

AUGENNEWS

Newsletter der Univ.-Augenklinik Tübingen

*Sehr geehrte Kollegin,
sehr geehrter Kollege,*

Die aktuelle Ausgabe des Newsletters befasst sich diesmal mit der Sprechstunde der Okulären Tumore und der Integrativen Kindersprechstunde der Augenklinik.

PD Dr. Daniela Süsskind und Dr. Clara Dietz, Hauptansprechpartnerinnen beider Sprechstunden, bieten gemeinsam mit ihrem Team einen Überblick beider Sprechstunden, als auch Informationen zu Neuerungen.

Des Weiteren möchten wir Sie auf einige bevorstehende Veranstaltungen aufmerksam machen.



Prof. Bartz-Schmidt für das Team der Augenklinik

www.augenklinik-tuebingen.de

03/2018

TUMORE/ INTEGRATIVE
KINDERSPRECHSTUNDE

Department für Augenheilkunde | Universitäts-Augenklinik Tübingen
Redaktion: Angelika Hunder, MA | Prof. Dr. K.U. Bartz-Schmidt



TUMORE / INTEGRATIVE KINDER- SPRECHSTUNDE

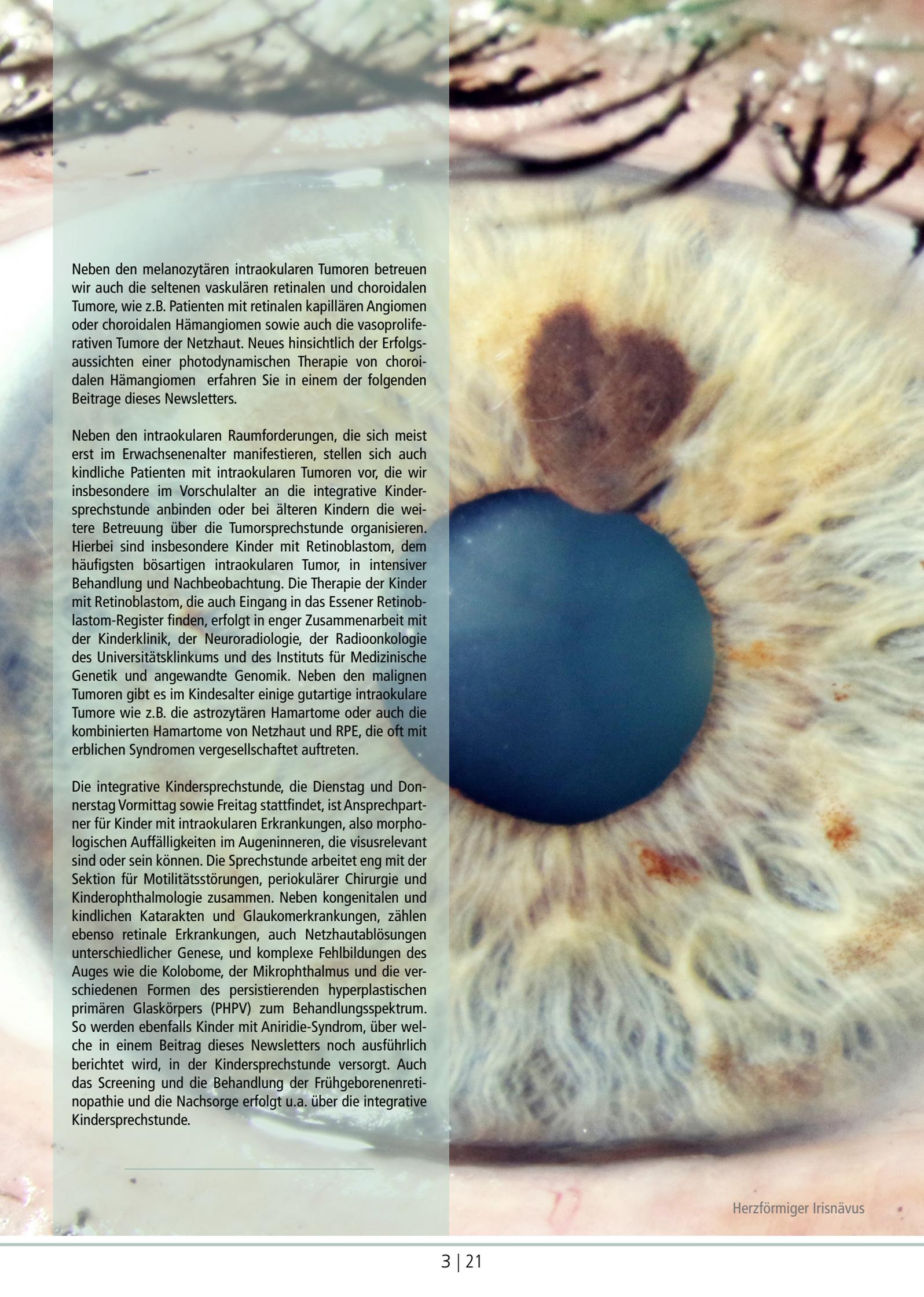
PD Dr. Daniela Süsskind

In der Sprechstunde für okuläre Tumore, die Montag, Mittwoch und Donnerstag Nachmittag stattfindet, werden Patienten mit intraokularen Tumoren und konjunktivalen Tumoren betreut und einer Behandlung zugeführt.

Die häufigsten Erkrankungen sind sicherlich der Aderhautnaevus als häufigster gutartiger intraokularer Tumor und das uveale Melanom als häufigster bösartiger intraokularer Tumor beim Erwachsenen. Insbesondere Patienten mit suspekten Nävi werden regelmäßig kontrolliert und Patienten mit uvealem Melanom nach Therapie regelmäßig nachuntersucht, um die Tumorkontrolle zu überprüfen oder auch auftretende Komplikationen rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Im stationären Rahmen steht das Spektrum der transpupillären Thermo-therapie, der Bestrahlung mittels Ruthenium-Applikatoren, die Tumorresektion nach neoadjuvanter Bestrahlung und die Enukleation zur Verfügung. Hierbei arbeiten wir eng mit der Radioonkologie am Universitätsklinikum zusammen. Wir sind seit April 2014 initiiertes Zentrum für die „Multizentrische adjuvante Phase-III Impfstudie mit Tumor-RNA-beladenen dendritischen Zellen bei neu diagnostizierten, großen Uveamelanomen“, welche Patienten mit großen uvealen Melanomen mit nachgewiesener Monosomie 3 eine personalisierte Impfstherapie als adjuvante Behandlung anbietet.

Einzelheiten werden Sie im weiteren Verlauf dieses Newsletters erfahren. Auch über Neuigkeiten zur Genetik des uvealen Melanoms informieren wir im Folgenden.

PD Dr. Daniela Süsskind [h.l.] & Dr. Clara Dietz [v.r.]



Neben den melanozytären intraokularen Tumoren betreuen wir auch die seltenen vaskulären retinalen und choroidalen Tumore, wie z.B. Patienten mit retinalen kapillären Angiomen oder choroidalen Hämangiomen sowie auch die vasoproliferativen Tumore der Netzhaut. Neues hinsichtlich der Erfolgsaussichten einer photodynamischen Therapie von choroidalen Hämangiomen erfahren Sie in einem der folgenden Beiträge dieses Newsletters.

Neben den intraokularen Raumforderungen, die sich meist erst im Erwachsenenalter manifestieren, stellen sich auch kindliche Patienten mit intraokularen Tumoren vor, die wir insbesondere im Vorschulalter an die integrative Kindersprechstunde anbinden oder bei älteren Kindern die weitere Betreuung über die Tumorsprechstunde organisieren. Hierbei sind insbesondere Kinder mit Retinoblastom, dem häufigsten bösartigen intraokularen Tumor, in intensiver Behandlung und Nachbeobachtung. Die Therapie der Kinder mit Retinoblastom, die auch Eingang in das Essener Retinoblastom-Register finden, erfolgt in enger Zusammenarbeit mit der Kinderklinik, der Neuroradiologie, der Radioonkologie des Universitätsklinikums und des Instituts für Medizinische Genetik und angewandte Genomik. Neben den malignen Tumoren gibt es im Kindesalter einige gutartige intraokulare Tumore wie z.B. die astrozytären Hamartome oder auch die kombinierten Hamartome von Netzhaut und RPE, die oft mit erblichen Syndromen vergesellschaftet auftreten.

Die integrative Kindersprechstunde, die Dienstag und Donnerstag Vormittag sowie Freitag stattfindet, ist Ansprechpartner für Kinder mit intraokularen Erkrankungen, also morphologischen Auffälligkeiten im Augeninneren, die visusrelevant sind oder sein können. Die Sprechstunde arbeitet eng mit der Sektion für Motilitätsstörungen, periokulärer Chirurgie und Kinderophthalmologie zusammen. Neben kongenitalen und kindlichen Katarakten und Glaukomerkrankungen, zählen ebenso retinale Erkrankungen, auch Netzhautablösungen unterschiedlicher Genese, und komplexe Fehlbildungen des Auges wie die Kolobome, der Mikrophthalmus und die verschiedenen Formen des persistierenden hyperplastischen primären Glaskörpers (PHPV) zum Behandlungsspektrum. So werden ebenfalls Kinder mit Aniridie-Syndrom, über welche in einem Beitrag dieses Newsletters noch ausführlich berichtet wird, in der Kindersprechstunde versorgt. Auch das Screening und die Behandlung der Frühgeborenenretinopathie und die Nachsorge erfolgt u.a. über die integrative Kindersprechstunde.

ADERHAUTHÄMANGIOM PHOTODYNAMISCHE THERAPIE

PD Dr. Daniela Süsskind

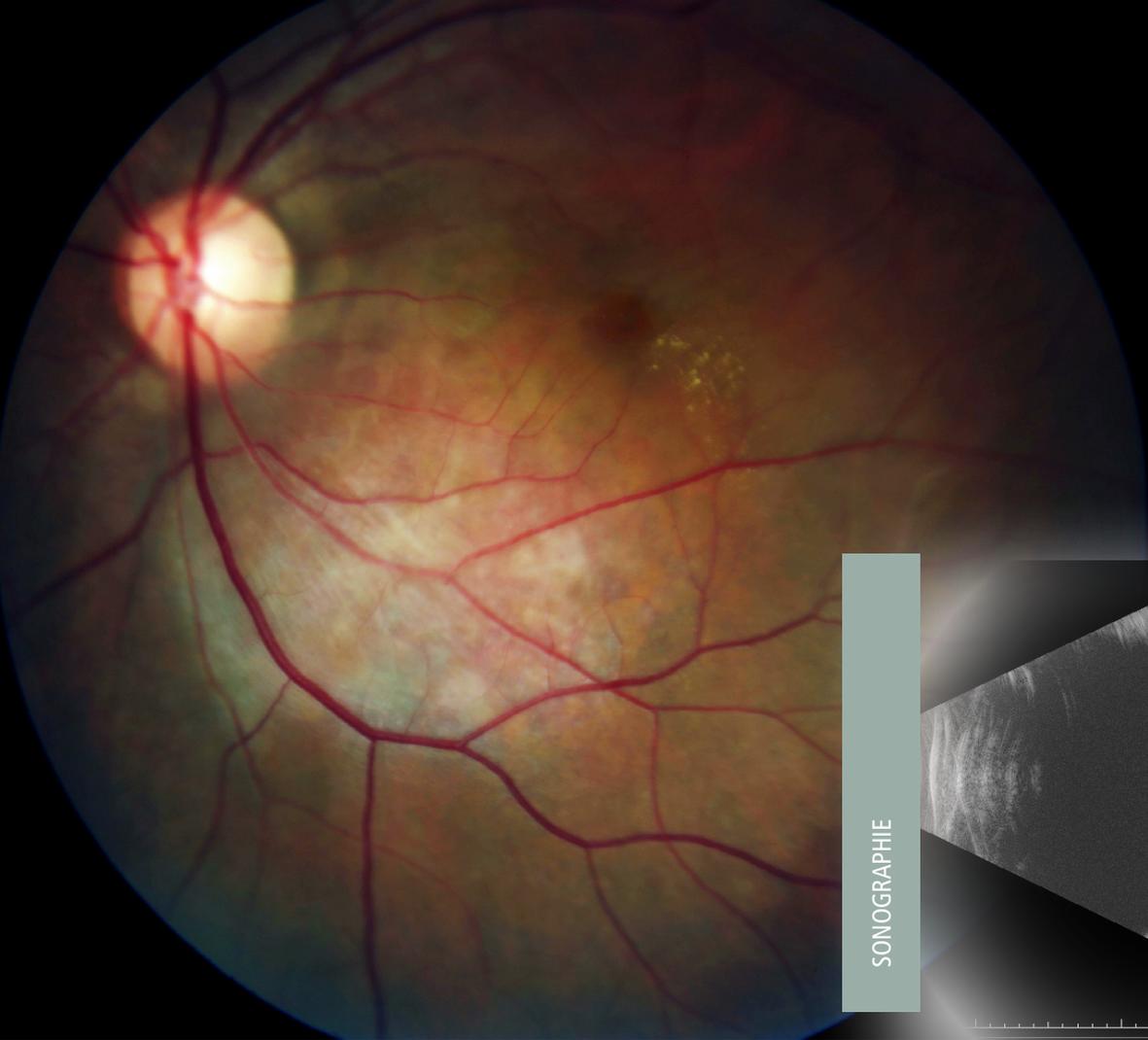
Prädiktoren für die Wirksamkeit der Photodynamischen Therapie zur Behandlung des solitären Ader- hauthämangioms

Choroidales Hämangiom

Das choroidale Hämangiom ist ein seltener vaskulärer Tumor der Aderhaut, der entweder solitär oder diffus im Rahmen des Sturge-Weber-Syndroms auftreten kann. Dieser gutartige Tumor der Aderhaut ist häufig asymptomatisch, kann aber im Laufe des Lebens durch eine exsudative Netzhautablösung und eine Netzhautdegeneration zu einer deutlichen Sehminderung führen. Verschiedene Behandlungsverfahren wurden angewandt, u.a. die Laserkoagulation, die Teletherapie, die Brachytherapie, die transpupillare Thermotherapie und die photodynamische Therapie (PDT). Problem der ablativen Verfahren ist die Destruktion des Gewebes, welches bei den häufig zentrumsnah lokalisierten Tumoren eine bleibende Visusminderung hervorruft. Nachteil der Bestrahlungsverfahren ist das spätere Auftreten von Strahlennebenwirkungen und die mögliche Induktion eines Malignoms.

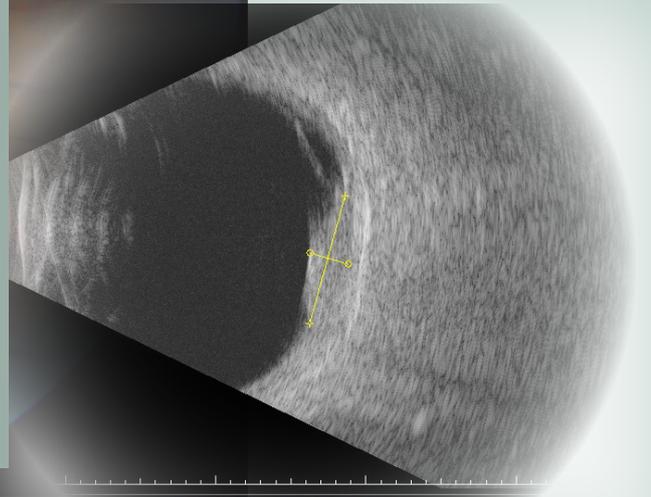
Photodynamische Therapie

Die photodynamische Therapie hat sich aus diesem Grund als Therapie der Wahl für die meisten exsudativen choroidalen Hämangiome herausgestellt. Da diese Therapieform leider immer noch keine Krankenkassenleistung ist, muss vor Therapieeinleitung die Krankenkasse im Rahmen einer Einzelfallentscheidung die Kostenübernahme für die Behandlung prüfen.

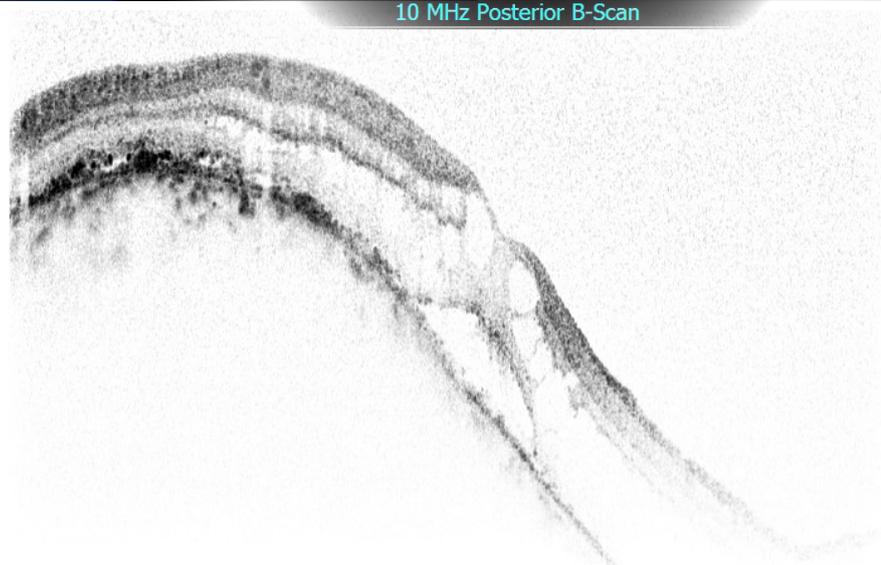
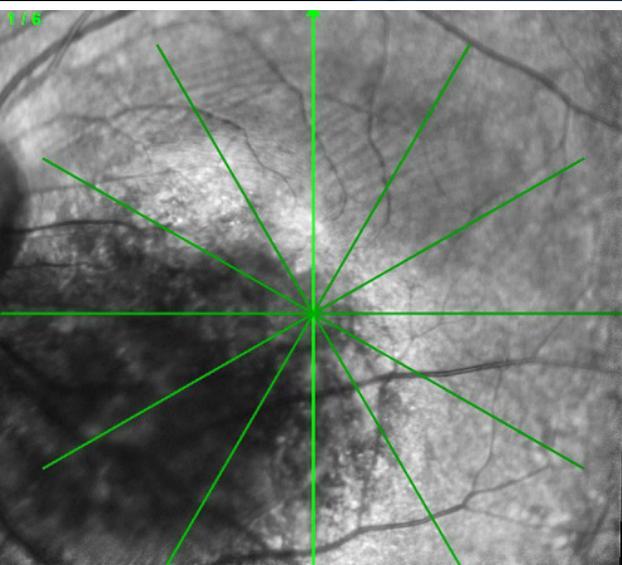


Fundusfoto eines Aderhauthämangioms am linken Auge temporal unterhalb der Papille. Dieses zeigt in der Sonographie ein typisches hochreflektives Binnenecho und eine inferiore Begleitablatio. Der Visus war zum Zeitpunkt der Untersuchung 0,25. Die OCT zeigt eine subfoveale neurosensorische Abhebung und foveale zystoide Veränderungen.

SONOGRAPHIE

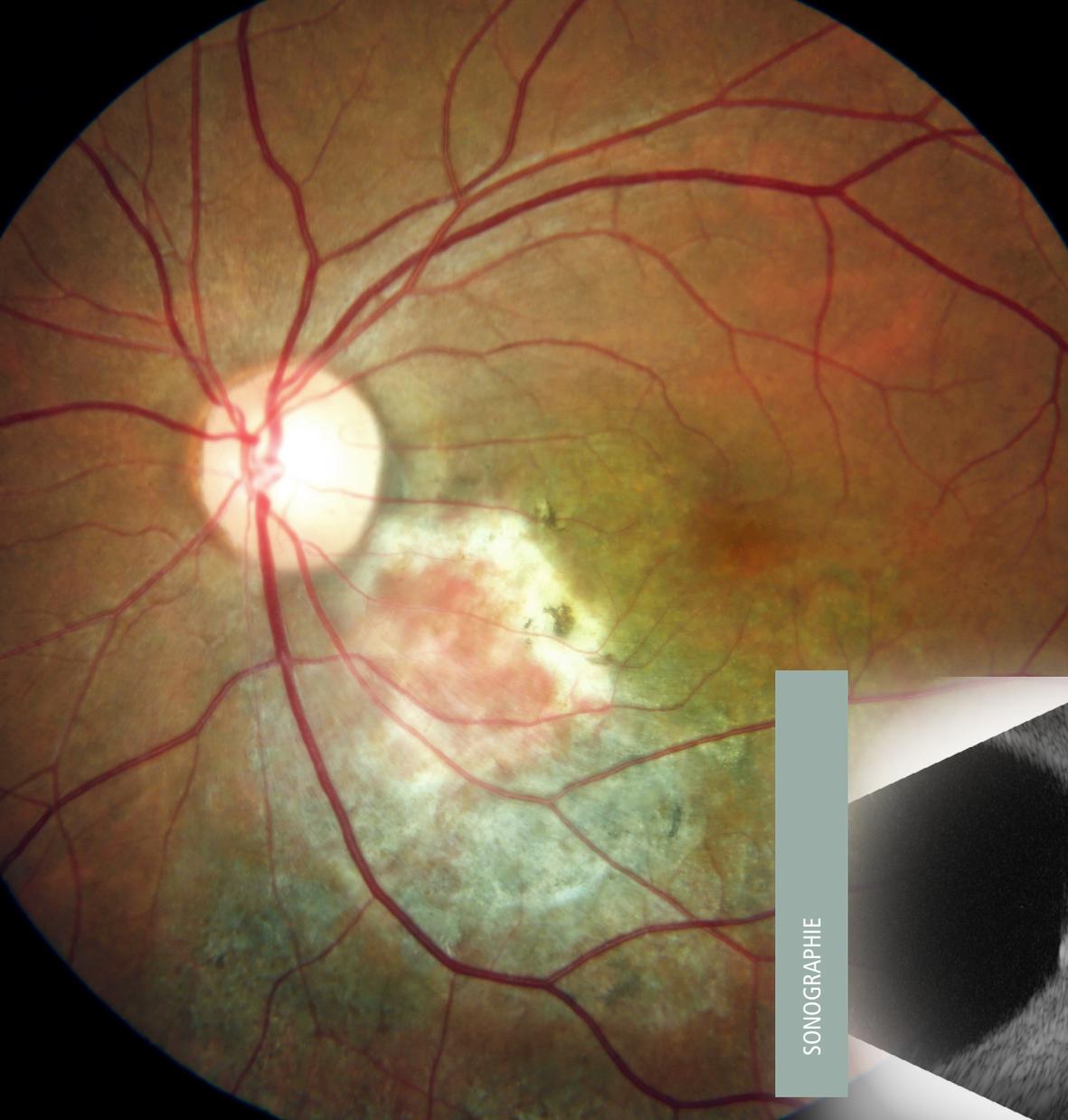


10 MHz Posterior B-Scan



Um besser entscheiden zu können, bei welchen Patienten mittels PDT ein Erfolg zu erwarten ist, wurden anatomische und funktionelle Verbesserungen in Bezug auf verschiedene Ausgangssituationen hin untersucht. So sprechen schon bestehende Symptome des Patienten seit mehr als 12 Monaten und der Nachweis von fovealen zystoiden Veränderungen sowohl für ein schlechteres anatomisches als auch funktionelles Ergebnis nach PDT.¹ Auch die Anzahl der bereits erfolgten PDTs ist invers mit einer Visusverbesserung korreliert. Wenn sich nach der ersten PDT kein signifikanter Erfolg gezeigt hat, ist auch nach weiteren Behandlungen keine signifikante Verbesserung zu erzielen.² In der gleichen Studie wurde ein schlechterer letzter Visus erhoben ($< 20/100$), wenn die Symptome bereits seit mehr als 30 Monaten vor PDT bestanden.² In einer weiteren Arbeit von Patienten mit

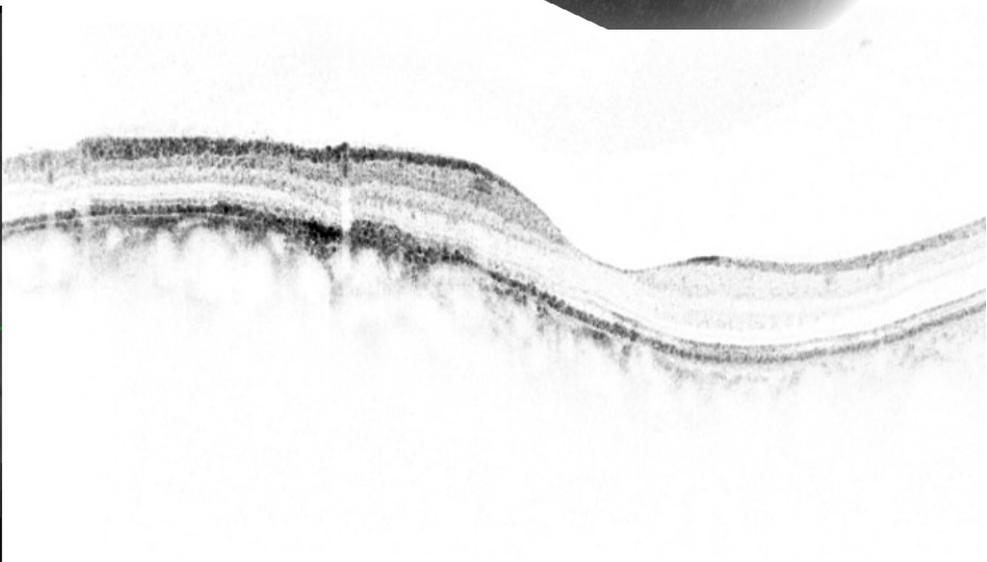
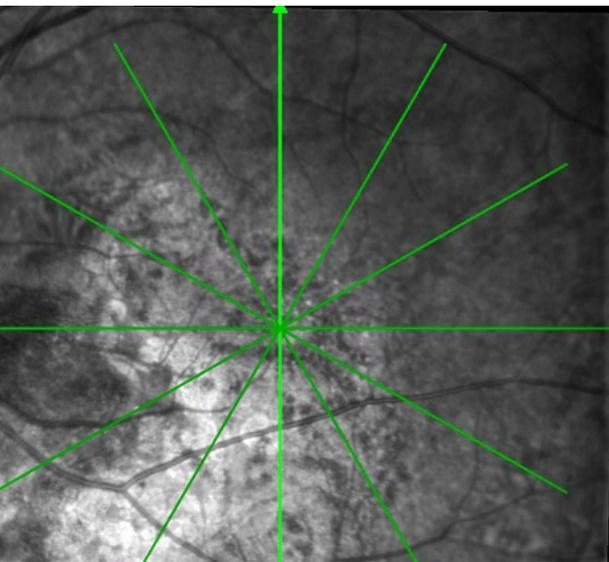
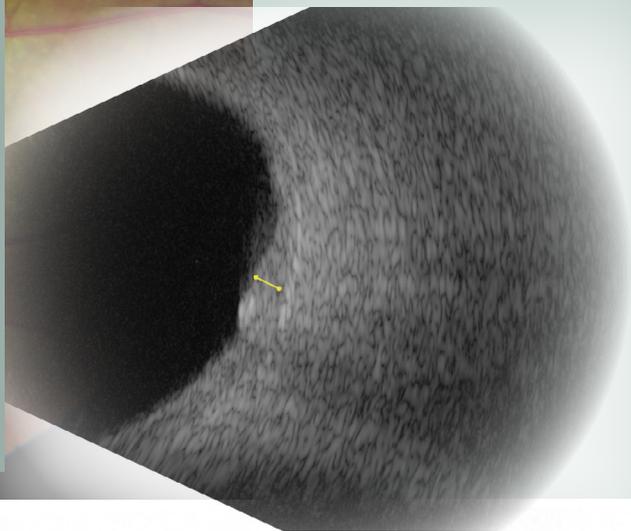
Aderhauthämangiomen, die anderen Behandlungen unterzogen oder auch nur beobachtet wurden, waren eine kürzere Symptombdauer und eine Hämangiomlokalisierung im inferioren Quadranten signifikant mit einer kompletten Rückbildung der subretinalen Flüssigkeit assoziiert.³ Auch ein schlechter Ausgangsvisus ($\leq 20/200$), eine vorübergehende Laserkoagulation und eine Tumorbehandlung mittels Beobachten war signifikant mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis vergesellschaftet.³ Basierend auf diesen Arbeiten sollten Patienten mit symptomatischem Aderhauthämangiom zeitnah behandelt werden und haben eine größere Aussicht auf funktionelle Verbesserung, wenn die Symptome erst seit kurzer Zeit bestehen, der Ausgangsvisus noch gut ist, keine fovealen zystoiden Veränderungen vorliegen und der Tumor inferior lokalisiert ist.



Nach 2 Jahren

Fundusfoto des Aderhaut hämangioms 2 Jahre nach PDT mit typischen hier nur dezent ausgeprägten Pigmentepithelalterationen. Die sonographische Aufnahme weist eine deutliche Abnahme der Tumordicke nach. In der OCT sieht man einen kompletten Rückgang der sub- und intrafovealen Flüssigkeit. Der Visus ist auf 0,8 angestiegen.

SONOGRAPHIE



Literatur:

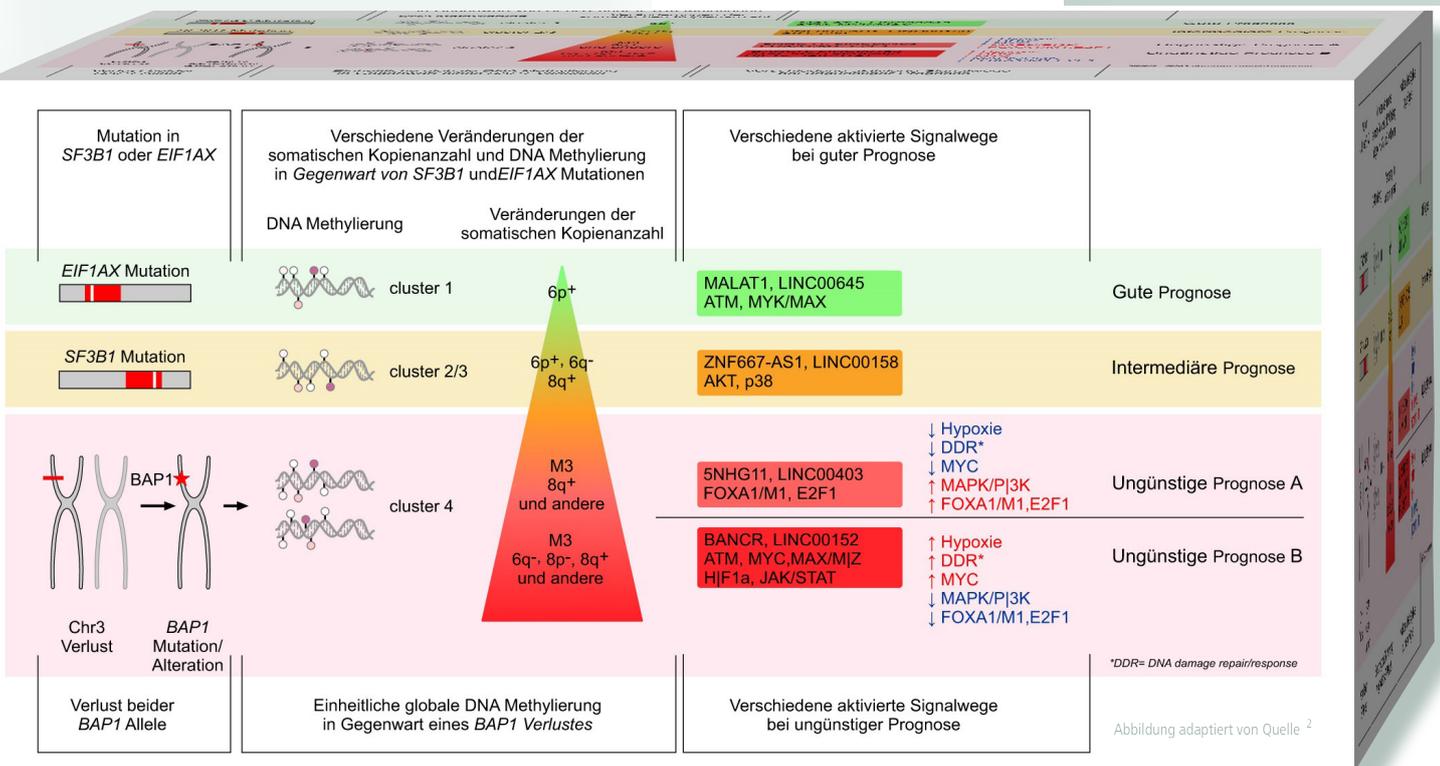
¹ Süsskind D, Inhoffen W, Gelisken F, Völker M. Photodynamic therapy with double duration for circumscribed choroidal haemangioma: functional and anatomical results based on initial parameters. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017 Nov 13. doi: 10.1111/ceo.13096

² Jurklics B, Anastassiou G, Ortmans S et al. Photodynamic therapy using verteporfin in circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:84-89.

³ Shields CL, Honavar SG, Shields JA, Cater J, Demirci H. Circumscribed choroidal hemangioma: clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases. *Ophthalmology* 2001; 108:2237-48.

UPDATE ZUR GENETIK DES UVEALEN MELANOMS

PD Dr. Daniela Süsskind



Schon seit den 90iger Jahren ist die Monosomie des Chromosoms 3 als signifikanter Prädiktor einer schlechten Prognose im Sinne einer hohen Wahrscheinlichkeit der Metastasierung beim uvealen Melanom bekannt.¹ Seitdem gab es zahlreiche weitere Arbeiten zur Prognose beim uvealen Melanom, welche für dieses Malignom typische genetische Veränderungen herausgearbeitet haben. Insbesondere war bisher die Tatsache unbefriedigend, dass auch bei Patienten mit nachgewiesener Disomie des Chromosoms 3 in einem gewissen Prozentsatz im späteren Krankheitsverlauf Metastasen auftraten. Eine interessante Arbeit aus dem Jahr 2017 hat das uveale Melanom jetzt auf mehreren Ebenen molekulargenetisch untersucht und **vier molekulare Subtypen identifiziert, welche klinische Relevanz besitzen.**²

So unterscheiden die Autoren jeweils zwei molekulare Subtypen innerhalb der **Disomie 3 (Subtypen 1 und 2)** und **Monosomie 3 Gruppe (Subtypen 3 und 4)**, welche verschiedene Veränderungen in der Kopienanzahl der Chromosome, den RNA Expressionsprofilen und den aktiven zellulären Signalwegen aufzeigen. Subtyp 1 ist mit einer guten Prognose, Subtyp 2 mit einer intermediären Prognose, beide Subtypen 3 und 4 mit einer ungünstigen Prognose, aber unterschiedlicher Zeitspanne bis zum Auftreten der Metastasen, vergesellschaftet. So zeigt die Disomie 3 Gruppe die geringsten chromosomalen Veränderungen. Subtyp 1 weist häufig einen partiellen oder totalen Gewinn von Chromosom 6p auf, Subtyp 2 meist zusätzlich zum 6p Gewinn auch einen partiellen Gewinn von 8q. Subtypen 3 und 4 innerhalb der Monosomie 3 Gruppe sind durch einen totalen 8q Gewinn charakterisiert.

Ausschließlich Subtyp 1 zeigt Mutationen im EIF1AX Gen, während SF3B1 Mutationen mit Subtyp 2 assoziiert sind. BAP1 Alterationen finden sich sowohl in Subtyp 3 als auch in Subtyp 4. Die Subtypen unterscheiden sich auch hinsichtlich des DNA-Methylierungsprofils. Die Transkriptionsanalyse stellte in Subtyp 4 die Hochregulierung von Genen für die DNA-Reparatur, die Hypoxie-Antwort sowie von in die Immunantwort involvierten Genen heraus, während in Subtyp 3 eher eine verstärkte Transkriptionsaktivität hinsichtlich Zellzyklus und Zellproliferation vorherrschte. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen vermuten, dass die vier verschiedenen uvealen Melanom Subtypen, die sich sowohl auf chromosomaler Ebene als auch hinsichtlich Genmutationen und aktiver Signalwege unterscheiden, auch unterschiedliche therapeutische Herangehensweisen im Sinne einer spezifischen gezielten Strategie benötigen, um Erfolge bei der Behandlung zu erreichen. Des Weiteren würde eine präzisere Risikostratifizierung es erlauben, die Intensität der Nachsorge für den Patienten genauer festzulegen und den Einschluss in Studien für adjuvante Therapien besser planen zu können.

Literatur:

¹ Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jöckel KH, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 1996; 347: 1222-5.

² Robertson AG, Shih J, Yau C, Gibb EA, Oba J, et al. Integrative analysis identifies four molecular and clinical subsets in uveal melanoma. *Cancer Cell* 2017; 32: 204-220.

OFFICIAL TITLE:

A NON-COMMERCIAL,
MULTICENTER, RANDO-
MIZED, TWO-ARMED,
OPEN-LABEL PHASE III STU-
DY TO EVALUATE THE ADJU-
VANT VACCINATION WITH
TUMOR RNA-LOADED
AUTOLOGOUS DENDRITIC
CELLS VERSUS OBSERVA-
TION OF PATIENTS WITH
RESECTED MONOSOMY 3
UVEAL MELANOMA

Aktuelle Studie -

Aderhautmelanom - Impfung mit Dendritischen Zellen

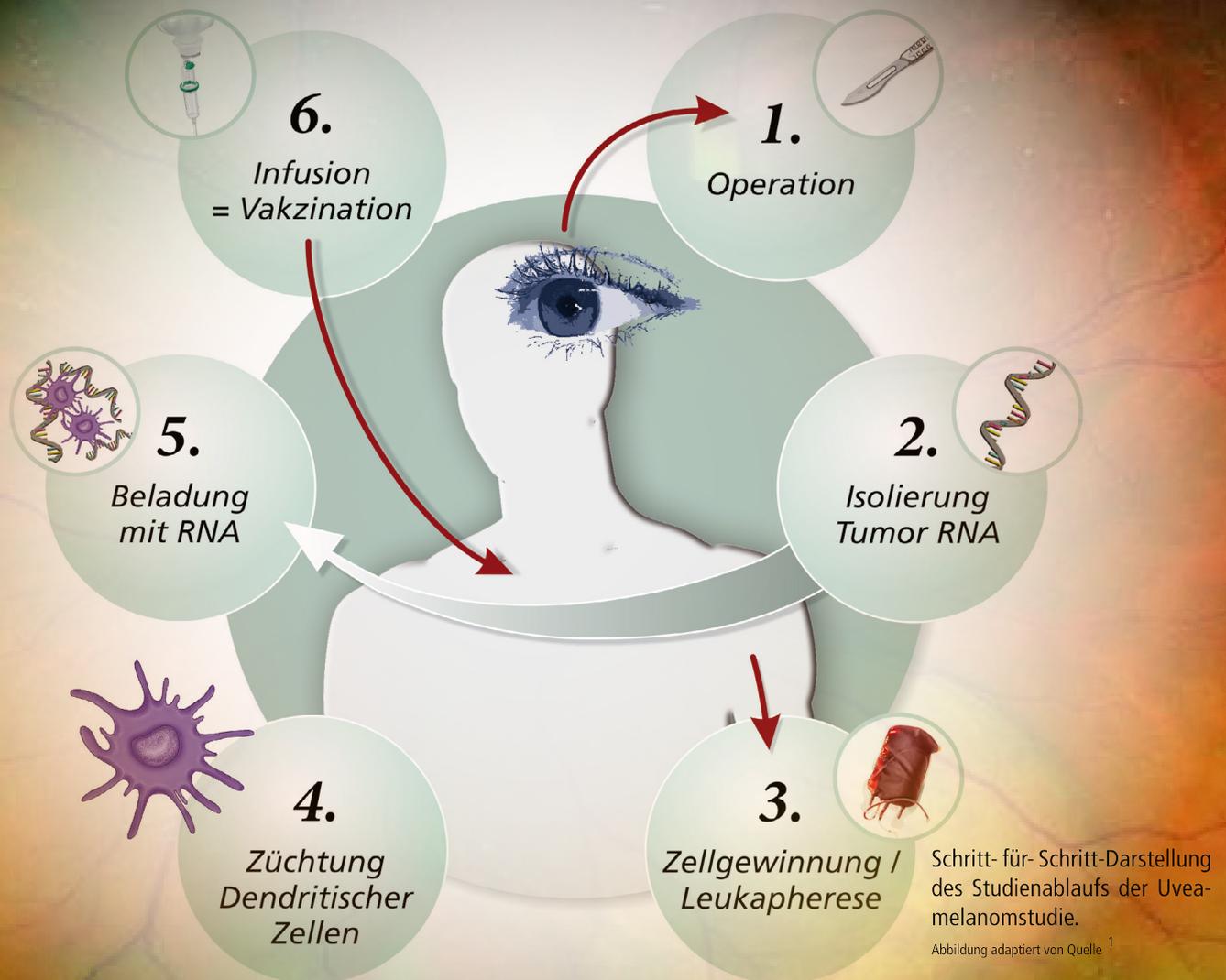
Dr. Clara Dietz

Bekanntermaßen ist neben der Tumorgröße, der Lokalisation und der Histologie vor allem die Genetik der Tumorzellen entscheidend für die Prognose des Patienten: bei ca. 50% der Aderhautmelanompatienten kommt es in den Tumorzellen zu einer sogenannten Monosomie 3 (Verlust von Chromosom 3), was die Prognose des Patienten beträchtlich verschlechtert. Nahezu alle Tumoren mit dieser Veränderung metastasieren (vor allem in die Leber), sodass das 2-Jahresüberleben dieser Patienten auf 50% sinkt.

Aus diesem Grunde besteht ein großes Interesse darin, adjuvante Therapien zu entwickeln, die diese Metastasierung verhindern könnten. In diesem Sinne wurde eine seit 06/2014 offene bundesweite klinische Studie ins Leben gerufen. Diese von der Deutschen Krebshilfe geförderte klinische Studie untersucht, ob eine personalisierte Impfung mit Dendritischen Zellen gegen patienteneigene Tumorbestandteile („Antigene“) die Fernabsiedlungen verhindern oder verzögern kann. Diese Art der Impfung hat sich bereits bei anderen Tumorarten (u.a. Hautmelanom, Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom und Glioblastom) als wirkungsvoll herausgestellt. Die Erkenntnis, dass Krebs unter der Beeinflussung des Immunsystems steht, hat sich in den letzten 2 Jahrzehnten langsam durchgesetzt.

Dendritische Zellen sind immunregulatorische Zellen, die den Einsatz von sogenannten Killerzellen koordinieren, indem sie diese entweder untätig halten oder aktivieren. Das Ziel eines Angriffs gegen zum Beispiel Virus- oder Tumorerkennungssubstanzen wird durch Dendritische Zellen vorgegeben.

Im Falle von Krebs ist es möglich, durch die Anwendung von gereizten (=gereiften) Dendritischen Zellen das Immunsystem eines Patienten gezielt gegen seinen Tumor zu mobilisieren. Die Impfung führt in seltenen Fällen zur Rückbildung der Tumore aber häufig zu einer deutlichen Verzögerung beim Fortschreiten bis hin zum Stillstand einer Krebserkrankung. Vor allem in frühen Krebsstadien, wie eben nach Entdeckung eines Tumors, der noch keine Metastasen gesetzt hat, sind Immuntherapien erfolgreich, da der Aufbau einer gezielten Immunantwort gegen den Tumor das Entstehen von Metastasen verhindern kann.



Wichtig ist, dass vor der Behandlung des Aderhautmelanoms Kontakt mit den Studienzentren aufgenommen wird, da der Tumor für die Herstellung des Impfstoffes speziell verarbeitet werden muss. Nach erfolgter Primärtherapie außerhalb eines Studienzentrums ist ein Einschluss in die Studie leider nicht mehr möglich, da das Tumormaterial unter standardisierten und kontrollierten Bedingungen entnommen und zum Produktionsort des Impfstoffes nach Erlangen transportiert werden muss.

Wir sind eine von 8 Universitätsaugenkliniken in Deutschland, in der eine Phase III Studie gestartet hat, bei der betroffene Patienten mit neu diagnostiziertem Uveamelanom mit Monosomie 3 die Gelegenheit haben, ihr Immunsystem gegen ihren Tumor zu aktivieren, um damit aktiv gegen das Fortschreiten des Tumors vorzugehen. Dazu wird nach Operation des Tumors (meist nach Enukleation des Tumorauges) ein Impfstoff hergestellt, der aus körpereigenen Dendritischen Zellen besteht, welche mit RNA aus dem patienteneigenen Tumor beladen wurden. Dies ist dann ein eigener für den Patienten maßgeschneiderter Impfstoff. Die Herstellung der Impfstoffe erfolgt in einem Reinraumlabor des Universitätsklinikums Erlangen, von wo aus auch die Studie initiiert wurde.

Die Dendritischen Zellen sollen dann den „Angriff“ gegen Oberflächenbestandteile des Tumors einleiten. Dadurch werden die im Körper des Patienten verbliebenen Tumorzellen von Killerzellen (zytotoxischen T-Zellen) attackiert und somit die Entwicklung von Metastasen hoffentlich verhindert.

Die Impfung wird in 8 Teilen (jeweils 30 Millionen eingefrorene Zellen) als intravenöse Infusionen über 2 Jahre hinweg in ansteigenden Intervallen (2, 4, 6 Wochen, 3 Monate, dann halbjährliche Intervalle) verabreicht.

Die Lebensqualität unter der Therapie ist für die behandelten Patienten nahezu unbeeinträchtigt. Nebenwirkungen können kurz andauernde fieberhafte Episoden mit grippalen Symptomen, sehr selten Ausschläge oder Auftreten von Vitiligo (Weißfleckenkrankheit der Haut) sein und werden bei jeder Visite abgefragt.

Ansprechpartner für Fragen oder bei Interesse an der Studie:

- PD Dr. med. Daniela Süsskind (Ärztin in oberärztlicher Funktion / FEBO)
- Dr. med. Clara Dietz (Fachärztin / FEBO)
- Diplom-Biologin Ulrike Hagemann (Study nurse)

Quellen:

- Studienprotokoll
- [Homepage der Uniklinik Erlangen](#)

Literatur

¹ Schuler-Thurner B, Bartz-Schmidt KU, Bornfeld N, Cursiefen C, Fuisting B, Grisanti S, Heindl LM, Holbach L, Keserü M, Knorr H, Koch K, Kruse F, Meiller R, Metz C, Meyer-ter-Vehn T, Much M, Reinsberg M, Schliep S, Seitz B, Schuler G, Süsskind D, Viestenz A, Wagenfeld L, Zeschnigk M. [Immunotherapy of uveal melanoma: vaccination against cancer. Multicenter adjuvant phase 3 vaccination study using dendritic cells laden with tumor RNA for large newly diagnosed uveal melanoma]. *Ophthalmologie* 2015; 112: 1017-21

FALL DES MONATS

Dr. Clara Dietz

Fallbericht

Eine 76-jährige Patientin wurde uns notfallmäßig mit erhöhtem Augeninnendruck (51mmHg) rechts überwiesen. Anamnestisch konnte eine schleichende Sehverschlechterung seit wenigen Wochen erfasst werden. Es waren keine augenärztlichen Vorerkrankungen bekannt.

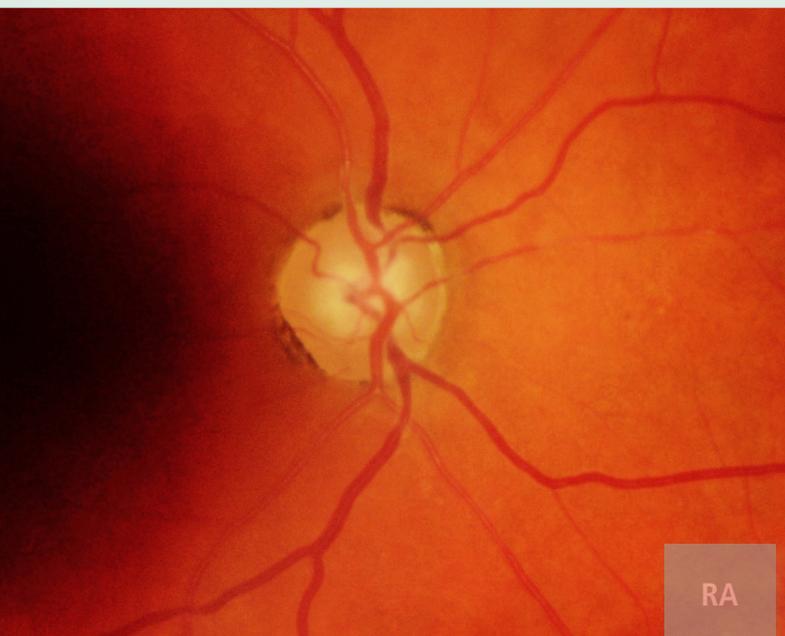
In der Aufnahmeuntersuchung zeigten sich rechts ein Visus von 0,4 und links von 1,0. Es bestanden eine Irisheterochromie (rechts dunkler als links) und ein leichter Pigmentbeschlag auf der Linse sowie am Endothel des rechten Auges. Die rechte Iris wies multiple kleine Irishävi auf. Der Augeninnendruck war R/L: 27/20mmHg.



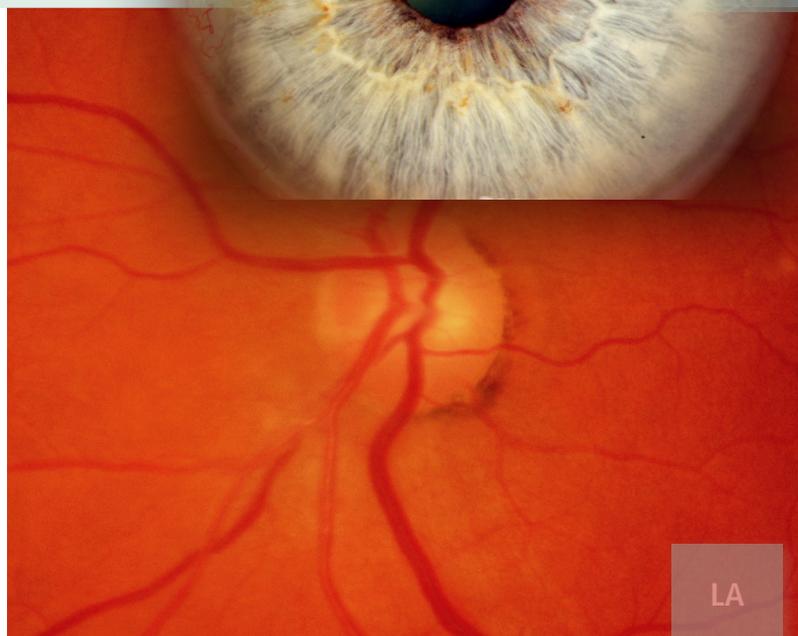
RA



LA



RA

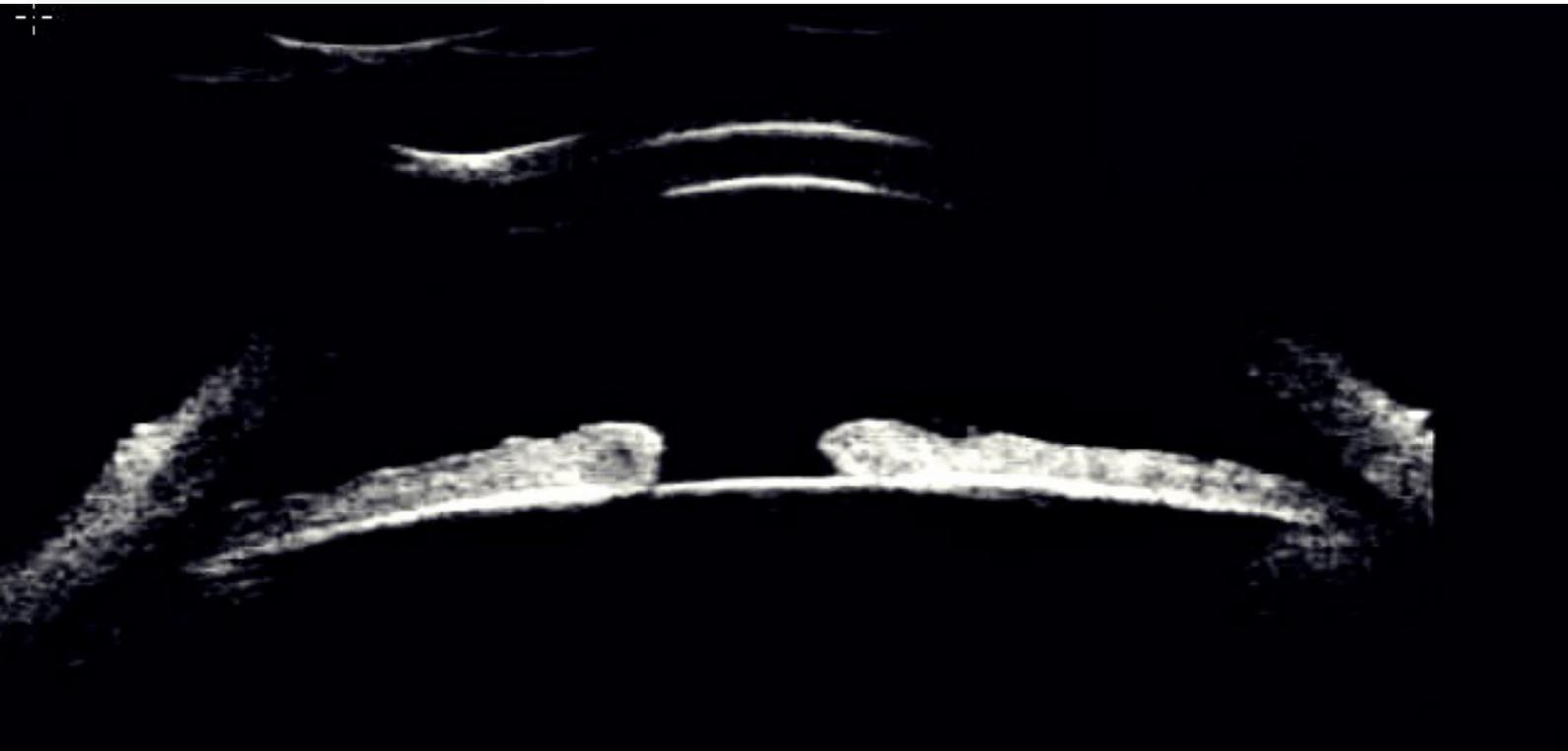


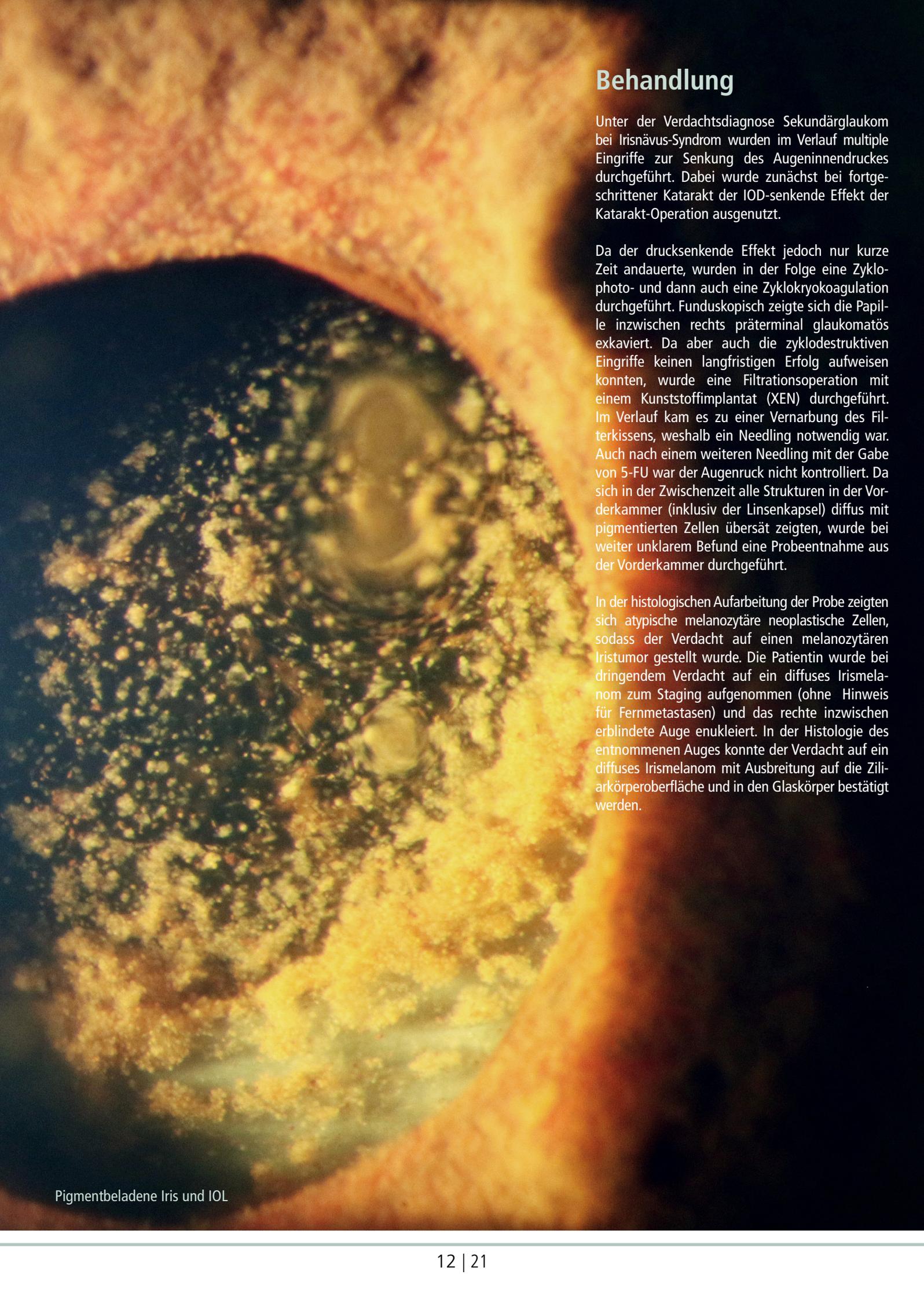
LA

Die rechte Papille war glaukomatös exkaviert und die linke unauffällig

Untypischer Befund

Die Patientin wurde mit Verdacht auf Pigmentdispersionsglaukom zur Drucksenkung stationär aufgenommen. Die durchgeführte Gonioskopie ergab einen engen, jedoch offenen, pigmentierten Kammerwinkel. In der durchgeführten Gesichtsfelduntersuchung zeigte sich am rechten Auge nur noch eine zentrale Sehinsel. Der Befund wurde zunächst als eher untypisches Pigmentdispersionsglaukom, DD Sekundärglaukom bei melanozytärem Tumor mit streuenden Pigmenten, DD Cogan-Reese-Syndrom eingeschätzt. In der Ultraschall-biomikroskopie zeigte sich der Kammerwinkel von 5-8 Uhr durch einen der Iris anscheinend aufgelagerten flachen soliden Prozess verlegt, der übrige Kammerwinkel stellte sich offen dar. Der Fundus zeigte keinen pigmentierten Tumor und der Augeninnendruck war selbst unter 3-facher anti-glaukomatöser lokaler Therapie schwer einzustellen.





Behandlung

Unter der Verdachtsdiagnose Sekundärglaukom bei Irisnävus-Syndrom wurden im Verlauf multiple Eingriffe zur Senkung des Augeninnendruckes durchgeführt. Dabei wurde zunächst bei fortgeschrittener Katarakt der IOD-senkende Effekt der Katarakt-Operation ausgenutzt.

Da der drucksenkende Effekt jedoch nur kurze Zeit andauerte, wurden in der Folge eine Zylophoto- und dann auch eine Zylokryokoagulation durchgeführt. Funduskopisch zeigte sich die Papille inzwischen rechts präterminal glaukomatös exkaviert. Da aber auch die zyklodestruktiven Eingriffe keinen langfristigen Erfolg aufweisen konnten, wurde eine Filtrationsoperation mit einem Kunststoffimplantat (XEN) durchgeführt. Im Verlauf kam es zu einer Vernarbung des Filterkissens, weshalb ein Needling notwendig war. Auch nach einem weiteren Needling mit der Gabe von 5-FU war der Augenruck nicht kontrolliert. Da sich in der Zwischenzeit alle Strukturen in der Vorderkammer (inklusive der Linsenkapsel) diffus mit pigmentierten Zellen übersät zeigten, wurde bei weiter unklarem Befund eine Probeentnahme aus der Vorderkammer durchgeführt.

In der histologischen Aufarbeitung der Probe zeigten sich atypische melanozytäre neoplastische Zellen, sodass der Verdacht auf einen melanozytären Iristumor gestellt wurde. Die Patientin wurde bei dringendem Verdacht auf ein diffuses Iristumor zum Staging aufgenommen (ohne Hinweis für Fernmetastasen) und das rechte inzwischen erblindete Auge enukleiert. In der Histologie des entnommenen Auges konnte der Verdacht auf ein diffuses Iristumor mit Ausbreitung auf die Ziliarkörperoberfläche und in den Glaskörper bestätigt werden.

Fazit

Dieser Fall zeigt, dass Irismelanome durchaus diffus wachsen können und somit schwer zu erkennen sein können. Sie können z.B. zunächst zu einer Irisheterochromie führen. Der Grund für eine Irisheterochromie sollte daher immer gut belegt sein und bei unklaren pigmentierten Zellen (sei es z.B. bei V.a. eine Uveitis oder ein Pigmentdispersionsglaukom) und atypischem Befund oder Verlauf, die Diagnose immer wieder neu überdacht und überprüft werden.

Auch in der Literatur wird das diffuse Irismelanom als seltene Variante des Irismelanoms beschrieben, das sich oft als einseitige Hyperchromie bzw. Heterochromie und Glaukom präsentiert. Es gibt wenige Fallberichte in der Literatur über das diffuse Irismelanom.

Quellen:

A woman with iris heterochromia. Birker IL, Boons LS, Luyten GP. Ned Tijdschr Geneesk. 2016;160(0):D197. Dutch.

An Update on Oculodermal Melanocytosis and Rare Associated Conditions. Plateroti AM, Scavella V, Abdolrahimzadeh B, Plateroti R, Rahimi S. Semin Ophthalmol. 2017;32(4):524-528.

Diffuse iris melanoma: a report of 25 cases. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr, Honavar SG. Ophthalmology. 2002 Aug;109(8):1553-60.

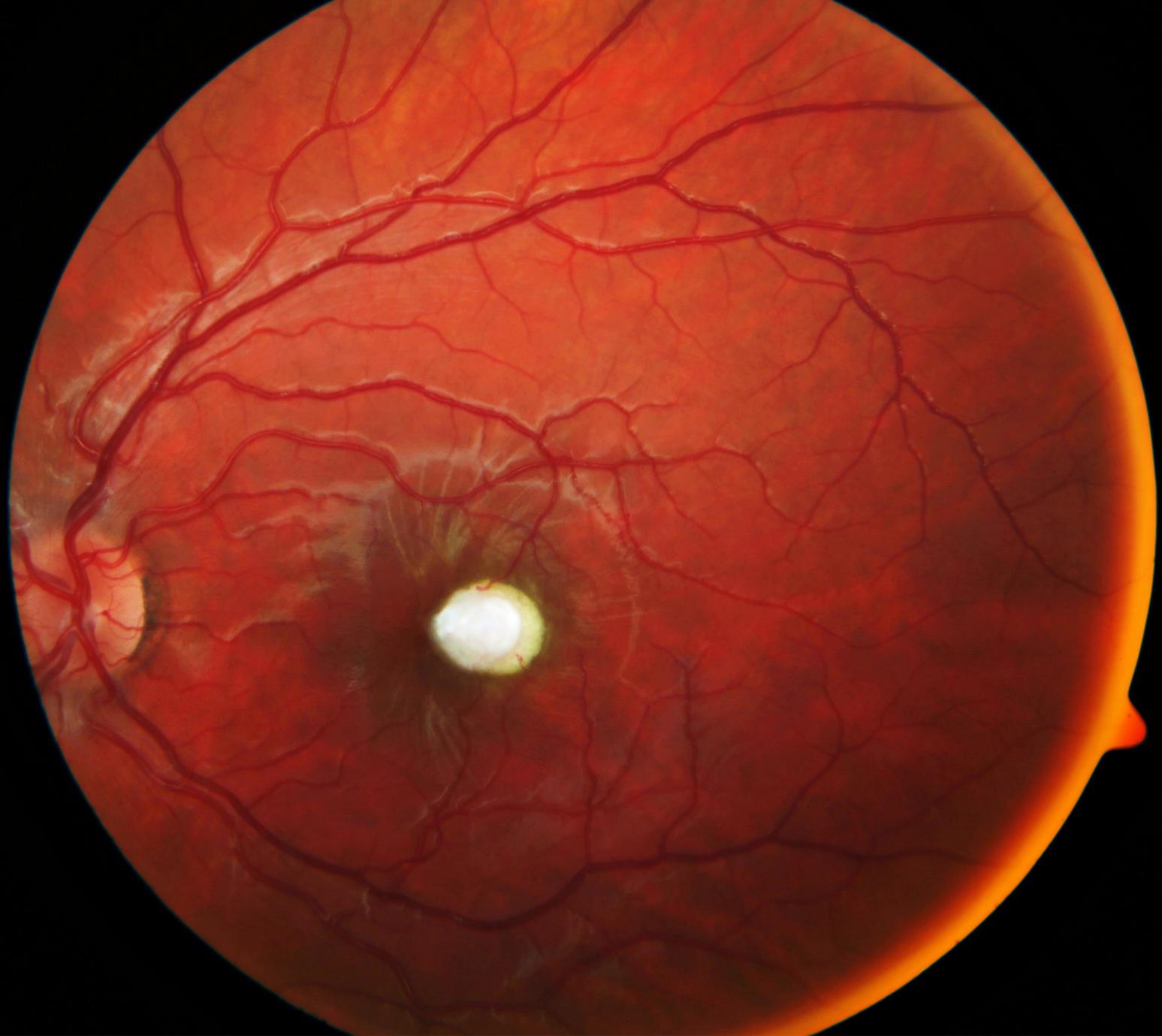
Histologisches Bild des diffusen Irismelanoms mit diffuser Ausbreitung auch auf der Irisrückfläche und der Ziliarkörperoberfläche

PRESUMED SOLITARY CIRCUMSCRIBED RETINAL ASTROCYTIC PROLIFERATION

Dr. Bianka Sobolewska

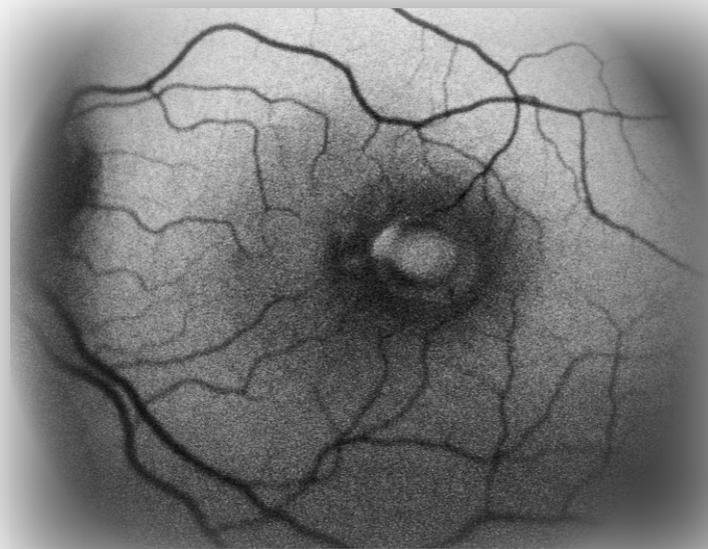
Fallbericht

Ein 19-jähriger junger Mann berichtet über eine Sehinderung des linken Auges, die vor etwa 2-3 Jahren begonnen hat. Allgemein besteht eine Epilepsie, deren Ursache nicht bekannt sei. Der Visus beträgt rechts 1,25 und links 0,4. Am linken Auge zeigt sich parazentral eine weißliche, erhabene, scharf begrenzte Läsion, die nach OCT intraretinal zu liegen scheint. In der Fundusautofluoreszenz ist eine milde Hyperfluoreszenz darstellbar. In der Sonographie sind keine Verkalkungen nachweisbar. Der übrige Augenbefund ist regelrecht, es finden sich keine akuten entzündlichen Zeichen.



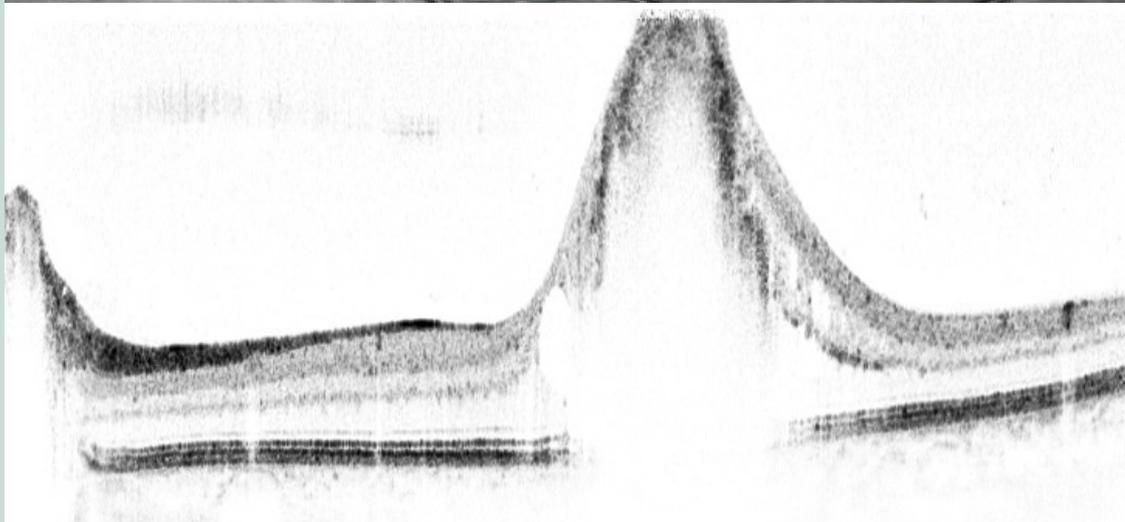
Differentialdiagnose/ Diagnostik

Der Befund kann mit einem Granulom nach abgelaufener Infektion oder auch einem atrozytischen Hamartom vereinbar sein. Zur weiteren Abklärung erfolgte daher eine Blutentnahme zur Bestimmung von Toxocara-Antikörpern und IGRA-Test (Interferon-Gamma-Release Assay). Als Zusatzdiagnostik wurde auch die Durchführung eines cMRT zum Ausschluss von intrazerebralen Läsionen und auch einer möglichen tuberösen Sklerose oder Neurofibromatose bei unklarem retinalem Befund und Epilepsie empfohlen. Die o.g. Diagnostik war ohne auffällige Befunde.



Wie lautet die Diagnose?

Hier besteht der Verdacht auf eine PSCRAP (presumed solitary circumscribed retinal astrocytic proliferation). Dieser Befund wurde 2011 zum ersten Mal von Shields et al. anhand von sieben Fällen beschrieben und aufgrund der Läsionseigenschaften als PSCRAP benannt. PSCRAP ist eine solitäre, kleine, scharf begrenzte, weissliche/gelbliche und opake Läsion ohne Traktion oder Gliose, die in der neurosensorischen Retina lokalisiert ist. Die angrenzenden retinalen Gefäße sind unauffällig. Eine subretinale Flüssigkeit, eine Exsudation oder eine Kalzifikation lässt sich nicht nachweisen. In der Fundusautofluoreszenz ist PSCRAP hyperfluoreszent. Dagegen sind andere retinale Läsionen, die differenzialdiagnostisch in Betracht kommen, hypofluoreszent ggf. mit hyperfluoreszenten Arealen im Bereich von Kalzifikationen.



Aufgrund der charakteristischen ophthalmoskopischen Eigenschaften kann PSCRAP von einem Granulom und einem astrozytischen Hamartom oder einem erworbenen retinalen Astrozytom unterschieden werden. Bei einem aktiven Granulom wäre eine subretinale Flüssigkeit oder Exsudation zu erwarten. Das retinale Astrozytom weist häufig intraläsionale Verkalkungen auf. Darüber hinaus kommen erworbene retinale Astrozytome eher im höheren Alter vor und zeigen meist einen aggressiveren Verlauf.

Bei einem inaktiven Granulom treten zusätzlich RPE-Verschiebungen auf. Retinale astrozytische Hamartome, die bei etwa 35% der Patienten mit tuberöser Sklerose assoziiert sind, sind dagegen unscharf begrenzt und oft durchsichtig. Die Lokalisation in der retinalen Nervenfaserschicht und intrinsische Kalzifikationen werden als typisch bezeichnet.

Fazit

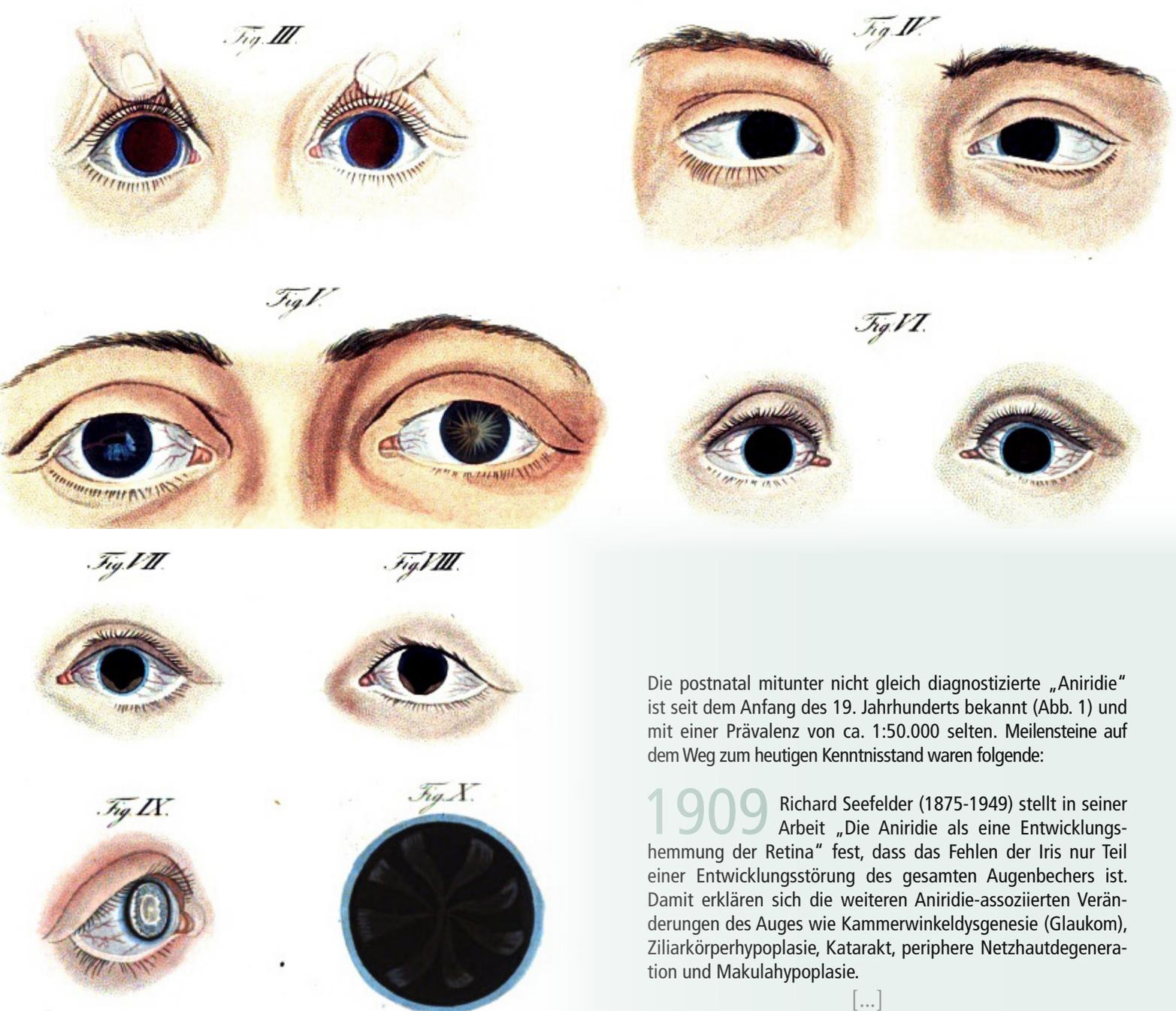
PSCRAP ist eine seltene retinale Läsion, die einen charakteristischen ophthalmoskopischen Befund ohne Progression aufweist.

Literatur:

1. Shields JA, Bianciotto CG, Kivela T, Shields CL. Presumed solitary circumscribed retinal astrocytic proliferation: the 2010 Jonathan W. Wirtschafter Lecture. Arch Ophthalmol. 2011 Sep;129(9):1189-94.
2. Shields CL, Say EAT, Fuller T, Arora S, Samara WA, Shields JA. Retinal Astrocytic Hamartoma Arises in Nerve Fiber Layer and Shows „Moth-Eaten“ Optical-Empty Spaces on Optical Coherence Tomography. Ophthalmology. 2016 Aug;123(8):1809-1816.

ALTES UND NEUES ANIRIDIE / ANIRIDIE-SYNDROM

Prof. Dr. Jens Martin Rohrbach



Die postnatal mitunter nicht gleich diagnostizierte „Aniridie“ ist seit dem Anfang des 19. Jahrhunderts bekannt (Abb. 1) und mit einer Prävalenz von ca. 1:50.000 selten. Meilensteine auf dem Weg zum heutigen Kenntnisstand waren folgende:

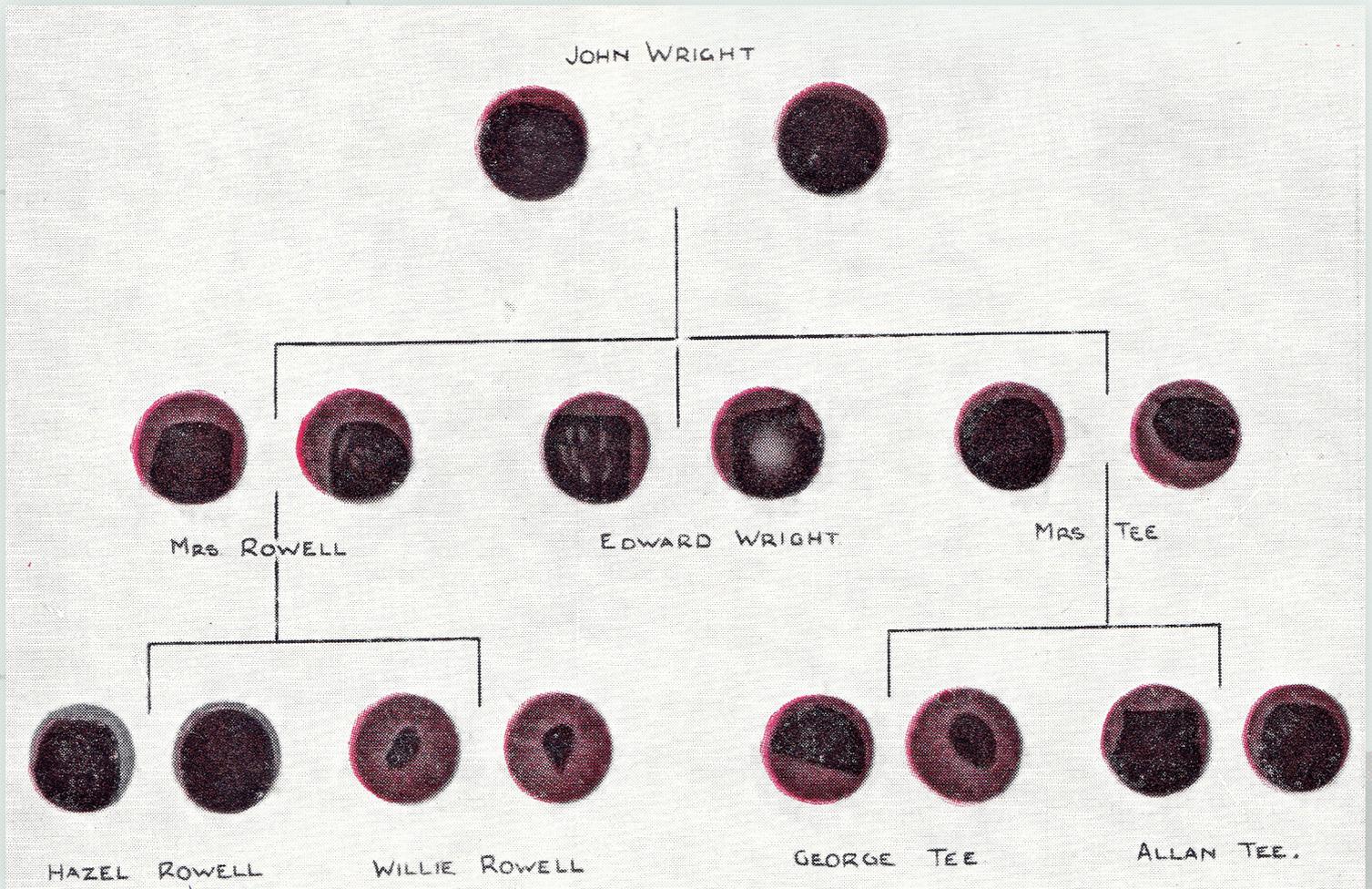
1909 Richard Seefelder (1875-1949) stellt in seiner Arbeit „Die Aniridie als eine Entwicklungshemmung der Retina“ fest, dass das Fehlen der Iris nur Teil einer Entwicklungsstörung des gesamten Augenbechers ist. Damit erklären sich die weiteren Aniridie-assoziierten Veränderungen des Auges wie Kammerwinkeldysgenese (Glaukom), Ziliarkörperhypoplasie, Katarakt, periphere Netzhautdegeneration und Makulahypoplasie.

[...]

JOHN WRIGHT

1964 Der Onko-Epidemiologe Robert Miller und seine Mitarbeiter erkennen, dass die Häufigkeit eines Wilms-Tumors der Niere bei Patienten mit Aniridie dramatisch erhöht ist. Zeitgleich werden vermehrt urogenitale Fehlbildungen beobachtet, was zur Formulierung des WAGR-Syndroms (Wilms-Tumor, Aniridie, genitale Anomalien, geistige Retardierung) führt.

1991 Der wesentliche Gendefekt beim Aniridie-Syndrom wird im PAX6-Gen auf Chromosom 11p lokalisiert. Anschließend werden zahlreiche weitere Mutationen entdeckt.



Im Jahre 2011 wurde der Selbsthilfverein „Aniridie-WAGR e.V.“ (www.aniridie-wagr.de) von und für betroffene Patienten und Eltern gegründet. Verein und Aniridie-Forschung wurden von den Fußballclubs VfR Aalen, MSV Duisburg und Union Berlin unterstützt. „Aniridie-WAGR“ richtete im August 2016 den 3. Europäischen Aniridie-Kongress in Duisburg mit namhaften Experten aus dem In- und Ausland aus. Drei von zahlreichen wichtigen Aussagen waren:

- Patienten mit Aniridie leiden durch Störung des hypothalamisch-hypophysären Systems oft an Übergewicht – daher heute auch WAGRO-Syndrom mit „O“ für Obesity/Übergewicht - und Schlafstörungen sowie an Hörproblemen und Hautekzemen. Systemische Veränderungen sind deutlich häufiger als bisher angenommen. Nicht zuletzt aus diesem Grunde sollte man zukünftig von „Aniridie-Syndrom“ und nicht mehr nur von „Aniridie“ sprechen. Das „Aniridie-Syndrom“ erfordert einen multi-disziplinären Ansatz und ist damit eine „typische Zentrumskrankheit“.
- Im Gegensatz zur traumatischen Aniridie darf die kongenitale Aniridie nicht irisprothetisch versorgt werden, da ein massives intraokulares Fibrose-Syndrom droht.

- Entgegen der landläufigen Ansicht, dass „Aniridie“ ein weitgehendes (aber nicht komplettes) Fehlen der Iris bedeutet, gibt es Abortivformen, welche dem Aniridie-Vollbild genetisch und systemisch gleich zu setzen, also dem „Aniridie-Syndrom“ zuzuordnen sind (Abb. 2).

Die meisten Patienten mit Aniridie-Syndrom werden in Deutschland derzeit am Aniridie-WAGR-Zentrum der Universitäts-Augenklinik Homburg/Saar (Frau Prof. Dr. B. Käsmann-Kellner) betreut. Die Universitäts-Augenklinik Tübingen wird sich voraussichtlich zu einem „Aniridie-Subzentrum“ entwickeln.

Weitere Informationen zum Syndrom sind der Arbeit „Zur Geschichte der Aniridie“ (Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde) zu entnehmen, welche als „Open access“ frei im Internet verfügbar ist. www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0042-117836.pdf

Abb. 2: Stammbaum einer Familie mit Aniridie. Deutlich erkennbar ist das variable Fehlen von Iris. Auch die Abortivformen mit großenteils erhaltener Iris sind klinisch und genetisch dem Aniridie-Syndrom zuzurechnen (Ida Mann, 1957)

LITERATUR EMPFEHLUNG

PD Dr. Daniela Süsskind

Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity A Randomized Clinical Trial

Andreas Stahl, MD; Tim U. Krohne, MD; Nicole Eter, MD; Isabel Oberacher-Velten, MD; Rainer Guthoff, MD; Synke Meltendorf, MD; Oliver Ehrt, MD; Sabine Aisenbrey, MD; Johann Roeder, MD; Heinrich Gerding, MD; Claudia Jandeck, MD; Lois E. H. Smith, MD, PhD; Johanna M. Walz; for the Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity (CARE-ROP) Study Group. JAMA Pediatr. 2018 Jan 8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.4838. [Epub ahead of print] 2017.

In der aktuell publizierten prospektiven randomisierten Multizenterstudie wurden zwei verschiedene Dosierungen von Ranibizumab (0,12mg versus 0,2mg) zur Behandlung der Frühgeborenenretinopathie (ROP) verglichen. Beide Dosierungen waren gleich effektiv in der Behandlung der ROP.

Bei Therapie mit einer Dosierung von 0,12mg Ranibizumab wurde beobachtet, dass die physiologische Vaskularisierung schneller voranschritt und eine komplette Vaskularisierung der peripheren Netzhaut häufiger auftrat im Vergleich zur höheren Dosierung mit 0,2mg Ranibizumab. Bei beiden Dosierungen waren die systemischen VEGF-Spiegel erfreulicherweise unverändert. Ranibizumab hat im Vergleich zur Standardtherapie mit Bevacizumab den Vorteil, dass die systemischen VEGF-Spiegel nicht supprimiert werden. Die Langzeit-Auswirkungen durch die Unterdrückung der systemischen Spiegel z.B. auf die Organentwicklung durch Bevacizumab sind noch nicht bekannt. Die Dosierung der anti-VEGF-Therapeutika ist noch ein ungelöstes Problem bei der Therapie der Frühgeborenenretinopathie. Die genannte Publikation leistet einen großen Beitrag dazu, sich der optimalen Dosierung der anti-VEGF-Medikamente für die Behandlung der noch sehr kleinen Patienten zu nähern.

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2667558>

FORT-UND WEITERBILDUNGEN

2018

24.01.18

Augenärzteabend |

24.–26.01.2018

Elektrophysiologie-Kurs

27.01.2018

FUN⁺-Kurs

17.–23.02.18 **NEU**

Internationaler Uveitis-Kurs in Addis Abeba

23.–24.02.18

102. Jahrestagung der B-W AV

18.04.18

Augenärzteabend | Neuro-Ophthalmologie

20.–21.04.18

Tübinger Uveitis-Kurs [bereits ausgebucht]

08.–09.06.18

TOIS

04.07.18

Augenärzteabend | Entzündl. Augenerkrankungen

14.–15.09.18

Angiographie- & OCT-Kurs

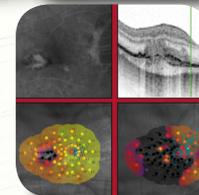
03.–06.10.18

FUN-Kurs [ausgebucht bis 2020]

07.11.18

Augenärzteabend | Bild und Fall

▷ [Anmeldung & weitere Informationen](#)



03 | 2018



Department für Augenheilkunde | Universitäts-Augenklinik Tübingen
Redaktion: Angelika Hunder, MA | Prof. Dr. K.U. Bartz-Schmidt

www.augenklinik-tuebingen.de