

CHARITÉ

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN



EINBLICK - AUSBLICK

Fachpublikation





Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Patienten,

wir möchten Ihnen mit dieser Zusammenstellung einige Schwerpunkte unserer Klinik vorstellen.

Herr PD Dr. Eckart Bertelmann berichtet aus der Sprechstunde für Okuloplastik über gutartige Neubildungen der Orbita. Herr Dr. Daniel Salchow ist neu an die Charité berufen und wird den Bereich Kinderaugenheilkunde ausbauen, seine Zusammenfassung beschäftigt sich mit dem grauen Star im Kindesalter. Der Schwerpunkt Glaukom ist seit 2 Jahren am Klinikum Benjamin Franklin unter Herrn Prof. Dr. Christian Jonescu ausgebaut worden, er stellt diesen Bereich in seinem Beitrag vor. Seit nunmehr 18 Monaten führen wir DMEK an der Augenlinik der Charité durch und sind von der Erfolgsgeschichte dieser Methode begeistert. Herr Dr. Necip Torun berichtet über erste Ergebnisse.



Klinische Studien sind aufwendig und benötigen speziell geschultes Personal und Ansprechpartner.

Wir stellen auf Seite 22 unser Studienzentrum vor.

Der Schwerpunkt Uveitis wird an beiden Standorten der Klinik vertreten. Frau Prof. Dr. Nicole Stübiger berichtet über die Therapie des Morbus Beçet, Herr Prof. Dr. Uwe Pleyer über die intravitreale Therapie bei der chronischen nichtinfektiösen Uveitis.

Der Schwerpunkt Netzhaut wird in diesem Heft durch die Beiträge über die Therapie der Endophthalmitis und die Behandlung vitreomakulärer Adhäsionen von Frau Dr. Sibylle Winterhalter und Frau PD Dr. Annette Hager vertreten.

Zwei Beiträge aus dem Tumorschwerpunkt am Klinikum Benjamin Franklin in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Andreas Lipski beschließen den Reigen der Berichte aus unserer Klinik.

Ich danke allen Autoren, insbesondere aber Herrn Prof. Pleyer für das Zusammentragen der Beiträge und dem Verlag für das freundliche Entgegenkommen und die Erfüllung unserer Wünsche.

Wir wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen und Studieren !

Im Namen aller Mitarbeiter der Augenlinik

Ihre

Univ. Prof. Dr. Antonia M. Jousen
Direktorin der Klinik

Die Augenklinik der Charité ist eines der größten deutschen Zentren für Augenheilkunde und behandelt an zwei Klinikstandorten sämtliche Erkrankungen des Auges, von der Netzhautablösung, über den grünen Star, bis zur Hornhauttransplantation. Dabei hat sie sich vor allem auf besonders schwierige Krankheitsverläufe spezialisiert. Sämtliche modernen diagnostischen sowie konservativen und chirurgischen Möglichkeiten stehen zur Verfügung. Was uns dabei jeden Tag motiviert: Ihre Gesundheit wiederherzustellen und Ihnen gleichzeitig eine persönliche Betreuung zu bieten.

Augentumorthherapie:

Therapie sämtlicher ophthalmologischer Tumoren des vorderen und hinteren Augenabschnitts. Hierbei bieten wir außer der Brachytherapie und sämtlicher chirurgischer Verfahren in Zusammenarbeit mit der Klinik und Hochschulambulanz für Radioonkologie und Strahlentherapie-Universitätsmedizin Berlin dem Helmholtz-Zentrum Berlin seit 14 Jahren Protonentherapie okulärer Tumoren an (www.berlinprotonen.de). Die Tumorthherapie ist interdisziplinär im Charité Comprehensive Cancer Center (CCCC) verankert.

Hornhautzentrum

Die Augenklinik verfügt über eine eigene Hornhautbank. Angeboten werden neben perforierenden Keratoplastiken sämtliche lamellären Verfahren (DMEK, DSAEK, vordere lamelläre Keratoplastiken). Einen Forschungsschwerpunkt bildet die Transplantatimmunologie.

Zentrum Refraktive Chirurgie

alle refraktiven Verfahren stehen mit modernster Technologie (Excimer, Femtolaser) zur Verfügung.

Uveitiszentrum

An beiden Standorten wird eine interdisziplinäre Uveitissprechstunde angeboten. Neben der Therapie infektiöser Ursachen liegt gemeinsam mit dem Otto-Heubner Zentrum ein Schwerpunkt bei Uveitis im Kindesalter.

Interdisziplinäre Diabetologische Versorgung

Vaskuläre Erkrankungen als besonderer retinologischer Behandlungsschwerpunkt. Gemeinsam mit den diabetologischen Schwerpunkten der Charité werden Diabetiker interdisziplinär behandelt.

Schwerpunkt Glaukom

Moderne Diagnostik und konservative und chirurgische Glaukomtherapie einschließlich fistulierender Verfahren, Trabekelmaschenwerkchirurgie und Implantate.

Kinderophthalmologie und Neuroophthalmologie

An beiden Standorten besteht eine kinderophthalmologische und strabologische Schwerpunktabteilung. Der Schwerpunkt Neuroophthalmologie umfasst auch die Diagnostik degenerativer Netzhauterkrankungen Interdisziplinäres Orbitazentrum

Orbitachirurgie und plastische Chirurgie

in Zusammenarbeit mit den Nachbardisziplinen HNO, MKG und Neurochirurgie

Zentrum für Klinische Studien/Labor für experimentelle Ophthalmologie

Durchführung klinischer und experimenteller Studien in allen Gebieten der Augenheilkunde. Die Ergebnisse der klinischen und experimentellen Forschung kommen direkt unseren Patienten zu Gute.

Virchowklinikum (CVK)
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Klinikum Steglitz (CBF)
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Telefonnummer

CBF: +49 30 8445 2331 Frau Nadja Wallbaum (CBF)
CVK: +49 30 450 554 202 Frau Anja Reichelt (CVK)

Faxnummer

CBF: +49 30 8445 4450
CVK: +49 30 450 554 900

Web-Adresse

CBF: http://augenklinik.charite.de/kliniken/campus_benjamin_franklin/
CVK: http://augenklinik.charite.de/kliniken/campus_virchow_klinikum/



INHALTSVERZEICHNIS

Gutartige Neubildungen der Orbita PD Dr. Eckart Bertelmann	Seite 4
Grauer Star im Kindesalter – Diagnostik und Therapie 2012 Dr. Daniel J. Salchow	Seite 11
Glaukom Prof. Dr. Christian Jonescu-Cuyper	Seite 16
Transplantation der isolierten Descemetmembran an der Augenklinik der Charité - unsere ersten Ergebnisse der DMEK „descemet membrane endothelial keratoplasty“ Dr. Necip Torun	Seite 18
Unser Studienteam	Seite 20
Intravitreale Wirkstoffe bei chronischer nichtinfektiöser Uveitis Prof. Dr. Uwe Pleyer	Seite 22
Der okuläre Morbus Behçet Prof. Dr. Nicole Stübiger	Seite 27
Klinik und Therapie der Endophthalmitis Dr. Sibylle Winterhalter	Seite 31
Vitreomakuläre Adhäsion PD Dr. Annette Hager	Seite 35
Differenzialdiagnose flacher Pigmentationen des Augenhintergrundes – gutes Zeichen, schlechtes Zeichen? Dr. Andreas Lipski, Univ. Prof. Dr. Antonia M. Jousen	Seite 37
Therapie choroidaler Melanome Univ. Prof. Dr. Antonia M. Jousen	Seite 38

IMPRESSUM

„EINBLICK – AUSBLICK“ Fachpublikation

Herausgeber:

Humboldt Universität
Augenklinik Charité
Universitäts Medizin Berlin

Redaktion:

Prof. Dr. med. A. Jousen
Prof. Dr. med. U. Pleyer, FEBO
Augenklinik Charité
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.info-medien.de

Druck

M + M Blümel GmbH + Co. KG ·
Mediendesign + Druck
An den Eichen 3a · 42699 Solingen
Telefon 0212-2 31 390 · Telefax 0212-2 31 39-10
info@bluemel-medien.de · www.bluemel-medien.de

Auflage: 3.000

Ausgabe: Dezember 2012

Gutartige Neubildungen der Orbita

PD Dr. Eckart Bertelmann

Bei den Raumforderungen der Orbita sind entzündlich bedingte Gewebsvermehrungen (Pseudotumor) von „echten“ Neoplasien abzugrenzen, wobei letztere wiederum in benigne und maligne Prozesse unterteilt werden können. Trotz der relativen Seltenheit umfassen orbitale Neoplasien eine große Zahl verschiedenster Entitäten, die auf die Vielfalt der in der Orbita auf engem Raum vorhandenen Gewebestrukturen zurückzuführen sind.

Grundsätzlich lassen sich Neoplasien nach ihrem Herkunftsgewebe in mesenchymale und epitheliale Neubildungen unterteilen. Die mesenchymalen Neoplasien weisen dabei das bei weitem größere Spektrum auf. Epitheliale Neoplasien der Orbita sind auf die Neubildungen der Tränendrüse als einziger epithelialer Struktur der Orbita begrenzt. Mesenchymale Neoplasien der Orbita können sowohl von peripherem Nervengewebe ausgehen (Schwannome, Neurofibrome), als auch von zentralen nervösen Strukturen (Meningiome, Gliome). Vaskuläre Tumoren (kapilläre/kavernöse Hämangiome, Lymphangiome), wenn es sich um echte Neoplasien handelt auch den mesenchymalen Neubildungen zuzurechnen, nehmen in der Orbita eine Sonderstellung ein, da sie von Gefäß-Malformationen ausgehen, sich aber klinisch wie echte Neoplasien verhalten.

Wir wollen Ihnen im folgenden einen kurzen Überblick über die wichtigsten gutartigen Orbitatumoren geben.

Mesenchymale Neoplasien

Histiozytome - Histiozytosen

Zu dieser Gruppe von Raumforderungen gehören die Langerhans-Zell- und die Nicht-Langerhans-Zell Histiozytosen.

Die Langerhans-Zell Histiozytose ist eine seltene klonale, neoplastische Proliferation von Langerhans Zellen, die auch bei ungewöhnlichen Schwellungen von periokulären Strukturen in Betracht gezogen werden sollte. Die Ausprägungen reichen von akuten disseminierten Formen mit möglichem letalem Ausgang über chronische Multisystemerkrankungen mittleren Schweregrades zu unifokalen Formen mit guter Prognose, die als „benigner“ Orbitatumor in Erscheinung treten können.



Unilokuläre Langerhans-Zell-Histiozytose der linken Orbita, die in die vordere Schädelgrube hineinragt

Die Raumforderungen können auch die Grenzen der Orbita überschreiten und Nachbarregionen einbeziehen. Histiozytome zeigen in der Bildgebung osteodestruktiven Charakter und reichern Kontrastmittel verstärkt an.

Während Multisystem-Erkrankungen immer eine Chemotherapie erfordern, ist die angemessene Behandlung der singulären Orbitamanifestationen kontrovers.

Die dritte Internationale Studie zur Langerhans-Zell-Histiozytose rechnet die Orbita zu den „zentralnervösen Risikostrukturen“ und empfiehlt eine systemische Chemotherapie über 6 Monate. Andere Autoren berichten über gute Ergebnisse ohne systemische Therapie. Ebenfalls aus Proliferationen von Histiozyten bestehen die Xanthogranulome (Nicht-Langerhans-Zell Histiozytosen).

Während die Langerhans-Zell-Histiozytose in der Regel Kinder betrifft, sind die Xanthogranuloma Patienten älter und häufiger Erwachsene. Orbitale Xanthogranulome können in Assoziation mit der systemischen Erdheim Chester Erkrankung auftreten, die in solchen Fällen immer ausgeschlossen werden muss.

Schließlich gibt es auch Übergangsformen zwischen fibrösen und histiozytären Raumforderungen (fibröse Histiozytome), die histologisch aus fibroblastische und histiozytären Elementen bestehen.

Neurinome/ Schwannome

Schwannome sind gutartige Tumoren der peripheren Nerven, in der Orbita z.B. des Nervus supraorbitalis oder des Nervus supratrochlearis. Ursprungszellen sind die Schwann'schen Zellen der Nervencheiden. In der Orbita machen sie 0,7 bis 2,3 % aller Tumoren aus. Meisten handelt es sich um singuläre Tumore, in bis zu 18 % kann eine Assoziation zur Neurofibromatose auftreten. Die Tumoren haben in der Regel eine rundliche Form, eine glatte Oberfläche und sind von meist derber Struktur. Es kann auch eine zystenartig erscheinende, myxoid Variante (siehe Abbildung) auftreten. Histologisch wechseln sich klassischerweise Areale mit hoher Zellularität und Palisadierung der Zellkerne (Antoni A Muster) mit Arealen ab, die nur wenige locker eingestreute Zellen in



Myxoides Schwannom der Tränendrüsensregion, intraoperativer Situs bei lateraler Orbitotomie. Makroskopisch zystenartiger Aspekt mit sekretgefülltem Hohlraum



Gleicher Patient 3 Wochen postoperativ, Rückbildung des Exophthalmus

einer muzinös aufgelockerten Matrix enthalten (Antoni B Muster). Ältere Tumoren können degenerative Veränderungen wie Zysten, Blutungen oder verdickte Gefäßwände aufweisen. Bei der Sonderform des muzinösen Schwannoms stehen zellarme, muzinös aufgelockerte Areale im Vordergrund. Immunhistologisch zeigen die Tumorzellen eine durchgängige Expression des S-100 Proteins.

Im MRT sind orbitale Schwannome in der Regel iso-/hypointens in T1 und hyperintens in T2 und zeigen ein kräftiges Kontrastmittel-Enhancement. Zystische Veränderungen mit Flüssigkeitsspiegel sind bei orbitalen Schwannomen beschrieben.

Die Therapie besteht bei symptomatischen Tumoren (Exophthalmus, Bulbusverlagerung) in der vollständigen chirurgischen Resektion über geeigneten Zugang in Abhängigkeit von der Lokalisation.

Neurofibrome

Plexiforme Neurofibrome sind oft kongenital erkennbar oder werden im frühen Kindesalter als große subkutane Schwellungen auffällig. Ihre Prädisloktionsstellen sind neben Rumpf und Extremitäten auch der Kopf. Sie zeigen in der Bildgebung ein infiltratives Verhalten und können sich in das Lid, nach periorbital, in die Fossa temporalis und in die Schädelbasis ausdehnen. In der Regel haben plexiforme Neurofibrome im MRT ein T1-hypointenses Signal und weisen eine variable Signalverstärkung nach Kontrastmittelgabe auf.

Histologisch sieht man einen nichtgekapselten Tumor. Das histologische Bild dominieren gewellte, miteinander verwobene Bündel von Schwann Zellen, sowie endoneurale und perineurale Fibroblasten. Diese Zellen liegen, getrennt durch mukoides Material, in einem Hintergrund von kollagenen Fasern. Der Gehalt an Zellen, stromalem Muzin und Kollagen kann dabei variieren. Immunhistologisch sind einige Zellen positiv für das für S-100 Protein. Meist lassen sich kleine Neuriten immunistologisch nachweisen.

Der gleichzeitige Befund von plexiformen Neurofibromen, sphenoidalen Dysplasien, Buphthalmus sowie Opticusgliomen ist charakteristisch für eine orbitale Beteiligung bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1).



61-jährige Patientin mit Exophthalmus L: Orbita MRT mit intrakonaler scharf begrenzter Raumforderung, die den N. opticus verdrängt



Gleiche Patientin wie in vorhergehender Abb.: Intraoperativer Situs nach lateraler Orbitotomie: intrakonaler Tumor angeschlossen: Histologie Hämangiom

Orbitale und supraorbitale Tumoren dieser Art führen zu einer schweren Beeinträchtigung des Visus. Durch ihre unregelmässige Begrenzung ist die totale chirurgische Exzision plexiformer Neuroinome erschwert, oft sind multiple Eingriffe notwendig.

Die Entartung plexiformer Neurofibrome zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST, Neurofibrosarkome), welche bei 2-4% der Tumoren erfolgt, geht meist mit Schmerzen einher und erfordert aufgrund der infausten Prognose sofortige therapeutische Intervention.

Vaskuläre Neoplasien

Kavernöse Hämangiome

Kavernöse Hämangiome gehören zu den häufigsten benignen Neoplasien der Orbita bei Erwachsenen.

Nach der endokrinen Orbitopathie werden kavernöse Hämangiome als die häufigste Ursache einer einseitigen Protrusio bulbi angegeben.

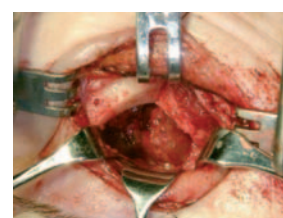
Kavernöse Hämangiome sind angeborene vaskuläre Malformationen und stellen den häufigsten benignen Orbitatumor im Erwachsenenalter. Etwa 70% der kavernösen Hämangiome entstehen in der 4. und 5. Lebensdekade, Frauen scheinen etwas häufiger betroffen zu sein.

Histopathologisch erkennt man eine dünnwandige Kapsel, die einen Tumor bestehend aus großen, endothelial ausgekleideten Gefäßkanälen umgibt. Die Gefässkanäle haben eine Grösse von ca. 0,5 – 1 mm und sind meist, aber nicht immer von Erythrozyten ausgefüllt. In den Gefässwänden und im Stroma findet sich locker verteilte glatte Muskulatur. Wegen der stagnierenden Zirkulation kommt es oft zu intravaskulären Thrombosen, die wiederum durch Fibroblasten und Endothelproliferation organisiert werden.

Der Tumor führt üblicherweise zu langsam fortschreitendem, schmerzlosem Exophthalmus, Visusreduktion, Aderhautfalten, Hyperopie und Diplopie. Während einer Schwangerschaft kann das sonst langsame Wachstum kavernöser Hämangiome verstärkt zunehmen, was Hinweis auf eine mögliche hormonelle Beeinflussung ist.



72-jährige Patientin mit Kopfschmerzen L, im MRT intrakonaler Tumor, lateral des N. opticus lokalisiert.



Gleiche Patientin wie in vorhergehender Abb.: intraoperativer Situs: Blick auf den intrakonalen Tumor während lateraler Orbitotomie; Histologie kavernöses Hämangiomgleicher Patient 3 Wochen postoperativ, Rückbildung des Exophthalmus

Kavernöse Hämangiome werden häufig erst spät symptomatisch und werden daher nicht selten als Zufallsbefund im Rahmen einer durchgeführten Bildgebung von Kopf /Orbita diagnostiziert. Wenn die Tumoren symptomatisch werden treten als häufigste Symptome Exophthalmus, gefolgt von Diplopie, sowie Kopfschmerzen auf der betroffenen Seite in genannter Reihenfolge auf.

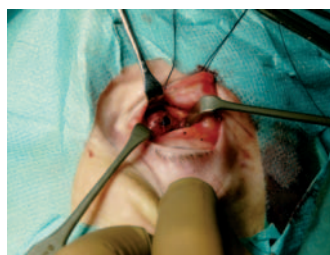
Kavernöse Hämangiome zeigen charakteristische Zeichen in der CT, MRT und der Doppler-Sonografie. Meist findet man einen scharf begrenzten, rundlichen oder ovalen Tumor mit glatten Rändern und deutlicher Kontrastmittelanreicherung. In der Kernspintomographie zeigt der scharf begrenzte Tumor im T1-gewichteten Bild ein homogenes hypointenses Signal im Vergleich zum orbitalen Fett und zur Muskulatur, auf dem T2-gewichteten Bild ist das kavernöse Hämangiom dagegen homogen hyperintens. Meist entsteht der Tumor in der lateralen Hälfte der mittleren Orbita und führt zu einer Verlagerung des Bulbus nach medial. Verkalkungen sind untypisch, wurden jedoch in Einzelfällen beschrieben.

Die Therapie der orbitalen kavernösen Hämangiome besteht entweder aus periodischer Beobachtung im Abstand von 6-12 Monaten (bei kleinen oder symptomlosen Tumoren) oder vollständiger chirurgischer Exzision.

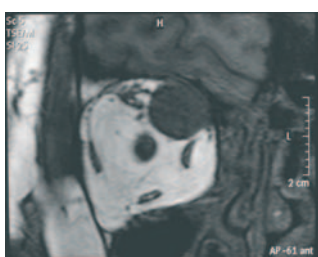
Noch vor wenigen Jahren wurden Kollektive von orbitalen Hämangiompatienten vorgestellt, unter denen der größte Teil über einen transkraniellen Zugang reseziert worden war. Diese Auswertung hat gezeigt, dass Visusbeeinträchtigungen und andere Komplikationen bei diesem Zugang häufiger auftreten.



46-jähriger Patient, schmerzhafter Exophthalmus R im MRT T1 scharf begrenzte hypointense intrakonale Raumforderung medial des N. opticus



Gleiches MRT wie in vorhergehender Abb. T1 gewichtet, coronarer Schnitt Lokalisation des Tumors nasal cranial intrakonal



Intraoperativer Situs bei Resektion eines in der medialen Orbita gelegenen kavernösen Hämangioms: anteriore Orbitotomie transkonjunktival über Swinging eyelid Zugang

An ophthalmologischen Zugängen steht für intrakonale Hämangiome, die lateral des N. opticus gelegen sind, die laterale Orbitotomie zur Verfügung. Zur Therapie der kavernösen Hämangiome medial oder inferior des Nervus opticus gelegen, ist besonders die anteriore transkonjunktivale Orbitotomie geeignet. Während der Operation verkleinert sich der Tumor eventuell durch die Präparation durch Eröffnung der äußeren Kavernen bzw. Koagulation, was das Herauslösen und die vollständige Entbindung des Tumors erleichtert.

Während sich Exophthalmus, Diplopie sowie Druckgefühl nach der chirurgischen Exzision eines orbitalen kavernösen Hämangioms in den meisten Fällen zurückbilden, stellt Visusabfall bis hin zur Erblindung die sicherlich ernsthafteste, glücklicherweise aber eine sehr seltene Komplikation als Folge einer direkten Schädigung oder Traktion des Sehnerven oder dessen Gefäßversorgung (der retinalen Zentralarterie oder der A. ophthalmica) dar.



78-jähriger Patient. Schwellung des Oberlids und tastbare Raumforderung unter der lateralen, oberen Orbitakante



Gleicher Patient intraoperativ bei lateraler Orbitotomie: derber Tumor mit glänzender Pseudokapsel. Histologie pleomorphes Adenom



Gleicher Patient wie in vorhergehende Abb. 1 Woche postoperativ

Epitheliale Neoplasien

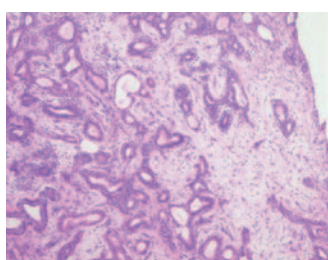
Raumforderungen der Tränendrüse sind relativ selten auftretende klinische Situationen. Dementsprechend sind Analysen der Häufigkeiten unterschiedlicher Läsionen in dieser Region nicht sehr häufig.

Für orbitale Raumforderungen insgesamt wird eine Inzidenz von 6 bis 10 Fällen auf 1 Mio. Einwohner in der Literatur angegeben, 10% dieser Fälle sollen in der Tränendrüseregion auftreten. Der gleiche Prozentsatz wurde in einer Arbeit von Shields und Shields im Jahr 2002 genannt, in der 114 Raumforderungen der Tränendrüse unter 1264 Patienten mit orbitalen Läsionen gefunden wurden. In einer japanischen Studie des Jahres 2005 (mit weniger eingeschlossenen Patienten) lag der Anteil der Raumforderungen der Glandula lacrimalis höher (35% von 244 retrospektiv analysierten orbitalen Raumforderungen).

Eine größere Studie zur Verteilung der Raumforderungen dieser Region auf die verschiedenen Entitäten stammt von Font und Mitarbeitern aus dem Jahr 1998. Die Autoren analysierten 120 Fälle von solchen Raumforderungen und fanden nichtepitheliale Raumforderungen in 67% der Fälle, diese waren in der Mehrzahl entzündliche Prozesse in 63% aller Patienten, nur 4 Tumore stellten maligne Lymphome dar. Auf der anderen Seite gab es 33% Raumforderungen epithelialen Ursprungs, von denen die meisten maligne Neubildungen waren. Die nicht malignen epithelialen Tumoren waren allesamt pleomorphe Adenome und repräsentierten 14 Prozent aller Fälle. Drei Tumoren der 24 malignen epithelialen Tumoren waren Metastasen, 2 bildeten Adenokarzinome, 12 Tumoren wurden als adenozytische Karzinome und 7 Tumoren waren maligne Mischtumoren auf der Grundlage unvollständig resezierter pleomorpher Adenome.

In einer weiteren Analyse von epithelialen Tumoren der Tränendrüse machten ebenfalls pleomorphe Adenome die größte Gruppe aus und repräsentierten etwa 50% der Fälle. Einzelfallberichte weisen darauf hin, dass pleomorphe Adenome auch bereits im Kindesalter auftreten können.

Das Pleomorphe Adenom (syn. gemischter Tumor), bietet histologisch ein charakteristisches Bild mit einer epithelialen und einer mesenchymalen Komponente. Klassischerweise besteht die epitheliale Komponente aus einem zweischichtigen Drüsenepithel, wobei die äußere Zellschicht von Myoepithelien gebildet wird. Die mesenchymale Komponente, von der vermutet wird, dass sie sich aus metaplastischen Myoepithelien entwickelt, ist typischerweise myxoid aufgelockert. Eine Metaplasie des Drüsenepithels und Foci von Fettgewebe, Knorpel oder Knochen können auftreten.



Histologie des pleomorphen Adenoms HE 40x

Ausgehend von einem geschätzten erhöhten Risiko einer malignen Transformation bei unvollständiger Resektion werden Biopsien wegen der erforderlichen Eröffnung der Pseudokapsel in der Regel bei Verdacht auf ein pleomorphes Adenom abgelehnt. Stattdessen wird eine En-bloc-Resektion über eine laterale Orbitotomie als chirurgisches Vorgehen der Wahl empfohlen. Die vollständige Entfernung des Tumors einschließlich der intakten Pseudokapsel ist erwiesenermaßen geeignet, das Risiko eines Rezidivs zu minimieren.

Der kritische Punkt dieser Strategie ist die Sicherheit der präoperativen Diagnostik ohne histologische Bestätigung. Auf der einen Seite ist das präoperative Bild des pleomorphen Adenoms eher typisch. Patienten haben üblicherweise eine lange Vorgeschichte einer schmerzlosen, verschieblichen, derben Raumforderung in der lateralen Hälfte des Oberlids. Die Computertomographie zeigt einen gut abgrenzbaren Tumor unterhalb des lateralen Orbitarandes sowie eventuell intraläsionale Veränderungen wie Verkalkungen. Dennoch führt die En-bloc-Exzision ohne vorausgegangene Biopsie zu einer gewissen Anzahl von Patienten, die eine laterale Orbitotomie erhalten, die sich nachträglich als „unnötig“ herausstellt, wenn die histologische Untersuchung des resezierten Gewebes eine andere Diagnose als die eines pleomorphen Adenoms ergibt. In diesem Zusammenhang ist dieses "klassische" klinische Vorgehen bei Verdacht auf pleomorphes Adenom kürzlich angezweifelt worden. Im Gegensatz zu dem bisherigen Vorgehen empfehlen die Autoren dieser Arbeit, Lai und Mitarbeiter, eine Biopsie bei allen Patienten vor der chirurgischen Entfernung des Tumors. Rose und Wright haben ein diagnostisches Schema für Raumforderungen im orbitalen Lappen der Tränendrüse entworfen, in dem die klinische und radiologische Eigenschaften wie Dauer der akuten Symptome, Schmerzen, Sensibilitätsstörungen sowie die Form der Raumforderung enthalten sind, außerdem der Bezug des Tumors zum Bulbus, evtl. Verkalkungen, Infiltration des Knochens, sowie Dauer der Symptome in Relation zur Größe des Tumors. Niedrige Werte für klinische und radiologische Merkmale sprechen für die Diagnose Karzinom (mit der Konsequenz Inzisionsbiopsie), während höhere Werte für ein pleomorphes Adenom sprechen (mit der Konsequenz Resektion in toto ohne Biopsie).

Auf der anderen Seite zeigt eine Analyse der MRT-Befunde von Raumforderungen der Tränendrüseregion viele gemeinsame Charakteristika bei epithelialen und nicht-epithelialen (entzündlichen) Läsionen. Die Entfernung von pleomorphen Adenomen durch en bloc Exzision mit intakter Pseudokapsel scheint mit dem geringsten Risiko eines Rezidivs in Verbindung zu stehen. Auf der anderen Seite konnte die gleiche Studie nicht beweisen, dass tatsächlich ein erhöhtes Rezidivrisiko in Fällen von Tumorentfernung mit eröffneter Pseudokapsel besteht (keine Rezidive in beiden Gruppen).

Von Lai et al wurde die Ansicht vertreten, dass das richtige Management der Tränendrüsentumoren entscheidend von der präoperativ gesicherten

Diagnose abhängt und somit nicht alle verdächtigen Läsionen primär in toto exzidiert werden sollten. In Betrachtung der verfügbaren Literatur räumen die Autoren in Übereinstimmung mit der Mehrheit der Publikationen ein, dass die unvollständige Exzision den wesentlichsten Risikofaktor für ein Tumorrezidiv und eine maligne Transformation darstellt. Auf der anderen Seite äußern sie Zweifel daran, dass auch Inzisionsbiopsien oder Feinnadelpunktions-Zytologien (FNAC) zu einem erhöhten Rezidivrisiko bzw. einem malignen Transformationsrisiko führen. Es wird die Ansicht vertreten, dass die "No-Biopsie"-Strategie durch die Gleichsetzung unvollständiger Resektion mit Biopsie zustande kommt. Daher sollte nach Ansicht von Lai et al. das chirurgische Vorgehen den Erkenntnissen der Biopsie angepasst werden und im Falle einer nach Biopsie erforderlichen Resektion der Biopsiekanal mitreseziert werden, um die Sicherheit der vollständigen Tumorentfernung zu erhöhen. Auf der anderen Seite wird vor allem FNAC von anderen Autoren wegen der Gefahr einer Fehlinterpretation des histologischen Bildes durch eine zu geringe Menge repräsentativen Gewebes abgelehnt.

Nach Lai et al. machen pleomorphe Adenome der Tränendrüse etwa 12-15% aller Tumoren der Tränendrüse aus. Die charakteristischen klinischen und radiologischen Zeichen der pleomorphen Adenome ermöglichen häufig eine ausreichend sichere Verdachtsdiagnose, die zu einer richtigen en bloc Resektion führt. In bestimmten Fällen kann dieser Ansatz zu einer unnötigen lateralen Orbitotomie und Entfernung der Tränendrüse führen. In Zweifelsfällen trägt eine prä-oder intraoperative Biopsie dazu bei, die Entscheidung für die richtige Strategie zu erleichtern.

Oculoplastische Chirurgie am CVK praktisch

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

Dr. Christian Mai, FEBO, Facharzt für Augenheilkunde

Anmeldung

Oculoplastische Sprechstunde

freitags 8.00 – 14.00

Terminvereinbarung tgl. von 9.00 – 15.00 unter

Tel. 030 - 450 554180

Privatsprechstunde

donnerstags 9.00 – 13.00

Terminvereinbarung tgl. von 9.00 – 15.00 unter 030 450554002

Stationäre Termine

Station 11

Terminvereinbarung unter 030 450654053 tgl. von 9.00 – 15.00

Behandlungsspektrum

- Lidchirurgie: bei Lidfehlstellungen Ektropium, Entropium, Ptosis
- Therapie benigner und maligner (gutartiger und bösartiger) Lidtumoren
- Rekonstruktive Chirurgie der Lider insbesondere auch bei komplizierter Ausgangssituation (Voroperationen, Vernarbungen, ...)
- Kosmetische Chirurgie „blutungsarm ohne Messer“ mittels Hochfrequenzschneider: z. B. Blepharoplastiken der Ober- und Unterlider mit und ohne Fettresektion
- Injektionsbehandlungen:
- Verbesserung der Kosmetik von Lidern und Orbita durch Injektionen von volumenaufbauenden Substanzen „Fillern“ (z.B. Hyaluronsäure)
- Injektionen von Botulinumtoxin im Rahmen medizinischer und kosmetischer Indikationen
- Orbitachirurgie: Diagnostik und Therapie von orbitalen Raumforderungen Erkrankungen der Tränendrüse, Resektion von Tumoren durch anteriore mediale oder laterale Orbitotomien
- Behandlung der endokrinen Orbitopathie: Orbitadekompression über knöchernen lateralen und „swinging eyelid“ Zugang
- Therapie von Retraktionen der Ober- und Unterlider durch Blepharotomie, Knorpelinterponate
- Volumenaufbau und Rekonstruktion der Orbita durch primäre oder sekundäre Implantate: Hydroxyapatitplomben, Kunststoffplomben, autologe (= körpereigene) Gewebetransplantate (Dermis-Fett-Transplantate)
- Diagnostik und Therapie von Erkrankungen der Tränenwege, Sondierungen Intubationen, Dacryocystographien,
- Endoskopie der Tränenwege, Beseitigung von Stenosen durch Mikrodillbohrung. In vielen Fällen ist dadurch eine Vermeidung von größeren Eingriffen mit im Gesicht sichtbaren Hautschnitten möglich.
- Dacryocystorhinostomien





Grauer Star im Kindesalter – Diagnostik und Therapie 2012

Dr. Daniel J. Salchow

Hintergrund

Das visuelle System, also Augen und mit dem Sehvorgang befasstes Gehirn, sind beim Kind noch nicht ausgereift, die visuelle Reifung findet auch auf zentralnervöser Ebene noch statt. Aus diesem Grund hat eine Katarakt beim Kind eine andere Bedeutung als beim Erwachsenen. Wenn beim Kind nicht rechtzeitig eine klare Sehachse hergestellt wird kann es zu unumkehrbaren Einbußen kommen, also zur Amblyopie, die sehr schwer zu behandeln sein kann.

Glücklicherweise sind Katarakte im Kindesalter relative selten. Dennoch stellen sie weltweit den zweithäufigsten Grund für vermeidbare Blindheit im Kindesalter dar, übertroffen nur vom Leukom, also der Vernarbung der Hornhaut. Die Inzidenz der kongenitalen Katarakt wird mit 2,49 pro 10.000 Lebendgeburten angegeben, und 50-60% dieser Fälle sind beidseitig. ¹⁾ Die Prävalenz der Katarakt im Kindesalter ist höher, weil zusätzlich zur kongenitalen Katarakt manche Kinder im Laufe der ersten Lebensjahre eine Katarakt entwickeln.

Obwohl die meisten einseitigen kongenitalen Linsentrübungen spontan auftreten, also nicht mit einer okulären oder systemischen Grunderkrankung vergesellschaftet sind, sollte man bei Kinder mit beidseitiger Katarakt an derartige Assoziationen denken.

Stoffwechselprobleme, genetische Erkrankungen, intrauterine Infektionen, Strahlung, bestimmte Medikamente und niedriges Geburtsgewicht gehören zu Risikofaktoren für eine kongenitale Katarakt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Gründe für kongenitale Linsentrübungen

Mütterliche Faktoren

- ◆ intrauterine Infektionen (Toxoplasmose, Röteln, Cytomegalovirus, Herpes simplex, Ebstein-Barr Virus, Syphilis)
- ◆ Mangelernährung (fettlösliche Vitamine A,D,E,K)
- ◆ Nebenwirkungen bestimmter Medikamente (z.B. Kortikosteriode, Thalidomid)
- ◆ Strahlung (z.B. Röntgen)
- ◆ Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes)

Genetische Faktoren

- ◆ 30-40% erblich, meist autosomal-dominant, sehr viele verschiedene Gendefekte beschrieben

Fetale Faktoren

- ◆ Assoziation mit systemischer Erkrankung, z.B. Trisomie 21 (Down Syndrom, Turner Syndrom, Myotonische Dystrophie, Morbus Norrie, Lowe Syndrom, Alport Syndrom, Incontinentia pigmenti)
- ◆ Assoziation mit anderen okulären Problemen, z.B. Persistierender hyperplastischer primärer Vitreous (PHPV)

Metabolisch bedingt

- ◆ Galaktosämie
- ◆ Lowe Syndrom (oder okulo-zerebro-renales Syndrom)

Idiopathisch

- ◆ 40-50% aller beidseitigen und über 90% aller einseitigen kongenitalen Katarakte.

Etwa 1/3 aller beidseitigen kongenitalen Katarakte sind vererbt, größtenteils autosomal-dominant. In der "National Birth Defects Prevention Study" ²⁾ in den USA waren fast alle Fälle von erblicher infantiler Katarakt beidseitig.

Untersuchung

Eine Katarakt (Trübung der kristallinen Linse im Auge) blockiert den Lichteinfall, und beeinträchtigt so den Rotreflex, der normalerweise vorhanden ist. Am leichtesten kann dies mit dem direkten Ophthalmoskop geprüft werden wenn man es ca. 1 m vom Patienten entfernt auf das Auge richtet. Dies sollte der Neonatologe oder Kinderarzt regelmäßig tun. Da die große Mehrzahl der einseitigen kongenitalen Katarakte sporadisch ist, wird eine umfangreiche Untersuchung hier nicht notwendig. Bei beidseitiger Katarakt wird diese aber empfohlen, falls keine klare Vererbung (hier ist die Familienanamnese wichtig!) vorliegt. Aufgrund der oben aufgelisteten Assoziationen ist es wichtig, eine vollständige pränatale Krankengeschichte zu erheben, und gezielt nach bestimmten Faktoren zu fragen (beispielsweise Infektionen oder Komplikationen während der Schwangerschaft). Zudem sollte der Patient gezielt auf etwaige syndromale Befunde hin untersucht werden, auch um festzustellen, ob eine Vorstellung bei anderen Fachrichtungen notwendig ist. Wenn aufgrund der Katarakt der Augenhintergrund nicht eingesehen werden kann, muss eine Ultraschalluntersuchung vorgenommen werden, um Probleme des Glaskörpers, sowie der Netz- und Aderhaut auszuschließen. Die visuelle Funktion sollte so gut es geht erfasst werden; Nystagmus ist Zeichen einer schwerwiegenden visuellen Deprivation und üblicherweise bei Beidseitigkeit und verspäteter Therapie beobachtbar. Prognostisch gesehen ist ein Nystagmus ungünstig, obgleich das nicht immer zutrifft.

Therapie

Das wesentliche Behandlungsziel die Vermeidung einer Deprivationsamblyopie, die sehr schwerwiegend und manchmal irreversibel sein kann. Daher ist es besser, ihr vorzubeugen. Dies geschieht durch frühe Diagnose und operative Behandlung einer kongenitalen Katarakt. Bei einseitiger Katarakt sollte die Operation im Alter von 4-6 Wochen erfolgen. ³⁾⁴⁾

Obwohl aus Sicht des Visus eine frühere Operation möglicherweise besser wäre, sind Komplikationen bei jüngeren Säuglingen häufiger. Hierzu zählen intraoperative Komplikation ebenso wie das Aphakie-Glaukom (oder besser: Aphakieassoziiertes Glaukom). Dieses kann den Behandlungserfolg der Kataraktoperation zunichte machen).



Die primäre Implantation einer Intraokularlinse (IOL) wird kontrovers diskutiert und hängt von mehreren Faktoren ab. Das Alter spielt eine wesentliche Rolle. Wir implantieren eine IOL bei ab einem Alter von 10-12 Monaten. Manche Operateure tun dies schon früher, andere später. Die „Infant Aphakia Treatment Study“ (IATS) aus den USA hat kürzlich gezeigt, dass der Visus bei Säuglingen mit einseitiger Katarakt nach IOL Implantation in den ersten 6 Lebensmonaten nicht besser war, als wenn die Aphakie mit einer Kontaktlinse behandelt wurde.⁵⁾ Allerdings waren in dieser Studie intraoperative Komplikationen in der IOL-Kohorte größer, und es waren mehr Reoperationen notwendig. Andere Faktoren, die die Entscheidung für oder gegen eine primäre IOL beeinflussen sind die Größe des Auges, zu erwartende Compliance mit Kontaktlinsentherapie, Vorhandensein eines brauchbaren Kapselsackes, und andere.

Selbst wenn eine IOL nicht gleich bei der Kataraktextraktion implantiert wird, kann dies zu einem späteren Zeitpunkt geschehen. Dies kann notwendig sein, wenn das Kind die Kontaktlinsen nicht mehr toleriert, oder wenn die dicke Aphakiebrille kosmetisch nicht akzeptabel ist. Bei beidseitiger Katarakt wird therapeutisch grundsätzlich ähnlich vorgegangen, allerdings kann hier mit der Operation etwas länger gewartet werden. Die besten Visusergebnisse werden erzielt, wenn die Kataraktoperation innerhalb der ersten 8-10 Lebenswochen stattfindet. Allerdings legen neuere Forschungsergebnisse nahe, dass eine noch frühere Operation bessere visuelle Ergebnisse erbringen kann.⁶⁾ Das zweite Auge sollte innerhalb von 1-2 Wochen vom ersten operiert werden um das Risiko einer Deprivationsamblyopie zu senken. Manche Zentren bevorzugen simultane Operationen beider Augen in einer Sitzung, was den Vorteil einer einmaligen Narkose, Krankenhausaufenthaltes etc. bietet, aber von den meisten Operateuren kritisch gesehen wird, aus Sorge vor beidseitigen Komplikationen.⁷⁾

Postoperative Komplikationen

Nach der Kataraktoperation an Kindern können verschiedene Komplikationen auftreten, auch wenn der Eingriff selbst erfolgreich war. Eine der häufigsten Probleme ist der Nachstar, also die Eintrübung der hinteren Kapsel, oder, falls diese intraoperativ eröffnet wurde, eine Membran in der Sehachse. Dies kann den Visus sehr beeinträchtigen. Aus diesem Grund nehmen wir bei allen Kindern unter 6 Jahren eine posteriore Kapsulotomie, also eine Eröffnung der hinteren Linsekapsel vor. Eine andere wichtige Komplikation ist die Entwicklung eines Glaukoms, das ca. 4% der pseudophaken und 15-20% der aphaken Augen in dieser Altersgruppe betrifft.⁸⁾ Es scheint dass das Risiko eines Glaukoms ansteigt, je jünger das Kind bei der Operation ist,⁹⁾ daher warten wir normalerweise bis das Kind mindestens vier Wochen alt ist, bevor die Kataraktoperation durchgeführt wird. Es ist wichtig zu wissen, dass ein Glaukom bei Kindern auch noch Jahre nach der Kataraktoperation auftreten kann, daher sind lebenslang regelmäßige Kontrolluntersuchungen notwendig.



Abb. 1: Normaler Rotreflex, wie er mit dem direkten Ophthalmoskop zu sehen ist.

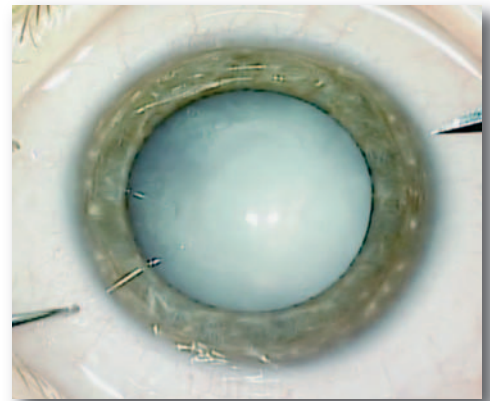


Abb. 2: Katarakt beim Neugeborenen, intraoperative Aufnahme. Die Linse ist oftmals sehr stark getrübt, manchmal ist sie regelrecht weiß.

Prognose

Sofern die Operation und die anschließende Heilung gut verlaufen, hängt der Visus davon ab, ob sich eine Amblyopie entwickelt. Dies ist besonders bei der einseitigen Katarakt zu erwarten. Daher wird mit der Abklebung des gesunden Partnerauges schon sehr früh nach einseitiger Kataraktoperation im Kindesalter begonnen. Bei guter Mitarbeit kann ein guter Visus erwartet werden. Auf der anderen Seite sind die Ergebnisse bei schlechter Compliance mit der Amblyopietherapie oft enttäuschend.

Kinderaugenheilkunde

Für alle Kinder mit Augenproblemen und Sehschwäche ist diese Abteilung der Augenklinik an der Charité Ihre Anlaufstelle. Unsere Schwerpunkte sind darüber hinaus die Behandlung von Katarakt und Glaukom bei Kindern. Wir behandeln das Schielen bei Kindern und Erwachsenen mit modernsten mikrochirurgischen und schonenden Methoden, und legen besonderen Wert auf die persönliche, individuelle Betreuung unserer Patientinnen und Patienten.

Orthoptik (Schielbehandlung)

In unserer Sehschule – dem Zentrum für Schielbehandlung - werden Sie oder Ihr Kind von unseren hochqualifizierten Orthoptistinnen betreut. Diese sind besonders für die Untersuchung von Kindern, und von Erwachsenen mit Schielproblemen und anderen Motilitätsstörungen der Augen geschult. Unsere Orthoptistinnen nehmen sich Zeit für Sie und beraten Sie gerne.

Neuroophthalmologie

Degenerative Netzhauterkrankungen wie Retinopathia pigmentosa, Erkrankungen des Sehnervs (Neuritis, Atrophie, Neuropathie) und Erkrankungen der Sehbahn werden in diesem Bereich mit modernsten Mitteln diagnostiziert. Eine individuelle Behandlung erfolgt in enger Kooperation mit anderen Fachbereichen, z.B. der Neurologie und der Hals-Nasen-Ohren Heilkunde.

Leitung: Dr. Daniel J. Salchow

Oberärzte: Dr. med. Roswitha Gordes (Klinikum Benjamin Franklin), Dr. med. Santa Heede (Virchow-Klinikum und Klinikum Benjamin Franklin), **Facharzt:** Dr. med. Richard Bergholz, FEBO (Neuroophthalmologie, Virchow Klinikum)

Virchow-Klinikum:

Sprechstunde täglich

Anmeldung Kinderaugenheilkunde und Orthoptik:

(030) 450 554 183 (von 10-12:30 Uhr)

Anmeldung Neuroophthalmologie und Elektrophysiologie:

(030) 450 554 180

Klinikum Benjamin Franklin

Sprechstunde Montag und Mittwoch 8-14 Uhr

Anmeldung Sehschule: (030) 8445 2358

Anmeldung Elektrophysiologie: (030) 8445 2364

An beiden Standorten werden unsere Patienten von hervorragend qualifizierten Orthoptistinnen betreut. Unsere Ärzte behandeln neben dem Schielen bei Kindern und Erwachsenen auch den Grauen Star (Katarakt), das Glaukom und Lidanomalien im Kindesalter. Komplexe Krankheitsbilder werden in Zusammenarbeit mit anderen Fachrichtungen untersucht und behandelt.

Behandlungsspektrum

Schielen (auch komplexe Fälle) mit konservativen und operativen Methoden

Sehschwäche (Amblyopie) im Kindesalter

Katarakt (Grauer Star) im Kindesalter

Glaukom (Grüner Star) im Kindesalter

Korrektur von Lidproblemen (z.B. Ptosis)

Augenerkrankungen und Sehprobleme aller Art bei Kindern und Heranwachsenden

Spezielle Sprechstunden:

Marfan Sprechstunde (Kooperation mit dem Herzzentrum Berlin),

Sprechstunde für Septo-Optische Dysplasie und Optikus-Hypoplasie (Kooperation mit der Kinder-Endokrinologie am Virchow-Klinikum),

Usher-Sprechstunde (fachübergreifend).

Literaturverzeichnis

- ¹⁾ Rahi JS, Dezateux, C: National cross sectional study of detection of congenital and infantile cataract in the United Kingdom: role of childhood screening and surveillance. *BMJ* 1999;318(7180):362-365
- ²⁾ Pralapakorn SG, Rasmussen SA, Lambert SR, Honein MA: Assessments for risk factors for infantile cataracts using a case-control study, National Birth Defects Prevention Study. *Ophthalmology* 2010;117(8):1500-1505
- ³⁾ Zetterstrom C, Kugelberg M: Paediatric cataract surgery. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2007;85:698-710
- ⁴⁾ Lambert SR, Drack AV: Infantile cataracts. *Surv Ophthalmol* 1996;40(6):427-58.
- ⁵⁾ Infant Aphakia Treatment Study Group, Lambert SR, Buckley EG, Drews-Botsch C, DuBois L, Hartmann E, Lynn MJ, Ploger DA, Wilson ME: The infant aphakia treatment study: design and clinical measures at enrollment. *Arch Ophthalmol* 2010;128(1):21-27
- ⁶⁾ Birch EE, Cheng C, Stager D, et al. The critical period for surgical treatment of dense congenital bilateral cataracts. *JAAPOS* 2009;13:67-71
- ⁷⁾ Dave H, Phoenix V, Becker ER, Lambert SR: Simultaneous versus sequential bilateral cataract surgery for infants with congenital cataracts: Visual outcomes, adverse events, and economic costs. *Arch Ophthalmol* 2010;128(8):1050-1054
- ⁸⁾ Trivedi RH, Wilson ME Jr, Golub RL: Incidence and risk factors for glaucoma after pediatric cataract surgery with and without intraocular lens implantation. *J AAPOS* 2006;10(2):117-123
- ⁹⁾ Vishwanath M, Cheong-Leen R, Taylor D, Russell-Eggitt I, Rahi J: Is early surgery for congenital cataract a risk factor for glaucoma? *Br J Ophthalmol* 2004;88(7):905-910



Glaukom

Prof. Dr. Christian Jonescu-Cuypers

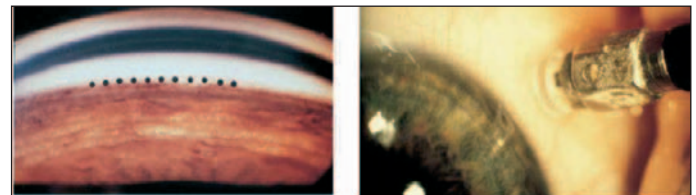
Die Glaukome sind eine der häufigsten Erblindungsursachen weltweit. Sie stehen damit an zweiter Stelle und es ist zu erwarten, dass es auf Grund der demographischen Entwicklung zu einer Zunahme der Erkrankungshäufigkeit in den nächsten Jahren kommen wird. 70- bis 80-jährige sind mindestens achtmal so häufig betroffen wie 0- bis 40-jährige. Männer und Frauen sind in jüngeren Jahren gleich häufig gefährdet, während im Alter Frauen etwas öfter betroffen sind als Männer. Es handelt sich dabei um eine Schädigung des Sehnervenkopfes, welche mit Gesichtsfeldeinbußen in den späteren Stadien der Erkrankung einhergeht. Als mögliche Ursachen für eine Glaukomerkrankung werden neben Durchblutungsstörungen am Sehnerven und der Netzhaut, Gefäßkrankungen und zu hoher oder zu niedriger Blutdruck, Alter, Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, gehäuftes Auftreten in der Familie oder starke Kurz- bzw. Weitsichtigkeit angesehen. Die Veränderung der Papille kann den ersten Gesichtsfeldausfällen lange Zeit vorausgehen und auf Grund des schleichenden Verlaufs der Erkrankung so unbemerkt bleiben, bis irreversible Schäden der visuellen Funktion eintreten.

Ziel ist es, die Erkrankung in einem frühen Stadium zu erkennen, so dass eine wirksame Therapie eingeleitet werden kann um mögliche weitere Schädigungen zu vermeiden oder zu verlangsamen. Da beim Glaukom nicht nur der Augeninnendruck (IOD) ausschlaggebend ist, welcher sowohl sehr hoch als auch im normalen Bereich liegen kann (Normaldruckglaukom), sondern Störungen der Perfusion eine Rolle spielen, ist es wichtig, verschiedene Aspekte dieser Erkrankungen zu berücksichtigen.

Krankheitsbilder und Verläufe entschieden. Zur Vorbereitung des weiteren Vorgehens und zur Verlaufskontrolle werden die Patienten stationär zur Durchführung eines Tagesdruckprofils mit eingehender Diagnostik über mehrere Tage einbestellt. Parallel zur medikamentösen, sowie chirurgischen Behandlung der Glaukome, lassen sich auch verschiedene Arten von Laser einsetzen. Diese sind sowohl therapeutisch als auch diagnostisch anwendbar.



Entscheiden über den Therapieerfolg ist, je nach Operationsverfahren, jedoch auch eine intensive Nachsorge, welche in unserem Hause gewährleistet wird. Die kindlichen Glaukome finden eine zuverlässige Versorgung in den jeweiligen Abteilungen der pädiatrischen Ophthalmologie der einzelnen Campi.



aus Kriegelstein, Jonescu-Cuypers, Severin: Atlas der Augenheilkunde Kapitel 9: Glaukom
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York



aus Kriegelstein, Jonescu-Cuypers, Severin: Atlas der Augenheilkunde Kapitel 9: Glaukom
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

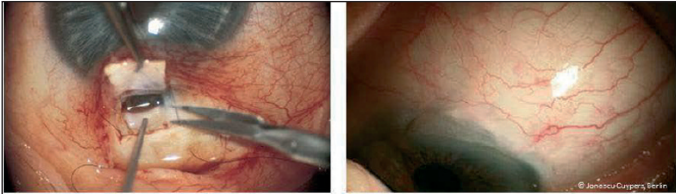
Abb.: links biomorphometrischer Schaden, rechts funktioneller Ausfall

Der Augenarzt konzentriert sich zumeist auf die Regulierung des individuell unterschiedlichen intraokularen Druckes, welcher bei zu hohem Niveau mit großer Wahrscheinlichkeit relativ schnell zu einem Schaden der neuronalen Schichten im Auge führen kann.

Die Therapie ist zunächst medikamentös, wenn diese keinen ausreichenden Erfolg im Sinne der angestrebten Senkung des Augeninnendruck zeigt und/oder sich Veränderungen des Sehnervenkopfes mit entsprechender Funktionseinbuße trotz maximaler Therapie entwickeln, werden operative Maßnahmen verschiedenster Art durchgeführt. Da Glaukome eine breite Palette unterschiedlicher Krankheitsbilder als Begriff zusammenfassen, wird die Therapie unter Berücksichtigung der individuellen

Abb.: Laseranwendungen am Auge, links Kammerwinkel orientiert, rechts cyclodestructiv

Unsere Klinik verfügt nicht nur über die gesamte Bandbreite diagnostischer Hilfsmittel um eine glaukomatöse Erkrankung zu erkennen bzw. rechtzeitig eine Therapieeinleitung durchzuführen, sondern ebenfalls über das vollständige Spektrum moderner Glaukomchirurgie, welche sich von filtrierenden Operationen, dem noch geltenden Goldstandard der Glaukomchirurgie, als auch über nicht penetrierende, nicht perforierende glaukomchirurgische Verfahren erstreckt.



aus Krieglstein, Jonescu-Cuyper, Severin: Atlas der Augenheilkunde Kapitel 9: Glaukom
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Abb.: Laseranwendungen am Auge, links Kammerwinkel orientiert, rechts cyclodenstruktiv

Wir führen Eingriffe wie die Trabekulektomie modifiziert nach Cairns, Trabekulotomie (auch und vor allem bei kindlichen Glaukomen als Therapie der ersten Wahl) tiefe Sklerektomie und Viskokanalostomie bis hin zur modernen Kanaplastik sowie Trabekulektomie ab interno (Trabektom), sowie mit Glaukomimplantaten jeder Couleur durch. Auch eine Kombination von glaukomchirurgischen Methoden und gleichzeitiger Kataraktoperation lassen sich technisch gut durchführen.

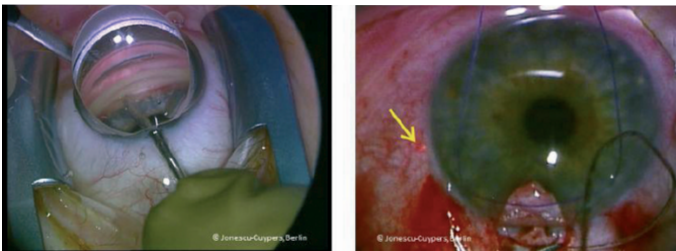


Abb.: links Trabektom, rechts Kanoplastik (iTrack, Pfeil zeigt auf Katheterspitze im Schlemm-Kanal).

Glaukom-/Kataraktsprechstunde CBF:

montags, ab 08:00

Anmeldung:

Privatsprechstunde: Telefon (0 30) 8445 2331/2332

Hochschulambulanz: Telefon (0 30) 8445 2369

oder Fax: (0 30) 8445 4450

Verantwortlich:

Prof. Dr. C. Jonescu-Cuyper

Vertreter:

FOA Dr. M. de Ruijter

Dr. A. Chronopoulos



Transplantation der isolierten Descemetmembran an der Augenklinik der Charité - unsere ersten Ergebnisse der DMEK „descemet membrane endothelial keratoplasty“

Dr. Necip Torun

Das Hornhautendothel besteht aus einer Einzelschicht polygonaler Zellen, deren Zahl im Laufe des Lebens abnimmt. Bei der Geburt beträgt die Endothelzellzahl im Zentrum ca. 5000 Zellen/mm² und geht bereits bis zum 14.-20. Lebensjahr auf 3000 Zellen/mm² zurück. Da Endothelzellen nicht proliferieren, führen Endothelerkrankungen und -schädigungen zu irreversiblen Funktionsstörungen. Überschreitet der Endothelzellverlust ein gewisses Maß vermindert sich die Hornhauttransparenz als Folge eines interstitiellen Hornhautödems. Kommt es hierbei auch zu einem Epithelödem leiden die Patienten zusätzlich zur Sehverschlechterung häufig an starken Schmerzen. Die Keratoplastik stellt hier die einzige kausale Behandlungsmöglichkeit dar.

Endothelerkrankungen sind heutzutage die häufigste Indikation für eine Hornhauttransplantation. 2010 wurden in den USA 42.000 Transplantationen durchgeführt, davon machten die Endothelerkrankungen mehr als die Hälfte aus. Insbesondere die lamelläre Transplantations-techniken sind bei diesen Erkrankungen besonders erfolgreich, so dass seit Ende der 90er Jahre verschiedene Operationsmethoden zum Endothelersatz entwickelt und klinisch etabliert wurden. Die neuste Operationstechnik ist die sog. „descemet membrane endothelial keratoplasty“ (DMEK). Bei dieser von Gerrit Melles 2006 im niederländischen Rotterdam eingeführten Operationstechnik wird isoliert nur die Descemetmembran mit Endothelzellen transplantiert. Somit handelt es sich bei der DMEK um eine Weiterentwicklung der „Descemet stripping automated endothelial keratoplasty“ DSAEK, bei der das Transplantat nicht nur aus Descemetmembran und Endothelzellen besteht, sondern auch aus Anteilen des hinteren Hornhautstromas.

Indikation

Die Indikationen für eine DMEK sind sämtlichen Formen von endothelialen Hornhauterkrankungen, vorwiegend die Fuchs'schen Endotheldystrophie sowie die bullöse Keratopathie. Soweit die Empfängerhornhaut keine irreversiblen stromalen Trübungen aufweist, kann von einer guten Visusprognose ausgegangen werden. Dies bedeutet, dass die DMEK durchgeführt werden sollte, wenn die Sehschärfe als Ausdruck einer moderaten Stromatrübung noch relativ gut ist (im Bereich von etwa 0,5), um eine gutes funktionelles Ergebnis durch die isolierte Descemetmebrantransplantation zu erreichen.

Operationstechnik

1. Präparation der Spenderhornhaut

Die Spenderhornhaut wird mit der Endothelseite nach oben in einer speziellen Haltevorrichtung fixiert. Anschließend wird mit Hilfe eines Hockeymessers und einer Fadenpinzette die wenige Mikrometer dicke Descemetmembran mit Endothelzellen von peripher nach zentral vom posterioren Stroma abgezogen. Die Membran wird wieder zurückgelegt. Ein im Durchmesser 9,0 mm großer Teil der Decemetmembran wird mit einem Trepan ausgestanzt und mit einer Fadenpinzette unter Wasser abgehoben. Das gewonnene Transplantat rollt sich aufgrund der elastischen Eigenschaften zu-

sammen. Die „Descemet-Rolle“ wird bis zur Transplantation ca. 30 Minuten in einem speziellen Zellkulturmedium aufbewahrt.

1. Operation

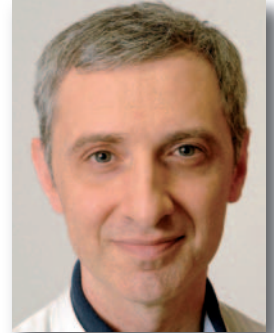
Die Operation erfolgt in Lokalanästhesie (Peribulbäranästhesie). Zu Beginn der Operation erfolgt über 2 Parazentesen die Descemetorhexis. Hierbei wird die Descemetmembran des Empfängers kreisförmig inzidiert, vom Stroma abgelöst und aus der Vorderkammer entfernt. Anschließend wird ein 2,5 mm Clear-Cornea-Tunnel angelegt. Mit Hilfe einer Glaspipette wird die Descemetrolle, die zuvor mit Trypanblau gefärbt wurde, über den Tunnel in die Vorderkammer injiziert. Durch Manövrieren mit Luft und BSS wird die Descemetrolle entfaltet und dann mittels Luftinsufflation nahtfrei gegen das Empfängerstroma gedrückt. Die Vorderkammer wird für 60 Minuten vollständig mit Luft gefüllt. Am Ende der Operation erfolgt ein Luft-Flüssigkeits-Austausch, wobei die Vorderkammer zur Hälfte mit Luft gefüllt belassen wird.

Die Operation ist bei Patienten mit Katarakt auch als Triple-Operation möglich. Dazu wird zunächst die Kataraktoperation in gängiger Weise durchgeführt. Im zweiten Schritt erfolgt über den selben Zugang die DMEK.

Vorteile gegenüber der perforierenden Keratoplastik

Die Vorteile der DMEK gegenüber der perforierenden Keratoplastik sind neben einer schnellere und bessere visuelle Rehabilitation, ein deutlich geringerer Astigmatismus, ein sehr viel geringeres Risiko von schweren intraoperativen Komplikationen (z.B. expulsive Blutungen) sowie keine nahtabhängigen Komplikationen. Zudem zeigt sich in den bislang vorliegenden Untersuchungen nach DMEK Operationen kaum eine immunologische Reaktion. Mit keiner anderen Transplantations-technik der Hornhaut lassen sich mit hoher Verlässlichkeit so gute funktionelle Ergebnisse für den Patienten erzielen, so dass mit der DMEK zweifelsfrei eine neue Ära in der Hornhautchirurgie begonnen hat. Vorteile gegenüber DSAEK

Vorteile gegenüber der DSAEK umfassen einen deutlich kleineren Zugang und damit einhergehend einen geringeren induzierten Astigmatismus, keine Transplantation von überschüssigem Stromagewebe und bessere Visusergebnisse durch eine anatomisch optimale Rekonstruktion. Eine Störung der optischen Qualität der Hornhaut durch eine Empfänger- und Spenderstromainteraktion (Interfaceproblem) bleibt aus. Außerdem verändert die DMEK im Gegensatz zur DSAEK nicht die Hornhautdicke, was sich zusätzlich positiv auf die optischen Eigenschaften der Hornhaut auswirkt.



Ergebnisse

Seit November 2011 haben wir bei über 100 Patienten eine DMEK durchgeführt. - davon 38 Patienten als Triple-Operation kombiniert mit einer Katarakt Operation. Nach 3 Monaten hatten bereits 40% der Patienten einen Visus $\geq 0,8$ und 80% einen Visus von $\geq 0,5$. Ein weiterer Visusanstieg tritt im Laufe des 1. Jahres ein.

Die häufigste Komplikation war eine partielle Nichtadhärenz des Transplantates bei ca. 1/2 der Patienten. Diese Komplikation lässt sich durch eine frühzeitige, erneute Luftauffüllung in die Vorderkammer (Rebubbling) gut behandeln.

Bezüglich des Endothelzellverlustes liegen Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe von Melles vor. Die Endothelzelldichte der Spender betrug präoperativ im Mittel 2630 (± 190) Zellen/mm² und im 6. postoperativen Monat 1800 (± 540) Zellen/mm². Dies entspricht einem Endothelzellverlust von 32%. In unserem Patientenkollektiv betrug der Endothelzellverlust nach 1 Monat 25%. Diese Werte sind nicht signifikant unterschiedlich zum Endothelzellverlust nach perforierender Keratoplastik und DSAEK.



Abb. 1: Hornhaut bereits am 1. postoperativen Tag deutlich aufgeklärt

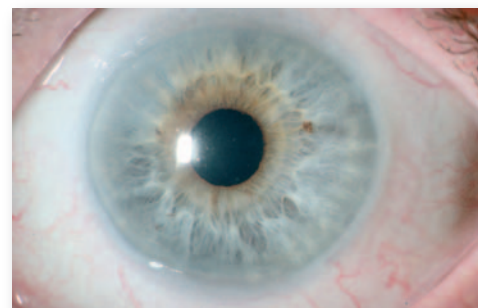


Abb. 2: Befund 3 Monate postoperativ nach DMEK mit Visus cc: 0,8

Sprechstunde für Hornhautrekrankungen

Dr. Necip Torun
Priv. Doz. Dr. Eckart Bertelmann

Anmeldung: dienstags 8.00 – 14.00
Terminvereinbarung tgl. von 9.00 – 15.00 unter
Telefon 030 - 450 554180

Privatsprechstunde: donnerstags und freitags 9.00 – 13.00
Terminvereinbarung tgl. von 9.00 – 15.00 unter
Telefon 030 450554002

Jährlich werden an der Universitätsaugenklinik Charité, Standort CVK, weit über 200 Hornhauttransplantationen durchgeführt. Darüber hinaus werden auch andere gängige Formen der Hornhautchirurgie (s.u.) angeboten. Die Sprechstunde dient der Diagnostik und Behandlung von Hornhautrekrankungen sowie der Nachsorge von hornhauttransplantierten Patienten.

Operationsspektrum:
Perforierende Keratoplastik
Vordere und hintere lamelläre Hornhauttransplantationschirurgie
Korneoskleroplastiken
Korneale Crosslinkingbehandlungen bei Keratokonus und Keratektasie
Refraktive Hornhautlaserchirurgie (Femto-LASIK, LASEK, PRK)
Phototherapeutische Keratektomie
Amnionmembrantransplantation
Intracorneale Ringsegmente

Hornhautbank der Charité

In der Hornhautbank Berlin der Universitätsgewebebank 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 Notfälle können jederzeit hornhauttransplantiert werden.

Fazit

Die DMEK stellt ein neues, revolutionäres und komplikationsarmes Operationsverfahren mit einer sehr guten Visusprognose für Patienten mit Endothelerkrankungen dar. Das Verfahren ist erfolgreich in die klinische Routine an der Augenklinik Charité eingeführt.

¹⁾ Yee RW et al. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res* 1985;4:671-678.

²⁾ Eye Bank Association of America (2010) Annual statistical report.

³⁾ Droutsas K et al. Visual acuity following Descemet-membrane endothelial keratoplasty (DMEK): first 100 cases operated on for Fuchs endothelial dystrophy. *Klein Monbl Augenheilkd.* 2010

Unser Studienteam



Vanessa Bretag

Studynurse/Medizinische Dokumentationsassistentin/examinierte Krankenschwester
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
Tel. + 49 30 450 554 134
Fax + 49 30 450 554 901



Sabrina Thees

Studynurse/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
Tel. + 49 30 450 554 134
Fax + 49 30 450 554 901



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
Tel. + 49 30 450 554 138
Fax + 49 30 450 554 901

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.

Aktuell wird für die folgenden klinischen Studien rekrutiert:

1. Zentralvenenverschlüsse, Venenastverschlüsse

Aktuell rekrutierend:

- Allergan/- COMO-Studie (EutraCT-Nr.: 2010-023900-29)
Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ozurdex vs. Lucentis bei Patienten mit Venenastverschluss
- Novartis/- COMRADE-Studie 17 BRVO (EutraCT-Nr.: 2011-001019-30)
Wirksamkeit und Sicherheit von Lucentis vs. Ozurdex bei Patienten mit Makulaödem basierend auf einen Venenastverschluss

- Novartis/- COMRADE-Studie 18 CRVO (EutraCT-Nr.: 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 (EutraCT-Nr.: 2011-005045-13)
Wirksamkeit und Sicherheit von Lucentis vs. Ozurdex bei Patienten mit Makulaödem basierend auf einen Zentralvenenverschluss

2. Rezidivierende feuchte AMD (altersbedingte Makuladegeneration)

Aktuell rekrutierend:

- ALCON/- ESBA 1008 (US IND# / EutraCT: IND# 110575)
Wirksamkeit und Sicherheit mit ESBA1008 vs. Lucentis bei Patienten mit exudativer AMD

Geplant:

- Allergan/-REACH- Studie (EutraCT-Nr.: 2011-002526-43)
Wirksamkeit und Sicherheit von AGN-150998/- IMI bei Patienten mit exudativer AMD

3. Diabetische Retinopathie und diab. Makulaödem

Aktuell rekrutierend:

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

Geplant:

- Novartis/- PRIDE-Studie (EutraCT-Nr.: 2011-005542-35)
Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab allein od. zusammen mit Laser-Photokoagulation bei Patienten mit proliferativer diab. Retinopathie
- Allergan/- Studie 206207-024/- Phase IIIb
Dexamethason vs. Ranibizumab-IVI bei Patienten mit diab. Maculaödem

4. Trockene AMD (altersbedingte Makuladegeneration)

Geplant ist die Studie:

- ICON- Feasibility/- Pfizer-Specific/- Phase II, Patienten mit trockener AMD basierend auf geographischer Atrophie

5. Strahlenretinopathie (retinale Schäden nach Strahlentherapie)

Geplant ist die Studie:

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

6. Intermediäre posteriore Panuveitis, Uveitis (rezidivierende Augenzündungen)

Aktuell rekrutierend:

- Santen DE-109/- Sakura (EutraCT-Nr.: 2010-021662-30)
Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von DE-109/IVI/ bei Patienten mit einer aktiven, nicht-infektiösen, intermediären, posterioren oder Panuveitis
- STZ Eyetrial-Tübingen- Myfortic-Studie (EutraCT-Nr.: 2009-009998-10)
Patienten mit einem Rezidiv einer Uveitis intermedia Wirkstoff: Myfortic
- Novartis/- CAIN 457A 2208- Studie- Extension/ Cohorte4/ (EutraCT-Nr.: 2011-001243-67)
Patienten mit nicht-infektiöser Uveitis (intermediäre, posteriore oder Panuveitis)
Wirkstoff: IL-17A
- INCYTOB-Studie (Interferon alpha versus Cyclosporin A beim okulären Morbus Behcet)

Geplant:

- XOMA- Gevokizumab- Studie, Phase III
Wirksamkeit und Sicherheit von Gevokizumab bei Patienten mit aktiver, nicht infektiöser intermediäre, posteriore oder Panuveitis/ bei Morbus Behcet

7. Therapie des postoperativen Makulaödems mit Dexamethason-Implantaten

Geplant::

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

8. Stromale Neovaskularisation der Cornea und Ulcus (Gefäßneovaskularisation oder Geschwür in der Hornhaut)

Aktuell rekrutierend:

- Les Laboratoires CTRS/- GS101-Studie (EutraCT-Nr.: 2008-005388-33)
progrediente stromale Neovaskularisation (z.B. Herpes-Keratitis, Trauma, Verätzung)
Wirkstoff: GS101

Geplant:

- THEA-Laboratories- CACICOL-Studie
LT4020-PIII-12/11, Wirksamkeit und Sicherheit von T4020 vs. „Vehicle“ bei Patienten mit chron. neurotropher Keratitis oder kornealen Ulcera

Bei geeigneten Patienten bitte melden bei:

Studienkoordination:

Fr. S. Thees (sabrina.thees@charite.de)
Fr. V. Bretag (vanessa.bretag@charite.de)
Tel.: (030) 450 -654 138 oder -554 134 (Mo-Mi)
FAX: (030) 450 554 934
(Bitte mit jeweiligen Vermerk des Studientitels)



Intravitreale Wirkstoffe bei chronischer nichtinfektiöser Uveitis

Prof. Dr. Uwe Pleyer

Das Auge eignet sich wie kaum ein anderes Organ für eine gezielte, lokal eingesetzte Therapie. Die intraokularen Strukturen sind durch effektive innere und äußere Blut-Retina Barrieren von der Blutzirkulation geschützt und daher für eine systemische Behandlung wenig zugänglich. Dies erweist sich andererseits als Vorteil, da z.B. intravitreal eingegebene Wirkstoffe ein geringes Risiko aufweisen in die Blutbahn zu gelangen. Ebenfalls ist es vorteilhaft, dass die Oberfläche der Zielstrukturen (Retina, Choroidea) rel. gross ist, während das Gesamtvolumen des Auges verhältnismäßig klein ist; dadurch ergibt sich ein sehr günstiger Konzentrationseffekt. Dies hat u.a. die breite Anwendung von anti-VEGF Behandlungen erst ermöglicht, die systemisch nicht tolerabel wäre. Als weiteres, wichtiges Indikationsfeld der intravitrealen Pharmakotherapie haben sich intraokulare Entzündungen herausgestellt. Vor allem die Behandlung der posterioren Uveitis ist oft problematisch. Der überwiegend chronische Verlauf und der rezidivierende Charakter der Erkrankung erfordern eine langfristige Behandlung mit entzündungshemmenden bzw. immunsuppressiven Wirkstoffen. Diese wurden bisher weitgehend systemisch verabreicht. Seit einiger Zeit steht zusätzlich die intravitreale Applikation zur Verfügung. Das aktuelle Interesse fokussiert daher u.a. auf die Vor- und Nachteile intravitrealer Medikamentenapplikation bei posteriorer Uveitis. Mit diesem Beitrag sollen die bisherigen Erfahrungen kurz zusammengefasst und auf aktuelle Studien hingewiesen werden.

Die Behandlung der nichtinfektiösen posterioren Uveitis stellt weiterhin eine Herausforderung dar. Zwar können wir inzwischen ein breites Spektrum unterschiedlicher Krankheitsbilder differenzieren, dennoch sind die therapeutischen Konsequenzen im akuten Stadium der Erkrankung idR auf eine Steroidbehandlung begrenzt. Auch im weiteren Verlauf haben sich Steroide in der Behandlung bewährt und es wird angenommen dass ca. 2/3 aller Patienten damit langfristig kontrolliert werden können. Allerdings in einem Dosierungsbereich der langfristig nicht tolerabel ist und eine alternative Therapie verlangt. In einem klassischen Behandlungsplan werden weitere, überwiegend immunmodulatorische Substanzen verwendet. Damit lässt sich bei vielen Patienten ein steroidsparender Effekt erreichen; ggf. kann die Steroiddosis unter die wichtige Schwelle von ca. 10 mg/d Prednisolon gesenkt werden. Allerdings müssen nahezu alle Wirkstoffe im „off label“ Gebrauch eingesetzt werden. Sie erfordern ein sorgfältiges Monitoring da auch durch ihre Anwendung potentiell schwere unerwünschte Wirkungen mit Nieren- und Lebertoxizität auftreten können. Als folgerichtiger Schritt bietet sich daher die intravitreale Anwendung dieser Substanzen als Alternative bzw. zusätzliche Therapie an.

Wirkstoffe zur intravitrealen Anwendung Intraokulare Kortikosteroide

Interessanterweise lässt sich auch unter zusätzlicher Anwendung von immunsuppressiven Wirkstoffen keine weitere Visusbesserung gegenüber einer alleinigen Steroidanwendung erreichen; d.h. Immunsuppressiva gelingt es idR lediglich die erforderliche systemische Steroiddosis zu mindern bzw. sie zu ersetzen (Menezo et al., 2005). Dies unterstreicht die besondere Bedeutung dieses Wirkstoffes für die Behandlung der intraokularen Entzündung.

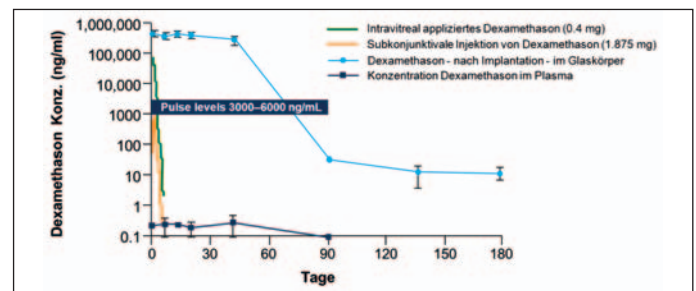
Intravitreale Triamcinolon Injektion

Intraokulare Steroide werden seit geraumer Zeit zur Behandlung der posterioren Uveitis und zur Kontrolle des zystoiden Makulaödems (ZMÖ)

eingesetzt (Sallam A 2011, Jonas 2006). Experimentelle und klinische Daten zeigen, dass durch die intravitreale Injektion (IVI) von Triamcinolon in den Glaskörperraum hohe Konzentrationen des Wirkstoffes in der Netzhaut/ Aderhaut erreicht werden können (Abb.1). Diese Wirkstoffspiegel sind im Vergleich zur Anwendung als parabolbare Steroidinjektion deutlich rascher und gleichzeitig länger therapeutisch wirksam (Roessel, 2009). Allerdings besteht auch dieser Effekt nur temporär und erfordert häufig Reinjektionen.



Abbildung 1: Pharmakokinetik von Dexamethason in Abhängigkeit von der Applikationsart



Die IVI von Triamcinolon reduziert ein ZMÖ und die Glaskörper-infiltration und verbessert dadurch signifikant die Sehfunktion. Üblicherweise werden 2–4 mg, selten 20 mg verwendet. Auch bei Uveitis-formen die als systemische (Autoimmun-) Erkrankung eingeschätzt werden, ließen sich deutliche Therapieerfolge erzielen. Beispiele sind M. Behçet, Sarkoidose, Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom und die sympathische Ophthalmie [Jonas JB 2006, Maca SM 2009]. Um die Risiken wiederholter Injektionen zu vermeiden und um eine längere Wirksamkeit zu erreichen wurden Wirkstoffträger mit Steroiden entwickelt. Die Vorteile liegen in einer kontrollierten Freisetzung der Pharmaka. Zusätzlich muss angemerkt werden, dass es sich bei der IVI von Triamcinolon stets um eine „off label“ Behandlung handelt, die arzneimittelrechtlich der gesonderten Zustimmung des Patienten und Kostenträgers bedarf.

Intravitreale Steroidimplantate und Wirkstoffträger

Wiederholte Exacerbationen intraokularer Entzündungen führen zur zunehmenden Schädigung der sensiblen retinalen Strukturen. Langzeitbeobachtungen bestätigen, dass durch Kontrolle der Entzündung und Prävention von Rezidiven die Langzeitprognose deutlich verbessert wird (Nguyen, 2006). Dies kann durch Implantate, die kontinuierlich Wirkstoffe freisetzen in besonderer Weise erreicht werden. Zudem verliert der Faktor „Compliance“ an Bedeutung. Es stehen verschiedene Wirkstoffe mit unterschiedlichen Trägersystemen als nichtdegradierbare, langwirksame bzw. biologisch abbaubare, kürzer wirksame Präparationen zur Verfügung (Tabelle 1). Während in Europa eine Zulassung für die letztgenannte Variante (Ozurdex) besteht, ist in den USA zusätzlich Reiset für die Behandlung der intermediären bzw. posterioren Uveitis verfügbar. Eine off label Behandlung mit Fluocinolon Implantaten ist allerdings auch in Europa möglich.

Tabelle 1: Vergleich intravitrealer Wirkstoffe bei chronischer, nicht-infektiöser Uveitis.

	Triamcinolon acetoneide (4 mg intravitreal Injektion)	Retisert ¹ (0.59 mg Fluocinolon Implantat)	Ozurdex ² (0.7 mg Dexamethason Implantat)	Methotrexat (400 µg intravitreal Injektion)	Sirolimus (352 µg intravitreal Injektion)	Biologikum (anti-TNFα; infliximab)
Matrix	-	Nicht biodegradierbar	Biodegradierbar	-	-	-
Wirkdauer	3-7 Monate	36 Monate	6 Monate	4 Monate	2 Monate	Keine Daten verfügbar
Visusanstieg	Ca. 50% gewinnen 2 Snellenlinien innerhalb 4 Wochen	21% gewinnen > 15 Zeichen nach Woche 34	38% gewinnen > 15 Zeichen nach Woche 26	87% gewinnen 10 Zeichen nach 3 Monaten	37% gewinnen >= 10 Zeichen	Visusanstieg (logMar) von 0.67±0.56 auf 1.37 ±0.43 nach 4 Wochen
Reduzierte systemische Therapie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Keine Daten verfügbar
Glaukom Chirurgie notwendig	1-2% (Risiko steigt bei Reinjektionen)	31 % nach 24 Monaten	0-0.5% (nach einmaliger Injektion)	Keine	Keine	Keine
Katarakt Chirurgie notwendig	15-30% (Risiko steigt bei Reinjektionen)	93-100%	0-4% (nach einmaliger Injektion)	Keine	Keine	Keine

¹Implantation erfolgt durch Sklerotomie und Skleranah
²Direkte Injektion mittels Applikator ähnlich zur intravitrealen Injektion.

Tabelle 2: Pharmakokinetik und Eigenschaften intravitrealer Kortikosteroide

	Kenalog (Triamcinolon)	Retisert (Fluocinolon)	Ozurdex (Dexamethason)	Iluvien (Fluocinolon)
Wasserlöslichkeit (µg/ml)	21	50	100	50
Halbwertszeit im Glaskörper	18 Tage	2-3 Stunden	3,5 Stunden	2-3 Stunden
Relative Wirkstärke	1	0,4x	3-5x	0,4x
Eliminationskinetik	I. Ordnung	0. Ordnung	I. Ordnung	0. Ordnung
Anwendungsweise	Injektion	Chirg. Implantation	Injektion	Injektion
Off-label	Keine Zulassung in Europa	Keine Zulassung in Europa	FDA/EMA Zulassung	Keine Zulassung in USA

Fluocinolon (Retisert®)

Mehrere Studien konnten eine sehr gute Wirksamkeit des Implantates bei posteriorer Uveitis belegen. Über einen Zeitraum von 3 Jahren konnten Rezidive der Entzündung in den behandelten Augen signifikant reduziert werden und eine deutliche Visusbesserung erreicht werden (Tabelle 2). Gleichzeitig konnte die begleitende systemische Therapie (Immunsuppressiva und Steroide) bei vielen Patienten vermindert oder abgesetzt werden. [Callanan DG 2008]. Es liegen inzwischen auch bei Kindern vergleichbare Erfahrungen vor [Patel CC 2012]. Deutliche Einschränkungen des Retisert Implantates ergeben sich allerdings durch die unerwünschten Wirkungen. Bei ca. 40% der behandelten Augen waren aufgrund intraokularer Drucksteigerung (gg. 2% in den unbehandelten Partneraugen) Glaukomoperationen notwendig. Auch bei der Kataraktentwicklung zeigten sich erhebliche Unterschiede: bei 93% der zuvor phakischen, implantierten Augen wurde eine Katarakt-Operation erforderlich im Gegensatz zu 20% der Partneraugen.

Iluvien (Fa. Alimera Sciences Inc.)

ist ein weiteres intravitreales Implantat das Fluocinolon enthält. Es wird bisher für die Therapie des diabetischen Makulaödems mit einer Wirkdauer bis zu 3 Jahren verwendet [Campochiaro 2010]. Es benutzt die gleiche Wirkstoffmatrix wie Retisert, allerdings mit geringerer Wirkstofffreisetzung (0.2 µg/d) [Campochiaro 2010]. Das Implantat wird im Gegensatz zu Retisert nicht an der Sklera chirurgisch fixiert, sondern durch ein 25-Gauge Injektorsystem in das Auge eingebracht. Phase III Studien haben bei diabetischem Makulaödem bereits positive Ergebnisse gezeigt. Gleichzeitig scheinen die gefürchteten sekundären Drucksteigerungen seltener als bei Retisert aufzutreten. Momentan sind Zulassungsstudien auch für die Anwendung bei intraokularer Entzündung geplant.

Dexamethason (Ozurdex®)

Als kommerzielle Präparation eines Dexamethason Implantates wurde 2010 Ozurdex® (Allergan, nc., Irvine, CA, 0.7 mg) eingeführt und zunächst für die retinale Venenthrombose und später für die Uveitis zugelassen [Haller JA 2010, Boyer DS 2011, Lowder C 2010].

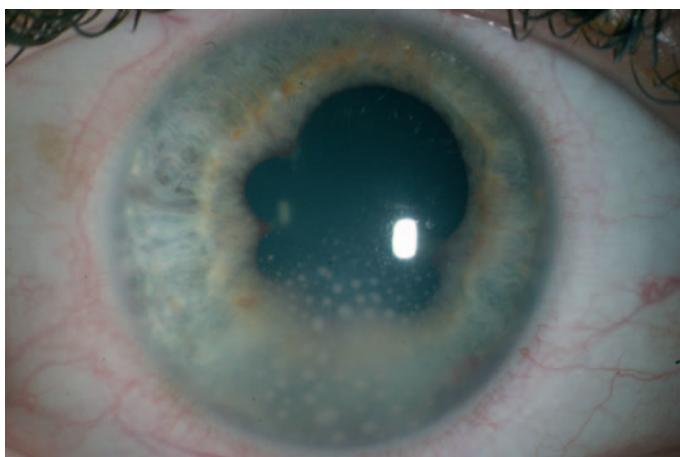
Als Zulassungskriterien wurden die Glaskörpertrübung („Haze“) und der Visusverlauf herangezogen. Für beide Parameter konnten signifikante Verbesserungen erzielt werden. Ein völliges Aufklaren des Glaskörpers konnte nach 8 Wochen bei 47% der Ozurdexpatienten erreicht werden; ein signifikanter Unterschied (12%; p= 0,01) zu Uveitispatienten die eine Scheininjektion erhielten. Gleichzeitig konnte bei einmaliger Anwendung ein deutlich geringeres Risiko für eine Kataraktbildung und für intraokulare Drucksteigerungen gg. Retisert beobachtet werden (Lowder). Es muss allerdings erwähnt werden das „Steroidresponder“ ausdrücklich ausgeschlossen wurden. Erfahrungen aus zwei deutschen Uveitiszentren an einem weniger ausgewählten Patientengut konnten den günstigen Therapieerfolg bestätigen, wiesen allerdings erwartungsgemäß eine höhere Rate zeitlich begrenzter Drucksteigerungen auf. Bei allen betroffenen Patienten konnte mit konservativer Therapie problemlose eine Drucksenkung erreicht werden. Gleichzeitig konnte ein guter Therapieerfolg durch raschen Rückgang der Glaskörpertrübung und des Makulaödems erreicht werden. Allerdings war die Wirkung von Ozurdex® auf einen Zeitraum von ca. 5-6 Monaten begrenzt; somit kann erwartet werden das für viele Patienten wiederholte Injektionen notwendig werden (Pleyer et al submitted, 2012).

Intravitreale Methotrexat Injektion

Um die unerwünschten Effekte intraokularer Steroide zu vermeiden sind eine Reihe weiterer Substanzen überwiegend in kleinen Fallserien eingesetzt worden. Einige davon sollen kurz vorgestellt werden. Methotrexat (MTX) hat sich als Standardtherapie für einige Uveitisformen, z.B. der Uveitis im Kindesalter bei juveniler Arthritis bewährt und wird als Firstline Behandlung empfohlen (Duecker, 2012). Als IVI wurde MTX bisher auch für die Therapie intraokularer Lymphome verwendet. [Wickremasinghe SS 2010] Zusätzlich konnte MTX in einigen kleinen Patientenserien als IVI Injektion (0.4 mg) bei posteriorer Uveitis und ZMÖ erfolgreich verwendet werden. Bei mehr als 80% der Patienten konnte eine Visusbesserung von 10 und mehr Zeichen erreicht werden [Hardwig PW 2006, Taylor SR 2009]. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen berichtet. Ein biologisch abbaubares Mikroimplantat mit MTX das in eine Skleralamelle eingebracht wird und intraokular Wirkstoff freisetzt wurde kürzlich experimentell erfolgreich geprüft [Palakurthi NK 2011]. Bisher ist keine Zulassungsstudie angestrebt.

Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (Avastin, Lucentis®)

Bei chronisch persistierenden Entzündungen werden eine Reihe von löslichen Mediatoren gebildet, die zur Störung der inneren Blut-Retina-Schranke beitragen und damit u.a. zum ZMÖ führen können. Unter anderem zählt auch VEGF zu diesen Mediatoren. Es war daher nahelegend anzunehmen, dass eine anti-VEGF-Behandlung auch das ZMÖ bei intraokularer Entzündung vermindern könnte. In kleinen Patientenserien wurden daher sowohl Bevacizumab als auch Ranibizumab (Lucentis®) intravitreal zur Behandlung des ZMÖ eingesetzt. Die Ergebnisse fielen sehr unterschiedlich aus. Sie reichten vom erfolgreichen Einsatz mit raschem Rückgang des ZMÖ bis zur Wirkungslosigkeit. Auch bei positivem Ansprechen wurden Reinjektionen bereits nach rel. kurzer Zeit erforderlich. Im direkten Vergleich mit IVI von Triamcinolon waren sie in der Behandlung des ZMÖ deutlich unterlegen [Lasave AF 2009]. Als wesentlicher Vorteil gg. den potenteren Steroidpräparationen kann das günstige Nebenwirkungsprofil angeführt werden. Daher kann v.a. bei Patienten mit bekannter "Steroidresponse" die anti-VEGF-Injektion als Behandlungsversuch sinnvoll sein. Auch bei Uveitispatienten mit sekundärer Neovaskularisationsmembran, z.B. nach okulärer Toxoplasmose oder PIC (punctate inner choroidopathy) konnten anti-VEGF-Präparate erfolgreich eingesetzt werden [Bae JH, Lee 2011].



Indikation zur intravitrealen Therapie. Panuveitis bei okulärer Sarkoidose, ohne behandlungspflichtige systemische Beteiligung.

Anti-Tumor Necrosis Factor- α (Infliximab=Remicade®)

Tumornekrose Faktor- α ist ein weiteres wichtiges proinflammatorisches Zytokin, das in hoher Konzentration bei experimenteller Autoimmunuveitis und im Kammerwasser von Uveitispatienten nachgewiesen werden kann. Bei einer Vielzahl entzündlicher Erkrankungen hat sich die Behandlung mit systemisch verwendeten anti-TNF α -Substanzen als großer Fortschritt erwiesen. Ähnliches gilt für einige Formen prognostisch ungünstiger intraokularer Entzündungen, z.B. bei M. Behçet und sympathischer Ophthalmie [Hazirolan D 2012]. Auch hier wurde der Versuch unternommen, durch die IVI von anti-TNF α die unerwünschten Wirkungen bei systemischer Anwendung zu vermeiden. Allerdings sind auch hier die bisherigen Ergebnisse eher enttäuschend. In einigen kleinen Serien konnte durch In-

fliximab eine Visusbesserung und verminderte Makuladicke bei Patienten mit ZMÖ erreicht werden [Farvardin M 2011]. Bei schwerwiegenden Erkrankungen (M. Behçet) war die IVI dagegen wenig überzeugend. Während die IVI in mehreren experimentellen Studien keine Nebenwirkungen zeigte, stehen überzeugende Ergebnisse zur Wirksamkeit noch weitgehend aus. [Hosseini H 2009]. [Melo GB 2012].

Sirolimus

Sirolimus (Rapamycin), ist ein Makrolid-Antibiotikum und wird hauptsächlich in der Transplantationsmedizin eingesetzt. Es weist immunsuppressive, antiangiogene und antiproliferative Eigenschaften auf. Als systemische Therapie hat sich Sirolimus als wirksam in der Behandlung der posterioren Uveitis erwiesen. Es konnten Erfolge bei Patienten erreicht werden, die zuvor nicht mehr auf hochdosierte Steroide ansprachen. [Shanmuganathan VA 2005]. Da jedoch gleichzeitig eine Reihe unerwünschter Effekte eintraten, wurde auch hier die lokale Anwendung geprüft. In einer Phase I-Studie, "SAVE-Studie (Sirolimus as a Therapeutic Approach for Noninfectious Uveitis)", konnte die Sicherheit und Verträglichkeit der Substanz durch zwei unterschiedliche Applikationsweisen – entweder subkonjunktival 1,320 μ g- oder intravitreal 352 μ g- belegt werden [64]. In diese Studie wurden 30 Patienten mit nichtinfektiöser Uveitis eingeschlossen. Zum Studienendpunkt nach 6 Monaten stellten sich beide Anwendungsformen von Sirolimus als sehr effektiv heraus. Es konnte in allen Behandlungsgruppen die Aktivität der Uveitis kontrolliert und Rezidiven effektiv vorgebeugt werden. Als Verlaufsparemeter wurden Glaskörpertrübung, Visusverlauf und die Verminderung systemischer Steroide herangezogen. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen nach lokaler Gabe festgestellt. Zusätzliche Phase II und III-Studien zur IVI von Sirolimus bei Uveitis werden momentan durchgeführt.

Zusammenfassend ist eine erfreuliche Entwicklung bzgl. der Behandlungsoptionen bei posteriorer Uveitis festzustellen. Über lange Zeit war das Spektrum der zugelassenen Wirkstoffe auf systemische Steroide und Cyclosporin A reduziert. Inzwischen ist ein erkennbares Interesse an dieser Indikation erkennbar. Es befinden sich eine Reihe neuer Substanzen in klinischer Prüfung. Gleichzeitig ist absehbar, dass bewährte Substanzen, allen voran Steroide, auch in absehbarer Zukunft eine wichtige Bedeutung beibehalten. Durch veränderte Applikationsweise wird die breite Wirkung von Steroiden vorteilhaft und dauerhaft genutzt, ohne die Risiken der systemischen Behandlung einzugehen. Andererseits ist v.a. eine sorgfältige Überwachung des intraokularen Druckes notwendig, um sekundäre Schäden zu vermeiden.

Sprechstunde für entzündliche Augenerkrankungen („Uveitissprechstunde“)

Prof. Dr. Uwe Pleyer, FEBO

Vertretung:

OÄ Dr. Sibylle Winterhalter

Anmeldung: Donnerstags 8.00 – 14.00

Terminvereinbarung tgl. von 9.00 – 15.00 unter

Tel. 030 - 450 554180

Privatsprechstunde: Dienstags 9.00 – 13.00

Terminvereinbarung tgl. von 9.00 – 15.00 unter 030 450554002

Schwerpunkte dieser Sprechstunde sind Diagnostik und Therapie entzündlicher und infektiöser Augenerkrankungen. Spezifische Abklärung sowie konservative wie operative Therapie beziehen sich u.a. auf folgende Erkrankungen:

Allergische Keratokonjunktivitis

Keratitis

Okuläres Pemphigoid

Skleritis

Blepharitis

Herpesvirus Keratouveitis

Abstoßungsreaktion nach Hornhauttransplantation

Okuläre Vaskulitis

Postoperative Infektionen

Uveitis bei Allgemeinerkrankungen

Uveitis im Kindesalter

Intraokulare Infektionen

Weitere Hinweise unter: http://augenlinik.charite.de/kliniken/campus_virchow_klinikum/sprechstunden/uveitis/

References

- Acharya NR, Hong KC, Lee SM: Ranibizumab for refractory uveitis-related macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009;148:303–309.
- Arevalo JF, Adan A, Berrocal MH, Espinoza JV, Maia M, Wu L, Roca JA, Quiroz-Mercado H, Ruiz-Moreno JM, Serrano MA: Intravitreal bevacizumab for inflammatory choroidal neovascularization: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Pan-American Collaborative Retina Study Group. Retina* 2011;31: 353–363.
- Attur MG, Patel R, Thakker G, et al. Differential antiinflammatory effects of immunosuppressive drugs: cyclosporin, rapamycin and FK-506 on inducible nitric oxide synthase, nitric oxide, cyclooxygenase-2 and PGE2 formulation. *Inflamm Res* 2000;49:20–6.
- Bae JH, Lee SC. Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab compared with intravitreal and posterior sub-tenon triamcinolone acetonide for treatment of uveitic cystoid macular edema. *Retina*. 2011 Oct 18. [Epub ahead of print]
- Boyer DS, Faber DJ, Gupta SK, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, Liu CC, Lou J, Whitcup SM, for the Ozurdex Champlain Study Group: Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011;31: 915–923.
- Butzal M, Loges S, Schweizer M, et al. Rapamycin inhibits proliferation and differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro. *Exp Cell Res* 2004;300:65–71.
- Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF, et al. Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:1191–1201.
- Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Bloom S, Brown DM, Busquets M, Ciulla T, Feiner L, Sabates N, Billman K, Kapik B, Green K, Kane F; Famous Study Group. Sustained ocular delivery of fluocinolone acetonide by an intravitreal insert. *Ophthalmology*. 2010 Jul;117(7):1393-9.e3.
- Chan, W.M., Lim, E., Liu, D.T., et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal granuloma in sarcoidosis. *Am. J. Ophthalmol.* 139:1116–1118, 2005.
- Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S, Christen W, Foster CS: Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114: 1574–1579.
- Couch SM, Bakri SJ. Intravitreal triamcinolone for intraocular inflammation and associated macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2009;3:41-47.
- Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frasch M, Ganser G, Heiligenhaus A, Horneff G, Illhardt A, Kopp I, Krauspe R, Markus B, Michels H, Schneider M, Singendonk W, Sitter H, Spamer M, Wagner N, Niehues T. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2012 ;142:176-93.
- El-Mollayess GM, Noureddine BN, Bashshur ZF: Bevacizumab and neovascular age related macular degeneration: pathogenesis and treatment. *Semin Ophthalmol* 2011;26:69–76.
- Farvardin M, Afarid M, Mehryar M, Hosseini H: Intravitreal infliximab for the treatment of sight-threatening chronic noninfectious uveitis. *Retina* 2010;30:1530–1535.
- Fine HF, Baffi J, Reed GF, Csaky KG, Nussenblatt RB: Aqueous humor and plasma vascular endothelial growth factor in uveitis-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:794–796.
- Fishburne BC, Wilson DJ, Rosenbaum JT, Neuwelt EA. Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1152–1156.
- Giganti M, Beer PM, Lemanski N, Hartman C, Scharman J, Falk N: Adverse events after intravitreal infliximab (Remicade). *Retina* 2010;30:71–80.
- Gregerson DS, Heuss ND, Lehmann U, McPherson SW. Evidence for extrathymic generation of regulatory T cells specific for a retinal antigen. *Ophthalmic Res*. 2008;40:154-9.
- Hardwig PW, Pulido JS, Eric JC, et al. Intraocular methotrexate in ocular diseases other than primary central nervous system lymphoma. *Am J Ophthalmol* 2006;142:883–885.
- Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon Y-H, Jacques M-L, Jiao J, Li X-Y, Whitcup SM: Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134–1146, e1133.
- Hazirolan D, Stübiger N, Pleyer U. Light on the Horizon: biologicals in Behçet uveitis. *Acta Ophthalmol*. 2012 Apr

- ²² Hogewind BF, Zijlstra C, Klevering BJ, Hoyng CB. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory macular edema in idiopathic intermediate or posterior uveitis. *Eur J Ophthalmol*. May-Jun 2008;18(3):429–434.
- ²³ Hosseini H, Safraei A, Khalili MR, Nowroozizadeh B, Eghtedari M, Farvardin M, Nowroozizadeh S, Tolide-le HR. Intravitreal infliximab in experimental endotoxin-induced uveitis. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:818–823.
- ²⁴ Hosseini H, Safraei A, Khalili MR, Nowroozizadeh B, Eghtedari M, Farvardin M, Nowroozizadeh S, Tolide-le HR. Intravitreal infliximab in experimental endotoxin-induced uveitis. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:818–823.
- ²⁵ Jain N, Stinnett SS, Jaffe GJ. Prospective study of a fluocinolone acetonide implant for chronic macular edema from central retinal vein occlusion thirty-six-month results. *Ophthalmology* 2012;119:132–137.
- ²⁶ Jarin RR, Teoh SC, Lim TH. Resolution of severe macular edema in adult Coats' syndrome with high-dose intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye (Lond)*. 2006 Feb;20(2):163–5.
- ²⁷ Jonas JB, Spandau UHM. Repeated intravitreal triamcinolone for chronic sympathetic ophthalmia. *Acta Ophthalmol Scand*. (2006) 84(3):436
- ²⁸ Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide: a change in a paradigm. *Ophthalmic Res*. 2006; 38:218–45.
- ²⁹ Julián K, Terrada C, Fardeau C, Cassoux N, François C, LeHoang P, Bodaghi B. Intravitreal bevacizumab as first local treatment for uveitis-related choroidal neovascularization: long-term results. *Acta Ophthalmol*. 2011 Mar;89(2):179–84.
- ³⁰ Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, Jabs DA, Louis TA, Sugar EA, Thorne JE. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology* 2011;118:1916–1926.
- ³¹ Khalifa Y, Loh AR, Acharya NR. Fluocinolone acetonide intravitreal implants in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2009; 17:431–433.
- ³² Kruh J, Foster CS. Corticosteroid-sparing agents: conventional systemic immunosuppressants. *Dev Ophthalmol*. 2012;51:29–46.
- ³³ Lasave AF, Zeballos DG, El-Haig WM, Diaz-Llopis M, Salom D, Arevalo JF. Short-term results of a single intravitreal bevacizumab (avastin) injection versus a single intravitreal triamcinolone acetonide (kenacort) injection for the management of refractory noninfectious uveitic cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:423–430.
- ³⁴ Lobo AM, Sobrin L, Papaliodis GN. Drug delivery options for the treatment of ocular inflammation. *Semin Ophthalmol*. 2010 Sep-Nov;25(5-6):283–8.
- ³⁵ Lott MN, Schiffman JC, Davis JL. Bevacizumab in inflammatory eye disease. *Am J Ophthalmol* 2009;148:711–717.30
- ³⁶ Lowder C, Belfort R Jr., Lightman S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(5):545–553
- ³⁷ Maca SM, Abela-Formanek C, Kiss CG, et al. Intravitreal triamcinolone for persistent cystoid macular oedema in eyes with quiescent uveitis. *Clin Exp Ophthalmol* 2009; 37:389–396.
- ³⁸ Mahajan VB, Gehrs KM, Goldstein DA, et al. Management of sympathetic ophthalmia with the fluocinolone acetonide implant. *Ophthalmology* 2009;116:552 e1–557 e1.
- ³⁹ Malik AR, Pavesio C. The use of low dose methotrexate in children with chronic anterior and intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005;89:806–808.
- ⁴⁰ Manzano RP, Peyman GA, Khan P, Kivilcim M, Chevez-Barrios P, Takahashi W. Testing intravitreal toxicity of rapamycin in rabbit eyes. *Arq Bras Oftalmol*. 2009 Jan-Feb;72(1):18–22.
- ⁴¹ Melo GB, Moraes-Filho MN, Rodrigues EB, Regatieri CV, Dreyfuss JL, Penha FM, Pinheiro MM, Coimbra RC, Haapalainen EF, Farah ME. Toxicity and retinal penetration of infliximab in primates. *Retina*. 2012 Mar;32(3):606–12.
- ⁴² Moreker MR, Lodhi SA, Pathengay A. Role of intravitreal triamcinolone as an adjuvant in the management of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Indian J Ophthalmol*. 2007 Nov-Dec;55(6):479–80.
- ⁴³ Morse LS, Ashton P, Levy B, Mann ES, Elliott D. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2011;118:1580–1586.
- ⁴⁴ Nguyen QD, Callanan D, Dugel P, Godfrey DG, Goldstein DA, Wilensky JT. Treating chronic noninfectious posterior segment uveitis: the impact of cumulative damage. *Proceedings of an expert panel roundtable discussion*. *Retina*. 2006; Suppl:1–16.
- ⁴⁵ Nührenberg TG, Voisard R, Fahlisch F, et al. Rapamycin attenuates vascular wall inflammation and progenitor cell promoters after angioplasty. *FASEB J* 2005;19:246–8.
- ⁴⁶ Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S. Intravitreal triamcinolone acetonide in sympathetic ophthalmia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 734–736.
- ⁴⁷ Palakurthi NK, Correa ZM, Augsburger JJ, Banerjee RK. Toxicity of a biodegradable microneedle implant loaded with methotrexate as a sustained release device in normal rabbit eye: a pilot study. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics* 2011;27:151–156.
- ⁴⁸ Patel CC, Mandava N, Oliver SCN, Braverman R, Quiroz-Mercado H, Olson JL. Treatment of intractable posterior uveitis in pediatric patients with the fluocinolone acetonide intravitreal implant (retisert). *Retina* 32:537–542, 2012
- ⁴⁹ Patel RD, Momi RS, Hariprasad SM. Review of ranibizumab trials for neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 2011;26: 372–379.
- ⁵⁰ Pavesio C, Zierhut M, Baiji K, Comstock TL, Usner DW. Evaluation of an intravitreal fluocinolone acetonide implant versus standard systemic therapy in noninfectious posterior uveitis. *Ophthalmology* 2010;117:567–575.
- ⁵¹ Pleyer U, Klamann M, Winterhalter S, Thuru S. Ozurdex: A new therapeutic option in uveitis - Clinical outcome from two German uveitis centers. *ARVO abstract*
- ⁵² Razaehinejad MR, Katz LJ. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2012;47:66–80.
- ⁵³ Roesel M, Guffelsch M, Heinz C, Heimes B, Zurek-Imhoff B, Heiligenhaus A. Intravitreal and orbital floor triamcinolone acetonide injections in noninfectious uveitis: a comparative study. *Ophthalmic Res*. 2009; 42:81–6.
- ⁵⁴ Rouvas A, Petrou P, Douvali M, Ntouraki A, Vergados I, Georgalas I, Markomichelakis N. Intravitreal ranibizumab for the treatment of inflammatory choroidal neovascularization. *Retina*. 2011;31(5):871–9
- ⁵⁵ Sallam A, Comer RM, Chang JH, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for uveitic macular edema in children. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:200–205.
- ⁵⁶ Sallam A, Taylor SRJ, Lightman S. Review and update of intraocular therapy in noninfectious uveitis. *Current Opinion in Ophthalmology* 2011, 22:517–522.
- ⁵⁷ Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, Foster CS. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients. *Ophthalmology* 2001;108:1134–1139.
- ⁵⁸ Seth RK, Gaudio PA. Treatment of serpinginous choroiditis with intravitreal fluocinolone acetonide implant. *Ocul Immunol Inflamm* 2008; 16:103–105.
- ⁵⁹ Shanmuganathan VA, Casely EM, Raj D, et al. The efficacy of sirolimus in the treatment of patients with refractory uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005;89:666–9.
- ⁶⁰ Sharma SM, Nestel AR, Lee RW, et al. Clinical review: anti-TNFalpha therapies in uveitis—perspective on 5 years of clinical experience. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17(6):403–414.
- ⁶¹ Shinzato M, Yamashiro Y, Miyara N, Iwamatsu A, Takeuchi K, Umikawa M, Bayarjargal M, Kariya K, Sawaguchi S. Proteomic analysis of the trabecular meshwork of rats in a steroid-induced ocular hypertension model: downregulation of type I collagen C-propeptides. *Ophthalmic Res*. 2007;39(6):330–7.
- ⁶² Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4:525–533.
- ⁶³ Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology* 2002;109:1709–1716.
- ⁶⁴ Stepien KE, Eaton AM, Jaffe GJ, Davis JL, Raja J, Feuer W. Increased incidence of sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide in spring 2006. *Retina*. 2009;29(2):207–213.
- ⁶⁵ Taylor SRJ, Isa H, Joshi L, Lightman S. New developments in corticosteroid therapy for uveitis. *Ophthalmologica* 2010;224(suppl 1):46–53
- ⁶⁶ Taylor SR, Hahot-Wilner Z, Pacheco P, Lightman SL. Intraocular methotrexate in the treatment of uveitis and uveitic cystoid macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:797–801.
- ⁶⁷ Uncer S, Yilmaz S, Urgancioglu M, Tugal-Turkun I. Results of intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) injection for the treatment of panuveitis attacks in patients with Behçet disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007 Aug;23(4):395–401.
- ⁶⁸ Wickremasinghe SS, Ojaimi E, Lim L, Stawell R, McKelvie P, Zamir E. Intravitreal methotrexate as adjunctive, palliative therapy in intraocular T-cell lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010 Jun;18(3):184–6.
- ⁶⁹ Wolfensberger TJ, Gregor ZJ. Macular edema—rationale for therapy. *Dev Ophthalmol*. 2010;47:49–58.



Der okuläre Morbus Behçet

Prof. Dr. Nicole Stübiger

Einleitung / Definition

Beim Morbus Behçet (MB) handelt es sich um eine systemische Vaskulitis, die ein weites Spektrum mukokutaner, okulärer, vaskulärer, gastrointestinaler, muskuloskeletaler und zentralnervöser Befunde umfasst.

Die Diagnose erfolgt nach den Kriterien der International Study Group (1990) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien

Diagnostische Kriterien nach der „International Study Group for Behçet’s disease“
Obligates Symptom: Rezidivierende orale Aphthen (mindestens 3x jährlich)
Plus 2 der 4 folgenden Kriterien
- Genitaluzera
- Augenbeteiligung
- Hautveränderungen (Erythema nodosum, Follikulitis, sterile Pusteln)
- Positiver Pathergie - Test

Okuläre Manifestationen

Eine Augenbeteiligung gehört neben der ZNS-Manifestation zu den ernsthaftesten Veränderungen eines M. Behçet, da trotz Immunsuppression oft ein sehr schlechtes Visusergebnis im Verlauf zu beobachten ist.

Die entzündlichen Augenveränderungen beim Morbus Behçet, welche auch als okulärer MB bezeichnet werden, treten in bis zu 60-80% der betroffenen Patienten auf, und sind meist bei Erstmanifestation, bzw. spätestens nach 2-4 Jahren vorhanden – haben Patienten jedoch in den ersten 5 Jahren keine Augenbeteiligung entwickelt, ist das Auftreten eines okulären MB äusserst selten. In immerhin 10-20% aller Patienten stellt die okuläre Manifestation das initiale MB-Symptom dar (Zafirakis & Foster 2002).

Die Häufigkeit des Auftretens einer okulären Manifestation wird bei Frauen mit 67-75% und bei Männern mit 83-95% beschrieben (hierbei sind 70% der betroffenen Männer, jünger als 25 Jahre) – die Erkrankung verläuft mit einer schlechteren Prognose bei männlichen Patienten, ein beidseitiges, rezidivierendes Auftreten wird in bis zu 80% der Patienten beobachtet:

Die primäre Manifestation ist jedoch in 50-87% der Patienten eine unilaterale anteriore Uveitis, die sich erst im Verlauf bei 75% der Betroffenen zu einer bilateralen Panuveitis mit einem chronisch rezidivierenden Verlauf entwickelt. Hierbei handelt es sich um eine nicht-granulomatöse Entzündungsreaktion mit einer nekrotisierenden obliterativen Vaskulitis, die sowohl im vorderen als auch im hinteren Augenabschnitt getrennt auftreten kann, meist jedoch das komplette Auge betrifft.

Veränderungen des vorderen Augenabschnittes

Häufig tritt eine anteriore Uveitis, meist in Form einer Iridozyklitis, auf, welche bei 10% der Patienten die einzige okuläre MB-Manifestation darstellen kann. In der Literatur wird in 20-30% der Patienten das Auftreten einer klassischen Hypopyoniritis beschrieben, die jedoch heute deutlich seltener zu beobachten ist. Zumeist zeigt sich eine isolierte anteriore, nicht-granulomatöse Uveitis ohne die Ausbildung eines Hypopyons - es ist davon auszugehen, dass die heutzutage früher einsetzende und aggressivere Therapie dafür verantwortlich zu machen ist (Stübiger 2001). Jedoch sollen Patienten, die dennoch ein Hypopyon entwickeln, eine deutlich schlechtere Prognose bzgl. der Visuserwartung aufweisen, da sie im weiteren Verlauf neben einer retinalen Vaskulitis, zumindest in der Hälfte der Fälle, auch eine Optikusatrophie entwickeln.

Betroffene Patienten können neben einem geröteten Auge über periorbitale Schmerzen, Photophobie und verschwommenes Sehen klagen. Die Spaltlampenuntersuchung zeigt neben einer konjunktivalen und ziliaren Injektion, feine Zellen, einen Flare (Tyndall-Effekt) in der Vorderkammer wie auch retrocorneale, überwiegend speckige Präzipitate.

In Augen mit einer heftigen Entzündungsreaktion, in denen mit der direkten Spaltlampenuntersuchung kein Hypopyon zu sehen ist, kann ein schmales Leukozytenband lediglich bei der Gonioskopie zu sehen sein (sog. Kammerwinkel-Hypopyon).

Die anteriore Uveitis entsteht meist binnen weniger Stunden und hat einen eher explosiven Charakter – es gibt Berichte über Patienten, die aus komplettem Wohlbefinden heraus 2 Stunden später eine massive intraokulare Entzündung entwickelt hatten - und kann spontan, d.h. auch ohne die Initiierung einer adäquaten Therapie, nach 2-3 Wochen, abheilen, ohne eine Beteiligung des hinteren Augenabschnittes aufzuweisen.

Eher untypische Veränderungen im Rahmen eines MB stellen ein Sicca-Syndrom, eine Konjunktivitis (mit oder ohne subkonjunktivale Blutungen), eine (Epi-)Skleritis, eine Keratitis mit oder ohne corneale Ulzerationen, Läsionen der Lider oder auch extraokuläre Muskelparesen dar.



Veränderungen des hinteren Augenabschnittes

Veränderungen des posterioren Segmentes beinhalten eine zelluläre Infiltration des Glaskörpers. Diese kann sehr diskret ausfallen, indem nur wenige Zellen zwischen den einzelnen Fibrillen sichtbar sind oder auch, zumeist in den akuten Entzündungsphasen, eine dichte plasmoide Reaktion aufweisen. Eine isolierte Vitritis ist für Patienten mit MB nicht typisch. Die charakteristischste Manifestation beim okulären MB stellt die okklusive, nekrotisierende retinale Vaskulitis dar, die überwiegend am hinteren Pol auftritt (Zafirakis & Foster 2002). Pathognomonisch für den MB, da dieser die einzige systemische Vaskulitis darstellt, welche gleichzeitig mittelgroße Arterien und Venen betrifft, ist auch die gleichzeitig auftretende Beteiligung dieser beiden Gefäßarten retinal, wobei hier überwiegend die retinalen Venen betroffen sind. Andere typische Befunde stellen venöse und kapilläre Dilatationen sowie eine vermehrte Tortuositas vasorum dar. Auch kann eine akute Phlebitis und auch eine Thrombangiitis obliterans auftreten, die zu massiven retinalen Blutungen und zur Glaskörperblutung führen können. Zusätzlich können perivaskuläre Gefäß-einscheidungen und gelblich-weiße Infiltrate, umgeben von kleinen Blutungen, sichtbar sein. Retinale Ödeme, insbesondere im makulären Bereich, treten in bis zu 45% der Patienten auf.

Auch eine choroidale Manifestation ist bekannt, man geht davon aus, dass choroidale Infarkte weitaus häufiger auftreten, als bisher bekannt ist.

Zusätzlich kommt es bei ca. 25% der Patienten im Rahmen des okulären MB auch zu einer Beteiligung des N. opticus, meist sichtbar in Form einer hyperämischen und randunscharfen Papille. Auffällige Papillen-ödeme sind selten, wenn jedoch vorhanden gelten sie als Ausdruck einer akuten Mikrovaskulitis der Arteriolen des Sehnervens.

Komplikationen

Durch den rezidivierenden Entzündungsverlauf können am vorderen Augenabschnitt periphere vordere oder posteriore Synechien und eine Irisatrophie auftreten. Irisneovaskularisationen weisen auf eine Beteiligung des posterioren Segmentes hin. Bei ausgeprägten vorderen oder auch hinteren Synechien, z.B. einer Iris bombe durch eine Secclusio pupillae, besteht die Gefahr eines Sekundärglaukomes. Nach dem Abklingen der akuten entzündlichen Veränderungen zeigt sich dann häufig, als Ausdruck der vorausgegangenen ischämischen Veränderungen durch die okklusive Vaskulitis, eine retinale Atrophie, welche hauptsächlich für die resultierende Visusminderung verantwortlich ist. Zusätzlich kann es zum Auftreten von Neovaskularisationen an der Papille oder retinal kommen, die neben Glaskörperblutungen auch zu einer konsekutiven Loch- oder Membranbildung, mit einer späteren Ablatio retinae, führen können.

Als zusätzlicher Ausdruck der rezidivierenden massiven okklusiven retinalen Vaskulitis kann es zur Ausbildung von verschlossenen, „silver-wired“ Gefäßen, zu fibrotischen Veränderungen des hinteren Poles mit unterschiedlicher Ausprägung chorioretinaler Narben, retinaler Pigmentepithelveränderungen und einer Optikusatrophie kommen.

Diagnose des okulären Morbus Behçet

Die Diagnose des okulären MB ergibt sich aus den klinischen Symptomen, die die Spaltlampenuntersuchung und die Funduskopie ergeben. Hilfreich, da sie zusätzliche Aussagen über die Morphologie und die Funktion des hinteren Augenabschnittes liefern, können auch Untersuchungen, wie die Fluoreszein-, die Indozyaningrünangiographie oder auch die Elektrophysiologie sein.

Therapie

Nach wie vor stellt die Therapie des MB eine große Herausforderung dar, nicht zuletzt aufgrund der nach wie vor unklaren Ätiologie dieses Krankheitsbildes, wie auch durch das heterogene Auftreten innerhalb einzelner Patienten und verschiedener ethnischer Gruppen. Da nahezu alle Organe betroffen sein können, sollte die Therapie interdisziplinär ausgerichtet sein, was meist die Zuweisung des Patienten in ein, auf die Diagnose und Therapie dieser Erkrankung, spezialisiertes Zentrum beinhaltet.

Ein Faktor, der das therapeutische Vorgehen zusätzlich erschwert, ist das Fehlen eines standardisierten Therapieregimes. Bis heute basiert die Therapie, da kontrollierte, randomisierte Studien fehlen, auf offene, unkontrollierte Studien, Pilot-Studien sowie retrospektiv analysierte Fallserien. Momentan existiert lediglich eine Empfehlung der EULAR (European League against Rheumatism), die besagt, dass bei einer okulären Beteiligung neben Steroiden eine immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A (CSA) oder Azathioprin initiiert werden sollte, bei einer weiteren Verschlechterung wird empfohlen, entweder einen TNF α -Blocker oder Interferon- α einzusetzen (Hatemi2008).

Da die Prognose der Augenbeteiligung nach wie vor als schlecht gilt, stellt insbesondere die Beteiligung des hinteren Augenabschnittes eine der ernsthaftesten und für den Patienten bedrohendsten Manifestationen des MB dar, da ohne Therapie ein kompletter Visusverlust (keine Lichtscheinwahrnehmung) nach durchschnittlich 3,4 Jahren nach Beginn der Augenmanifestation, droht. Konsequenterweise ergibt sich hieraus, dass beim okulären MB die Therapie früher und aggressiver als bei anderen Uveitisformen eingeleitet werden sollte. Zwar hat die Einführung neuer Immunsuppressiva einen deutlichen therapeutischen Fortschritt gebracht, jedoch zeigen verschiedene Studien, dass dennoch bis zu 74% der betroffenen Augen innerhalb von 5-10 Jahren einen deutlichen Visusverlust erleiden (definiert als Visusverschlechterung auf 20/200 oder weniger) (Deuter2010).

Da dies jedoch ein sehr unbefriedigendes Ergebnis darstellt, sollte das Ziel neuer Therapiestrategien die Verbesserung der Visusprognose, i.S. einer Erhaltung eines normalen bzw. guten Visus, durch Verhinderung neuer Rezidive und durch ein adäquates Management der retinalen Vaskulitis und der sich hieraus ergebenden Komplikationen, darstellen. Diesem Ziel scheint man mit der Einführung der Biologika, dem Interferon- α und den TNF- α Antagonisten, näher gekommen zu sein.

Therapie des okulären MB – welches Biologikum ist vorzuziehen?

Beide Substanzen scheinen sehr ähnlich effektiv zu sein. Nach wenigen Tagen bzw. Wochen kommt es zu einer überwiegend kompletten Remission in bis zu 90% der Patienten, auch der Visus steigt bzw. stabilisiert sich entsprechend bei über 90% der Patienten.

Zusätzlich zeigt sich das Nebenwirkungsprofil an einigen Stellen überlappend, wie z.B. die Induktion von immunogenen Erkrankungen und die Ausbildung von Autoantikörpern, wie Antinukleäre Antikörper, Doppelstrang DNS Antikörper und nicht zuletzt auch die Bildung von Antikörpern gegen das Biologikum selbst.

An anderen Stellen jedoch scheinen die Nebenwirkungen der TNF alpha Blocker ernsthafter zu sein, bedenkt man z.B. die Erhöhung des Malignomrisikos.

Auch erscheint ein grosser Vorteil der Interferone darin zu liegen, dass bis zu 68% der Patienten die Therapie beenden können und eine Rezidivfreiheit über einem Zeitraum von 1,5-13 Jahren aufweisen (Deuter 2010). Im Vergleich hierzu muss betont werden, dass beim Einsatz der TNF alpha Blocker eine Stabilisierung des okulären MB überwiegend einer remittierenden Medikamentengabe bedarf und so nur bei 40% der betroffenen Patienten eine Langzeitremission innerhalb eines Zeitraumes von 0,5-3 Jahren erzielt werden konnte (Benitez-del-Castillo 2005, Mustaq 2007).

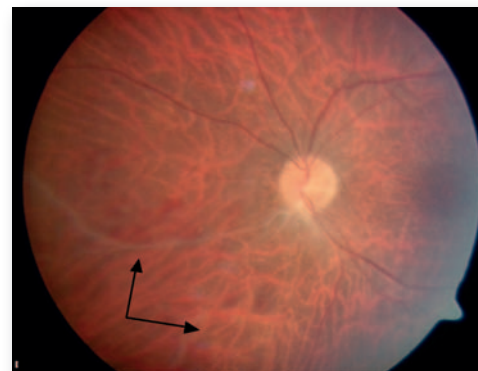


Abb. 1: Typische Fundus-Veränderungen eines Patienten mit Morbus Behçet: retinale Blutungen und okkludierte retinale Gefäße

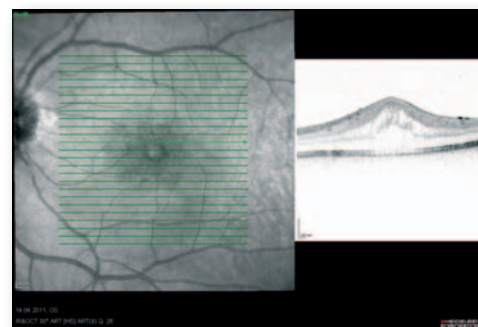


Abb. 2: Darstellung eines entzündlich bedingten zystoiden Makula-ödemes mittels der okulären Kohärenztomographie (OCT) bei posteriorer Uveitis beim Morbus Behçet

Uveitis / Immunologie / Trockenes Auge - Sprechstunde am CBF

Team CBF:

Prof. Dr. Nicole Stübiger

Vertretung: OÄ Dr. Dominique Späth

Fr. Dr. Mirjam Rossel

Fr. Dr. Claudia Thieme

Anmeldung:

Uveitis / Immunologie / Trockenes Auge - Sprechstunde
donnerstags & freitags 8.00 – 17.00

Terminvereinbarung tgl. von 9.00 – 15.00 unter
Tel. 030 – 8445 2369

Privatsprechstunde

donnerstags & freitags 9.00 – 13.00

Terminvereinbarung tgl. von 9.00 – 16.00 unter 030 84452331

Referenzen bei der Autorin

- Deuter CM, Zierhut M, Möhle A, Vonthein R, Stübiger N, Kötter I: Long-term remission after cessation of interferon-treatment in patients with severe uveitis due to Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2010, 62(9):2796-2805
- Hatemi G, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, Hourman MH, Kötter I, Olivieri I, Salvarani C, Sfikakis PP, Siva A, Stanford MR, Stübiger N, Yurdakul S, Yazici H: EULAR Recommendations for the Management of Behçet's Disease: Report of a Task Force of the European Standing. *Ann Rheum Dis* 2008, 67:1656-62
- Zafraakis, P. and Foster, C.S. Behçet's disease in *Diagnosis and Treatment in Uveitis*. Foster CS, Vitale, AT, Saunders Philadelphia, 2002, 632-652
- International Study Group for Behçet's Disease, Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990, 335:1078-1080
- Benitez-del-Castillo JM, Martinez-de-la-Casa JM, Pato-Cour E et al.: Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNFalpha (infliximab). *Eye* 2005, 19(8):841-5
- Mustaq B, Saeed T, Situnayake RD et al.: Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye* 2007, 21:824-5
- Stübiger N, Kötter I, Deuter C, Zierhut M: Behçet's disease: uveitis therapy with interferon-2a – prospective study in 33 patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001, 218:768-73
- Stübiger N, Pleyer U. Typical and atypical ocular manifestations of Behçet's disease. *Ophthalmologe*. 2012 Jun;109(6):558-62.
- Hazirovan D, Stübiger N, Pleyer U. Light on the Horizon: biologicals in Behçet uveitis. *Acta Ophthalmol*. 2012 Apr 20



Klinik und Therapie der Endophthalmitis

Dr. Sibylle Winterhalter

Die Endophthalmitis ist eine schwere, intraokulare Inflammation, die durch das Eindringen eines infektiösen Erregers in das Auge hervorgerufen wird. Ohne eine zeitnahe und ausreichende Behandlung droht die Erblindung und der Verlust des Auges. Dieses wird nicht nur durch das Eindringen des Erregers sondern auch die darauf erfolgende Immunantwort bedingt.

Generell wird bei der Endophthalmitis nach dem Infektionsweg zwischen exogener und endogener Endophthalmitis unterschieden.

Exogene Endophthalmitis

Zu einer exogenen Endophthalmitis kann es nach operativen Eingriffen, Traumata oder als Durchwanderungsendophthalmitis bei Hornhautinfiltraten kommen. In der Literatur wird über eine postoperative Endophthalmitisrate zwischen 0,01% und 0,367% je nach chirurgischem Eingriff, Studie und unterschiedlichen Ländern berichtet. Die postoperative Endophthalmitis wird weiterhin unterteilt in eine akute und eine chronische Form.

Akute postoperative Endophthalmitis

Die akute Endophthalmitis tritt meistens einige Tage postoperativ selten jedoch bis zu 6 Wochen nach dem operativen Eingriff mit einem akuten und zügig fortschreitenden Befund auf. Die Virulenz des Erregers stellt sich durch den Zeitpunkt des Auftretens nach der Operation, der Krankheitsprogression und dem Schweregrad der klinischen Zeichen dar.

Tabelle: die häufigsten Erreger der akuten postoperativen Endophthalmitis

Erreger	Virulenz und Häufigkeit
Staphylococcus epidermidis	relativ gering virulent, 40- 70%, besonders bei Diabetikern
Staphylococcus aureus	relativ virulent, 10- 20%
Streptococcus species	relativ virulent, in 6- 9%
Gram- negative Stäbchen (Proteus, Pseudomonas, Serratia)	virulent, relativ selten
Bacillus species	sehr virulent, extrem selten

Typisches klinisches Bild

- Patienten leiden meistens unter starken Schmerzen. Diese können jedoch auch insbesondere bei Diabetikern fehlen.
- Stark gerötetes Auge aufgrund gemischter konjunkivaler und ciliarer Injektion.
- Reizmiosis. Diese kann durch postoperativ verordnete Mydriatika maskiert sein.

- Hornhautödem ggf. in Verbindung mit Descemeifalten

- Massiver Vorderkammerzellsbefund in Verbindung mit Hypopyon und Fibrinnetz oder Fibrinmembran treten schnell auf. Sich entwickelnde Fibrinmembran legt sich über Iris, Pupillarebene/ Linse/ IOL.

Cave: Hypopyon kann bei Patientenuntersuchung im Bett nicht zu sehen sein.

- Je nach Glaskörperzellsbefund kommt es konsekutiv zu vermindertem Einblick auf den hinteren Pol und Gefäße kleinerer bis größerer Ordnung bis nur noch Rotreflex vorhanden ist. Ebenfalls Verlust des Rotreflexes bei weiterem Fortschreiten.
- Je nach Einblick können ggf. retinale Blutungen, Infiltrate, Gefäßneurosen und nekrotische Areale zu sehen sein.
- Patienten berichten aufgrund der genannten Befunde über zügige Visusverschlechterung beginnend mit Punktesehen bis zum vollständigen Nebelsehen.



Klinisches Bild der akuten Endophthalmitis nach intravitrealer Injektion

Da sich die Erreger bei der akuten Endophthalmitis nach intravitrealer Injektion bereits direkt im Glaskörperraum befinden, kann der Vorderabschnittsbefund trotz eines verherrenden Hinterabschnittsbefundes sehr viel geringer ausgeprägt sein wie oben beschrieben. Deshalb sollte gerade bei Endophthalmitis nach intravitrealen Injektionen zügig die Indikation zur Vitrektomie gestellt werden.

Chronische postoperative Endophthalmitis

Tritt die Endophthalmitis nach 6 Wochen oder später auf, handelt es sich um eine chronische Endophthalmitis.

Typisches klinisches Bild

- Häufig schmerzlos und kann für Monate persistieren
- Wird häufig als nicht infektiöse Uveitis fehldiagnostiziert, da sie sich initial unter topischen Steroiden bessert und bei Absetzen oder Ausschleichen der Steroide verschlechtert.
- Granulomatöse Hornhaut- und IOL- Präzipitate möglich
- Häufig nur Mikrohypopyon
- Durch Bakterien oder Pilze mit niedriger Virulenz ausgelöst
 - Propionibacterium acnes 48%
 - Pilze 21%
 - Gram positive Stäbchen 16%
- Bei Propionibakterien kommt es insbesondere zu einem weißen intrakapsulären Plaque.
- Eher milde Vitritis jedoch auch bis zu dichter Vitritis bei Staphylococcus epidermidis reichend.

Endogene Endophthalmitis

In 5- 10% der Endophthalmitiden wird diese endogen ausgelöst. In der Literatur wird ein Durchschnittsalter von 35- 62 Jahren angegeben. Bei 12- 25% der Patienten sind beide Augen betroffen. Selten erkranken vermeindlich „gesunde“ Patienten. Die meisten Patienten weisen jedoch einen oder mehrere Risikofaktoren auf, die grob in 3 Kategorien eingeteilt werden können:

- Intravenöser Drogenabusus
- Immunsuppression (z.B. HIV, Alkoholabusus, Diabetes mellitus, Tumorerkrankung, medikamentös)
- Intensivmedizinische Betreuung (bei z.B. Sepsis, Endokarditis, Darm- OP, Hämodialyse, Zentralvenenkatheter, Pneumonie)

Pilze und Bakterien verursachen zu gleichen Teilen die endogene Endophthalmitis. Dieses unterscheidet die endogene von der postoperativen akuten Endophthalmitis, bei der Bakterien deutlich überwiegen. Die endogene Pilzendophthalmitis wird dabei hauptsächlich durch *Candida albicans* ausgelöst.

Typisches klinisches Bild

- Bei der bakteriellen endogenen Endophthalmitis zeigt sich im Wesentlichen das oben genannte Bild der akuten postoperativen Endophthalmitis, wobei der Beginn im Hinterabschnitt wie bei Z.n. intravitrealer Injektion liegt.
- Die Pilzendophthalmitis beginnt häufig mit einem makulären Infiltrat und darüber liegenden Schneeballartigen Pilzkolonien. Die Infiltrate können jedoch auch peripher beginnen.

Therapie

Die medikamentöse Therapie erfolgt in unserer Klinik nach folgendem Schema:

	intraokular	Systemisch (mindestens 7d)	
akute postoperative Endophthalmitis + chronische Endophthalmitis durch Filterkissen oder Fadeninfektion + traumatische Endophthalmitis	1mg Vancomycin + 2mg Fortum	Erwachsene 2x 1g Vancomycin + 3x 2g Fortum + bis zu 1x 5mg/kgKG/d Prednisolon	Kinder 2x 20mg/kgKG/d Vancomycin + 3x 17-33mg/kgKG/d Fortum + bis zu 1x 5mg/kgKG/d Prednisolon
Chronisch rezidivierende Endophthalmitis	1mg Vancomycin + und/ oder Amphotericin/ Voriconazol	4x 0,5g Vancomycin und/ oder Amphotericin B/ Voriconazol	



Abb. 1: Typisches klinisches Bild einer akuten Endophthalmitis mit konjunktivaler Injektion, Hypopyon, Fibrinnetz, Irishyperämie und beginnenden hinteren Synechien 2 Tage nach Cataractoperation mit plötzlicher Visusverschlechterung. Bei Visus von HBW und nur noch Fundusrot wurde der Patient sofort vitrektomiert.



Abb. 2: Patient zu Beginn einer Candidaendophthalmitis mit plötzlicher Visusverschlechterung LA auf 0,4 bei Z.n. i.v. Drogenabusus, Hepatitis C, aktuell Z.n. ZVK bei Hautabszessen.

Vitrektomie

1995 wurde die EVS (Early Vitrectomy Study) veröffentlicht, die an 420 Endophthalmitis-Augen zwischen 1990 und 1994 durchgeführt wurde. Die EVS steht vielfach in der Kritik, da die Studienautoren folgende Schlussfolgerungen daraus zogen:

1. Systemische Antibiotika verbessern nicht den Endvisus
2. Eine Vitrektomie ist nur in Augen mit Lichtscheinprojektion indiziert

Dagegen scheinen jedoch folgende Erfahrungswerte bzw. logische Überlegungen zu sprechen:

Hauptgründe für eine frühzeitige Vitrektomie

- Dramatische Reduktion von Bakterien oder Pilzen und deren Toxine/ Zerfallsprodukte, die sich toxisch auf die Photorezeptoren auswirken
- Erregernachweis zur Therapieoptimierung
- Verbesserte Wirkungsmöglichkeit der intraokulär verabreichten Medikamente
- Direkte Inspektion der Netzhaut
- Wenn die Vitrektomie vor Verlust der Sichtbarkeit der Gefäße erster Ordnung durchgeführt werden kann, wird dadurch die visuelle Rehabilitationsmöglichkeit deutlich verbessert.

Empfehlungen zur Vitrektomie

- Die Hornhaut leidet bei fortgeschrittener Endophthalmitis unter einem Epithelödem. Damit optimale OP- Bedingungen vorliegen, sollte eine frühzeitige Hornhautabasio erfolgen.
- Hypopyon und Fibrin müssen für optimale OP- Bedingungen soweit wie möglich entfernt werden
- Eine weite Pupille ist erforderlich und sollte notfalls durch Irishäkchen erreicht werden.
- Bei Pseudophakie sollte die Hinterkapsel zur Erregerentlastung eröffnet werden. Bei phakem Auge ist eine Linsenentfernung für gute Sichtbedingungen in Erwägung zu ziehen.
- Falls das Risiko der iatrogenen Lochbildung während der Vitrektomie gering erscheint, sollte eine hintere Glaskörpergrenzmembranabhebung induziert werden. Ansonsten sollte nur eine Corevitrektomie durchgeführt werden.

Folgendes Vorgehen hat sich bei Vorstellung eines Patienten mit akuter Endophthalmitis sehr bewährt:

1. Patienten nüchtern lassen und direkt auf die Station bringen
2. Sofortiger Beginn der i.v. Antibiose
3. Information des zuständigen Netzhauthintergrundes sowie des zuständigen Dienstarztes, damit ggf. 2-3 h später Verlaufskontrolle durchgeführt wird bzw. Patient bei der Morgensvisite zuerst gesehen wird.
4. Falls noch Gefäße 2. Und 3. Ordnung zu sehen sind Überlegung der intravitrealen Injektion und Patienten täglich nüchtern lassen zur Visite, falls OP erforderlich
5. Falls nur noch Gefäße 1. Ordnung zu sehen sind und weniger, Entscheidung zur Vitrektomie zum nächstmöglichen Zeitpunkt
6. Oberkörperhochlagerung, damit keine zusätzliche Toxinbelastung aufgrund der Lagerung im Makulabereich erzeugt wird.
7. Bei schlechtem Einblick tägliche Ultraschallkontrollen.

Schlussfolgerung

Aufgrund der Schwere des Erkrankungsbildes sollte anhand der klinischen Zeichen die akute postoperative sowie endogene Endophthalmitis zu einer sofortigen intensiven Behandlung führen, da in den meisten Fällen ein Zeitverlust mit Visusverlust gleichzusetzen ist.

Netzhautchirurgie am CVK

Prof. Dr. Antonia Joussem
Dr. Bert Müller
Dr. Sibylle Winterhalter

Anmeldung

Netzhautsprechstunde mittwochs 8.00 – 16.00 Uhr

Terminvereinbarung

tgl. von 9.00 – 15.00 Uhr unter 030 450554018

Privatsprechstunde

montags 8.00 – 16.00 Uhr

Terminvereinbarung

tgl. von 9.00 – 15.00 Uhr unter 030 450554002

Stationäre Termine

Station 10B

Terminvereinbarung

unter 030 450654053 tgl. von 9.00 – 15.00 Uhr

Behandlungsspektrum

- Behandlung von Notfällen (Amotio, perforierende Augenverletzungen)
- 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

Literatur

1. Kuhn F, Gini G „Complete and Early Vitrectomy for Endophthalmitis (CEVE) as Today's Alternative to the Endophthalmitis Vitrectomy Study.“ aus Vitreoretinal Surgery 2007
2. Neß T “Endogene Endophthalmitis.“ Ophthalmologie 2007
1. Maalouf F et al „Chronic Postoperative Endophthalmitis: A Review of Clinical Characteristics, Microbiology, Treatment Strategies and Outcomes.“ Int J Inflamm 2012



Vitreomakuläre Adhäsion

PD Dr. Annette Hager

Das vitreomakuläre Traktionssyndrom wurde erstmals 1967 von Jaffe ⁷⁾ als Folge einer partiellen hinteren Glaskörperabhebung beschrieben. In der klassischen Form ist der Glaskörper in der gesamten Peripherie abgehoben und bleibt am hinteren Pol adhären. Daraus resultiert eine anteroposteriore Traktion in einem oft ausgedehnten Areal, das die Makula und die Papille mit einschließen kann.

Zahlreiche Autoren haben eine erhöhte Prävalenz vitreomakulärer Adhäsionen (VMA) und vitreomakuläre Traktion (VMT) in Verbindung mit verschiedenen Makulaerkrankungen beschrieben. Dazu gehören das idiopathische Makulaforamen, das vitreomakuläre Traktionssyndrom, das cystoide Makulödem (CMÖ), der macular pucker oder epiretinale Membran, die diabetische Makulopathie (DMP), die feuchte altersabhängige Makuladegeneration (AMD) sowie die traktive Makulopathie bei Myopie und die proliferativen Retinopathien bei Diabetes und venösen Gefäßverschlüssen.

Mit der Entwicklung und klinischen Verbreitung des hochauflösenden Spectral-domain OCT (SD-OCT) ist es jetzt möglich, diese Veränderungen im Grenzgebiet zwischen Glaskörper und Netzhaut (vitroretinales Interface) genauer zu beschreiben und deren Einfluss auf die Struktur und Funktion der Makula besser zu verstehen ⁵⁾. Wichtig ist es dabei, zwischen einer pathologischen (auch symptomatischen) und einer nichtpathologischen (asymptomatischen) VMA zu unterscheiden, bei der der hintere Glaskörper weiter anliegend ist ohne strukturelle oder funktionelle Beeinträchtigung der Makula.

Spontanverlauf

Durch normale Alterungsprozesse verflüssigt sich der Glaskörper und löst sich meist zunächst am hinteren Pol zwischen dem hinteren Glaskörper und der inneren Grenzmembran (ILM) ab. Dieser Prozess kann sich über einige Wochen bis Monate bis zur kompletten Abhebung an der Papille hinziehen. Oft vollzieht sich der Prozess symptomlos, kann aber auch unvollständig erfolgen und vitreoretinale Adhärenzen hinterlassen. Eine längerfristig persistierende Adhärenz ist in der Regel großflächiger und mit epiretinalen Membranen vergesellschaftet ¹⁾ und kann im Verlauf Zugkräfte auf die Netzhaut entwickeln.

Die Patienten berichten über eine reduzierte Sehschärfe, Photopsien und Metamorphopsien. Die Symptome entwickeln sich langsam und korrelieren oft nicht mit dem anatomischen Befund. Die Patienten können mit dem Amsler-Gitter sehr genaue Informationen über die Metamorphopsien geben. Neben der Untersuchung des Visus ist die Funduskopie und vor allen Dingen das SD-OCT wegweisend. Funduskopisch ist möglicherweise eine epiretinale Membran mit Tortuositas der Gefäße oder einer Fältelung der Netzhaut zu erkennen. Detailliertere Befunde zeigt das OCT, hierbei lassen sich u.a. die Struktur des hinteren Glaskörpers, subretinale Abhebungen, eine Aufhebung der fovealen Grube, eine Verdickung der zentralen Netzhaut, cystoide Makulaänderungen oder intraretinale Strukturveränderungen darstellen

(Abb. 1 und 2). Eine einheitliche Klassifikation hat sich bisher nicht durchsetzen können. Das OCT kann nicht die Kraft der Traktion messen, man kann jedoch davon ausgehen, dass kleine Adhäsionen stärkere Traktion auszuüben scheinen als großflächigere. Großflächige VMA gehen häufiger mit epiretinalen Membranen einher. Bei einer punktuellen vitreofoveolären Traktion treten eher Makulaforamina und cystoide Makulödeme auf ⁴⁾. Bei einem cystoiden Makulaödem ohne Makulaforamenbildung und ohne Leckage in der Angiographie liegt oft eine vitreomakuläre Traktion vor, die sich nach einer Vitrektomie mit chirurgischer Abhebung des Glaskörpers sowie Peeling epiretinaler Membranen bzw. der ILM gut zurückbildet ³⁾.



VMT bei diabetischer Makulopathie

Einige Untersucher berichten darüber, dass bei bereits abgehobenem hinteren Glaskörper das Risiko für eine diabetische Makulopathie geringer ist ⁶⁾. Ferner gibt es Verlaufsbeobachtungen, bei denen sich das diabetische Makulaödem nach spontaner hinterer Glaskörperabhebung zurückgebildet hat. Randomisierte Studien zu dem Effekt einer Vitrektomie mit GK-Abhebung und Peeling der ILM bei diabetischer Makulopathie gibt es nur wenige. Die Rolle des Peelings der inneren Grenzmembran (ILM) wird kontrovers diskutiert ⁶⁾. Bei nachgewiesener vitreomakulärer Traktion kann man jedoch davon ausgehen, dass sich die anatomischen Veränderungen nach pars-plana-Vitrektomie (PPV) zurückbilden, eine funktionelle Verbesserung hängt auch entscheidend von der Durchblutungssituation der Makula ab.

VMT bei feuchter altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

Die Ursachen der feuchten AMD sind vielfältig und im Einzelnen noch immer unklar. Neben gesicherten Faktoren wie Alter, genetischer Prädisposition, Nikotin sowie chronisch entzündlichen Prozessen im Bereich des vitreoretinalen Grenzbereiches wurde in den letzten Jahren die Rolle der vitreomakulären Traktion diskutiert. Es wurde in verschiedenen Studien über das vermehrte Auftreten von vitreomakulären Adhärenzen bei feuchter AMD berichtet. Hierbei wird diskutiert, dass der Glaskörperzug möglicherweise einen chronischen mechanischen Reiz auf das Pigmentepithel ausübt und zur Bildung von Pigmentepitheleinschlüssen beiträgt. Die vitreomakulären Traktionen sind aber auch als Folge der chronisch entzündlichen Prozesse im Rahmen der AMD in diesem Bereich denkbar. Chronische vitreomakuläre Traktionen können den therapeutischen Effekt der VEGF-Hemmer-Therapie bei feuchter AMD antagonisieren ²⁾. Eine PPV bei vitreomakulärer Traktion zur Vermeidung der Entwicklung einer feuchten AMD wurde erwogen, ist nach der bisherigen Datenlage jedoch nicht empfehlenswert.

Therapie

Viele Patienten mit vitreomakulärer Adhäsion behalten einen guten Visus und beklagen nur milde Metamorphopsien, so dass keine Therapie notwendig ist. Bei einigen löst sich die Adhäsion oder Traktion durch eine komplette hintere Glaskörperabhebung spontan.

Eine durch die Traktion bedingte reduzierte Sehschärfe, zunehmende Metamorphopsien, sowie strukturelle Veränderungen der Makula erfordern ein therapeutisches Vorgehen.

Die chirurgische Therapie mittels Vitrektomie mit Glaskörperabhebung und Peeling der traktiven Membranen hat die mechanische Entlastung der Netzhautmitte zum Ziel, die im postoperativen Verlauf wieder ihre normale Architektur einnehmen kann. Eine sichere Abhebung des hinteren Glaskörpers sowie Entfernung der Traktion mit Peeling der ILM wird durch die intraoperative Anwendung von Farbstoffen (Trypan Blau) oder in Einzelfällen auch mit Triamcinolon (kristallines Steroid) ermöglicht. Besonders geeignet ist für diese Indikationen die transkonjunktivale nahtlose 23-gauge PPV, eine sogenannte Kleinschnittvitrektomie bei der die Zugänge so klein gewählt sind, dass weder die Sklera noch die Bindehaut genäht werden müssen. Für den Patienten ist dies mit deutlich weniger postoperativem Reiz und mehr Komfort verbunden. Die postoperativen Ergebnisse nach Vitrektomie hängen von der Dauer der vorbestehenden Symptome und Befunde ab. Die Visusrehabilitation kann einige Wochen bis zu 12 Monate andauern.

Neuere Studien untersuchen pharmakologische Stoffe, die eine hintere Glaskörperabhebung durch die Eingabe von einem Enzym wie Plasmin oder Mikroplasmin in den Glaskörperaum induzieren. Die Ergebnisse sind ermutigend, die Zulassung für den klinischen Gebrauch steht noch bevor.

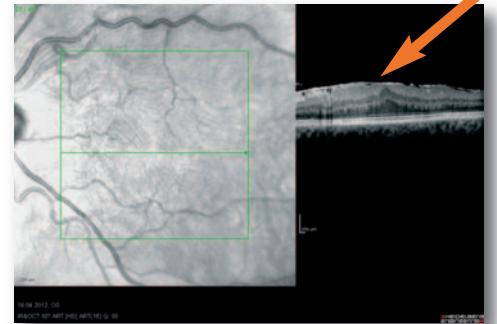


Abb. 1: epiretinale Gliose mit aufgehobener Foveolargrube (Pfeil). Die Netzhaut weist eine zarte Fältelung auf.

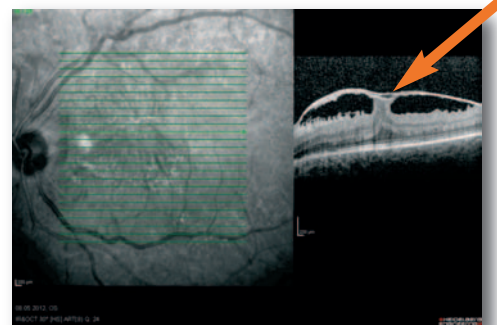


Abb. 2: Spontan abgelöste epiretinale Membran mit Restraktion im Foveabereich

Netzhautsprechstunde CVK/ CBF

Leitung: Prof. Dr. med. Antonia Jousen

CVK: OA Dr. Bert Müller

OÄ Dr. Sibylle Winterhalter

CBF: OÄ PD Dr. A. Hager

OA Dr. A. Lipski

F-OÄ Dr. N. Lakotka

Terminvergabe

telefonisch 030 8445 2369

per Fax 4450

Priv.-Doz. Dr. Annette Hager

Charité - Campus Benjamin Franklin · Augenklinik

Hindenburgdamm 30 · 12203 Berlin

Literatur

- Odrabina D, Michalewska Z, Michaleski J, Dziegielewska K, Nawrocki J: Long-term evaluation of vitreomacular traction disorder in Spectral-Domain Coherence Tomography. *Retina* 2011; 31: 324-331
- Lee SJ, Koh HJ: Effects of vitreomacular adhesion on anti-vascular endothelial growth factor treatment for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011; 118: 101-110
- Johnson MW: Tractional cystoids macular edema: a subtle variant of the vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 184-192
- Battas J, Elizalde J, Rodrigues EB, Maia M: Current concepts in vitreomacular traction syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23:195-201
- Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U: Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Use in Macular Diseases: a review. *Ophthalmologica* 2010; 224: 333-340
- Hoerauf H; Brüggemann A, Muecke M, Lüke J, Müller M, Stefansson E, Hammes HP, Wieß C: Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema. Internal limiting membrane delamination vs. Posterior hyaloid removal. A prospective randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249:997-1008
- Jaffe NS: Vitreous traction at the posterior pole of the fundus due to alterations in the vitreous posterior. *Trans A, Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1967; 71: 642-652

Ausführliches Literaturverzeichnis bei der Autorin

Differenzialdiagnose flacher Pigmentationen des Augenhintergrundes – gutes Zeichen, schlechtes Zeichen?

Dr. Andreas Lipski, Univ. Prof. Dr. Antonia M. Jousen

In der Tradition des berühmten ehemaligen Lehrstuhlinhabers für Augenheilkunde an der Charité Berlin, Professor Albrecht von Graefe (1828-70), ist die Spezialisierung auf die Diagnostik des Augenhintergrundes ein Markenzeichen der Augenklinik der Charité Berlin.

Pigmentflecken des Augenhintergrundes sind nicht selten Zufallsbefunde bei der Spiegelung des Augenhintergrundes (Ophthalmoskopie). Harmlose Normvarianten können von kontroll- bzw. interventionsbedürftigen Veränderungen anhand typischer Kriterien differenziert werden. Eine mögliche Assoziation einer kongenitalen Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE, s. Abb.) zur familiären adenomatösen Polyposis (FAP) kann beispielsweise anhand des ophthalmoskopischen Aspektes der Pigmentierung am Augenhintergrund beurteilt werden. So gelten insbesondere multiple und bilaterale CHRPE-Läsionen in typischer Ausprägung als spezifische Indikatoren des Gardner-Syndroms. Weitere Differenzialdiagnosen umfassen Pigmentflecken der Aderhaut, Aderhautmelanome sowie abgelaufene Entzündungen oder degenerative und hereditäre Augenerkrankungen.

Mit Hilfe ergänzender Kriterien zur Diagnosefindung sowie einer gezielten Anamnesetechnik kann oftmals eine begründete Diagnose mit Entscheidung zur Abklärung, Kontrolle oder Behandlung getroffen werden. Die weiterführenden augenärztlichen Untersuchungen mit Fotodokumentation sowie verschiedenen laser- und ultraschallgestützten Diagnoseverfahren können auch die vielfältigen Techniken der augenärztlichen Elektrophysiologie mit Ableitung der natürlichen Feinströme des Auges mit einbeziehen. In weiterhin unklaren Fällen kommen in spezialisierten Zentren wie der Charité operative Verfahren zur Gewebegewinnung aus den Schichten des Augenhintergrundes zur Anwendung. Hierdurch werden Zellfärbungen und genetische Analysen der Netz- und Aderhaut des Auges möglich.

In allen Fragen empfiehlt sich ein Besuch beim Augenarzt, dessen gezielte Überweisung die weiterführende Diagnostik zum Beispiel im Rahmen der Tumorsprechstunde der Charité Augenklinik ermöglicht.

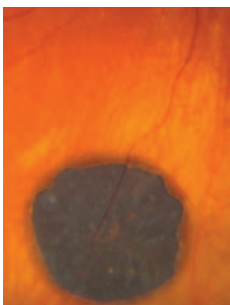


Abb. 2: Gutartige solitäre Pigmentepithelhypertrophie (CHRPE). Über der scharf begrenzten, dunkel pigmentierten Veränderung ist der reguläre Verlauf der Netzhautgefäße erkennbar. Zur Abgrenzung eines Gardner-Syndroms wird gezielt nach Tumorerkrankungen in der Familie sowie nach Beschwerden im Rahmen von Verdauungsstörungen gefragt. Am Augenhintergrund ist keine Behandlung erforderlich.

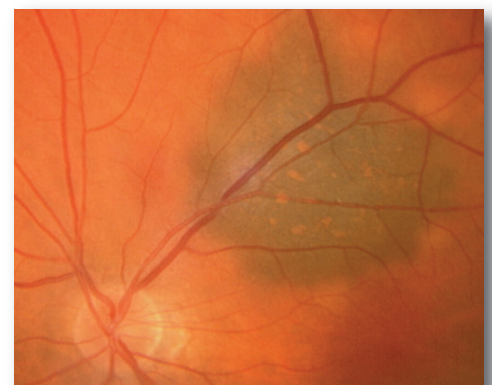


Abb. 1: Augenhintergrundsfotografie eines flachen Aderhautmelanoms. Unschärfe Begrenzung einer typischerweise Wachstum unterliegenden dunklen Pigmentierung mit orangefarbenen Aufhellungen. Bei dieser Diagnose ist eine Bestrahlungstherapie erforderlich. Ebenfalls abgebildet ist ein regulärer Sehnervenkopf mit abzweigenden Netzhautgefäßen.

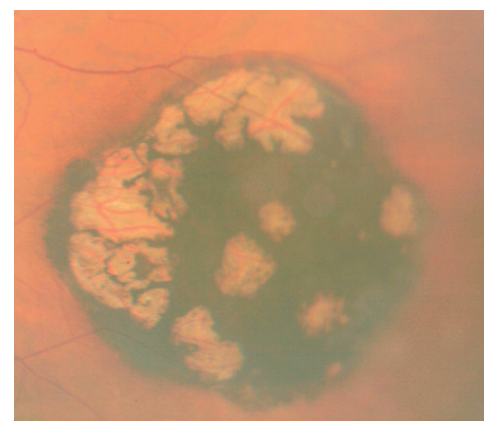


Abb. 3: scharf begrenzte CHRPE mit hellen Lakunen, die durch flächige Atrophie hypertrophierter Pigmentepithelzellen entstanden sind. Hier sind die darunter liegenden Aderhautkapillaren erkennbar. Ein Gardner-Syndrom ist möglich, wahrscheinlicher jedoch insbesondere bei multiplen oder bilateralen (auch winzigen) CHRPE anzutreffen.

Therapie choroidaler Melanome

Univ. Prof. Dr. Antonia M. Jousen

Aderhautmelanome sind mit einer Inzidenz von 5-7 Neuerkrankungen pro eine Million Einwohner pro Jahr die häufigsten malignen Tumoren des Auges im Erwachsenenalter, Uveale Melanome entstehen in 90% im Bereich der Choroidea, wobei etwa 40% die zentrale Netzhaut in einem Abstand von 3 mm von Opticus und Makula betreffen. 5-10% der Melanome entstehen im Bereich des Ziliarkörpers und nur 3% im Bereich der Iris.

Aderhautmelanome führen bei lokaler Progredienz zu exsudativen Netzhautablösungen, der Ausbildung einer Katarakt und/oder eines Astigmatismus und eines Sekundärglaukoms durch Kammerwinkelinvasion. Extraokulares Wachstum ist entlang der Drainage-Gefäße, der Vortexvenen und der hinteren Ziliararterien möglich. 45% der Patienten sind asymptomatisch, wenn der Tumor entdeckt wird (Damato 2001).

Diagnose und Differentialdiagnose

Aderhautmelanome können entsprechend ihrer Prominenz und Basis in 3 Gruppen eingeteilt werden:

Tabelle 1: Tumorgößereinteilung

Tumorgröße	Prominenz	Basis
Klein	< 2,0 mm	< 5,0 mm
Mittelgroß	≥ 2,0 < 7,0 mm	≥ 5,0 < 16,0 mm
Groß	≥ 7,0 mm	≥ 16,0 mm

Diese Einteilung weicht von den Kriterien der „Collaborative Ocular Melanoma Study“ ab (Ref), da in der COMS Jod 125 Applikatoren (I-125) verwendet wurden, die für Tumore mit einer Prominenz bis maximal 10 mm geeignet sind, während bei Anwendung von Ruthenium 106 Applikatoren (Ru-106) Tumore mit der Prominenz bis maximal 7 mm behandelbar und Tumoren mit einer Prominenz von mehr als 7 mm als „groß“ eingestuft werden.

Insbesondere keine Aderhautnaevi stellen häufig differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei der Frage des Übergangs in ein malignes Melanom dar. Faktoren, die für einen Übergang eines Naevus in ein Melanom richtungsweisend sind: Prominenz >2 mm, Subretinale Flüssigkeit, Symptome, Orange Pigment, Nähe zum Opticus, sowie ultrasonographische „Leere“ und Abwesenheit eines „Halo“. Folgender Merksatz kann einprägsam sein:

"To find small ocular melanoma using helpful hints," Representing: thickness, fluid, symptoms, orange pigment, margin, ultrasonographic hollowness, and halo absence.

Drusen auf einem Naevus sind in der Regel Zeichen eines langwierig verlaufenden Prozesses und als gutartiges Zeichen zu werten.

Wertigkeit der Tumorbiopsie

Im Vergleich zu anderen soliden Tumoren stellt die Tumorbiopsie keinen diagnostischen Standard beim Aderhautmelanom dar, da in den meisten Fällen mit o.g. Untersuchungen eine eindeutige Diagnose gestellt werden kann. Tumorbiopsien sind dann notwendig, wenn klinisch die Diagnose nicht ausreichend abgesichert werden kann, z.B. bei unklarer Differentialdiagnose zur Metastase. Tumorbiopsien können transskleral als Feinnadelbiopsie erfolgen oder transretinal nach Vitrektomie mit einer speziellen Pinzette. Nach Lokalresektion kann das entnommene Material ebenfalls diagnostisch und zytologisch untersucht werden. Auf Basis genetischer Analysen sind prognostische Aussagen möglich, da der Verlust von Chromosom 3 (Monosomie 3) in den Tumorzellen mit einer 50% Mortalität im Gegensatz zu nur 1-2% bei Patienten ohne diese Abnormalität beträgt. Die Mortalität ist noch deutlich höher bei zusätzlichen Verlusten auf dem Chromosom 8. Eine Diagnostik mittels FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) (Speicher, Petrusch, Tschentscher, Lake) ermöglicht eine gezielte Untersuchung für bestimmte chromosomale Veränderungen (Abb. 8A).



Therapie:

Die Behandlung maligner Melanome der Aderhaut erfolgt in kurativer Intention. Dieses Ziel wird wenn möglich mit dem Ziel eines bestmöglichen Visuserhaltes und dem Erhalt eines kosmetisch akzeptablen Auges kombiniert. Bei Patienten mit bereits bekannter Metastasierung ist das Hauptziel, den lokalen Tumorprogress mit entsprechender Symptomatik zu verhindern.

Mögliche Therapieverfahren umfassen

- die Enukleation,
- die perkutane Strahlentherapie (Protonenbestrahlung oder Stereotaxie)
- die Brachytherapie (Ru-106 oder I-125)
- die Laserverfahren (z.B. Transpupilläre Thermotherapie (TTT)),
- chirurgische intraokuläre Verfahren: Transsklerale Resektion oder Endoresektion.

Dabei beeinflussen folgende Faktoren die Wahl der Behandlungsmethode

- Tumorgöße, Tumorlokalisierung, Tumorausdehnung
- Prioritäten bezüglich Sehschärfe, Erhalt des Auges und lokaler Tumorkontrolle
- Okuläre Vorerkrankungen: Katarakt, diabetische Retinopathie
- Systemerkrankungen des Patienten und generelle Lebenserwartung (Alter)
- Behandlungskosten und Behandlungsdauer

Brachytherapie

Die Brachytherapie mit einem radioaktiven Applikator seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts durchgeführt (Lommatzsch 1974, Packer 1980) und ist eine etablierte Behandlungsoption des Aderhautmelanoms. Der Applikator wird in Abhängigkeit von der Tumorbasis aus den zur Verfügung stehenden Applikatoren ausgewählt und mit Hilfe der am Rand befindlichen Ösen an der Sklera durch eine Naht fixiert. Bei der Legung des Applikators ist unbedingt darauf zu achten, dass der direkte Kontakt zur Sklera gegeben ist, d.h. eventuell störende Ansätze der Augenmuskeln werden für den Zeitraum der Applikation entfernt. Im Bereich des hinteren Pols darf es zu keiner Abhebung des Applikators durch den ins Auge eintretenden Sehnerven kommen. Mit einer zusätzlichen „Bauchbinde“ kann eine Unterblutung des Applikators unterbunden, somit eine Änderung der Distanz zur Sklera zu verhindern werden. Je nach Tumorgöße und Dosisleistung des Applikators verbleibt dieser 1 bis 14 Tage auf dem Auge des Patienten. Ziel ist eine minimale Dosis von mindestens 80 Gy am Apex des Tumors. Zugleich sollte die Dosis auf der Sklera größer als 380 Gy sein. Ru-106 hat eine Halbwertszeit von 373,6 Tagen und zerfällt im Rahmen eines Betazerfalls in Rhodium-106, welches mit einer Halbwertszeit von 30 s einen weiteren Betazerfall ins Palladium-106 durchläuft. Erst der Zerfall des Rhodiums setzt die therapeutisch wirksame Betastrahlung von 3,54 MeV frei. Da in die Bestrahlungsplanung noch die Dicke der Sklera einfließt, eignen sich Ru 106 Applikatoren für Tumoren mit einer Prominenz ≤ 6 mm.

Protonentherapie

Protonentherapie ophthalmologischer Tumoren wird in Deutschland in Zusammenarbeit zwischen der Augenklinik der Charité und dem Hahn-Meitner Institut (Helmholzzentrum Berlin) durchgeführt. Protonen sind schwere geladene Teilchen, die man in elektromagnetischen Feldern auf hohe Energien beschleunigen kann. In bestrahltem Gewebe weist die Dosisverteilung einen charakteristischen Verlauf in die Tiefe auf. Die maximale Strahlendosis und somit die abgegebene Energie wird erst in bestimmten Tiefen erreicht, wobei hier bei monoenergetischen Protonen ein steiler Dosisanstieg und Dosisabfall vorliegt (Bragg-Peak). Dies ermöglicht insbesondere eine komplette Schonung von tiefer liegenden Risikostrukturen (Risikoorganen).

Dieses für monoenergetische Protonen typische spitze Dosisprofil wird technisch moduliert (spread out bragg peak - SOBPP) um das gesamte Tumolvolumen adäquat zu erfassen. Für die Behandlung von Aderhautmelanomen sind Protonenbeschleuniger, die Protonen mit einer kinetischen Energie von 60-72 MeV direkt erzeugen, optimal geeignet. Die hohe Energieschärfe dieser Systeme ermöglicht es, extrem steile laterale und insbesondere distale Dosisabfälle hinter dem Tumor zu erzeugen, um nur wenige Millimeter entfernt liegende Risikostrukturen wie den Sehnerv oder die Makula zu schonen.

Die eigentliche Bestrahlung erfolgt in der Regel fraktioniert in 4 Sitzungen mit einer Zielvolumendosis von 4×15 CGE = 60 CGE (Cobalt Gray Equivalent – spiegelt die erhöhte relative biologische Wirksamkeit; RBV = 1,1; gegenüber einer Photonenbestrahlung wieder: 1 CGE entspricht 1,1 Gy).

Eine einzelne Protonenbestrahlung dauert jeweils etwa eine Minute, wobei eine gesamte Sitzung mit Vorbereitung, Lagerung und Lagekontrollen einen Zeitraum von etwa 20-30 Minuten einnimmt. Der Kopf der Patienten wird mit Hilfe einer individuellen Maske fixiert und die Blickrichtung vorgegeben. Über zuvor auf der Sklera aufgenähte winzige röntgengedichte Metallmarker aus Tantal kann die Position des Auges radiologisch kontrolliert und auch sofort im Submillimeterbereich korrigiert werden (Image Guided Radiotherapy – IGRT). Basis der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung sind mit der Fundusfotographie über den Ultraschall bis zur hochauflösenden CT und bei größeren Tumoren auch die hochauflösende MRT mit speziellen Oberflächenspulen alle diagnostischen Verfahren, die im Bestrahlungsplanungssystem übereinander fusioniert werden, um die optimalen Bestrahlungsparameter zu berechnen. Die Protonentherapie ermöglicht prinzipiell die Bestrahlung von Tumoren an jeder beliebigen Position im Auge mit einer Prominenz von bis zu 13 mm und einer Basis von bis 20 mm. Primäre Indikationen zur Protonentherapie sind juxtapapilläre oder juxtafoveale Tumore, Iris- oder Ziliarkörpermelanome, Tumore mit einer Prominenz von 7 mm und mehr in Kombination mit einer Resektion.

Im Vergleich zur Brachytherapie mit Rutheniumapplikatoren, bei denen die Tumorregression durch eine Strahlennarbe der Choroidea im Bereich des Applikators mit einem Rückgang der Tumorprominenz verbunden ist, stellt sich die Tumorregression nach Protonentherapie als langsam verlaufender Prozess dar. Initial kann es sogar zu einer Größenzunahme durch Schwellung der Tumorzellen kommen (Höcht 2007). Derzeit werden randomisierte Studien aufgelegt, die für spezielle Indikationen die Protonentherapie mit einer Brachytherapie vergleichen.

Wahl der Behandlungsmethode:

Die Brachytherapie ist die Methode der Wahl für Tumoren bis zu einer Prominenz von 6 mm, und einer Distanz zur Papille und Makula von > 3 mm.

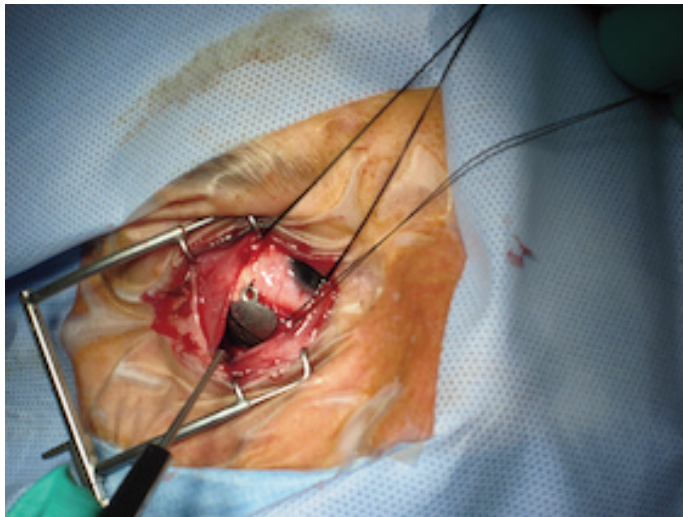
Die Protonentherapie hingegen ist die Methode der Wahl für Tumoren die dichter als 3 mm an den Opticus oder die Makula heranreichen, sowie für Tumoren mit einer Prominenz von > 6 mm. Darüber hinaus zeigt die Protonentherapie Vorteile in der Behandlung von Iris- und Ziliarkörpermelanomen.

Eine Endoresektion kann nach der Strahlentherapie angeschlossen werden, wenn es zu einer starken Tumorexudation mit Makula bedrohender Abhebung kommt. Große Tumoren über 10 mm mit Nähe zum Sehnerv sollten, wenn eine Schonung der Makula möglich ist, nach vorheriger Protonentherapie reseziert werden, um die Entstehung eines toxic tumor Syndroms zu verhindern.

Eine Enukleation ist zu diskutieren, wenn nach der Behandlung keine brauchbare Funktion zu erwarten ist, die Tumorprominenz 8 mm überschreitet, oder der Optikus mit betroffen ist. Ebenfalls oder der Ziliarkörper, die Iris oder der Kammerwinkel über mehr als 6 Uhrzeiten betroffen sind oder der Patient insgesamt in schlechter körperlicher Verfassung ist. Eine transpupilläre Thermotherapie kann zur Therapie kleiner Tumoren und symptomatischer Naevi verwendet werden, aber auch adjuvant in Kombination mit einer Strahlentherapie.

Chirurgische Therapie

Die chirurgische Tumorsektion durch Endoresektion oder Transsklerale Tumorsektion hat einen Bulbuserhalt auch bei ungünstiger Ausgangssituation großer Tumoren ermöglicht. Auf Grund des hohen Risikos für Lokalrezidive aus mikroskopischen Tumorresten werden diese Verfahren in aller Regel nur nach vorheriger Bestrahlung durchgeführt.



Rutheniumapplikator in loco mit Fixation in den Ösen, und Bauchbinde bei noch angeschlungenen Muskeln. Anschließend erfolgt der Bindehautverschluss über dem Applikator.

Chirurgisch führen wir nach der Protonentherapie des gesamten Tumors eine Pars plana Vitrektomie mit Abhebung des hinteren Glaskörpers durch. Diese ist bei starker Exsudation oder temporalen Tumoren durch unorthodoxe Zugänge erschwert, z.B. Nasale Infusion. Die Netzhaut wird dann durch schwere Flüssigkeiten zur Anlage gebracht und die Tumorränder durch Laserkoagulation der Choroidea mit langen Pulsen demarkiert. Anschließend erfolgt die transretinale Resektion des Tumors wobei möglichst vollständig alle Tumorrreste entfernt werden. Diese Resektion erfolgt unter hohem Infusionsdruck bei gleichzeitig möglichst niedrig-normaler Blutdrucksituation in Intubationsnarkose. Nach Wiederauffüllung mit schwerer Flüssigkeit werden kleine Tumorrreste im Resektionsareal sowie die Tumorränder so lange koaguliert, bis auch unter normotensiver Drucklage keine weitere Nachblutung erfolgt. Anschließend wird ein Direktausausch von schwerer Flüssigkeit gegen Silikonöl 5000 durchgeführt. In der unmittelbar postoperativen Zeit wird die Lagerung

sowie der Augeninnendruck engmaschig kontrolliert. Um Intraoperativ stabile Vorderabschnittsverhältnisse zu gewährleisten erfolgt die Linsenoperation in der Regel getrennt von der Endoresektion selbst entweder einige Tage vor OP oder anlässlich der Silikonölablassung oder eines Silikonölwechsels. Das Tumorsektat kann zytologisch und histologisch untersucht werden (Abb. 11). Die häufigsten Komplikationen nach der Endoresektion sind die Glaskörperblutung und die subretinale Blutung, das Sekundärglaukom und die Katarakt (Damato 2002, Damato 1998).

Die transsklerale Resektion ist ein Verfahren, mit dem sehr anteriore Tumore lokal reseziert werden können. Im Gegensatz zu den vor Möglicherweise der Protonenbestrahlung bei Iris- und Iridomelanomen weit verbreiteten Iridektomie und Iridozyklectomie wird bei diesen Verfahren nach Präparation einer Skleralammelle partieller Dicke eine Exzision der Choroidea oder von Choroidea und Ziliarkörper mitsamt dem Tumor vorgenommen. Zur Prävention einer expulsiven Blutung wird dieses Verfahren in kontrollierter arterieller Hypotension (Mitteldruck 40 mm Hg) durchgeführt. Der Tumor wird nach einer okulären Dekompression mittels Corevitrektomie mit der inneren Skleralammelle exzidiert. Die äußere Lamelle wird anschließend refixiert und der Bulbus mit Gas gefüllt. Nachblutungen können die Notwendigkeit einer frühen Revision mit vollständiger Vitrektomie und Endotamponade erfordern (Abb. 12).

Bei Patienten, die aus Gründen eines zB sehr stark exsudativen Tumors anteriorer Lage mit großflächiger Ziliarkörperbeteiligung für eine Endoresektion nicht in Frage kommen, auf Grund eines weit nach zentral reichenden Tumorzipfels oder großer Exsudation aber auch für eine transsklerale Resektion ungeeignet sind, hat sich die „einfache“ Vitrektomie mit einer intraoperativen TTT der Tumoroberfläche und anschließende Ölfüllung in vielen Fällen als sinnvolle Option erwiesen.

Nach ersten Beobachtungen kann dadurch in vielen Fällen die Exsudation gemildert werden und die Netzhaut bleibt auch nach Silikonölablassung ohne Tumorsektion anliegend.

In wieweit die adjuvante Therapie mit Anti-VEGF bei sehr großen anterioren Tumoren in der Lage ist die Entstehung einer Rubeosis und eines Kammerwinkelverschlusses dauerhaft zu verhindern ist noch unklar (Abb. 13).

Komplikationen und Visusergebnis:

Das Visusergebnis der Behandlung ist immer entscheidend abhängig von der ursprünglichen Tumorlokalisation und dem notwendigen Strahlenfeld (Einschluß Opticus oder Makula) sowie der Tumorgöße und den Komplikationen der Therapie.

Choroidale Melanome führen zu einer Pigmentepitheldegeneration mit folgender Visusminderung. Jede Behandlung führt unweigerlich zu einer Schädigung des retinalen Gewebes und des retinalen Pigmentepithels oberhalb des Tumors und in Tumornähe.

Die Tumorexudation kann sich insbesondere bei großen Tumoren nach Protonentherapie, aber auch nach Brachytherapie initial noch verstärken. Neben der Netzhautchirurgischen Wiederanlage kann eine Lasertherapie der Tumoroberfläche (zB. TTT) die Exsudation begrenzen (Damato 2000) und sollte, wenn keine Endoresektion erfolgt, mit der Vitrektomie kombiniert werden.

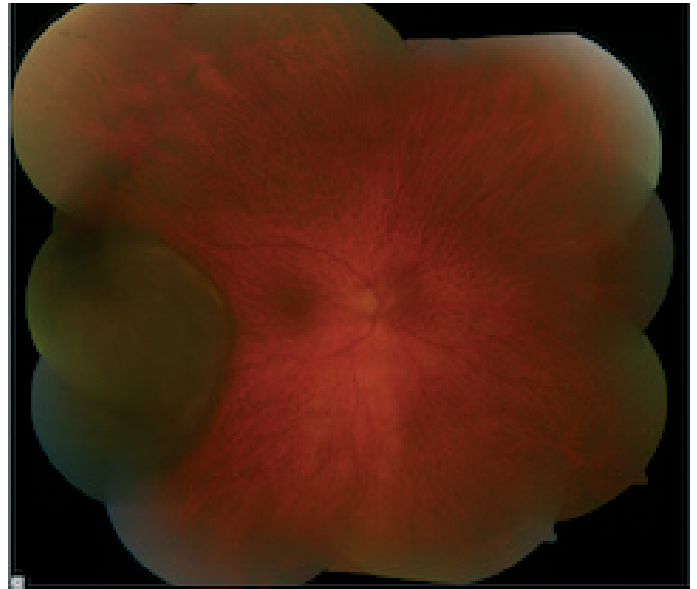
Die PVR Rate ist bei Tumorresektionen auf Grund der großen Retinotomien für die Resektion kombiniert mit dem Nachblutungsrisiko nach Tumorchirurgie erhöht. Trotz Verwendung einer längerfristigen Tamponade mit Silikonöl muss das hohe Risiko für eine PVR und Re-Amotio insbesondere bei inferior gelegenen Tumoren im Bewusstsein bleiben.

Die Kataraktentstehung ist nach glaskörperchirurgischen Eingriffen in der Regel unvermeidbar, sie ist aber auch nach Protonentherapie erhöht, wenn der Strahlengang die Linse kreuzt bei sehr posterior gelegenen Tumoren. Während die Kataraktchirurgie in der Regel unproblematisch sein sollte, sind die Folgen für den Ziliarkörper und die Iris gravierender. Verklebungen im Sinne mit Entwicklung einer Iris bombata sind chirurgisch therapierbar. Insbesondere bei Iris- und Ziliarkörpertumoren ist jedoch die Entstehung eines Sekundärglaukoms visusbedrohend, selbst wenn eine ausreichende Tumorkontrolle erreicht werden konnte. Bei hinreichender Tumorkontrolle nach Bestrahlung kann ein medikamentös nicht behandelbares Sekundärglaukom bei lokalisierten Tumoren mittels eines zyklodestruktiven Eingriffs oder einer Trabeculectomie auf der kontralateralen Seite des Tumors behandelt werden.

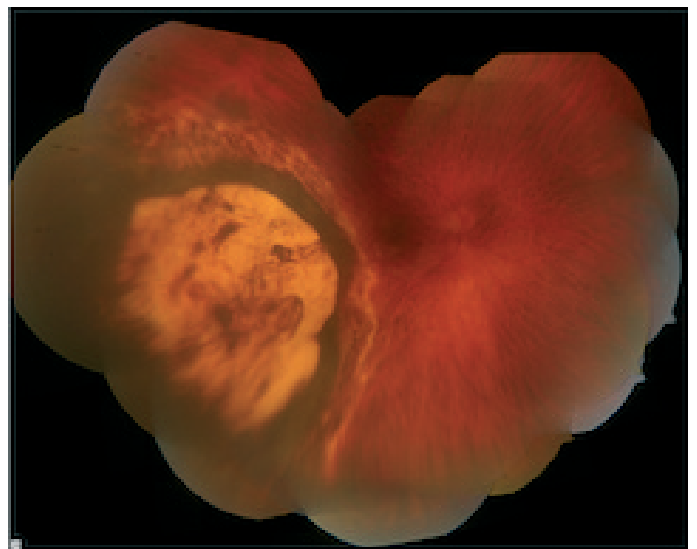
Nach Protonentherapie ist trotz des Versuchs, die Lider durch Retraktoren maximal aus dem Bestrahlungsfeld zu halten, eine Instabilität des Tränenfilms nach Bestrahlung mit Epiphora häufig nicht zu vermeiden und eine Keratinisierung der Bindehaut mögliche Folge der Bestrahlung.

Zusammenfassung:

Mit der Protonentherapie hat sich das Armentarium der Therapie okulärer Melanome erweitert und in Kombination mit chirurgischen Verfahren ist uns heute in fast allen Fällen ein Augenerhalt, meist sogar mit akzeptablem funktionellem Ergebnis möglich. Die Augentumorthherapie erfordert ein komplexes Zusammenspiel zwischen Augenklinik und Klinik und Hochschulambulanz für Radioonkologie und Strahlentherapie und dem Helmholtz-Zentrum Berlin. Die Tumorthherapie ist interdisziplinär im Charité Comprehensive Cancer Center (CCCC) verankert.



Tumor vor Bestrahlung temporal der Makula



Tumor nach Endoresektion. Die Silikonöltamponade kann in der Regel nach 3 Monaten entfernt werden.

Tumorsprechstunde / Protonentherapie

Seit 1998 wenden wir in Berlin erfolgreich die Protonentherapie an. Die Behandlung von intraokularen Tumoren hat sich zu einer wahren Erfolgsgeschichte entwickelt. Die Präzision, die wir erreichen, hat sich durch die systematische Zusammenarbeit von Medizinphysikern, Strahlentherapeuten und Augenärzten sehr zum Wohle unserer Patienten verbessert. Vor 20 Jahren waren wir froh, wenn das betroffene Auge erhalten werden konnte. Heute sind wir in der Lage, bei 95 % der Patienten das Tumorwachstum zu kontrollieren. Nach unserer Therapie bleibt bei der Mehrzahl der großen Tumore eine gut nutzbare Funktion des betroffenen Auges erhalten.

Die Einrichtung für Augentumorthherapie an der Charité hat sich nach ihrem zehnjährigen Bestehen und 1400 Behandlungen einen neuen Markennamen gegeben: „BerlinProtonen“. BerlinProtonen steht für hochmoderne und präzise Therapieformen für Augentumore jetzt und in Zukunft. Ihre Nachsorge und Betreuung stellen wir mit unserem Netz an Partnerkliniken interdisziplinär und souverän sicher. Damit nicht genug: Wir bauen es zukünftig weiter für Sie aus und arbeiten stetig an der Verbesserung unserer nationalen und internationalen Servicestrukturen. Was uns dabei jeden Tag motiviert: Ihre Gesundheit wiederherzustellen und Ihnen gleichzeitig eine persönliche Betreuung zu bieten.

Mittlerweile wurden über 2000 Patienten erfolgreich therapiert.

Die Tumorsprechstunde findet dienstags am Standort Steglitz statt. Patienten können jederzeit angemeldet werden.

Frau Prof. Dr. med. Antonia Jousen

Herr OA Dr. med. Andreas Lipski

Frau F-OÄ Nona Lakotka

Telefon: +49 30 8445 2331

Telefax: +49 30 8445 4450

Anmeldung Tumorsprechstunde

Telefon: +49 30 8445 2369

Telefax: +49 30 8445 4450

Frau Gabriele Jaroschinski - OP-Planung

Telefon: +49 30 8445 4043

Telefax: +49 30 8445 4450

Referenzen bei der Autorin

IBt Bebig, Gebrauchsanweisung Ruthenium-106 Augenapplikatoren. Rev.09 / 04.2011. Eckert & Ziegler BEBIG GmbH, Berlin 2011

Bornfeld N. Proton Treatment of Uveal Melanomas. *Strahlenther Onkol* 2007;183:1–2

Damato, B., et al., Endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*, 1998; 82: 213-218

Damato B, Coupland SE. Translating uveal melanoma cytogenetics into clinical care. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:423-429

Gragoudas ES, Goitein M, Koehler AM, et al. Proton irradiation of small choroidal malignant melanomas. *Am J Ophthalmol* 1977;83: 665–673

Hächt S, Bechrakis NE, Nausner M, Kreusel KM, Kluge H, Heese J, Heufelder J, Cordini D, Homeyer H, Fuchs H, Martus P, Foerster MH, Wiegel T, Hinkelbein W. Proton therapy of uveal melanomas in Berlin. 5 years of experience at the Hahn-Meitner Institute. *Strahlenther Onkol*. 2004 Jul;180(7):419-24.

Shields CL et al. Regression of Uveal Melanoma After Plaque Radiotherapy and Thermotherapy Based on Chromosome 3 Status. *Retina*, 2008; 28:1289-1295



