

Das uveitische Makulaödem

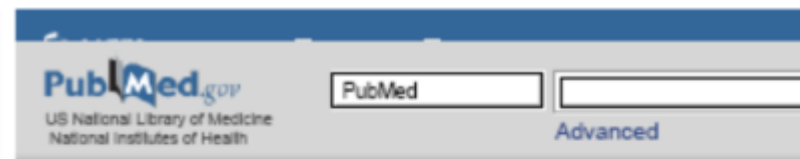
Jürg Messerli

Œdèmes maculaires



Alle Uveitiden können sich mit einem Makulaödem verkomplizieren.

Universitätsaugenklinik Zürich



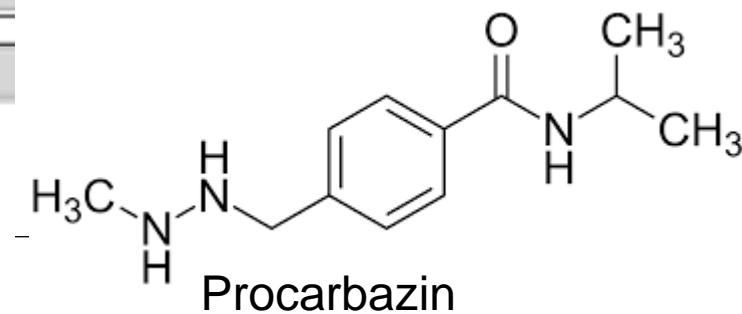
Abstract ▾

Ophthalmologica. 1966;152(4):263-90.

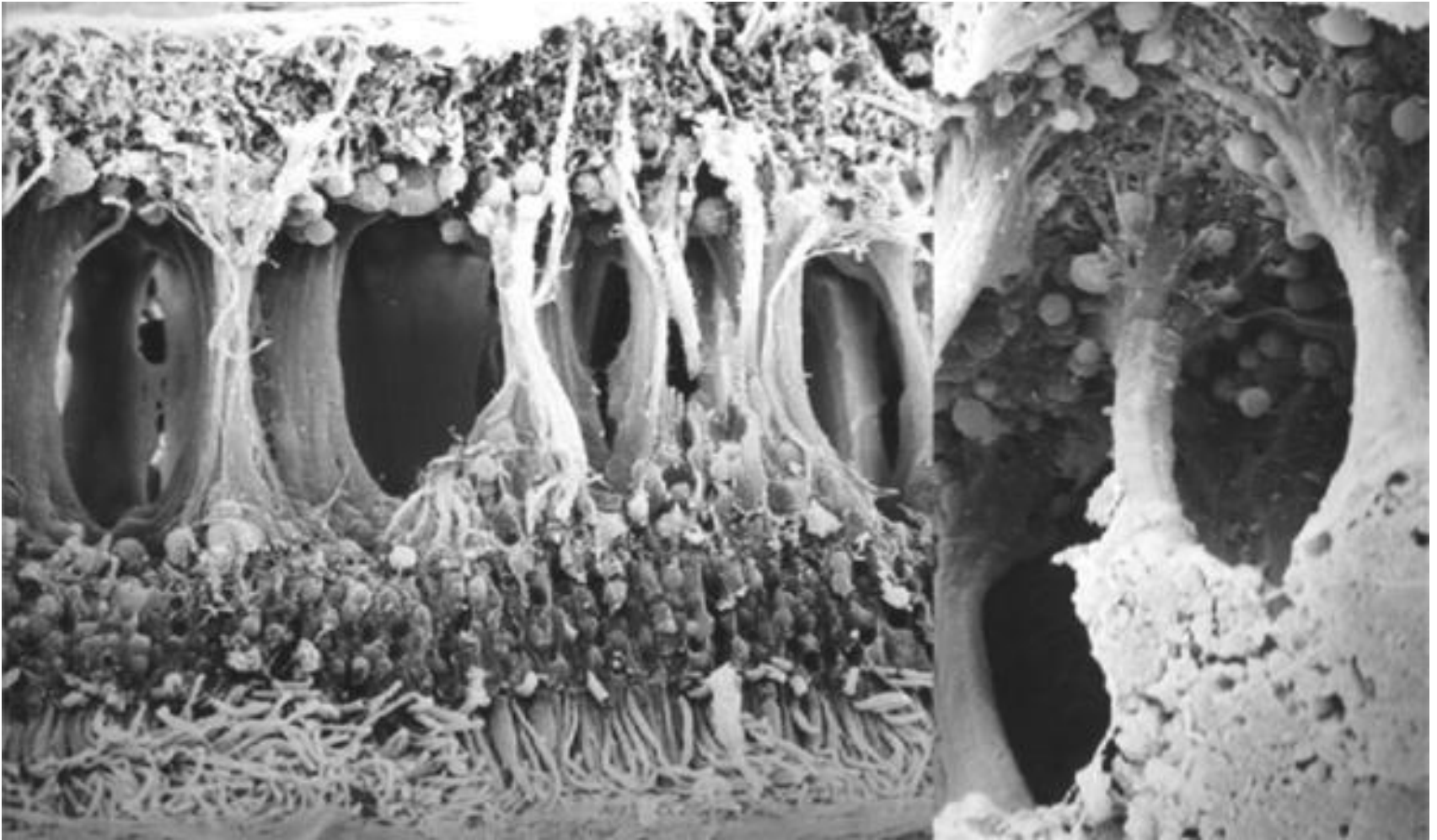
[Experimental herpetic uveitis. Thoughts on a model].

[Article in French]

Martenet AC.

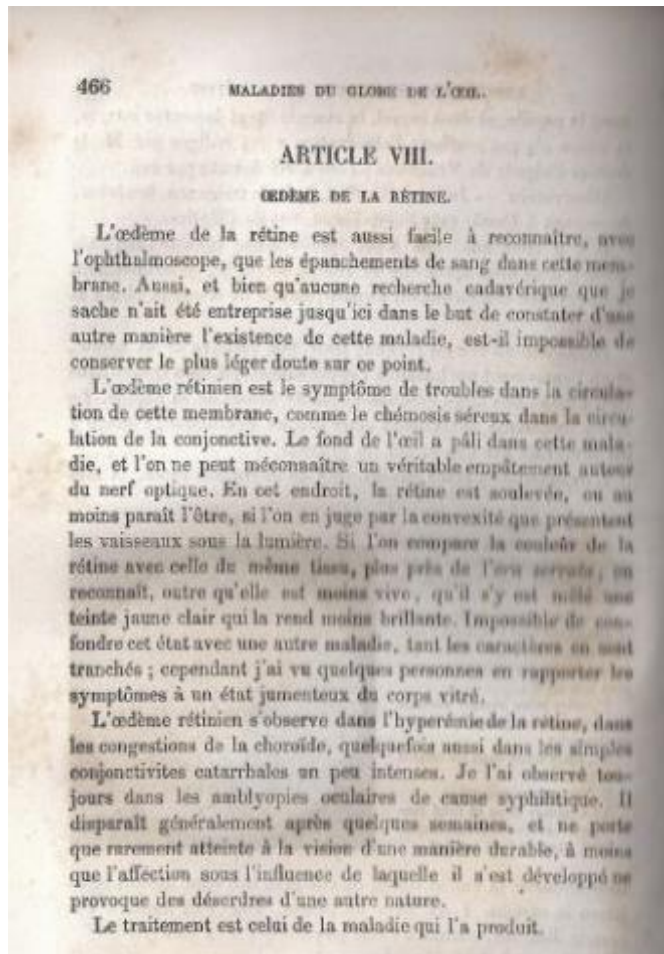


Intraretinale Flüssigkeit; Säulen = Bipolar-und Müllerzellen



1858 « Œdème rétinien »

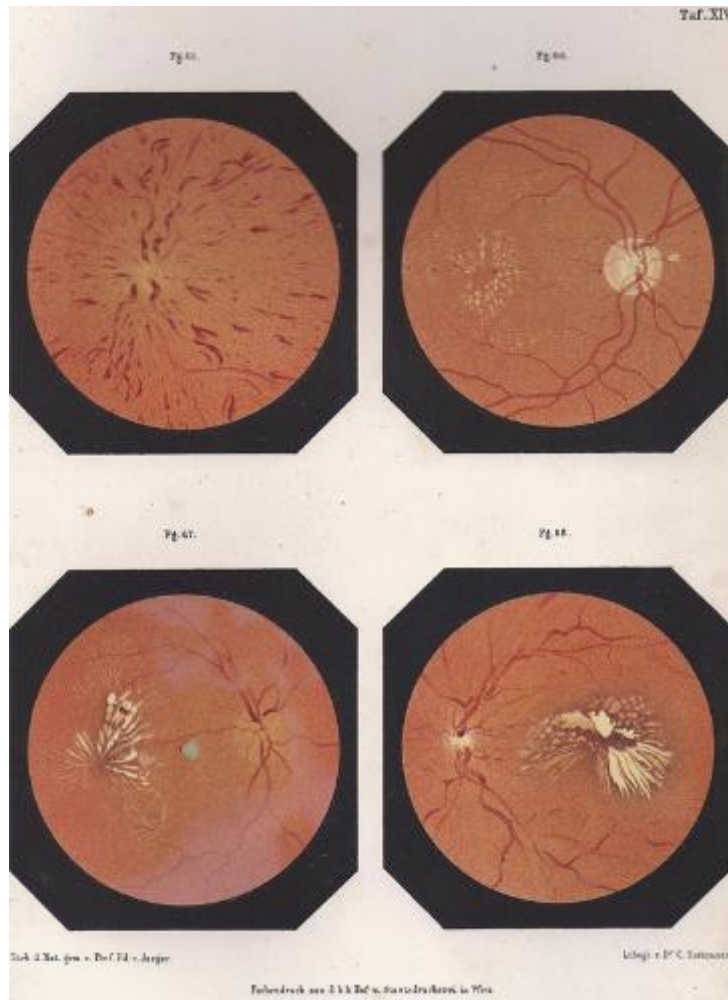
Louis Auguste Desmarres « Maladie des yeux »



Œdème de la Rétine

Le traitement est celui de la maladie qui l'a produit.

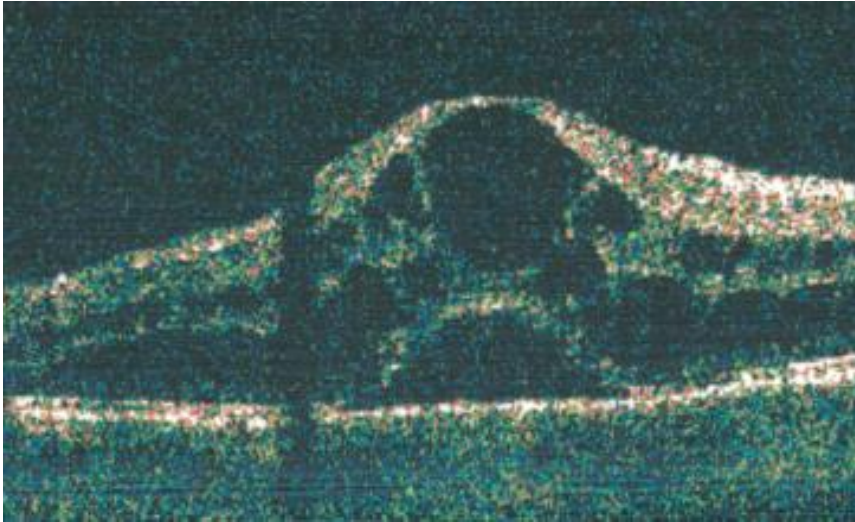
Eduard von Jaeger: Ophthalmoskopischer Hand Atlas (1869)



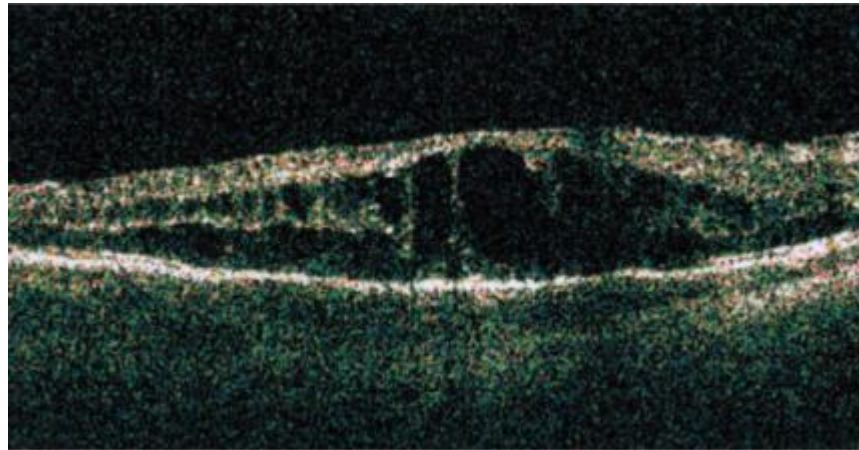
Ein exemplarischer Fall

B. Andreas, 1958

- Juni 2003: massive anteriore Uveitis rechts mit Köpfe Knötchen, Tyndall + + +, Endothelbeschläge im Arlt Dreieck
 - Januar 2004: Verschlechterung, Visus 0,8, leichte Papillenschwellung, Zellen im Glaskörperraum
 - Garweg: Verdacht auf intermediäre Uveitis rechts
 - Juli 2005 akuter Glaukomanfall rechts bei Seclusio pupillae
- lokale Therapie
 - Prednisolon 100 mg, absteigende Dosierung

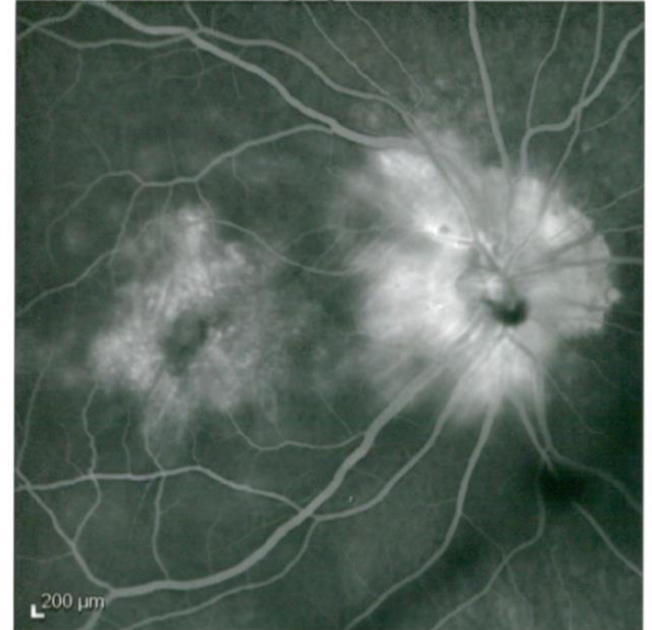


Febr. 2005

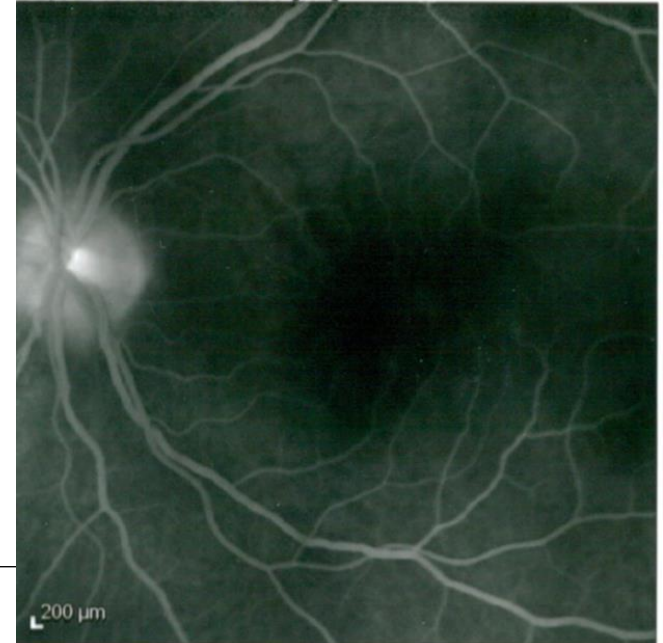


Aug. 2006

OD, FA 10:27.18 30° ART [HS]

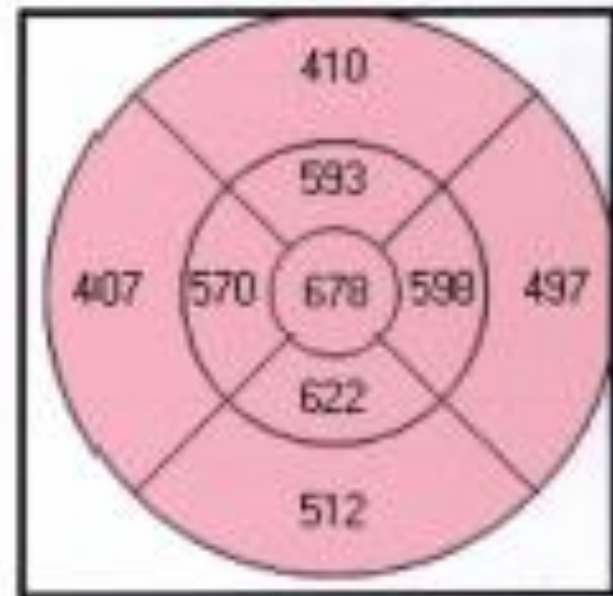
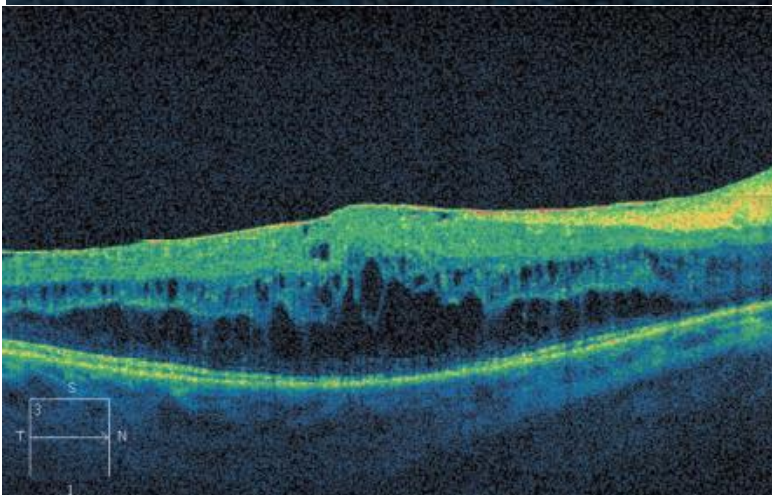
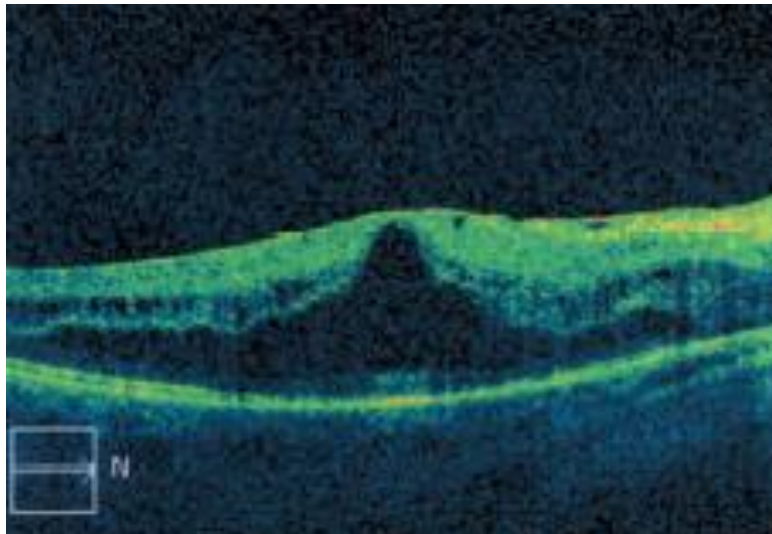


OS, FA 10:52.89 30° ART [HS]



Juni 2011

2012



ILM-RPE Thickness (μm)

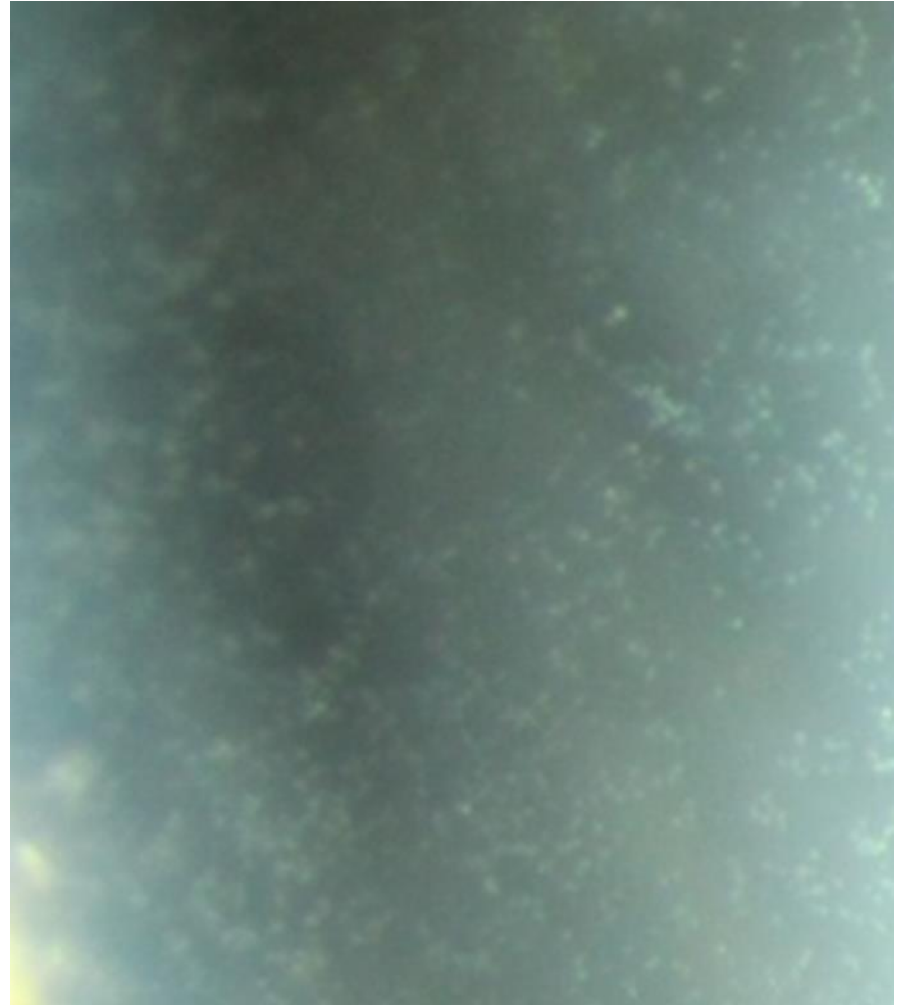
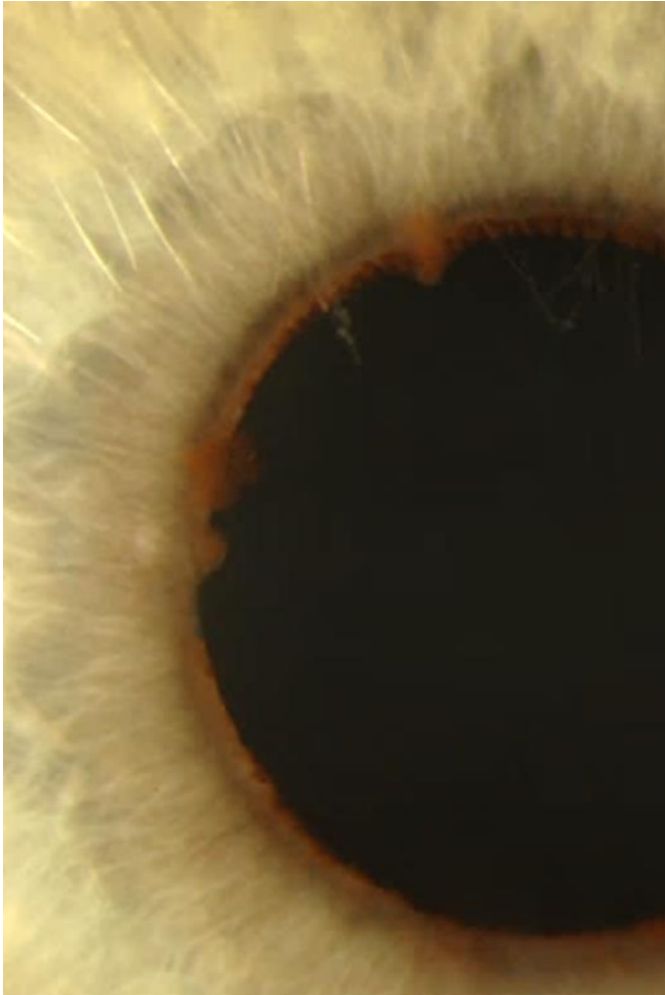
B. Andreas, 1958

- Dezember 2005 ausgeprägte Katarakt, im Ultraschall ausgeprägtes zystoides Makulaödem, Vitrektomie und später Kataraktoperation
- unter Methotrexat Rückgang der Uveitis, Persistenz des chronischen zystoiden Makulaödems
- Anti VEGF und Triamcinolon haben keine Wirkung auf das Ödem, der Visus bleibt schlecht Visus 0,1
- Methotrexat von 10 auf 15 mg gesteigert
- Lucentis, Triamcinolon

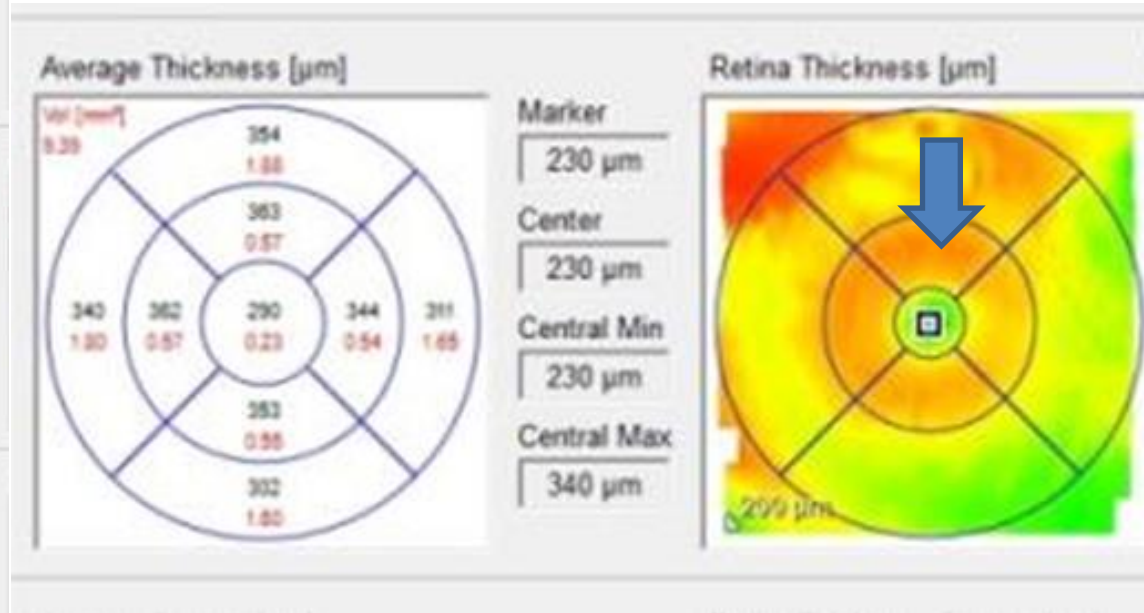
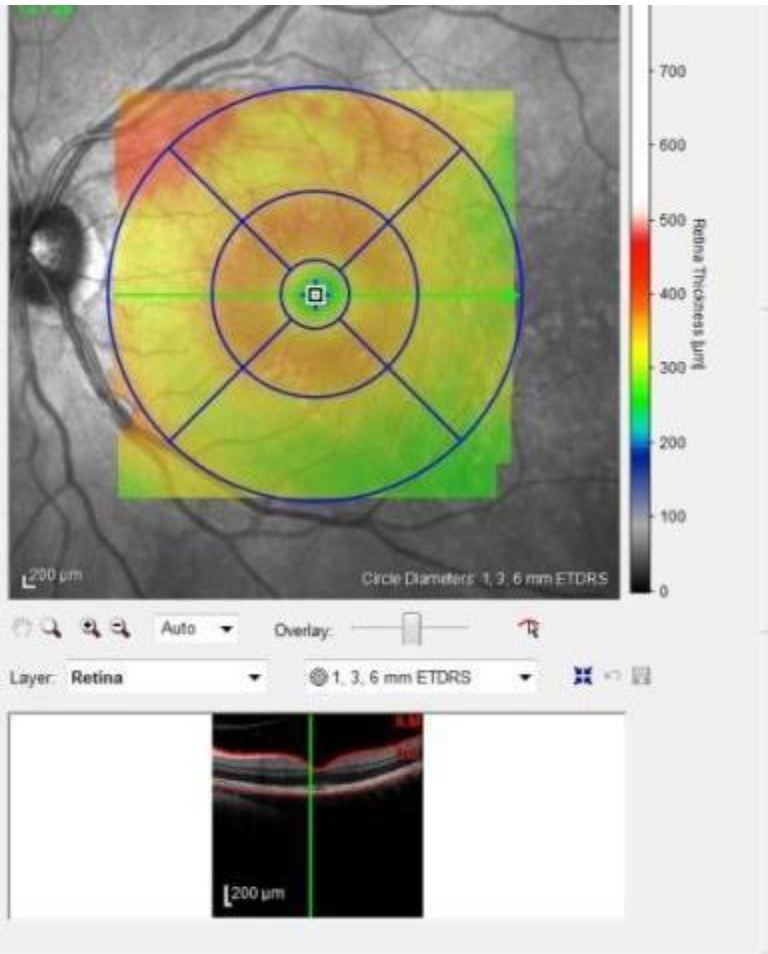
B. Andreas, 1958

- seit 2011 leichte Uveitis am linken Auge
- HLA-A-B 27-Positivität
- klinisch kein Hinweis für Bechterew oder reaktive Arthritis
- kein Hinweis für Sarkoidose oder Morbus Behçet
- ANA/ANCA negativ
- Augendruck os bis 40 mm Hg
- MTX bis 20 mg, Nebenwirkungen
- An März 2012 Remicade (4-6 Wo) und MTX
- Humira

Köpfe Knötchen sind auch ein Kriterium für die Uveitis-Aktivität



2016

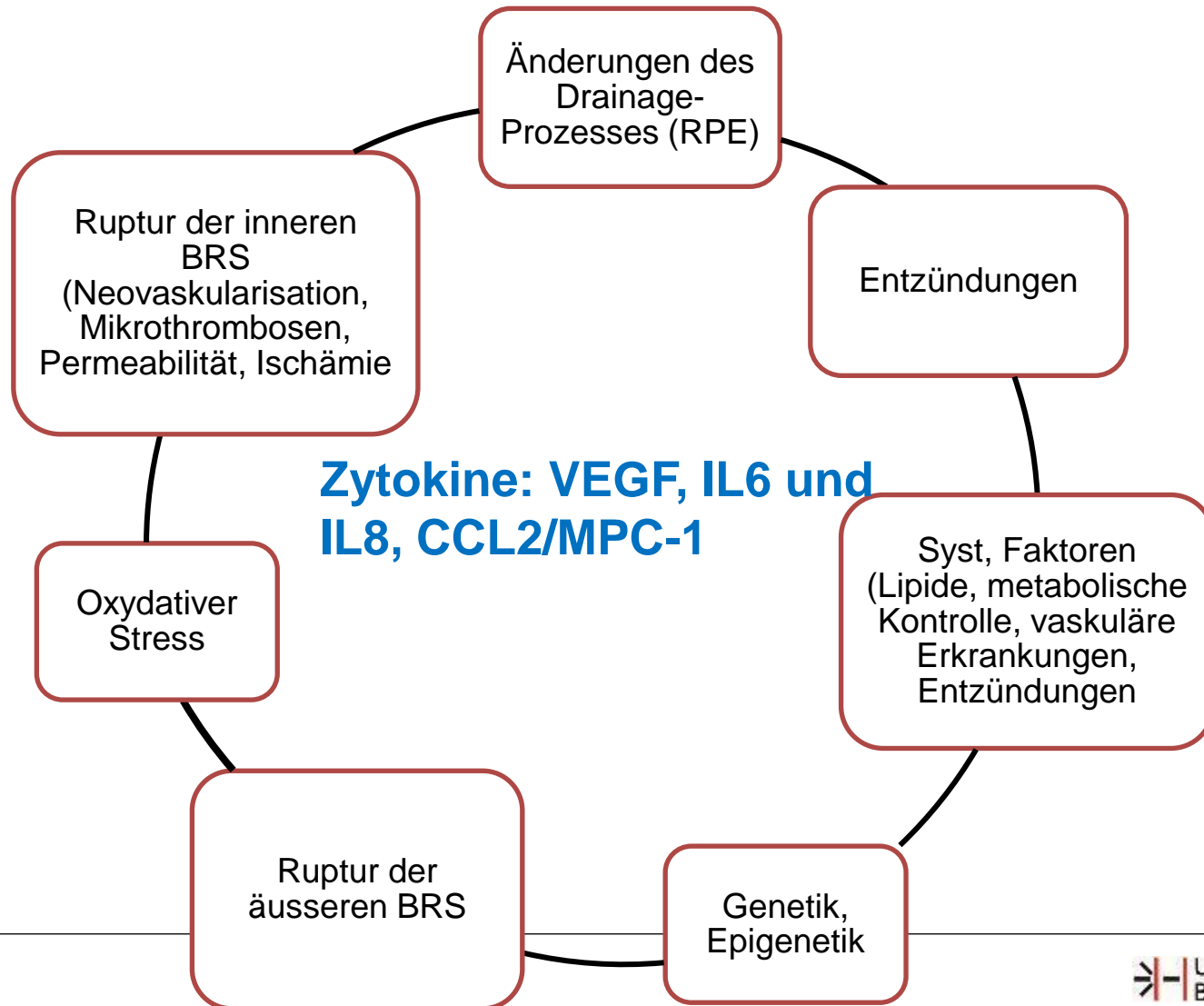


Perizentrale Verdickung

10.09.1958
22.03.2016, OS

Einleitung - Epidemiologie

Makulaödem: Resultat verschiedener lokaler und systemischer Mechanismen



Uveitis

- Das Makulaödem kann bei den vorderen, intermediären und posterioren Uveitiden auftreten, mit sehr unterschiedlichen Ätiologien, infektiös oder autoimmun
- Die **Ruptur der inneren und äußeren Blut-Retinaschranke** hilft bei der Entstehung des entzündlichen Makulaödems mit
- Diagnose ist primär klinisch und basiert auf einer **minutiösen Untersuchung** aller Augenstrukturen, anschließend OCT.

- Makulaödem: häufigste Ursache für **Visusminderung** im Rahmen einer Uveitis
- Makulaödem: wichtiger Entscheidungspunkt bei der **Wahl der Therapie**

Entzündliches Makulödem - Epidemiologie

- V.a. bei hinteren Uveitiden
 - Birdshot Chorioretinopathie
 - Sarkoidose
 - M. Behçet

- Aber auch bei HLA-B27 pos. Uveitiden

- 20 -30% (Rothova)
- 1/3 der Patienten mit uveitischem Makulaödem hat Visus < 0.1
- Sehr wichtige Ursache des Visusverlustes bei Kindern!
- Zunahme mit der Aktivitätsdauer der Uveitis
 - 17% nach 1 Jahr
 - 30% nach 5 Jahren Smith, 2009)

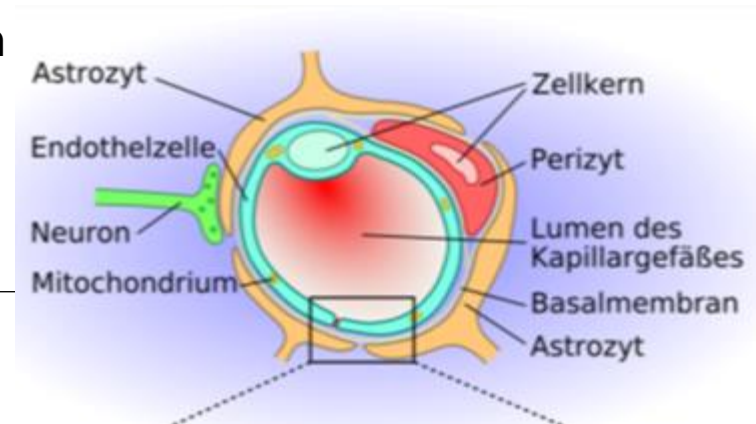
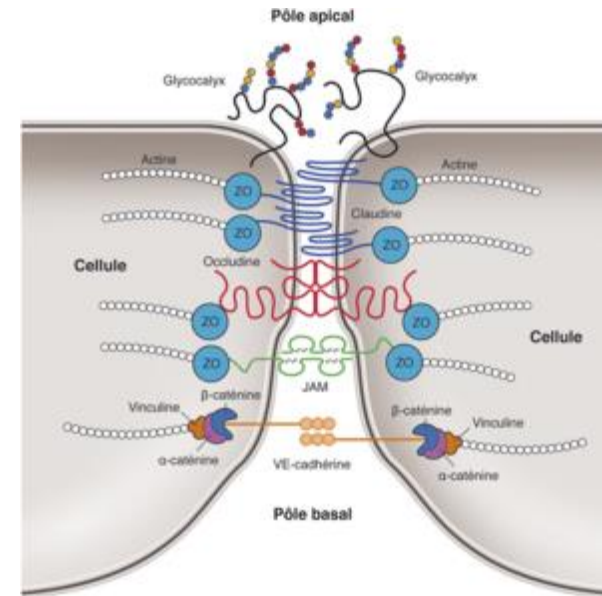
Étiologies des uvéites	Fréquence de l'œdème maculaire/uvéite (%)
HLA B27	12–13
Toxoplasmose	7,5–21
Sarcoïdose	59
Birdshot	50,5–100
Behçet	24
Vogt-Koyanagi-Harada	100
Ophtalmie sympathique	100
Choroïdite multifocale	
<i>Juvenile idiopathic arthritis (JIA)</i>	60
Sclérites	13
Idiopathique	



Die retinalen Schranken

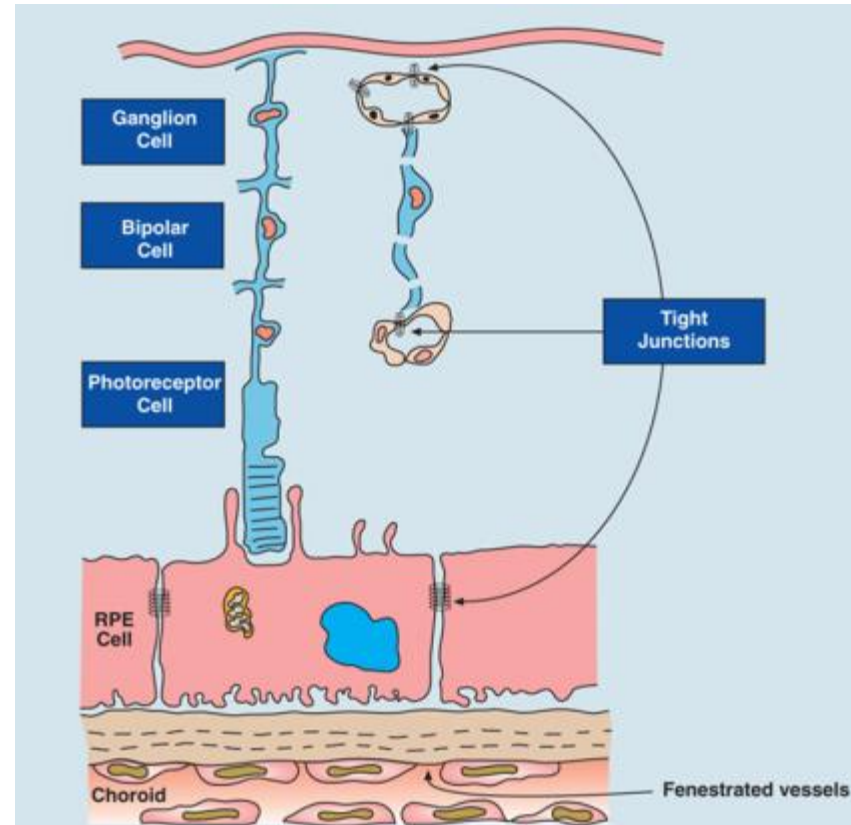
Die innere Blut-Retina-Schranke (iBRS) an den Gefäßen

- innere und die äußere Blut-Retina-Schranke garantieren Absenz von intraretinaler Flüssigkeit und damit die Bewahrung eines guten Visus.
- Die innere BRS: **Tight junctions** zwischen den Endothelzellen der nicht fenestrierten retinalen Kapillaren, der **Perizyten** und der Füßchen der **makroglialen** Zellen der Netzhaut (Astrozyten und gliale Müller-Zellen).
- Ruptur der inneren Blutretinaschranke - **VEGF-A** ist ganz besonders beteiligt bei der erhöhten vaskulären Permeabilität. Die BRS kann wiederhergestellt werden durch Verminderung des VEGF-A- Spiegels oder durch die Verstärkung der Tight-junctions zwischen den Endothelzellen durch Kortikosteroide.



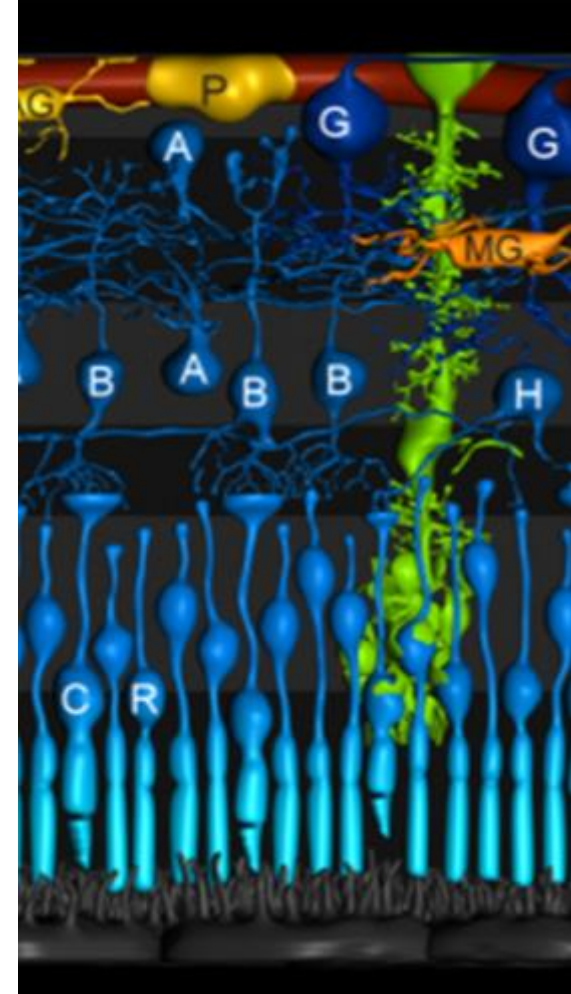
Die äussere Blut-Retina-Schranke (eBRS) am RPE

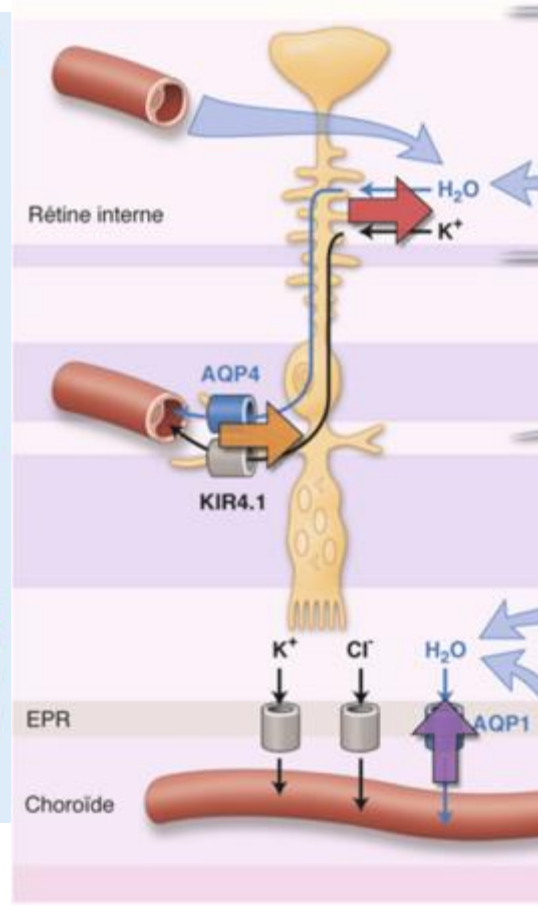
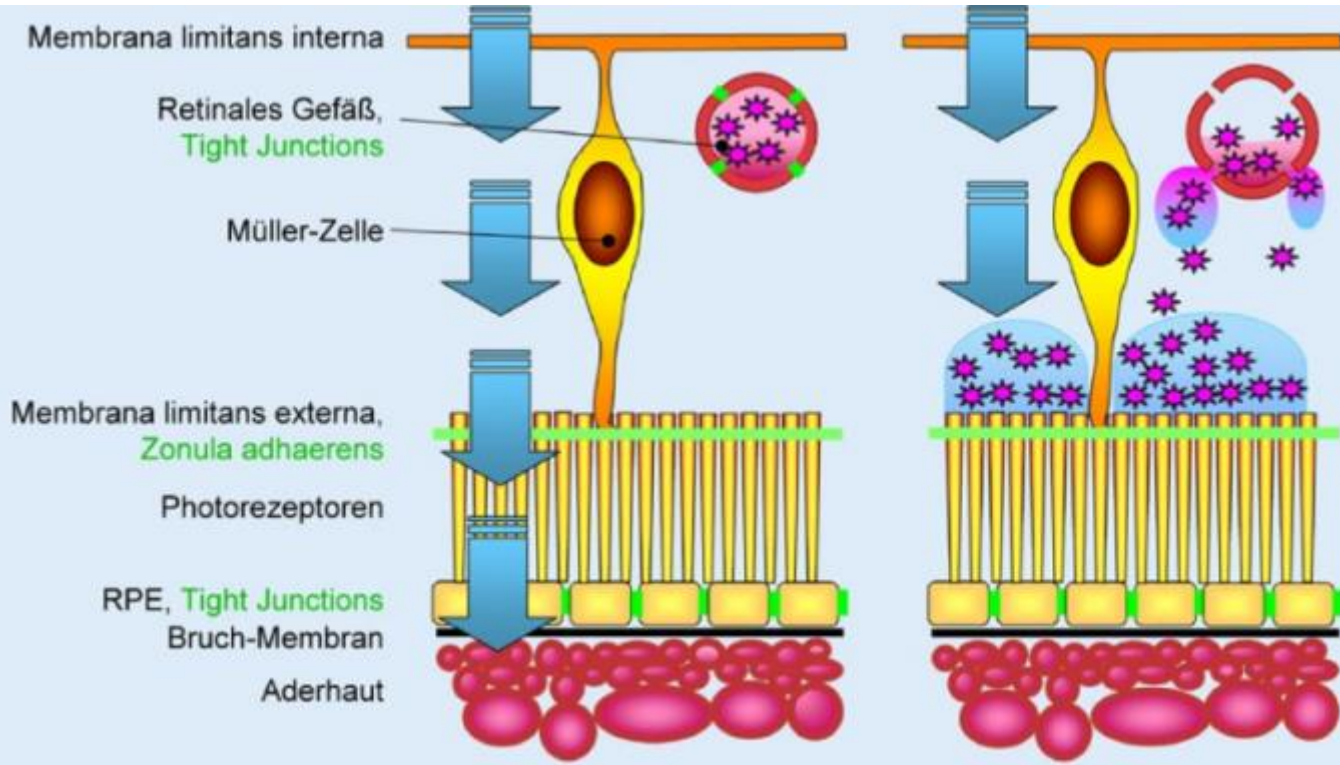
- wird gebildet aus den Zonulae occludentes und den Zonulae adherentes zwischen den Zellen des **retinalen Pigmentepithels**.
- Hauptrolle: Kontrolle des Austausches von **Wasser und Ionen sowie Metaboliten** zwischen der Choriocapillaris und der äußeren Netzhaut
Sie garantiert das **Immunprivileg** des Auges und limitiert die Passage von **toxischen Substanzen**.
- Die Funktion als Barriere kann auf verschiedene Weisen verloren gehen: Dysfunktion der Zellen des Pigmentepithels, Destabilisierung der Tight Junctions, Veränderungen der Membran limitans externa.



Aufgaben der Müller-Zellen

- Die glialen Müller-Zellen sind für die **Aufrechterhaltung der retinalen Homöostase** unentbehrlich damit die Neurone funktionieren und überschüssige Neurotransmitter eliminiert werden.
- Dafür besitzen sie **Kanäle für Wasser (AQP4) und Kalium (Kir4.1)**. Sie können Wasser und Kalium absorbieren und so das osmotische Gleichgewicht der Netzhaut aufrechterhalten. Sie besitzen ebenfalls **Transportproteine**, welche **Neurotransmitter** wieder aufnehmen und rezyklieren können.
- Unter pathologischen Verhältnissen (Makulaödem) werden diese Kapazitäten überschritten. Weder die Homöostase noch die Elimination der Neurotransmitter sind gesichert. Diese Phänomene sind für die Neuronen **potenziell zytotoxisch**



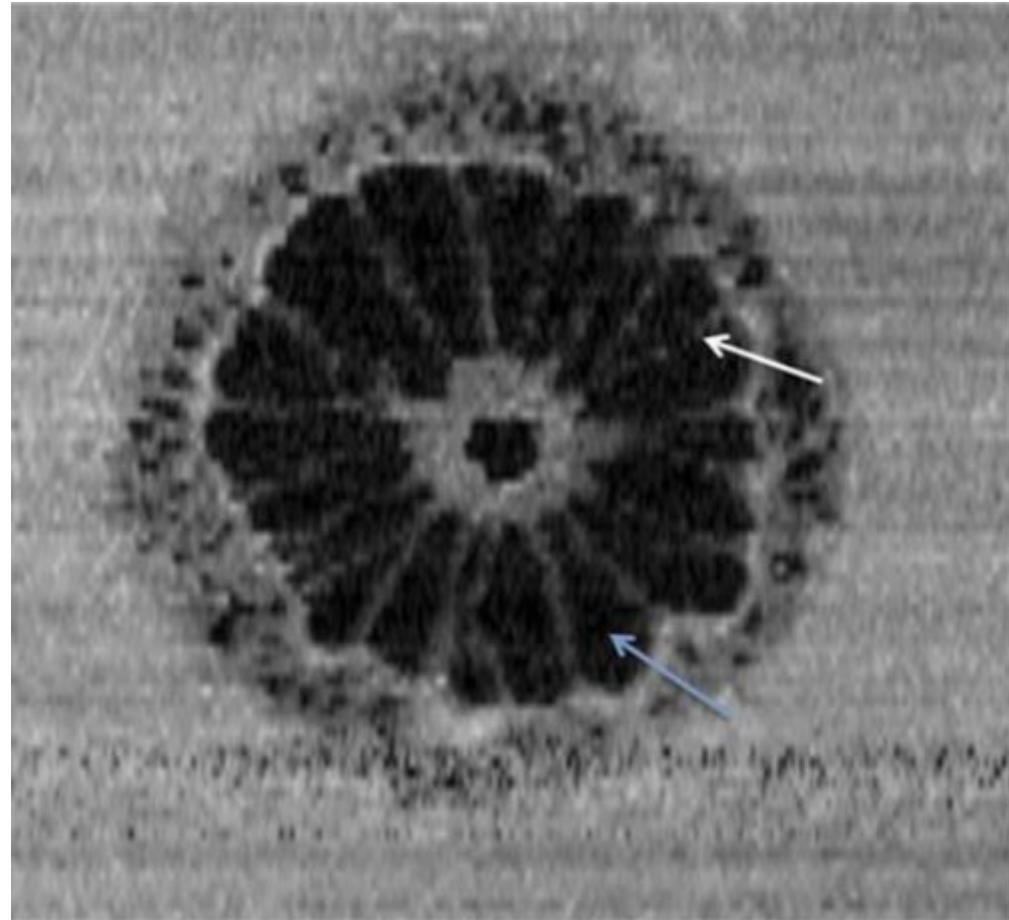


Cedèmes maculaires

Morphologie des Makulaödems

Morphologie des zystischen Makulaödems

- charakterisiert durch das Vorhandensein eines amorphen oder fein granulierten Materials **in der äußeren plexiformen Schicht und in der inneren Körnerschicht.**
- Häufig findet sich, Makulaödem eine **radiäre Struktur** von der Makula gegen die periphere Netzhaut hin, aufgrund der Orientierung der Henle-Nervenfaserschicht.
- In der Histologie: keine kausale Voraussage.

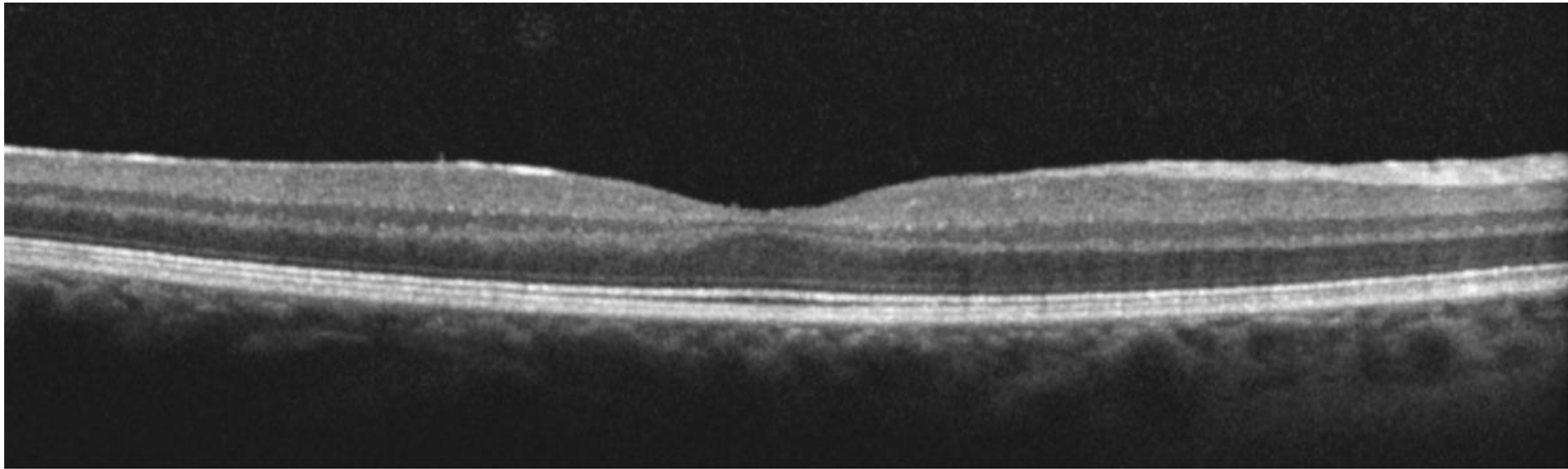


5 Aspekte des Makulaödems im OCT

- **perizentrale Verdickung:** im Gebiet 1000 μm bis 3000 μm um das Zentrum
 - > 300 μm bei einem Time-Domain OCT (Stratus)
 - > 370 μm bei einem Spectral Domain OCT (Spectralis)
 - diese Verdickung kann gut verpasst werden, wenn man nicht darauf achtet
- **diffuse makuläre Verdickung:** makuläre retinale Dicke und perizentrale Verdickung
- **diffuses makuläres Ödem:** zentrale und perizentrale makuläre Verdickung mit Vorhandensein von hyporeflektiver intraretinaler Flüssigkeit
- **zystoides Makulaödem:** in der äußeren plexiformen Schicht (Henle Schicht)
- **seröse Netzhautabhebung:** Trennung der sensorischen Netzhaut von der Verbindung Pigmentepithel/Choriocapillaris

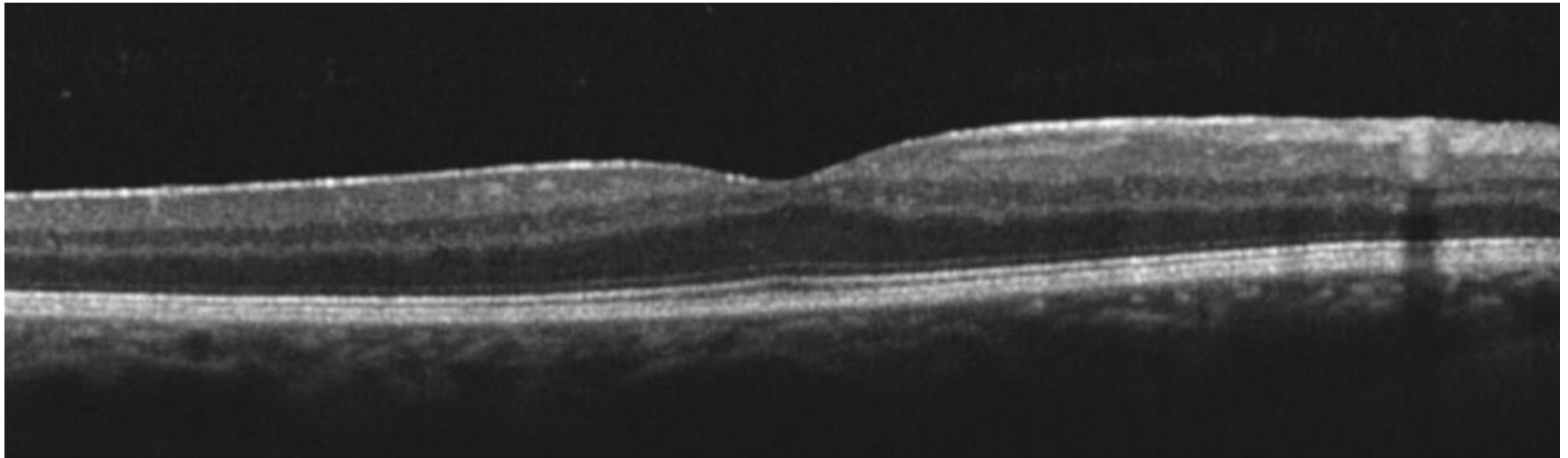
Perizentrale Verdickung:

- im Gebiet 1000 μm bis 3000 μm um das Zentrum
 - > 300 μm bei einem Time-Domain OCT (Stratus)
 - > 370 μm bei einem Spectral Domain OCT (Spectralis)
 - diese Verdickung kann gut verpasst werden, wenn man nicht darauf achtet



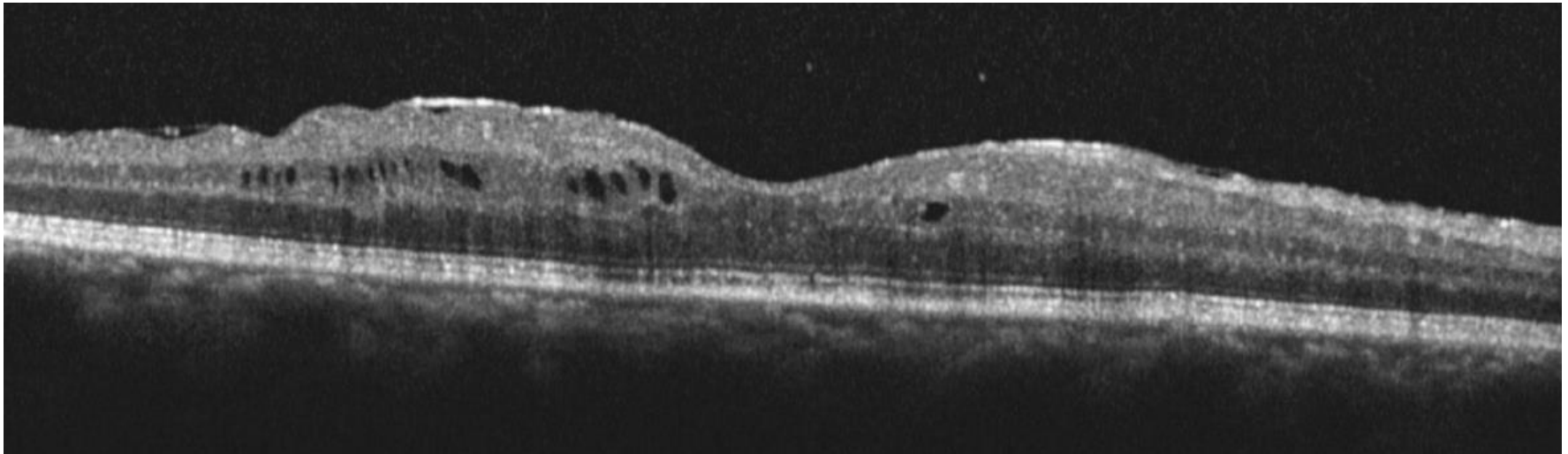
Diffuse makuläre Verdickung

makuläre retinale Dicke und perizentrale Verdickung



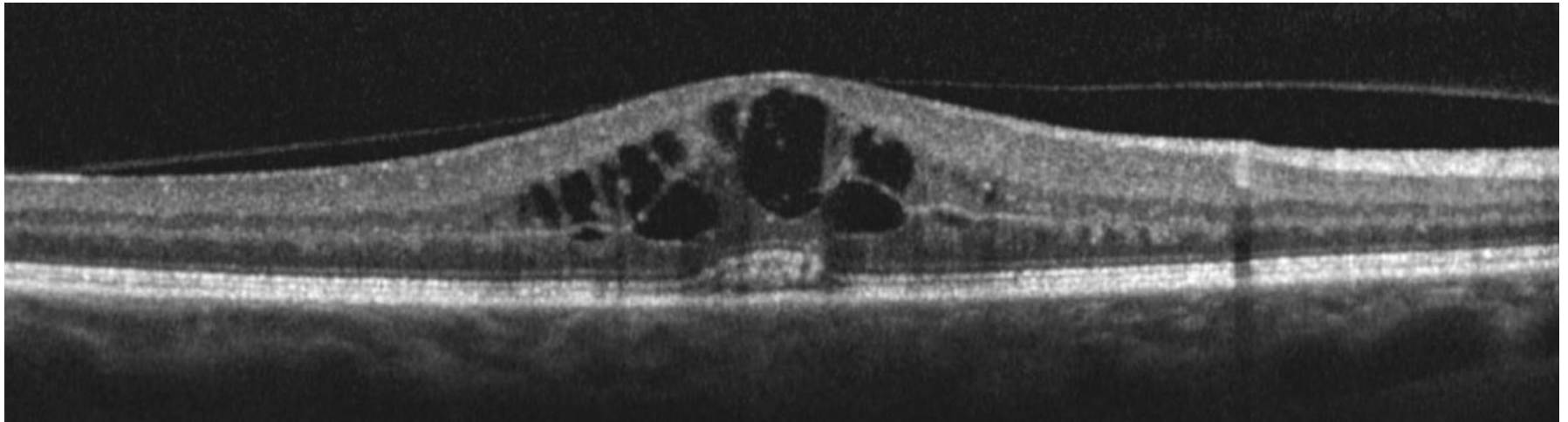
Diffuses makuläres Ödem

- zentrale und perizentrale makuläre Verdickung mit Vorhandensein von hyporeflektiver intraretinaler Flüssigkeit



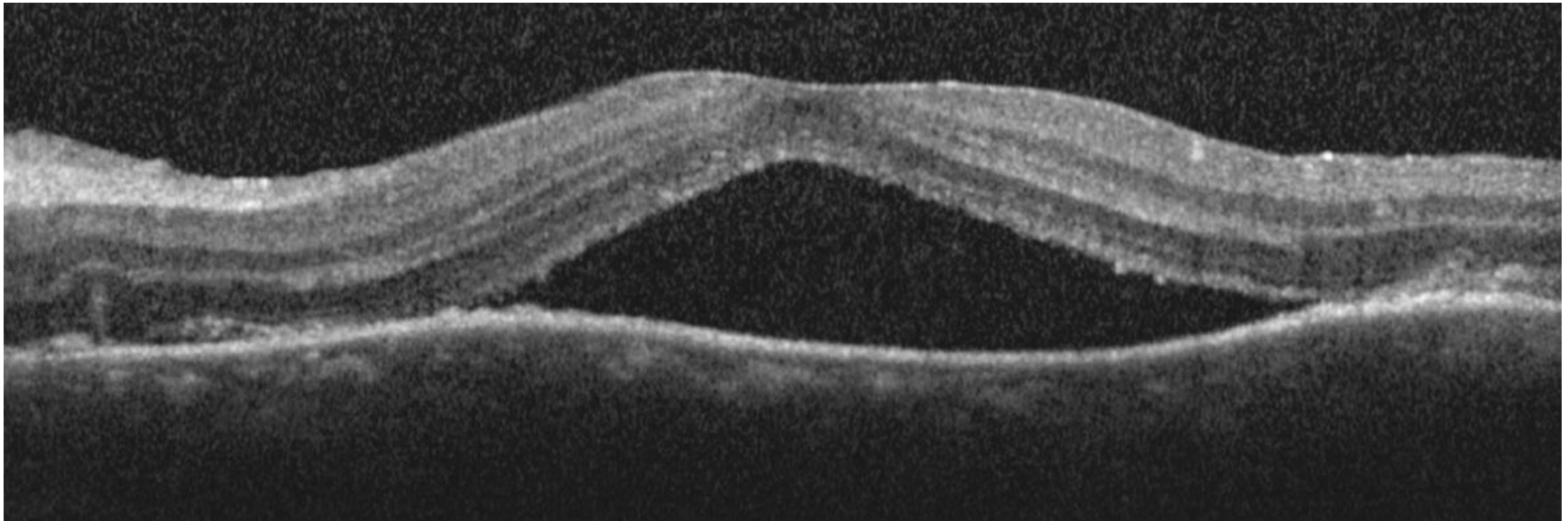
Zystoides Makulaödem

- in der äußeren plexiformen Schicht (Henle Schicht)



Seröse Netzhautabhebung

- Trennung der sensorischen Netzhaut von der Verbindung Pigmentepithel/Choriocapillaris



OCT und Uveitis - Bildgebung

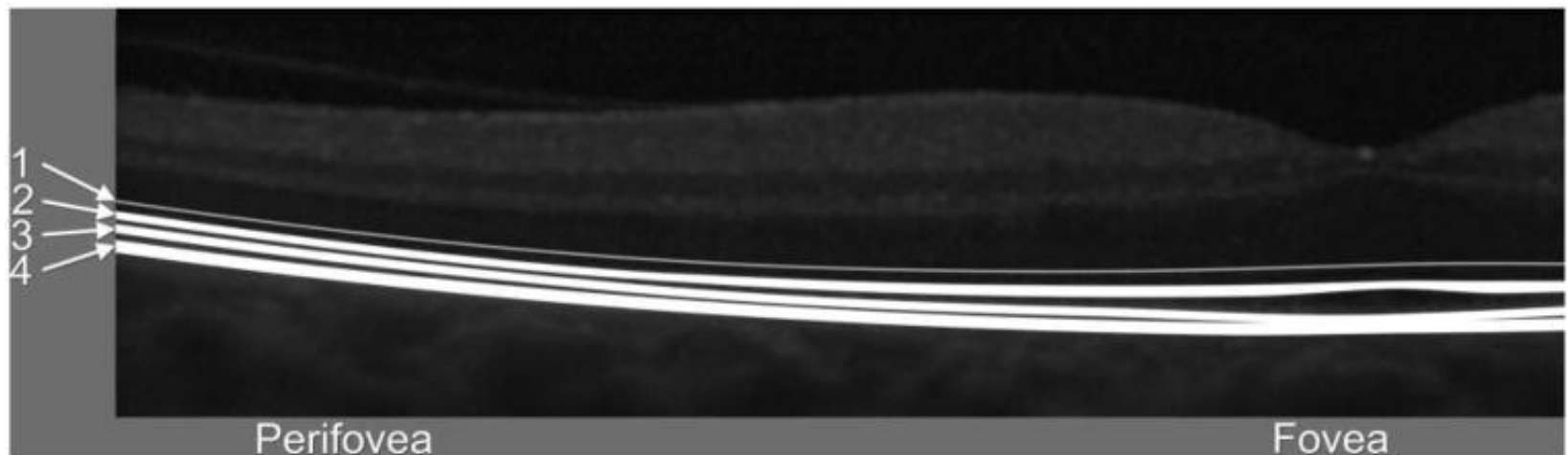
Die 4 Linien im OCT

Band 1, the ELM;

Band 2, the boundary between the ISs and OSs of the photoreceptors;

Band 3, the OS tips or Verhoeff membrane;

Band 4, the RPE, possibly including Bruch membrane and the choriocapillaris.



OCT und Uveitis

- **Diagnostik**
- Objektivierbare anatomische **therapeutische** Wirkung
- **Prognose** für visuelle Erholung

Wichtige Befunde

- Makulaödem
- Epiretinale Membran
- Vitreomakuläre Traktion
- Foveale Atrophie
- Lamelläre/durchgreifende Makulaforamen

4 Linien

- Membrana limitans externa
- **Ellipsoide Zone / Grenzschicht innere und äußere Segment der Fotorezeptoren**
- Linie der äusseren Zapfensegmente
- Retinales Pigmentepithel/ Bruch Komplex

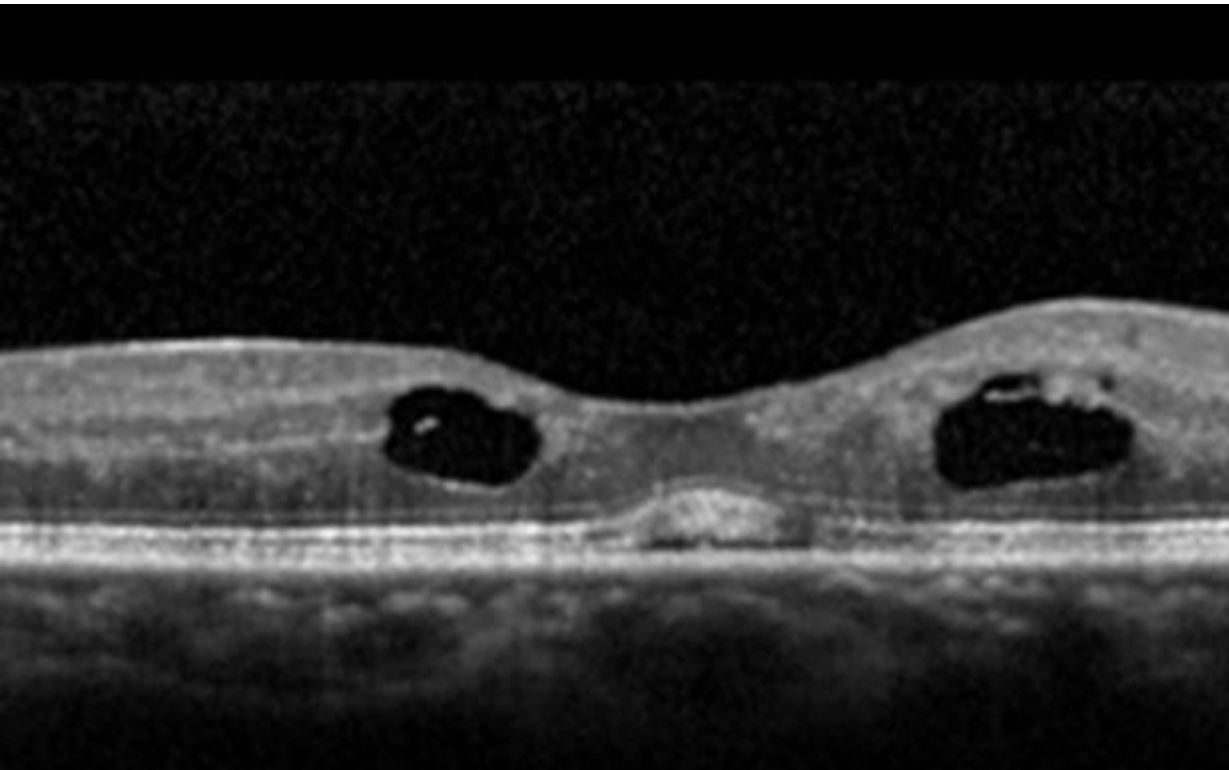
- Integrität
- Unterbrechungen
- Reflektivität
- Dicke
- Anormale Strukturen

Wann kann eine Netzhautverdickung als abnormal betrachtet werden?

- SD OCT: $> 350 \mu$
- Die Dickenmessung und Segmentierung ist bei den verschiedenen Geräten unterschiedlich
- Im Verlauf ist der Gebrauch desselben Gerätes sinnvoll!
- Ausgezeichnete Reproduzierbarkeit mit dem SD-OCT
- Noch verbessert mit dem «eye tracking»
- Schätzung dass mit dem Spectralis™ ein Unterschied von $8 \mu\text{m}$ signifikant ist

Zusammenfassung: Prognostische Faktoren für eine Verschlechterung

- Desorganisation der inneren Netzhautschichten
- Verdünnung der Ganglienzellschicht
- Tiefes Verhältnis Netzhautgewebe / Flüssigkeit
- Ausgedehnte Unterbrechung der ellipsoiden Schicht/Limitans externa
- Hyperreflektive Punkte
- Fibrose, subfoveoläres Exsudat



Fazit

- Zystoides Makulaödem
- Diffuses Makulaödem (tendenziell schlechtere Prognose)
- Seröse Netzhautabhebung (keine Verschlechterung der Prognose)
- **Ellipsoide Zone / Grenzschicht innere und äußere Segment der Fotorezeptoren**



Das Fluoreszenzangiogramm (eventuell mit ICG)

ermöglicht die Gesamtschau der Elemente, welche eine Uveitis charakterisieren: Vaskularitis, Kapillaritis, Papillitis, Retinitis, Chorioretinitis, Choroiditis. Wichtig zur Entdeckung von subklinischen Verläufen

- Analyse der Makula
- Nachweis von assoziierten Vaskulitiden und ihrem okklusiven Charakter
- assoziierte Papillitis
- choroidale Granulome
- Neovaskularisationen präretinal, parapapillär und choroidal
- Argumente zur Ätiologie, Überwachung des therapeutischen Erfolges
- aber: Fluoreszenzangiographie kann beginnendes oder diffuses Makulaödem nicht darstellen



Therapeutische Ansätze

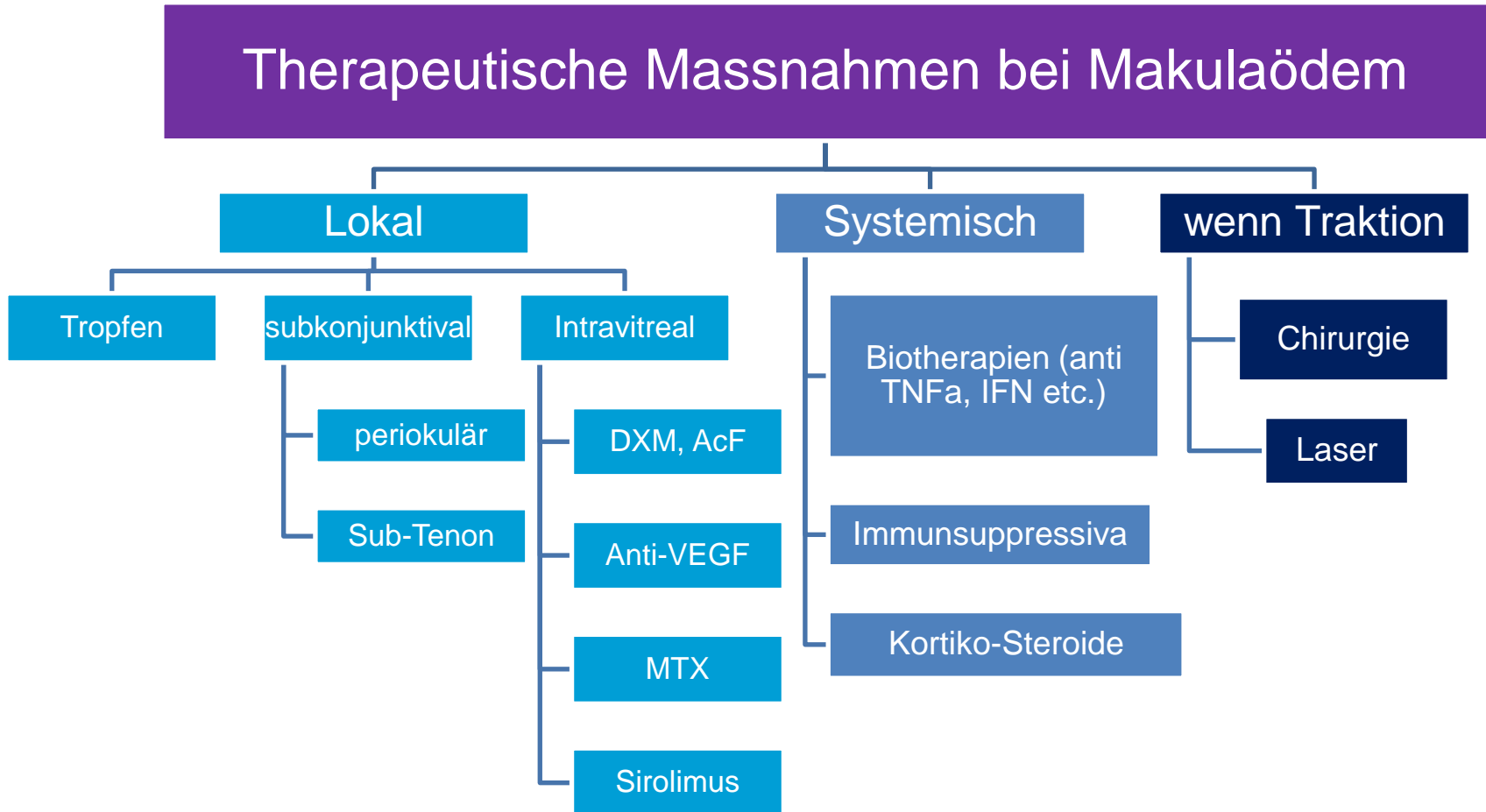
Behandlung des Ödems vs Behandlung der Entzündung

- Kortikosteroide: kritische Grenze bei 5-7,5 mg/Tag
- Immunmodulatoren
- Calcineurin-Antagonisten: Cyclosporin; Mykophenolat teuer
- Biologika
- Anti-TNF: teuer, schwere Nebenwirkungen
- Interferon alpha 2A: teuer, Wirkungseintritt möglicherweise erst nach zwei Monaten

- Lokal: Selten erfolgreich; subTenon; retrobulbär
- Intraokulare Injektion

- Retisert (Fluocinolon), Ozurdex Dexamethason, Triamcinolon möglicherweise toxisch für das Pigmentepithel
- Diamox
- Stimulation der Rezeptoren für Wachstumshormone im Pigmentepithel (Somatostatin, Octreotide)
- Chirurgie : Epiretinale Membran, Vitrektomie, Traktion

Therapeutische Massnahmen bei Makulaödem



Entscheidungskriterien

Aetiologie

- Infektiös
- nicht-infektiös
- maligne

Terrain

- Kinder: Ø syst.KS
- Linse: Ø intravitr KS
- Glaukom: lokale KS
- Schwangere

Begleitfaktoren

- Thrombosen,
- ERM,
- Ischämie

Personifizierte Medizin

Nach Indikationen

- Kompendium
- Krankenkasse

Uveitis

- Anat. Typ
- Ein- beidseitig
- Behçet/schwere Vaskulitis:
KS-Bolus
- und/oder Immodulatoren
- Birdshot: KS +
Immunspression

Nebenwirkungen VA

- Drucksteigerung
durch KS
- Lokale KS
- NW auf syst.
Therapie

Management des Makulaödems

- unterschiedliche Meinungen
- Immunsuppressiva, Biologika, Interferon: wenn Kortikosteroide nicht genügen
- die Wirkung der Immunosuppressiva auf das Makulaödem ist verzögert, manchmal bis 6 Monate. Der Verlauf muss mindestens 2-3 Monate beobachtet werden, bevor eine ungenügende Wirkung attestiert wird

Zusammenfassung

Fazit

- Eine normale Sehschärfe schließt das Vorhandensein eines zystoiden Makulaödems nicht aus
- eine frühzeitige Behandlung des entzündlichen Makulaödems ist obligatorisch, um strukturellen Schaden an den Fotorezeptoren zu vermeiden
- Topische Kortikosteroide allein sind zur Behandlung eines uveitischen Makulaödems ungenügend
- Die chirurgische Behandlung soll sich beschränken auf Fälle mit vitreomakulärer Traktion

