

# Chronisch-entzündliche Augenerkrankungen

## 20. Berliner Immunologie Seminar (BIS)

Unter dem diesjährigen Leitthema „Chronisch-entzündliche Augenerkrankungen: eine interdisziplinäre Herausforderung“ fand zum 20. Mal das Berliner Immunologie Seminar (BIS) statt. Neben grundlegenden Erkenntnissen über chronisch (rezidivierende) immunvermittelte Reaktionen, wurden unter anderem aktuelle Behandlungskonzepte vorgestellt, die neben der medikamentösen Therapie auch begleitende Maßnahmen einschließen. Dr. Anne Rübsam und Prof. Dr. Uwe Pleyer, FEBO, (Berlin) fassen die Inhalte der Jubiläumstagung zusammen.

**Z**u den Programmpunkten des diesjährigen Berliner Immunologie Seminars unter dem Leitthema „Chronisch-entzündliche Augenerkrankungen“ gehörte auch das Thema Stress, der seit langem als wichtiger Faktor in der Genese chronischer Erkrankungen gilt. Für jeden chronisch kranken Patienten zählt zu den wichtigs-

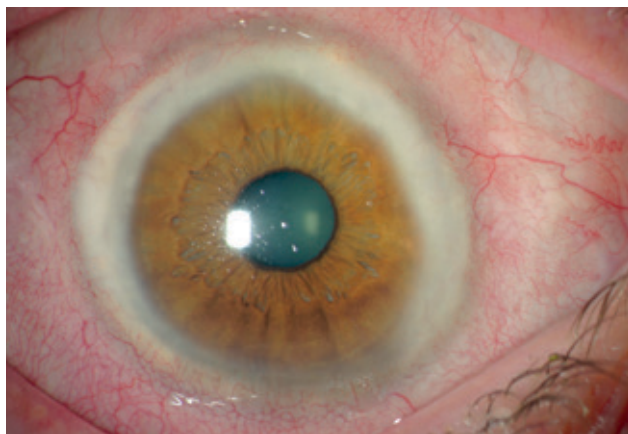


Abb. 1: Chronische, diffuse Skleritis bei progressiver monoklonaler Gammopathie mit typischer ringförmiger Immunglobulininformation.

ten Fragen: „Ist meine Erkrankung durch äußere Einflüsse (mit bedingt)? Und wie wirken sich Belastungen, die als Stress empfunden werden, auf den Krankheitsverlauf aus?“ Prof. Dr. Eva Peters (Universität Gießen und Charité) schickte zunächst einige interessante sozioökonomische Fakten zur aktuellen Relevanz von Stress voran: Etwa 50 bis 60 Prozent der Arbeits-Fehlzeiten in der EU werden unmittelbar auf Stress zurückgeführt (WHO Regionalbüro Europa 2004). Dies verursacht jährlich Kosten von rund 20 Mrd. Euro sowie Kosten durch Fehlzeiten am Arbeitsplatz. 16 Prozent der Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen beziehungsweise 22 Prozent bei Männern werden auf Stress zurückgeführt. Von besonderem Interesse ist die Frage, inwiefern sich Stress auf entzündliche Erkrankungen und das Immunsystem auswirken. Auch hierzu liegen bereits seit längerem Daten vor. Der wissenschaftliche Interessensschwerpunkt im Psychoneuroimmunologie Labor liegt bei der Erforschung neuronaler Plastizität – insbesondere des peripheren Nervensystems – und der neuroimmun Interaktion, wobei neurogene Stressmediatoren und ihr Einfluss auf chronische Entzündungszustände von vorrangigem Interesse sind. Bereits seit geraumer Zeit ist bekannt, dass Stress immunsuppres-

siv wirken kann (Selye 1936-75). Später konnten die differenzierten zellulären und humoralen Mechanismen exakter charakterisiert werden und es zeigte sich, dass eine immunosuppressive Wirkung vor allem durch chronischen Stress bewirkt wird. Laut Kiecolt-Glaser (1996) zum Beispiel wirkt chronischer Stress immunsuppressiv durch: verminderte NK-Zell-Zytotoxizität; reduzierte Lymphozytenproliferation; verminderte humorale Immunantwort, wie an Beispielen nach Vakzinationen belegt werden konnte. Dhabhar (1997-2013) wies schließlich einen biphasischen Verlauf nach Stress auf die Immunantwort nach: akuter Stress (über Minuten bis zu wenigen Stunden) verursacht eine Ausschwemmung aller zellulären Elemente des Immunsystems, außer den neutrophilen Granulozyten aus dem Blut in das Zielorgan, während chronischer Stress suppressiv auf das angeborene Immunsystem wirkt.

### Fehlregulationen des Immunsystems

Ebenfalls auf die Grundmechanismen und mögliche Fehlregulationen des Immunsystems ging Prof. Dr. Gerhild Wildner (München) ein. Demnach besteht die primäre Aufgabe des Immunsystems darin, Gefahren für den Organismus, wie zum Beispiel eingedrungene Pathogene (Infektionserreger) oder Tumore, zu erkennen und abzuwehren. Dafür stehen einerseits unspezifische, aber rasch wirksame Erkennungs- und Abwehrmechanismen zur Verfügung, die als angeborenes Immunsystem bezeichnet werden (NK-Zellen, Makrophagen, dendritische Zellen, Granulozyten, Mastzellen. Die spezifischen Abwehrmechanismen des erworbenen Immunsystems (T- und B-Lymphozyten benötigen dagegen einige Tage für ihre Aktivierung). Für eine effiziente Immunabwehr werden beide Wege des Immunsystems benötigt. Eine Entzündungsreaktion zur Eliminierung von Pathogenen kann direkt vom angeborenen Immunsystem induziert sowie vom spezifischen Immunsystem initiiert und unterhalten werden. Die Zellen des angeborenen und des erworbenen Immunsystems kommunizieren über Rezeptor-Ligandeninteraktion miteinander, entweder bei direktem Zellkontakt (zum Beispiel Toll-like-Rezeptoren (TLR), T-Zell-Rezeptor/HLA-Molekül u.v.m.) oder mit löslichen Faktoren (Antikörper, Zytokine, Chemokine, Komplement-Faktoren).

### Das Immunprivileg des Auges

Um das Auge vor Attacken des Immunsystems zu schützen, haben sich Mechanismen entwickelt, um die Invasion von nicht-aktivierten Lymphozyten und anderen potentiell gefährlichen Komponenten des Immunsystems zu vermeiden. Das so genannte Immunprivileg des Auges wird anatomisch von der Blut-Retina-Schranke aufrecht erhalten, das Phänomen ACAID (Anterior Chamber-Associated Immune Deviation, Vorderkammer-Immunprivileg) bezeichnet eine vom Auge ausgehende, komplexe Immunregulation, die unter anderem zu antigenspezifischer Toleranz führt. Tight

Chorioiditis	Erkrankungsentität
Choriokapillaritis	MEWDS (Multiple evanescent white dot syndrome) APMPPE (acute posterior multifocal placoid pigmentepitheliopathy) Multifokale Chorioiditis, incl. PIC (punctate inner chorioiditis)
	Serpiginöse Chorioiditis AZOOR (acute zonal occult outer retinopathy)
Primäre stromale Chorioiditis	Symphatische Ophthalmitis Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrome Birdshot-Chorioretinopathie
Sekundäre stromale Chorioiditis	Sarkoidose Tuberkulose Syphilis Andere Infektionen

Tab. 1: Einteilung der Chorioiditis.

junctions zwischen intraokularen Endothelzellen verhindern die Einwanderung von nicht-aktivierten Leukozyten wie T- und B-Zellen, NK-Zellen, Makrophagen und Granulozyten. Ferner ist die Blut-Retina-Schranke undurchlässig für Makromoleküle wie Antikörper, Komplement- und Gerinnungsfaktoren.

Die Frage des Kliniklers liegt auf der Hand: Wieso kann sich trotz des okulären Immunprivilegs eine Uveitis entwickeln? Dazu liegen eine Reihe von Erklärungen und pathophysiologischen Mechanismen zugrunde. Die Zerstörung der Blut-Augenschranken (zum Beispiel bei perforierenden Verletzungen oder invasiv wachsenden Tumoren) kann das Eindringen nicht-aktivierter T-Zellen begünstigen, die dann vor Ort okuläre Antigene erkennen können und unter Umständen aktiviert werden. Klassisches Beispiel ist die sympathische Ophthalmopathie, die nach Verletzung eines Auges (dazu zählen unter Umständen auch mehrfache chirurgische Netzhauteingriffe) zu einer destruktiven Immunantwort im anderen Auge führt.

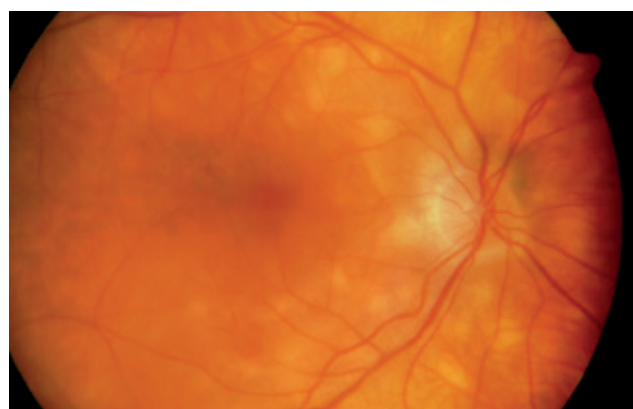


Abb. 2: Fundusabbildung: Birdshot-Chorioretinopathie. Klinisches Beispiel einer meist progressiven, vermutlich immunmedierten Erkrankung.

Die Blut-Retina-Schranke sowie ACAID können von bereits aktivierten Leukozyten überwunden werden. Sie können die Blut-Retina-Schranke durchdringen und lassen sich auch von den diversen immunsuppressiven Faktoren im Auge nicht beeinträchtigen. Um eine Entzündung (Uveitis) auszulösen, müssen sie allerdings antigenspezifisch reaktiviert werden. Dies ist, außer bei SO, problematisch, da die augenspezifischen Antigene für eine primäre T-Zell-Aktivierung nicht zugänglich sind, solange die Blut-Retina-Schranke intakt ist. Bei infektiöser Uveitis ist der entsprechende Erreger dem Immunsystem normalerweise aus der Peripherie (hier: außerhalb des Auges) bekannt, die spezifisch aktivierten Lymphozyten können ins Auge einwandern und das Pathogen attackieren. Für autoimmune Uveitis postulieren wir kreuzreaktive Antigene, Mimikry (Nachahmung) eines intraokularen Antigens durch ein (körperfremdes) Antigen in der Peripherie. Diese extraokular aktivierten T-Zellen können die Blut-Augen-Schranken überwinden und dann im Auge das entsprechende kreuzreaktive Antigen finden. Eine Reaktivierung im Auge und darauffolgende Sekretion von entzündlichen Zytokinen löst eine Entzündung (hier: Uveitis) aus. Solche kreuzreaktiven Epitope können von Umweltfaktoren wie Krankheitserregern (Rotavirus, Tuberkel) oder sogar von Nahrungsmitteln stammen (zum Beispiel Kuhmilch-Kasein). Die Gewebszerstörung durch Entzündungszellen des angeborenen Immunsystems setzt neue Auto-Antigene frei, die neue B- und T-Zellreaktionen (erworbenes Immunsystem) initiieren können, dies hat wiederum eine Rekrutierung von Entzündungszellen zur Folge, was in einem Teufelskreis endet, der durch entsprechende therapeutische Maßnahmen unterbrochen werden muss.

### Chronische, nicht-infektiöse posteriore Uveitis

Prof. Dr. Stephan Thureau (München) ging auf die Besonderheiten der chronisch verlaufenden, nicht-infektiösen posterioren Uveitis ein. Besonders hervorgehoben wurden das differentialdiagnostische Vorgehen und die Differenzierung der pathologischen Befunde: Vitritis, Retinale Vaskulitis, Retinitis, und Choroiditis. Entzündungen der Aderhaut, so betonte Thureau, sind die häufigste

Ursache von posterioren Uveitiden. Je nach beteiligter Struktur und assoziierter Grunderkrankung unterscheidet man zwischen der oberflächlichen Choriokapillaris, primärer und sekundärer stromaler Choroiditis (Tab. 1)

Thureau fasste auch einige Hinweise zur Therapie kurz zusammen. Steroide sind bei akuter, visusbedrohender Entzündungsaktivität meist unverzichtbar und die Therapie der ersten Wahl bei hinterer Uveitis, da sie schnell und effektiv wirken. Die typische orale Dosierung im akuten Schub ist etwa 1 mg/kg Körpergewicht. Je nach klinischem Verlauf wird die Therapie reduziert. Langfristig sollte eine Dosierung von 5 bis 7,5 mg tägl. angestrebt werden. Eine intravenöse Steroid-Megatherapie ist nur selten, zum Beispiel bei schweren Verläufen einer Choroiditis (beispielsweise bei serpiginöser oder multifokaler Choroiditis), erforderlich.

Systemische Steroide in einer Dosis über 5 mg bis 7,5 mg sollten nicht als Dauertherapie gegeben werden, da sie in aller Regel zu mehr oder minder schweren Nebenwirkungen führen werden. Ist daher erkennbar, dass eine Dauertherapie mit Dosierungen über der Cushingschwelle oder zur Rezidivprophylaxe erforderlich wird, dann sollten so genannte Immunsuppressiva eingesetzt werden. Mit der ophthalmologischen Indikation zur Therapie mit Immunsuppressiva muss der behandelnde Hausarzt beziehungsweise Rheumatologe in die Betreuung eingebunden werden. Wichtig ist es, bereits im Vorfeld die Kontraindikationen abklären zu lassen und die weitere Begleitung der Therapie im Hinblick auf Nebenwirkungen sicherzustellen. Die Auswahl eines Wirkstoffes hängt nicht nur von der internistischen Situation, sondern auch von der ophthalmologischen Indikation ab:

Methotrexat wird bevorzugt zur Therapie und Rezidivprophylaxe einer anterioren Uveitis sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter eingesetzt. Indikationsschwerpunkte für Azathioprin, die Mycophenolate und Ciclosporin sind intermediäre und posteriore Uveitiden, seltener auch die anterioren Formen. Adalimumab ist grundsätzlich bei allen Uveitisformen wirksam. Interferon-alpha2a ist bei Morbus Adamantiades-Behçet indiziert.

Wirkstoff	Dosierung	Wichtigste Nebenwirkungen
Azathioprin	1-3 mg/kg/Tag oral	KM-Suppression, Leukopenie, Sekundärinfekte, Übelkeit
Methotrexat	0,15 mg/kg einmal wöchentlich, s.c.,	KM-Suppression, Leukopenie, Lebertoxizität, GI-Trakt-Störungen
Mycophenolat-Na	720 mg, 2 x tgl., oral	KM-Suppression, Leukopenie, Sekundärinfekte, Übelkeit, Nierentoxizität, GI-Trakt-Störungen
Ciclosporin A	2,5-7 mg/kg/Tag, oral	Nierentoxizität, Hypertonie, Übelkeit, Hypertrichosis, Gingivahyperplasie, Lebertoxizität, Parästhesien, Kopfschmerz
Adalimumab	40 mg alle 14 Tage, s.c.	Z.T. schwere Sekundärinfekte / Pneumonien
Interferon-α2a	6 Mio. IU/Tag, Erhaltung 2-3 Mio. IU 3 x pro Woche, s.c.	Grippeähnliche Symptome, Autoantikörper, Thyroiditis, SLE, 3 x pro Woche, s.c. hämolytische Anämie

Tab. 2: Auswahl einiger Immunsuppressiva zur Uveitistherapie.

Die Zulassungssituation ist derzeit in Deutschland problematisch. Lediglich Ciclosporin A hat für die hintere und intermediäre Uveitis eine Zulassung. Alle anderen Substanzen stellen Off-Label-Therapien dar. Einige Hinweise zu Immunsuppressiva zur Uveitistherapie fasste Thureau (Tab. 2) zusammen.

### Skleritis und Systemerkrankungen

Auf eine andere, wichtige chronisch-entzündliche Augenerkrankung fokussierte Prof. Dr. Arnd Heiligenhaus (Münster). Unter dem Titel: „Skleritis und Systemerkrankung: eine überschätzte Problematik?“ stellte er aktuelle Aspekte zur Differentialdiagnostik vor. Die Skleritis ist eine seltene, in der Regel sehr schmerzhaft Entzündung der Sklera des Ziliarkörpers, die zur Erblindung führen kann. Heiligenhaus betonte, dass bei der Skleritis relativ häufig (etwa 15 bis 50 Prozent) eine autoimmunologische oder autoinflammatorische Erkrankung vorgefunden wird beziehungsweise sich im weiteren Verlauf entwickelt. Bei etwa zehn Prozent der Patienten mit Skleritis stellt diese Entzündung die Erstmanifestation einer Systemerkrankung dar. Daher kommt dem Ophthalmologen bei der differentialdiagnostischen Abklärung eine wichtige Aufgabe zu. Grundsätzlich sollten alle Skleritis-Patienten auf das mögliche spätere Auftreten weiterer Krankheitserscheinungen aufmerksam gemacht werden. In Tertiärzentren wurde bei bis zu 50 Prozent der Patienten mit Skleritis eine assoziierte systemische Erkrankung beobachtet, wobei Autoimmunerkrankungen mit 40 Prozent am häufigsten sind.

- | 18-33 % Rheumatoide Arthritis
- | 7-19 % Systemische Vaskulitis (M. Wegener)
- | 4-7 % Systemischer Lupus erythematoses
- | 4-7 % Chronisch entzündliche Darmerkrankung
- | ≤3 % Polychondritis, Kryoglobulinämie, Sarkoidose

Davon ist bei etwa 80 Prozent der Patienten die Grunderkrankung bereits zum Zeitpunkt der Erstmanifestation einer Skleritis bekannt, bei weiteren 10 bis 15 Prozent wird diese neu diagnostiziert. Die rheumatoide Arthritis stellt mit Abstand die häufigste Assoziation mit einer Skleritis dar, danach folgt die Granulomatose mit Polyangiitis (früher Wegenersche Granulomatose). Interessant sind Beobachtungen, dass nach ophthalmologischen Eingriffen – überwiegend Clear-Kornea-Kataraktextraktionen – im Bereich der Operationswunde eine chirurgisch induzierte nekrotisierende Skleritis (SINS, Surgically Induced Necrotizing Scleritis) auftreten kann. Dies sollte in die Differenzialdiagnose einbezogen werden, sofern die Skleritis in den Wochen nach Katarakt-, Glaukom-, Strabismus- oder Netzhauteingriffen auftrat. In einer Serie von 52 Augen mit SINS traten 94 Prozent als nekrotisierende anteriore Skleritis und die übrigen als noduläre anteriore Skleritis auf. Bei 75 Prozent der betroffenen Patienten waren zwei oder mehr Eingriffe vorausgegangen. Das Intervall zwischen OP und Skleritis war im Mittel 5,7 Monate (1 Tag bis 3,5 Jahre). Es wird angenommen, dass durch das Operationstrauma eine T-Zell-induzierte Immunantwort auf okuläre Antigene verursacht wird. Da sich in über 60

Labor	Typische Befunde bei entzündlichen Systemerkrankungen
Differential-Blutbild	hypochrome Entzündungsanämie, evtl. leichte Thrombozytose und Leukozytose
Leberenzyme: ASAT, ALAT, γGT	
Kreatinin, Harnstoff	Anstieg des Serumkreatinins bei Nierenbeteiligung einer Vaskulitis
Elektrolyte	
CRP, Blutsenkung	Erhöhung im Sinne einer unspezifischen Entzündungsreaktion
c-ANCA, p-ANCA, MPO	Anstieg im Rahmen von Vaskulitiden (z. B. M. Wegener)
ANA, ENA, ds-DNA-AK	systemischer Lupus Erythematoses
Rheumafaktor, CCP-AK	rheumatoide Arthritis
ACE, Lysozym	Sarkoidose
C 3, C 4, CiC	tiefe Werte für Komplementfaktoren C 3 und C 4
Urinstatus	Goodpasture-Syndrom, Nephritis
Quantiferon-Test, TPHA, HSV-, VZV-Antikörper	Ausschluss von assoziierten Infektionen (Tuberkulose, Lues, HSV, VZV)
<b>Radiologie</b>	
Röntgen-Thorax	Hinweise für Tuberkulose, M. Wegener
ggf. CT oder MRT Schädel (inkl. Nasennebenhöhlen)	z. B. Verschattung der Nasennebenhöhlen, Infiltrationen, Rundherde bei M. Wegener
<b>Konsiluntersuchungen</b>	
interdisziplinäre Suche nach entzündlicher Systemerkrankung	durch: Rheumatologie, Dermatologie, HNO, Neurologie

Tab. 3: Empfohlene Labordiagnostik und interdisziplinäre Abklärungen bei Skleritis.

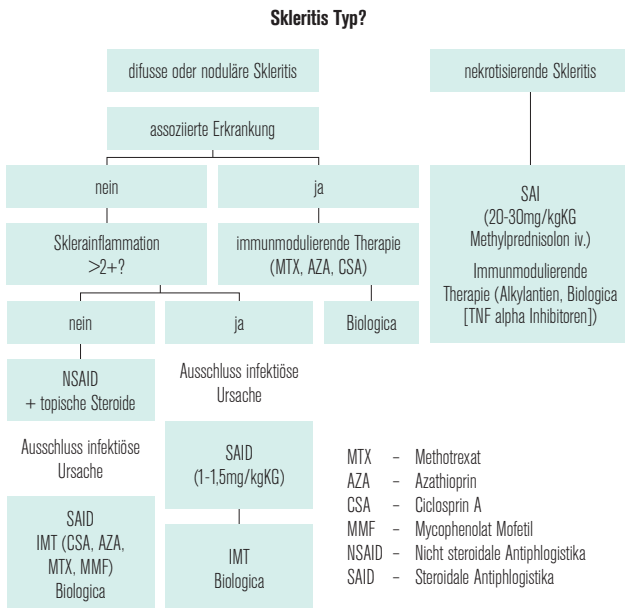


Abb. 3: Therapiealgorithmus der Skleritis (Charité Berlin).

Prozent von SINS aber eine entzündliche Systemerkrankung finden lässt, ist auch in solchen Fällen ein Ausschluss von assoziierten Erkrankungen erforderlich. Die Diagnose der Skleritis, so Heiligenhaus, wird in der Regel klinisch gestellt. Es ist kein eindeutiger Surrogat- oder Laborparameter bekannt, der zu Diagnose, Verlauf und Prognose herangezogen werden könnte. Dennoch ist aus den bereits genannten Gründen eine umfassende differentialdiagnostische Abklärung sinnvoll (Tab. 3).

Häufig liegt vor allem bei nekrotisierender Skleritis eine Vaskulitis vor, so dass eine Fluoreszenz- oder Indocyaningrün (ICG)-Angiografie des vorderen Augenabschnittes zusätzliche Informationen über Aktivitäts- und Therapieverlauf bieten kann. Weiterhin kann insbesondere bei Verdacht auf eine infektiöse Genese (bakteriell) und zur Differentialdiagnose maligner Prozesse gegebenenfalls eine Sklerabiopsie sinnvoll sein. Liegt eine begleitende anteriore Uveitis vor und/oder besteht der Verdacht auf ein infekassoziertes Geschehen, kann im aktiven Geschehen eine Kammerwasseranalyse sinnvoll sein. Eine Assoziation zu Herpes-simplex- oder Varizella-Zoster-Viren ist nicht selten und kann durch zielgerichtete antivirale Therapie kombiniert mit antientzündlichen Maßnahmen meist rasch eine Remission erzielen. Zu den okulären Komplikationen gehören Sehverschlechterung, Uveitis anterior, periphere ulzerative Keratitis (PUK) und okuläre Hypertension. Diese treten wesentlich häufiger bei Patienten mit Skleritis (45 Prozent) als bei Patienten mit Episkleritis (19 Prozent) auf.

Die Behandlung der Skleritis hängt von der klinischen Manifestation und der gegebenenfalls zugrundeliegenden Systemerkrankung ab. Watson et al. konnten zeigen, dass etwa 30 Prozent der Patienten

mit nekrotisierender Skleritis bei unzureichender immunsuppressiver Therapie innerhalb von fünf Jahren versterben. In einer Vergleichsgruppe mit adäquater Behandlung waren es fünf Prozent. Die Beteiligung anderer Organsysteme (Herz-Gefäß-System, Respirationstrakt, Niere) und die damit verbundenen Komplikationen (zum Beispiel Myokardinfarkte, Pleuritis, Nephritis, Schlaganfälle) sind ursächlich für die hohe Mortalität. Somit zielt die Skleritis-Therapie nicht nur auf die Reizfreiheit des Augenbefundes, sondern auch auf eine ausreichende Behandlung der entzündlichen Systemerkrankung.

Es wird eine stufenweise entzündungshemmende Behandlung empfohlen. Bei nodulärer und diffuser anteriorer Skleritis erfolgt in der Regel zunächst der Einsatz von systemischen nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID). Topische Kortikosteroide können zusätzlich adjuvant verwendet werden. Bei fehlendem Ansprechen oder bei ausgeprägtem Befund sollte nach Ausschluss einer infektiösen Ursache eine systemische Steroidtherapie begonnen werden (initial mit 1 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht) (Abb. 3).

Wenn bei Dosisreduktion nur eine unzureichende Kontrolle der Entzündungsaktivität zu erzielen ist oder die Steroide nicht unter 10 mg/Prednisolon/d reduziert werden können oder unerwünschte, nicht akzeptable Nebenwirkungen auftreten, sollte auf eine steroidsparende immunsuppressive Therapie gewechselt werden. Hier werden als Firstline-Wirkstoffe klassische immunmodulatorische Medikamente wie Methotrexat, Azathioprin, Cyclosporin A oder Mykophenolsäure verwendet. Abweichend davon muss bei der nekrotisierenden Skleritis bereits initial eine aggressivere, systemische immunsuppressive Therapie eingesetzt werden. Dies kann durch eine intravenöse, hochdosierte Steroidstoßtherapie (Methylprednisolon 20 bis 30 mg/kg Körpergewicht) oder aber auch rasch wirksame immunmodulatorische Medikamente wie Cyclophosphamid oder Biologica erfolgen. Insbesondere mit TNF-alpha-Inhibitoren (zum Beispiel Infliximab) wurde bei therapieresistenten Patienten zum Teil bereits nach wenigen Wochen ein Behandlungserfolg berichtet.

## Fazit

Das Berliner Immunologie Seminar (BIS) verfolgt das Ziel, interdisziplinär über die Fachgrenzen hinweg Themen zu immunologischen Erkrankungen (des Auges) aufzuarbeiten. Der gut besetzte Hörsaal zeigte einmal mehr das anhaltend große Interesse an praxisrelevanten, aktuellen Informationen.

Prof. Dr. Uwe Pleyer, FEBO

Oberarzt an der Charité Universitätsmedizin Berlin

Augenklinik Campus Virchow Klinikum

E-Mail: uwe.pleyer@charite.de