



# 30. Kölner Fortbildung für Augenärzte

VON REINHARD KADEN

**D**arüber, was als „rund“ anzusehen ist, gibt es in der Geometrie keine Zweifel: Ein Kreis ist vollkommen rund (und hat damit keine Ecken). Der Kreis ist die Menge aller Punkte einer Ebene, die von einem festen Punkt, dem Mittelpunkt, den gleichen Abstand haben. Nach dieser Definition ist der Kreis eine Linie, die Kreislinie. So weit, so gut. Bei Jahrestagen, bei Jubiläen dagegen ist die Lage so

einfach nicht: Was ist da „rund“? Der 5., 10., 20., 25., 30., 50.? Sei es, wie es will, eins ist sicher: Am 17. Februar 2018 veranstaltete die Universitätsaugenklinik Köln ihre 30. Jahrestagung – wie gewohnt im großen Saal des Maternushauses – und diese Kölner Fortbildung für Augenärzte war – ebenfalls wie gewohnt – auf jeden Fall im übertragenen Sinne des Wortes eine runde Sache.

## Glaukom und Diabetes mellitus

Die Frage, ob ein Diabetes mellitus auch die Gefahr für die Entstehung eines primären Offenwinkelglaukoms ansteigen lässt, können die meisten Reviews bzw. Metaanalysen nicht eindeutig beantworten – wie Thomas Dietlein (Köln) darlegte. Es scheint tatsächlich ein leichtes Risiko (Odds ratio < 2) dafür zu geben, allerdings ist die Gefahr von studienbedingten Ergebnisverfälschungen auch nicht unbeträchtlich, da Diabetiker häufiger und wahrscheinlich auch genauer augenärztlich untersucht werden. Mit-

unter weisen sie z.B. im Gesichtsfeld auch diabetes- bzw. laser-assoziierte Ausfälle auf, die mit einem Glaukom verwechselt werden können. Auch führt die zumeist etwas dickere zentrale Hornhaut und veränderte Viskosität bei Diabetikern zu einer höheren Fehleranfälligkeit der Tonometrie, so dass zu hohe Werte gemessen werden könnten.

Was in der glaukomchirurgischen Behandlung von Patienten mit Diabetes und Offenwinkelglaukom in jedem Fall berücksichtigt werden sollte,

ist die erhöhte Rate an Filterkissen-fibrosierungen nach Trabekulektomie im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern. So verschlechterte sich in der „Collaborative Initial Glaucoma Treatment Studie“ (CIGTS) der „Visual-Field-Score“ bei Diabetikern unter medikamentöser Glaukomtherapie insgesamt weniger als nach glaukomchirurgischer Intervention. Auch andere Studien – u. a. die „Advanced Glaucoma Intervention Study“ (AGIS) – bestätigten den verhältnismäßig schlechteren Ausgang einer Filtrationsoperation,

wenn ein Diabetes mellitus vorlag. Signifikant häufiger tritt insbesondere in Asien ein durch einen Diabetes mellitus bedingtes Engwinkelglaukom auf. Ursache hier ist die Zunahme des axialen Linsendurchmessers beim Dia-

betes mellitus mit der damit verbundenen Abnahme der Vorderkammertiefe. Der axiale Linsendurchmesser nimmt quasi im Sinne einer vorzeitigen Alterung zu; in manchen Studien korreliert er mit dem HbA1c. Vereinzelt

wird auch darauf hingewiesen, dass beim Diabetes nicht nur die axialen Werte der Linse zunehmen, sondern dass sich auch der refraktive Index der Linse (durch Glukose veränderte Proteine?) leicht ändert.

## Größte Serie an Implantationen von Boston-Keratoprothesen in Deutschland

Schwerst erkrankte Augen mit Eintrittubung der Hornhaut sind in vielen Fällen einer normalen Hornhauttransplantation nicht mehr zugänglich. Hier kann dann nur noch eine künstliche Hornhaut („Keratoprothese“) wieder gutes Sehen ermöglichen, wie C. Cursiefen ausführte. In einem Ge-

meinschaftsprojekt haben das „MVZ Prof. Neuhann“ in München und die Universitätsaugenklinik in Köln die Daten ihrer Keratoprothesepatienten statistisch erfasst und analysiert [1]. Insgesamt 73 Augen wurden operiert. Bei 59 Augen konnte die Sehschärfe verbessert oder zumindest stabilisiert

werden. Trotz zahlreicher Komplikationsmöglichkeiten konnte die Prothese bei 69 Augen erhalten werden. Die Boston-Keratoprothese ist somit eine gute Möglichkeit, eine Sehverbesserung bei schwerst erkrankten Augen zu erreichen.

Die Universitätsaugenklinik Köln ist ein europäisches Zentrum für Hornhauttransplantationen und führt etwa 10% aller Transplantationen in Deutschland durch. Forschung zum Thema Hornhauttransplantation findet mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft ([www.for2240.de](http://www.for2240.de)) und der Europäischen Union ([www.biocornea.eu](http://www.biocornea.eu)) statt.

### LITERATUR

1. *Schaub F, Neuhann I, Enders P et al (2017) Boston-Keratoprothese: 73 Augen aus Deutschland. Übersicht der Erfahrungen aus zwei Zentren. Ophthalmologe <https://doi.org/10.1007/s00347-017-0581-0>*

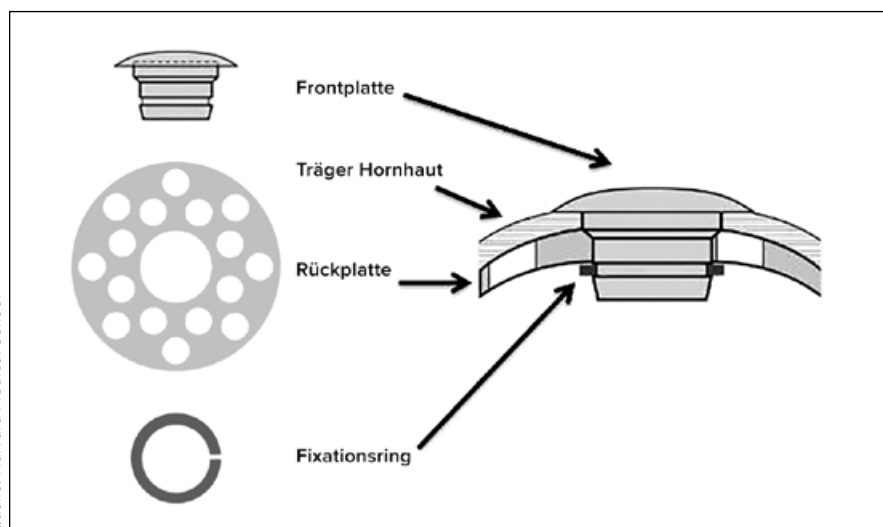


Abbildung 1: Aufbau der Boston Keratoprothese.

## Update minimal-invasive Tränenwegschirurgie

Mehr als 100 Jahre nach der Erstbeschreibung durch Addeo Toti gilt die externe Dakryozystorhinostomie, bei der mittels Hautschnitt ein großlumiger Bypass zwischen Saccus- und Nasenschleimhaut gebildet wird, immer noch als Goldstandard in der chirurgischen Behandlung infrasakkaler Tränenwegsstenosen – so L. M. Heindl (Köln). Die anatomischen Erfolgsraten liegen bei  $\geq 85\%$ .

In den letzten Jahren haben minimal-invasive Alternativansätze in der Tränenwegschirurgie immer stärker Einzug gehalten. Insbesondere wurden rekanalisierende Eingriffe, wie die Tränenwegsendoskopie mit Mikrodrill-dakryoplastik oder Laserdakryoplastik

als „first step procedures“ etabliert. Die Lücke zwischen diesen rekanalisierenden Eingriffen und der externen/internen Dakryozystorhinostomie kann die transkanalikuläre Laser-Dakryozystorhinostomie schließen.

Hierbei wird der Faserlichtleiter eines 810-nm-Diodenlasers transkanalikulär in den Tränensack vorgeschoben und durch Laserenergie unter nasal-endoskopischer Sichtkontrolle eine zirka 5 mm große Osteotomie zur Nasenhöhle erzeugt. Im Anschluss werden über jeden der beiden Kanalikuli Einkanalikus-Silikonintubationsschläuche durch das knöcherne Ostium in die Nasenhöhle eingezogen (Abbildung 2) und für 3 Monate dort belassen.

Die Kölner wie auch die international publizierten Erfolgsraten von 70–90% lassen sich durchaus mit den sehr guten Ergebnissen der klassischen offenen Toti-Operation messen, wobei bei der lasergestützten, transkanalikulären Dakryozystorhinostomie auf einen zum Teil ästhetisch wie funktionell störenden Hautschnitt vollständig verzichtet werden kann.

Fazit: Die transkanalikuläre Laser-Dakryozystorhinostomie stellt also eine minimal-invasive Alternative zur klassischen Toti-Operation in der Behandlung infrasakkaler Tränenwegsstenosen dar, sozusagen als „second step procedure“ nach erfolglosem Rekanalisierungsversuch.

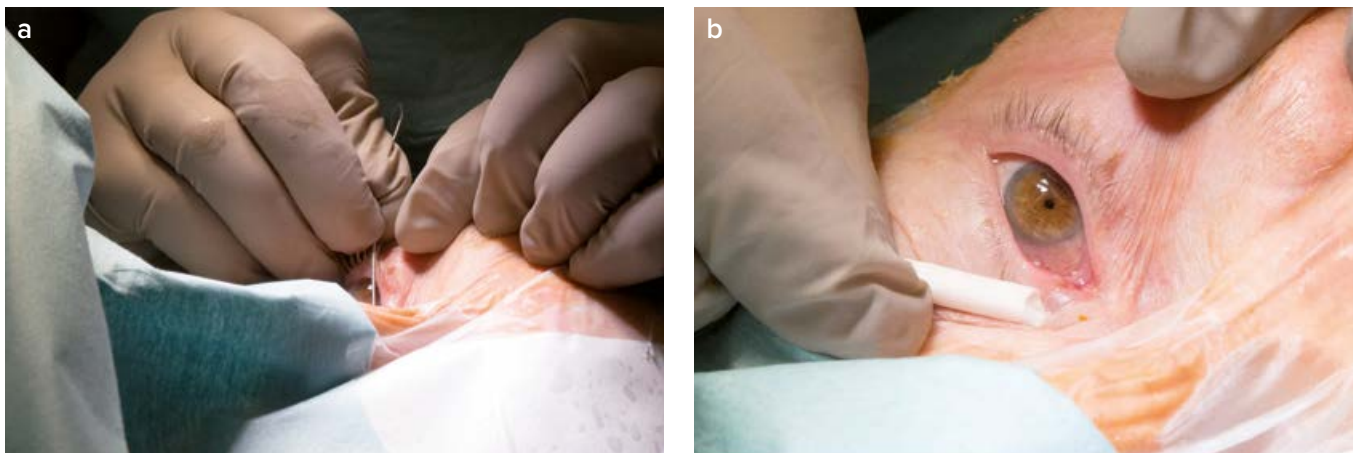


Abbildung 2: Einlage von Einkanalikus-Silikonintubationsschläuchen (a) mit Tränenpünktchen-Endplatte (b): Diese sollten drei Monate belassen werden.

## Trabekulotomie ab interno mit dem „Kahook Dual Blade“

Die Trabekulotomie gehört zu den etablierten glaukomchirurgischen Verfahren des Kammerwinkels. Insbesondere für die Trabekulotomie ab interno, bei der die Eröffnung des Trabekelmaschenwerkes über einen kornealen Schnitt erfolgt, wurden in den letzten Jahren innovative Techniken vorgestellt. Dabei verfolgt die sogenannte „minimalinvasive Glaukomchirurgie“ (MIGS) das Ziel, über weniger traumatische Prozeduren als mit den traditionellen Verfahren, den maximal möglichen drucksenkenden Effekt zu erreichen – so A. Lappas (Köln).

Das Verfahren der Trabekulotomie ab interno mit dem „Trabectome™“ (NeoMedix) ist bereits seit vielen Jahren in Gebrauch. Mit dem System konnte in vielen Fällen eine augeninnendrucksenkende Wirkung nachgewiesen werden.

Das „Kahook Dual Blade™“ (New World Medical) ist ein neu entwickeltes Instrument, das große Ähnlichkeit mit dem „Trabectome“ besitzt. Allerdings wird anders als bei diesem kein Elektrokauter, sondern eine scharfe Klinge verwendet. Außerdem wird auf eine Irrigations-/ Aspirations-Einheit verzichtet. Das Instrumentarium ist auf ein kleines Handstück reduziert, woraus sich eine deutlich unkompliziertere Anwendung ergibt.

Diesen genannten Techniken ist gemeinsam, dass sie bevorzugt in Kombination mit der Phakoemulsifikation angewendet werden, da die drucksenkende Wirkung trabekulotomischer Verfahren hierdurch potenziert werden kann. Zu beachten ist, dass es nahezu immer zu intraoperativen und eventuell auch postoperativen Blutungen kommen kann. Dies kann zu

einer längeren postoperativen Rekonvaleszenz führen: Die Patienten sollten daher beim Einsatz des Trabectome bzw. des „Kahook Dual Blade“ auf eine verlängerte Zeit der Visuserholung nach der Phakoemulsifikation hingewiesen werden. Auch sind postoperative Druckspitzen oder auch Hypotonien beschrieben worden.

Mit diesen Techniken ist das Maximum der drucksenkenden Wirkung auf Werte im mittleren Normbereich limitiert. Ein niedrig-normaler Zieldruck, wie er bei fortgeschrittenem Glaukom angestrebt wird, ist bisher hierdurch eher nicht zu erzielen gewesen.

Es bleibt zukünftigen Studien vorbehalten, zu klären, wie ausgeprägt die drucksenkende Wirkung ausfällt und ob es Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahren gibt, die eine gezieltere Indikationsstellung erlauben.

## Wie interpretiert man das OCT der Papille zuverlässig?

In der Glaukomdiagnostik entwickelt sich die Vermessung des neuroretinalen Gewebes des Sehnerven mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) immer mehr zum Goldstandard, wie Philip Enders (Köln) in seinem Referat ausführte. Die Anbieter von OCT-Geräten bieten hierzu verschiedene Lösungsansätze an: Es stehen unterschiedliche Messparameter zur Quantifizierung des neuroretinalen Randsaums zur Verfügung, darunter die Erfassung der peripapillären

Nervenfaserschichtdicke (RNFL) und der minimalen Randsaumweite der Bruch'schen Membranöffnung (BMO-MRW). Weitere OCT-basierte Ansätze zielen auf die Vermessung der Dicke des Ganglienzellkomplexes (GCL-IPL) der Netzhaut.

Ph. Enders ging in seine Ausführungen der Frage nach: Wie interpretiert man das OCT der Papille zuverlässig? Er stellte verschiedene Störgrößen vor, die einen Einfluss auf die Aussagekraft der OCT-Untersuchung haben können.

### Ist die automatische Segmentierung korrekt?

Die automatische Segmentierung der Netzhautschichten durch die Gerätesoftware kann fehlerhaft sein und muss manuell überprüft und korrigiert werden. Besonders bei geringer RNFL-Dicke, schlechterer Scan-Qualität und zunehmendem Patientenalter weichen die korrigierten Werte deutlich vom Ergebnis der automatischen Segmentierung ab. In einer Studie

von Mansberger et al. konnte gezeigt werden, dass die globale Glaukomklassifikation des Patienten durch die Gerätesoftware bei 298 von 3486 (8,5%) Scans nach manueller Korrektur verändert wurde. In der Befundung der OCT-Untersuchung ist folglich die korrekte Erkennung relevanter Landmarken (Ende der Bruch'schen Membran, innere Grenzmembran, untere Grenze der RNFL) entscheidend.

**Wie alt ist der Untersuchte?**

Mit zunehmendem Alter kommt es zu einem physiologischen Verlust von Nervenfasergewebe. Dieser

physiologische Verlust wird bereits in den Normkollektiven und somit in der Klassifikation der Messergebnisse durch die Gerätesoftware berücksichtigt. Zudem ist eine geringere minimale Randsaumweite der Bruch'schen Membranöffnung bei Vorliegen eines großen Sehnervenkopfes, einer sogenannten Makropapille, ebenfalls physiologisch. Daher ist es für die Interpretation des Untersuchungsergebnisses wichtig, dass das Alter des Untersuchten korrekt im System hinterlegt ist. Auch sollte insbesondere bei „auffälliger“, d. h. verdünnter BMO-MRW die Papillengröße mitbetrachtet werden.

**Liegt eine Papillenanomalie vor?**

Besonders Papillen hoch myoper Patienten, eine „Tilted disc“ und andere Papillenanomalien stellen auch die SD-OCT-Technik vor Herausforderungen. Es kommt häufiger zu Segmentierungsfehlern der Netzhautschichten. Auch ist die Vergleichbarkeit mit dem Kontrollkollektiv eingeschränkt, da in diesem keine oder nur sehr wenige Fälle mit vergleichbarer Papillenkongfigurationen vertreten sind.

→

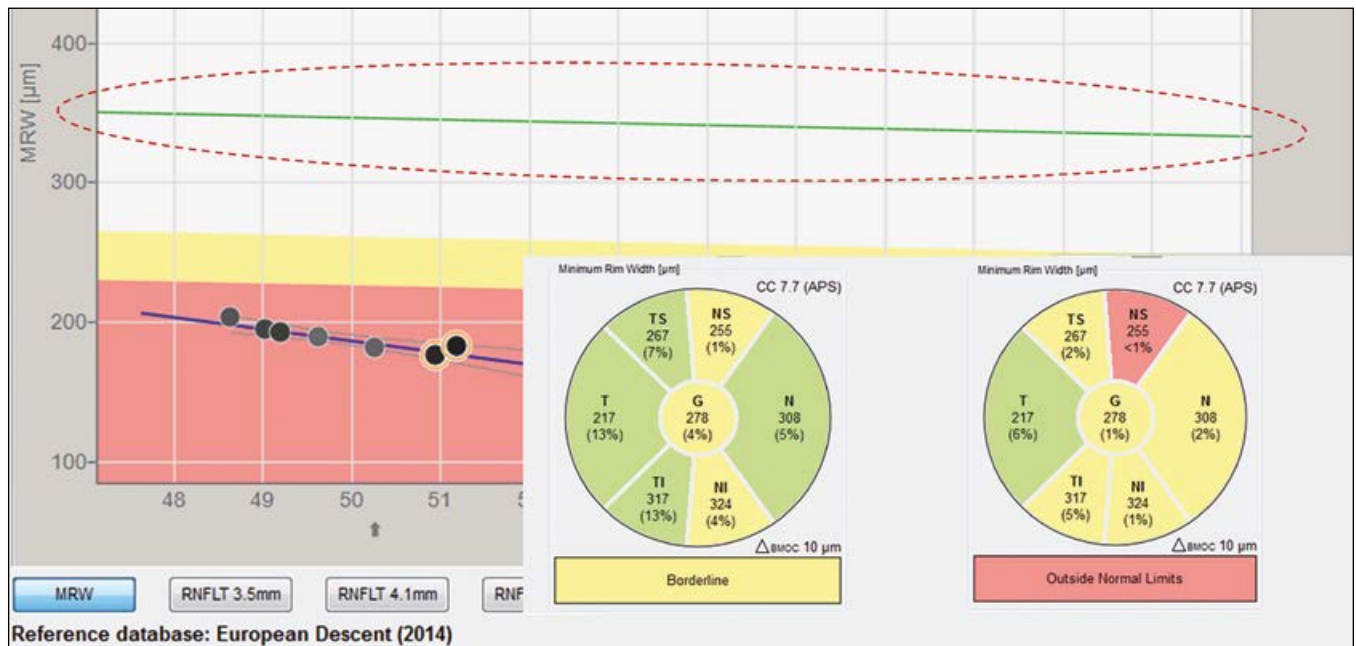


Abbildung 3: Berücksichtigung des physiologischen Verlustes von Nervenfasergewebe mit zunehmendem Alter (Spectralis, Heidelberg Engineering). Der rot gestrichelte Kreis oben im Bild akzentuiert die in der Gerätesoftware hinterlegte, grüne Regressionsgerade, welche den physiologischen Verlust von Nervenfasergewebe im Normkollektiv darstellt. Rechts im Bild dargestellt ist die Veränderung der Glaukomklassifikation durch die Gerätesoftware in Abhängigkeit vom Alter des Patienten bei gleichen Messwerten (Alter des Patienten zu Anschauungszwecken zwischen rechten und linken Bildteil um 20 Jahre verändert)

**Wurde zwischenzeitlich operiert?**

Glaukomchirurgische Eingriffe können eine deutliche Veränderung der OCT-Parameter zumindest vorübergehend bewirken. Insbesondere bei dem Parameter BMO-MRW kann es durch ein deutliches Absinken des Augeninnendrucks infolge beispielsweise einer Trabekulektomieoperation zu einer vorübergehenden Zu-

nahme der Dicke dieses Parameters kommen.

Fazit: Die Zuverlässigkeit der OCT zur Beurteilung der Nervenfaserschicht des Sehnervenkopfes in der Glaukomdiagnostik kann durch die Beachtung der beschriebenen Störgrößen entscheidend verbessert werden. Jeder Befunder sollte Kenntnis dieser möglichen Einflussfaktoren haben und diese berücksichtigen.

---

**Tabelle 1: Störgrößen bei der Beurteilung der Aussagekraft einer Papillen-OCT-Untersuchung**


---

1. Ist die automatische Segmentierung korrekt?
  2. Wie alt ist der Untersuchte?
  3. Wie groß ist die Papille?
  4. Liegt eine Papillenanomalie vor?
  5. Wurde zwischenzeitlich operiert?
- 

---

## Neurotrophe Keratopathie – was tun?

Die neurotrophe Keratopathie ist eine degenerative Erkrankung der Hornhaut bedingt durch eine Schädigung der sensiblen Hornhautinnervation. Über die Inzidenz der Erkrankung ist wenig bekannt. Die schwereren Formen sind sicherlich seltener als 1/10 000 – so C. Cursiefen (Köln).

Zur neurotrophen Keratopathie führen letztlich alle Erkrankungen die den N. trigeminus in seinem Verlauf beeinträchtigen z. B.

- eine Herpes Keratitis,
- Zustand nach refraktiver Chirurgie, Kataraktoperation, minimalinvasiver DMEK und sonstiger Augenchirurgie,
- zentrale Läsion des N. Trigemini z. B. im Rahmen einer Trigemini-Ganglion-Chirurgie.

C. Cursiefen wies in seinem Vortrag darauf hin, dass jeder Patient nach kornealer Kleinschnittoperation einen temporären reversiblen Verlust von Hornhautnerven aufweist, der oft subklinisch bleibt, aber dennoch bei einigen Patienten zu einem neurotroph trockenem Auge führen kann.

Nach perforierender Keratoplastik erleidet jeder Patient zu 100% eine neurotrophe Keratopathie mit trockenem Auge. C. Cursiefen wies darauf hin, dass die Therapie des neurotroph trockenen Auges nach und vor einer Hornhauttransplantation das Transplantatüberleben verbessert und nicht nur die Sehschärfe des Patienten optimiert.

Die neurotrophe Keratopathie kann in 3 Stadien eingeteilt werden:

- Stadium 1: Keratopathia punctata superficialis.
- Stadium 2: Erosio
- Stadium 3: Ulkus.

Die Diagnose der neurotrophen Keratopathie ergibt sich aus der Kombination von Zeichen der Augenoberflächenstörung (Keratitis superficialis punctata, Erosio, Ulkus) und Hinweisen auf Nervenschädigungen (Anamnese, Z. n. Refraktivchirurgie, reduzierte Hornhautsensibilität). Die typische Anamnese weist auf eine Trigemini-Schädigung hin (z. B. Zustand nach Herpes-Keratitis oder Neurochirurgie).

Die Messung der Empfindsamkeit der Hornhaut z. B. mit dem Ästhesiometer nach Luneau zeigt eine reduzierte Hornhautsensibilität.

Therapeutisch kommen neben unkonservierten Tränenersatzmitteln und Matrixtropfen (e.g. Analoga der extrazellulären Matrix als Leitschiene für Epithelzellmigration; Handelsname: Cacicol®) auch eine Verbandlinse oder Sklerallinse in Frage. Kausale Therapiemöglichkeiten sind Eigenserum-Augentropfen, die „Nerve growth factor“ (NGF) enthalten, oder eine Amnionmembran-Transplantation. Die Amnionmembran enthält ebenfalls NGF. Bei tiefgreifenden Hornhautdefekten sind palliative Therapieansätze wie z. B. eine botoxinduzierte Ptosis oder eine Tarsorrhaphie indiziert.

Neu sind die Therapiemöglichkeiten mit NGF-haltigen Augentropfen, für die schon in einer Studie aus dem Jahr 1999 im „New England Journal of Medicine“ die Wirksamkeit bei neurotropher Keratopathie nachgewiesen wurde.

In der sogenannten REPARO\*-Studie konnte in mehreren europäischen und amerikanischen Studienzentren gezeigt werden, dass der rekombinante, humane NGF (Wirkstoff: Cenegermin; Handelsname: Oxervate®, Dompé) topisch appliziert, signifikant schneller zu einem Verschluss von neurotrophen Epitheldefekten führt als bei den Kontrollen. Die Augentropfen wurden in der Regel gut vertragen. Die Hauptkomplikation waren bohrende „wiederauftretende“ Augenschmerzen, wahrschein-

lich bedingt durch eine verbesserte Reinnervation und damit wiederkehrender Schmerzwahrnehmung bei vorher z. B. asymptomatischem Ulkus.

Die Augentropfen sind seit Ende letzten Jahres in Deutschland bei Patienten mit neurotropher Keratopathie Stadium 2 und 3 ohne Abheilungstendenz rezeptierbar. Die Therapie erfolgt 6x tgl. über 8 Wochen.

Fazit: Die neurotrophe Keratopathie ist eine seltene und – wenn nicht akkurat behandelt – desaströs verlaufende Erkrankung, bei der eine frühe Diagnose und Therapie eine Perforation verhindern kann. Die NGF-Augen-

tropfen sind hier ein wichtiger neuer Baustein in der Behandlung durch den Augenarzt.

#### LITERATUR

1. Bonini S et al, REPARO Study Group (2018) Phase I trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* Apr 10. pii: S0161-6420(17)33805-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.03.004. [Epub ahead of print]
2. Bonini S et al, REPARO Study Group (2018) Phase 2 randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* Apr 10. pii: S0161-6420(17)31993-0 doi: 10.1016/j.ophtha.2018.02.022. [Epub ahead of print]

\* Evaluation of Safety and Efficacy of rhNGF in Patients With Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis.

## Das Spektrum pachychoroidaler Erkrankungen

Durch Innovationen in der retinalen Bildgebung und die dadurch verbesserte Darstellbarkeit der Aderhaut ist diese in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Wissenschaft gelangt – so Tina Schick (Köln).

Bei verschiedenen retinalen Erkrankungen ist eine abnormal verdickte Aderhaut, das sogenannte Pachychoroid, beschrieben worden. Kennzeichnend für das Pachychoroid sind in der optischen Kohärenztomographie (OCT) pathologisch erweiterte Venen in der Haller'schen Schicht und eine Verdünnung der Sattler'schen Schicht und der Choriokapillaris. In der Indocyaningrün-Angiographie (ICG) sind zum pathologisch veränderten Gewebe ziehende verdickte choroidale Gefäße charakteristisch.

Bisher sind fünf „pachychoroidale“ Erkrankungen bekannt [1]:

- „Pachy choroidal pigment epitheliopathy“ (PPE)
- Chorioretinopathia centralis serosa (CRCS)
- „Pachychoroidal neovascularopathy“ (PNV)
- Polypoidale choroidale Vaskulopathie (PCV)
- „Peripapillary pachychoroid syndrome“ (PPS)

### „Pachy choroidal pigment epitheliopathy“

Bei der „Pachy choroidal pigment epitheliopathy“ sind ein oder mehrere kleine seröse Pigmentepithelabhebungen pathognomonisch. Intraretinale

oder subretinale Flüssigkeit liegen nicht vor. Die Erkrankung wird häufig zufällig bei einer OCT-Untersuchung entdeckt, manchmal werden eine leichte Visusminderung oder je nach Lokalisation ein Skotom bemerkt. Es wird diskutiert, dass es sich hierbei um die Vorstufe oder das Residuum einer Chorioretinopathia centralis serosa handelt, bei der ebenfalls sehr häufig pachychoroidale Veränderungen auftreten. T. Schick stellte die Epikrise einer Patientin aus der eigenen Sprechstunde vor, bei der ebenfalls eine rein seröse Pigmentepithelabhebung ohne intra- oder subretinale Flüssigkeit sowie verdickte Aderhautgefäße in der ICG dargestellt werden konnten (Abbildung 4).

→

### „Pachychoroidal neovasculopathy“

Typisch für die „Pachychoroidal neovasculopathy“ sind choroidale Neovaskularisationen (CNV) ohne Zeichen einer anderen Ursache wie beispielsweise Drusen oder eine degenerative Myopie. Häufig ist anamnestisch eine Chorioretinopathia centralis serosa bekannt, so dass es sich um eine Komplikation dieser Erkrankung handeln könnte. Es wird vermutet, dass die CNV-Entwicklung durch Langzeiteffekte der pathologisch verdickten Aderhaut am retinalen Pigmentepithel und der Bruch'schen Membran induziert wird. Eine Fortentwicklung in eine polypoidale choroidale Vaskulopathie mit typischen polypoidalen Gefäßauftreibungen in der Indocyaningrün-Färbung und pachychoroidalen Veränderungen bei gleichzeitigem Fehlen AMD-typischer Befunde ist beschrieben worden.

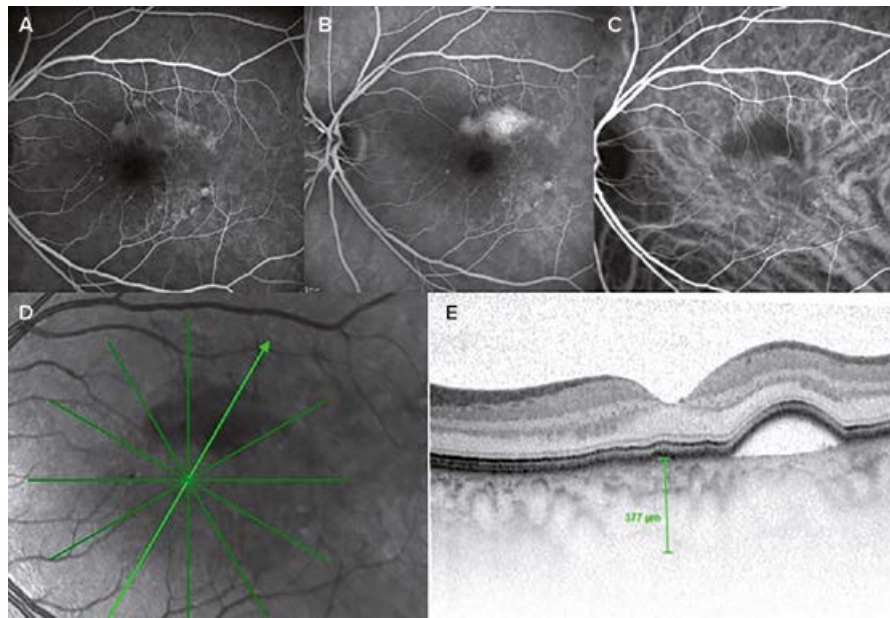


Abbildung 4: Patientin mit seröser Pigmentepithelabhebung und verdickter Aderhaut. A: Fluoreszeinangiographie Frühphase, B: Fluoreszeinangiographie Spätphase mit Staining ohne Leckage. C: Indocyaningrün-Angiographie mit verdickten Aderhautgefäßen, die zur Läsion ziehen. D: Infrarotbild mit Markierung des OCT-B-Scans (hellgrüner Pfeil). E.: OCT-B-Scan mit seröser Pigmentepithelabhebung und verdickter Aderhaut (grüne Markierung).

### „Peripapillary pachychoroid syndrome“

Die jüngste, erst 2017 beschriebene, pachychoroidale Erkrankung ist das „Peripapillary pachychoroid syndrome“ [2]. Kennzeichen sind im OCT eine choroidale Verdickung peripapillär und nasal der Makula sowie intraretinale oder subretinale Flüssigkeit vom temporalen Papillenrand in Richtung Makula ziehend. Häufig zeigen sich in der OCT Aderhautfalten und eine Atrophie der externen Grenzmembran und des retinalen Pigmentepithels am Papillenrand. Eine multifokale choroidale Hyperpermeabilität in der Mittelphase der Indocyaningrün-Färbung sowie eine milde Papillenhyperfluoreszenz sind typisch (Abbildung 5).

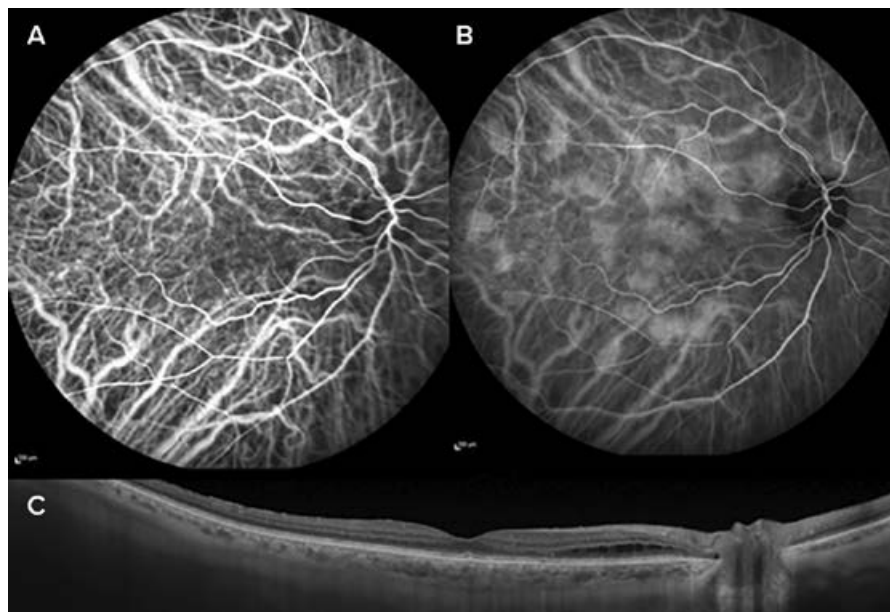


Abbildung 5: Patientin mit peripapillärem pachychoroidalem Syndrom. A: Frühphase der Indocyaningrün-Angiographie. B: In der Indocyaningrün-Mittelphase zeigt sich eine multifokale, fleckförmige choroidale Hyperpermeabilität. C: In der optischen Kohärenztomographie lässt sich intraretinale Flüssigkeit von der Papille ausgehend darstellen (großen, hellen Flecken)

Im Zusammenhang mit einer verdickten Aderhaut wurden verschiedene klinische Veränderungen beschrieben. Möglicherweise handelt es sich dabei nicht um unterschiedliche Krankheitsbilder, sondern um verschiedene Ausprägungen und gegebenenfalls um ein Kontinuum eines

pathogenetischen Prozesses. Der Verlauf ist sehr variabel. Die pathogenetischen Mechanismen der verdickten Aderhautgefäße sind noch nicht verstanden. Es sind weitere Studien notwendig, um eventuell Konsequenzen für eine Therapie ableiten zu können.

#### LITERATUR

1. Gallego-Pinazo R et al (2014) Pachychoroid diseases of the macula. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol Winter 3(4): 111–115
2. Phasukkijwatana N et al (2017) Peripapillary pachychoroid Syndrome. Retina Nov 10.

## Neues in der Diagnostik und Therapie erblicher Netzhauterkrankungen

Hereditäre Netzhaut- und Makuladystrophien zählen mit einer Inzidenz von zirka 1:3 000 in Deutschland zu den seltenen Erkrankungen. Zugleich sind bislang mehr als 100 retinale Krankheitsbilder beschrieben, wobei die Phänotypen eine ausgeprägte interindividuelle wie intrafamiliäre Variabilität zeigen können. Die korrekte Diagnosestellung stellt daher oft eine diagnostische Herausforderung dar, wie S. Liakopoulos während der 30. Fortbildung für Augenärzte der Universitätsaugenklinik ausführte.

Hereditäre retinale Dystrophien können sich in jedem Lebensalter manifestieren, verlaufen zumeist chronisch und können zu einer Erblindung im Sinne des Gesetzes führen. Bislang ist eine Therapie meist nicht oder nur sehr eingeschränkt verfügbar.

### Aktionsplan für Menschen mit seltenen Erkrankungen

Im Jahr 2013 wurde der nationale Aktionsplan für Menschen mit seltenen Erkrankungen durch die NAMSE (nationales Aktionsbündnis für Menschen

mit seltenen Erkrankungen) veröffentlicht ([www.namse.de](http://www.namse.de)). Die 52 Maßnahmenvorschläge haben zum Ziel, die Wahrnehmung seltener Erkrankungen zu fördern, die interdisziplinäre Versorgung der Patienten u.a. über die Bildung von Zentren für seltene Erkrankungen zu verbessern und die Forschung zu fördern insbesondere im Hinblick auf die Identifikation genetischer Ursachen, die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Verfahren sowie deren Transfer in die Versorgung.

### Rasante Entwicklung diagnostischer Verfahren

Die Diagnostik erblicher Netzhauterkrankungen hat sich rasant entwickelt. So konnte die Zahl identifizierter Gene in den letzten 10 Jahren etwa verdoppelt werden (<https://sph.uth.edu/retnet>). Neue bildgebende Verfahren wie die hochauflösende SD-OCT, die Swept-Source-OCT Geräte, die OCT-Angiografie und die Autofluoreszenz ermöglichen zudem eine weitaus detailliertere Darstellung morphologi-

scher Veränderungen und somit eine feinere Phänotypisierung und Differenzierung der verschiedenen Krankheitsbilder.

Klinisch stellt sich der Verdacht auf eine retinale Dystrophie nicht selten aufgrund einer Diskrepanz zwischen einer vorhandenen Sehstörung und einem unauffälligen ophthalmologischen Befund bei in der Funduskopie. Sofern weitere bildgebende Verfahren pathologische Befunde zeigen, sind diese häufig symmetrisch in beiden Augen erkennbar. Auch eine positive Familienanamnese sowie eine Konsanguinität der Eltern können hinweisend sein.

Die Diagnostik setzt sich aus unterschiedlichen Bausteinen zusammen: Eigenanamnese, Familienanamnese, Visusprüfung, Farbsehtestung, Gesichtsfeldmessung, elektrophysiologische Untersuchungen und bildgebende Verfahren (insbesondere Fundusfotografie, SD-OCT oder Swept Source OCT, Autofluoreszenz). Ein klinischer Diagnoseverdacht kann dann durch eine molekulargenetische Diagnostik in vielen Fällen bestätigt wer-

den (Abbildung 6 und 7). Für gesetzlich versicherte Patienten werden aktuell die Kosten für eine molekulargenetische Analyse von bis zu 25 Kilobasen (kb) kodierende Sequenzen durch die Krankenkasse übernommen. Human-genetische Untersuchungen sind freie und nicht-budgetierte Leistungen und belasten das Laborbudget nicht.

### Durchschlagende Therapie bislang nicht verfügbar

Für die meisten erblichen Netzhauterkrankungen ist bislang keine Therapie verfügbar. Als allgemeine Maßnahmen werden die Vermeidung von Genussgiften und UV-Schutz empfohlen. Bei Blendempfindlichkeit können Kantenfiltergläser hilfreich sein, bei Leseschwierigkeiten vergrößernde Sehhilfen.

Ein Makulaödem bei Retinopathia pigmentosa spricht häufig auf eine Therapie mit topischen oder systemischen Carboanhydrasehemmern an [1]. Bei refraktärem Makulaödem ist in der Literatur zudem der Off-label-Einsatz von intravitrealen Steroiden oder VEGF-Hemmern beschrieben, jedoch werden insbesondere VEGF-Hemmer kontrovers diskutiert [1].

Bei Patienten ohne Makulaödem konnte mittels transkornealer Elektrostimulation (TES) in ersten klinischen Studien ein möglicher positiver Effekt in Hinblick auf eine Verzögerung der Progression nachgewiesen werden [2]. Im Endstadium der Erkrankung kann mithilfe von epi- oder subretinalen Implantaten eine gewisse Orientierung im Raum ermöglicht werden.

Eine große Zahl laufender klinischer Studien unter anderem zu neurotro-

phen Faktoren und zur Gentherapie lässt hoffen, dass in Zukunft möglicherweise mehr Behandlungsangebote zur Verfügung stehen werden. Diese Therapieansätze versprechen zumindest eine Progression der Erkrankung

zu verlangsamen oder sogar die Funktion noch nicht abgestorbener Zellen wieder verbessern zu können.

Das Auge ist ein attraktives Organ für die Gentherapie, da nur wenig Gewebe behandelt werden muss und

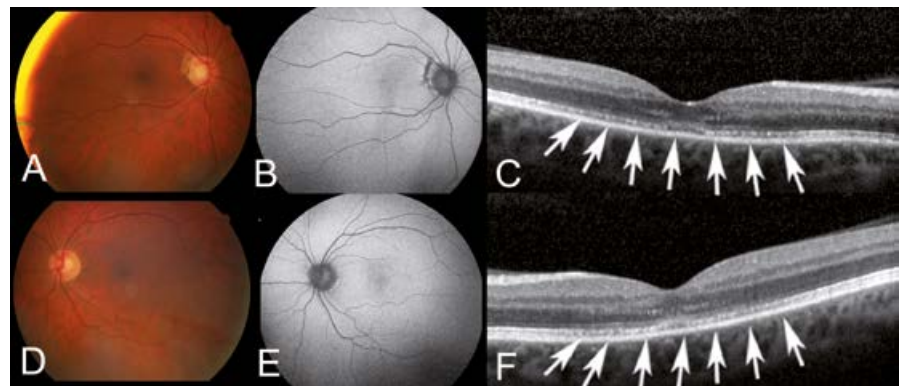


Abbildung 6: Rechtes (A-C) und linkes (D-F) Auge eines Patienten mit genetisch gesicherter okkulter Makuladystrophie (Miyake's Disease, RP1L1-Mutation). Während funduskopisch (A,D) und mittels Autofluoreszenz (B, E) keine wegweisenden Veränderungen vorhanden sind, ist mittels SD-OCT (C, F) eine typische beidseitige symmetrische Auflockerung der ellipsoiden Zone im Bereich der Fovea erkennbar (Pfeile).

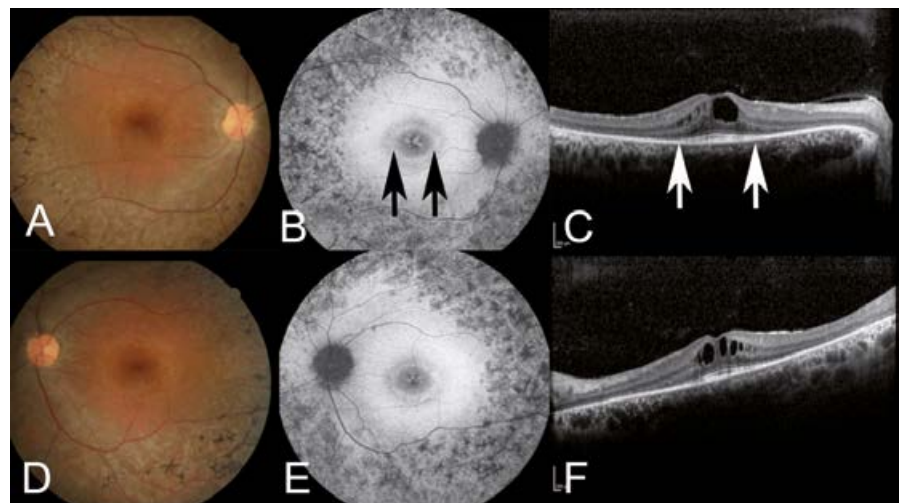


Abbildung 7: Rechtes (A-C) und linkes (D-F) Auge eines Patienten mit genetisch gesicherter Retinopathia pigmentosa (USH2A Mutation). Beidseits symmetrisch sind funduskopisch Knochenbälkchen erkennbar (A, D). Am hinteren Pol stellt sich in der Autofluoreszenz (B, E) ein hyper-autofluoreszenter Ring dar (schwarze Pfeile), welcher zu der Grenze der im SD-OCT (C, F) erkennbaren Verdünnung der äußeren Netzhautbanden korreliert (weiße Pfeile). Weiterhin ist im OCT ein zystoides Makulaödem im Bereich der Fovea erkennbar.

dieses chirurgisch gut zugänglich ist. Bei der Therapie werden z.B. defekte Gene mittels viraler Genübertragung in die den Photorezeptor-/ oder RPE-Zellen ersetzt.

Auf Basis einer ersten abgeschlossenen randomisierten Phase 3-Studie bei Patienten mit RPE65-Mutationen (Leber'sche kongenitale Amaurose) wurde im Dezember 2017 die erste Gentherapie für eine Augenerkrankung von der FDA in den USA zugelassen [3]. Die Zulassung durch die EMA ist beantragt.

Fazit: Eine rasante Entwicklung molekulargenetischer wie auch bildgebender Möglichkeiten hat in den vergangenen Jahren die Diagnostik und das Verständnis erblicher Netzhauterkrankungen deutlich verbessert. Auf diese Weise konnte eine Vielzahl neuer Therapieansätze entwickelt werden, welche derzeit in klinischen Studien geprüft werden. In den kommenden Jahren könnten so möglicherweise weitere therapeutische Optionen für die Behandlung der Patienten mit hereditären Netzhaut- und Makuladystrophien zur Verfügung stehen.

#### LITERATUR

1. *Bakthavatchalam M, Lai FHP, Rong SS, Ng DS, Brelen ME (2017) Treatment of cystoid macular edema secondary to retinitis pigmentosa: a systematic review. Surv Ophthalmol: Oct 5. pii: S0039-6257(17)30068-1. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.09.009. [Epub ahead of print]*
2. *Gekeler F, Zrenner E, Bartz-Schmidt KU (2015) Okuläre elektrische Stimulation. Therapeutische Anwendung und aktive retinale Implantate bei hereditären Netzhautdegenerationen. Ophthalmologe 112: 712 – 719*
3. *Russell S et al (2017) Efficacy and safety of voretigene neparovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 26: 849 – 860*