111. DOG-Kongress

Current congress

Estrel Hotel, Berlin | **19.09.–22.09.2013**

Foto: Land Berlin/Thie

Foto: Estrel Bild

10 Netzhautdegeneration
Komplementproteine und ihre spezifischen Rezeptoren auf Mikrogliazellen scheinen wichtige Vermittler von Entzündungsreaktionen in der Netzhaut zu sein. Die Identifizierung von Mikrogliosemarkern und humannahen Modellsystemen scheint für die weitere Erforschung von Mechanismen und neuen Therapieansätzen zwingend notwendig. Kann eine diese retinalen Immunprozesse modulierende Therapie möglicherweise neuroprotektiv sein?

11 Zelltransplantation
Der Einsatz von Stammzellen für die Therapie degenerativer Netzhauterkrankungen wird zunehmend erforscht. Ein solcher stammzellbasierter Ansatz könnte sich auf das retinale Pigmentepithel, die neurosensorische Netzhaut oder die Kombination beider beziehen. Diverse Stammzellgruppen werden diskutiert und sogar in klinischen Studien untersucht.

15 Berlin
Bis zum Jahr 1998 war das Brandenburger Tor ein Symbol für die Teilung Berlins und Deutschlands. Heute ist das berühmteste Wahrzeichen der Stadt das Symbol für die Deutsche Einheit.

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

ich freue mich sehr, Sie zur 111. Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) vom 19.–22.09.2013 in Berlin begrüßen zu dürfen, die unter dem Motto „Exzellent sehen – Exzellenz fördern“ allen Teilnehmern ein bedarfsgerechtes Programm bietet.

Die Augenheilkunde befindet sich heute mehr denn je im Wettbewerb mit allen anderen medizinischen Disziplinen. Neben der Fachgesellschaft sind hier besonders die Universitätskliniken gefordert. Es gilt, „die besten Köpfe“ für die Augenheilkunde zu gewinnen und Sie dort zu halten. Bereits eine empathische Lehre der Studierenden ist wichtig für die Begeisterung von Studenten, Doktoranden und zukünftigen Assistenzärzten. Für die Assistenzärzte in Weiterbildung ist ein ausgefeiltes und verlässliches Curriculum unabdingbar. Besonders wichtig sind aber auch Perspektiven in Klinik und Forschung. Nur wenn der Nachwuchs davon überzeugt werden kann, dass das „Angebot Augenheilkunde“ eine langfristig tragfähige und erfolgversprechende Wahl ist, wird er sich für unser schönes Fach entscheiden und ihm lebenslang treu bleiben.

In Zeiten der zunehmenden Arbeitsverdichtung ist es häufig die Forschung, die am Ende zu kurz kommt. Dieser Trend ist für eine wissenschaftliche Fachgesellschaft alarmierend. Die DOG hat sich daher bereits seit einigen Jahren intensiv mit der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses beschäftigt. Mit zahlreichen Preisen und Stipendien unterstützt und motiviert die DOG junge Wissenschaftlicher, Forschungsprojekte zu beantragen und zu realisieren. Neben strukturellen und finanziellen Angeboten haben wir in diesem Jahr einen besonderen Schwerpunkt auch auf inhaltliche Angebote für den Nachwuchs im Rahmen des Kongresses gelegt: Zum Beispiel wendet sich das Symposium „Young Investigator Network“ unter jährlich wechselnden wissenschaftlichen Fragestellungen speziell an interessierte Nachwuchsforscher. Darüber hinaus weist das erstmalig angebotene Symposium „Excellence needs Education and Examination“ auf die verschiedenen nationalen und internationalen Ausbildungs- und Examinierungsmodelle hin.

Wir haben in diesem Jahr die bewährten Programmformate um einige neue Angebote ergänzt. Unser Ziel war es dabei, noch genauer auf den jeweils spezifischen Bedarf der verschiedenen Teilnehmergruppen einzugehen. Mit dem „DOG-Update – State of the Art 2013“ richten wir uns an Augenärzte, die sich kompakt und umfassend in allen wichtigen Teilgebieten der Augenheilkunde auf den aktuellen Stand bringen lassen wollen. Das Kursprogramm „Medizin und Management“ richtet sich an Ophthalmologen, die in Führungsaufgaben hineinwachsen wollen oder müssen.

Zum ersten Mal findet ein gemeinsames Symposium der DOG-Sektion Kornea und der US-amerikanischen Cornea Society zum Thema „Update on Common Corneal Conditions“ statt. Dieses Symposium wird zukünftig jährlich alternierend als „Joint Meeting“ beim DOG-Kongress und der Tagung der American Academy of Ophthalmology (AAO) abgehalten. Die konkurrenzlosen 3 Keynote Lectures werden von herausragenden Experten zu den Themen „Diabetische Retinopathie“, „Pseudoexfoliationssyndrom/-glaukom“ und „Innovative Rekonstruktion der Kornea“ zelebriert. In dem erfolgreich eingeführten Format „Ophthalmo-Chirurgie interaktiv“ werden anhand von Videosequenzen entscheidende mikrochirurgische Aspekte der Glaukome, der Katarakte und der Refraktiven Chirurgie, der Kornea sowie der Retina dargestellt und interaktiv mittels TED-Abstimmung diskutiert. Auch der Informationsgewinn in einer reichhaltigen Industrieausstellung sollte nicht unterschätzt werden. „Sie wünschen – wir spielen!“

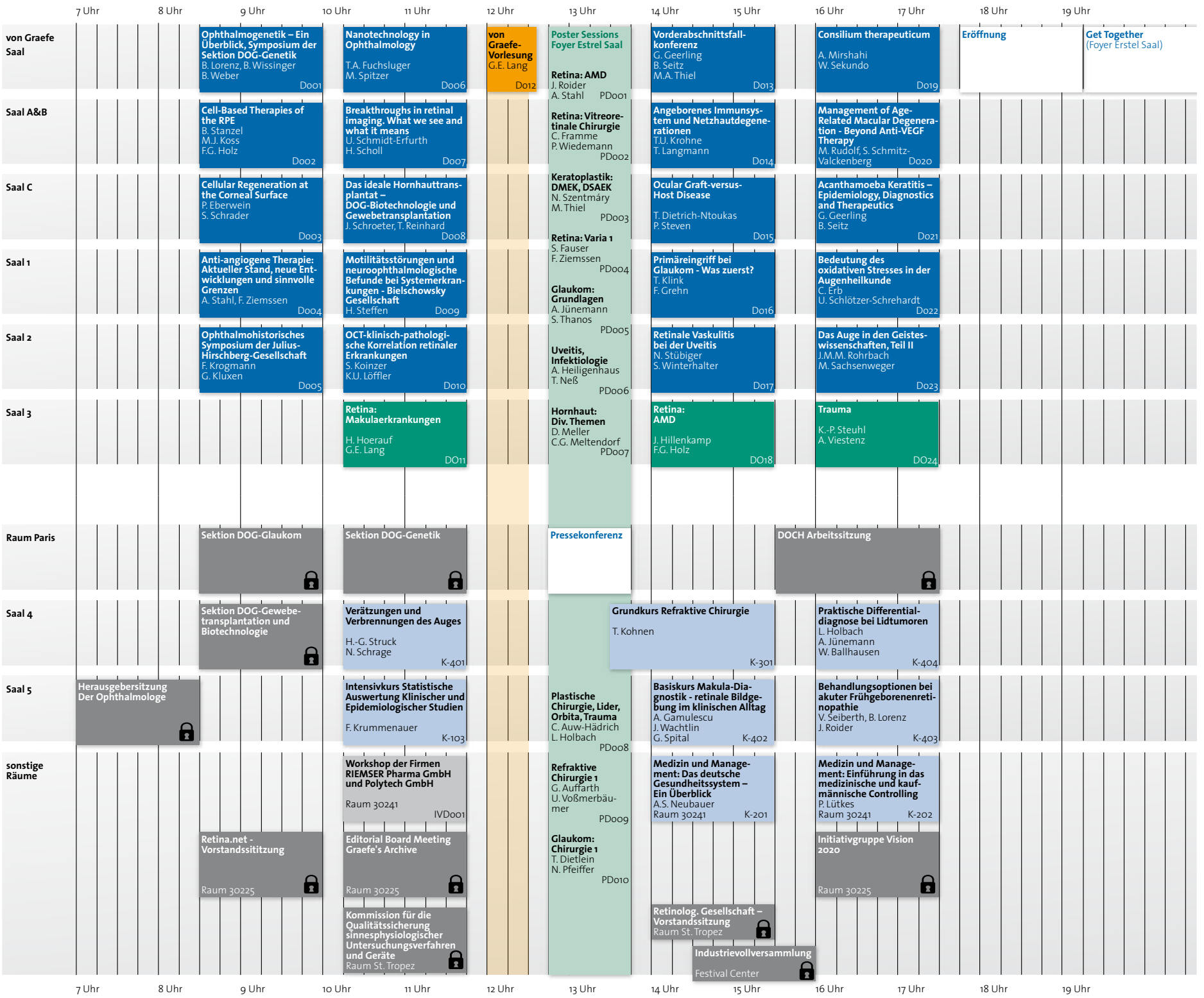
Ich freue mich besonders auf den Festvortrag von Herrn Prof. Dr. Christian Scholz aus Saarbrücken zum Thema „Widerspruch und Dissonanz als unterschätzte Schlüssel der Hochleistung“ und auf das Consilium diagnosticum am Samstagnachmittag, wo seit Jahren in heiterer Gelassenheit anhand spektakulärer Kasuistiken Wissen für ein breites Publikum mit Interesse an etwas Besonderem vermittelt wird. Für die sorgfältige Lektüre oder auch nur den orientierenden Einblick in die wissenschaftlichen Schwerpunkte der universitären Augenheilkunde in Deutschland wird das Buch „Spitzenforschung in der Ophthalmologie“ zum diesjährigen Kongress erstmals aufgelegt und jedem Teilnehmer kostenlos zur Verfügung gestellt.

In diesem Sinne wünsche ich Ihnen einige spannende und lehrreiche Tage in Berlin!

Ihr
Prof. Dr. Berthold Seitz, Homburg/Saar
Kongresspräsident

KARL Demeter Verlag

Donnerstag, 19. September 2013



Homozystein und retinale Neurodegeneration – ein Missing Link?

Bereits eine milde Hyperhomozysteinämie kann als Risikofaktor bedeutsam sein

A. Jünemann

Der Steckbrief des Homozysteins mit Modulation der extrazellulären Matrix, Vasotoxizität und Neurotoxizität legt eine mögliche pathogenetische Rolle bei Erkrankungen mit retinaler Neurodegeneration nahe. Die schwefelhaltige Aminosäure Homozystein (Hcy) entsteht als potenziell toxisches Zwischenprodukt im Metabolismus der essenziellen Aminosäure Methionin. Ihre Bedeutung im Stoffwechsel liegt in ihrer Funktion als Methylgruppendonator bei Transmethylierungsreaktionen. Der Referenzbereich für das Gesamt-Hcy beträgt 5–15 µmol/l (Nüchternplasmaspiegel), in Populationen ohne Nachweis eines nutritiven Defizits (Vitaminmangel, Fehlernährung) zwischen 4,9–11,7 µmol/l. Bereits eine milde Hyperhomozysteinämie mit Werten über 12 µmol/l kann als Risikofaktor bedeutsam sein, konstatiert Prof. Anselm Jünemann, Erlangen.

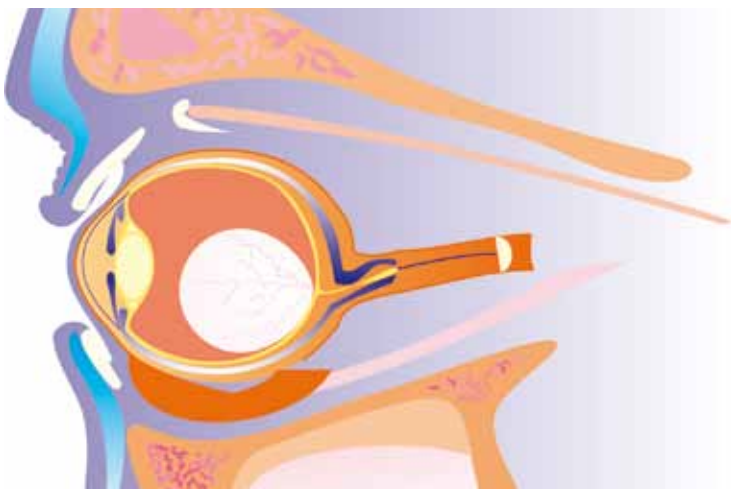


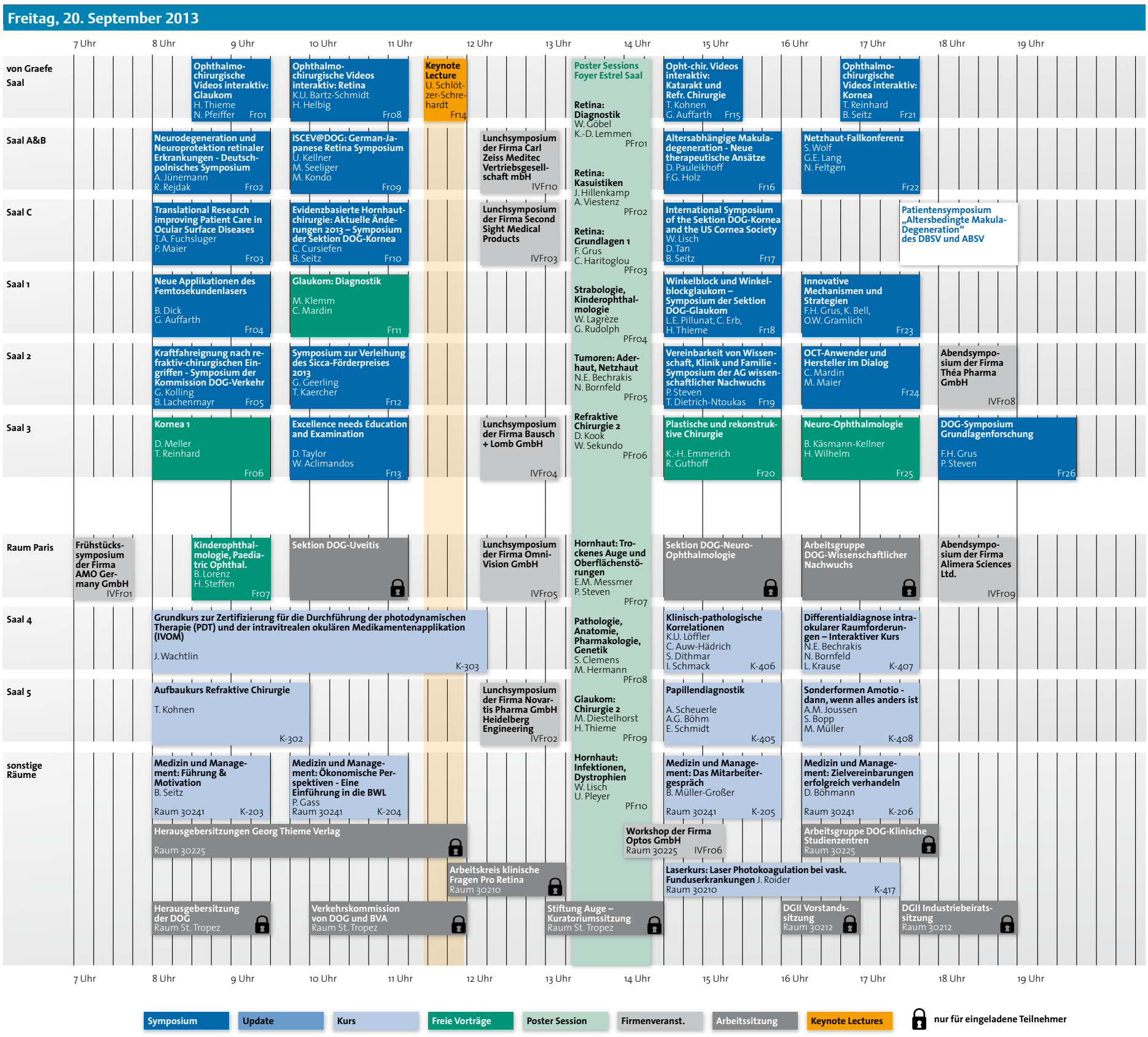
Bild: Thieme Verlagsgruppe, Stockinger

Eine gestörte Remethylierung von Hcy zu Methionin durch verschiedene Polymorphismen der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) und/oder der Methionin-Synthase-Reduktase (MTRR) oder durch einen latenten Mangel an den Vitaminen B6 und B12 – 2 Kofaktoren im Hcy-Metabolismus – führen zu einer milden (bis 30 µmol/l) beziehungsweise intermediären (31 und 100 µmol/l) Hyperhomozysteinämie. Eine milde Hyperhomozysteinämie kann bei Volkskrankheiten bedeutsam sein, da sich die thermolabile Variante der MTHFR bei etwa 5–16% (homozygot, 677TT) beziehungsweise 32–40% (heterozygot, C677T) der europäischen, kaukasischen Bevölkerung findet.

Hyperhomozysteinämie bei Augenerkrankungen mit retinaler Neurodegeneration

So sind die 3 häufigsten Erblindungsursachen in Deutschland – Offenwinkelglaukome, diabetische Retinopathie und die altersassoziierte Makuladegeneration (AMD), aber auch der Zentralvenenverschluss – mit einem gestörten Hcy-Metabolismus assoziiert: Beim primären Offenwinkelglaukom (POWG) und beim sekundären Offenwinkelglaukom bei vorhandenem Pseudoexfoliationssyndrom (PEXG) fanden sich erhöhte Hcy-Spiegel im Serum und im Kammerwasser sowie in der Tränenflüssigkeit [1, 2]. Für das POWG konnte dies nicht in allen Studien bestätigt werden. Bei Patienten mit PEXG konnte zusätzlich ein Vitamin-B- und ein Folsäure-Mangel mit erhöhten Hcy-Spiegeln in Verbindung gebracht werden. Bei Patienten mit POWG zeigte sich ein genetischer Polymorphismus (C677T MTHFR) als Risikofaktor für die Hyperhomozysteinämie [3].

Für die bisher klinisch nur über die Gefäßveränderungen definierte und therapierte diabetische Retinopathie konnte in neuesten Arbeiten eine Bedeutung des Hcy aufgezeigt werden [4]. Dies umfasst die Gefäßveränderungen und Veränderungen der extrazellulären Matrix sowie die Neurodegeneration. Bei der



AMD wurde in den vergangenen Jahren ein erhöhter Hcy-Spiegel im Serum nachgewiesen, der bei vorliegender Neovaskularisation zusätzlich signifikant höher war [5].

Gemeinsames Merkmal der 3 chronischen Augenerkrankungen

Wesentliches gemeinsames Merkmal in der Pathogenese dieser 3 chronischen Augenerkrankungen sind Gefäßveränderungen, Veränderungen der extrazellulären Matrix sowie die Neurodegeneration retinaler Zellen. Eine Hyperhomozysteinämie führt zu einer Störung im Bereich der Kollagensynthese und durch eine Homozysteinylierung an der „EGF[1]-like domain“ zu stabilen Addukten mit Fibrillin-1, der Hauptkomponente elastischer Mikrofibrillen. Darüber hinaus führt sie über eine Erhöhung der TGF[2]-β1-Aktivität und eine Aktivitätsänderung der Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) und ihrer Inhibitoren (TIMPs) zu einem Remodeling der extrazellulären Matrix. Neben der NMDA[3]-vermittelten Neurotoxizität induzieren erhöhte Konzentrationen von Hcy und Hcy-Thiolacton weitere neurotoxische Signalkaskaden. Diese bilden über eine Änderung des intrazellulären Redoxstatus im apoptotischen Zelluntergang eine gemeinsame Endstrecke.

Tab. 1 Vergleich der Risikofaktoren von Glaukomen, der altersassoziierten Makuladegeneration (AMD), der diabetischen Retinopathie (DR) und der Hyperhomozysteinämie (Hyper-Hcy). Symbole: + = etabliertes Risiko; (+) = Risiko wahrscheinlich; ? = unbekannt.

Risikofaktoren	Glaukom	AMD	DR	Hyper-Hcy
höheres Lebensalter	+	+	+	+
familiär/genetisch	+	+	+	+
arterielle Hypertonie	+	(+)	+	+
kardio-/zerebrovaskulär	(+)	+	+	+
Alzheimer-Demenz	(+)	(+)	?	+
Diabetes	(+)	?		+
Rauchen	(+)	+	+	+
Kaffeekonsum	(+)	?	?	+
Schlafapnoe-Syndrom (obstruktiv)	(+)	?	(+)	(+)

Risikofaktoren für Hyperhomozysteinämie und Augenerkrankungen

Unterschiedliche pathogenetische Faktoren beeinflussen die retinalen Schäden bei Glaukomen, der AMD und der diabetischen Retinopathie, wobei zwischen etablierten und wahrscheinlichen Risikofaktoren differenziert werden muss. Stellt man diese verschiedenen Risikofaktoren denjenigen Faktoren gegenüber, die mit einer Hyperhomozysteinämie assoziiert sind, so können im Rahmen dieses Vergleichs zahlreiche Gemeinsamkeiten und Übereinstimmungen gefunden werden (Tab. 1).

Hyperhomozysteinämie durch Substitutionstherapie behandeln?

Somit ist Homozystein, das nachweislich zu Alterationen der extrazellulären Matrix, zu einer Neurodegeneration und zu Vaskulopathien führt, ein vielversprechender Kandidat und könnte ein „Missing Link“ in der Pathogenese der retinalen Neurodegeneration dieser chronischen und progredienten Augenerkrankungen – insbesondere der glaukomatösen Optikusatrophie – spielen. Weitere Studien müssen die mögliche Rolle von Homozystein im Rahmen dieser Erkrankungen bestätigen. In diesem Fall stünde mit der Normalisierung des erhöhten Homozysteinspiegels durch eine Substitutionstherapie mit den Kofaktoren Vitamin B6 und B12 sowie Folsäure eine weitere Therapieoption zur Verfügung.

Prof. Dr. Anselm Jünemann,
Augenklinik mit Poliklinik, Universitätsklinikum Erlangen

Literatur

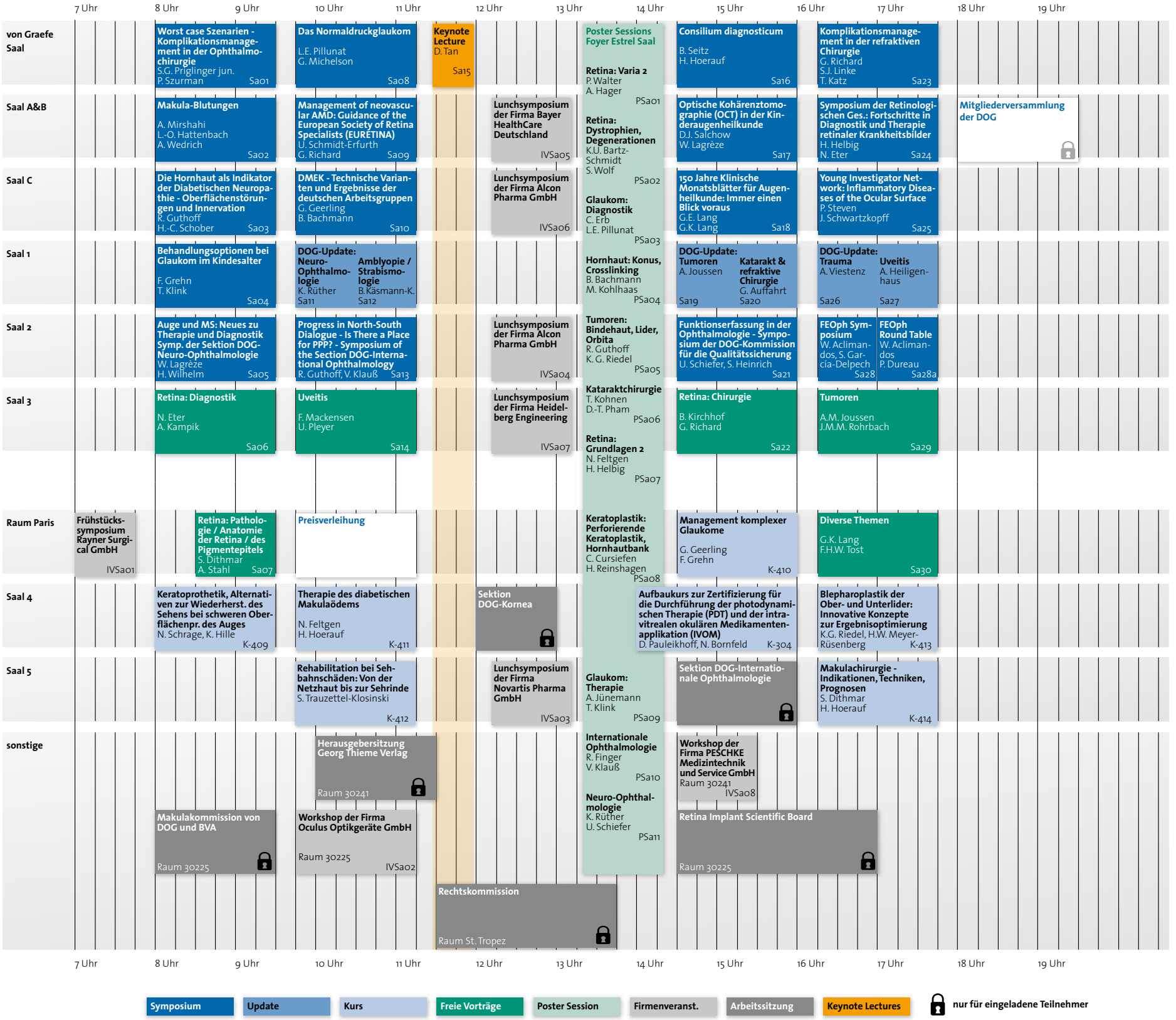
1 Bleich S, Jünemann A, von Ahsen N et al. Homocysteine and risk of open-angle glaucoma. J Neural Transm 2002; 109: 1499–1504
2 Roedl JB, Bleich S, Reulbach U et al. Homocysteine levels in aqueous humor and plasma of patients with primary open angle glaucoma. J Neural Transm 2007; 114: 445–450
3 Jünemann AGM, von Ahsen N, Reulbach U et al. C677T variant in the Methylentetrahydrofolate Reductase Gene is a genetic risk factor for primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 2005; 139: 721–723
4 Barathi S, Angayarkanni N, Pasupatui A et al. Homocysteinethiolactone and paraoxonase: novel markers of diabetic retinopathy. Diabetes Care 2013; 33: 2031–2037
5 Kamburoglu G, Gumus K, Kadayifcilar S et al. Plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels in age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244: 565–569

Freitag, 20. September 2013

Neurodegeneration und Neuroprotektion retinaler Erkrankungen
08:00–09:30 Uhr, Saal A&B
(09:00–09:12 Uhr: Homozystein und retinale Neurodegeneration – ein Missing Link?)

[1] EGF = endothelialer Wachstumsfaktor
[2] TGF = transformierender Wachstumsfaktor
[3] NMDA = N-Methyl-D-Aspartat

Samstag, 21. September 2013



Sehvermögen bei Uveitis erhalten

Intravitreale Medikamentengabe – die Lösung für die Therapie?

C. Heinz

Die intravitreale Therapie einer Uveitis ist eine sehr wirksame und auch verlockende Alternative zu einer systemischen Immunsuppression, da nur wenige systemische unerwünschte Wirkungen zu befürchten sind und eine Therapie am Ort des Problems erfolgt. Die intravitreale Medikamentenapplikation ist spätestens seit den Neuerungen der Therapie der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) mit Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) etabliert, konstatiert PD Carsten Heinz, Münster.

Im Gegensatz zu AMD-Patienten sind Uveitispatienten jedoch deutlich jünger und die iatrogen induzierte Kataraktprogression mit dem Verlust der Akkommodationsfähigkeit nach einer Operation wiegt deutlich schwerer. Intravitreale Medikamente werden meist dann gegeben, wenn entweder die Entzündung mit einer systemischen immunmodulierenden Therapie nicht adäquat zu kontrollieren ist oder sich ein Makulaödem (CME) trotz immunsuppressiver Therapie oder periokulärer Kortikosteroidgabe nicht zurückbildet. Die intravitreale Therapie zur Behandlung eines CME wird mithilfe der modernen Diagnoseverfahren der optischen Kohärenztomografie (OCT) entschieden und überwacht, obwohl eine konventionelle Fluoreszenzangiografie eine höhere Sensitivität zur Darstellung eines CME aufweist [1]. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die nutzbaren Medikamente für die intravitreale Applikation.

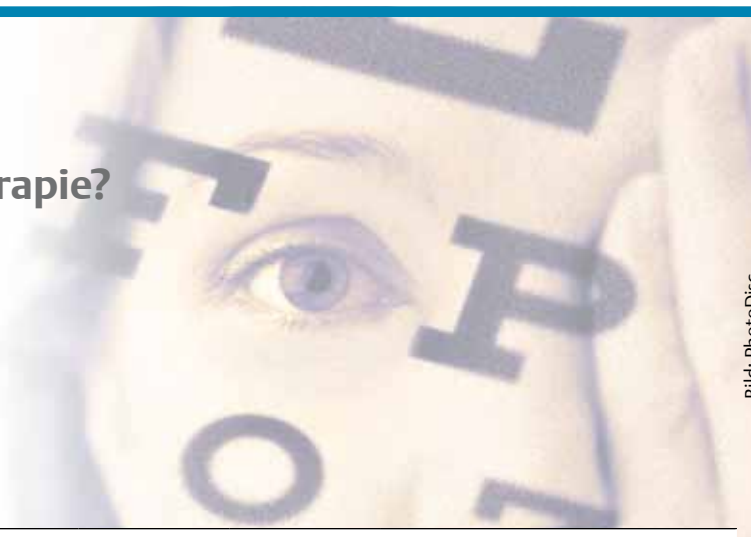


Bild: PhotoDisc

Tab. 1 **Übersicht der nutzbaren Medikamente für die intravitreale Applikation.**

Präparat	Gesamtdosis	Wirkdauer	zugelassen	Besonderheiten
Steroide				
Triamcinolon (u. a. Kenalog®, Bristol-Myers Squibb, USA)	2–4 mg	3–7 Monate	US ja, EU nein	Drucksteigerung
Dexamethason (Ozurdex®, Allergan Pharmaceuticals, USA)	0,70 mg	6 Monate	ja	vollständig abbaubar, Drucksteigerung
Fluocinolonacetonid (Retisert®, Bausch & Lomb, USA)	0,59 mg	30 Monate	US ja, EU nein	chirurgische Einnähung, hohe Rate an Drucksteigerung
Fluocinolonacetonid (Illuvien®, Alimera Sciences, UK)	190 µg	36 Monate	nein	25G-Injektion
Nicht-Steroide				
Bevacizumab (Avastin®, Roche, Grenzach-Wyhlen)	1,25–2,50 mg	4–6 Wochen	nein	mehrfache Injektion, weniger effektiv bei aktiver Inflammation
Methotrexat	0,40 mg	bis zu 18 Monate	nein	weniger Katarakt und Glaukominduktion
TNF-Inhibitoren (Adalimumab)	0,50 mg		nein	kein therapeutischer Nutzen

[1] TNF = Tumornekrosefaktor
[2] mToR = mammalian Target of Rapamycin

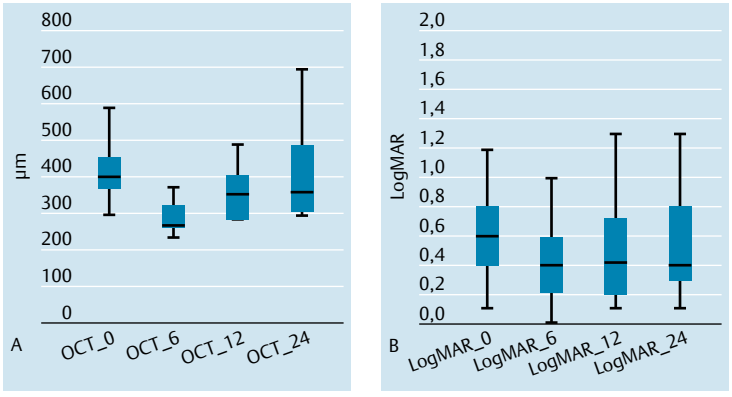


Abb. 1 **A: Verlauf der zentralen Netzhautdicke nach Ozurdex®-Injektion. Signifikanter Rückgang nach 6 Wochen. B: Verlauf der Sehschärfe (LogMAR). Signifikante Besserung nach 6 Wochen; Box-Plot-Darstellung mit Mittelwerten als Linie.**

(OCT = optische Kohärenztomografie) Quelle: [6]

Alle Steroide beeinflussen den Abflusswiderstand im Trabekelmaschenwerk

Im Wesentlichen handelt es sich um Kortikosteroide, die intravitreal appliziert werden. Neben der Gefahr einer Endophthalmitis und einer Beschleunigung der Kataraktprogression beeinflussen alle Steroide in unterschiedlicher Stärke über eine Beeinflussung der Endothelien den Abflusswiderstand im Trabekelmaschenwerk. Derzeit gibt es die meisten Erfahrungen mit Triamcinolon intravitreal [2]. Der Effekt auf die Inflammation und auf das CME ist gut, birgt jedoch das Problem der erforderlichen Wiederholung nach abgelaufener Wirkung. Nur in seltenen Fällen lässt sich nach mehrfacher Gabe eine dauerhafte Stabilisierung erreichen. Retisert® (Bausch & Lomb, USA) setzt hingegen über einen Zeitraum von bis zu 2,5 Jahren kontinuierlich Kortison frei. In der Klinik zeigt sich hier eine extrem hohe Rate an konservativ nicht zu kontrollierenden Sekundärglaukomen. Seit nunmehr etwa 2 Jahren ist Ozurdex® (Allergan Pharmaceuticals, USA) für die Behandlung einer nichtinfektiösen, das posteriore Segment betreffenden Uveitis zugelassen (Abb. 1). In der Zulassungsstudie wurde der Rückgang des Vitreous-Haze-Scores erfolgreich gezeigt, in der täglichen klinischen Anwendung zeigt sich auch ein sehr guter Effekt auf die Rückbildung eines Makulaödems [3]. Mittlerweile ist sehr wohl bekannt, dass dieser Effekt passager ist, sich das CME häufig wieder ausbildet und Reinjektionen erforderlich werden. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen noch keine verlässlichen Daten zu Steigerungen des intraokularen Drucks (IOD) nach mehrfacher Applikation vor (Abb. 1). Die Reinjektionen werden derzeit meist auf Basis einer Pro-re-nata-Strategie durchgeführt.

Nur wenige Alternativen bei erhöhter Steroidempfindlichkeit

Für Patienten mit einer erhöhten Steroidempfindlichkeit und wahrscheinlich auch für solche, die bereits unter einem Glaukom leiden, bleiben nur wenige Alternativen übrig. Die intravitreale Gabe von TNF[1]-Inhibitoren erwies sich nicht als effektiv. Eine weitere Möglichkeit ist die Applikation eines VEGF-Inhibitors, hier meist Avastin® (Roche, Grenzach-Wyhlen). Diese Therapie führt bei den meisten Patienten zu einer zumindest passageren Besserung [4]. Zudem ist die intravitreale Gabe von Methotrexat (MTX) eine weitere mögliche Alternative: Nach einer Injektion fand sich ein Ansprechen bei 79% und bei einem Großteil der Patienten kam es zu einer verlängerten Remission mit der Möglichkeit der Reduktion einer systemischen Therapie [5]. Alle erwähnten intravitrealen Medikamente, außer Ozurdex® (Allergan Pharmaceuticals, USA), sind in Deutschland entweder für die Behandlung im Auge oder für die Behandlung einer Uveitis nicht zugelassen. Dies kann erhebliche Konsequenzen für die Kostenerstattung haben und haftungsrechtliche Fragen aufwerfen.

Intravitreale Medikamentengabe eröffnet neue Möglichkeiten

Zukünftig werden sicherlich auch weitere, für andere Indikationen bereits zugelassene Medikamente eingesetzt. Illuvien® (Alimera Sciences, UK), zugelassen für die Behandlung des diabetischen Makulaödems, setzt Fluocinolonacetonid über 3 Jahre frei. Alternativ wird derzeit Sirolimus, ein mToR[2]-Inhibitor, untersucht. Weitere Wirkstoffe, insbesondere aber auch Systeme, die Medikamente längerfristig freisetzen, werden folgen.

Für komplexe, bisher oft auch therapieresistente Fälle ergeben sich durch die intravitreale Medikamentengabe neue Möglichkeiten für die Behandlung. Allerdings ersetzen intravitreale Therapien derzeit eine systemische medikamentöse Immunsuppression nicht, sondern werden meist nur adjuvant – insbesondere zur Therapie eines Makulaödems – angewendet.

PD Dr. Carsten Heinz, Augenabteilung am St.-Franziskus Hospital Münster

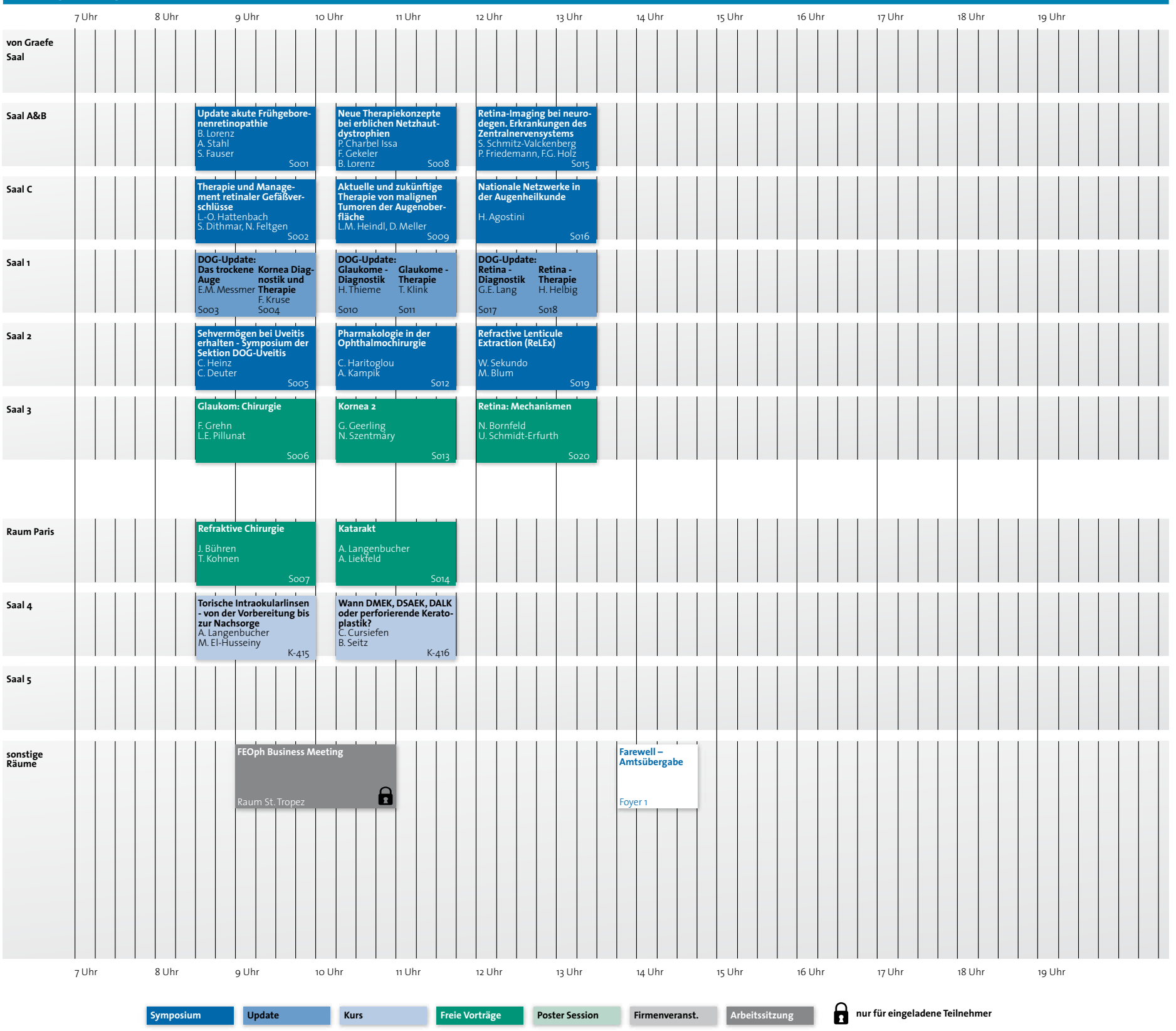
Literatur

1 Ossewaarde-van Norel J, Camfferman LP, Rothova A. Discrepancies between fluorescein angiography and optical coherence tomography in macular edema in uveitis. Am J Ophthalmol 2012; 154: 233–239
2 Kok H, Lau C, Maycock N et al. Outcome of intravitreal triamcinolone in uveitis. Ophthalmology 2005; 112: 1916.e1–7
3 Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. Arch Ophthalmol 2011; 129: 545–553
4 Mackensen F, Heinz C, Becker MD et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study. Retina Phila Pa 2008; 28: 41–45
5 Taylor SR, Banker A, Schlaen A et al. Intraocular methotrexate can induce extended remission in some patients with noninfectious uveitis. Retina 2013; [Epub ahead of print]
6 Breitbach M, Rack D, Dietzel M et al. Dexamethason-Implantation zur Behandlung des refraktären zystoiden Makulaödems bei nicht-infektiöser Uveitis. DOG 2013; [Daten zur Publikation eingereicht]

Sonntag, 22. September 2013

Sehvermögen bei Uveitis erhalten – Aktuelles therapeutisches Vorgehen
08:30–10:00 Uhr, Saal 2
(09:30–09:45 Uhr: Intravitreale Medikamentengabe – die Lösung für die Therapie?)

Sonntag, 22. September 2012



Forum der Industrie

Klassik trifft Moderne: Hyaluronidase in der Ophthalmologie

Die Hyaluronidase (Hylase® „Dessau“) hat sich im Bereich der Augenheilkunde seit mehr als 50 Jahren als treuer Begleiter bewährt. So erleichtern die gewebeauflockernden Eigenschaften des Enzyms die Diffusion von Lokalanästhetika wie Mepivacain oder Lidocain zum Wirkort. Experten sprechen hierbei auch vom sogenannten Spreading-Effekt (Abb. 1). Die Kombination aus Hyaluronidase und Lokalanästhetikum ist vor allem bei ophthalmo-chirurgischen Eingriffen wie zum Beispiel bei Katarakt- oder Strabismus-Operationen im Rahmen von Retrobulbär- und Peribulbäranästhesien nicht mehr wegzudenken. Denn der Zusatz des Enzyms führt infolge des beschleunigten Wirkeintritts der Betäubung nicht nur zu einer Zeitersparnis, sondern stellt im Gegensatz zur topischen Anästhesie mittels Augentropfen eine vollständigere und sichere Akinese des Auges sicher. Eine Linderung des intra- und postoperativen Schmerzempfindens und damit die Steigerung der Patientenzufriedenheit erweisen sich beim Einsatz der Kombination als weitere Vorteile [1, 2]. Die Praxis zeigt zudem, dass das Potenzial der Hyaluronidase auch im Bereich der Ophthalmologie noch keineswegs ausgeschöpft ist.

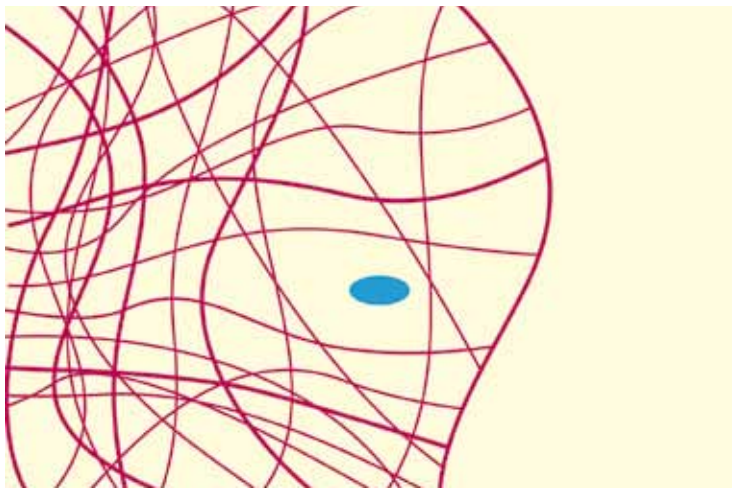


Abb. 1 **Spreading-Effekt (stilisiert).**

Im Rahmen eines praxisnahen Symposiums berichten und diskutieren renommierte Experten um Herrn Prof. Dr. med. Frank Tost, Greifswald, daher über klassische und moderne Anwendungsgebiete der Hyaluronidase. Chirurgische Eingriffe im hinteren Augenabschnitt und des Glaskörpers sowie der Augenlider stehen dabei im Vordergrund.

Besuchen Sie unser Symposium im Rahmen des DOG-Kongresses 2013!

„Hyaluronidase – bewährt und neu zugleich!“

19. September 2013
10:15–11:45 Uhr

Hotel Estrel, Raum 30241

Weitere Informationen zu Hylase® „Dessau“ erhalten Sie am Stand der RIEMSER Pharma GmbH (Stand-Nr. A 27) und unter www.hylase.de.

Literatur

1 Kersten D et al. Ophthalmo-Chirurgie 2003; 15: 77–82
2 Remy M et al. J Cataract Refract 2008; Surg 34: 1966–1969

Quelle: nach Informationen der RIEMSER Pharma GmbH, Greifswald

Blick in den Tränenkanal

Was leistet die Dakryoendoskopie für die Tränenwegschirurgie?

K.-H. Emmerich

Seit 1995 ist es möglich, die ableitenden Tränenwege durch die transkanalikuläre Tränenwegsendoskopie direkt zu beurteilen. Hiermit besteht die Möglichkeit, direkt in die ableitenden Tränenwege zu blicken, womit völlig neue Möglichkeiten der diagnostischen Beurteilung, der Ursachen von Tränenwegsstenosen und deren Behandlung gewonnen werden können. Grundlage hierfür war die Miniaturisierung der Endoskope auf einen Durchmesser von etwa 1 mm (Abb. 1), sodass eine endokanalikuläre Sondierung hiermit möglich war. Die an den Augenkliniken am St. Josef-Hospital Hagen und am Klinikum Darmstadt eingeführte Tränenwegsendoskopie verbesserte die diagnostischen Möglichkeiten deutlich. Inzwischen wurden alleine an diesen beiden Kliniken mehr als 20 000 transkanalikuläre Endoskopien, teilweise verbunden mit endoskopischen Eingriffen wie der Laserdakryoplastik (LDP) oder der Mikrodrilldakryoplastik (MDP), durchgeführt, berichtet Prof. Karl-Heinz Emmerich, Darmstadt.

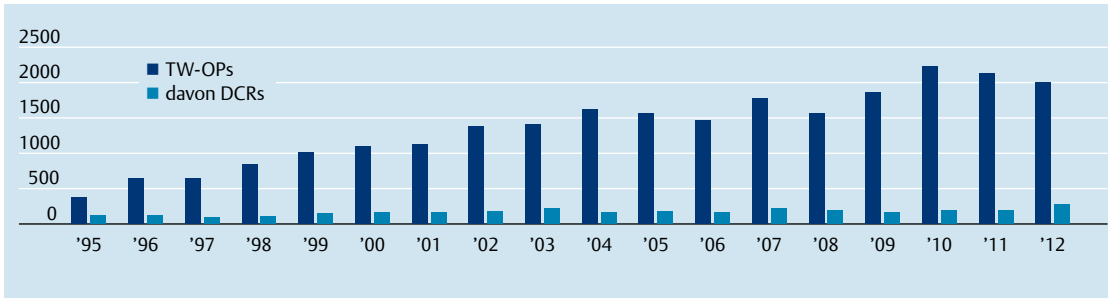


Abb. 2 **Anzahl der Tränenwegsoperationen seit 1995 (22 665); 60 % endoskopische Eingriffe (13 600).**
(TW-OPs = Tränenwegsoperationen, DCRs = Dakryozystorhinostomien) Quelle: Prof. Dr. Karl-Heinz Emmerich, Darmstadt

Die Miniaturisierung anderer Instrumente ermöglichte die Kombination der Endoskopie mit dem Anschluss an einen Erbium-YAG-Laser, später an einen Diodenlaser (Laserdakryoplastik) sowie an ein miniaturisiertes Bohrsystem (MDP). Im Zusammenhang mit der direkten Beurteilung der Tränenwege, der Schleimhaut und des gesamten tränenableitenden Systems ist hiermit die gezielte Ursachenbeseitigung von Tränenwegsstenosen möglich. Diagnostisch wird der Nachweis von Strikturen oder Narbenbildungen erbracht. Darüber hinaus kann der Entzündungszustand der Schleimhaut beurteilt und der Nachweis von Polypen oder Fremdkörpern erbracht werden.

Abb. 1 **Endoskop.**
Quelle: Prof. Dr. Karl-Heinz Emmerich, Darmstadt

LDP und MDP senken Anzahl der Dakryozystorhinostomien

Bei reizfreien Stenosen, die überwiegend den anatomischen Strukturen folgend in etwa 10 mm, etwa 14 mm oder 19–20 mm von den Tränenpünktchen entfernt sind, handelt es sich häufig nur um punktförmig verklebte Schleimhautfalten. Diese können wirkungsvoll und dauerhaft mit einem Laser oder einem Diodenlaser eröffnet werden. Nach durchgeführter Rekanalisierung wird eine bikanalikuläre Silikonschlauchintubation vorgenommen und für einen Zeitraum von 3 Monaten belassen. Die Erfolgsrate dieses als LDP bezeichneten Verfahrens beträgt etwa 75 % in Ein-Jahres-Nachbeobachtungen.

Ein anderes endoskopisches Verfahren ist die MDP: Hierbei werden mechanische Obstruktionen wie Schleimhautfalten oder Polypen abgetragen, das stenosierte Lumen erweitert und eine freie Passage wiederhergestellt. Anschließend folgt ebenfalls eine bikanalikuläre Intubation wie bei der LDP. Die Erfolgsrate dieses Verfahrens betrug in Ein-Jahres-Nachbeobachtungen 80 %.

Die beiden sich ergänzenden endoskopischen Verfahren führten dazu, dass der relative Anteil der notwendigen Dakryozystorhinostomien in den Augenkliniken Hagen und Darmstadt auf etwa 15 % der Gesamtzahl der Tränenwegsoperationen gesunken ist (Abb. 2).

Endoskopische Verfahren für Patienten weniger belastend

Die Möglichkeiten der endokanalikulären Endoskopie und die sich hierdurch ergebenden operativen Verfahren minimalisierten in vielen Fällen den operativen Aufwand bei der Behandlung von Tränenwegsstenosen erheblich. Beide Verfahren haben eine Erfolgsrate von 75–80 % und sind für den Patienten deutlich weniger belastend als herkömmliche operative Verfahren. Kontraindiziert sind die minimalinvasiven Verfahren bei vorhandenen Mukozelen oder bei posttraumatischen Tränenwegsstenosen, beispielsweise nach Mittelgesichtsfrakturen. In diesen Fällen muss weiterhin eine Dakryozystorhinostomie durchgeführt werden.

Dakryoendoskopie bereichert Tränenwegschirurgie

Zusammenfassend erfuhr die Tränenwegschirurgie durch die Dakryoendoskopie eine enorme Bereicherung an Wissen um morphologische Veränderungen bei Stenosen der ableitenden Tränenwege. Zudem erweiterten sich die therapeutischen Möglichkeiten deutlich und ermöglichen in vielen Fällen eine minimalinvasive Vorgehensweise.

Prof. Dr. Karl-Heinz Emmerich, Direktor der Augenklinik, Klinikum Darmstadt GmbH und Prof. Dr. Hans-Werner Meyer-Rüsenberg, Direktor der Augenklinik, St. Josef-Hospital Hagen, Universität Witten-Herdecke

Samstag, 21. September 2013

150 Jahre Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde: immer einen Blick voraus
14:30–16:00 Uhr, Saal C
(15:30–15:42 Uhr: Blick in den Tränenkanal – was leistet die Dakryoendoskopie für die Tränenwegschirurgie)

Erste unkonservierte Prostaglandin-Fixkombination zur Glaukomtherapie in Europa zugelassen

Das US-amerikanische Pharmaunternehmen Allergan, Inc. hat kürzlich bekanntgegeben, dass die Europäische Arzneimittelagentur die Marktzulassung für unkonservierte Augentropfen der Marke Ganfort® (Bimatoprost 0,03 %/Timolol 0,5 %) zum 30. Mai 2013 erteilt hat. Bei der neuen Darreichungsform von Ganfort® als Einzeldosis ist kein Konservierungsmittel nötig. Die Zulassung erfolgt für alle 27 Mitgliedstaaten der Europäischen Union und gilt für den Einsatz von Ganfort® zur Senkung des Augeninnendrucks (intraokulärer Druck, IOD) bei Patientinnen und Patienten mit Offenwinkelglaukom und Augeninnenhochdruck, die auf lokal anwendbare Betablocker oder Prostaglandin-Analoga nur unzureichend reagieren [1]. Ganfort® als unkonservierte Einzeldosis (engl. UD) ist seit Mitte August in Deutschland erhältlich. Auf dem europäischen Markt ist das Präparat die erste unkonservierte Prostaglandin-Fixkombination zur Glaukombehandlung überhaupt.

„Eine Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber Konservierungsmitteln in Augentropfen kann für manche Patientinnen und Patienten insbesondere dann problematisch sein, wenn sie die Tropfen mehrmals täglich verwenden oder schon seit Jahren täglich Augentropfen nehmen“, so Professor Lutz E. Pillunat, Dresden. Derselben Meinung ist Dr. Stefan Pfennigsdorf, Polch. Er sagt: „Die Markteinführung von Ganfort® UD ist aus meiner Sicht wünschenswert und wird mir bei der Behandlung der Patienten helfen, die jetzt durch eine höhere Compliance mit einer unkonservierten Fixkombination profitieren und ihre IOD-Ziele mit einer Monotherapie nicht erreichen.“

Starke Drucksenkung ohne Konservierungsmittel

Die Zulassung beruht auf den Ergebnissen einer 12-wöchigen klinischen Studie, in der für Ganfort® UD eine der konservierten Zubereitung im Mehrdosenbehältnis vergleichbare Wirksamkeit belegt wurde. Bei der mittleren IOD-Senkung im weniger sehkräftigen Auge belief sich der Unterschied zwischen den 2 Therapieformen auf weniger als 0,4 mmHg [1]. Die Abbruchquote war jeweils gering und die Verträglichkeit war vergleichbar gut [1]. Als Mittel gegen bakterielle Verunreinigung werden Augentropfen für gewöhnlich Konservierungsmittel beigesetzt. Bei der neuen Darreichungsform von Ganfort® ist kein Konservierungsmittel nötig. Hinsichtlich der Temperatur sind keine besonderen Lagerungsbedingungen zu beachten. Die Augentropfen können wahlweise morgens oder abends angewendet werden [1]. Patienten sollten beachten, dass das geöffnete Einzeldosisbehältnis sofort nach dem Gebrauch zu verwerfen ist und die im Beutel enthaltenen Ophtiolen innerhalb von 7 Tagen verwendet werden [1].

„Wir bei Pharm-Allergan, einem der führenden Unternehmen im Bereich der Ophthalmologie, sind stolz darauf, den Ärzten und Patienten in Deutschland diese Innovation bieten zu können. In dieser neuen Formulierung ist Ganfort® die erste Fixkombination aus einem Prostaglandin und einem Betablocker, die absolut frei von Konservierungsmitteln ist. Dieses neue Arzneimittel stellt eine wesentliche Ergänzung unseres weithin bekannten Produktportfolios zur effektiven Glaukomtherapie dar und soll ein weiterer wichtiger Baustein sein, der dazu beiträgt, die Sehkraft von betroffenen Patienten möglichst viele Jahre zu erhalten“, so Dr. Thomas Keller, Geschäftsführer Pharm-Allergan Deutschland.

Bedarfsgerechte IOD-senkende Therapie mit Fixkombination Bimatoprost und Timolol

In Ganfort® UD sind die Wirkstoffe Bimatoprost und Timolol kombiniert. Diese beiden Substanzen senken dank ihrer komplementären Wirkweise nicht nur den intraokulären Druck (IOD), sondern haben durch ihre Verbindung in ein und demselben Präparat auch eine stärkere Senkung des IOD als bei einer Monotherapie zur Folge. Überdies zeichnet sich Ganfort® UD durch einen schnellen Wirkeintritt aus [1].

Glaukomtherapie: Bei Konservierungsmittelunverträglichkeit stehen seit Mitte August als einzige Prostaglandin-Fixkombination Ganfort®-Augentropfen UD (Bimatoprost 0,03 %/Timolol 0,5 %) unkonserviert zur Verfügung.

Literatur

1 Fachinformation Ganfort® UD (Augentropfen Bimatoprost 0,03 %/Timolol 0,5 %) im Einzeldosisbehältnis), Stand: Mai 2013

(DE/1107/2013)

Quelle: nach Informationen der Pharm-Allergan GmbH, Ettlingen

Primäre Vitrektomie mit ILM-Peeling unter Decalin

Ein Erfolg versprechendes chirurgisches Manöver zur Behandlung von totalen und subtotalen Amotiones

F. Höhn

Die Amotio retinae ist der häufigste retinologische Notfall (Abb. 1). Die Inzidenz liegt ungefähr bei 10 pro 100 000 Einwohner pro Jahr. Den zahlenmäßig größten Anteil bilden hierbei bekanntermaßen die rhegmatogenen Amotiones. Unbehandelt schreitet die Netzhautablösung in der Regel fort und führt zu einer dauerhaften Funktionsminderung oder funktionellen Erblindung. Der quantitativ häufigste Grund für eine erneute Vitrektomie ist – neben der proliferativen Vitreoretinopathie (PVR) als Hauptursache für eine postoperative Reablatio – die sekundäre epiretinale Gliose. Bei etwa 10 % der Patienten tritt postoperativ eine visusrelevante epiretinale Membran auf, die in bis zu 3 Viertel der Fälle mittels nochmaliger Pars-plana-Vitrektomie (ppV) und Peeling operativ versorgt werden muss [1–3]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Entfernung der Membrana limitans interna (ILM) ein präventiver Faktor zur Vermeidung einer sekundären epiretinalen Gliose ist [4–6]. Doch wie entfernt man die ILM, wenn die Netzhaut abgehoben ist? Dieser Frage geht Dr. Fabian Höhn, Ludwigshafen, unter anderem hier nach.

In gewohnter Weise wird eine 20-gauge ppV mit exzessivem Shaving der Glaskörperbasis durchgeführt. Im Anschluss wird die ILM mittels Brilliant Blau gefärbt und die mobile abgehobene zentrale Netzhaut durch Decalin beschwert. Es folgt das behutsame Peelen der ILM mit endgreifender Pinzette unter dem Decalinspiegel (Abb. 2). Das Decalin fixiert hierbei die Netzhaut und bildet so das notwendige Widerlager. Hierdurch gelingt es, die ILM von den übrigen retinalen Schichten zu trennen, ohne die Netzhaut noch weiter abzuheben. Nachdem idealerweise der gesamte hintere Pol derart gepeelt wurde, kann das Decalin abgesaugt werden (Abb. 3). Anschließend folgen die Fortsetzung der Vitrektomie mit einer Markierung der vorhandenen Defekte, die Durchführung einer subretinalen Drainage und des Flüssigkeits-Luft-Austausches sowie Lasern unter Luft und die Eingabe der bevorzugten Tamponade.

Keine erneuten Netzhautablösungen nach erfolgreicher Operation

Für den diesjährigen DOG-Kongress wurden die Daten von 22 Patienten ausgewertet, die sich einer wie vorangegangen beschriebenen Operation unterzogen hatten. In allen Fällen war die Makula präoperativ abgehoben und bei 54,5 % der Patienten fand sich eine PVR Grad B oder C. Die durchschnittliche Netzhautablösung erstreckte sich über 8,5 Uhrzeiten und der Visus betrug –2,0 (± 0,73) LogMAR.

Durch die Operation konnte die Netzhaut bei allen Patienten wieder erfolgreich angelegt werden. Der durchschnittliche Visus stieg innerhalb von 42 Wochen auf LogMAR –0,4 ($p < 0{,}0001$) (Abb. 4). Während der Nachbeobachtung von 12 Monaten kam es weder zu einer erneuten Netzhautablösung noch zu einer Ausbildung von epiretinalen Membranen.

Wo liegen die Schwierigkeiten beim ILM-Peeling?

Eine Schwierigkeit beim ILM-Peeling unter Decalin ist die ungewohnte, lediglich relative Fixierung der zentralen Netzhaut und die damit einhergehende Restmobilität. Daher ist es empfehlenswert, noch stärker als gewohnt auf eine tangentiale Zugrichtung des peelenden Instrumentes zu achten, um eine erneute Abhebung oder Zunahme der bestehenden Abhebung zu vermeiden.

Abb. 1 **Amotio retinae.**
Fotos: Dr. Fabian Höhn, Ludwigshafen

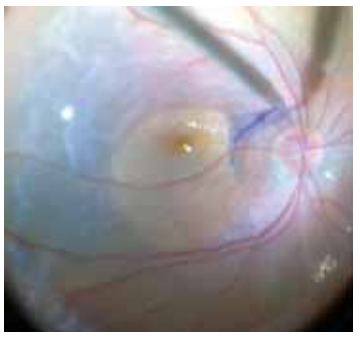


Abb. 2 **Peeling der Membrana limitans interna unter Decalinspiegel bei Amotio totalis.**

Abb. 3 **Absaugen des Decalinspiegels nach ILM-Entfernung am hinteren Pol.**
(ILM = Membrana limitans interna)

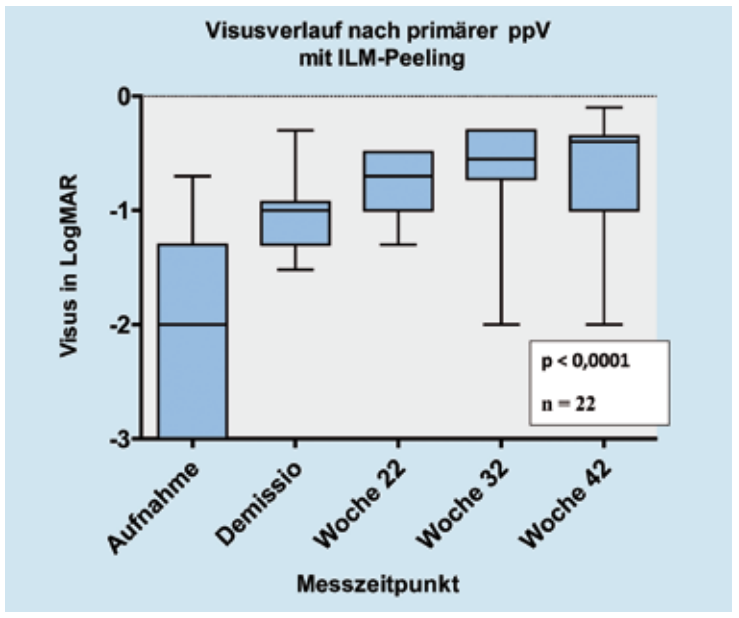


Abb. 4 **Boxplot mit Visusverlauf in LogMAR, Median, Range (Whisker), oberes/unteres Quartil (Box). Statistisch hochsignifikante Visuszunahme über 42 Wochen.**
(ILM = Membrana limitans interna, ppV = Pars-plana-Vitrektomie)
Quelle: Dr. Fabian Höhn, Ludwigshafen

Zusätzlich drückt das Decalin die ILM fest auf die Netzhautoberfläche. Dadurch wird einerseits die Präparation des initialen ILM-Segmentes erschwert. Andererseits schwebt der schließlich präparierte ILM-Zipfel nicht in gewohnter Weise über der Netzhaut, sondern wird durch das Decalin beständig flach auf die Retina und in seine ursprüngliche Position gedrückt. Infolgedessen zeigt sich eine erhöhte Fragilität der Membran, die das Entfernen großer Segmente am Stück erschwert. Daher ist es sinnvoll, die ILM durch ein häufiges Nachfassen am Ansatz und mit kleinen ruckartigen Bewegungen zu lösen, um die beschriebenen Effekte zu minimieren.

Primäre Vitrektomie mit ILM-Peeling verbessert Sehschärfe deutlich

Die primäre Vitrektomie mit ILM-Peeling unter Decalin ist ein Erfolg versprechendes und anspruchsvolles operatives Vorgehen zur Behandlung von subtotalen und totalen Amotiones mit oder ohne PVR. Trotz des schlechten Ausgangsbefundes unserer Patienten konnte ein deutlicher Gewinn an Sehschärfe erzielt werden. Darüber hinaus kam es weder zu einer wiederholten Ablösung der Netzhaut noch zu einer Ausbildung von sekundären epiretinalen Membranen.

Dr. Fabian Höhn, FEBO, Augenklinik, Klinikum Ludwigshafen (ab 01.11.13 Chefarzt der Augenklinik des Klinikums Pforzheim)

Literatur

1 Heo MS, Kim HW, Lee JE et al.The clinical features of macular pucker formation after pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment repair. Korean J Ophthalmol 2012; 26: 355–361
2 Martínez-Castillo V, Boixadera A, Distéfano L et al. Epiretinal membrane after pars plana vitrectomy for primary pseudophakic or aphakic rhegmatogenous retinal detachment: incidence and outcomes. Retina 2012; 32: 1350–1355
3 Katira RC, Zamani M, Berinstein DM et al. Incidence and characteristics of macular pucker formation after primary retinal detachment repair by pars plana vitrectomy alone. Retina 2008; 28: 744–748
4 Odrobina DC, Michalewska Z, Michalewski J et al. High-speed, high-resolution spectral optical coherence tomography in patients after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for proliferative vitreoretinopathy retinal detachment. Retina 2010; 30: 881–886
5 Nawrocki J, Michalewska Z, Michalewski J. Vitreous surgery with trypan blue staining of membranes in PVR retinal detachment surgery. Klin Monbl Augenheilkd 2005; 222: 572–576
6 Sandali O, El Sanharawi M, Basli E et al. EPIRETINAL MEMBRANE RECURRENCE: Incidence, Characteristics, Evolution, and Preventive and Risk Factors. Retina 2013; [Epub ahead of print]

Samstag, 21. September 2013

Retina: Chirurgie
14:30–16:00 Uhr, Saal 3
(15:24–15:36 Uhr: Erfolge, Erfahrungen und zu meisternde Schwierigkeiten der primären Vitrektomie mit ILM-Peeling unter Decalin: Ein Erfolg versprechendes chirurgisches Manöver zur Behandlung von totalen und subtotalen Amotiones [Video])

Mikroglia als Therapietarget bei Netzhautdegeneration

Mikroglia aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen als neues Zellmodell

T. Langmann

Eine chronische Aktivierung des angeborenen Immunsystems tritt sowohl bei seltenen erblichen Netzhautdystrophien als auch bei der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) auf. Insbesondere Komplementproteine und ihre spezifischen Rezeptoren auf Mikrogliazellen scheinen wichtige Vermittler von Entzündungsreaktionen in der Netzhaut zu sein. Die Identifizierung von Mikrogliosemarkern und humannahen Modellsystemen scheint für die weitere Erforschung von Mechanismen und neuen Therapieansätzen zwingend notwendig. Prof. Thomas Langmann, Köln, geht hier der Frage nach, ob eine diese retinalen Immunprozesse modulierende Therapie möglicherweise neuroprotektiv sein könnte.

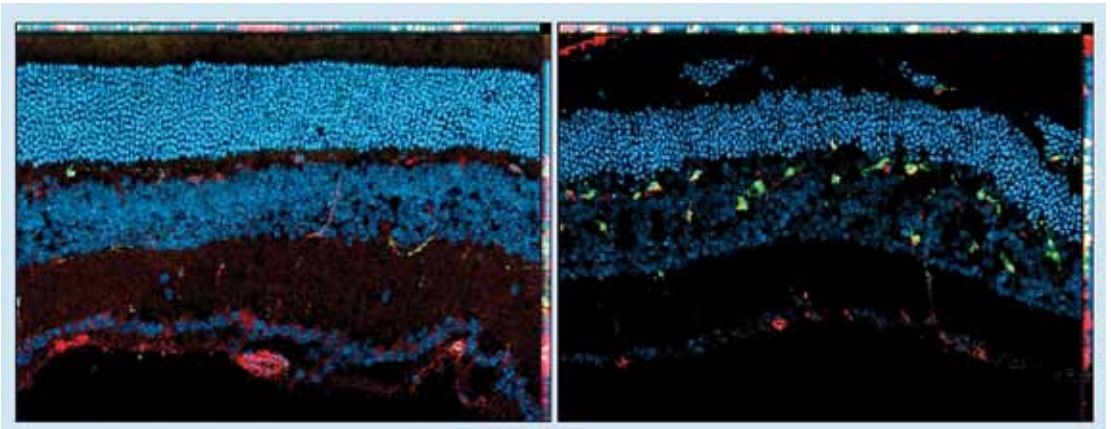


Abb. 1 Netzhautmorphologie und Mikrogliosemarker (grün) von gesunder Mausnetzhaut bzw. von Mäusen mit genetisch bedingter Netzhautdegeneration.
Quelle: Prof. Dr. Thomas Langmann, Köln

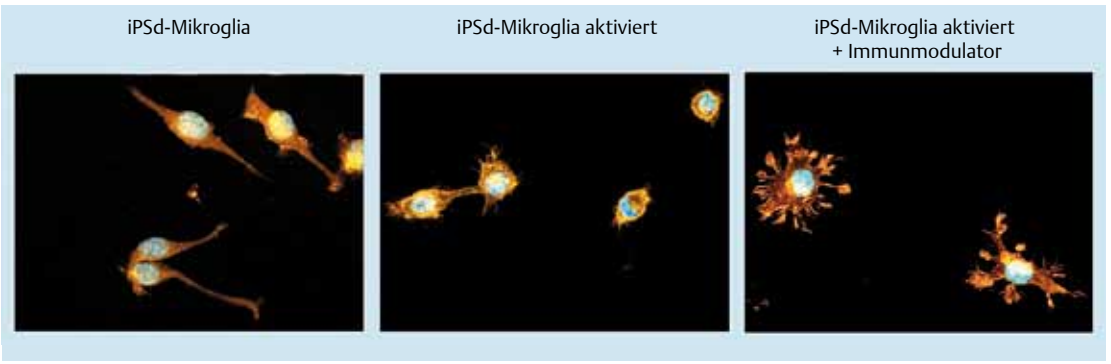


Abb. 2 Morphologie von Mikrogliazellen aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSdM) bei Aktivierung und antientzündlicher Immunmodulation.
Quelle: Prof. Dr. Thomas Langmann, Köln

Bei seltenen erblichen Retinopathien und bei der AMD findet sich eine enge Verzahnung von aktivierten retinalen Komplementkomponenten und alarmierten Mikrogliazellen. Dieses Zusammenspiel scheint die Struktur und die Funktion der bereits geschwächten Netzhaut nachhaltig zu schädigen. Im Zentrum der aktuellen Forschung steht nun die Charakterisierung der auslösenden Mechanismen und die Identifizierung von immunmodulierenden Therapietargets.

Rolle von Komplement und Mikroglia bei AMD

Immunhistochemische Untersuchungen deuten seit langer Zeit auf eine Beteiligung von Komplementfaktoren und Lipidkomponenten an der Entstehung von Drusen bei der AMD hin. Zusätzlich legen eine Vielzahl von genetischen Studien nahe, dass DNA-Varianten in Komplementfaktorgenen mit dem Risiko einer AMD gekoppelt sind. Hier wird vor allem auch von einer systemisch ständig aktivierten Immunkomponente ausgegangen, die in einem komplexen Zusammenspiel der Genetik und der Umweltfaktoren die AMD-Entstehung begünstigt.

Untersuchungen in Tiermodellen deuten nun jedoch auch auf eine vermehrte lokale Produktion von Komplementproteinen in der experimentell geschädigten Netzhaut hin. Bei Lichtschäden oder Laserschädigungen der murinen Netzhaut werden residente Mikrogliazellen alarmiert, die anschließend mit der Bildung und Freisetzung von Komplementfaktoren und Sauerstoffradikalen reagieren. Die einmalige Fähigkeit von Mikrogliazellen, kleinste Milieuveränderungen rasch wahrzunehmen, und der Dualismus ihrer Funktionen verwandeln so eine initial protektive Reaktion in eine chronisch latente Immunantwort mit neurotoxischen Eigenschaften.

Identifizierung neuer spezifischerer Mikrogliosemarker ist Kernthema

Bisherige Untersuchungen zum Aktivierungsstatus von Mikrogliazellen in der Netzhaut beruhten insbesondere auf der immunhistochemischen Färbung mit allgemeinen Makrophagenmarkern. Hierbei dient die Morphologie lediglich als Unterscheidungskriterium, da physiologische (ramifizierte) Mikroglia und aktivierte (amöboide) Mikroglia diese Marker (z. B. CD68 oder IBA1) tragen. Daher ist die Identifizierung neuer spezifischerer Mikrogliosemarker wichtig und momentan Kernthema einer gemeinsamen Studie unserer Arbeitsgruppe mit dem National Eye Institute. Erste Daten deuten darauf hin,

Impressum

Redaktionsleitung
Stephanie Schikora (V.i.S.d.P.)
Tel. 0711/8931-440

Redaktion
Simone Müller
Tel. 0711/8931-416

Herstellung & Layout
Wolfgang Eckl

Verantwortlich für den Anzeigenteil
Thieme.media
Pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH
Conny Winter (Anzeigenleitung)
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart
oder
Postfach 30 08 80, 70448 Stuttgart
Tel.: 0711/8931-509
Fax: 0711/8931-563
Conny.Winter@pharmedia.de
Zurzeit gilt Anzeigenpreisliste Nr. 11, gültig seit 1.10.2012

Druck
Grafisches Centrum Cuno, Calbe

Verlag
Karl Demeter Verlag
im Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart

Die Beiträge unter der Rubrik „Forum der Industrie" stehen nicht in Zusammenhang mit den wissenschaftlichen Inhalten der Kongresszeitung. Die Rubrik „Forum der Industrie" enthält Beiträge, die auf Unternehmensinformationen basieren und erscheint außerhalb der Verantwortung des Kongresspräsidiums.

Zukünftige OCT-Technologie

Was sind ihre Möglichkeiten und wo liegen die Grenzen?

G. Hüttmann

Seit der Einführung der Spaltlampe und der Fluoreszenzangiografie hat wohl kaum ein Bildgebungsverfahren die Diagnostik der Retina so verändert wie die optische Kohärenztomografie (OCT). Die interferometrische Messung der Laufzeit des Lichtes erlaubt es, feinste morphologische Strukturen der Retina abzubilden, wie es sonst mit keinem anderen Verfahren möglich ist. Heutige klinische Geräte bieten eine Tiefenauflösung von bis zu 3 µm und eine laterale Auflösung von etwa 15 µm. Dabei können Querschnittsbilder (B-Scans) mit Videorate und Volumen in einer Sekunde aufgenommen werden, berichtet Dr. Gereon Hüttmann, Lübeck.

Bei der Einführung des ersten OCT-Gerätes durch Humphrey und später durch Zeiss waren die Bildqualität und die Messgeschwindigkeit durch die verfügbare OCT-Technologie begrenzt. Heutige Bildgebungsleistungen wurden erst durch den Wechsel von der Time-Domain-OCT zur Fourier-Domain-OCT möglich.

Erhöhung der Bildgebungsgeschwindigkeit um das 4- bis 5-Fache

Technologisch ist die Bildgebungsgeschwindigkeit noch nicht ausgereizt. Schnellere Detektoren erlauben schon heute eine Erhöhung der Messgeschwindigkeit um das 4- bis 5-Fache gegenüber dem klinischen Standard. Allerdings ist dies mit höheren Gerätekosten und einer Verschlechterung der Bildqualität aufgrund der während der kürzer werdenden Belichtungszeit geringer werdenden Lichtmenge, die die Bildqualität wesentlich bestimmt, verbunden. Eine neue Generation von OCT-Geräten (Swept-Source-OCT) setzt schnell durchstimmbare Laser statt Spektrometer ein. Bei einer Wellenlänge von 1050 nm, die eine Erhöhung der zur Verfügung stehenden Lichtmenge erlaubt, wurden damit inzwischen einige Millionen Tiefenscans pro Sekunde mit guter Qualität erreicht [1]. Hierdurch wird eine Echtzeitmessung von kleinen Volumen oder die Abbildung großer Bildfelder ohne Bewegungsartefakte möglich. Auch dynamische Prozesse, wie zum Beispiel Gewebeveränderungen während der Photokoagulation lassen sich darstellen [2].

Erhöhte Auflösung durch spezielle OCT-Lichtquellen möglich

Eine Erhöhung der axialen Auflösungen auf 2 µm ist durch die Verwendung spezieller OCT-Lichtquellen möglich. Der Gewinn für die Bildgebung ist allerdings begrenzt, solange nicht auch die bei heutigen Geräten im Wesentlichen durch die Bildfehler des Auges begrenzte laterale Auflösung verbessert wird. Mittels individueller Korrektur der Aberrationen des Auges wird ebenfalls eine laterale Auflösung von 2 µm möglich. Die Darstellung einzelner Photorezeptoren, Nervenfaserbündel, Kapillaren oder retinaler Pigmentepithelzellen wurde gezeigt [3]. Allerdings stehen einer klinischen Anwendung der beträchtliche technische Aufwand und fehlende Indikationen noch entgegen.

Neue Kontrastmechanismen können die klinische Diagnostik erweitern

Die OCT nutzt das unterschiedliche Rückstreuvermögen der verschiedenen retinalen Strukturen zur Bildgebung. Sehr gut lassen sich Grenzflächen und Schichtungen des hinteren Augenabschnittes abbilden. Morphologisch nicht direkt sichtbare pathologische Veränderungen kann die OCT nicht erfassen. Auch das retinale Pigmentepithel (RPE) oder eine Gefäßveränderung in Retina und Choroidea sind mit klinischen OCT-Geräten schlecht beurteilbar. Intensiv wird daher an zusätzlichen Kontrastmechanismen gearbeitet. Die Auswertung der Polarisation des gestreuten Lichtes zeigt die Pigmentierung des RPE mit hohem Kontrast [4]. Die Doppler-OCT erlaubt es, retinale Gefäße und Kapillaren darzustellen und die Perfusion der Retina zu quantifizieren. Beide Verfahren können schon in naher Zukunft die klinische Diagnostik erweitern.

Reduktion der Größe und der Kosten ist zu erwarten

Die Reduktion der Kosten der OCT-Geräte ist durch erhöhte Stückzah-

dass ein mitochondriales Translokatorprotein als zuverlässiger Indikator der Mikrogliose in der Netzhaut dienen könnte (Abb. 1).

Humane Mikroglia als Modellsystem: limitiert, aber bedeutsam

Die Analyse primärer humaner Mikroglia ist für die Forschung von großer Bedeutung, jedoch aufgrund der geringen Verfügbarkeit stark limitiert. Es ist mittlerweile bekannt und bedeutsam, dass sich murine und humane Mikroglia in wichtigen physiologischen Funktionen, zum Beispiel der Sauerstoffradikalfreisetzung oder der Bildung von Komplementproteinen unterscheiden. In Zusammenarbeit mit Prof. Harald Neumann (Rekonstruktive Neurobiologie, Uni Bonn) stehen uns nun humane Mikroglia aus induzierten pluripotenten Stammzellen („iPSderived microglia“) zur Verfügung. Diese Zellen lassen sich in vitro kultivieren sowie aktivieren und eignen sich daher auch optimal zum Test von immunmodulierenden Substanzen an humaner Mikroglia (Abb. 2).

Alterungsprozess von Mikroglia selbst scheint deren Funktion zu beeinflussen

Bei entsprechender Spenderauswahl oder durch die genetische Manipulation lassen sich möglicherweise auch Mikrogliazellen herstellen, die die genetische Risikokonstitution von AMD-Patienten simulieren, da es sich bei den iPS-Mikroglia um Zellen handelt, die ursprünglich durch Reprogrammierung aus Hautfibroblasten erzeugt wurden. Neben der individuellen genetischen Ausstattung scheint der Alterungsprozess von Mikroglia selbst deren Funktion zu beeinflussen. Dementsprechend könnte eine altersabhängige Auswahl von iPS-Spendern auch die Forschung an „alternden“ Mikrogliazellen ermöglichen.

Etablierung innovativer humannaher Modellsysteme notwendig

Die Beeinflussung der chronischen Aktivierung des angeborenen Immunsystems könnte ein neuer Ansatzpunkt für neuroprotektive Therapien in der Netzhaut sein. Um eine Brücke zwischen histologischen Untersuchungen an menschlichen Netzhäuten und Erkenntnissen aus Mausmodellen zu schlagen, ist die Etablierung innovativer humannaher Modellsysteme notwendig.

Prof. Dr. Thomas Langmann,
Lehrstuhl für Experimentelle Immunologie des Auges, Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln

Donnerstag, 19. Septmeber 2013

Angeborenes Immunsystem und Netzhautdegenerationen
14:00–15:30 Uhr, Saal A&B
(14:00–14:15 Uhr: Mikroglia als Therapietarget bei Netzhautdegeneration)

len und eine höhere Integration der elektrooptischen Komponenten zu erwarten. Wesentliche Funktionen der Swept-Source-OCT lassen sich vielleicht in Zukunft auf einem Halbleiterchip integrieren, der bei entsprechenden Stückzahlen günstig produziert werden kann [5]. Zusammen mit neuen mikromechanischen Spiegeln zur Abtastung des Gewebes ist eine beträchtliche Reduktion der Baugröße möglich. Die OCT für den Home-Care-Bereich wird dadurch ermöglicht. Selbst das OCT im Smartphone erscheint heute technisch nicht mehr unmöglich.

Technologische Innovationen treiben die Entwicklung neuer OCT-Geräte voran

Auch nach über 15 Jahren klinischer Anwendung treiben technologische Innovationen die Entwicklung neuer OCT-Geräte voran. Die absehbare Reduktion der Gerätekosten, eine schnellere Bildgebung, eine höhere Auflösung und neue Kontrastmechanismen werden neue Anwendungen der OCT in der Ophthalmologie eröffnen. Hierdurch wird nicht nur eine Verbesserung der bisherigen Retinadiagnostik möglich, sondern es können sich auch neue Anwendungsfelder zum Beispiel im Home-Care-Bereich eröffnen.

Dr. Gereon Hüttmann, Institut für Biomedizinische Optik, Universität zu Lübeck

Literatur

1 Klein T, Wieser W, Eigenwillig CM et al. Megahertz OCT for ultrawide-field retinal imaging with a 1050 nm Fourier domain mode-locked laser. Opt Express 2011; 19: 3044–3062
2 Müller HH, Ptaszynski L, Schlott K et al. Imaging of temperature distribution and retinal tissue changes during photocoagulation by high speed OCT. Biomed Opt 2012; 3: 1026–1046
3 Miller DT, Kocaoglu OP, Wang Q et al. Adaptive optics and the eye (super resolution OCT). Eye (Lond) 2011; 25: 321–330
4 Baumann B, Baumann SO, Konegger T et al. Polarization sensitive optical coherence tomography of melanin provides intrinsic contrast based on depolarization. Biomed Opt Express 2012; 3: 1670–1683
5 Minneman MP, Ensher J, Crawford M et al. All-semiconductor high-speed akinetic swept-source for OCT. In: Jurgen P (Hrsg.). SPIE; 2011: 831116

Donnerstag, 19. September 2013

OCT-klinisch-pathologische Korrelation retinaler Erkrankungen
10:15–11:45 Uhr, Saal 2
(11:30–11:45 Uhr: Möglichkeiten und Grenzen zukünftiger OCT-Technologie)

Management der AMD

Zelltransplantation – Wo stehen wir heute?

M. Ranjbar

Der Einsatz von Stammzellen für die Therapie degenerativer Netzhauterkrankungen wie der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) wird zunehmend erforscht. Ein solcher stammzellbasierter Ansatz könnte sich auf das retinale Pigmentepithel (RPE), die neurosensorische Netzhaut oder die Kombination beider beziehen, wobei aus wissenschaftlicher Perspektive der alleinige RPE-Ersatz derzeit am realistischsten erscheint. Diverse Stammzellgruppen, die sich hinsichtlich ihres Differenzierungspotenzials unterscheiden, werden diskutiert und sogar in klinischen Studien untersucht, berichtet Dr. Mahdy Ranjbar, Lübeck.

Die AMD ist eine neurodegenerative Erkrankung der zentralen Netzhaut. Eine Schlüsselrolle in der Pathogenese dieser Erkrankung ist die irreversible Schädigung des RPE und der Verlust seiner wichtigen Funktionen, die physiologisch zum Erhalt der Netzhauttrophik beitragen [1].
Eines der ersten klinischen Zeichen der AMD ist die Bildung von Drusen – eine extrazelluläre Ablagerung zwischen der Bruch-Membran und dem RPE. Diese und nachfolgende altersbedingte sowie entzündliche Veränderungen im Bereich der Bruch-Membran führen zu einer Dysfunktion mit dem Untergang von RPE [1].

Chirurgische AMD-Therapie basiert auf dem Prinzip der Intervention

Chirurgische Optionen der AMD-Therapie (Makulatranslokation, RPE-Patch) basieren auf dem Prinzip der Intervention, sobald foveale Photorezeptoren akut durch erkranktes RPE kompromittiert werden. Das Ziel besteht darin, wieder Kontakt mit gesundem RPE herzustellen, bevor eine signifikante Degeneration der Photorezeptoren eintritt [2]. Schwierigkeiten ergeben sich hierbei vor allem durch eine Begrenzung des zur Verfügung stehenden „gesunden“ RPE und des relativ aufwendigen vitreoretinalen Eingriffs mit entsprechenden potenziellen Komplikationen, wie der Entwicklung einer proliferativen Vitreoretinopathie (PVR).

RPE-Transplantation: neben technischen auch immunologische Aspekte wichtig

Mittlerweile wird seit Jahren nach einer geeigneten Quelle für funktionsfähiges RPE geforscht. So müssen neben technischen Punkten der Isolierung und der Expansion von Zellen auch immunologische Aspekte einer RPE-Transplantation beachtet werden, um eine klinische Anwendung realisieren zu können [3]. Im Rahmen der regenerativen Medizin gewinnt die Stammzelltherapie immer mehr an Bedeutung. Es handelt sich hierbei um undifferenzierte Zellen, die in der Lage sind, sich selbst zu erneuern, aber auch in andere Zelltypen zu differenzieren und dadurch Gewebe zu rekonstruieren.

Einsatz embryonaler Stammzellen in Deutschland verboten

Anhand ihres Differenzierungspotenzials werden Stammzellen in pluri- und multipotente Zellen eingeteilt. Zu den pluripotenten Zellen gehören die embryonalen Stammzellen (ESC). Diese aus dem Blastozystenstadium gewonnenen Zellen sind in der Lage, in Zellen aller 3 Keimblätter zu differenzieren. Sie lassen sich relativ einfach isolieren, expandieren und differenzieren. Neben Gefahren der Teratomentwicklung und der phänotypischen Instabilität ist nicht zuletzt aufgrund der ethischen Kontroverse die klinische Anwendung in Deutschland verboten.

Klinische Anwendung von iPSC-Zellen derzeit unsicher

Für viel Enthusiasmus sorgte die Etablierung sogenannter induzierter pluripotenter Stammzellen (iPSC). Dabei können somatische Zellen in Stammzellen transformiert werden, indem stammzelltypische Transkriptionsfaktoren mittels viraler oder proteinbasierter Vektoren gezielt eingeschleust werden. Solche Zellen lassen sich gut isolieren, sind jedoch hinsichtlich der Expansion und der Differenzierung den ESC unterlegen. Zudem bergen auch sie die Gefahr der Entartung und Teratogenität, was eine klinische Anwendung derzeit unsicher gestaltet. Dennoch bieten diese Zellen viel Potenzial insbesondere hinsichtlich der Entwicklung von Krankheitsmodellen, um pathogenetische Prozesse besser verstehen, aber beispielsweise auch Medikamente testen zu können.

Multipotente Stammzellen für klinischen Einsatz geeignet

Zu den multipotenten Stammzellen zählen die somatischen oder adulten Stammzellen (ASC). Hierbei handelt es sich um spezifische Zellen, die in verschiedenen Geweben eines Organismus (Knochenmark, Fettgewebe, Haut, etc.) in sogenannten Stammzellnischen lokalisiert sind (Abb. 1). Für den klinischen Einsatz sind diese „natürlichen“ Stammzellen, die optimalerweise autolog verwendet werden können, ideal und seit Jahren zum Beispiel im Rahmen der Knochenmarks-Stammzelltransplantation etabliert [4].

RPE-Transplantation: Voraussetzungen für den langfristigen Erfolg

Unabhängig davon, welcher Stammzelltyp sich für die klinische Anwendung bei der AMD durchsetzt, wird bei der RPE-Transplantation die erkrankte Bruch-Membran ein kritischer Punkt sein. Der Ersatz mittels RPE-Trägermaterialien (synthetisch oder natürlich) oder aber ein medikamentöses Remodeling scheinen für den langfristigen Erfolg einer (stammzellbasierten) RPE-Transplantation unabdingbar [5].

Dr. Mahdy Ranjbar, Prof. Dr. Salvatore Grisanti, PD Dr. Martin Rudolf, Universitäts-Augenklinik, UKSH, Campus Lübeck

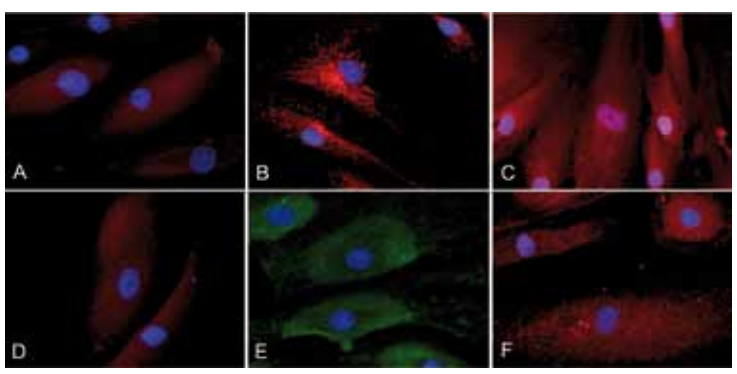


Abb. 1 **Adulte Stammzellen exprimieren typische Stammzellmarker wie Nestin (A), Oct-4 (B) und OTX-2 (C). Durch spezifische Stimulation sind diese in der Lage, RPE-typische Marker wie CRALBP (D), RPE65 (E) und MITF (F) zu exprimieren.**
(Oct-4 = Octamer binding transcription factor 4, OTX-2 = orthodenticle homeobox 2, RPE = retinales Pigmentepithel, CRALBP = cytokeratin and cellular retinaldehyde binding protein, RPE65 = retinal pigment ephithelium-specific protein 65kDA, MITF = microphthalmia-inducing transcription factor) Quelle: Dr. Mahdy Ranjbar, Lübeck

Literatur

1 Ambati J, Ambati BK, Yoo SH et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. Surv Ophthalmol 2003; 48: 257–293
2 Machemer R, Steinhorst UH. Retinal separation, retinotomy, and macular relocation: II. A surgical approach for age-related macular degeneration? Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1993; 231: 635–641
3 Jiang LQ, Jorquera M, Streilein JW. Immunologic consequences of intraocular implantation of retinal pigment epithelial allografts. Exp Eye Res 1994; 58: 719–728
4 Alvarez CV, Garcia-Lavandeira M, Garcia-Rendueles MER et al. Defining stem cell types: understanding the therapeutic potential of ESCs, ASCs, and iPS cells. J Mol Endocrinol 2012; 49: R89–111
5 Curcio CA, Johnson M, Rudolf M et al. The oil spill in ageing Bruch membrane. Br J Ophthalmol 2011; 95: 1638–1645

Donnerstag, 19. September 2013

Management of Age-Related Macular Degeneration – Beyond Anti-VEGF Therapy
16:00–17:30 Uhr, Saal A&B
(16:30–16:40 Uhr: Zelltransplantation – Wo stehen wir heute?)

Exzellent sehen – Exzellenz fördern

Ausbildungs- und Fortbildungsmaßnahmen in der Vergangenheit

F. Krogmann

In unserer heutigen Zeit werden – nicht nur in der Medizin – vielfach „perfekte" Leistungen gefordert. Nach Ansicht von Frank Krogmann, Thüngersheim, ein Anspruch, der meist nicht völlig erfüllt werden kann. Allerdings können optimale Ausbildungs- und Fortbildungsmaßnahmen zu einer weitgehenden Befriedigung der Forderung „Exzellenz fördern" mit dem Ergebnis „exzellent sehen" beitragen.

Seit tausenden von Jahren wird über die Augenheilkunde und deren Ausübung berichtet – etwas „versteckt" in der geläufigen medizinhistorischen Literatur auch über Ausbildungs- und Fortbildungsmaßnahmen. Hervorragende augenärztliche Leistungen und Tätigkeiten sind bereits aus der antiken und mittelalterlichen Welt überliefert, zum Beispiel:

- Iry in Ägypten (ca. 2723–2563 v. Chr.): Leibarzt des Pharao, Wächter des königlichen Darmausganges und Okulist des Hofes;
- Galenos von Pergamon (2. Jh. n. Chr.): griechischer Arzt, hauptsächlich wohl in Rom tätig, seine medizinischen Ansichten wurden noch in der Neuzeit beachtet;
- Abu Zaid Hunain Ibn Ishaq Al-Ibadi (808–873): in Europa „Johannitius" genannt; persönlicher Arzt eines Kalifen in Bagdad; veröffentlichte das erste Lehrbuch der Augenheilkunde auf Arabisch (Kitab al-aschr maqalat i al-ain [Buch der 10 Abhandlungen über das Auge]);
- Abu Ali Al-Husaini Ibn Abdallah Ibn Sina (980–1037): „Avicenna"; sein Werk Al-qanum i altibb (Lehrbuch für die Medizinische Praxis), auch bekannt als „Canon medicinae", war neben den Schriften Galens über 500 Jahre das medizinisch führende Lehrbuch in Europa.

Bereits frühe Vertreter der Augenheilkunde genossen optimale Ausbildung

Wird dies bedacht, so darf davon ausgegangen werden, dass bereits diese Vertreter ihres Faches optimale Ausbildungs- und Fortbildungsmaßnahmen genossen.

In diesem Zusammenhang ist die „Nestorianische Akademie in Gondeschapu" zu erwähnen, deren philosophisch-theologische Akademie um 555 mit einer medizinischen Fakultät bereichert wurde. Ärzte aus einem Krankenhaus versahen die medizinischen Vorlesungen.

In der Kalifenresidenz Bagdad wurde 982 ein Krankenhaus eröffnet, in dem von 24 angestellten Ärzten insgesamt 5 neben ihrer klinischen Tätigkeit auch als Lehrer fungierten. Übrigens wurde bereits dort die Ausbildung am Krankenbett praktiziert!

Schulen in Salerno und Montpellier beeinflussten medizinische Ausbildung

Die medizinische Ausbildung in Europa wurde im Mittelalter bedeutend von den medizinischen Schulen in Salerno und Montpellier beeinflusst. Salerno genoss bereits im 10./11. Jahrhundert einen hervorragenden Ruf. Für die Gründung der medizinischen Schule von Montpellier wird das Jahr 1137 angegeben. Im 14. Jahrhundert erlangte sie ihre größte Zeit.

Akademische Prüfung sicherte einen Qualitätsstandard

Im Laufe der Jahrhunderte zogen die Okulisten durch die Lande, um insbesondere auf Jahrmärkten ihre Kunst darzubieten und hauptsächlich den „Star zu stechen". Die Ausübung der Kataraktoperation war ihre vornehmste Aufgabe. Ihre Ausbildung war mehr handwerklicher Natur und ihre Tätigkeit wird von heutigen Augenärzten zum Teil als „Scharlatanerie" abgetan. Dieser Vorwurf wird – zumindest teilweise – zu Unrecht erhoben: So wurden beispielsweise im Heiligen Römischen Reich Deutscher Nation (reisenden) Okulisten von der kaiserlichen Verwaltung Ärztediplome ausgestellt, die zur Ausübung der medizinischen Tätigkeit im gesamten Reich berechtigten. Die Ausstellung dieser Papiere war jedoch nicht nur ein Verwaltungsakt, sondern erfolgte erst nach erfolgreich bestandener Prüfung vor der Medizinischen Fakultät der Universität Wien. Hier lag demnach eine akademische Prüfung zugrunde, die einen Qualitätsstandard sicherte und erfolgte Ausbildungs- und Fortbildungsmaßnahmen anerkannte.

Zerebrales Neuroimaging

Wo stehen wir jetzt und wohin geht der Weg?

M. B. Hoffmann

Moderne MRT-Ansätze zur Untersuchung des menschlichen Gehirns wie die funktionelle Bildgebung (fMRT), Detailanalysen der Hirnanatomie mit voxelbasierter Morphometrie und Fiber-Tracking haben einen festen Platz in der Riege der Instrumente zur Hirnforschung. Das menschliche Sehsystem stand bei vielen dieser Studien im Fokus und diente insbesondere bei der Entwicklung und Etablierung neuartiger Ansätze häufig als Modell. Dennoch wurden diese Techniken bemerkenswerterweise bislang nicht in den Methodenkanon der Ophthalmologie integriert. Prof. Michael B. Hoffmann, Magdeburg, berichtet hier über aktuelle Patientenstudien, die unterstreichen, wie ophthalmologische Fragestellungen von diesen Entwicklungen profitieren können.

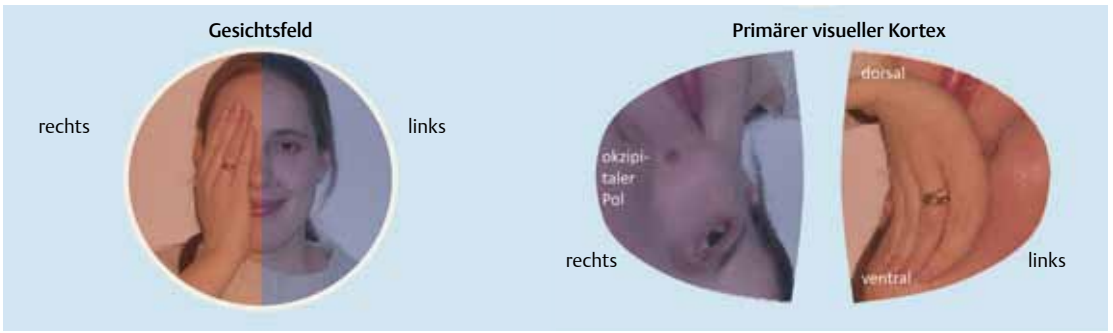


Abb. 1 **Schematische Darstellung der Repräsentation der jeweils gegenüberliegenden Gesichtsfeldhälfte als verzerrte, auf dem Kopf stehende, jedoch retinotope Karte im primären visuellen Kortex.** Quelle: nach [1]

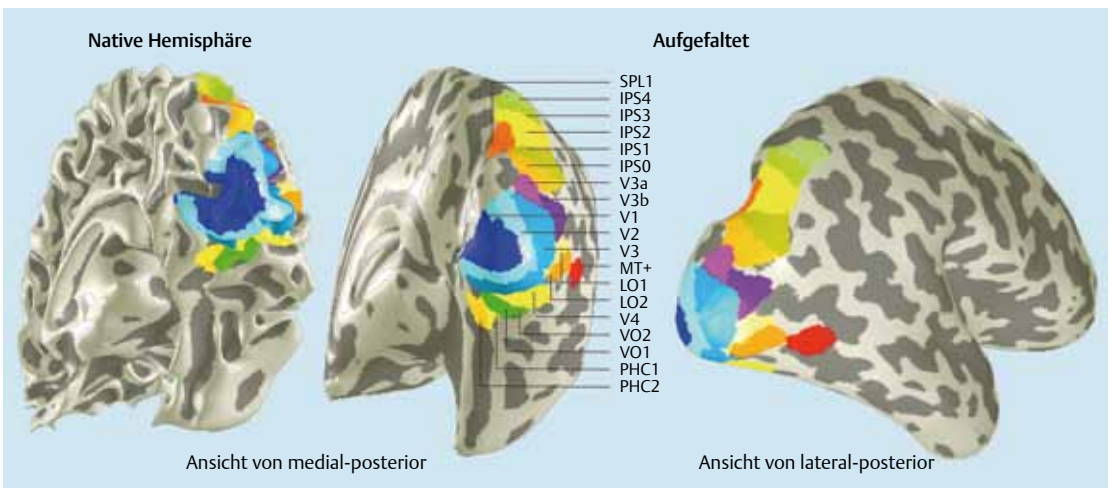


Abb. 2 **Multiple retinotope Areale können mit fMRT-basierter retinotoper Kartierung im menschlichen visuellen Kortex nachgewiesen werden.** Quelle: nach [1]

Der menschliche visuelle Kortex umfasst über 20 Areale, die sich durch ihre funktionelle Spezialisierung bei der Verarbeitung des visuellen Eingangs unterscheiden [1]. Diese Areale sind im Allgemeinen retinotop organisiert, das heißt, benachbarte Orte im Gesichtsfeld sind auch in den visuellen Arealen an benachbarten Orten repräsentiert (Abb. 1).

Kartierungen des visuellen Kortex belegen retinotope Organisation

Mit fMRT-basierter retinotoper Kartierung können diese kortikalen visuellen Areale nichtinvasiv im Menschen kartiert werden (Abb. 2). Auch in Probanden mit angeborenen Veränderungen des Chiasma opticum, das heißt einer zu starken Sehnervenkreuzung bei Albinismus oder einer zu schwachen bei Achiasmie, wurde mit dieser Methodik ein Netzwerk retinotop organisierter Areale nachgewiesen [2, 3]. Allerdings liegt hier in den einzelnen Arealen zusätzlich zur retinotopen Karte der gegenüberliegenden Gesichtsfeldhälfte eine retinotope Karte der gleichseitigen Hälfte vor. Obwohl diese Karten einander überlagert sind, werden beide unabhängig voneinander für die visuelle Wahrnehmung genutzt. Dies unterstreicht die Plastizität des menschlichen Sehsystems insbesondere bei angeborenen Sehbahnveränderungen.

Fiber-Tracking belegt weitgehend normale postchiasmatische Sehbahnverläufe bei Achiasmie

Die Diffusionsbildgebung ermöglicht die Bestimmung von Korrelaten anatomischer Verbindungen in der Sehbahn durch sogenanntes Fiber-Tracking. So wurde in einer Fallstudie belegt, dass trotz kongenitaler Abwesenheit des Chiasma opticum die Konnektivität über den Tractus opticus, die Sehstrahlung und den posterioren Corpus callosum weitgehend normal ist (Abb. 3). Dieses Ergebnis unterstreicht das Fehlen größerer Veränderungen der postchiasmatischen Sehbahnanatomie bei Anlagestörungen des Chiasma opticum. Der chiasmatische Projektionsfehler wird demnach in den nachgeschalteten Verbindungen nicht korrigiert. Die resultierenden abnormalen Gesichtsfeldrepräsentationen werden somit vermutlich erst durch eine Veränderung der lokalen intrakortikalen Verschaltung der korrekten Wahrnehmung zugänglich gemacht.

Feinanalysen von fMRT-Daten geben Einblicke in die funktionelle Organisation

Feinanalysen von fMRT-Daten zur retinotopen Kartierung ermöglichen detaillierte Einblicke in die funktionelle Organisation des visuellen Kortex. So kann nicht nur die Position, sondern auch die Größe des Gesichtsfeldbereiches bestimmt werden, der von einem einzelnen fMRT-Messort – einem Voxel – repräsentiert wird. Diese Analysen zeigten, dass sich selbst in diesen Details die kortikalen Antworten von Patienten mit Makuladegeneration von denen der Kontrollpersonen mit nur simulierter Makulafehlfunktion nicht unterscheiden. Sie belegen so das Fehlen einer großformatigen funktionellen Plastizität im primären visuellen Kortex bei erworbener Makulafehlfunktion [4].

Morphometrische Analysen belegen Rückbildungen der Sehbahnstrukturen bei Makuladegeneration

Konventionelle MRT-Messungen mit 1^3-mm^3-Auflösung ermöglichen die Identifikation von Veränderungen der Sehbahn mit mor-

Bedeutender Wandel in Aus- und Fortbildung im 19. Jahrhundert

Einen bedeutenden Wandel in der Aus- und Fortbildung brachte das 19. Jahrhundert: Hier fand eine Spezialisierung der medizinischen Fächer statt und es wurden eigene Kliniken für Augenheilkunde errichtet. So bestanden zum Beispiel in Österreich einheitliche Ausbildungskriterien, die zur Erlangung des Titels „Magister der Augenheilkunde“ führten. Ein stetiger Anstieg der Verleihungen dieses Titels ist im 19. Jahrhundert an der Universität Wien zu verzeichnen.

„Fortbildungstourismus“ förderte Exzellenzen

Zur Vervollkommnung in diesem Fach setzte ein „Fortbildungstourismus“ ein. Später weltweit bedeutende Augenärzte hospitierten in Wien im 19. Jahrhundert. Allerdings reisten auch umgekehrt junge österreichische Ärzte ins Ausland, um sich dort fortzubilden. Anhand von Reiseberichten, die teilweise publiziert wurden, lassen sich die Aufenthaltsorte und die dortigen medizinischen Gegebenheiten gut nachvollziehen. Diese zur Fortbildung dienenden Reisen dauerten oft monatelang und führten vielfach zu universitären Karrieren und somit zur Förderung von „Exzellenzen“ – und daran hat sich bis heute nichts geändert!

Frank Krogmann, Geschäftsführer der JULIUS-HIRSCHBERG-GESELLSCHAFT, Thüngersheim

Donnerstag, 19. September 2013

Ophthalmohistorisches Symposium der Julius-Hirschberg-Gesellschaft 08:30–10:00 Uhr, Saal 2 (09:00–09:15 Uhr: Exzellent sehen – Exzellenz fördern: Aus- und Fortbildungsmaßnahmen in der Vergangenheit)

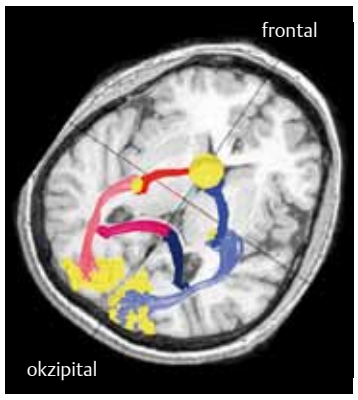


Abb. 3 **Fiber-Tracking belegt weitgehend normale Sehbahnverbindungen über den Tractus opticus, die Radiatio optica und das posteriore Corpus callosum bei einem Patienten mit Achiasmie.** Quelle: [3]

phometrischen Analysen. Diese deckten bei Patienten mit Makuladegeneration Rückbildungen in der Afferenz zum und direkt im primären visuellen Kortex auf [5]. Die Deafferentierung des Systems vom makulären visuellen Eingang und die fehlende funktionelle Plastizität der involvierten Areale hat demnach weitreichende anatomische Konsequenzen.

Zukünftige Anwendungsgebiete nicht nur in der Überprüfung des Therapieerfolgs

Wie oben dargestellt dienen aktuelle MRT- und fMRT-Anwendungen in der Ophthalmologie der Aufklärung plastischer Prozesse im visuellen Kortex von Patienten mit angeborenen und erworbenen Pathologien des Sehsystems. Diese Untersuchungen sind insbesondere vor dem Hintergrund neuartiger zukünftiger Therapieoptionen retinaler Erkrankungen von entscheidender Bedeutung: Denn der Therapieerfolg hängt ebenfalls davon ab, ob der visuelle Kortex noch in der Lage ist, einen wiederhergestellten visuellen Eingang zu verarbeiten. Moderne MRT-Ansätze stellen vielversprechende Optionen in Aussicht, dies möglicherweise bereits im Vorfeld zu klären.

Prof. Michael B. Hoffmann, Sektion für Klinische und Experimentelle Sinnesphysiologie, Universitätsaugenklinik Magdeburg

Literatur

1 Hoffmann MB, Kaule F, Grzeschik R et al. Retinotope Kartierung des menschlichen visuellen Kortex mit funktioneller Magnetresonanztomographie – Grundlagen, aktuelle Entwicklungen & Perspektiven für die Ophthalmologie. Klin Monbl Augenheilkd 2011; 228: 613–620
2 Hoffmann MB, Tolhurst DJ, Moore AT et al. Organisation of the visual cortex in human albinism. J Neurosci 2003; 23: 8921–8930
3 Hoffmann MB, Kaule FR, Levin N et al. Plasticity and stability of the visual system in human achiasma. Neuron 2012; 75: 393–401
4 Baseler HA, Gouws A, Haak KV et al. Large-scale remapping of visual cortex is absent in adult humans with macular degeneration. Nat Neurosci 2011; 14: 649–655
5 Hernowo AT, Prins D, Baseler HA et al. Morphometric analyses of the visual pathways in macular degeneration. Cortex 2013; [im Druck]

Samstag, 21. September 2013

Funktionserfassung in der Ophthalmologie – Von der Netzhaut bis zum Kortex 14:30–16:00 Uhr, Saal 2 (14:57–15:24 Uhr: „Cerebral Neuroimaging“: Wo stehen wir jetzt und wohin geht der Weg?)

Photodynamische Therapie bei infektiöser Keratitis

Alternative Option bei therapieresistenter Keratitis, aber derzeit noch keine Standardtherapie

N. Szentmáry

Die photodynamische Therapie (PDT) mit Riboflavin-UVA-Kombination ist im Hinblick auf die erhöhte Resistenzbildung gegenüber topischen Antibiotika bei infektiöser Keratitis eine mögliche adjuvante Therapieoption. Sie bewirkt durch die Bildung von freien Sauerstoffradikalen eine Schädigung der Zellmembranen von Bakterien, Pilzen und Protozoen und fördert so deren Abtötung. Um den Schaden an humanen Zellen zu reduzieren und die Zytotoxizität an Mikroorganismen zu erhöhen, bietet sich ein an einen Photosensibilisator gekoppelter Antikörper an, der spezifisch an Mikroorganismen bindet. Zum jetzigen Zeitpunkt kann die PDT keinesfalls schon als eine probate Therapie der infektiösen Keratitis bezeichnet werden. Sie bleibt jedoch eine alternative Therapieoption für die therapieresistente Keratitis als potenzieller Off-label-Einsatz im Sinne eines individuellen Heilversuchs, konstatiert PD Nóra Szentmáry, Homburg/Saar.

Die mikrobielle Keratitis zählt weltweit zu den häufigsten Ursachen einer Erblindung durch eine Hornhauttrübung. Die häufigsten Keime, die isoliert werden können, sind Bakterien, gefolgt von Pilzen und Protozoen. Aufgrund des rapiden Anstiegs der Resistenzbildung gegen Antibiotika sind alternative Therapiemöglichkeiten bei infektiösen Keratitiden gefordert. Die PDT oder die photodynamische Inaktivierung (PDI) kann eine mögliche Therapie der infektiösen Keratitis sein.

Das Prinzip der PDT beruht darauf, dass ein Photosensibilisator nach Reaktion mit Licht einer bestimmten Wellenlänge freie Sauerstoffradikale erzeugt, die durch oxidative Schäden Zellen (eukaryontische Zellen, Bakterienmembranen, etc.) aufbrechen und so eine Nekrose oder – bei Wirkung auf die Mitochondrienmembran – eine Apoptose induzieren können.

Riboflavin-UVA-Crosslinking seit 2006 eingesetzt

Crosslinking (CXL) wird bereits seit 2006 in der Augenheilkunde eingesetzt. Durch CXL wird eine Quervernetzung der Kollagenfasern der Kornea erreicht. Dies kann die Progression des Keratokonus oder eine iatrogene Keratektasie aufhalten [1]. Bei CXL wird als Photosensibilisator Riboflavin eingesetzt, das durch UVA-Licht der Wellenlänge 370 nm aktiviert wird [1].

Der Einfluss einer CXL-Therapie bei Mikroorganismen wurde in mehreren In-vitro-Studien analysiert. Die Arbeitsgruppe um Ashley Behrens zeigte in ihrer Studie, dass sich die Kombination von UVA und Riboflavin bei Crosslinking schädigend gegen Bakterien wie Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis und Streptococcus pneumoniae in vitro auswirkt [2]. Makdoumi et al. berichteten, dass Riboflavin-UVA-Crosslinking Akanthamöben in vitro abtötet und dass sich die Abtötungsrate nicht signifikant unterscheidet, wenn nur UVA-Licht ohne Riboflavin verwendet wird [3].

Gibt es zytotoxische Effekte der CXL-Therapie?

Nebenwirkungen auf gesundes umliegendes Gewebe grenzen das Anwendungsspektrum des CXL ein. Wollensak et al. analysierten den Effekt von Crosslinking auf humane Keratozytenkulturen: Es zeigte sich ein zytotoxischer Effekt von Riboflavin und der UVA-Strahlung ab einer Flächenleistungsdichte von 0,5 mW/cm² [4]. Ein zytotoxischer Effekt auf das Hornhautendothel ist nach Wollensak et al. bei einer Hornhautdicke unter 400 µm zu erwarten [5]. Die Grenzen der Zytotoxizität bei humanen Keratozyten und Mikroorganismen liegen bei dem Photosensibilisator Riboflavin und bei der im klinischen Alltag verwendeten UVA-Strahlung im mikromolaren Bereich bei Keratozyten (0,025 % Riboflavin) und im millimolaren Bereich bei Mikroorganismen (2 mM, was der therapeutisch eingesetzten Konzentration von 0,1 % entspricht) [2–5].

Photosensibilisator Chlorin e6: Wirkung in der Zellkultur und auf Mikroorganismen

In früheren experimentellen Studien haben wir bereits die Wirkung des Photosensibilisators Chlorin e6 (Ce6) auf humane Keratozyten und Endothelzellen in der Zellkultur nach einer 13-minütigen Bestrahlung mit 670 nm getestet. Dabei konnten wir einen Anstieg der Apoptoserate ab 250 nM sowie eine erniedrigte Vitalität ab 100 nM bei Keratozyten und ab 150 nM bei Endothelzellen nachweisen [6, 7]. Interessanterweise hat die PDT ebenfalls einen Einfluss auf die Aktivierung von Keratozyten: Es konnte eine Reduktion von „alpha-smooth muscle actin“ positiven Keratozyten ab einer Chlorin-e6-Konzentration von 250 nM in vitro nachgewiesen werden [8]. Darüber hinaus wurde bei einer Konzentration des Photosensibilisators von 32 µM bei 16 Candida-albicans-Isolaten, bei einer Konzentration >64 µM bei 20 Staphylococcus-aureus-Isolaten und bei einer Konzentration >128 µM bei 20 Pseudomonas-aeruginosa-Isolaten eine Abtötung von 99,99 % nachgewiesen [9].

Photosensibilisator gekoppelter Antikörper könnte Zellschäden reduzieren

Um den Schaden an humanen Zellen zu reduzieren und die Zytotoxizität an Mikroorganismen zu erhöhen, bietet sich ein mit einem Photosensibilisator gekoppelter Antikörper an, der spezifisch an Mikroorganismen bindet. Diese modifizierten Photosensibilisatoren könnten Mikroorganismen effizienter schädigen als direkt eingesetzte Photosensibilisatoren und so weniger zytotoxisch auf eukaryonte Zellen wirken [10, 11]. Unsere Arbeitsgruppe führt derzeit die ersten Messungen mit einem Riboflavin gekoppelten Antikörper bei unterschiedlichen Mikroorganismen und bei humanen Zellkulturen durch.

PD Dr. Nóra Szentmáry und Prof. Dr. Berthold Seitz, Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes, UKS, Homburg/Saar

Literatur

1 Cursiefen C. Corneal crosslinking: „Safe and effective?“. Ophthalmologe 2009; 106: 164–165
2 Martins SA, Combs JC, Noguera G et al. Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365nm) in vitro. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008; 49: 3402–3408
3 Makdoumi K, Bäckman A, Mortensen J et al. Comparison of UVA- and UVA/riboflavin-induced growth inhibition of Acanthamoeba Castellani. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012; [Epub ahead of print]
4 Wollensak G, Spoerl E, Reber F et al. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. Eye 2004; 18: 718–722
5 Wollensak G, Spörl E, Reber F et al. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/ UVA treatment in vitro. Ophthalmic Res 2003; 35: 324–328
6 Wang J, Stachon T, Eppig T et al. Impact of photodynamic inactivation (PDI) using the photosensitizer chlorin e6 on viability, apoptosis, and proliferation of human keratocytes in vitro. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013; [Manuskript eingereicht]
7 Wang J, Stachon T, Eppig T et al. Impact of photodynamic inactivation (PDI) using the photosensitizer chlorin e6 on viability, apoptosis, and proliferation of human corneal endothelial cells. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013; 251: 1199–1204
8 Szentmáry N, Wang J, Stachon T et al. CD34 und Alpha-Smooth Muscle Actin Keratozyten Expression nach photodynamischer Inaktivierung (PDI). Klin Monatsbl Augenheilkd 2013; [In Press]
9 Szentmáry N, Goebels S, Bischoff M et al. Photodynamische Therapie bei infektiöser Keratitis. Ophthalmologe 2012; 109: 165–170
10 Demidova TN, Hamblin MR. Phyotodynamic therapy targeted to pathogens. Int J Immunopathol Pharmacol 2004; 17: 245–254
11 Embleton ML, Nair SP, Cookson BD et al. Antibody-directed photodynamic therapy of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Microbial Drug Resistance 2004; 10: 92–97

Freitag, 20. September 2013

Evidenzbasierte Hornhautchirurgie: Aktuelle Änderungen 2013 09:45–11:15 Uhr, Saal C (10:45–11:00 Uhr: Infektiöse Keratitis)

Antiangiogene Therapie in der Augenheilkunde

Aktueller Stand, neue Entwicklungen und sinnvolle Grenzen

A. Stahl

F. Ziemssen

Die antiangiogene Pharmakotherapie hat die Augenheilkunde in den letzten 8 Jahren revolutioniert. Insbesondere in der Therapie der exsudativen altersbedingten Makuladegeneration (AMD) konnte die Visusprognose der betroffenen Patienten gegenüber den zuvor etablierten Therapieansätzen deutlich verbessert werden. In weiteren häufigen Indikationsgebieten wie dem Makulaödem nach venösen Verschlüssen oder der diabetischen Retinopathie ist die Injektionstherapie mit Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) weit verbreitet, berichten PD Andreas Stahl, Freiburg, und Prof. Focke Ziemssen, Tübingen.

Für diese Erkrankungen steht die Verminderung der pathologisch stark erhöhten Gefäßpermeabilität im Vordergrund und weniger die antiproliferative Wirkung, also die Wachstumshemmung pathologischer Neovaskularisationen. Längst ist auch hier die Wirksamkeit der verwandten VEGF-Inhibitoren Aflibercept (Eyelea®, Bayer, Leverkusen), Bevacizumab (Avastin®, Roche, Grenzach-Wyhlen; „off label“) und Ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Nürnberg) erwiesen, ohne dass bereits indikationsspezifische Vergleiche der einzelnen Wirkstoffe miteinander möglich wären. Die Therapieform der intravitrealen VEGF-Inhibitoren etablierte sich in kürzester Zeit jenseits der klassischen Antiangiogenese und prägt den klinischen Alltag. Derzeit werden weitere mögliche Indikationen in Studien untersucht, beispielsweise das rubeotische Sekundärglaukom, die pathologische Hornhautvaskularisation oder die Frühgeborenenretinopathie.

Parallel zu neuen Indikationsgebieten weitere Signalwege adressieren

Wichtig ist dabei festzuhalten, dass sich die Pathophysiologie aller genannten Krankheitsbilder deutlich voneinander unterscheidet. Über die Frage hinaus, warum trotz dieser Heterogenität so beeindruckende Effekte allein über VEGF zu erreichen sind, sollte der Blick nach vorn gerichtet werden. Parallel zu neuen Indikationsgebieten sollten weitere Signalwege – alternativ oder in Ergänzung zur Anti-VEGF-Therapie – adressiert werden.

Ergebnisse einer Kombinationsstudie vielversprechend

Hier haben vor allem Ergebnisse einer im letzten Jahr erstmals vorgestellten Kombinationsstudie von VEGF-Inhibitoren mit Hemmern des von Blutplättchen abstammenden Wachstumsfaktors (PDGF) Anlass zur Hoffnung auf weitere Verbesserungen gegeben (Fovista-Studie). Patienten, die in einer Phase-IIb-Studie mit einer Kombination aus PDGF-Inhibitoren und Ranibizumab behandelt wurden, erzielten einen durchschnittlichen Visusgewinn von 10,9 im Vergleich zu 6,5 Buchstaben mit der bisherigen Monotherapie. Der Beginn einer Phase-III-Studie mit dieser Behandlung ist für das dritte Quartal 2013 geplant. Darüber hinaus sind auch solche Ansätze interessant, die darauf abzielen, nicht allein extrazelluläre Wachstumsfaktoren abzufangen, sondern über ein direktes Angreifen an der Zielzelle und deren Signaltransduktion eine nachhaltige Wirkung zu entfalten. Kritische Punkte sind hier systemische Nebenwirkungen und Toxizitäten. Insbesondere eine Verlängerung der notwendigen Behandlungsintervalle steht im Mittelpunkt der aktuellen Bemühungen und möglicher Kombinationstherapien.

Wissen über grundlegende Fakten der Pharmakologie wichtig

Bis dahin kann dem Kliniker das Wissen um grundlegende Fakten der Pharmakologie weiterhelfen. Wenn die Halbwertszeit der Wirkstoffe, aber auch die Konzentration der freigesetzten extrazellulären Faktoren bekannt sind, können die Wirkdauer sowie optimale Dosierungs- und Kontrollintervalle besser abgeschätzt werden, bevor zu schnell von „Therapieversagern“ oder „Non-Respondern“ gesprochen wird. An definierten Modellen der Angiogenese (Hornhaut, Frühgeborenenretinopathie [ROP]) lassen sich diese Effekte unter kontrollierten Bedingungen quantifizieren.

Mögliche Vorteile der antiangiogenen Substanzen und offene Fragen

In der Anwendung antiangiogener Substanzen für pathologische Hornhautvaskularisationen dürften topisch applizierbare Substanzen besondere Vorteile haben. Besonders interessant könnte die Hemmung der Lymphangiogenese werden, wenn beispielsweise die Immunantwort bei Infektionen oder Transplantationen beeinflusst werden soll. Für das rubeotische Sekundärglaukom stellt sich die Frage des optimalen Zeitpunktes der Behandlung: Wann und wie sollten die Medikamente dosiert werden, um den maximalen Effekt auf die Iris und die Netzhaut zu erreichen? Welche Rolle spielen Autoantikörper, Isoformen und Vorerkrankungen für die Durchführbarkeit einer Behandlung?

Die Möglichkeiten und die Grenzen sowie die aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet der antiangiogenen Therapie verschiedenster Augenerkrankungen werden im Symposium „Antiangiogene Therapie in der Augenheilkunde: aktueller Stand, neue Entwicklungen und sinnvolle Grenzen“ mit Spezialisten aus Bonn, Köln, Lübeck, Tübingen und Freiburg diskutiert.

PD Andreas Stahl, Universitäts-Augenklinik Freiburg
und Prof. Dr. Focke Ziemssen, Universitäts-Augenklinik Tübingen

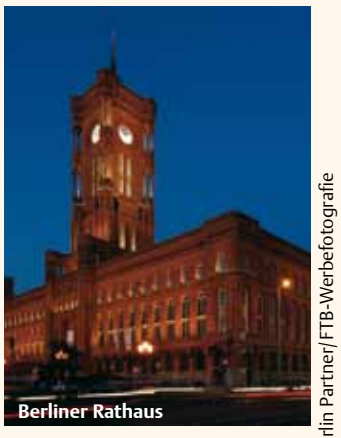
Donnerstag, 19. September 2013

Antiangiogene Therapie in der Augenheilkunde: aktueller Stand, neue Entwicklungen und sinnvolle Grenzen
08:30–10:00 Uhr, Saal 1
(09:15–09:30 Uhr: Neue antiangiogene Substanzen: realistische Erwartungen für die nächsten Jahre)

Berlin – immer eine Reise wert

Reichtagskuppel

Museumsinsel

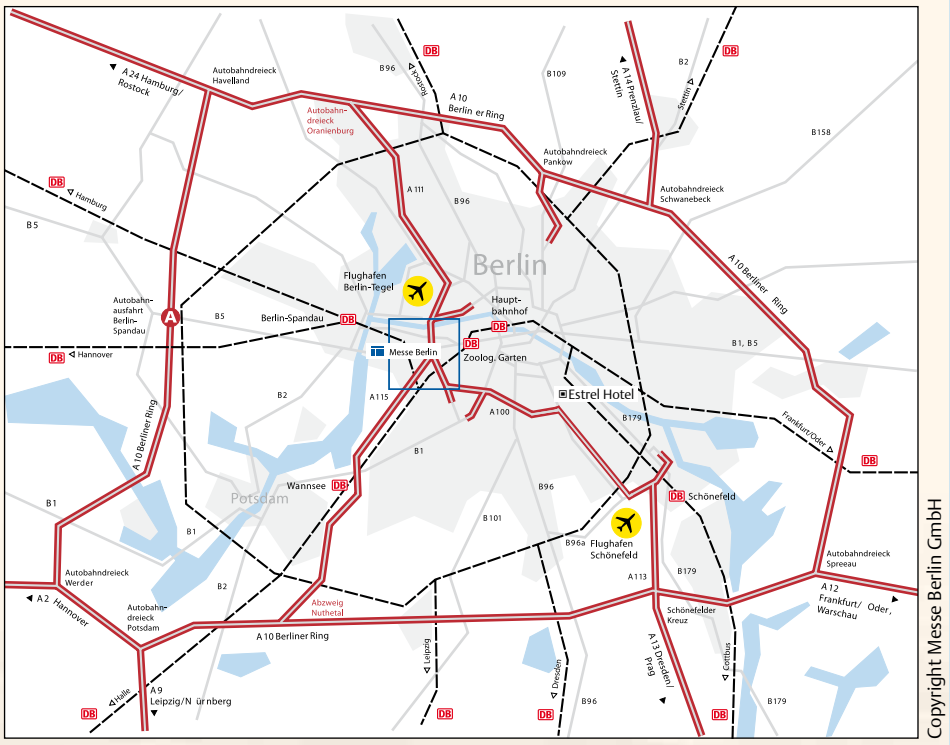

Berliner Rathaus

Nikolaiviertel

Alexanderplatz

Müggelsee

Fotos: Land Berlin/Gläser/Thie, Berlin Partner/FTB-Werbefotografie



Copyright Messe Berlin GmbH

Sehenswertes

Berliner Dom
Unbedingt besuchen sollte man den Berliner Dom. Seine Geschichte reicht bis ins Mittelalter zurück. Sehenswert sind heute v.a. die Tauf- und Traukirche, das Kaiserliche Treppenhaus, die Hohenzollerngruft, das Dommuseum und die Predigtkirche mit ihrer imposanten Kuppel.

Brandenburger Tor
Das Brandenburger Tor am Pariser Platz war bis zum Jahre 1989 ein Symbol für die Teilung Berlins und Deutschlands. Heute steht es als Nationalsymbol für die Einheit und ist somit eines der berühmtesten Wahrzeichen der Stadt Berlin.

Siegessäule
Die Siegessäule wird von den Berlinern einfach nur „Goldelse“ genannt. Das bekannte Wahrzeichen der Stadt hat eine Aussichtsplattform, die über 285 Stufen zu Fuß erreicht werden kann. Von oben blickt man über den Tiergarten und die umliegende Stadt.

Reichstag
Besuchermagnet schlechthin ist der Reichstag mit seiner gläsernen Kuppel.

Schloss Bellevue
Das erste Schloss in Berlin wurde 1785/86 im klassizistischen Stil errichtet. Diente es seit dem 19. Jahrhundert verschiedenen Zwecken (Lustschloss, königlicher Landsitz, Kunstmuseum, Besprechungsort der Regierung und der Obersten Heeresleitung im Ersten Weltkrieg, Büro, Volksküche etc.), so hat das Schloss heute eine ganz bestimmte Funktion: es ist Amtssitz des Bundespräsidenten.

Checkpoint Charlie
In der Zeit von 1961–1990 war der Checkpoint die einzige Grenzübergangstelle zwischen Ost- und Westberlin. Heute erinnert nur noch ein kleines Häuschen und ein Grenzschild an die damalige Funktion. Das Museum „Haus am Checkpoint Charlie“ zeigt die Geschichte der Mauer.

Fernsehturm
Der Fernsehturm in Berlin ist 368 m hoch und damit das höchste Bauwerk in Deutschland.

East-Side-Gallery
Künstler aus aller Welt bemalten nach dem Ende der Teilung (1990) die Mauer entlang der Mühlenstraße. Entstanden ist das längste Mahnmal (1,3 Kilometer) für Frieden und Versöhnung in Berlin.

Museumsinsel
Die Museumsinsel (Weltkulturerbe) zählt zu den bedeutendsten Museumskomplexen Europas und liegt mitten in Berlin. Zu diesem Ensemble gehört auch das Neue Museum, das am 16. Oktober 2009 wiedereröffnet wurde. Besuchermagnet ist vor allem die Büste der ägyptischen Königin Nofretete (Ägyptisches Museum und Papyrussammlung).

Nikolaiviertel
Das Nikolaiviertel liegt zwischen Spree, Berliner Rathaus und Mühlendamm. Beherrschender Anziehungspunkt im Viertel ist die Nikolaikirche, das älteste erhaltene Bauwerk der Stadt (ursprünglicher Bau aus dem Jahr 1230). Heute ist dort ein Museum zum mittelalterlichen Berlin untergebracht

Alexanderplatz
Hier pulsiert der öffentliche Nahverkehr: U-Bahn-Linien, Straßenbahn und S-Bahn bringen jeden Tag mehrere hundert Tausend Menschen zum „Alex“, die dort in eine andere Linie umsteigen oder sich zu Fuß aufmachen.

Müggelsee
Berlins größter See, lädt zum Verweilen ein. Wer gerne zu Fuß unterwegs ist, findet in den Müggelbergen viele Wandermöglichkeiten.

Berliner Rathaus
Das Berliner Rathaus, auch das „Rote“ Rathaus genannt (wegen seiner roten Klinkersteinfassade), ist Sitz des Regierenden Bürgermeisters und des Senats von Berlin.

DDR Museum
Mit jährlich über 300 000 Besuchern zählt es zu den meistbesuchten Museen der Stadt Berlin und Deutschlands. Die interaktiv konzipierte Ausstellung veranschaulicht dem Besucher das Leben im Sozialismus.
Öffnungszeiten: Mo–So 10:00–20:00 Uhr, Sa 10:00–22:00 Uhr.

Erlebenswertes

250 Jahre Bildergalerie
15.05.–31.10.2013
Bildergalerie am Schloss Sanssouci, Im Park Sanssouci 4, Potsdam

Zerstörte Vielfalt. Berlin 1933–1938
15.05.–10.11.2013; Mo-So 10:00–18:00 Uhr
Deutsches Historisches Museum, Unter den Linden 2, Berlin Mitte

Mensch in Fahrt – unterwegs mit Auto & Co.
Neue Dauerausstellung zur Mobilität
15.05.–31.12.2014; Mo geschlossen, Di-Fr 09:00–17:30 Uhr, Sa-So 10:00–18:00 Uhr
Deutsches Technikmuseum Berlin, Trebbiner Str. 9, Berlin (Friedrichshain-Kreuzberg)

Hinterm Horizont in Berlin
(Musical)
19.09.2013; 19:00 Uhr
20.09.2013; 20:00 Uhr
21.09.2013; 15:30 und 20:00 Uhr
Theater am Potsdamer Platz, Marlene-Dietrich-Platz 1, Berlin Mitte

Blue Man Group in Berlin
(Show)
19.09.2013; 18:00 Uhr
21.09.2013; 21:00 Uhr
22.09.2013; 18:00 Uhr
Bluemax Theater, Marlene-Dietrich-Platz 4, Berlin Mitte

Berliner Residenz Konzerte – Arrangement 2
Schlossbesichtigung & Konzert
20. und 21.09.2013; 16:00, 18:00, 20:30 Uhr
Schloss Charlottenburg – Orangerie, Spandauer Damm 10, Berlin (Charlottenburg-Wilmersdorf)

Backstageführung Theater Potsdamer Platz
Hinter den Kulissen einer großen Musicalproduktion
20.09.2013; 18:00 Uhr
Theater am Potsdamer Platz, Marlene-Dietrich-Platz 1, Berlin Mitte

MACBETH! von William Shakespeare
Ein Thriller um Intrigen, Macht & Mord
21.09.2013; 20:00 Uhr
Natur-Park Schöneberger Südgelände – Giardino Segreto – Berlin, Schöneberger Südgelände , Berlin (Tempelhof-Schöneberg)

Genießenswertes

Feuer und Flamme – Das Fondue Restaurant
Am Comeniusplatz 1, 10243 Berlin
Tel.: 030/29776595, Fax: 030/29776590
Öffnungszeiten: Mo–So ab 18:00 Uhr

Traube Berlin – Restaurant und Weingarten
Reinhardtstraße 33, 10117 Berlin
Tel.: 030/27879393, Fax: 030/27879395
Öffnungszeiten: Mo–Fr 12:00–15:00 Uhr; Mo–Sa u. Feiertage ab 18:00–23:00 Uhr, So Ruhetag

Paris-Moskau
Alt-Moabit 141, Nähe Bundeskanzleramt und Hauptbahnhof, 10557 Berlin
Tel.: 030/3942081, Fax: 030/3942602
Öffnungszeiten: Mo–So ab 18:00 Uhr

Akiko Sushi
Ahornstr. 32, 12163 Berlin
Tel.: 030/79744564
Öffnungszeiten: tägl. 12:00–23:00 Uhr

Meyman
Krossener Straße 11a, 10245 Berlin
Tel.: 0163/8061636
Öffnungszeiten: So–Do 12:00–2:00 Uhr, Fr–Sa 12:00–3:00 Uhr

Restaurant Borsig B
Am Borsigturm 1, 13507 Berlin
Tel.: 030/43036000, Fax: 030/43036001
Öffnungszeiten: Mo–Fr ab 12:00 Uhr, Sa–So ab 17:00 Uhr

Maxx Bar im Cinemaxx Potsdamer Platz
Berlin-Mitte
Tel.: 030/25942840
Happy Hour tägl. 12:00–21:00 Uhr

Araya Thai
Kurfürstendamm 131, 10711 Berlin
Tel.: 030/44721836, Fax: 030/7891821
Öffnungszeiten: tägl. 12:00–23:00 Uhr, Sa ab 16:00 Uhr

Cafés

Café Lietzow
Alt-Lietzow 7
(U Richard-Wagner-Platz)

Café sieben
Fritz-Erler-Allee 57
(U Johannisthaler Chaussee)

Barcomi's Deli
Sophienstraße 21 (2. HH), Mitte
(S Hackescher Markt)

Café Einstein
Kurfürstenstraße 58, Tiergarten
(U Nollendorfplatz)

LebensArt
Unter den Linden 69a, Mitte
(S Unter den Linden)

Café im Literaturhaus
Fasanenstraße 23, Wilmersdorf
(U Uhlandstraße)

Imbiss

Zur Bratpfanne Nr. 1
Schloßstr./Ecke Kieler Str.
(U Schloßstraße)

Biers 195
Kurfürstendamm 195

Charlottenburg
(U Adenauerplatz)

Fritz & Co
Wittenbergplatz, Schöneberg
(U Wittenbergplatz)

Konnopke
Schönhauser Allee 44

Prenzlauer Berg
(U Eberswalder Straße)