

Aus dem

Department für Augenheilkunde Tübingen
Universitäts-Augenklinik

**Ergebnisse der diagnostischen Vorderkammerpunktion
bei Verdacht auf herpetische Uveitis**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Eisele, Annika

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Deuter

2. Berichterstatter: Professorin Dr. K. Gekeler

Tag der Disputation: 04.07.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
1 Einleitung	8
1.1 Definition und Klassifikation der Uveitis	8
1.2 Epidemiologie der Uveitis.....	9
1.3 Diagnostik bei Uveitis.....	9
1.3.1 Polymerasekettenreaktion (PCR).....	10
1.3.2 Bestimmung des Goldmann-Witmer-Koeffizienten	12
1.3.3 Kultureller Erregernachweis	12
1.4 Klinische Befunde	13
1.4.1 Uveitis anterior.....	13
1.4.2 Uveitis intermedia	15
1.4.3 Uveitis posterior	16
1.4.4 Panuveitis	16
1.5 Herpes-Virus-assoziierte Uveitiden.....	17
1.5.1 Herpes simplex Virus (HSV)	17
1.5.2 Varizella Zoster Virus (VZV).....	18
1.5.3 Cytomegalievirus (CMV)	18
1.5.4 Epstein-Barr-Virus (EBV).....	19
1.6 Therapie einer Herpes-assoziierten Uveitis	20
1.7 Zielsetzung.....	22
2 Material und Methoden.....	24
2.1 Studiendesign	24
2.2 Ethikvotum	24

2.3	Patientenkollektiv	24
2.4	Vorderkammerpunktion.....	24
2.5	Klinische Untersuchung	25
2.6	Datenerfassung.....	26
2.7	Statistische Auswertung.....	27
2.7.1	Deskriptive Statistik.....	28
2.7.2	Analytische Statistik	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Anzahl der Vorderkammerpunktionen.....	29
3.2	Demographische Daten	29
3.2.1	Geschlechtsverteilung.....	29
3.2.2	Altersverteilung	29
3.2.3	Lateralität	30
3.2.4	Indikation für die diagnostische Vorderkammerpunktion.....	30
3.3	Ergebnis der diagnostischen Vorderkammerpunktion.....	31
3.4	Analyse der Patienten mit Nachweis von Herpesviren im Kammerwasser.....	33
3.4.1	Patienten mit positivem PCR-Befund von HSV.....	33
3.4.2	Patienten mit positivem PCR-Befund von VZV	34
3.4.3	Patienten mit positivem PCR-Befund von CMV	35
3.4.4	Altersverteilung der Patienten mit Herpesvirus-Infektionen	37
3.4.5	Patienten mit mehreren Vorderkammerpunktionen.....	38
3.4.6	Geschlechtsverteilung der Patienten mit Nachweis von Herpesviren im Kammerwasser	39
3.5	Klinische Befunde der Patienten mit Verdacht auf Herpes-assoziierte Uveitis.....	40
3.5.1	Lateralität	40

3.5.2	Geschlechtsverteilung.....	41
3.5.3	Altersverteilung	41
3.5.4	Nachweis von Rückflächenbeschlägen.....	42
3.5.5	Nachweis von Vorderkammerzellen.....	43
3.5.6	Nachweis von Fibrin im Auge.....	43
3.5.7	Intraokularer Druck	44
3.5.8	Irisatrophie	45
3.5.9	Linsentrübung	46
3.5.10	Nachweis von Glaskörperzellen.....	47
3.5.11	Nachweis von hinteren Synechien	48
4	Diskussion.....	49
4.1	Stellenwert der PCR-Analyse in der Diagnostik herpetischer Uveitiden.....	49
4.2	Vorteile und Einschränkungen der Polymerasekettenreaktion	51
4.3	Vergleich der PCR-Analyse mit der Bestimmung der intraokularen Antikörpersynthese	52
4.4	Konsequenzen des Nachweises von Herpesviren für die Therapie ...	55
4.5	Analyse der demographischen Daten	56
4.6	Klinische Befunde	59
4.7	Schlussfolgerung.....	60
4.8	Limitationen der Studie	61
5	Zusammenfassung.....	62
6	Literatur.....	64
7	Erklärung zum Eigenanteil	70
8	Danksagung	71

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
CMV	Cytomegalievirus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTPs	Desoxyribonukleosidtriphosphate
ELISA	Enzyme-linked-Immunsorbent Assay
EBV	Epstein-Barr-Virus
FU	Fuchs-Uveitis
GWC	Goldmann-Witmer-Koeffizient
HSV	Herpes-simplex-Virus
IUSG	International Uveitis Study Group (IUSG)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
mg	Milligramm
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N	Anzahl
OCT	Optische Kohärenztomographie
PCR	Polymerasekettenreaktion
PSS	Posner-Schlossman-Syndrom
SUN	Standardization of Uveitis Nomenclature
T.	Toxoplasma gondii
Tü-REX	Tübinger Research Experience

VZV Varizella-Zoster-Virus

µl Mikroliter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Uveitis anterior (Iritis) mit zentral betonten Rückflächenbeschlägen der Hornhaut	14
Abbildung 2: Alter der Patienten bei Vorderkammerpunktion, aufgeteilt nach Geschlecht	30
Abbildung 3: Anteil von HSV, VZV und CMV an den Vorderkammerpunktionen mit positivem Erregernachweis.....	33
Abbildung 4: Übersicht über das Alter der Patienten mit positivem PCR-Befund von Herpesviren.	37
Abbildung 5: Aufschlüsselung der Patienten mit Nachweis von Herpesviren im Kammerwasser nach Geschlecht.....	39
Abbildung 6: Bilaterale Beteiligung der Augen in Prozent	40
Abbildung 7: Geschlechtsverteilung der Patienten in Prozent.....	41
Abbildung 8: Vorhandensein von Rückflächenbeschlägen in Prozent.....	42
Abbildung 9: Nachweis von Vorderkammerzellen mit Gradeinteilung durch die Spaltlampenuntersuchung in Prozent.....	43
Abbildung 10: Vorkommen von intraokularer Druckerhöhung in Prozent	44
Abbildung 11: Nachweis von Irisatrophie in Prozent	45
Abbildung 12: Vorkommen von Linsentrübung bzw. Pseudophakie in Prozent	46
Abbildung 13: Nachweis von Glaskörperzellen in Prozent	47
Abbildung 14: Vorkommen von hinteren Synechien in Prozent.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der systemischen virustatischen Therapie bei herpetischen Uveitiden	21
Tabelle 2: Schema der Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group zur Gradeinteilung der Vorderkammerzellen	26
Tabelle 3: Übersicht über die Ergebnisse der diagnostischen Vorderkammerpunktion bei klinischem Verdacht auf herpetische Uveitis	32
Tabelle 4: Übersicht über die Ergebnisse der diagnostischen Vorderkammerpunktion der nicht- herpetischen Uveitiden	32
Tabelle 5: Vergleich der systemischen virustatischen Therapie vor und nach diagnostischer Vorderkammerpunktion bei Patienten mit positiver PCR auf HSV	34
Tabelle 6: Vergleich der systemischen virustatischen Therapie vor und nach diagnostischer Vorderkammerpunktion bei Patienten mit positiver PCR auf VZV	35
Tabelle 7: Vergleich der systemischen virustatischen Therapie vor und nach diagnostischer Vorderkammerpunktion bei Patienten mit positiver PCR auf CMV	36
Tabelle 8: Übersicht über die Ergebnisse verschiedener Studien mit PCR-Analysen von Kammerwasserproben	51
Tabelle 9: Vergleich der demographischen Daten verschiedener Studien von Patienten mit intraokularer Herpesviren-Infektion.....	58

1 Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation der Uveitis

Die Uveitis zählt zu den entzündlichen Augenerkrankungen und betrifft die Gefäßhaut des Auges (Uvea, Tunica vasculosa bulbi). Diese besteht aus Chorioidea (Aderhaut), Corpus ciliare (Ziliarkörper) und Iris (Regenbogenhaut), wobei die Lokalisation der Entzündung eine Einteilung der Erkrankung ermöglicht.

Entsprechend der anatomischen Klassifikation der SUN-Arbeitsgruppe (*Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group*) [1] können vier Formen differenziert werden: Bei der anterioren Uveitis ist die Entzündung vor allem in der Vorderkammer lokalisiert, wobei primär die Iris betroffen ist (Iritis), teilweise auch mit Beteiligung des Corpus ciliare (Iridozyklitis). Die intermediäre Uveitis ist insbesondere durch die Entzündung des Glaskörpers gekennzeichnet, eingeschlossen wird hier die Entzündung des Corpus ciliare. Davon zu unterscheiden ist die Uveitis posterior, die die Chorioidea (Chorioiditis) und/ oder Retina (Retinitis) betrifft. Sind alle Bereiche der Uvea betroffen, so spricht man von einer Panuveitis [1].

Eine weitere Klassifikation der Uveitiden erfolgt anhand der Erkrankungsursache, wobei infektiöse von nicht-infektiösen Formen unterschieden werden. Infektiöse Uveitiden können durch Viren (z.B. Herpes simplex Virus), Bakterien (z.B. Syphilis), Pilze (z.B. Candida) und Parasiten (z.B. Toxoplasmose) verursacht werden. Nicht-infektiöse Ursachen sind immunologische und rheumatische Erkrankungen, wie z.B. die juvenile idiopathische Arthritis und HLA-B27-assoziierte seronegative Spondyloarthritiden. Die International Uveitis Study Group (IUSG) unterscheidet zudem noch im Rahmen von Masqueradesyndromen eine neoplastische von einer nicht-neoplastischen Ätiologie [2].

Ist die Ursache der Uveitis nicht zu identifizieren, so spricht man von einer primären Uveitis (auch idiopathische oder endogene Uveitis). Die sekundäre

Form ist hingegen mit Systemerkrankungen oder Infektionen assoziiert und betrifft ca. 60% der Uveitis-Fälle [3].

1.2 Epidemiologie der Uveitis

Lee et al. (2017) [4] geben die Inzidenz der Uveitis mit 17-52 Fällen pro 100.000 Menschen pro Jahr und die Prävalenz mit 38-714 Fällen pro 100.000 an und beziehen sich dabei auf die Daten von Tsirouki et al. [5]. Die Erkrankung manifestiert sich überwiegend im Alter von 20 bis 50 Jahren [4, 5], wobei die anteriore Uveitis in Hinsicht auf die anatomische Einteilung die häufigste Form darstellt [4, 6]. Die Uveitis gehört zu den häufigsten Ursachen von Sehverlust weltweit [7].

1.3 Diagnostik bei Uveitis

Entsprechend der vielfältigen Ursachen einer Uveitis ist das Spektrum der möglichen Diagnostik groß. Neben einer Anamnese und Inspektion gehören auch die Visusbestimmung, Messung des Augeninnendrucks sowie eine Untersuchung des Glaskörpers und Augenhintergrundes zu den allgemeinen diagnostischen Maßnahmen. Ein notwendiger Teil der Diagnostik stellt zudem die Spaltlampenuntersuchung dar, mit der die Lokalisation der Entzündung bestimmt wird und die Klassifizierung in Uveitis anterior, intermedia oder posterior erfolgt [8].

Bei Verdacht auf ein Makulaödem können außerdem die Optische Kohärenztomographie (OCT) oder die Fluoreszeinangiographie (FLA) zur Anwendung kommen [8].

Serologische Untersuchungen bei Verdacht auf eine virale Genese der Uveitis haben in der Regel keinen diagnostischen Wert, da die Durchseuchungsrate in der Bevölkerung hoch ist (somit ist ein positiver IgG-Titer wenig aussagefähig) und eine rein okuläre Infektion nicht zu einem nachweisbaren Anstieg von IgM-Antikörpern im Serum führen wird [9].

Besteht die Vermutung des Vorliegens einer infektiösen Ursache der Uveitis und handelt es sich nicht um eine Blickdiagnose, so können invasive Verfahren zur Diagnosesicherung eingesetzt werden. In einem solchen Fall kann eine Vorderkammerpunktion mit Entnahme von Kammerwasser und anschließender Bestimmung des Erregers mittels Polymerasekettenreaktion (PCR), dem Nachweis spezifischer Antikörper oder durch Anzucht einer Kultur erfolgen [8]. Um das Kammerwasser zu gewinnen, ist eine Punktion der Vorderkammer nötig, wobei es sich in der Regel um einen komplikationsarmen Eingriff handelt [10]. Nach Möglichkeit sollte die Entnahme des Kammerwassers vor einer spezifischen Therapie durchgeführt werden, um die Wahrscheinlichkeit eines falsch negativen Ergebnisses nicht zu erhöhen [11].

1.3.1 Polymerasekettenreaktion (PCR)

Bei der PCR handelt es sich um ein diagnostisches Verfahren mit sehr hoher Sensitivität, das es erlaubt, selbst geringe Mengen von DNA zu detektieren [11]. Eine PCR-Diagnostik kann zudem auf verschiedene Viren gleichzeitig erfolgen [11].

Das Prinzip der PCR beruht auf der exponentiellen Vervielfältigung (Amplifikation) von Nukleotidsequenzen und wurde von Kary Mullis entwickelt, welcher dafür 1993 den Nobelpreis erhielt [12]. In dieser Studie stellte die aus dem Kammerwasser der Patienten isolierte Fremd-DNA des vermuteten Erregers die zu amplifizierende Nukleotidsequenz dar.

Ein PCR-Ansatz enthält folgende Materialien:

- Die Proben-DNA (Template)
- Synthetisierte Oligonukleotid-Primer, die komplementär zu den Enden des zu amplifizierenden DNA-Abschnitts sind
- Ausreichende Mengen der vier Desoxyribonukleosidtriphosphate (dNTPs: dATP, dGTP, dCTP, dTTP)
- Eine thermostabile Polymerase (z.B. Taq-Polymerase)
- Mg^{2+} zur Katalyse der Polymerase

Die PCR wird mit Hilfe eines Thermocyclers [12] durchgeführt und durchläuft wiederholt Zyklen, die aus drei Phasen bestehen. Als erstes werden die DNA-Doppelstränge denaturiert, was durch eine Hitzebehandlung bei ca. 94°C für 30 Sekunden [13] geschieht. Die beiden Stränge werden so voneinander getrennt. Anschließend erfolgt bei einer Temperatur von 60-70°C für ca. 30 Sekunden [13] die Anlagerung (engl. *Annealing*), bei der die Oligonukleotid-Primer eingesetzt werden, die gegenläufig orientiert sind und komplementär zum Ende des zu amplifizierenden DNA-Abschnitts binden. Eine Voraussetzung dafür ist, dass die Basensequenzen an den Enden dieses Abschnitts bekannt sind.

Die Primer dienen der Taq-Polymerase als Startpunkt und damit kann die dritte und letzte Phase, die Synthesephase, beginnen. Diese läuft in der Regel bei Temperaturen von 72°C [13] ab. Hierbei wird unter Verwendung von dNTPs vom 3'-Ende des Primers ausgehend ein DNA-Strang synthetisiert, der komplementär zum Template ist. Nach Durchlaufen der drei Phasen liegen die Einzelstränge nun wieder als Doppelstrang-DNA vor und stellen eine Kopie der Ausgangs-DNA dar. Durch erneute kurzfristige Temperaturerhöhung auf 94°C werden die DNA-Doppelstränge nochmals denaturiert und der Zyklus kann wiederholt werden. Insgesamt werden bei einer PCR in der Regel 30-40 Zyklen durchlaufen, was innerhalb weniger Stunden möglich ist [13]. Nach n Zyklen erhält man theoretisch 2^n Kopien der Proben-DNA [12]. Das Produkt der PCR, die DNA-Kopien, müssen anschließend noch weiter analysiert werden. Eine Möglichkeit dazu stellt die Gelelektrophorese dar, welche eine Größenbestimmung der DNA-Stränge und somit eine Abschätzung erlaubt, ob es sich bei der amplifizierten DNA auch um die gesuchte Sequenz handelt [14]. Eine weitere Option zur Identifizierung der DNA-Kopien ist das sogenannte fingerprinting. Dabei wird das PCR-Produkt durch Restriktionsendonukleasen geschnitten und Restriktionsfragmente mit hybridisierenden Gensonden markiert und anschließend identifiziert [14]. Eine zuverlässige Typisierung des DNA-Fragments wird zudem durch eine Sequenzierung ermöglicht [14].

1.3.2 Bestimmung des Goldmann-Witmer-Koeffizienten

Neben der PCR-Analyse gibt es noch ein weiteres Verfahren zum Nachweis von Erregern im Kammerwasser, nämlich die Messung von spezifischen Antikörpertitern mittels Enzyme-linked-Immunosorbent Assay (ELISA). Diese Methode wird allerdings nicht so häufig eingesetzt, denn nur die Labore von wenigen Zentren bieten diese Untersuchung an [15]. Zur Bestimmung der Antikörperaktivität wird dem Patienten bei der Kammerwasserpunktion zeitgleich Blutserum abgenommen. Die spezifisch gegen das jeweilige Virus gebildeten Antikörper werden anschließend sowohl im Serum als auch im Kammerwasser mittels ELISA gemessen. Aus diesen Werten wird der Goldmann-Witmer-Koeffizient (GWC) berechnet. Ein Index des GWC von ≥ 3 gilt dabei als positiver Nachweis einer intraokularen Antikörpersynthese [16].

Für die Berechnung des GWC wird folgende Formel verwendet [16]:

$$\text{GWC} = \frac{\text{spezifisches IgG(Auge)} / \text{spezifisches IgG(Serum)}}{\text{gesamtes IgG(Auge)} / \text{gesamtes IgG (Serum)}}$$

Eine mögliche Fehlerquelle dieses Verfahrens, die es zu beachten gilt, liegt in der möglichen Diffusion von Antikörpern ins Kammerwasser, die durch eine gestörte Blut-Kammerwasser-Schranke auftreten kann. In diesem Fall würde der GWC jedoch niedriger ausfallen [17].

1.3.3 Kultureller Erregernachweis

Eine weitere Methode zur Identifizierung des Erregers ist dessen kulturelle Anzucht aus der gewonnenen Kammerwasserprobe [18]. Grundlage der Speziesdifferenzierung sind die Bedingungen, unter der eine Anzucht des Erregers möglich ist. Hierzu wird eine dem zu erwartenden Erregerspektrum angepasste Auswahl an Optimal-, Differenzial- und Selektivnährmedien mit dem Pathogen beimpft. Selektivnährmedien dienen dabei der Anzucht bestimmter Erreger durch entsprechend angepasste Kulturmedien, auf denen sich nur ein begrenztes Spektrum an Spezies vermehren kann. Auch kann das Wachstum

unter bestimmten Temperaturen sowie dem Sauerstoffgehalt der Umgebung Hinweise zur Speziesdifferenzierung erbringen. Nach erfolgreicher Kultivierung des Erregers kann seine Morphologie nach entsprechender Anzucht mikroskopisch beurteilt werden [19].

1.4 Klinische Befunde

Differenziert werden muss zunächst zwischen einer akuten und einer chronischen Uveitis. Während die akute Entzündung meist plötzlich beginnt und bis zu drei Monate anhält, bleibt die chronische Uveitis länger als drei Monate bestehen und birgt ein höheres Risiko eines Sehverlustes [20, 21]. Die Symptome einer Uveitis können zudem erheblich variieren und unterscheiden sich je nach Lokalisation der Entzündung.

Alle Formen der Uveitis können mit der Zeit Komplikationen wie Katarakt, Glaukom oder Makulaödem entwickeln, welche die Sehfähigkeit reduzieren können [7]. Beim Makulaödem handelt es sich um eine pathologische Flüssigkeitsansammlung im Bereich der Makula, vor allem der Fovea, und um die häufigste Ursache einer irreversiblen Visusminderung bei Patienten mit Uveitis [22].

1.4.1 Uveitis anterior

Die akute Form der Uveitis anterior ist gekennzeichnet durch Rötung, Schmerz, Photophobie, Tränenfluss [20] und geringer Einschränkung der Sehschärfe [23]. Zudem kann es zu einem Spasmus des Irissphinkters kommen, was zu einer Reizmiosis führt [7]. Die chronische Uveitis anterior hingegen verläuft häufig asymptomatisch und mit einem schleichenden Verlust des Sehvermögens [23]. Die Diagnosestellung einer Uveitis ist nicht ohne eine Spaltlampenuntersuchung möglich [23]. Folgende Untersuchungsbefunde sind bei einer Uveitis anterior möglich:

Hornhautendothelpräzipitate: Dies sind Ablagerungen von Entzündungszellen auf dem Endothel, der innersten Hornhautschicht, die sich als Rückflächenbeschläge manifestieren. Sie erscheinen weiß bzw. grau und können in Form, Größe und Anordnung variieren [23] (siehe Abbildung 1). Dabei manifestieren sich die Hornhautendothelpräzipitate bei HSV-Infektion feindisseminiert bis granulomatös, während sie sich bei VZV-Infektion granulomatös mit gräulich-bräunlicher Farbe als sog. „Leopardenmuster“ darstellen können. Bei CMV-assoziierten Uveitiden erscheinen die Präzipitate meist fein, sternförmig und granulomatös und sind in der unteren Hornhauthälfte lokalisiert. Zudem werden sie häufig als „eulenaugenartig“ beschrieben [24].

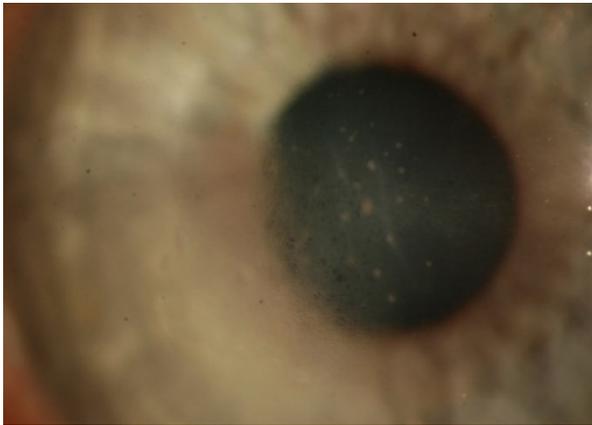


Abbildung 1: Uveitis anterior (Iritis) mit zentral betonten Rückflächenbeschlägen der Hornhaut [25]

Tyndall-Effekt: Im Rahmen der Uveitis kann es zur Schädigung und damit zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Gefäße der Iris kommen [16]. Dadurch kann Protein (insbesondere Albumin) in die Vorderkammer übertreten [23]. Das Licht der Spaltlampe wird dadurch gestreut, wobei man dann vom Tyndall-Effekt spricht.

Vorderkammerzellen: Das Vorhandensein und die Anzahl der Zellen in der Vorderkammer des Auges gehört zu den wichtigsten Kriterien, nach der die Entzündungsintensität der Uveitis beurteilt wird [16].

Intraokularer Druck: Der intraokulare Druck kann bei einer Uveitis anterior erhöht, erniedrigt oder auch normal sein. Ein erhöhter Augeninnendruck kann bei verschiedenen Formen der Uveitis vorkommen, insbesondere aber bei viralen Uveitiden wie z.B. beim Posner-Schlossmann-Syndrom oder bei Fuchs-Uveitis [7]. Von intraokularer Druckerhöhung spricht man dabei meist ab Werten von über 21 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) [26].

Linsentrübung: Die Entstehung einer Katarakt nimmt bei der Uveitis eine bedeutende Rolle ein, da sie in vielen Fällen für eine Visusminderung verantwortlich ist. Die Entstehung einer Katarakt wird zudem durch die Applikation von Steroiden begünstigt [27]. Die Entwicklung einer Katarakt im Rahmen Herpes-Virus-assoziiertes Uveitiden ist hingegen selten [28].

Irisatrophie: Auch die Atrophie der Iris gehört zu wichtigen Befunden einer anterioren Uveitis. Tritt eine Irisatrophie auf, so lässt dies eine virale Genese der Uveitis anterior vermuten [24]. Die Atrophie betrifft in diesem Fall das Stroma der Iris, wobei prominente Gefäße in der Spaltlampenuntersuchung sichtbar werden können [16].

Hypopyon: Hierbei handelt es sich um eine Ansammlung von Granulozyten in der vorderen Augenkammer [16]. Bei herpetischen Uveitiden tritt ein Hypopyon jedoch meist nur bei ausgeprägtem intraokularem Reizzustand auf [24].

Hintere Synechien: Die Entzündung kann Verklebungen der Iris mit der vorderen Linsenkapsel verursachen, man spricht dann von hinteren Synechien. Diese führen zu einer miotischen und entrundeten Pupille [23]. Bei Herpes-Virus-assoziierten Uveitiden kommen hintere Synechien jedoch selten vor [28].

1.4.2 Uveitis intermedia

Die Uveitis intermedia manifestiert sich meist in einer Entzündung der Pars plana des Ziliarkörpers [29], wobei die Entzündung meist beide Augen betrifft [7]. Ein

Symptom kann das Wahrnehmen von Glaskörperverdichtungen, auch Floater genannt, sein [30].

Ebenfalls kann eine Visusminderung auftreten [29]. Ein weiterer typischer Befund in der Spaltlampenuntersuchung ist das Auftreten von Konglomeraten von Entzündungszellen im Glaskörper, sogenannte „*Snowballs*“. Diese sind meist in der inferioren Peripherie lokalisiert [30]. Ebenfalls können Ablagerungen von Entzündungszellen auf der Pars plana, sogenannte „*snow banks*“, präsent sein [29]. Ein Vorderkammerreiz kann bei Uveitis intermedia vorkommen, er kann jedoch auch fehlen. Eine Rötung bzw. Schmerzen des Auges sind eher nicht zu erwarten [30]. Die Uveitis intermedia tritt häufig idiopathisch auf, kann jedoch in ca. 10% der Fälle mit einer Multiplen Sklerose assoziiert sein [23].

1.4.3 Uveitis posterior

Die posteriore Uveitis betrifft vor allem die Retina und Chorioidea. Die Symptomatik kann sowohl akut als auch schleichend beginnen und umfasst das Wahrnehmen von Schwebeteilchen und Reduktion der Sehschärfe [32]. Eine mögliche Manifestation einer Infektion mit Herpesviren, die vor allem immunkompetente Patienten betrifft, stellt die akute retinale Nekrose dar [29]. Diese geht häufig mit einem massiven Glaskörperreiz und einem Makulaödem einher. Auch möglich ist die Entstehung einer progressiven äußeren Retinaneurose, die vor allem bei immuninkompetenten Patienten auftritt und von einer geringeren Glaskörperinfiltration begleitet wird [33].

1.4.4 Panuveitis

Die Panuveitis kann die vorderen, mittleren und hinteren Abschnitte betreffen und somit in großer Variabilität alle Symptome und klinischen Befunde einschließen, die auch bei Uveitis anterior, intermedia und posterior möglich sind [7]. Eine Panuveitis manifestiert sich meist bei jüngeren Patienten, wobei in über 50% beide Augen betroffen sind [34].

1.5 Herpes-Virus-assoziierte Uveitiden

In den Industriestaaten sind nur ca. 11-21% der Uveitiden infektiös bedingt und werden in diesen Fällen dann meist durch Herpesviren verursacht [35]. Sowohl das Herpes-simplex-Virus (HSV), als auch das Varizella-Zoster-Virus (VZV), das Epstein-Barr-Virus (EBV) und das Cytomegalie-Virus (CMV) gehören zur Herpesviridae Familie und können Ursache für die Entstehung einer Uveitis sein [36]. Diese Viren können nach einer Erstinfektion in den Zellen persistieren (Latenz) und zu einem späteren Zeitpunkt reaktivieren [16, 37]. Dabei verbleiben HSV und VZV nach Primärinfektion latent in neuronalem Gewebe, während CMV in Leukozyten persistiert [24, 38].

1.5.1 Herpes simplex Virus (HSV)

Sowohl Typ 1 (HSV-1) als auch Typ 2 (HSV-2) des Herpes simplex Virus können Strukturen des Auges befallen, jedoch geschieht dies häufiger durch HSV-1 [39]. Eine HSV-assoziierte Uveitis anterior tritt praktisch immer einseitig auf, wobei Rezidive häufig sind [36]. Neben dem eventuellen Auftreten eines Hyphämas (Einblutung in die Vorderkammer) [16] können Hornhautendothelpräzipitate entstehen und auch eine Atrophie der Iris (segmental oder diffus) ist möglich. Zudem kann eine intraokulare Drucksteigerung auftreten, was in ca. 46-90% der Fälle vorkommt [40]. Die okuläre Hypertension entsteht dabei durch das Zusammenspiel verschiedener Faktoren. So kann das Trabekelwerk durch Entzündungszellen und Proteine verlegt werden. Besonders im Rahmen der HSV-induzierten Uveitis kann es zu einer Trabekulitis mit daraus folgender Erhöhung des Abflusswiderstands im Trabekelmaschenwerk bis hin zur Entstehung eines Sekundärglaukoms kommen. Auch begünstigt die Therapie mit Steroiden einen Augeninnendruckanstieg [28]. Eine HSV-assoziierte Uveitis anterior kann außerdem durch eine Keratitis begleitet werden und selten auch mit dem Auftreten von hinteren Synechien einhergehen, welche ebenfalls zur sekundären Drucksteigerung im Auge führen können [40, 41]. Im hinteren Augenabschnitt kann eine HSV-Infektion eine akute Retinaneurose auslösen bzw. zur Entwicklung einer progressiven äußeren Retinaneurose führen [33].

1.5.2 Varizella Zoster Virus (VZV)

Eine mögliche Komplikation der Infektion mit VZV ist der Zoster Ophthalmicus, der durch eine Reaktivierung einer VZV-Infektion mit Beteiligung des 1. Trigeminusastes (Nervus Ophthalmicus) entsteht. Tritt der Zoster Ophthalmicus gemeinsam mit Hautläsionen im Bereich der Nasenspitze auf, so spricht man vom Hutchinson-Zeichen. Dies lässt auf die Beteiligung des Nervus nasociliaris, einem Ast des Nervus Ophthalmicus, schließen [24]. Bei 50-70% der Patienten mit Zoster Ophthalmicus besteht eine okuläre Beteiligung, wobei eine Uveitis in bis zu 33% der Fälle auftritt [42]. In betroffenen Augen erscheinen häufig granulomatöse Hornhautpräzipitate und wie bei HSV-assoziierten Uveitiden kann es auch bei einer VZV-bedingten Uveitis zur Erhöhung des intraokularen Drucks sowie zur segmentalen oder diffusen Irisatrophie kommen [42]. Zudem können auch bei VZV-Infektion eine akute Retinaneekrose bzw. progressive äußere Retinaneekrose auftreten [33]. Präventiv kann eine VZV-Impfung einen effektiven Schutz vor einer durch diesen Erreger verursachten Uveitis bieten [43].

1.5.3 Cytomegalievirus (CMV)

Auch bei durch CMV verursachten Uveitiden treten intraokulare Druckerhöhungen durch eine bestehende Trabekulitis auf, sowie eine Atrophie des Irisstromas. Synechien hingegen sind eher untypisch [44].

Eine spezielle Erkrankung, die im Zusammenhang mit einer CMV-Infektion steht, ist das Posner-Schlossmann-Syndrom (PSS), auch glaukomatozyklitische Krise genannt. Es handelt sich hierbei um eine rezidivierend anfallsartig auftretende, einseitige Uveitis mit einhergehendem Anstieg des intraokularen Drucks auf 40-60 mmHg [6, 45]. Betroffen sind häufig Männer im Alter von 20-50 Jahren und es besteht die Gefahr der Entstehung eines sekundären Glaukoms [6]. Mögliche Befunde sind Hornhautendothelpräzipitate [6], vereinzelte Vorderkammerzellen, Irisatrophie [45] und eine leichte Einschränkung der Sehschärfe [45]. Ein weiterer möglicher Befund ist eine CMV-Retinitis, die vor allem bei immunsupprimierten Patienten auftritt [4, 46]. Die Entzündung breitet sich perivaskulär aus und in der

Funduskopie lassen sich weiße bis gelbliche Nekroseareale auf der Retina erkennen. Das Bild, das sich dadurch ergibt, bezeichnet man auch als „*frosted branch angiitis*“ [4, 46].

Ein weiteres Krankheitsbild, dessen Pathologie im Zusammenhang mit CMV diskutiert wird, ist die Fuchs Uveitis (FU) [47]. Neben CMV scheint vor allem eine Rubellavirus-Infektion eine zentrale Bedeutung in der Entstehung der Erkrankung einzunehmen [48]. Während das PSS als akutes Geschehen einzuordnen ist, handelt es sich bei der Fuchs-Uveitis um eine chronische Entzündung. Die FU tritt überwiegend einseitig auf und manifestiert sich in einer Uveitis anterior. Hasler et al. [49] schätzen den Anteil an Iridozyklitiden, die aufgrund einer Heterochromiezyklitis Fuchs auftreten, auf 2-11%. Die Symptomtrias der Erkrankung beinhalten Heterochromie, Katarakt und Glaukom, welche in starker Variation auftreten können [47]. Unter einer Heterochromie versteht man dabei eine unterschiedliche Irisfärbung an beiden Augen [50]. Bei einer Fuchs-Uveitis tritt eine Heterochromie in ca. 30% der Fälle auf, wobei die Iris des betroffenen Auges eine hellere Pigmentierung als das der Gegenseite aufweist [50]. Als weitere klinische Befunde können unter anderem diffus verteilte, granulomatöse Hornhautendothelbeschläge sowie Irisknötchen auftreten [16].

1.5.4 Epstein-Barr-Virus (EBV)

Das Epstein-Barr-Virus (Humanes-Herpes-Virus-4) ist weit verbreitet, weltweit sind über 90% der Menschen infiziert [51]. Eine EBV-Infektion im Kindesalter verläuft meist asymptomatisch, während sie sich im Jugend- oder Erwachsenenalter als infektiöse Mononukleose manifestieren kann. Im Rahmen einer Neoplasie (z.B. Burkitt-Lymphom) kann es zur Reaktivierung einer latenten Infektion mit EBV kommen [52].

Cunningham et al. (2020) [53] berichten von Studien, in denen die Höhe des EBV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) - Spiegels bzw. der Anti-EBV-Antikörper im Auge gemessen wurden. In diesen ergab sich, dass in bis zu 10% der Augen mit aktiver Entzündung eine Infektion mit EBV nachweisbar war. In den meisten

dieser Fälle lagen jedoch andere Ursachen der intraokularen Entzündung vor [53]. Allerdings hat der Nachweis einer EBV-assoziierten Uveitis in der klinischen Routine keine große therapeutische Bedeutung.

1.6 Therapie einer Herpes-assoziierten Uveitis

Die Auswahl der Therapie erfolgt in Abhängigkeit von der Ursache der Uveitis. Die Therapiemaßnahmen bei Uveitis umfassen im Allgemeinen sowohl topische als auch systemische Anwendungen, beispielsweise mit Kortikosteroiden und immunmodulierenden Substanzen. Bei hinteren Synechien erfolgt die Gabe von Zykloplegika, um die Verklebungen zu lösen bzw. solchen vorzubeugen. Besteht ein stark erhöhter Augendruck oder liegt ein Makulaödem vor, so kann die Behandlung mit Acetazolamid angezeigt sein. In Fällen von infektiöser Uveitis erfolgt eine Erreger-spezifische Therapie. Somit werden bakterielle Infektionen mit Antibiotika behandelt und herpetische Uveitiden mit Virustatika [54].

Während eine virale Uveitis anterior mit oraler Medikamentengabe behandelt werden kann, ist bei viraler Retinitis eine intravenöse und zusätzlich intravitreale Applikation des Virustatikums indiziert [9].

HSV- und VZV-Uveitiden werden mit Aciclovir oder Valaciclovir per os (p.o.) therapiert, wobei VZV-Infektionen höhere Dosen der Wirkstoffe benötigen [9]. Pleyer et. al (2010) [9] weisen auf mögliche Resistenzen gegen Aciclovir hin, die in der Literatur [55, 56] beschrieben werden. Eine Infektion mit CMV erfordert hingegen die Gabe von Ganciclovir intravenös bzw. Valganciclovir p.o. [54]. Ganciclovir kann auch intravitreal appliziert werden. Eine mögliche Alternative zu den zuvor genannten stellt zudem die intravenöse Therapie mit Foscarnet dar [57]. Eine durch EBV bedingte Uveitis verläuft häufig selbstlimitierend, eine Therapie kann jedoch unterstützend erfolgen. Hierbei verwendet werden Valaciclovir, Aciclovir und Famciclovir [4]. Zusätzlich zu den bereits genannten Therapien erfolgt bei einer viralen anterioren Uveitis die zusätzliche Gabe von topischen Medikamenten, in Form von Augentropfen oder Augensalbe. Hierbei

verwendet werden die antiviralen Wirkstoffe Aciclovir und Ganciclovir, sowie Kortikosteroide zur antiinflammatorischen Behandlung [24].

Eine Übersicht über die eingesetzten Virustatika und deren Dosierung bei einer möglichen systemischen Behandlung herpetischer Uveitiden ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht der systemischen virustatischen Therapie bei herpetischen Uveitiden [4, 54, 58]

Virus	Medikation	Initiale Tagesdosis	Applikationsform
HSV	Aciclovir	5x 400-800 mg	per os
	Valaciclovir	2-3x 1000 mg	per os
VZV	Aciclovir	5x 800 mg	per os
	Valaciclovir	3x 1000mg	per os
CMV	Ganciclovir	2x 5mg/kg KG	intravenös
	Valganciclovir	2x 900mg	per os
EBV	Valaciclovir	3x 1000mg	per os
	Aciclovir	5x 400-800 mg	per os
	Famciclovir	3x 500mg	per os

KG – Körpergewicht; HSV - Herpes-Simplex-Virus; VZV – Varizella-Zoster-Virus; CMV – Cytomegalievirus; EBV – Epstein-Barr-Virus; mg – Milligramm; kg - Kilogramm

1.7 Zielsetzung

Die möglichen Ursachen einer Uveitis sind zahlreich und dementsprechend müssen Diagnostik und Therapie individuell angepasst werden. In Fällen von Herpes-assoziierten Uveitiden ist eine wirksame Therapie durch Virustatika möglich, welche sich jedoch an dem auslösenden Herpes-Virus-Typ orientieren sollte.

Die große Relevanz einer zielgenauen Therapie liegt neben der Behandlung der Symptome auch in der Vermeidung von Komplikationen, wie z.B. Katarakt, Glaukom oder Erblindung, begründet.

Bei der herpetischen anterioren Uveitis handelt es sich häufig um eine Blickdiagnose an der Spaltlampe und auch die Anamnese kann wichtige Hinweise auf das Vorliegen dieser Entität liefern. Leider gelingt dies jedoch nicht immer. Bei unklaren Fällen oder wenn eine virustatische Therapie nicht wie erwartet anspricht, ist eine Sicherung der Diagnose wünschenswert.

Insbesondere bei dem durch das CMV-Virus ausgelösten Posner-Schlossmann-Syndrom, bei dem eine im Vergleich zu Aciclovir nebenwirkungsreichere und deutlich teurere Therapie mit Ganciclovir indiziert ist, sollte ein Virusnachweis versucht werden. Ein etabliertes Verfahren zum Nachweis des Erregers stellt die diagnostische Vorderkammerpunktion mit anschließender PCR-Untersuchung des entnommenen Kammerwassers dar.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Untersuchung der folgenden Fragestellungen:

- Wie häufig liefert die Vorderkammerpunktion einen Erregernachweis?
- Wie hoch ist der Anteil der Vorderkammerpunktionen, die bei Verdacht auf virale Uveitis erfolgen, gemessen an allen diagnostischen Vorderkammerpunktionen?
- Hat der Nachweis von Herpesviren in der Vorderkammerpunktion therapeutische Konsequenzen und, falls ja, welche?

- Ist die Wahrscheinlichkeit eines positiven Herpesvirusnachweises in der PCR-Analyse bei Vorliegen bestimmter klinischer Befunde signifikant erhöht?
- Vergleich der gewonnenen Ergebnisse mit Literaturdaten

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive, nicht-interventionelle Studie (Auswertung von Patientenakten). Die erhobenen personenbezogenen Daten wurden ausschließlich pseudonymisiert verarbeitet.

2.2 Ethikvotum

Die Studie wurde im Sommersemester 2019 im Rahmen der Tü-REX (Tübinger Research Experience) -Projektarbeit der Universität Tübingen begonnen. Anschließend wurde die Studie als Promotionsarbeit weitergeführt. Die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen erhob keine Bedenken gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens (Projektnummer: 514/2018BO2).

2.3 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Studie wurden die elektronischen Patientenakten aller Patienten ausgewertet, bei denen im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2019 in der Universitäts-Augenklinik Tübingen eine diagnostische Vorderkammerpunktion bei Uveitis durchgeführt worden war. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden Patienten, die eine Vorderkammerpunktion im Rahmen einer therapeutischen Maßnahme (z.B. Parazentese bei intravitrealer Injektion) erhielten.

2.4 Vorderkammerpunktion

Die diagnostische Vorderkammerpunktion wurde folgendermaßen durchgeführt: Bei allen Patienten fand die Punktion im Operationssaal unter dem Operationsmikroskop statt. Zuerst erfolgte eine Lokalanästhesie mit Conjuncain

Augentropfen. Nach der Desinfektion des Operationsbereichs mit Povidon-Iod-Lösung wurden dieser steril abgedeckt und die Augenlider mithilfe eines Lidsperrers fixiert. Anschließend erfolgte eine Punktion der perilibalen Kornea mit einer 30 Gauge-Kanüle und die Aspiration von 100 Mikroliter (μl) Kammerwasser aus der Vorderkammer. Zuletzt wurden antibiotische und steroidale Augentropfen appliziert.

Die PCR-Analyse der entnommenen Kammerwasserproben erfolgte durch das Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten des Universitätsklinikums Tübingen. Bestand der Verdacht auf eine bakterielle, parasitäre oder fungale Genese, so erfolgte der Probenversand in das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums Tübingen. Getestet wurde hierbei auf Vorkommen von Bakterien, Pilzen, Toxoplasmose oder den herpetischen Erregern HSV, VZV, CMV und EBV im Kammerwasser.

2.5 Klinische Untersuchung

Vor Durchführung der Vorderkammerpunktion erfolgten bei allen Patienten die folgenden Untersuchungen:

- Bestimmung des bestkorrigierten Fernvisus (Sehschärfe)
- Spaltlampenuntersuchung mit besonderem Augenmerk auf Vorhandensein von Rückflächenbeschlägen der Hornhaut, Vorderkammerzellen (Gradeinteilung siehe Tabelle 2), hinteren Synechien, Pathologien der Iris sowie Linsentrübungen
- Messung des Augeninnendrucks mittels Applannationstonometrie nach Goldmann
- Untersuchung des Glaskörpers sowie des Augenhintergrundes in Mydriasis (medikamentös erweiterter Pupille)

Tabelle 2: Schema der Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group zur Gradeinteilung der Vorderkammerzellen [1]

Grad	Zellen im Feld von 1mm x 1mm
0	<1
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

2.6 Datenerfassung

Um die Kriterien einer unabhängigen Stichprobe erfüllen zu können, wurden von den Patienten, bei denen mehrfach eine Vorderkammerpunktion durchgeführt wurde, jeweils nur die Daten der letzten Puktion berücksichtigt. Wurden am selben Tag beide Augen punktiert, wurde nur ein Auge, welches zufällig ausgewählt wurde, punktiert.

Folgende Parameter wurden erhoben:

- Demographie (Geschlecht der Patienten sowie Alter zum Zeitpunkt der Vorderkammerpunktion)
- Seite des punktierten Auges
- Klinische Verdachtsdiagnose
- Ergebnis der Vorderkammerpunktion

- Therapie vor und nach Detektion von Herpesviren im Kammerwasser

Darüber hinaus wurden folgende morphologische bzw. Spaltlampenbefunde erhoben:

- Augenbeteiligung unilateral oder bilateral
- Vorhandensein von Rückflächenbeschlägen der Hornhaut
- Vorhandensein und ggf. Zahl von Vorderkammerzellen
- Nachweis von Fibrin im Auge
- Augeninnendruck
- Vorliegen einer Irisatrophie
- Vorhandensein einer Linsentrübung
- Nachweis von Glaskörperzellen
- Vorhandensein von hinteren Synechien

Es wurde untersucht, ob das Vorhandensein bestimmter klinischer Befunde signifikant mit einem positiven Nachweis für Herpesviren im Kammerwasser assoziiert war. Verglichen wurden dabei die Befunde der Patienten mit Herpes-Nachweis in der PCR-Analyse mit den Patienten, bei denen zwar der Verdacht auf herpetische Uveitis bestand, jedoch kein Erreger im Kammerwasser detektiert werden konnte.

Bei einigen Patienten konnten einzelne dieser Befunde nicht aus den Patientenakten erhoben werden, diese wurden in der entsprechenden Auswertung nicht berücksichtigt. Aufgrund dessen sind die Gruppengrößen je nach Parameter unterschiedlich groß.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse und graphische Darstellung der Daten erfolgte mit Excel Version 16.0 und mit „IBM SPSS Statistics“ Version 26.

2.7.1 Deskriptive Statistik

Zur Auswertung der Daten wurden folgende Werte erfasst: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum.

Der Boxplot wurde mit Hilfe des Programms SPSS erstellt und stellt neben Median, Minimum und Maximum der Daten auch das erste und dritte Quartil dar.

2.7.2 Analytische Statistik

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Vorderkammerpunktionen wurde mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors auf Normalverteilung geprüft. Hierbei erfolgte die Prüfung für beide Geschlechter getrennt. Bei einer Signifikanz dieses Tests größer als 0,05 ist von einer Normalverteilung der Daten auszugehen.

Die statistische Auswertung erfolgte sowohl mit Excel Version 16.0 als auch mit „IBM SPSS Statistics“ Version 26.

Zur Prüfung der Signifikanz der Parameter wurde für den intraokularen Druck, das Geschlecht und für die Linsentrübung der Chi-Quadrat-Test verwendet. War mindestens eine der erwarteten Zahlenwerte kleiner als 5, so wurde der exakte Fisher-Test angewandt. Dies war bei der Auswertung der Parameter Augenbeteiligung, Rückflächenbeschläge, Glaskörperzellen, Vorderkammerzellen, Fibrin, Irisatrophie und hintere Synechien der Fall. Die Prüfung auf Signifikanz für das mittlere Alter der Patienten erfolgte mit dem T-Test für unabhängige Stichproben. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf den Wert $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Anzahl der Vorderkammerpunktionen

Von 157 Patienten, bei denen im Zeitraum von Januar 2008 bis einschließlich Dezember 2019 eine Vorderkammerpunktion durchgeführt wurde, konnten 142 Patienten in die Auswertung eingeschlossen werden. Bei 11 Patienten wurde dasselbe Auge im Verlauf zweimal, bei einem Patienten dreimal punktiert. Bei zwei Patienten erfolgte die Punktion beider Augen, wovon bei einem Patienten beide Punktionen am gleichen Tag stattfanden. Da, wie im Methodenteil beschrieben, aus statistischen Gründen pro Patient jeweils nur eine Vorderkammerpunktion in die Auswertung eingeflossen ist, konnten entsprechend 142 Punktionen analysiert werden.

3.2 Demographische Daten

3.2.1 Geschlechtsverteilung

Von den 142 Patienten waren 62 weiblich (43,7%) und 80 männlich (56,3%).

3.2.2 Altersverteilung

Das mittlere Alter aller Patienten zum Zeitpunkt der Vorderkammerpunktion betrug 54,4 Jahre ($\pm 18,1$ Jahre; 7-92 Jahre). Die weiblichen Patienten waren durchschnittlich 59,2 Jahre ($\pm 17,1$ Jahre; 21-92 Jahre), die männlichen Patienten durchschnittlich 50,6 Jahre ($\pm 18,1$ Jahre; 7-83 Jahre) alt (siehe Abbildung 2).

Für das Alter der Frauen ($p=0,2$) und der Männer ($p=0,2$) ergibt sich jeweils eine Normalverteilung.

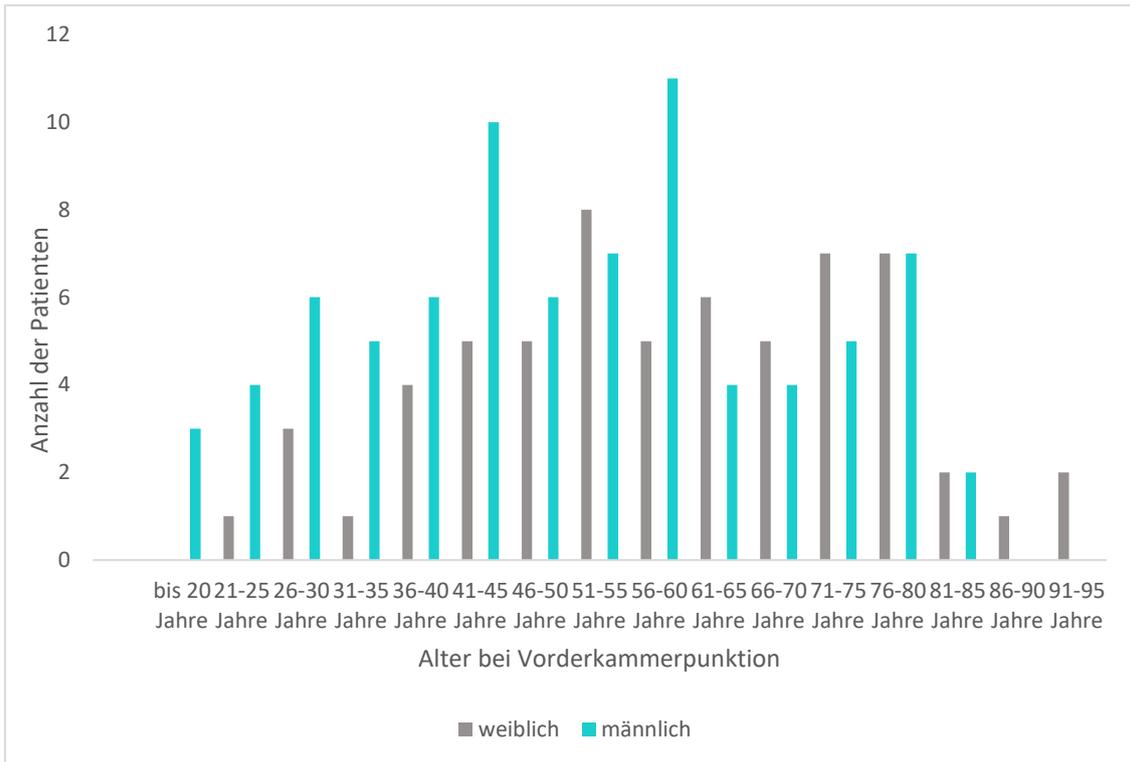


Abbildung 2: Alter der Patienten bei Vorderkammerpunktion aufgeteilt nach Geschlecht

3.2.3 Lateralität

Von den 142 Punktionen erfolgten 65 (45,8%) am rechten und 77 (54,2%) am linken Auge.

3.2.4 Indikation für die diagnostische Vorderkammerpunktion

Bei 112 Patienten (78,9%) erfolgte die diagnostische Vorderkammerpunktion wegen des Verdachts auf eine Herpes-Virus-assoziierte Uveitis. Bei 106 (94,6%) der 112 Patienten bestand eine anteriore Uveitis, bei einem Patienten (0,9%) eine intermediäre Uveitis sowie bei vier Patienten (3,6%) eine posteriore Uveitis. Bei einem Patienten ist die Lokalisation nicht bekannt, ebenso bei den 30 Patienten, bei denen der Verdacht auf eine nicht-herpetische Genese der Uveitis bestand.

3.3 Ergebnis der diagnostischen Vorderkammerpunktion

Die Ergebnisse der diagnostischen Vorderkammerpunktion mit anschließender PCR-Analyse oder mikrobiologischem Befund sind in den Tabellen 3 und 4, sowie in Abbildung 3 aufgezeigt. In 30 (21,1%) der 142 analysierten Kammerwasserproben konnte ein Erreger nachgewiesen werden. In 25 (83,3%) dieser 30 Proben fiel die PCR-Analyse auf ein Herpes-Virus positiv aus. Dies entspricht 22,3% der 112 Patienten, bei denen die Vorderkammerpunktion unter dem Verdacht einer Herpes-Virus-assoziierten Uveitis durchgeführt worden war. CMV stellte dabei den am häufigsten nachgewiesenen Erreger dar, wohingegen EBV in keiner der 142 Kammerwasserproben detektiert wurde. Bei neun der 142 Patienten bestand der Verdacht auf Toxoplasmose-assoziierte Uveitis, wobei zwei davon einen positiven Befund in der PCR-Analyse ergaben. Die Verdachtsdiagnose hat sich also bei 22,2% dieser Fälle bestätigt. In vier weiteren Fällen wurde eine Pilz-assoziierte Uveitis vermutet, wovon jedoch keiner durch die Kammerwasseranalyse bestätigt werden konnte. Zudem bestand bei 17 Patienten die Vermutung einer bakteriellen Genese der Uveitis, was sich in drei Fällen (17,6%) durch Anlage einer Kultur bestätigte. Bei den nachgewiesenen Bakterien handelte es sich um *Propionibacterium species*, *Acinetobacter haemolyticus* und *Streptococcus species*.

Tabelle 3: Übersicht über die Ergebnisse der diagnostischen Vorderkammerpunktion bei klinischem Verdacht auf herpetische Uveitis

Verdachtsdiagnose	Anzahl Vorderkammerpunktionen; N	Positiv; N (%)	nachgewiesener Erreger; N (%)
Herpetische Uveitis	112	25 (22,3%)	HSV: 8 (7,1%)
			VZV: 7 (6,3%)
			CMV: 10 (8,9%)

N – Anzahl; HSV- Herpes-Simplex-Virus; VZV- Varizella-Zoster-Virus; CMV- Cytomegalievirus

Tabelle 4: Übersicht über die Ergebnisse der diagnostischen Vorderkammerpunktion der nicht-herpetischen Uveitiden

Vermuteter Erreger der Uveitis	Anzahl und Analyseverfahren der Vorderkammerpunktionen; N			Positiv; N		
	PCR	Kultur	gesamt	PCR	Kultur	gesamt
Bakterien	1	16	17	0	3	3 (17,6%)
T. gondii	9	0	9	2	0	2 (22,2%)
Pilz	3	1	4	0	0	0

N – Anzahl; PCR- Polymerasekettenreaktion; T. gondii- Toxoplasma gondii

Abbildung 3 veranschaulicht den Anteil der Fälle mit Detektion von HSV, VZV und CMV in der PCR-Analyse an den 30 Vorderkammerpunktionen mit positivem Erregernachweis.

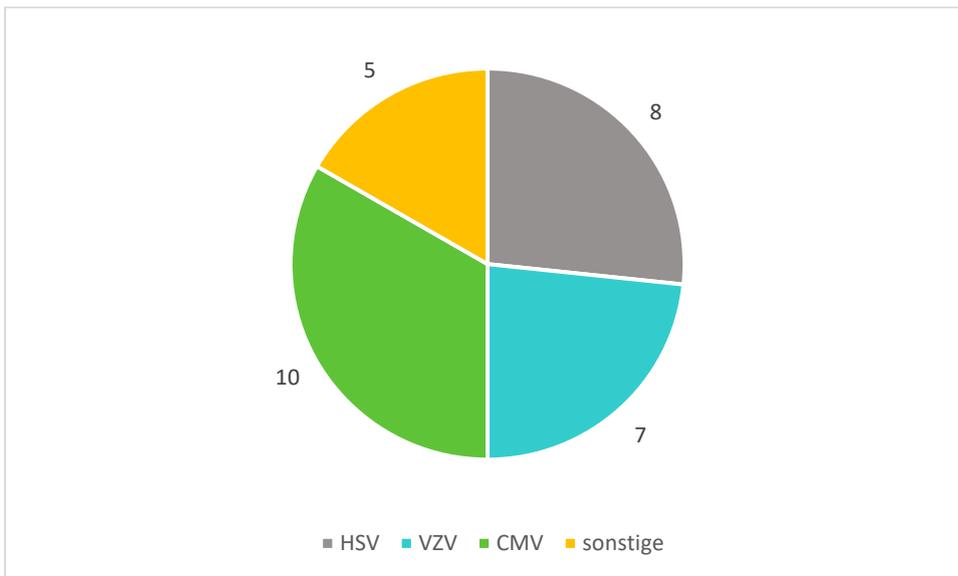


Abbildung 3: Anteil von HSV, VZV und CMV an den Vorderkammerpunktionen mit positivem Erregernachweis. HSV- Herpes-simplex-Virus; VZV- Varizella-Zoster-Virus; CMV- Cytomegalievirus

3.4 Analyse der Patienten mit Nachweis von Herpesviren im Kammerwasser

3.4.1 Patienten mit positivem PCR-Befund von HSV

Eine Zusammenstellung der Patienten, bei denen HSV im Kammerwasser detektiert werden konnte, liefert Tabelle 5.

Das Ergebnis der Vorderkammerpunktion hatte bei der Mehrzahl der Patienten mit Nachweis von HSV therapeutische Konsequenzen. Bei einem Patienten (Nr. 21 in Tab. 5) wurde eine systemische Therapie mit Valganciclovir, bei fünf weiteren (Nr. 40, 99, 114, 127 in Tab. 5) eine systemische Therapie mit Aciclovir begonnen. Bei einem weiteren Patienten (Nr. 71 in Tab. 5) wurde eine bereits

zuvor extern begonnene Therapie mit Aciclovir fortgesetzt, nachdem die Verdachtsdiagnose des Zuweisers durch die Punktion bestätigt werden konnte. Lediglich bei einem Patienten (Nr. 90 in Tab. 5) ist die Therapie nach Punktion unbekannt.

Tabelle 5: Vergleich der systemischen virustatischen Therapie vor und nach diagnostischer Vorderkammerpunktion bei Patienten mit positiver PCR auf HSV

Patient	Alter bei Vorderkammerpunktion	Virustatikum vor Erregernachweis	Virustatikum nach Erregernachweis
21	37 Jahre	keines	Valganciclovir
40	72 Jahre	keines	Aciclovir
71	40 Jahre	Aciclovir	Aciclovir
90	45 Jahre	keines	unbekannt
99	76 Jahre	keines	Aciclovir
100	58 Jahre	keines	Aciclovir
114	64 Jahre	keines	Aciclovir
127	53 Jahre	keines	Aciclovir

HSV- Herpes-simplex-Virus; PCR- Polymerasekettenreaktion

3.4.2 Patienten mit positivem PCR-Befund von VZV

Bei sieben Patienten konnte ein Vorliegen von VZV im Kammerwasser festgestellt werden. Bei zwei dieser Patienten (Nr. 1, 94 in Tab. 6) wurde neu eine systemische Therapie mit Aciclovir begonnen. Bei einem weiteren Patienten (Nr. 73 in Tab. 6) wurde eine zuvor bestehende Therapie mit Ganciclovir auf Aciclovir umgestellt.

Vier Patienten erhielten bereits vor der Kammerwasseranalyse eine Therapie mit Aciclovir. Bei einem dieser Patienten (Nr. 72 in Tab. 6) lagen trotz Aciclovir-

Therapie retinale Infiltrate vor und unter Verdacht auf eine beginnende Retinaneekrose sollte die Punktion die Verdachtsdiagnose der Herpesvirusinfektion bestätigen. Bei einem weiteren Patienten (Nr. 111 in Tab. 6) sollte durch die Punktion eine Abgrenzung zur Differentialdiagnose einer Toxoplasmose Retinochorioiditis erfolgen. Bei zwei Patienten (Nr. 76 und 133 in Tab. 6) bestanden Zweifel an der Effektivität der bereits vorbestehenden Therapie mit Aciclovir, weshalb mittels Punktion die bisherige Arbeitsdiagnose überprüft werden sollte.

Tabelle 6: Vergleich der systemischen virustatischen Therapie vor und nach diagnostischer Vorderkammerpunktion bei Patienten mit positiver PCR auf VZV

Patient	Alter bei Vorderkammerpunktion	Virustatikum vor Erregernachweis	Virustatikum nach Erregernachweis
1	55 Jahre	keines	Aciclovir
72	70 Jahre	Aciclovir	Aciclovir
73	63 Jahre	Ganciclovir	Aciclovir
76	77 Jahre	Aciclovir	Aciclovir
94	69 Jahre	keines	Aciclovir
111	52 Jahre	Aciclovir	Aciclovir
133	53 Jahre	Aciclovir	Aciclovir

VZV- Varizella-Zoster-Virus; PCR- Polymerasekettenreaktion

3.4.3 Patienten mit positivem PCR-Befund von CMV

Von den 25 nachgewiesenen herpetischen Uveitiden konnten 10 (40,0%) auf CMV zurückgeführt werden. Nach Erhalt des positiven PCR-Ergebnisses wurde bei 9 Patienten Valganciclovir zur systemischen Therapie eingesetzt. Davon wurden 7

Patienten vor der Vorderkammerpunktion mit Aciclovir behandelt. Zwei weitere Patienten (Nr. 59 und 145 in Tab. 7) hatten vor der Vorderkammerpunktion keine virustatische Therapie erhalten. Ein Patient (Nr. 67 in Tab. 7) erhielt sowohl vor als auch nach PCR-Befund eine systemische Therapie mit Ganciclovir, diese musste also nicht angepasst werden.

Eine Zusammenstellung dieser Ergebnisse liefert Tabelle 7.

Tabelle 7: Vergleich der systemischen virustatischen Therapie vor und nach diagnostischer Vorderkammerpunktion bei Patienten mit positiver PCR auf CMV

Patient	Alter bei Vorderkammerpunktion	Virustatikum vor Erregernachweis	Virustatikum nach Erregernachweis
15	54 Jahre	Aciclovir	Valganciclovir
59	47 Jahre	keines	Valganciclovir
62	58 Jahre	Aciclovir	Valganciclovir
64	26 Jahre	Aciclovir + Ganciclovir	Valganciclovir
67	37 Jahre	Ganciclovir	Ganciclovir
93	61 Jahre	Aciclovir	Valaciclovir + Valganciclovir
137	18 Jahre	Aciclovir	Valganciclovir
145	45 Jahre	keines	Valganciclovir
148	23 Jahre	Aciclovir	Valganciclovir
153	60 Jahre	Aciclovir	Valganciclovir

CMV- Cytomegalievirus; PCR- Polymerasekettenreaktion

3.4.4 Altersverteilung der Patienten mit Herpesvirus-Infektionen

Abbildung 4 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen den positiven PCR-Nachweisen der jeweiligen Herpesviren und dem Alter der Patienten bei Vorderkammerpunktion. Dargestellt sind jeweils die Spannweite, der Median, das erste und dritte Quartil sowie der Interquartilsbereich.

Die Patienten mit Nachweis von HSV im Kammerwasser waren durchschnittlich 56 Jahre alt (Median: 55,5 Jahre; 37-76 Jahre). Etwas älter stellen sich die Patienten mit positivem PCR-Befund von VZV dar, diese hatten bei der Vorderkammerpunktion ein Alter von durchschnittlich 63 Jahren (Median: 63 Jahre; 52-77 Jahre). Anders verhält es sich bei den Patienten mit Nachweis von CMV in der PCR. Diese waren mit einem Durchschnittsalter von 43 Jahren (Median: 46 Jahre; 18-61 Jahre) bei Punktion der Vorderkammer deutlich jünger als diejenigen mit einer HSV- oder VZV-Infektion. Im Vergleich zu den Patienten mit VZV-Infektion war dieser Altersunterschied statistisch signifikant (T-Test für unabhängige Stichproben, zweiseitig: $p=0,011$).

Bei 23 (92,0%) dieser 25 Patienten lag eine Uveitis anterior vor, zwei Patienten hingegen waren von einer CMV-Retinitis und somit von einer Uveitis posterior betroffen.

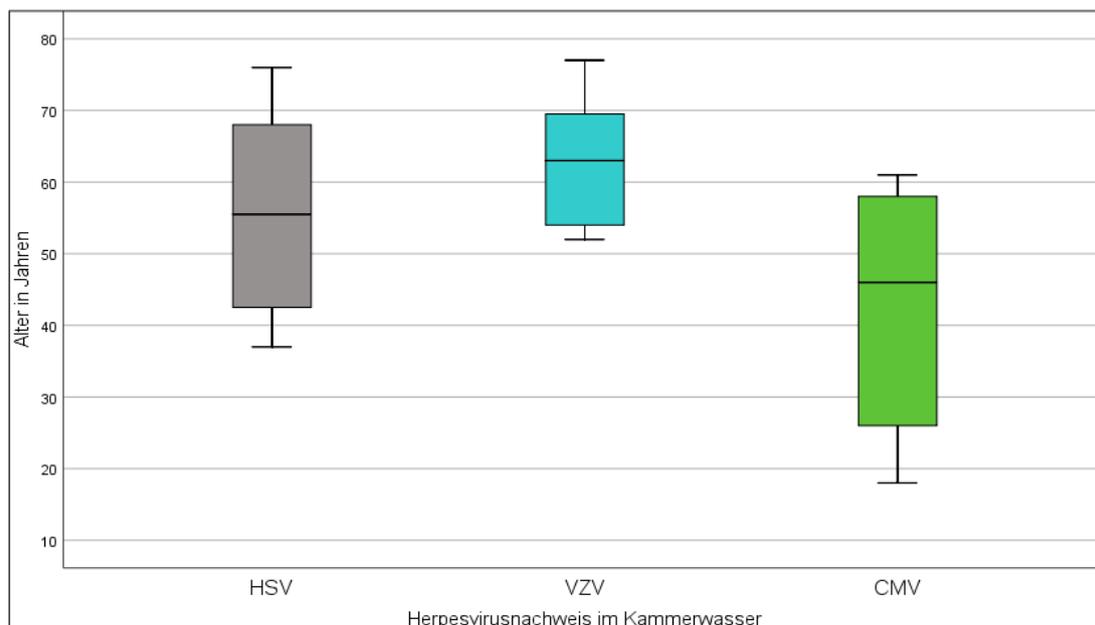


Abbildung 4: Übersicht über das Alter der Patienten mit positivem PCR-Befund von Herpesviren. HSV- Herpes-simplex-Virus; VZV- Varizella-Zoster-Virus; CMV- Cytomegalievirus

3.4.5 Patienten mit mehreren Vorderkammerpunktionen

Insgesamt 14 der 142 Patienten erhielten mehr als eine diagnostische Vorderkammerpunktion. Von diesen wurden elf Patienten zweimal bei Verdacht auf Herpes-Virus-assoziierte Uveitis punktiert. Lediglich eine Punktion bei „Patient 21“ (siehe Tabelle 5) konnte dabei einen Erregernachweis im Kammerwasser erbringen. Es handelt sich hierbei um eine Frau, bei der die zwei Vorderkammerpunktionen im Abstand von 7,5 Monaten erfolgten. In beiden Fällen bestand der Verdacht auf herpetische Uveitis anterior, wobei die erste Punktion am linken Auge und die zweite am rechten Auge vorgenommen wurde. Die erste PCR-Analyse konnte keinen Erregernachweis erbringen, die zweite Untersuchung am rechten Auge hingegen konnte HSV im Kammerwasser der Patientin detektieren.

Bei einem weiteren Patienten wurde das Kammerwasser nach der ersten Punktion auf Vorliegen von Bakterien untersucht, bei der zweiten Punktion auf Vorliegen von Herpesviren. In keiner der beiden Untersuchungen konnte ein Erreger detektiert werden. Ein anderer Patient erhielt insgesamt drei Vorderkammerpunktionen, die im Abstand von jeweils mehr als einem Jahr lagen. Dabei wurde das Kammerwasser bei der ersten Punktion auf Toxoplasmose, bei der zweiten auf Bakterien und Herpesviren und bei der dritten Punktion ausschließlich auf Herpesviren untersucht. Ein Erregernachweis gelang in keiner der drei Analysen.

Bei einem Patienten wurden am gleichen Tag die Vorderkammern beider Augen punktiert. Hier konnten in beiden Augen Streptokokken nachgewiesen werden. Von den 14 Patienten mit mehr als einer Punktion konnte also bei zwei (14,3%) ein Erreger im Kammerwasser detektiert werden.

3.4.6 Geschlechtsverteilung der Patienten mit Nachweis von Herpesviren im Kammerwasser

In Abbildung 5 sind die 25 Patienten mit positivem PCR-Befund von HSV, VZV und CMV veranschaulicht, aufgeteilt nach ihrem jeweiligen Geschlecht.

Fünf der acht Patienten (62,5%) mit nachgewiesener intraokularer HSV-Infektion waren weiblich. Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug bei HSV-positivem Nachweis somit 1,7:1. Von den sieben Patienten mit VZV-Nachweis waren fünf (71,4%) weiblich, was einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 2,5:1 entspricht. Die Patienten, bei denen die PCR-Analyse eine CMV-Infektion detektieren konnte, waren ausschließlich männlich.

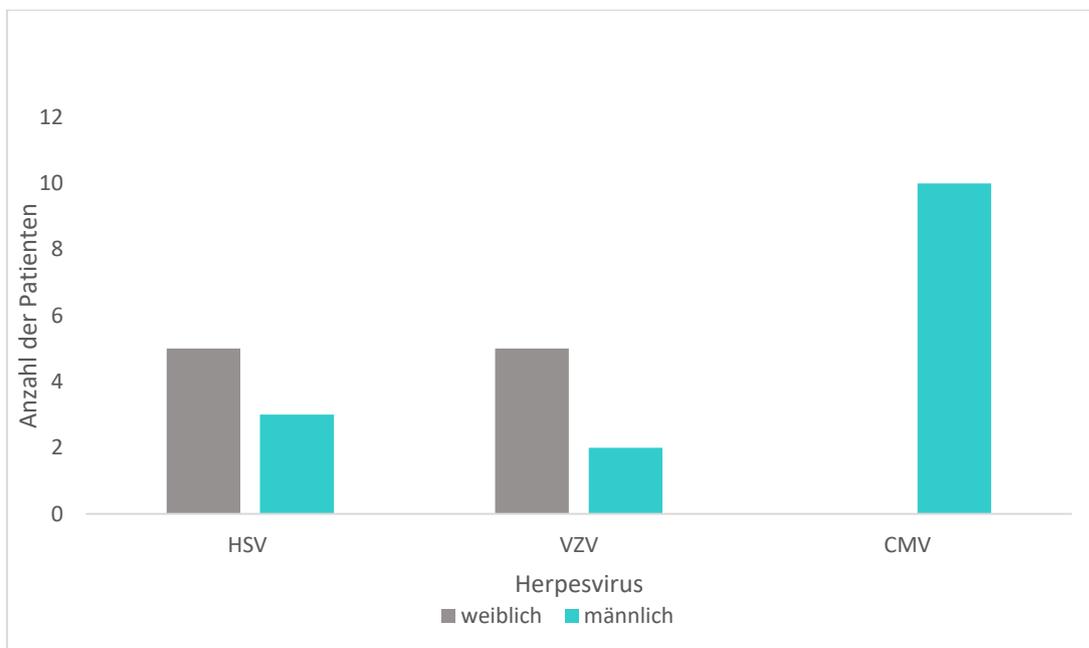


Abbildung 5: Aufschlüsselung der Patienten mit Nachweis von Herpesviren im Kammerwasser nach Geschlecht. HSV- Herpes-simplex-Virus; VZV- Varizella-Zoster-Virus; CMV- Cytomegalievirus

3.5 Klinische Befunde der Patienten mit Verdacht auf Herpes-assoziierte Uveitis

Im Folgenden sind die klinischen Befunde der Patienten dargestellt, bei denen wegen Verdachts auf herpetische Uveitis eine diagnostische Vorderkammerpunktion erfolgte. Verglichen wurden dabei die Patienten mit negativer PCR mit den Patienten mit positivem Erregernachweis in der PCR-Analyse.

3.5.1 Lateralität

Abbildung 6 präsentiert den Anteil der Patienten, bei denen der klinische Befund einer beidseitigen Uveitis erhoben wurde. Bei den Patienten mit positivem Erreger-Nachweis lag dieser bei 12,0 % (3 von 25 Augen), während der Anteil einer bilateralen Beteiligung bei Patienten ohne Befund bei 10,5 % (9 von 86 Augen) lag. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (exakter Fisher-Test, zweiseitig: $p = 0,731$).

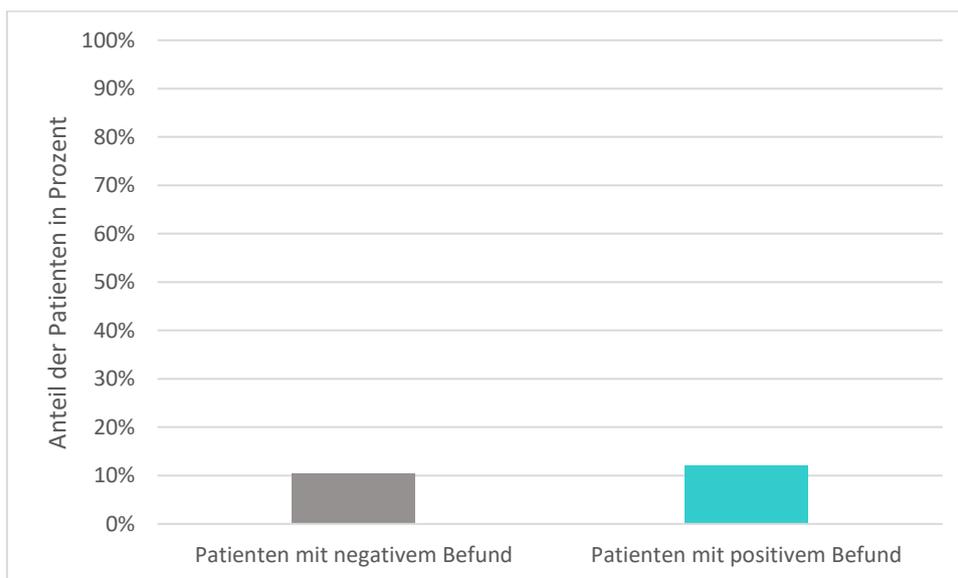


Abbildung 6: Bilaterale Beteiligung der Augen in Prozent

3.5.2 Geschlechtsverteilung

Abbildung 7 veranschaulicht die Geschlechtsverteilung der Patienten. Dabei waren von den Patienten ohne Befund 51,7% (45 von 87) männlich, von den Patienten mit positivem Befund 60,0% (15 von 25). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich hierbei nicht (Chi-Quadrat-Test: $p=0,465$).

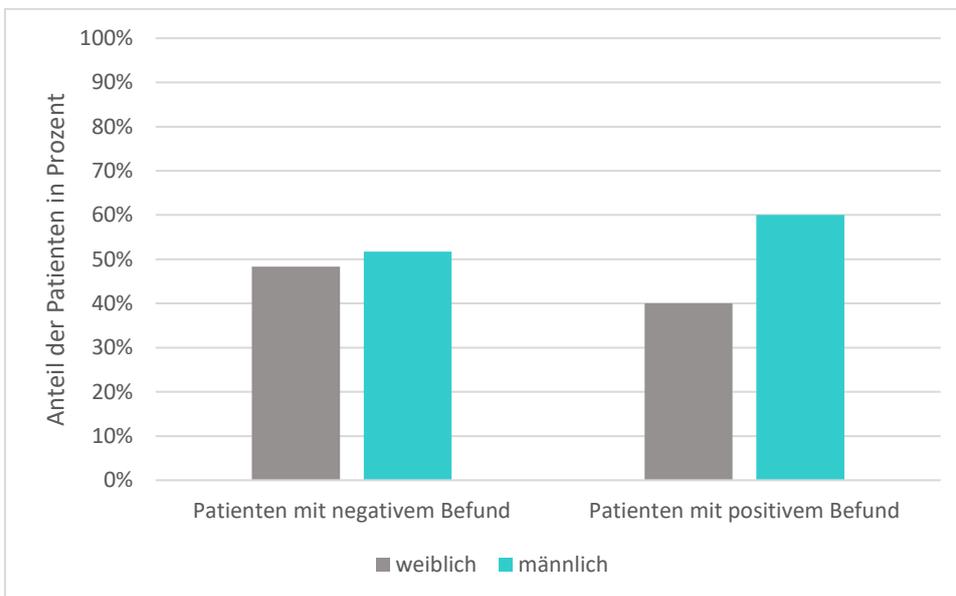


Abbildung 7: Geschlechtsverteilung der Patienten in Prozent

3.5.3 Altersverteilung

Das mittlere Alter der Patienten ohne Erreger-Nachweis lag bei 53,5 Jahren ($\pm 16,8$ Jahre; 21-92 Jahre) und bei Patienten mit positivem Befund bei 53,6 Jahren ($\pm 15,8$ Jahre; 18-77 Jahre). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden (T-Test für unabhängige Stichproben, zweiseitig: $p=0,980$).

3.5.4 Nachweis von Rückflächenbeschlägen

Hornhautendothelpräzipitate konnten in beiden Gruppen häufig beobachtet werden, wie in Abbildung 8 dargestellt ist. Bei den Patienten mit positivem Befund war das Vorkommen von Rückflächenbeschlägen mit 88,0% (22 von 25) höher als bei den Patienten ohne Erregernachweis im Kammerwasser mit einem Anteil von 69,8% (60 von 86 Augen). Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht (exakter Fisher-Test, zweiseitig: $p=0,076$).

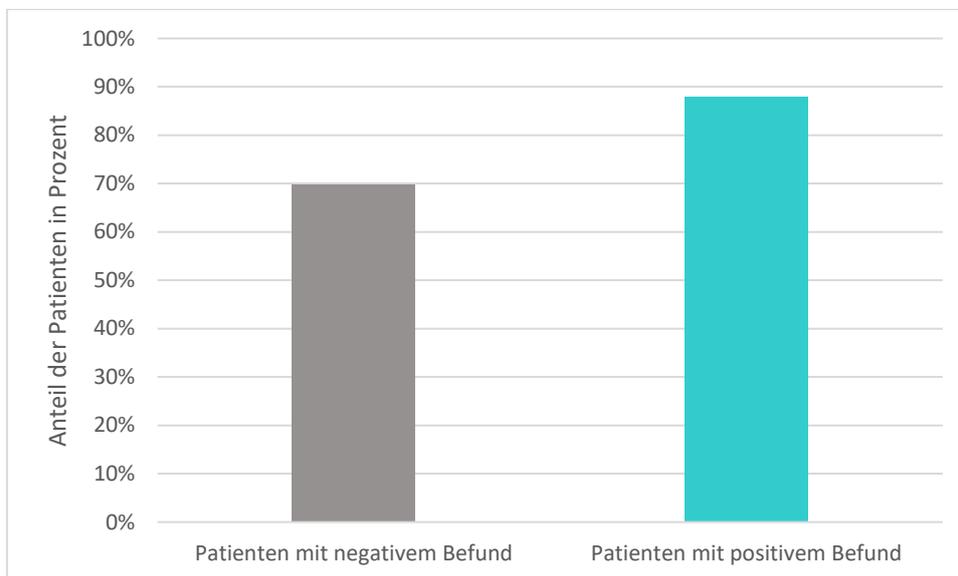


Abbildung 8: Vorhandensein von Rückflächenbeschlägen in Prozent

3.5.5 Nachweis von Vorderkammerzellen

In beiden Gruppen konnten bei einem Großteil der Patienten Vorderkammerzellen detektiert werden, 52 von 84 (61,9%) Augen bei Patienten ohne Befund und 16 von 25 Augen (64,0%) bei Patienten mit positivem Erregernachweis. Hierbei erfolgte eine quantitative Einteilung, wie sie unter 2.5 erläutert wurde. Eine Übersicht über die Verteilung des Vorkommens von Vorderkammerzellen liefert Abbildung 9. Bezüglich des Auftretens von Vorderkammerzellen konnte zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (exakter Fisher-Test, zweiseitig: $p=0,979$).

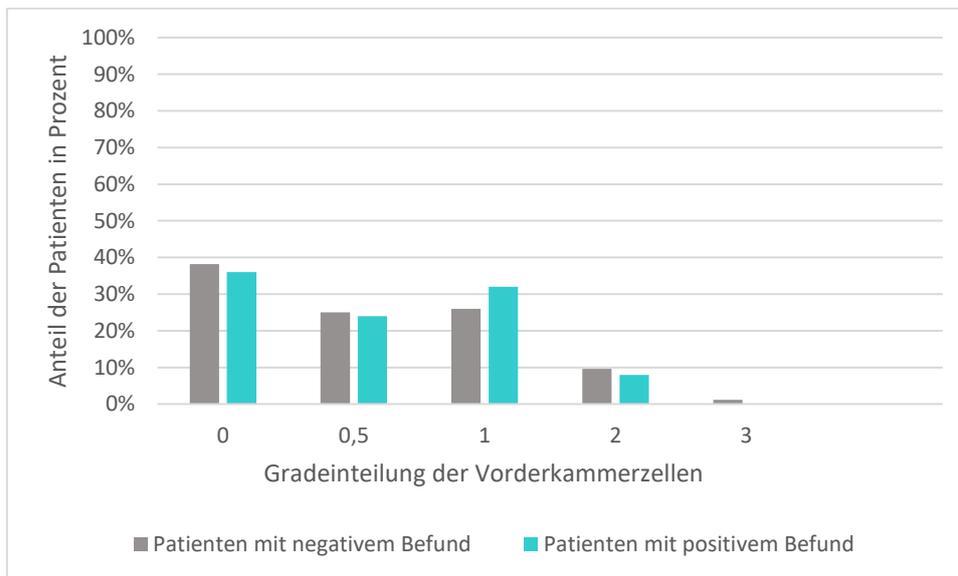


Abbildung 9: Nachweis von Vorderkammerzellen mit Gradeinteilung durch die Spaltlampenuntersuchung in Prozent

3.5.6 Nachweis von Fibrin im Auge

Während die klinische Untersuchung der Patienten mit negativem Befund bei 4,8% (4 von 84 Augen) einen Nachweis von Fibrin im Auge erbrachte, konnte dies bei keinem der 25 Patienten mit positivem PCR-Befund nachgewiesen werden. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (exakter Fisher-Test, zweiseitig: $p=0,573$).

3.5.7 Intraokularer Druck

Das Vorkommen von erhöhtem Augeninnendruck ist in Abbildung 10 veranschaulicht. Dabei konnte bei 76,7% (66 von 86) der Messungen von Patienten ohne Befund ein erhöhter intraokularer Druck über 21 mmHg festgestellt werden, von den Patienten mit positivem Befund bei 58,3% (14 von 24 Augen). Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Chi-Quadrat-Test: $p=0,073$).

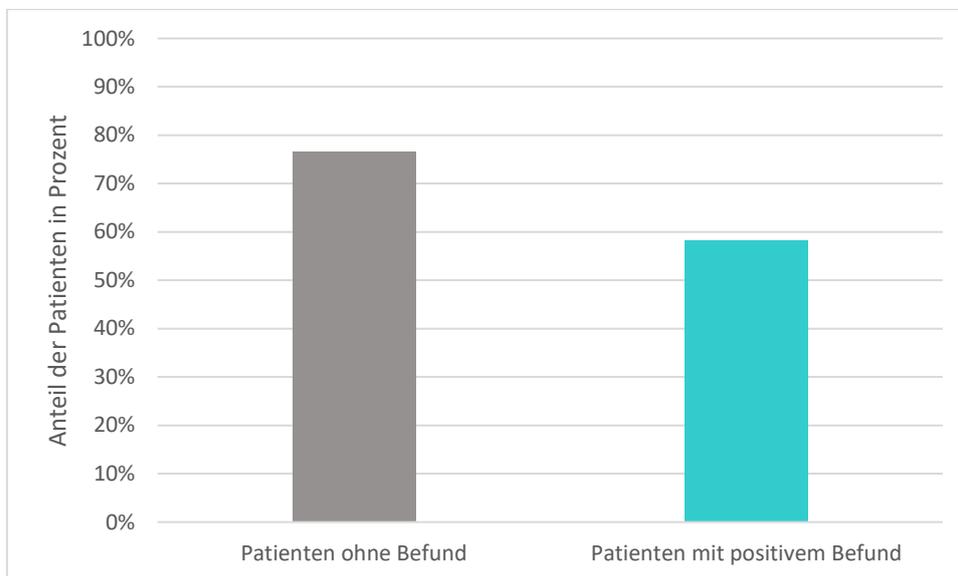


Abbildung 10: Vorkommen von intraokularer Druckerhöhung in Prozent

3.5.8 Irisatrophie

Eine Irisatrophie konnte mit einem höheren Anteil von 25,9% (22 von 85 Augen) bei den Patienten ohne Erregernachweis in der PCR-Analyse festgestellt werden. Hingegen lag bei den Patienten mit positivem Befund bei 8,0% (2 von 25 Augen) eine Irisatrophie vor. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich hierbei nicht (exakter Fischer-Test, zweiseitig: $p = 0,095$). Abbildung 11 präsentiert die entsprechenden Ergebnisse.

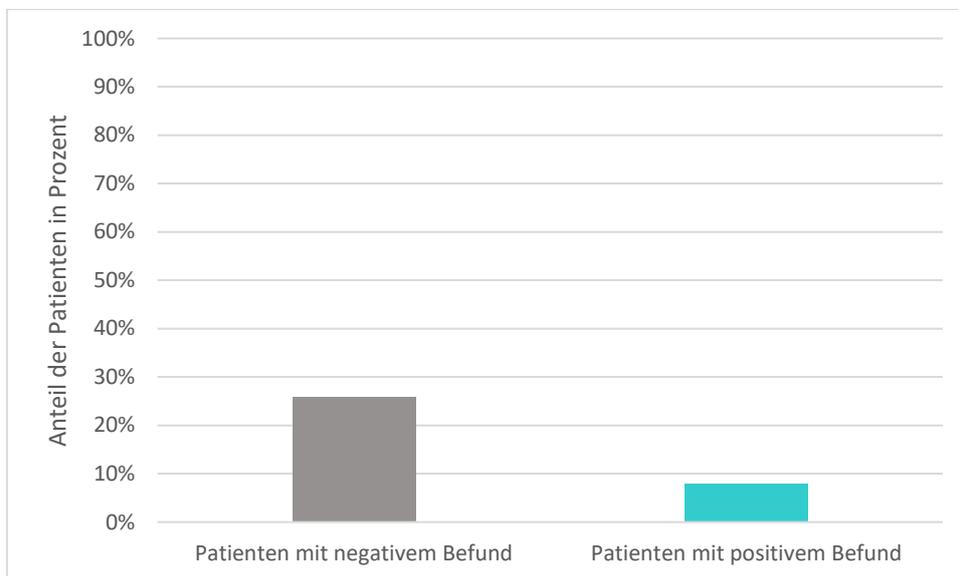


Abbildung 11: Nachweis von Irisatrophie in Prozent

3.5.9 Linsentrübung

Die Untersuchung umfasste auch die Beurteilung der Linse. In der Auswertung wurde zwischen einer altersentsprechend klaren Linse und dem Vorliegen von Linsentrübung oder Pseudophakie, also dem Vorhandensein einer Kunstlinse im Auge, unterschieden. In beiden Gruppen überwog dabei der Anteil an Patienten, deren Linse eine Trübung aufwies oder bereits durch eine künstliche Linse ersetzt wurde. Bei den Patienten ohne Befund war dies in 56,5% (48 von 85 Augen) der Fall, bei den Patienten mit positivem Befund in 54,2% (13 von 24 Augen), was in Abbildung 12 dargestellt ist. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,841$).

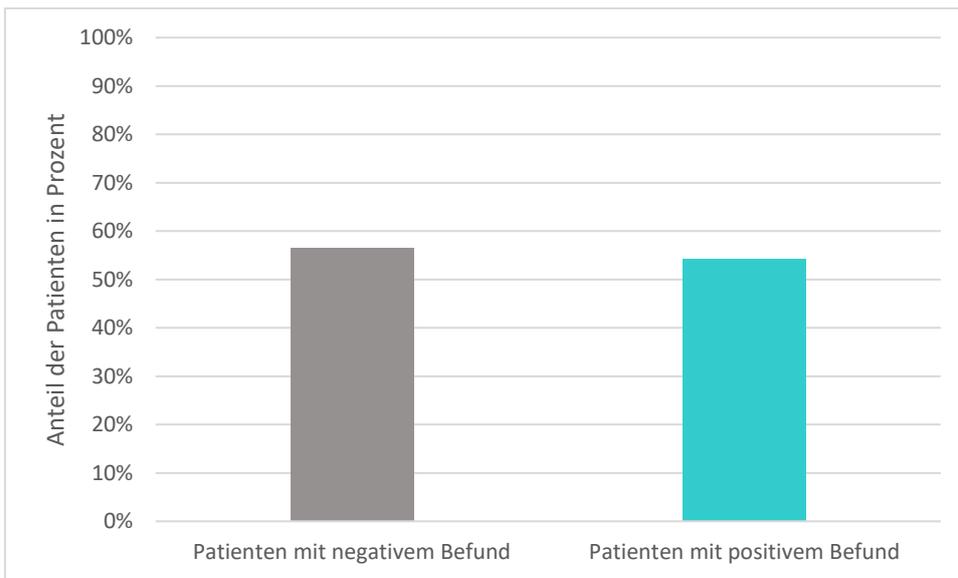


Abbildung 12: Vorkommen von Linsentrübung bzw. Pseudophakie in Prozent

3.5.10 Nachweis von Glaskörperzellen

Abbildung 13 zeigt den Anteil der Patienten beider Gruppen, bei denen in der klinischen Untersuchung Glaskörperzellen gefunden werden konnten. Zu beachten ist jedoch, dass nur in den wenigsten Patientenakten eine Information dazu vorlag, weshalb die Gruppengrößen in diesem Fall sehr klein sind. Der Anteil des Nachweises an Glaskörperzellen lag bei den Patienten mit positivem Befund bei 40,0% (2 von 5 Augen), bei den Patienten ohne Befund bei 60,0% (6 von 10 Augen). Ein Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden (exakter Fischer-Test, zweiseitig: $p= 1$).

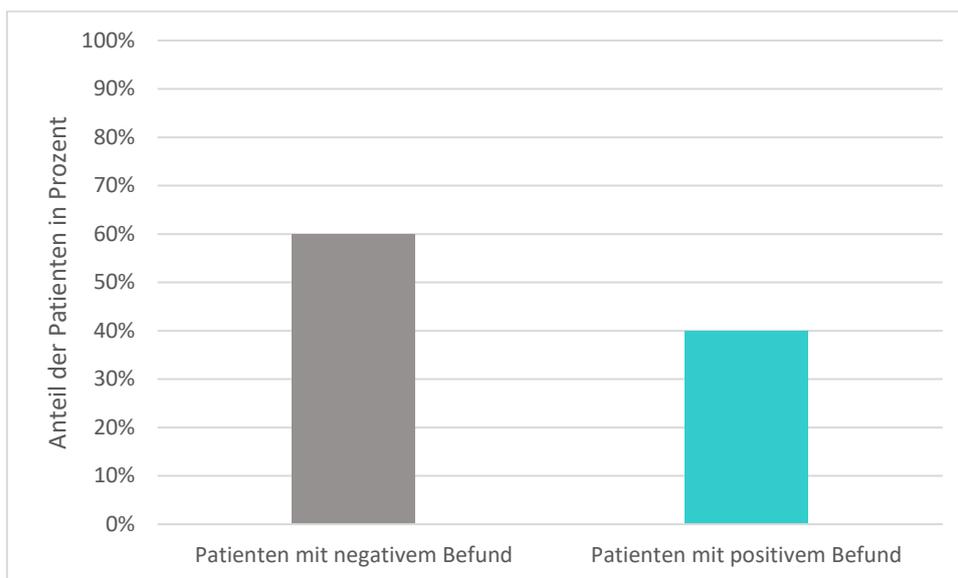


Abbildung 13: Nachweis von Glaskörperzellen in Prozent

3.5.11 Nachweis von hinteren Synechien

Wie in Abbildung 14 ersichtlich, war das Auftreten von hinteren Synechien in beiden Gruppen selten. Im Fall der Patienten ohne Befund lagen in 10,6% (9 von 85 Augen) und bei den Patienten mit positivem Befund in 8,0% (2 von 25 Augen) der Fälle hintere Synechien vor. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte sich nicht (exakter Fisher-Test, zweiseitig: $p=1$).

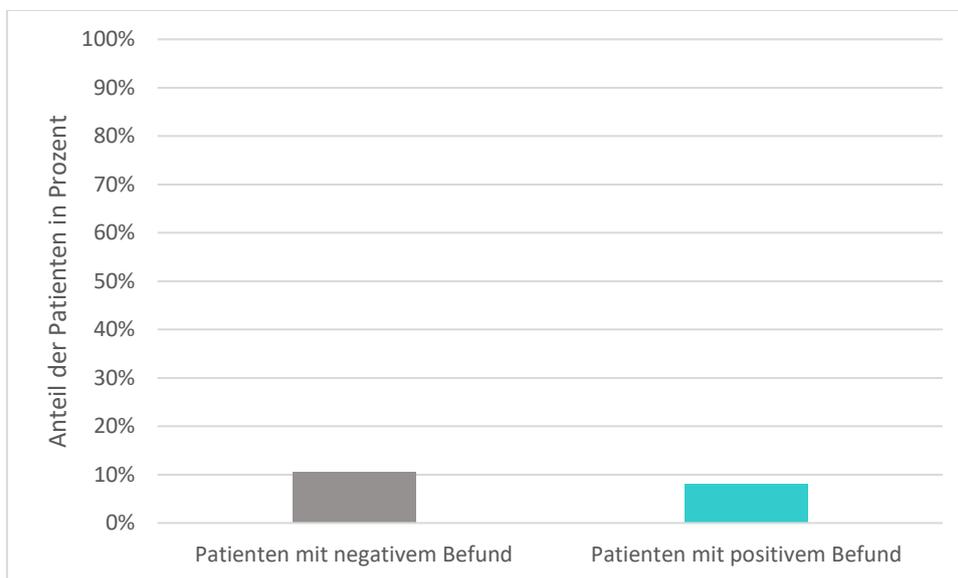


Abbildung 14: Vorkommen von hinteren Synechien in Prozent

4 Diskussion

Den Ergebnissen dieser Studie liegt die retrospektive Auswertung der Daten von 142 Patienten aus den elektronischen Patientenakten der Universitäts-Augenklinik Tübingen zugrunde.

4.1 Stellenwert der PCR-Analyse in der Diagnostik herpetischer Uveitiden

Insgesamt stellte der Verdacht auf eine Herpes-Virus-assoziierte Uveitis die häufigste Indikation zur Durchführung einer Vorderkammerpunktion bei unseren Patienten dar. Ein Grund dafür könnte sein, dass Herpesviren die häufigste Ursache einer infektiösen Uveitis anterior darstellen [35], bei welcher sich eine Vorderkammerpunktion als invasive diagnostische Maßnahme anbietet. Zudem können die Infektionen mit den verschiedenen Herpesviren ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild aufweisen [60]. Dies ist insbesondere im Hinblick auf eine Identifizierung von CMV wichtig, da in diesem Fall eine andere virustatische Therapie als bei HSV oder VZV indiziert ist.

Nur bei ca. 21% aller durchgeführten diagnostischen Vorderkammerpunktionen konnte in unserer Untersuchung ein Erreger nachgewiesen werden. Betrachtet man nur die Patienten, die wegen des Verdachts auf eine herpetische Uveitis punktiert wurden, so gelang auch hier nur bei ca. 22% ein Nachweis mittels PCR. Möglicherweise ergab die PCR in einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten ein falsch negatives Ergebnis. Darauf könnte unter anderem hindeuten, dass bei einer unserer untersuchten Patientinnen der Virusnachweis im Kammerwasser erst bei der zweiten Punktion gelang. Grundsätzlich könnte auch ein technisches Problem, z.B. bei der Punktionstechnik oder bei der Labormethodik, ein Grund für die niedrige Nachweisrate sein. Dagegen spricht jedoch, dass unsere Rate an positiven PCR-Befunden durchaus mit Daten aus der Literatur vergleichbar ist. So erhielten in einer Studie von Anwar et al. [61] 53 Patienten mit Verdacht auf herpetische Uveitis eine Kammerwasseruntersuchung mittels PCR-Analyse auf

HSV, VZV, CMV und EBV. Davon konnte bei 6 der Patienten (11%) ein positiver Nachweis von Herpesviren erfolgen, in den meisten Fällen von HSV. In unserer Studie lag die Rate eines positiven PCR-Ergebnisses bei ausschließlicher Testung auf Vorliegen von Herpesviren-DNA immerhin bei 22%, wobei CMV davon den häufigsten Erreger darstellte. Eine weitere Studie von Kongyai et al. [62] untersuchte die Kammerwasserproben von 80 Patienten durch PCR-Verfahren auf HSV, VZV, CMV und Toxoplasma gondii. Hier konnte bei 24 (30%) ein Erreger nachgewiesen werden, 21 davon waren Viren der Herpes-Familie. CMV konnte in 12 Fällen detektiert werden und war damit, wie auch in unserer Studie, das am häufigsten identifizierte Pathogen.

Ein Vergleich verschiedener Studienergebnisse, die alle mittels PCR-Analyse von Kammerwasserproben gewonnen wurden, ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Übersicht über die Ergebnisse verschiedener Studien mit PCR-Analysen von Kammerwasserproben

Studie	Anzahl PCR-Analysen	Getestete Herpesviren	Anzahl positive PCR-Ergebnisse; N (%)	Häufigster nachgewiesener Erreger
Anwar et al. [61]	53	HSV, VZV, CMV, EBV	6 (11%)	HSV
Kongyai et al. [62]	80	HSV, VZV, CMV	21 (26%)	CMV
Kongyai, Sirirungsi et al. [63]	30	HSV, VZV, CMV	8 (27%)	CMV
Chronopoulos et al. [64]	45	HSV, VZV, CMV, EBV	14 (31%)	HSV
Eigene Studie	112	HSV, VZV, CMV, EBV	25 (22%)	CMV

N- Anzahl; HSV- Herpes-simplex-Virus; VZV- Varizella-Zoster-Virus; CMV- Cytomegalievirus; EBV- Epstein-Barr-Virus; PCR- Polymerasekettenreaktion

4.2 Vorteile und Einschränkungen der Polymerasekettenreaktion

Die PCR-Methode stellt ein sehr sensitives Verfahren dar, um DNA in einer Probe in wenigen Stunden nachzuweisen [15]. Außerdem werden nur sehr geringe Mengen von 50-100 µl Kammerwasser zur PCR-Diagnostik benötigt und die Analyse kann auf mehrere Erreger gleichzeitig erfolgen [11]. Zudem kann häufig die Viruslast der Ausgangsprobe abgeschätzt werden [17].

Zu beachten ist jedoch, dass die hohe Sensitivität des Nachweises vorhandener DNA in der PCR-Analyse auch falsch positive Ergebnisse liefern kann. Dies ist beispielsweise durch Kontamination des Probenmaterials möglich, was es zu vermeiden gilt [12]. Falsch negative Ergebnisse hingegen sind unter anderem durch den Polymorphismus der Sequenzen von unterschiedlichen Stämmen der Herpesviren zu erklären, wobei die verwendeten Primer nicht ansetzen können [12]. Die PCR-Analyse kann bei positivem Nachweis zwar das Vorliegen von Virus-DNA im Kammerwasser bestätigen, allerdings ist keine sichere Differenzierung zwischen einer latenten Infektion und einer aktiven Infektion mit Virusreplikation möglich. Dies ist vor allem bei EBV der Fall, wovon 95% der Erwachsenen latent infiziert sind [15]. Eine weitere Limitation der PCR-Analyse besteht in der geringen Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Laboren. Die Sensitivität der PCR hängt nämlich vor allem von den Analysebedingungen ab, beispielsweise von den verwendeten Primern [65].

4.3 Vergleich der PCR-Analyse mit der Bestimmung der intraokularen Antikörpersynthese

Sowohl die PCR-Untersuchung als auch die Bestimmung des GWC stellen diagnostische Methoden mit hoher Sensitivität und Spezifität dar. Beide Verfahren weisen jedoch gewisse Limitationen auf, weswegen sie individuell in Hinsicht auf bestimmte klinische Kriterien eingesetzt werden sollten [15].

So ist zu beachten, dass es eine gewisse Zeit dauert, bis spezifische Antikörper nach einer Infektion in ausreichender Menge gebildet wurden. Dies kann zu falsch-negativen Befunden in der Messung der Antikörpertiter führen [15]. Bei aktiven Entzündungen kann deshalb eine PCR-Analyse sinnvoll sein, während bei chronischen Entzündungen der Nachweis von spezifischen Antikörpern von Vorteil ist [16, 66]. Häufig kann die PCR-Analyse den Erreger besonders in frühen Stadien der Uveitis detektieren, während sie im weiteren Verlauf negativ ausfallen kann. Vermutlich ist das Virus zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr vorhanden bzw. die Viruslast im Kammerwasser unter der Nachweisgrenze der

PCR-Analyse. Die intraokulare Antikörperproduktion besteht hingegen über einen längeren Zeitraum [66].

Auch eine Immunsuppression des Patienten kann den diagnostischen Erfolg der jeweiligen Methode beeinflussen. Bei diesen Patienten ist es möglich, dass sie nicht ausreichend Antikörper gegen den Erreger synthetisieren und somit kein Nachweis mittels GWC erfolgen kann. In diesen Fällen ist eine PCR-Analyse sinnvoll [15]. Die Studie von Westeneng et al. [67] bestätigt die Überlegenheit der PCR-Diagnostik bei viralen Augeninfektionen von immunsupprimierten Patienten, jedoch kann die Antikörperbestimmung in manchen Fällen einen zusätzlichen Nutzen in der Identifizierung des Erregers bringen.

Die verschiedenen Vorteile und Limitationen der beiden genannten diagnostischen Methoden sind bei der jeweiligen Ausgangssituation des Patienten individuell zu bewerten. Eine Kombination dieser zwei Verfahren ermöglicht eine Erhöhung der Sensitivität eines Erregernachweises [68]. Auch in unserer Studie hätte eine zusätzliche Bestimmung der Antikörper im Kammerwasser möglicherweise die Rate an positiven Erregernachweisen erhöhen können.

Den Nutzen der Kombination von PCR-Analyse und Bestimmung der Antikörperaktivität bestätigt eine Studie aus Thailand von Kongyai, Sirirungsi et al. [63] (siehe Tabelle 8). In dieser wurde eine PCR-Analyse zur Untersuchung auf Vorliegen von DNA von HSV, VZV und CMV im Kammerwasser von 30 Patienten durchgeführt (bei 21 von diesen zusätzlich auf Rubella-Virus). In acht Fällen (27%) fielen die PCR-Ergebnisse positiv aus, wobei in den meisten dieser acht Fälle CMV-DNA (75%) detektiert werden konnte. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen aus unserer Studie. Allerdings führten Kongyai et al. zusätzlich zur PCR-Untersuchung auch einen Antikörpernachweis mittels ELISA sowohl im Kammerwasser als auch im Serum durch, mit anschließender Ermittlung des Goldmann-Witmer-Koeffizienten. Von den 30 Patienten konnte dadurch bei zehn (33%) ein Nachweis von Herpesviren im Kammerwasser erfolgen. Durch kombinierten Einsatz von PCR-Analyse und GWC-Bestimmung konnte so bei insgesamt 15 Patienten (50%) ein Erregernachweis erfolgen (bei

drei dieser Patienten erbrachten beide Verfahren einen positiven Befund). Wäre die Methode der GWC-Bestimmung nicht eingesetzt und die Kammerwasserproben nur mit PCR untersucht worden, wären sieben (47%) der insgesamt 15 nachgewiesenen infizierten Patientenaugen nicht erfasst worden. Die Infektion wäre in diesen Fällen also unentdeckt geblieben. Umgekehrt, wäre die PCR-Analyse nicht erfolgt und lediglich die Antikörperaktivität gemessen worden, wären fünf Patienten (33%) mit tatsächlich Herpesviren-infizierten Augen nicht identifiziert worden.

Eine ähnliche retrospektive Fall-Kontroll-Studie aus den Niederlanden, von De Groot-Mijnes JD et al. [69], verglich ebenfalls den relativen Beitrag der Messung der Antikörperproduktion und der PCR-Analyse zur Diagnose einer infektiösen Uveitis. Dabei wurden Kammerwasser und Serum von 230 Patienten auf Infektionen durch HSV, VZV und *Toxoplasma gondii* untersucht. Davon konnte durch Anwendung beider diagnostischer Verfahren in 54 (23%) Fällen ein positiver Erregernachweis erfolgen. Von diesen 54 positiven Befunden wurde bei insgesamt 29 Patienten (54%) HSV (13 Patienten) oder VZV (16 Patienten) detektiert, wobei die PCR-Analyse bei HSV in 54% (7 von den 13 Patienten) und bei VZV in 75% (12 von den 16 Patienten) einen Erregernachweis erbrachte. Bei zehn der 29 Patienten (sechs bei HSV und vier bei VZV) mit herpetischer Genese konnte der Erreger ausschließlich durch Messung der Antikörpersynthese mit anschließender Berechnung des GWC identifiziert werden. Wäre nur die PCR-Untersuchung zur Anwendung gekommen, so wären also 34% der Herpesviren-Infektionen unentdeckt geblieben. In Fällen von Entzündungen durch *Toxoplasma gondii* (25 der 54 positiven Befunde) wäre eine korrekte Diagnose bei alleiniger PCR-Analyse sogar in 64% (16 Patienten) nicht möglich gewesen.

Eine weitere Beobachtung von De Groot-Mijnes JD et al. [69] war der zeitliche Zusammenhang zwischen Krankheitsstadium und Probenentnahme. Durch Herpesviren ausgelöste Entzündungen konnten in den ersten Wochen nach Beginn der Erkrankung hauptsächlich durch PCR-Analyse identifiziert werden.

Mehr als zwei Monate nach Erkrankungsbeginn war ein Nachweis der Virus-DNA im Kammerwasser jedoch nicht mehr möglich.

Die Messung der Antikörper und GWC-Bestimmung erbrachte dagegen während der gesamten Zeit der klinisch manifesten Entzündungen positive Nachweise der Infektionen durch Herpesviren, wobei diese zu späteren Zeitpunkten sogar häufiger wurden. Im Gegensatz dazu konnte *Toxoplasma gondii* erst drei Wochen nach Entzündungsbeginn durch PCR-Untersuchung nachgewiesen werden. Die GWC-Bestimmung konnte hingegen während des gesamten klinischen Verlaufs positive Befunde erbringen [69].

Bei Betrachtung der Ergebnisse der zuvor genannten Studien scheint es möglich, dass bei einigen der in unserer Studie untersuchten Patienten die PCR-Analyse deswegen negativ ausfiel, da sie erst zu einem Zeitpunkt durchgeführt wurde, als bereits keine Virus-DNA mehr nachzuweisen war. Durch eine zusätzliche Antikörperbestimmung und Berechnung des GWC hätte vermutlich in mehr Fällen ein Virusnachweis gelingen können. Leider bieten die meisten Labore, so auch das der Universitätsklinik Tübingen, lediglich die Methode der PCR zum Virusnachweis in Kammerwasserproben an. Eine Antikörperbestimmung aus Kammerwasser ist nur in sehr wenigen Laboren zu wissenschaftlichen Zwecken möglich.

4.4 Konsequenzen des Nachweises von Herpesviren für die Therapie

Unsere Arbeit zeigt, dass der Nachweis von Herpes-Viren im Kammerwasser in einem hohen Prozentsatz therapeutische Konsequenzen nach sich zieht. So resultierte das positive PCR-Ergebnis bei 18 der 25 Patienten (72%) entweder im Beginn oder im Wechsel einer systemischen virustatischen Therapie. Dies steht im Einklang mit Literaturdaten. So wurde in der bereits zitierten Studie von Anwar et al. [61] die virustatische Therapie bei 83% der Patienten mit positivem PCR-Befund angepasst. Etwas geringer war diese Rate in der Studie von

Chronopoulos et al. [64] (siehe Tabelle 8), in der der Nachweis von Herpesviren bei 50% der Patienten zu einer Therapieanpassung führte.

4.5 Analyse der demographischen Daten

Je nach Virus stellte sich die Altersverteilung der Patienten in unserer Studie sehr unterschiedlich dar. Auffällig ist insbesondere, dass die Patienten mit Nachweis von CMV deutlich jünger waren als die Patienten mit Nachweis von HSV oder VZV, wobei der Altersunterschied zwischen den Patientengruppen mit VZV- und CMV-Infektion sogar statistisch signifikant war. Einen Vergleich der epidemiologischen Charakteristika der verschiedenen Herpesviren HSV, VZV und CMV bietet eine Übersichtsarbeit von Pleyer et al. [68]. Danach tritt eine HSV-assoziierte Uveitis überwiegend im Alter von 30-50 Jahren auf. Das Geschlechterverhältnis ist dabei ausgeglichen. Von diesen Werten weichen die Daten unserer Studie etwas ab. So betrug das durchschnittliche Alter der Patienten mit positivem HSV-Nachweis 56 Jahre bei einem Intervall von 37-76 Jahren. Dabei handelte es sich mit 63% überwiegend um Frauen.

Etwas besser stimmen unsere Ergebnisse mit den Daten von Pleyer et al. [68] überein, wenn es um Patienten mit VZV-Nachweis geht. Pleyer et al. geben hier das häufigste Alter mit 50-70 Jahren an, während unsere Patienten 52 bis 77 Jahre alt waren. Etwas anders verhält es sich beim Geschlecht. Berichten Pleyer et al. auch bei VZV-Nachweis über ein ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis, war in unserer Studie auch hier der überwiegende Anteil der Patienten (71%) weiblich. Ein niedrigeres Alter benennen Pleyer et al. [68] hingegen für das Auftreten von einer akuten CMV-assoziierten Uveitis. Diese manifestiert sich hiernach meist in einem Alter von 20-50 Jahren, wobei der Anteil der Männer deutlich überwiegt. Auch dies lässt sich gut auf die Patienten mit positivem CMV-Befund in der PCR-Analyse unserer Studie übertragen. Das mittlere Alter betrug bei diesen 43 Jahre bei einem Intervall von 18-61 Jahren. Zudem handelte es sich bei diesen Patienten ausschließlich um Männer.

Kongyai et al. [62] analysierten ebenfalls die demographischen Daten der Patienten mit positivem Virusnachweis in der PCR-Untersuchung. Dabei ergab sich bei den Patienten mit Nachweis von HSV-1 ein mittleres Alter von 43 Jahren und bei den Patienten mit HSV-2-Infektion ein mittleres Alter von 29 Jahren. Die HSV-1-positiven Patienten waren überwiegend männlich, während das Geschlechterverhältnis bei den Patienten mit HSV-2-Infektion ausgeglichen war. Diese Daten zu den HSV-Infektionen unterscheiden sich somit deutlich von denen unserer Studie. Dagegen waren die VZV-positiven Patienten ausschließlich weiblich und durchschnittlich 49 Jahre alt. Damit waren die Patienten mit VZV-Nachweis deutlich jünger als in unserer Studie.

Die Patienten mit CMV-Nachweis waren mit durchschnittlich 46 Jahren ähnlich alt wie die Patienten unserer Studie (durchschnittlich 43 Jahre), jedoch waren Männer und Frauen hierbei gleich häufig betroffen.

Eine weitere Studie von Takase et al. [70] verglich die klinischen Charakteristika von 46 Patienten mit durch HSV, VZV oder CMV verursachter Uveitis. Die Patienten mit HSV-assoziiertes Uveitis waren im Durchschnitt 50 Jahre alt und dabei überwiegend weiblich (88%), was sich gut mit unserer Studie vergleichen lässt. Auch das mittlere Alter der Patienten mit durch VZV bedingter Uveitis war mit 61 Jahren ähnlich hoch wie das der entsprechenden Patienten aus unserer Studie. Jedoch waren die VZV-positiven Patienten von Takase et al. [70] zu einem größeren Teil von 55% männlich. Die Patienten mit CMV-assoziiertes Uveitis waren durchschnittlich 54 Jahre alt und in 78% der Fälle waren Männer betroffen.

Auch Kongyai, Sirirungsi et al. [63] analysierten die Verteilung des Alters und des Geschlechts der Patienten mit positivem Nachweis von Herpesviren im Kammerwasser. So betrug das mittlere Alter bei einer intraokularen Infektion durch HSV 47 Jahre, durch VZV 53 Jahre und durch CMV 44 Jahre. Während das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten bei den Infektionen durch

HSV ausgeglichen war, überwog der Anteil der Männer bei CMV mit 60%. VZV konnte hingegen nur bei einer Frau nachgewiesen werden.

Ein Vergleich dieser Studiendaten bezüglich Alter und Geschlecht der Patienten mit nachgewiesener Herpesvireninfektion der Augen ist in Tabelle 9 veranschaulicht.

Tabelle 9: Vergleich der demographischen Daten verschiedener Studien von Patienten mit intraokularer Herpesviren-Infektion

Studie	Mittleres Alter in Jahren	Geschlechterverhältnis männlich: weiblich
Kongyai et al.[62]	HSV-1: 43	2:1
	HSV-2: 29	1:1
	VZV: 49	0:2
	CMV: 46	1:1
Takase et al.[70]	HSV: 50	1:7
	VZV: 61	1,2:1
	CMV: 54	3,5:1
Kongyai, Sirirungsi et al. [63]	HSV: 47	1,5:1
	VZV: 53	0:1
	CMV: 44	1:1
Eigene Studie	HSV: 56	0,6:1
	VZV: 63	0,4:1
	CMV: 43	10:0

HSV- Herpes-simplex-Virus; VZV- Varizella-Zoster-Virus; CMV- Cytomegalievirus

Interessant sind hierbei besonders die Ergebnisse von Kongyai et al. [62], die bei einer intraokularen HSV-Infektion noch zwischen Typ 1 und Typ 2 unterscheiden. Hierbei liegt das mittlere Alter der HSV-2-positiven Patienten deutlich unter dem der HSV-1-positiven. Das mittlere Alter der Patienten unserer Studie, bei denen HSV in der PCR-Analyse nachgewiesen werden konnte, liegt deutlich über dem Durchschnittsalter der HSV-positiven Patienten der anderen Studien. Jedoch wurde bei ihnen nicht zwischen Typ 1 und Typ 2 des Herpes-Simplex-Virus unterschieden. Eine solche zusätzliche Differenzierung hätte sich möglicherweise auf das Durchschnittsalter der entsprechenden Patienten ausgewirkt.

Während eine Übertragung von HSV-1 überwiegend durch Speichel bereits im Kindesalter erfolgt, wird HSV-2 hauptsächlich durch sexuellen Kontakt übertragen [71].

Korr et al. [72] untersuchten in einer Studie die Seroprävalenz von HSV-1 bzw. HSV-2 in Deutschland in den Jahren von 2008 bis 2011. Dabei ergab sich eine HSV-1-Seroprävalenz von 82% bei Frauen und 75,4% bei Männern. Die höchste Rate der Seropositivität beider Geschlechter für HSV-1 bestand dabei mit 91,9% für das Alter über 65 Jahren. Die Rate der HSV-2-Seroprävalenz war mit 11,7% bei Frauen und 7,2% bei Männern hingegen deutlich geringer. Dabei war die Seropositivität für HSV-2 bei Frauen im Alter von 45-54 Jahren am höchsten (16,1%) und bei Männern im Alter von 55-65 Jahren (11,4%) [72]. Sowohl Infektionen mit HSV-1 als auch mit HSV-2 scheinen nach diesen Erkenntnissen öfter bei Frauen vorzukommen. Auch in unserer Studie waren die Patienten mit PCR- Nachweis von HSV im Kammerwasser überwiegend weiblich, so auch in der Studie von Takase et al [70]. In den Studien von Kongyai et al. [62] und Kongyai, Sirirungsi et al. [63] konnte dies jedoch nicht bestätigt werden.

4.6 Klinische Befunde

Die erhobenen klinischen Befunde wurden zwischen den Gruppen der Patienten mit und den Patienten ohne Erregernachweis der Vorderkammerpunktion verglichen. Für keinen der in dieser Arbeit untersuchten Parameter ließ sich

hierbei ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit PCR-negativem bzw. PCR-positivem Ergebnis feststellen. Zu berücksichtigen ist dabei jedoch, dass bei beiden Gruppen der Verdacht auf eine herpetische Genese der Uveitis bestand, somit also vermutlich bei den meisten Patienten Herpes-typische Befunde vorlagen. Zudem bestärkt die Tatsache, dass bei Vorliegen dieser Befunde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen gefunden werden konnte, noch einmal den Verdacht, dass viele der Vorderkammerpunktionen ohne Erregernachweis falsch negativ ausgefallen sein könnten. Zu beachten ist jedoch, dass die beiden Gruppengrößen eher klein sind. Eine größere Anzahl von Patienten hätte die Teststärke erhöhen können und somit die Wahrscheinlichkeit, einen vorhandenen Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei vorgegebenem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ nachzuweisen.

Auffällig ist hingegen das seltene Auftreten von Irisatrophien in beiden Patientengruppen, da diese in der Regel insbesondere bei HSV- und VZV-assoziiierter Uveitis häufig auftreten [33].

4.7 Schlussfolgerung

Insgesamt stellte die Verdachtsdiagnose auf herpetische Uveitis anterior die häufigste Indikation für eine diagnostische Vorderkammerpunktion bei unseren Patienten dar. In diesen Fällen gelang ein Virusnachweis in der PCR-Analyse jedoch nur bei ca. jedem fünften Patienten. Diese Rate an positiven Befunden scheint auf den ersten Blick sehr gering, ist jedoch mit den Literaturdaten vergleichbar. Sehr wahrscheinlich hätte eine gleichzeitige Bestimmung der Antikörperaktivität im Kammerwasser mit anschließender Ermittlung des GWC es ermöglicht, bei einem höheren Anteil der Patienten die Diagnose einer herpetischen Uveitis zu bestätigen. Es wäre somit wünschenswert, dass die Antikörperdiagnostik von mehr Kliniklaboren routinemäßig angeboten wird.

In unserer Studie wurde am häufigsten eine Infektion mit CMV nachgewiesen. Hier scheint die Diagnosestellung häufig schwierig zu sein, weshalb der Verdacht auf ein Posner-Schlossman-Syndrom vermutlich die häufigste Indikation für eine Vorderkammerpunktion darstellt. Auch ist die genaue Identifizierung des Virus

hier besonders wichtig, da die gezielte Therapie mit Ganciclovir sowohl schwere Nebenwirkungen birgt als auch kostenintensiv ist und deren Indikation daher gut abgewogen werden sollte. Ein Nachweis von Herpesviren im Kammerwasser hatte immerhin bei den meisten Patienten eine Anpassung der systemischen virustatischen Therapie zur Folge.

Die Tatsache, dass sowohl hinsichtlich Herpes-typischer als auch Herpes-untypischer klinischer Befunde und Parameter kein statistischer Unterschied zwischen PCR-positiven und PCR-negativen Patienten gefunden werden konnte, könnte darauf hindeuten, dass bei nicht wenigen der PCR-negativen Patienten dieses Ergebnis falsch-negativ war und in Wirklichkeit doch eine herpetische Uveitis vorlag.

4.8 Limitationen der Studie

Diese Studie wurde durch einige Faktoren limitiert. So handelt es sich um ein retrospektives Studiendesign und die Anzahl der untersuchten Patienten ist begrenzt. Zudem konnten einige der Patienten, die eine diagnostische Vorderkammerpunktion erhielten, nicht eingeschlossen werden, da beispielsweise nicht ausreichend Probenmaterial gewonnen werden konnte. Weiterhin erhielten einige Patienten schon vor der Durchführung der Punktion eine systemische virustatische Therapie, was die Viruslast im Kammerwasser und somit die Möglichkeit der Detektion des Erregers in der Laboranalyse negativ beeinflusst haben könnte.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Bei einer Uveitis handelt es sich um eine Entzündung der mittleren Augenhaut, der Uvea. Dabei sind ca. 11-21% der Uveitiden infektiös bedingt, wobei häufig Herpesviren ursächlich sind. Handelt es sich klinisch nicht um eine Blickdiagnose oder spricht eine virustatische Therapie nicht wie erwartet an, so kann eine diagnostische Vorderkammerpunktion mit anschließender Polymerasekettenreaktion (PCR) -Analyse durchgeführt werden. Durch die Bestimmung des infektiösen Erregers wird eine zielgenaue Therapie ermöglicht, wodurch die Prognose der Patienten verbessert und die Komplikationsrate verringert werden. In dieser Studie wurde untersucht, wie viele der Vorderkammerpunktionen einen Erregernachweis erbrachten und welche Konsequenzen ein positiver Nachweis von Herpesviren in der PCR-Analyse auf die weitere Therapie der Patienten hatte. Außerdem wurde untersucht, ob sich bestimmte klinische Parameter zwischen PCR-positiven und PCR-negativen Patienten unterschieden.

Methoden: In einer retrospektiven Studie wurden die Daten von Patienten ausgewertet, die zwischen Januar 2008 und einschließlich Dezember 2019 wegen Verdacht auf infektiöse Uveitis eine Vorderkammerpunktion mit anschließender Labordiagnostik in der Universitäts-Augenklinik Tübingen erhielten.

Ergebnisse: Es wurden 142 Vorderkammerpunktionen von 142 Patienten ausgewertet. Bei 30 Patienten (21%) konnte ein Erreger nachgewiesen werden, wovon der überwiegende Anteil (25 von 30 Vorderkammerpunktionen) auf Herpesviren zurückzuführen war. Am häufigsten konnte das Cytomegalievirus nachgewiesen werden. Eine Anpassung der systemischen virustatischen Therapie als Konsequenz des PCR-Ergebnisses erfolgte bei 72% der Patienten. Die zusätzliche Auswertung der klinischen Untersuchungsergebnisse der Patienten mit und ohne Befund in der Kammerwasseranalyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Schlussfolgerung: Lediglich bei 21% der Kammerwasserproben konnte ein Erreger nachgewiesen werden. Es ist allerdings davon auszugehen, dass ein nicht unerheblicher Teil der Ergebnisse falsch-negativ ausgefallen ist. Jedoch kann eine Vorderkammerpunktion in unklaren Fällen einer infektiösen Uveitis einen wertvollen Zusatznutzen zur klinischen Untersuchung erbringen, indem eine angepasste Therapie für einige Patienten ermöglicht wird. Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen positiven Herpesvirusnachweis in der PCR-Analyse in Anwesenheit bestimmter klinischer Befunde ließ sich nicht ableiten.

6 Literatur

1. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(3):509–16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057.
2. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group Recommendations for the Evaluation of Intraocular Inflammatory Disease. *Am J Ophthalmol* 1987; 103(2):234–5. doi: 10.1016/S0002-9394(14)74235-7.
3. M. D. Becker. Uveitis ist behandelbar. *Pharmazeutische Zeitung* 2007; Ausgabe 32:14–5. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/293813242_Uveitis_ist_behandelbar.
4. Lee JH, Agarwal A, Mahendradas P, Lee CS, Gupta V, Pavesio CE et al. Viral posterior uveitis. *Surv Ophthalmol* 2017; 62(4):404–45. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.12.008.
5. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26(1):2–16. doi: 10.1080/09273948.2016.1196713.
6. Gueudry J, Muraine M. Anterior uveitis. *J Fr Ophtalmol* 2018; 41(1):e11-e21. doi: 10.1016/j.jfo.2017.11.003.
7. Krishna U, Ajanaku D, Denniston AK, Gkika T. Uveitis: a sight-threatening disease which can impact all systems. *Postgraduate Medical Journal* 2017; 93(1106):766–73. doi: 10.1136/postgradmedj-2017-134891.
8. Leitlinie Nr. 24a Uveitis intermedia. *Ophthalmologe* 2021; 118(Suppl 1):16–30. doi: 10.1007/s00347-020-01171-w.
9. Pleyer U, Winterhalter S. Diagnostik und Therapie der Herpesvirus-assoziierten Uveitis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010; 227(5):407–12. doi: 10.1055/s-0029-1245338.
10. van der Lelij A, Rothova A. Diagnostic anterior chamber paracentesis in uveitis: a safe procedure? *Br J Ophthalmol* 1997; 81(11):976–9. doi: 10.1136/bjo.81.11.976.
11. Pleyer U, Ruokonen P. Kammerwasseranalyse in der Diagnostik intraokularer Entzündungen. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010; 227(12):953–60. doi: 10.1055/s-0029-1245927.
12. van Gelder RN. Applications of the Polymerase Chain Reaction to Diagnosis of Ophthalmic Disease. *Surv Ophthalmol* 2001; 46(3):248–58. doi: 10.1016/S0039-6257(01)00274-0.
13. Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K, Takase H. A new era of uveitis: impact of polymerase chain reaction in intraocular inflammatory diseases. *Jpn J Ophthalmol* 2017; 61(1):1–20. doi: 10.1007/s10384-016-0474-9.

14. Nandi K, Ranjan P, Therese L, Biswas J. Polymerase chain reaction in intraocular inflammation. *Open Ophthalmol J* 2008; 2:141–5. doi: 10.2174/1874364100802010141.
15. Pleyer U, Metzner S, Hofmann J. Diagnostik und Differenzialdiagnostik bei akuter retinaler Nekrose. *Ophthalmologe* 2009; 106(12):1074–82. doi: 10.1007/s00347-009-2049-3.
16. Thurau S, Pleyer U. Differenzialdiagnose der anterioren intraokularen Entzündung. *Ophthalmologe* 2016; 113(10):879–92. doi: 10.1007/s00347-016-0328-3.
17. Becker MD, Bodaghi B, Holz FG, Harsch N, Le Hoang P. Diagnostische Vitrektomie bei UveitisMöglichkeiten der Molekularbiologie. *Ophthalmologe* 2003; 100(10):796–801. doi: 10.1007/s00347-003-0917-9.
18. Pleyer U, Wildner G, Kaufmann U, Thurau S, Metzner S. Hintergrund/diagnostische Grundkonzepte. In: Pleyer U, Hrsg. *Entzündliche Augenerkrankungen*. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2021. S. 325–77.
19. Ziesing S, Schubert S, Heim A, Vonberg R-P. Methoden der mikrobiologischen Diagnostik. In: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*: Springer, Berlin, Heidelberg; 2020. S. 175–98.
20. Gutteridge IF, Hall AJ. Acute anterior uveitis in primary care. *Clin Exp Optom* 2007; 90(2):70–82. doi: 10.1111/j.1444-0938.2006.00128.x.
21. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(9):1159–62. doi: 10.1136/bjo.2003.037226.
22. Deuter C, Grajewski RS. Makulaödem bei Uveitis: Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020; 237(5):621–6. doi: 10.1055/a-1124-6732.
23. Gupta R, Murray PI. Chronic non-infectious uveitis in the elderly: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs Aging* 2006; 23(7):535–58. doi: 10.2165/00002512-200623070-00001.
24. Lenglinger M, Pohlmann D, Pleyer U. Anteriore virale Uveitis : Klinik, diagnostisches Vorgehen und Behandlungsoptionen. *Ophthalmologe* 2020; 117(1):83–92. doi: 10.1007/s00347-019-01028-x.
25. Aufnahme aus der Augenklinik Tübingen.
26. Funk J. Okuläre Hypertension. Was ist das eigentlich? *Ophthalmologe* 2011; 108(11):1005. doi: 10.1007/s00347-011-2379-9.
27. Schweighofer J, El-Shabrawi Y. Kataraktoperationen bei Uveitis. *Spektrum Augenheilkd*. 2020; 34(5-6):162–5. doi: 10.1007/s00717-020-00469-z.
28. Deuter CME, Klinik T, Müller M, Geerling G, Zierhut M. Sekundärglaukom bei Uveitis. *Ophthalmologe* 2010; 107(5):427–34. doi: 10.1007/s00347-009-2065-3.

29. Smith JR. Management of uveitis. *Clin Exp Med* 2004; 4(1):21–9. doi: 10.1007/s10238-004-0034-3.
30. Deuter C, Zierhut M. Intermediäre Uveitis (engl. intermediate uveitis). In: *Entzündliche Augenerkrankungen*: Springer, Berlin, Heidelberg; 2021. S. 663–9 Verfügbar unter: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-60399-4_36.
31. McClellan KA, Coster DJ. Uveitis: a strategy for diagnosis. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology* 1987; 15(3):227–41. doi: 10.1111/j.1442-9071.1987.tb00076.x.
32. M KHAIRALLAH, R KAHLOUN. Symptoms and signs of posterior uveitis; 2021 [Stand: 19.03.2021]. Verfügbar unter: doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.1514.x.
33. Lang, Gerhard K. Schlaglicht Augenheilkunde: Entzündliche Erkrankungen: Diagnostik und Therapie der Herpesvirus-assoziierten Uveitis. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. (Schlaglicht Augenheilkunde).
34. Garweg JG, Messerli J. Diagnostische Strategie und therapeutisches Dilemma bei akuter posteriorer und Panuveitis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2019; 236(4):487–91. doi: 10.1055/a-0828-7395.
35. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23(5):705–17. doi: 10.5301/ejo.5000278.
36. Groen-Hakan F, Babu K, Tugal-Tutkun I, Pathanapithoon K, Boer JH de, Smith JR et al. Challenges of Diagnosing Viral Anterior Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2017; 25(5):710–20. doi: 10.1080/09273948.2017.1353105.
37. Jap A, Chee S-P. Emerging forms of viral uveitis in the developing world. *Int Ophthalmol Clin* 2010; 50(2):155–71. doi: 10.1097/IIO.0b013e3181d26f2c.
38. Cohen JI. Herpesvirus latency. *J Clin Invest* 2020; 130(7):3361–9. doi: 10.1172/JCI136225.
39. Ritterband DC, Friedberg DN. Virus infections of the eye. *Rev. Med. Virol.* 1998; 8(4):187–201. doi: 10.1002/(sici)1099-1654(1998100)8:4<187::aid-rmv221>3.0.co;2-s.
40. Wensing B, Mochizuki M, Boer JH de. Clinical Characteristics of Herpes Simplex Virus Associated Anterior Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26(3):333–7. doi: 10.1080/09273948.2017.1420806.
41. Pleyer U, Ruokonen P, Heinz C, Heiligenhaus A. Intraokulare Drucksteigerung bei Uveitis. *Ophthalmologe* 2008; 105(5):431–7. doi: 10.1007/s00347-008-1737-8.
42. Cunningham ET, Miserocchi E, Tugal-Tutkun I, Zierhut M. Varicell Zoster Virus-Associated Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26(2):167–70. doi: 10.1080/09273948.2018.1444120.

43. Liesegang TJ. Herpes zoster virus infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15(6):531–6. doi: 10.1097/01.icu.0000143686.68103.46.
44. PubMed. Clinical Features of CMV-Associated Anterior Uveitis - PubMed; 2021 [Stand: 16.03.2021]. Verfügbar unter: DOI: 10.1080/09273948.2017.1394471.
45. Megaw R, Agarwal PK. Posner-Schlossman syndrome. *Surv Ophthalmol* 2017; 62(3):277–85. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.12.005.
46. Pathanapitoon K, Tesavibul N, Choopong P, Boonsopon S, Kongyai N, Ausayakhun S et al. Clinical manifestations of cytomegalovirus-associated posterior uveitis and panuveitis in patients without human immunodeficiency virus infection. *JAMA ophthalmology* 2013; 131(5):638–45. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2860.
47. Daas L, Seitz B, Pleyer U. Fuchs-Uveitis. *Ophthalmologe* 2017; 114(5):481–92. doi: 10.1007/s00347-017-0494-y.
48. Kreps EO, Derveaux T, Keyser F de, Kestelyn P. Fuchs' Uveitis Syndrome: No Longer a Syndrome? *Ocul Immunol Inflamm* 2016; 24(3):348–57. doi: 10.3109/09273948.2015.1005239.
49. Hasler S, Thiel MA, Becht CN. In vivo confocal microscopy of keratic precipitates in fuchs heterochromic uveitis syndrome. *Klin Monbl Augenheilkd* 2009; 226(4):237–40. doi: 10.1055/s-0028-1109312.
50. Becker MD, Zierhut M. Das Fuchs'sche Uveitis Syndrom -- die Heterochromie ist keine *Conditio sine qua non*. *Ophthalmologe* 2005; 102(7):733-42; quiz 743-4. doi: 10.1007/s00347-005-1237-z.
51. Nowalk A, Green M. Epstein-Barr Virus. *Microbiol Spectr* 2016; 4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0011-2015.
52. Roquelaure D, Harbarth S, Schutz JS, Thumann G, Chronopoulos A. Epstein-Barr-Virus-assoziierte akute retinale Nekrose: Springer; 2016 [Stand: 18.03.2021]. doi: 10.1007/s00347-016-0229-5.
53. Cunningham ET, Zierhut M. Epstein-Barr Virus and the Eye. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28(4):533–7. doi: 10.1080/09273948.2020.1760549.
54. Pleyer U, Pohlmann D, Rademacher J. Anteriore Uveitis: Klinik, diagnostisches Vorgehen und Behandlungsoptionen. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020; 237(8):1005–19. doi: 10.1055/a-1148-2875.
55. Duan R, Vries RD de, van Dun JM, van Loenen FB, Osterhaus, Albert D. M. E., Remeijer L et al. Acyclovir susceptibility and genetic characteristics of sequential herpes simplex virus type 1 corneal isolates from patients with recurrent herpetic keratitis. *J Infect Dis* 2009; 200(9):1402–14. doi: 10.1086/606028.
56. Forster DJ, Dugel PU, Frangieh GT, Liggett PE, Rao NA. Rapidly Progressive Outer Retinal Necrosis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990; 110(4):341–8. doi: 10.1016/S0002-9394(14)77012-6.

57. Mandelcorn ED. Infectious causes of posterior uveitis. *Can J Ophthalmol* 2013; 48(1):31–9. doi: 10.1016/j.jcjo.2012.11.013.
58. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG). Leitlinie Nr. 14 Uveitis anterior [Stand: 31.08.2021]. Verfügbar unter: <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/LL-Uveitis-anterior-2011-08-03-Endversion.pdf>.
59. Patnaik G, Annamalai R, Biswas J. Intraocular biopsy in uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2020; 68(9):1838–43. doi: 10.4103/ijo.IJO_1325_20.
60. Krause L, Mackensen F, Pleyer U, Quentin C-D, Seibel I, Zimmermann S. Infektiös. In: *Entzündliche Augenerkrankungen*: Springer, Berlin, Heidelberg; 2014. S. 287–306.
61. Anwar Z, Galor A, Albin TA, Miller D, Perez V, Davis JL. The diagnostic utility of anterior chamber paracentesis with polymerase chain reaction in anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 2013; 155(5):781–6. doi: 10.1016/j.ajo.2012.12.008.
62. Kongyai N, Pathanapitton K, Sirirungsi W, Kunavisarut P, Groot-Mijnes JDF de, Rothova A. Infectious causes of posterior uveitis and panuveitis in Thailand. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56(4):390–5. doi: 10.1007/s10384-012-0144-5.
63. Kongyai N, Sirirungsi W, Pathanapitton K, Tananuvat N, Kunavisarut P, Leechanachai P et al. Viral causes of unexplained anterior uveitis in Thailand. *Eye (London, England)* 2012; 26(4):529–34. doi: 10.1038/eye.2011.363.
64. Chronopoulos A, Roquelaure D, Souteyrand G, Seebach JD, Schutz JS, Thumann G. Aqueous humor polymerase chain reaction in uveitis - utility and safety. *BMC Ophthalmol* 2016; 16(1):189. doi: 10.1186/s12886-016-0369-z.
65. Kakimaru-Hasegawa A, Kuo C-H, 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; 52(1):24–31. doi: 10.1007/s10384-007-0485-7.
66. Relvas LJM, Antoun J, Groot-Mijnes JDF de, Motulsky E, Dam-Van Loon NH ten, Makhoul D et al. Diagnosis of Cytomegalovirus Anterior Uveitis in Two European Referral Centers. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26(1):116–21. doi: 10.1080/09273948.2017.1411952.
67. Westeneng AC, Rothova A, Boer JH de, Groot-Mijnes JDF de. Infectious uveitis in immunocompromised patients and the diagnostic value of polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient in aqueous analysis. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(5):781–5. doi: 10.1016/j.ajo.2007.06.034.
68. Pleyer U, Chee S-P. Current aspects on the management of viral uveitis in immunocompetent individuals. *Clin Ophthalmol (Auckland, N.Z.)* 2015; 9:1017–28. doi: 10.2147/OPHTH.S60394.

69. Groot-Mijnes JDF de, Rothova A, van Loon AM, Schuller M, Dam-Van Loon NH ten, Boer JH de et al. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(2):313–8. doi: 10.1016/j.ajo.2005.09.017.
70. Takase H, Kubono R, Terada Y, Imai A, Fukuda S, Tomita M et al. Comparison of the ocular characteristics of anterior uveitis caused by herpes simplex virus, varicella-zoster virus, and cytomegalovirus. *Jpn J Ophthalmol* 2014; 58(6):473–82. doi: 10.1007/s10384-014-0340-6.
71. Rabenau HF, Buxbaum S, Preiser W, Weber B, Doerr HW. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and type 2 in the Frankfurt am Main area, Germany. *Med Microbiol Immunol* 2002; 190(4):153–60. doi: 10.1007/s00430-001-0102-1.
72. Korr G, Thamm M, Czogiel I, Poethko-Mueller C, Bremer V, Jansen K. Decreasing seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Germany leaves many people susceptible to genital infection: time to raise awareness and enhance control. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1):471. doi: 10.1186/s12879-017-2527-1.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Augenklinik Tübingen unter der Betreuung von Herrn Professor Dr. med. C. Deuter durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Professor Dr. med. C. Deuter.

Die Datenerhebungen wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie (Frau Dr. Feng) durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig unter Anleitung von Herrn Professor Dr. med. C. Deuter verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 19.11.2022

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Deuter für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Seine Hilfsbereitschaft, seine Geduld und sein Fachwissen waren eine enorme Unterstützung.

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Frau Dr. Feng herzlich bedanken.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre Unterstützung während des gesamten Studiums.