

Aus der Klinik für Augenheilkunde
Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

FUCHS UVEITIS

Klinische Befunde bei einem virusassoziierten Krankheitsbild

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Anton Yermalitski
aus Minsk

Datum der Promotion: 08.12.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract	5
1.1 Deutsch.....	5
1.2 English.....	7
2. Einleitung	8
2.1 Uveitis: Definition und Klassifikation	8
2.2 Fuchs Uveitis: Historie und Erstbeschreibung.....	9
2.3 Fuchs Uveitis: Hypothesen zur Ätiologie im Wandel der Zeit	10
2.4 Uveitis / Fuchs Uveitis: Epidemiologie	13
2.5 Fuchs Uveitis: Symptome und klinische Befunde	14
2.5.1 Fehlende konjunktivale Injektion.....	14
2.5.2 Fehlende Photophobie	14
2.5.3 Hornhautendothelpräzipitate	14
2.5.4 Heterochromie und Irisatrophie	17
2.5.5 Irisknötchen.....	17
2.5.6 Vorderkammerzellen und Tyndall-Phänomen	18
2.5.7 Katarakt	18
2.5.8 Vitritis.....	19
2.5.9 Fehlen posteriorer Synechien.....	20
2.5.10 Fehlendes Makulaödem.....	20
2.5.11 Erhöhter Intraokulardruck und Glaukom	21
2.5.12 Unilaterale Beteiligung	21
2.5.13 Zeitliche Variabilität	21
3. Fragestellungen	28
4. Material und Methoden	29
4.1 Patientenkollektiv.....	29
4.2 Intraokulare Antikörpersynthese.....	29
4.3 Analysierte Daten.....	31
4.4 Statistische Auswertung	33
5. Ergebnisse	34
5.1 Demographische Daten	34
5.2 Klinische Befunde.....	34
5.2.1 Augenbeteiligung	35
5.2.2 Verlauf.....	35
5.2.3 Konjunktivale Injektion.....	35
5.2.4 Hornhautödem.....	35

5.2.5	Hornhautendothelpräzipitate	35
5.2.6	Lokalisation der Hornhautendothelpräzipitate	35
5.2.7	Posteriore Irissynechien	36
5.2.8	Irisatrophie	36
5.2.9	Vorderkammerzellen.....	36
5.2.10	Tyndall-Phänomen	36
5.2.11	Heterochromie.....	37
5.2.12	Irisknötchen.....	37
5.2.13	Katarakt / Pseudophakie.....	37
5.2.14	Kataraktform	37
5.2.15	Glaskörperzellen.....	37
5.2.16	Glaskörpertrübung (vitreous haze).....	37
5.2.17	Makulaödem.....	38
5.2.18	Retinale Narben.....	38
5.2.19	Erhöhter Intraokulardruck.....	38
5.2.20	Glaukom.....	38
5.2.21	Erniedrigter Intraokulardruck.....	38
5.2.22	Antikörper gegen das Varizella-Zoster-Virus	39
5.2.23	Antikörper gegen das Herpes-simplex-Virus	39
5.2.24	Graphische Darstellung ausgewählter Ergebnisse	41
6.	Diskussion	44
6.1	Heterochromie.....	44
6.2	Irisatrophie und Irisknötchen	44
6.3	Fehlen posteriorer Synechien.....	45
6.4	Hornhautendothelpräzipitate	46
6.5	Vorderkammerzellen und Tyndall-Phänomen	47
6.6	Katarakt.....	48
6.7	Glaskörperzellen und Glaskörpertrübung	49
6.8	Makulaödem.....	49
6.9	Retinale Narben.....	50
6.10	Erhöhter Intraokulardruck	50
6.11	Konjunktivale Injektion	50
6.12	Verlauf und Augenbeteiligung	50
6.13	Nachweis von Antikörpern gegen das VZV und HSV	51
6.14	Schlussfolgerungen.....	52
6.15	Ausblick.....	54
7.	Literaturverzeichnis.....	57
8.	Abkürzungsverzeichnis.....	65

9. Danksagung	67
10. Lebenslauf.....	68
11. Eidesstattliche Versicherung.....	69
12. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	70

1. Abstract

1.1 Deutsch

Einleitung: Die Fuchs Uveitis (FU) ist eine häufige, mit schleichend einsetzender Visusminderung einhergehende, intraokulare Erkrankung. Nach Klassifikation der „Standardization of Uveitis Nomenclature“ liegt meist eine anteriore Uveitis vor. Obwohl zahlreiche Hypothesen zur Ätiologie der FU entstanden sind, ist diese bis heute nicht abschließend geklärt. Als wahrscheinlichste Auslöser der FU gelten das Rubella-Virus (RV) und das Cytomegalievirus (CMV). Während für die CMV-assoziierte, anteriore Uveitis eine antivirale Therapie mit Ganciclovir existiert, ist keine kausale Therapie für die RV-assoziierte anteriore Uveitis bekannt. Es wurde untersucht, ob eine RV-assoziierte anteriore Uveitis von einer CMV-assoziierten anterioren Uveitis klinisch unterschieden werden kann und ob ein Zusammenhang zur FU hergestellt werden kann.

Methodik: In dieser retrospektiven Studie wurden die klinischen Befunde von Patienten mit anteriorer Uveitis ausgewertet, die eine intraokulare Antikörpersynthese gegen das RV oder das CMV aufwiesen. Die klinischen Befunde beider viralen Infektionsgruppen wurden gegenübergestellt und statistischen Analysen unterzogen.

Ergebnisse: Im Zeitraum von 2000 - 2012 wurden 107 Augen untersucht, von denen 86 eine intraokulare Immunglobulin G-Synthese gegen das RV und 21 gegen das CMV aufwiesen. Als Befunde wurden bei der RV-assoziierten anterioren Uveitis häufiger beobachtet: Das Fehlen äußerer Entzündungszeichen ($p = 0,036$), diffus verteilte Hornhautendothelpräzipitate ($p = 0,004$), Irisatrophie ($p = 0,116$), Heterochromie ($p < 0,001$), Glaskörperzellen ($p < 0,001$) und Kataraktbildung ($p = 0,014$). Demgegenüber traten extraokulare Entzündungszeichen ($p = 0,036$), wenige lokalisierte Hornhautendothelpräzipitate ($p = 0,004$) und intraokulare Drucksteigerungen über 30 mmHg ($p < 0,001$) häufiger bei der CMV-assoziierten anterioren Uveitis auf.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass sich die RV-assoziierte anteriore Uveitis von der CMV-assoziierten anterioren Uveitis klinisch unterscheidet. Während die RV-assoziierte anteriore Uveitis die klinischen Merkmale der FU zeigt, können die Befunde der CMV-assoziierten anterioren Uveitis eher dem Bild des Posner-Schlossman-Syndroms zugeordnet

werden. Die Infektionsdiagnostik ist bei unklarer anteriorer Uveitis mit Hinweisen für eine FU oder ein Posner-Schlossman-Syndrom eine wichtige Maßnahme. Dies trifft vor allem für Patienten mit weniger als zwei für die FU typischen Befunden (Hornhautendothelpräzipitate, Irisatrophie, Heterochromie, Katarakt) zu.

1.2 English

Introduction: Fuchs Uveitis (FU) is a common intraocular disease, accompanied by insidious visual loss. Based on the „Standardization of Uveitis Nomenclature“ it is considered to belong to the category of anterior uveitis. While the etiology still remains unexplained, the most probable causes are rubella virus (RV) and cytomegalovirus (CMV). While a CMV associated anterior uveitis can be treated with Ganciclovir, there is no causal therapy for the RV associated anterior uveitis. We investigated if the RV and CMV associated anterior uveitis can be distinguished by clinical findings and if there is relation to the FU in our patients.

Methods: In this retrospective study we analyzed clinical findings of patients seen in our department between 2000 and 2012 with anterior uveitis and intraocular antibody formation against RV or CMV, detected by an analysis of the aqueous humour. The records of patients' clinical findings with intraocular RV and CMV infections were compared and analyzed statistically.

Results: We investigated 107 eyes. In 86 eyes we detected intraocular immunoglobulin G (IgG) synthesis against RV and in 21 eyes against CMV. Absence of external inflammatory signs ($p = 0.048$), diffusely scattered corneal precipitates ($p = 0.004$), iris atrophy ($p = 0.116$), heterochromia ($p < 0.001$), vitreous cells ($p < 0.001$) and cataract formation ($p = 0.014$) were found more frequently in the RV associated anterior uveitis. Extraocular inflammation, few localized corneal precipitates and intraocular pressure above 30 mmHg ($p < 0.001$) were more commonly seen in CMV associated anterior uveitis.

Conclusions: Our results indicate that RV and CMV associated anterior uveitis differ distinctly. The RV associated anterior uveitis shows clinical findings of a FU, whereas the clinical findings of the CMV associated anterior uveitis match better with a Posner-Schlossman syndrome. The aqueous humor analysis is an important investigation for further treatment planning in case of anterior uveitis with considered FU and less than two FU typical clinical findings (corneal precipitates, iris atrophy, heterochromia and cataract formation).

2. Einleitung

2.1 Uveitis: Definition und Klassifikation

Eine Uveitis ist eine Entzündung der Uvea. Diese besteht aus Iris, Corpus ciliare (Ziliarkörper) und Choroidea (Aderhaut) (s. Abbildung 1). Anatomisch werden nach der „SUN“-Klassifikation (Standardization of Uveitis Nomenclature) vier Formen unterschieden: Die anteriore Uveitis, bei der primär die Vorderkammer von der Entzündung betroffen ist, die intermediäre Uveitis mit vorrangiger Beteiligung des Glaskörpers, die posteriore Uveitis, bei der die Choroidea, aber auch die Retina primär entzündet ist und die Panuveitis mit Beteiligung aller Kompartimente der Uvea. Die „International Uveitis Study Group“ (IUSG) entwickelte eine ergänzende Klassifikation der Uveitiden nach Ätiologie (s. Tabelle 1) [1, 2]. Bei der Fuchs Uveitis (FU) sind in der Regel die Iris und das Corpus ciliare betroffen. Sie lässt sich damit meist der anterioren Uveitis, genauer der Iridozyklitis zuordnen [3]. Einige Autoren distanzieren sich jedoch von der Zuordnung zur Iridozyklitis, wegen einer möglichen Beteiligung des Glaskörpers [4].

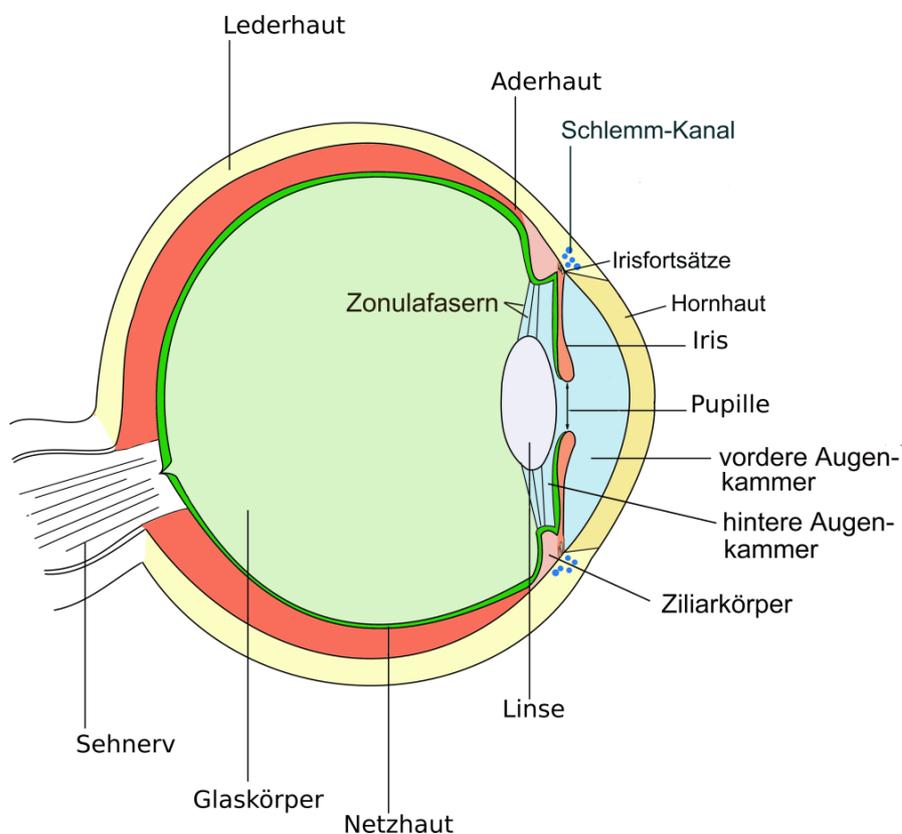


Abbildung 1 – Schematischer Aufbau des Auges [5]

Infektiös	Bakteriell Viral Fungal Parasitär Andere
Nichtinfektiös	Mit bekanntem systemischen Zusammenhang Ohne bekannten systemischen Zusammenhang
Masquerade-Syndrome	Neoplastisch Nicht neoplastisch

Tabelle 1 – Uveitis Klassifikation der International Uveitis Study Group (IUSG) nach Ätiologie [1, 2]

2.2 Fuchs Uveitis: Historie und Erstbeschreibung

Das heute unter der Bezeichnung FU oder „Fuchs Uveitis-Syndrom“ bekannte Krankheitsbild beschrieb der österreichische Ophthalmologe Ernst Fuchs erstmals im Jahre 1906 anhand der Beobachtung von 38 Patienten. Ihm fiel insbesondere eine Heterochromie, also die unterschiedliche Färbung der Iris beider Augen auf. Demgegenüber fehlten äußere Entzündungszeichen bei den betroffenen Augen oder waren allenfalls dezent ausgeprägt: „Was nun die Fälle von Heterochromie anlangt, so hat die in 6 solcher Fälle angestellte anatomische Untersuchung ergeben, dass auch in der Iris Veränderungen vorhanden waren, welche man als das Resultat chronischer Entzündung ansehen muss, wenn auch klinisch keinerlei Zeichen von Entzündung an der Iris nachzuweisen waren. Vom anatomischen Standpunkte aus muss ich also diese Fälle als Iridocyclitis chronica bezeichnen.“ [6, 7] Die anfangs beschwerdefreie Erkrankung manifestiert sich überwiegend in der dritten Lebensdekade (36,8 %) und verläuft oft jahrelang unbemerkt [6]. Die Vorstellung beim Ophthalmologen erfolgt deshalb meist erst bei

Sehverschlechterung oder Beeinträchtigung durch Glaskörpertrübungen [8]. In der Originalarbeit von Ernst Fuchs beschrieben 71,1 % der Patienten eine Sehbeeinträchtigung. Ein geringerer Anteil der Patienten (5,3 %) stellte sich wegen einer neu aufgetretenen oder zunehmenden Heterochromie vor [6]. Infolge einer variablen Manifestation der Befundkonstellation wird die Erkrankung häufig mit anderen Formen einer Uveitis verwechselt und die korrekte Diagnosestellung erfolgt um Jahre verzögert. Eine Arbeit, welche sich mit dieser Fragestellung befasste, ermittelte eine durchschnittlich um 6,7 Jahre verzögerte Diagnose. Bei 50,6 % der Patienten wurde initial die FU richtig diagnostiziert. Die häufigste Verwechslung erfolgte mit der anterioren Uveitis, welche nicht als FU erkannt wurde (26,0 %) [9]. Ein Großteil der anfangs nicht eindeutig diagnostizierten Patienten wurde zum Zeitpunkt der korrekten Diagnosestellung in der Regel bereits erfolglos mit topischen oder systemischen Steroiden behandelt (61,0 %). 20,8 % der Patienten erhielten trotz der Diagnose FU weiter topisch Steroide [9]. Während Steroide bei ähnlich erscheinenden, entzündlichen Krankheiten hilfreich sind, erweisen sie sich bei der FU einerseits als weitgehend nutzlos und zum anderen als problematisch, sodass unerwünschte Nebenwirkungen im Vordergrund stehen [10]. Häufige Komplikationen der FU sind die Katarakt (bis zu 90,7 %) und das Glaukom (4,0 bis 59,0 %) [10, 11]. Derzeit existiert keine kausale Therapie für diese Erkrankung. Es können lediglich die genannten Komplikationen symptomatisch behandelt werden [10]. Die Prognose beim chronisch rezidivierenden Verlauf ist relativ gut. Patienten empfinden die Erkrankung trotz der guten Prognose als belastend [12]. Prognostisch günstige und voneinander unabhängige Faktoren sind eine kurze Zeitspanne zwischen dem Auftreten von Symptomen und Diagnosestellung, keine vorausgegangene Glaukomoperation und ein guter Visus bei Erstvorstellung [12].

Eine frühe Diagnosestellung ist also von immenser Bedeutung, um iatrogene Schäden, insbesondere durch den unangebrachten Einsatz von Steroiden, zu vermeiden und rechtzeitig einen geeigneten Behandlungsplan zu entwickeln.

2.3 Fuchs Uveitis: Hypothesen zur Ätiologie im Wandel der Zeit

Ernst Fuchs befasste sich bereits 1906 mit histologischen Untersuchungen von Irispräparaten: „Die Textur des Irisstroma war in allen Fällen vollständig verändert. Das zierliche, lockere Netzwerk der verzweigten Stromazellen ist verschwunden, und an dessen Stelle ist eine Unmasse von Kernen, respektive Zellen anderer Art getreten. Dieselben stehen besonders dicht in den der Irisoberfläche (Fig. 1aa) nächstliegenden Schichten, so dass hier die Blutgefäße als helle Stellen

ausgespart erscheinen.“ Abbildung 2 zeigt die entsprechende Zeichnung von Ernst Fuchs [6]. Kaum ein anderes Krankheitsbild warf so viele Hypothesen zur Ätiologie auf, wie die FU. Am zeitlichen Verlauf ist die Entwicklung unterschiedlicher wissenschaftlicher Ansätze nachzuvollziehen. Berichte von einer FU bei Zwillingen und gehäuftem Vorkommen in Familien legten eine genetische Ursache nahe, wurden jedoch nicht bestätigt [13]. In den 1980er Jahren kamen erste Versuche auf die Ätiologie der FU mit einer sympathischen Dysfunktion zu erklären [14]. 1990 folgten immunologische Erklärungsansätze. Charakteristisch waren erhöhte Spiegel von Interleukin-6 (IL-6), IL-10 und Interferon- γ , sowie erniedrigte IL-12-Konzentrationen bei der FU im Vergleich zum Patientenkollektiv mit seniler Katarakt (IL-6) und idiopathischer anteriorer Uveitis (IL-10, IL-12, Interferon- γ) [15, 16]. In der Folge wurde eine T-Helfer-Zell-Antwort (T_H1 -Antwort) des Immunsystems als Auslöser vermutet [16]. 2004 wurde von einer Arbeitsgruppe die erste Beobachtung veröffentlicht, die einen Zusammenhang der FU mit dem Rubella-Virus (RV) herstellte und dieses als wahrscheinlichen Auslöser identifizierte. Die Autoren wiesen in Augen mit klinisch diagnostizierter FU intraokular synthetisierte Antikörper gegen das RV nach [17]. Zwei Jahre später berichteten Autoren aus den Niederlanden ebenfalls, dass bei der FU intraokular gebildete Antikörper gegen das RV nachgewiesen werden können, nicht jedoch gegen das Herpes-simplex-Virus (HSV), Varizella-Zoster-Virus (VZV) oder Toxoplasma gondii [18]. Eine weitere Untersuchung aus den Niederlanden von 2008 erfasste klinische Befunde der RV-assoziierten anterioren Uveitis und stellte Übereinstimmungen mit dem klinischen Bild der FU fest [19]. Einen weiteren Hinweis auf den Zusammenhang zwischen der FU und dem RV lieferte 2012 eine prospektive, europäische Studie, bei der eine intraokulare RV-Antikörpersynthese in 11 von 12 Augen mit klinisch diagnostizierter FU nachgewiesen wurde [20].

Die Autoren einer retrospektiven Untersuchung von 2007 aus den Vereinigten Staaten von Amerika vermuteten einen Zusammenhang zwischen der FU und dem RV. Die Studie basiert auf der Auswertung epidemiologischer Daten und zeigt einen Rückgang der FU-Prävalenz nach Einführung eines RV-Impfprogramms (s. 6.15 Ausblick) [21]. Die Prävalenz der idiopathischen Iridozyklitis, die als Vergleich gewählt wurde, nahm dagegen unter den vom Impfprogramm betroffenen Patienten nicht ab. Dies wurde als indirekter Hinweis auf eine RV-assoziierte Genese der FU ausgeführt [21]. Einen weiteren Hinweis für die vermutete Assoziation liefert ein Fallbericht, in dem die Ausprägung einer FU-ähnlichen anterioren Uveitis nach einer Kombinationsimpfung gegen Masern, Mumps und Röteln bei einem 12 Monate alten Mädchen beschrieben wird (s. 6.15 Ausblick) [22].

Auch in Asien wurde der Infektionsgenese nachgegangen und Hinweise für eine Assoziation zwischen dem RV und der FU gefunden, aber auch das Cytomegalievirus (CMV) wurde zunehmend als Auslöser diskutiert. 2008 identifizierten Autoren einer Arbeit aus Singapur das CMV als möglichen Auslöser der FU [23]. Das Vorderkammerpunktat der betroffenen Augen wurde mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) auf CMV, HSV, VZV und Toxoplasma gondii untersucht. Fünf von 24 CMV-positiv getesteten Augen wiesen klinische Merkmale der FU auf. Andererseits wurde bei 11 von 81 CMV-negativ getesteten Augen die FU diagnostiziert. Die Autoren folgerten daraus, dass das CMV eine FU hervorrufen kann [23]. In einer Arbeit aus Thailand von 2012 waren initial 100 Uveitis-Patienten eingeschlossen, von denen sechs die FU aufwiesen. Bei einem von diesen sechs Patienten konnten sowohl eine intraokulare RV-Antikörpersynthese, als auch intraokulares RV-Genom mithilfe der PCR nachgewiesen werden. Bei drei Patienten gelang der Nachweis einer intraokularen RV-Antikörpersynthese, nicht jedoch des RV-Genoms. Bei einem Patienten wurde weder die intraokulare RV-Antikörpersynthese, noch das RV-Genom intraokular nachgewiesen. Ein Patient wies intraokulare CMV-Antikörpersynthese und intraokulares CMV-Genom auf. Dieser Patient wurde weder auf die intraokulare RV-Antikörpersynthese, noch auf das RV-Genom getestet. Auch hier kamen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass das CMV neben dem RV ein möglicher Auslöser der FU ist [24]. Zu beachten gilt dabei, dass bei dem RV der Antikörper-Nachweis häufiger gelingt als der Genom-Nachweis mittels PCR (s. 4.2 Intraokulare Antikörpersynthese).

Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass sich die FU variabel manifestieren kann und dadurch die Diagnosestellung erschwert wird. Die Ätiologie ist weiterhin ungeklärt. Eine virale Genese wird zunehmend diskutiert.

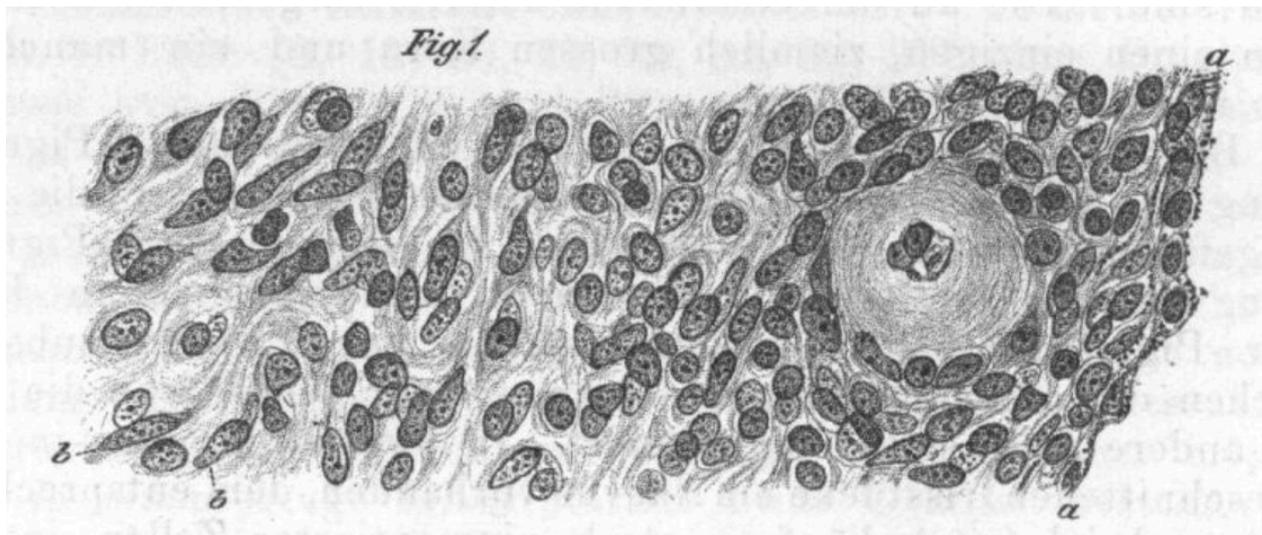


Abbildung 2 – Zeichnung von Ernst Fuchs: Irishistologie bei der Fuchs Uveitis [6]

2.4 Uveitis / Fuchs Uveitis: Epidemiologie

Die Inzidenz der Uveitis wird mit 52,4 / 100.000 angegeben, die weltweite Prävalenz mit 0,73 % [25, 26]. Überwiegend sind Menschen im Alter von 20 bis 50 Jahren betroffen [25]. Da bei chronischem Verlauf der Erkrankung häufig schwerwiegende funktionelle Störungen resultieren, nimmt die Uveitis eine wichtige sozioökonomische Rolle in der Gruppe der Berufstätigen ein [25]. Die relative Häufigkeit der FU unter den Uveitiden schwankt zwischen 0,5 % in Finnland und 22,7 % in Italien [27-30]. Dabei gilt es zu beachten, dass die akute anteriore Uveitis bezüglich der Sehschärfe die beste Prognose unter allen Uveitisformen aufweist [25, 31, 32]. Eine bilaterale Beteiligung wirkt sich allgemein prognostisch nachteilig auf die Sehschärfe aus [33]. Da die FU überwiegend einseitig auftritt und den vorderen Augenabschnitt betrifft, hat sie eine relativ gute Prognose unter den Uveitiden. Die Hauptursachen für eine Visusminderung sind dabei die Kataraktbildung und die Glaskörpertrübung [19].

2.5 Fuchs Uveitis: Symptome und klinische Befunde

2.5.1 Fehlende konjunktivale Injektion

Typisch für die FU ist ein schmerzfreies und äußerlich reizfreies Auge (71,0 %). Es tritt meist keine konjunktivale Injektion auf, wie beispielsweise bei einer Konjunktivitis oder einem Glaukomanfall (s. Abbildung 6) [10, 34].

2.5.2 Fehlende Photophobie

Als Photophobie wird eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Licht bezeichnet. Sie kann als Symptom für eine akute anteriore Uveitis auftreten und kann helfen eine Konjunktivitis von einer intraokularen Entzündung beim „roten Auge“ zu unterscheiden [35].

Bei der FU ist eine fehlende Photophobie trotz intraokularer Entzündung charakteristisch [10].

2.5.3 Hornhautendothelpräzipitate

Hornhautendothelpräzipitate sind ein häufiger Befund bei intraokularen Entzündungen und werden zum Teil differenzialdiagnostisch herangezogen. Kleine, runde und weißliche Hornhautendothelpräzipitate werden eher bei nicht-granulomatösen Uveitiden beobachtet, wohingegen große und gelbliche, sogenannte „speckige“ Hornhautendothelpräzipitate eher bei granulomatösen Uveitiden zu finden sind [36].

Bei der FU fallen typischerweise feine, sternförmige, auf der gesamten Oberfläche verteilte Hornhautendothelpräzipitate (83,8 %) (s. Abbildung 8) auf. Es wurden alle Formen der Verteilung (diffus disseminiert, keilförmig konzentriert im inferioren Bereich des Hornhautendothels - sogenanntes Arlt Dreieck, konzentriert im gesamten inferioren Bereich des Hornhautendothels, anderorts lokal konzentriert, konfluierend) und morphologischen Formen (fein, speckig, sternförmig) der Hornhautendothelpräzipitate beschrieben [8, 10]. Die Ursachen der unterschiedlichen Verteilungsmuster bleiben bisher spekulativ, könnten jedoch am Hornhautendothel lokalisierte Adhäsionsmoleküle oder das Zirkulationsmuster des Kammerwassers sein.

2.5.3.1 Adhäsionsmoleküle

Am humanen Hornhautendothel wurden Adhäsionsmoleküle nachgewiesen: Unter anderem das interzelluläre Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1), welches das auf allen Leukozyten vorhandene leukozytenfunktionsassoziierte Antigen-1 (LFA-1) bindet. Reguliert durch Zytokine, wird ICAM-1 von kornealen Stroma- und Endothelzellen gebildet und kann schließlich die Adhärenz fördern und zu klinisch manifesten Hornhautendothelpräzipitaten führen [37]. Eine experimentelle Studie mit Hornhautendothelzellen von Ratten zeigte eine qualitative und quantitative Korrelation der ICAM-1-Expression mit dem Auftreten von Hornhautendothelpräzipitaten auf [38].

2.5.3.2 Kammerwasserzirkulation

Für ein mathematisches Strömungsmodell des Kammerwassers wurden quantitativ Einflussfaktoren (Auftrieb durch Temperaturunterschiede zwischen Hornhautendothel und Irisvorderfläche, Fluss durch Kammerwasserproduktion im Ziliarkörper, Interaktion von Auftrieb und Gravitationskraft im Schlaf mit dem Gesicht nach oben, Interaktion durch Phakodonesis bei Bewegung der Augen und Einfluss schneller Augenbewegungen im Schlaf (Rapid Eye Movement)) berechnet und bewertet. Die Autoren kamen zur Schlussfolgerung, dass ein durch den Temperaturgradienten bedingter Auftrieb am ehesten den größten Einfluss auf die Zirkulation hat (s. Abbildung 3) [39]. Gibt man dem Fluss durch Kammerwasserproduktion den gleichen Einfluss, wie der thermisch bedingten Zirkulation unter Einbezug der Schwerkraft, so existiert im mathematischen Modell inferior ein nahezu geschlossener Kreislauf. Dieses Modell kann bevorzugt inferior entstehende Hornhautendothelpräzipitate erklären, vorausgesetzt eine langsame Zirkulation begünstigt das Auftreten dieser (s. Abbildung 4) [40]. Betrachtet man das Modell eines Hyphämas, welches auf ein Hypopyon übertragbar ist, wenn die Zellverklumpung vernachlässigt wird, so ergibt sich eine Zellkonzentration inferior mit von vorn projiziert konkaver Form (s. Abbildung 5) [40]. Allein mit der Zirkulation des Kammerwassers kann die bevorzugte Formation von Hornhautendothelpräzipitaten im Arlt-Dreieck nicht erklärt werden.

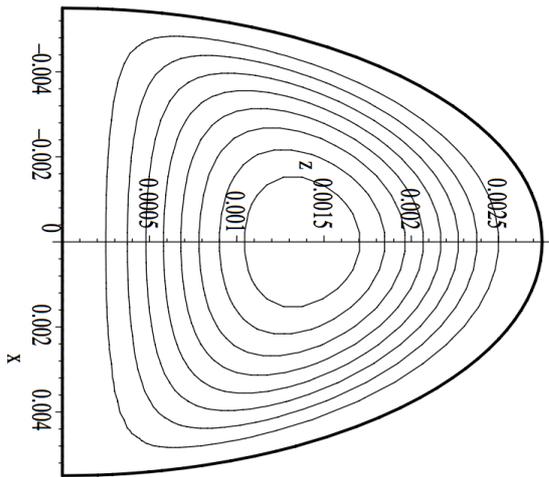


Abbildung 3 – Mathematisches Modell der Kammerwasserzirkulation unter Einfluss des thermischen Auftriebs und der Schwerkraft (g) in der Sagittalebene [39]

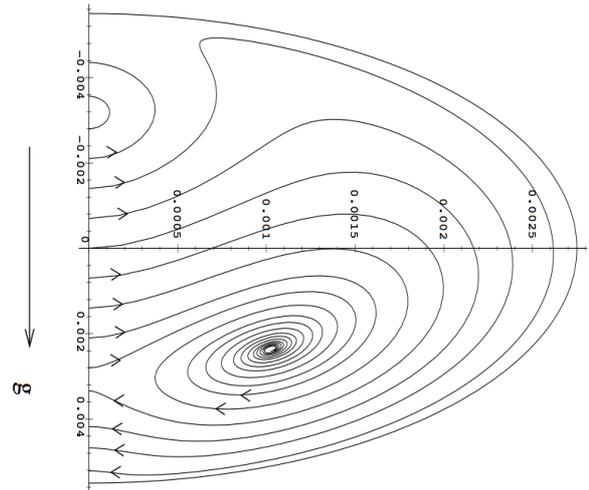


Abbildung 4 – Mathematisches Modell der Kammerwasserzirkulation unter Einfluss des thermischen Auftriebs, der Schwerkraft (g) und des Flusses durch Kammerwasserproduktion mit gleicher Gewichtung in der Sagittalebene [40]

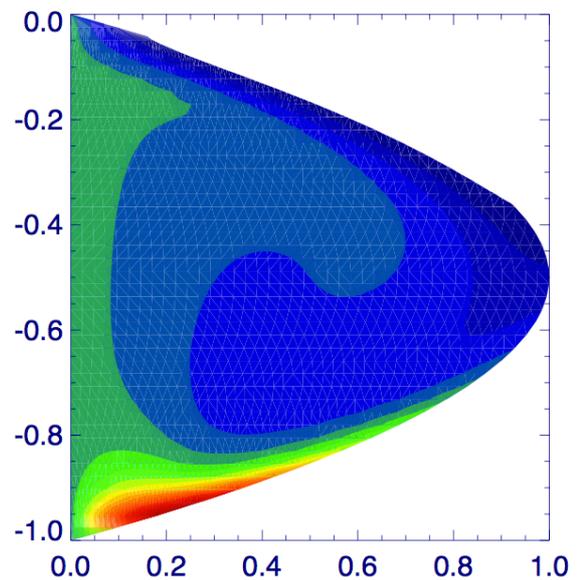
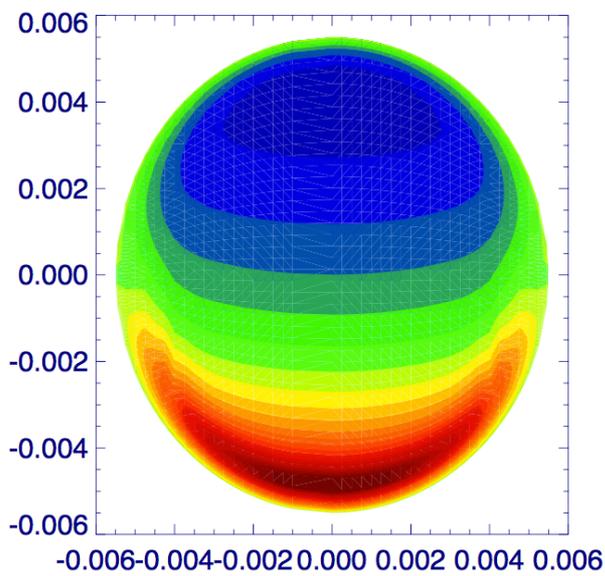


Abbildung 5 – Mathematisches Modell eines Hyphämas in der Vorderkammer unter Einfluss des thermischen Auftriebs (zunehmende Zellkonzentration von dunkelblau über blau, grün, gelb, rot bis dunkelrot), links in der Frontalebene, rechts in der Sagittalebene [40]

2.5.4 Heterochromie und Irisatrophie

Weitere charakteristische Befunde sind die Heterochromie (s. Abbildung 12) und Irisatrophie, das heißt Schwund des Irisstromas und Pigmentepithels bis hin zur Entstehung lichtdurchlässiger Areale, welche im regredienten Licht der Spaltlampe sichtbar sind [10]. Entgegen der Beobachtung von Ernst Fuchs findet sich die dem Krankheitsbild namensgebende Heterochromie nicht in allen von der FU betroffenen Augen. Je nach Untersuchung variieren die Häufigkeiten dabei zwischen 13,9 % (retrospektive Studie) [12] und 90,3 % (prospektive Studie) [8]. Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz ist die Tatsache, dass die Heterochromie insbesondere bei hellen Iris sehr diskret sein kann und folglich mit höherer Wahrscheinlichkeit unbemerkt bleibt [6]. Die Iris besteht anatomisch aus zwei Schichten: Die anteriore Schicht, das Irisstroma, besteht aus einem lockeren kollagenen Netzwerk mit dem Musculus sphincter pupillae, Blutgefäßen, Nerven, Fibroblasten, Melanozyten, Koganei-Klumpenzellen (große, stark pigmentierte, runde oder ovale Zellen) und Mastzellen. Die posteriore Schicht, das Pigmentblatt, enthält Pigmentzellen. Sie ist für die Irisfarbe nur relevant, wenn die Melanosomen eine Pathologie aufweisen, wie beispielsweise beim Albinismus [41, 42]. Pathophysiologisch treten die Irisveränderungen infolge der chronischen Entzündung bei der FU ein. Es findet ein Untergang pigmentierter Stromazellen der Iris und ein Umbau zu fibrillärem Bindegewebe statt [6]. Anders als bei einer chronischen Iritis, fand Ernst Fuchs in der histologischen Untersuchung 1906 kaum Lymphozyten im Irisstroma [6]. In einer neueren Arbeit von 1996 fanden die Autoren am Irisstroma oberflächlich lympho-plasmazelluläre Infiltrationen [43]. Weiterhin lassen sich elektronenmikroskopisch veränderte Melanozyten mit abnormaler Form und Struktur in den veränderten Iris beobachten [14]. Die Anzahl und Größe der Melanosomen in den oberflächlichen Melanozyten ist zumindest mitentscheidend für die Irisfarbe [44].

2.5.5 Irisknötchen

Irisknötchen sind mikroskopisch sichtbare Zellkonglomerate. Sie sind typischerweise klein und transluzent und treten am Pupillarsaum (Koeppel-Knötchen) oder an der Irisoberfläche (Busacca-Knötchen) auf [10]. Allgemein treten Irisknötchen (s. Abbildung 13) selten bei Uveitiden auf. Bei einigen Erkrankungen kommen sie allerdings gehäuft vor. Dazu zählen vor allem das Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom, die Multiple Sklerose, die Sarkoidose und verschleppte virale Infektionen. Auch sind Irisknötchen bei bakteriellen und fungalen anterioren Uveitiden zu finden [45].

Differenzialdiagnostisch sind Irismammillationen und Lisch-Knötchen zu erwähnen. Irismammillationen sind Irisknötchen, welche sich über die gesamte Irisoberfläche verteilen. Sie können mit einem uvealen Melanom assoziiert sein. Lisch-Knötchen sind in Größe und Form variable, „flauschige“ Knötchen und heller als die Iris. Sie sind mit der Neurofibromatose Typ 1 assoziiert [46].

Bei der FU wurden Irisknötchen in 6,8 % bis 38,5 % der Patienten berichtet [47, 48]. Histopathologisch finden sich mononukleäre Entzündungszellen in den Irisknötchen. Auch in der Vorderkammer und am Hornhautendothel finden sich solche „Konglomerate“. Ermöglicht durch eine Störung der Blut-Kammerwasser-Schranke, bilden sich diese Zellverbände möglicherweise an der Irisoberfläche und gelangen schließlich zum Hornhautendothel, an dem sie anhaften und makroskopisch disseminierte Präzipitate bilden [43].

2.5.6 Vorderkammerzellen und Tyndall-Phänomen

Typische und unspezifische Befunde intraokularer Entzündungen sind Vorderkammerzellen und das Tyndall-Phänomen (Streulicht durch Proteine im Kammerwasser). Die Zellen und Proteine gelangen am ehesten durch eine Leckage infolge einer gestörten Blut-Kammerwasser-Schranke in die Vorderkammer [8, 10]. Diese Befunde lassen sich quantifizieren und erlauben somit eine Verlaufsbeurteilung des Vorderkammerreizes [1, 49]. Eine reizfreie bis reizarme Vorderkammer („0“ bis „+1“ nach „Grading Scheme for Anterior Chamber Cells“ der „Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group“) sind bei der FU nahezu obligate Befunde (97,2 %) [8]. Die quantitative Einteilung der Vorderkammerzellen und des Tyndall-Phänomens ist unter „4.3 Analytierte Daten“ beschrieben.

2.5.7 Katarakt

Die Katarakt (s. Abbildung 14) ist eine Trübung der Linse mit konsekutiver Sehbeeinträchtigung und Ursache einer sekundären Sehminderung bei der FU. Die Häufigkeit der Katarakt bei der FU wird zwischen 69,3 % und 80,2 % benannt [8, 50].

Bei Rötelnembryopathie wird das RV diaplazentar von der Mutter auf den Fetus übertragen und betrifft verschiedene Organe. Bei der charakteristischen Gregg-Trias sind das Herz, Innenohr und Auge betroffen. Die Manifestation am Auge zeigt sich dabei typischerweise in Form der kongenitalen Katarakt [51]. Eine immunhistochemische Untersuchung konnte in vom RV betroffenen Feten virusspezifische Antigene im Ziliarkörper nachweisen [52]. Das

Kammerwasser hat in der Vorderkammer wichtige physiologische Prozesse inne, wie die Verteilung von Nährstoffen, unter anderem auch an die Linse, und den Abtransport von Metaboliten [53]. Die Autoren folgerten daraus, dass der Virusbefall des Ziliarkörper eine wichtige pathophysiologische Rolle in der Entwicklung der kongenitalen Katarakt bei Feten mit Rötelnembryopathie spielt [52]. Ein Fallbericht eines Patienten mit durchgemachter Rötelnembryopathie liefert einen Hinweis auf intraokulare Persistenz des RV. Mit 28 Jahren stellte sich dieser Patient mit dem klinischen Bild einer FU vor. Die Diagnostik ergab einen positiven Antikörper-Index (AI) für das RV im Kammerwasser beidseits. Weiterhin wurde die Ribonukleinsäure des RV im Kammerwasser nachgewiesen. In beiden Augen war das RV vom gleichen Genotyp, allerdings waren die Sequenzen nicht identisch, sondern wiesen fünf Unterschiede auf. Die Autoren folgerten daraus, dass die Unterschiede am ehesten auf die in beiden Augen unabhängige Entwicklung des RV zurückzuführen sind [54].

Die Linse ist in der fünften Schwangerschaftswoche der embryonalen Entwicklung eine „Kugel“ aus Epithelzellen. Im Verlauf verlängern sich die posterioren Zellen, um den Hohlraum auszufüllen und bilden als primäre Fasern den embryonalen Nukleus der Linse, welcher von einer dünnen Kapsel umgeben ist. In der neunten Schwangerschaftswoche beginnen sich die Zellen vom Äquator der Linse her zu verlängern und sekundäre Linsenfaser zu bilden. Die primären Fasern verlieren dabei ihre Zellkerne. Ab der zehnten Schwangerschaftswoche atrophiert die Arteria hyaloidea und ist in der elften Schwangerschaftswoche degeneriert [55]. Bei RV-infizierten Embryonen mit trüber Linse finden sich in der Linse Fasern mit Zellkernen. Die Pathogenese ist ungeklärt. Möglicherweise wird die Entwicklung der Linsenfaser gestört, was zu einer Degeneration dieser Fasern führt, sodass Veränderungen im Sinne einer Katarakt resultieren [55].

2.5.8 Vitritis

Die Vitritis ist eine Infiltration des Glaskörpers mit Entzündungszellen. Das Ausmaß der Infiltration resultiert in unterschiedlich ausgeprägter Glaskörpertrübung („Haze“) und kann graduiert werden (s. 4.3 Analytierte Daten) [56]. Glaskörperzellen ohne Trübungen sprechen für eine milde Vitritis und sind bei der FU häufig. Die Häufigkeit einer Glaskörperbeteiligung bei der FU liegt je nach Studie zwischen 46,7 % und 83,9 % [9, 50].

2.5.9 Fehlen posteriorer Synechien

Entzündungen in der Vorderkammer können zu einer Adhärenz der Iris mit der Linse führen, was als posteriore Synechie (s. Abbildung 11) bezeichnet wird. Infolgedessen ist die Pupillenerweiterung eingeschränkt. Dies kann neben einer gestörten Hell-Dunkel-Adaptation auch zu optischen Aberrationen und damit zu Beeinträchtigungen des Sehens führen. Zudem sind durch eine Pupillenverziehung auch störende kosmetische Aspekte zu erwähnen. Bei zirkulären Synechien (Seclusio pupillae) kann bei gestörtem Kammerwasserabfluss unter Umständen ein akut erhöhter Intraokularer Druck (IOD) zu einem funktionell bedrohlichem Zustand führen [57]. Einer Arbeit zur Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis zufolge, begünstigen außerdem posteriore Synechien eine Katarakt [58]. Diese Beobachtung lässt sich wahrscheinlich auch allgemein auf Uveitiden übertragen. Trotz chronischer Entzündung treten bei der FU in der Regel keine posterioren Synechien auf [59]. Die Erklärung dieses Phänomens bleibt spekulativ. Möglicherweise ist der milde Vorderkammerreiz ohne Fibrinexsudation ursächlich dafür. Ein Hinweis dafür ist die Beobachtung, dass Augen mit posterioren Synechien signifikant höhere Werte in der Laser-Flare-Photometrie (quantifiziertes Tyndall-Phänomen) aufweisen ($p < 0,001$) [60].

Nach intraokularen Eingriffen ist eine posteriore Synechienbildung möglich [10]. Eine transient gestörte Blut-Kammerwasser-Schranke, wie sie nach Phakoemulsifikation eintritt, kann als Ursache dafür angeführt werden [61]. Auch die Modifikationen der intraokularen Kunstlinse können Einfluss nehmen. So wurden bei Augen mit Intraokularlinsen, deren Oberfläche mit Heparin modifiziert wurde, weniger posteriore Synechien beobachtet [62, 63].

2.5.10 Fehlendes Makulaödem

Das Makulaödem (s. Abbildung 17) ist eine Ansammlung extrazellulärer Flüssigkeit zwischen der Netzhaut und dem retinalen Pigmentepithel im Bereich der Makula. Es resultiert meist in einer Visusminderung [64]. Pathophysiologisch gilt eine Störung der Blut-Retina-Schranke als ursächlich, was zum Austritt proteinreicher Flüssigkeit aus den Gefäßen führt. Die makromolekularen Proteine können die Abgrenzung zur Aderhaut nicht passieren, was zu einer Anreicherung dieser Proteine und schließlich durch onkotischen Druck zu einer Flüssigkeitsansammlung führt, welche dem klinischen Makulaödem entspricht [65].

Die anatomische Zunahme der Makuladicke durch Flüssigkeitsansammlung, welche mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) gemessen wird, und die strukturell bedingte Makula-Leckage, die mit Hilfe der Fluoreszenzangiographie beurteilt wird, sind verschiedene, jedoch zusammengehörige Ausprägungen des Makulaödems [66]. Beide Untersuchungsmethoden lieferten im Vergleich einer multizentrischen Studie unterschiedliche Ergebnisse und können eher ergänzend als redundant eingesetzt werden, da unterschiedliche Aspekte des Makulaödems beurteilt werden [66]. Auffällig ist, dass das Fehlen eines Makulaödems bei der FU die Regel ist [10].

2.5.11 Erhöhter Intraokularer Druck und Glaukom

Bei längerer Persistenz führt ein erhöhter IOD zu glaukomatösen Veränderungen des Sehnervs mit Abnahme der retinalen Nervenfaserschichtdicke und somit zu irreversiblen Gesichtsfeldeinschränkungen [67]. Eine Erhöhung des IOD liegt vor, wenn seine Werte mehr als 21 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) betragen [10, 68]. Die Häufigkeit des Glaukoms bei der FU variiert in der Literatur zwischen 4,0 % und 59,0 % [11]. Virale anteriore Uveitiden, insbesondere mit dem CMV, können in einem erhöhten IOD resultieren [23, 69]. Pathophysiologisch wird dabei eine Entzündung des Trabekelmaschenwerks angenommen, was schließlich durch einen gestörten Kammerwasserabfluss zu okulärer Hypertension führt [70].

2.5.12 Unilaterale Beteiligung

Eine einseitige Manifestation der FU überwiegt (92,2 %) [8]. In der Originalarbeit von Ernst Fuchs sind nur einseitige Manifestationen (38 Augen) beschrieben, in der Zusammenfassung werden jedoch zwei Patientinnen erwähnt, bei denen eine bilaterale Beteiligung erwogen wird [6].

2.5.13 Zeitliche Variabilität

Wie bereits erwähnt, ist die Befundkonstellation im zeitlichen Verlauf variabel und kann von wenigen unspezifischen klinischen Befunden bis zur vollen Ausprägung aller beschriebenen Befunde reichen. Dies erschwert die frühzeitige Diagnosestellung erheblich [9].

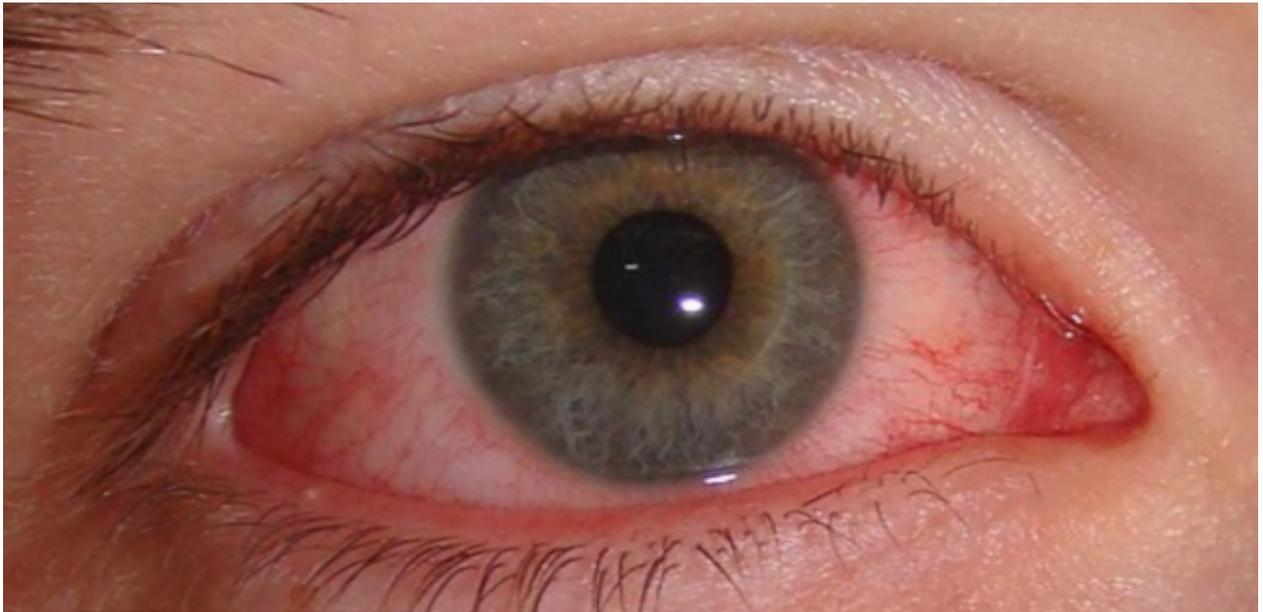


Abbildung 6 – Konjunktivale Injektion (aus dem Fotoarchiv der Augenlinik der Charité Berlin)

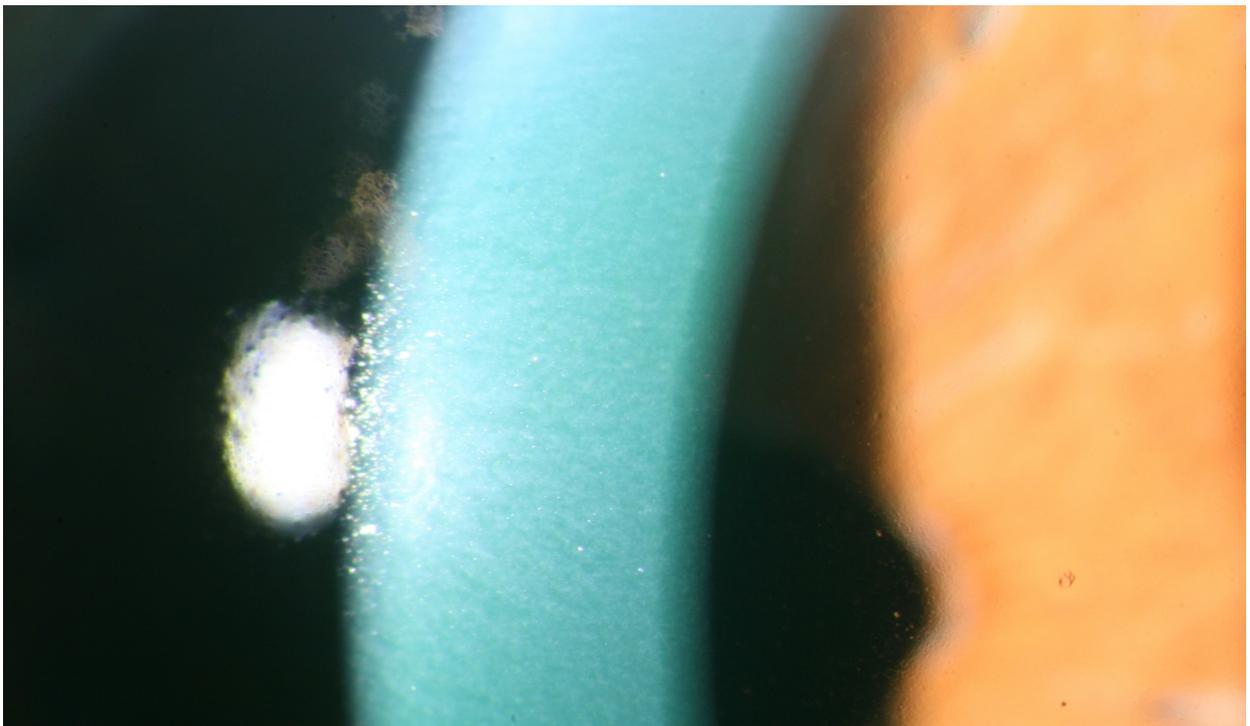


Abbildung 7 – Hornhautödem (aus dem Fotoarchiv der Augenlinik der Charité Berlin)

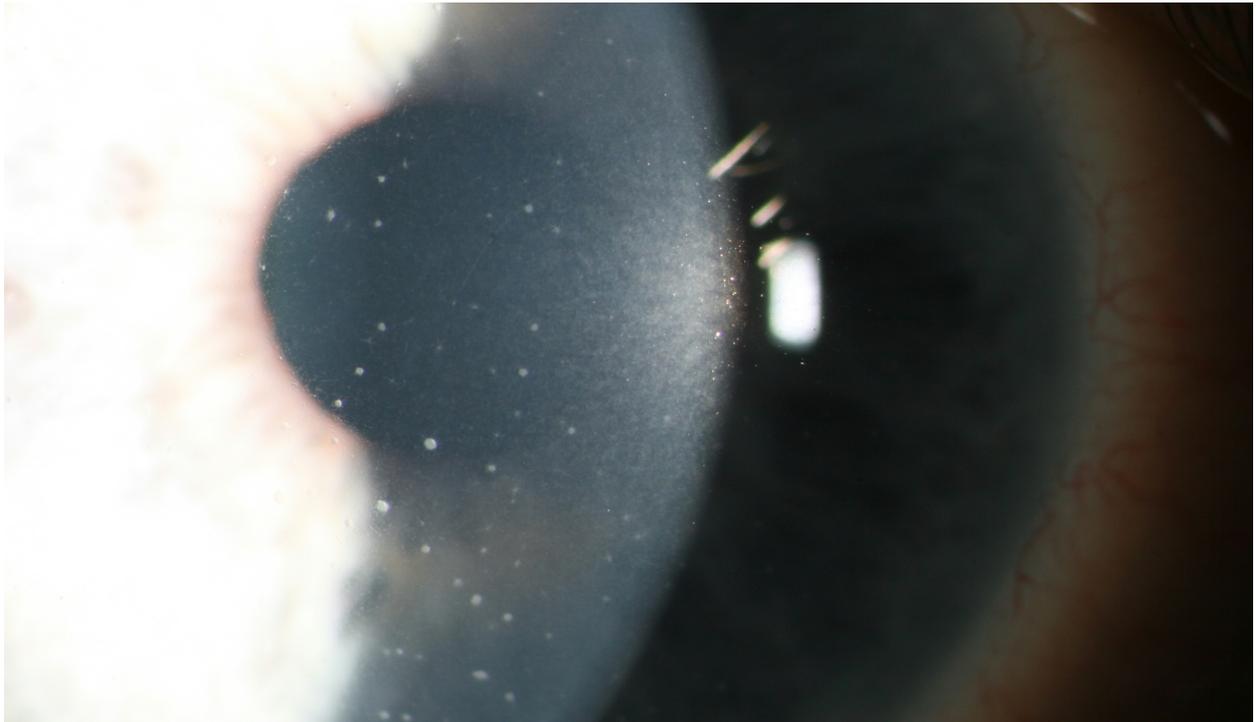


Abbildung 8 – Hornhautendothelpräzipitate mit typischem Verteilungsmuster bei der Fuchs Uveitis: Fein und diffus über dem gesamten Hornhautendothel verteilt (aus dem Fotoarchiv der Augenklinik der Charité Berlin)

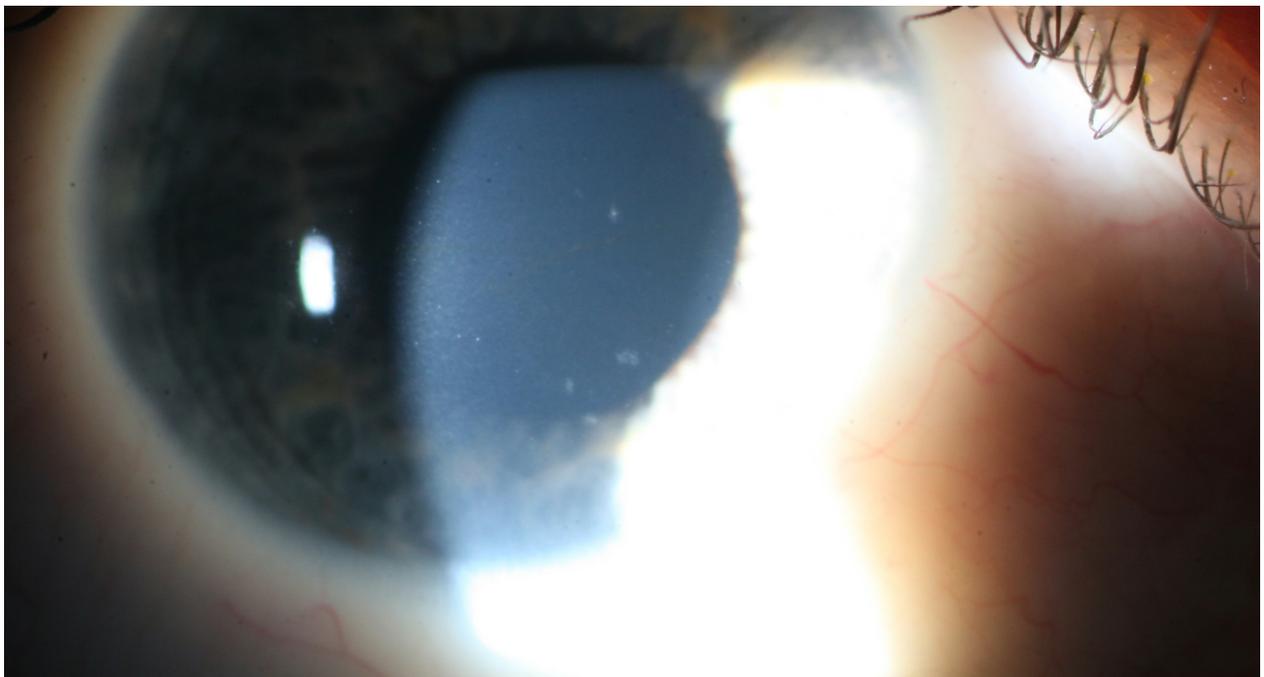


Abbildung 9 – Hornhautendothelpräzipitate bei der Cytomegalievirus-assoziierten anterioren Uveitis: Speckig und eher lokal konzentriert (aus dem Fotoarchiv der Augenklinik der Charité Berlin)

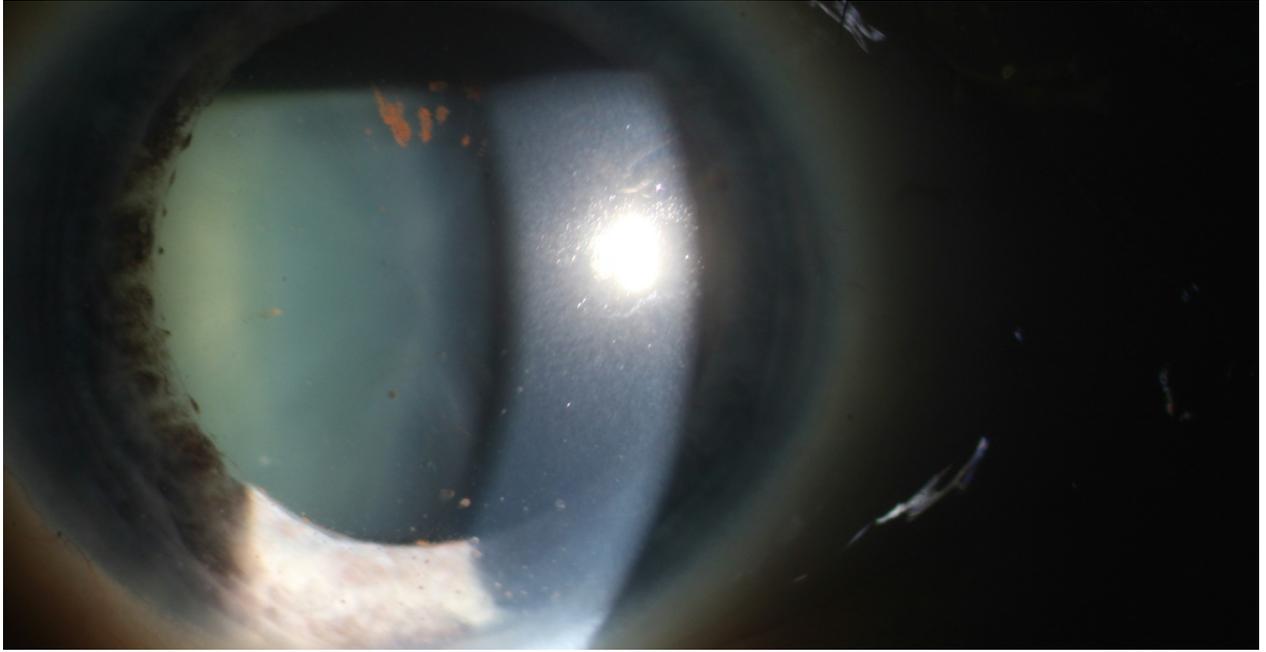


Abbildung 10 – Irisatrophie bei der Fuchs Uveitis, Pupille in medikamentöser Mydriasis, weiterhin finden sich speckige Hornhautendothelpräzipitate und Pigment auf der Linsenvorderfläche (aus dem Fotoarchiv der Augenklinik der Charité Berlin)

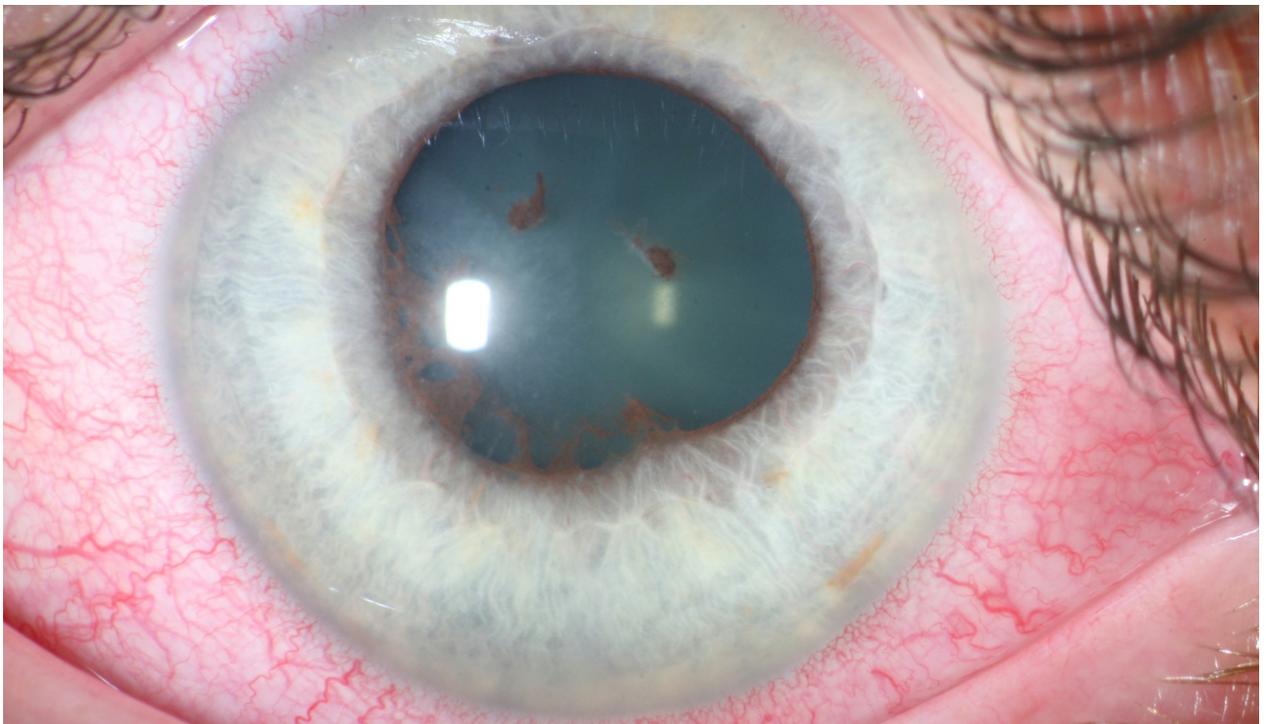


Abbildung 11 – Posteriore Synechien und konjunktivale Injektion bei der Cytomegalievirus-assoziierten anterioren Uveitis (aus dem Fotoarchiv der Augenklinik der Charité Berlin)



Abbildung 12 – Heterochromie mit Katarakt auf dem linken Auge (in medikamentöser Mydriasis) (aus dem Fotoarchiv der Augenklinik der Charité Berlin)

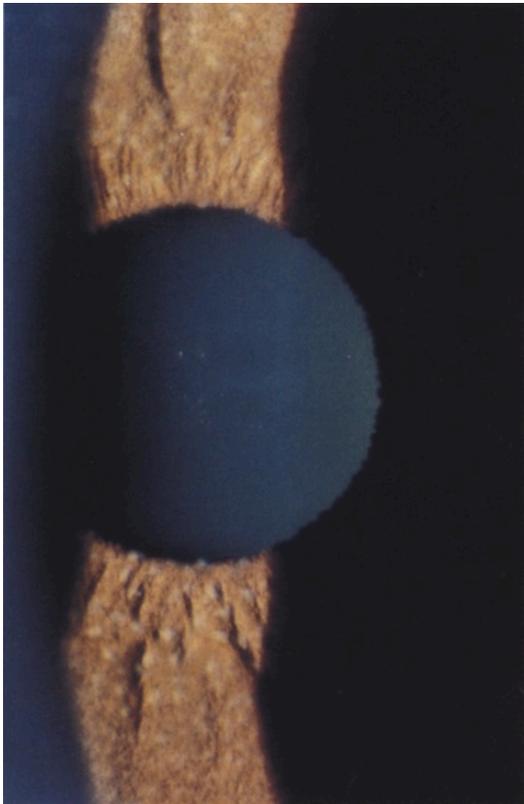


Abbildung 13 – Irisknötchen am Pupillarsaum (Koepple) und auf der Irisoberfläche (Busacca) bei Fuchs Uveitis [7]

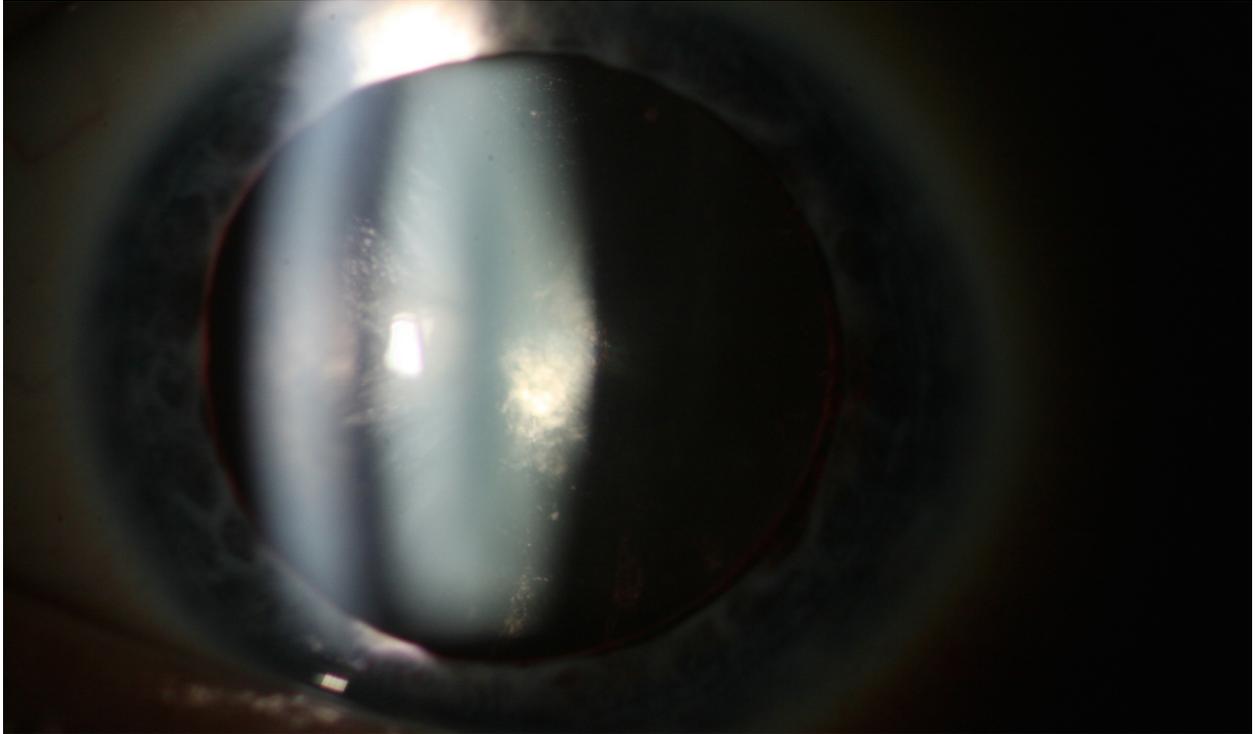


Abbildung 14 – Katarakt bei 22-jähriger Patientin am von der Fuchs Uveitis betroffenen Auge (aus dem Fotoarchiv der Augenklinik der Charité Berlin)

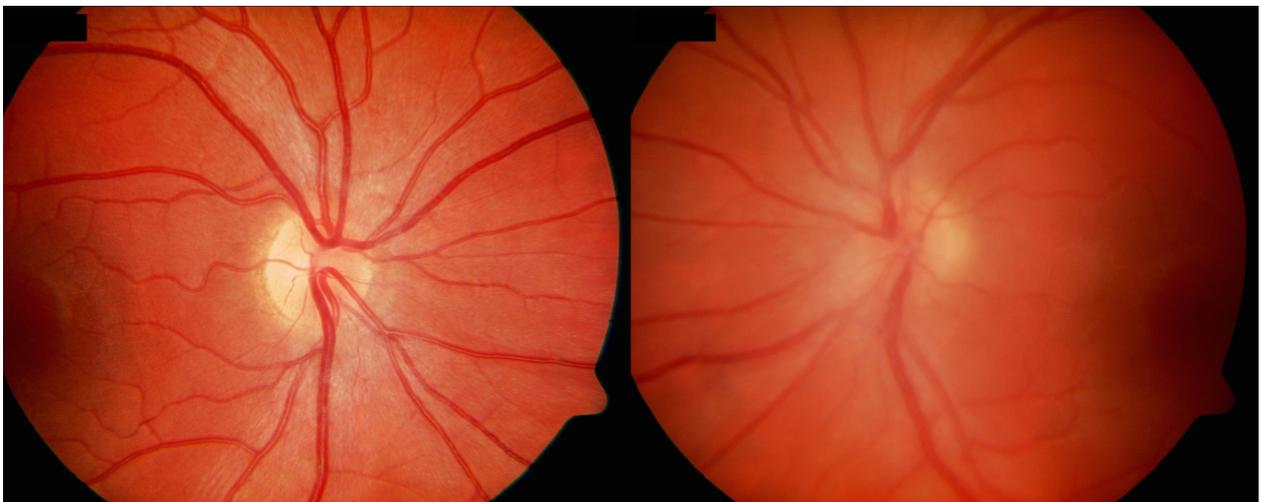


Abbildung 15 – Vitreous haze nach Nussenblatt Nomenklatur „0“ am rechten Auge (links im Bild). Die Papille und die retinalen Gefäße sind sehr gut sichtbar. Vitreous haze nach Nussenblatt Nomenklatur „3+“ am linken Auge der gleichen Patientin (rechts im Bild) bei Fuchs Uveitis. Die retinalen Gefäße sind schlecht beurteilbar, die Papille ist unscharf sichtbar [56] (aus dem Fotoarchiv der Augenklinik der Charité Berlin)

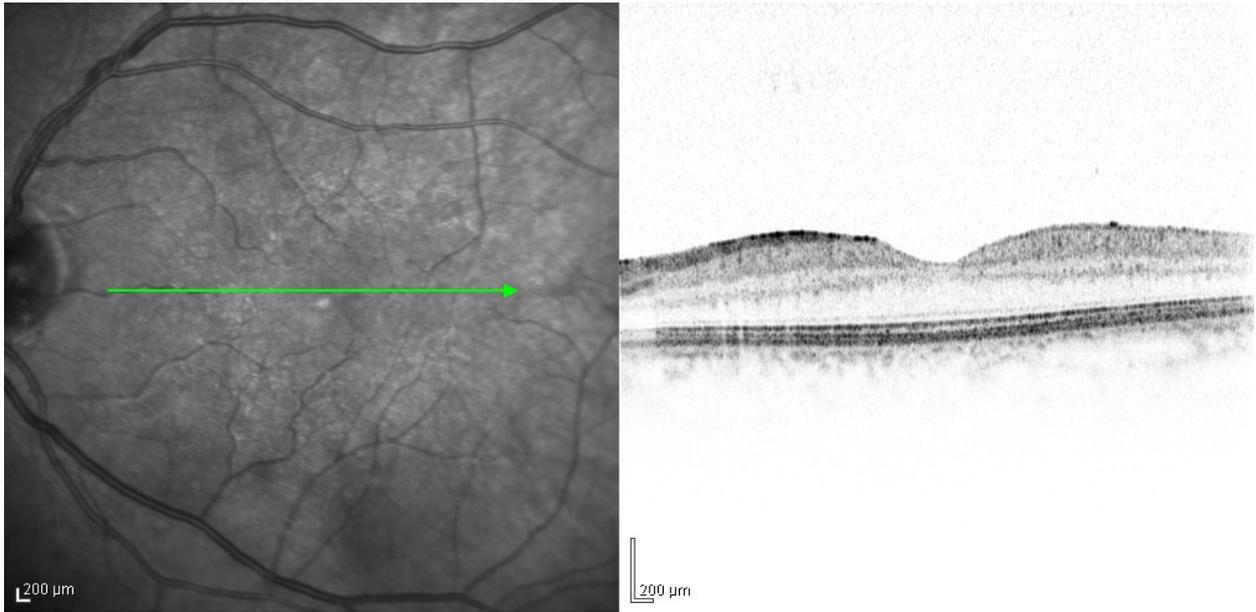


Abbildung 16 – Physiologischer Befund der Makula in der optischen Kohärenztomographie (aus dem Fotoarchiv der Augenlinik der Charité Berlin)

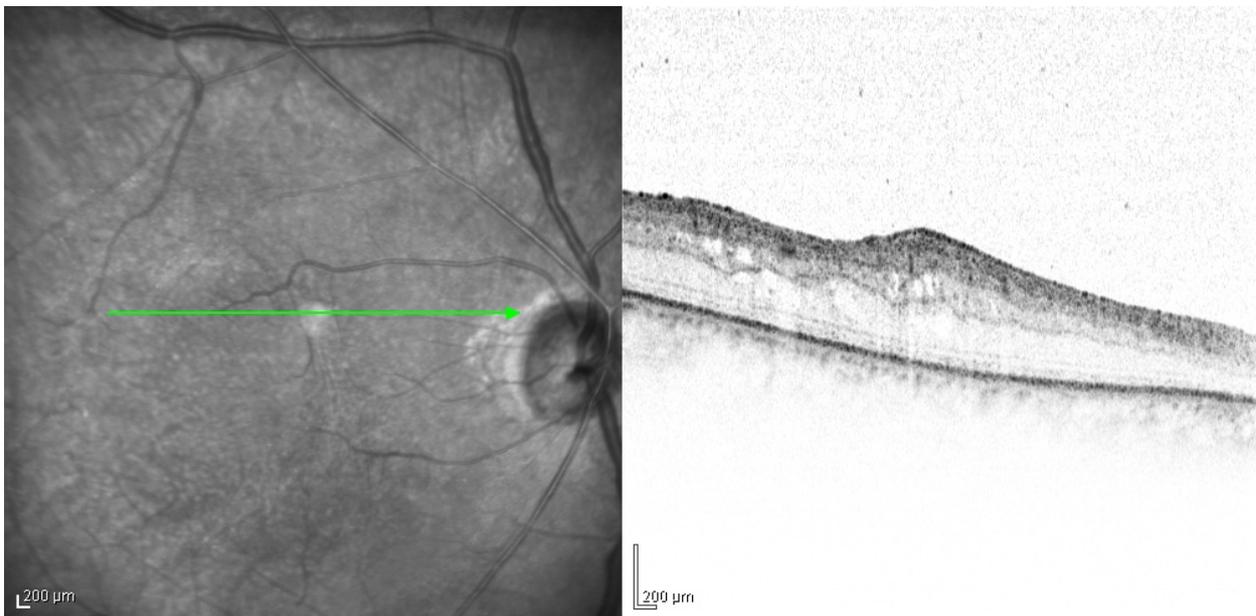


Abbildung 17 – Makulaödem in der optischen Kohärenztomographie bei Cytomegalievirus-assoziiertes anteriorer Uveitis, nebenbefundlich ist eine Gliose zu sehen (aus dem Fotoarchiv der Augenlinik der Charité Berlin)

3. Fragestellungen

Zusammengefasst ist die FU eine häufige, mit schleichender Sehinderung einhergehende, intraokulare Erkrankung, die meist der anterioren Uveitis zugeordnet wird. Als wahrscheinlichste Assoziation werden das RV und neuerdings auch das CMV angesehen. Eine Identifizierung des auslösenden Erregers hat therapeutische Konsequenzen. Während eine CMV-assoziierte anteriore Uveitis mit Ganciclovir behandelt werden kann, existiert für die RV-assoziierte anteriore Uveitis derzeit keine kausale Therapie [71]. Anhand einer Kammerwasseranalyse lässt sich bestimmen welcher Erreger mit dem Krankheitsbild assoziiert ist.

Folgende Fragen sollen untersucht werden:

- Können die RV-assoziierte anteriore Uveitis und die CMV-assoziierte anteriore Uveitis anhand einzelner klinischer Befunde voneinander differenziert werden?
- Unterscheiden sich die RV-assoziierte anteriore Uveitis und die CMV-assoziierte anteriore Uveitis anhand bestimmter Befundkonstellationen, welche eine klinische Zuordnung ermöglichen?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen dem klinischen Bild der RV-assoziierten anterioren Uveitis beziehungsweise der CMV-assoziierten anterioren Uveitis und der FU?

4. Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

In der retrospektiven Studie wurden die ärztlichen Dokumentationen von Patienten analysiert, die sich im Zeitraum von Januar 2000 bis Mai 2012 in der Augenklinik Charité Campus Virchow Klinikum mit einer anterioren Uveitis vorstellten und deren Vorderkammerpunktat auf eine lokale Antikörpersynthese gegen das RV oder das CMV oder gegen beide hinwies. Zusätzlich wurde das Vorderkammerpunktat auf lokale Antikörpersynthese gegen das HSV und das VZV untersucht. Um den Einfluss systemischer Krankheiten auszuschließen, wurden Patienten mit bekanntem positiven Status für das Humane Immundefizienz-Virus (HIV), Syphilis, HLA-B27 Serologie (HLA - Humanes Leukozyt Antigen-B), Multiple Sklerose, Sarkoidose, Tuberkulose oder Borreliose ausgeschlossen.

4.2 Intraokulare Antikörpersynthese

Bei Erregerbefall reagiert das Immunsystem unter anderem mit der Bildung spezifischer Antikörper gegen Proteine des Erregers. Unter anderem wird spezifisches Immunglobulin G (IgG) gegen den vom Immunsystem erkannten Erreger synthetisiert. Das Auge ist aufgrund anatomischer und physiologischer Besonderheiten eines der wenigen Organe mit immunologischem Privileg, welches erforderlich ist, um die hoch spezialisierten intraokularen Gewebe vor inflammatorisch bedingten Schäden zu bewahren [72]. Goldmann und Witmer veröffentlichten 1954 eine Arbeit zur intraokularen Antikörpersynthese: Aufgrund der Blut-Kammerwasser-Schranke bleibt der Konzentrationsunterschied des IgG bestehen. Nachweisen lässt sich die lokale Antikörpersynthese gegen einen spezifischen Erreger und somit der okulare Befall, indem die Konzentrationen des erregerspezifischen IgG im Kammerwasser und im Blutserum ins Verhältnis gesetzt werden. Eine höhere Konzentration des spezifischen IgG im Kammerwasser spricht dann für eine intraokulare Antikörperbildung und deutet schließlich auf einen lokalen Erregerbefall [73]. Um dies zu untersuchen erfolgte eine Vorderkammerpunktion mit Einverständnis nach Aufklärung des Patienten. Sie wurde unter aseptischen Bedingungen unter Verwendung eines Operationsmikroskops durchgeführt. Die detaillierte Beschreibung lässt sich in diversen Arbeiten finden [74, 75]. Die simultan entnommene Blutprobe und das Vorderkammerpunktat wurden auf intraokulare Antikörpersynthese nach einem modifizierten

micro-ELISA Verfahren (Enzygnost®, Dade Behring Marburg, Germany) analysiert. Ein Unterschied im Extinktionskoeffizient zwischen Blutserum- und Kammerwasseranalyse bei Verdünnung auf eine IgG-Konzentration von 1 mg / dl (ΔE) > 0,100 beziehungsweise ein $AI > 1,5$ wurden als Indiz für eine lokale Antikörpersynthese gewertet. Zur Berechnung wurden folgende Formeln verwendet, wobei $QLim$ eine Hyperbelfunktion darstellt, die eine Unterscheidung zwischen extra- und intraokularer Antikörpersynthese gestattet [17, 76]:

$$\text{Für } \frac{\text{IgG gesamt im Kammerwasser}}{\text{IgG gesamt im Serum}} < QLim$$

$$AI = \frac{\text{IgG spezifisch im Kammerwasser}}{\text{IgG spezifisch im Serum}} : \frac{\text{IgG gesamt im Kammerwasser}}{\text{IgG gesamt im Serum}}$$

$$\text{Für } \frac{\text{IgG gesamt im Kammerwasser}}{\text{IgG gesamt im Serum}} > QLim$$

$$AI = \frac{\text{IgG spezifisch im Kammerwasser}}{\text{IgG spezifisch im Serum}} : QLim$$

„IgG“ stellt in der Formel die Konzentration des IgG dar. Auf die ausführliche Beschreibung der Berechnung wird verwiesen [17]. Wenn im Vorderkammerpunktat lokal synthetisierte Antikörper sowohl gegen das RV, als auch gegen das CMV nachgewiesen werden konnten, so wurde das Virus mit dem höheren Extinktionskoeffizienten der Antikörper als beschwerdeauslösende Ursache gewertet. Die PCR-Analyse ist in der Akutphase die gängigste diagnostische Methode virales Genom nachzuweisen [77]. Bis der Antikörperrnachweis positiv ist, können in der Akutphase bis zu zwei Wochen vergehen [77]. Mithilfe der PCR gelingt der Nachweis einer RV-Infektion seltener als mit der zuvor beschriebenen Methode [17, 74]. Auch für die anderen Viren gelingt der Nachweis mittels PCR seltener als mittels Nachweis lokaler Antikörpersynthese [24]. Ursächlich dafür könnte sein, dass die Diagnostik erst zeitverzögert erfolgt, wenn das virale Genom sich nicht mehr im Kammerwasser befindet, Antikörper jedoch weiterhin in der Vorderkammer zirkulieren. Ein wesentlicher Vorteil des Nachweises einer lokalen Antikörpersynthese ist, dass diese nach der Akutphase zu jedem Zeitpunkt möglich ist.

4.3 Analyisierte Daten

Aus den Akten wurden Daten zum Geschlecht, Alter und folgenden klinischen Befunden erfasst: Die Augenbeteiligung (unilateral, bilateral), der Verlauf (akute Exazerbation mit plötzlichem Beginn und einer Remission in unter drei Monaten oder chronisch mit erneutem Auftreten in weniger als drei Monaten nach Beenden der Therapie [1]), das Vorhandensein konjunktivaler Injektion (s. Abbildung 6), das Vorhandensein eines Hornhautödems (s. Abbildung 7), das Vorhandensein von Hornhautendothelpräzipitaten (s. Abbildung 8 und Abbildung 9), die Verteilung der Hornhautendothelpräzipitate - diffus oder lokal konzentriert, das Vorhandensein von posterioren Synechien vor operativen Eingriffen (s. Abbildung 11), das Vorhandensein einer Irisatrophie (s. Abbildung 10), das Vorhandensein einer Heterochromie (s. Abbildung 12), das Vorhandensein von Irisknötchen (s. Abbildung 13), das Vorhandensein von Vorderkammerzellen und deren Quantifizierung nach der „SUN (Standardization of uveitis nomenclature) Working Group Grading Scheme for Anterior Chamber Cells“: Vorderkammerzellen im Strahlengang von 1 Millimeter (mm) x 1 mm: „0“ (< 1 Zelle), „0,5+“ (1 bis 5 Zellen), „1+“ (6 bis 15 Zellen), „2+“ (16 bis 25 Zellen), „3+“ (26 bis 50 Zellen), 4+ (über 50 Zellen) [1], das Vorhandensein eines Tyndall-Phänomens in der Vorderkammer und dessen Quantifizierung nach der „SUN (Standardization of uveitis nomenclature) Working Group Grading Scheme for Anterior Chamber Flare“: „0“ (kein Tyndall-Phänomen), „1+“ (schwach ausgeprägtes Tyndall-Phänomen), „2+“ (mäßig ausgeprägtes Tyndall-Phänomen – klar sichtbare Details der Iris und Linse), „3+“ (deutlich ausgeprägtes Tyndall-Phänomen – unscharf/verschwommen sichtbare Details der Iris und Linse), „4+“ (übermäßig ausgeprägtes Tyndall-Phänomen – Fibrin oder zähes Vorderkammerwasser) [1], das Vorhandensein einer Katarakt (s. Abbildung 14) beziehungsweise der Pseudophakie (Vorhandensein einer Kunstlinse nach Entfernung der organischen Linse), die Kataraktform (posteriore, subkapsuläre Katarakt oder andere Form), das Vorhandensein von Glaskörperzellen, das Vorhandensein einer Vitritis mit Glaskörpertrübung (vitreous haze) nach Nussenblatt-Nomenklatur (s. Abbildung 18): „0“ (kein haze), „trace“ (leichte Unschärfe des Papillenrandes, Streifung und Reflex der Nervenfaserschicht nicht erkennbar), „1+“ (gute Beurteilbarkeit des Nervus opticus und der retinalen Gefäße), „2+“ (gute Beurteilbarkeit der retinalen Gefäße), „3+“ (gerade noch sichtbarer Nervus opticus), „4+“ (Nervus opticus nicht sichtbar) [56, 78], das Vorhandensein eines Makulaödems, das Vorhandensein von retinalen Narben, erhöhter IOD über 30 mmHg (gemessen mittels der Applanationstonometrie nach Goldmann), ein diagnostiziertes Glaukom (perimetrisch oder mittels Heidelberg Retina Tomograph), IOD unter 10 mmHg (gemessen mittels der

Applanationstonometrie nach Goldmann). Außerdem wurde das Ergebnis der Vorderkammerpunktion erhoben: Ein erhöhter Extinktionskoeffizient $\Delta E > 0,100$ beziehungsweise ein erhöhter AI $> 1,5$ bezüglich RV, CMV, VZV und HSV.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, kann das Makulaödem mittels verschiedener diagnostischer Verfahren bestimmt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Makulaödem überwiegend mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie ermittelt.

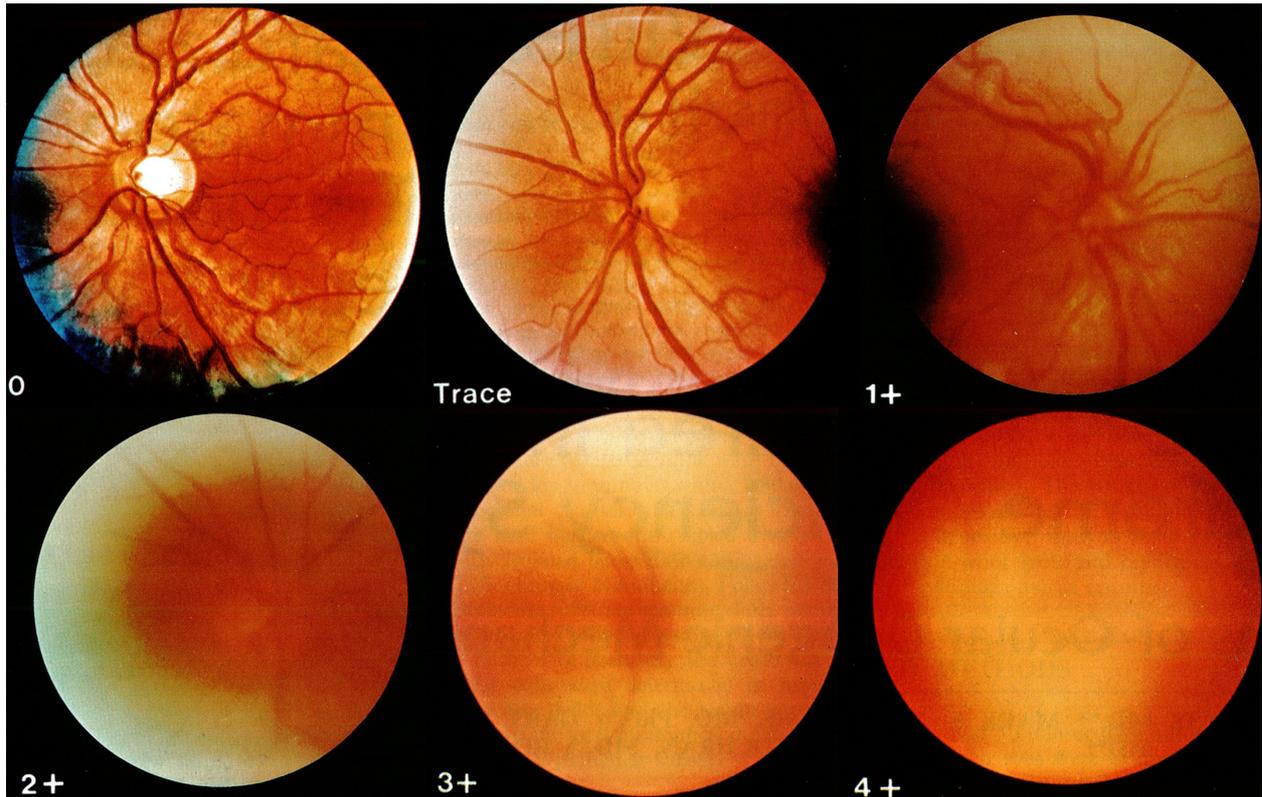


Abbildung 18 – Vitreous haze nach Nussenblatt-Nomenklatur: Oben links „0“ (kein haze), oben mittig „trace“ (leichte Unschärfe des Papillenrandes, Streifung und Reflex der Nervenfaserschicht nicht erkennbar), oben rechts „1+“ (gute Beurteilbarkeit des Nervus opticus und der retinalen Gefäße), unten links „2+“ (gute Beurteilbarkeit der retinalen Gefäße), unten mittig „3+“ (gerade noch sichtbarer Nervus opticus), unten rechts „4+“ (Nervus opticus nicht sichtbar) [56]

4.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit „IBM SPSS Statistics“ Version 20 statistisch ausgewertet. Für die Auswertung der Altersverteilung in der Gruppe der RV-positiven beziehungsweise CMV-positiven Augen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Zur Auswertung der Geschlechterverteilung, Augenbeteiligung, des Verlaufs, der unter 4.3 genannten klinischen Befunde und der Vorderkammerpunktions-Ergebnisse wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Falls die erwartete Häufigkeit in wenigstens einer Zelle kleiner 5 war, wurde stattdessen der exakte Test nach Fisher angewendet. Die Angaben zur Anwendung der Tests sind in der Tabelle 3 aufgeführt. Ein Signifikanzwert (p-Wert) $< 0,05$ wurde als signifikant gewertet.

5. Ergebnisse

Im Zeitraum von Anfang 2000 bis Mitte 2012 wurden 107 Augen von 100 Patienten untersucht. In 86 Augen konnte eine intraokulare IgG-Synthese gegen das RV, in 21 Augen gegen das CMV nachgewiesen werden. Die Kammerwasseranalyse eines Auges wies erhöhte Extinktionskoeffizienten bei RV und CMV auf: ΔE (CMV) = 0,462, ΔE (RV) = 0,197. Der Methodik zufolge wurde dieses Auge den CMV-positiven Augen zugeordnet.

5.1 Demographische Daten

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Kammerwasseranalyse war bei den RV- und CMV-positiven Patienten etwa gleich und lag in der fünften Lebensdekade. Es betrug bei den RV-positiven Augen 42,9 Jahre, bei den CMV-positiven Augen 44,4 Jahre ($p = 0,892$, Mann-Whitney-U-Test). Die Geschlechterverteilung der Patienten war bei den RV-positiven Augen in etwa gleich, bei den CMV-positiven Augen überwog der weibliche Anteil (s. Tabelle 2). Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant ($p = 0,430$, Chi-Quadrat-Test).

	männlich	weiblich
Rubella-Virus	41 Augen	45 Augen
Cytomegalievirus	8 Augen	13 Augen

Tabelle 2 – Absolute Geschlechterverteilung der Patienten mit Rubella-Virus-positiven beziehungsweise Cytomegalievirus-positiven Augen

5.2 Klinische Befunde

Eine Übersicht der Ergebnisse mit absoluten und relativen Häufigkeiten und mit Angabe der Signifikanzwerte liefert Tabelle 3.

5.2.1 Augenbeteiligung

Der Befall bei beiden virusassoziierten Uveitiden war häufiger unilateral, was bei den CMV-positiven Augen noch deutlicher wird als bei den RV-positiven (RV: 69 von 86 Augen, 80,2 %, CMV: 19 von 21 Augen, 90,5 %, $p = 0,354$, exakter Fisher-Test).

5.2.2 Verlauf

Akute Exazerbationen waren in beiden Gruppen häufiger zu beobachten als ein chronischer Verlauf (Dauer mehr als drei Monate) (RV: 73 von 85 Augen, 85,9 %, CMV: 17 von 21 Augen, 81,0 %, $p = 0,517$, exakter Fisher-Test).

5.2.3 Konjunktivale Injektion

Eine konjunktivale Injektion (s. Abbildung 6) kam bei den RV-positiven Augen seltener vor als bei den CMV-positiven Augen (RV: 30 von 82 Augen, 36,6 %, CMV: 13 von 21 Augen, 61,9 %, $p = 0,036$, Chi-Quadrat-Test).

5.2.4 Hornhautödem

Auch das Hornhautödem (s. Abbildung 7) ließ sich bei den RV-positiven Augen seltener beobachten als bei den CMV-positiven (RV: 1 von 85 Augen, 1,2 %, CMV: 2 von 21 Augen, 9,5 %, $p = 0,099$, exakter Fisher-Test).

5.2.5 Hornhautendothelpräzipitate

Hornhautendothelpräzipitate (s. Abbildung 8 und Abbildung 9) kamen bei einem Großteil der RV-positiven und CMV-positiven Augen vor, bei den RV-positiven Augen häufiger (RV: 79 von 86 Augen, 91,9 %, CMV: 17 von 21 Augen, 81,0 %, $p = 0,221$, exakter Fisher-Test).

5.2.6 Lokalisation der Hornhautendothelpräzipitate

Im Verteilungsmuster der Hornhautendothelpräzipitate (diffus versus lokal konzentriert) unterschieden sich die RV-positiven und CMV-positiven Augen. Bei den RV-positiven überwog die diffuse Verteilung (RV: 48 von 59 Augen, 81,4 %, CMV: 4 von 11 Augen, 36,4 %, $p = 0,004$, exakter Fisher-Test).

5.2.7 Posteriore Irissynechien

Posteriore Irissynechien vor eventuellen operativen Eingriffen fehlten überwiegend bei den untersuchten Augen (nicht vorhanden bei RV: 81 von 86 Augen, 94,2 %, bei CMV: 19 von 21 Augen, 90,5 %, $p = 0,621$, exakter Fisher-Test). Abbildung 11 zeigt posteriore Irissynechien bei CMV-assoziierter anteriorer Uveitis am nicht voroperierten Auge.

5.2.8 Irisatrophie

Eine Irisatrophie ließ sich nur bei den RV-positiven Augen finden (RV: 11 von 85 Augen, 12,9 %, CMV: 0 von 21 Augen, 0,0 %, $p = 0,116$, exakter Fisher-Test).

5.2.9 Vorderkammerzellen

Vorderkammerzellen waren bei den RV-positiven Augen häufiger nachweisbar als bei den CMV-positiven Augen (RV: 38 von 85 Augen, 44,7 %, CMV: 8 von 21 Augen, 38,1 %, $p = 0,584$, Chi-Quadrat-Test). Die quantitative Einteilung erfolgte nach der im Methodenteil beschriebenen Skala. Für die RV-positiven Augen mit Vorderkammerzellen war folgende Verteilung gegeben: „0,5+“ – 0,0 % (0 von 85 Augen), „1+“ – 32,9 % (28 von 85 Augen), „2+“ – 8,2 % (7 von 85 Augen), „3+“ – 2,4 % (2 von 85 Augen), „4+“ – 1,2 % (1 von 85 Augen). Bei den CMV-positiven Augen hatten 33,3 % (7 von 21 Augen) „1+“ und 4,8 % (1 von 21 Augen) „2+“ Vorderkammerzellen, andere Abstufungen waren nicht vertreten.

5.2.10 Tyndall-Phänomen

Das Tyndall-Phänomen war bei den CMV-positiven Augen häufiger nachweisbar als bei den RV-positiven Augen (RV: 19 von 84 Augen, 22,6 %, CMV: 9 von 21 Augen, 42,9 %, $p = 0,061$, Chi-Quadrat-Test). Für die RV-positiven Augen war folgende Verteilung für das Tyndall-Phänomen gegeben: „0“ – 77,4 % (65 von 84 Augen), „1+“ – 19,0 % (16 von 84 Augen), „2+“ – 2,4 % (2 von 84 Augen), „3+“ – 0,0 % (0 von 84 Augen), „4+“ – 1,2 % (1 von 84 Augen). Bei den CMV-positiven Augen hatten 33,3 % (7 von 21 Augen) „1+“ und 9,5 % (2 von 21 Augen) „2+“ Tyndall-Phänomen, andere Abstufungen waren nicht vertreten.

5.2.11 Heterochromie

Ebenso, wie die Irisatrophie, trat die Heterochromie (s. Abbildung 12) nur bei den RV-positiven Augen auf (RV: 32 von 81 Augen, 39,5 %, CMV: 0 von 21 Augen, 0,0 %, $p = 0,001$, Chi-Quadrat-Test).

5.2.12 Irisknötchen

Irisknötchen kamen bei den RV-positiven Augen vor, bei den CMV-positiven dahingegen nicht (RV: 12 von 86 Augen, 14,0 %, CMV: 0 von 21 Augen, 0,0 %, $p = 0,118$, exakter Fisher-Test).

5.2.13 Katarakt / Pseudophakie

Eine Katarakt (s. Abbildung 14) beziehungsweise Pseudophakie nach Katarakt-Operation war bei den RV-positiven Augen häufiger zu beobachten als bei den CMV-positiven Augen (RV: 61 von 83 Augen, 73,5 %, CMV: 9 von 20 Augen, 45,0 % $p = 0,014$, Chi-Quadrat-Test).

5.2.14 Kataraktform

Die posteriore subkapsuläre Katarakt machte bei den RV-positiven Augen 83,3 % (30 von 36 Augen) der Katarakte aus, bei den CMV-positiven Augen kam sie nicht vor (0 von 9 Augen, 0,0 %, $p < 0,001$, exakter Fisher-Test).

5.2.15 Glaskörperzellen

Glaskörperzellen wurden bei den RV-positiven Augen häufiger gefunden als bei den CMV-positiven Augen (RV: 46 von 78 Augen, 59,7 %, CMV: 1 von 15 Augen, 6,7 %, $p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test).

5.2.16 Glaskörpertrübung (vitreous haze)

Die Glaskörpertrübung, auch vitreous haze genannt, (s. Abbildung 15) wurden nach der Nussenblatt-Nomenklatur graduiert (s. 4.3 Analyisierte Daten). Eine Glaskörperbeteiligung (vitreous haze > 0) kam bei den RV-positiven Augen häufiger vor (RV: 28 von 79 Augen, 35,4 %, CMV: 1 von 15 Augen, 6,7 %, $p = 0,032$, exakter Fisher-Test). Für RV-positive Augen mit quantitativ dokumentierter Glaskörpertrübung war folgende Graduierung gegeben: „1+“ – 16,7 % (2 von 12 Augen), „2+“ – 58,3 % (7 von 12 Augen), „3+“ – 25,0 % (3 von 12 Augen). Das CMV-positive Auge mit Glaskörpertrübung wies eine Schwere von „2+“ auf.

5.2.17 Makulaödem

Denkbare Komplikationen des hinteren Augenabschnitts bei der RV-assoziierten anterioren Uveitis, die bereits in anderen Arbeiten untersucht wurden, sind das Makulaödem und retinale Narben [19]. Bei den RV-positiven Augen wurde ein Makulaödem in 2,7 % (2 von 72 Augen) beobachtet, bei den CMV-positiven in 5,0 % (1 von 20 Augen, $p = 0,525$, exakter Fisher-Test). In Abbildung 17 ist ein Makulaödem in der optischen Kohärenztomographie bei CMV-assoziiert anteriorer Uveitis dargestellt. Abbildung 16 zeigt bei der gleichen Patientin am nicht betroffenen Auge einen physiologischen Befund der Makula in der optischen Kohärenztomographie.

5.2.18 Retinale Narben

Retinale Narben fanden sich bei den RV-positiven Augen in 2,7 % (2 von 73 Augen), bei den CMV-positiven Augen wurden sie nicht beobachtet (0 von 19 Augen, 0,0 %, $p = 1,000$, exakter Fisher-Test).

5.2.19 Erhöhter Intraokularer Druck

Ein IOD über 30 mmHg wurde bei den RV-positiven Augen seltener gemessen als bei den CMV-positiven Augen (RV: 16 von 80 Augen, 20,0 %, CMV: 14 von 21 Augen, 66,7 %, $p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test). Der höchste IOD bei den RV-positiven Augen betrug 56 mmHg, bei den CMV-positiven Augen 60 mmHg.

5.2.20 Glaukom

Das Glaukom entwickelte sich bei den CMV-positiven Augen häufiger als bei RV-positiven Augen (RV: 12 von 81 Augen, 14,8 %, CMV: 4 von 15 Augen, 26,7 %, $p = 0,269$, exakter Fisher-Test).

5.2.21 Erniedrigter Intraokularer Druck

Ein IOD unter 10 mmHg wurde nur bei den RV-positiven Augen gemessen: 7,5 % (6 von 80 Augen, CMV: 0 von 21 Augen, 0,0 %, $p = 0,340$, exakter Fisher-Test).

5.2.22 Antikörper gegen das Varizella-Zoster-Virus

Einen zusätzlich erhöhten Extinktionskoeffizienten bei Untersuchung auf VZV wiesen unter den RV-positiven Augen 4,7 % (2 von 43 Augen), unter den CMV-positiven 13,3 % (2 von 15 Augen) auf ($p = 0,273$, exakter Fisher-Test).

5.2.23 Antikörper gegen das Herpes-simplex-Virus

Bei Untersuchung auf HSV wurden bei den RV-positiven Augen in 9,8 % (6 von 61 Augen) und bei den CMV-positiven Augen in 27,8 % (5 von 18 Augen) erhöhte Extinktionskoeffizienten gefunden ($p = 0,113$, exakter Fisher-Test).

Merkmal	RV-positives Auge				CMV-positives Auge				p-Wert
	unilateral		bilateral		unilateral		bilateral		
Augenbeteiligung	unilateral		bilateral		unilateral		bilateral		0,354 *
absolute Häufigkeit und relativ in %	69	80,2 %	17	19,8 %	19	90,5 %	2	9,5 %	
Verlauf	akut		chronisch		akut		chronisch		0,517 *
absolute Häufigkeit und relativ in %	73	85,9 %	12	14,1 %	17	81,0 %	4	19,0 %	
Konjunktivale Injektion	positiv		negativ		positiv		negativ		0,036 **
absolute Häufigkeit und relativ in %	30	36,6 %	52	63,4 %	13	61,9 %	8	38,1 %	
Hornhautödem	positiv		negativ		positiv		negativ		0,099 *
absolute Häufigkeit und relativ in %	1	1,2 %	84	98,8 %	2	9,5 %	19	90,5 %	
Hornhautendothelpräzipitate	positiv		negativ		positiv		negativ		0,221 *
absolute Häufigkeit und relativ in %	79	91,9 %	7	8,1 %	17	81,0 %	4	19,0 %	
Lokalisation der Hornhautendothelpräzipitate	diffus		konzentriert		diffus		konzentriert		0,004 *
absolute Häufigkeit und relativ in %	48	81,4 %	11	18,6 %	4	36,4 %	7	63,6 %	
Posteriore Irissynechien	positiv		negativ		positiv		negativ		0,621 *
absolute Häufigkeit und relativ in %	5	5,8 %	81	94,2 %	2	9,5 %	19	90,5 %	
Irisatrophie	positiv		negativ		positiv		negativ		0,116 *
absolute Häufigkeit und relativ in %	11	12,9 %	74	87,1 %	0	0,0 %	21	100,0 %	
Vorderkammerzellen	positiv		negativ		positiv		negativ		0,584 **
absolute Häufigkeit und relativ in %	38	44,7 %	47	55,3 %	8	38,1 %	13	61,9 %	
Tyndall-Phänomen	positiv		negativ		positiv		negativ		0,061 **
absolute Häufigkeit und relativ in %	19	22,6 %	65	77,4 %	9	42,9 %	12	57,1 %	
Heterochromie	positiv		negativ		positiv		negativ		0,001 **
absolute Häufigkeit und relativ in %	32	39,5 %	49	60,5 %	0	0,0 %	21	100,0 %	
Irisknötchen	positiv		negativ		positiv		negativ		0,118 *
absolute Häufigkeit und relativ in %	12	14,0 %	74	86,0 %	0	0,0 %	21	100,0 %	
Katarakt / Pseudophakie	positiv		negativ		positiv		negativ		0,014 **
absolute Häufigkeit und relativ in %	61	73,5 %	22	26,5 %	9	45,0 %	11	55,0 %	
Kataraktform	posterior		andere		posterior		andere		< 0,001 *
absolute Häufigkeit und relativ in %	30	83,3 %	6	16,7 %	0	0,0 %	9	100,0 %	
Glaskörperzellen	positiv		negativ		positiv		negativ		< 0,001 **
absolute Häufigkeit und relativ in %	46	59,7 %	31	40,3 %	1	6,7 %	14	93,3 %	
Glaskörpertrübung (haze > 0)	positiv		negativ		positiv		negativ		0,032 *
absolute Häufigkeit und relativ in %	28	35,4 %	51	64,6 %	1	6,7 %	14	93,3 %	
Makulaödem	positiv		negativ		positiv		negativ		0,525 *
absolute Häufigkeit und relativ in %	2	2,7 %	70	97,3 %	1	5,0 %	19	95,0 %	
Retinale Narben	positiv		negativ		positiv		negativ		1,000 *
absolute Häufigkeit und relativ in %	2	2,7 %	71	97,3 %	0	0,0 %	19	100,0 %	
IOD > 30 mmHg	positiv		negativ		positiv		negativ		< 0,001 **
absolute Häufigkeit und relativ in %	16	20,0 %	64	80,0 %	14	66,7 %	7	33,3 %	
Glaukom	positiv		negativ		positiv		negativ		0,269 *
absolute Häufigkeit und relativ in %	12	14,8 %	69	85,2 %	4	26,7 %	11	73,3 %	
IOD < 10 mmHg	positiv		negativ		positiv		negativ		0,340 *
absolute Häufigkeit und relativ in %	6	7,5 %	74	92,5 %	0	0,0 %	21	100,0 %	
ΔE (VZV) > 0,100	positiv		negativ		positiv		negativ		0,273 *
absolute Häufigkeit und relativ in %	2	4,7 %	41	95,3 %	2	13,3 %	13	86,7 %	
ΔE (HSV) > 0,100	positiv		negativ		positiv		negativ		0,113 *
absolute Häufigkeit und relativ in %	6	9,8 %	55	90,2 %	5	27,8 %	13	72,2 %	

Tabelle 3 – Absolute und relative Häufigkeiten der klinischen Befunde bei den Rubella-Virus-positiven (RV) und Cytomegalievirus-positiven Augen (CMV) mit Signifikanzwerten (p-Werten). Die p-Werte beziehen sich auf die absoluten Häufigkeiten. Berechnung der p-Werte: * exakter Fisher-Test, ** Chi-Quadrat-Test

5.2.24 Graphische Darstellung ausgewählter Ergebnisse

In Abbildung 19 sind Verteilungsmuster und Häufigkeiten FU-typischer Befunde (Hornhautendothelpräzipitate, Irisatrophie, Heterochromie und Katarakt) in den RV- und CMV-positiven Augen dargestellt [19].

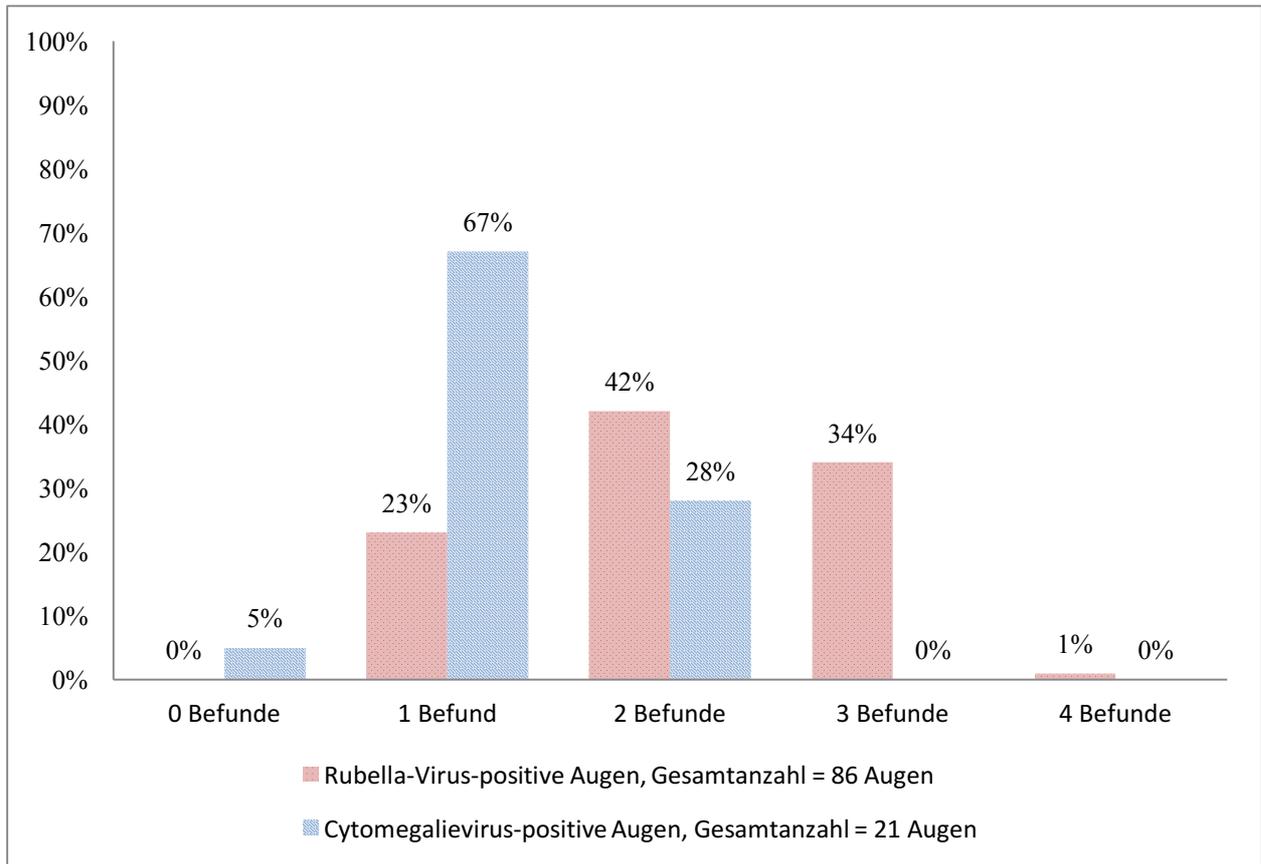


Abbildung 19 – Graphische Darstellung Fuchs Uveitis-typischer Befunde bei Rubella-Virus- und Cytomegalievirus-positiven Augen: Hornhautendothelpräzipitate, Irisatrophie, Heterochromie, Katarakt [19]

Betrachtet man die Häufigkeit des Auftretens von einem Befund oder weniger beziehungsweise zwei Befunden oder mehr, so ergeben sich die in Abbildung 20 und Abbildung 21 ersichtlichen Verteilungsmuster. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse mit vergleichbaren Publikationen liefert Tabelle 4 [19, 79].

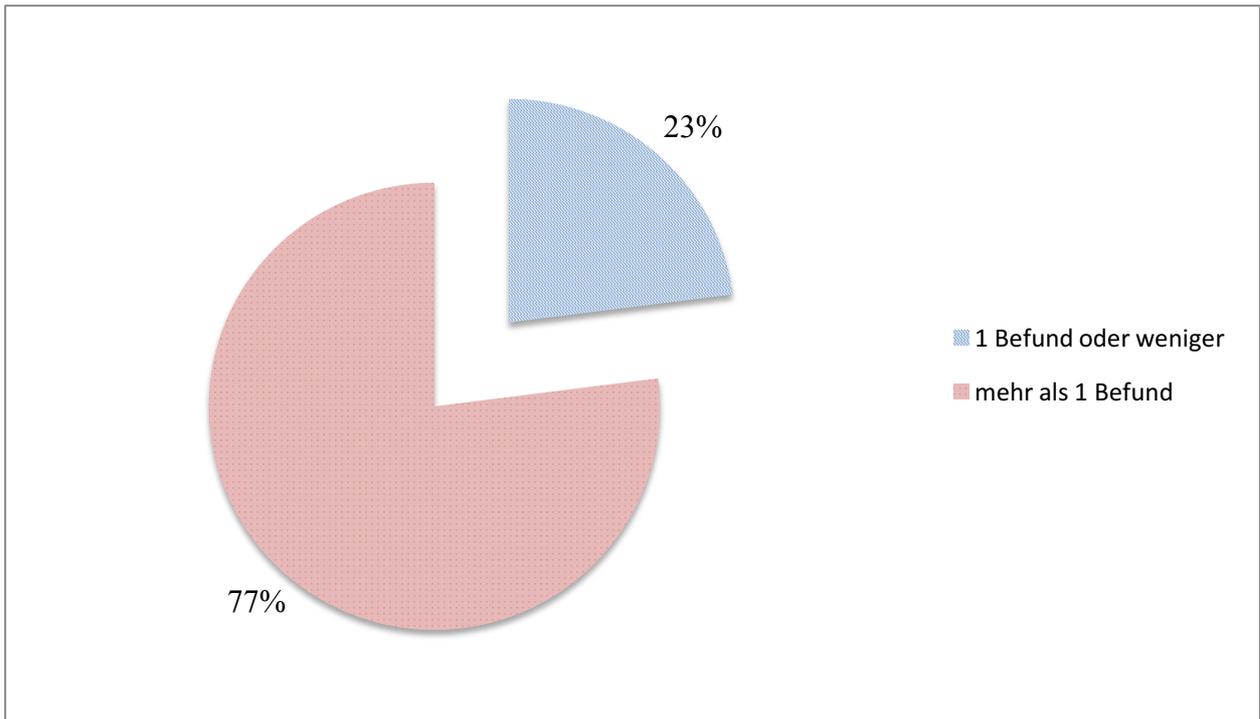


Abbildung 20 – Graphische Darstellung relativer Häufigkeit Fuchs Uveitis-typischer Befunde (Hornhautendothelpräzipitate, Irisatrophie, Heterochromie, Katarakt) [19] bei den Rubella-Virus-positiven Augen, Gesamtanzahl = 86 Augen

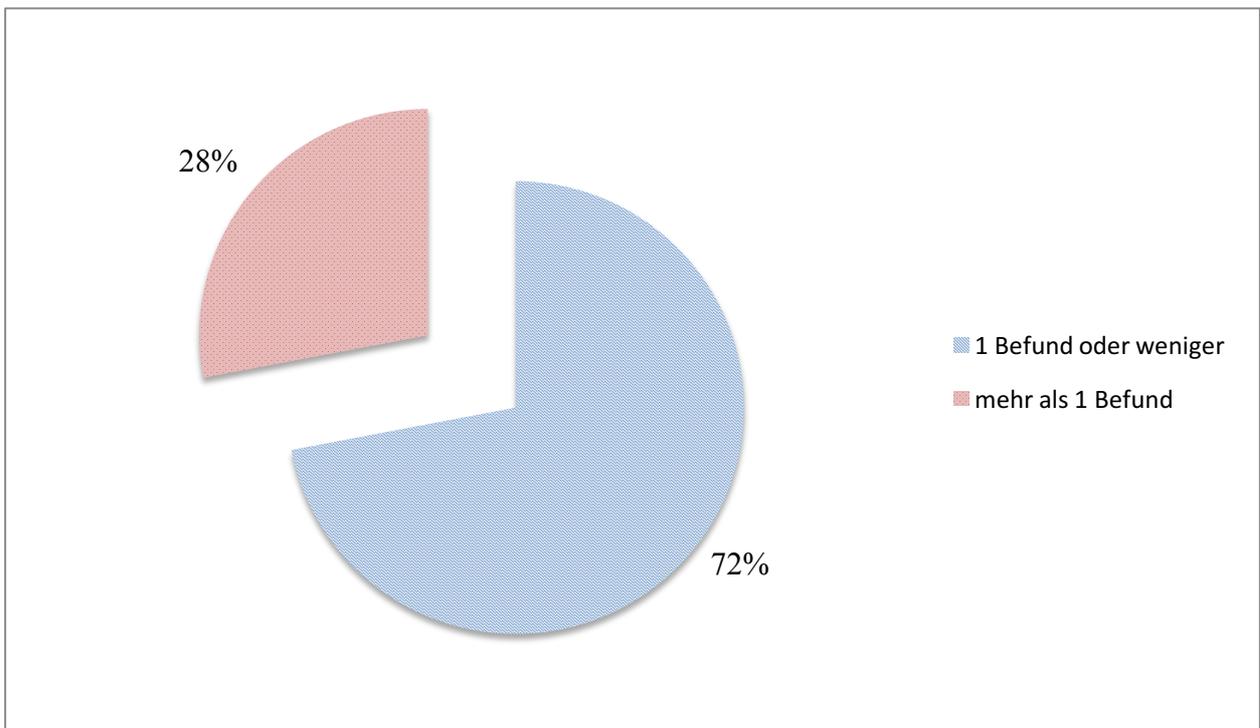


Abbildung 21 – Graphische Darstellung relativer Häufigkeit Fuchs Uveitis-typischer Befunde (Hornhautendothelpräzipitate, Irisatrophie, Heterochromie, Katarakt) [19] bei den Cytomegalievirus-positiven Augen, Gesamtanzahl = 21 Augen

Befund	Quelle	positiv in RV positiven Augen in %	positiv in RV negativen Augen in %	p-Wert	statistischer Test
Hornhautendothel- präzipitate	Eigene	91,9	81,0	0,221	exakter Fisher-Test
	[19]	90,0	54,0	0,014	unbekannt
	[79]	84,0	75,0 *	0,258 *	Chi-Quadrat-Test *
Irisatrophie und/oder Heterochromie	Eigene	48,8	0,0	< 0,001	Chi-Quadrat-Test
	[19]	46,0	15,0	0,051	unbekannt
	[79]	23,0	0,0	< 0,001	unbekannt
Katarakt	Eigene	73,5	45,0	0,014	Chi-Quadrat-Test
	[19]	77,0	31,0	0,004	unbekannt
	[79]	ohne Angaben	ohne Angaben	-	-
posteriore Synechien	Eigene	5,8	9,5	0,621	exakter Fisher-Test
	[19]	6,7	15,4	0,366	unbekannt
	[79]	7,3	38,3	< 0,001 *	Chi-Quadrat-Test *
Arbeit	Kontrollgruppe	Nachweis mittels			
Eigene	CMV positive Augen	Antikörpernachweis			
[19]	Chronische anteriore Uveitis ohne RV Nachweis	Antikörpernachweis			
[79]	HSV und/oder VZV positive Augen	Antikörpernachweis			

* - eigene Berechnung aus Rohdaten

Tabelle 4 – Quantitativer Vergleich Fuchs Uveitis-typischer Befunde (Hornhautendothelpräzipitate, Irisatrophie, Heterochromie, Katarakt, fehlende posteriore Synechien) in Rubella-Virus-positiven und Rubella-Virus-negativen Augen ausgewählter Publikationen [19, 79]; RV – Rubella-Virus, CMV – Cytomegalievirus, HSV – Herpes-simplex-Virus, VZV – Varizella-Zoster-Virus, p-Wert – Signifikanzwert

6. Diskussion

Die Untersuchungsergebnisse beruhen auf der Auswertung von 107 Patientenunterlagen, wobei 86 Augen eine intraokulare Antikörpersynthese gegen das RV und 21 Augen gegen das CMV aufwiesen. Hierbei handelt es sich um das bisher größte Patientenkollektiv, welches mit diesen Fragestellungen untersucht wurde.

6.1 Heterochromie

Ein Befund, welcher in der Untersuchung ausschließlich bei der RV-assoziierten anterioren Uveitis vorkam und einen signifikanten Unterschied im Auftreten aufwies, ist die Heterochromie. Beim Erstbeschreiber Ernst Fuchs war die Heterochromie der Bezugsbefund und deshalb durchgehend in jedem erkrankten Auge zu finden [6]. Da sich die FU jedoch nicht über die Heterochromie definiert, besteht hier ein wesentlicher Unterschied. Aus diesem Grunde wird sich in dieser Arbeit vom Begriff Fuchs-Heterochromie distanziert. Eine Reihe von Autoren befürwortet deshalb ebenso den Begriff „Fuchs’ Uveitis“ [4, 12]. Die Heterochromie ist nicht pathognomonisch für die FU, weil sie auch bei anderen Erkrankungen, wie dem Waardenburg Syndrom oder beim angeborenen Horner Syndrom vorkommt [80, 81]. Jedoch ist sie bei den untersuchten Fragestellungen ein deutlicher Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem RV und der FU. Dabei gilt es zu beachten, dass die Heterochromie in von der FU betroffenen Augen mit hellen Iris seltener zu finden ist. Strukturelle Veränderungen der Iris können dabei hingegen regelhaft beobachtet werden [4, 12]. In der Literatur wird die Heterochromie auch bei CMV-assoziierten anterioren Uveitiden nachgewiesen. Jedoch ist bei der zitierten Arbeit zu beachten, dass keine Bestimmung der intraokularen Antikörper-Synthese erfolgte [82].

6.2 Irisatrophie und Irisknötchen

Ebenso, wie die Heterochromie, ließen sich eine Irisatrophie (in 12,9 % der RV-positiven Augen) und Irisknötchen (in 14,0 % der RV-positiven Augen) nur bei der RV-assoziierten anterioren Uveitis finden. Wegen der geringen absoluten Häufigkeit ist jedoch statistisch kein signifikanter Unterschied zu den CMV-positiven Augen nachzuweisen (Irisatrophie $p = 0,116$, exakter Fisher-Test; Irisknötchen $p = 0,118$, exakter Fisher-Test).

In der Literatur wird bei der FU eine Häufigkeit von über 30 % für Irisknötchen angegeben. Bekannt ist, dass insbesondere bei heller Iris Knötchen häufiger übersehen werden [10]. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen dieser Arbeit und der Literatur sein. Da bei der FU ein chronisch persistierender Entzündungsprozess zugrunde liegt, ist eine Granulombildung häufiger zu erwarten. Das Fehlen von Irisknötchen bei der CMV-assoziierten anterioren Uveitis schließt das CMV als Ursache der FU nicht aus. Dies ist jedoch ein weiterer Hinweis für den Zusammenhang zwischen der RV-assoziierten anterioren Uveitis und der FU.

Die Irisatrophie kommt der Literatur zufolge sowohl bei der RV-assoziierten, als auch bei der CMV-assoziierten anterioren Uveitis vor und ist für die gegebenen Fragestellungen nicht richtungsweisend [83].

Bei RV-positiven Augen trat die Heterochromie signifikant häufiger auf als bei RV-negativen Augen (39,5 % versus 0,0 %, $p = 0,001$, Chi-Quadrat-Test). Auch bei anderen Autoren findet sich diese Beobachtung: De Visser et al. verglichen klinische Befunde bei der RV-assoziierten anterioren Uveitis mit Befunden bei chronischer anteriorer Uveitis ohne RV Nachweis [19]. In der Untersuchung sind die Irisatrophie und/oder Heterochromie zusammengefasst. Diese Befunde waren in 46,0 % der RV-positiven Augen und in 15,0 % der RV-negativen Augen ausgeprägt. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,051$). Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass bei chronischer Inflammation vermehrt Irisatrophie auftritt. Auch Wensing et al. untersuchten die klinische Ausprägung der RV-assoziierten anterioren Uveitis und verglichen diese mit Befunden bei der HSV- und VZV-assoziierten anterioren Uveitis [79]. Die Heterochromie fand sich 23,0 % bei RV-positiven Augen und in 0,0 % bei RV-negativen Augen. Der Unterschied erwies sich dabei als statistisch signifikant ($p < 0,001$). In der Tabelle 4 sind die Ergebnisse vergleichend dargestellt.

6.3 Fehlen posteriorer Synechien

Wie eingangs erwähnt, finden sich in der Regel bei der FU keine posterioren Synechien [10]. In dieser Arbeit wurde eine Häufigkeit von 5,8 % bei RV-positiven Augen festgestellt. In der Kontrollgruppe (CMV-positive Augen) kamen posteriore Synechien auch relativ selten (bei 9,5 % der Augen) vor, was auf eine milde Iritis bei der CMV-assoziierten anterioren Uveitis hindeutet. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,621$, exakter Fisher-Test).

Die Untersuchung von de Visser et al. liefert ähnliche Ergebnisse. Bei RV-positiven Augen waren in 6,7 % posteriore Synechien vorhanden. Bei RV-negativen Augen mit anteriorer Uveitis fanden sich posteriore Synechien in 15,4 %. Das Ergebnis ist statistisch ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,366$) [19].

In der Publikation von Wensing et al. wird bei den RV-positiven Augen die Häufigkeit von posterioren Synechien mit 7,3 % angegeben (Kontrollgruppe: HSV- beziehungsweise VZV-positive Augen, posteriore Synechien vorhanden bei 38,3 % in der Kontrollgruppe, $p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test). Der Unterschied ist signifikant. Das Kontrollkollektiv wies bei dieser Untersuchung ein höheres Durchschnittsalter auf (RV Patienten: 35 +/- 12 Jahre, HSV Patienten 43 +/- 15 Jahre, VZV Patienten 53 +/- 23 Jahre) [79]. Die Wahrscheinlichkeit einer vorangegangenen ophthalmologischen Operation ist bei dem Kontrollkollektiv aufgrund des höheren Alters größer. Invasive Eingriffe begünstigen die Bildung posteriorer Synechien (s. 2.5.9) [10]. Der signifikante Unterschied in der Ausprägung posteriorer Synechien könnte also im höheren Durchschnittsalter der Kontrollgruppen begründet sein. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4 vergleichend dargestellt.

Für die Fragestellungen ist dieser Befund nicht richtungsweisend, sollte jedoch bei der Diagnosestellung wegen der seltenen Ausprägung bei der FU berücksichtigt werden.

6.4 Hornhautendothelpräzipitate

Hornhautendothelpräzipitate fanden sich bei beiden Formen der virusbedingten anterioren Uveitiden sehr häufig (in 91,9 % der RV-positiven Augen und 81,0 % der CMV-positiven Augen, $p = 0,221$, exakter Fisher-Test). Die diffuse Verteilung der Hornhautendothelpräzipitate überwog bei der RV-assoziierten anterioren Uveitis (81,4 %) statistisch signifikant ($p = 0,004$, exakter Fisher-Test). Bei der CMV-assoziierten anterioren Uveitis war eine konzentrierte Ansammlung der Hornhautendothelpräzipitate häufiger vorzufinden (63,6 %). Diese Ergebnisse decken sich mit denen diverser Arbeiten [19, 84]. Bei der FU finden sich in der Regel diffus verteilte, feine Hornhautendothelpräzipitate [12]. Qualitativ können diese weniger häufig auch „speckig“ sein [7]. In der histopathologischen Untersuchung der Hornhautendothelpräzipitate bei der FU finden sich mononukleäre Entzündungszellen, wie auch in der Untersuchung von Irisknötchen bei der FU [43]. In der konfokalen Mikroskopie erscheinen die Hornhautendothelpräzipitate bei der FU rund, infiltrierend, mit Ausläufern oder auch

kreuzförmig [85]. Für die CMV-assoziierte Endotheliitis ist dagegen in der konfokalen Mikroskopie die „Eulen-Augen“-Morphologie charakteristisch [86]. Das im Spaltlampenmikroskop sichtbare Korrelat dazu sind „münzförmige“ Infiltrate im Hornhautendothel [87]. Die CMV-assoziierte anteriore Uveitis kann zu kornealer Endothelzellminderung führen [88]. Für die RV-assoziierte anteriore Uveitis ist bisher keine korneale Endothelzellminderung beschrieben. Das Verteilungsmuster der Hornhautendothelpräzipitate erhärtet die Vermutung, dass die FU beim untersuchten Patientenkollektiv durch das RV ausgelöst wird und CMV bei der Genese der FU eine allenfalls untergeordnete Rolle spielt. Eine Untersuchung der Hornhautendothelpräzipitate mithilfe der konfokalen Mikroskopie erfolgte im Rahmen dieser Arbeit nicht und bleibt Gegenstand künftiger Untersuchungen.

Tabelle 4 liefert eine Gegenüberstellung bisheriger Untersuchungen zum Auftreten von Hornhautendothelpräzipitaten bei RV-positiven und RV-negativen Augen. Sie stimmen im häufigen Auftreten bei RV-positiven Augen überein (91,9 %, 90,0 %, 84,0 %). Auch bei den RV-negativen, virusassoziierten Kontrollgruppen der eigenen Arbeit und der Untersuchung von Wensing et al. kamen Hornhautendothelpräzipitate häufig vor (81,0 %, 75,0 %) [79]. Seltener (54,0 %) fanden sich Hornhautendothelpräzipitate bei RV-negativen Augen in der Arbeit von de Visser et al [19]. Als Kontrollgruppe dienten dabei Augen mit chronischer anteriorer Uveitis ohne RV Nachweis. Ob ein viraler Erreger in der Kontrollgruppe vorhanden war und welchen Anteil dieser gegebenenfalls ausmachte, ist nicht bekannt. Der Unterschied könnte jedoch mit der Wahl der Kontrollgruppe zusammenhängen.

6.5 Vorderkammerzellen und Tyndall-Phänomen

Durch eine gestörte Funktion der Blut-Kammerwasser-Schranke treten bei intraokularen Entzündungen typischerweise Vorderkammerzellen und das Tyndall-Phänomen auf. Vorderkammerzellen waren bei den RV-positiven Augen häufiger zu finden als bei den CMV-positiven Augen, mit dem Tyndall-Phänomen verhielt es sich umgekehrt (Vorderkammerzellen RV: 44,7 % positiv, CMV: 38,1 % positiv, $p = 0,584$, Chi-Quadrat-Test. Tyndall-Phänomen RV: 22,6 % positiv, CMV: 42,9 % positiv, $p = 0,061$, Chi-Quadrat-Test). Die Ergebnisse sind nicht signifikant. Beide Viren können offensichtlich eine intraokulare Immunreaktion hervorrufen. Die Intensität der Immunreaktion variiert erwartungsgemäß im zeitlichen Verlauf und es ist gut denkbar, dass sich Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit unterschiedlichen

Ausprägungen ärztlich vorstellen. Es ist möglich dass die Intensität nach ärztlicher Vorstellung weiter zunahm oder auch, dass Patienten sich erst in der abklingenden Phase vorstellten. Daher repräsentieren die im Ergebnisteil genannten Häufigkeiten der Abstufungen nicht unbedingt die maximale Ausprägung. Für die untersuchten Fragestellungen sind diese Befunde aus den oben genannten Gründen von untergeordneter Relevanz.

6.6 Katarakt

Patienten mit einer RV-assoziierten anterioren Uveitis wiesen häufiger eine Katarakt oder bereits eine Pseudophakie auf (73,5 %) als Patienten mit einer CMV-assoziierten anterioren Uveitis (45,0 %, $p = 0,014$, Chi-Quadrat-Test). Die Katarakt gilt bei der FU als nahezu obligates klinisches Kriterium [7]. Wie in der Einleitung dargestellt, spielt das RV in der Pathogenese der Katarakt eine große Rolle. Das häufige Auftreten der Katarakt ist daher bei der RV-assoziierten anterioren Uveitis nicht verwunderlich. Einerseits ist die steroidinduzierte Katarakt möglich, andererseits ist auch die RV-bedingte Linsentrübung denkbar.

Wird eine weitere Differenzierung der Kataraktformen vorgenommen, kann festgestellt werden, dass bei der RV-assoziierten anterioren Uveitis die posteriore, subkapsuläre Katarakt überwiegt (83,3 %). In einer Studie, in der die Kataraktform bei der FU differenziert untersucht wurde, fand sich in 100 % aller Augen mit Katarakt die posteriore, subkapsuläre Form [59]. In einer weiteren Untersuchung, welche auf die Kataraktform bei der FU eingeht, beschrieben die Autoren ebenfalls eine überwiegend posteriore, subkapsuläre Katarakt in den FU-Augen (43,2 %). Genauere Angaben, welchen Anteil diese Form unter den von einer Katarakt betroffenen Augen ausmachte, sind nicht ersichtlich [47]. Ebenso fehlt diese Angabe in einer Untersuchung, in der bei FU-Augen in unter 30 % eine posteriore, subkapsuläre Linsentrübung gefunden wurde [89].

Bei der CMV-assoziierten anterioren Uveitis wurde hingegen keine einzige posteriore, subkapsuläre Katarakt beobachtet. Diese statistisch signifikanten Unterschiede erhärten weiter den Verdacht eines Zusammenhanges zwischen dem RV und der FU ($p < 0,001$, exakter Fisher-Test).

Die posteriore, subkapsuläre Katarakt wurde in dieser Arbeit nicht separat als diagnostisch wegweisender, FU-typischer Befund betrachtet, da der Zusammenhang bisher nur selten beschrieben wurde. Mit den Suchbegriffen „Fuchs, subcapsular“ fanden sich bei PubMed

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, aufgerufen am 20.01.2017) vier Publikationen zum Thema FU. Drei davon lieferten die oben genannten Ergebnisse, die vierte Arbeit befasste sich mit der FU nach vorangegangener okularer Toxoplasmose, was einen korrekten Vergleich nicht zulässt [90].

In der Tabelle 4 ist ein Vergleich mit den Ergebnissen einer ähnlichen Arbeit dargestellt. Auch dort fand sich bei den RV-positiven Augen häufig eine Katarakt (77,0 %). Bei den RV-negativen Augen kam die Katarakt signifikant seltener vor (31,0 %; $p = 0,004$). Als Kontrollgruppe dienten in der genannten Arbeit Augen mit chronischer Uveitis anterior ohne RV Nachweis [19].

6.7 Glaskörperzellen und Glaskörpertrübung

Wie die Katarakt, ist auch die Glaskörpertrübung charakteristisch für die FU [10]. In der Untersuchung fand sich eine Glaskörpertrübung ($\text{haze} > 0$) bei der RV-assoziierten anterioren Uveitis (35,4 %) häufiger als bei der CMV-bedingten anterioren Uveitis (6,7 %). Ebenso waren Glaskörperzellen bei den RV-positiven Augen (59,7 %) häufiger zu finden als bei den CMV-positiven Augen (6,7 %). Auch diese statistisch signifikanten Unterschiede stützen den vermuteten Zusammenhang zwischen dem RV und der FU (Glaskörpertrübung $p = 0,032$, exakter Fisher-Test; Glaskörperzellen $p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test).

6.8 Makulaödem

Das Makulaödem kommt bei allen Uveitisformen vor und ist häufiger bei der chronischen oder rezidivierenden als bei der akuten Verlaufsform zu beobachten [65]. In dieser Arbeit wurde das Auftreten des Makulaödems sowohl bei der RV- (2,7 %) als auch bei der CMV-assoziierten anterioren Uveitis (5,0 %) selten beobachtet. Der Unterschied zwischen den Augen mit RV- und CMV-assoziiert anteriorer Uveitis erwies sich als statistisch nicht signifikant ($p = 0,525$, exakter Fisher-Test) und ist offensichtlich kein Diagnosekriterium.

In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass bei der FU das Fehlen des Makulaödems bei bisher nicht operierten Augen als diagnostischer Hinweis verwendet werden kann [91].

6.9 Retinale Narben

Retinale Narben wurden bei der RV-assoziierten anterioren Uveitis (2,7 %) nur selten beobachtet. Bei der FU kommen retinale Narben relativ selten vor (7,7 %) [92]. Bei der CMV-assoziierten anterioren Uveitis wurden keine retinalen Narben beobachtet. Auch bei diesem klinischen Befund erwies sich der Unterschied zwischen den Augen mit RV- und CMV-assoziiierter anteriorer Uveitis als statistisch nicht signifikant ($p = 1,000$, exakter Fisher-Test) und ist für die untersuchten Fragestellungen nicht von Bedeutung.

6.10 Erhöhter Intraokularer Druck

Ein erhöhter IOD (über 30 mmHg) wurde bei der CMV-assoziierten anterioren Uveitis (66,7 %) signifikant häufiger beobachtet als bei der RV-assoziierten anterioren Uveitis (20,0 %, $p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test). Erhöhte IOD-Werte kommen bei der FU selten vor (16,1 %). Sie erweisen sich jedoch als verhältnismäßig therapieresistent [10, 12].

6.11 Konjunktivale Injektion

Eine konjunktivale Injektion fand sich bei der CMV-assoziierten anterioren Uveitis (61,9 %) signifikant häufiger als bei der RV-assoziierten anterioren Uveitis (36,6 %, $p = 0,036$, Chi-Quadrat-Test). Bei der FU ist das Auge typischerweise äußerlich reizfrei [10]. Dies ist ein weiterer Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang der RV-assoziierten anterioren Uveitis mit der FU. Möglich ist auch, dass die vermehrte konjunktivale Injektion bei den CMV-positiven Augen mit dem häufigeren IOD über 30 mmHg zusammenhängt.

6.12 Verlauf und Augenbeteiligung

Beide untersuchten Formen der anterioren Uveitis zeigten eine überwiegend unilaterale Manifestation (RV - 80,2 %, CMV - 90,5 %, $p = 0,354$, exakter Fisher-Test) mit akuten Exazerbationen (RV - 85,9 %, CMV - 81,0 %, $p = 0,517$, exakter Fisher-Test). Diese Beobachtung ist kein Unterscheidungsmerkmal.

6.13 Nachweis von Antikörpern gegen das VZV und HSV

Wie schon von Ruokonen et al. beschrieben, fand sich bei einigen RV-positiven, eine intraokulare Antikörpersynthese gegen das VZV (4,7 %) und HSV (9,8 %) [74]. Die gleiche Beobachtung gilt auch für CMV-positive Augen (VZV - 13,3 %, $p = 0,273$, exakter Fisher-Test und HSV - 27,8 %, $p = 0,113$, exakter Fisher-Test). Die Frage ob es sich dabei um Koinfektionen oder um unspezifische polyklonale Immunreaktionen handelt, lässt sich in dieser Arbeit nicht abschließend klären und bleibt zukünftigen Untersuchungen vorbehalten. Die Autoren einer Studie, in der dieses Phänomen ebenfalls beobachtet wurde, führen es eher auf eine Koinfektion zurück [93].

6.14 Schlussfolgerungen

Aus den vorgelegten Beobachtungen geht hervor, dass eine Unterscheidung der RV- und CMV-assoziierten anterioren Uveitiden anhand signifikant unterschiedlicher, klinischer Befunde nicht ausreicht. Zusammengenommen unterscheidet sich das klinische Bild der RV-assoziierten anterioren Uveitis von den Ausprägungen der CMV-assoziierten anterioren Uveitis, wie aus den Abbildungen 19 - 21 hervorgeht. Hervorzuheben ist, dass in RV-positiven Augen häufiger mehr als ein für die FU typischer Befund (Hornhautendothelpräzipitate, Irisatrophie, Heterochromie, Katarakt) [19] nachweisbar war, wohingegen der Großteil der CMV-positiven Augen nur einen oder keinen für die FU typischen Befund aufwies. Bei den RV-positiven Augen wurden vermehrt diffus verteilte, feine Hornhautendothelpräzipitate, eine posteriore Katarakt, die Irisatrophie oder Heterochromie, überwiegend fehlende äußere Entzündungszeichen und auch Glaskörperzellen und Glaskörpertrübung beobachtet. Das Auftreten von mehr als einem für die FU typischen Befundes deutet eher auf eine RV-assoziierte anteriore Uveitis hin, wohingegen das Vorhandensein lediglich eines oder keines FU-typischen Befundes eher für eine CMV-assoziierte anteriore Uveitis spricht. Diese Ergebnisse deuten auf einen Zusammenhang zwischen der RV-assoziierten anterioren Uveitis und der FU, auch wenn sich die Befundkonstellation von der klassischen Beschreibung von Ernst Fuchs aus dem Jahre 1906 unterscheidet [6]. Vergleichbare Publikationen liefern bezüglich der FU-typischen Befunde in RV-positiven Augen ähnliche Ergebnisse (s. Tabelle 4) [19, 79]. Die Befundkonstellation IOD über 30 mmHg, Hornhautendothelpräzipitate und fehlende posteriore Synechien als Hinweis auf eine ausgeprägte Iritis fand sich bei der CMV-assoziierten anterioren Uveitis häufig (47,6 %). In der Zusammenschau entspricht ein erhöhter IOD mit Hornhautendothelpräzipitaten und eine allenfalls milde Iritis dem klinischen Bild eines Posner-Schlossman-Syndroms, sodass die CMV-assoziierte anteriore Uveitis eher mit diesem in Verbindung zu bringen ist. Das Posner-Schlossman-Syndrom, auch unter der Bezeichnung glaukomatozyklitische Krise bekannt, weist charakteristische IOD-Erhöhungen auf, welche zu einem Hornhautödem führen können [94]. Das vermehrte Auftreten des Hornhautödems bei CMV-positiven Augen ist ein weiteres Indiz für den möglichen Zusammenhang der CMV-assoziierten anterioren Uveitis mit dem Posner-Schlossman-Syndrom [95]. Der Unterschied ist in dieser Arbeit bei geringer absoluter Häufigkeit statistisch nicht signifikant. Studien mit einem größeren Patientenkollektiv könnten dazu beitragen diesen Zusammenhang besser zu untersuchen. Eine mögliche Assoziation der CMV-assoziierten anterioren Uveitis mit der FU konnte in dieser Arbeit nicht verifiziert werden, wohingegen mehrere Publikationen aus dem asiatischen Raum (Singapur und Thailand) das

CMV als möglichen Auslöser der FU identifizierten [23, 24, 96]. Es kann vermutet werden, dass diese Diskrepanz auf die deutlich höhere (Sero-) Prävalenz des CMV in Asien zurückzuführen ist [97]. Als weitere Ursache für die Unterschiede zwischen dem Ergebnis dieser Arbeit und den Ergebnissen einiger anderer Publikationen, in denen das CMV als Auslöser der FU identifiziert wird, kommen methodische Unterschiede in Frage. Aus mehreren Untersuchungen geht hervor, dass der Nachweis einer RV-Infektion mit Hilfe der PCR seltener gelingt als durch Bestimmung der intraokularen Antikörpersynthese (s. 4.2). Während im Rahmen dieser Arbeit die intraokulare Antikörpersynthese als Nachweis für das RV und CMV herangezogen wurde, verzichteten die Autoren aus Asien teilweise oder komplett auf den RV-Nachweis [23, 24] oder nutzten lediglich die PCR zum Nachweis [96]. Eine RV-Infektion mit CMV-Koinfektion kann bei den Augen mit der Diagnose FU daher nicht ausgeschlossen werden.

Als Konsequenz ist zur Differentialdiagnose bei Verdacht auf eine FU mit weniger als zwei typischen klinischen Befunden (Hornhautendothelpräzipitate, Irisatrophie, Heterochromie und Katarakt) eine Vorderkammerpunktion in Erwägung zu ziehen. Eine Bestimmung des AI ist für das RV und CMV notwendig. Ein unangebrachtes Therapieregime ließe sich so vermeiden und gegebenenfalls anpassen.

Die Abbildung 19 zeigt, dass kein Auge mit der CMV-assoziierten anterioren Uveitis mehr als zwei FU-typische Befunde (Hornhautendothelpräzipitate, Irisatrophie, Heterochromie und Katarakt) aufwies [19]. 35 % der Augen mit der RV-assoziierten anterioren Uveitis präsentierten sich mit mindestens drei der genannten FU-typischen Befunde. Jedes Auge mit der RV-assoziierten anterioren Uveitis wies mindestens einen FU-typischen Befund auf.

Je mehr FU-typische Befunde ein Auge mit einer unklaren Uveitis anterior aufweist, desto wahrscheinlicher ist die Diagnose FU und eine Assoziation mit dem RV.

6.15 Ausblick

Die Hinweise eines Zusammenhanges zwischen der FU und des RV mehren sich. Die Pathogenese bleibt jedoch weiterhin nicht sicher geklärt.

Weiterhin ist nicht eindeutig geklärt, weshalb die FU gehäuft unilateral vorkommt. Möglich ist ein beidseitiger Virusbefall, der sich jedoch überwiegend nur einseitig klinisch manifestiert. Auch sind suppressive Mechanismen am Partnerauge denkbar. Ob das so ist, und welche Faktoren für die jeweilige Seite prädisponierend sind, bleibt Gegenstand künftiger Untersuchungen. Ungeklärt ist außerdem unter welchen Umständen eine bilaterale Manifestation begünstigt wird.

Eine weitere offene Fragestellung ist, wie das RV in das Auge beziehungsweise die Augen gelangt. Ein Fallbericht schildert das Auftreten einer der FU ähnlichen anterioren Uveitis nach Impfung unter anderem gegen das RV. Ein 12 Monate altes Mädchen entwickelte drei Monate nach einer Kombinationsimpfung gegen Masern, Mumps und Röteln unilateral eine anteriore Uveitis. Klinisch fanden sich konjunktivale Injektionen, Irisheterochromie, Rubeosis iridis, posteriore Synechien und eine nukleare und kortikale Katarakt. Die Umfelddiagnostik erwies sich als unauffällig. Der Goldmann-Witmer-Koeffizient, als Indikator für eine lokale Antikörpersynthese, wurde mit 1,69 ermittelt und war somit nicht signifikant erhöht, lieferte jedoch verglichen mit dem nicht betroffenen Auge einen Hinweis auf erhöhte RV-bedingte Inflammation im betroffenen Auge. Die genetische Untersuchung lieferte einen positiven Befund für HLA-B51, welches in 60 % mit Morbus Behçet assoziiert ist. Abgesehen davon fanden sich keine Hinweise auf einen Morbus Behçet. Zusammengefasst ähnelte die am ehesten impfbedingt hervorgerufene anteriore Uveitis dem Krankheitsbild der FU und ist den Autoren zufolge am wahrscheinlichsten RV-bedingt [22]. Vermutlich kann das RV in jedem Alter in das Auge gelangen. Wie dies genau geschieht, bleibt auch Thema weiterer Untersuchungen.

Ob eine Impfung gegen das RV vor der FU schützen kann ist bisher auch nicht eindeutig geklärt. Eine retrospektive Auswertung epidemiologischer Daten in den Vereinigten Staaten von Amerika zeigt einen Rückgang der FU-Prävalenz nach Einführung eines Rubella-Impfprogramms [21]. Die Patienten wurden dabei in Gruppen nach Geburtsjahren eingeteilt und die FU-Prävalenz zwischen den Gruppen verglichen. Als Kontrollkollektive dienten Patienten mit der idiopathischen chronischen Iridozyklitis und der idiopathischen chronischen granulomatösen Iridozyklitis, ebenfalls in Gruppen nach Geburtsjahren eingeteilt. Während die Prävalenz der

jeweiligen Iridozyklitis in den Kontrollgruppen im untersuchten Zeitraum mit geringen Schwankungen stabil blieb, zeigte die FU-Prävalenz einen Abwärtstrend bei Patienten nach dem Geburtsjahr 1959. Im Jahre 1969 wurde in den Vereinigten Staaten von Amerika das Rubella-Impfprogramm eingeführt. Die Autoren gehen davon aus, dass nach dem Jahr 1957 geborene Personen eine RV-Impfung erhielten [21]. Weitere Studien sind hier notwendig, um festzustellen, ob die RV-Impfung tatsächlich eine wirksame Präventivmaßnahme gegen die FU ist. Insbesondere Untersuchungen zur Inzidenz der FU unter Berücksichtigung des Antikörpertiters könnten wertvolle Hinweise zum besseren Verständnis liefern. Von Interesse ist auch, welcher Anteil der an Röteln erkrankten Patienten eine FU entwickelt und ob diese Patienten eine genetische Prädisposition aufweisen. Im Jahre 2014 publizierten Mitglieder der World Health Organization (WHO) epidemiologische Daten zu gemeldeten Rubella-Neuerkrankungen im Jahre 2013 in Europa. Die meisten Meldungen (38.585 gemeldete Neuerkrankungen, 98 % aller gemeldeten Neuerkrankungen in Europa) stammten aus Polen. Ein Jahr zuvor wurden in Polen 6.259 Rubella-Neuerkrankungen gemeldet [98]. Aus den Daten geht nicht hervor, ob das Meldesystem verändert wurde, sodass relativ gesehen mehr Meldungen erfolgten oder, ob es tatsächlich mehr Rubella-Neuerkrankungen im Jahre 2013 im Vergleich zu 2012 gab. Auch ist nicht ersichtlich, ob es in den Jahren vor 2012 mehr Rubella-Neuerkrankungen gab. Sollte tatsächlich eine starke Veränderung in der Inzidenz der Rubella aufgetreten sein, so könnten epidemiologische Untersuchung der FU in Polen mit Daten vor 2013 und danach wertvolle Hinweise zum besseren Verständnis der FU liefern.

Augen mit RV-assoziiertes anteriorer Uveitis wiesen im Rahmen dieser Arbeit häufig eine Katarakt oder Pseudophakie auf. Die posteriore, subkapsuläre Katarakt fand sich im Großteil aller RV-positiven Augen mit Linsentrübung. Bisher befassten sich nur wenige Publikationen mit der Kataraktform bei der FU. Wenn sich die Beobachtung, dass bei der FU die posteriore, subkapsuläre Katarakt dominiert, in weiteren Untersuchungen bestätigen würde, ließe sich dieser Befund als diagnostisches Kriterium für die FU verwenden. Eine Steroid-Therapie ist als Risikofaktor für die posteriore, subkapsuläre Katarakt bekannt. Auch Uveitiden werden mit einer posterioren, subkapsulären Katarakt assoziiert [99, 100]. Ob es sich bei der FU vermehrt um eine uveitisinduzierte oder steroidinduzierte posteriore, subkapsuläre Katarakt handelt, bleibt in dieser Arbeit ungeklärt.

Interessant ist die Beobachtung, dass sich die Hornhautendothelpräzipitate bei der FU und der CMV-assoziierten Endotheliitis morphologisch in der konfokalen Mikroskopie

unterscheiden [85, 86]. Für die Untersuchung des Zusammenhangs des RV beziehungsweise des CMV mit der FU wäre die morphologische Untersuchung der Hornhautendothelpräzipitate sowohl bei der RV-assoziierten anterioren Uveitis, als auch der CMV-assoziierten anterioren Uveitis von Interesse. Die Etablierung einer standardmäßigen konfokalen Mikroskopie der Hornhautendothelpräzipitate vor einer geplanten Vorderkammerpunktion zur Erregerbestimmung bei unklarer anteriorer Uveitis könnte wertvolle Hinweise zur genannten Fragestellung liefern.

In dieser Arbeit fanden sich bei einigen untersuchten Augen Hinweise auf eine Antikörpersynthese gegen das VZV (RV-positive Augen 4,7 %, CMV-positive Augen 13,3 %) und HSV (RV-positive Augen 9,8 %, CMV-positive Augen 27,8 %). Auch andere Autoren beschrieben dieses Phänomen [74]. Im Rahmen dieser Arbeit konnte nicht geklärt werden, ob es sich hierbei um Koinfektionen oder unspezifische polyklonale Immunreaktionen handelt. Auch diesbezüglich wären weitere Untersuchungen von Interesse.

In einer aktuellen Arbeit wurden Immunmediatoren bei CMV-positivem Posner-Schlossman-Syndrom und RV-positiver FU untersucht. Das CMV-positive Posner-Schlossman-Syndrom wies das Profil einer „aktiveren“ Entzündung als die RV-positive FU [101]. Weitere Untersuchungen könnten in Zukunft das Verständnis der Pathophysiologie fördern und eventuell auch dazu beitragen die diagnostischen und therapeutischen Strategien zu verbessern.

Abschließend kann gesagt werden, dass die Ätiologie und Pathophysiologie der FU noch viele Fragen offen lässt. Denkbar ist, dass bei besserem Verständnis der FU geeignetere und spezifischere Therapieoptionen entwickelt werden können. Bis dahin bleibt die zeitnahe und korrekte Diagnosestellung von zentraler Bedeutung, um iatrogene Komplikationen zu minimieren. Die Ergebnisse dieser Arbeit können dazu beitragen.

7. Literaturverzeichnis

1. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, and Standardization of Uveitis Nomenclature Working G. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140(3):509-16.
2. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB, and International Uveitis Study G. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16(1):1-2.
3. Cunningham ET, Jr. and Baglivo E. Fuchs heterochromic iridocyclitis--syndrome, disease, or both? *Am J Ophthalmol* 2009;148(4):479-81.
4. Herbot CP and Khairallah M. Editorial: Fuchs' uveitis: from Imperial Vienna to global appraisal. *Int Ophthalmol* 2010;30(5):449-52.
5. Gubler J. Eye scheme. Wikimedia Commons, 2008. (Accessed 11.11.2013 at http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eye_scheme.svg.)
6. Fuchs E. Ueber Komplikationen der Heterochromie. *Z Augenheilk* 1906;15(3):191-212.
7. Jones NP. Fuchs' heterochromic uveitis: an update. *Surv Ophthalmol* 1993;37(4):253-72.
8. Jones NP. Fuchs' Heterochromic Uveitis: a reappraisal of the clinical spectrum. *Eye (Lond)* 1991;5 (Pt 6):649-61.
9. Fearnley IR and Rosenthal AR. Fuchs' heterochromic iridocyclitis revisited. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73(2):166-70.
10. Mohamed Q and Zamir E. Update on Fuchs' uveitis syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16(6):356-63.
11. Beneyto P, Fernandez MJ, Garcia A, Ibanez M, Garcia-Aparicio A, and Morente P. [Fuchs' heterochromic cyclitis without heterochromia: a diagnostic approach]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007;82(6):355-9.
12. Al-Mansour YS, Al-Rajhi AA, Al-Dhibi H, and Abu El-Asrar AM. Clinical features and prognostic factors in Fuchs' uveitis. *Int Ophthalmol* 2010;30(5):501-9.
13. Jones NP and Read AP. Is there a genetic basis for Fuchs' heterochromic uveitis? Discordance in monozygotic twins. *Br J Ophthalmol* 1992;76(1):22-4.

14. Melamed S, Lahav M, Sandbank U, Yassur Y, and Ben-Sira I. Fuch's heterochromic iridocyclitis: an electron microscopic study of the iris. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17(12):1193-9.
15. Murray PI, Hoekzema R, van Haren MA, de Hon FD, and Kijlstra A. Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(5):917-20.
16. Muhaya M, Calder V, Towler HM, Shaer B, McLauchlan M, and Lightman S. Characterization of T cells and cytokines in the aqueous humour (AH) in patients with Fuchs' heterochromic cyclitis (FHC) and idiopathic anterior uveitis (IAU). *Clin Exp Immunol* 1998;111(1):123-8.
17. Quentin CD and Reiber H. Fuchs heterochromic cyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *Am J Ophthalmol* 2004;138(1):46-54.
18. de Groot-Mijnes JD, de Visser L, Rothova A, Schuller M, van Loon AM, and Weersink AJ. Rubella virus is associated with fuchs heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol* 2006;141(1):212-214.
19. de Visser L, Braakenburg A, Rothova A, and de Boer JH. Rubella virus-associated uveitis: clinical manifestations and visual prognosis. *Am J Ophthalmol* 2008;146(2):292-7.
20. Stunf S, Petrovec M, Zigon N, et al. High concordance of intraocular antibody synthesis against the rubella virus and Fuchs heterochromic uveitis syndrome in Slovenia. *Mol Vis* 2012;18(2909-14).
21. Birnbaum AD, Tessler HH, Schultz KL, et al. Epidemiologic relationship between fuchs heterochromic iridocyclitis and the United States rubella vaccination program. *Am J Ophthalmol* 2007;144(3):424-428.
22. Ferrini W, Aubert V, Balmer A, Munier FL, and Abouzeid H. Anterior uveitis and cataract after rubella vaccination: a case report of a 12-month-old girl. *Pediatrics* 2013;132(4):e1035-8.
23. Chee SP, Bacsal K, Jap A, Se-Thoe SY, Cheng CL, and Tan BH. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol* 2008;145(5):834-40.
24. Kongyai N, Sirirungsi W, Pathanapitoon K, et al. Viral causes of unexplained anterior uveitis in Thailand. *Eye (Lond)* 2012;26(4):529-34.
25. Murray PI. What is Uveitis? International Uveitis Study Group (IUSG), 2007. (Accessed 11.11.2013 at http://www.iusg.net/page7/What_is_Uveitis.html.)
26. Gritz DC and Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004;111(3):491-500; discussion 500.

27. Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2008;15(5):285-93.
28. Paivonsalo-Hietanen T, Tuominen J, Vaahtoranta-Lehtonen H, and Saari KM. Incidence and prevalence of different uveitis entities in Finland. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75(1):76-81.
29. Tran VT, Auer C, Guex-Crosier Y, Pittet N, and Herbort CP. Epidemiology of uveitis in Switzerland. *Ocul Immunol Inflamm* 1994;2(3):169-76.
30. Cimino L, Aldigeri R, Salvarani C, et al. The causes of uveitis in a referral centre of Northern Italy. *Int Ophthalmol* 2010;30(5):521-9.
31. Suttorp-Schulten MS and Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol* 1996;80(9):844-8.
32. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, and Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1996;80(4):332-6.
33. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, and Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol* 2004;88(9):1159-62.
34. La Hey E, Baarsma GS, De Vries J, and Kijlstra A. Clinical analysis of Fuchs' heterochromic cyclitis. *Doc Ophthalmol* 1991;78(3-4):225-35.
35. Mercieca K and Jones NP. Treatment of acute anterior uveitis in the community, as seen in an emergency eye centre. A lesson for the general practitioner? *Eur J Gen Pract* 2012;18(1):26-9.
36. Mocan MC, Kadayifcilar S, and Irkec M. Keratic precipitate morphology in uveitic syndromes including Behcet's disease as evaluated with in vivo confocal microscopy. *Eye (Lond)* 2009;23(5):1221-7.
37. Elner VM, Elner SG, Pavilack MA, Todd RF, 3rd, Yue BY, and Huber AR. Intercellular adhesion molecule-1 in human corneal endothelium. Modulation and function. *Am J Pathol* 1991;138(3):525-36.
38. Sakamoto T, Takahira K, Sanui H, Kohno T, and Inomata H. Intercellular adhesion molecule-1 on rat corneal endothelium in experimental uveitis. *Exp Eye Res* 1993;56(2):241-6.
39. Fitt AD and Gonzalez G. Fluid mechanics of the human eye: aqueous humour flow in the anterior chamber. *Bull Math Biol* 2006;68(1):53-71.
40. Canning CR, Greaney MJ, Dewynne JN, and Fitt AD. Fluid flow in the anterior chamber of a human eye. *IMA J Math Appl Med Biol* 2002;19(1):31-60.
41. Rennie IG. Don't it make my blue eyes brown: heterochromia and other abnormalities of the iris. *Eye (Lond)* 2012;26(1):29-50.

42. Wobmann PR and Fine BS. The clump cells of Koganei. A light and electron microscopic study. *Am J Ophthalmol* 1972;73(1):90-101.
43. Dithmar S, Tetz MR, and Volcker HE. [Fuchs' heterochromic cyclitis. Clinico-histopathologic findings of nodular iritis]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1996;209(2-3):158-62.
44. Imesch PD, Bindley CD, Khademian Z, et al. Melanocytes and iris color. Electron microscopic findings. *Arch Ophthalmol* 1996;114(4):443-7.
45. Myers TD, Smith JR, Lauer AK, and Rosenbaum JT. Iris nodules associated with infectious uveitis. *Br J Ophthalmol* 2002;86(9):969-74.
46. Schrittenlocher S, Bachmann B, and Cursiefen C. [Heterochromia and unilateral iris nodules]. *Ophthalmologe* 2016.
47. Bouchenaki N and Herbort CP. Fluorescein angiographic findings and clinical features in Fuchs' uveitis. *Int Ophthalmol* 2010;30(5):511-9.
48. Tappeiner C, Dreesbach J, Roesel M, Heinz C, and Heiligenhaus A. Clinical manifestation of Fuchs uveitis syndrome in childhood. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(7):1169-74.
49. Lam DL, Axtelle J, Rath S, et al. A Rayleigh Scatter-Based Ocular Flare Analysis Meter for Flare Photometry of the Anterior Chamber. *Transl Vis Sci Technol* 2015;4(6):7.
50. Arellanes-Garcia L, del Carmen Preciado-Delgadillo M, and Recillas-Gispert C. Fuchs' heterochromic iridocyclitis: clinical manifestations in dark-eyed Mexican patients. *Ocul Immunol Inflamm* 2002;10(2):125-31.
51. Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. 1941. *Aust N Z J Ophthalmol* 1991;19(4):267-76.
52. Nguyen TV, Pham VH, and Abe K. Pathogenesis of Congenital Rubella Virus Infection in Human Fetuses: Viral Infection in the Ciliary Body Could Play an Important Role in Cataractogenesis. *EBioMedicine* 2015;2(1):59-63.
53. Goel M, Picciani RG, Lee RK, and Bhattacharya SK. Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophthalmol J* 2010;4(52-9).
54. Winchester SA, Varga Z, Parmar D, and Brown KE. Persistent intraocular rubella infection in a patient with Fuchs' uveitis and congenital rubella syndrome. *J Clin Microbiol* 2013;51(5):1622-4.
55. Hertzberg R. Rubella and virus induced cataracts. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1982;102 Pt 3(355-8).
56. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, and Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* 1985;92(4):467-71.

57. Sng CC and Barton K. Mechanism and management of angle closure in uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26(2):121-7.
58. Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, and Jabs DA. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology* 2010;117(7):1436-41.
59. Liesegang TJ. Clinical features and prognosis in Fuchs' uveitis syndrome. *Arch Ophthalmol* 1982;100(10):1622-6.
60. Gonzales CA, Ladas JG, Davis JL, Feuer WJ, and Holland GN. Relationships between laser flare photometry values and complications of uveitis. *Arch Ophthalmol* 2001;119(12):1763-9.
61. Nguyen NX, Kuchle M, and Naumann GO. Quantification of blood-aqueous barrier breakdown after phacoemulsification in Fuchs' heterochromic uveitis. *Ophthalmologica* 2005;219(1):21-5.
62. Borgioli M, Coster DJ, Fan RF, et al. Effect of heparin surface modification of polymethylmethacrylate intraocular lenses on signs of postoperative inflammation after extracapsular cataract extraction. One-year results of a double-masked multicenter study. *Ophthalmology* 1992;99(8):1248-54; discussion 1254-5.
63. Jones NP. Cataract surgery using heparin surface-modified intraocular lenses in Fuchs' heterochromic uveitis. *Ophthalmic Surg* 1995;26(1):49-52.
64. Nussenblatt RB, Kaufman SC, Palestine AG, Davis MD, and Ferris FL, 3rd. Macular thickening and visual acuity. Measurement in patients with cystoid macular edema. *Ophthalmology* 1987;94(9):1134-9.
65. Thureau SR. [Cystoid macular edema in uveitis]. *Ophthalmologie* 2005;102(5):485-90.
66. Kempen JH, Sugar EA, Jaffe GJ, et al. Fluorescein angiography versus optical coherence tomography for diagnosis of uveitic macular edema. *Ophthalmology* 2013;120(9):1852-9.
67. Din NM, Taylor SR, Isa H, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in eyes with hypertensive uveitis. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(7):859-65.
68. Loewen U, Handrup B, and Redeker A. [Results of a glaucoma mass screening program (author's transl)]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1976;169(6):754-66.
69. Sng CC, Ang M, and Barton K. Uveitis and glaucoma: new insights in the pathogenesis and treatment. *Prog Brain Res* 2015;221(243-69).
70. Sungur GK, Hazirolan D, Yalvac IS, Ozer PA, Aslan BS, and Duman S. Incidence and prognosis of ocular hypertension secondary to viral uveitis. *Int Ophthalmol* 2010;30(2):191-4.

71. Chee SP and Jap A. Cytomegalovirus anterior uveitis: outcome of treatment. *Br J Ophthalmol* 2010;94(12):1648-52.
72. de Smet MD and Chan CC. Regulation of ocular inflammation--what experimental and human studies have taught us. *Prog Retin Eye Res* 2001;20(6):761-97.
73. Goldmann H and Witmer R. [Antibodies in the aqueous humor]. *Ophthalmologica* 1954;127(4-5):323-30.
74. Ruokonen PC, Metzner S, Ucer A, Torun N, Hofmann J, and Pleyer U. Intraocular antibody synthesis against rubella virus and other microorganisms in Fuchs' heterochromic cyclitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(4):565-71.
75. Liekfeld A, Schweig F, Jaeckel C, Wernecke KD, Hartmann C, and Pleyer U. Intraocular antibody production in intraocular inflammation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(3):222-7.
76. Jarius S, Eichhorn P, Wildemann B, and Wick M. Usefulness of antibody index assessment in cerebrospinal fluid from patients negative for total-IgG oligoclonal bands. *Fluids Barriers CNS* 2012;9(1):14.
77. Pleyer U and Chee SP. Current aspects on the management of viral uveitis in immunocompetent individuals. *Clin Ophthalmol* 2015;9(10):17-28.
78. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. DOGeV. Leitlinie Nr. 24a Uveitis intermedia. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V., 2014. (Accessed 03.03.2016 at <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/leit24a.pdf>.)
79. Wensing B, Relvas LM, Caspers LE, et al. Comparison of rubella virus- and herpes virus-associated anterior uveitis: clinical manifestations and visual prognosis. *Ophthalmology* 2011;118(10):1905-10.
80. Kumar S and Rao K. Waardenburg syndrome: A rare genetic disorder, a report of two cases. *Indian J Hum Genet* 2012;18(2):254-5.
81. Renard D, Jeanjean L, and Labauge P. Heterochromia Iridis in congenital Horner's syndrome. *Eur Neurol* 2010;63(4):253.
82. Hedayatfar A and Chee SP. Posner-Schlossman syndrome associated with cytomegalovirus infection: a case series from a non-endemic area. *Int Ophthalmol* 2014;34(5):1123-9.
83. Jap A and Chee SP. Viral anterior uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22(6):483-8.
84. Rodier-Bonifas C, Cornut PL, Billaud G, Lina B, Burillon C, and Denis P. [Cytomegalovirus research using polymerase chain reaction in Posner-Schlossman syndrome]. *J Fr Ophtalmol* 2011;34(1):24-9.
85. Kanavi MR, Soheilian M, Yazdani S, and Peyman GA. Confocal scan features of keratic precipitates in Fuchs heterochromic iridocyclitis. *Cornea* 2010;29(1):39-42.

86. Kobayashi A, Yokogawa H, Higashide T, Nitta K, and Sugiyama K. Clinical significance of owl eye morphologic features by in vivo laser confocal microscopy in patients with cytomegalovirus corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 2012;153(3):445-53.
87. Yokogawa H, Kobayashi A, and Sugiyama K. Mapping owl's eye cells of patients with cytomegalovirus corneal endotheliitis using in vivo laser confocal microscopy. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57(1):80-4.
88. Miyanaga M, Sugita S, Shimizu N, et al. A significant association of viral loads with corneal endothelial cell damage in cytomegalovirus anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 2010;94(3):336-40.
89. Fang W, Zhou H, Yang P, Huang X, Wang L, and Kijlstra A. Aqueous flare and cells in Fuchs syndrome. *Eye (Lond)* 2009;23(1):79-84.
90. Jad A, Celine T, Bahram B, Phuc L, and Nathalie C. Fuchs' heterochromic cyclitis: a post-infectious manifestation of ocular toxoplasmosis? *Int Ophthalmol* 2013;33(2):189-94.
91. Tandon M, Malhotra PP, Gupta V, Gupta A, and Sharma A. Spectrum of Fuchs uveitic syndrome in a North Indian population. *Ocul Immunol Inflamm* 2012;20(6):429-33.
92. Tugal-Tutkun I, Guney-Tefekli E, Kamaci-Duman F, and Corum I. A cross-sectional and longitudinal study of Fuchs uveitis syndrome in Turkish patients. *Am J Ophthalmol* 2009;148(4):510-515 e1.
93. Cimino L, Aldigeri R, Parmeggiani M, et al. Searching for viral antibodies and genome in intraocular fluids of patients with Fuchs uveitis and non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(6):1607-12.
94. Posner A and Schlossman A. Syndrome of unilateral recurrent attacks of glaucoma with cyclitic symptoms. *Arch Ophthalmol* 1948;39(4):517-35.
95. Shazly TA, Aljajeh M, and Latina MA. Posner-Schlossman glaucomatocyclitic crisis. *Semin Ophthalmol* 2011;26(4-5):282-4.
96. Chee SP and Jap A. Presumed fuchs heterochromic iridocyclitis and Posner-Schlossman syndrome: comparison of cytomegalovirus-positive and negative eyes. *Am J Ophthalmol* 2008;146(6):883-9 e1.
97. Cannon MJ, Schmid DS, and Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010;20(4):202-13.
98. Muscat M, Shefer A, Ben Mamou M, et al. The state of measles and rubella in the WHO European Region, 2013. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 5(12-8).
99. Gwon A, Mantras C, Gruber L, and Cunanan C. Concanavalin A-induced posterior subcapsular cataract: a new model of cataractogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(13):3483-8.

100. Leske MC, Chylack LT, Jr., and Wu SY. The Lens Opacities Case-Control Study. Risk factors for cataract. Arch Ophthalmol 1991;109(2):244-51.
101. Pohlmann D, Schlickeiser S, Metzner S, Lenlinger M, Winterhalter S, and Pleyer U, *Increased aqueous immune mediators in Cytomegalovirus positive Posner-Schlossman-Syndrome compared to Rubella positive Fuchs'Uveitis Syndrome*, in 114. Kongress der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 2016: Berlin.

8. Abkürzungsverzeichnis

AI	Antikörper-Index
CMV	Cytomegalievirus
dl	Deziliter
ΔE	Extinktionskoeffizient
ELISA	Englisch: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (antikörperbasiertes Nachweisverfahren)
FU	Fuchs Uveitis
HLA-B	Humanes Leukozyt Antigen-B
HSV	Herpes-simplex-Virus
ICAM-1	Englisch: Intercellular Adhesion Molecule 1 (Interzelluläres Adhäsionsmolekül-1)
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IOD	Intraokulardruck
LFA-1	Englisch: Lymphocyte function-associated antigen 1 (Leukozytenfunktionsassoziiertes Antigen-1)
mg	Milligramm
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
p	Englisch: Probability (Wahrscheinlichkeit)
p-Wert	Signifikanzwert, abgeleitet von probability

PCR	Englisch: Polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
RV	Rubella-Virus
s	siehe
T _h	T-Helferzelle
VZV	Varizella-Zoster-Virus

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Uwe Pleyer danke ich für die Überlassung des Themas und für die hervorragende Betreuung und Unterstützung der Arbeit.

Frau Sylvia Metzner danke ich für die Hilfe bei der Organisation von Patientendokumentationen und für die ausgezeichnete Demonstration und Erklärung der Laboruntersuchungen.

Herrn Dr. Martin Mänz bin ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten sehr dankbar.

Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Peter Ruokonen für die Überlassung bereits erhobener Daten.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern für ihre stetige Unterstützung.

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anton Yermalitski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „FUCHS UVEITIS: Klinische Befunde bei einem virusassoziierten Krankheitsbild“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

12. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Anton Yermalitski hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Autoren: Anton Yermalitski, Matthias K. J. Klamann, Sibylle Winterhalter, Uwe Pleyer

Titel: Clinical findings in virus associated Fuchs Heterochromic Cyclitis

Kongress: 110. Kongress der Deutschen ophthalmologischen Gesellschaft (20.09.2012 – 23.09.2012)

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung (Patientenaktensuche, Extraktion relevanter Daten), Datenauswertung (Übertragung der Daten in ein geeignetes Programm zur statistischen Analyse, Wahl des geeigneten analytischen Verfahrens, Interpretation der Daten), Präsentation (Graphische Zusammenfassung der Ergebnisse und Aufzeigen von Schlussfolgerungen)

Publikation 2:

Autoren: Anton Yermalitski, Sylvia Metzner, Peter Ruokonen, Bianca Dobner, Sibylle Winterhalter, Uwe Pleyer

Titel: Klinische Befunde bei dem virusassoziierten Fuchs'schen Uveitis-Syndrom

Kongress: Berlin Brandenburgische Augenärztliche Gesellschaft – Wintertagung 2013 (06.12.2013 – 07.12.2013)

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung (Patientenaktensuche, Extraktion relevanter Daten), Datenauswertung (Übertragung der Daten in ein geeignetes Programm zur statistischen Analyse, Wahl des geeigneten analytischen Verfahrens, Interpretation der Daten), Präsentation (Graphische Zusammenfassung der Ergebnisse und Aufzeigen von Schlussfolgerungen)

Publikation 3:

Autoren: Anton Yermalitski, Sylvia Metzner, Bianca Dobner, Sibylle Winterhalter, Uwe Pleyer

Titel: Fuchs Uveitis Syndrome: clinical findings and virus association

Kongress: 12th international ocular inflammation society congress (27.02.2014 – 01.03.2014)

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung (Patientenaktensuche, Extraktion relevanter Daten),

Datenauswertung (Übertragung der Daten in ein geeignetes Programm zur statistischen Analyse, Wahl des geeigneten analytischen Verfahrens, Interpretation der Daten), Präsentation (Graphische Zusammenfassung der Ergebnisse und Aufzeigen von Schlussfolgerungen)

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin