Polyarthritis oft eine beidseitige chronisch granulomatöse anteriore Uveitis auf. Bei 40-50% der Kinder findet sich eine Panuveitis. Klinische Symptome und Befunde wie Epiphora, Rötung und Blendungsempfindlichkeit sind typisch. Seltener wird ein asymptomatischer Verlauf bei intermediärer oder posteriorer Uveitis beobachtet.

Als Komplikation können sich hintere Synechien, Katarakt, Glaskörpertrübungen, Makulaödem und -narben und/oder Glaukom entwickeln. Die Prognose variiert und ist, insbesondere bei Frühmanifestation als kritisch einzuschätzen.

Eine Sonderform stellt das Blau-Syndrom dar. Es handelt sich um eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, welche mit einem knötchenförmigen (papulösen) Hautausschlag, einer Polyarthritis und chronischen anterioren Uveitis einhergeht.

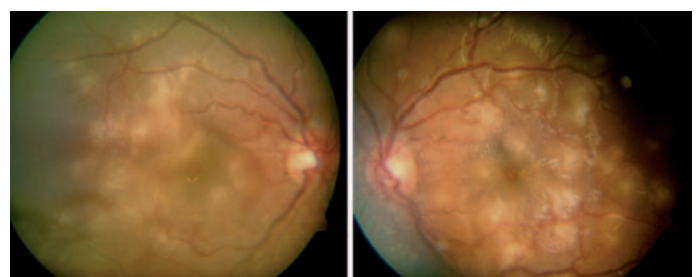


Abb. 2: Fundusaufnahme einer granulomatösen Choroiditis bei einem 12-jährigen Mädchen mit bisher unbekannter Sarkoidose.

Morbus Behçet

Diese chronisch rezidivierende Systemvaskulitis kann bereits im Kindesalter auftreten. Bei weiterhin unklarer Ätiologie wird eine multifaktorielle Genese mit genetischer Disposition (HLA-B51) und initial infektiöser Triggerung vermutet. Die Erkrankung tritt überwiegend im Mittelmeerraum auf, kann jedoch auch Kaukasier betreffen.

Für die Diagnostik gelten die gleichen Kriterien wie für Erwachsene. Rekurrende orale Aphthen, die mindestens 3 Rezidive innerhalb von 12 Monaten aufweisen werden gefordert. Zusätzlich sind 2 weitere Kriterien zu erfüllen: Uveitis, Hautläsion (Erythema nodosum, papulopustulöse Läsionen) oder positiver Pathergietest.

Es zeigt sich eine Oligoarthritis überwiegend der großen Gelenke und in 30% der Patienten eine Polyarthritis. Das Auftreten einer Uveitis variiert zwischen 10-50%. Häufiger als im Erwachsenenalter beginnt die Erkrankung mit einer anterioren Uveitis, die im weiteren Verlauf als Panuveitis fortschreitet. Durch Makulabeteiligung, Gefäßverschlüsse und -Proliferationen sind bereits im Kindesalter schwere Verlaufsformen möglich.

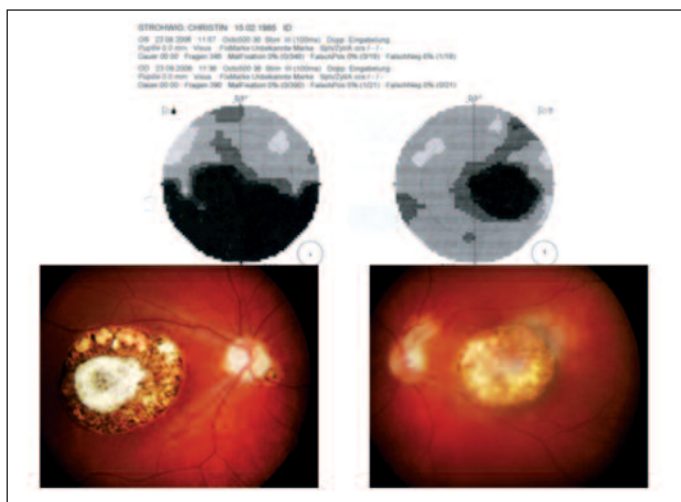
Infektionen

Toxoplasmose Retinochorioiditis

Infektionen mit *Toxoplasma gondii* stehen bei den infektiöseren Uveitiden in Mitteleuropa an erster Stelle. Bei (seltener) kongenitaler Infektion werden die Erreger diaplazentar von der Mutter auf das Kind übertragen. Häufiger als bisher angenommen sind jedoch später erworbene Infektionen durch kontaminiertes Trinkwasser, oder rohes Fleisch.



Abb. 3: Fundusaufnahme einer kongenitalen Toxoplasmose Retinochorioiditis mit pigmentierter (älterer) Netzhautläsion und benachbartem aktivem Retinitisherd



Diagnostik: Die Retinochorioiditis toxoplasmatica kann meist durch klinische Untersuchung diagnostiziert werden. Kongenitale Infektionen betreffen oft die Makula mit erheblicher Visusminderung, sekundärem Strabismus und Amblyopie. Gleichzeitig können intrakranielle Verkalkungen und Hydrozephalus vorliegen. Infektionsserologische Untersuchungen werden oft durchgeführt, sind jedoch mit Vorbehalt sinnvoll, da auch negative serologische Untersuchungen eine Toxoplasmose-Infektion nicht sicher ausschließen. Andererseits fällt bei hoher Durchseuchung ein positiver Titer oft falsch positiv aus. Zuverlässiger ist der Erregernachweis im Kammerwasser oder Glaskörper. Es liegen Hinweise vor, das Subtypen des Erregers den klinischen Verlauf der Retinitis beeinflussen.

Seltene infektiös-assoziierte Uveitiden im Kindesalter sind Borreliose, Bartonellose, Toxocariasis, Syphilis und Tuberkulose.

Intraokulare Entzündungen durch *Borrelia burgdorferi* werden in der Regel durch Zecken aber auch andere blutsaugende Insekten übertragen. Da infizierte Insekten auch in Gärten und städtischen Parkanlagen vorkommen, sind latent verlaufende Infektionen vermutlich häufiger als bisher angenommen. Eine Neuroborreliose wird bei etwa 4 auf 100.000/Jahr Kinder und Jugendliche angenommen.

Intraokulare Entzündungen durch Borrelien können sich als anteriore, intermediäre oder posteriore Uveitis zeigen und in allen Stadien des Krankheitsverlaufes auftreten. In etwa der Hälfte der Fälle ist kein Zeckenstich erkennbar, die typische Hautläsion (Erythema migrans) wird bei ca. 30 % der infizierten Pat. nicht gefunden. Die Uveitis wird als „infektiös-assoziierte“ angesehen, im weiteren Verlauf werden auch autoimmunologische Mechanismen für die Chronifizierung des Entzündungszustandes verantwortlich gemacht.

Als Suchtest wird ein ELISA und zur Ergänzung bei auffälligen Werten der Western-Blot durchgeführt. Bei einigen Patienten konnte der Erregernachweis im Irisgewebe geführt werden. Bei einem Teil der Patienten kann im Urin durch PCR der Erreger über längere Zeit nachgewiesen werden.

Nicht-infektiös JIA mit Untergruppen (anterior)

Morbus Adamantiades-Behcet (anterior, intermediär, posterior, Panuveitis)

Sarkoidose (anterior, intermediär, posterior), *Kawasaki-Syndrom* (anterior), *Colitis ulcerosa/M. Crohn* (akut/chronisch, anterior), *Fuchs'sche Heterochromiezyklitis* (anterior), *Maskerade-Syndrome* (*Leukämie*, *Retinoblastom*, anterior, posterior, Panuveitis), *Systemischer Lupus erythematoses* (anterior, posterior), *TINU-Syndrom* (anterior), *Idiopathische Form* (anterior), *Fremdkörper*, *Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom* (anterior, posterior)

Infektiös Herpes simplex-Infektionen (anterior, posterior), Tuberkulose (anterior, intermediär, posterior), *Postinfektiöse U.* (*Streptokokkenerkrankung*, *Yersiniose*, anterior), *Toxoplasmose* (posterior), *Toxocariasis* (posterior), *CMV-Infektion* (posterior), *Syphilis* (angeboren und erworben, anterior, posterior), *Borreliose* (anterior, intermediär, posterior), Pilzerkrankungen (selten bei immunkompromittierten Patienten, anterior, posterior)

Kursiv sind die Erkrankungen aufgeführt, die häufig mit Arthritis oder Schmerzen am Bewegungsapparat einhergehen; **fettgedruckt** die häufigste jeweilige Ursache und Lokalisation.

Komplikationen

Die häufigsten Komplikationen im Rahmen der anterioren Uveitis sind Katarakt, hintere Synechien, zystoides Makulaödem und Bandkeratopathie. Patienten mit einer intermediären oder posterioren Uveitis zeigten zusätzlich Glaskörpertrübungen. Im Rahmen einer Panuveitis kann selten eine Netzhautablösung eintreten. Die Kataraktentwicklung durch eine Uveitis kann eine Amblyopie als Folge haben. Die Therapie einer Katarakt mittels operativem Linsenaustausch sollte daher individuell und nur unter strenger Kontrolle des Entzündungszustandes erfolgen.

Das Sekundärglaukom ist ebenfalls eine gefürchtete Komplikation, welche bei insuffizienter Therapie zu Gesichtsfeldeinschränkungen oder bei vorschreitender Schädigung zur Optikusatrophie und Erblindung führen kann. Auch hier muss ggf. eine operative Intervention in Erwägung gezogen werden.

Fazit

Intraokulare Entzündungen im Kindes- und Jugendalter können auf ein breites Spektrum ätiologischer Faktoren zurückgeführt werden. Diagnose, differentialdiagnostisches Vorgehen und Behandlung orientieren sich zunächst am morphologischen Schwerpunkt der Uveitis und bedürfen oft der interdisziplinären Zusammenarbeit. Unter adäquater Behandlung und sorgfältigem Monitoring zeichnet sich v.a. bei Kindern mit JIA und begleitender Uveitis in den letzten Jahren bereits eine günstigere Prognose ab.

Kontaktmöglichkeit für Patienten in Kinderklinik:

Charité Universitätsmedizin Berlin,
Campus Virchow Kinderklinik

Interdisziplinäres Sozialpädiatrisches Zentrum
Augustenburger Platz 1 (Mittelallee 8)
13353 Berlin

Terminvereinbarung: 030 / 450 566 528
Sprechzeiten: Montag bis Freitag (8.00-14.00hr)

Literatur

- Heiligenhaus A, Minden K, Föll D, Pleyer U.
Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis. Deutsches Ärzteblatt. In press, 2014
- Kallinich TK. Periodische Fiebersyndrome. In: Wagner G, Hrsg. Pädiatrische Rheumatologie. Berlin-Heidelberg: Springer; 2007 s. 407-434
- Maenz M, Schlüter D, Liesenfeld O, Schares G, Gross U, Pleyer U.
Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease.
Prog Retin Eye Res. 2014; 39:77-106
- Minden K, Mingels A, Niewerth M et al. Juvenile idiopathische Arthritis und Uveitis: Epidemiologie einschließlich der Daten aus der Kerndokumentation. Klin Monatsbl Augenheilk 2007;224:469-472
- Pleyer U, Torun N, Liesenfeld O.
Ocular toxoplasmosis.
Ophthalmologie. 2007;104:603-15
- Shobab L, Pleyer U, Johnsen J, et al. Toxoplasma Serotype is associated with development of ocular Toxoplasmosis. J Infect Dis. 2013;208:1520-1528
- Pleyer U, Winterhalter S.
Diagnostic and therapeutic aspects of herpes virus associated uveitis
Klin Monatsbl Augenheilkd. 2010;227:407-12
- Pleyer U (Herausgeber). Entzündliche Augenerkrankungen. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2014

Differentialdiagnostische Überlegungen zur Uveitis anterior

Prof. Dr. Nicole Stübiger, Dr. Claudia Thieme

Die Uveitis anterior

Die anteriore Uveitis ist eine auf den vorderen Augenabschnitt begrenzte Entzündungsreaktion, die anatomisch in eine Iritis bzw. in eine Iridozyklitis eingeteilt werden kann. Während die Entzündung bei der Iritis auf die Iris und die Vorderkammer beschränkt ist, kommt es bei der Iridozyklitis zu einer Mitreaktion des Ziliarkörpers und des vorderen Glaskörpers^[10]. Wichtig ist hierbei zu betonen, dass also auch ein Glaskörperreizzustand durchaus im Rahmen einer Uveitis anterior auftreten kann und es sich bei solchen Befunden nicht automatisch um eine Uveitis intermedia handelt. Auch ein Papillen- bzw. Makulaödem können potentielle Komplikationen einer anterioren Uveitis sein und sind nicht als Ausdruck einer posterioren Uveitis zu sehen.

Epidemiologisch handelt es sich bei der Uveitis anterior um die häufigste Uveitisform (50-75%)^[1,3]. Die Inzidenz dieser Erkrankung liegt in Europa und den USA bei 50/100.000 Einwohnern. Ätiologisch muss neben einer Induktion dieser Uveitisform neben systemischen Erkrankungen auch an mikrobiell induzierte sowie an idiopathische Ursachen gedacht werden^[1]. Um das weite Feld der möglichen Ursachen einer Uveitis anterior eingrenzen zu können, lassen sich verschiedene entzündliche Manifestationen, insbesondere an Hornhaut und Iris, nutzen. Jedoch kann bereits eine gezielte Anamnese ein guter differentialdiagnostischer Wegweiser sein:

1. Anamnese, Labor und Standarduntersuchungen

Die Anamnese sollte unbedingt darauf eingehen, ob die Entzündungsreaktion akut, schmerzhaft und mit rotem Augen begonnen hat, wie es z.B. sehr typisch für die HLA-B27 positiven Erkrankungen ist, oder, ob sich der Verlauf eher schleichend und schmerzlos gestaltet und das betroffene Auge weder eine konjunktivale noch eine ziliare Injektion („weisses Auge“) aufweist - diese Symptome stellen den Leitbefund einer Uveitis anterior bei der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) dar^[8]. Auch nach der Ein- oder Beidseitigkeit des Befundes sollte gefragt werden. Ein wichtiger Anhaltspunkt ist auch das alternierende Auftreten, welches sehr typisch für die HLA-B27 positive Form der anterioren Uveitis ist^[9]. Die Erfassung von Symptomen, die Hinweise auf eine der Uveitis zugrunde liegende Systemerkrankung geben können, sollte erfolgen, zusätzlich sollte auch eine Familienanamnese erhoben werden.

Eine standardisierte laborchemische sowie serologische und immunologische Untersuchung ist äußerst wichtig. Neben der Kontrolle des Routine-Labors müssen Lues und Borreliose ausgeschlossen werden. Serologische Untersuchungen auf Viren der Herpesgruppe sind nicht sinnvoll, da der Durchseuchungsgrad der deutschen Bevölkerung hoch ist. Hilfreich ist hier in Zweifelsfällen die Durchführung einer Vorderkammerpunktion mit anschließender Aufarbeitung des Kammerwassers mittels Polymeraseketten-Reaktion (zum Nachweis des Erregers) oder zum Antikörper-Nachweis^[7]. Im immunologischen Labor sollten Antinukleäre Antikörper (ANAs) und bei V.a. M. Wegener die klassischen antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (c-ANCA) bestimmt werden.



Wichtig ist in einigen Fällen auch der HLA-Status: Bei V.a. M. Behçet sollte eine HLA-B51-Bestimmung und bei V.a. eine Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis eine HLA-B27-Bestimmung nicht fehlen.

Zur Ergänzung der Uveitis-Abklärung sollte unbedingt auch die Bestimmung des löslichen Interleukin-2 Rezeptors (sIL-2R) erfolgen sowie ein Röntgen-Thorax zum Ausschluss einer Sarkoidose (bzw. einer Tuberkulose) durchgeführt werden - in Zweifelsfällen ist ein Thorax-CT oder eine bronchoalveoläre Lavage (BAL), noch vor der Einleitung einer systemischen Steroidtherapie, notwendig. Aufgrund der schnellen Wirkung können bereits wenige Tage nach systemischer Steroidapplikation bei leichteren Formen die sarkoidosetypischen Befunde nicht mehr nachweisbar sein.

2. Hornhaut-Beteiligung

Die Hornhautbeteiligung, in Form einer Keratitis (Abb. 1), kann mit epithelialen Veränderungen, wie z.B. einer Dendritika-Figur bei der Herpes simplex Keratitis oder auch mit tieferen stromalen Entzündungen (Keratitis disciformis), auftreten.

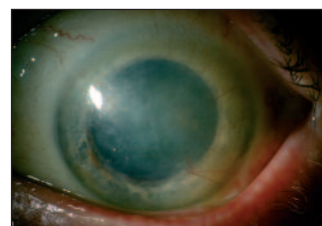


Abb. 1: Keratitis disciformis mit cornealen Neovaskularisationen bei einer Herpes simplex Infektion.

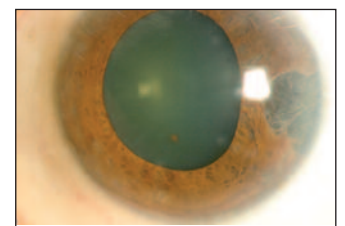


Abb. 2: Fokaler Pigmentblattdefekt durch eine Infektion mit dem Herpes simplex Virus

3. Pigmentblattdefekte

Defekte des Pigmentblattes sieht man überwiegend bei anterioren Uveitiden, die durch Viren der Herpes-Gruppe ausgelöst wurden. Durch die virale Infektion kommt es zu einem Untergang der Zellen des Pigmentblattes, so dass im regredienten Licht ein „Kirchenfensterphänomen“ sichtbar wird. Hierbei ist wichtig zu differenzieren, ob diese Defekte eher einen fokalen (Abb.2) oder einen segmentalen Charakter aufweisen. Während fokale Pigmentblattveränderungen am ehesten für HSV oder auch für ein Fuchs'sches Uveitisyndrom sprechen, weisen segmentale Defekte auf eine Infektion mit dem Varizella Zoster Virus hin.

Es spricht derzeit einiges dafür, dass dem Fuchs'schen Uveitissyndrom eine Infektion mit Rubella-Viren zugrunde liegt⁽⁷⁾. Auch das klinische Verhalten entspricht einer viralen Erkrankung. Differenzialdiagnostisch sollte jedoch bei Prädisposition unbedingt ein früherer Glaukomanfall ausgeschlossen werden.

Durch diese Pigmentblatdefekte der Iris kommt es häufig zu einer Heterochromie (Abb.3). Hat diese ein eher inhomogenes Auftreten, so sollte an eine Infektion mit HSV oder VZV gedacht werden, bei einem homogenen Erscheinungsbild liegt eher eine Fuchs'sches Uveitissyndrom vor.

4. Irisknötchen

Meist sind sie als Ausdruck einer granulomatösen Form (s. Punkt 8) der Uveitis anterior einzustufen. Unterschieden werden hierbei multiple knötchenartige Veränderungen am Pupillarsaum, die sogenannten Koeppe-Knötchen und die Bussacca-Knötchen, die peripupillär im Irisstroma auftreten. Insbesondere die Sarkoidose und auch die Tuberkulose können isolierte Knötchen ausbilden, bei welchen es sich histologisch um Granulome handelt. Jedoch sollte beim Vorliegen einzelner grosser Irisknoten differenzialdiagnostisch auch an eine mögliche Irismetastase gedacht werden.



Abb. 3: Heterochromie beim Fuchs'schen Uveitissyndrom

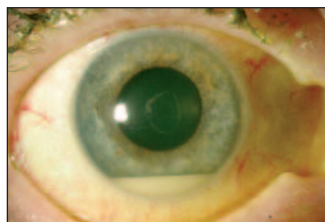


Abb. 4: Hypopyon bei einer HLA-B27 positiven Uveitis anterior

5. Vorderkammer – Hypopyon

Eine mit einem Hypopyon einhergehende Uveitis anterior ist insbesondere bei Patienten mit Morbus Behçet oder bei den HLA-B27 positiven Uveitiden (Abb.4) beschrieben, kann jedoch prinzipiell im Rahmen jeder schweren anterioren Uveitis auftreten. Bei Patienten mit einem Morbus Behçet (MB) wurde früher sogar ein 30%iges Auftreten des Hypopyons beobachtet. Heutzutage ist das Auftreten deutlich seltener geworden, was auf die sehr früh einsetzende Therapie zurückgeführt wird. Differenzialdiagnostisch ist unbedingt eine Endophthalmitis auszuschliessen.

6. Vorderkammer – Hyphäma

Sehr typisch für die Gruppe der Herpesviren (HSV, VZV) ist die Auslösung einer Vorderkammerblutung durch die Arosion von Irisgefäßen. Eine traumatische Genese ist jedoch differenzialdiagnostisch zu bedenken.

7. Sekundärglaukom

Das Auftreten eines Sekundärglaukomes bei der Uveitis anterior wird in der Literatur mit bis zu 68% angegeben^(2,4-6). Sehr häufig lösen HSV und VZV durch die Induktion einer Trabekulitis einen intraokularen Druck (IOD)-Anstieg aus. Typisch hierfür ist auch die schnelle Regulation des IODs nach Gabe von lokalen (selten auch systemischen) Steroiden. Aber auch an das, durch den Cytomegalie-Virus (CMV) ausgelöste, Posner-Schlossman Syndrom, das bekanntermaßen mit einer „glaukomatösen Krise“ (mit IOD-Werten bis 60mmHg) einhergeht, und an das Fuchs'sche Uveitissyndrom, welches in bis zu 60% der Patienten eine IOD-Erhöhung auslöst, sollte gedacht werden⁽²⁾.

Besonders wichtig ist hier die differenzialdiagnostische Abgrenzung zum steroidinduzierten Sekundärglaukom. Ein Steroidresponse nach der Applikation von lokalen Steroiden wurde bei 10% der Uveitis-Patienten beobachtet, nach intravitrealer Gabe von Triamcinolon ist sogar ein Druckanstieg bei 20-40% der Patienten beschrieben worden^(2,8).

8. Endothelpräzipitate

Die typische Lokalisation der Hornhautrückflächenbeschläge (HH-RFB) bei intrakularen Entzündungen ist das Arlt'sche Dreieck. Dies erklärt sich durch die Zirkulation der Zellen und die Abkühlung des Kammerwassers an der Hornhautrückfläche.

Eine untypische Lokalisation der Endothelpräzipitate kann einen ersten Hinweis auf die zugrunde liegende Erkrankung geben. Bei dem Fuchs'schen Uveitissyndrom sind die Präzipitate nicht nur im Arlt-Dreieck, sondern über die gesamte HH-Rückfläche verteilt (Abb.5). Bei der Herpes-simplex induzierten Endotheliitis hingegen finden sich die RFB oft lediglich zentral oder parazentral.

Auch der Charakter der RFB – granulomatös oder nicht granulomatös – erleichtert eine weitere Eingrenzung der möglichen Krankheitsursachen. Als granulomatöse HH-RFB werden dickere, weissliche Veränderungen bezeichnet. Solche Veränderungen, geben Hinweise auf granulomatöse Erkrankungen, wie auf eine Sarkoidose oder auch Tuberkulose, insbesondere wenn andere granulomatöse Erscheinungen, wie Irisknötchen, hinzukommen.

Nicht granulomatöse HH-RFB, die zumeist sehr fein und staubförmig sind, sprechen dagegen eher für HLA-B27 assoziierte Erkrankungen.

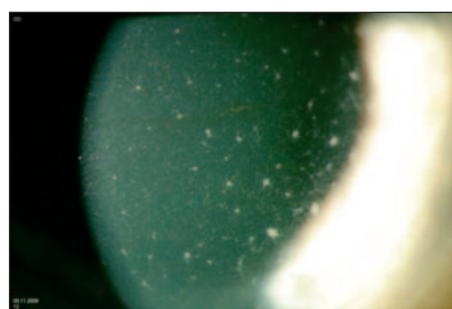


Abb. 5: Über die gesamte Hornhaut-Rückfläche verteilte Endothelpräzipitate beim Fuchs'schen Uveitissyndrom

9. Assoziation mit einer Skleritis

Eine Mitbeteiligung der Sklera, die z.B. beim Morbus Wegener fast immer als nekrotisierende Skleritis auftritt, ist eher selten, kann aber einen zusätzlichen Hinweis auf die Ätiologie der Uveitis anterior geben.

Wissenschaftliche Arbeiten zur anterioren Uveitis

Wie bereits erwähnt, dient die Vorderkammerpunktion besonders in unklaren Fällen als Ergänzung zum serologischen Nachweis. Mittels ELISA Testung kann die Erreger-DNA, sowie spezifische Antikörper nachgewiesen werden. Im Sinne der Erweiterung des diagnostischen Spektrums haben wir in einer wissenschaftlichen Arbeit verschiedene Vorderkammerpunktionen mit einem Multiplex Immunoassay untersucht, um deren Zytokinprofile zu erstellen. Zuvor wurde in diesen Vorderkammerpunktionen DNA und Antikörper jeweils von Toxoplasma gondii, Herpes simplex-Viren, Varizella-Zoster-Viren, Rubella-Viren oder Zytomegalieviren nachgewiesen.

Der Vorteil der Zytokinbestimmung mittels Multiplex-Immunoassay ist der geringe Zeitaufwand von wenigen Stunden. Des Weiteren ist zur Detektion der Zytokine ein geringeres Punktvolumen (50µl) notwendig. Anhand der ermittelten Zytokinprofilen lassen sich erregerspezifische Entzündungsmuster erstellen, die therapeutisch als Angriffspunkte genutzt werden können, allerdings dienen diese ebenso als Ansatz für die Entwicklung bzw. den Einsatz neuer Medikamente.

Fazit

Bei der Uveitis anterior handelt es sich um die häufigste Form der Uveitis. Abzugrenzen sind anatomisch zwei Verlaufsformen, zum einen die Iritis, die lediglich auf die Vorderkammer beschränkt ist, sowie die Iridozyklitis, die neben einem Vorderkammerreiz auch zu einer Mitbeteiligung des Ziliarkörpers und damit zur Mitreaktion des vorderen Glaskörpers führen kann. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu betonen, dass daher eine entzündliche Reaktion des Glaskörpers nicht gleichbedeutend mit einer Uveitis intermedia sein muss. Auch kann als Komplikation der Uveitis anterior ein Papillen- bzw. ein Makulaödem, wie bei jeder Form der Uveitis, auftreten, sodass das Vorliegen eines Papillen- oder Makulaödemes nicht gleichbedeutend mit einer Uveitis posterior ist.

Die Ätiologie der anterioren Uveitis ist vielfältig. Neben systemischen Erkrankungen, hier seien insbesondere die HLA-B27 positiven Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis erwähnt, kommen sowohl infektiöse Ursachen als auch die idiopathischen Verlaufsformen in Betracht.

Um die Genese der anterioren Uveitis einzugrenzen, kann, neben einer gezielten Anamnese und entsprechenden laborchemischen Untersuchungen (Serologie, Immunologie, HLA-Typisierung), auch eine Vorderkammerpunktion bei dringendem Verdacht auf eine virale Genese sehr hilfreich sein. Zusätzlich zeigen sich verschiedene Veränderungen des vorderen Augenabschnittes als wegweisend. Hilfreich sind insbesondere das Vorliegen einer Keratitis sowie die Beschaffenheit der Hornhautrückflächenbeschläge. Auch Irisknötchen oder Pigmentblatdefekte, die zu einer Heterochromie führen können, liefern oft differenzialdiagnostische Anhalte. Nicht zuletzt kann auch das Vorliegen eines Sekundärglaukomes oder einer Skleritis wegweisend für die Ätiologie einer anterioren Uveitis sein.

Uveitisprechstunde Campus Benjamin Franklin

Prof. Dr. Nicole Stübiger

Hochschulambulanz: donnerstags 8.00 -17.00 Uhr

Terminvereinbarung unter

Telefon: 030-8445-2369

Fax: 030-8445-4450

Privatsprechstunde: freitags 8.00-17.00 Uhr

Terminvereinbarung unter

Telefon: 030-8445-2331

Fax: 030-8445-4450

Campus Benjamin Franklin

Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin

Literaturverzeichnis

- ¹⁾ Bora NS, Kaplan HJ. Intraocular Diseases – Anterior Uveitis. In: Immune Response and the eye, Niederkmorn J, Kaplan HJ (Hrsg.) Chem Immunol Allergy. Karger Basel 2007, 213-220
- ²⁾ Dietlein TS. Glaucoma and uveitis. Causes of and treatment options for increased intraocular pressure in cases of inflammatory ophthalmology. Ophthalmologie 2003;100(11):991-1006
- ³⁾ Gutteridge IF, Hall AJ. Acute anterior uveitis in primary care. Clin Exp Optom 2007, 90(2):70-82
- ⁴⁾ Herbert HM, Viswanathan A, Jackson H, Lightman SL. Risk factors for elevated intraocular pressure in uveitis. J Glaucoma 2004 ; 13(2):96-99
- ⁵⁾ Merayo-Lloves J, Power WJ, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. Secondary glaucoma in patients with uveitis. Ophthalmologica 1999;213(5):300-304
- ⁶⁾ Pleyer U, Ruokonen P, Heinz C, Heiligenhaus A. Intraocular pressure related to uveitis. Ophthalmologie 2008; 105 (5):431-437
- ⁷⁾ Pleyer U, Ruokonen P. Aqueous humor analysis: a diagnostic tool in intraocular inflammation. Klin Monatsbl Augenheilkd 2010, 227(12):953-960
- ⁸⁾ Thuru SR, Frosch M, Zierhut M, Gumbel H, Heiligenhaus A. Topical and systemic corticosteroid therapy for uveitis in childhood. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2007;224(6):516-519.
- ⁹⁾ Zebulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondylarthropathies: a systemic literature review. Ann Rheum Dis 2008; 67:955-959
- ¹⁰⁾ Zierhut M. Differentialdiagnose Uveitis. Kohlhammer-Verlag 2000





Das primäre intraokulare Lymphom: Die Diagnose bleibt ernst - die Therapie eine interdisziplinäre Aufgabe (Hinweise auf eine bundesweite prospektive Registerstudie)

Dr. Kristoph Jahnke

Hintergrund

Das primäre intraokulare Lymphom (PIOL) ist ein non-Hodgkin-Lymphom (NHL), das entweder isoliert okular oder in Assoziation mit einem primären ZNS-Lymphom (PCNSL) auftritt. Es manifestiert sich in der Retina, dem Glaskörper und/oder dem Nervus opticus und muss vom sekundären intraokularen Lymphom abgegrenzt werden, welches eine okulare Manifestation eines systemischen NHL darstellt. Die Inzidenz des PCNSL beträgt 0,3 per 100.000 Personenjahre bei immunkompetenten und 4-5 per 1.000 Personenjahre bei AIDS-Patienten. Die PIOL-Inzidenz ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen. Okulare Manifestationen finden sich bei 15-25% der PCNSL-Patienten. Sie sind bilateral bei 80% der Patienten. Sechzig bis 80% der PIOL-Patienten entwickeln nach einer mittleren Zeitdauer von 29 Monaten einen zerebralen Lymphombefall. Die überwiegende Anzahl der PIOL sind aggressive diffus-grosszellige B-Zell-Lymphome. Die Prognose des PIOL ist insbesondere bei gleichzeitig bestehendem zerebralem Befall schlecht. Das mediane Gesamtüberleben bei isoliertem PIOL beträgt 57 Monate, während es bei vorhandener zerebraler Manifestation nur 33 Monate beträgt. Das 2-Jahres-Gesamtüberleben beträgt 39%. Die optimale Behandlung des PIOL ist kontrovers und ist nicht definiert, was im Wesentlichen auf das Fehlen prospektiver, randomisierter Studien aufgrund der Seltenheit der Erkrankung zurückzuführen ist.

Wichtig: Frühe Diagnose!

Das PIOL manifestiert sich in der Regel in der fünften und sechsten Lebensdekade als unspezifische, chronische und rezidivierende Uveitis und Vitritis, die eine rasche Resistenz gegenüber Behandlungsversuchen mit Kortikosteroiden entwickelt. Wegen der schleichenden Progredienz und der eher unspezifischen Symptomatik sind späte Diagnosen häufig. Bei der Fundusuntersuchung fallen charakteristische retinale oder subretinale gelbliche Infiltrate auf. Fluoreszein-Angiographie und Ultraschall können neben der Fundusuntersuchung bei der Diagnosestellung hilfreich sein. Die Diagnosesicherung erfolgt in der Regel durch zytologische Untersuchung eines Glaskörperpräparates, das durch Pars plana-Vitrektomie gewonnen wird. Alternativ können die chorioretinale Biopsie oder die Feinnadelaspiration zum Einsatz kommen. Neben konventioneller lichtmikroskopischer Untersuchung des Präparates kommen zur Diagnosesicherung die Durchflusszytometrie/Immunhistochemie und die PCR zum Einsatz. Mit beiden Untersuchungsmethoden lässt sich die Monoklonalität der im Präparat enthaltenen Lymphozyten nachweisen. Die Bestimmung der Interleukin-10/Interleukin-6-Ratio im Glaskörper kann bei der Unterscheidung von inflammatorischen und neoplastischen okulären Prozessen hilfreich sein.

Therapie des primären intraokularen Lymphoms

Da das PIOL eine Manifestation des PCNSL darstellt, muss die Therapie des PIOL stets in Zusammenhang mit der Therapie des PCNSL betrachtet werden. Die Therapie von PCNSL/PIOL unterscheidet sich signifikant von der Behandlung systemischer Lymphome, da die meisten bei Lymphomen wirksamen Zytostatika die Blut-Hirn-Schranke nicht in zytotoxi-

schen Konzentrationen passieren können. Bis zum Anfang der 90er Jahre galt die Ganzhirnbestrahlung als Standardtherapie des PCNSL. Jedoch rezidivieren unter dieser Therapie nahezu alle Patienten, und das mediane Gesamtüberleben beträgt nur etwa 12 Monate.

In Zusammenschau mit aktuelleren Daten scheint derzeit eine Kombination aus einer systemischen und okulären Chemotherapie mit möglichst geringer Toxizität eine vielversprechende Option in der Therapie des PIOL zu sein. Ifosfamid und Trofosfamid zeigten exzellente Ansprechraten und geringe Toxizität, jedoch relativ hohe okuläre Rezidivraten. Zur Verbesserung der langfristigen Krankheitskontrolle würde sich zum Beispiel eine Kombination von Ifosfamid mit MTX, welches in der Behandlung des PIOL/PCNSL etabliert ist, sowie mit einer möglichst wenig toxischen intraokularen Therapie, z. B. Rituximab, anbieten.



Hinweis: Nichtinterventionelle, prospektive Registerstudie zur Behandlungspraxis des primären intraokularen Lymphoms in der klinischen Routine (PIOL-R)

Aufgrund der Seltenheit des PIOL und dem daraus resultierenden Mangel an prospektiven Therapiestudien mit größeren Fallzahlen ist eine Standardtherapie des PIOL nicht etabliert. Sollen auf diesem Gebiet Fortschritte erzielt werden, ist eine interdisziplinäre Kooperation aller an der Diagnostik und Therapie des PIOL beteiligter medizinischer Fachrichtungen unabdingbar. In einem ersten Schritt sollen in einer bundesweiten prospektiven Registerstudie (PIOL-R), die unter dem Dach der Deutschen Studiengruppe Primäre ZNS-Lymphome (German Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group, G-PCNSL-SG), dem Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML), der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Campus Benjamin Franklin) sowie der Augenklinik der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wird, Daten zu Behandlungsstrategien bei PIOL in der klinischen Routine erhoben werden. Dabei ist es unerheblich, ob diese Daten im Rahmen von klinischen Studien oder außerhalb von Studien gewonnen wurden.

Im Rahmen der PIOL-R sollen insbesondere folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Welche Therapieansätze werden in den unterschiedlichen Therapiesituationen verfolgt?
- Wie ist das klinische Ergebnis der verschiedenen Behandlungsoptionen?
- Wie ist die Frequenz unerwünschter Ereignisse (Toxizität) bei den jeweiligen Therapieansätzen?

Zu diesem Zweck soll im Rahmen der PIOL-R die routinemäßige Therapie und Diagnostik des PIOL in Deutschland dokumentiert werden. Mit der

Durchführung der Beobachtungsstudie/Registerstudie ist keine Intervention hinsichtlich Auswahl und Durchführung des konkreten Therapieschemas, Diagnostik und Untersuchungsfrequenz während und nach der Behandlung verbunden. Die Beobachtungsstudie soll in Kliniken, Ambulanzen und bei niedergelassenen Ärzten durchgeführt werden.

In die PIOL-R sollen folgende Patienten eingebracht werden:

- Patienten mit PIOL-Erstdiagnose oder mit PIOL-Rezidiv.
- Histologisch oder zytologisch gesichertes intraokulares Non-Hodgkin-Lymphom, mit oder ohne zerebrale Beteiligung.

Es ist geplant, 50 Patienten einzuschließen.

Wie kann ich Patienten einbringen?

Die Studie ist offen für die Rekrutierung von Patienten. Ein Ethikvotum liegt vor, weitere Ethikvoten der einzelnen teilnehmenden Zentren sind nicht erforderlich.

Die Dokumente zur PIOL-R inklusive der Dokumentationsbögen können über die Studienleitung angefordert werden:

PD Dr. med. Kristoph Jahnke

Onkologische Schwerpunktpraxis Brandenburg,
Hochstr. 29, 14770 Brandenburg an der Havel,
Tel. 03381-411220, Fax 03381-411229,
E-Mail kristoph.jahnke@gmx.de, oder

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie,
Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin,
Tel. 030-84452337, Fax 030-8445-4468,
E-Mail kristoph.jahnke@charite.de

Alternativ ist ein Download aller Dokumente über die Website des KML möglich:

<http://www.lymphome.de/Gruppen/G-PCNSL-SG/Protokolle/index.jsp>

Die meisten Dokumente sind passwortgeschützt, die Zugangsdaten können ebenfalls über die Studienleitung (s.o.) angefordert werden.

Zur Meldung eines Patienten für die Studie genügt das Ausfüllen und Faxen des Patientenmeldebogens.

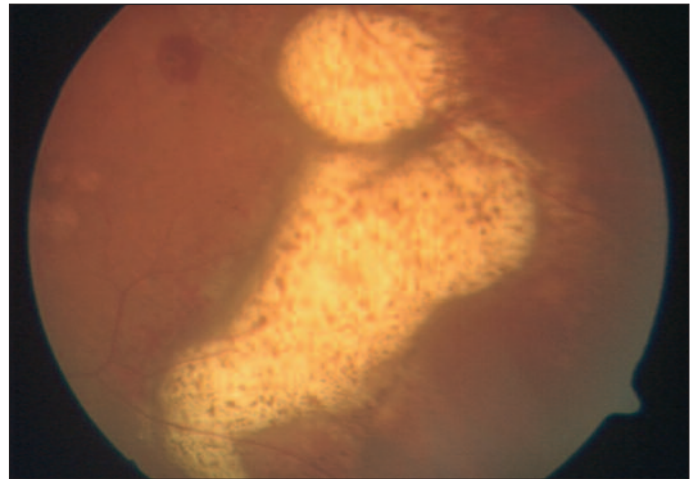


Abb. 1: Primäres intraokuläres Lymphom: typische gelbliche Infiltrate der Chorioidea (Fundoskopie).



Abb. 2: Primäres intraokuläres Lymphom: vor (a) und 6 Monate nach (b) Chemotherapie mit oralem Trofosamid (Komplettremission).

Literatur

- Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. 2005. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*, 23:5034-43.
- Batchelor TT, Kolak G, Ciordia R, et al. 2003b. High-dose methotrexate for intraocular lymphoma. *Clin Cancer Res*, 9:711-5.
- Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE, et al. 2004. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 242:901-13.
- Grimm SA, Pulido JS, Omuro A, et al. 2006. Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) with ocular involvement: an International PCNSL Collaborative Group Report. *Neuro-oncol*, 8:1A-23 (abstract).
- Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, et al. 2007. Primary intraocular lymphoma (PIOL): an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol*, 18:1851-5.
- Jahnke K, Bechrakis NE, Coupland SE, et al. 2004. Treatment of primary intraocular lymphoma with oral trofosamide: report of two cases and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 242:771-6.
- Jahnke K, Wagner T, Bechrakis NE, et al. 2005b. Pharmacokinetics and efficacy of ifosfamide or trofosamide in patients with intraocular lymphoma. *Ann Oncol*, 16:1974-8.
- Jahnke K, Korfel A, Komm J, et al. 2006b. Intraocular lymphoma 2000-2005: results of a retrospective multicentre trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244:663-9.
- Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, et al. 2001. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol*, 19:742-9.
- Wolf LA, Reed GF, Buggage RR, et al. 2003. Vitreous cytokine levels. *Ophthalmology*, 110:1671-2.





Lokale Therapie bei MALT-Lymphom der Bindehaut

PD Dr. Annette Hager

Die Lymphome der okulären Adnexe machen etwa 2% der Non-Hodgkin Lymphome, 5-15% aller extranodalen Lymphome und 55% aller orbitalen Tumoren im Erwachsenenalter aus. Non-Hodgkin Lymphome sind normalerweise eine Erkrankung des lymphatischen Systems, ein extranodaler Befall ist jedoch nicht selten und kann an fast allen Stellen auftreten.

Im Bereich der okulären Adnexe sind die marginalen B-Zell Lymphome des Mucosa-assoziierten Lymphgewebes (MALT) am häufigsten vertreten. Dabei kann das MALT-Lymphom die Konjunktiva, Tränendrüse und die Orbita befallen, eine intraokulare Manifestation der Choroidea ist sehr selten.

Im Bereich der Bindehaut handelt es sich meist um bilaterale schmerzlose Tumoren, die in sehr seltenen Fällen auch eine Spontanremission unterlaufen können. Systemische Dissemination und Rezidive sind beschrieben. Eine frühe Diagnose und Therapie soll die systemische Dissemination bzw. auch die Progression in aggressivere Varianten des Lymphoms verhindern.

Initial stellen sich die Veränderungen nichtspezifisch dar. Die Symptome können die einer chronischen Konjunktivitis mit Bindehautchemosis, Rötung, Epiphora, Fremdkörpergefühl etc. sein. An der Spaltlampe sieht man typische lachsfarbene Verdickungen der Bindehaut (Abb. 1)

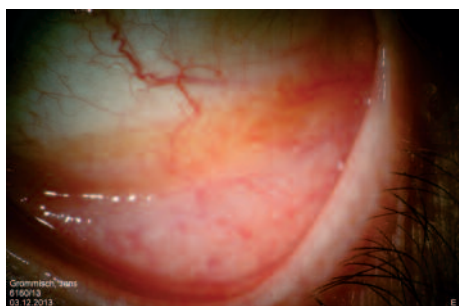


Abb. 1: 41-jähriger Patient mit bilateralem Befall eines MALT-Lymphoms, Erstmanifestation, vor Therapie

Meist sind die Patienten schon mehrere Monate symptomatisch und haben sich verschiedenen Therapien mit lokalen antiinflammatorischen Medikamenten unterzogen. Bei der weiterführenden Diagnostik steht die Biopsie, die in der Regel beidseitig durchgeführt wird, an erster Stelle. Wenn sich der Verdacht auf ein Lymphom bestätigt, wird durch die Hämatonkologen ein Staging zum Ausschluß einer systemischen Manifestation durchgeführt.

In den Stadien I und II der von Musshoff modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation für extranodale Marginalzonen-Lymphome wird der lokale Befall therapiert (Leitlinie s. 6).

Als Standard wird die Bestrahlung mit 30Gy in 1,5Gy Fraktionen angesehen. Die Remissionsraten liegen bei 95% mit den bekannten Nebenwirkungen der konjunktivalen und kutanen Reizung sowie der Linsentrübung. Seltener sind ischämische Retinopathien, Glaukom und Ulcera der Hornhaut.⁽²⁾

Als Alternative für die Bestrahlung kommen eine chirurgische Exzision und eine systemische Chemotherapie in Frage. In den letzten Jahren ist auch über Therapieansätze mit Antibiotika bei Nachweis von Chlamydia psittaci, topischer Chemotherapie, intraläsionaler Interferongabe oder systemischer Gabe von Rituximab berichtet worden.

Rituximab ist ein rekombinanter anti-CD20 monoklonaler Antikörper, der im Moment als firstline oder adjuvante Therapie bei verschiedenen B-Zell Non-Hodgkin Lymphomen systemisch eingesetzt wird. Der therapeutische Effekt ist das Ergebnis einer antikörperabhängigen Zell- und Komplementvermittelten Cytotoxizität der Tumorzellen.

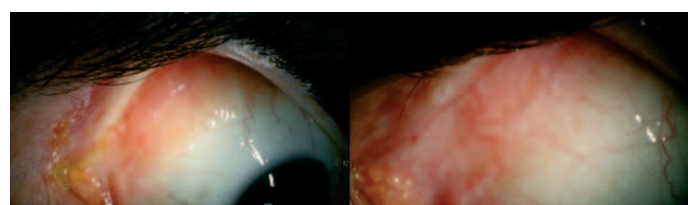


Abb. 2: 41-jähriger Patient mit bilateralem Befall eines MALT-Lymphoms, Erstmanifestation vor Therapie und 4 Monate nach Therapiebeginn mit intraläsionalen Injektionen von Rituximab

Die systemische Therapie mit Rituximab hat beim MALT-Lymphom der Bindehaut enttäuschende Ergebnisse gezeigt. Dies wird auf die verminderte Bioverfügbarkeit der Substanz im Bereich der Bindehaut sowie auch der immunologischen Effektoren (Complement, Cytokine und Immunzellen, die die neoplastischen Zellen unwirksam machen) zurückgeführt. Diese Einschränkung kann durch die intraläsionale Gabe umgangen werden.

Bisher gibt es nur Einzelfallberichte über die Gabe von Rituximab bei rezidivierendem konjunktivalen B-Zelllymphom intraläsional mit ermutigenden Ergebnissen. Es wurden keine Zeichen für eine okuläre Toxizität gefunden. Die Patienten zeigten im Verlauf von etwa einem Jahr nach Therapieende kein Anhalt für Rezidive bzw. Tumorwachstum⁽¹⁾.

In der Augenklinik der Charité am Standort Benjamin Franklin haben wir inzwischen zwei Patienten mit histologisch nachgewiesenem B-Zell Lymphom der Konjunktiva mit lokalen Injektionen mit Rituximab behandelt. Bei beiden Patienten handelte es sich um eine Erstmanifestation des konjunktivalen MALT-Lymphoms ohne Anhalt für eine systemische Beteiligung des Lymphoms. Die Abklärung der Manifestation erfolgte vor Einleitung der lokalen Therapie umfassend durch die Hämatonkologen. Eine Infektion mit Chlamydia psittaci wurde ebenfalls ausgeschlossen.

Die Patienten wurden ausführlich über die Therapieoptionen sowie deren Nebenwirkungen aufgeklärt.

Die intraläsionale Injektion erfolgte nach Haut- und Augenlidesinfektion mit PJK und Gabe von anästhesierenden Augentropfen. Mit einer 30-gauge Nadel wurden multiple Injektionen über die gesamte Läsion in die Konjunktiva gegeben. Die Nachbehandlung erfolgte mit antibiotischen Augentropfen für etwa eine Woche.

Die Therapie wurde gut vertragen, auch bei beidseitigem Befall konnte diese ambulant erfolgen.

Jede Dosis enthielt 1,5ml unverdünntes Rituximab (10mg/ml) und 1ml epinephrin-freies 2% Xylocain. Es wurden zunächst 4 Injektionen im wöchentlichen Abstand und danach 6 Injektionen im monatlichen Abstand durchgeführt. Bei jedem Besuch erfolgte eine klinische Untersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte mit Fotodokumentation.

Die lokale Gabe von Rituximab bei B-Zelllymphom der Bindehaut kann eine gute Regression des Befundes bewirken. Dies konnte auch für Rezidive gezeigt werden, die auf eine systemische Rituximabtherapie nicht angesprochen haben ⁽¹⁾.

Bei fraglichem Ansprechen kann die intraläsionale Injektion von Rituximab durch die Gabe von autologem Serum verbessert werden. Dabei wird durch die Serumgabe die Konzentration des vermittelnden Komplements und der Zytokine der Therapieeffekt am Ort verstärkt.

Die konventionellen Therapieansätze wie die chirurgische Exzision, Radiotherapie oder Chemotherapie sind durch ihre Nebenwirkungen in ihrem Einsatz limitiert. Insbesondere die Bestrahlung ist mit relevanten Nebenwirkungen bei bilateralem Orbi-tabefall oder Bestrahlungen von Rezidiven im vorherigen Bestrahlungsfeld assoziiert. So sind die lokalen Spätfolgen nach alleiniger Chemo- deutlich besser als nach Strahlentherapie ⁽⁴⁾.

Für unkonventionelle Ansätze wie die topische Gabe von Cytostatika oder Interferon stehen noch Studienergebnisse bzw. auch Berichte über die Langzeitnebenwirkungen aus. Eine systemische Antibiose mit Doxycyclin bei Nachweis von Chlamydia psittaci wird derzeit beim MALT-Lymphom getestet ⁽⁵⁾. Die Effektivität ist jedoch wegen geographischer Variationen und fraglicher Reinfektionen nicht gesichert.

Die systemische Gabe von anti-CD20 Antikörper zeigt wegen der eingeschränkten Bioverfügbarkeit enttäuschende Ergebnisse, deshalb liegt die topische Gabe von Rituximab nahe, um diese Limitationen zu überwinden.

Bei unseren beiden Patienten konnten wir nach 3-4 Injektionen eine gute Rückbildung der lachsfarbenen Bindehautveränderungen sehen. Es waren keine Anzeichen einer okulären Toxizität erkennbar. Augenärztliche Nachkontrollen sind nach Beendigung des Therapieschemas alle 3 Monate in unserer Klinik geplant. Beide Patienten sind in dem Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 6 Monaten nach Beendigung des Injektionsschemas (s. oben) rezidivfrei.

Kontakt:

PD Dr. Annette Hager

Komm. Stv. Direktorin
annette.hager@charite.de

Dr. Bianca Apitzsch

Fachärztin
Bianca.apitzsch@charite.de

Campus Benjamin Franklin

Hindenburgdamm 30 · 12207 Berlin

Tel: 030/ 8445 2331

Literaturverzeichnis

- ¹⁾ Ferret AJM, Govi S, Colucci A, Crociolo R, Modorati G: intraläsionale Rituximab. A new therapeutic approach for patients with conjunctival lymphomas. *Ophthalmology* 2011; 118: 24-28
- ²⁾ Hashimoto N, Sasaki R, Nishimura H, Yoshida K et al: Long-term outcome and patterns of failure in primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1509-14
- ³⁾ Loriaut P, Charlotte F, Bodaghi B, Decaudin D et al: Choroidal and adnexal marginal zone B-cell lymphoma: presentation, imaging findings, and therapeutic management in a series of nine cases. *Eye* 2013; 27: 828-835
- ⁴⁾ Paik JS, Cho WK, Lee SE et al.: Ophthalmologic outcomes after chemo- and or radiotherapy in patients with non-conjunctival ocular adnexal MALT lymphoma. *Ann Hematol* 91:1393-1401, 2012.
- ⁵⁾ Ferret AJ, Govi S, Posini E et al.: Eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexal lymphoma. Final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 30: 2988-2994, 2012.
- ⁶⁾ www.dgho-onkopedia.de

Erbblindung durch Bindehautentzündung?“ Das okuläre vernarbende Pemphigoid: Eine problematische Erkrankung

Dr. med. Anne Rübsam, Prof. Dr. med. Brigitta Worm, Prof. Dr. med. U. Pleyer

Das okuläre Schleimhautpemphigoid (OCP = ocular cicatricial pemphigoid) gehört zu einer Familie von seltenen, chronisch fortschreitenden Autoimmunerkrankungen, die vorwiegend die Schleimhäute befallen. Es ist eine immunpathologisch heterogene Gruppe mit unterschiedlichen Phänotypen, deren gemeinsames klinisches Korrelat eine subepidermale Blasenbildung durch Störung der Adhäsion zwischen Epidermis und Dermis ist. Entscheidend ist, dass es aufgrund einer chronischen Entzündungsreaktion mit konsekutiver Fibrose zum Funktionsverlust der betroffenen Organe kommt. Die chronisch vernarbende Konjunktivitis stellt eine häufige Manifestation des Schleimhautpemphigoides dar. Die Deutung der subtilen Symptomatik und zügige Einleitung einer stadiengerechten Therapie ist dabei von höchster Wichtigkeit. Ziel ist die Vermeidung Visus-bedrohender Komplikationen durch eine mögliche korneale Beteiligung und lebensbedrohender Komplikationen durch die Ausbildung ösophagealer und trachealer Strikturen im Rahmen einer möglichen extraokulären Beteiligung. Bislang liegen keine prospektiven, randomisierten Studien vor, die eine Therapieempfehlung über dem Evidenzgrad III ableiten ließen. Aufgrund der Autoimmunpathogenese und klinischer Erfahrung wird die systemische Immunsuppression vor allem bei fortgeschrittenen Stadien als einzige wirkungsvolle Behandlungsmöglichkeit angesehen.

Klinik

Die Symptome beginnen unspezifisch u. meist einseitig mit Rötung, Fremdkörpergefühl und Sicca Symptomatik. Der Befund gleicht im Anfangsstadium einer chronischen Konjunktivitis. Durch rezidivierende Entzündungsphasen kommt es zur Ausbildung von Fibrosearealen und einer Obliteration der Tränenabführungsgänge. Nachfolgend bildet sich eine Lid-schrumpfung mit Fornixverkürzung aus, die Ausbildung von Symblephara mit Entwicklung von Trichiasis und Entropium, welches bei weiterem Progress in einem Ankyloblepharon mündet. Lidfehlstellung, Tränen-filmstabilität und Limbusstammzelldefizienz bedingen rezidivierende Oberflächenstörungen bis hin zu kornealen Ulzerationen, welche letztendlich zur Keratinisierung der gesamten Hornhaut führen (Abb. 2-6). Auffällig ist eine erhöhte Prävalenz von OCP Patienten zum erhöhten Augeninnendruck. Insbesondere bei Patienten mit lokaler Glaukommedikation ist oft nicht sicher zu unterscheiden, ob sie das okuläre Schleimhautpemphigoid auslösen oder beide Erkrankungen unabhängig voneinander bestehen.

Extraokuläre Beteiligung

Patienten mit primär okulärer Beteiligung weisen dabei in 10–50% auch andere Schleimhautveränderungen auf. In diesem Sinne berichten Patienten auf Nachfrage initial über Heiserkeit, Dysphagie, Bläschenbildung im Mund oder Genitalbereich als Zeichen weiterer extraokulärer Manifestationen.

Stadieneinteilung

Klinisch häufig angewandt werden die Einteilungen nach Mondino oder nach Tauber und Foster (Tab. 1). Um eine Befundobjektivierung zu ermöglichen, sollte bei jeder Verlaufskontrolle eine erneute Stadienein-



teilung und eine Fotodokumentation, beziehungsweise grafische Darstellung bei Aufblick mit Retraction des Unterlids erfolgen. Klinisch häufig angewandt werden dabei die Einteilungen nach Mondino oder nach Tauber und Foster. Da sich Veränderungen nur sehr diskret zeigen, sollten diese sehr differenziert dokumentiert werden.

Pathophysiologie

Bis jetzt ist der exakte Pathomechanismus beim OCP nicht vollständig geklärt. Krankheitsauslösend sind zirkulierende Autoantikörper gegen Schlüsselkomponenten der BMZ (Abb. 1) [7] bei einer immunogenetischen Veranlagung (HLA-Muster), sowie Mechanismen des „epitope-spreadings“, d.h. der Induktion einer Autoimmunreaktion durch Demaskierung von immunogenen Strukturen nach vorangegangenen Entzündungen. Initial bilden sich Autoantikörper durch aktivierte B-Zell Klone, die gegen Autoantigene der BMZ gerichtet sind wie Bullöses Pemphigoid (BP) Antigen 180 oder auch Kollagen Typ XVII [8], Laminin 5 [9], Laminin 6 [8] und das hemidesmosomale Integrin $\beta 4$ [10]. Dies führt zu einem Entzündungsprozess mit Freisetzung proteolytischer Enzyme sowie Zytokine und zur Destruktion der beteiligten Strukturproteine der BMZ und Trennung der Epidermis von der Dermis mit konsekutiver Blasenbildung [11].

Diagnostik

Klinisches Bild: Die klinische Präsentation mit einer langsam progredienten, konjunktivalen Fibrose und Symblepharabildung gepaart von entsprechender Symptomatik, sollte zunächst den Verdacht erwecken. Diagnostisch hilfreich sind gleichzeitig vorhandene extraokuläre Manifestationen.

Biopsie: Die histologische Diagnosesicherung wird heute als der Goldstandard angesehen. In der direkten Immunfluoreszenz (DIF) lassen sich lineare Ablagerungen von Immunprodukten (IgG, IgA oder Komplementfaktor C3) an der BMZ bei 80-97% der Patienten nachweisen. Die Biopsie sollte auch bei rein okulärer Manifestation vorzugsweise aus der Mundschleimhaut entnommen werden, da eine konjunktivale Biopsie mit dem Risiko der Exazerbation der Erkrankung assoziiert ist.

Serologie: Mittels indirekter Immunfluoreszenz oder sensitiver durch einen ELISA können in 20-30% der Patienten Autoantikörper gegen BP 180 und 230 im Patientenserum nachgewiesen werden. Ein Monitoring der Krankheitsaktivität durch serologische Marker ist aktuell noch nicht etabliert.

Bei negativen Befunden der Biopsie und Blutentnahme ist allein das klinische Bild für die Therapieentscheidung maßgeblich.

Therapie

Allgemeine Therapieprinzipien

Da die konjunktivale Vernarbung nicht rückgängig gemacht werden kann, gelten die lokale Behandlung der Oberflächenproblematik und die Kontrolle der immunmedierten Entzündungsreaktion als primäre Therapieziele.

Die Frage nach einem Therapiebeginn, kann aufgrund der langen Ruhephasen vor allem in den Anfangsstadien oft schwer beantwortet werden. Auch die Beurteilung des Behandlungserfolges gestaltet sich schwierig, da sich eine Progression oft nur sehr langsam und diskret zeigt.

Lokale Maßnahmen

Die topische konservative Therapie hat beim OCP eine wichtige, jedoch nur adjuvante Rolle. Tränenersatzmittel in unkonserverter Form sind geeignet die Beschwerden der Patienten zu lindern, ohne dabei durch toxische Inhaltstoffe eine weitere Oberflächenschädigung auszulösen. Bei fortgeschrittenem Pemphigoid können Augentropfen aus autologem Serum nützlich sein. In Phasen akuter Inflammation helfen kurzzeitig niedrig dosierte Steroide (z.B. Fluormetholone, Loteprednol). Gaspermeable/Sklerale Kontaktlinsen sind nützlich bei ausgeprägter Sicca Symptomatik und verhindern sekundäre Schäden der Augenoberfläche bei gleichzeitig vorliegender Trichiasis.

Eine begleitende Blepharitis sollte mittels konsequenter Lidrandhygiene ggf. systemisch mit Tetracyclinen (z. B. Doxycyclin 100 mg 1-mal täglich) über mind. 3 Monate behandelt werden. Dabei macht man sich auch deren antiinflammatorische und die Muzinrheologie verbessernde Wirkung zu nutze.

Systemische Immunsuppression

Erfahrungsgemäß ist bei bis zu 75% der Patienten im Krankheitsverlauf neben einer lokalen auch eine systemische Therapie erforderlich ^[21-23]. In 10-40% schreitet die Erkrankung trotz Therapie weiter fort ^[24]. Etwa 25% der Patienten profitieren nicht von einer systemischen Immunsuppression ^[24], entweder aufgrund der geringen Erkrankungsausprägung, oder wenn aufgrund des fortgeschrittenen Alters eine Visusbeeinträchtigung im Verlauf nicht mehr zu erwarten ist. Auch bei Patienten im ausgebrannten Endstadium ist keine weitere systemische Immunsuppression notwendig.

Die Therapie sollte im Stufenprinzip erfolgen mit schrittweiser Erhöhung bei weiterem Progress und erneuter Reduktion nach Erreichen eines Erkrankungsstillstandes (Abb. 8). Bei Stadium III stehen Methotrexat oder Sulfazalazin zur Auswahl. Dapson verliert aufgrund der geringeren Wirkung zunehmend an Bedeutung.

In Stadium IIIV oder bei Progress unter vorheriger Therapie wird Azathioprin eingesetzt. Bei Intoleranz gegen Azathioprin oder einem weiteren Fortschreiten wird Mycophenolsäure (MPS) angewendet.

Patienten mit schweren oder rasch progredienten Verläufen werden mit Cyclophosphamid behandelt. Aufgrund des erhöhten Risikos für Blasenkarzinome, sollte die Therapie jedoch auf 12 Monate begrenzt werden ^[43]. Bei therapieresistenten Fällen können Kombinationstherapien von Sulfathaltigen Immunsuppressiva (Dapson, Sulfazalazin) und Myelosuppressiva (Azathioprin, MPS, Cyclophosphamid) mit zusätzlichem Prednisolon (in der Erhaltungsdosis von 7.5mg/Tag oder ausschleichend über 6-8 Wochen) versucht werden.

Die Wirkung der Immunsuppressiva tritt jedoch erst nach 6-8 Wochen, bei Cyclophosphamid sogar nach 8-12 Wochen ein. Daher sollten zu Behandlungsbeginn Kortikosteroide in ausschleichender Dosierung (Prednisolon 1-2mg/kg/KG), und in schweren Fällen als Hochdosistherapie (Methylprednisolon 500mg-1g i.v., als morgendliche Dosis an je 3 Tagen) verordnet werden.

Neue Therapieansätze

Ein fehlendes Ansprechen auf die gängigen Immunsuppressiva, das Auftreten von inakzeptablen Nebenwirkungen, sowie Kontraindikationen gegen eine langfristige Immunsuppressivaeinnahme sind Indikationen für einen Wechsel auf neue immunmodulatorische Medikamente.

Biologika

TNF- α Antagonisten

Sie interferieren mit Signalwegen der Zytokinfreisetzung, welche die Inflammation vermitteln. In aktuellen Publikationen wird über eine erhöhte Expression von Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α) in der Konjunktiva von Patienten mit OCP berichtet ^[38].

CD 20 Antagonisten

Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter chimärer monoklonaler Antikörper, welcher sich gegen das B-Lymphozyten-CD-20-Antigen richtet. Es erfolgt eine relativ rasche und anhaltende Immunmodulation, sodass die Behandlung mit diesem Biologikum am Tag 0 und nach zwei Wochen jeweils einmalig i.v. erfolgt, dann folgt ein halbes Jahr eine Pause, bevor ggf. nachbehandelt wird. Bisher wurde Rituximab vorwiegend in Kombination mit weiteren Immunsuppressiva oder intravenösen Immunglobulinen verwendet. In einer initialen Studie bei 25 Patienten mit fortgeschrittenen Stadien, konnte bei 68% eine komplette Remission nach dem ersten Zyklus und bei weiteren 25% der Patienten nach einem zweiten Zyklus erreicht werden. Hervorzuheben ist jedoch, die Entwicklung von schweren Infektionen bei 3 Patienten, an deren Folgen 2 verstarben. Präexistente chronische virale Infektionen wie HIV sind daher Kontraindikationen für eine Rituximab Therapie. Diese potentiell nebenwirkungsreiche Therapie sollte stets unter interdisziplinärer Kontrolle erfolgen.

Intravenöse Immunglobuline (IVIg)

Intravenöse Immunglobuline enthalten extrahiertes Immunglobulin G (IgG) aus dem gepoolten Plasma von mehr als tausend Blutspendern. Sie haben mehrere Wirkansätze, wie unter anderem die Modulation der Komplementaktivierung und Hemmung der Antikörpersynthese.

Bereits vor 10 Jahren zeigte sich bei allen untersuchten Patienten ein Behandlungserfolg nach mehreren Therapiezyklen [45]. Eine weitere Studie zeigte später, dass die IVg Therapie möglicherweise effektiver als konventionelle Immunsuppressiva im Aufhalten der Progression bei Patienten mit OCP ist [46]. Die Therapie ist relativ nebenwirkungsarm [47]. Entscheidende Nachteile bestehen in den hohen Kosten, der aufwendigen Anwendung sowie der Gefahr einer Volumenüberdosierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz durch den hohen Verdünnungsfaktor [48].

Trotz immunmodulatorischer Therapie kommt es bei 53% der Patienten zu einer deutlichen Visusminderung; die Lesefähigkeit kann nur in 35% der Betroffenen erhalten bleiben [22] (Abb. 9). Für alle Immunsuppressiva gilt, dass sie mindestens 12 Monate angewandt werden sollten und dann langsam reduziert werden können. Eine lebenslange Nachbeobachtungszeit ist notwendig, da die Erkrankung bei 1/3 der Patienten rezidiert [49]. Bei schweren Formen oder kornealer Beteiligung mit konsekutiver Visuseinschränkung wird in der Regel eine lebenslange Therapie empfohlen.

Die Behandlung des OCP birgt zwei große Herausforderungen: die zügige Diagnosestellung und die adäquate stadiengerechte Therapie. Da große randomisierte Studien fehlen, basieren die vorhandenen Empfehlungen lediglich auf kleinen Patientenzahlen oder Fallberichten. Aufgrund der fehlenden Erfahrung und teils auch vital bedrohlichen Nebenwirkungen, sollte eine Behandlung mit Biologika und immunmodulatorischen Medikamenten auf Patienten mit fehlendem Ansprechen gegenüber konventionellen Immunsuppressiva, beschränkt bleiben. Sowohl die unzureichende Einschätzbarkeit und Graduierung des Krankheitsprozesses, als auch das Fehlen von „Biomarkern“ erschweren randomisierte kontrollierte Studien. Es bleibt zu befürchten, dass sich dies in absehbarer Zeit nicht ändert.

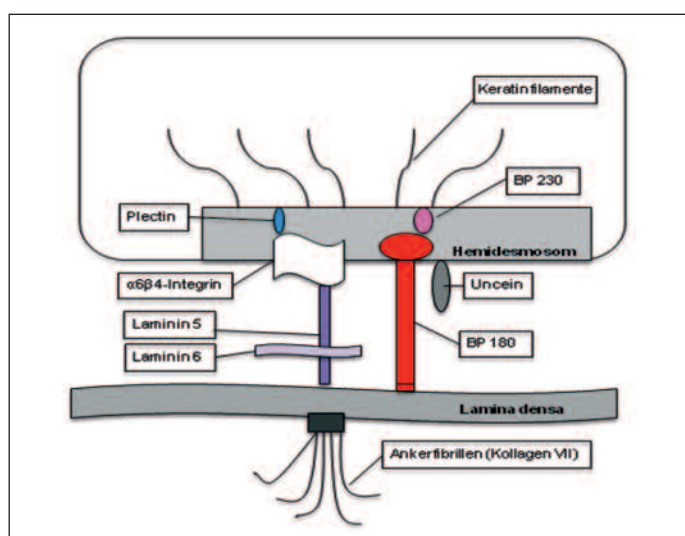


Abb.1: Dermo-epidermale Junctionszone mit schematischer Darstellung der bisher charakterisierten Proteine (in Anlehnung an [50])

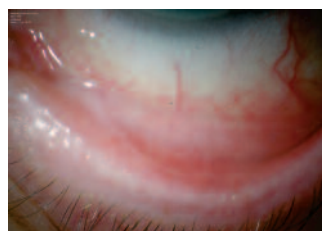


Abb.2: Okuläres vernarbendes Pemphigoid. Stadium I mit chronischer Konjunktivitis und subepithelialer Fibrose der tarsalen Bindehaut



Abb.3: Okuläres vernarbendes Pemphigoid Stadium II. Symplepharon mit 50% Fornixverkürzung



Abb.4: Okuläres vernarbendes Pemphigoid. Stadium III Symblepharon mit Obliteration des Tränenpünktchens

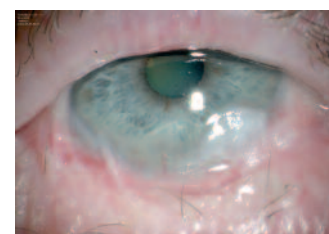


Abb.5: Okuläres vernarbendes Pemphigoid. Chronisches Stadium III mit >75% Fornixverkürzung, Keratopathie und Hornhautvaskularisation

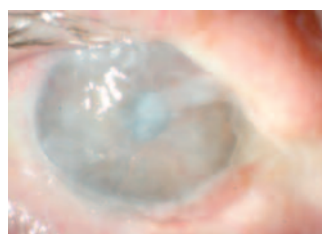


Abb.6: Okuläres vernarbendes Pemphigoid Stadium IV mit kompletter Vaskularisation der Hornhaut. Grundsätzlich gilt, dass Operationen, v.a. an der Konjunktiva, das Risiko einer Exazerbation der Erkrankung bergen. Eine Keratoprothese, wie sie in unserem Haus durchgeführt wird, kann im Endstadium in Einzelfällen funktionell überraschend gute Ergebnisse erzielen (siehe Patientenbeispiel).

Stadium	Mondino und Brown	Foster
I	Fornixverkürzung < 25 %	Chronische Konjunktivitis mit subepithelialer Fibrose
II	Fornixverkürzung 25-50 %	Fornixverkürzung
III	Fornixverkürzung – 75 %	Symblepharon, Keratopathie, Hornhautvaskularisation
IV	Obliteration Übergangsfalte, Keratinisierung Endstadium	Keratinisierung, der Ankyloblepharon Endstadium

Tab. 1: Übersicht über die Stadieneinteilungen des okulären vernarbenden Pemphigoids

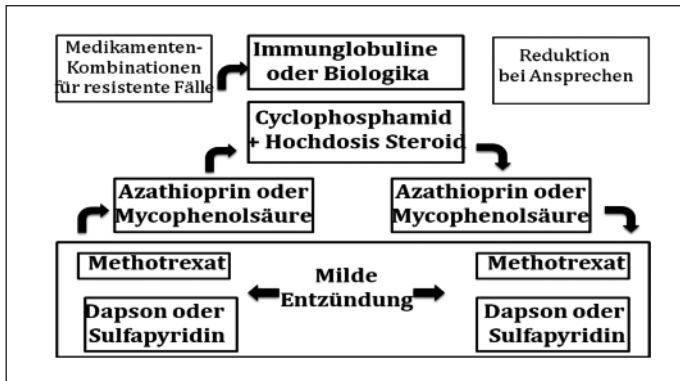


Abb. 8: Stufenschema der systemischen Therapie für das okuläre vernarbende Pemphigoid (in Anlehnung an [Saw et al., 2009])

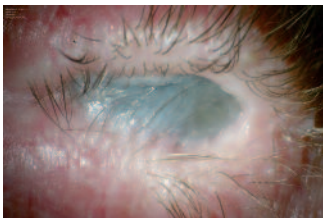


Abb.9: Okuläres vernarbendes Pemphigoid. Endstadium IV mit Ankyloblepharon

Literatur

Rübsam A., Pleyer U. Okuläres Pemphigoid. In: Pleyer U. Entzündliche Augenerkrankungen. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 140-148, 2014.

1. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002;138:370-379
2. Zillikens D, Wever S, Roth A, et al. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol* 1995;131:957-958
3. Chan LS. Mucous membrane pemphigoid. *Clin Dermatol* 2001;19:703-711
4. Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:571-591; quiz 591-574
5. Mutasim DF, Pelc NJ, Anhalt GJ. Cicatricial pemphigoid. *Dermatol Clin* 1993;11:499-510
6. Cheng YS, Rees TD, Wright JM, Plemons JM. Childhood oral pemphigoid: a case report and review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2001;30:372-377
7. Suelves AM, Zhao TZ, Siddique SS, Foster CS. Profile of local interleukin expression in a cohort of ocular cicatricial pemphigoid patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;53:8112-8117
8. Bedane C, McMillan JR, Balding SD, et al. Bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid autoantibodies react with ultra-structurally separable epitopes on the BP180 ectodomain: evidence that BP180 spans the lamina lucida. *J Invest Dermatol* 1997;108:901-907
9. Chan LS, Majumdar AA, Tran HH, et al. Laminin-6 and laminin-5 are recognized by autoantibodies in a subset of cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1997;108:848-853
10. Ghohestani RF, Nicolas JF, Rousselle P, Claudy AL. Identification of a 168-kDa mucosal antigen in a subset of patients with cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1996;107:136-139
11. Pleyer U, Bruckner-Tuderman L, Friedmann A, et al. The immunology of bullous oculo-muco-cutaneous disorders. *Immunol Today* 1996;17:111-113
12. Pleyer U, Muller B. [Ocular cicatricial pemphigoid]. *Ophthalmologie* 2001;98:584-597; quiz 598
13. Patten JT, Cavanagh HD, Allansmith MR. Induced ocular pseudopemphigoid. *Am J Ophthalmol* 1976;82:272-276
14. Messmer EM, Valet VM, Kampik A. Differences in basement membrane zone components of normal conjunctiva, conjunctiva in glaucoma and normal skin. *Acta Ophthalmol*;90:e476-481
15. Baun O, Heegaard S, Kessing SV, Prause JU. The morphology of conjunctiva after long-term topical anti-glaucoma treatment. A quantitative analysis. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:242-245
16. Gibran SK. Unilateral drug-induced ocular pseudopemphigoid. *Eye (Lond)* 2004;18:1270

17. Tauber J, Melamed S, Foster CS. Glaucoma in patients with ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1989;96:33-37
18. Chan LS. Ocular and oral mucous membrane pemphigoid (cicatricial pemphigoid). *Clin Dermatol*;30:34-37
19. Hoang-Xuan T, Robin H, Demers PE, et al. Pure ocular cicatricial pemphigoid. A distinct immunopathologic subset of cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1999;106:355-361
20. van Beek N, Rentsch K, Probst C, et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet J Rare Dis*;7:49
21. Saw VP, Dart JK. Ocular mucous membrane pemphigoid: diagnosis and management strategies. *Ocul Surf* 2008;6:128-142
22. Messmer EM, Hintschich CR, Partsch K, Messer G, Kampik A. [Ocular cicatricial pemphigoid. Retrospective analysis of risk factors and complications]. *Ophthalmologie* 2000;97:113-120
23. Radford CF, Raouz S, Williams GP, Saw VP, Dart JK. Incidence, presenting features, and diagnosis of cicatrizing conjunctivitis in the United Kingdom. *Eye (Lond)*;26:1199-1208
24. Elder MJ, Bernauer W, Leonard J, Dart JK. Progression of disease in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1996;80:292-296
25. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:527-663
26. Fern AI, Jay JL, Young H, MacKie R. Dapsone therapy for the acute inflammatory phase of ocular pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1992;76:332-335
27. Elder MJ, Leonard J, Dart JK. Sulphapyridine—a new agent for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1996;80:549-552
28. Sacher C, Hunzelmann N. Cicatricial pemphigoid (mucous membrane pemphigoid): current and emerging therapeutic approaches. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:93-103
29. Tauber J, Sainz de la Maza M, Foster CS. Systemic chemotherapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea* 1991;10:185-195
30. Meyer-ter-Vehn T, Schmidt E, Zillikens D, Geerling G. [Mucous membrane pemphigoid with ocular involvement. Part II: therapy]. *Ophthalmologie* 2008;105:405-419
31. McCluskey P, Chang JH, Singh R, Wakefield D. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2004;111:796-801
32. Chang JH, McCluskey PJ. Ocular cicatricial pemphigoid: manifestations and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:333-338
33. Pleyer U. [Editorial on "Clinical findings with mycophenolate mofetil in immunosuppressive therapy of ocular pemphigoid" by J.Zurdel, Bilal Aboalchamat, Manfred Zierhut, Nicole Stubiger, Alexander Bialasie et al. in *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001;218:222-8]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001;218:201-203
34. Nottage JM, Hammersmith KM, Murchison AP, et al. Treatment of Mucous Membrane Pemphigoid With Mycophenolate Mofetil. *Cornea*
35. Pleyer U, Ruokonen P, Schmidt N, et al. [Mycophenol acid in ocular autoimmune disorders—can we optimise this therapy?]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008;225:66-69
36. Mandino BJ, Brown SI. Immunosuppressive therapy in ocular cicatricial pemphigoid. *Am J Ophthalmol* 1983;96:453-459
37. ee YJ, Kim SW, Seo KY. Application for Tacrolimus Ointment in Treating Refractory Inflammatory Ocular Surface Diseases. *Am J Ophthalmol*
38. Saw VP, Dart RJ, Galatowicz G, et al. Tumor necrosis factor-alpha in ocular mucous membrane pemphigoid and its effect on conjunctival fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:5310-5317
39. Heffernan MP, Bentley DD. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with infliximab. *Arch Dermatol* 2006;142:1268-1270
40. Canizares MJ, Smith DI, Connors MS, Maveick KJ, Heffernan MP. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in 3 patients. *Arch Dermatol* 2006;142:1457-1461
41. John H, Whallett A, Quinlan M. Successful biologic treatment of ocular mucous membrane pemphigoid with anti-TNF-alpha. *Eye (Lond)* 2007;21:1434-1435
42. Papaliodis GN, Chu D, Foster CS. Treatment of ocular inflammatory disorders with dalcizumab. *Ophthalmology* 2003;110:786-789
43. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbin C, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)*;49:1683-1693
44. Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Alexandre M, et al. Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol*;147:843-849
45. Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary study. *Ophthalmology* 1999;106:2136-2143
46. Letko E, Miserocchi E, Daoud YJ, et al. A nonrandomized comparison of the clinical outcome of ocular involvement in patients with mucous membrane (cicatricial) pemphigoid between conventional immunosuppressive and intravenous immunoglobulin therapies. *Clin Immunol* 2004;111:303-310
47. Saini N, Letko E, Androudi S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with ocular-cicatricial pemphigoid: a long-term follow-up. *Ophthalmology* 2004;111:1380-1382
48. Krenzyk AM VF, Bennett WW. Immunosuppressants, tolerogens and immunostimulants. In: Brunton LL LJ, Parker KL ed, Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: The McGraw-Hill Companies; 2005:1405-1432
49. Saw VPJ, Dart J. K.G. Management of Ocular Mucous Membrane Pemphigoid. In: *Cornea and External Eye Disease*. Heidelberg: Springer Verlag; 2008
50. Meghhead M. Histopathology of Blistering Diseases: With Clinical, Electron Microscop, Immunological and Molecular biology Correlations. In: Heidelberg: Springer-Verlag 2004:405

Multi-Center-Studie: Untersuchung neuer diagnostischer und prognostischer Faktoren zur Immunreaktion nach Hornhauttransplantation

Prof. Dr. med. U. Pleyer, D. Rachwalik, Dr. med. Anna-Karina Maier, Dr. med. N. Torun

Welche Bedeutung hat die Hornhauttransplantation?

Die Hornhauttransplantation nimmt in vieler Hinsicht eine Sonderrolle ein. Sie ist medizinisch gesehen eine Pioniertat. 1905 gelang es Eduard Zirm erstmals die Übertragung eines humanen Gewebes in die Humanmedizin einzuführen. Interessanterweise hatte Zirm den Eingriff bei einem Patienten mit schwer verätzten Augen beidseitig durchgeführt. Während ein Auge eine durchgreifende Keratoplastik erhielt, nahm er am Partnerauge eine (anteriore) lamelläre Transplantation vor. Die perforierende Keratoplastik war erfolgreich und führte zum Visusanstieg, am 2. Auge mit lamellärem Eingriff konnte kein Erfolg erreicht werden hier überwogen noch die operationsbedingten Probleme.

Verfeinerte technische Voraussetzungen haben etwa hundert Jahre nach der Pioniertat von Zirm v.a. die lamelläre Transplantation stark gefördert. Der Ersatz der hinteren Hornhautlamelle (DMEK) hat sich als Eingriff bei Endothelerkrankungen rasch durchgesetzt. Bereits im Jahr 2008 wurden in den USA mehr als 30% der abgegebenen Transplantate für lamelläre Verfahren verwendet. Innerhalb von 3 Jahren hatte sich dieser Anteil verzehnfacht, Tendenz steigend. Auch an der Augenklinik der Charité wird nahezu die Hälfte der Transplantationen als lamellärer Eingriff durchgeführt.

Zusammengenommen ist die Hornhauttransplantation mit ca. 100.000 Eingriffen bei weitem die häufigste Transplantation humanen Gewebes. Sie ist das Verfahren der Wahl zur Therapie von Hornhauttrübungen und Herabsetzung der Sehschärfe bei Keratokonus, Hornhautdystrophie/-degeneration und nach Trauma oder Entzündung. Die Bedeutung der perforierenden Keratoplastik ist für viele Indikationen ungeschmälert geblieben und könnte für sog. „Risikopatienten“ deutlich erweitert werden, wenn es gelänge die Probleme der Transplantatabstoßung besser zu beherrschen.

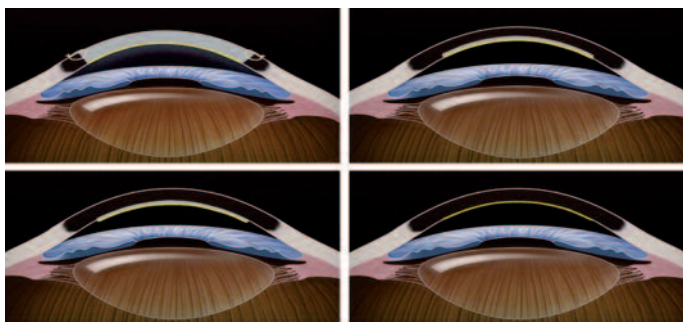
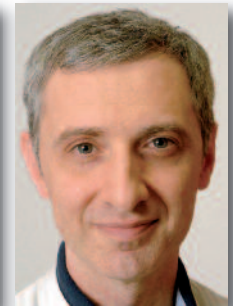


Abb. 1: Vergleich der Transplantationstechniken. Perforierende Keratoplastik vs. Lamelläre Transplantation (DSAK, DEMK).



Transplantatabstoßung nach Keratoplastik – heute noch ein Thema?

Hauptkomplikation der perforierenden Keratoplastik ist die immunologische Transplantatabstoßung geblieben. Sie wird je nach Risikosituation bei ca. 20-40 % (Hochrisikogruppe), bzw. 5 - 10 % (Niedrigrisikogruppe) beobachtet. Inwiefern auch bei lamellärer Keratoplastik Reaktionen gegen das Spendergewebe einsetzen ist gegenwärtig nicht sicher bekannt. Klinisch treten „klassische“ Immunreaktionen nach DMEK sehr selten in Erscheinung (< 1%). Möglicherweise sind jedoch die Zeichen einer endothelialen Immunreaktion subtiler und verlaufen eher subklinisch. Hinweisend dafür könnte der stets zu beobachtende, schleichende Verlust an Endothelzellen nach Transplantation sein.

Bisher sind Diagnose und Behandlung der Immunreaktion nahezu ausschließlich von subjektiven Beschwerden des Patienten abhängig. Bei Routinekontrollen können zusätzlich klinische Hinweise auf eine Transplantatabstoßung im Rahmen aktiver Reaktionen beobachtet werden. Bisher liegen keine klinisch anwendbaren „Biomarker“ vor. Diese könnten ggf. frühzeitig einen Hinweis auf eine beginnende Immunreaktion bieten und eine gezielte präventive Intervention ermöglichen. Mit dem vorliegenden Projekt: „VISICORT“ wird erstmals eine umfassende und aufwendige Untersuchung dieses wichtigen Aspektes vorgenommen.

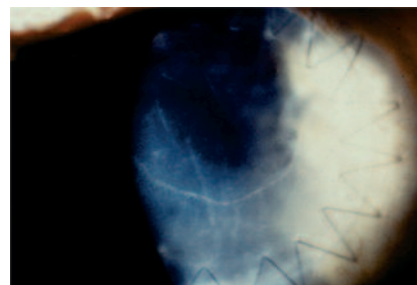


Abb. 2: Endotheliale Abstoßung mit „Khodadoust-Linie“ nach perf. Keratoplastik.

Was ist das Ziel von Visicort ?

Das VISICORT-Projekt ist ein internationales Forschungsprojekt, das von der EU im Rahmen des 7. Förderprogramms unterstützt wird. Es ist ein multi- und interdisziplinäres Projekt mit Expertise in Augenheilkunde, Immunologie, „Bio-sampling“, Bio-Informatik sowie klinischer Transplantation. Es ist das erste umfassende, systematische Programm um Bio-

Marker nach humaner Hornhauttransplantation zu identifizieren. Die klinischen Daten und Probenmaterial von ca. 700 Hornhauttransplantationen werden von 5 führenden Transplantationszentren aus Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien und Irland zusammengeführt.

- In dieser Multi-Center-Studie werden sowohl bereits transplantierte Patienten („cross section“ Studie) als auch prospektiv neue Patienten eingeschlossen und klinisch untersucht sowie Bioproben (Leukozyten, Plasma, Tränen) analysiert.
- Für den klinischen Verlauf werden Patienten mit akuter Abstoßung, stabilem Transplantat (Nachbeobachtung bis 3 Jahre), Langzeitakzeptanz (>3 Jahre abstoßungsfrei) sowie chronischem Transplantatversagen (Transplantatdekompensation) unterschieden.
- Es werden sowohl Patienten mit perforierender als auch lamelläre (DMEK) Transplantation eingeschlossen.

Wer kann teilnehmen?

Alle volljährigen Personen die sich einer Hornhautverpflanzung unterziehen und in die Teilnahme eingewilligt haben. Es können sowohl Patienten mit perforierender als auch lamelläre (DMEK) Transplantation eingeschlossen werden.

Welche Untersuchungen werden durchgeführt/welche Maßnahmen erfolgen?

Es wird großer Wert darauf gelegt keine zusätzliche Belastung für unsere Patienten zu verursachen. Die Untersuchungsintervalle werden in die ohnehin notwendigen Nachkontrollen integriert. Im Rahmen der prospektiven Studie werden zum Zeitpunkt 0 (OP-Tag) 1, 6 und 12 Monate nach OP, bzw. am Tag einer Transplantatabstoßung oder Komplikation (Infektion) Vollblut und Tränen der Patienten gewonnen. Zusätzlich wird zum OP-Zeitpunkt eine Probe der Spenderhornhaut und Kammerwasser während des Eingriffes entnommen (hierdurch entstehen keine zusätzlichen Risiken für den Patienten). Die, nach klinischen Kriterien differenzierten Teilgruppen, werden untereinander bezüglich ihrer Bio-Marker (u.a. Immunphänotypisierung von Zellsubpopulationen, T-Zell Rezeptor Repertoire, Proteomics) verglichen. Alle Biomaterialien werden anonymisiert und mit einer Projektidentifikations-Zuordnung versehen. Jegliches klinisches Vorgehen einschließlich immunsuppressiver Therapie wird nach „Standard of care“ durchgeführt.

Wo können Patienten angemeldet werden?

Anmeldung zur Hornhautsprechstunde

Hochschulambulanz
Terminvergabe
Dienstags 8.00 – 16.00 Uhr
Telefon: 030 450 554018
Fax: 030 450 554 018

Privatsprechstunde
Terminvergabe
Mittwochs 8.00 – 16.00 Uhr
Telefon: 030 450 554002
Fax: 030 450 554 900

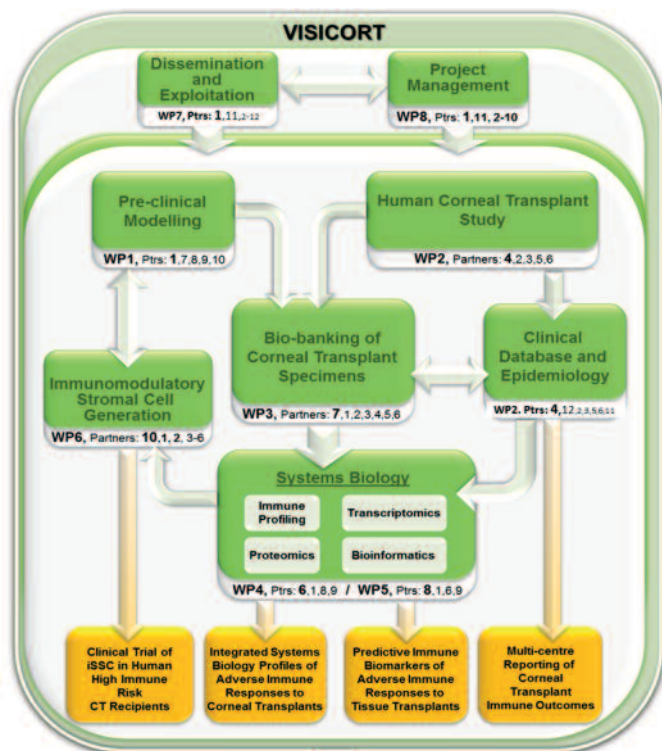


Abb. : Abb.: Übersicht zur Organisationsstruktur von „VISICORT“.

Weitere Klinische Einrichtungen und Labore sind

National University of Ireland, Galway (NUIG); University of Bristol, UK; Aarhus University Hospital, DK; Royal College of Surgeons of Ireland (RCSI); Institut de Transplantation Urologie, Néphrologie, Nantes, FR; Biostór Ireland Ltd.(BIOS); Fios Genomics Ltd., UK; SynthSys, University of Edinburgh, UK.

Literatur

- Eye Bank Association of America Statistical Report, www.restoreight.org
- U. Pleyer, AK Maier. Prevention and treatment of transplant rejection in keratoplasty. In: Pleyer U., Aljo J. Barisani-Asenbauer T., Hoang P., Rao N. Immune modulation and anti-inflammatory therapy in ocular disorders. IOIS guidelines. Springer, Berlin. Pp 95-117, 2014.
- P. Steven, D. Hos, L. M. Heindl, F. Bock, C. Cursiefen. Immunreaktionen nach DMEK, DSAEK und DALK. Klin Monatsbl Augenheilkd; 230(5): 494-499, 2013.
- E. Zimm. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol 64: 580-593, 1906.

Lamelläre Keratoplastik zur gezielten Behandlung von Hornhauterkrankungen

Dr. med. N. Torun

Die Keratoplastik ist eine der häufigsten Gewebetransplantation beim Menschen. Jedes Jahr werden in Deutschland etwa 5.000 Keratoplastiken durchgeführt. Die Universitätsaugenklinik der Charité zählt dabei mit jährlich etwa 350 Hornhauttransplantationen zu den führenden Zentren auf dem Gebiet der Hornhautchirurgie. Die lamelläre Keratoplastik, d.h. der isolierte Ersatz einzelner pathologisch veränderter Hornhautschichten, ist dabei einer unserer Schwerpunkte. Dadurch bleibt das gesunde Hornhautgewebe des Patienten erhalten, die Rekonvaleszenz wird verkürzt und das Auftreten von Komplikationen, insbesondere ein irregulärer Astigmatismus und eine Immunreaktion, werden deutlich reduziert.

Hintere lamelläre Keratoplastiken

Bei der hinteren lamellären Keratoplastik wird die Descemetmembran zusammen mit der Endothelzellschicht entfernt und durch die entsprechende gesunde hintere Spenderhornhautschicht ersetzt. Somit stellen sämtlichen Formen von isolierten endothelialen Hornhauterkrankungen, vorwiegend die Fuchs'sche Endotheldystrophie sowie die bulöse Keratopathie, eine Indikation für eine hintere lamelläre Hornhauttransplantation dar.

In den letzten Jahren wurden auf dem Gebiet der hinteren lamellären Keratoplastiken neue Operationstechniken eingeführt, die sich im klinischen Alltag durchgesetzt haben. Die neueste Operationstechnik ist die sogenannte „descemet membrane endothelial keratoplasty“ (DMEK). Bei dieser von Gerrit Melles 2006 im niederländischen Rotterdam eingeführten Operationstechnik wird isoliert nur die Descemetmembran mit den Endothelzellen transplantiert. Im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik und anderen hinteren lamellären Hornhauttransplantationen, bei denen auch ein stromaler Anteil der Spenderhornhaut transplantiert wird, ermöglicht die „Descemet membrane Endothelial keratoplasty“ (DMEK) eine schnellere und bessere visuelle Rehabilitation, einen deutlich geringeren Astigmatismus und ein sehr viel geringeres Risiko von intraoperativen und postoperativen Komplikationen (Abb. 1, Abb. 2). Die DMEK ist das einzig Verfahren bei Endothelpathologien bei dem eine volle und uneingeschränkte Sehschärfe postoperativ zu erwarten ist. Dies ist in Kombination mit einer intraokularen Linsenimplantation teilweise sogar ohne Brillenkorrektur erreichbar. Mit mehr als 500 DMEK Operationen in den letzten 3 Jahren gehört die Universitätsaugenklinik der Charité weltweit zu den Zentren mit der größten operativen Erfahrung auf diesem Gebiet. Die Operation erfolgt mikroinzisional über einen 1,8 mm großen Schnitt und wird bei uns in der Regel in örtlicher Betäubung durchgeführt.

Aufgrund unserer umfangreichen Erfahrung, führen wir die DMEK Operation inzwischen auch bei Patienten mit einer komplizierteren okulären Ausgangssituation (wie bspw. im Kindesalter, in Kombination mit Kunstlinsenaustausch, bei eingeschränktem Einblick, nach perforierenden Keratoplastik und bei Aphakie) durch.

Vordere lamelläre Keratoplastiken

Bei der tiefen anterioren lamellären Keratoplastik (DALK) verhält es sich umgekehrt zur DMEK. Es werden alle Gewebeschichten der Hornhaut,

mit Ausnahme der Descemetmembran, mit den darauf befindlichen Endothelzellen entfernt. Bei der Operation wird die Descemetmembran mit Hilfe einer injizierten Luftblase („big bubble“) von der restlichen Hornhaut getrennt (Abb. 3). Die oberen Schichten werden dann abpräpariert und das entsprechend präparierte Spendermaterial aufgenäht. Der Patient behält dadurch sein eigenes Endothel. Dadurch ist das Transplantatüberleben beim Empfänger deutlich besser, da der postoperative Endothelzellverlust stark reduziert ist. Dieses Operationsverfahren bietet sich bei Patienten an, bei denen das Hornhautendothel gesund ist und nicht ausgetauscht werden muss. Vorwiegend sind das Patienten mit einem Keratokonus oder mit oberflächlichen Hornhautnarben (Abb. 4 und 5.).



Hornhautbank der Charité

In der Hornhautbank Berlin der Universitätsgewebekbank der Charité hat die Augenklinik einen kompetenten und leistungsstarken Partner. Somit ist eine Versorgung unserer Keratoplastikpatienten mit Hornhauttransplantaten kurzfristig und ohne lange Wartezeiten möglich. Patienten mit dringlichen Indikationen und Nottfälle können jederzeit transplantiert werden



Abb. 1: Präoperativer Befund

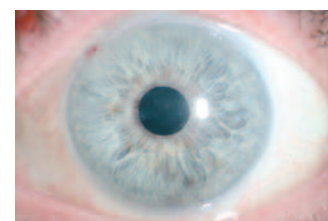


Abb. 2: Postoperativer Befund nach DMEK

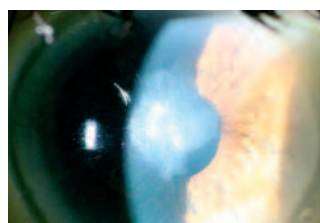


Abb. 3: Dichte, zentrale Stromanarbe präoperativ

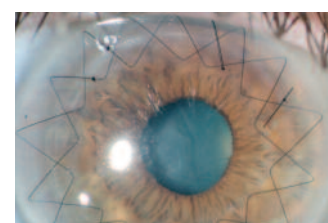


Abb. 4: Postoperativer Befund 3 Monate nach einer DALK

Minimalinvasive Kammerwinkelchirurgie

Dr. med. M. K. J. Klamann, Dr. med. N. Torun, PD Dr. med. E. Bertelmann

Für die Entstehung des primären Offenwinkelglaukoms mit erhöhtem Augeninnendruck wird eine Abflussbarriere im Trabekelmaschenwerk verantwortlich gemacht. Der hinter dem juxtakanalikulären Trabekelmaschenwerk liegende Schlemm-Kanal ist eine anatomisch definierte Struktur mit Kollektorkanälen, welche die Kommunikation zum episkleralen Gefäßsystem schaffen. Minimalinvasive Glaukomchirurgie hat das Ziel, den pathologischen Abflusswiderstand des glaukotypisch veränderten Trabekelwerks zu überwinden. Somit haben diese Techniken den Vorteil, in einem intra- und postoperativ geschlossenen System zu wirken und somit eine Reihe potentiell schwerwiegender Nebenwirkungen der Filtrationschirurgie zu umgehen ^[1].

Vorteile einer minimalinvasiven Kammerwinkelchirurgie mit dem iStent® Inject und dem Trabectome® sind ^[1]:

- mikroinzisionaler „Clear-cornea-Zugang“ ohne Eröffnen der Bindehaut
- gonioskopisch kontrollierte Operation
- minimales Operationstrauma
- minimiertes intra- und postoperatives Risikoprofil
- Operation in Lokal-/Tropfanästhesie
- schnelle postoperative Erholung

Da eine Augendrucksenkung nur bis minimal auf den Gegendruck des episkleralen, venösen Gefäßsystems möglich ist, liegt ein erreichbarer Zieldruck um 12 - 15 mmHg. Aus dem erreichbaren Zieldruck ergibt sich, dass die minimalinvasive Kammerwinkelchirurgie am ehesten bei mildem bis moderatem Glaukomschaden indiziert ist. In fortgeschrittenen Stadien ist häufig eine Trabekulektomie oder auch ein Glaukom Drainage Implantat (Baerveldt und Ahmed-Valve (Abbildung 1)) erforderlich, da mit solchen Verfahren deutlich tiefere Zieldruckwerte erreicht werden können. Demzufolge ist die minimalinvasive Kammerwinkelchirurgie als Ergänzung in der chirurgischen Stufentherapie der Glaukome zu sehen.

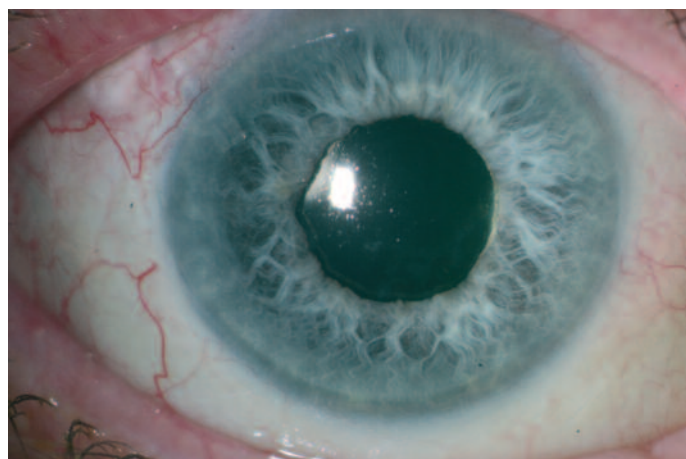
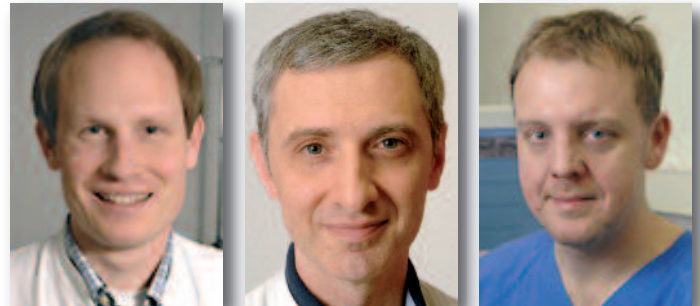


Abb. 1: Glaukom Drainage Implantat Typ Ahmed-Valve mit Silikonschlauch in Vorderkammer temporal oben.



Im Folgenden werden die derzeit klinisch wichtigsten und in unserer Klinik durchgeführten minimalinvasiven Eingriffe dargestellt.

iStent

Der iStent® Inject der Firma Glaukos (Glaukos Corp., USA (Abbildung 2)) ist ein 1-teiliges, heparinbeschichtetes Titanimplantat, das gonioskopisch durch das juxtakanalikuläre Trabekelwerk in den Schlemm-Kanal eingeführt wird und somit eine permanente Verbindung zwischen vorderer Augenkammer und Schlemm-Kanal schafft. Bei dem chirurgischen Vorgehen werden zwei Stents in das Trabekelwerk implantiert, wodurch eine Augeninnendrucksenkung um fast 40% und eine Medikamentenreduktion um fast 90% erreicht werden kann ^[2].

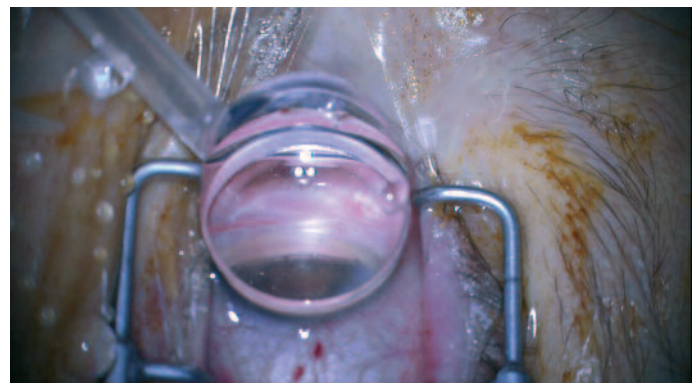


Abb. 2: Intraoperative Ansicht iStent® Inject im Kammerwinkel.

Trabectome

Über einen mikroinzisionalen „Clear-cornea-Zugang“ wird mit dem Trabectome® (Trabekulotomie ab interno, Neomedix Corp., USA) unter gonioskopischer Kontrolle gezielt das juxtakanalikuläre Trabekelmaschenwerk elektroablatiert (Abbildung 3). Dies geschieht über eine Strecke von ca. 4 Uhrzeiten, wobei die Kollektorkanäle der skleralen Wand des Schlemm-Kanals freigelegt werden. In verschiedenen Studien wurde diese Operationstechnik an phaken und pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und auch in Kombination mit einer Katarakt-Operation durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten eine gute Augeninnendrucksenkung um 40% mit zeitgleicher Medikamentenreduktion ^[3,4].

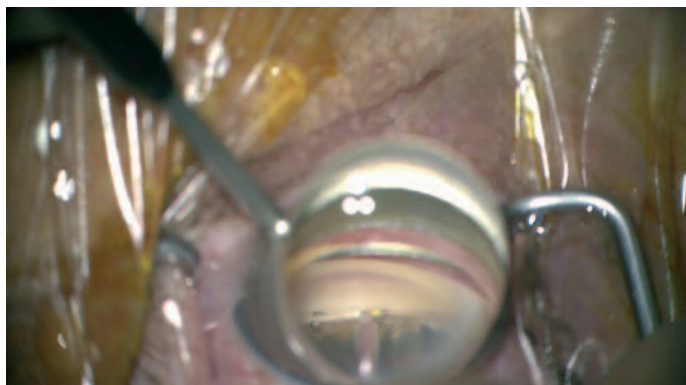


Abb. 3: Intraoperative Ansicht Trabectome® mit Eröffnung Trabekelmaschenwerk.

drucksenkung um 40% mit zeitgleicher Medikamentenreduktion^[3,4].

Kanaloplastik

Bei der Kanaloplastik (iTrack-250A, iScience Interventional, USA) wird der Schlemm-Kanal mit einem feinen Mikrokatheter sondiert und durch einem im Kanal verbleibenden Faden aufgedehnt. Da hierdurch nicht ein neuer Abflussweg mit einem Filterkissen gebildet wird, entfällt die intensive Nachsorge wie nach einer Trabekulektomie. Auch besitzt das Verfahren den Vorteil einer höheren intra- und postoperativen Sicherheit mit weniger Komplikationen. Durch diese Technik können der Augeninnendruck und die antiglaukomatöse Therapie signifikant gesenkt werden^[5].

Das Ziel der modernen Glaukomtherapie ist eine patientenzentrierte Behandlung. Neben einer umfassenden Diagnostik mit den modernsten technischen Geräten kann durch die Möglichkeit der verschiedenen, speziellen Operationsverfahren an unserem Zentrum ein individuelles Behandlungskonzept erstellt werden. Gemeinsam mit den betreuenden niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen in Vor- und Nachsorge können wir unsere Patienten somit umfassend beraten und stadiengerecht behandeln.

Glaukomsprechstunde CVK

Dr. med. Matthias K. J. Klamann
Dr. med. Necip Torun
Priv. Doz. Dr. med. Eckart Bertelmann

Montags 8:00 – 16:00 Uhr
Terminvereinbarung tgl. von 9.00 – 15.00 unter
Tel. 030 - 450 554018
eMail: augenambulanz-cvk@charite.de

Diagnostisches Spektrum

- Diagnostik sowie medikamentöse und chirurgische Therapie aller primären und sekundären Glaukomformen
- Augeninnendruckmessung: mit bekannten und innovativen Verfahren zur Evaluation des Augeninnendrucks: PASCAL®-Tonometer, Corvis® ST (Non-Contact-Tonometer mit high-speed Scheimpflug-Kamera), Rebound-Tonometer (IOPen®, iCare®), Goldmann-Tonometer, Perkins-Tonometer, Schiötz-Tonometer
- Biomorphometrie des Sehnervkopfes mittels HRT 3 (Heidelberg Retina Tomograph), Spectralis OCT (Optische Kohärenztomographie) und Kowa nonmyd WX3D Funduskamera: zur Dokumentation von Veränderungen des Sehnervkopfes
- Gesichtsfelduntersuchung: statische Perimetrie (Octopus, Haag-Streit), kinetische Perimetrie (Goldmann), Microperimetrie (MP-1, Nidek)
- Hornhautdickenmessung (Pachymetrie), Hornhauttopographie
- Tages-Tensioprofile: zur Augeninnendruckevaluation bei Glaukom oder Glaukomverdacht mit Nachtmessungen

Literaturverzeichnis

- ¹⁾ Jordan JF. Minimally invasive iridocorneal angle surgery. *Ophthalmologe*. 2012 Jul;109(7):713-23.
- ²⁾ Voskanyan L, García-Feijó J, Belda JI, Fea A, Jünemann A, Baudouin C; Synergy Study Group. Prospective, unmasked evaluation of the iStent® inject system for open-angle glaucoma: synergy trial. *Adv Ther*. 2014 Feb;31(2):189-201.
- ³⁾ Minckler D, Mosaed S, Dustin L, Ms BF. Trabectome (trabeculec-tomy-internal approach): additional experience and extended follow-up. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008; 106:149–159.
- ⁴⁾ Klamann MK, Gonnermann J, Maier AK, Ruokonen PC, Torun N, Joussea AM, Bertelmann E. Combined clear cornea phacemulsification in the treatment of pseudoexfoliative glaucoma associated with cataract: significance of trabecular aspiration and ab interno trabeculectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(9):2195-9.
- ⁵⁾ Grieshaber M, Pienaar A, Oliver J, Stegmann R. Canaloplasty for primary open-angle glaucoma: long-term outcome. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 1478-1482.

Lidrekonstruktion am Okuloplastikzentrum Charité, Campus Virchow-Klinikum

PD Dr. med. E. Bertelmann, Dr. med. Johannes Gonnermann, Dr. med. Christoph von Sonnleithner

Eine Lidrekonstruktion ist erforderlich bei Gewebsverlust der Lider nach Tumorentfernung, Trauma, Vernarbung sowie bei kongenitalen Liddefekten. Ziel ist eine möglichst vollwertige Wiederherstellung der normalen Lidfunktion bei einem ästhetisch optimalen Ergebnis für den Patienten.^[1] Für Operationen der Lidumgebung sind entweder ein- oder zweizeitige Verfahren nach histologisch tumorfreier Sanierung durchführbar. Liddefekte können das vordere Blatt (Haut, Orbikularismuskel), das hintere Blatt (Tarsus, Konjunktiva) oder als durchgreifende Defekte sämtliche anatomische Schichten betreffen.^[2] Bei ausgedehnten Defekten können zudem weitere Strukturen der okulären Adnexe wie der mediale und laterale Lidwinkel, das orbitale Septum, die Tränenwege und das orbitale Fettgewebe involviert sein.

Prinzipiell werden drei Möglichkeiten der Lidrekonstruktion unterschieden: der direkte Wundverschluss, Verschiebelappenplastiken und freie Gewebetransplantate.

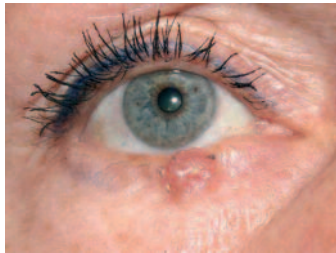


Abb. 1: Noduläres Basaliom

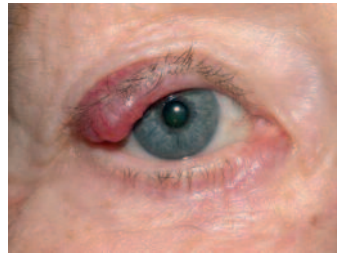


Abb. 2: Merkel-Zell-Karzinom

Liddefekte des vorderen Blattes

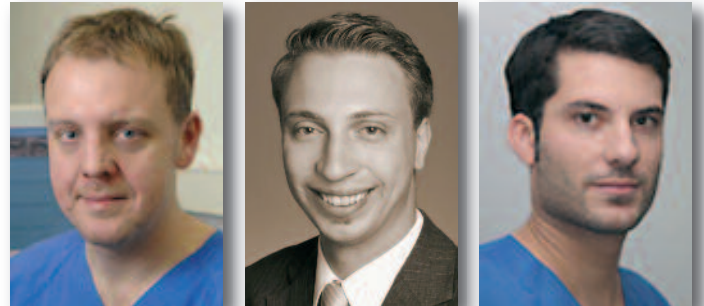
Bei Defekten der vorderen Lamelle kommen Hautlappen aus der Umgebung, idealerweise Nahlappenplastik wie z.B. Bogenlappenplastik nach Tenzel oder modifizierter Glabellalappen nach Bertelmann, sowie der Einsatz von freien Hauttransplantaten zur Anwendung. In absteigender Wertigkeit kommen Entnahmestellen für freie Vollhauttransplantate aus ipsi- oder kontralateraler Lidhaut, Retroaurikulärregion, Oberarminnenseite und Supraklavikulargrube in Betracht.

Liddefekte des hinteren Blattes

Für die Wiederherstellung der hinteren Lamelle stehen neben der Mobilisation von Konjunktiva aus der Umgebung, freie autologe Mundschleimhauttransplantate aus der Mundhöhle als auch Nasenschleimhauttransplantate und allogene Amnionmembrantransplantate zur Verfügung. Ein freies Transplantat aus dem harten Gaumen, Septumknorpel oder auch ein retroaurikulär entnommenes Knorpeltransplantat können zum Tarsusersatz dienen.

Durchgreifende Defekte

Liddefekte $< 1/3$ der Lidbreite mit Verlust beider Lidlamellen werden soweit als möglich durch eine primäre Lidkanten naht ggf. mit temporaler



Kanthotomie verschlossen. Bei größeren Liddefekten ($< 1/2$ Lidbreite) sollte neben einer Kanthotomie ein Verschiebelappen von lateral herangezogen werden. In der Regel wird eine Bogenlappenplastik nach Tenzel durchgeführt.^[3] Die Lidkantenreadaption wird ermöglicht durch Mobilisation des temporalen Lidwinkels und Präparation eines halbkreisförmigen Haut-/Muskelappens temporal und oberhalb des äußeren Lidwinkels, der in Richtung des Unterliddefektes verschoben wird. Der Bogen wird annähernd halbkreisförmig angelegt (vertikal $>$ horizontal). Der horizontale Durchmesser sollte ungefähr das Doppelte der Defektbreite betragen. Die Methode der Bogenverschiebelplastik lässt sich auch für die Rekonstruktion von Oberliddefekten einsetzen. Entsprechend wird der Bogen dann in Richtung Unterlid/Wange präpariert. Größere Lidkantendefekte ($> 1/2$ Lidbreite) werden normalerweise durch modifizierte Lidvolltransplantate (freie Tarsomarginaltransplantate nach Hübner),^[4] Lidstiellappen vom gegenüberliegenden Lid oder durch eine sog. „Sandwich-Technik“ wiederhergestellt. Hierbei werden vordere (Haut und Muskel) und hintere Lidlamelle (Tarsus und Bindehaut) aus unterschiedlichen Spenderregionen ersetzt, wobei wenigstens eine Schicht vaskularisiert sein muss.

Lid-Stiellappen

Hierbei wird ein vaskulär gestielter, kompletter Abschnitt (vordere und hintere Lamelle) vom gegenüberliegenden Lid in den Defekte gezogen und adaptiert. Zu den Techniken zählen die tarsokonjunktivale Verschiebelplastik nach Hughes, die Drehplastik nach Mustardé und auch die Brückenplastik nach Cutler-Beard. Bei allen Verfahren muss die Lidspalte für mind. 3-4 Wochen verschlossen bleiben und eignen sich daher nicht für funktionell einseitige Augen.

Methode nach Hughes

Bei diesem Verfahren erfolgt eine schichtweise Rekonstruktion des Unterlids durch einen gestielten tarsokonjunktivalen Verschiebelappen des ipsilateralen Oberlids (ca. 4mm bindehautgestielte obere Hälfte des Tarsus) als hintere Lamelle und einem freien Hauttransplantat als vordere Lamelle. Zur Vermeidung einer Oberlidretraktion und -entropium sollte bei der Präparation des tarsokonjunktivalen Lappens am Oberlid wenigstens 4 mm Tarsus stehen bleiben und der Müllersche Muskel vollständig vom Tarsus abgelöst werden. Alternativ kann die vordere Lamelle auch durch einen kutanen oder myokutanen Verschiebelappen aus der Umgebung ersetzt werden.^[5]

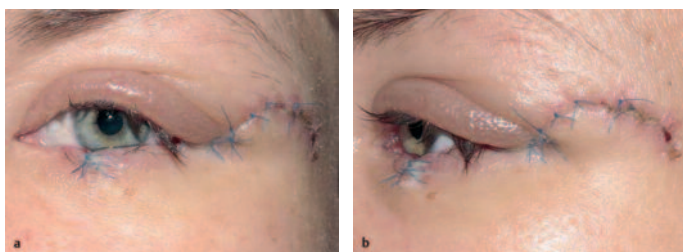


Abb. 3: Z. n. Bogenlappenplastik nach Tenzel. a 1 Woche postoperativ, frontal, b 1 Woche postoperativ, lateral

Methode nach Cutler-Beard

Diese Oberlidrekonstruktion funktioniert analog zur Methode nach Hughes zum Unterlidersatz. Unter einer 4mm hohen Lidrandbrücke wird ein Stiellappen, gebildet aus dem Rest des Unterlids und der Wange, in den Oberliddefekt gezogen. Bei fehlenden, stabilisierenden Tarsusanteilen kann ein freies Ohrknorpeltransplantat zur Rekonstruktion der hinteren Lamelle herangezogen werden.^[6]

Methode nach Mustardé

Hierbei dient eine Wangenrotationsplastik in Kombination mit einem freien Nasenseptum-, Ohrknorpel- oder harten Gaumenschleimhauttransplantat als Tarsusersatz für eine Unterlidrekonstruktion. Alternativ besteht die Möglichkeit einen vaskulär gestielten Drehlappen aus dem Unterlid nach Mustardé um 180° in einen großen, durchgreifenden Oberliddefekt zu rotieren. Bei dieser Technik wird das gesamte Oberlid in zwei Schritten durch das Unterlid ersetzt. Der resultierende durchgreifende Unterliddefekt im Spenderlid wird klassischerweise durch ein freies Knorpel-Schleimhaut-Transplantat als hintere Lamelle und einen Wangenrotationslappen als vordere Lamelle verschlossen. Dabei bleibt das mediale Viertel des Unterlides mit den ableitenden Tränenwegen erhalten. Der vaskulär gestielte um 180° gedrehte Unterlidlappen wird in einem Zweiteingriff nach 6-8 Wochen wieder zurückverlagert.^[7]

Referenzen

- ¹⁾ Gonnermann J, Klein JP, Klamann MK, Maier AK, Pleyer U, Jousseaume AM, Bertelmann E. Dry eye symptoms in patients after eyelid reconstruction with full-thickness eyelid defects: using the Tamey TG-1000 thermographer. *Ophthalmic Res.* 2012;48(4):192-8.
- ²⁾ Hintschich C. [Periocular plastic surgery]. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Mar;107(9):141-6
- ³⁾ Tenzel RR. Reconstruction of the central half of an eyelid. *Arch Ophthalmol* 1975; 93: 125–126
- ⁴⁾ Hübner H. [Lid reconstruction: functional and aesthetic aspects]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2014 Jan;231(1):17-27.
- ⁵⁾ Hughes WL. A new method for rebuilding a lower lid. Report of a case. *Arch Ophthalmol* 1937; 17: 1008–1017
- ⁶⁾ Mustardé JC. *Repair and Reconstruction in the orbital Region.* 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991
- ⁷⁾ Cutler NL, Beard C. A new method for partial and total upper lid reconstruction. *Am J Ophthalmol* 1955; 39: 1–7
- ⁸⁾ Bertelmann E, Rieck P, Guthoff R. Medial canthal reconstruction by a modified glabellar flap. *Ophthalmologica.* 2006;220(6):368-71.
- ⁹⁾ Bertelmann E, Rieck P, Hartmann C. [Reconstruction of skin defects in the eyelid and periorbital region using four triangular advancement flaps. An alternative to free skin grafts]. *Ophthalmologie.* 2006 Feb;103(2):120-3

Defekte in der Periorbitalregion

Die Rekonstruktion der Periorbitalregion besteht aus einer Vielzahl an Operationsmethoden, wobei hier nur auf eine kleine Auswahl eingegangen werden kann. Die drei gängigen Prinzipien des Defektverschlusses bestehen aus direktem Wundverschluss, Verschiebelappenplastiken und freien Gewebetransplantaten. Ein rhomboider Lappen ist z.B. zur Deckung von Hautdefekten im medialen Lidwinkel sehr gut geeignet. Bei größeren Defekten im medialen Lidwinkel sollte allerdings ein Glabella-lappen verwendet werden.^[8]

Andere Methoden der Lappenpräparation in der Periorbitalregion, die alle bei bestimmten Lokalisationen und Defektformen besonders geeignet sind, stellen u.a. der horizontale Verschiebelappen, die Z-Plastik, der Rotations- und der Insellappen dar. Eine zeitsparende und kosmetisch gleichwertige Alternative zu freien Hauttransplantaten sind z.B. vier Dreiecksverschiebelappen nach Bertelmann dar.^[9]

Fazit

Bei der Auswahl der Rekonstruktion eines Liddefektes stehen meist mehrere Techniken zur Verfügung bei denen das Alter des Patienten, die Gewebebeschaffenheit und das Sehvermögen des Auges berücksichtigt werden sollten. Im Sinne unserer Patient(inn)en streben wir stets danach, das optimale Gleichgewicht zwischen funktionellem und ästhetischem Ergebnis nach einer Lidrekonstruktion zu erreichen.

Okuloplastikzentrum am Campus Virchow-Klinikum

Priv.-Doz. Dr. med. Eckart Bertelmann, FEBO, Full Member of ESOPRS (European Society of Oculoplastic and Reconstructive Surgery)

Dr. med. Johannes Gonnermann, Facharzt für Augenheilkunde

Dr. med. Christoph von Sonnleithner, Facharzt für Augenheilkunde, FEBO

Anmeldung

Okuloplastische Sprechstunde: freitags 8.00 – 14.00

Terminvereinbarung

tgl. von 9.00 – 15.00 unter Tel. 030 - 450 554018

email: augenambulanz-cvk@charite.de

Privatsprechstunde: donnerstags 9.00 – 13.00

Terminvereinbarung

tgl. von 9.00 – 15.00 unter Tel. 030 450554002

Stationäre Termine: Station 11

Terminvereinbarung

unter Tel. 030 450654053 tgl. von 9.00 – 15.00

Behandlungsspektrum

- **Lidchirurgie** (Lidfehlstellungen wie z.B. Ektropium, Entropium, Ptosis, Therapie gutartiger und bösartiger Lidtumore (z.B. Basaliome, Plattenepithelkarzinom, Melanom), Lidrekonstruktion insbesondere auch bei komplizierter Ausgangssituation (Voroperationen, Vernarbungen, etc.), Ästhetische Chirurgie „blutungsarm ohne Messer“ mittels Hochfrequenzschneider z. B. Blepharoplastik der Ober- und Unterlider mit und ohne Fettresektion).
- **Injektionsbehandlungen** (Injektionen von volumenaufbauenden Substanzen sog. „Fillern“ (z.B. Hyaluronsäure) sowie Injektionen von Botulinumtoxin im Rahmen medizinischer und kosmetischer Indikationen, Bindehautersatz durch autologe Mund- und Nasenschleimhauttransplantation als auch durch allogene Amnionmembran und xenogene Kollagenmembrantransplantation).
- **Orbitatumorchirurgie** (Diagnostik und Therapie von orbitalen Raumforderungen, Resektion von Tumoren durch anteriore, mediale oder laterale Orbitotomien, interdisziplinäre Behandlungsstrategien der endokrinen Orbitopathie inkl. Orbitawanddekompression über knöchernen und „swinging eyelid“ Zugang, Therapie von Retraktionen der Ober- und Unterlider durch Blepharotomie und Knorpelinterponate, Volumenaufbau und Rekonstruktion der Orbita durch primäre oder sekundäre Implantate: Hydroxyapatitplomben, Kunststoffplomben, autologe (= körpereigene) Gewebetransplantate (Dermis-Fett-Transplantate)).
- **Diagnostik und Therapie von Tränenwegserkrankungen** (Dacryocystographie, endoskopische Tränenwegs Chirurgie mit Beseitigung von Stenosen durch Mikrodrillbohrung, Sondierung, Intubation, transkutane Dacryocystorhinostomie nach Toti).

SCHIELEN – ZUR BEHANDLUNG IST ES NIE ZU SPÄT

Prof. Dr. Daniel J. Salchow

Hintergrund

Schielen tritt in verschiedenen Formen und zu verschiedenen Zeitpunkten im Leben auf. Die frühkindlichen Schielsyndrome (Esotropie, Exotropie) manifestieren sich in den ersten Lebensmonaten. Binokularfunktion wie Stereopsis sind hier meist nicht oder nur rudimentär vorhanden, und verbessern sich auch nach sehr früher Schieloperation (in den ersten 6-12 Lebensmonaten) oft nur geringfügig. Daher wählt man meist einen Operationstermin vor der Einschulung. Doppelbilder werden von Patienten mit frühkindlichem Schielsyndrom kaum wahrgenommen.

Das ist anders bei Schielen, das im Erwachsenenalter auftritt. Patienten mit erworbenem Schielen klagen oft über Doppelbilder. Dass diese störend sind steht außer Frage. Sie stellen oft eine erhebliche Behinderung dar und können sogar eine Berufsunfähigkeit bedeuten.

Schieloperation im Erwachsenenalter

Leider werden Erwachsene mit Schielfehlern manchmal falsch beraten. Ihnen wird von einer Schieloperation abgeraten, obgleich auch in diesem Alter durchaus Aussicht auf Erfolg besteht. Selbst wenn – z.B. bei seit Kindheit bestehendem Schielen, oder bei einem blinden Auge – keine störenden Doppelbilder vorhanden sind, kann eine Schieloperation im Erwachsenenalter durchaus sinnvoll sein. Schielen muss als Deformität und somit als medizinisches und nicht als kosmetisches Problem angesehen werden. In zahlreichen Studien wurden negative Einflüsse des Schielens auf das psychosoziale Wohlbefinden der Patienten nachgewiesen. Schielende Erwachsene haben im Vergleich zu nicht schielenden schlechtere Chancen, zu Vorstellungsgesprächen ausgewählt zu werden oder befördert zu werden. Dies konnte in Studien nachgewiesen werden, bei denen mittels computergestützter Technik das Photo ein und desselben Menschen so verändert wurde, dass er mal schielt und mal nicht schielt.

Somit ist eine Schieloperation auch bei fehlenden Doppelbildern indiziert und kann zur Verbesserung des Selbstwertgefühls und des Erscheinungsbildes – und damit der Lebensqualität – führen.

Spezielle Schielformen des höheren Alters

Im höheren Alter finden sich typische Schielformen die meist bei Menschen über 60 Jahren auftreten. Diese und ihre Therapie werden im Folgenden umrissen.

Strabismus im Senium

Mit diesem (nicht sehr charmanten) Sammelbegriff beschreibt man Schielformen, die nach dem 60. Lebensjahr auftreten. Im Speziellen wird hiermit eine erworbene Form des Einwärtsschielens (Esotropie) bezeichnet. Das Schielen beginnt meist schleichend, Patienten nehmen zu Beginn Doppelbilder bei Blick in die Ferne wahr, die oft nur kurz andauern. Mit der Zeit nehmen die Doppelbilder zu bis sie irgendwann permanent vorhanden sind. Bei der Untersuchung findet sich eine Esotropie bei Fixation in der Ferne, bei Fixation in der Nähe

ist der Schielwinkel üblicherweise kleiner oder nicht vorhanden. Die Motilität der Augen ist zumeist frei (was diese Schielform von der Abduzensparese unterscheidet), gelegentlich kann ein minimales Abduktionsdefizit bestehen. Im Frühstadium lassen sich die Doppelbilder mit einer Prismenbrille beheben. Viele Patienten benötigen auch nach längerer Zeit nur eine Prismenbrille.¹ Bei einigen vergrößert sich der Schielwinkel jedoch mit der Zeit, eine Augenmuskeloperation kann dann heilend wirken.



„Sagging Eye Syndrome“ („Syndrom des sinkenden Auges“)

Ähnlich wie beim Einwärtsschielen im Senium handelt es sich beim „Sagging Eye Syndrom“ um ein erworbenes Schielen des höheren Erwachsenenalters. In einer kürzlich veröffentlichten Publikation waren die Patienten mit diesem Syndrom im Mittel 69 Jahre alt. Klinisch findet sich ein eingesunken erscheinendes Auge mit einem tiefen Sulkus über dem oberen Augenlid. Damit einhergehen kann ein Tieferstand (Hypotropie) des betroffenen Auges, bei beidseitigem Befund des stärker betroffenen Auges. Ein Hebungsdefizit ist oftmals vorhanden. Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) legen nahe, dass eine besondere Form der Atrophie des orbitalen Bindegewebes für diese Schielform ursächlich ist.²

Orbitale Atrophie als Ursache für manche Schielformen

Tatsächlich werden diese Befunde durch histologische Untersuchungen gestützt. Es zeigt sich, dass Atrophie des orbitalen Bindegewebes zu Schielen führen kann. Dies erklärt sich damit, dass die äußeren Augenmuskeln nicht frei von der Orbitaspitze zu ihrem Ansatz durch die Augenhöhle ziehen, sondern in ihrem Verlauf durch bindegewebige Schlaufen stabilisiert werden.³ Für diese Schlaufen hat sich der englische Begriff „Pulley“ (was soviel heißt wie Umlenkrolle) etabliert. Die Pulleys der geraden Augenmuskeln sind darüberhinaus durch Bänder verbunden, z.B. der M. rectus lateralis mit dem M. rectus superior durch das LR-SR-Band (LR – M. rectus lateralis, SR – M. rectus superior).⁴ Mit zunehmendem Alter neigt insbesondere dieses Band zur Atrophie, was ein Abweichen des M. rectus superior nach medial und des M. rectus lateralis nach unten zur Folge hat. Dadurch verändert sich die Zugrichtung dieser Muskeln, es resultiert ein Tieferstand und eine Esotropie des betroffenen Auges.

Dieses Verrutschen der Muskeln wird auch bei hoher Myopie beobachtet. Hier ist die Ursache nicht eine Atrophie des LR-SR-Bandes, sondern mechanischer Natur: durch das übergroße Auge werden die Muskel quasi verdrängt. In beiden Fällen kann mit einer Augenmuskeloperation der Verlauf der Muskeln korrigiert und die Stellung der Augen verbessert werden (siehe Abbildung 1).

Verteilung der Schieloperationen an der Charité

Die statistische Auswertung der an der Charité-Augenklinik, Campus Virchow Klinikum in den letzten 2 Jahren durchgeführten Schieloperationen zeigt, dass die meisten Patienten Kinder im Alter bis 9 Jahren sind. Dies ist damit zu erklären, dass Schielen im Kindesalter häufiger auftritt als bei Erwachsenen. Daher werden Schieloperationen an Kindern auch häufiger durchgeführt als an Erwachsenen. In den übrigen Altersgruppen zeigt sich eine relativ ausgewogene Verteilung, wobei die Häufigkeit der jeweiligen Altersstufen zwischen 8,4 und 11,5% liegt (siehe Abbildung 2). Diese Statistik spiegelt unsere Philosophie wider, schielenden Patienten in jedem Alter möglichst optimal und individuell zu versorgen.

Fallbeispiel:

Ein 86-jähriger Patient stellte sich bei uns vor und klagte über Doppelbilder. Die Untersuchung ergab einen Höherstand des rechten Auges, die Senkung dieses Auges war eingeschränkt. Daher waren die Doppelbilder besonders im Abblick (also beim Lesen, Gehen, Treppensteigen) störend. Der Patient war ansonsten bei guter Gesundheit, hatte aber seine bettlägerige Frau zu versorgen. Dies war ihm aufgrund der Doppelbilder nicht möglich, sodass das Ehepaar auf fremde Hilfe angewiesen war. Wir führten eine Schieloperation durch (Rücklagerung des linken M. rectus inferior und Fadenoperation 6 mm hinter dem neuen Ansatz). Postoperativ hatte der Patient keine Doppelbilder mehr, auch nicht im Abblick. Er konnte daraufhin wieder die täglichen Aktivitäten ausführen und seine Frau versorgen. Durch die erfolgreiche Schieloperation hatte er seine Unabhängigkeit zurückbekommen und er war sehr zufrieden mit dem Ergebnis.

Zusammenfassend kann man festhalten:

- Schieloperationen sind auch bei (älteren) Erwachsenen sinnvoll und erfolgreich
- Bestimmte Schielformen sind typisch für das höhere Alter, ihre operative Korrektur erfordert einen individuellen Plan
- Schielen ist kein kosmetisches, sondern ein medizinisches Problem
- Auch wenn Doppelbilder fehlen kann eine Schieloperation die Lebensqualität verbessern
- Auch bei Patienten über 80 Jahren kann eine Schieloperation die Lebensqualität verbessern und die Unabhängigkeit des Patienten im Alltag wieder herstellen



Abb. 1: Links: 53-jährige Patientin mit hoher Myopie links und Einwärtsschieln des linken Auges. Dieses kann nicht gut abduziert werden (nicht gezeigt) und steht zudem geringfügig tiefer als das rechte Auge. Mitte: intraoperatives Photo des linken Auges. Der M. rectus lateralis ist auf einem Schielhaken aufgenommen (links im Bild) und das Auge adduziert. Der Muskel verläuft schräg nach unten und nicht horizontal. Der Verlauf des Muskels wurde operativ korrigiert, indem er mittels einer Naht mit dem M. rectus superior verbunden wurde. Zusätzlich wurde der M. rectus medialis beidseits rückgelagert. Rechts: postoperativer Befund. Das Einwärtsschieln ist nicht mehr vorhanden, die Patientin war mit dem Ergebnis sehr zufrieden.

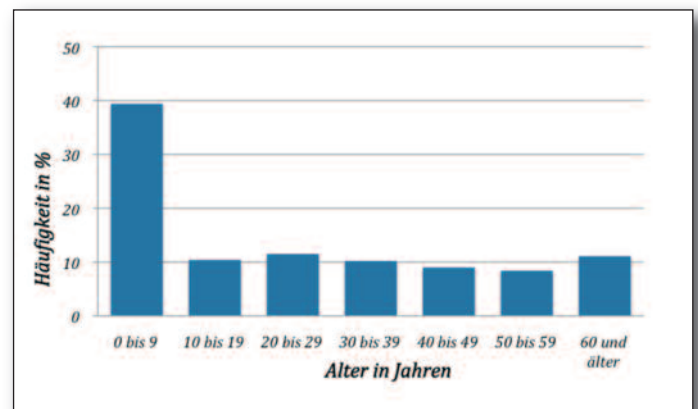


Abb. 2: Verteilung der Schieloperationen an der Augenklinik der Charité, Campus Virchow Klinikum nach Alter der Patienten am Tag der Operation (n = 442).

Prof. Dr. Daniel J. Salchow

Leiter der Abteilung Orthoptik,
Kinderophthalmologie und Neuroophthalmologie

Die Sprechstunde
in der Sehschule (Prof. Daniel Salchow)
und in der Elektrophysiologie
(Funktionsoberarzt Dr. Richard Bergholz, Prof. Salchow)
findet täglich statt.

Die Anmeldung erfolgt unter der
Telefonnummer +49 30 450 554 183
per Fax +49 30 450 554 908
oder Email: kinder-und-schielen@charite.de

¹⁾ Oatts JT, Salchow DJ. Age-related distance esotropia – fusional amplitudes and clinical course. *Strabismus* 2014;22:52-57

²⁾ Chaudhuri Z, Demer JL. Sagging eye syndrome. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:619-625

³⁾ Miller JM. Understanding and misunderstanding extraocular muscle pulleys. *J Vis* 2007;7:10-15

⁴⁾ Demer JL. The orbital pulley system: a revolution in concepts of orbital anatomy. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 956: 17-32

Internationale Ophthalmologie und Vision 2020

Dr. med Christian Mai

Pathologien des Auges machen in Entwicklungsländern etwa 15% aller Erkrankungen aus, in Europa sind dies nur 7%. Obwohl die Augenheilkunde deshalb in diesen Ländern unter den medizinischen Fachdisziplinen eine noch wichtigere Rolle zu spielen scheint, ist die Zahl der Augenärzte pro Bevölkerungszahl 10 - 100 mal geringer. In bestimmten Ländern ist nur ein Augenarzt auf eine Million Einwohner verfügbar. 80% der Betroffenen erblinden an vermeidbaren oder behandelbaren Ursachen.

Weltweit sind mehr als 39 Millionen Menschen erblindet, mehr als 180 Millionen leiden an einer Sehbehinderung.

Die weltweite Kampagne „Vision 2020 - The Right to Sight“ wurde 1999 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der „International Agency for the Prevention of Blindness“ (IAPB) ins Leben gerufen. Ziel der Initiative war und ist die Reduzierung „vermeidbarer“ Blindheit bis zum Jahre 2020 und darüber hinaus. 75-80% der Blindheit weltweit könnten durch präventive und kurative Maßnahmen eliminiert werden. Noch heute gibt in den tropischen Ländern ophthalmologische Erkrankungen, die bei uns zum einen aufgrund hygienischer Standards oder adäquater Behandlung sowie wegen klimatischen Bedingungen zum Teil kaum noch eine Rolle spielen.

Regelmäßig auftretende Infektionskrankheiten der Augen in Tropen- und Entwicklungsländern sind zum Beispiel das Trachom, die Onchozerkose, andere Filariosen und Lepra. Das primäre Offenwinkelglaukom ist vor allem unter der farbigen Bevölkerung eine häufig zur kompletten Erblindung führende Erkrankung. Ein weiterhin weltweites Problem ist noch immer die Katarakt, da in bestimmten Regionen Operateure und adäquate Ausrüstung sowie Intraokularlinsen nicht vorhanden sind. Schockierende Befunde sieht man immer wieder im Rahmen von Tumorerkrankungen, deren Stadien so in den Industrienationen so gut wie nicht mehr vorkommen. Neu hinzu kommt eine Welle von Erblindungen durch die diabetische Retinopathie. Einer Schätzung der „International Diabetes Federation“ (FDI) wird sich die Anzahl der Diabetiker in Afrika in der Zeit von 2010 bis 2030 mehr als verdoppeln.

Seit 2004 wurden Blindheit und Sehbehinderungen global um 9% reduziert. Mit anderen Worten heißt das, 26 Millionen Patienten wurden von Sehbehinderungen und Blindheit geheilt.

Um zu diesem Erfolg persönlich beizutragen, gibt es für hiesige Augenärzte die Möglichkeit, sich dem Deutschen Komitee zur Verhütung von Blindheit (DKVB) anzuschließen und/oder im Rahmen von Gastdozenturen in Universitäten, durch eine finanzielle Unterstützung oder während Langzeit- oder Kurzzeiteinsätzen, sich für eines dieser Programme zu engagieren.

Ich hatte persönlich das Glück, in diesem Jahr im Rahmen eines 3-monatigen Einsatzes über die Christoffel-Blindenmission am KCMC-Hospital in Moshi, Tansania klinisch und operativ tätig zu sein.

Durch regelmäßige Teilnahme am jährlichen Meeting des „College of Ophthalmology of Eastern, Central and Southern Africa“ (COECSA) werden die gesammelten Kenntnisse und Kontakte vertieft.

Neben dem Beitrag zur interkulturellen Verständigung und dem persönlichen Benefit durch solche Aufenthalte in Entwicklungsländern kann die zusätzliche Erfahrung - zurück in Europa - auch außerordentlich hilfreich im täglichen Arbeitsleben sein, denn im Zeitalter der Globalisierung, wo jedes Land auch in noch so entlegenen Winkeln unserer Welt innerhalb relativ kurzer Zeit erreichbar ist, können tropische Augenerkrankungen als unerwünschtes Mitbringsel nach einer Urlaubsreise auch in unseren Breitengraden auftreten



Bild 1-3 : Augenuntersuchung im Rahmen eines „Outreachprogrammes“ in Tansania: In einem Bus, minimal beladung mit Untersuchungsmaterial und OP-Ausrüstung, fährt ein Teil des Krankenhauspersonals einmal monatlich in entlegene Regionen, wo sich bis zu 300 Patienten mit Augenproblemen an öffentlichen Orten einfinden. Der Großteil der Patienten leidet unter banaleren Problemen wie Altersweitsichtigkeit und chronischer Bindehautentzündung. Ca. 10% werden jedoch gleich vor Ort am grauen Star oder zum Beispiel wegen trachombedingter Trichiasis operiert.



Bild 4 : 5-jähriger Junge mit fortgeschrittenem Retinoblastom. Das Retinoblastom ist der häufigste primäre intraokulare Tumor bei Kindern. Es ist heilbar, solange es frühzeitig diagnostiziert und entsprechend behandelt wird. Niedrige sozioökonomische Bedingungen und ineffiziente Gesundheitssysteme sowie mangelnde Infrastruktur führen jedoch häufig zu Erkrankungsstadien wie diesem, in denen eine kurative Behandlung leider nicht mehr möglich ist.



Bild 5 und 6 : 78-jähriger Patient vor und nach Kataraktoperation des rechten Auges in Tansania. Die OP-Bedingungen sind meist erschwert durch einen sehr harten Linsenkern, beginnende Phakolyse im hypermaturen Stadium, fortgeschrittene Kapselbibrose sowie schwer erweiterbare Pupille. Die Linse wird meist ähnlich wie bei der extrakapsulären Kataraktextraktion durch einen 6mm breiten sklerocornealen Tunnel entfernt, der jedoch aufgrund der Präparationstechnik keines Nahtverschlusses bedarf. Die Kosten für die OP inklusive PMMA-Kunstlinse liegen bei ca. 25 Euro.



Bild 9 : 41-jähriger Patient mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Bindehaut bei AIDS. Die Tumorausdehnung überschreitet nahezu die komplette Hornhaut und ragt bis in die Fornices der Bindehaut. Nur radikale Tumorexzision mittels Exenteratio orbitae führen in diesem Stadium zu einer Resektion in sano. Afrika hat die höchste Inzidenz von okulären Plattenepithelzellkarzinomen weltweit. Aufgrund der erhöhten Prävalenz für HIV und HPV sind afrikanische Frauen wahrscheinlich häufiger erkrankt. Da die Überlebenszeit der HIV-infizierten Menschen steigend ist, und keine Beweise dafür existieren, dass die antiretrovirale Therapie das Erkrankungsrisiko reduziert, ist in den kommenden Jahren mit einer erhöhten Inzidenz des okulären Plattenepithelzellkarzioms zu rechnen .



Bild 7 und 8 : 42-jährige Patientin mit okulokutanem Albinismus. Die Verbreitung dieser genetisch bedingten Erkrankung ist unter der tansanischen Bevölkerung mit 1/1500 ca. 15 mal höher als global gesehen. Durch das Fehlen von Melanin sowie die hohe UV-Belastung kombiniert mit meist fehlendem Sonnenschutz erhöht sich das Risiko, an Hautkrebs zu erkranken um das 1000-fache im Vergleich zur Normalbevölkerung. Der am häufigsten auftretende Tumor ist das Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich. In diesem Fall besteht ein beidseitiger Befall der Oberlider. Bild 8 zeigt den frühen postoperativen Befund nach Tumorexzision und Rekonstruktion durch modifizierten Glabellalappen kombiniert mit inversen Tenzellappen rechtsseitig. Abgesehen von der körperlichen Beeinträchtigung sind Patienten mit Albinismus noch immer mit sozialer Diskriminierung konfrontiert.



Bild 10 : Intraoperativer Befund einer Trichiasisoperation bei Trachom Stadium TT. Weltweit sind über 1,2 Millionen erblindet als Folge von trachomatöser Trichiasis. Chirurgische Lidrotation zur Aufhebung der reibenden Wimpern ist die Hauptstütze der Behandlung in diesem Stadium. Auch wenn die Rezidivrate relativ hoch ist, werden die kornealen und dadurch visuellen Komplikationen durch das Verfahren deutlich reduziert.

Deutsches Komitee zur Verhütung von Blindheit : www.dkvb.org
 Christoffel-Blindenmission: www.cbm.org
 Vision 2020: www.iapb.org/vision-2020

Okuloplastische Sprechstunde CBF:
OA Dr. med. Christian Mai, FEBO
 Facharzt für Augenheilkunde

Sprechstunde: Freitags ab 8:00 Uhr
 Anmeldung:
 Telefon: (030) 8445-2369
 Fax: (030) 8445-4450
 email: augenambulanz-cbf@charite.de

Privatsprechstunde: freitags ab 8:00 Uhr
 Anmeldung:
 Telefon: 030/8445-2331/2332
 email: ke.mueller@charite.de

Behandlungsschwerpunkte:
 Komplettes Spektrum der Lidchirurgie sowie
 Behandlung gut- und bösartiger Lidtumoren
 Kosmetische Chirurgie · Tränenwegschirurgie · Tropenophthalmologie

Glaukom-/Kataraktsprechstunde CBF:
OÄ Dr. Annette Hager
OA Dr. Peter Ruokonen
OA Dr. Christian Mai, FEBO

Sprechstunde: Montags ab 8:00 Uhr
 Anmeldung:
 Telefon: (030) 8445-2369
 Fax: (030) 8445-4450
 email: augenambulanz-cbf@charite.de

Privatsprechstunde: Montags ab 8:00 Uhr
 Anmeldung:
 Telefon: 030/8445-2331/2332
 Email: ke.mueller@charite.de

Behandlungsschwerpunkte:
 Tag-/Nachttonsioprofile · AG-Iridotomie · Iridektomie
 Selektive Lasertrabekuloplastik · Irabektome-OP
 Phako/Trabektome-OP · Trabekulektomie · Zyklodestruktive Verfahren
 Phakoemulsifikation · ECCE

Translationale Forschung an der Augenklinik

Prof. Dr. Olaf Strauß, Dr. Nadine Reichhart, Prof. Dr. Antonia Jousen

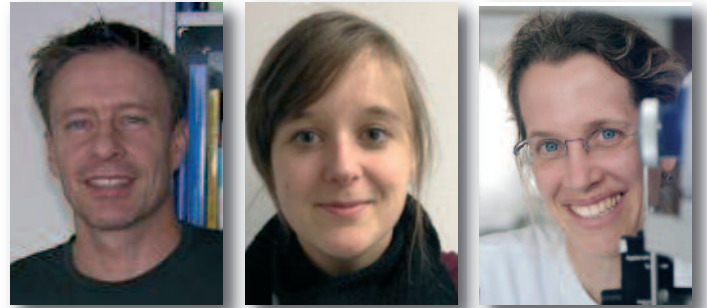
1. Forschungsansätze im Bereich Experimentelle Ophthalmologie

In Kollaborationen mit dem Max-Delbrück Zentrum sowie mit Institutionen der Charité, darunter die Neurologie, untersuchen wir, wie krankhafte systemische Einflüsse oder lokale Veränderungen zu degenerativen Prozessen in der Netzhaut führen. Die Bandbreite der Forschung spannt hierbei von der molekularen Ebene bis zum Tiermodell. Beim Studium der Tiermodelle kommen Untersuchungsmethoden zum Einsatz, wie sie auch am Patienten durchgeführt werden und daher ähnlich gering belastend für die Tiere sind und ferner in ihrer Aussagekraft einen hohen Grad der Vergleichbarkeit mit der Klinik haben. Diese Methoden sind das Elektretinogramm (Ganzfeld und multifokal), die Fluoreszenz-Angiographie, Fundus-Autofluoreszenz, Laser-Scanning-Ophthalmoskop und Pattern-ERG. Des Weiteren werden Therapeutika verwendet werden, die schon zugelassen sind und einfach zu verabreichen sind. Die Studien sind durch junge Facharztanwärter unterstützt, die die Gelegenheit haben, ins Labor zu rotieren. Mit dieser Vorgehensweise, Tiermodelle, Methoden und Mitarbeit von jungen Ärzten, sind ideale Grundvoraussetzungen etabliert, um einen schnellen Transfer der Daten in die Klinik zu ermöglichen.

2. Gefäßpathologien und Retinadegeneration durch systemische Erkrankungen

Die erwarteten Änderungen in der Alterspyramide lässt den größten Zuwachs an Patienten in der Augenheilkunde erwarten. Einen wesentlichen Anteil werden hierbei Erkrankungen haben, die eine systemische Ursache haben, wie die diabetische oder die hypertensive Retinopathie. Dazu kommen Erkrankungen, die auf sekundäre Erscheinungen von systemischen Veränderungen zurückgehen, wie Arterien- oder Venenverschlüsse. Effiziente kausale Therapien fehlen. Ein Grund für den Mangel an kausalen Therapien besteht darin, dass die systemischen Veränderungen lokal, also in der Retina, Prozesse initiieren, die wiederum durch systemische Normalisierung nicht mehr aufzuhalten sind. Daher waren die bisherigen Ansätze über die Normalisierung der systemischen Veränderungen, wie Einstellung des Blutdruckes oder die Kontrolle des Blutzuckers, wenig erfolgreich. In der Suche nach therapeutischen Möglichkeiten bei Hypertonie bedingtem Endorganschaden fokussieren sich in der Herz/Kreislaufforschung daher die jüngsten Therapieansätze auf die lokalen Mechanismen, die im Wesentlichen in pathologisch lokalen hohen AngII-Konzentrationen und damit verbunden Entzündungsprozessen bestehen.

Ein weiterer Grund für die mangelnden therapeutischen Möglichkeiten bei diesen Erkrankungen sind die bisher verwendeten Tiermodelle, die nur wenig mit den Erkrankungen am Menschen vergleichbar sind. In beiden Fällen, beim Diabetes und beim Bluthochdruck, sind in diesen Tiermodellen nur wenige Veränderungen in der Retina reproduzierbar zu beobachten und eine systematische der Pathomechanismen war daher nicht möglich.



Hierzu kollaborieren wir den Herz/Kreislaufforschern aus dem Max-Delbrück Zentrum PD Dr. Ralf Dechend und Prof. Dr. Dominik Müller. Durch diese Kollaborationen stehen uns neue und auf einen Phänotyp im Auge bisher nicht untersuchte Tiermodelle zur Verfügung, die eine sehr hohe Relevanz mit den Erkrankungen des Menschen haben: eines mit Diabetes TypII und eines mit Hypertonie und reproduzierbaren Endorganschäden.

Um die Koppelung zwischen systemischen Veränderungen, wie hohe Blutzuckerspiegel, inhomogene Perfusion oder Hypertonie, und der Degeneration retinaler Neurone auf molekularer Ebene zu verstehen, verfolgen wir bei diesen Studien das Konzept der neurovaskulären Einheit. Darunter wird verstanden, dass Gefäßpathologien zur neuronalen Degeneration, aber auch umgekehrt, neuronale Degenerationen Gefäßpathologien hervorrufen können. Beispielhaft untersuchen wir hier das Axon-Guidance Molekül Netrin-4, das auf der einen Seite für Entwicklung neuronaler Netzwerke essentiell ist und auf der anderen Seite eine wesentliche Rolle in der Gefäßhomöostase hat und bei dessen Abwesenheit zur Bildung pathologischer Gefäße bei angiogenen Prozessen führt. Dieser Teil der Forschungstätigkeiten ist in das europaweite Marie-Curie Programm REVAMMAD eingebettet. Ferner wird dieser Teil durch „Clinical Scientist Programm“ der Charité gefördert, das es ermöglicht, dass die Facharztanwärterin Frau Dr. Claudia Brockmann von der Klinik in das Labor rotieren kann. (gefördert durch Novartis)

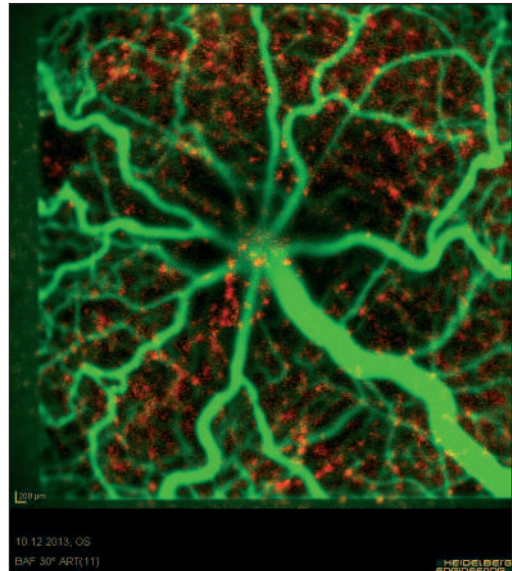
3. Molekulare Mechanismen der vererbten Makuladystrophie

Die Untersuchung monogenetischer Erkrankungen kann präzise Hinweise auf Pathomechanismen liefern, die auch bei „erworbenen“ Erkrankungen von großer Relevanz sind. Die Best'sche vitelliforme Makuladystrophie ist eine seltene autosomal dominant vererbte Form der Makuladystrophie mit vielen Ähnlichkeiten zur altersabhängigen Makuladegeneration, wie eine primäre Erkrankung des retinalen Pigmentepithels, eine starke Lipofuszin Akkumulation, einem zentralen Visusverlust und einem Risiko der chorioidalen Neovaskularisation. Die Erkrankung wird durch Mutationen auf dem BEST1 Gen verursacht, das BEST1 Genprodukt hat den Namen Bestrophin-1. Um zu ermitteln, wie die Mutationen zur pathologischen Funktionsänderungen des retinalen Pigmentepithels führen, untersuchen wir zurzeit auf molekularer Ebene die Interaktionen der mutanten Bestrophine mit seinen zytosolischen Interaktionspartnern.

Ferner haben wir uns auf die Suche nach neuen Interaktionspartnern durch Proteomanalyse in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Zentrum in München (Frau Dr. Stefanie Hauck) gemacht.
(Gefördert durch die DFG STR480/12)

Verantwortlich
Experimentelle Ophthalmologie

Leiter: Prof. Dr. Olaf Strauß
Mitarbeiter: Dr. Norbert Kociok
Dr. Nadine Reichhart
Dr. Stefan Mergler



TELEFONVERZEICHNIS

CVK: Campus Virchow-Klinikum

Ambulanz-Anmeldung	nur Intern von 7-16h	Tel. 554554
Schwesternstützpunkt	10-13h	Tel. 450 654168
Terminvergabe	10-13h	Tel. 450 554018/554168 mail: augenambulanz-cvk@charite.de
Orthoptik/ Terminvergabe Fr. Kater	10-12.30h	Tel. 450 554183
EPH Fr. Kater (Elektrophysiologie)	8-16h	Tel. 450 554180 mail: kinder-und-schielen@charite.de
EPH	nur Intern von 14-16h	Tel. 554179
Ambulanter Op	7-15.30h	Tel. 450 554404/414
Ambulanter Op		Fax 450 554914
Privatambulanz Fr. Stepputat	9-14h	Tel. 450 554002 mail: augenprivat-cvk@charite.de, Tel. 450 654205
Refraktive Sprechstunde Kliniksekretariat Fr. Reichelt	8-16h	Tel. 450 554 202
Station 10 (Netzhaut- u. Glaskörperchirurgie)	24h erreichbar	Tel. 450 654144/154 Fax 450 554 944
Station 10 Fax		
Station 11 (Vorderer Abschnitt)	24h erreichbar	Tel. 450 654014
Station 11 Fax		Fax 450 554 924
Op Koordinatorin Frau Lankes	8.30-14.30h	Tel. 450 654 053 mail: stationäre-augentermine-cvk@charite.de

TELEFONVERZEICHNIS

CBF: Campus Benjamin Franklin

Ambulanz-Anmeldung	7:30-15h	Tel. 8445 2368 · Fax 8445 4450
Schwesternstützpunkt	7:30-16h	Tel. 8445 4436 · Fax 8445 4450
Terminvergabe	9-14:30h	Tel. 8445 2369 · Fax 8445 4450 mail: augenambulanz-cbf@charite.de
Leitung	7:30-16h	Tel. 8445 2374 · Fax 8445 4450
Neuanmeldung Tumorpatienten	8-16h	Tel. 8445 2331 · Fax 8445 4450 mail: augentumorsprechstunde@charite.de
Sehschule Terminvergabe	8-13:30h	Tel. 8445 2358 · Fax 8445 4450
Elektrophysiologie Fr. Cropp	8-16h	Tel. 8445 2364 · Fax 8445 4450 mail: elke.cropp@charite.de
Privatambulanz Fr. Müller	8-16h	Tel. 8445 2332 · Fax 8445 4450
Kliniksekretariat Fr. Wallbaum	8-16h	Tel. 8445 2331 · Fax 8445 4450 mail: nadja.wallbaum@charite.de
Op Koordinatorin Fr. Jaroschinski	9:30-14h	Tel. 8445 4043 · Fax 450774043 mail: stationaere-augentermine-cbf@charite.de
Station 02a Stützpunkt	24h	Tel. 8445 2311 · Fax 8445 4787
Station 02a Pflege	24h	Tel. 8445 3134 · Fax 8445 4787

Telefonverzeichnis Campus Virchow-Klinikum

Bitte wenden sie sich bei Fragen und dringenden Problemen direkt an die Oberärzte oder an mich.

Nachfolgende Telefonnummern sind ausschließlich zur Verwendung durch die niedergelassenen Überweiser gedacht. Wir bitten insbesondere die direkten Telefonnummern der ärztlichen Kollegen nicht an Patienten weiterzugeben.




Kliniksekretariat	450 554 202 450 554 900 (Fax)
Ambulanz-Anmeldung	450 554 554/555/556
Terminvergabe	450 554 018/168 450 7554 018 (Fax) augenambulanz-cvk@charite.de
Privatambulanz	450 554 202 450 7554 109 augenprivat-cvk@charite.de
Diensthabender Facharzt	450 554 150
Schwesternstützpunkt	450 654 168
Refraktive Sprechstunde	450 654 205
Elektrophysiologie/ Neuroophthalmologie	450 554 180
Strabologie/ Pädiatrische Ophthalmologie	450 554 183
Kontaktlinsen	450 554 199
OP- Koordination	450 654 053
Station 10 (Netzhaut-u. Glaskörperchirurgie)	450 654 144/154
Station 11 (Vorderer Augenabschnitt)	450 654 014/154
Prof. Dr. A. Joussem	450 654 001
PD Dr. Bertelmann	450 654 078
Dr. Müller	450 654 329
Prof. Pleyer	450 654 131
Prof. Salchow	450 654 173
Dr. Torun	450 654 349
Dr. Winterhalter	450 654 033

Telefonverzeichnis Campus Benjamin-Franklin

Die augenärztlichen Kollegen am Campus Benjamin Franklin können über das Kliniksekretariat angefunkt werden.

Kliniksekretariat	8445 2331 8445 4450 (Fax)
Ambulanz-Anmeldung	8445 2368
Terminvergabe	8445 2369 8445 77 2369 (Fax) augenambulanz-cbf@charite.de
Privatambulanz	8445 2331 8445 4450 (Fax)
Elektrophysiologie	8445 2364
Orthoptik u. Kindersprechstunde	8445 2358
OP Koordination	8445 4043 Stationaere-augentermine-cbf@charite.de
Direktanmeldung Tumorpatienten	8445 2331
Station 02a	8445 2311

Initiativpartner

	Novartis Pharmaceuticals	2. Umschlagseite
	Bayer HealthCare	4. Umschlagseite
	Pharm Allergan GmbH	14, 18

Wir danken folgenden Werbepartnern für ihre Unterstützung:

Seite	Unternehmen
6	Trusetal Verbandstoffwerk GmbH
10	Carl Zeiss Vertriebsgesellschaft
22	Meyer-Köring Anwaltskanzlei
29	Afidera GmbH
33	Hoya Surgical Optics GmbH
37	ARC Laser
38	Ursapharm Arzneimittel GmbH
38	Berliner Kunstaugen-Institut Augenprothetik Lauscha
41	Alcon
42	ARGONOPTICS GmbH & Co. KG
42	Fritz Ruck Ophthalmologische Systeme GmbH
53	Glaukos Europe GmbH
63	Omnivision GmbH
3. US	Santen GmbH

IMPRESSUM

„EINBLICK – AUSBLICK“ Fachpublikation

Herausgeber:

Humboldt Universität
Augenklinik Charité
Universitäts Medizin Berlin

Redaktion:

Prof. Dr. med. A. Jousen, FEBO
Prof. Dr. med. U. Pleyer, FEBO
Augenklinik Charite
Universitäts Medizin Berlin
Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin
Web: www.charite.de

Verlag und Anzeigenverwaltung

IPV-Informations-Presse-Verlags Gesellschaft mbH
Am Wiesengrund 1 · 40764 Langenfeld
Telefon 02173 10 95 - 100
Fax 02173 10 95 - 111
E-Mail info@ipv-medien.de
Web www.ipv-medien.de

Satz

mf-design · Pfarrer-Hoffmans-Straße 11 · 52249 Eschweiler
Telefon 02403-10433 · mf-design@t-online.de

Druck

Druckhaus DOC · Niederzierer Straße 78 · 52382 Niederzier
Telefon 02428-904205 · info@druckhaus-doc.de

Auflage: 3.000

Ausgabe: Dezember 2014