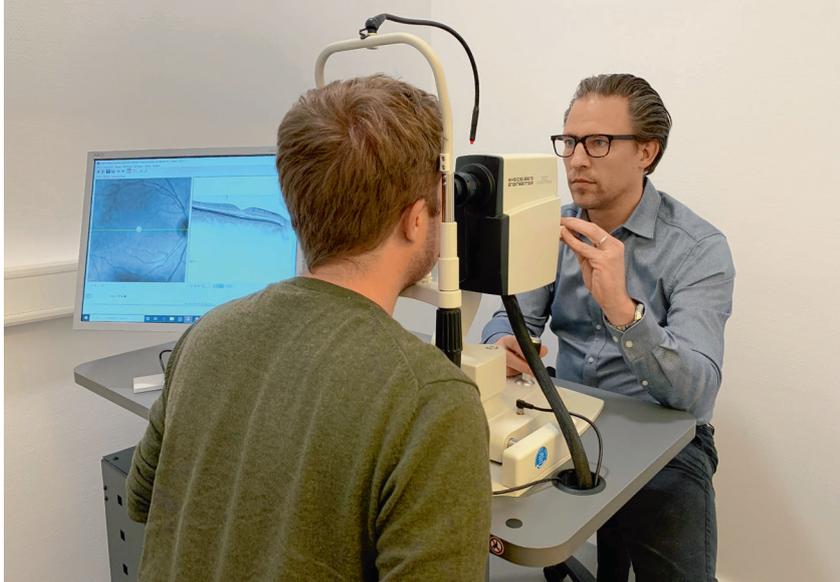


Differenzierung und Therapie von Makula-Erkrankungen



Einleitung

Die Makula ist der zentrale Bereich der Netzhaut am hinteren Pol des Auges. Im Volksmund wird die Makula als „gelber Fleck“ bezeichnet, dem Punkt des schärfsten Sehens. Die etwa 1,5 mm durchmessende Fovea centralis liegt im Zentrum der Makula.

Die Photorezeptoren, auch Sehzellen genannt, werden in Stäbchen und Zapfen unterteilt. Die periphere Netzhaut ist vorwiegend mit Stäbchen ausgestattet. Diese ermöglichen bei hoher Lichtempfindlichkeit monochromatisches Sehen. Die zentrale Netzhaut, insbesondere die Fovea centralis, enthält Zapfenzellen in hoher Dichte. Dies erklärt das hohe Auflösungsvermögen der Fovea, darüber hinaus ermöglichen die Zapfen das Farbsehen. In der Fovea wird die hohe Sehschärfe erreicht, mit der wir Lesen und Detailsehen bewerkstelligen. Die Zapfen der Netzhaut funktionieren nur bei guter Beleuchtung, sie sind nicht sehr lichtempfindlich. Daher auch das Sprichwort: Nachts sind alle Katzen grau. Die extrafovealen Anteile der Netzhaut dienen dem peripheren Sehen, dem Gesichtsfeld.

Unter der Netzhaut liegt das retinale Pigmentepithel am Übergang zur Aderhaut. Diese Zellschicht übernimmt wichtige nutritive Funktionen für die Photorezeptoren.

Symptome

Die Funktion der Makula kann durch verschiedene Erkrankungen beeinträchtigt werden. Während die Systematik dieser Erkrankungen relativ komplex ist, so zeigt sich meist eine recht eindeutige Symptomatik. Bei allen Makulaerkrankungen sind das zentrale Gesichtsfeld und die Sehschärfe mehr oder weniger betroffen. Neben einem Absinken der Sehschärfe kommt es sehr häufig zu sog. „Zentralskotonen“, also Störungen im zentralen Gesichtsfeld. Die Patienten benötigen mehr Licht, um weiterhin lesen zu können. Das Erkennen von Gesichtern kann beeinträchtigt sein, das führt folglich zu Einschränkungen im sozialen Leben. Dies kann zu ausgeprägten psychischen Belastungen führen. Typisch sind darüber hinaus Verzerrungen im zentralen Gesichtsfeld (Metamorphopsien). Diese können

sehr einfach mit dem Amsler-Gitter-Test überprüft werden. Wenn mit geeigneter Nahbrille Verzerrungen im symmetrischen Gitter-Muster wahrgenommen werden, sollte zügig ein Besuch beim Augenarzt erfolgen.

Diagnostik

Neben der Überprüfung der Sehschärfe, natürlich mit Korrektur einer eventuellen Fehlsichtigkeit, muss eine biomikroskopische Untersuchung der Netzhaut mit der Spaltlampe in medikamentöser Pupillenerweiterung erfolgen, auch Funduskopie genannt.

Die weiterführende Diagnostik bei Verdacht auf eine Makulaerkrankung sollte dann in jedem Fall eine optische Kohärenztomographische Untersuchung umfassen, eine OCT. Diese Untersuchungstechnik wird seit knapp 20 Jahren in zunehmend hoher Auflösung und optimiertem Durchführungskomfort in der klinischen Routine eingesetzt. Sie stellt einen diagnostischen Meilenstein in der modernen Augenheilkunde dar. Die OCT ermöglicht die Aufnahme von Schnittbildern der Netzhaut mittels Reflexionsmessung einer diagnostischen Laserlichtquelle. Die Untersuchung ist vollkommen schmerzfrei, das schwache Laserlicht hat keine bekannten Nebenwirkungen. Durch die hohe Auflösung ermöglicht die OCT heute die Differenzierung verschiedenster Makulaerkrankungen (auch bei Frühformen) durch ein nichtinvasives Verfahren, welches aus der klinischen Routine nicht mehr wegzudenken ist. Hinter der OCT steht ein technisch aufwendiges Verfahren; die derzeitige Auflösung der OCT liegt im Mikrometerbereich. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die OCT-Untersuchung keine generelle Kassenleistung. Aufgrund der erheblichen Wichtigkeit der Untersuchung für die Entscheidung über das weitere diagnostische und eventuell therapeutische Vorgehen ist eine entsprechende Aufklärung der Patienten über den Sinn einer individuellen Gesundheitsleistung grundsätzlich zu empfehlen.

Abhängig von der Art der Makulaerkrankung, welche sich im OCT sehr häufig schon weitgehend differenzieren lässt, schließt sich eventuell eine fluoreszenzangiographische Untersuchung der



Prof. Dr. med.
Philipp S. Müther

Netzhaut an. Hierbei wird ein Fluorescein-Farbstoff intravenös appliziert und die Perfusion der retinalen Gefäße mit entsprechenden Filtern fotografiert. Undichte oder neu gebildete pathologische Gefäße werden dargestellt; eine weitere Differenzierung der vermuteten Erkrankung ist so möglich.

Medikamentös therapierbare Makula-Erkrankungen (IVOM)

Den Makulaerkrankungen ist generell eine fehlende Schmerzempfindung gemein (Ausnahmen bestätigen die Regel, zum Beispiel wenn die Makulaerkrankung im Rahmen einer entzündlichen Augenerkrankung auftritt).

Die häufigste Erkrankung stellt heute die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) dar. Es handelt sich um ein degeneratives Geschehen des höheren Lebensalters, definitionsgemäß ab dem 60. Lebensjahr. Die AMD wird unterschieden in die häufigere trockene Variante (tAMD) und die neovaskuläre, „feuchte“ Form (nAMD). Die trockene Form zeichnet sich durch Ablagerungen von Stoffwechselprodukten unter der Makula aus, sogenannten Drusen. Im Rahmen der tAMD kommt es zur Degeneration und letztendlich Atrophie des retinalen Pigmentepithels. Die Photorezeptoren sind in ihrer Funktion gestört, die Lesefähigkeit geht langsam – meist über viele Jahre hinweg – verloren. Häufig verbleibt eine Restsehschärfe, welche mit Hilfe von vergrößernden Sehhilfen oder elektronischen Lesegeräten zum Lesen genutzt werden kann. Die tAMD macht etwa 85% der AMD-Erkrankungen aus. Sie schreitet generell eher langsam voran, neben der Empfehlung speziell zusammengestellter Nahrungsergänzungsmittel existiert keine anerkannte Therapie.

Die nAMD macht etwa 15% der AMD-Erkrankungen aus. Sie zeigt unbehandelt einen schwerwiegenden Verlauf mit einem schnellen Verlust der zentralen Sehschärfe über wenige Wochen bis Jahre. Die nAMD zeichnet sich durch Bildung von Gefäßmembranen, choroidalen Neovaskularisationen (CNV) mit Gefäßbleckage unter der Makula aus, wodurch Makulaödeme und letztendlich narbige Veränderungen der Makula entstehen.

Zu den vaskulären Erkrankungen zählen die retinalen Gefäßverschlüsse und die diabetische Netzhauterkrankung. Das komplexe Krankheitsbild der Uveitis entspricht entzündlichen Veränderungen der Aderhaut, welche alle Teile des Auges beeinträchtigen kann. Diesen Erkrankungen ist gemein, dass Makulaödeme entstehen können, die Symptomatik ähnelt der nAMD.

Die Therapie der genannten Erkrankungen erfolgt dabei meist durch intravitreale Applikation von Medikamenten. Im Rahmen einer ambulanten Operation unter sterilen Bedingungen in Lokalanästhesie (meist ausschließlich durch Augentropfen) wird das Medikament in den Glaskörperraum injiziert. Ernsthafte Nebenwirkungen sind selten, die Injektion ist meist schmerzarm. Die intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) stellt den

therapeutischen Goldstandard vieler Makulaerkrankungen dar. Die Diagnostik und Therapie der bis hier aufgeführten Erkrankungen fällt unter den Begriff „Medical Retina“.

Medical Retina

Auch wenn die vaskulären Pathologien der bislang genannten Erkrankungen komplex und heterogen sind, so haben sie eines gemeinsam, der Wachstumsfaktor Vascular Endothelial Growth Factor, (VEGF), spielt eine entscheidende Rolle. VEGF vermittelt sowohl physiologische als auch pathologische Gefäßbildungen im Körper. Seine Entdeckung und seine Relevanz im Rahmen von Tumorerkrankungen datiert auf die frühen 1990er Jahre. Es folgte die Entwicklung von Antikörpern gegen VEGF. Derzeit stehen für die intravitreale Therapie zwei zugelassene Medikamente zur Verfügung, Ranibizumab (Lucentis) und Aflibercept (Eylea), im off-label-Bereich wird Bevacizumab ebenfalls häufig angewendet. Als Avastin ist der Wirkstoff z. B. für die Therapie metastasierter Colon-Karzinome zugelassen. Im Fokus gesundheitsökonomischer Diskussionen stehen seit langer Zeit die stark unterschiedlichen Kosten bei ähnlicher Wirksamkeit und der Zulassungsstatus der unterschiedlichen Medikamente. Für einige der genannten Erkran-

Die Optische Kohärenz Tomographie (OCT) ist ein modernes, bildgebendes Verfahren. Während der Untersuchung werden durch den Augenarzt verschiedene Strukturen des Auges analysiert, welche durch eine AMD, eine diabetische Retinopathie oder ein Glaukom verändert sein können. Dies sind zum Beispiel der Sehnervenkopf, die Nervenfaserschicht und die Ganglienzellschicht. Da diese Strukturen sehr klein sind, lassen sich krankhafte Veränderungen mit üblichen Verfahren oft schwierig erkennen. Durch das OCT können frühe Anzeichen einer Erkrankung erkannt werden, noch bevor Beeinträchtigungen im Sehvermögen auftreten.

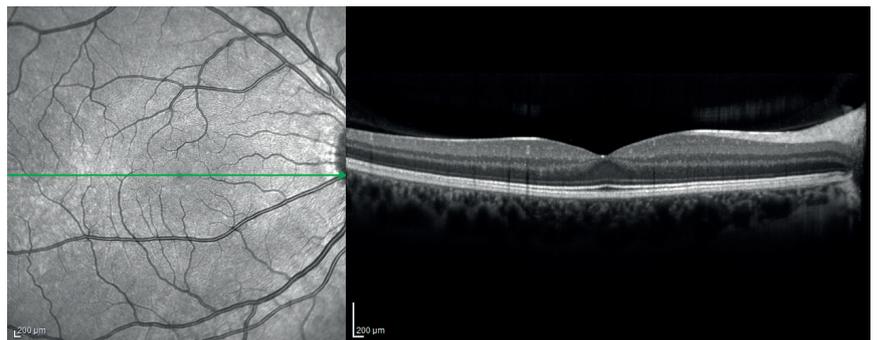


Abb. 1 Fovealer Schnitt durch eine gesunde Makula. Der linke Bildanteil stellt eine rotfreie Aufnahme der Makula dar. Am rechten Bildrand ist knapp der Nervus optikus mit dem Austritt der retinalen Gefäße zu erkennen. Der rechte Bildanteil zeigt den Querschnitt durch die Netzhaut entsprechend der grünen Scanlinie. Gut zu erkennen ist die physiologische foveale Depression.

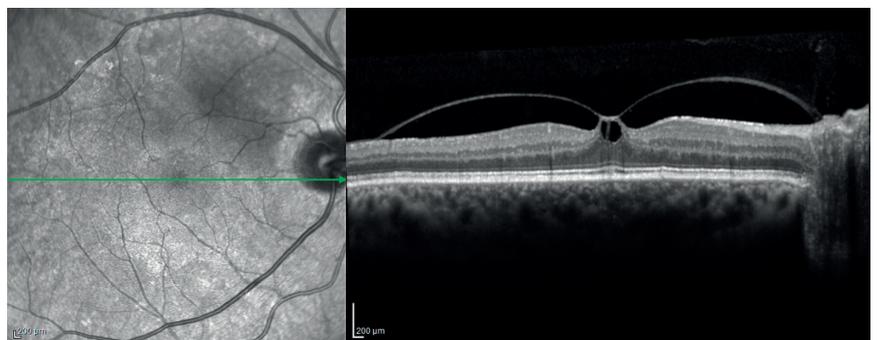


Abb. 2 Fovealer Schnitt durch ein Auge mit einer fovealen vitreomakulären Traktion. Auf dem linken Bildanteil ist diese Veränderung nicht erkennbar. Erst die OCT-Aufnahme zeigt die kuppelförmige, inkomplette hintere Glaskörperabhebung mit vitreomakulärer Traktion in der Fovea.

kungen stehen außerdem intravitreale Steroid-Depots zur Verfügung. Die Abwägung der zu verwendenden Substanz ist dabei von vielen Aspekten abhängig und individuell für jeden Patienten festzulegen.

Entscheidend für das Patientenverständnis und die Therapieadhärenz ist die Aufklärung über den Charakter und das Erscheinungsbild einer jeden chronischen Erkrankung. Diese führt häufig zu einer dauerhaften Therapieerfordernis. Viele Patienten werden in individuellen IVOM-Intervallen zwischen 4-12 Wochen über Jahre therapiert mit dem Ziel einer Stabilisierung der Sehschärfe. Heute erscheint die Wirksamkeit der anti-VEGF-Medikamente fast selbstverständlich. Die Einführung in die klinische Routine Anfang der 2000er Jahre stellte einen durchschlagenden Erfolg in der Therapie der nAMD dar. In den folgenden Jahren wurde die Wirksamkeit auch bei diabetischen Makulaödem, Makulaödem im Rahmen retinaler Venenverschlüsse bis hin zur Therapie schwerer Verlaufsformen der Frühgeborenenretinopathie gezeigt. Nun stellen sich zunehmend die Fragen der Therapieoptimierung, unter anderem:

- 1.) Erzielen der bestmöglichen visuellen Funktion
- 2.) Berücksichtigung des individuellen Therapiebedarfs
- 3.) Minimierung des Gesamtaufwands bei der Therapie einer chronischen Erkrankung
- 4.) Kostenoptimierung
- 5.) Berücksichtigung psychologischer Aspekte in der Patientenführung.

Im Fokus der klinischen Forschung stehen daher derzeit optimierte, individualisierte Therapie-Regimes.

Chirurgisch therapierbare vitreomakuläre Erkrankungen

Eine völlig andere Erkrankungsgruppe bilden die vitreomakulären Interface-Erkrankungen. Sie treten allgemein früher im Leben auf als die AMD, üblicherweise ab dem fünften Lebensjahrzehnt. Das vitreomakuläre Interface entspricht dem Übergang von Glaskörperhülle oder auch Glaskörpergrenzmembran zur Netzhautoberfläche. Die zunehmende Verflüssigung und Schrumpfung des Glaskörpers führt zur physiologischen hinteren Glaskörperabhebung im Laufe des Lebens. Diese ist durch eine Separation der hinteren Glaskörperhülle von der inneren Netzhautoberfläche, der Lamina limitans interna (ILM), gekennzeichnet. Häufige Symptome umfassen Photopsien (Lichtwahrnehmungen) und Mouches volantes (Glaskörpertrübungen). In diesem Zusammenhang können überproportional ausgeprägte Glaskörperadhäsionen zu peripheren Netzhautlöchern mit konsekutiver rhegmatogener Amotio (Netzhautablösung) führen. In der Makularegion führen diese traktiven Erkrankungen zu vitreomakulären Traktionssyndromen, epiretinalen Gliosen und Makulaforamina. All diese Erkrankungen entsprechen explizit NICHT einer Makuladegeneration, auch wenn die Symptome häufig sehr

ähnlich sind: Metamorphopsien und Zentralskotome. Bis auf wenige Ausnahmen lassen sie sich nicht durch IVOM behandeln, sondern bedürfen bei entsprechendem Schweregrad einer vitreoretinalen Chirurgie, einer Netzhaut-Glaskörper-Operation, auch Vitrektomie genannt.

In der Diagnostik erweist sich auch hier die OCT als unverzichtbar. Sie stellt den entscheidenden Fortschritt für die Indikationsstellung zur Verlaufskontrolle und operativen Versorgung dar und ermöglicht häufig überhaupt erst eine frühe Differenzierung zu den „IVOM-Erkrankungen“.

Einheitliche Empfehlungen zur chirurgischen Indikationsstellung und zum Versorgungszeitpunkt makulärer Traktionserkrankungen bestehen nicht. Entscheidend erscheinen unter anderem spezifische Anamnese, subjektive Beeinträchtigung, individuelle Lebensumstände und Komorbiditäten. Im Rahmen des netzhautchirurgischen Eingriffes, der Vitrektomie, werden vitreomakuläre Traktionen gelöst und der Glaskörper weitgehend entfernt. Hierzu wird mikrochirurgisches Instrumentarium verwendet, welches über Trokarsysteme von Hand im Auge geführt wird. Diese Eingriffe können heute bei entsprechender Patienten-Kooperation und abhängig von einer bestehenden Antikoagulation auch in ambulanter Lokalanästhesie durchgeführt werden.

Sonstige Makulaerkrankungen

Genetisch determinierte Netzhaut- und Makuladystrophien sind eine heterogene Gruppe von eher seltenen Erkrankungen, welche bereits im jungen Alter symptomatisch werden können. Die Erkrankungen selbst sind meist keiner Therapie zugänglich und der Verlauf ist ausgesprochen variabel.

Fazit

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass unsere Patienten über die letzten Jahre von erheblichen Fortschritten in Diagnostik sowie medikamentöser und chirurgischer Therapie vitreoretinaler Erkrankungen profitieren. Die IVOM ist zu einer niederschweligen, hoch erfolgreichen Massentherapie geworden. Die vitreoretinale Chirurgie hat sich zu einem Routineverfahren entwickelt. Ihrem Einsatz sollte eine seriöse Risiko-Nutzen-Abwägung und eine ausführliche Aufklärung über Erwartungshaltung und Prognose vorausgehen. Wenn auch die spezifische Diagnostik und Differenzierung durchaus komplex ist, so sind die frühen Erkrankungssymptome recht offensichtlich und eine breitere Aufklärung wäre im Hinblick auf die effektiven Therapiemöglichkeiten äußerst wünschenswert. Die Makuladegeneration macht trotz aller Therapiemöglichkeiten weiterhin mehr als die Hälfte aller Neuerblindungen in Deutschland aus. Bei rechtzeitiger Diagnose kann effektiv behandelt werden. Regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen beim Augenarzt sind zu empfehlen und bieten den größtmöglichen Schutz vor schwerwiegenden Folgen einer Makulaerkrankung.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Philipp S. Mütter
Facharzt für Augenheilkunde
Netzhaut- und Glaskörperchirurg
Geschäftsführer MVZ OcuIAix
Augenheilkunde Aachen GmbH
Belegärzte im Luisenhospital Aachen
Wilhelmstraße 8
52070 Aachen
www.oculaix.de

■ Heidelberg Engineering GmbH
Max-Jarecki-Straße 8
69115 Heidelberg
www.HeidelbergEngineering.com