

Campus Lübeck

UKSH Spezial Nr. 8

Augenheilkunde



Wissen schafft Gesundheit

Inhaltsverzeichnis

Editorial	05
Retinologie	07
Optimierung der Anti-VEGF-Therapie bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration	08
Neuland in Sicht? Das Dilemma „trockene“ AMD und geographische Atrophie	12
Fluoreszenzlebensdauer-Messung, eine neue Diagnostik zur Früherkennung der Netzhautkrankheiten	14
Einfluss der Chronobiologie auf OCTA-Perfusionsanalysen der Aderhaut	17
Zum Thema Cornea	19
Künstliche Hornhaut statt Transplantation	19
Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner	20
Zum Thema Glaukom	22
Die MIGS-Ära und ihre Einflüsse auf die Behandlung des Glaukoms	22
Die elektronische Patientenakte im Krankenhausinformationssystem	26
Ophthalmologie	29
Das uveale Melanom – umfassende und personalisierte Therapie in Lübeck	30
Frühdiagnose von uvealen Melanomen mittels »Liquid Biopsy«	32
MiRNAs in der Tumordiagnostik – das Ziel, die analytische Sicherheit beim primären vitreoretinalen Lymphom zu verbessern	34
Werbepartner / Impressum	38



Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Jens Scholz,
Vorstandsvorsitzender / CEO des UKSH



Prof. Dr. med. Salvatore Grisanti,
Direktor der Klinik für Augenheilkunde,
Campus Lübeck

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
sehr geehrte Damen und Herren,

seit vielen Jahren pflegen wir eine vertrauensvolle Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten und den umliegenden Kliniken, auf die wir sehr stolz sind. Um unsere gemeinsamen Patientinnen und Patienten bestmöglich zu versorgen, ist uns sehr daran gelegen, den kollegialen Austausch weiter zu vertiefen.

Aus diesem Grund möchten wir Sie mit dieser Publikation über die aktuellen Entwicklungen in der Klinik für Augenheilkunde am Campus Lübeck informieren – über neue Therapieverfahren ebenso wie vielversprechende Forschungsansätze. Die Augenheilkunde erlebt eine große Dynamik und unser Expertenteam ist an vielen Innovationen beteiligt.

Im Mittelpunkt unseres Handelns stehen unsere Patientinnen und Patienten. Mit den diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der Universitätsmedizin können wir heute den meisten von ihnen eine Behandlung anbieten, die ihr Leiden heilt oder ihre Lebensqualität verbessert. Behandlungskonzepte stimmen wir individuell auf jeden einzelnen Fall ab, nach modernsten wissenschaftlichen Erkenntnissen und Standards.

Unser Ziel ist es, neue therapeutische Ansätze zu finden, um noch mehr Betroffenen zu helfen und ihre Sehkraft zu erhalten. Um dies zu erreichen, übertragen unsere Ärztinnen und Ärzte Ergebnisse der Grundlagenforschung in die medizinische Praxis, setzen neue Methoden ein und entwickeln sie weiter. Im Rahmen klinischer Studien profitieren die Patientinnen und Patienten frühzeitig vom wissenschaftlichen Fortschritt und neuen Behandlungsoptionen.

Insbesondere bei der Therapie von Tumorerkrankungen und Netzhauterkrankungen zählen wir zu den führenden Zentren in Norddeutschland. Um die trockene AMD besser zu verstehen, beteiligen wir uns beispielsweise an mehreren internationalen Studien und erproben neue diagnostische Möglichkeiten. Dazu zählt der Einsatz des weltweit ersten zertifizierten FLIO-Geräts zur Früherkennung von Stoffwechselveränderungen am Augenhintergrund, die Gen-Therapie und die Implantation des Netzhaut-Chips.

Lesen Sie mehr über diese und weitere Themen auf den folgenden Seiten. Sprechen Sie uns gern an, wenn Sie weiterführende Fragen haben und mit den Expertinnen und Experten Kontakt aufnehmen möchten.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Jens Scholz • Prof. Dr. med. Salvatore Grisanti

Retinologie

Netzhauterkrankungen waren und sind ein Schwerpunkt der Klinik für Augenheilkunde, Campus Lübeck.

Insbesondere im letzten Jahrzehnt haben sich die Therapie, Diagnostik und Betreuung von Patienten mit Netzhauterkrankungen deutlich gewandelt und weiterentwickelt.

Dieser Wandel befindet sich noch im Fluss und erfordert, dass wir als universitäre Einrichtung diesen nicht nur begleiten, sondern auch aktiv vorantreiben.

Hierzu gehört sowohl die Beteiligung an klinischen Studien, die zu neuen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten führen, als auch die Erforschung

innovativer therapeutischer Ansätze wie Gen-Therapie und unsere pathophysiologische Grundlagenforschung.

All dies hilft, das Wissen über Netzhauterkrankungen zu erweitern. Neben Analysen zur neuen diagnostischen Option, der OCT-Angiographie, und den hierdurch neu erlangten Erkenntnissen zur Aderhautchronobiologie, können wir in Lübeck stolz sein, Pionierarbeit zu einer vollkommen neuen diagnostischen Technik, der FLIO, zu leisten sowie den Einsatz des Netzhaut-Chips und des intraokularen Teleskops 2022 erstmals in Norddeutschland durchgeführt zu haben.

Prof. Dr. med. Salvatore Grisanti



Optimierung der Anti-VEGF-Therapie bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration

Die neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine der führenden Ursachen für Erblindung bei Individuen über 50 Jahren in den Industrieländern. Alleine in Deutschland beträgt die Inzidenz 30.000 Patienten jährlich [1].

Seitdem der Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor) als Schlüsselprotein in der Pathophysiologie der exsudativen AMD identifiziert wurde, gelang es durch verschiedene medikamentöse Substanzen wie Aflibercept, Bevacizumab und Ranibizumab, welche primär VEGF-A inhibieren, den Visusverlust infolge von choroidaler Neovaskularisation (CNV) und Exsudation zu verhindern [2]. Die intravitreale operative Medikamentengabe (IVOM) dieser Inhibitoren gilt derzeit als Gold-Standard und effektivste Therapie.

Jedoch umfasst die optimale Behandlung regelmäßige augenärztliche Kontrollen und rechtzeitige, wiederholte Injektionen in den Glaskörperraum. Da VEGF aber auch eine physiologische Bedeutung in der Gewebshomö-

ostase hat und an zahlreichen physiologischen Prozessen beteiligt ist, liegt es nahe, dass die medikamentöse Inhibition auch Auswirkungen auf das physiologische Gleichgewicht im Gewebe hat [3]. So wurde als wichtigste Ursache für einen schweren Sehverlust unter dieser Therapie ein Voranschreiten der geographischen Atrophie mit Einbezug der Fovea und eine Zunahme der subretinalen Narbenbildung nachgewiesen, welches am ehesten durch die dauerhafte VEGF-Suppression im Retina-RPE-Choriokapillaris-Komplex ungünstig beeinflusst wird [4,5].

Besonders in Bezug auf eine Anti-VEGF vermittelte Atrophie des retinalen Pigmentepithels (RPE) existieren diverse Zellkulturarbeiten, die dieses Phänomen erklären. So konnten Klettner et al. zeigen, dass Aflibercept und Bevacizumab in primäre RPE-Zellen aus Schweineaugen aufgenommen werden und den VEGF-Metabolismus dieser Zellen beeinflussen [6,7].

Diese Daten konnten wir für humane RPE-Zellen reproduzieren und zudem zeigen, dass auch Ranibizumab in

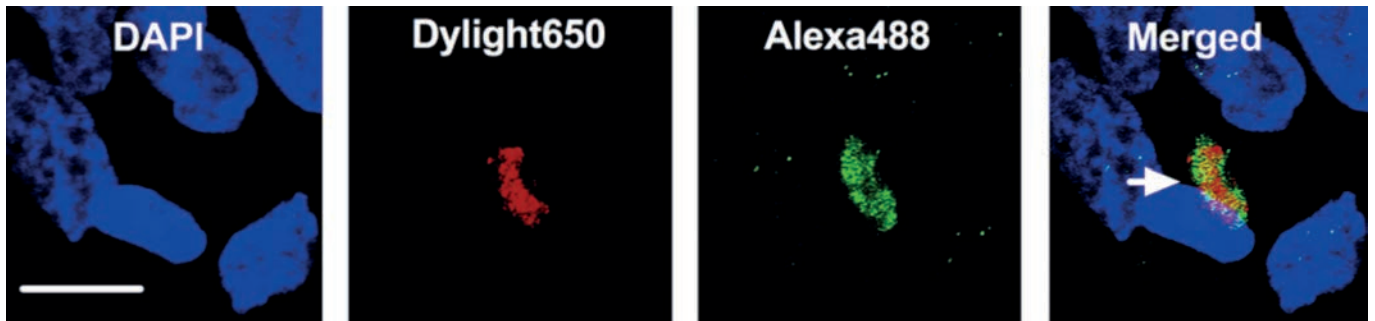


Abb. 1: Konfokale Fluoreszenzmikroskopie des mit Dylight650-gelabelten Ranibizumab in den Endosomen (Alexa488) der RPE-Zellen. Zellkerne sind mit DAPI gefärbt.

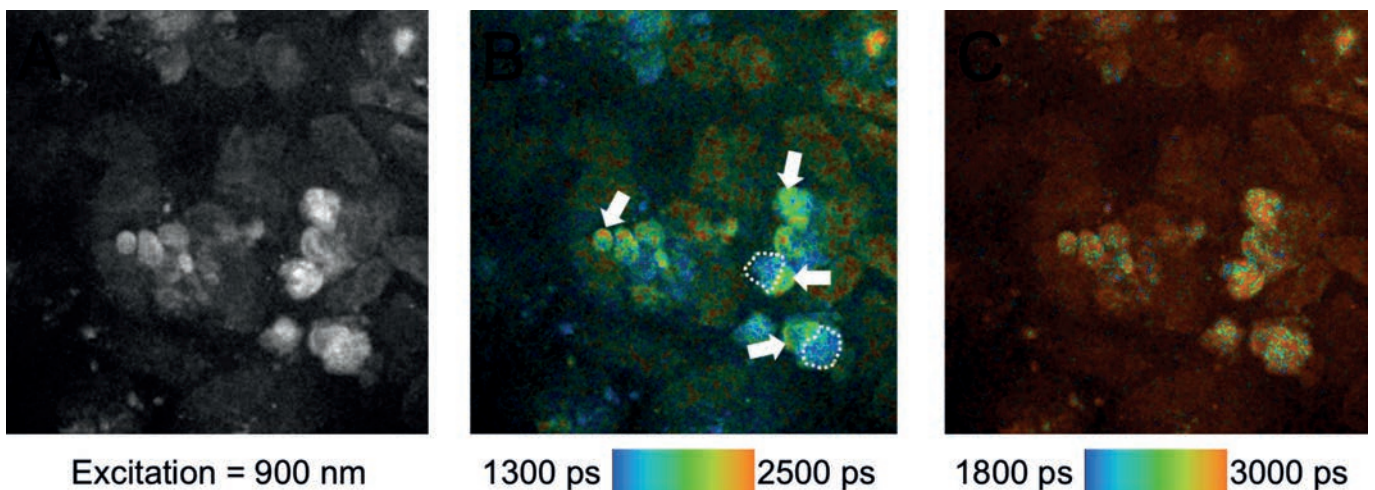


Abb. 2: Die Zwei-Photonen-Mikroskopie zeigt bei einer Exzitation von 900nm eine Visualisierung sowohl der Endosomen als auch des Bevacizumab in den Endosomen. Die Fluoreszenzlebensdauer-Mikroskopie kann anhand der Fluoreszenzlebensdauer zwischen den Endosomen (Pfeil) und dem eingelagerten Bevacizumab (gestrichelte Fläche) unterscheiden. Die Analyse der Tau2-Komponente zeigt ein spezifisches Fluoreszenzsignal welches dem Bevacizumab in den Endosomen zuzuordnen ist.

die Zellen aufgenommen wird [8,9]. Dabei nutzten wir nicht nur die konventionelle und konfokale Fluoreszenzmikroskopie (Abb. 1) sondern auch erstmals die Zwei-Photonenmikroskopie und die Fluoreszenzlebensdauer-Mikroskopie (Abb. 2; Kooperation mit PD Dr. Miura; Klinik für Augenheilkunde, UKSH, Campus Lübeck und Institut für Biomedizinische Optik, Universität zu Lübeck).

Die Aufnahme der Medikamente in den Zellen hatte unter „physiologischen“ Zellkulturbedingungen keinen biologisch relevanten Effekt auf diese Zellen. Jedoch werden diese Medikamente in Augen angewendet, in denen ein krankhafter Zustand vorliegt. Dieser Zustand ist oft begleitet von einem Milieu erhöhten oxidativen Stresses. In solch einer experimentellen Umgebung führen diese Medikamente auch in der Zellkultur zu einer reduzierten Proliferation bzw. Abnahme des Metabolismus des RPE sowie konsekutiv zu vermehrter Apoptose, da gerade unter diesen Bedingungen das VEGF als Überlebensfaktor wirkt (Abb. 3).

Nicht nur aufgrund des Fortschreitens der geographischen Atrophie unter der Anti-VEGF-Therapie, sondern auch im Kontext der demographischen Entwicklung

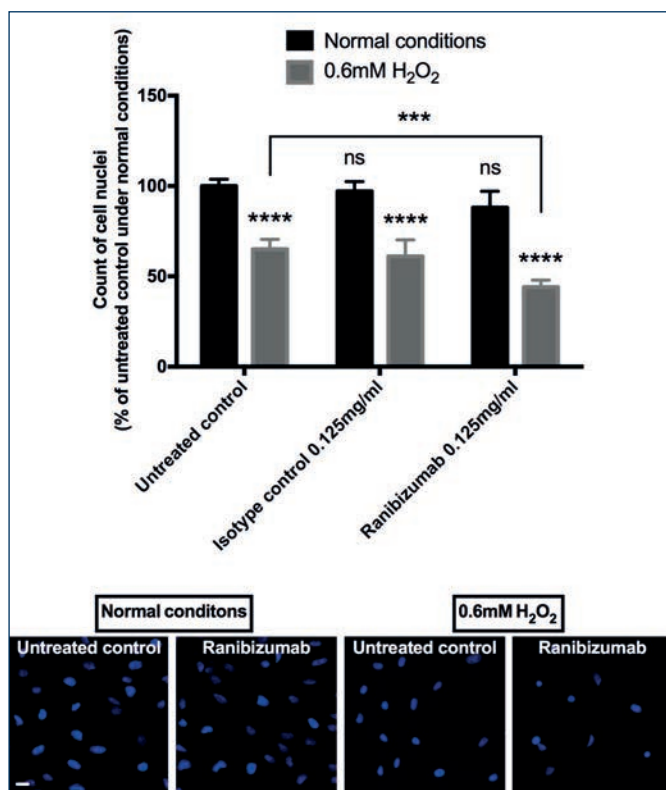


Abb. 3: In der Zellkultur führt die Inhibition des VEGF in einem Milieu erhöhten oxidativen Stresses zu einer signifikant reduzierten Proliferation.

einer alternden Bevölkerung mit limitierten finanziellen Reserven des Gesundheitssystems ist eine reduzierte Injektionsfrequenz ohne nachteilige Entwicklung der Sehschärfe prinzipiell sehr wünschenswert [1,10].

Eine Möglichkeit dieses praktisch umzusetzen ist die stereotaktische Radiotherapie (SRT) mittels IRay®-System. Diese ist eine Form der Teletherapie, welche seit Juni 2015 als „second line“ Therapie in die Empfehlung der Fachgesellschaften zur Behandlung der exsudativen AMD aufgenommen wurde [11] (Abb. 4).

Es handelt sich um ionisierende Strahlung (Röntgenstrahlen), deren anti-inflammatorische, anti-fibrotische und vor allem anti-angiogene Eigenschaften den Verlauf der AMD günstig beeinflussen sollen [12,13].

In der randomisierten, doppelt-maskierten, kontrollierten Zulassungsstudie (INTREPID) konnte gezeigt werden, dass eine einmalige SRT mit dem IRay®-System zu einer Halbierung der Injektionsanzahl über 12 Monate im Vergleich zur Kontrollgruppe (Anti-VEGF-Monotherapie) geführt hat, ohne sich nachteilig auf die Sehschärfe ausgewirkt zu haben [14]. Diese Daten konnten in einer Real-life-Studie reproduziert werden [15] (Abb. 5).

Die morphologische Evaluation des Retina-RPE-Choroidkapillaris-Komplexes innerhalb des ersten Jahres nach SRT mit der optischen Kohärenztomographie inklusive Autofluoreszenz-Aufnahmen zeigte keine Atrophie dieser Gewebe.

Trotz dieser beeindruckenden klinischen Daten wird die SRT im Kontext potentieller strahlenbedingter Neben-

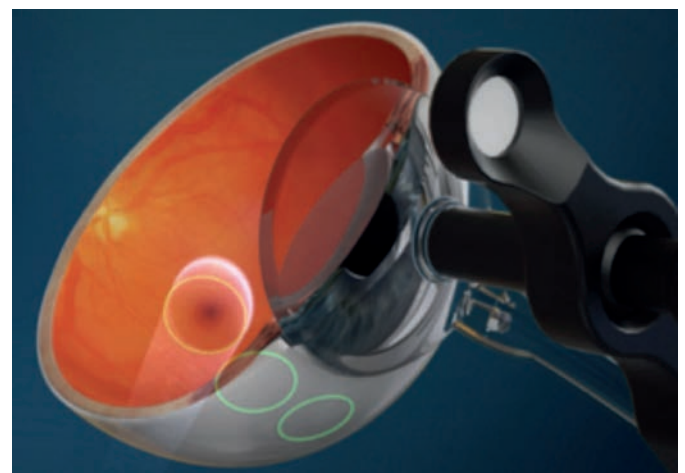


Abb. 4: Bei der IRay-Therapie werden 2-3 Röntgenstrahlengänge über die Pars Plana auf die Makula projiziert. Die Gesamtstrahlendosis beträgt 16Gy.

Optimierung der Anti-VEGF-Therapie bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration

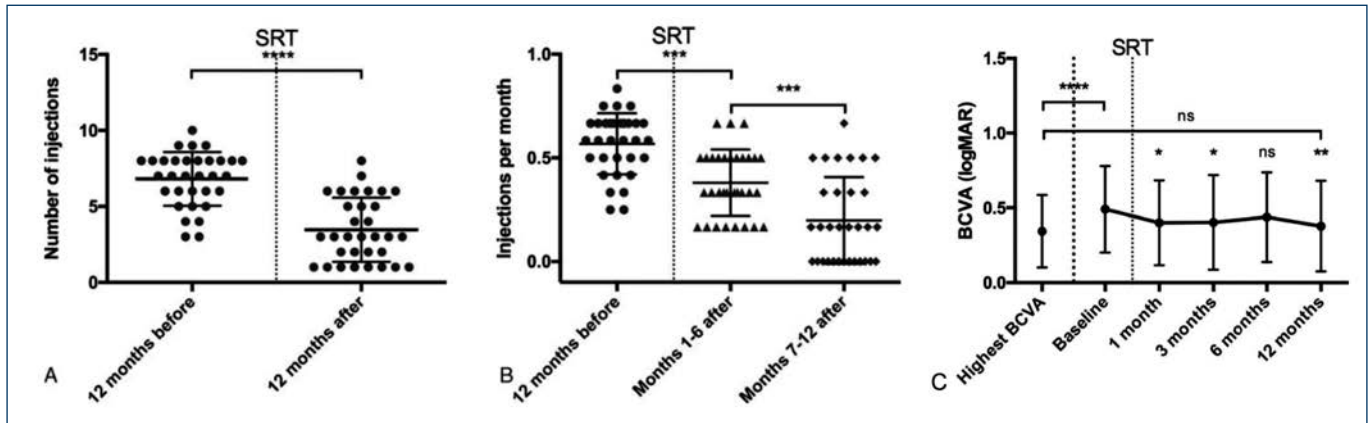


Abb. 5: A. Real-life-Ergebnisse zeigen eine durchschnittliche Halbierung der jährlichen Injektionen nach SRT im Vergleich zum Vorjahr. B. Der SRT-Effekt trat in der Regel verzögert in der zweiten Jahreshälfte nach SRT ein. C. Der Visus verbesserte sich, war aber nicht signifikant besser als unter Anti-VEGF-Monotherapie, jedoch mit deutlich weniger Injektionen.

wirkungen im Sinne einer Retinopathie oder Optikusneuropathie kritisch diskutiert. Fovealäre mikrovaskuläre Veränderungen sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 1% über einen Zeitraum von 2 Jahren nach Behandlung beschrieben, müssen aber von AMD-assoziierten Gefäßveränderungen differenziert werden [16].

Die Evaluation der peripapillären retinale Nervenfaserschichtdicke, welche sowohl im Rahmen einer Retinopathie als auch Optikusneuropathie abnimmt, zeigte innerhalb des ersten Jahres nach SRT keine signifikanten Veränderungen (Abb. 6) [17].

Dennoch bleibt eine langfristige Nachsorge und Evaluation der SRT-behandelten Patienten essentiell.

Die Patienten empfinden die SRT-Therapie generell sehr positiv (Abb. 7) [18]. Sowohl die „ungewohnte“ Prozedur wird gut angenommen, als auch die individuellen Ergebnisse sind zufriedenstellend. Letzteres hängt vor allem von einer verständlichen Aufklärung mit der Definition realistischer Ziele ab.

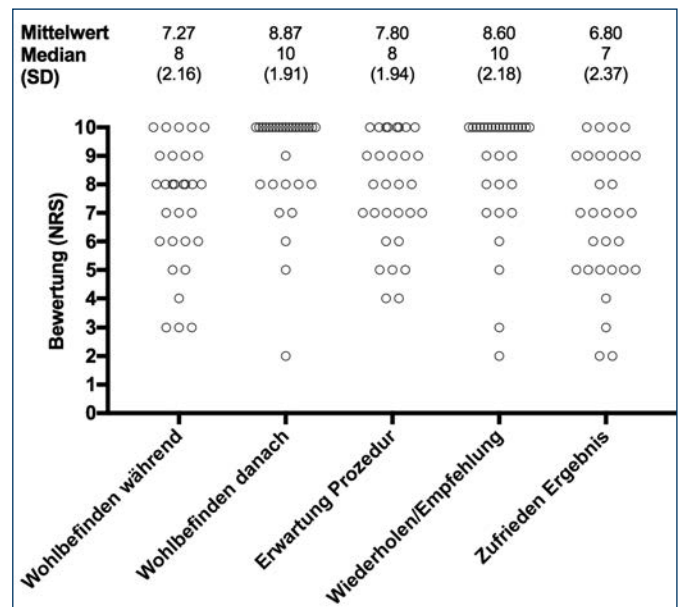


Abb. 7: Die Patienten wurden mit einem Fragebogen gebeten, die SRT anhand verschiedener Parameter zu evaluieren.

Unabhängig davon sind jedoch weitere Daten notwendig, um die SRT als adjuvantes Verfahren zur Behandlung der neovaskulären AMD intensiver beurteilen zu können. Leider steht die Therapie seit 2019 in Deutschland nicht mehr zur Verfügung, wird jedoch andernorts weltweit durchgeführt.

Das Einrichten des IRay-Registers in Zusammenarbeit mit retina.net und dem Zentrum für Klinische Studien (ZKS) Köln sowie die britische multizentrische STAR Studie sind wichtige Schritte, um weitere Informationen zu erlangen, die eine Wiedereinführung in Deutschland ermöglichen könnten. Bei fehlender Vergütung durch die Kostenträger wurden die Geräte 2021 durch die Betreiber (Fa. Zeiss) bis auf Weiteres zurückgezogen.

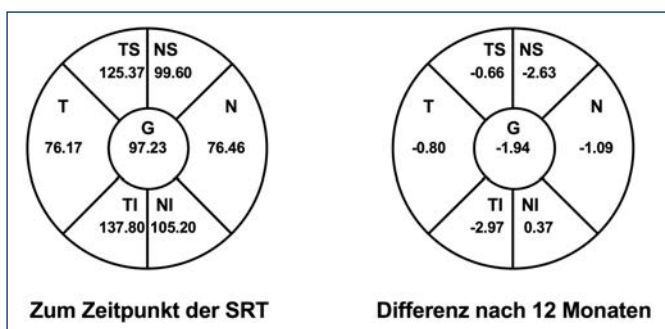


Abb. 6: Die durchschnittliche peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke (μm) zeigt innerhalb des ersten Jahres nach SRT keine signifikante Atrophie.

Um den Effekt der Anti-VEGF-Therapie darüber hinaus zu verbessern, müssen Diagnostikstrategien ebenfalls optimiert werden. Gerade nach Intervallen mit wenig Krankheitsaktivität ist es wichtig, einen erneuten Schub zeitnah zu erfassen. Solch ein Schub macht sich häufig durch eine Zunahme von Verzerrtsehen (Metamorphopsie) bemerkbar, weshalb Patienten sich selber regelmäßig mit einem Amsler-Gitter (kariertes Papier mit Fixationspunkt) testen sollten. Gerade hier liegt aber auch das Problem der Methode, da die Beurteilung einer Zunahme einer Quantifizierung bedarf, welche bei diesem manuellen Selbsttest zum einen extrem subjektiv und zum anderen sehr schwierig ist. Dieser Problematik widmen sich nun digitale Applikationen für Smartphone und Tablet, von denen wir verschiedene im Rahmen unseres Verbundprojekts „NorDigHealth“ gemeinsam mit unserem dänischen Partner evaluieren.

Literatur:

- [1] Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, Hoyng CB, Hykin P, Staurenghi G, Heldner S, Bogumil T, Heah T, Sivaprasad S (2015) Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 99:220-226
- [2] Kaiser PK (2013) Emerging therapies for neovascular age-related macular degeneration: drugs in the pipeline. *Ophthalmology* 120:S11-15
- [3] Byeon SH, Lee SC, Choi SH, Lee H-K, Lee JH, Chu YK, Kwon OW (2010) Vascular endothelial growth factor as an autocrine survival factor for retinal pigment epithelial cells under oxidative stress via the VEGF-R2/PI3K/Akt. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51:1190-1197
- [4] Schütze C, Wedl M, Baumann B, Pircher M, Hiltzenberger CK, Schmidt-Erfurth U (2015) Progression of Retinal Pigment Epithelial Atrophy in Antiangiogenic Therapy of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 159:1100-1114.e1
- [5] Grunwald JE, Daniel E, Huang J, Ying G-S, Maguire MG, Toth CA, Jaffe GJ, Fine SL, Blodi B, Klein ML, Martin AA, Hagstrom SA, Martin DF, CATT Research Group (2014) Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 121:150-161
- [6] Klettner AK, Kruse M-L, Meyer T, Wesch D, Kabelitz D, Roeder J (2009) Different properties of VEGF-antagonists: Bevacizumab but not Ranibizumab accumulates in RPE cells. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 247:1601-1608
- [7] Klettner A, Tahmaz N, Dithmer M, Richert E, Roeder J (2014) Effects of aflibercept on primary RPE cells: toxicity, wound healing, uptake and phagocytosis. *Br J Ophthalmol*
- [8] Ranjbar M, Brinkmann MP, Zapf D, Miura Y, Rudolf M, Grisanti S (2016) Fc Receptor Inhibition Reduces Susceptibility to Oxidative Stress in Human RPE Cells Treated with Bevacizumab, but not Aflibercept. *Cell. Physiol. Biochem.* 38:737-747
- [9] Ranjbar M, Brinkmann MP, Tura A, Rudolf M, Miura Y, Grisanti S (2016) Ranibizumab interacts with the VEGF-A/VEGFR-2 signaling pathway in human RPE cells at different levels. *Cytokine* 83:210-216
- [10] Mantel I (2015) Optimizing the Anti-VEGF Treatment Strategy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: From Clinical Trials to Real-Life Requirements. *Transl Vis Sci Technol* 4:6
- [11] (2015, June) Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands Zur Strahlentherapie bei neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration.
- [12] Holz FG, Engenhardt R, Bellmann C, Debus J, Völcker HE (1997) Stereotactic radiation therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Front Radiat Ther Oncol* 30:238-246
- [13] Pollithy S, Celik N, Höh H, Dithmar S (2013) [Adjuvant stereotactic low energy radiation therapy of exudative age-dependent macular degeneration (Oraya system)]. *Ophthalmologie* 110:460-463
- [14] Jackson TL, Chakravarthy U, Kaiser PK, Slakter JS, Jan E, Bandello F, O'Shaughnessy D, Gertner ME, Danielson L, Moshfeghi DM (2013) Stereotactic Radiotherapy for Neovascular Age-related Macular Degeneration: 52-Week Safety and Efficacy Results of the INTREPID Study. *Ophthalmology* 120:1893-1900
- [15] Ranjbar M, Kurz M, Holzhey A, Melchert C, Rades D, Grisanti S (2016) Stereotactic radiotherapy in neovascular age-related macular degeneration: Real-life efficacy and morphological evaluation of the outer retina-choroid complex. *Medicine (Baltimore)* 95:e5729
- [16] Jackson TL, Chakravarthy U, Slakter JS, Muldrew A, Shusterman EM, O'Shaughnessy D, Arnoldussen M, Gertner ME, Danielson L, Moshfeghi DM (2015) Stereotactic Radiotherapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Year 2 Results of the INTREPID Study. *Ophthalmology* 122:138-145
- [17] Ranjbar M, Kurz M, Holzhey A, Rades D, Grisanti S (2017) Changes in Peripapillary Nerve Fiber Layer Thickness after Adjuvant Stereotactic Radiotherapy in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Curr Eye Res.* 42(12):1698-1706.
- [18] Kurz M, Rudolf M, Holzhey A, Neubauer AS, Grisanti S, Ranjbar M (2019) Patient-Reported Treatment Satisfaction with Stereotactic Radiotherapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Klin Monbl Augenheilkd.* 236(7):892-900.

Prof. Dr. med. Mahdy Ranjbar

Neuland in Sicht?

Das Dilemma „trockene“ AMD und geographische Atrophie

Nach zwei Jahrzehnten erfolgreicher Anti-VEGF-Therapie zur Behandlung der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) ist der Anspruch gewachsen, nicht nur einen Teilaspekt der Erkrankung zu behandeln. Die AMD ist multifaktoriell bedingt und von multiplen genetischen Merkmalen, Umweltfaktoren, Alter und dem ethnischen Hintergrund beeinflusst.

Die geographische Atrophie (GA) unterscheidet sich in der zeitlichen Dramaturgie von den exsudativen Veränderungen, ihre Auswirkung auf Sehschärfe und Lebensqualität ist jedoch nicht minder belastend.

Über 5 Millionen Menschen weltweit sind von der GA betroffen. [1] Vor der Einführung der Anti-VEGF-Therapie war die GA für ca. 20 % des schweren Visusverlustes bei AMD-Patienten verantwortlich. Seitdem die VEGF-Inhibition ein fester Bestandteil der AMD-Therapie ist, wird das Dilemma der bisher unbehandelten und noch unbehandelbaren Teilaspekte der Erkrankung, wie die GA, offensichtlicher. [1-3]

Solange die AMD nicht ursächlich behandelt werden kann, ist die Entschlüsselung der unterschiedlichen Krankheitsmechanismen ausschlaggebend, um die verschiedenen Facetten der Erkrankung erfolgreich zu limitieren. Entzündungsmechanismen und das Immunsystem erscheinen wesentlich beteiligt.

Zentrale Faktoren in der entzündlichen Kaskade bieten deshalb mögliche Angriffspunkte für die Therapie. [4]

Das Komplementsystem stellt einen solchen Angriffspunkt dar. Die Aktivierung des Immunsystems rekrutiert Entzündungszellen am Ort des Geschehens und fördert die Schädigung des betroffenen Gewebes. In der Netzhaut und insbesondere in der Makula hat dies fatale Folgen.

Nach den ersten vielversprechenden klinischen Studien mit Lampalizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Faktor D des Komplementsystems, konnten die Phase 3-Studien (auch in Lübeck durchgeführt) Chroma und Spectri den gewünschten Erfolg nicht bringen. [5]

Die Komplementkaskade ist jedoch komplex, weshalb die Inhibition anderer Komplementfaktoren erfolgreicher sein konnte. Eines der neuen Medikamente, die mittels intravitrealer Injektionen verabreicht werden, ist das APL-2, ein synthetisches Peptid, das den Schlüsselfaktor Komplementfaktor C3 und die nachgeschalteten Kaskaden hemmt. [6]

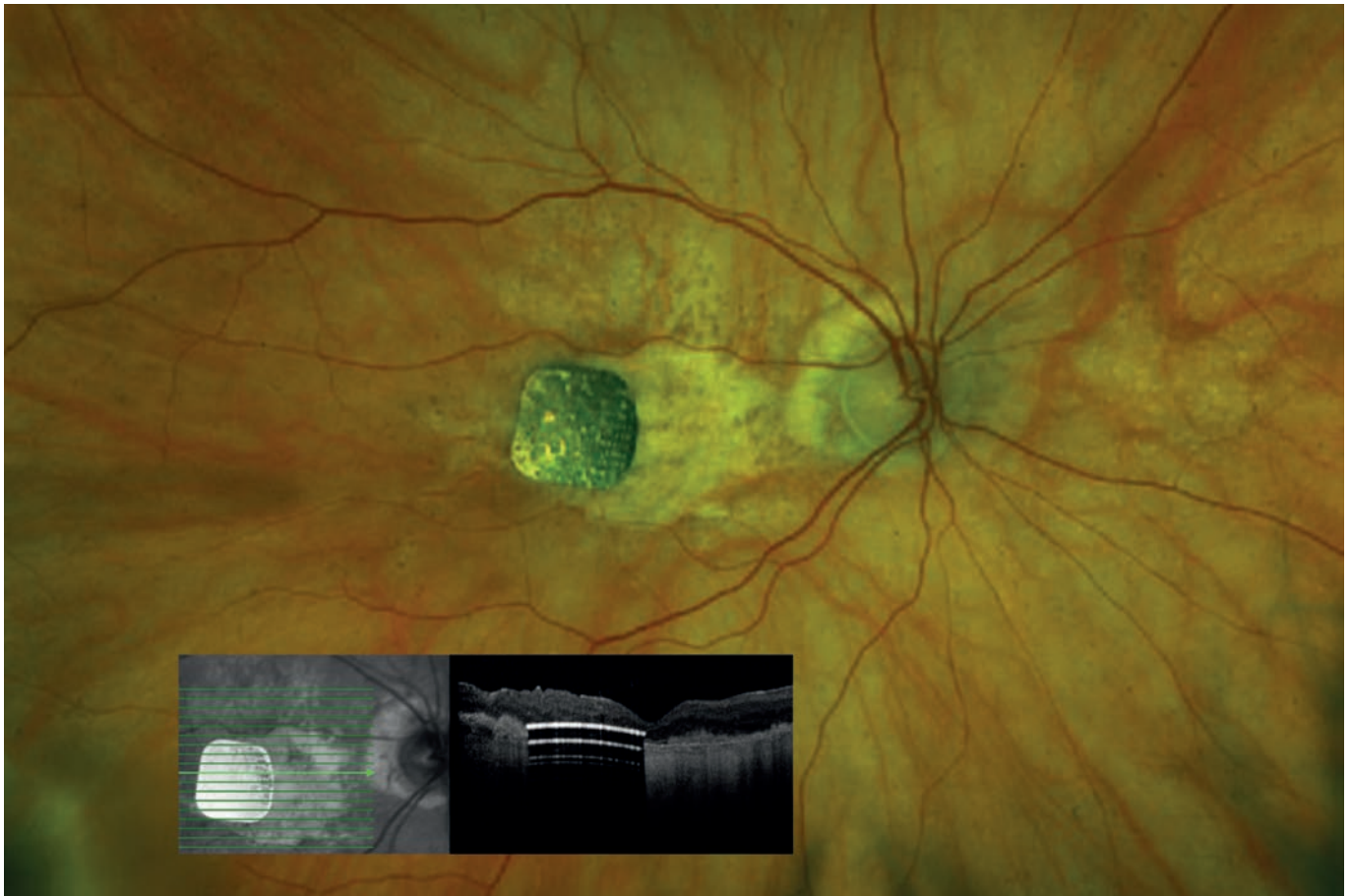
Die Rekrutierung ist inzwischen auch bei uns in Lübeck abgeschlossen, die positiven Studienergebnisse liegen vor und das Medikament wird wahrscheinlich in den nächsten Monaten die Marktzulassung erhalten. Ein weiteres Medikament mit Chance auf einen erfolgreichen Abschluss, ist Zimura, ein Aptamer, das über C5 die Bildung des „membrane attack complex“ verhindern soll, mittels intravitrealer Injektionen angewandt. [6]

Die zu erwartende Akzeptanz und Compliance der Patienten dürfte aber, bei reiner Verlangsamung der Krankheitsprogression, ohne zu erwartender Sehverbesserung mangelhaft sein.

Die Gen-Therapie kann in diesem Fall zum Game-Changer werden. In einer weiteren aktiv rekrutierenden Studie am Campus Lübeck wird der Gen-Vector subretinal gespritzt. Hierdurch wird genterapeutisch durch die Synthese eines Regulationsproteins das hyperaktive Komplementsystem in eine ausgeglichene Balance gebracht.

Unsere universitäre Augenheilkunde schaffte mit der Einführung der Gen-Therapie für retinale Erkrankungen in 2021 ein Leuchtturm-Projekt mit Alleinstellungsmerkmal in Norddeutschland.





Ein weiterer Leuchtturm der Universitätsmedizin ist die Implantation eines Netzhautchips für die geographische Atrophie. Erstmals für ganz Schleswig-Holstein hatte unser Expertenteam bereits vor 10 Jahren das Konzept des „bionischen Auges“ für Patienten mit einer Retinopathia Pigmentosa eingeführt. Als eine von sechs Kliniken in Deutschland und als erste und einzige Klinik im Norden wurde in unserer Augenklinik 2022 ein neuartiger Chip bei Patienten mit AMD implantiert. Der Chip ermöglicht es Patienten mit GA im Bereich der nicht funktionierenden Netzhaut wieder etwas zu erkennen. Eine Möglichkeit mit der noch funktionierenden Netzhaut etwas „besser“ zu erkennen, ist die sogenannte „Teleskop“ Linse. Ihrer Vorreiterrolle gerecht werdend, erfolgte die erste Implantation im Norden 2022 in der Lübecker Augenklinik im UKSH.

Prof. Dr. med. Salvatore Grisanti

Literatur:

- [1] Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-116.
 - [2] Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study System for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: AREDS Report No. 6. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(5):668-681.
 - [3] Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-116.
 - [4] Gasque P. Complement: a unique innate immune sensor for danger signals. *Mol Immunol*. 2004;41(11):1089-1098.
 - [5] Holz F.G. et al. Efficacy and Safety of Lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: Chroma and Spectri phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136:666-677. doi: 10.1001/jam
 - [6] Drolet D.W., Green L.S., Gold L., Janjic N. Fit for the Eye: Aptamers in Ocular Disorders. *Nucleic Acid Ther*. 2016;26:127-146
 - [7] Kassa E., Ciulla T.A., Hussain R.M., Dugel P.U. Complement inhibition as a therapeutic strategy in retinal disorders. *Expert Opin. Biol. Ther*. 2019
-

Fluoreszenzlebensdauer-Messung eine neue Diagnostik zur Früherkennung der Netzhautkrankheiten

Die Fluoreszenzlebensdauer-Ophthalmoskopie (FLIO) ist ein innovatives, neues Bildgebungsverfahren und zukunftssträchtiges Diagnostik-Verfahren. Die Fundus-Autofluoreszenz (FAF)-Messung wird seit Jahren als etablierte diagnostische Methode in der klinischen Ophthalmologie eingesetzt. Lipofuszin, das häufig als Alterspigment bezeichnet und in retinalen Pigmentepithel (RPE)-Zellen vorhanden ist, ist das bekannteste Fluorophor im menschlichen Fundus. Es gibt jedoch viele andere Fluorophore in chorioretinalen Geweben. Besonders interessant sind die vielfältigen Stoffwechselbezogenen Autofluoreszenzen von Zellen und Geweben, wodurch es mit FLIO möglich wird, nicht nur anatomische Strukturen zu unterscheiden, sondern auch eine Veränderung des metabolischen Zustandes der Netzhaut zu erkennen. Dies ist von besonderem Nutzen für die Früherkennung und die Prävention der degenerativen Netzhauterkrankungen, einschließlich altersbedingter Makuladegeneration (AMD) und diabetischer Retinopathie (DR). In unserer Arbeitsgruppe haben wir in Kooperation mit dem Institut für Biomedizinische Optik (BMO) der Universität zu Lübeck und dem Medizinischen Laserzentrum Lübeck (MLL) versucht, die frühen pathologischen Fluoreszenzlebensdauer-Veränderungen am FLIO mit ex-vivo Netzhautgeweben und lebenden Tieren (Mäusen) aufzuklären. Unser neues BMBF-Projekt

„MetaNetz“ zielt darauf ab, metabolische Netzhautveränderungen bei Patienten mit dem Risiko einer AMD frühzeitig zu erkennen, um eine frühere Therapie und Vorbeugung des Krankheitsfortschritts zu realisieren.

Die FLIO wurde erstmals von Prof. Schweitzer in der experimentellen Ophthalmologie an der Universität Jena entwickelt. [1] Der erste Prototyp wurde durch die Kombination der Laserscanning-Technologie des SPECTRALIS-Systems der Heidelberg Engineering GmbH mit der multidimensionalen zeitkorrelierten Single-Photon-Counting (TCSPC)-Technik von der Firma Becker und Hickl GmbH hergestellt (Abb.1).

FLIO verwendet einen gepulsten Laser (Wellenlänge: 473 nm; Pulsdauer: 70 ps; Repetitionsrate: 80 MHz) zur Anregung der Fluorophore. Die Photonendetektion erfolgt in zwei unterschiedlichen spektralen Kanälen, wobei Kanal 1 Wellenlängen in einem spektralen Bereich zwischen 498-560 nm und Kanal 2 Wellenlängen zwischen 560-720 nm detektieren kann. Einige klinische Pilot-Studien wurden für verschiedene Netzhauterkrankungen bereits durchgeführt [2-4], es sind jedoch noch weitere Untersuchungen und Analysen erforderlich, um die FLIO-Ergebnisse in Bezug auf metabolische Veränderungen zu interpretieren.

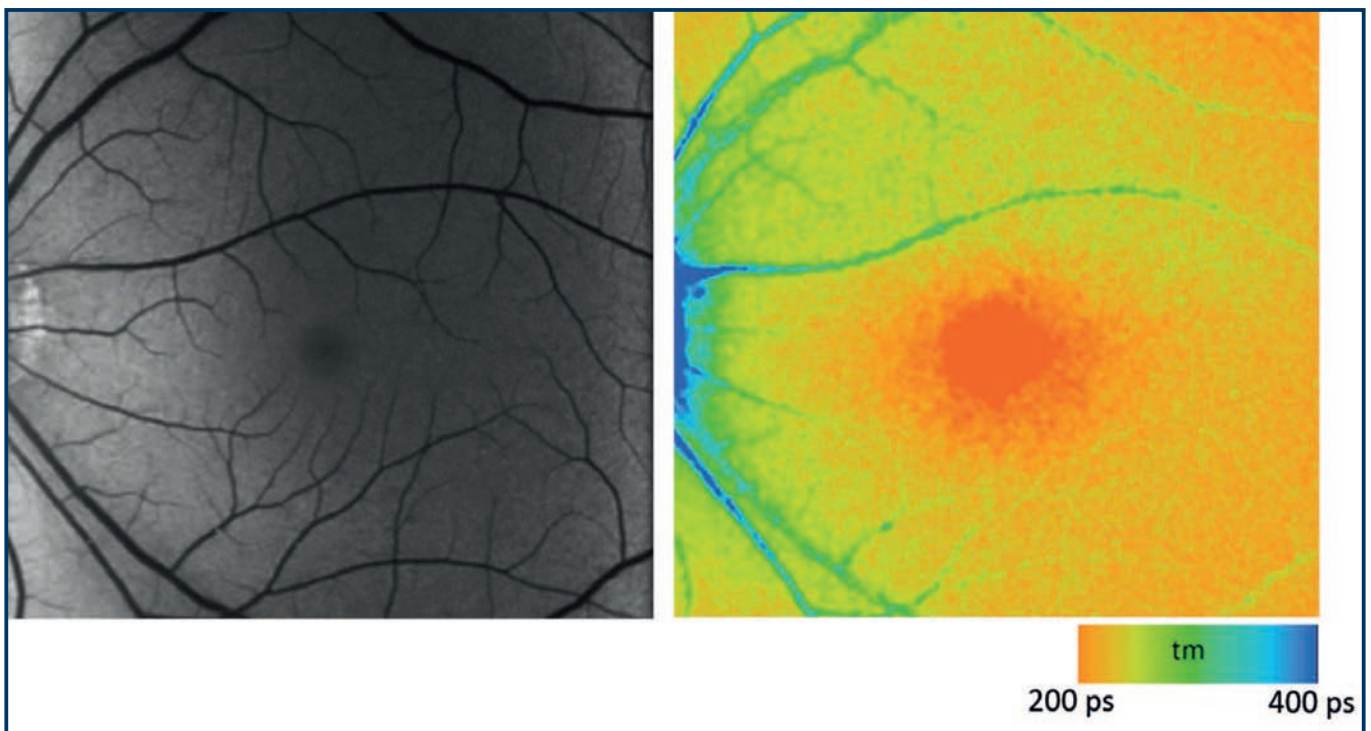


Abb. 1: FLIO-Bilder der menschlichen Netzhaut. Links: Intensität der Autofluoreszenz. Rechts: Farbkodierte Fluoreszenzlebensdauer. Hier wird die kurze Fluoreszenzlebensdauer in orange und die lange in blau dargestellt.

Um die FLIO für Patienten bestmöglich zu nutzen, ist es notwendig, die zellpathologiebezogene Änderung der Fluoreszenzlebensdauer gut zu verstehen. Um dies zu erreichen, führen wir kontinuierlich In-vitro- und Ex-vivo-Untersuchungen durch.

Für In-vitro-Untersuchungen mittels Zellkulturen verwenden wir die Fluoreszenzlebensdauer-Imaging-Mikroskopie (FLIM), für Ex-vivo-Studien wird mit dem FLIO-Gerät Schweine-RPE-Gewebe untersucht. Da FLIO uns die makroskopische Information über die Fluoreszenzlebensdauer des Gewebes zur Verfügung stellt, können uns mikroskopische Informationen auf zellulärer Ebene, die wir durch die FLIM-Forschung gewinnen, helfen, das FLIO-Ergebnis theoretisch zu interpretieren.

In unseren In-vitro- und Ex-vivo-RPE-Studien konnten wir zeigen, dass oxidativer Stress, extrazellulär hohe Glukose und verschiedene andere metabolische Modifikatoren die Fluoreszenzlebensdauer der Netzhautzellen verändern [5-7] (Abb 2).

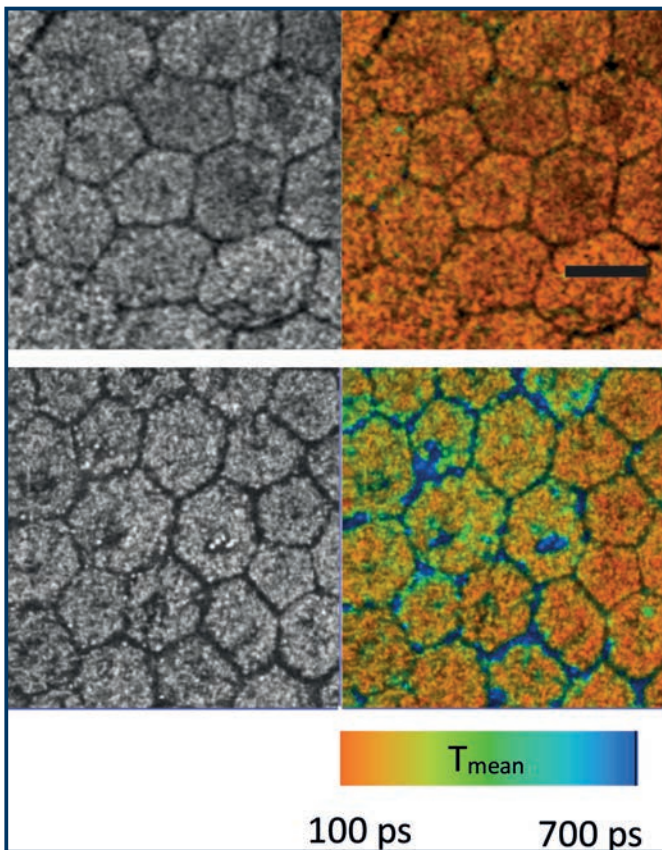


Abb. 2: FLIM mit Zwei-Photonen-Mikroskopie (Ex-vivo Schweine RPE). Autofluoreszenz (links) und deren Fluoreszenzlebensdauer (rechts: farbkodiert) Oben: 10 μ M FeSO₄ (1 St)-exponiertes RPE (FeSO₄: starker Lipidperoxidation-Inducer) (Maßstab: 10 μ m)

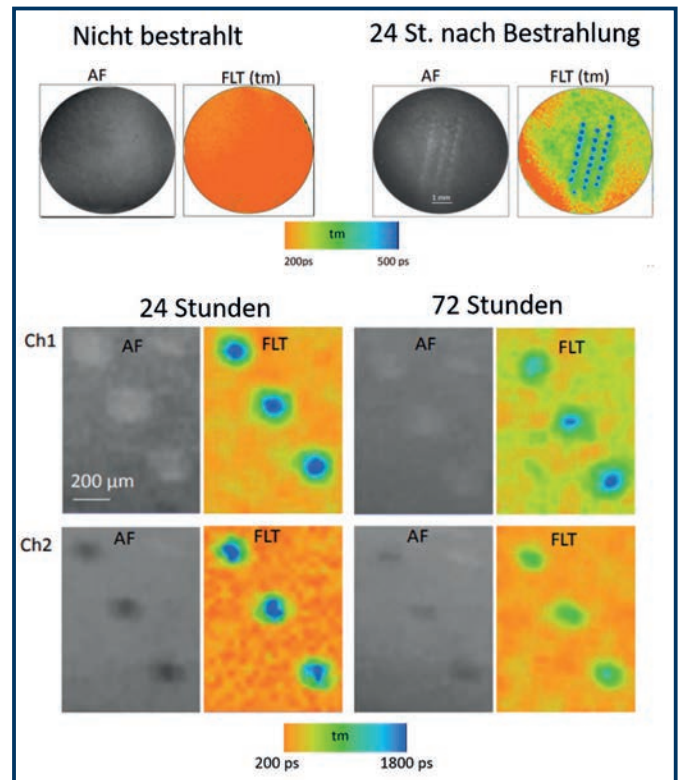


Abb. 3: FLIO porciner RPE-Explantate nach Laserbestrahlung. A: Nichtbestrahltes RPE-Gewebe und das Gewebe 24 Stunden nach Bestrahlung (L: Autofluoreszenz (AF), R: Farbkodierte Fluoreszenzlebensdauer (FLT)) B: vergrößerte Darstellung der Lasersspots nach 24h und 72h in beiden Kanälen

Ein langfristiges Ziel dieses Verbundprojekts ist es, die Anzahl der Patienten mit schweren Netzhauterkrankungen und damit verbundenen Sehstörungen signifikant zu reduzieren.

Die degenerativen Netzhauterkrankungen wie AMD und DR basieren auf Stoffwechselstörungen der Netzhautzellen, die sich langsam entwickeln, bevor strukturelle Veränderungen sichtbar werden.

Mittels FLIO könnte man die frühen Anzeichen metabolischer Veränderungen der Netzhaut durch Messung der Fluoreszenzlebensdauer der Autofluoreszenz ohne Farbstoffzugabe nachweisen.

In diesem Projekt wird als eine frühzeitige Intervention für die metabolische Veränderung der Netzhaut eine minimalinvasive Laserbehandlung eingesetzt.

Bisher haben wir Ex-vivo und In-vivo Modelle mit verschiedenen metabolischen Störungen untersucht, um die krankheits- sowie therapiebedingten Änderungen der Fluoreszenzlebensdauer zu erhalten (Abb 3). [8]

Fluoreszenzlebensdauer-Messung eine neue Diagnostik zur Früherkennung der Netzhautkrankheiten

Nachdem Ende 2020 das erste CE-zertifizierte Gerät weltweit in Lübeck ausgeliefert wurde, untersuchen wir in einer klinischen Studie AMD-Risikopatienten, um post-therapeutische metabolische Veränderung der Netzhaut mittels FLIO zu analysieren.

Literatur:

- [1] Schweitzer D, Schenke S, Hammer M, Schweitzer F, Jentsch S, Birckner E, et al. Towards metabolic mapping of the human retina. *Microscopy research and technique*. 2007;70(5):410-9.
- [2] Dysli C, Wolf S, Hatz K, Zinkernagel MS. Fluorescence Lifetime Imaging in Stargardt Disease: Potential Marker for Disease Progression. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(3):832-41.
- [3] Sauer L, Klemm M, Peters S, Schweitzer D, Schmidt J, Kreilkamp L, et al. Monitoring foveal sparing in geographic atrophy with fluorescence lifetime imaging ophthalmoscopy - a novel approach. *Acta ophthalmologica*. 2017.
- [4] Schweitzer D, Deutsch L, Klemm M, Jentsch S, Hammer M, Peters S, et al. Fluorescence lifetime imaging ophthalmoscopy in type 2 diabetic patients who have no signs of diabetic retinopathy. *Journal of biomedical optics*. 2015;20(6):61106.
- [5] Miura Y, Huettmann G, Orzekowsky-Schroeder R, Steven P, Szaszak M, Koop N, Brinkmann R. Two-photon microscopy and fluorescence lifetime imaging of retinal pigment epithelial cells under oxidative stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:3366-77.
- [6] Miura Y, Blimke N, Kern K, Grisanti S, Brinkmann R. Fluoreszenzlebensdauer-Ophthalmoskopie (FLIO) des ex-vivo retinalen Pigmentepithels unter oxidativem Stress. Tagung der Vereinigung Norddeutscher Augenärzte -VNDA- Westerland 2017.
- [7] Miura Y, Huettmann G, Roy S, Brinkmann R. Fluorescence lifetime imaging microscopy on retinal microvascular endothelial cells under high glucose conditions. In: *Ophthalmology. Association for Research of Vision and Ophthalmology, Denver, USA2015*.
- [8] Hutfilz A, Sonntag SR, Lewke B, Theisen-Kunde D, Grisanti S, Brinkmann R, Miura Y. Fluorescence Lifetime Imaging Ophthalmoscopy of the Retinal Pigment Epithelium During Wound Healing After Laser Irradiation. *Trans Vis Sci Tech*. 2019;8(5):12.

PD Dr. med. Yoko Miura
Dr. med. Svenja Sonntag



Einfluss der Chronobiologie auf OCTA-Perfusionsanalysen der Aderhaut

Mit der rasanten technischen Weiterentwicklung der OCTA ist mittlerweile eine nicht-invasive, **In-vivo-Quantifizierung der retinalen und choroidalen Perfusion in nahezu Echtzeit** möglich. Hierdurch bietet sich erstmals die Möglichkeit, anhand von repetitiven OCTA-Untersuchungen die Chronobiologie der Netz- und Aderhautperfusion zu bestimmen, ohne das Risiko von Nebenwirkungen [1]. Ein weiterer Vorteil der OCTA ist die dreidimensionale Darstellung von Volumenscans. Mittels beliebiger Segmentierung der B-Scans lassen sich der Blutfluss schichtauflösend darstellen und vaskuläre Veränderungen exakt lokalisieren [2]. Dadurch lassen sich mittels OCTA, im Gegensatz zur FLA und ICGA, sogar gezielt die Substrukturen der Aderhaut, die Choriokapillaris, die Sattler-Schicht und die Haller-Schicht, einzeln darstellen [3,4].

Das Volumen der Aderhaut ist abhängig von zahlreichen Faktoren wie dem Alter, der Achsenlänge und dem Geschlecht [5]. Eine entscheidende Rolle bei Untersuchungen der Aderhaut spielt dabei jedoch auch der Zeitpunkt der Analyse. Beispielsweise nimmt die subfoveale Aderhautdicke während des Tagesverlaufes linear ab, um über Nacht zur Ausgangsdicke zurückzukehren [6,7]. Bei Betrachtung der Aderhautsubstrukturen zeigt sich, dass insbesondere die Sattler-Schicht für diese Tagesschwankungen verantwortlich ist [4].

Die erste Studie, die Tagesschwankungen der Aderhautperfusion mittels OCTA untersuchte, beschränkte sich auf die Analyse der Choriokapillaris für lediglich zwei Untersuchungszeitpunkte (09:00, 18:00). Es konnte analog zur signifikant abnehmenden Aderhautdicke eine linear abnehmende Perfusion der Choriokapillaris gezeigt werden [8].

Unsere OCTA-Arbeitsgruppe untersuchte den Einfluss einer idiopathischen epiretinalen Gliose auf die Chronobiologie der Aderhautdicke und -perfusion [9]. Die epiretinale Gliose bewirkt sowohl einen vertikalen Zug auf die Netzhaut mit einer konsekutiven Dickenzunahme als auch eine tangentielle Kraftwirkung, die eine horizontale Verzerrung der Netzhaut mit seinen Gefäßen verursacht [10]. Wenige Arbeitsgruppen untersuchten bisher den Einfluss einer epiretinalen Gliose auf die Aderhaut. Mittels OCTA konnte bereits gezeigt werden, dass Augen mit einer epiretinalen Gliose im Vergleich zum Partnerauge eine verminderte Perfusion der Choriokapillaris aufweisen [11]. Doch wurden in dieser Arbeit tageszeitliche Einflüsse nicht berücksichtigt. Das Ziel unserer Arbeit war die Quantifizierung der Perfusion der unterschiedlichen Aderhautsubstrukturen im Tagesverlauf unter dem Einfluss einer epiretinalen Gliose (vgl. Abb. 1). Patienten mit symptomatischer, operationswürdiger epiretinaler Gliose wurden für die prospektive Beobachtungsstudie rekrutiert und an vier verschiedenen Tages-

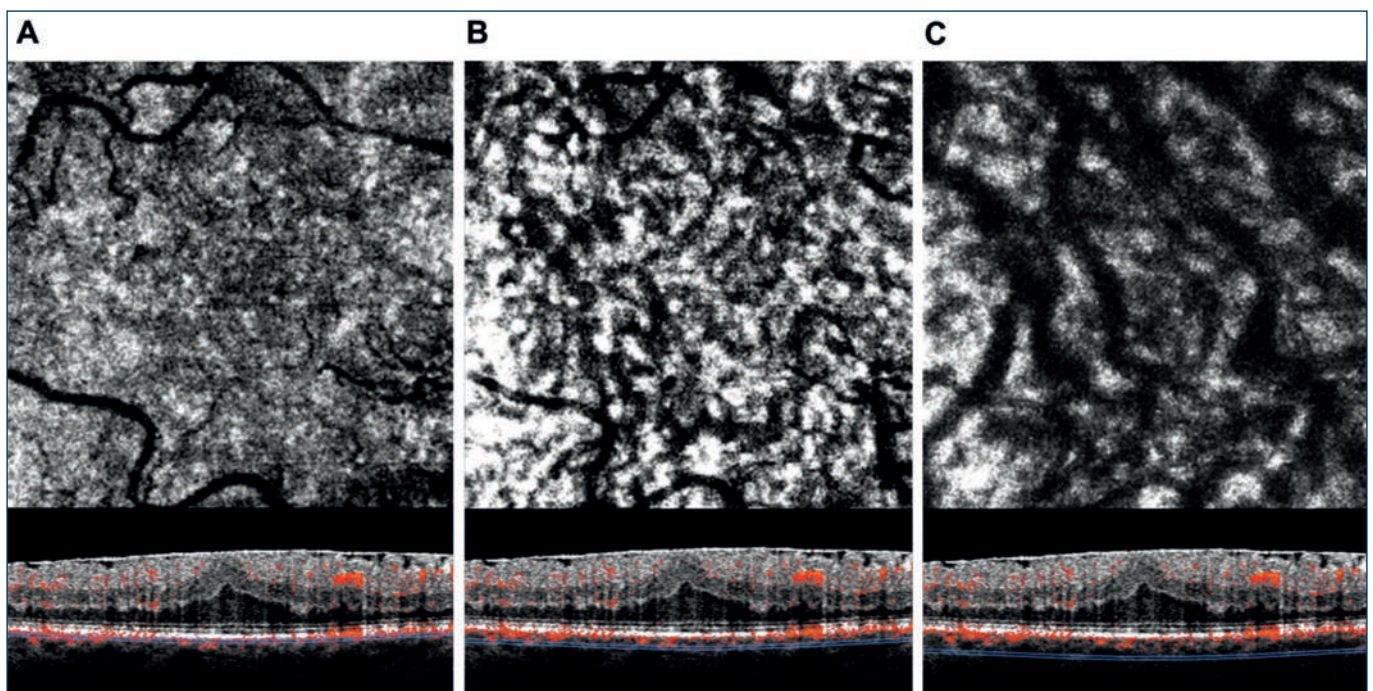


Abb. 1: DOCTA der Aderhaut bei epiretinaler Gliose. A: Segmentierung der Choriokapillaris mit dem resultierenden Angiogramm. B: Segmentierung der Sattler-Schicht mit dem resultierenden Angiogramm. C: Segmentierung der Haller-Schicht mit dem resultierenden Angiogramm.

Einfluss der Chronobiologie auf OCTA-Perfusionsanalysen der Aderhaut

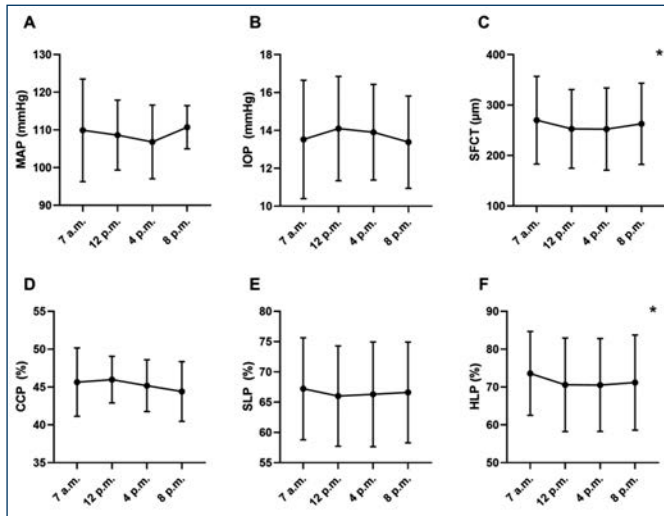


Abb. 2: Analyse von Tagesschwankungen (Mittelwerte mit Standardabweichung) bei Augen mit epiretinale Gliose. MAP = mittlerer arterieller Blutdruck (A), IOP = Augeninnendruck (B), SFCT = subfoveale Aderhautdicke (C), CCP = Choriokapillarisperfusion (D), SLP = Perfusion der Sattler-Schicht (E), HLP = Perfusion der Haller-Schicht (F). * markiert statistische Signifikanz

zeitpunkten (07:00, 12:00, 16:00, 20:00) mittels OCTA untersucht. Signifikante Tagesschwankungen konnten für die Aderhautdicke ($p=0,008$) und die Perfusion der Haller-Schicht ($p=0,001$) demonstriert werden. Für die Perfusion von Choriokapillaris und Sattler-Schicht sowie für den Augeninnendruck und den mittleren arteriellen Blutdruck konnte keine signifikante Chronobiologie nachgewiesen werden (vgl. Abb. 2).

Zusammenfassend deuten die erhobenen Daten darauf hin, dass die epiretinale Gliose einen Einfluss auf die physiologischen Tagesschwankungen der Aderhautdicke und -perfusion nimmt. Weitere Untersuchungen sind erforderlich um zu eruieren, ob möglicherweise die Gefäß- und Perfusionsänderungen in der Aderhaut durch die Gliose eine Rolle in ihrer Pathogenese spielen [12]. Für zukünftige longitudinale OCTA-Studien sollte zwingend die Chronobiologie der Aderhaut beachtet werden und Follow-up Untersuchungen möglichst zur selben Tageszeit erfolgen.

Literatur:

- [1] Holz FG, Krohne TU. [New perspectives in retinal imaging with OCT angiography]. *Ophthalmologie*. 2016 Jan;113(1):4-5.
- [2] Rommel F, Siegfried F, Kurz M, Brinkmann MP, Rothe M, Rudolf M, et al. Impact of correct anatomical slab segmentation on foveal avascular zone measurements by optical coherence tomography angiography in healthy adults. *J Curr Ophthalmol*. 2018 Jun;30(2):156-60.
- [3] Nicolü M, Rosa R, Musetti D, Musolino M, Saccheggiani M, Traverso CE. Choroidal Vascular Flow Area in Central Serous Chorioretinopathy Using Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 01;58(4):2002-10.
- [4] Gabriel M, Esmaeelpour M, Shams-Mafi F, Hermann B, Zabihian B, Drexler W, et al. Mapping diurnal changes in choroidal, Haller's and Sattler's layer thickness using 3-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Oct;255(10):1957-63.
- [5] Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S, Wang H, Chuang J, Kozak I, et al. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2572-8.
- [6] Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jan 25;53(1):261-6.
- [7] Usui S, Ikuno Y, Akiba M, Maruko I, Sekiryu T, Nishida K, et al. Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Apr 24;53(4):2300-7.
- [8] Sarwar S, Hassan M, Soliman MK, Halim MS, Sadiq MA, Afridi R, et al. Diurnal variation of choriocapillaris vessel flow density in normal subjects measured using optical coherence tomography angiography. *Int J Retina Vitreous*. 2018;4:37.
- [9] Rommel F, Siegfried F, Sochurek J, Rothe M, Brinkmann MP, Kurz M, et al. Mapping diurnal variations in choroidal sublayer perfusion in patients with idiopathic epiretinal membrane: an optical coherence tomography angiography study. *Int J Retina Vitreous*. [accepted]
- [10] Nelis P, Alten F, Clemens CR, Heiduschka P, Eter N. Quantification of changes in foveal capillary architecture caused by idiopathic epiretinal membrane using OCT angiography. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017 Jul;255(7):1319-24.
- [11] Yu Y, Teng Y, Gao M, Liu X, Chen J, Liu W. Quantitative Choriocapillaris Perfusion Before and After Vitrectomy in Idiopathic Epiretinal Membrane by Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017 01;48(11):906-15.
- [12] Michalewska Z, Michalewski J, Adelman RA, Zawilak E, Nawrocki J. Choroidal thickness measured with swept source optical coherence tomography before and after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for idiopathic epiretinal membranes. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2015 Mar;35(3):487-91.

Prof. Dr. med. Mahdy Ranjbar

Künstliche Hornhaut statt Transplantation

Hornhautdefekte durch Verletzungen oder Krankheiten stellen weiterhin eine große Herausforderung in der Augenheilkunde dar. Kann ein Hornhautdefekt nicht schnell und zuverlässig geschlossen werden, drohen weitreichende Komplikationen bis hin zur Erblindung. Derzeit erfolgt die akute Defektdeckung durch das Aufnähen von synthetischen oder organischen Materialien.

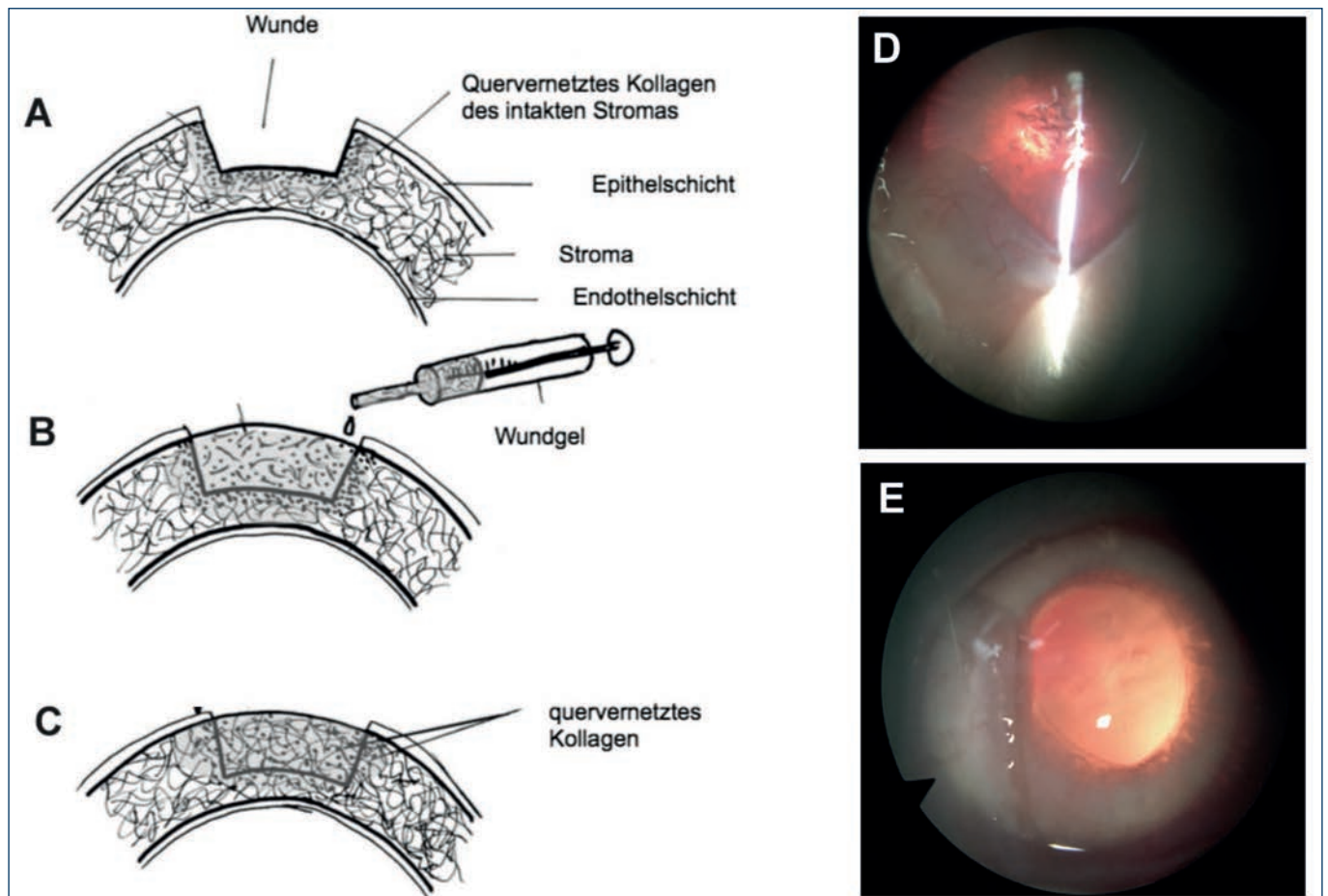
Diese werden nur teilweise von der Umgebung angenommen, können Entzündungen verursachen und Infektionen übertragen, sind instabil und haben schlechte optische Eigenschaften. Alternativ werden heutzutage humane Amnionmembranen verwendet, die auf bzw. in den Defekt genäht werden. Dabei wirken sich jedoch ihre hohe Variabilität und unterschiedliche Aufbereitung, das Nahtmaterial, die schlechten optischen Eigenschaften sowie ein potentielles Infektionsrisiko mit Humanpathogenen nachteilig aus. Sowohl die synthetischen Materialien als auch die Amnionmembran dienen häufig nur zur Überbrückung der Akutsituation bis eine Hornhauttransplantation durchgeführt wird. Eine Hornhauttransplantation zur Defektdeckung wird aufgrund des Mangels an Spendermaterial eher bei großen Defekten vorgenommen und ist zusätzlich aufgrund der Bulbushypotonie eine chirurgische Herausforderung.

Vor 5 Jahren entstand in unserer Klinik die Idee, dieses Dilemma zu lösen und einen Hornhautersatz im Sinne eines „Wundgels“ zu entwickeln, das primär eine stabile Defektdeckung erzielt, kein Spendergewebe ist, gleichzeitig natürlich ist, zumindest annähernd die Transparenz der Hornhaut aufweist und gleichzeitig schnell einsetzbar ist.

Nach vielen labortechnischen Entwicklungen entstand ein neuartiges, biologisches, biokompatibles Gewebe, das einen schnellen, qualitativ hochwertigen und kostengünstigen Wundverschluss erlaubt. Das gelartige Material wird mittels Laser in der Wunde polymerisiert und schließt die Wunde nahtlos ab. Nachdem die präklinischen Versuchsreihen abgeschlossen wurden, erfolgt jetzt im Rahmen einer Förderung die Vorbereitungen für die notwendige Zertifizierung und Zulassung als Medizinprodukt, damit in Zukunft viele Patienten davon profitieren können.

Dr. rer. nat. Judith Sewing

Prof. Dr. med. Salvatore Grisanti



Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner

Klinik für Augenheilkunde
Ratzeburger Allee 160, Haus D5, 23538 Lübeck
www.uksh.de/augenklinik-luebeck,
Tel.: 0451 500-43901, Fax: 0451 500-43904



Prof. Dr. med. Salvatore Grisanti
Klinikdirektor



Prof. Dr. med. Swaantje Grisanti
Oberärztin



Dr. med. Armin Mohi
Stellvertretender Klinikdirektor



PD Dr. med. Yoko Miura
Oberärztin



Dr. med. Svenja Sonntag
Oberärztin



Dr. med. Michelle Prasuhn
Oberärztin



Dr. med. Max Brinkmann
Oberarzt



Dr. med. Stefanie Gniesmer
Funktionsoberärztin



Dr. med. Christian Schiemenz
Funktionsoberarzt



Dr. rer. nat. Judith Sewing
Biologin



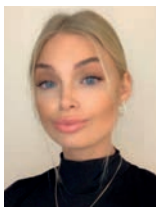
Prof. rer. nat. Aysegül Tura
Laborleitung



Prof. Dr. med. Mahdy Ranjbar
Dozent



Prof. Dr. med. Vinodh Kakkassery
wissenschaftl. Mitarbeiter



Rabea Hüttmann
Chef-Sekretariat



Stephanie Ullrich
Wissenschaftssekretariat



Dr. med. Neele Babst
Assistenzärztin



Dr. med. Jessica Stagge
Assistenzärztin



Jan Sochurek
Assistenzarzt



Dr. med. Vera Pawlik
Fachärztin



Viktorija Belousova
Assistenzärztin



Vira Labunska
Assistenzärztin



Dr. med. Roya Piria
Assistenzärztin



Giorgio Bozzini
Assistenzarzt



Markus Stöcker
Assistenzarzt



Stefan Rehe
Assistenzarzt



Maximilian Busch
Assistenzarzt



Philip Schubart
Assistenzarzt



Julius Caspar Rotering
Assistenzarzt



Kira Steinhorst
Assistenzärztin



Joyce Thome
Assistenzärztin



Andrea Hartmann
Stationsleitung



Anne Sklanny
Ambulanz-Leitung



Christiane Heymann
OP-Leitung



Katja Ringer
Anmeldung Orthoptik

Die MIGS-Ära und ihre Einflüsse auf die Behandlung des Glaukoms

Der Augenninnendruck wird beim Glaukom nahezu ausschließlich durch den Abflusswiderstand reguliert. Wie oder wo dieser Abflusswiderstand entsteht, ist bis heute nicht im Ganzen verstanden oder aufgeklärt. Im Prinzip muss das Kammerwasser vier „Hürden“ überwinden, bevor es das Auge verlassen kann. Diese sind: 1. das zirkulär verlaufende Trabekelwerk (ca. 10 – 15 mm² innere Oberfläche), 2. der Schlemm-Kanal, 3. die Kollektorkanälchen und 4. die episkleralen Venen. Über den trabekulären Abflusswiderstand gibt es umfangreiche Kenntnisse, über die Pathologie jenseits des Trabekelmaschenwerkes hingegen nicht.

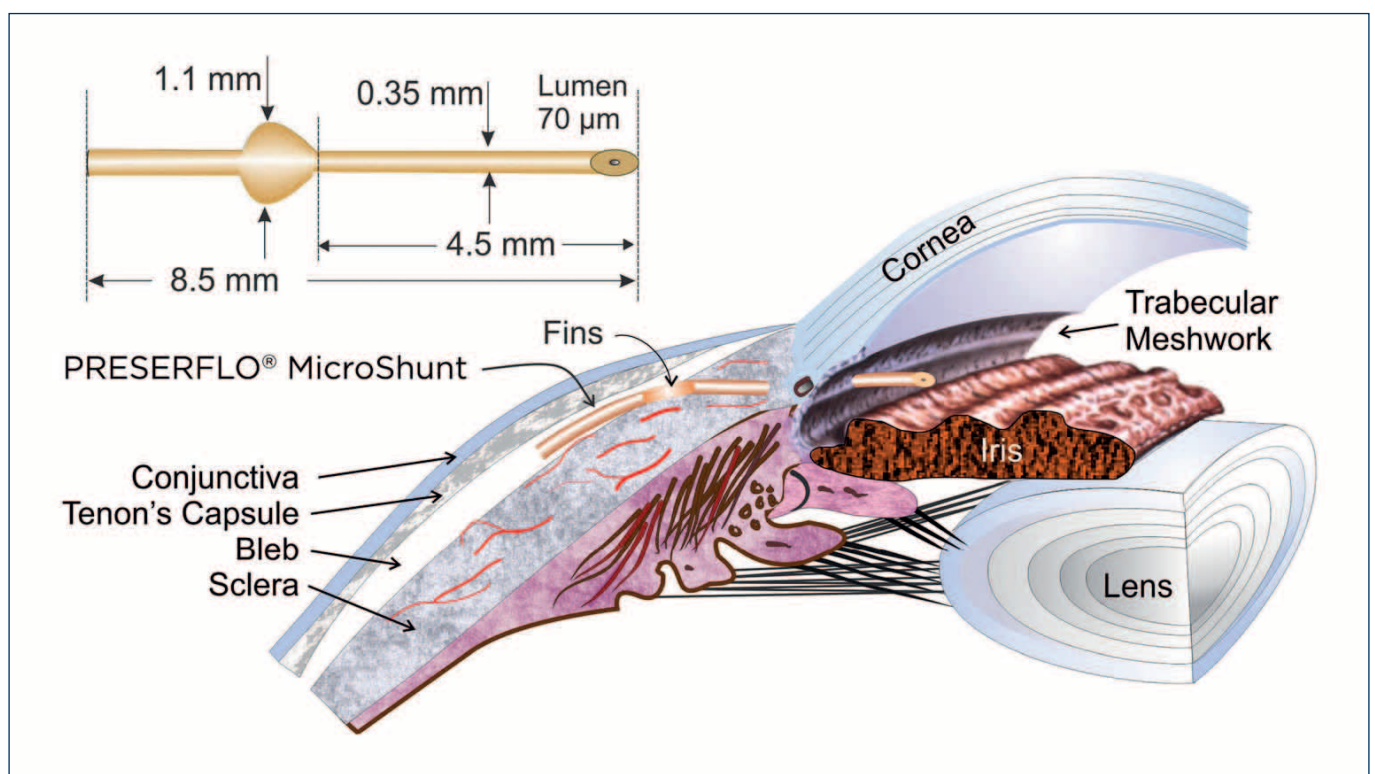
Ist der medikamentöse Therapieweg erschöpft, vom Patienten nicht konsequent beschritten oder gar nicht vertragen, so kann der Augenninnendruck und die weitere Progression des Glaukomschadens nur durch invasive Maßnahmen gesenkt bzw. aufgehalten werden.

Die längste klinischen Erfahrung liegt bei der Trabekulektomie vor, die teilweise noch als das Standardverfahren angesehen wird. Diese überwindet und ersetzt alle vier oben genannten Widerstände durch einen einzigen, nämlich den durch die Nähte des Skleradeckels, später zusätzlich durch den Widerstand der Subkonjunktiva. Für Schlauchimplantate (mit und ohne »Ventil«) gilt Entsprechendes. Der Erfolg dieser Verfahren ist jedoch sehr

von der häufig eintretenden Vernarbung abhängig. Das Risikoprofil für Komplikationen ist hoch, die notwendige Nachsorge intensiv, für den Arzt sehr aufwendig und die Belastung für den Patienten hoch.

Diesem Dilemma entwachsend sind im vergangenen Jahrzehnt viele moderne Operationsmöglichkeiten entwickelt worden, die zu einem Umdenken in der chirurgischen Vorgehensweise und dem Zeitpunkt des Eingriffes geführt haben. Die Klinik für Augenheilkunde am UKSH, Campus Lübeck, hat diese Metamorphose aktiv begleitet und vollzogen.

Eine Modifikation der konventionellen Trabekulektomie stellen der **XEN Gel Stent** und der **Preserflo Microshunt** dar. Der Xen Gel Stent, ein 6 mm kurzer Mikro-Stent, wird ab interno von der Augenvorderkammer aus unter die Bindehaut geschoben, um hierdurch den Abfluss des Kammerwassers zu erleichtern. Der Preserflo Microshunt hingegen wird nach Eröffnung der Bindehaut ab externo in die Vorderkammer geführt. Beide Stents führen zu einer sehr guten Augendrucksenkung und sind sowohl bei mittleren als auch bei schweren und fortgeschrittenen Glaukom-Stadien indiziert. In der Klinik für Augenheilkunde, Campus Lübeck, werden beide Stents eingesetzt. Bei beiden wird ein sogenanntes „Sickerkissen“ geschaffen. Wie bei der Trabekulektomie

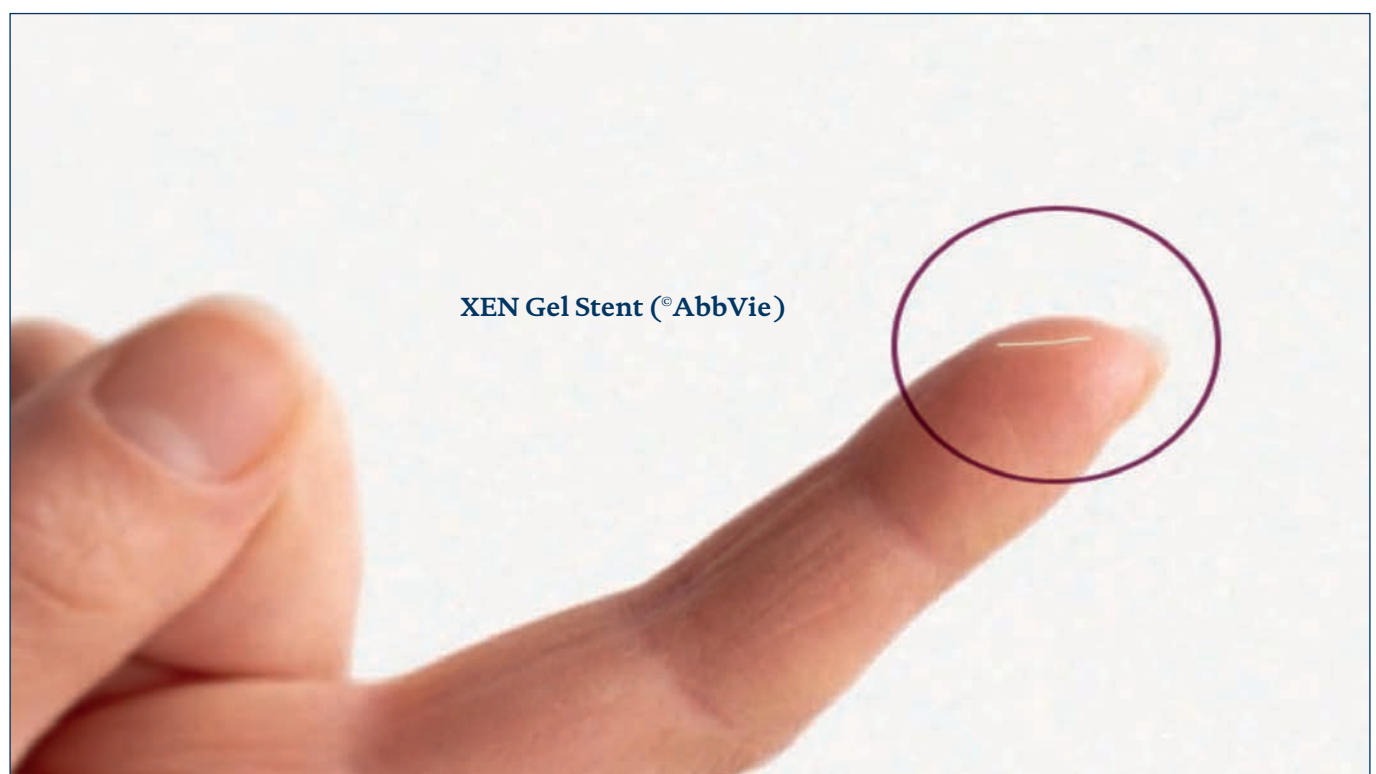
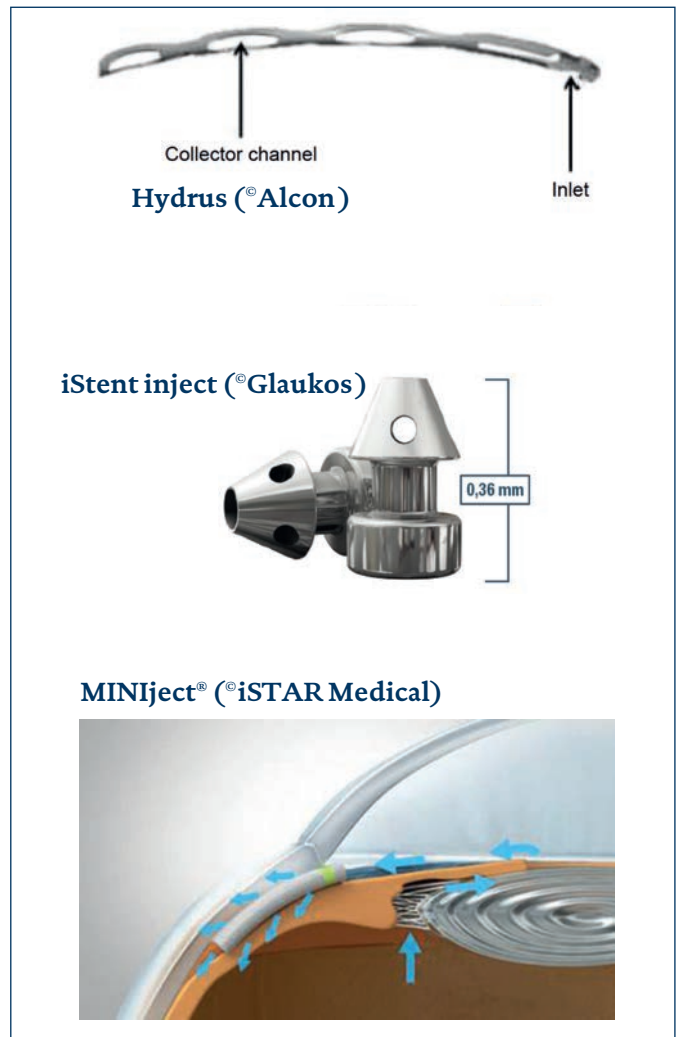


bedarf es einer guten Nachsorge, um Vernarbungsprozessen entgegenzusteuern. Beim XEN Gel Stent liegt die längere Erfahrung vor. Ein Drittel der Fälle muss mit 5-FU nachbehandelt werden, um den Vernarbungsprozess zu hemmen. Der Preserflo zeigt eine verminderte Vernarbungsreaktion, fällt aber durch Hypotonien auf.

Im Rahmen eines BMBF geförderten Projektes wird derzeit in der Klinik für Augenheilkunde, Campus Lübeck, ein neuer Stent mit subkonjunktivalem Abfluss entwickelt. Dieser zeichnet sich durch ein vollkommen neues Material aus, das bisher in der Augenheilkunde nicht verwendet wurde. Die präklinischen Ergebnisse sind sehr vielversprechend. Die Ereignisse wurden 2023 mit einem Wissenschaftspreis prämiert und das neue Implantat befindet sich im Patentverfahren.

Um die Vernarbungsreaktion im Subkonjunktivalraum zu umgehen, wurde beim MINIject ein alternativer Weg, der suprachoroidale Abfluss, genommen. Der MINIject ist ein 5mm kurzer, schwammartiger Mikro-Stent, der ab interno über den Kammerwinkel unter die Aderhaut geschoben wird. Die Operation dauert nur wenige Minuten.

Der MINIject eignet sich insbesondere für mittlere Glaukom-Stadien und führt zu einer Augendrucksenkung bei geringer Belastung des Auges.



Die MIGS-Ära und ihre Einflüsse auf die Behandlung des Glaukoms

Klinische Studien laufen aktuell unter Mitwirkung der Augenklinik Lübeck. In Lübeck waren wir auch an klinischen Studien eines vergleichbaren Stents (Cypass) beteiligt, setzten den Stent hiernach häufig ein und konnten gute Erfahrung damit machen. Aufgrund des in einer Langzeit-Studie nachgewiesenen Endothelzellverlustes, wurde der Stent als Vorsichtsmaßnahme vor einigen Jahren vom Markt genommen. Der Endothelzellverlust findet sich allerdings auch bei anderen Implantaten. Die Ursache ist nicht eindeutig und führt in der Regel auch nicht zu einer Hornhautdekomensation, korreliert aber möglicherweise mit der Tiefe der Implantation.

Eine Beteiligung an der klinischen Studie erfolgte in Lübeck auch für den **Hydrus Microstent**, ein 8 mm Stent aus Nitinol, der in den Schlemm-Kanal implantiert wird. Deutlich kleiner ist der ebenfalls im Schlemm-Kanal sitzende **iStent Inject**. Dieser 0,3 mm kleine Mikro-Stent ist das kleinste Implantat, welches beim Menschen eingesetzt wird. Er wird in den Schlemm-Kanal implantiert, damit das Kammerwasser besser in den natürlichen Kanal abfließen kann. Die Operation dauert nur wenige Minuten und wird in der Regel in örtlicher Betäubung durchgeführt. Der iStent eignet sich für milde bis mittelschwere Glaukom-Stadien und führt zu einer Augendrucksenkung bei sehr geringer Belastung des Auges.

Eine Verbesserung des natürlichen Weges wird auch durch die **Kanaloplastik** versucht. Bei der Kanaloplastik

wird mittels eines Katheters und eines dünnen Fadens der Abflusskanal des Auges aufgedehnt, sodass das Kammerwasser besser abfließen kann. Dadurch sinkt der Augeninnendruck. Die Operation wird in der Regel in Vollnarkose durchgeführt und eignet sich für mittlere Glaukom-Stadien. Die Kanaloplastik ist in ihrer Invasivität zwischen den Mikro-Stents und den traditionellen Glaukom-Operationen einzuordnen. Diese wurde aber durch die neuen Sickerkissen-bildenden Stents deutlich zurückgedrängt.

Neue Stents wie **iStent Supra** befinden sich in der Entwicklung und werden die Farbpalette in der operativen Behandlung des Glaukoms erweitern. Das Prinzip der Abfluss-Ableitung in den suprachoroidalen Raum ist aber das alte.

Ein ganz neuer Weg wurde hingegen vom **Beacon Aqueous Microshunt** beschritten. Das Implantat wird transcorneal eingesetzt und leitet das Kammerwasser auf die Hornhautoberfläche ab. Die Lübecker Klinik für Augenheilkunde war die erste Klinik im Norden, die das Implantat erfolgreich eingesetzt hat.

Prof. Dr. med. Swaantje Grisanti

Dr. med. Svenja Sonntag

Dr. med. Stefanie Gniesmer

Die elektronische Patientenakte im Krankenhausinformationssystem

Die Einführung und Nutzung einer elektronischen Patientenakte (EPA) ist ein wichtiger Meilenstein im Zuge der Digitalisierung des Gesundheitssystems. Die Umstellung von der Papierakte ist im Praxisalltag längst vollzogen, stellt aber für viele Kliniken noch eine große Herausforderung dar.

Deutschlandweit sind alle Krankenhäuser mit Krankenhausinformationssystemen (KIS), die primär verwaltungstechnische Aufgaben erfüllen, ausgestattet. Nicht selten erfolgt die Erfassung medizinischer Daten aber weiterhin in Form einer Papierakte. Die damit verbundenen Nachteile liegen im wahrsten Sinne des Wortes auf der Hand und sind in der vollvernetzten Welt des 21. Jahrhunderts nicht mehr zeitgemäß.

In Deutschland ergab 2014 eine Umfrage über die Vereinigung Ophthalmologischer Leiter, dass nur in wenigen Universitätsklinik eine EPA im Einsatz war. In einigen Kliniken werden EPAs eingesetzt, die für die Praxis entwickelt wurden. Hierbei handelt es sich um einen Kompromiss mit Hindernissen. Anders als in der ambulanten Praxis ist für ein Haus der Maximalversorgung die interdisziplinäre Arbeit und die uneingeschränkte Verfügbarkeit der erhobenen Befunde unerlässlich. Zudem müssen rechtliche Aspekte und die Datensicherheit und Datensicherung kritisch geprüft werden und gewährleistet sein.

Das Arbeiten mit einer einzigen Plattform vereinfacht die Vernetzung, die digitale Darstellung in tiefere Organisationsstrukturen und die interdisziplinäre Zusammenarbeit. Aus diesen Gründen entschieden wir uns 2009 in der Klinik für Augenheilkunde dafür, die EPA im KIS (ORBIS, Dedalus HealthCare GmbH, Bonn) einzurichten.

Das zentrale KIS verwaltet die Daten von mehr als 400.000 Fällen, die jährlich im UKSH vorstellig werden. Die zentrale Speicherarchitektur ist als Cluster mit 6 einzelnen Speicherknoten realisiert, die sich permanent synchronisieren.

Ein Backup dieses Bereiches kann zusätzlich auf eine Backup-Datadomain gesichert werden. Die von uns erhobenen Daten unterliegen der EU-Datenschutzgrundverordnung (EU-DSGVO; Verordnung 2016/679).

Die in der Ophthalmologie verwendeten diagnostischen Geräte (z.B. optische Kohärenztomographie, Angiographie, Sonographie, Elektrophysiologie) wurden mit dem zentralen Server verbunden und in die Datenbanken übertragen. Alle ophthalmologischen Daten zu einem Patienten sind digital gespeichert, chronologisch archiviert und mit der Leistungserfassung verknüpft. Auf diese Weise sind sie schnell aufrufbar, interdisziplinär sichtbar und nicht lokal begrenzt, so dass die Daten auch im Rahmen von Konsilen außerhalb der behandelnden Klinik einseh- und nutzbar sind.

Die EPA der Ophthalmologie besteht im Wesentlichen aus zwei Einheiten, dem Befundformular und der Synopsis. Das Befundformular folgt der Systematik, die sich in der Augenheilkunde über Jahrzehnte etabliert hat. Die Befundformulare werden mitarbeiterspezifisch dokumentiert und digital signiert. So kann eine lückenlose, mitarbeiterspezifische und rechtsichere Dokumentation gewährleistet werden.

Die spezialisierte ophthalmologische Synopsis dient dem chronologischen Überblick. Die chronologische Auflistung erlaubt deshalb bei langen komplizierten Verläufen nicht nur einen schnellen Befundüberblick, sondern auch einen Überblick über die Entscheidungsfindung bzw. Strategieänderung und deren Gründe.

Aus den Befundformularen kann direkt ein Brief generiert werden. An die Briefe können alle in der Klinik erhobenen Befunde (z.B. Laborwerte, Radiologiebefunde, Histologiebefunde, Bildgebung etc.) als Anlage beigefügt werden. Die Kommunikation mit den Zuweisern erfolgt aber zunehmend per Telematikplattform (z.B. KV Safemail, med.netz.nord, perspektivisch über die Telematikinfrastruktur). Die Übertragung wird hierbei der Telematikplattform als HL7 MDM-Nachricht bereitgestellt. Die Dokumente werden als e-Arztbriefe nach dem Standard der KV über das KVSafenet in einer Safe-Mail oder als CGM-Connect-Nachricht übertragen. Diese kann in den meisten Fällen vom Arzt-Informationssystem des Empfängers direkt importiert werden. Dieses Kommunikationskonzept wird derzeit von 1.284 Ärzten in der Region gerne genutzt.

Durch eine in das KIS implementierte EPA haben die Behandler die gesamte Patientendokumentation in einem System. Man benötigt keine Schnittstelle zu

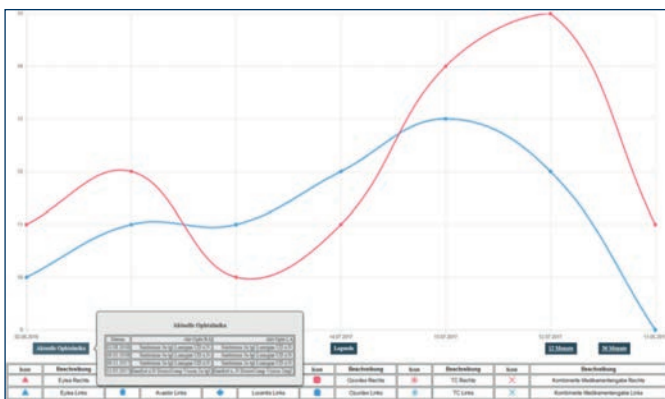


Abbildung Kurvenverläufe: Die Synopsis bietet die Möglichkeit numerische Werte wie z.B. für den Visus (A) oder den IOD graphisch (RA: rot/LA: blau) über die Zeitachse darzustellen. Per Mouseover können der detaillierte Befund (schwarze Box) oder die aktuellen Ophthalmika (graue Box) zum jeweiligen Zeitpunkt eingeblendet werden. Die Dreiecke und Kreise entsprechen durchgeführte IVOM (Dreieck Eylea; Kreis Lucentis). Symbole für andere Medikamente können hinzugefügt werden. Rauten entsprechen Operationen und können unter dem entsprechenden Feld eingesehen werden. Mit * gekennzeichnet der Button zum Aufruf des Heidelberg EyeExplorer.

einem Drittanbieter und kann somit einen potentiellen Informationsverlust reduzieren und die Komplexität des Gesamtsystems reduzieren. Das Backup-System erfüllt höchste Sicherheitsstandards. Der Datenschutz und die Nachvollziehbarkeit der Dateneingabe und -einsicht sind gewährleistet. Von jedem Arbeitsplatz der Abteilung und des Gesamtklinikums ist die volle Funktionalität der EPA nutzbar. Insbesondere administrative und interdisziplinäre Abläufe, wie z.B. die OP-Planung, die ambulante Terminplanung (auch gemeinsam mit anderen Fachbereichen), die Anästhesieplanung und -freigabe sowie die digitale Fieberkurve auf den Stationen sind einfacher darzustellen. Die gemeinsame Nutzung desselben Systems durch Medizin und Pflege vereinfacht das Arbeiten, vermeidet Schnittstellen und reduziert potentielle Fehlerquellen.

Dr. med. Armin Mohi

Zufrieden? Ihre Meinung ist uns wichtig!



Fragebogen bitte senden an:

**IPV –
Informations-Presse-Verlags Gesellschaft mbH**
Am Wiesengrund 1

40764 Langenfeld

Am Wiesengrund 1
40764 Langenfeld
Tel.: 02173 1095-100

Fax: 02173 1095-111

E-Mail: info@ipv-medien.de
Web: www.ipv-medien.de

	sehr gut	gut	weniger gut	gar nicht
1. Wie gefällt Ihnen die Fachzeitschrift insgesamt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wie hat Ihnen die Fachzeitschrift weitergeholfen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wie beurteilen Sie folgende Teilaspekte?				
– Informationsgehalt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– Themenauswahl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– Übersichtlichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– Verständlichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– Layout	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Das würde ich mir anders wünschen:

Ihre Kontaktdaten:

Vielen Dank fürs Mitmachen!



Ophthalmo-Onkologie

Nach einem Jahrzehnt Aufbauarbeit lässt sich mit Stolz behaupten, dass die Klinik für Augenheilkunde, Campus Lübeck, das Norddeutsche Zentrum für die Behandlung und Erforschung des Aderhautmelanoms geworden ist.

Die Betreuung der Patienten umfasst vollumfänglich alle Facetten der Therapie.

Neben der konventionellen Diagnostik erforscht und verwendet die Klinik die „Liquid Biopsy“ und verändert auch durch die erforderlichen Probiopsien das Verständnis über die Dynamik dieses Malignoms. Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse findet derzeit ein Paradigmenwechsel statt, der das dogmatische Vorgehen der letzten 50 Jahren ändern wird und muss. Hierbei

profitiert insbesondere die Klinik von einer engen Verzahnung mit der molekularbiologischen Forschung am Standort.

Eine weitere Expertise der Klinik betrifft die intraokularen Lymphome. Durch die zusätzliche Betreuung der Patienten durch Psychoonkologen und Einbindung der Klinik in das Universitäre Cancer Center Schleswig-Holstein wird die interdisziplinäre Zusammenarbeit im Sinne eines Best Care gefördert.

Prof. Dr. med. Salvatore Grisanti

Prof. Dr. med. Vinodh Kakkassery



Das uveale Melanom – umfassende und personalisierte Therapie in Lübeck

Ist die Diagnose eines UM histologisch gesichert oder anhand klinischer Merkmale sehr wahrscheinlich, so wird die Therapie eingeleitet. Aktuelle Behandlungskonzepte werden primär durch anatomische Merkmale des Primärtumors, durch den Allgemeinzustand und Wünsche des Patienten, sowie durch die Situation des Partnerauges beeinflusst.

Die aktuelle Therapie und Kontrolle des Primärtumors sind in der Regel sehr erfolgreich, haben aber aktuell keinen Einfluss auf die Entwicklung von Metastasen und die Lebenserwartung. Diese sind, trotz medikamentöser Neuentwicklungen, weiterhin kaum behandelbar. **Das Risiko Metastasen zu entwickeln steigt mit der Progression des UM.** Die Lebenserwartung des Patienten hängt deshalb wesentlich vom Zeitpunkt der Diagnose und Therapie des UM ab. Die Liquid Biopsy ist ein neues diagnostisches Instrument und eine Entscheidungshilfe zur invasiveren Diagnostik oder Therapie.

Molekularbiologische Techniken ermöglichen eine Risikostratifizierung und bieten eine Entscheidungsgrundlage für neo-adjuvante Therapien. Die molekulare Signatur und das damit verbundene Risiko, Metastasen zu entwickeln, ist auch die Grundlage für eine personalisierte Nachsorge.

Die **Therapie des UM an der Klinik für Augenheilkunde, Campus Lübeck**, umfasst heute in aufsteigender Invasivität die transpupilläre Thermotherapie (TTT), die Radiotherapie in ihren unterschiedlichen Formen (Brachy- und Teletherapie) und die chirurgische Resektion bis hin zur Enukleation und orbitalen Exenteration bei Tumoren mit orbitaler Ausbreitung. Da die Mortalitätsraten ähnlich sind, sind wir bestrebt, das betroffene Auge zu erhalten. [1]

Dies gelingt in 80 % der Fälle und in der Regel bleibt zumindest eine visuelle Restfunktion erhalten. [2]

Die **TTT** wurde 1995 von Oosterhuis eingeführt und basiert auf die subkoagulative Erwärmung des Tumorgewebes mittels eines langwelligen LASERS (810nm). Diese führt über unterschiedlichen Mechanismen zur Nekrose des Tumors. In einigen Situationen wird die Kombination mit einer Brachytherapie durchgeführt. [3]

Die **Brachytherapie** ist die älteste, häufigste und somit auch die Radiotherapieform, mit der man bisher die

meiste Erfahrung gesammelt hat. [4] Die heute gängigen Radionuklide im Gebrauch sind Jod¹²⁵ (Gamma-Strahlung) und das in Lübeck verwendete Ruthenium¹⁰⁶ (Beta-Strahlung).

Von der Brachytherapie zu unterscheiden ist die **Teletherapie**. Diese kann mit geladenen Teilchen (Helium-Ionen und Protonen) oder mit Gamma-Teilchen (Photonen) erfolgen. Die Teletherapie eignet sich dann, wenn die Tumordicke die Möglichkeiten der Brachytherapie übersteigt (Ru106 <7mm) oder der Tumor weit zentral liegt und der Strahlenapplikator schwierig zu platzieren ist. Aus strahlenphysikalischen Gesichtspunkten bietet die Bestrahlung mit schweren Teilchen den Vorteil, dass diese nur aus einer Richtung erfolgen kann. Grund ist der Behandlungstrahl, der nach Durchdringung des Zielgewebes rasch in seiner Energie abfällt („Bragg peak“). Dieser Nachteil wird aber bei der Photonenbestrahlung durch die stereotaktische Bestrahlung (von unterschiedlichen Seiten) nivelliert. [5]

Es gibt keine kontrollierte Head-to-Head-Studie, die einen klinischen Vorteil der Radiotherapie mit schweren Teilchen gegenüber der Photonenstrahlung mit dem Gamma-Knife (natürliche Strahlenquelle), dem X-Knife (konventioneller Linearbeschleuniger für Röntgenstrahlen) oder dem Cyber-Knife (Linearbeschleuniger auf 6-Achsen-Industrieroboter) zeigt. Vielmehr **zeigen sowohl eine vergleichende Behandlungsplanstudie als auch die klinischen Ergebnisse bezüglich der Tumorkontrolle, der strahlenbedingten Komplikationen, der Bulbuserhaltung und der Mortalitätsrate, dass keine wesentliche Unterschiede vorliegen**. Solange keine Studie vorliegt, die bei ähnlichen Tumoren die Überlegenheit einer Technik über die andere zeigt, sollten primär die Entfernung zum Behandlungszentrum und die Kosten der Behandlungsweise bedacht werden und ausschlaggebend sein. In Lübeck erfolgt die Behandlung durch die Radiotherapeuten in enger Zusammenarbeit mit der Augenklinik mit dem Linearbeschleuniger.

Im Rahmen jeglicher Radiotherapie ist der Patient über die radiogenbedingten Komplikationen und deren mögliche Behandlung aufzuklären. Hier ist zu unterscheiden zwischen den Kollateralschäden am ursprünglich gesunden Gewebe (z.B. strahlenbedingte Retinopathie und Optikopathie, Sicca Syndrom, Skleromalazie, rubeotisches Sekundärglaukom) und den Komplika-

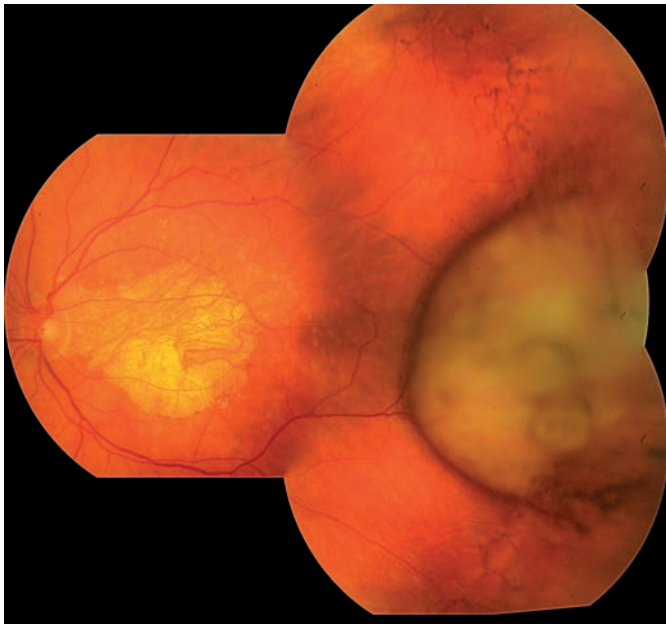


Abb. 1: Fundusfotografie eines temporal gelegenen uvealen Melanoms mit einer Prominenz von 5 mm. Nebenbefundlich zeigt sich eine geografische Atrophie der Makula bei altersbedingter Makuladegeneration.

kationen durch den Tumorzerfall (TTS: Toxic tumor syndrome).

Da bei großen Tumoren mit großer Wahrscheinlichkeit ein TTS zu erwarten ist, besteht die Möglichkeit, zum Erhalt des Bulbus eine Resektion des Tumorgewebes durchzuführen. Die Radiotherapie wird in der Regel auch als neo-adjuvante Therapie bei geplanter chirurgischer Resektion angeboten. Der Patient ist darauf vorzubereiten, dass die visuelle Funktion eingeschränkt sein wird und in der Regel Folgeoperationen notwendig sind.

Es ist davon auszugehen und zu hoffen, dass die therapeutischen Möglichkeiten weiter verbessert und ergänzt werden, um dem **Ziel einer Präzisionsmedizin näherzukommen**. Eine neue PDT-gestützte Therapie wird mittelfristig auch in Lübeck eingesetzt werden. Diese soll bei kleinen UM eingesetzt werden, die zentral am Sehnerv und Makula lokalisiert sind. Hierdurch sind bessere funktionelle Ergebnisse zu erwarten.

Noch attraktiver erscheint es, die sogenannte „Magic Bullet“ zu entwickeln. Diese wäre in der Lage selbstständig die malignen UM-Zellen aufzusuchen und zu zerstören.

Solch ein Ansatz ist die Immuntherapie mittels „**Tumorimpfung**“ des Patienten gegen das Tumorgewebe. Die Vakzination mit dendritischen Zellen ist eine neue

Methode, die in einer Phase-III-Studie, an der auch Lübeck beteiligt ist, untersucht wird.

Ist ein UM diagnostiziert und in welcher Form auch immer behandelt worden, so muss eine lebenslange Nachsorge gewährleistet sein, die ein frühzeitiges Erkennen von Metastasen ermöglicht. Der Augenarzt überwacht die ophthalmologische Situation, stellt aber auch sicher, dass bei dem Patienten die anderen Untersuchungen zum Ausschluss von klinisch-manifesten Metastasen erfolgt sind. Die ophthalmologische Intervallfrequenz kann abhängig von der okulären Situation z.B. bei strahlenbedingten Komplikationen erhöht werden. Wie bei allen anderen Erkrankungen auch muss der Augenarzt sensibel die Compliance einstufen und Sorgen und Ängste des Patienten erkennen, ansprechen und gegebenenfalls eine entsprechende Unterstützung (Psychologe) einleiten.

Die personalisierte Medizin und Therapie beim UM in Lübeck beschreitet unterschiedliche Phasen und Funktionen, die von der Früherkennung, Differenzierung und Stratifizierung des Befundes bis hin zur individuell ausgerichteten Präzisionsmedizin am Primärtumor, adjuvanten Therapie zur Verhütung oder Behandlung von Mikrometastasen und zur Palliativmedizin reichen. **Im Wesentlichen** steht nicht die Erkrankung, sondern der Patient im Mittelpunkt.

Literatur:

- [1] The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma III: local complications and observations following enucleation COMS report no. 11. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:362-372.
- [2] Singh AD, Pelayes DE, Seregard S, Macklis R (eds): *Ophthalmic Radiation Therapy. Techniques and Applications*. Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2013, vol 52.
- [3] Bartlema YM, Oosterhuis JA, Journée-De Korver JG et al. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy in choroidal melanoma: 5 years' experience. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:1370-1373.
- [4] Lommatzsch PK. Results after B-irradiation (106Ru/106Rh) of choroidal melanomas: 20 years' experience. *Br J Ophthalmol*. 1986;70:844-851.
- [5] Zehetmayer M, Kitz K, Menapace P et al. Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma. *Radiother Oncol*. 2000;55:135-144.

Prof. Dr. med. Salvatore Grisanti
Prof. Dr. med. Vinodh Kakkassery

Frühdiagnose von uvealen Melanomen mittels „Liquid Biopsy“

Trotz Fortschritten bei der lokalen Kontrolle des uvealen Melanoms (UM) können bis zu 50 % der Patienten innerhalb von 5 – 10 Jahren letale Metastasen entwickeln. [1, 2] Dies stützt die Einschätzung, dass nicht nachweisbare Mikrometastasen bereits mehrere Jahre vor dem Therapiebeginn auftraten. [1, 3] Die Früherkennung von UM stellt daher weiterhin eine ungelöste klinische Problematik dar, die dringend weiterer Untersuchungen bedarf, um die Überlebensrate verbessern zu können.

Je nach Größe und Lage des Tumors verursachen nicht alle intraokularen Melanome frühe Anzeichen oder Sehstörungen. Der Nachweis der meisten Tumore erfolgt daher zufällig während einer regelmäßigen Augenuntersuchung. Ein kleines UM kann jedoch nicht immer von einem Nävus unterschieden werden. Solche kleinen uvealen Läsionen werden regelmäßig auf Wachstum untersucht, bevor eine Melanomdiagnose gestellt wird. Der Grund für diese langjährige Beobachtung ist das Risiko von Augenkomplikationen während einer Biopsie. Außerdem liefert die Biopsie keine Informationen darüber, ob die Tumorzellen sich systemisch verbreitet haben. [1, 4 – 6]

Das Auftreten von Metastasen erfolgt fast ausschließlich bei den Patienten, die den Verlust einer Kopie von Chromosom-3 (Monosomie-3) in den primären Tumorzellen haben. [7, 8] Monosomie-3 war auch ausgeprägter in den Biopsien von UM-Patienten, deren Nävi eine schnellere Rate maligner Transformation aufwiesen. [9] Die derzeitigen diagnostischen Methoden reichen jedoch nicht aus, um die Umwandlung von Nävi in UM oder den Beginn

von Mikrometastasen nicht-invasiv vorherzusagen. Aufgrund des Fehlens eines Lymphsystems im Auge tritt die Metastasierung des UMs hauptsächlich auf dem hämatogenen Weg auf. Frühere Daten aus dem PCR-basierten oder zytometrischen Nachweis von ZMZ im peripheren Blut deuteten tatsächlich darauf hin, dass alle UM-Patienten im Verlauf der Krankheit letztendlich positiv für diese Zellen werden. [10 – 13] Dies widerspricht jedoch der Metastasierungsrate, die etwa 50 % der UM-Patienten betrifft. Die genotypischen und phänotypischen Profile der ZMZ und nicht das bloße Vorhandensein dieser Zellen wurden daher als wertvollere Prognosefaktoren angesehen. [11, 14, 15]

Wir haben zuvor einen immunmagnetischen Anreicherungsassay etabliert, um intakte ZMZ aus dem peripheren Blut unserer UM-Patienten zu isolieren. [16] Wir haben auch einen neuen Immuno-FISH-Assay entwickelt, um die Kopienzahl von Chromosom-3 in den ZMZ zu bestimmen. Mit diesen Methoden konnten wir nachweisen, dass die ZMZ bei 91 % (n = 40 von 44) der UM-Patienten vorlagen, während die Monosomie-3 nur bei 58 % (n = 23 von 40) der ZMZ-positiven Patienten detektiert werden konnte. Wir beobachteten eine hohe Übereinstimmung zwischen dem Monosomie-3-Status der ZMZ und dem Primärtumor. Monosomie-3 in der ZMZ war auch mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium assoziiert und wurde bei den Patienten beobachtet, die Metastasen innerhalb von 4 Jahren entwickelten. [17] Der Nachweis von Monosomie-3 in den ZMZ durch unseren nicht-invasiven und wiederholbaren Ansatz

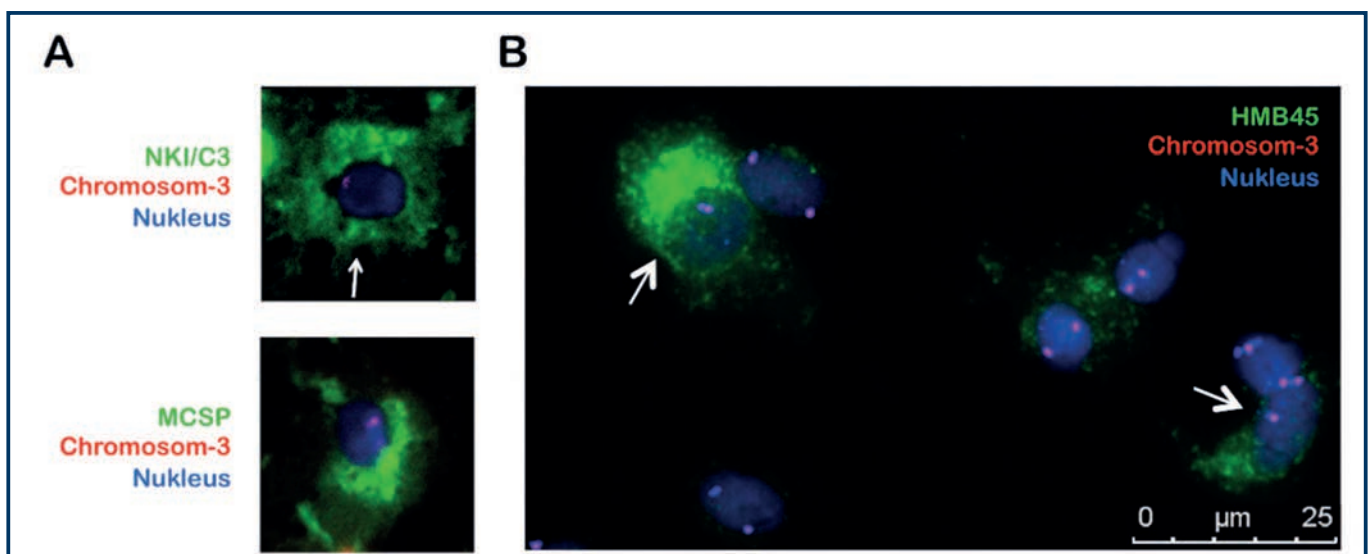


Abb. 1: Diagnostisches Potential von ZMZ zur Früherkennung der Transformation von Aderhaut-Nävi zu UM. (A) Beispiele für die ZMZ positiv für die Melanom-Marker MCSP oder NKI/ C3, die bei einem Patienten (männlich, 52 Jahre) mit einer verdächtigen uvealen Läsion nachgewiesen wurden, die nicht eindeutig als UM eingestuft werden konnte. Der Pfeil zeigt eine ZMZ mit Monosomie-3 an. (B) Eine Biopsie, die sechs Wochen nach der ZMZ-Analyse durchgeführt wurde, zeigte Zellen, die positiv für den Melanommarker HMB45 und Monosomie-3 (Pfeile) waren. Die pathologische Untersuchung bestätigte das Vorhandensein von melanozytären Proliferationen, bei denen der Verdacht auf ein malignes Melanom bestand.

kann daher wertvolle Einblicke in die molekularen Eigenschaften des Primärtumors liefern und die Identifizierung von UM-Patienten mit einem hohen Metastasierungsrisiko ermöglichen.

Die Analyse der ZMZ trägt auch ein großes Potenzial für die Früherkennung der malignen Transformation bei Patienten mit auffälligen Aderhaut-Nävi. Wie bereits erwähnt, wird eine Biopsie bei Nävus-Patienten nur betrachtet, wenn die Läsion höchst verdächtig erscheint. In solchen Fällen kann ein positiver ZMZ-Befund eine Bestätigungsbiopsie rechtfertigen. Im Gegensatz zur konventionellen Biopsie kann die ZMZ-Analyse während der langjährigen Beobachtung von Nävus-Patienten beliebig oft wiederholt werden. [18] Jedoch liegen bisher keine Studien zur Genauigkeit dieses Ansatzes bei der Früherkennung der malignen Umwandlung vor.

Um mehr Einblick in diesen Aspekt zu bekommen, wird die „Liquid Biopsy“ in unserer Klinik derzeit bei allen Patienten mit vermeintlichen Aderhaut-Nävi durchgeführt. Die Patienten werden umfassend darüber informiert, dass es sich um eine experimentelle Methode handelt und der Nachweis von ZMZ nicht mit einer Metastasierung gleichgesetzt werden sollte. Bisher führten wir die ZMZ-Untersuchungen in regulären Zeitabständen insbesondere bei Patienten mit verdächtigen, aber nicht eindeutigen klinischen Befunden durch. Bei solchen Patienten, die wiederholt ZMZ-positiv waren, erfolgte anschließend eine Probenbiopsie. Die pathologische Untersuchung der Biopsien konnte die maligne Transformation bei den ZMZ-positiven Patienten bestätigen, deren Nävi verdächtige klinische Veränderungen aufwiesen, die zuvor nicht als bösartig eingestuft werden konnten (Abbildung 1). Daher arbeiten wir derzeit weiter daran, das diagnostische Potenzial unseres ZMZ-Assays zu bestätigen, um die konventionelle Biopsie in naher Zukunft vollständig durch die „flüssige Biopsie“ ersetzen zu können.

Zusammenfassend besitzt der Nachweis von ZMZ ein erhebliches Potenzial für die frühzeitige Erkennung der Umwandlung verdächtiger Aderhaut-Nävi zu UM. Durch den Nachweis von Monosomie-3 in den ZMZ können zudem die UM-Patienten identifiziert werden, die ein höheres Risiko für Metastasen haben. Die frühzeitige Einschreibung solcher Patienten in klinische Studien vor der klinischen Manifestation von Metastasen könnte wiederum die Verhinderung oder Verzögerung der Metastasenbildung ermöglichen. Unser neuartiges, nichtinvasives „Flüssigbiopsie“-Verfahren verdient

daher weitere Aufmerksamkeit, um das Management von Aderhaut-Nävi und UM in naher Zukunft verbessern zu können.

Literatur:

- [1] Grisanti, S.; Tura, A. Uveal Melanoma. In *Noncutaneous Melanoma*; Scott, J. F., Gerstenblith, M.R., Eds.; Codon Publications: Brisbane (AU), 2018 ISBN 978-0-9944381-5-7.
- [2] Aronow, M. E.; Topham, A. K.; Singh, A. D. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol* 2018, 4, 145 - 151.
- [3] Blum, E. S.; Yang, J.; Komatsubara, K. M.; Carvajal, R. D. Clinical Management of Uveal and Conjunctival Melanoma. *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 2016, 30, 29 - 32, 34 - 43, 48.
- [4] Krantz, B. A.; Dave, N.; Komatsubara, K. M.; Marr, B. P.; Carvajal, R. D. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol* 2017, 11, 279 - 289.
- [5] PDQ Adult Treatment Editorial Board Intraocular (Uveal) Melanoma Treatment (PDQ): Health Professional Version. In *PDQ Cancer Information Summaries*; National Cancer Institute (US): Bethesda (MD), 2002.
- [6] Damato, B. Does ocular treatment of uveal melanoma influence survival? *Br. J. Cancer* 2010, 103, 285 - 290.
- [7] Scholes, A. G. M.; Damato, B. E.; Nunn, J.; Hiscott, P.; Grierson, I.; Field, J. K. Monosomy 3 in uveal melanoma: correlation with clinical and histologic predictors of survival. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003, 44, 1008 - 1011.
- [8] Kaliki, S.; Shields, C. L.; Shields, J. A. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol* 2015, 63, 93 - 102.
- [9] Shields, C. L.; Pefkianaki, M.; Mashayekhi, A.; Shields, J. A.; Ganguly, A. Cytogenetic results of choroidal nevus growth into melanoma in 55 consecutive cases. *Saudi J Ophthalmol* 2018, 32, 28 - 32.
- [10] Ardjomand, N.; Komericki, P.; Langmann, G.; Mattes, D.; Moray, M.; Scarpa-tetti, M.; El-Shabrawi, Y. Lymph node metastases arising from uveal melanoma. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2005, 117, 433 - 435.
- [11] Torres, V.; Triozzi, P.; Eng, C.; Tubbs, R.; Schoenfield, L.; Crabb, J. W.; Saunthararajah, Y.; Singh, A. D. Circulating tumor cells in uveal melanoma. *Future Oncol* 2011, 7, 101 - 109.
- [12] Wöll, E.; Bedikian, A.; Legha, S. S. Uveal melanoma: natural history and treatment options for metastatic disease. *Melanoma Res.* 1999, 9, 575 - 581.
- [13] Blanco, P. L.; Lim, L. A.; Miyamoto, C.; Burnier, M. N. Uveal melanoma dormancy: an acceptable clinical
- [14] Schuster, R.; Bechrakis, N. E.; Stroux, A.; Busse, A.; Schmittl, A.; Scheibenbogen, C.; Thiel, E.; Foerster, M. H.; Keilholz, U. Circulating tumor cells as prognostic factor for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2007, 13, 1171 - 1178.
- [15] Mocellin, S.; Hoon, D.; Ambrosi, A.; Nitti, D.; Rossi, C. R. The prognostic value of circulating tumor cells in patients with melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Cancer Res.* 2006, 12, 4605 - 4613.
- [16] Tura, A.; Lüke, J.; Merz, H.; Reinsberg, M.; Lüke, M.; Jager, M. J.; Grisanti, S. Identification of circulating melanoma cells in uveal melanoma patients by dual-marker immuno-enrichment. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014, 55, 4395 - 4404.
- [17] Tura, A.; Merz, H.; Reinsberg, M.; Lüke, M.; Jager, M. J.; Grisanti, S.; Lüke, J. Analysis of monosomy-3 in immunomagnetically isolated circulating melanoma cells in uveal melanoma patients. *Pigment Cell Melanoma Res* 2016, 29, 583 - 589.
- [18] Tura, A.; Lüke, J.; Grisanti, S. Liquid Biopsy for Uveal Melanoma. In *Noncutaneous Melanoma*; Scott, J. F., Gerstenblith, M. R., Eds.; Codon Publications: Brisbane (AU), 2018 ISBN 978-0-9944381-5-7.

Prof. Dr. med. Salvatore Grisanti

Prof. Dr. rer. nat Aysegül Tura

MiRNAs in der Tumordiagnostik - das Ziel, die analytische Sicherheit beim primären vitreoretinalen Lymphom zu verbessern

Voraussetzung für jede gute Tumorbehandlung ist die initiale sichere Diagnosesicherung. Während solide Tumore häufig extrem gut immunhistopathologisch gesichert werden können, schaut es bei den Lymphomen deutlich anders aus. Schon klinisch zeigt sich bei diesem Krankheitsbild, dass eine Einordnung des Befundes und die Abgrenzung zu Differentialdiagnosen schwerfällt. Nekrosen im Tumor erschweren ebenso die morphologische Diagnose. Dieses gilt für alle Lymphome und ebenfalls für Lymphome am Auge.

Das primäre vitreoretinale Lymphom, eine seltene, jedoch extrem maligne Krebserkrankung, wird zu Recht auch Maskeradesyndrom genannt. Neben der klinischen Ähnlichkeit zur Uveitis, ist die Diagnosegewinnung auch

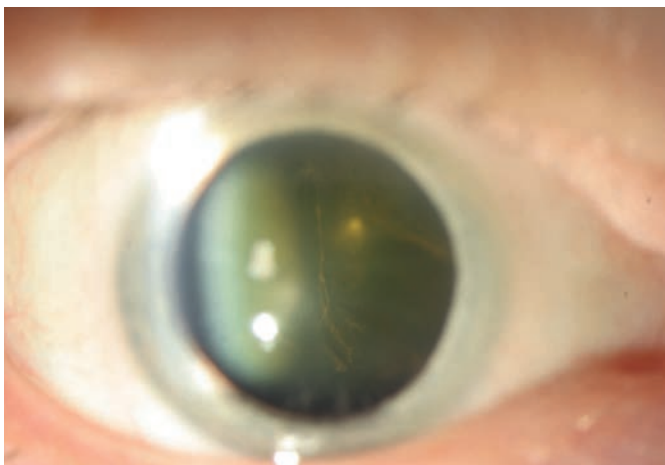


Abb. 1: Klinisches Bild einer Patientin mit einem primären vitreoretinalen Lymphom. Über die gesamte Netzhaut der Patientin sah man inselfartige Lymphomzelleninfiltrate, die in der Literatur auch gerne als leopardenfellartiges Muster beschrieben werden. Typisch sind häufig die kettenartige Anordnung der Zellen im Glaskörper. Im Verlauf konnte bei dieser Patientin mittels einer Glaskörperbiopsie die Diagnose gesichert werden. Es zeigten sich weitere Lymphomabsiedlungen im gesamten Körper wie z.B. im ZNS.

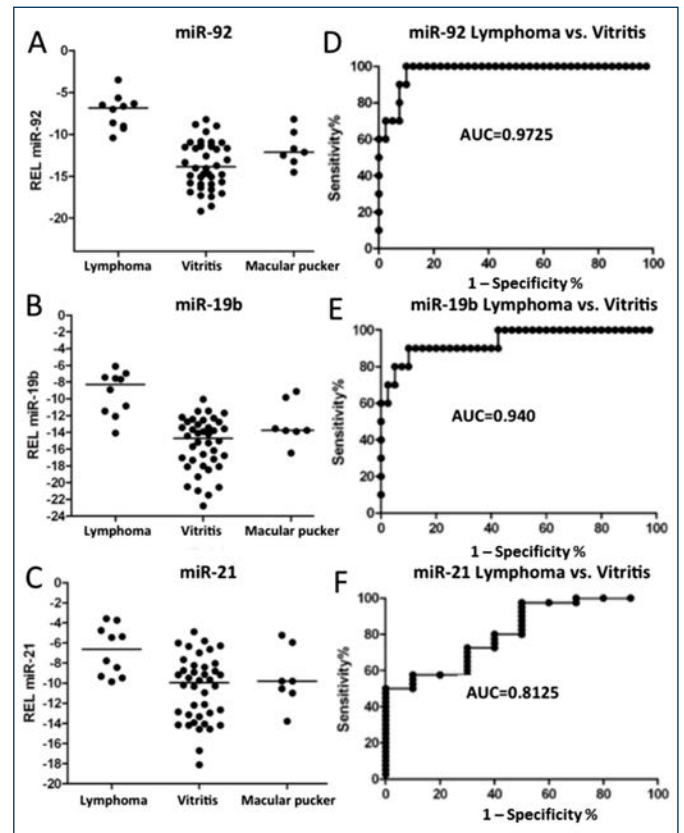


Abb. 2: zeigt auf der linken Seite die einzelnen gemessenen Werte (Punkte) der MiRNAs in Lymphompatienten, in Uveitispatienten und in Makular-Pucker-Patienten. Die Mittelwerte sind mit dem Strich jeweils symbolisiert. Auf der y-Achse handelt es sich um eine logarithmische Auftragung. Auf der rechten Seite sind die jeweiligen ROC-Kurven mit den einzelnen Area-Under-The-Curve-Werten aufgetragen. Hier lassen sich Spezifität und Sensitivität jeweils für die einzelnen MiRNAs, abhängig vom Cut-Off-Point, ablesen [5].

nach einer Gewinnung des Glaskörpers mittels Feinnadelaspiration oder einer Vitrektomie schwierig. Mit einer isolierten Zytologie des Gewebes erreicht man eine Sensitivität von ca. 45% bis 60% bei einer Spezifität von 90% bis 100% [1].

Ergänzt man diese Zytologie mit einer B-Zell-Phänotypmarkierung, erhöht sich die Sensitivität auf 80% bei einer 100% Spezifität [2].

PCR-basierte B-Zell-Klonalität Bestimmung haben bei diesem Krankheitsbild eine Sensitivität von 65% bis 95% bei einer Spezifität von ca. 90% [3].

In letzter Zeit konnten zwei Arbeiten aus Deutschland neue Ansatzpunkte für eine Diagnoseverbesserung beim primären vitreoretinalen Lymphom publiziert werden. Die Tübinger Arbeitsgruppe konnte eine MYD88 Mutationsveränderung in 71% aller untersuchten Lymphomproben nachweisen [4].

Mit einem aktuell von der Deutschen Krebshilfe mit ca. 860.000 Euro geförderten Projekt evaluieren beide Arbeitsgruppen unter der Leitung von PD Dr. med. Vinodh Kakkassery (Lübeck) und Prof. Dr. med. Falko Fend (Tübingen) diese neuen Biomarker. Hierbei werden ca. 14 Netzhautzentren Proben sammeln und im Anschluss die in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten klinisch nachverfolgen, um zu sehen, ob die neue molekularbiologische Analyse der bisherigen überlegen ist.

Unsere Arbeitsgruppe konnte, basierend auf Vordaten beim ZNS Lymphom, deutlich erhöhte Werte der MiRNA miR-91, -19b, 21 bestimmen.

Gerade für das miR-91 zeigt sich eine Sensitivität von 100% bei Spezifität von 90% beim vitreoretinalem Lymphom aus [5].

Während die MYD88 Mutationen wahrscheinlich eher eine Rolle in der Therapieentscheidung in der Zukunft haben wird, erweitern die MiRNAs potentiell das diagnostische Spektrum.

Ein Vorteil dieser Methode ist, dass die Zellen aus dem Glaskörper zur Untersuchung nicht benötigt werden und somit anderweitig analysiert werden können.

Literatur:

- [1] Davis, J.L., D.M. Miller, and P. Ruiz, Diagnostic testing of vitrectomy specimens. *Am J Ophthalmol*, 2005. 140(5): p. 822-829.
- [2] Missotten, T., et al., Multicolor flowcytometric immunophenotyping is a valuable tool for detection of intraocular lymphoma. *Ophthalmology*, 2013. 120(5): p. 991-6.
- [3] Wang, Y., et al., Molecular biomarkers for the diagnosis of primary vitreoretinal lymphoma. *Int J Mol Sci*, 2011. 12(9): p. 5684-97.
- [4] Bonzheim, I., et al., High frequency of MYD88 mutations in vitreoretinal B-cell lymphoma: a valuable tool to improve diagnostic yield of vitreous aspirates. *Blood*, 2015. 126(1): p. 76-9.
- [5] Kakkassery, V., et al., Vitreous microRNA levels as diagnostic biomarkers for vitreoretinal lymphoma. *Blood*, 2017. 129(23): p. 3130-3133.

Prof. Dr. med. Vinodh Kakkassery

Gemeinsam Gutes tun! Ihre Spende zur Stärkung der Augenheilkunde am UKSH

Mehr als 500.000 Menschen setzen jedes Jahr ihre Hoffnung und ihr Vertrauen in die Kenntnisse und Fähigkeiten unserer Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Damit das UKSH auch in Zukunft ein Garant für die bestmögliche medizinische Versorgung bleibt, benötigen wir Ihr wertvolles Engagement! Die Stärkung der Augenheilkunde am UKSH, Campus Lübeck, ist für uns gemeinsam mit vielen Freunden und Förderern eine Herzensangelegenheit.

Durch Ihre Unterstützung ermöglichen Sie Forschungsprojekte, die zu einem besseren Erkennen und Behandeln von Erkrankungen des Auges beitragen. Helfen Sie uns, die Forschung für erkrankte Patienten mit und deren Behandlungsmöglichkeiten voranzubringen. Gerne laden wir Sie herzlich ein, die Klinik für Augenheilkunde am Campus Lübeck mit einer Spende an den Freunde- und Förderverein des UKSH zu unterstützen.

Ihr Spendenwunsch/-zweck	Campus	Verfügungsber.	FW-Spendenschlüssel <small>zur Angabe im Verw.-Zweck</small>
Klinik für Augenheilkunde	Lübeck	Prof. Dr. Grisanti	FW22003

Ihre Angabe im Verwendungszweck

Bitte geben Sie im Verwendungszweck Ihrer Überweisung entsprechend Ihres Spendenwunsches den **oben genannten FW-Spendenschlüssel** an. Für zweckfreie Spenden geben Sie bitte die FW12002, UKSH-Spezial_AHK an.

100% kommt an | Spendenbescheinigung

100 % Ihres Engagements kommt bei der Klinik an, weil die Spenden-Verwaltungskosten vom UKSH getragen werden. Gerne stellen wir Ihnen für Ihr wertvolles Engagement eine Zuwendungsbescheinigung aus. Übermitteln Sie für deren Ausstellung und Zusendung bitte Ihre Adresse bei der Überweisung oder senden diese separat per E-Mail an gutestun@uksh.de.

Ihr Kontakt

UKSH Freunde- und Förderverein
c/o Stabsstelle Fundraising | Gutes tun!
☎ +49 (451) 500 10 520 | ✉ gutestun@uksh.de
📺 für YouTube bitte QR-Code scannen →
📘 facebook.com/ukshgutestun

uksh.de/gutestun

Immer up to date!

Den UKSH Freunde- und Förderverein und Gutes tun!-Projekte jetzt auf YouTube entdecken:





Starke Mitglieder-Gemeinschaft im UKSH Freunde- und Förderverein | uksh.de/gemeinsam

Der UKSH Freunde- und Förderverein wird getragen von einer starken Gemeinschaft von bereits **mehr als 680 Mitgliedern**. Seien Sie herzlich eingeladen, falls Sie es noch nicht sind, auch als Mitglied die Universitätsmedizin des UKSH nachhaltig zu stärken und profitieren Sie zugleich von vielen Vorteilen. Einfach den QR-Code scannen und Onlineantrag ausfüllen. Alle Infos unter: uksh.de/gemeinsam

uksh.de/gutestun

UKSH Gutes tun!-Spendenkonto



Direkt online spenden:

- a) unter uksh-spenden.de
- b) QR-Code scannen für Onlinespendenformular



Spenden über PayPal



UKSH Freunde- und Förderverein | Gemeinsam Gutes tun!

Empfänger: UKSH WsG e. V.

IBAN: DE75 2105 0170 1400 1352 22 | BIC: NOLADE21KIE

Bitte bei Ihrer Überweisung im Verwendungszweck angeben:

FW22003, HL: Klinik für Augenheilkunde *oder*

FW12002, UKSH-Spezial_AHK für eine zweckfreie Spende

**JETZT
Gutes tun!**
100 % kommen an.*

*100 Prozent des Engagements kommen bei den kleinen und großen Patienten an. Die Verwaltungskosten werden vom UKSH getragen.

Wir danken folgenden Werbepartnern für ihre Unterstützung:

Herausgeber:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Jens Scholz,
Vorstandsvorsitzender / CEO
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)
Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
www.uksh.de

Redaktionelle Gesamtleitung:

V.i.S.d.P.: Oliver Grieve

Text:

Klinik für Augenheilkunde,
Campus Lübeck

ISSN 2626-3238

Stand: August 2023

Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck, Aufnahme in
Online-Dienste und Internet sowie Vervielfältigung
nur mit Genehmigung des Herausgebers.

Verlag und Anzeigenverwaltung:

IPV-Informations-Presse-Verlags Gesellschaft mbH
Am Wiesengrund 1 · 40764 Langenfeld
☎ 02173 1095-100
☎ 02173 1095-111
info@ipv-medien.de
www.ipv-medien.de

Gestaltung und Satz:

HPH Grafik-Design
Syburgweg 44 · 58119 Hagen
☎ 02334 50 44 75
☎ 02334 50 44 76
info@hph-grafik-design.de
www.hph-grafik-design.de

Druck

DCM Druck Center Meckenheim GmbH
Werner-von-Siemens-Straße 13 · 53340 Meckenheim
☎ 02225 88 93 - 550
☎ 02225 88 93 - 558
schnichels@druckcenter.de
www.druckcenter.de