

Diplomarbeit

**Analyse von zytologischem Material am Auge bei
Verdacht auf ein herpetisches Geschehen im Zeitraum
von 2001-2011**

Eine (explorative) retrospektive Datenanalyse

eingereicht von

Isabelle Christine Heilmeier

Geb.Dat.: 24.09.1986

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitäts-Augenklinik Graz

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Andreas Wedrich und Dr. Beate Wegscheider

Graz, den 30. September 2013

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift (Isabelle Christine Heilmeier)

Danksagungen

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich hier für die Unterstützung, nicht nur während der Diplomarbeit, sondern während des gesamten Studiums danken.

Auch bedanke ich mich bei meinen Betreuern Prof. Dr. Andreas Wedrich und Dr. Beate Wegscheider für die Bereitstellung des Themas und für die wunderbare und flexible Zusammenarbeit. Die andauernde Bereitschaft mir mit Wissen, Geduld und Hilfe zur Seite zu stehen war großartig.

Vorwort

Um einen flüssigen Stil zu gewährleisten, die Lesbarkeit zu erleichtern und zahllose Ergänzungen zu vermeiden, habe ich alle geschlechtsbezogenen Wörter nur in eingeschlechtlicher Form verwendet. Wie es im deutschsprachigen Raum üblich ist, ist dies die maskuline Form. Es sei betont, dass aber selbstverständlich alle geschlechtsbezogenen Wörter sowohl für Männer und als auch für Frauen gleichwertig sind.

Zusammenfassung

Einleitung: Die anteriore Uveitis ist die häufigste Form einer intraokularen Entzündung. Auf viraler Basis ist diese in erster Linie durch das humane Herpes Virus (HHV) oder durch das Varizella Zoster Virus (VZV) verursacht. Die Diagnose kann sowohl anhand des morphologischen Bildes, als auch durch eine PCR-Untersuchung des invasiv gewonnenen Materials gestellt werden. Das morphologische Bild kann durch fünf Hauptkriterien umrissen werden: erhöhter intraokularer Druck, Netzhautnekrosen, Irisatrophien, Hornhauthinterwandbeschläge und Hornhauttrübung. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Hypothese, ob in Abwesenheit dieser fünf Kriterien die Wahrscheinlichkeit eines negativen Befundes signifikant erhöht ist und in diesem Fall ein invasives Verfahren zur Materialgewinnung vermieden werden könnte.

Methoden: In einer retrospektiven Datenanalyse wurden die Daten von allen Patienten mit einer anterioren Uveitis und einem Verdacht auf ein herpetisches Geschehen mit dem Ergebnis einer durchgeführten PCR in Relation gebracht. Die Daten aus dem Zeitraum 2001 bis 2011 wurden von der Augenklinik der Medizinischen Universität Graz zur Verfügung gestellt.

Ergebnisse: Insgesamt erfüllten 94 Patienten (94 Augen) unsere Einschlusskriterien für die statistische Berechnung. Von diesen konnten 27 Patienten (27 Augen) positiv auf das HHV-1 getestet werden, während 64 Patienten (64 Augen) ein negatives Ergebnis aufwiesen. Zudem hatte je ein Patient ein positives Ergebnis für Toxoplasmose, HHV-2 und VZV. Von den aufgestellten Kriterien wurde ein erhöhter intraokularer Druck am häufigsten (57 Patienten) diagnostiziert und wies auch die höchste Sensitivität von 0.704 auf. Am seltensten wurde das Kriterium der Netzhautnekrosen diagnostiziert (2 Patienten), allerdings konnte hierbei die höchste Spezifität von 98% evaluiert werden. Es konnte für kein Kriterium, isoliert betrachtet, ein signifikantes Ergebnis für eine vorliegende Infektion mit HHV-1 berechnet werden, auch wenn beim Vorliegen einer Hornhauttrübung klare Tendenzen zu erkennen

waren. Ferner erbrachte das gleichzeitige Auftreten von einer Hornhauttrübung in Kombination mit dem Vorliegen von Hornhauthinterwandbeschlägen einen signifikanten Wert von 0,049.

Konklusion: Da es sich bei der viralen anterioren Uveitis um eine komplexe Erkrankung mit zahlreichen Differentialdiagnosen handelt und gleichzeitig Limitierungen durch den retrospektiven Charakter der Studie vorlagen, konnten für eine Infektion mit dem humanen Herpesvirus, neben statistisch berechneten Tendenzen, keine eindeutigen klinischen Befunde evaluiert werden. Deshalb sind in zweifelhaften Fällen immer noch ein invasives Vorgehen und eine Auswertung von zytologischem Material mit Hilfe einer PCR anzuraten. Zudem könnte unsere Studie für zukünftige ähnlich aufgebaute Studien in prospektiver Form dienen.

Abstract

Objective: The anterior uveitis is the most frequent form of an intraocular inflammation. On a viral basis this is primarily caused by the human herpes virus 1 (HHV-1) or the varicella zoster virus (VZV). On the one hand, the diagnosis can be made based on the clinical presentation and, on the other hand, the infection can also be diagnosed by an invasive intervention and an analyse of the samples by PCR. The morphological picture is outlined by five main criteria: increased intraocular pressure, retinal necrosis, iris atrophy, corneal backscatter, posterior synechiae and corneal opacity. The purpose of the present study is to investigate the hypothesis whether there is a significant difference in the absence of these above mentioned five criteria and a negative testing result by a PCR. If that were the case there could have been a possibility to avoid an invasive intervention.

Methods: We reviewed medical records of all patients who underwent a diagnostic vitrectomy or a biopsy in the context of an anterior uveitis with suspected human herpes virus 1. The results of these PCRs were related to the clinical presentation in a retrospective data analysis. The database between the time of 2001 to 2011 was provided by the University Ophthalmology Hospital in Graz, Austria.

Results: Total, 94 patients (94 eyes) met our criteria of inclusion for the statistical analysis. There were 27 patients (27 eyes) who have been tested positive on the HHV-1 while 64 patients (64 eyes) had a negative result for this species. Furthermore one patient was tested unilateral positive for toxoplasmosis, one patient had a unilateral positive result for the HHV-2 and another for VZV. Within the patients who were suspected to have HHV-1 the „increased intraocular pressure“ was the most frequent diagnosed criterion (57 patients) with the highest sensitivity of 0.704. The retinal necrosis was the least diagnosed criterion (in two patients) but with the highest specificity of 0.985. Although there was no significant result for each isolated criteria itself we evaluated clear trends for the opacity of the cornea. The simultaneous

appearance of a corneal opacity in combination with corneal backscatter showed a significant value of 0.049.

Conclusio: Viral anterior uveitis is a complex disease with several differential diagnoses. Therefore and because of the limitations of a retrospective study we were only able to evaluate trends and no clear clinical directives except the simultaneous occurrence of opacity of the cornea and corneal scatters. Hence in doubtful cases an invasive procedure for an analysis of the cytological samples by using PCR is still advisable. Moreover, this study could be used to design other similar studies but in a prospective way.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Vorwort.....	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract.....	vi
Abbildungsverzeichnis.....	xi
Tabellenverzeichnis.....	xiv
Einleitung.....	16
1 Vordere viral bedingte Uveitis	18
1.1 Einteilung	18
1.2 Epidemiologie.....	22
1.3 Ätiologie	22
1.4 Erregerformen	23
1.4.1 Humanes Herpesvirus 1 und 2	24
1.4.2 Varizella-Zoster-Virus	24
1.5 Übertragung und Verbreitung der Herpesviren	24
1.6 Infektionsmechanismen der Herpesviren	25
1.7 Pathophysiologie.....	27
1.7.1 Risikofaktoren für eine Ansteckung	27
1.7.2 Reaktivierungen von Herpesinfektionen	28
2 Klinik.....	29
2.1 Symptome	29
2.1.1 Die akute Verlaufsform	29
2.1.2 Der chronisch rezidivierende Verlauf.....	30
2.2 Ophthalmologische Befunde	30

2.2.1	Das akute Erscheinungsbild oder das erstmalige Auftreten	31
2.2.2	Iris bombé (Napfkucheniris).....	36
2.2.3	Das chronische Erscheinungsbild oder der rezidivierende Verlauf...	37
2.2.4	Hornhauthinterwandbeschläge	39
2.2.5	Hornhauttrübungen.....	40
2.2.6	Augeninnendruckstörungen.....	41
2.2.7	Ödematöser Sehnervenkopf.....	44
2.3	Diagnostik	45
2.3.1	Die Diagnosekriterien bei einer herpetischen Verdachtsdiagnose....	45
2.3.2	Komplikationen	51
2.3.3	Schlüsselkriterien für andere herpetische Erreger	56
2.4	Diagnostik	60
2.4.1	Materialgewinnung.....	60
2.4.2	Materialuntersuchung	65
2.4.3	Die intraokuläre Antikörperanalyse (Bestimmung des Goldmann-Witmer-Koeffizienten).....	72
2.5	Differentialdiagnosen.....	74
2.5.1	Heterochromie-Zyklitis Fuchs	74
2.5.2	Posner-Schlossman-Syndrom	75
2.5.3	Masquerade-Syndrom	76
3	Ziel der Studie	79
4	Material und Methoden.....	80
5	Ergebnisse – Resultate	82
5.1	Geschlechterverteilung.....	83
5.2	Durchschnittliche Alter bei Stellung der Diagnose.....	83
5.3	Gesamte Ergebnisanzahl der erfüllten Kriterien.....	83

5.4	Diagnostische Effektivität	85
5.4.1	Sensitivität und Spezifität.....	85
5.4.2	Likelihood Wahrscheinlichkeit und Diagnostic Odds.....	88
5.5	Überprüfung der Signifikanz der einzelnen Werte.....	89
5.5.1	Das Kriterium der Hornhauttrübung.....	90
5.5.2	Das Kriterium der Irisatrophie	90
5.5.3	Das Kriterium eines erhöhten intraokularen Druckes.....	91
5.5.4	Das Kriterium der Netzhautnekrosen.....	92
5.5.5	Das Kriterium der Hornhauthinterwandbeschläge	92
5.5.6	Durchführung der logistischen Regression	94
6	Diskussion.....	96
7	Konklusion.....	107
8	Glossar.....	109
9	Abkürzungsverzeichnis	120
10	Anhang.....	124
11	Literaturverzeichnis	125

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Allgemeiner Aufbau des Auges	16
Abbildung 2: Uveitis-Einteilung	18
Abbildung 3: Eine Katarakt	30
Abbildung 4: Gemischte ausgeprägte Gefäßinjektion bei Iritis	33
Abbildung 5: Einteilung der Synechien	35
Abbildung 6: Posteriore Synechien	35
Abbildung 7: Kleeblattförmige Pupille	36
Abbildung 8: Iris bombée	37
Abbildung 9: Koepe Knötchen Abbildung 10: Busacca Knötchen	38
Abbildung 11: Sektorielle Irisatrophien	38
Abbildung 12: Hornhautpräzipitate mit dem konfokalen Laserrastermikroskop	39
Abbildung 13: Irisatrophien und speckige Hornhauthinterwandbeschlügen	40
Abbildung 14: Bandförmige Hornhautdegeneration	41
Abbildung 15: Hornhauttrübung und unregelmäßige Pupille	41
Abbildung 16: Sehnervenkopfschwellung	45
Abbildung 17: Hornhautpräzipitate bei granulomatösen Entzündungen	46
Abbildung 18: Umschriebene Darstellung des Arlt´ Dreick	47
Abbildung 19: Fleckige Irisatrophien	48
Abbildung 20: Hornhautendotheliitis mit münzförmigen Hornhautpräzipitaten	49

Abbildung 21: Entrundete Pupille	Abbildung 22: Persistierende Pupillendilatation	50
Abbildung 23: Hyphäma		51
Abbildung 24: Papillenexkavation		53
Abbildung 25: Netzhautnekrosen bei Herpes Zoster		54
Abbildung 26: Verlauf einer ARN bei einem immunkompetenten Patienten		55
Abbildung 27: Hutchinson-Zeichen		57
Abbildung 28: Retinitis bei einer CMV-Infektion		58
Abbildung 29: Hornhautödem und Hornhautpräzipitate		59
Abbildung 30: Eulenzellen, Reed-Stern-Berg-Zellen		60
Abbildung 31: Pars Plana Vitrektomie		63
Abbildung 32: Schema eines PCR-Ablaufes		67
Abbildung 33: Fuchs-Heterochromiezyklitis		75
Abbildung 34: Posner-Schlossman-Syndrom mit Hornhautpräzipitaten		76
Abbildung 35: Augenfundus eines primären intraokulären Lymphoms		77
Abbildung 36: Absolute Häufigkeit der fünf Hauptkriterien im Vergleich		84
Abbildung 37: Relative Häufigkeit der fünf Hauptkriterien		84
Abbildung 38: Sensitivität und Spezifität der einzelnen fünf Kriterien		86
Abbildung 39: Positive und Negative Likelihood		88
Abbildung 40: Zusammengefasste Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests		93

Abbildung 41: Relative Verteilung in Abhängigkeit der Anzahl der positiven Kriterien.....	94
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anatomische Klassifizierung nach SUN.....	19
Tabelle 2: Beschreibung der Uveitis nach SUN.....	20
Tabelle 3: International Uveitis Study Group klinische Klassifikation 2008.....	21
Tabelle 4: Gradierung der Anzahl ausgetretener Zellen in der Vorderkammer nach SUN.....	32
Tabelle 5: Gradierung des Flare nach dem klinischen Bild nach SUN	32
Tabelle 6: Schematisierung der Synechien	34
Tabelle 7: Geschlechterverteilung der Patienten.....	83
Tabelle 8: Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Testes.....	85
Tabelle 9: Ergebnisse der richtig- /falsch-positiv und -negativ Getesteten	86
Tabelle 10: Spezifität und Sensitivität.....	87
Tabelle 11: Diagnostic Odds	89
Tabelle 12: Bezug des Testergebnisses mit dem Vorliegen oder Abwesenheit von einer Hornhauttrübung	90
Tabelle 13: Bezug des Testergebnisses mit dem Vorliegen oder der Abwesenheit von einer Irisatrophie	91
Tabelle 14: Bezug des Testergebnisses mit dem Vorliegen oder der Abwesenheit von hohem Druck	91
Tabelle 15: Bezug des Testergebnisses mit dem Vorliegen oder der Abwesenheit von Netzhautnekrosen	92

Tabelle 16: Bezug des Testergebnisses mit dem Vorliegen oder der Abwesenheit von Hornhauthinterwandbeschlägen	93
Tabelle 17: Genaue Werte der Likelihood pro Kriterium.....	124
Tabelle 18: Genaue Werte des Chi-Quadrat-Tests je Kriterium	124

Einleitung

Die Entzündung der mittleren Schicht des Auges, der Uvea, wird als Uveitis bezeichnet. Grob lässt sie sich, je nach anatomischer Lokalisation der Entzündung, einteilen. Unterschieden wird eine vordere (Iritis anterior, Iridozyklitis), intermediäre (Uveitis intermedia), hintere (Uveitis posterior) sowie eine die gesamte Uvea betreffende Panuveitis (1,2). Neben ihrer genauen anatomischen Lokalisation ist auch die Beschreibung des morphologischen Erscheinungsbildes wichtig. Hier differenziert man zwischen einer granulomatösen, fibrinösen und einer unspezifischen Ausprägung. In Zentraleuropa stellt die einseitige, akute mitunter fibrinöse Uveitis anterior eine der häufigsten Erscheinungsbilder der Uveitis dar.

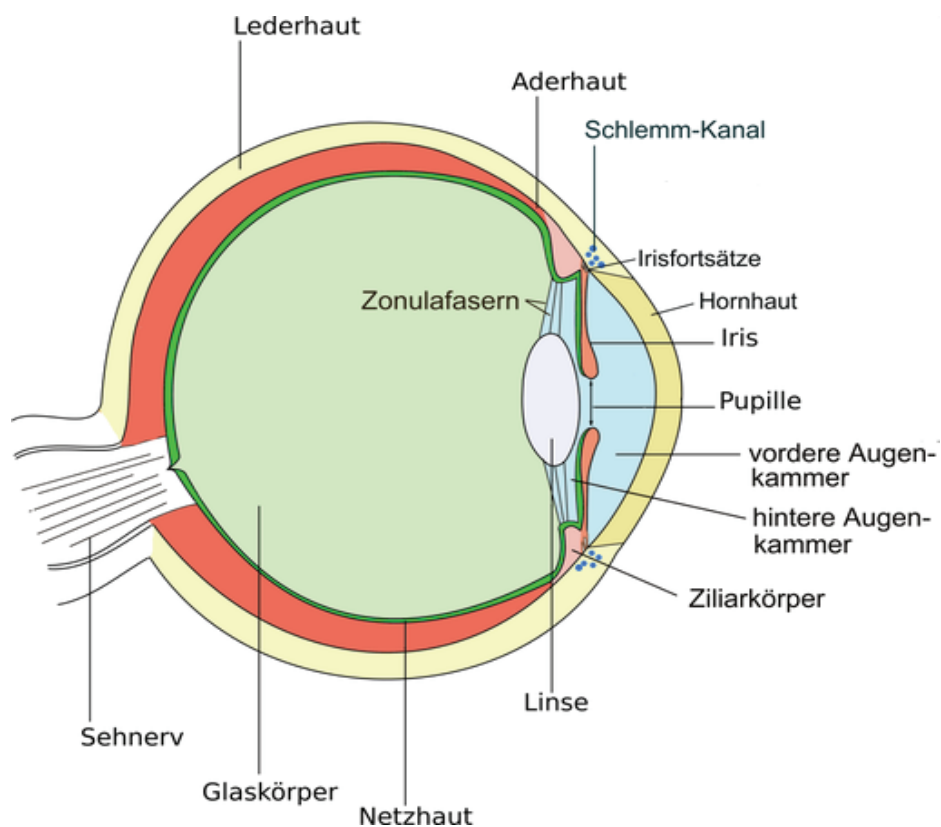


Abbildung 1: Allgemeiner Aufbau des Auges (3)

Ätiologisch unterscheidet man zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Ursachen. Erreger wie z.B. Viren (Humanes Herpes Virus 1 und 2, Varizella Zoster Virus, Ebstein-Barr Virus aber auch Pathogene wie Toxoplasma gondii und Syphilis können bekanntermaßen verschiedenste Formen einer Uveitis auslösen. Nicht-infektiös kommen autoimmunologische Phänomene oder Begleituveitiden im Rahmen von rheumatologischen Grunderkrankungen (Morbus Bechterew, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, systemischer Lupus erythematoses) in Betracht.

Diese Diplomarbeit beschränkt sich auf die Iridozyklitis aufgrund viraler Erreger, wobei der Schwerpunkt auf den humanen Herpesviren 1 und 2 und Varizella Zoster Virus liegt.

Im ersten – theoretischen - Teil werden die epidemiologischen Hintergründe, die viralen Erreger und die pathophysiologischen Mechanismen der vorderen viral bedingten Uveitis behandelt und insbesondere deren klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik beleuchtet.

Der zweite Teil bringt, in Form einer retrospektiven Datenauswertung, das klinische Erscheinungsbild, welches anhand von fünf Hauptkriterien beurteilt wurde, und das Ergebnis einer Vorderkammerbiopsie und die analytische Auswertung in Relation. Da sich der Verdacht auf eine intraokuläre Entzündung hervorgerufen durch Herpesviren aus einem bestimmten morphologischen Bild am Auge und klinischen Zeichen ergibt, werden die Befunde aus invasiv entnommenem zytologischem Material am Auge mit den klinischen Daten in Zusammenhang gebracht.

In der Analyse wurde untersucht, ob in Abwesenheit der klinischen Kriterien, die Wahrscheinlichkeit eines negativen Befundes signifikant erhöht ist und somit die Biopsie vermieden werden könnte. Hierbei wurde auf die gespeicherten Daten der Patienten des Zeitraumes 2001-2011 zurückgegriffen.

Teil I

1 Vordere viral bedingte Uveitis

1.1 Einteilung

Eine erste Standardisierung der Einteilung der Uveitis wurde auf dem ersten internationalen Treffen (SUN – Standardization of Uveitis Nomenclatur) 2004 vereinbart. Aus den SUN-Kriterien gestaltet sich diese Einteilung nach der anatomischen Lokalisation, der Einstufung des Entzündungsgrades und der Evaluation des Outcomes.

Je nach Lokalisation wird eine vordere, intermediäre, hintere und die gesamte Uvea betreffende Panuveitis unterschieden (siehe Abb.2 und Tab.1) (1,2).

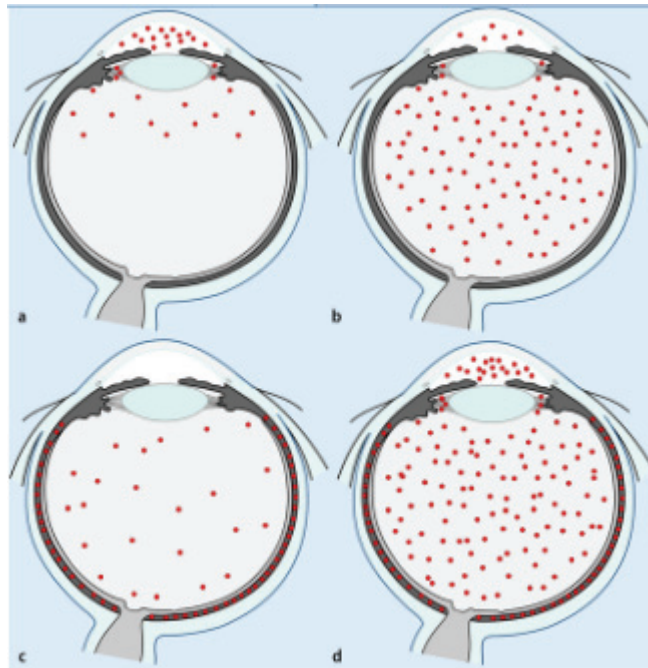


Abbildung 2: Uveitis-Einteilung: a) anteriore b) intermediäre c) posteriore d) Panuveitis (4)

Tabelle 1: Anatomische Klassifizierung nach SUN (5)

Uveitis-Bezeichnung	Betroffene Anteile	Klinisch definierter Entzündungsschwerpunkt
Anteriore Uveitis	Vorderkammer	Iritis, Iridozyklitis, anteriore Zyklitis
Intermediäre Uveitis	Glaskörper	Pars planitis, posteriore Zyklitis Vitritis
Posteriore Uveitis	Retina oder Choroidea	Fokale, multifokale oder diffuse Chorioiditis, Chorioretinitis, Retinochorioiditis, Retinitis, Neuroretinitis
Panuveitis	Vorderkammer, Glaskörper, Retina oder Choroidea	Gesamte Uvea betreffend

Ein weiterer Punkt ist der Beginn der Erkrankung, die Erkrankungsdauer wie auch der Verlauf innerhalb der Erkrankungszeit.

So differenziert man zwischen einem plötzlichen und einem schleichenden Erkrankungsbeginn. Die Erkrankungsdauer gilt bei höchstens drei Monaten als limitiert und bei einem längeren Auftreten als persistierend. Von einer chronischen Verlaufsform spricht man jedoch erst, falls es eine persistierende Erkrankung ist, welche innerhalb von weniger als drei Monaten nach Abschluss der Therapie Erkrankungsrückfälle beinhaltet.

Eine akute Verlaufsform ist durch einen plötzlichen Beginn und eine limitierte Dauer gekennzeichnet. Weiter kann noch eine zu Rezidiven neigende, rekurrente, Form abgegrenzt werden. Die Charakteristika dieser Form sind wiederholte einzelne Erkrankungen, die von symptomfreien Intervallen in

denen keine Therapie erhalten wird und, welche mindestens drei zusammenhängenden Monaten anhalten, unterbrochen werden (siehe Tab. 2) (6).

Tabelle 2 Beschreibung der Uveitis nach SUN (5)

Kategorie	Beschreibung	Charakterisierung
Erkrankungsbeginn	Plötzlich, schleichend	/
Dauer	Limitiert: Persistierend:	≤ 3 Monate ≥ 3 Monate
Verlauf	Akut: Rezidivierend (= rekurrent): Chronisch:	Plötzlicher Beginn, limitierte Dauer Wiederkehrende Episoden mit mind. 3 Mon. Erkrankungspause nach Therapieende Persistierende Entzündung mit weniger als 3 Mon. Pause nach Therapieende

Morphologisch werden die Erkrankungsformen durch das Auftreten von Hornhautpräzipitaten klassifiziert. Das entspricht der Unterscheidung zwischen granulomatösen und nicht-granulomatösen Bildern. Allerdings konnte keine Einigung über eine Standardisierung über deren Präzipitatformen erreicht werden.

Ein weiteres Einteilungsschema wurde für das Auftreten von Zellen in der Vorderkammer und dem sogenannten Flare-Phänomen gefunden, welche beide ein Indiz für die Aktivität der Entzündung darstellen (5,7).

Nach ätiologischen Gesichtspunkten wird folgendermaßen eingeteilt: Man unterscheidet zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Ursachen sowie Erkrankungen im Rahmen eines Masquerade-Syndroms. Genauere Erklärungen bietet Tabelle 3. sowie der Unterpunkt 1.3 Ätiologie.

Tabelle 3 IUSG (International Uveitis Study Group) klinische Klassifikation 2008 (8)

Gruppe	Untergruppe
Infektiös	Bakteriell Viral Fungal Parasitär Andere
Nicht-Infektiös	Bekannte systemische Erkrankung Keine bekannte systemische Assoziation
Masquerade-Syndrom	Neoplastisch Nicht-Neoplastisch

Die viral bedingte vordere Uveitis kann anhand der unterschiedlichen Viren eingeschränkt werden. Grob differenziert man zwischen dem humanen Herpesvirus 1, 2, (HHV-1, 2), dem humanen Varizella Zoster Virus (HVZ) und dem Cytomegalievirus (CMV). HHV und VZV stellen jedoch die häufigsten Viren bei einer vorderen viral bedingten Uveitis dar. Diese sind für 5-10 % der viral bedingten Uveitiden verantwortlich (9).

Die anteriore Uveitis herpetischer Genese fällt je nach Verlaufsform oft sowohl in eine akute als auch in eine chronische Klassifizierung.

1.2 **Epidemiologie**

Die Uveitis im Allgemeinen weist eine Inzidenz von circa 8 000 bis 15 000 Neuerkrankungen pro Jahr auf und hat eine Prävalenz von circa 400 000 Erkrankten in Deutschland. Somit ist die Uveitis nach der altersbedingten Makuladegeneration, dem Glaukom und der diabetischen Retinopathie in Deutschland der vierthäufigste Grund für eine Erblindung (10). Wenn man die gesamte westliche Welt betrachtet verursacht diese circa 10 % der Behinderungen, die das Augenlicht betreffen (5).

Die vordere Uveitis ist mit circa 60% (11) die häufigste Form der Uveitiden. Es wird eine Inzidenz von 17 Neuerkrankungen auf 100 000 Menschen und eine Prävalenz von 34/100 000 auf alle Ausprägungen der Uveitiden geschätzt (11).

Darüber hinaus ist zu beachten, dass Herpesviren bei Analysen von Gewebeproben des Ganglion Gasseri bei über 20-Jährigen mit 18,2% entdeckt wurden hingegen konnten bei über 60-Jährigen fast mit einer hundertprozentigen Wahrscheinlichkeit Herpesviren diagnostiziert werden, d.h. dass insgesamt bei circa 33% der Weltbevölkerung eine Prävalenz von mindestens 33% vorliegt (2).

1.3 **Ätiologie**

Allgemein wird die akute Verlaufsform der vorderen Uveitis in unseren Breiten größtenteils mit HLA-B27 (Human Leukocyte Antigen-B) positiven Patienten assoziiert (50%) (8). Diese genetische Ausprägung ist sonst nur bei etwa 8% in der gesamten westlichen Bevölkerung nachzuweisen. Hier besteht eine Verknüpfung mit Erkrankungen aus dem rheumatischen und immunologischen

Formenkreis wie der ankolyisierenden Spondylitis, der Reiterschen Erkrankung (reaktive Arthritis) und gelegentlich mit der Psoriasisarthritis ebenso mit den entzündlichen autoimmun bedingten Darmerkrankungen (8).

Gleichermaßen häufig sind Autoimmunreaktionen auf Augen-eigene Bestandteile d.h. Reaktionen auf körpereigene Antigene z.B. auf freigeordnete Linsenbestandteile (2).

Andere Gründe schließen traumatische oder postoperative Iritiden nach intraokulären chirurgischen Eingriffen und inkomplette Entfernungen von Linsenresten nach Kataraktoperationen ein.

Im Rahmen systemischer Infektionen seien kurz bakterielle Infektionserkrankungen wie Borreliose, Syphilis, Tuberkulose und Lepra erwähnt. Die anteriore Uveitis auf Boden einer Herpes- oder Cytomegalieinfektion zählt zu den systemischen viralen Infektionen.

Ursachen der chronischen Form der anterioren Uveitis sind die juvenile idiopathische Arthritis, Fuchs` Heterochromiezyklitis (FHC), Sarkoidose, Tuberkulose aber auch Uveitiden viraler Genese durch Humanes Herpes Virus 1, 2 und Herpes Zoster.

1.4 **Erregerformen**

Insgesamt werden acht verschiedene humane Herpesviren unterschieden. Sie verbleiben alle lebenslang episomal im Zellkern des Wirtes und können sich bei einer Abwehrschwäche reaktivieren (12). Weiter teilt man die Herpesviren in drei Unterklassen ein. Die Alpha-Herpesviren umfassen HHV-1, HHV-2 und HHV-3, welches dem Varizella Zoster Virus entspricht. In den Beta-Herpesviren sind HHV-5, welches auch das Cytomeglievirus genannt wird, und HHV-6 und HHV-7 zusammengefasst. HHV-4 oder das Epstein-Barr-Virus und HHV-8 zählen zu den Gamma-Herpesviren. Auch wenn jeder dieser Viren theoretisch auch das Auge betreffen kann, wird im Folgenden jedoch nur auf die

herpetischen Viren eingegangen, die eine relevantere Rolle in der Augenheilkunde spielen, insbesondere in der herpesbedingten anterioren Uveitis. Das wären mit 5-10% das Humane Herpes Virus und Varizella Zoster Virus (9).

1.4.1 Humanes Herpesvirus 1 und 2

HHV-1 und 2 gehören der Gattung der Simplexviren an und werden aus diesem Grund auch gerne als Herpes simplex viridae bezeichnet. Sie weisen einen Durchmesser von etwa 140 bis 180 nm auf. In ihrer ikosaedrischen Kapsel befindet sich ihre DNA und sorgt hier für eine besondere Stabilität, was die Herpesviren relativ resistent gegenüber Mutationen macht. Das Kapsid umgibt eine Virushülle, welche gegenüber Desinfektionsmitteln etc. empfindlich ist. Die Virusproteine befinden sich zwischen Kapsid und Virushülle, die sogenannten Tegumentproteine. Diese regulieren die Genexpression in den Wirtszellen und transformieren den Virus in ein ruhendes Latenzstadium (12).

1.4.2 Varizella-Zoster-Virus

Auch VZV ist ein neutropes Virus mit ähnlichem Aufbau. Dieses Virus persistiert allerdings in den dorsalen und sensorischen Spinalganglien. Unter Erwachsenen herrscht ein Durchseuchungsgrad von bis zu 90% (12).

1.5 *Übertragung und Verbreitung der Herpesviren*

Der Mensch ist das einzige natürliche Reservoir des Herpesvirus bzw. der einzige natürliche Wirt. Die Übertragung erfolgt für HHV-1 über Tröpfcheninfektionen oder über Speichel- und Schmierinfektionen. Die Infektion mit dem Virus findet meist sehr früh statt und es ist eine altersabhängige

Seroprävalenz festzustellen, welche besonders bis zum Ende der Pubertät stark ansteigt, was auf eine in dieser Lebensphase starke Verbreitung des Virus schließen lässt. In Deutschland liegt beispielsweise ein Durchseuchungsgrad von circa 84-92% vor, welche anhand der Antikörper gegen HHV-1 nachvollzogen werden konnte.

Für HHV-2 erfolgt die Übertragung oft über einen engen Schleimhautkontakt, welcher z.B. beim Geschlechtsverkehr gegeben ist, wenn während dessen Vollzug der Virus gerade in den Epithelzellen reaktiviert wurde. Aus diesem Grund ist die Prävalenz von HHV-2 besonders vom Alter und der sexuellen Aktivität abhängig. Das zeigt eine Studie, die den Zusammenhang von HHV-2 und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten darstellt (12).

VZV ist der Herpesvirus, der als Erstinfektion die Windpocken verursacht. Nach dieser Erstinfektion verbleibt das Virus ebenso im sensorischen Ganglion und kann bei Reaktivierung einen Herpes Zoster bzw. eine Gürtelrose verursachen (13).

1.6 *Infektionsmechanismen der Herpesviren*

Die primäre Infektion mit den herpetischen Viren läuft in der Regel sehr ähnlich ab. Meist erfolgt diese im frühen Kindheitsalter über eine Tröpfchen- und Schmierinfektion und zeigt unterschiedliche Symptome. Bei HHV-1 und HHV-2 sind dies in der Regel keine Symptome (99%). In einigen Fällen kann es aber zu einer Erkrankung der Mundschleimhaut kommen (Stomatitis aphtosa) mit HHV-1 oder im Genitalbereich bei HHV-2. Bei mehr als 80% seropositiven Erwachsenen entwickeln aber viele auch nach der Primärinfektion keine Symptome während andere Erwachsene häufig Rezidive und schlimmere Verläufe aufweisen. Das lässt sich durch eine unterschiedliche Virulenz der Herpes-Stämme erklären und hängt davon ab mit welchem Stamm die Primärinfektion stattgefunden hat (14).

Die Primärinfektion mit dem VZV zeigt sich in dem klassischen Bild der Windpocken. Bei einer Immunschwächung kann es zu einer Reaktivierung entlang der Nervenbahnen kommen und sich dann als Gürtelrose im betroffenen Dermatom darstellen.

Das humane Cytomegalievirus ist nur beim Menschen anzutreffen und auch hier verläuft die Erstinfektion meist asymptomatisch.

EBV ist eines der lymphotropen Herpesviren mit onkogenem Potential (beteiligt bei verschiedenen Lymphomen und Morbus Hodgkin). Es löst in der Regel die infektiöse Mononukleose (Pfeiferisches Drüsenfieber) aus. Es persistiert in den B-Lymphozyten (12).

Bei der Primärinfektion wandern die Viren in die mukoepithelialen Zellen ein und zerstören nach einer starken Replikation die Wirtszelle, was zu einer Nervendegeneration führt und die Virione freisetzt. Diese Freisetzung der Virione kann auch durch ein Verschmelzen der Nachbarzellen geschehen und verursacht die Entzündungsreaktion, welche sich durch die Bildung von Bläschen bzw. kleiner Ulcera zeigt. Nach dieser ersten lokalen Reaktion breitet sich das Virus über direkten Zell-Zell-Kontakt bzw. die Virione über die Zwischenzellflüssigkeit aus. Bei Eintritt in die Blutbahn und einer systemischen Infektion spricht man von einer Virämie (15). Die Virione werden speziell von den Nervenendigungen sensibler, parasymphatischer Nerven aufgenommen und über die Mikrotubuli und Intermediärfilamente der Axone zum Zellkörper der Axone transportiert, ein sogenannter retrograder axonaler Transport (12,16).

In Folge dessen bleibt der Virus lebenslang in den Zellkernen der regionalen Ganglien bestehen, wie des Nervus trigeminus, oder auch im Hornhautgewebe (17). Nach der Primärinfektion bestehen eine lebenslängliche oder latente Infektion und so die Gefahr einer Reaktivierung. Da neuronale Zellen kaum MHC-Moleküle (Major Histocompatibility Complex) aufweisen, welche das Immunsystem aktivieren würden, wird die Infektion durch das Immunsystem

selten erkannt und kann bei Genomreplikation und geringer Genexpression weiterbestehen (12). Diese Schlafphase des Virus zeigt sich klinisch asymptomatisch, allerdings kann es stets zu akuten Ausbrüchen kommen, in denen die Viren über die betroffenen Axone durch eine anterograde Viruswanderung wieder die Peripherie erreichen und dort akute Symptome auslösen können. Welche Faktoren im genauen zu einem erneuten Ausbruch führen, ist noch nicht genau geklärt. Es werden psychische Belastungen, UV-Strahlung und Stress beschrieben.

Neben dieser latenten Phase gibt es auch das sogenannte viral shedding. Hier kommt es zwar zu einer Virusreplikation und Freisetzung und somit auch zu einer Ansteckungsgefahr aber zu keinerlei Symptomausbildung.

Wie es zu einem Befall des Partnerauges d.h. eine Ausbreitung der Viren zum Nachbarauge stattfindet, zeigen HHV-Mausmodelle mit Retinitis. Anhand deren sind folgende Hypothesen aufgestellt worden: Einerseits geht man von einem lokalen Virustransfer innerhalb der betroffenen Axone zu nichtbetroffenen Axonen in der Sehbahnkreuzung, dem Chiasma opticum, aus, der sogenannte nichtsynaptische Weg, andererseits ist eine transneuronale Verbreitung über die Synapsen in der Sehbahn, der synaptische Weg möglich (16,18).

1.7 Pathophysiologie

1.7.1 Risikofaktoren für eine Ansteckung

Die Risikofaktoren, sich mit Herpes anzustecken, hängen vom Erreger ab. Für HHV-1 sind diese besonders von der potentiellen Aussetzung eines Individuums von Trägern einer gegenwärtigen Infektion abhängig. In diesem Fall sind dies große Menschenmassen und schlechte Hygiene. Das Alter spielt ebenso eine Rolle, d.h. die Prävalenz von HHV-1 ist von der Geographie und dem sozioökonomischen Status abhängig (19).

Ein Risiko, sich mit HHV-2 anzustecken, steigt direkt mit der Anzahl der Geschlechtspartner (19).

1.7.2 Reaktivierungen von Herpesinfektionen

Eine endogene Reaktivierung von Herpesviren bei okulärer Beteiligung scheint durch die gleichen Triggerfaktoren ausgelöst zu werden wie bei generellen Ausbrüchen. Hierbei sind Fieber, Hormonschwankungen, psychischer Stress, die Aussetzung gegenüber ultravioletten Lichts sowie ein Trauma oder eine Manipulation des Trigemini-nerves genannt (19).

Endogene Risikofaktoren insbesondere für eine Reaktivierung mit Herpes Zoster und dem Cytomegalievirus sind alle Faktoren, die die Aktivität des Immunsystems beeinträchtigen. Das zählt für Patienten, die immunsupprimiert oder immungeschwächt sind, z.B. nach Organtransplantation, Leukämie, lymphoproliferativer Erkrankung oder nach anderen Defekten des Immunsystems wie AIDS (Acquired immune deficiency syndrome) oder bei Krebs (13). Dies gilt aber auch für ältere Patienten oder für Menschen mit einem allgemein schlechten Ernährungszustand (15,20). Darüberhinaus spielt auch eine herbeigeführte Beeinflussung des Immunsystems durch Corticosteroide, Latanoprost, β -Blockern, Hornhaut-Transplantate, Kataract-Operationen und die Anwendung eines YAG-Laser eine Rolle (17).

2 Klinik

2.1 Symptome

Eine Infektion mit HHV wurde meist mit einer Herpes-Keratitis und diese oft mit einer herabgesetzten Hornhautsensibilität assoziiert. So wurde bei einer aktiven anterioren Uveitis ohne Hornhautbeteiligung häufig auf VZV geschlossen. Allerdings konnte durch Studien herausgefunden werden, dass sowohl die herpetische Keratitis als auch die entsprechende Uveitis isoliert auftreten können (21). Das war auch die Basis unserer Datenerhebung. Aus diesem Grund wurde in der Ausarbeitung der klinischen Befunde auf die Beteiligung der Hornhaut im Großen verzichtet.

2.1.1 Die akute Verlaufsform

Patienten mit einer akuten vorderen Uveitis präsentieren sich oft mit einem raschen Beginn der Symptome, dumpfen Schmerzen, die als tief bohrend oder auch pulsierend beschrieben werden und welche beim Akkommodationsvorgang zunehmen (1).

Darüber hinaus kommt es meist zu einem gerötetem Auge und einem verstärkten Tränenfluss (Epiphora). Dieser Reaktionsablauf kann auch mit einer entzündlichen Pseudoptosis einhergehen (1). Häufig wird auch eine Empfindlichkeit gegenüber grellem Licht (Photophobie) beschrieben. Diese Sensibilität tritt auch konsensuell auf. Das bedeutet, dass es bei Bestrahlung des gesunden Auges zu einer Schmerzreaktion des erkrankten Auges kommen kann (22). Gelegentlich zeigt sich eine Sehverschlechterung in Form eines Schleiers vor den Augen. Diese Trübung kann unter anderem durch einen Austritt von Eiweiß ins Kammerwasser des vorderen Glaskörpers verursacht werden oder durch eine Eiter- bzw. Blutansammlung in der Vorderkammer. In der Regel stehen Visusprobleme bei einem akuten Auftreten jedoch nicht im Vordergrund (7).

2.1.2 Der chronisch rezidivierende Verlauf

Diese Verlaufsform entwickelt sich schleichend und äußert sich meist mit einem nichtentzündetem Auge. Die Entzündung selbst kann granulomatös oder nicht-granulomatös verlaufen. Bei chronischen Verläufen werden bei Uveitiden insgesamt oft keine Schmerzen angegeben und viele Patienten sind bis zur Entwicklung von Komplikationen, wie einer Katarakt (siehe Abb. 3) oder bandförmigen Keratopathien bei Hornhautbeteiligung, unauffällig. Aufgrund von mangelnden Symptomen sind gerade in diesen Fällen regelmäßige Kontrollen notwendig (7).

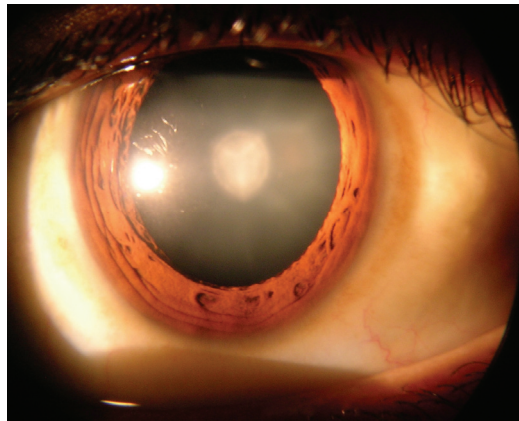


Abbildung 3: Eine Katarakt (23)

Aus diesem Grund kann eine Sehverschlechterung, basierend auf Zellablagerungen in der Vorderkammer und Hornhauthinterwandbeschlägen, meist ein guter Hinweis sein (2,11,22). Auch ist beim chronischen Verlauf eine bilaterale Ausprägung weitaus häufiger als bei einem akuten (7).

2.2 Ophthalmologische Befunde

Noch vor einer ophthalmologischen Untersuchung können anhand einer eingehenden Anamnese Hinweise gewonnen werden. So ist für eine anteriore

herpetische Uveitis eine wiederkehrende plötzliche einseitige Attacke typisch. Auch teilweise vorangegangene Herpesblässchen im Innervationsbereich des Astes Nervus ophthalmicus des Nervus trigeminus können für Varizella Zoster hinweisend sein (24).

Im Zuge einer praktischen augenärztlichen Untersuchung können dank einer Bestimmung der Visusentwicklung, einer Biomikroskopie, einer Druckmessung und mit Hilfe der indirekten Ophthalmoskopie häufig folgende Befunde bei einer Iridozyklitis festgestellt werden.

2.2.1 Das akute Erscheinungsbild oder das erstmalige Auftreten

2.2.1.1 Austritt von Zellen ins Kammerwasser/Zellen in der Vorderkammer/Tyndall/Flare

Dieser wird bei Lichtbestrahlung durch das Kammerwasser und dem ausgetretenen Eiweiß im Zuge einer gestörten Blut-Kammerwassergrenze deutlich. Dieses Phänomen wird auch Flare genannt. Hierbei wird ein schräger Lichtschein gegen den dunklen Pupillenhintergrund betrachtet. Normalerweise, falls es zu keinem Zellaustritt bei intakter Blut-Kammerwasser-Grenze gekommen ist, ist die Vorderkammer optisch leer d.h. es sind keine Zellen vorhanden (5). Die Zellen, welche sich im Kammerwasser befinden sind bezeichnend für die Schwere der Erkrankung und deren Aktivität (7). Dieses Flare-Phänomen wird sowohl nach der Anzahl der Zellen als auch nach dem klinischen Bild beurteilt (siehe Tabelle 4 und 5) (9) und bedingen ebenso die Minderung der Sehschärfe (2). Bei schwerem Fibrinaustritt kann es auch zu einem Fibrin-Koagulat kommen (5). Diese Effekte können auch anhand der Laser Inferometrie abgestuft werden.

Tabelle 4 Gradierung nach der Anzahl ausgetretener Zellen in der Vorderkammer nach SUN (7)

Grad	Ausgetretene Zellen
0	<1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

Tabelle 5 Gradierung des Flare nach dem klinischen Bild (nach SUN) (7)

Gradierung	Beschreibung
0	Kein
1+	Schwach
2+	Moderat (Details der Iris und der Linse sind klar beurteilbar)
3+	Deutlich (getrübte Details der Iris und der Linse)
4+	Intensiv (fibrinöses Exsudat)

2.2.1.2 Ziliare Gefäßinjektion

Diese zeigt sich durch eine Hyperämie der episkleral und perikorneal verlaufenden Ziliargefäße, welche sich bläulich rot unmittelbar am Limbus darstellen und einer akuten Durchblutungssteigerung während einer Entzündungsreaktion entsprechen (1,2). (Abb. 4 zeigt eine gemischte Gefäßinjektion bei einer Iritis)



Abbildung 4: Gemischte ausgeprägte Gefäßinjektion bei Iritis (zusätzlich: Hornhautödem, unklare Irisstrukturen, Hypopyon) (25)

2.2.1.3 Eine Reizmiosis

Aufgrund eines Spasmus des Sphinkters kann es zu einer verengten Pupille kommen und einer verlangsamten Pupillenreaktion (7).

2.2.1.4 Synechienbildung

Synechien sind Verklebungen von Geweben. (Einteilung siehe Tab. 6, Abb. 5 und Abb. 6) Besonders schnell kann es zum Auftreten von hinteren Synechien kommen und man sollte verhindern, dass sie eine chronische Ausprägung

annehmen (7). Die Bildung von Synechien hängt sowohl von der Zusammensetzung der übergetretenen Proteine in der Vorderkammer ab als auch von der Proteinkonzentration. Bei der Durchführung der Laserflarephotometrie gelten Messwerte unter 30 Photonen/ms als kein erhöhtes Risiko für eine Bildung hinterer Synechien (26). Besonders durch den Austritt von Fibrin kommt es zu Anhaftungen der Iris mit der Linse. Je nach dem anatomischen Ort der Verklebung unterscheidet man zwischen hinteren Synechien (Irisrückfläche mit Linsenvorderfläche bis hin zu einer *seclusio pupillae*), Adhäsionen im Kammerwinkel (Goniosynechien) oder vorderen Synechien (Hornhauthinterfläche mit Irisvorderfläche). Siehe Abbildung 5: a)–e) (25).

Tabelle 6 Schematisierung der Synechien (2)

Anatomische Lokalisation	Bezeichnung
Vordere Synechien	Adhäsionen zwischen der Irisrückfläche und dem Pupillarrand und der Linsenvorderfläche
Goniosynechien	Verklebungen zwischen der Iris und dem Trabekelwerk
Hintere Synechien	Adhäsionen zwischen der Irisrückfläche und dem Pupillarsaum mit der Linsenvorderfläche
Seclusio pupillae	Synechierung des gesamten Pupillarsaumes
Occlusio pupillae	Bildung einer Fibrinschwarte im Pupillarbereich

Einteilung der Synechien:

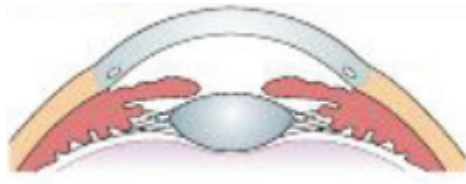
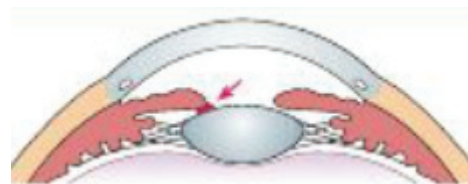
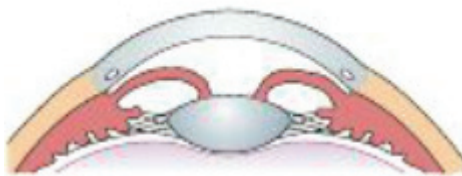


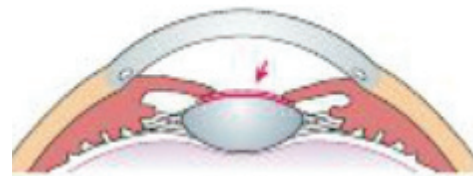
Abbildung 5: a) Unauffällige Iris



b) Lokalisierte hintere Synechie



c) Seclusio pupillae (Iris bombata)



d) Occlusio pupillae



e) Kammerwinkelsynechie (Goniosynechie)

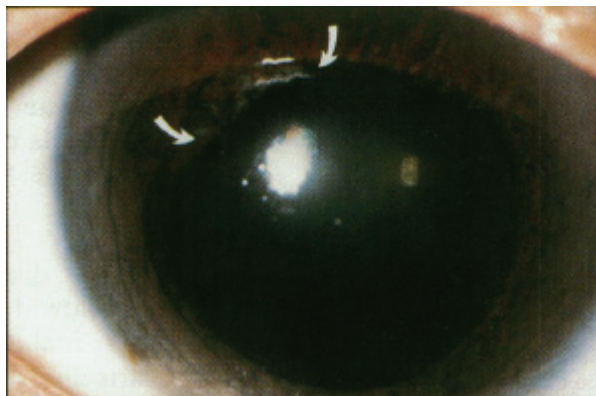


Abbildung 6: Posteriore Synechien bei zehn und zwölf Uhr (27)

Bei hinteren Synechien erscheinen die Stellen der Verklebung als Entrundung der Pupille (1). Bei iatrogener Erweiterung der Pupille (z.B. durch Atropin) kann es bei zipfelförmigen hinteren Synechien zu einer sogenannten Kleeblattpupille kommen (siehe Abb. 7) (2).

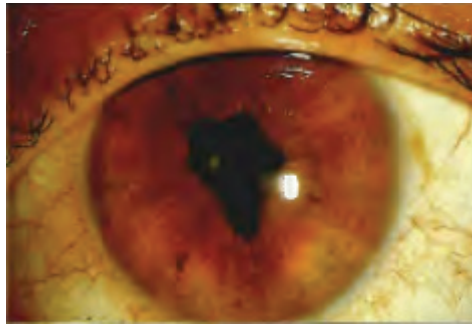


Abbildung 7: Kleeblattförmige Pupille (28)

2.2.2 Iris bombé (Napfkucheniris)

Von einer Iris bombé spricht man bei einer vollständigen ringförmigen hinteren Synechie, welche die Pupille mit der vorderen Linsenfläche (Seclusio pupillae) verklebt (siehe Abb. 8). Auf diese Weise wird der Kammerwinkel eingeengt und es können weitere Adhäsionen zwischen der Iris und dem Trabekelwerk (Goniosynechien) auftreten.

Im Rahmen dessen kann das Kammerwasser nicht mehr aus dem hinteren in den vorderen Augenkammerabschnitt abfließen. Es steigt der Kammerwasserdruck und die Iris wird napfkuchenähnlich nach vorne gewölbt. Bei einer akuten und starken Erhöhung des okularen Druckes spricht man von einem Glaukomanfall bei Sekundärglaukom (ziliolentikulärer Block) (1,2).

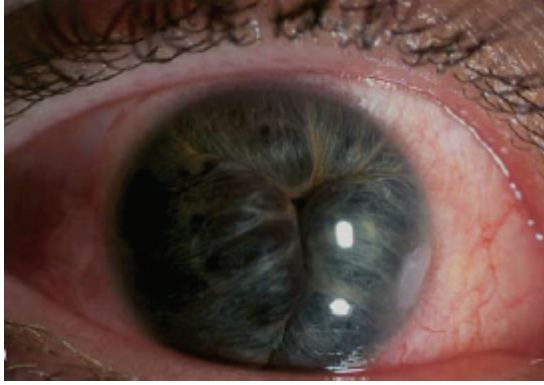


Abbildung 8: Iris bombé (29)

2.2.3 Das chronische Erscheinungsbild oder der rezidivierende Verlauf

Beim chronischen Verlauf können neben den akuten Symptomen, die z.B. bei einer Exazerbation der Entzündung auftreten können, noch folgende Befunde erhoben werden, die sich erst bei einer länger andauernden Entzündung entwickeln.

2.2.3.1 Irisveränderungen

Bei langanhaltenden oder rezidivierenden Entzündungen kann es gelegentlich zu einer Pseudorubeosis kommen, die durch eine Gefäßdilataion gekennzeichnet ist. Zu weiteren Farbveränderungen der Iris kommt es durch die Ansammlung von Flüssigkeit im Gewebe. Diese Schwellung führt zu verwaschenen und unklaren Strukturen und Farbverhältnissen (1,2,7). Dadurch erscheint die Regenbogenhaut manchmal grünlich verfärbt und ist hyperämisch d.h. die physiologisch kaum sichtbaren Gefäße der Iris treten deutlich hervor. Eine weitere Veränderung ist das Auftreten von Irisknötchen: Koeppe Knötchen treten am Pupillenrand auf und sind eher klein, während die Busacca Knötchen

bis ins Irisstroma vordringen (siehe Abb. 9 und Abb. 10). Für eine Sarkoidose bedingte Uveitis sind z.B. große rosafarbene Knoten charakteristisch.

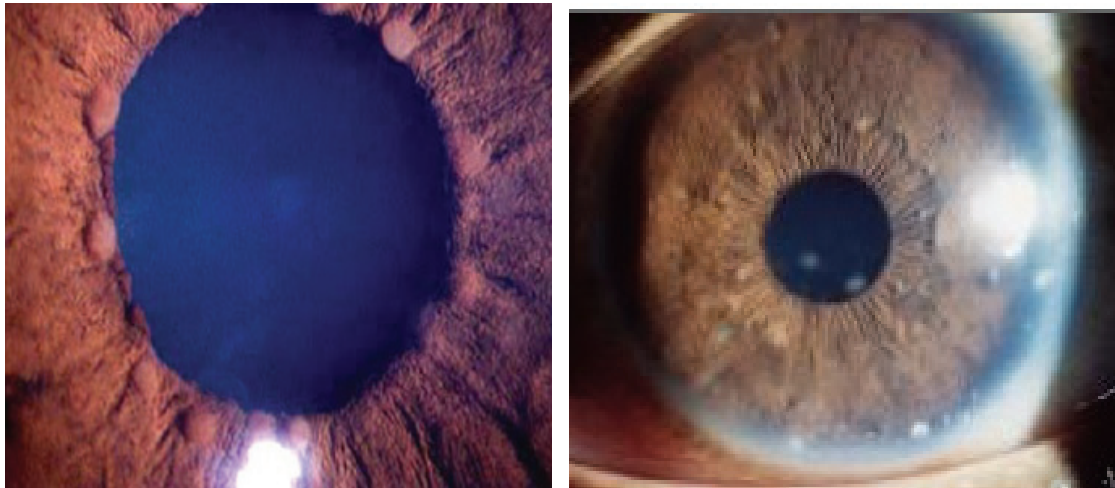


Abbildung 9: Koepple Knötchen (29) Abbildung 10: Busacca Knötchen (30)

Neben Knötchen kann es auch zu atrophem Gewebe der Iris kommen. Diese Irisatrophien können z.B. sektoriell auftreten (siehe Abb. 11) oder eher diffus verteilt sein (7).



Abbildung 11: Sektorielle Irisatrophien bei fünf und sieben Uhr (21)

2.2.4 Hornhauthinterwandbeschläge

Diese entstehen bei der Ablagerung von ausgetretenem Eiweiß auf der Hornhauthinterwand und bilden Präzipitate, wobei sich größere Präzipitate unten ansammeln. Die Ablagerungen treten ein paar Tage nach Ausbruch der Erkrankung auf und sind im Allgemeinen meist nicht-granulomatös (7). Die Hornhautpräzipitate bestehen aus Ansammlungen aus Epithelzellresten der Hornhaut, Lymphozyten und polymorphen Zellen (31).

Anhand der Charakteristik und der Verteilung der Präzipitate kann man teilweise auf den Typ der Uveitis schließen (7). So konnte man diese mit Hilfe des konfokalen Laserrastermikroskopes in sechs verschiedene Formen einteilen. Man unterscheidet: kugelförmige, infiltrierende, glatt gerundete, gestippte, dendritische und kreuzähnliche Morphologien (siehe Abb. 12: Aufnahmen mit dem Konfokalen Laserrastermikroskop) (31).

Hornhautpräzipitate mit dem konfokalen Laserrastermikroskop:

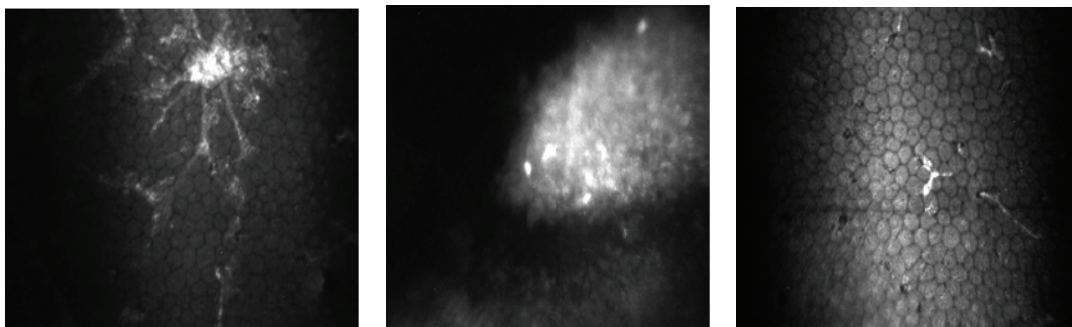


Abbildung 12: a) dendritiform b) glatt bewandet c) kruziform (31)

So sind feine punkt- und sternförmige Beschläge meist auf dem gesamten Endothelium verteilt. Diese Form ist vor allem bei der Fuchs` Heterochromiezyklitis anzutreffen (22).

Kleinere, nicht granulomatöse Beschläge sind meist mit HLA-B27 positiven Formen und dem Masquerade-Syndrom assoziiert (22).

Bei granulomatösen Beschlägen sind die Präzipitate häufig sehr breit und haben eine speckige Erscheinung, welche sich meist am unteren Rand dreieckförmig (Arlt-Dreieck) und schwerkraftbedingt mit der Basis nach unten bilden. Diese treten gehäuft bei Sarkoidose, Syphilis, Tuberkulose oder bei einer Autoimmunreaktion gegen Linsenbestandteile auf (siehe Abb. 13) (22).

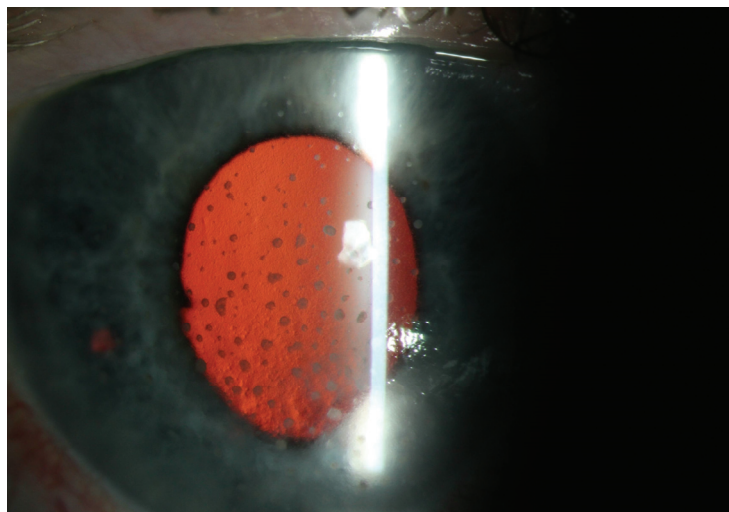


Abbildung 13: Irisatrophien bei neun Uhr mit speckigen Hornhauthinterwandbeschlägen (aus dem Fundus der medizinischen Univ. Graz)

2.2.5 Hornhauttrübungen

Durch chronisch ablaufende Uveitiden kann es durch eine Hornhautdegeneration zu bandförmigen Trübungen der Hornhaut kommen. Dies wird unter anderem für Infektionen mit CMV beschrieben (32). Diese grauen bis weißlichen bandförmigen Trübungen sind meist im Bereich der Lidspalte bzw. in der Nähe der Bowmann-Membran zu finden. Die anhaltende Entzündung führt zunehmend zu Veränderungen des Epithels und zu Kalkeinlagerungen. Bei den Patienten zeigt sich dies durch ein steigendes Fremdkörpergefühl. Auch im Zuge einer Endotheliitis kommt es durch das

Anschwellen des Endothels zu einer Trübung der Hornhaut. Abzugrenzen hiervon sind scheibenförmige Trübungen der Hornhaut wie sie z.B. nach einer herpetisch bedingten Keratitis disciformis auftreten (1,25).



Abbildung 14: Bandförmige Hornhautdegeneration (25)

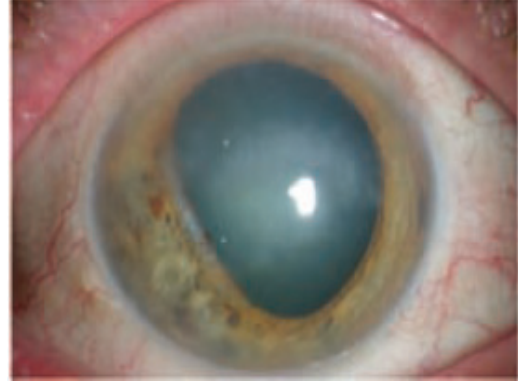


Abbildung 15: Hornhauttrübung mit feinen Präzipitaten und unregelmäßiger Pupille (20)

2.2.6 Augeninnendruckstörungen

Eine Entzündung im vorderen Augenabschnitt kann einen erniedrigten oder einen erhöhten Augeninnendruck verursachen. Unter Umständen bleibt der Druck auch normal, obwohl Pathologien nachzuweisen sind (6).

2.2.6.1 Augeninnendruckerniedrigung

Bei Beginn der Erkrankung ist der Augeninnendruck oftmals erniedrigt infolge eines verstärkten uveoskleralen Abflusses. Als Faktoren für den verstärkten Abfluss sind eine Störung des Ziliarmuskels durch eine Reduktion des Kollagens Typ I, eine erhöhte Permeabilität der anterioren Uvea sowie ein erhöhter Prostaglandinspiegel anzuführen (26).

Weiter kann ein erniedrigter okularer Druck, auch während einer Entzündung bei einer verminderten Kammerwasserproduktion und einem normalen

Kammerwasserabfluss durch den Schlemm´ Kanal auftreten (6). Gerade bei einer chronischen Entzündung kann es zu einer Störung der Sekretion im Ziliarkörper kommen und somit zu einer verringerten Kammerwasserproduktion. Diese anhaltende Hypotonie kann selbst auch wiederum zu einer Atrophie des Ziliarkörpers führen (6).

2.2.6.2 Augeninnendruckerhöhung

Eine Erhöhung des okularen Druckes ist mit einer Prävalenz von 5-40% und mit Schwankungen in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, der Uveitisform, Erkrankungsdauer und dem Patientenalter eine häufige Komplikation (26).

Bei viraler Genese ist die Wahrscheinlichkeit eines Augeninnendruckanstieges sogar höher und beträgt bis zu 28%. Dieser erhöhte intraokulare Druck hält bei einer herpetischen Uveitis, auch mit Beteiligung der Hornhaut, im Durchschnitt etwa zwei Monate an, kann allerdings Schwankungen unterliegen. Die fortschreitende Augeninnendruckerhöhung führt zu einer Schädigung des Sehnervs, welche bis zur vollständigen Erblindung führen kann. Die chronische Augeninnendruckerhöhung scheint auch mit der Bildung der Irisknötchen in Zusammenhang zu stehen (33).

2.2.6.3 Ursachen der Augeninnendruckerhöhung

In früheren Studien wurde gezeigt, dass ein erhöhter intraokularer Druck in Beziehung mit einer Erhöhung von Entzündungsmediatoren und den Prostaglandinen (PG) E1 und E2 steht. Gleichzeitig konnte festgestellt werden, dass bei einer PG-Erhöhung (ab 5 µg) auch eine Erhöhung von Serumproteinen im Kammerwasser vorliegt, was auf eine erhöhte Permeabilität der Blut-Kammerwasser-Schranke schließen lässt. Der Zusammenbruch der Schranke und eine lokale Vasodilatation führen zu einem Flüssigkeitsaustritt

ins Kammerwasser und zu einem daraus resultierendem Anstieg des Augeninnendruckes (6).

So kann mit Hilfe von Fazilitäts- sowie Laserflare-Untersuchungen ein Anstieg der Proteinkonzentration im Kammerwasser nachgewiesen werden. Anhand der Laserflarephotometrie kann eine quantitative Analyse der Proteinkonzentration durchgeführt werden. Im physiologischen Kammerwasser beträgt der Proteingehalt circa 1% des Serumproteins. Bei vollständiger Störung der Barriere kann diese Konzentration sogar auf 90% ansteigen. Diese Erhöhung des Proteins wiederum führt zu einer erhöhten Viskosität des Kammerwassers und zu einem erschwerten und verringerten Abfluss (26).

Im Laufe der Entzündung folgt eine Anhäufung von Leukozyten und Makrophagen. Dieser pathologische Einstrom gilt sogar als noch wichtiger. Die Leukozyten wandern in das Trabekelmaschenwerk ein und infiltrieren den Schlemmkanal. Zusammen mit dem angefallenen Zelldebris kommt es zu einem mechanischen Block, der einen Augeninnendruck-Anstieg verursachen kann (26). Aus dieser Blockade kann sich ein akutes oder chronisches Winkelblockglaukom entwickeln, welche mit einer Seclusio pupillae, einer Iris bombé bzw. mit vorderen und hinteren Synechien assoziiert wird (17).

Insbesondere das Vorliegen von Makrophagen bedeutet ein erhöhtes Risiko für ein Glaukom. Makrophagen setzen wichtige Entzündungsstoffe, wie Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren frei. Diese und proteolytische Enzyme und freie Radikale zerstören direkt das Trabekelendothel und die Extrazelluläre Matrix (6,26,33).

Tumornekrosefaktoren wie TNF- α und TGF- β und Wachstumsfaktoren wie FGF und PDGF führen auch zu Neovaskularisationen. Dieser Effekt wird noch durch das, von den Makrophagen freigesetzte Enzym, ACE (Angiotensin konvertierendes Enzym) verstärkt. Letztlich können diese Faktoren durch einen irreversiblen Verlust von Trabekelzellen und einem Zusammenbruch des Maschwerks zu einer dauerhaften Verminderung der Fazilität führen (6).

Speziell bei einer viral bedingten Uveitis wird das Trabekelmaschenwerk sogar noch direkt angegriffen, worauf später noch eingegangen wird.

Die detaillierte Wirkung von freigesetzten Prostaglandinen hingegen ist noch nicht hinreichend erforscht. Diese konnten bei Entzündungen in zahlreichen intraokulären Geweben detektiert werden. So wird PG-E₂, welches besonders während dem Beginn der Entzündung freigesetzt wird, ein drucksteigernder Effekt nachgesagt. Dagegen konnten PG-F₂ Derivaten experimentell drucksenkende Effekte nachgewiesen werden (26).

Als zusätzlichen Faktor muss man auch die iatrogene Gabe von Kortikosteroiden beachten, welche zur antiinflammatorischen Therapie eingesetzt werden. 10-14 Tagen nach Behandlungsbeginn steigt der okuläre Druck bei 30% der Patienten an. Pathophysiologisch lässt sich dies durch einen erhöhten Abflusswiderstand des Trabekelwerkes begründen. Dies erklärt sich durch steroidbedingte Veränderungen der Mikrostruktur des Trabekelwerkes und das Anreizen der Bildung von extrazellulären Matrixproteinen. Weiter hemmen sie durch die Immunsuppression die Phagozytose des Zelldebris im Trabekelwerk (26). Man sollte also bei der Gabe von Kortikosteroiden und einem erhöhten Druck darauf achten, ob dieser sekundär zu Beginn der Uveitis aufgetreten ist und ob der Druck weiterhin erhöht bleibt auch wenn die Entzündung nachlässt oder ob die Medikamente zur Augeninnendrucksenkung nicht abgesetzt werden können. In diesen Fällen sollten die Kortikosteroide abgesetzt werden oder bei Möglichkeit das Kortikosteroid gewechselt werden. Ebenso sollten langwirkende Kortikosteroide vermieden werden (34).

2.2.7 Ödematöser Sehnervenkopf

Die sekundäre Schwellung der Papille (siehe Abb. 16) in Assoziation mit einer akut beginnenden Iritis oder Iridozyklitis galt bisher als relativ untypisch. Allerdings konnte bei einer Studie der University von Birmingham

herausgefunden werden, dass diese Beziehung durchaus bestehen kann und mit einer Prävalenz von circa 1,8%-7,8%, abhängig von spezialisierten Zentren, vertreten ist. In allen Fällen war jedoch der Sehnerv nicht direkt betroffen und reagierte mit regelrechten Pupillenreflexen, keinen afferenten Defekten und normaler Farbwahrnehmung. Die Schwellung selbst ließ mit einer Verzögerung von circa 20 Tagen nach Abklingen der Uveitis nach (5,35).

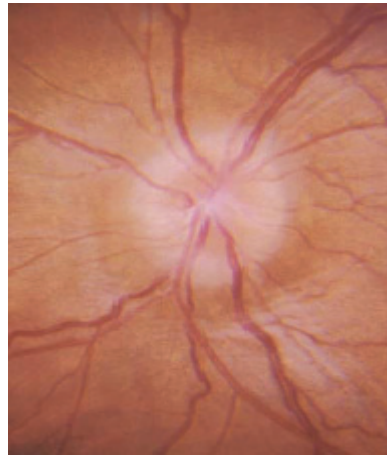


Abbildung 16: Sehnervkopfschwellung (35)

2.3 Diagnostik

2.3.1 Die Diagnosekriterien bei einer herpetischen Verdachtsdiagnose

2.3.1.1 Hornhautpräzipitate

Bei Herpes assoziierten Uveitiden handelt es sich meist um granulomatöse Formen (36). Granulomatöse Entzündungen sind durch proliferierende Epitheloidzellen gekennzeichnet, welche sich aus den Gewebsmakrophagen den Histiocyten entwickeln (37). Bei zu großem Überschuss von Pathogenen, setzen aktivierte T-Lymphozyten Lymphokine aus, welche Monozyten und Makrophagen induzieren sich zu Epitheloidzellen und Riesenzellen zu transformieren (siehe Abb. 17) (31).

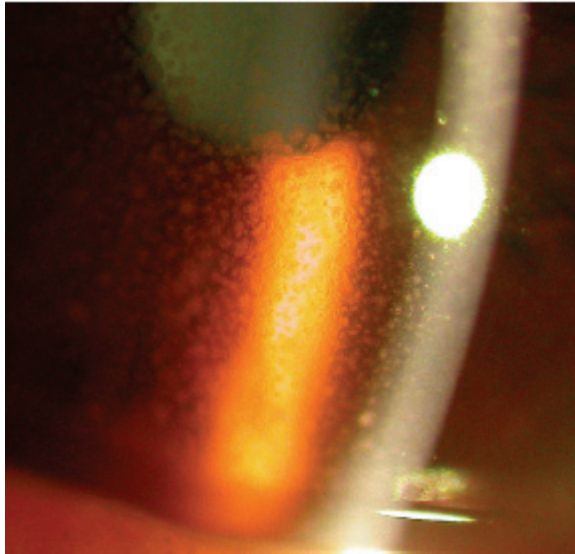


Abbildung 17: Hornhauthinterwandbeschläge bei granulomatösen Entzündungen (38)

Diese Zellen sind stark bei der Entwicklung von glatten und rundlichen Präzipitaten beteiligt, welche sowohl von der Dauer als auch von der Aktivität der Entzündung abhängen (31). So sind bei nicht granulomatösen Entzündungen sowohl diese Form von Beschlägen als auch die mehrkernigen Riesenzellen untypisch (31).

Anfangs sind die Beschläge meist von mittlerer oder breiterer Größe (speckig), grünlich gefärbt und mosaikartig, zentral oder parazentral verteilt. Jedoch verringern sie sich bald nach Therapiebeginn auf eine mittlere Größe.

Feinere dendritiforme Beschläge, insbesondere im Arlt Dreieck (siehe Abb. 18) können zwar auch beobachtet werden, gelten aber nicht als spezifisch (24), da diese auch in nichtinfektiösen granulomatösen Uveitiden z.B. in Relation mit einer Multiplen Sklerose oder Sarkoidose beobachtet werden konnten (31).

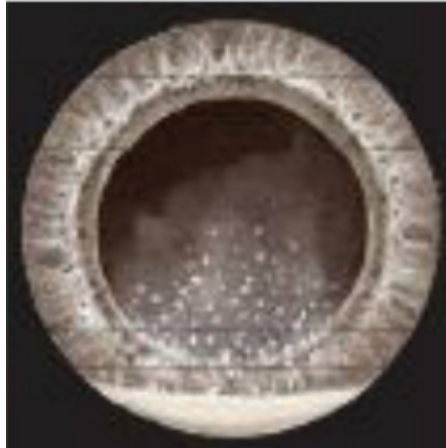


Abbildung 18: Darstellung des Arlt' Dreieck (2)

2.3.1.2 Tyndall-Effekt - Flare

Der Tyndall-Effekt bezeichnet einen positiven Lichtweg bei schräger Lichteinstrahlung und macht übergetretene Zellen in der Vorderkammer sichtbar. Selten beruht er auch auf Irisblutungen.

2.3.1.3 Irisatrophien

Hierbei kommt es zu fleckenförmigen bis ganze Sektoren betreffenden Atrophien des Pigmentepithels (siehe Abb. 19) (21). Durch eine ischämische Entzündung der kleinen Gefäße kommt es zu Transilluminationsdefekten (13). Diese sind ein Zeichen für tiefgreifende Zerstörungen, welche bei Durchleuchtung auffällig werden, da an diesen befallenen Stellen die Iris im regredienten Licht rot aufleuchtet (1,24).

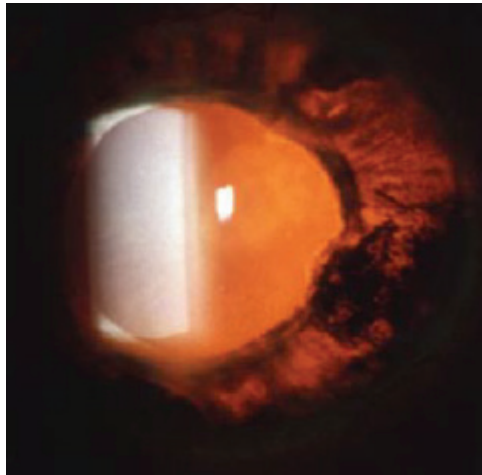


Abbildung 19: Fleckige Irisatrophien (29)

2.3.1.4 Erhöhter intraokularer Druck

Bei einer Herpes bedingten Uveitis wird der Abfluss des Kammerwassers einerseits durch den Entzündungsprozess und den Verklebungen an sich gestört aber zusätzlich kommt es noch zu einem direkten toxischen Angriff auf die trabekulären Maschen, d.h. zu einem direkt entzündlichen Anteil des Trabekelmaschwerks in Form einer Trabekulitis.

In deren Rahmen kommt es zu einer gestörten Funktion der Trabekelendothelzellen und zu einem Anschwellen des Maschenwerks. Beide führen zu einer schrittweisen Verringerung der Freiräume zwischen den Trabekeln und erhöhen somit den trabekulären Widerstand. So konnte z.B. bei HHV-Infektionen der Virus sowohl aus dem Kammerwasser gewonnen werden sowie direkt im Trabekelmaschwerk nachgewiesen werden (33).

Teilweise kommt es zu Erhöhungen bis zu 60mmHg besonders während aktiven entzündlichen Phasen, welche aber in der Regel transient sind und selten Langzeitbehandlungen benötigen (24). Auch hier kann es bei einer starken Erhöhung zu einer Bildung einer Napfkucheniris kommen (1).

2.3.1.5 Hornhautendotheliitis

Eine herpesbedingte Entzündung der Iris geht fast immer mit einer Entzündung des Hornhautendothels einher (siehe Abb. 20). Diese kann man im Spiegelbezirk mit der Spaltlampe erkennen (1,8). Bei der Ausschüttung von HHV werden die Endothelzellen infiziert, was zu deren Anschwellung führt und zu einer Störung ihrer Funktion. Daraus folgt, dass die Entwässerung der Hornhaut nicht mehr gewährleistet wird und dies führt zu einem Ödem der Hornhaut und einer Quellung des Bindegewebes. Allerdings ist dieses Phänomen besonders bei einer Keratitis disciformis anzutreffen (1).

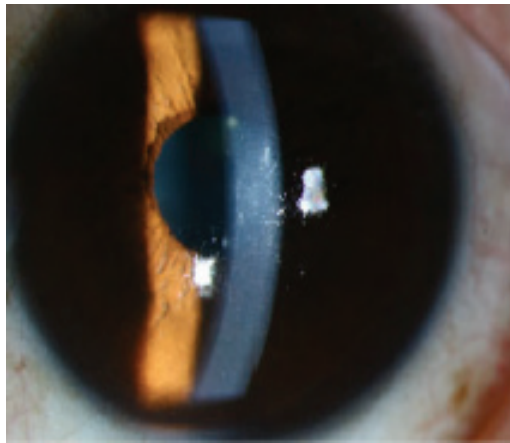


Abbildung 20: Hornhautendotheliitis mit münzförmigen Hornhauthinterwandbeschlägen
(39)

2.3.1.6 Pupillenanomalien

Diese können sich durch Verzerrungen der Pupille (siehe Abb. 21) im Rahmen von Synechienbildung zeigen oder auch in einer persistierenden Pupillendilatation (siehe Abb. 22), welche auf eine Dysfunktion des M. sphincter pupillae zurückzuführen ist. Teils sind das auch schraubenförmige Verzerrungen der Iris (24).

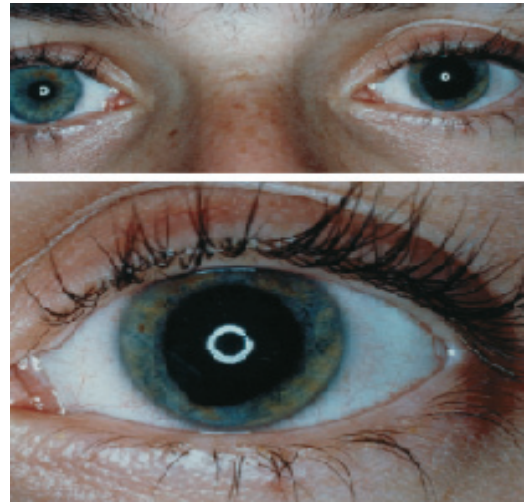
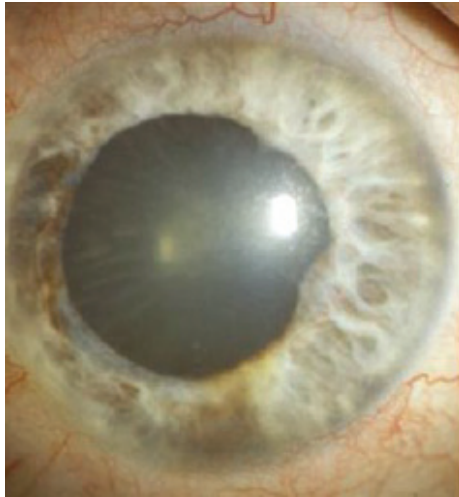


Abbildung 21: Entrundete Pupille (29) Abbildung 22: Persistierende Pupillendilatation (40)

So konnte durch Elektronen-Mikroskop-Aufnahmen gezeigt werden, wie die Muskeln der Iris direkt durch den Virus zerstört wurden und das Gewebe mit Viruspartikeln durchdrungen wurde. Bei Untersuchungen mit dem Lichtmikroskop konnten Lymphozyten und Plasmazellen im Gewebe dargestellt werden, wie auch der nekrotische Sphinkter-Muskel, der durch Epitheloidzellen durchzogen war. Meist bestand diese Reaktion in einer diffusen und weniger in einer lokalen Infiltration. Neben der direkten viralen Zerstörung des Irisepithels werden auch neurologische und ischämische Vorgänge diskutiert. Unterstützt werden diese Annahmen durch das Auffinden von infizierten Fasern des Musculus ciliaris und einer Vaskulitis der begleitenden Blutgefäße (40).

2.3.1.7 Synechienbildung

Posteriore Synechien bilden sich bei exsudativen Formen an der Irisrückfläche und am Rand der Pupille bis zur Linsenvorderfläche. Bei Herpesinfektionen des Auges gelten diese nicht als typisch (1) jedoch konnten diese bei einer großen retrospektiven Studie bei circa 30% der 111 HHV infizierten Patienten diagnostiziert werden, sowie in einer niederländischen Studie von Van der Lelij

et al. (21,41). Die Synechien waren allerdings auf einige einzelne Sektoren begrenzt und waren kaum breitbasig (24).

2.3.1.8 Hyphäma

Selten kommt es auch zu einer spontanen Blutansammlung in der Vorderkammer (Hyphäma). Oft stammt diese aus Blutungen aus den Gefäßen der Iris, da diese bei entzündlichen Prozessen stärker vaskularisiert ist (siehe Abb. 23). Dadurch werden die Störungen der Pupillenmotorik noch verstärkt (2,24).



Abbildung 23: Hyphäma (42)

2.3.2 Komplikationen

Meist haben chronische Verlaufsformen der anterioren Uveitis ein größeres Risiko für die Entwicklung von Komplikationen, als akute Verlaufsformen. Teils, weil diese schon aufgrund der klinischen Präsentation schneller diagnostiziert werden. Die Komplikationen im Rahmen einer anterioren Uveitis werden

hingegen häufig bei Routineuntersuchungen, bei Visusverlust bzw. bei Sehverschlechterung erkannt (43).

Weshalb anteriore Uveitiden chronisch verlaufen oder nicht und/oder Komplikationen entwickeln, ist unklar. Allerdings werden Komplikationen häufiger bei Patienten mit systemischen Immunerkrankungen beobachtet. Es werden aber auch noch weitere genetische Faktoren angenommen, die das klinische Ergebnis von chronischen Uveitiden beeinflussen. Es werden bestimmte Zytokin-Profile, Promoter Regionen und Polymorphismen angenommen, die die Suszeptibilität eines chronischen Krankheitsverlaufes begünstigen. Auf Pathologien wie die posterioren Synechien oder Pupillenverzerrungen wurde schon eingegangen, weshalb nur noch die restlichen Komplikationen erwähnt werden sollen (21,43).

2.3.2.1 Linsentrübung (Cataracta complicata)

Diese entwickelt sich bei besonders schweren, chronischen und sich häufig wiederholenden Iritiden, kann aber auch eine Folge einer lang anhaltenden Kortikosteroid-Therapie sein (5). Charakteristisch ist eine tuffsteinartige hintere subkapsuläre Trübung. Eine weiße Katarakt ist eher in fortgeschrittenen Fällen anzutreffen.

2.3.2.2 Komplikationen im hinteren Segment

2.3.2.2.1 *Das zystoide Makulaödem (allgemein für Uveitiden)*

Das zystoide Makulaödem ist, generell und nicht herpesspezifisch, bei allen Uveitiden durch eine Verdickung der zentralen Makula und oder durch den Verlust der normalen Fovea-Vertiefung gekennzeichnet. Es kommt zu einer verwaschenen Kontur der Makula und teils zu Veränderungen des epithelialen Netzhautpigments, welches darunter gelegen ist. Das sind oft Zeichen eines

bereits chronisch bestehenden Ödems und sollten bezogen auf die Sehkraft zu einer zurückhaltenden Prognose veranlassen (5).

Gelegentlich kommt es auch zu einer Sehnervenbeteiligung oder einer Begleitpapillitis und zu der Gefahr einer akuten retinalen Nekrose. Dieses Ödem führt auch zu einer Papillenexkavation des N. opticus (siehe Abb. 24). Schädigungen des N. opticus führen zu korrespondierenden Gesichtsfeldausfällen oder einer verzerrten Wahrnehmung der Umwelt. Allerdings konnte die Schädigung des N. opticus nur allgemein für die anteriore chronisch verlaufende Uveitis festgestellt werden und ist kein sicheres Indiz für eine herpesbedingte Ursache (5,43).



Abbildung 24: Papillenexkavation (44)

2.3.2.2.2 Netzhautnekrosen

Netzhautnekrosen treten bei schweren Entzündungen etwa bei einer Panuveitis oder bei einer posterioren Uveitis auf. Unter anderem werden sie als Komplikation mit einem Zoster ophthalmicus in Verbindung gebracht, welcher

oberflächlich unter anderem zu einer Keratitis und Skleritis führen kann. Bei einer Infektion der tiefer gelegenen Strukturen kann dieser aber auch zu einer posterioren Uveitis, Panuveitis oder eben zu Nekrosen der Netzhaut führen. Verursacht wird dieses Erkrankungsbild durch das VZV deshalb sollte besonders beim Auftreten des Hutchinson-Zeichens daran gedacht werden (siehe Unterpunkt 2.3.3 Varizella Zoster Virus). Als weitere Ursache der Netzhautnekrosen wird auch HHV genannt allerdings weniger in Assoziation mit einer anterioren Uveitis.

Bei opportunistischen Infektionen, welche neben einer anterioren Uveitis eine Retinitis verursachen können ist auch besonders an CMV zu denken. Diese Entzündung der Retina ist durch Gefäßeinblutungen neben weißlichen sogenannten cotton-wool-Herden und narbigen Netzhautanteilen gekennzeichnet (siehe Abb. 25). Die schwerwiegendste Komplikation dieser Erkrankung ist die Netzhautablösung, welche sich innerhalb kurzer Zeit entwickeln kann und ohne Therapie zur Erblindung führt (siehe auch 2.3.2.2.3. Die akute retinale Nekrose (ARN)) (25,32).

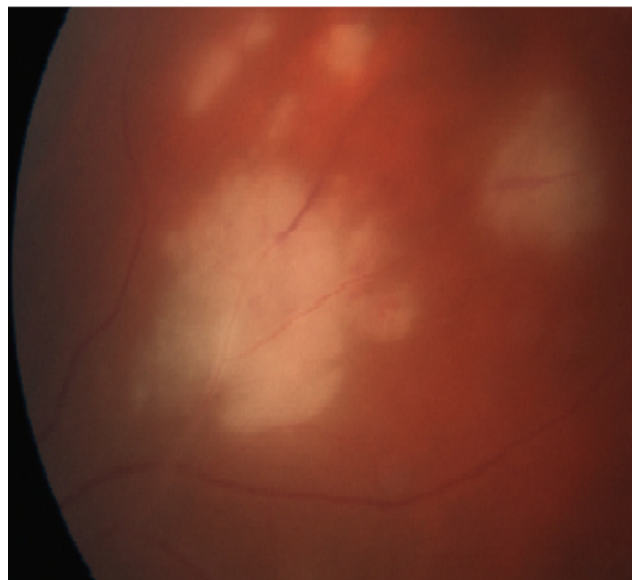


Abbildung 25: Netzhautnekrosen bei Herpes Zoster (aus dem Fundes der medizinischen Univ. Graz)

2.3.2.2.3 Die akute retinale Nekrose (ARN)

Bei der ARN handelt es sich um eine rare, aber ohne Therapie, desaströs verlaufende Komplikation in Form einer nekrotisierenden Retinitis und häufig mit einer Entzündung des Glaskörpers und einer Begleitentzündung des N. opticus (6). Dies ist eine Folge einer obliterierenden Vaskulitis der retinalen und choroidalen Gefäße ist (16,18). Abbildung 26 zeigt einen progredienten Verlauf einer ARN. Dieses Erkrankungsbild betrifft sonst gesunde Patienten in Form einer akuten Infektion (6) und hat keinen Altersgipfel. Zum ersten Mal wurde diese Nekrose 1971 durch Urayama als Kirisawa-Uveitis erwähnt. Davon ist jedoch die progressive äußere Retinaneurose (PORN) zu unterscheiden (45).

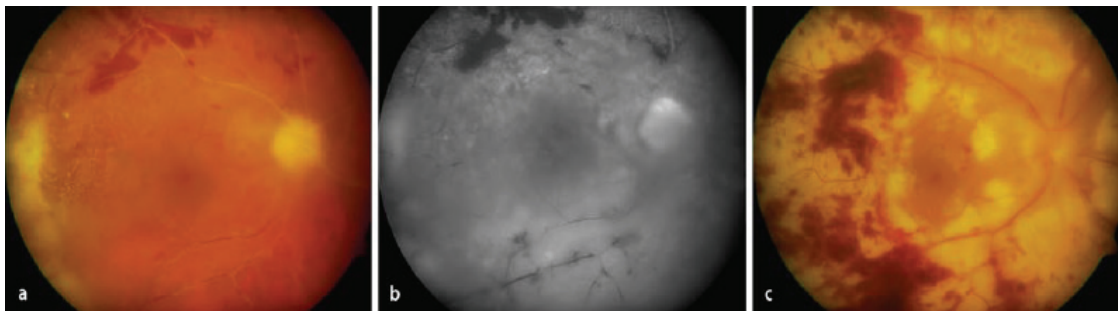


Abbildung 26: Verlauf einer ARN bei einem immunkompetenten Patienten: a) multiple unscharf begrenzte Nekroseareale in der Peripherie und Netzhautblutungen b) Angiographie des entsprechenden Auges c) progredienter Verlauf (16)

Interessanterweise gibt es auch ohne einen Altersgipfel einen biphasischen Altersverlauf in der Ätiologie. Bei Betroffenen vor dem 15-25 Lj. ist meist HHV-2 die Ursache, während bei älteren Erkrankten häufig VZV und HHV-1 identifiziert werden kann (46). HHV-1,2 und VZV werden bei bis zu 80-90% detektiert und in Deutschland kann man von circa 50-110 Neuerkrankungen pro Jahr ausgehen (16). Aus diesem Grund wird empfohlen bei Verdacht auf eine herpesbedingte anteriore Uveitis und einer gleichzeitig bestehenden Entzündung des Glaskörpers in Mydriasis eine Untersuchung des Fundus durchzuführen (45).

In der Geschlechterverteilung beim Auftreten einer ARN sind Männer fast doppelt so häufig betroffen (13). Symptome sind häufig schwache bis starke und schmerzhaft Sehvverschlechterungen.

2.3.2.3 Sekundäres Glaukom

Im Allgemeinen tritt das uveitische Sekundärglaukom bei Patienten mit einer chronischen Uveitis im Durchschnitt mit 20% und weniger bei einem erstmaligen Auftreten auf (6). Weiter scheint das Glaukom eher bei granulomatösen Formen vertreten zu sein als bei nichtgranulomatösen Formen (33).

2.3.3 Schlüsselkriterien für andere herpetische Erreger

2.3.3.1 Varizella Zoster Virus

Beim Zoster ophthalmicus wird der erste Ast des N. trigeminus betroffen, welcher den Augenbereich sensibel versorgt. Bei Befall des Astes kann es bei 50% der Patienten auch zu einer direkten Augenbeteiligung kommen. Der Zoster entspricht einer Reaktivierung des, im Ganglion Gasseri, verbliebenen VZV. Kennzeichnend ist besonders das zunächst makulo-papulöse Exanthem, welches sich nach 3-5 Tagen zu einem vesikulär-pustulösem Exanthem entwickelt. Der Zoster kann aber auch ohne dieses Hautbild ablaufen und äußert sich dann meist in postherpetischen Neuralgien. Diese Hautareale des betroffenen Dermatoms reagieren dann auf jede Reizung hypersensibel. Man bezeichnet dies auch als einen Zoster sine herpete. In dieser Verlaufsform wird besonders die Differenzialdiagnose zu anderen herpetischen Erregern schwierig.

Nach circa einer Woche der Hautmanifestationen kann es in 50% der Fälle zu einer Augenbeteiligung in Form einer anterioren Uveitis kommen (15,47).

Ein weiteres Indiz für eine Bedrohung des Auges ist das Hutchinson-Zeichen (siehe Abb. 27). In diesem Fall ist der R. nasalis externus, der terminale Ausläufer des N. nasociliaris, betroffen. Dieser innerviert die Nasenspitze, die Nasenwurzel sowie die Nasenseiten. Falls dieser Abschnitt betroffen ist, kann man auf ein erhöhtes Risiko für eine Uveabeteiligung schließen, da etwa 2/3 der Patienten mit einem Zoster ophthalmicus und mit betroffenem N. nasociliaris auch eine Beteiligung des Auges entwickeln (13,15,45).



Abbildung 27: Befall des Herpes Zoster des ersten Trigeminasastes mit Beteiligung der Nasenspitze und der Nasenseite (Hutchinson-Zeichen) (15)

2.3.3.2 Cytomegalievirus-Retinitis und/oder anteriore Uveitis

Bei einer Cytomegalievirus bedingten Retinitis kann eine Schmerzlosigkeit hinweisgebend sein wie auch eine nekrotisierende Entzündung, welche sich von der Peripherie ausbreitet (siehe Abb. 28). Diese Manifestation einer Cytomegalieinfektion kommt ausschließlich bei immunsupprimierten bzw. immungeschwächten Patienten vor und stellt die häufigste okuläre Infektion bei AIDS erkrankten Patienten dar. Der Ablauf gliedert sich von der schmerzlosen Retinitis über eine fulminante Steigerung, welche durch dichtere, weiße bis gelbliche landkartenartige Areale in Kombination mit einer Vaskulitis und Blutungen gekennzeichnet ist. Diese Entzündungen breiten sich entlang der

retinalen Blutgefäße aus und können ohne Therapie sehr rasch zu einer Erblindung führen (13). Die Retina selbst ist verdickt und ihre Architektur ist gestört(48).

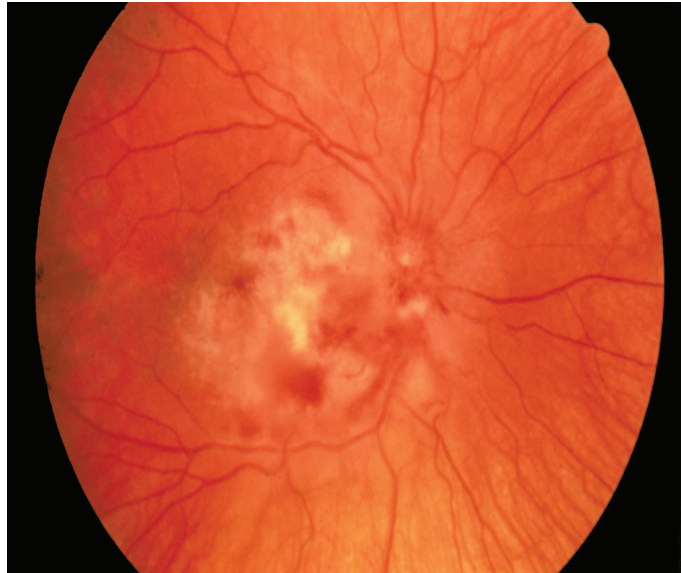


Abbildung 28: Retinitis bei einer CMV-Infektion (49)

Bei einer anterioren Uveitis, bedingt durch CMV, ist besonders der Druckanstieg, eine Endotheliitis mit einer milden Iritis und einem Hornhautödem charakteristisch (siehe Abb. 29). Gerade dieses Hornhautödem ist für eine Endotheliitis spezifisch, bei einer isolierten Iridozyklitis ist dieses nicht anzutreffen (50). Dieses Ödem wird mit mittelgroßen, münzförmigen oder länglichen Präzipitaten assoziiert (39). Der Zellschaden und der Zellverlust im Rahmen einer Endotheliitis stehen auch in direkter Korrelation mit der zu messenden CMV Viruslast (50).

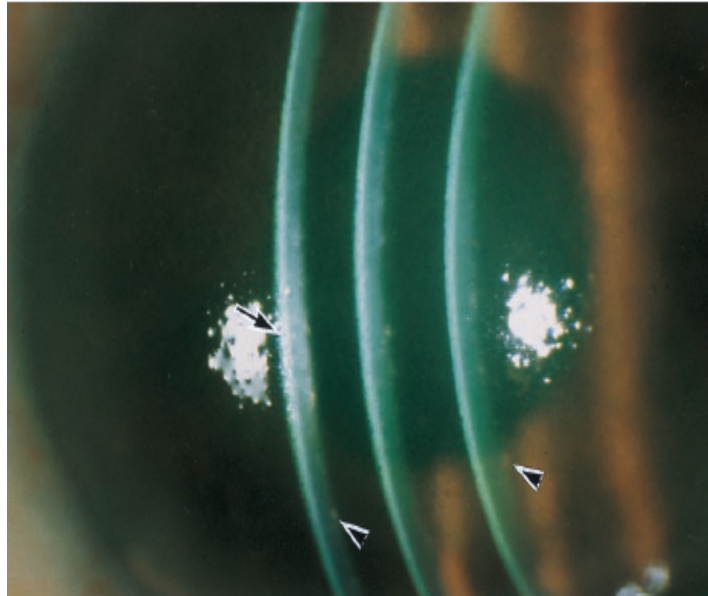


Abbildung 29: Hornhautödem (Pfeil) Hornhautpräzipitate (Pfeilspitzen) (51)

Auch wenn eine Reaktivierung oder Neuinfektion mit dem Cytomegalievirus allgemein mit einer Immunschwäche in Bezug gebracht wird, so konnten Boxtel et. al., wie auch schon andere Studien (50,52), auch bei sieben immunkompetenten Patienten den Cytomegalievirus anhand von PCR und oder dem Goldman-Witmer-Koeffizienten als verursachendes Agens im Rahmen einer anterioren Uveitis nachweisen. Die Symptome unterschieden sich jedoch nicht von den aufgeführten Befunden (53).

Charakteristisch für CMV-Infektionen ist auch die Detektion von sogenannten „Eulenzellen“ (siehe Abb. 30). Hierbei handelt es sich um vergrößerte Zellen, welche große eosinophile Einschlüsse enthalten und von einer klaren Zellflüssigkeit umgeben sind (48). Diese Zellen können sowohl in der Retina als auch mit dem Konfokalen Mikroskop bei der Betrachtung der Präzipitate diagnostiziert werden (39).

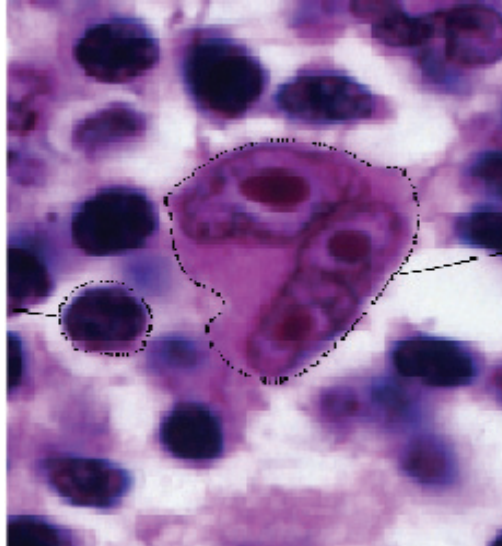


Abbildung 30: Eulenzellen, Reed-Stern-Berg-Zellen (54)

2.4 Diagnostik

2.4.1 Materialgewinnung

2.4.1.1 Vorderkammeraspiration

Vorderkammeraspirationen werden durchgeführt, um Kammerwasser zur weiteren Diagnostik zu gewinnen. Sie werden mit Hilfe eines Mikroskops und einem Lidspekulum durchgeführt, während der Patient liegt. Dieser erhält vorab meist eine Desinfektion mit Jod und nach der Probenentnahme wird das Auge mit einer antibiotikahaltigen Salbe versorgt und für mehrere Stunden abgedeckt (55). Für Analysen von VZV, HHV und CMV reichen etwa 100-200µl, teils auch 50µl Kammerwasser aus sowohl für eine Real-time PCR als auch für die Bestimmung des Goldmann-Witmer Koeffizienten (55). Die Entnahme wird für gewöhnlich mit 30 G Nadeln und sterilen Tuberkulinspritzen durchgeführt (56). Sobald die Probe entnommen wurde, wird die Nadel abgekoppelt und der Behälter mit einer sterilen Kappe verschlossen. Anschließend sollte das Material sofort ins Labor gebracht werden und zur Konservierung bis zur Auswertung tiefgefroren werden z.B. mit Trockeneis oder mit flüssigem Stickstoff, wobei es wichtig ist eine unterbrochene Kühlkette zu vermeiden.

Ansonsten besteht die Gefahr einer Zerstörung der DNA, besonders der RNA (Ribonukleinsäure) und auch die Denaturierung von Antikörpern und Immunfaktoren wird beschleunigt (57). Falls dies eintritt, ist keine DNA-Replikation mehr möglich. Zu Beginn der PCR wird das Material erhitzt. Es sollte jedoch beachtet werden, dass sich anschließende Antikörperanalysen ausschließen. Für diesen Verwendungszweck sollte man schon nach der Punktion entsprechende Aliquots bereitstellen. Bei einer ausreichenden Probeentnahme dürfte das kein Problem sein, da zur einzelnen Auswertung der DNA 5-10 µl ausreichen (16).

Kammerwasseraspirationen werden bei einer Endophthalmitis und gerade bei solchen mit Malignitätsverdacht vermieden und stattdessen werden in diesem Fall Glaskörperbiopsien vorgezogen. Auch ein erhöhter Augeninnendruck über 30 mmHg muss erst normalisiert werden, um dieses Verfahren anzuwenden, da Patienten mit diesen Werten hinterher häufiger Komplikationen in Form einer Hyphäma entwickeln können. Weitere mögliche Komplikationen sind eine Endophthalmitis oder eine Katarakt (55).

Der große Vorteil der Kammerwasseraspiration besteht in der vergleichsweise geringen Invasivität und einer geringeren Komplikationsrate. Zudem kann die Aspiration auch ambulant vorgenommen werden. Zusätzlich ist sie kostengünstiger, ist mit einem geringeren Aufwand verbunden und führt so zusammenfassend zu einem schnelleren Ergebnis. Dies hat jedoch auch den Nachteil, dass in einer Routinediagnostik bei kleineren Gewebemengen nur eine begrenzte Anzahl von Untersuchungen möglich ist (55).

2.4.1.2 Glaskörperbiopsie

Glaskörperbiopsien werden durchgeführt, wenn eine frühzeitige exakte Keimbestimmung zwingend ist, um eine schnelle zielgerichtete Therapie einleiten zu können und um so eine drohende Erblindung verhindern zu können. Diese Biopsien können unabhängig von Vitrektomien durchgeführt

werden. Bei einer Glaskörperbiopsie wird durch den Vitrektor an der Pars Plana eine Gewebeprobe entfernt. Für diagnostische Zwecke, wie einer PCR sind hier 100-500 µl notwendig (57). Diese geringen Mengen an Volumenentfernung benötigen auch keine Kompensation (58). Zur Konservierung gelten die gleichen Schritte wie für die Vorderkammeraspiration. Das Biopsat wird auf histologische, immunologische und chemische Aspekte beurteilt.

Glaskörperbiopsien können aber auch im Zuge von Vitrektomien durchgeführt werden. Hierbei sollte die Biopsie jedoch noch vor Wiederauffüllen des Volumens entnommen werden, da es so zu keinen Konzentrationsverschiebungen kommt. Andernfalls wird durch die Infusion die zu entnehmende Probe verwässert, da sich die Infusionslösung und das Biopsiematerial durchmischen (58).

2.4.1.3 Diagnostische Vitrektomie (Pars-plana-Vitrektomie)

Bei Vitrektomien kommt es im Allgemeinen zu einer operativen Entfernung des erkrankten Glaskörpers. Dieser Volumenverlust wird durch Ringerlösung, Silikonöl, oder Gas ersetzt. Diese Operation wird bei schwer infektiösen Veränderungen, sich nicht resorbierenden Glaskörpereinblutungen und ungeklärten Infiltrationen des Vitreums oder der Retina durchgeführt. Allerdings werden Glaskörpereinblutungen meist 2-3 Monate vor dem Eingriff beobachtet während bei Endophthalmitiden der Eingriff meist sofort erfolgt (58,59).

2.4.1.4 Vorgehen

Die Operation erfolgt bei geschlossenem Bulbus. Während der Operation wird der intraokulare Druck durch eine stetige Infusion gewährleistet und die Beleuchtung findet mit einer Faseroptik statt. Demnach werden drei Schnitte benötigt, ein sogenannter 3-Port-Zugang (siehe Abb. 31). An der Pars plana

wird mit einem circa 1 mm dicken Saugschneidegerät in das Auge eingegangen. Die Pars plana weist den anatomischen Vorteil auf, dass an dieser Stelle Ausläufer der Netzhaut fest mit ihrer Unterlage verwachsen sind. So wird verhindert, dass es über diesen Eingriff zu einer iatrogenen Netzhautablösung kommen könnte. Allerdings besteht trotzdem noch ein Restrisiko von 5 %, eine Netzhautablösung zu erleiden (59).

Als nächstes werden unter Sicht des Operationsmikroskops die intravitrealen Pathologien stumpf abpräpariert und mit dem Saugschneidegerät abgetrennt und aspiriert. Der entfernte Glaskörper wird anschließend meist nur mit steriler Flüssigkeit ersetzt (59).

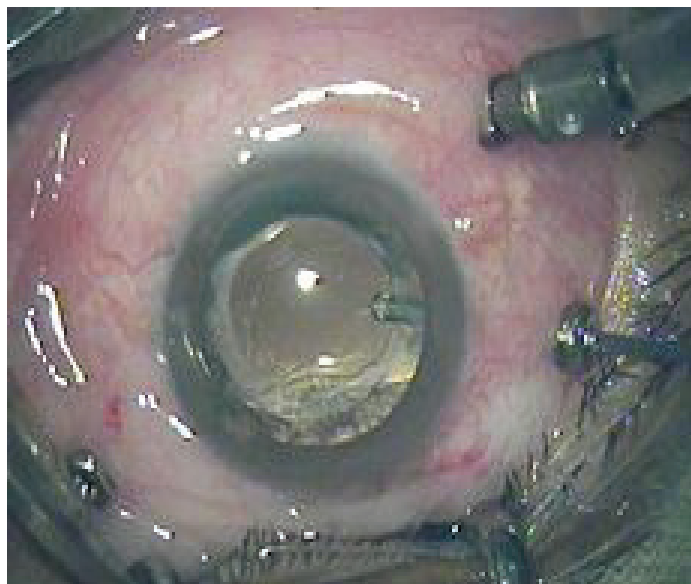


Abbildung 31: Pars Plana Vitrektomie (60)

2.4.1.5 Vorteile

Wann eine diagnostische Vitrektomie einer Kammerwasser-Aspiration vorgezogen wird, ist nicht klar definiert. Doch wird die Vitrektomie häufig bei atypischen Symptomen, einem Verdacht auf Malignität oder einer besonderen Schwere der Erkrankung gewählt (59).

Der klare Vorteil einer Vitrektomie besteht vor allem in der größeren Menge an gewonnener Probe. Hierbei wird meist eine Menge an circa 150 µl unverdünntem Glaskörper entnommen, mit dieser man die Möglichkeit hat, mehrere Untersuchungen durchführen zu können, sowohl auf Infektionen als auch auf entartete Tumorzellen. In vielen Studien wird auch berichtet, dass dieses Verfahren zu einer wenn auch vorübergehenden Sehverbesserung führt, da getrübtes Gewebe entfernt wird. Allerdings mangelt es im Allgemeinen an nicht einheitlichen Standards z.B. ob Komplikationen wie eine Katarakt oder Glaskörpertrübungen vorlagen aber auch an genauen Festlegungen bei der Bestimmung der Sehverbesserung, dem bestanden Zeitraum oder der Messung (61). Weiter kann die Vitrektomie in ausgewählten Fällen einen positiven Effekt auf die entzündliche Aktivität haben, da viel entzündliches Gewebe entfernt würde und sich die Zahl der Uveitis-Rückfälle reduzieren würde (61,62,55).

Viele Autoren empfehlen eine Vitrektomie allerdings nur bei Uveitiskomplikationen wie einer Katarakt, einer Netzhautlösung und epiretinalen Membranbildungen, andere wiederum empfehlen eine Vitrektomie, um solche drohenden Komplikationen zu vermeiden und einige berichten auch von einer Reduzierung von systemischen Medikamenten (61).

2.4.1.6 Nachteile

Nichtsdestoweniger handelt es sich bei der Vitrektomie um eine komplizierte und invasive Operation, welche Risiken von Folgeschäden wie eine Katarakt mit einer Wahrscheinlichkeit von fast 50%, einem Sekundärglaukom, einer Ablatio retinae oder einer Reablatio mit einem Risiko von circa 5% beinhaltet. Auch kann es anschließend zu erneuten Glaskörpereinblutungen kommen (55,59). Das hin und wieder zum Volumenausgleich infiltrierte Gas kann zwar selbst meist innerhalb einiger Tage resorbiert werden, kann aber auch noch zusätzlich zu der Entwicklung einer Katarakt beitragen.

Zusammenfassend kann jedoch noch nicht gesagt werden, welche Vorgehensweise die optimale Möglichkeit ist, um Gewebe zu gewinnen, da noch keine Studien durchgeführt wurden, bei denen ein gleichzeitiger direkter Vergleich möglich wäre. Meist wird, außer für gesicherte Indikationen für eine Vitrektomie, zunächst eine Aspiration durchgeführt und bei Therapieerfolg ist eine Vitrektomie nicht mehr notwendig oder sie wird bei schlechter klinischer Entwicklung oder einer Komplikation anschließend noch vorgenommen. Für jede Vorgehensweise gilt, dass durch eine genaue und schnelle Erregerbestimmung natürlich die Therapie schnellstmöglich angepasst bzw. geändert wird wie es z.B. bei der Unterscheidung zwischen HHV, VZV und CMV relevant ist, da sie sich alle in der Therapie unterscheiden (27,55).

2.4.2 Materialuntersuchung

2.4.2.1 Direkter Virusnachweis: Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

1984 wurde die erste Veröffentlichung über dieses Verfahren aufgezeichnet. Kary Mullis schrieb über ein Verfahren in welchem DNA-Fragmente vervielfältigt werden können ohne dass Zellen verwendet werden müssten. Hierbei kommt es zu einer Amplifizierung von Nukleinsäure-Fragmenten, welche in vitro durchgeführt wird. Heutzutage gilt diese Methode auch bei vollständigen DNA-Stücken selbst bei Größen von 100 bis 1000 Basen-Paaren als zuverlässig. Daraus folgt, dass dank der PCR und dem direkten DNA-Nachweis Diagnosen gestellt werden können, auch wenn noch keine Antikörper gegen den Krankheitskeim gebildet wurden. Neben der Detektion von Krankheitserregern und in der medizinischen Diagnostik findet dieses Verfahren viele Anwendungen z.B. in der Forensik bei dem Nachweis von DNA-Profilen von Individuen und auch in der Erforschung der molekularen Evolution, da die DNA ein besonders stabiles Molekül ist, welches auch über eine Vielzahl von Jahren erhalten bleibt (63,64).

2.4.2.2 Allgemeiner Ablauf einer PCR

Noch vor Ablauf der PCR muss die DNA aufgereinigt werden d.h. es muss aus der Probe die DNA isoliert werden um dann die Vervielfältigungen ablaufen lassen zu können. Hierzu wird meist mit Mini Kits gearbeitet, die eine schnelle und saubere Trennung gewährleisten (47). Der Vorgang einer PCR selbst läuft in festgelegten Zyklen ab, welche für gewöhnlich mehrmals wiederholt werden müssen, um eine ausreichende DNA-Menge zu erhalten. Der Zyklus selbst lässt sich in drei Schritte gliedern: 1) Die Denaturierung bzw. die Trennung des Doppelstranges, 2) die Hybridisierung mit den Primer und 3) die Vervollständigung der beiden getrennten Einzelstränge zu je zwei Doppelsträngen.

Zunächst muss der Bereich des zu vermehrenden DNA-Stückes festgelegt werden. Dieser Bereich wird durch Hitze bei einer Temperatur von etwa 90°C unter Zugabe eines Puffers für circa 15 Sekunden denaturiert. Durch die Zerstörung der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Basen kommt es zu getrennten Doppelsträngen, welche anschließend auf circa 50°C abgekühlt werden, damit sich die Einzelstränge nicht wieder verbinden. Anschließend werden sie mit den im Überschuss vorhandenen, synthetischen Oligonukleotid-Primer versetzt (63,64). Dieser Schritt wird auch die Primerhybridisierung genannt. Diese Primer setzen sich aus 15-20 Basen zusammen, welche zu den Sequenzen der 5'-Enden der zu untersuchenden DNA komplementär sind. Je ein Primer bindet sich an das 3'-Ende der Ziel- DNA und an das 3'-Ende des komplementären Stranges.

Der darauf folgende Schritt besteht aus der Vervollständigung der beiden getrennten Stränge zu zwei Doppelsträngen. Dazu werden DNA-Polymerasen und einzelne Desoxyribonucleosidtriphosphate (dNTPs) zugesetzt und auf circa 72°C erhitzt. Diese Temperatur ist für die Funktionsfähigkeit der speziellen DNA-Polymerase notwendig. Die Polymerase verlängert die Primer in Richtung der Zielsequenz und stets von 5' nach 3' (57).

Da in jedem einzelnen Zyklus eine Hitzebehandlung notwendig ist, benötigt man jedoch DNA-Polymerasen, welche hitzestabil sind. Diese thermostabilen Enzyme werden aus thermophilen Bakterien gewonnen. Diese Bakterien leben selbst in heißen Quellen und haben aus diesem Grund Enzyme, welche auch bei Temperaturen bei bis zu 95°C funktionsfähig sind. Heute wird meist der Organismus *Thermus aquaticus* als Ursprung verwendet. Demzufolge spricht man bei der Polymerase-Kettenreaktion auch sehr gerne von der Taq-Polymerase. Die Amplifikation ist sehr effektiv. Da ein Zyklus im Durchschnitt nur circa 5 Minuten dauert, ist nach etwa 20 Zyklen und bis zu zwei Stunden eine Vervielfältigung von bis um das 1.000 000- fache erreicht (63).

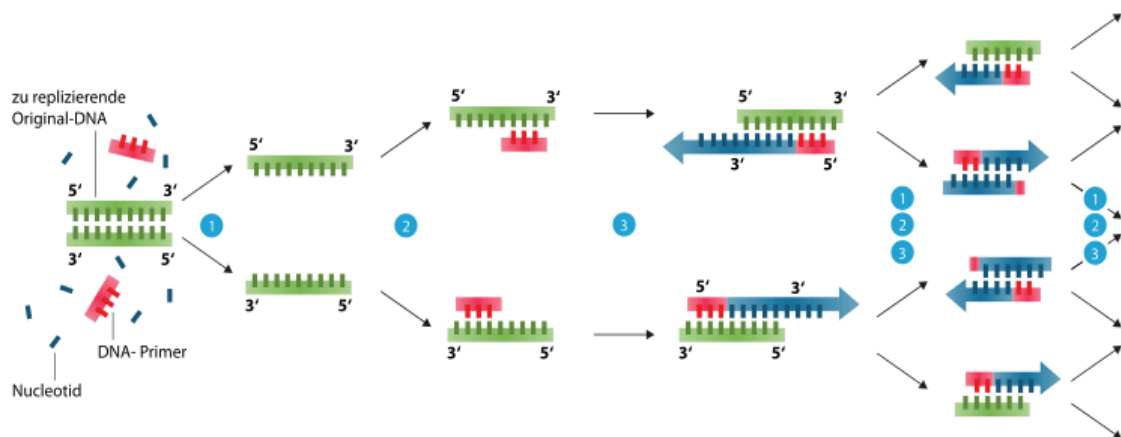


Abbildung 32: 1. Denaturierung 2. Anhängung der Primer 3. Verlängerung (65)

2.4.2.3 PCR-Techniken

Die ursprüngliche Anwendung der PCR ist durch verschiedene Veränderungen an spezifischere Probleme angepasst und ausgearbeitet worden. So unterscheidet man heute zwischen einer Real-time-PCR, Multiplex-PCR, RT-PCR (reverse Transkriptase), Immunoquantitative-Real-Time-PCR, Touchdown-PCR und einer Nested-PCR. Allerdings soll im nun auf die drei geläufigeren Formen in der Virusdiagnostik eingegangen werden (66).

2.4.2.3.1 Real-Time PCR

Anhand der Realtime- (rt-PCR) oder der Quantitativen-PCR kann die absolute Kopienanzahl pro Reaktion erhalten werden. Somit ist sie sehr sensitiv, um eine Virusmenge bzw. die Anzahl viraler Genome zu diagnostizieren, das ist auch bei der Anwendung von antiviralen Therapien hilfreich, da eine Reduktion des Virus meist auch mit einer Reduktion der Entzündungsaktivität einhergeht (5) bzw. die Viruslast häufig direkt mit den Entzündungsreaktionen korreliert und somit durch eine schnelle, genaue Diagnose und einer schnellen zielgeführten Therapie irreversible Gewebeschäden vermieden werden können, wie Irisatrophie oder Pupillenverzerrungen (47).

Bei der Anwendung wird ein fluoreszierender Farbstoff beigemischt, welcher durch die Amplifikation aktiviert wird. Nach jedem Zyklus wird die Stärke des Stoffes gemessen und, je nach Abhängigkeit der Anzahl der ursprünglich vorhandenen DNA-Genome, wird früher oder später ein Schwellenwert des Signals erreicht. Mit Hilfe einer Verdünnungsreihe und der Erstellung einer Standardkurve kann auch eine absolute Quantifizierung durchgeführt werden d.h. die genaue Amplifikation pro Zyklus (66,67). Ab dem erreichten Schwellenwert gilt dann eine Virusmenge als signifikant z.B. ab 50 Röhren. So können zu viele falsch-positive Ergebnisse vermieden werden. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist, dass eine Gel-Elektrophorese nicht unbedingt notwendig ist, da die Amplifikate schon durch den Farbstoff gekennzeichnet wurden (67).

So empfehlen Kakimaru-Hasegawa et al. insbesondere diese PCR-Technik für die Detektion von okulären Herpeserkrankungen, da gerade diese nur schwer allein anhand des viralen Genoms diagnostiziert werden können. Dies liegt sowohl an den latenten Infektionen als auch an dem beschriebenen viral shedding (67). Auch konnten sie eine Verbindung zwischen negativem Real-time-PCR Ergebnis und kein Ansprechen auf eine trotzdem durchgeführte retrovirale Therapie beobachten. Das bedeutet, dass zwar ein positives HSV-Ergebnis nicht sicher der Entzündungsgrund sein muss, so kann dieser dennoch durch ein negatives Ergebnis in der Real-Time-PCR Herpes sicher ausgeschlossen werden (67). Bei einer geringen Kopienanzahl, die den

Schwellenwert nicht erreicht, sollte die Diagnose mit einem klinisch passenden Bild oder einem Ansprechen auf die antivirale Therapie verbunden sein.

2.4.2.3.2 Multiplex-PCR

Diese Form der PCR wird auch qualitative PCR genannt. Ihr Vorteil ist, dass mehrere verschiedene Primer-Paare im gleichen Amplifikationsvorgang verwendet werden können oder aber auch mehrere Gene in der gleichen Reaktion. Dadurch kann man verschiedene virale Genome in einem Schritt innerhalb der Probe feststellen. Das erlaubt eine schnelle und verlässliche Diagnose, auch wenn nur geringe Gewebeproben gewonnen werden konnten (56). Dies ist in der Differentialdiagnose ein großer Vorteil. 2008 wurde in Tokyo eine Studie durchgeführt bei der 100 Patienten mit einer Kombination von beiden Methoden untersucht wurden. Zunächst wurde zur Differentialdiagnose eine Multiplex-PCR (m-PCR) für HHV-1 bis HHV-8 durchgeführt und anschließend bei den positiven Ergebnissen eine quantitative PCR-Untersuchung vorgenommen, um die Viruslast und dadurch die klinische Relevanz festzustellen. Das relativiert die eventuell hohe Detektionsrate durch die m-PCR (56) und erlaubt trotzdem die Entdeckung neuer Erreger im Rahmen spezieller Erkrankungen. Ein Beispiel ist hier die Entdeckung einer Herpes Virus 6 Untergruppe, die eher in Verbindung mit malignen Erkrankungen gebracht wurde und mit dieser Vorgehensweise bei einer Panuveitis detektiert wurde (68).

2.4.2.3.3 Reverse-Transkriptase-PCR

Diese wird angewendet wenn der Virus nur in der RNA-Form gefunden werden kann (z.B. bei RNA-Viren). Dann ist es notwendig, dass der Virus über das Enzym reverse Transkriptase in eine DNA, der complementary-DNA (c-DNA), umgeschrieben wird, denn nur diese kann amplifiziert werden.

Zusammenfassend ist für den direkten Beweis von vorhandenen viralen Erregern die PCR die schnellste und sensitivste Möglichkeit. Anhand der PCR können selbst, wie beim Herpes-Virus, latente Infektionen nachgewiesen werden. Der große Vorteil des Nachweises der viralen Nukleinsäuren ist, wie erwähnt, dass der Erreger selbst nicht vervielfältigt werden muss. Dies hingegen ist ohne Anwendung der PCR immer dann notwendig, wenn die gesuchten Viren in zu niedriger Konzentration im Organismus vertreten sind, etwa bei chronischen Verläufen und latenten Infektionen. Durch die Kombination von Multiplex- und Real-Time-PCR ist sowohl eine hohe sensitive als auch eine hohe spezifische Diagnostik möglich.

2.4.2.4 Nachweis der amplifizierten DNA – die Gel-Chromatographische Auftrennung

Zum Erkennen der vervielfältigten DNA wird ein spezielles Gel (Agarosegel) verwendet, in welches die DNA-Stücke gebettet werden. Durch Anlegung einer elektrischen Spannung werden die unterschiedlich langen Nukleinsäure-Bestandteile getrennt. Die DNA ist aufgrund der Phosphatgruppen negativ geladen und wandert bei angelegter Spannung in Richtung Pluspol. Daraus folgt, dass längere Stücke langsamer und kürzere Stücke schneller wandern, sprich weiter angezogen werden. Dieses Bild wird mit einem Standard verglichen um die Größe abschätzen zu können bzw. diese werden durch einen Farbstoff erkennbar gemacht. D.h. der Zweck der PCR ist die Vervielfältigung, mit deren Hilfe die gesuchte DNA auf dem Gel sichtbar gemacht werden kann (64).

2.4.2.5 Vorteile der Polymerasekettenreaktion

Der größte Vorteil ist wohl die sehr hohe Sensitivität von 90-100%, auch bei kleinsten Gewebeproben d.h. selbst beim Vorliegen weniger viraler Genkopien.

Sie ist in der Anwendung sehr schnell und eine Analyse ist schon innerhalb von circa 2 Stunden abgeschlossen und die Ergebnisse sind reproduzierbar (67). Ein weiterer Vorteil ist, dass ein viraler Nachweis auch noch gelingt, wenn bereits eine hochdosierte Therapie mit Virustatika begonnen wurde (16).

Als weiteres Benefit erwies sich die Möglichkeit, molekulare Polymorphismen nachzuweisen, dank der etwa die Unterscheidung zwischen HHV-1 und HHV-2 gelang. Dies ist wichtig, da Herpesviren unterschiedliche Suszeptibilitäten gegenüber Virustatika aufweisen und ein schneller und korrekter Nachweis ermöglicht die Therapie darauf abzustimmen. Dies spielt auch in der Resistenzentwicklung eine wichtige Rolle, da gerade die Verwendung von zu geringen Dosen an Virustatika oder des falschen Virustatikums zu dieser Adaptation beitragen (47). Dies kann gehäuft bei CMV gegenüber Gancyclovir beobachtet werden und somit können auch therapieresistente Verläufe erklärt werden, welche besonders bei immungeschwächten Patienten eine Rolle spielen wie Liu et al beschrieben haben (69). Ebenso konnte eine weitere Punktmutation in Form einer Deletion im Thymidinkinase-Gen von HHV-2 festgestellt werden, welche sich negativ auf die Behandlung mit Acyclovir auswirkt. Einziger limitierender Faktor bei der Entdeckung dieser Resistenzbildungen ist der Anteil der mutierten Viren an der gesamten Viruspopulation. Die Sensitivität der Sequenzierungsmethode liegt im Moment bei 5%. Dies bedeutet, dass sobald der Anteil an veränderten Viren größer als 5% ist, werden diese entdeckt (45).

2.4.2.6 Nachteile der Polymerasekettenreaktion

Da die PCR mit die sensitivste Methode darstellt, besteht natürlich auch die Gefahr einer hohen falsch-positiven Quote. Diese begründet sich zum einen auf einer hohen Kontamination, aber auch auf einen hohen Anteil an Nachweisen von latenten Infektionen, bei denen jedoch keine aktuellen Virusreplikationen stattfinden. Das bedeutet es wird eine DNA von einem Erreger nachgewiesen, der aber nicht zwingend den infektiösen Keim darstellt. Dieses Problem stellt sich etwa gehäuft bei EBV (16). Hier wird zwar das

Genom detektiert, doch diese Infektion haben 95% der Erwachsenen durchgemacht. Aus diesem Grund wird das Genom des EBV häufig in den B-Lymphozyten, welche bei der Entzündung aktiv sind, bei Untersuchungen von entzündlichem Gewebe gefunden (70). Die gleiche Problematik gilt aber auch für die herpetische Iridozyklitis, da auch hier nicht pathogene Viren entdeckt werden, die spontan aus dem Ganglion trigeminale ausgewandert sind (67). Aus diesem Grund ist anzuraten, ein zweites Detektionssystem hinzuzuziehen um auch eine hohe Spezifität zu gewährleisten (57). Zusätzlich gilt, dass die hohe Sensitivität auch von den Untersuchungsbedingungen und vor allem von den verwendeten Primer abhängt. Deshalb lassen sich die verschiedenen Laboratorien teils schwer miteinander vergleichen (67).

2.4.3 Die intraokuläre Antikörperanalyse (Bestimmung des Goldmann-Witmer-Koeffizienten)

Beim Goldmann-Witmer-Koeffizienten (GWC) wird indirekt aus der Immunantwort auf die Infektion der Virusnachweis gestellt. Hierzu verwendet man spezifische Immunglobuline mit unterschiedlichen Subklassen. So zeichnen sich akute oder kürzlich abgelaufene Entzündungen durch IgM-Antikörper aus. Bei vor längerem oder chronisch abgelaufenen Entzündungen sind diese an IgG-Antikörpern gegen das Virusgenom erkennbar. Diese bleiben teils das ganze Leben über im Blut und bedeuten oft auch einen dauernden Immunschutz gegen das Virusgenom (71).

Meist werden die gebildeten Antikörper durch die Anwendung von Western-Blots oder ELISA-Tests nachgewiesen. Diese Möglichkeit der Testung aus peripher abgenommenem Blut ist allerdings bei der anterioren Uveitis irrelevant, da ein Nachweis von Antikörper gegen herpetische Viren im Serum ein zu hohes Ergebnis liefern würde. Die meisten Menschen haben bereits eine Herpesinfektion durchgemacht (6,55).

Allerdings besteht in diesem Fall die Möglichkeit der Bestimmung der lokalen Antikörpersynthese d.h. von Antikörpern aus der Vorderkammer oder aus Biopsien des Glaskörpers. Zusammenfassend werden die Immunglobulin-/Proteinkonzentrationen des gewonnenen Materials in Relation zum Serum gestellt, d.h. von Glaskörper zu Serum bzw. von Kammerwasser zu Serum. Auch hier wird wieder ein Wert, ab welchem eine klinische Relevanz besteht, festgelegt (55).

Insgesamt ist diese Methode jedoch noch weniger üblich und wird in vergleichsweise wenigen Zentren angeboten. Auch weist sie einige Probleme auf: Ein Nachteil dieser Methode ist die gegebenenfalls verzögerte Immunantwort bzw. die verzögerte Bildung von Antikörpern. Dies führt bei einer zu frühzeitigen Testung zu falsch-negativen Ergebnissen. So konnte zwar die virale DNA nachgewiesen werden, obwohl noch keine lokalen Immunglobuline gebildet wurden. Demnach kann die Antikörperproduktion je nach Beginn der Erkrankung variieren, auch wenn die Bildung von Antikörpern im Durchschnitt drei Tage dauert (16,72). Weiter kann es auch zu Kreuzreaktionen zwischen der Bildung verschiedener Antikörper kommen z.B. von Antikörpern gegen das Humane Herpes Virus und Antikörpern gegen das Varizella-Zoster-Virus (72).

Eine weitere Problematik eröffnet sich auch bei immungeschwächten Patienten, da diese häufig nicht genügend Antikörper produzieren können. Auch eine aggressive antivirale Therapie scheint sich negativ auf die Antikörperproduktion auszuwirken und somit die Detektionsrate zu erschweren z.B. bei CMV und VZV. Trotzdem bleibt der Vorteil der teils klareren Differentialdiagnose z.B. zwischen der Toxoplasmose-Retinochorioiditis und der akuten retinalen Nekrose (73).

Jolanda et. al. empfehlen allerdings eine Kombination von rt-PCR und der lokalen Antikörperproduktion z.B. bei Verdacht auf eine EBV verursachte Uveitis, da dies neben dem Genom-Nachweis auch eine tatsächliche Entzündung bestätigen kann (70). Dies konnte auch bei einer fall-kontrollierten

Studie von Rothova et al (55) oder bei Verdacht auf eine anteriore Varizella Zoster Uveitis gezeigt werden (16,47).

2.5 *Differentialdiagnosen*

2.5.1 **Heterochromie-Zyklitis Fuchs**

Das Fuchs-Uveitis-Syndrom (FHUS) oder die Heterochromie-Zyklitis ist eine wichtige Differentialdiagnose zur herpesbedingten anterioren Uveitis (AUV). Klinisch wichtige Befunde sind eine chronische milde bis asymptomatische Entzündung, welche typischerweise von stellata-förmigen Hornhautpräzipitaten begleitet wird und in 90% der Fälle unilateral auftritt (6). Als Hauptkriterium gilt auch das Fehlen von hinteren Synechien. Dies kann insbesondere bei der Differentialdiagnose hilfreich sein. Weiter können Zellen im Glaskörper und eine diffuse Irisatrophie vorliegen (74). Das typische Erkrankungsalter liegt zwischen 20–40 Jahren und Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen (6).

Auch besteht bei der FHUS eine Assoziation mit dem intraokulären Nachweis des Röteln-Virus (Rubella Virus), welcher häufig mit einer Störung der sympathischen Innervation einhergeht sowie eine Verbindung zwischen HHV-1 und Toxoplasmose (6).

In einer Studie von 2011 untersuchten Wensing et al. zur besseren Differentialdiagnose die klinische Manifestation bzw. deren Unterschiede der herpetisch bedingt AUV und dem Rubella assoziierten FHUS. Hierbei wurde wieder die Kombination des GWC und der PCR favorisiert, wobei das Rubella-Virus in erster Linie anhand der Antikörper gefunden werden konnte. Das Resultat bestand darin, dass an FHUS erkrankte Patienten im Durchschnitt jünger waren, jedoch ein Risiko von circa 80% haben, eine sekundäre Katarakt zu entwickeln. Meist entsteht diese in der vierten Lebensdekade. Aus diesem Grund wird auch hier von einer frühzeitigen Kortikosteroidtherapie abgeraten,

da sie das Auftreten einer Katarakt beschleunigen könne (1). Bei der herpetischen anterioren Uveitis besteht dieses Risiko nur zu circa 20% (9).

Als weiteres Hauptkriterium gilt eine Infiltration des Glaskörpers bedingt durch eine Vitritis (75). Aus diesem Grund zeigt sich die Erkrankung auch nur mit milden Schmerzen und nur mit einer geringen Rötung (1,9).

Gemeinsamkeiten bestehen jedoch in einem unilateralen Geschehen, den ähnlichen Präzipitaten, stellata-förmig oder mikrogranulomatös, einem Tyndall-Effekt, der intraokularen Druckerhöhung und den Irisatrophien (74,75) - hintere Synechien sind dagegen bei einer Fuchs'schen Uveitis nie anzutreffen. Der charakteristische Unterschied im Rahmen einer Iris Heterochromie, d.h. einer helleren Iris des betroffenen Auges (siehe Abb. 33), tritt jedoch nur bei 14-40% auf und bei dunkeläugigen Patienten sollte aus diesem Grund eher auf eine Texturveränderung der Iris geachtet werden (9,75). Weiter lassen aktuelle Studien vermuten, dass die Heterochromie-Iris auch bei herpetisch bedingten anterioren Uveitiden auftreten kann (76).



Abbildung 33: Fuchs` Heterochromiezyklitis mit einer helleren Iris des betroffenen linken Auges (29)

2.5.2 Posner-Schlossman-Syndrom

Unter einem Posner-Schlossman-Syndrom versteht man eine glaukوماتozyklische Krise, die auch episodenhaft und rekurrent auftreten kann und in der Regel nur ein Auge betrifft. Sie tritt in Form eines plötzlichen Druckanstiegs auf, welcher während den Krisen zwischen 40 – 70 mmHg schwankt und welche definitionsgemäß von einer Uveitis begleitet wird (6). Jedoch tritt die Entzündung meist einige Tage nach der Druckerhöhung auf und

ist in der Regel relativ mild oder sogar ohne Symptome. Als Symptome werden von der Patientenseite ein Unwohlsein und teils eine verschwommene Wahrnehmung oder Halo-Erscheinungen angegeben. Insgesamt treten geringere Beschwerden im Vergleich zu einem akuten Winkelblockglaukom auf. Allerdings besteht die Gefahr einer Weiterentwicklung zu einem folgenden akuten Winkelblockglaukom, was die Differenzialdiagnose erschwert. In neueren Studien vermutet man auch eine Assoziation mit einer CMV Infektion (20).

Der klinische Befund zeigt nur einzelne feine Hornhautpräzipitate mit einem diffusen epithelialen Ödem der Hornhaut, keine peripheren äußeren vorderen Synechien und einen geringen Flare (siehe Abb. 34) (1,74,77).

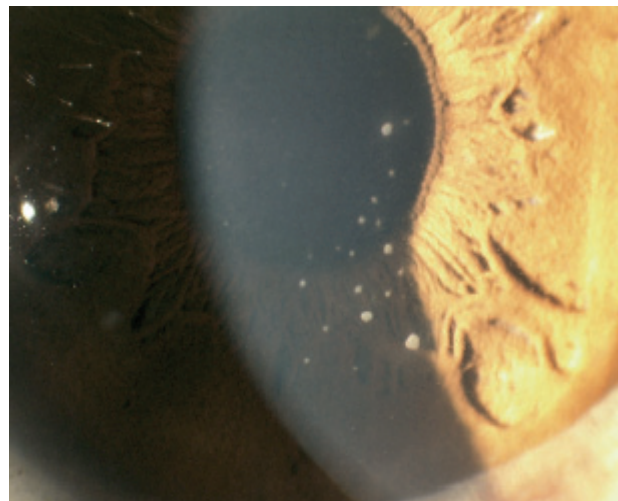


Abbildung 34: Patient mit V.a. ein Posner-Schlossman-Syndrom, die Spaltlampe zeigt feine und mittlere Präzipitate besonders im unteren Bereich (78)

2.5.3 Masquerade-Syndrom

Der Begriff okuläres Masquerade-Syndrom wird für eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen verwendet, welche sich als unklare Entzündungsreaktionen um oder im Auge präsentieren. Dies kann sich als Iritis/Vitritis oder Uveitis zeigen. Das breite diagnostische Feld birgt die Gefahr einer Fehldiagnose, welche dadurch häufig eine letale Bedrohung für den Patienten bedeuten kann (79). Im Falle eines primären intraokulären

Lymphoms (PIOL) beträgt die Überlebensrate von zwei Jahren etwa 39%, welche bei einer Fehldiagnose natürlich noch erheblich sinkt (siehe Abb. 35) (80). Zu erwähnen ist noch, dass primäre intraokuläre Lymphome sehr gut auf Kortikosteroide und auch Immunsuppressiver ansprechen und somit die Diagnostik noch zusätzlich erschwert sein kann.

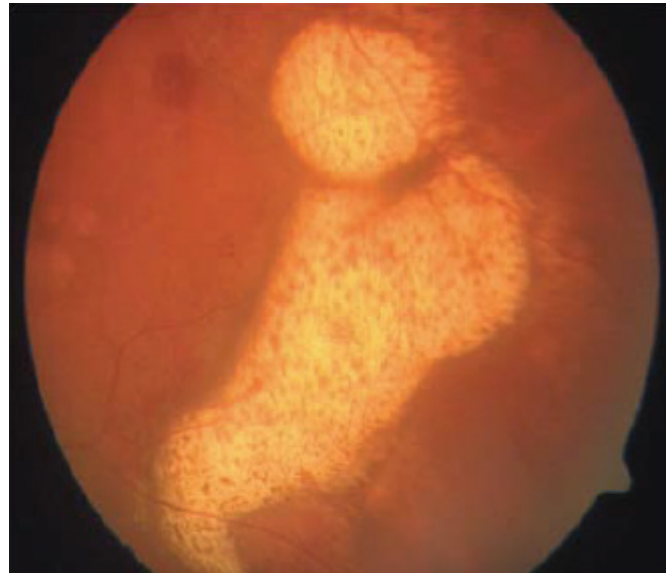


Abbildung 35: Fundus eines Patienten mit einem PIOL mit großen weißlichen subretinalen Infiltraten (80)

Differenzialdiagnostisch können folgende Erkrankungen eine Entzündung imitieren: die häufigste Differentialdiagnose ist in erster Linie das PIOL, aber auch Metastasen, Melanome der Aderhaut, Retinoblastome und paraneoplastische Retinopathien können dafür verantwortlich sein.

Periokulär können Pathologien an der Bindehaut oder an den Lidern ähnliche Bilder vortäuschen. Dies betrifft Melanome der Bindehaut, Plattenepithelkarzinome, Basaliome und Lymphome der Bindehaut.

Auf der infektiösen Ebene sind viral besonders die herpetischen Viren von Relevanz, besonders im Rahmen einer akuten retinalen Nekrose, aber auch eine retinochoroidale Toxoplasmose, Syphilis, Tuberkulose und die sogenannte Whipple Erkrankung. Nichtinfektiös sollte man neben den malignen Ausprägungen vor allem an Sarkoidose und an eine atypischen Fuchs`

Heterochromie denken (79). Anamnestisch hat der Patient einen zunehmenden Visusverlust, der häufig auf eine Infiltration des Glaskörpers zurückzuführen ist. Häufig kommt es auch zu „mouches volantes“. Eine Rötung des Auges oder Schmerzen sind hingegen kaum zu beobachten. Weiter ist zu beachten, dass die Erkrankung nur ein Auge aber auch beide Augen betreffen kann. Das PIOL tritt jedoch in 80% der Fälle auf beiden Seiten auf und auch das ZNS kann betroffen sein (80). Beim PIOL handelt es sich um eine Form des primären ZNS-Lymphoms, welches davor, danach oder gleichzeitig mit einer zerebralen Mitbeteiligung auftreten kann. Ausgangspunkt des PIOL ist meist die Retina oder der N. opticus (79,80). Insgesamt sind etwa 5% aller primären ZNS-Malignome ein PIOL und 1-2% aller maligner Lymphome (80). Allerdings darf man das PIOL nicht mit dem orbitalen Lymphom verwechseln, da sie sich im Ursprung unterscheiden. Das orbitale Lymphom entspringt den okulären Adnexen und hier meist dem Mucose-associated Lymphoid-Tissue (MALT). Beim PIOL hingegen ist eher eine Immunsuppression in Kombination mit einer EBV-Reaktivierung oder eine Neuinfektion anzutreffen (80). Histologisch sind es häufig non-Hodgkin und diffuse große B-Zell-Lymphome (79). Hinweisend sind besonders nicht klar abgrenzbare, rezidivierende und therapierefraktäre Entzündungen bei Patienten im mittleren Lebensalter. Zu der Diagnostik zählen MRT (Magnetresonanztomographie) und eine Lumbalpunktion um ein zerebrales Lymphom auszuschließen, doch haben insbesondere für die okuläre Diagnosesicherung die diagnostische Vitrektomie, eine Kammerwasser- oder Glaskörperaspiration wohl den höchsten Stellenwert. Bei einem negativen Ergebnis und einem weiter anhaltendem Verdacht wird eine Wiederholung oder eine chorioretinale Biopsie empfohlen (80). Anschließend werden immunhistochemische und immunocytochemische Untersuchungen sowie Molekular- und Zytokinanalysen zur genauen Diagnostik und Therapie angewendet (79). Auch hier zeigt die PCR wieder eine hohe Sensitivität und kann BCL1/IGH- und BCL2/IGH-Fusionsgene feststellen, welche für das B-Zell-Lymphom typisch sind (57). Die diagnostisch invasiven Verfahren werden im stärker betroffenen Auge angewendet.

Teil II

3 Ziel der Studie

Der Verdacht auf eine intraokuläre Entzündung durch Herpesviren ergibt sich aus mehreren Faktoren. Zunächst sind es das morphologische Bild, die klinischen Befunde und der Verlauf der Erkrankung. Die Diagnose kann daraus abgeleitet werden, aber auch über eine zytologische Analyse mit Hilfe von PCR-Techniken oder dem lokalen Antikörpernachweis. Da das zytologische

Material aber invasiv (operativ) gewonnen wird, ist dieser diagnostische Eingriff auch immer mit Risiken, wie einer Infektion oder einer Blutung verbunden und auch eine PCR weist diagnostische Lücken auf. Deshalb wurde in einer retrospektiven Statistik untersucht, ob in Abwesenheit von fünf Hauptkriterien, die Wahrscheinlichkeit eines negativen Befundes signifikant erhöht ist und somit eine Biopsie oder eine diagnostische Vitrektomie vermieden werden könnte. Neben der systematischen Evaluierung der zytologischen Befunde und deren Relevanz für die klinische Diagnose und Therapie war die Idee, dass die Ergebnisse dieser Studie als Grundlage zur Hypothesengenerierung für weitere Studien dienen könnten. Die Hauptzielgrößen waren folgende klinische Kriterien und das Ergebnis der Biopsie.

- 1) Hornhauttrübung und/oder Vaskularisation (HH-Trüb.)
- 2) Stellata und/oder ähnliche Hornhauthinterwandbeschläge (HHHW-Präz.)
- 3) Irisatrophien (IA)
- 4) erhöhter Augeninnendruck (Hoh. D)
- 5) Netzhaut-Nekrosen (NN)

Als Nebenzielparameter dienten die Herpesuntergruppen HHV-1 und -2 und VZV und die Methodik der Materialgewinnung d.h. Vorderkammerpunktion und Glaskörperpunktion.

4 Material und Methoden

Der erste Teil der Diplomarbeit bietet einige Aspekte und Basiswissen über die anteriore und im speziellen der anterioren herpetisch bedingten Uveitis, welcher mit Hilfe einschlägiger Fachliteratur erarbeitet wurde. Diese Literaturrecherche bediente sich neben Lehrbüchern der Augenheilkunde, anderen medizinischen oder biochemischen Fachbereichen auch Fachzeitschriftartikeln via PubMed, Medline, Ovid SP Embase und Web of Science.

Für die Erhebung der Daten stellte die Augenklinik der medizinischen Universität Graz die benötigten Patientendaten zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um Patienten aus den Jahren 2001 – 2011, bei denen der Verdacht auf eine herpetische anteriore Uveitis bestand und eine Vorderkammerbiopsie oder eine diagnostische Vitrektomie durchgeführt wurde.

Diese Datenerhebung wurde retrospektiv und exploratorisch analysiert. Die Hauptzielkriterien der Erhebung waren die genannten fünf Hauptdiagnosekriterien und Nebenzielparameter wie die Indikation, welche zur Biopsie führte, die Herpesuntergruppen sowie die Methode der Materialgewinnung. Neben diesen klinischen Daten wurden auch Basisdaten wie das Alter, das Geschlecht und das Vorgehen dokumentiert und mittels Codierung in der Excel-Tabelle anonymisiert. Die Datensicherung wurde neben dieser Pseudonymisierung durch eine Zugriffsbeschränkung auf den PC gewährleistet und nur autorisierte Personen hatten Zugang zu den Originaldaten.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, deren zytologischer Befund nicht zu verwerthen war, wenn z.B. zu wenig Material gewonnen wurde oder Patienten ohne Verlaufsbeurteilung registriert wurden. Dies galt auch für Patienten, die eine therapeutische Vitrektomie erhielten, für Patienten mit Systemerkrankungen oder für Patienten mit einem malignen Geschehen, ebenso für Patienten mit einer hinteren oder intermediären Uveitis.

Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen die Daten vorlagen, zugänglich waren und ein zytologisches Ergebnis festgestellt werden konnte.

Die statistische Analyse wurde mit SPSS 20 und SISA (Simple Interactive Statistical Analysis) (81) durchgeführt.

Die einzelnen Kriterien wurden in Bezug zu dem Biopsie-Ergebnis gesetzt d.h. als unabhängige Einflussgrößen evaluiert und mit Hilfe des ungewichteten Chi-Quadrat-Tests nach Pearson berechnet, um deren einzelne Werte und somit deren Aussagekraft zu bestimmen. Signifikante Unterschiede zwischen den

gegebenen Klinik- und Ergebnisdaten wurden mit dem gewichteten Fischer-Test (F-Test) berechnet.

Als nächster Schritt wurde die Signifikanz je nach Anzahl der zutreffenden Kriterien untersucht d.h. in Abhängigkeit von einem, zwei (bis fünf) positiven Befunden.

Ferner wurden für jedes der fünf Hauptkriterien die falsch-positiven, bzw. falsch-negativen und jeweils die richtig-positiven und die richtig-negativen Ergebnisse bestimmt, um dadurch auf die einzelne Sensitivität und Spezifität schließen zu können.

Eine logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss unabhängiger Variablen auf die Inzidenz von einem positiven bzw. negativen Biopsie-Ergebnis zu prüfen. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf einen p-Wert $< 0,05$ festgelegt.

5 Ergebnisse – Resultate

Nach der Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 94 Augen von 94 Patienten in die retrospektive Studie aufgenommen werden. Allerdings konnte bei drei von diesen Patienten in der zytologischen Analyse einmal das HHV-2, VZV und einmal ein Toxoplasmosen-Fall nachgewiesen werden. Diese letzten zwei Fälle wurden von den statistischen Berechnungen ausgeschlossen und werden im Diskussionsteil näher betrachtet. Von den restlichen Patienten, die ein invasives Verfahren erhalten haben, waren 64 Patienten negativ auf HHV und 27 Patienten konnten positiv auf das Virus getestet werden.

5.1 *Geschlechterverteilung*

Die statistische Auswertung der Patienten mit einem HHV-1 oder HHV-2 positiven oder negativem Ergebnis ergab eine Verteilung von 48 (52,17 %) weiblichen und 44 (47,83 %) männlichen Patienten.

Tabelle 7: Geschlechterverteilung der Patienten

Weiblich	48	52,17 %
Männlich	44	47,83 %
Gesamt	92	100 %

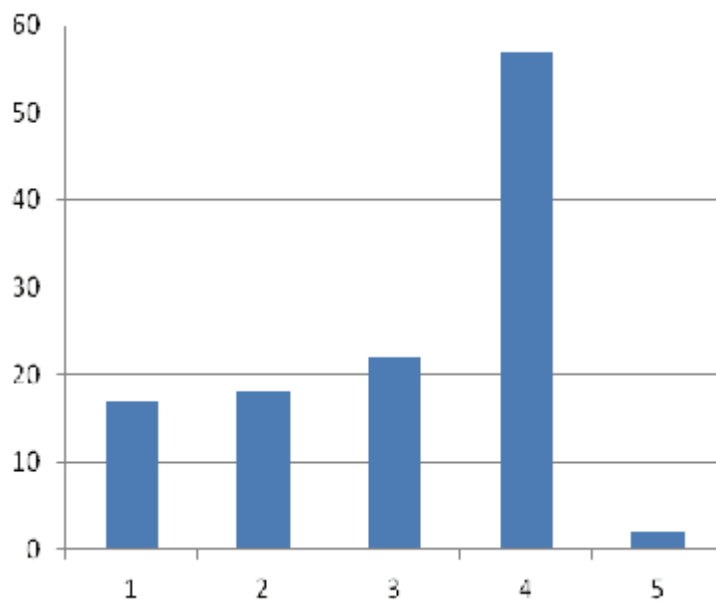
5.2 *Durchschnittliche Alter bei Stellung der Diagnose*

Im Durchschnitt wiesen die Patienten bei Diagnosestellung ein Alter von 52,2 Jahren auf, wobei der jüngste Patient 0,1 Monate alt war und der älteste Patient mit 90,3 Jahren biopsiert wurde.

5.3 *Gesamte Ergebnisanzahl der erfüllten Kriterien*

Im Folgenden Stabdiagramm kann die absolute und relative Häufigkeit der fünf Kriterien betrachtet werden in Bezug auf die gesamte Patientenanzahl von 92 Patienten.

Abbildung 36 Absolute Häufigkeit der fünf Hauptkriterien im Vergleich



1) HH-Trüb. 2) Irisatrophie 3) HHHW-Präz. 4) Hoh. D 5) Netzhautnekrosen

Überschlagene relative Verteilung der fünf Hauptkriterien

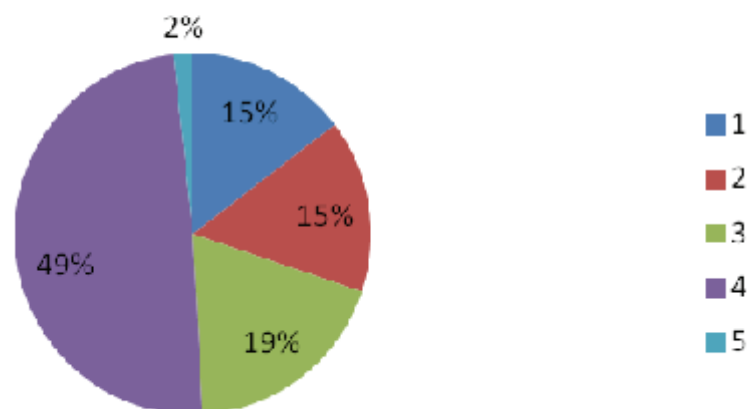


Abbildung 37 1) Hornhaut-Trübung 2) Irisatrophie 3) HHHW-Präz. 4) Hoher Druck, 5) Netzhautnekrosen

Aus den Abbildungen geht hervor, dass der hohe Druck das am häufigsten diagnostizierte Kriterium bei der Indikation einer Biopsie darstellte. Er konnte bei 57 von 92 Patienten festgestellt werden. Am seltensten wurde eine Netzhautnekrose diagnostiziert. Diese wurde im Rahmen der gestellten Kriterien nur zweimal dokumentiert. Eine Irisatrophie konnte bei 18 Patienten entdeckt werden und bei je 17 und 18 Patienten wurden eine Hornhauttrübung und Hornhauthinterwandbeschläge beschrieben.

5.4 *Diagnostische Effektivität*

5.4.1 Sensitivität und Spezifität

Für jedes Kriterium konnte durch die Berechnung der falsch-positiv-, richtig-positiv bzw. falsch-negativ und richtig-negativ getesteten Patienten die Sensibilität und die Spezifität berechnet werden.

Die Sensitivität eines Testes berechnet sich aus den richtig-positiv getesteten Patienten geteilt durch die Summe der richtig-positiven und den falsch-negativen Patienten. Die Spezifität setzt sich hingegen aus den richtig-negativen Patienten, welche durch die Summe der richtig-negativen und den falsch-positiven Patienten dividiert wird, zusammen.

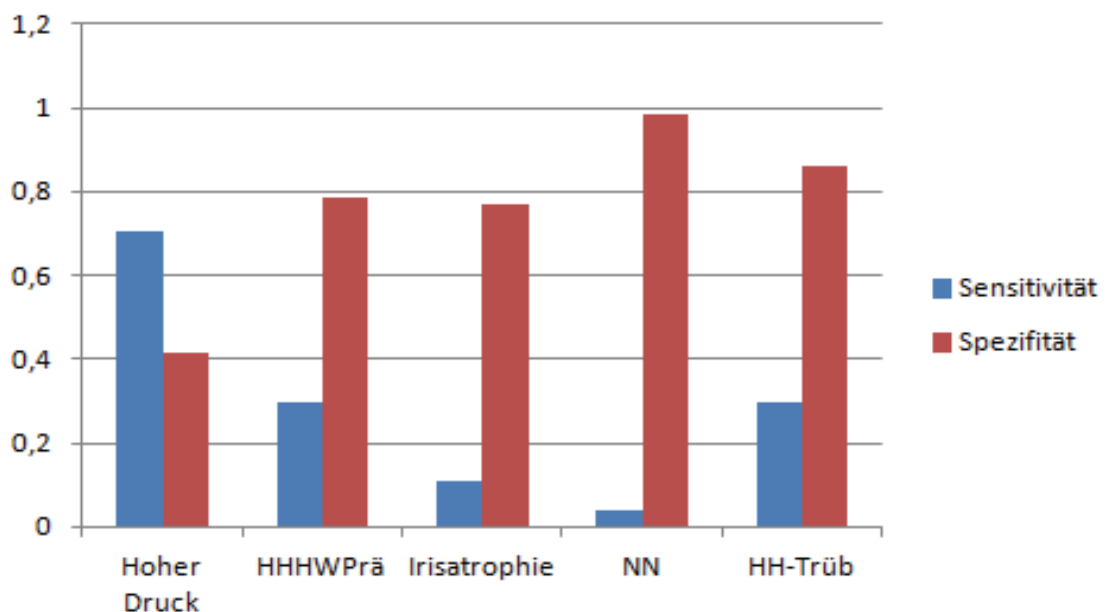
Tabelle 8 Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Testes (5)

	Tatsächliche Erkrankung/HHV pos.	Keine Erkrankung/HHV neg.
Positiver Test/Biopsie	richtig-positiv	falsch-positiv
Negativer Test/Biopsie	falsch-negativ	richtig-negativ

	richtig-pos.	richtig-neg.	falsch-pos.	falsch-neg.
Hoh. Druck	0,207	0,293	0,413	0,087
HHHW-Präz.	0,087	0,554	0,152	0,207
HH-Trübung	0,087	0,609	0,098	0,207
NN	0,011	0,696	0,011	0,283
Irisatrophie	0,033	0,543	0,163	0,261

Tabelle 9 Ergebnisse der richtig- bzw. falsch positiv- und negativ getesteten Patienten

Abbildung 38 Sensitivität und Spezifität der einzelnen fünf Kriterien im Vergleich



Im klinischen Gebrauch gilt je höher die Sensitivität eines Testes ist, umso sicherer werden die erkrankten Patienten erfasst. Daraus folgt, dass bei einem negativen Testergebnis, welches ein Kriterium mit hoher Sensitivität einschließt, die Erkrankung relativ sicher ausgeschlossen werden kann.

Die Spezifität entspricht der Wahrscheinlichkeit bei einem Test, dass die tatsächlich gesunden Patienten auch wahrheitsgemäß als gesund erkannt werden.

Interessant sind hierbei besonders das Kriterium „hoher Druck“ sowie das Vorliegen von „Netzhautnekrosen“.

Das Kriterium „hoher Druck“ weist bei den Berechnungen eine Spezifität von 0,415 und im Vergleich die höchste Sensitivität von 0,704 auf. Daraus kann gefolgert werden, dass mit circa. 70% Wahrscheinlichkeit die Kranken tatsächlich als krank erkannt werden, falls der Druck erhöht ist. Allerdings bedeutet dies beim hohen Druck auch ein Erfassen von den falsch-positiv getesteten Patienten. Das Vorliegen von Netzhautnekrosen lässt mit der vergleichsweise höchsten Spezifität von 0,985 und einer Sensitivität von 0,037 einen Rückschluss auf das relativ sichere Erfassen der gesunden Personen zu bzw., dass diese bei Abwesenheit dieses Kriteriums tatsächlich als gesund erkannt werden.

Weiter ist aus der Abbildung ersichtlich, dass bei vier der fünf Kriterien (Hornhauthinterwandbeschläge, Irisatrophien, Netzhautnekrosen und Hornhauttrübungen) je die Spezifität um mehr als das Doppelte bis Dreifache erhöht ist. Die genauen Zahlenwerte sind aus Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10 Spezifität und Sensitivität

	HHHW. Prä.	Irisatrophie	NN	Hoh. D.	HH-Trüb.
Sensitivität	0,296	0,111	0,037	0,704	0,296
Spezifität	0,785	0,769	0,985	0,415	0,862

5.4.2 Likelihood Wahrscheinlichkeit und Diagnostic Odds

Nachfolgend wurde je Sensitivität und je Spezifität die positive und negative Likelihood sowie die Diagnostic Odds berechnet. Die positive Likelihood-Ratio bezeichnet in einem ausgewählten Patientenkollektiv die Wahrscheinlichkeit bei den erkrankten Patienten auch tatsächlich ein positives Testergebnis zu bekommen. Das gleiche gilt für die negative Likelihood. Das bedeutet ob für die nicht erkrankten Patienten auch tatsächlich ein negatives Testergebnis diagnostiziert werden konnte. Die Diagnostic Odds stehen für den Wert wie gut der Test zwischen erkrankten und nicht erkrankten Patienten unterscheidet (81).

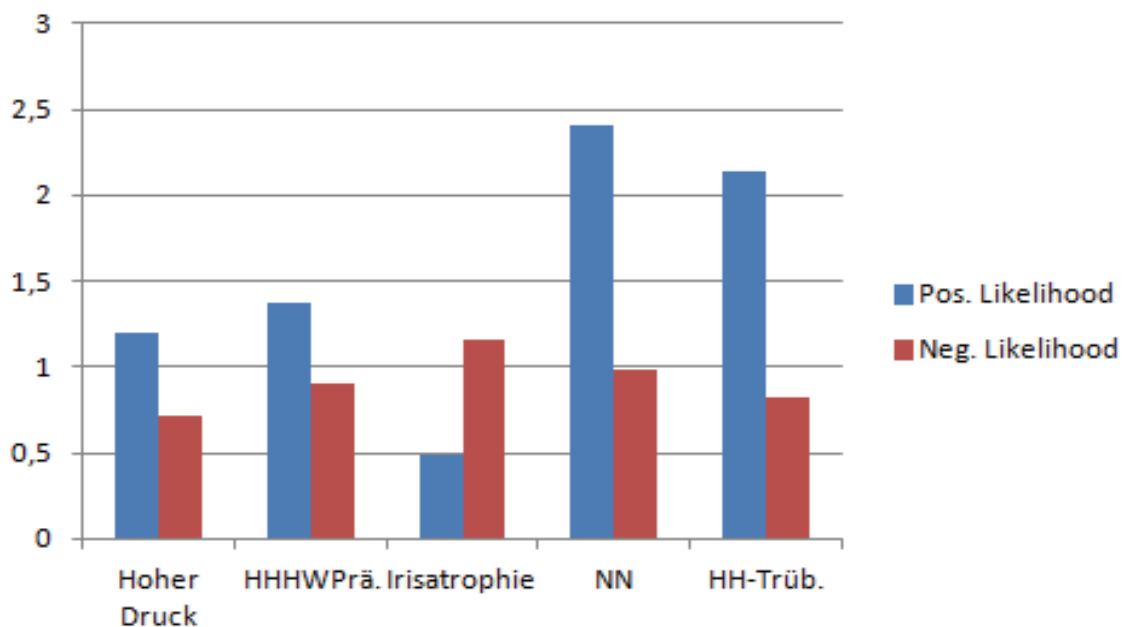


Abbildung 39 Positive und Negative Likelihood

Daraus wird ersichtlich, dass Patienten ohne Netzhautnekrosen und Hornhauttrübung - negative Likelihood - die höchste Wahrscheinlichkeit haben bei Abwesenheit dieser Symptome als gesund eingestuft zu werden. Das Kriterium Irisatrophie hat hingegen die höchste Wahrscheinlichkeit der positiven Likelihood. Daraus folgt, dass Patienten mit Irisatrophie die höchste Wahrscheinlichkeit haben auch in die Gruppe der erkrankten Patienten

klassifiziert zu werden. (Die genauen Werte der Likelihood pro Kriterium können im Anhang nachgelesen werden)

Tabelle 11: Diagnostic Odds

	Hoh. D.	HHW. Prä.	Irisatrophie	NN	HH-Trüb.
Diagnostic Odds	1,688	1,534	0,417	2,462	2,62

Die Diagnostic Odds geben, ähnlich wie die Likelihood, die Wahrscheinlichkeit an wie gut ein Test, in diesem Fall die einzelnen Kriterien, erlaubt zwischen erkrankten und nicht erkrankten Patienten zu unterscheiden. Als Orientierung gilt der Wert eins, sobald dieser über eins ist gilt er als aussagekräftiger. So dient er besser als Unterscheidungsmerkmal zwischen erkrankten und nicht-erkrankten Patienten. Bei Werten kleiner als eins gilt es als Hinweis, dass keine gute Differenzierung vorliegt (81). In unseren Berechnungen sind vier der fünf Kriterien über 1. Als vergleichsweise bestes Kriterium zwischen erkrankten und nicht erkrankten Patienten ist mit 2,62 das Kriterium der Hornhauttrübung.

5.5 **Überprüfung der Signifikanz der einzelnen Werte**

Um die Signifikanz der einzelnen Werte und deren Einfluss auf ein positives bzw. negatives Testergebnis zu berechnen, wurde je Hauptkriterium der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewendet. Das Signifikanzniveau lag bei $\leq 0,05$ (82).

5.5.1 Das Kriterium der Hornhauttrübung

Tabelle 12: Bezug des Testergebnisses auf das Vorliegen oder der Abwesenheit von einer Hornhauttrübung

	Negativer Befund	Positiver Befund
Herpes Negativ	56 (86,2%)	9 (13,8%)
Herpes Positiv	19 (70,4%)	8 (29,6%)

Bei dem Kriterium Hornhauttrübung/Vaskularisation/Dentritica hatten 29,6% aller Patienten sowohl ein positives Testergebnis als auch ein Vorliegen von einer Trübung. 86,2% aller Patienten hatten weder den Befund einer Trübung noch ein positives Testergebnis. Das Risiko bei Patienten mit einer Hornhauttrübung an einem Herpes als Ursache zu leiden, ist in Relation mit Patienten ohne diesem Symptom um das 0,25 fache erhöht (Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall 0,20-1,082). Diese Verteilung brachte keine Signifikanz zu Tage, da der Wert bei 0,076 lag (Exakter Test nach Fisher 0,086).

5.5.2 Das Kriterium der Irisatrophie

Das Kriterium Irisatrophie konnte bei insgesamt 18 Patienten festgestellt werden und bei 3 Patienten konnte auch der Verdacht auf Herpes bestätigt werden. Allerdings war das Testergebnis bei 15 Patienten trotz vorliegenden Irisatrophien negativ, was in Relation zu den Patienten mit negativem Befund und keinem Herpesnachweis einen Prozentanteil von 23,1% ergab. Aus dieser Konstellation überschritt auch dieses Kriterium die Signifikanzquote mit 0,188 (exakter F-Test 0,254). Das Risiko bei Patienten mit vorliegender Irisatrophie war um das 2,1 fache erhöht (Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall 0,54 – 0,812).

Tabelle 13: Bezug des Testergebnisses mit dem Vorliegen oder der Abwesenheit von einer Irisatrophie

	Positiver Befund	Negativer Befund
Herpes Positiv	50 (76,9%)	15 (23,1%)
Herpes Negativ	24 (88,9%)	3 (11,1%)

5.5.3 Das Kriterium eines erhöhten intraokularen Druckes

Beim Kriterium eines erhöhten intraokularen Druckes, war dieser bei 57 Patienten nachweisbar, jedoch hatten nur 19 Patienten auch ein positives Herpes-Testergebnis, was eine relativ geringe Differenz zu den Druck-positiv beurteilten Patienten mit negativem Herpesnachweis darstellt. Aus diesem Grund konnte mit 0,284 auch hier kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (F-Test 0,349). Bei Patienten mit einem erhöhten intraokularen Druck konnte ein 0,83 fach erhöhtes Risiko für eine herpetisch bedingte anteriore Uveitis evaluiert werden (Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall 0,54 – 0,91).

	Negativer Befund	Positiver Befund
Herpes Negativ	27 (41,5%)	38 (58,5%)
Herpes Positiv	8 (29,6%)	19 (70,4%)

Tabelle 14 Bezug des Testergebnisses auf das Vorliegen oder auf die Abwesenheit von hohem Druck

5.5.4 Das Kriterium der Netzhautnekrosen

Das Kriterium Netzhautnekrosen erfüllten 2 Patienten, von denen 1 Patient positiv auf Herpes getestet wurde. Das entspricht 3,7%. Allerdings wurden im Vergleich auch 96,3% Herpes positiv getestet. Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Testes erbrachte hier einen Wert von 0,517 und überschritt hiermit das Signifikanzniveau (F-Test 0,503). Daraus folgt, dass das Vorliegen von Netzhautnekrosen, die Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden herpetischen Infektion um das 0,4 fache erhöht (Odds-Ratio, 95% Konfidenzintervall 0,592 – 0,831).

Tabelle 15: Bezug des Testergebnisses mit dem Vorliegen oder der Abwesenheit von Netzhautnekrosen

	Negativer Befund	Positiver Befund
Herpes Negativ	64 (98,5%)	1 (1,5%)
Herpes Positiv	26 (96,3%)	1 (3,7%)

5.5.5 Das Kriterium der Hornhauthinterwandbeschläge

Das fünfte Kriterium waren die Hornhauthinterwandbeschläge. Hier wurde bei 8 Patienten sowohl Herpes als Ursache erkannt und konnten Beschläge an der Hornhauthinterwand dokumentiert werden. Es ist der Unterschied zwischen dem dokumentierten Befund von Präzipitaten und dem positiven oder negativen Herpesbefund für einen signifikanten Unterschied zu gering. Die Berechnungen erbrachten einen Wert von 0,407 (F-Test 0,43) was zu einer Risikoerhöhung um 0,73 führt (Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall 0,596 – 0,861).

	Negativer Befund	Positiver Befund
Herpes Negativ	51 (78,5%)	14 (21,5%)
Herpes Positiv	19 (70,4%)	8 (29,6%)

Tabelle 16 Bezug des Testergebnisses auf das Vorliegen oder auf die Abwesenheit von Hornhauthinterwandbeschlügen

Die zusammengefassten Ergebnisse des Chi-Quadrat Tests von Pearson können im Folgenden Stabdiagramm betrachtet werden.

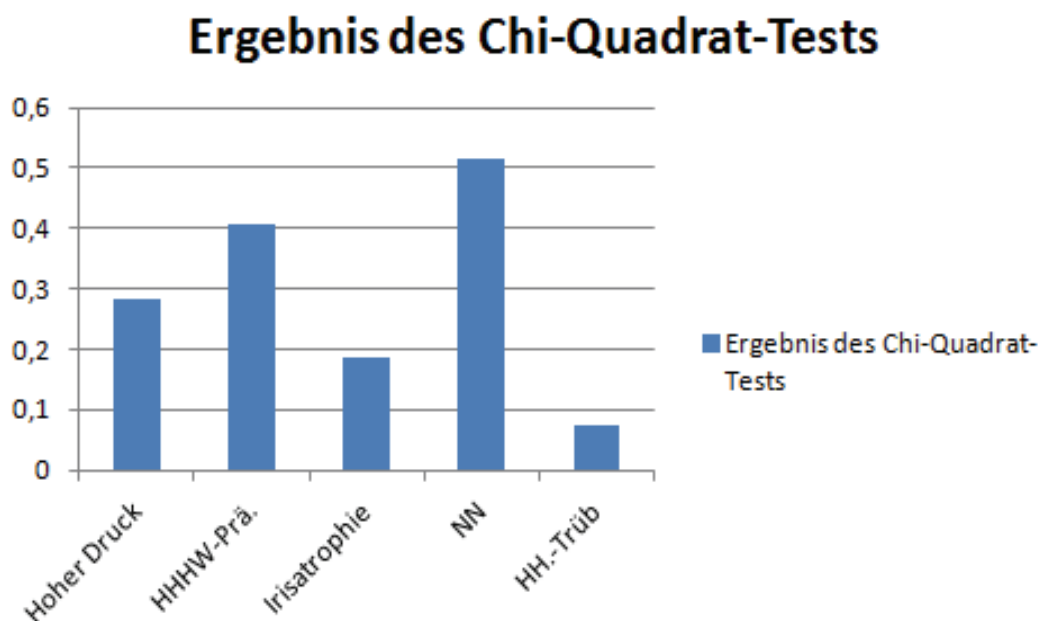


Abbildung 40: Zusammengefasste Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson (genaue Werte siehe Anhang oder 5.5 Überprüfung der Signifikanz der einzelnen Werte)

Im nächsten Schritt wurde in einer Kreuztabelle untersucht, ob die Aussagekraft der Befunde innerhalb der fünf Hauptkriterien mit Anzahl der positiven Befunde in Bezug auf ein positives Herpesergebnis steigt. Die höchste Patientenanzahl erfüllte je eines der fünf Kriterien, wies jedoch keinen positiven Herpesbefund auf. Je 13 Patienten erfüllten eines oder zwei der Kriterien und wiesen ein positives Herpesergebnis auf. Erstaunlicherweise

erfüllte ein Patient gar kein Kriterium und hatte jedoch Herpes als Ursache und vier Patienten erfüllten sogar drei Kriterien und hatten keine herpetisch bedingte anteriore Uveitis. Bei keinem Patienten konnten gleichzeitig vier oder fünf positive Kriterien gefunden werden. Insgesamt erbrachte der Chi-Quadrat-Test dieser Kreuztabelle einen Wert von 0,050.

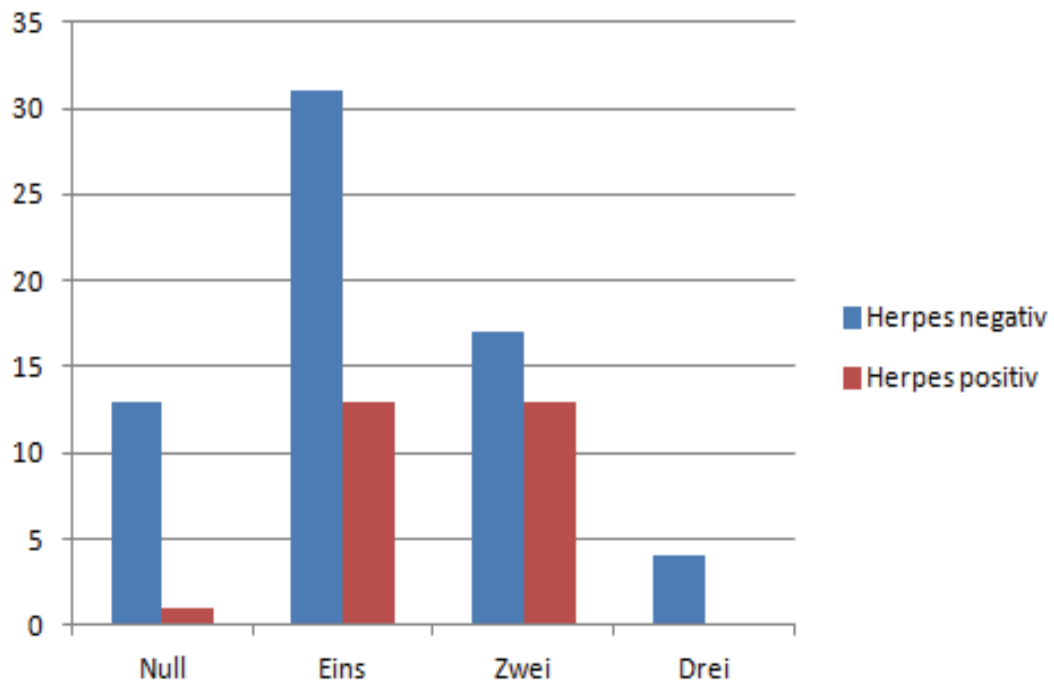


Abbildung 41: Relative Verteilung in Abhängigkeit der Anzahl der positiven Kriterien

5.5.6 Durchführung der logistischen Regression

Eine weitere Überlegung war, ob man Tendenzen bei der diagnostischen Aussagekraft der augenklinischen Untersuchung feststellen kann, wenn bestimmte Merkmale gemeinsam auftreten. Hierzu wurde zunächst eine Reihung der fünf Kriterien je nach Signifikanzgrad erstellt, d.h. nach den Ergebnissen des Chi-Quadrat-Tests. Anschließend wurde das Kriterium mit der schwächsten Aussagekraft weggelassen und die verbleibenden vier, drei bzw. zwei Ergebnisse von neuem aufeinander abgeglichen und mit Hilfe des Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten untereinander verrechnet. Das

schwächste Ergebnis war zu Beginn das Kriterium Netzhautnekrosen, welches isoliert ein Ergebnis von 0,517 aufwies und in Kombination mit den anderen einen Wert von 0,402 erzielte. In der Kombination aller fünf Kriterien miteinander hatte die Hornhauttrübung die beste Aussagekraft von 0,066, Die Hornhauthinterwandbeschläge, Irisatrophien und der hohe Druck hatten Werte von 0,208, 0,328 und 0,231. Die Hornhauttrübung schnitt auch bei den weiteren drei Schritten am besten ab.

Ein weiteres Ergebnis war, dass die Hornhauttrübung in Kombination mit dem Vorliegen von Hornhauthinterwandbeschlügen einen signifikanten Wert von 0,049 erreichte, was die generelle Tendenz dieses Kriteriums, besonders bei gleichzeitigem Auftreten mit den Präzipitaten, bestätigen konnte. Bei alleinigem Auftreten konnte dieser Wert nicht erreicht werden.

6 Diskussion

Das humane Herpes Virus, insbesondere HHV-1 und VZV, gehört zu den häufigsten Ursachen der anterioren viral bedingten Uveitis und ist für 5 – 10% aller Uveitiden verantwortlich und weltweit ein häufiger Grund für eine Erblindung (76). Auch wenn es für die Diagnostik der anterioren herpetisch bedingten Uveitis viele klinisch nachvollziehbare Hinweise gibt, so gibt es doch keine klaren, eindeutigen Empfehlungen. Das liegt zum einen an den verschiedenen Manifestationsformen je nach Phase der Erkrankung, akut oder chronisch, aber auch an den unterschiedlichen morphologischen Erscheinungsbildern und der daraus resultierenden Schwierigkeit der Differentialdiagnose. Neben den beschriebenen Herpesuntergruppen, gilt dies auch für systemische Erkrankungen, die ähnliche Symptome und klinische Erscheinungsformen verursachen können, wie Sarkoidose, Tuberkulose, Syphilis und Toxoplasmose (76). Auch in Lehrbüchern wird selten von einer isolierten herpetisch bedingten Iridozyklitis ausgegangen, sondern in der Regel von einer Kombination mit einer Keratitis, welche primär mit Herpes assoziiert wird. Ansonsten werden granulomatöse Hornhautpräzipitate, ein Tyndall-Effekt, Irisatrophien und ein erhöhter intraokularer Druck als typische Symptome genannt (1,7,8).

Die Diagnose einer isolierten HHV bedingten anterioren Uveitis kann gegenwärtig anhand klinisch evaluierter Befunde und einer molekularen Auswertung von invasiv gewonnenem Material gestellt werden. In diesem Rahmen sind die Kammerwasseraspiration und die diagnostische Vitrektomie möglich. Ein invasives Verfahren ist aber auch immer mit mehreren Nachteilen behaftet und ist auch nur in einigen Zentren möglich. Eine klinische ophthalmologische Untersuchung, welche anhand von klaren Kriterien eine

schnelle und sichere Diagnose liefert oder ausschließt und somit zu einer raschen Therapie führt, könnte aus diesem Grund den Patienten invasive Untersuchungen ersparen und weitere teurere Untersuchungen nicht mehr notwendig machen, wie verschiedenen PCR-Modalitäten.

In unserer Studie wurden die diagnostischen und klinischen Hauptkriterien einer Herpes bedingten anterioren Uveitis beleuchtet, deren diagnostische Aussagekraft evaluiert und mit der Literatur verglichen. Das klinische Bild der Herpes bedingten anterioren Uveitis kann durch mehrere ophthalmologische Befunde beschrieben werden. Wir orientierten uns an einem erhöhten intraokularen Druck, an granulomatösen Hornhauthinterwandbeschlägen, an Irisatrophien, an Hornhauttrübungen und auch am Vorliegen von Netzhautnekrosen.

Bei der statistischen Auswertung wurde die Hypothese geprüft, ob und ab wann die Wahrscheinlichkeit eines negativen Herpesbefundes signifikant steigt, falls diese fünf Kriterien nicht zu treffen und so ein invasives Vorgehen zur Diagnosesicherung zu vermeiden wäre. Wir konnten in Abhängigkeit dieser fünf Kriterien keinen signifikanten Wahrscheinlichkeitsanstieg für ein negatives Ergebnis errechnen. Demnach konnten wir die Hypothese nicht stützen, dass in Abwesenheit dieser Kriterien ein Vorliegen einer Herpeserkrankung signifikant ausgeschlossen werden kann. In unserer Studie konnten insgesamt 94 Patienten eingeschlossen werden, die aufgrund des Verdachtes auf ein herpetisches Geschehen eine Biopsie erhalten haben. 92 dieser Patienten wurden auf HHV positiv oder negativ getestet. Auf diese beziehen sich auch die statistischen Berechnungen. Die Ergebnisse erbrachten drei Patienten von denen je einer auf HHV 2, einer auf VZV und einer auf Toxoplasmose positiv getestet wurde.

Irisatrophien besonders in sektorieller Ausprägung gelten als typischer Hinweis bei der Diagnostik von einer akuten anterioren Uveitis (24,40), selbst wenn Irisatrophien sowohl ein- oder beidseitig bei zahlreichen anderen Erkrankungsbildern beobachtet werden können. Ebenso gilt ein erhöhter

intraokularer Druck besonders während der Entzündungsphase als Hilfestellung bei der Diagnosefindung einer herpetischen anterioren Uveitis (21). Besonders granulomatöse Hornhauthinterwandpräzipitate sind ein häufiges Erscheinungsbild bei dieser Erkrankung (24). Das Auftreten einer Hornhauttrübung in Form einer epithelialen, stromalen Trübung oder einer Endotheliitis ist möglich. Kommt es zusätzlich zu Netzhautnekrosen handelt es sich um eine eigenständige Form der okulären herpetischen Entzündung, einer sogenannten akuten retinalen Nekrose, häufig in Form einer Panuveitis. Da dabei auch der vordere Augenabschnitt betroffen ist, haben wir das Vorliegen von Netzhautnekrosen in unsere Kriterien aufgenommen. Insoweit war es ein neuer Punkt dieses Kriterium in der statistischen Berechnung zu untersuchen (18,25,45).

Van der Lelij et al. führten im Jahre 2000 eine ähnliche Studie durch. Sie legten den Schwerpunkt auf das Kriterium sektorielle Irisatrophie und gingen von einer positiven These aus, d.h. beim Auftreten von welchem Kriterium die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Herpesbefund signifikant steigt. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen keine Keratitis bekannt war. Hierbei konnten 31 Patienten von 592 Patienten einbezogen werden. Zusätzlich wurden ein erhöhter Druck während der Entzündungsperiode und ein einseitiges Geschehen erhoben. Das Ergebnis war, dass 83 % dieser Patienten eine HHV-Infektion aufwiesen und 13% auf VZV positiv getestet wurden. Zur Materialgewinnung wurden Vorderkammeraspirationen durchgeführt und diese wurden sowohl mit Real-Time-PCR und dem Goldmann-Witmer Koeffizienten getestet. Weitere Kriterien, die bei diesen Patienten mit Herpesinfektion anzutreffen waren, waren mit 90% ein erhöhter intraokularer Druck, bei 90% eine Verziehung der Pupille und bei 58% konnten hintere Synechien festgestellt werden. 32% hatten eine herabgesetzte Hornhautsensibilität. Interessant ist, dass fast 20% dieser Herpes bedingten Uveitiden ursprünglich als Posner-Schlossman-Syndrom oder als Fuchs` Uveitis diagnostiziert wurden (21).

Eine weitere retrospektive Studie mit 111 eingeschlossenen Patienten von Tugal-Tutkun et al. beschäftigte sich genauso mit den klinischen Befunden bei einer herpetischen anterioren Uveitis, welche auf der niederländischen Studie von Van der Lelij aufgebaut war. Ein gemeinsames Charakteristikum dieser Studien war die positive Ausgangshypothese, d.h. in Anwesenheit welcher Kriterien steigt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Herpesbefundes signifikant. In dieser Studie wurden jedoch auch Hornhautbeteiligungen mit Auftreten einer Keratitis eingeschlossen. Demzufolge wurden zwei Gruppen gebildet, mit und ohne Hornhautbeteiligung. Ziel war auch hier das Definieren von klinischen Kriterien für eine Diagnose bei herpetischer anteriorer Uveitis. Bei Patienten ohne Hornhautbeteiligung waren dies besonders ein einseitiger wiederkehrender Augenbefall, ein erhöhter Druck, granulomatöse Präzipitate, posteriore Synechien, lückenhafte oder sektorielle Irisatrophien und Pupillenverziehungen. Als Ergebnis dieser Studie werden hier besonders das allgemeine Auftreten von Irisatrophien und der plötzliche Druckanstieg als diagnostische Parameter bei einem Verdacht auf eine herpetisch bedingte anteriore Uveitis empfohlen (24). Das Kriterium der Hornhautpräzipitate war in dieser Studie, mit 93%, das am häufigsten diagnostizierte und es wurde betont, dass es sich um eine granulomatöse Entzündung handelt (24). An nächster Stelle folgte in der Studie von Tugal-Tutkun nach Häufigkeit die Hornhautbeteiligung, welche in unserer Studie ausgeschlossen wurde, mit 58% der erhöhte intraokulare Druck, mit 55% die Irisatrophien, mit 26% die Bildung von hinteren Synechien, 25% Pupillenabnormitäten und mit je 1,8% konnte eine sekundäres Glaukom oder eine posteriore subkapsuläre Katarakt diagnostiziert werden. Signifikante Ergebnisse wurden im Vergleich der Komplikationen erreicht: Die Irisatrophie (0,008) und die Pupillenabnormitäten (0,019) konnten bei Patienten ohne Hornhautbeteiligung mit signifikanten Unterschieden evaluiert werden. Als weitere Komplikationen wurden der akute Druckanstieg, die Bildung hinterer Synechie und das rezidivierende Auftreten des Erkrankungsbildes dokumentiert. Andererseits betont auch diese Studie die Schwierigkeit der Differenzialdiagnose, insbesondere betreffend die Irisatrophie, da dieses Merkmal sowohl bei entzündlichen als auch bei nicht entzündlichen

Erkrankungen häufig ist: z.B. bei Vogt-Koyanagi-Harada Erkrankung, der Fuchs` Uveitis, dem Pigment-Dispersion-Syndrom, dem akuten Winkelblockglaukom, bei Traumata und auch bei der Horner` Erkrankung (24).

Goldstein et al. gingen nach ähnlichem Vorgehen vor: in dieser retrospektiven Studie wurden 13 Patienten mit der klinischen Diagnose einer Herpes Keratouveitis auf das Vorliegen einer persistierenden Pupillendilatation und Irisatrophie untersucht. Alle 13 Patienten wiesen eine Irisatrophie auf und bei 9 Patienten konnte eine bleibende Pupillendilatation festgestellt werden.

Aus diesen Studien geht zusammenfassend hervor, dass häufig von einer Keratouveitis ausgegangen wurde und ebenso, so wie bei unseren Berechnungen, unterschiedliche Kriterien zur Diagnosesicherung aufgestellt wurden. Die Kriterien wurden meist genauer definiert doch wurden teils auch nicht ganz eindeutige und sich widersprechende Ergebnisse evaluiert. So gingen z.B. Van der Lelij et al. noch von sektoriellen Irisatrophien aus, während dies Tugal-Tutkun et al diese nicht bestätigen konnten, da die Differenzierung zu einer VZV-Infektion kaum möglich ist. Ähnliches trifft für das Auftreten von Hornhautinterwandpräzipitaten zu: Tugal-Tutkun beschreiben diese als granulomatös, groß, flach und gräulich, welche sich im Zentrum des Hornhautendothels ansammeln und weniger im Arlt` Dreieck gehäuft wären. Hingegen ging eine Studie von Miserocchi et al., bei einem Vergleich von VZV- und HSV infizierten Augen, von einer nicht granulomatösen Entzündung aus (83). Zu beachten sind auch die Grundvoraussetzungen: Tugal-Tutkun et al. gingen bei den klinischen Charakteristika von bereits bestätigten Herpes-positiven Augen aus, was zwar die Häufigkeitsverteilung der Befunde veranschaulicht, aber nicht unbedingt die Problematik der Differenzialdiagnose darlegt. Trotzdem wurde aber genauso in dieser Studie die Vielfältigkeit der Differentialdiagnose besprochen.

Dies wird selbst bei der klinischen Diagnose innerhalb von viralen anterioren bedingten Uveitiden, bezogen auf VZV, HHV, CMV und RV deutlich. Gerade HHV und VZV präsentieren sich klinisch sehr ähnlich und beide können sowohl

einen chronischen Verlauf entwickeln als auch Hornhautbeteiligungen zeigen. Einzig treten laut Hazirolan und Pleyer bei einer Infektion mit VZV geringfügig häufiger Irisatrophien, hintere Synechien und ein stärkerer Druckanstieg auf. Vergleichbar verhält es sich bei einer Infektion von CMV und dem Rubella-Virus. Beide betreffen im Unterschied zu den ersteren eher jüngere Patienten, neigen zu einer Heterochromie und weisen keine posterioren Synechien auf. Selten bis nie ist hier die Hornhaut mit betroffen, aber wie auch bei HHV und VZV kommt es zu Druckerhöhungen, Vorderkammerreaktionen und zu einem mit betroffenem Glaskörper.

Vergleicht man nun überblickend unsere Studie mit den anderen, zeigt auch sie ähnliche Ergebnisse auf und ist in der Fallzahl eher den größeren Studien anzugliedern. Ein erhöhter intraokularer Druck ist ein häufiger Anhaltspunkt und konnte auch in unserer Studie, wie bei Van der Lelij et al, als häufigstes und sensitivstes Kriterium evaluiert werden. Allerdings konnte unsere Hypothese nicht bestätigt werden und kein signifikanter Wahrscheinlichkeitsanstieg für einen negativen Herpesbefund in Abwesenheit der Kriterien berechnet werden.

Als neuen Aspekt berechneten wir die Häufigkeitsverteilung von positiven HHV-1 Ergebnissen in Kombination von verschiedenen Kriterien. So erbrachte unsere Studie bei gemeinsamen Auftreten von Hornhauttrübungen, Vaskularisationen oder Dendritica zusammen mit Hornhauthinterwandbeschlügen einen signifikanten Unterschied ($p=0,049$). Auch hat bisher niemand die Anzahl der positiven Befunde berücksichtigt. Unsere Studie konnte zeigen, dass beim Auftreten von drei positiven Kriterien eine klare Tendenz für das Vorliegen einer Infektion mit HHV-1 zu erkennen ist ($p=0,050$). Allerdings schloss sie auch einen Patienten ein, der vier positive Ergebnisse aufwies, jedoch negativ auf Herpes getestet wurde.

Gemeinsam mit den genannten Studien ergab sich auch bei uns die Problematik der Differentialdiagnostik. So kann ein akuter Druckanstieg auch durch ein Posner-Schlossman-Syndrom oder durch eine Sarkoidose verursacht

sein. Ähnliches gilt für Irisatrophien, die auch bei einer Fuchssche Uveitis oder bei einem Pigment-Dispersion-Syndrom häufig diagnostiziert werden. Zusätzlich konnten in einer breit angelegten retrospektiven Studie von Groot-Mijnes et al. noch andere virale und bakterielle Ursachen für Uveitiden identifiziert werden. In dieser Studie wurden 139 Patienten eingeschlossen, wovon 49 Patienten eine anteriore Uveitis hatten. Diese Proben wurden retrospektiv mit einer, mit verschiedenen Primer versetzten, Real-Time-PCR und dem GWC untersucht. Das Ergebnis war, dass je ein Patient an HHV-6, an RV und vier an dem humanen Parechovirus, der Familie der Picorna-Viren, erkrankt ist (82). Dies lässt Grund zur Annahme, dass auch dieser Virus in die Differentialdiagnose mit einzubeziehen ist.

Diese Schwierigkeit zeigt sich auch beim Auftreten von Ausreißern. In der vorliegenden Auswertung unserer Studie konnte je ein Fall auf VZV, auf HHV-2 und auf Toxoplasmose positiv getestet werden. HHV-1, -2 und VZV sind sich wie beschrieben sehr ähnlich. In unseren Fällen war, bei VZV und HSV-2, je das Kriterium der Netzhautnekrosen positiv, hingegen die restlichen vier Kriterien negativ. Eine Infektion mit Toxoplasmose wird primär mit einer posterioren Uveitis assoziiert dabei kommt es zu einer Granulombildung, welche zentral oder peripher liegen kann und in der Regel zu einer Retinochoroiditis. Die Primärinfektion findet meist schon im Kindesalter durch die perorale Aufnahme des Parasiten *Toxoplasma gondii* statt. Bei einer Uveitis verursacht durch Toxoplasmose ist man meist von einer Erreger-Reaktivierung bei einer Immunschwächung ausgegangen, aber man sollte auch bedenken, dass es auch bei Erwachsenen Primärinfektionen geben kann wie eine koreanische Studie von Young-Hoon Part et al. zeigen konnte. Aus diesem Grund sollte auch immer an die kulturellen Hintergründe gedacht werden und ob eine bereits durchgemachte Infektion wahrscheinlich ist. In dieser Studie konnte bei sieben von zehn Patienten eine anteriore Uveitis festgestellt werden. Diese zeichnen sich durch das erwähnte Granulom, keinen retinalen Einblutungen, einer milden Vitritis und einem moderaten

Schmerzcharakter aus (1,22,84). In unserem Fall konnte ein erhöhter positiver Druck dokumentiert werden.

Neben der Komplexität der Differentialdiagnose und dem Auftreten von Ausreißern, ergibt sich diese Problematik aber zum Teil auch aus den Hürden und den Bedingungen einer retrospektiven Studie, da alle Befunde nur retrospektiv dokumentiert und ausgewertet wurden. Deshalb ist die Vergleichbarkeit der einzelnen Patienten nur eingeschränkt möglich, da eine große Anzahl unterschiedlicher Ärzte die klinische Untersuchung der entzündeten Augen durchgeführt hat. Gleichzeitig unterlag der Befund auch immer einer subjektiven Einschätzung. Andererseits kommt dieses Vorgehen dem klinischen Alltag am nächsten und legt so ein realistisches Bild dar. Weiter ist zu bedenken, dass die klinische Einschätzung nichtwissend um den Schwerpunkt auf dem klinischen Bild und der morphologischen Beschreibung vonstattengegangen ist. Dieses Problem zeichnete sich auch bei der retrospektiven Erhebung der Hornhautsensibilität ab, welche zurückblickend nur selten den Dokumenten zu entnehmen war. In unsere Studie konnte bei insgesamt 13 von 94 Patienten eine Testung der Hornhautsensibilität dokumentiert werden. Von diesen 13 Fällen wiesen acht Patienten eine herabgesetzte Sensibilität auf während 5 Patienten einen seitengleichen Befund hatten. Von den Patienten mit einer erniedrigten Sensibilität wurden 6 Patienten positiv auf HHV-1 getestet. Hingegen war es bei den 5 seitengleich getesteten Patienten, nur einer mit einem HHV-1 positiven Ergebnis.

Es ist also eine Tendenz absehbar, dass eine herabgesetzte Sensibilität bei der Diagnose hilfreich sein kann. Auch bei diesen verschiedenen Literaturbearbeitungen, bietet die Hornhautbeteiligung, bei Ausschluss einer Keratitis, bzw. die Testung der Hornhautsensibilität gute Anhaltspunkte.

Ein anderer Ansatz wäre auch der Verlauf des Druckes, d.h. seine Änderung in einem akuten oder in einem chronischen Entzündungsgeschehen und in welchem Umfang, aber auch der allgemeine Verlauf der Erkrankung ist maßgebend. So gilt der chronische Verlauf bei RV assoziierten Erkrankungen

wesentlich häufiger als in Relation mit HSV oder VZV. Deshalb wäre es anzudenken eine prospektive Studie mit ähnlicher Zielsetzung umzusetzen. Bei dieser wäre es schließlich sinnvoll die Kriterien vorab klar zu definieren, sie detaillierter auszuarbeiten oder eventuell zu ergänzen. Die klinische Beurteilung selbst sollte in diesem Rahmen von maximal zwei Ärzten durchgeführt werden um eine Vergleichbarkeit zu erreichen.

Eine weitere Herausforderung ergibt sich aus der Auswertung des invasiv gewonnenen Materials. In der Regel ist die Real-Time-PCR eine der sensitivsten diagnostischen Möglichkeiten, doch für ihre Durchführung ist auch ein Mindestvolumen von diagnostischem Material nötig. Aus diesem Grund ist fragwürdig wie oft eventuell das gewonnene Material nicht ausgereicht hat oder wie oft ein zweiter Versuch zur Materialgewinnung durchgeführt wurde. Ein weiterer Punkt betrifft die Primer-Verwendung, da in unterschiedlichen Laboren teils verschiedene Primer-Zusammensetzungen genutzt werden, ist auch hier die Vergleichbarkeit der Detektionssysteme etwas eingeschränkt. Darüber hinaus raten viele Autoren zu einer Kombination mit einem zweiten Detektionssystem um die Spezifität zu steigern. Jolanda et al. befürworteten eine Kombination von einer Real-Time-PCR mit dem Nachweis einer lokalen Antikörperbildung, mit Hilfe des Goldman-Witmer-Koeffizienten (70). Dieses Verfahren eignet sich auch speziell um latente Infektionen auszuschließen, auch wenn dieses Problem in unserer Studie eher eine untergeordnete Rolle eingenommen hat. Interessanter wäre in unserem Fall eine Kombination mit einer Multiplex-PCR gewesen, die erlaubt verschiedene Genome gleichzeitig zu testen. In unserer Studie wurden von 94 Patienten, einer positiv auf Toxoplasmose, einer positiv auf HHV-2, einer positiv auf VZV und 27 Patienten positiv auf HHV-1 getestet. Die Frage bleibt was von den verbleibenden 64 Patienten das auslösende Agens war, da auch in kürzlich veröffentlichten Studien, wie erwähnt, von neuartigen Viren berichtet wurde, welche somit auch einen Einfluss auf das klinische Bild haben. Neben dem HHV sind natürlich wie erwähnt, VZV und CMV aber auch RV (Rubella Virus) häufige virale Erreger für eine viral bedingte anteriore Uveitis (20). Diese Entdeckungen bezogen sich

auch auf die sogenannten idiopathische Uveitiden oder mit solchen assoziierten Syndromen wie mit RV und der Fuchssche Uveitis oder CMV und dem Posner-Schlossman-Syndrom (20). Durch die Anwendung einer Multiplex PCR ist eine serielle vollständige Differentialdiagnose innerhalb einer Probe möglich, allerdings müssen, neben den bereits genannten Nachteilen die Primer-Sets kompatibel sein. Russel N. Van Gelder beschrieb dazu jedoch einen Möglichkeit um dies zu umgehen: mit Hilfe von Computerprogrammen, die die Primer nach der sogenannten Short tandem amplification of multiple pathogens (STAMP) zusammensetzen. Hierbei wird z.B. auf die Relation von G:C Nukleotiden geachtet, der zu amplifizierenden Länge und der zu amplifizierenden Sequenz. Mit diesem Vorgehen konnten Proben gleichzeitig auf HHV, VZV, CMV und Toxoplasmose getestet werden (85). Doch bleibt nach wie vor das Problem der Kosten, die ein weiteres Detektionssystem nach sich ziehen würden. Das Labor des Universitätslandeskrankenhauses für die Abteilung der Augenheilkunde ist jedoch, wie viele andere Krankenhäuser, in den Ressourcen beschränkt und somit ist eine Kombination von verschiedenen Systemen bisher nur für spezialisierte Zentren vorbehalten.

Ferner bleibt die Überlegung wie man die Spezifität schon anhand der Kriterien unter Berücksichtigung der Sensitivität erhöhen kann: eventuell könnte man noch weitere Kriterien, neben der Hornhautsensibilität oder dem Druckverlauf, wie die persistierende Pupillendilatation berücksichtigen. Das ist insoweit interessant, da sich in den meisten Uveitisformen eine entzündungsbedingte Miosis entwickelt (40). Zu überlegen wäre dies auch bei Iris-Verzerrungen und deren Beschreibungen mit einzubeziehen, d.h. etwa auch den Schwerpunkt auf fokale oder sektorielle Irisatrophien zu legen oder auf das morphologische Bild einer granulomatösen Entzündung. Netzhautnekrosen wurden in diesem Zusammenhang in den aufgeführten Studien nicht behandelt. Umso interessanter ist es, dass es in unserer Statistik als das spezifischste Kriterium berechnet wurde ,allerdings auch nur bei zwei Patienten festgestellt werden konnte, was somit keine signifikanten Zusammenhang mit einer herpetisch bedingten anterioren Uveitis nahe legt. Ähnliches gilt für das Kriterium des

hohen Druckes: eine Sensivität von 70 % bedeutet, dass Herpes-positiven Patienten auch mit 70% Wahrscheinlichkeit als herpes-positiv erkannt werden, falls ein erhöhter Druck vorliegt. Hingegen hatte das Kriterium Netzhautnekrosen die höchste Spezifität von circa 98%. Das bedeutet, dass mit 98% Wahrscheinlich die Herpes-Negativen Patienten bei Abwesenheit von Netzhautnekrosen auch tatsächlich ausgeschlossen werden. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass es sich bei der akuten retinalen Nekrose um ein eigenständiges Krankheitsbild handelt, welches bei immunkompetenten Patienten in aller Regel durch herpetische Erreger bedingt ist.

Das Problem bei beiden Zugangswegen ist die Rate der „falsch-negativen Patienten“ und der „falsch-positiven Patienten“, da die „falsch-negativen Patienten“ womöglich unter einer Therapieverzögerung leiden, da der Herpes nicht erkannt wird und somit eher die Tendenz haben Komplikationen zu entwickeln oder aber, dass die „Falsch-Positiven-Patienten“ „umsonst“ die Risiken eines invasiven diagnostischen Verfahrens eingegangen sind. Insgesamt wiesen unsere Kriterien eine verhältnismäßige hohe Sensitivität auf doch womöglich auf Kosten der Spezifität d.h., dass zwar die Mehrheit der herpes-positiven Patienten erkannt werden, aber auch eine relativ hohe falsch-positiv-Rate besteht. Eine Kombination aus den verschiedenen Ansätzen könnte vielleicht die Sensitivität erhöhen ohne dass die Spezifität zurückfällt.

7 Konklusion

Zusammenfassend ist unsere erhobene Studie durch den retrospektiven Charakter und auch durch einen Mangel an Bestätigung der Diagnose durch das Labor, teils wegen einem Materialmangel oder anderen Gründen limitiert.

Doch ist die herpetische Diagnose in den meisten Fällen immer noch eine klinische Diagnose während die Diagnostik mit Hilfe von PCR-Techniken in ausgewählten Fällen eingesetzt wird und insoweit nicht breit verfügbar ist.

Unsere Studie hat klare Tendenzen zu Tage gebracht: Sie spiegelt doch die typischen Fälle wieder, wie sich die herpetische anteriore Uveitis ohne Hornhautbeteiligung präsentiert und konnte neben Ausreißern, wie eine Toxoplasmose-, eine HVV-2 und eine VZV-Infektion, auch einen klaren Hinweis geben beim gemeinsamen Auftreten multipler Kriterien. Dies gilt auch für das gleichzeitige Auftreten einer Hornhauttrübung und Hornhautdendritica, welches einen signifikanten Unterschied zeigte.

Insgesamt bestätigt unsere Studie das klinische Bild, dass es sich bei dieser viralen Form meist um eine rezidivierende Entzündung handelt, die mit einem erhöhten intraokularen Druck einhergeht, bei der Patienten eine Hornhauttrübung entwickeln können, Hornhauthinterwandbeschläge zeigen können und bei der häufig Irisatrophien diagnostiziert werden können. Das Auftreten von Netzhautnekrosen ist hingegen seltener mit einer anterioren herpetischen Uveitis assoziiert und wird häufiger im Rahmen mit dem eigenständigen Erkrankungsbild einer akuten retinalen Nekrose diagnostiziert oder im Rahmen einer Panuveitis.

Trotzdem bleiben Restfragen in der Auswertung des invasiv gewonnenen Materials, d.h. welche Form der PCR und eventuell in Kombination mit dem Nachweis einer lokalen Antikörper-Produktion. Ebenso besteht noch die Limitierung der Finanzierung.

Das Problem der breiten Sensitivität eventuell auf Kosten der Spezifität sollte weiter ausgearbeitet werden um die Anzahl von „falsch-positiv“ getesteten und „falsch-negativ“ getesteten Patienten zu minimieren.

Allerdings ist zu beachten, dass unsere Datenerhebung, begrenzt durch die retrospektive Auswertung und die Datendokumentation z.B. nicht den genauen Verlauf des Druckanstieges einschloss. Ähnliches gilt für die klinische Darstellung der erhobenen Kriterien: Sei es bei den morphologischen Beschreibungen beim Kriterium der Irisatrophie oder bei den Hornhauthinterwand-Präzipitaten. Hier waren diese nicht im Detail nachvollziehbar und stellten sich aus diesem Grund etwas komplex dar. Trotzdem wurde soweit es die Dokumentation zuließ auch die Hornhautsensibilität erhoben.

Aus diesen Gründen wäre zusammengefasst an eine prospektive Studie oder an eine Überarbeitung und Ergänzung der Kriterien mit ähnlicher Zielsetzung zu denken.

8 Glossar

A

- **Ablatio retinae:** ist der Begriff für die Ablösung der Netzhaut; dieser beschreibt eine Pathologie der Retina, häufig degenerativ, bei der es zu einer Trennung des retinalen pigmentierten Epithels von dem neurosensorischen Anteil der Retina kommt (86).
- **Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE):** Dieses Enzym katalysiert im Renin-Angiotensin-System die Umwandlung von Angiotensin zum Hormon Angiotensin II, welches zu einer Vasokonstriktion und so zu einer Blutdrucksteigerung führt (86).
- **Acyclovir (Aciclovir):** Ist eine chemische Abwandlung der Nukleinbase Guanin, dieses ist eine der Basen der DNA und RNA. Es ist ein häufig angewandtes Medikament bei viralen Erkrankungen wie bei HHV und führt zu einer Inhibition der DNA-Polymerase (87).
- **Adnexe:** Unter Adnexen versteht man übergreifend Anhängsel, es bezeichnet z.B. sowohl die Eierstöcke als auch alle Anhangsgebilde der Haut. In diesem Fall z.B. Haare oder Talgdrüsen (86).
- **Afferent:** Als afferent wird die Zuflussrichtung von Informationen bezeichnet. Z.B. alle Informationen, die von einer Quelle wie eine sensible Nervenfasern zu einer bestimmten Struktur transportiert werden z.B. das Gehirn. Afferent ist das Gegenteil von efferent (86).
- **Aliquot:** (v. lat. aliquot „einige, ein paar“) Aliquot ist ein Begriff der analytischen Chemie und steht für eine Teilmenge einer Probe, wenn z.B. mehrere Untersuchungen von der gleichen Probe durchgeführt werden sollen (16).

- **Arlt-Dreieck:** es eine dreieckig geformte Region des retrokornealen Bereiches in welcher es bei einer Präzipitatbildung zu einer Anhäufung kommen kann (*Arltsches Dreieck*) (25).

B

- **BCL 2/IgH-Fusionsgen:** Eine BCL 2 Translokation auf das Chromosom 18q21 ist ein entscheidender Faktor beim Follikulären B-Zell-Lymphom (87).
- **Begleitpapillitis:** Das ist eine Entzündung der Papille, welche im Zuge einer anderen Erkrankungen auftritt
- **Biomikroskopie:** ist ein Synonym für eine Untersuchung mit der Spaltlampe (32).
- **Busacca Knötchen:** (*Busacca nodules*) Das sind Granulome (Knötchen), welche bei einer granulomatös ablaufenden Uveitis in der Peripherie der Iris auftreten können und teilweise pigmentiert sind (33).

C

- **C-DNA:** Das „C“ steht für complementary (komplementär). Sie ist das Produkt des Enzyms Reverse Transkriptase, welches aus einer RNA die dazu äquivalente cDNA herstellen kann (64).

D

- **Denaturierung:** Dieser Begriff bezeichnet die dauerhafte strukturelle Änderung von eiweißhaltigen Biomolekülen (z.B. Proteine oder die DNA) (64).
- **dNTPs:** (*Desoxyribonucleosidtriphosphate*) sind Bestandteile des DNA-Aufbaues (64).

E

- **ELISA-Test:** (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay-Test*) Mit dem ELISA-Test können in der Immunologie gewisse Moleküle im Blut oder anderen Flüssigkeiten detektiert werden (64).

- **Endogen:** entspricht dem Gegenteil von exogen (= von außen zugeführt). D.h. im Rahmen des Zusammenhanges „von innen“ stammend d.h. z.B. im Körper des Lebewesens entstanden (86).
- **Endotheliitis:** Hier kommt es zu einer Entzündung der innersten Gewebeschicht von Blut- und Lymphgefäßen (1).
- **Epiphora:** verstärkte Tränenproduktion am Auge, träufelndes Auge (1).
- **Epiretinale Membranbildung (epiretinale Gliose):** Dies ist z.B. eine Gliose in der Schicht zwischen der Netzhaut und dem Glaskörper (25).
- **Epithelioidzelle (Histiozyten, bzw. Retikulumzellen):** Unter der Ausschüttung von Zytokinen können aus Fibrozyten (Bindegewebszellen) spezialisierte Epithelioidzellen werden. Diese weisen meist eine dem Epithel ähnliche Struktur auf und sind Bestandteil des mononukleären phagozytären Systems (86,88).
- **Eulenzelle (Eulenaugenzellen):** Darunter versteht man Virus-Einschlusskörperchen von CMV. Diese Zellen weisen ein helles Karyoplasma, einen vergrößerten Zellkern und große Kernkörperchen auf, was ihnen ein zweikerniges Aussehen gibt (12,89).
- **Exsudativ:** Dieser Begriff wird für den Austritt von Flüssigkeit aus dem Gewebe oder aus dem Blut verwendet (86).
- **Extrazelluläre Matrix:** Dies ist der Raum oder die Struktur mit den Bestandteilen, welche sich außerhalb der Zelle befinden (88).

F

- **Flare:** Ausfall von Proteinen (vgl. das Auftreten von einem Tyndall-Effekt). Es kommt zu einer Reflektion von Gegenlicht bei Bestandteilen innerhalb des Auges (25).
- **Fuchs Heterochromic uveitis syndrome: (FHUS)** bezeichnet die Erkrankung von einer unilateralen Iridozyklitis bei einer bestehenden Heterochromie (1).
- **Fiberoptik: (Faseroptik):** Dies ist ein flexibler Faserschlauch, welcher der optischen Weiterleitung von Bildern dient (59).
- **(Basic) Fibroblast growth factor: (FGF)** ist ein Wachstumsfaktor, welcher auf Fibroblasten wirkt (88).

- **Follow-Up:** Hiermit werden der Verlauf, die Nachuntersuchungen und die Kontrollen nach Therapiebeginn zusammengefasst und entspricht einer Verlaufsdocumentation.
- **Forensik:** Ein Fachbereich der Medizin, Gerichtsmedizin, welche sich mit dem Bereich der Kriminalistik beschäftigt (86).
- **Fotophobie (Photophobie):** Lichtempfindlichkeit (1).
- **Freie Radikale:** Das sind hochreaktive und kurzlebige Moleküle oder Verbindungen, welche mindestens ein oder mehrere ungepaarte Elektronen aufweisen. Bei der Reaktion mit anderen Molekülen kommt es zu einer Oxydation (87).

G

- **Ganciclovir:** Wie das Virostatikum Acyclovir ist es eines der Nukleinbase Guanins analoges Molekül. Ebenso wird es als Medikament gegen Virusinfektionen verwendet. Es führt zu einer Hemmung der DNA-Polymerase (90).
- **Ganglion Gasseri:** (*Ganglion trigeminale, Ganglion semilunare*) Es ist eine Ansammlung von sensiblen (peripheren) Nervenzellen des fünften Hirnnerven, des Nervus trigeminus (1).
- **Gel-Elektrophorese:** Dieses Verfahren dient mit Hilfe der Anlegung eines Plus- und eines Minus-Poles der Trennung von verschiedenen geladenen DNA, RNA und Protein-Gemischen. Als Basismedium wird Gel verwendet (1).
- **Glaukomanfall:** Es handelt sich um eine akute Erhöhung des Augeninnendruckes (bis auf das 3-5 fache der Norm). Ätiologisch ist es meist ein Engwinkelglaukom. Symptome sind eine starke Rötung sowie Schmerzen. Ebenso kommt es zu pathologischen Veränderungen an der Papille (1).
- **Goldmann-Witmer-Coefficient (GWC):** Dieser Koeffizient setzt die Antikörperproduktion des Serums mit der lokalen Antikörperproduktion in Relation. $GW = X/Y$; X entspricht der spezifischen Antikörper-Produktion und Y der gesamten IgG-Produktion im Serum. Ein Koeffizient über 4 entspricht einer spezifischen lokalen Entzündung (91).

- **Goniosynechien:** Dies ist ein Begriff für Adhäsionen der Regenbogenhaut in der Region des Kammerwinkels. Dadurch kann es zu einer Behinderung des Kammerwasserabflusses kommen (1).

H

- **Halo-Erscheinung:** Halo steht für ringförmige Gebilde. In der Augenheilkunde wird der Begriff für unterschiedliche Licht-Erscheinungen verwendet z.B. farbige kreisförmige Formen, welche von Patienten wahrgenommen werden (86).
- **Histiozyt:** Ist der Fachbegriff für Gewebsmakrophagen (88).
- **Horner´ Erkrankung:** (*Horner-Trias*) Bei dieser Erkrankung kommt es zur Trias aus Ptosis, einer Unterlidhebung und einer Miosis (32).
- **Human Leukocyte Antigen-B27:** (*HLA-B27*). Ist ein Protein-Komplex, welcher zu den MHC-Molekülen zählt (86).
- **Hyphäma:** Bei der Hyphäma kommt es zu einer Blutanreicherung in der vorderen Augenkammer (1).

I

- **IgG-Antikörper:** (*Immunglobulin G, IgG*) Dies sind Antikörper der Klasse G. Sie werden besonders bei einer viralen oder bakteriellen Infektion produziert wobei die Untergruppe „G“ für eine chronische, abgelaufene oder latente Infektion bezeichnend ist (86).
- **IgM Antikörper:** (*Immunglobulin M, IgM*) Dies sind Antikörper der Klasse M. Auch sie werden im Rahmen einer viral oder bakteriell verlaufenden Infektion produziert. Allerdings entsprechen sie einer akuten Immunreaktion und somit einer aktuellen Infektion (86).
- **Iris bombé:** (*Iris bombata*): Im Deutschen auch die Napfkucheniris; es bezeichnet eine Vorwölbung der Iris aufgrund eines Anstiegs des Augeninnendrucks. Dies kann die Folge davon sein, dass sich Kammerwasser wegen einer Abflussbehinderung durch die Pupille oder Synechien sich hinter der Iris ansammelt (1).

K

- **Katarakt:** Von einer Katarakt spricht man bei einer Trübung der Augenlinse (86).
- **Koeppe Knötchen:** (*Koeppe nodules*) Die sind Knötchen (*Granulome*) der Iris, welche am Saum der Pupille auftreten können. Besonders bei einer chronisch granulomatös verlaufenden Uveitis (29,32).
- **Konsensuell:** in gleichsinniger Wirkung (86).
- **Kortikosteroid:** Dies sind Hormone, welche in der Nebenniere gebildet werden. Der Grundbestandteil ist das Cholesterin. Diese werden z.B. gesteigert bei Stress gebildet und wirken in der Medizin immunsuppressiv und entzündungshemmend (86).
- **Kreuzreaktion:** (*Kreuzreaktivität*) Von einer Kreuzreaktion spricht man wenn sich ein Antikörper an zwei unterschiedlichen Antigenen binden kann. Diese Antigene weisen dann meist sehr ähnliche oder gar identische Bindungsstellen (Epitope) auf (86).

L

- **Lymphotrop:** gilt für Moleküle, welche speziell auf Lymphgefäße wirken (12).

M

- **Major Histocompatibility Complex:** (*MHC-Moleküle*) dies sind Moleküle, die auf der Oberfläche von Zellen lokalisiert sind und Antigene präsentieren und so das Immunsystem mit regulieren (86).
- **Makulo-papulöses Exanthem:** Dies tritt bei einer entzündlichen Pathologie der Haut mit einem akuten und meist generalisierten Ausschlag der Haut. Bei dieser kommt es zu einer Flecken- (Makulae) und einer Knötchen- (Pappeln) Bildung (92).
- **Monozyt:** Blutkörperchen, Leukozyten (88).

- **Mouches volantes:** (wörtlich aus dem Französischen: „fliegende Fliegen, Mücken“). Im übertragenen Sinne spricht man von Flocken im Glaskörper, die vom Patienten wahrgenommen werden können (1).
- **Mukosa-assoziierte lymphatische Gewebe:** (*MALT*) Dieses Gewebe ist eine Anhäufung von lymphatischen Zellen und lymphatisches Gewebe. Man findet dieses Gewebe besonders unterhalb der Mukosa (Submukosa) oder im Gastrointestinaltrakt oder auch im respiratorischen System (88).
- **Multiplex polymerase chain reaction:** (*m-PCR*): Diese PCR-Reaktion verbindet einzelne Verfahren zu einem, welche gleichzeitig ablaufen. So kann eine Probe gleichzeitig auf unterschiedliche Erreger getestet werden (56,93).
- **Multiple Sklerose:** (*sclerose en plaque*) Steht für eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Bei dieser kommt es zu fokalen entzündlichen Herden, welche mit einer Narbenbildung einhergeht und so zu einem Verlust von Nervenbahnen und Nervenzellen führt (86).

N

- **Neuroretinitis:** Gilt für eine Entzündung der Sehnervenpapille sowie der Netzhaut (86).

O

- **Occlusio pupillae:** Auf der Pupille kommt es zu einer Schwartenbildung (1).

P

- **Papillenexkavation:** Vertiefung der Sehnervenpapille (1).
- **Paraneoplastische Retinopathie:** Als paraneoplastisch werden Erkrankungen bezeichnet, welche im Rahmen einer Krebserkrankung auftreten können. In diesem Fall handelt es sich um Erkrankungen der Netzhaut im Zuge einer Krebserkrankung.
- **Pars Plana:** Dies ist ein anatomischer Begriff für den Bereich zwischen dem Ziliarkörper und dem äußeren Saum der Retina. Der Vorteil in dieser Region für

ein operatives Vorgehen liegt in der Gefäßarmut und keinem essentiellen Gewebe (25).

- **Pigment Dispersion-Syndrom:** Bei diesem Erkrankungsbild kommt es zu Pigmentverlusten des Irisstromas und folgend zu spaltförmigen radial angeordneten Defekten im regredienten Licht (32).
- **Platelet derived growth factor (PDGF):** Dieser zählt zur Gruppe der Wachstumsfaktoren, welche zur Vermehrung von Körperzellen notwendig sind. Über Zelltransduktionswege wird die Zellproliferation stimuliert (88).
- **Polymorphismus:** Vielgestaltigkeit (86).
- **Primerhybridisierung:** Bei diesem Vorgehen werden die Primer an die zu reproduzierenden DNA-Abschnitte angefügt wie es z.B. bei einer Polymerase-Ketten-Reaktion notwendig ist (87).
- **Progressive outer retinal necrosis: (PORN)** diese durch VZV verursachte Erkrankung geht mit einer nekrotisierenden Entzündung der Netzhaut einher (32).
- **Promoter Region:** Dies ist Region, welche am Beginn einer zu vervielfältigenden DNA-Sequenz steht. Dieser Abschnitt fungiert der RNA-Polymerase als Starter-Region für die Replikation (86).
- **Prostaglandin:** Prostaglandine sind hormonelle Derivate der Arachidonsäure. Sie sind besonders beim Vorgang einer Entzündung wichtig und haben z.B. eine Schlüsselrolle bei der Schmerzvermittlung, Fieber, lokalem Stress (87).
- **Proteolytisch (-> Proteolyse):** Wenn biochemische Formen oder allgemein Eiweiß abgebaut wird, ist dies proteolytisch. Der Abbau selbst wäre die Lyse (86).
- **Pseudonymisierung:** Grob ist dies ist ein Vorgehen, welches dem Datenschutz dient. Die persönlichen Daten (Name, Vorname, Geburtsdatum etc.) werden z.B. durch Zahlen ersetzt und verändert, dass kein Rückschluss auf die Person möglich ist.
- **Pseudoptosis:** Es kommt zu einem Herabhängen des Augenlides z.B. im Zuge einer Entzündung (1).

- **Pseudorubeosis** (*Pseudo-Rubeosis-Iritis*): Dies bezeichnet keine tatsächliche verstärkte Vaskularisation des Stromas der Iris, stattdessen kommt es zu einer Atrophie des Bindegewebes und somit zu einer Freilegung der Gefäße (94).
- **Puffer** (*Pufferung*): Es gibt unterschiedliche Gemische von Puffer. Gemein haben sie, dass sie Veränderungen des pH-Wertes z.B. durch das Zufügen von Basen oder Säuren ausgleichen können und somit den pH-Wert der Lösung stabil halten können indem sie H⁺-Moleküle aufnehmen oder abgeben (86).
- **P-Wert**: P-Werte werden in einem Bereich von 0 und 1 angegeben. In der Regel ist es 0,5 und ein Ausdruck der Signifikanz und somit der Aussagekraft eines berechneten Wertes. In unserem Fall galt alles als signifikant, was kleiner 0,5 war (81).

R

- **Reablatio**: Bei der Reablation handelt es sich um eine wiederholte Ablösung.
- **Regredient**: Licht kann während der Spaltlampenuntersuchung als regredient bezeichnet werden, wenn es aus den vorderen Augenabschnitten (Fundus) reflektiert wird und somit rückläufig ist (32).
- **Retinoblastom**: Diese Pathologie ist ein Tumor der Retina. Es gibt bestimmte Genmutationen, die sein Auftreten begünstigen (Chromosom 13) (32).
- **Reverse Transkriptase**: Dieses Enzym beschleunigt die Translation der RNA in die entsprechende DNA (87).
- **Riesenzelle**: (*Langhans-Riesenzelle*) Diese Zellen entstehen aus der Fusion von Makrophagen. Haben somit mehrere Zellkerne und sind verhältnismäßig groß. Dies tritt besonders bei granulomatösen Entzündungen auf (86).
- **Taq-Polymerase**: Dies ist die bestimmte Polymerase des Bakteriums *Thermus aquaticus* (*Taq*), welche besonders hitzestabil ist (87).
- **Transforming growth factor**: (*TGF*) ist ein wichtiger Botenstoff bei Zellausdifferenzierungen (88).
- **Tumornekrosefaktor**: (*TNF*) dieser ist ein Botenstoff im Rahmen von Entzündungsreaktionen und ist z.B. in der Heilung von Wunden involviert aber spielt auch in Zelldifferenzierungen eine Rolle (86).

S

- **Sarkoidose:** Bei der Sarkoidose handelt es sich um eine Multisystemerkrankung deren Ätiologie nicht bekannt ist. Histologisch kommt es zu einer Granulombildung, welche im ganzen Körper auftreten kann, auch wenn häufig schwerpunktmäßig die Lunge angegeben wird (89).
- **Seclusio pupillae:** Hier kommt es zu einer posterioren Synechie, welche eine ringförmige Struktur bildet und somit den vorderen Augenabschnitt vom hinteren Augenabschnitt vollkommen abtrennt (1).
- **Short tandem amplification of multiple pathogens:** (STAMP): Diese werden mit Primer bei PCR-Methoden verwendet um verschiedene Pathogene zu identifizieren z.B. in Kombination mit einer Monoplex- oder Multiplex-PCR. Wichtig ist besonders das Verhältnis der verschiedenen Nukleotiden zueinander (85,93).
- **Stomatitis aphtosa:** Ist ein Begriff für eine Entzündung der Mundschleimhaut durch HHV1/2-Viren (86).
- **Suszeptibilität:** Ist eine Kenngröße dafür wie groß die Wahrscheinlichkeit für einen Wirt ist an einer bestimmten Infektionskrankheit zu erkranken oder nicht d.h. wie stark der Wirt für diese Erkrankung empfänglich ist oder über Abwehrmöglichkeiten verfügt (95).

U

- **Uveosklerale Fazilität:** Ist ein Begriff für die Beschreibung des Kammerwasserabflusses im Kammerwinkel. Diese kann je nach Widerstand, Hindernis etc. herabgesetzt oder erhöht sein (25).

V

- **Vasodilatation:** Als Vasodilatation bezeichnet man die Erweiterung der Blutgefäße (86).

- **Vesikulär-pustulösem Exanthem:** Bei dieser inflammatorischen Erkrankung der Haut kommt es zu einer Blässchenbildung (vesikulär), welche mit einer Eiterbildung (pustulös, *Pus*) einhergeht (92).
- **Virione:** Als Virion wird ein komplettes Virusteilchen genannt sobald es sich außerhalb der Zelle befindet (12,86).
- **Vitrektomie:** Dies ist die chirurgische Entfernung des Glaskörpers (*Vitreum*) des Auges (1).

W

- **Western-Blot:** (*Immunoblot, Western-Blotting-Methode*) Beim „blotting“ (engl. to blot: anhängen, klecksen) werden auf eine Trägersubstanz Antikörper oder andere eiweißhaltige Bestandteil übertragen. Auf diese Art und Weise können unterschiedliche Reaktionsmechanismen, Antikörper-Antigen-Abläufe, nachvollzogen werden oder z.B. Antikörper nachgewiesen werden (86).
- **Whipple Erkrankung:** Bei dieser systemischen Erkrankung geht insbesondere mit einer Dünndarmerkrankung einher. Allerdings können neben dieser obligatorischen Manifestation viele andere Extraintestinale Pathologen hinzukommen wie Beeinträchtigungen des kardiovaskulären Systems, der Gelenke, des ZNS und auch der Augen. Ätiologische geht man von einer Infektion mit dem Bakterium *Tropheryma whipplei* aus (89).

Y

- **(Neodym)-Yttrium-Aluminium-Granat-Laser:** (Nd-YAG-Laser): Ist ein Festkörperlaser, der mit Infrarot-Licht arbeitet. Er findet auch besonders in der Gastro-Enterologie Anwendung (86).

Z

- **Ziliolentikulärer Block:** Bei dieser Erhöhung des Augendruckes kommt es aufgrund einer subluxierten Linse zu einem Abflusshindernis des Kammerwassers. Dieses sammelt sich hinter der Linse und führt so zu einem erhöhten Augeninnendruck (32).

9 Abkürzungsverzeichnis

A

ACE: (*Angiotensin converting enzyme*) Angiotensin konvertierendes Enzym

ARN: Akute retinale Nekrose

AUV: anteriore Uveitis

C

CMV: Cytomegalievirus

D

dNTPs: Desoxyribonucleosidtriphosphate

E

EBV: Epstein-Barr Virus

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

F

FGF: (*fibroblast growth factor*) Fibroblasten stimulierender Wachstumsfaktor

FHUS: *Fuchs Heterochromic uveitis syndrome*

G

GWC: *Goldmann-Witmer coefficient*

H

HHV 1/2: Humanes Herpes Virus 1 und 2

HHW-Präzipitate: Hornhaut-Hinterwand-Präzipitate

HLA-B27: *Human Leukocyte Antigen-B*

HVZ: (*Herpes Varicella Zoster*), Varizella-Zoster-Virus

I

IgG-AK: Immunglobulin G, Antikörper der Klasse G

IgM-AK: Immunglobulin M, Antikörper der Klasse M

M

MALT: (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*), mit der Mukosa assoziiertes lymphatisches Gewebe

MHC-Moleküle: *Major Histocompatibility Complex*

m-PCR: *multiplex polymerase chain reaction*

MRT: Magnetresonanztomographie

P

PCR: (*polymerase chain reaction*), Polymerase-Ketten-Reaktion

PDGF: *platelet derived growth factor*

PG: Prostaglandin

PIOL: primäres intraokuläres Lymphom

PORN: *progressive outer retinal necrosis*

PPV: (*pars plana Vitrectomy*) -Vitrektomie

P-Wert: (*probability-Value*), Ausdruck der Wahrscheinlichkeit

R

RNA: Ribonukleinsäure

rt-PCR: *reverse transcriptase polymerase chain reaction*

RV: Rubella-Virus

S

STAMP: *Short tandem amplification of multiple pathogens*

T

TGF: *transforming growth factor*

TNF: Tumornekrosefaktor

Y

YAG-Laser: Yttrium-Aluminium-Granat-Laser

10 Anhang

Tabelle 17: Genaue Werte der Likelihood pro Kriterium

	Hoher Druck	Irisatrophie	Hornhauttrübung	HHW-Präzipitate	Netzhautnekrosen
Positive Likelihood	1,204	0,481	2,14	1,376	2,407
Negative Likelihood	0,713	1,156	0,817	1,376	0,897

Tabelle 18: Genaue Werte des Chi-Quadrat-Tests je Kriterium

	Hoher Druck	HHW-Beschl.	Irisatrophie	Netzhaut-Nekrosen	Hornhauttrübung
Ergebnisse: Chi Quadrat Test nach Pearson	0,284	0,407	0,188	0,517	0,076

11 Literaturverzeichnis

- (1) Grehn, Prof. Dr. Dr. h.c. Franz. Augenheilkunde. 30th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008.
- (2) Sachsenweger M. Uveitis. Duale Reihe, Augenheilkunde. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2007. p. 182-198.
- (3) Talos. Eye scheme.svg. 2008; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eye_scheme.svg. Accessed 07/11, 2013.
- (4) Zierhut M, Kotter I, Lorenz HM. Problems associated with treating ocular disease in underlying inflammatory rheumatic disease. Z Rheumatol 2010 Jul;69(5):393-396.
- (5) Albert D, Miller W. Introduction to Uveitis. Albert&Jakobiec's Principales and Practice of Ophthalmology - Genetics, Immunology, Microbiology, Pharmacology, Toxicology. 3rd ed.: Saunders Elsevier; 2008. p. 1113-1119.
- (6) Albert D, Miller W. Inflammatory Glaucoma. Albert&Jakobiec's Principales and Practice of Ophthalmology - Oculoplastic, Ophthalmic Pathology neuro-Ophthalmology. 3rd ed.: Saunders Elsevier; 2008. p. 2607-2617.
- (7) Kanski JJ, Bowling B. Uveitis - Introduction. Clinical Ophthalmology a systematic approach. 7th ed. London, New York: Elsevier Saunders; 2011. p. 402-405.
- (8) Denniston P, Alastair KO, Murray I. Uveitis. Oxford Handbook of Ophthalmology. 2nd ed.: Oxford University Pres; 2010. p. 353-415.
- (9) Wensing B, Relvas LM, Caspers LE, Valentincic NV, Stunf S, de Groot-Mijnes JD, et al. Comparison of rubella virus- and herpes virus-associated anterior uveitis: clinical manifestations and visual prognosis. Ophthalmology 2011 Oct;118(10):1905-1910.
- (10) Fiehn C, Zierhut M, Becker M. Differenzialdiagnose der Uveitis. Deutsches Ärzteblatt 2003;100(39):A2514-A2522.
- (11) Schlote T, Rohrbach J, Grueb M, Mielke J. Anterior Uveitis. Pocket Atlas of Ophthalmology. 1st ed. New York: Flexibook/Thieme; 2006. p. 126-132.
- (12) Groß U. Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie 2nd ed.; 2009.

- (13) Kanski Jack J. Virale Uveitis. Klinische Ophthalmologie Lehrbuch und Atlas. 5th ed. München, Jena: Urban&Fischer; 2006. p. 287-292.
- (14) Behrens-Baumann W. Herpes simplex keratitis. A short overview of the current therapy. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010 May;227(5):388-392.
- (15) Roesel M, Heiligenhaus A, Messmer EM. Clinical presentation of zoster ophthalmicus. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010 May;227(5):370-374.
- (16) Pleyer U, Metzner S, Hofmann J. Diagnostics and differential diagnosis of acute retinal necrosis. *Ophthalmologe* 2009 Dec;106(12):1074-1082.
- (17) Albert D, Miller W. Acute Retinal Necrosis. Albert&Jakobiec's Principales and Practice of Ophthalmology - Lens, Retina, Vitreous, Glaucoma. 3rd ed.: Saunders Elsevier; 2008. p. 2107-2115.
- (18) Lau CH, Missotten T, Salzmann J, Lightman SL. Acute retinal necrosis features, management, and outcomes. *Ophthalmology* 2007 Apr;114(4):756-762.
- (19) Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. *Cornea* 2001 Jan;20(1):1-13.
- (20) Hazirolan D, Pleyer U. Viral Aetiology in Anterior Uveitis - The Tip of an Iceberg. *European Ophthalmic Review* 2012;6(2):119-124.
- (21) Van der Lelij A, Ooijman FM, Kijlstra A, Rothova A. Anterior uveitis with sectoral iris atrophy in the absence of keratitis: a distinct clinical entity among herpetic eye diseases. *Ophthalmology* 2000 Jun;107(6):1164-1170.
- (22) Justis P, Ehlers, Chirarg, Shah P. Anterior Uveitis (Iritis/Iridocyclitis). *The Wills Eye Manual, Office and Emergency room Diagnosis and Treatment of Eye Disease*. 5th ed. Philadelphia: Aolters Kluwer, Health, Lippincott Williams&Wilkins; 2008. p. 334-367.
- (23) Rakesh A, MD. File:Cataract in human eye.png. 2005; Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cataract_in_human_eye.png. Accessed 07/11, 2013.
- (24) Tugal-Tutkun I, Otuk-Yasar B, Altinkurt E. Clinical features and prognosis of herpetic anterior uveitis: a retrospective study of 111 cases. *Int Ophthalmol* 2010 Oct;30(5):559-565.
- (25) Sachsenweger M. *Duale Reihe, Augenheilkunde*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2007.
- (26) Pleyer U, Ruokonen P, Heinz C, Heiligenhaus A. Intraocular pressure related to uveitis. *Ophthalmologe* 2008 May;105(5):431-437.

- (27) Yamamoto S, Pavan-Langston D, Kinoshita S, Nishida K, Shimomura Y, Tano Y. Detecting herpesvirus DNA in uveitis using the polymerase chain reaction. *Br J Ophthalmol* 1996 May;80(5):465-468.
- (28) Martenet AC. Uveitis research 1963-1993. 1993 Bruppach Lecture of the Zurich University. *Klin Monbl Augenheilkd* 1994 Jul;205(1):3-13.
- (29) Deuter CM, Klinik T, Muller M, Geerling G, Zierhut M. Secondary glaucoma in uveitis. *Ophthalmologe* 2010 May;107(5):427-434.
- (30) Levinson R, Hampton R. Uveitis, Anterior, Granulomatous Clinical Presentation. 2012; Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1209505-clinical#a0217>. Accessed 07/24, 2013.
- (31) Kanavi MR, Soheilian M. Confocal Scan Features of Keratic Precipitates in Granulomatous versus Nongranulomatous Uveitis. *J Ophthalmic Vis Res* 2011 Oct;6(4):255-258.
- (32) Burk A, Burk ROW. Checkliste Augenheilkunde. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.
- (33) Dietlein TS. Glaucoma and uveitis. Causes of and treatment options for increased intraocular pressure in cases of inflammatory ophthalmology. *Ophthalmologe* 2003 Nov;100(11):991-1006; quiz 1007-8.
- (34) Cochereau I. Glaucoma and uveitis. *J Fr Ophtalmol* 2003 Oct;26 Spec No 2:S10-2.
- (35) Monheit BE, Read RW. Optic disk edema associated with sudden-onset anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 2005 Oct;140(4):733-735.
- (36) Kanski JJ, Bowling B. Miscellaneous Viral Uveitis. *Clinical Ophthalmology a systematic approach*. 7th ed. London, New York: Elsevier Saunders; 2011. p. 445-445.
- (37) Lüllmann-Rauch R. 12 Blut und Blutbildung. *Taschenlehrbuch Histologie*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003. p. 249-270.
- (38) Yang SY, Chen MJ, Chen KH, Li AF, Chou CK, Lee SM. Cytomegalovirus and herpes simplex virus as causes of bilateral anterior uveitis in an immunocompetent patient. *J Chin Med Assoc* 2011 Jan;74(1):48-50.
- (39) Hwang YS, Shen CR, Chang SH, Lai CC, Liu CL, Chen KJ, et al. The validity of clinical feature profiles for cytomegaloviral anterior segment infection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011 Jan;249(1):103-110.

- (40) Goldstein DA, Mis AA, Oh FS, Deschenes JG. Persistent pupillary dilation in herpes simplex uveitis. *Can J Ophthalmol* 2009 Jun;44(3):314-316.
- (41) Cunningham ET, Jr. Diagnosing and treating herpetic anterior uveitis. *Ophthalmology* 2000 Dec;107(12):2129-2130.
- (42) Rakesh A, MD. File:Hyphema - occupying half of anterior chamber of the eye.jpg. 2006; Available at: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hyphema_-_occupying_half_of_anterior_chamber_of_eye.jpg. Accessed 07/11, 2013.
- (43) Menezo V, Lightman S. The development of complications in patients with chronic anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 2005 Jun;139(6):988-992.
- (44) Snoop. File:Glaukompapille2.jpg. 2007; Available at: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Glaukompapille2.jpg>. Accessed 07/11, 2013.
- (45) Pleyer U, Winterhalter S. Diagnostic and therapeutic aspects of herpes virus associated uveitis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010 May;227(5):407-412.
- (46) Ganatra JB, Chandler D, Santos C, Kuppermann B, Margolis TP. Viral causes of the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 2000 Feb;129(2):166-172.
- (47) Kido S, Sugita S, Horie S, Miyanaga M, Miyata K, Shimizu N, et al. Association of varicella zoster virus load in the aqueous humor with clinical manifestations of anterior uveitis in herpes zoster ophthalmicus and zoster sine herpete. *Br J Ophthalmol* 2008 Apr;92(4):505-508.
- (48) Albert D, Miller W. Viral Uveitis. Albert&Jakobiec`s Principales and Practice of Ophthalmology - Oculoplastic, Ophthalmic Pathology, neuro-Ophthalmology. 3rd ed.: Saunders Elsevier; 2008. p. 3623-3624.
- (49) Unknown. File:Fundus photograph-CMV retinitis EDA07.JPG. 2006; Available at: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fundus_photograph-CMV_retinitis_EDA07.JPG. Accessed 07/11, 2013.
- (50) Miyanaga M, Sugita S, Shimizu N, Morio T, Miyata K, Maruyama K, et al. A significant association of viral loads with corneal endothelial cell damage in cytomegalovirus anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 2010 Mar;94(3):336-340.
- (51) Amano S, Oshika T, Kaji Y, Numaga J, Matsubara M, Araie M. Herpes simplex virus in the trabeculum of an eye with corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 1999 Jun;127(6):721-722.

- (52) de Schryver I, Rozenberg F, Cassoux N, Michelson S, Kestelyn P, Lehoang P, et al. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus iridocyclitis without retinal necrosis. *Br J Ophthalmol* 2006 Jul;90(7):852-855.
- (53) van Boxtel LA, van der Lelij A, van der Meer J, Los LI. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis in immunocompetent patients. *Ophthalmology* 2007 Jul;114(7):1358-1362.
- (54) Unknown. File:Reed-Sternberg lymphocyte nci-vol-7172-300.jpg. 2008; Available at: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Reed-Sternberg_lymphocyte_nci-vol-7172-300.jpg. Accessed 07/11, 2013.
- (55) Rothova A, de Boer JH, Ten Dam-van Loon NH, Postma G, de Visser L, Zuurveen SJ, et al. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology* 2008 Feb;115(2):306-311.
- (56) Sugita S, Shimizu N, Watanabe K, Mizukami M, Morio T, Sugamoto Y, et al. Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids of patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 2008 Jul;92(7):928-932.
- (57) Nandi K, Ranjan P, Therese L, Biswas J. Polymerase chain reaction in intraocular inflammation. *Open Ophthalmol J* 2008 Oct 22;2:141-145.
- (58) Kùchle M., Kùchle HJ. Untersuchung des Glaskùrpers. In: Peter Kroll, editor. *Augenàrztliche Untersuchungsmethoden*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2008. p. 285-288.
- (59) Sachsenweger M. Pars-Plana-Vitrektomie (PPV). *Duale Reihe, Augenheilkunde*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007. p. 246-247.
- (60) Drmandar. File: Vitrectomy-23g.jpg. 2009; Available at: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Vitrectomy-23g.jpg>. Accessed 07/24, 2013.
- (61) Becker M, Davis J. Vitrectomy in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol* 2005 Dec;140(6):1096-1105.
- (62) Roth M, Trittibach P, Koerner F, Sarra G. Pars plana vitrectomy for idiopathic vitreous floaters. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005 Sep;222(9):728-732.
- (63) Stryer, Berg M, John L, Tymoczko. *Die Grundwerkzeuge der Genforschung. Biochemie*. 6th ed.: Spektrum akademischer Verlag; 2007. p. 154-155.
- (64) Horn F. Polymerase-Kettenreaktion (PCR). *Biochemie des Menschen, Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 4th ed. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 299-302.

- (65) Enzoklop. File: Polymerasekettenreaktion.svg. 2013; Available at: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Polymerasekettenreaktion.svg>. Accessed 07/24, 2013.
- (66) Admin. Polymerasechainreaction.org. 2011; Available at: <http://polymerasechainreaction.org/>. Accessed 22.10.2012, 2012.
- (67) Kakimaru-Hasegawa A, Kuo CH, Komatsu N, Komatsu K, Miyazaki D, Inoue Y. Clinical application of real-time polymerase chain reaction for diagnosis of herpetic diseases of the anterior segment of the eye. *Jpn J Ophthalmol* 2008 Jan-Feb;52(1):24-31.
- (68) Sugita S, Shimizu N, Kawaguchi T, Akao N, Morio T, Mochizuki M. Identification of human herpesvirus 6 in a patient with severe unilateral panuveitis. *Arch Ophthalmol* 2007 Oct;125(10):1426-1427.
- (69) Liu W, Kuppermann BD, Martin DF, Wolitz RA, Margolis TP. Mutations in the cytomegalovirus UL97 gene associated with ganciclovir-resistant retinitis. *J Infect Dis* 1998 May;177(5):1176-1181.
- (70) de Groot-Mijnes JD, de Visser L, Zuurveen S, Martinus RA, Volker R, ten Dam-van Loon NH, et al. Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis. *Am J Ophthalmol* 2010 Nov;150(5):628-636.
- (71) Löffler, Petrides, Heinrich. *Viren. Biochemie&Pathobiochemie*. 8th ed. Heidelberg: Springer; 2006. p. 346-348.
- (72) Siverio Junior CD, Imai Y, Cunningham ET, Jr. Diagnosis and management of herpetic anterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2002 Winter;42(1):43-48.
- (73) Knox CM, Chandler D, Short GA, Margolis TP. Polymerase chain reaction-based assays of vitreous samples for the diagnosis of viral retinitis. Use in diagnostic dilemmas. *Ophthalmology* 1998 Jan;105(1):37-44; discussion 44-5.
- (74) Chee SP, Jap A. Presumed fuchs heterochromic iridocyclitis and Posner-Schlossman syndrome: comparison of cytomegalovirus-positive and negative eyes. *Am J Ophthalmol* 2008 Dec;146(6):883-9.e1.
- (75) Bouchenaki N, Herbort CP. ' Uveitis: Failure to Associate Vitritis and Disc Hyperfluorescence with the Disease is the Major Factor for Misdiagnosis and Diagnostic Delay. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2009 Oct;16(4):239-244.
- (76) Cunningham ET, Jr. The expanding spectrum of viral anterior uveitis. *Ophthalmology* 2011 Oct;118(10):1903-1904.
- (77) Green RJ. Posner-Schlossman syndrome (glaucomatocyclitic crisis). *Clin Exp Optom* 2007 Jan;90(1):53-56.

- (78) Knox DL. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol* 2008 Oct;146(4):625; author reply 625-6.
- (79) Sen HN, Bodaghi B, Hoang PL, Nussenblatt R. Primary intraocular lymphoma: diagnosis and differential diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2009 May-Jun;17(3):133-141.
- (80) Korfel A, Thiel E, Bechrakis NE, Krause L. Das Masquerade-Syndrom. *Deutsches Ärzteblatt* 2007(8):A490-A494.
- (81) SISA, Simple Interactive Statistical Analysis
. Available at: <http://www.quantitativeskills.com/sisa/>. Accessed Oktober, 2012.
- (82) Darai, Handermann, Sonntag, Zöller. Echoviren und Parechoviren. In: Springer Verlag, editor. *Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen*. 4th ed. Berlin, Heidelberg; 2012. p. 250-251.
- (83) Miserocchi E, Waheed NK, Dios E, Christen W, Merayo J, Roque M, et al. Visual outcome in herpes simplex virus and varicella zoster virus uveitis: a clinical evaluation and comparison. *Ophthalmology* 2002 Aug;109(8):1532-1537.
- (84) Park YH, Han JH, Nam HW. Clinical features of ocular toxoplasmosis in Korean patients. *Korean J Parasitol* 2011 Jun;49(2):167-171.
- (85) Van Gelder RN. Frontiers of polymerase chain reaction diagnostics for uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2001 Jun;9(2):67-73.
- (86) Pschyrembel W. *Klinisches Wörterbuch*. 258th ed. Berlin: Walter de Gruyter; 1998.
- (87) Horn F. *Biochemie des Menschen, Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 3rd ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2002.
- (88) Lüllmann-Rauch R. *Taschenlehrbuch, Histologie*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2003.
- (89) Herold GuM. *Innere Medizin 2010*. Köln; 2010.
- (90) Lüllmann H, Mohr K, Hein L. *Pharmakologie und Toxikologie*. 17th ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2010.
- (91) Goldstein DA. *Necrotizing Herpetic Retinitis*. 2010; Available at: http://eyewiki.aao.org/Necrotizing_Herpetic_Retinitis. Accessed 07/20, 2013.
- (92) Sterry W. *Kurzlehrbuch, Dermatologie*. 1st ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011.

(93) Dabil H, Boley ML, Schmitz TM, Van Gelder RN. Validation of a diagnostic multiplex polymerase chain reaction assay for infectious posterior uveitis. Arch Ophthalmol 2001 Sep;119(9):1315-1322.

(94) Ruprecht KW. Rubeosis iridis (neovascularisation on the iris). Klin Monbl Augenheilkd 2005 Apr;222(4):342.

(95) Hof H, Dörries R. 2.3. Mikroorganismen als Krankheitserreger. Duale Reihe, Medizinische Mikrobiologie. 4th ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2009. p. 31-31.