

Aus dem
Department für Augenheilkunde Tübingen
Universitäts-Augenklinik

**Stellenwert der diagnostischen Vitrektomie in der
Diagnostik des primären vitreoretinalen Lymphoms**

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

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

vorgelegt von

Rudolph, Clemens Niklas

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker
1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Szurman
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Ueffing

Tag der Disputation: 02.04.2026

Widmung

Ich widme diese Dissertation meinen Eltern, Edith und Juergen, die mich stets unterstützt und ermutigt haben.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Okuläre Lymphome	6
1.1.1 Das primäre vitreoretinale Lymphom - Definition	7
1.1.2 Biologie und Pathologie	8
1.1.3 Epidemiologie	10
1.1.4 Klinische Präsentation/Symptomatik	10
1.1.5 Diagnostik.....	12
1.1.6 Therapie	17
1.2 Differentialdiagnosen	18
1.3 Die diagnostische Vitrektomie	19
1.4 Ziel der Arbeit.....	21
2 Material und Methoden	24
2.1 Patientenkollektiv	24
2.2 Operationsmethode - Diagnostische Vitrektomie	25
2.3 Laboruntersuchungen	27
2.3.1 Zytologie und Immunhistochemie.....	27
2.3.2 Klonalitätsanalyse und Next-Generation-Sequencing	27
2.3.3 MYD88-Mutationsanalyse	28
2.3.4 Mikrobiologische Aufarbeitung.....	28
2.4 Datenerhebung	28
2.5 Statistik	31
2.6 Ethikvotum	32
3 Ergebnisse	33
3.1 Allgemeine Ergebnisse	33
3.2 Patientenkohorte – Geschlechts- und Altersverteilung sowie Augeninnendruck- und Visusverläufe.....	34
3.3 Präoperative Prioritätenliste der Differentialdiagnosen	38
3.4 Tatsächliche Finaldiagnosen	40
3.5 Tatsächliche Diagnose im Hinblick auf die Trefferquote	40
3.6 Präoperative Merkmale	43

3.6.1	OCT-Ergebnisse	43
3.6.2	Symptome	45
3.6.3	Klinische Befunde - Vorderer Augenabschnitt	47
3.6.4	Klinische Befunde - Hinterer Augenabschnitt	47
3.6.5	ZNS-Beteiligung	48
3.6.6	Präoperative Steroidgabe	49
3.7	Glaskörperbiopsie	49
3.7.1	Mikrobiologische Diagnostik	50
3.7.2	Virologische Diagnostik	50
3.7.3	Zytologie/Histopathologie	51
3.8	Charakteristika der PVRL-Patienten	51
3.9	Postoperative Komplikationen.....	54
3.10	Zeit der Diagnosestellung der jeweiligen Differentialdiagnose	54
4	Diskussion.....	56
4.1	Korrelation einer präoperativen Prioritätenliste mit der finalen Diagnose des PVRL.....	56
4.2	Unerwartete Finaldiagnosen	57
4.3	Molekularpathologische Untersuchungen als wichtiger Baustein der PVRL-Diagnostik.....	59
4.4	Weitere neue Untersuchungsmethoden	59
4.5	Mögliches Tool zur Hilfestellung im Prozess der Diagnosefindung des PVRL für den Kliniker	60
4.6	Limitation der Studie	64
4.7	Ausblick.....	65
5	Zusammenfassung	67
5.1	Deutschsprachige Zusammenfassung	70
5.2	Englischsprachige Zusammenfassung (Summary).....	72
6	Literaturverzeichnis.....	74
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	79
8	Danksagung	80

Abkürzungsverzeichnis

cCT	Craniale Computertomographie
cMÖ	Zystoides Makulaödem
cMRT	Craniale Magnetresonanztomographie
CMV	Zytomegalievirus
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
HOPE	Hepes-Glutamic acid buffer mediated Organic solvent Protection Effect
HSV	Herpes-simplex-Virus
IL	Interleukin
IOD	Augeninnendruck
KIS	Krankenhausinformationssystem
logMAR	Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels
miRNA	Mikro-Ribonukleinsäure
MÖ	Makulaödem
MGG	May-Grünwald-Giemsa
MYD88	Myeloider Differenzierungsfaktor 88
NGS	Next-Generation-Sequenzierung
OCT	Optische Kohärenztomographie
PCNSL	Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PIOL	Primäres intraokuläres Lymphom
PPV	Pars-plana-Vitrektomie
PVRL	Primäres vitreoretinales Lymphom
RPE	Retinales Pigmentepithel
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histopathologischer Befund eines PVRL-Patienten: a (Zytologie): May-Grünwald-Giemsa (MGG)-Färbung mit Lymphom-Zellen, die ein basophiles Zytoplasma sowie eine kompakte Chromatinstruktur aufweisen; b (Immunhistochemie): deutliche membranständige Expression des B-Zell-Antigens CD20	15
Abbildung 2: Schematische Darstellung einer 23-Gauge-Vitrektomie	19
Abbildung 3: Patientenkollektiv der untersuchten diagnostischen Vitrektomien an der Augenklinik Sulzbach (Zeitraum 2012-2022).....	33
Abbildung 4: Altersverteilung des untersuchten Kollektivs; +PVRL: bestätigte PVRL-Fälle; -PVRL: Fälle ohne bestätigtes PVRL	34
Abbildung 5: Geschlechterverteilung des untersuchten Kollektivs; +PVRL: bestätigte PVRL-Fälle; -PVRL: Fälle ohne bestätigtes PVRL.....	35
Abbildung 6: Augeninnendruck-Verlauf (mmHg); +PVRL: bestätigte PVRL-Fälle; -PVRL: Fälle ohne bestätigtes PVRL.....	36
Abbildung 7: Visus-Verlauf (logMAR); +PVRL: bestätigte PVRL-Fälle; -PVRL: Fälle ohne bestätigtes PVRL; BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe	37
Abbildung 8: Trefferquote von vier wichtigen Ätiologien der Differentialdiagnosen-Prioritätenliste (mit Trendlinie)	43
Abbildung 9: Fundusfotografie sowie OCT-Aufnahme eines PVRL-Patienten: In der Funduskopie (a) stellen sich langstreckige cremig-gelbliche subretinale Läsionen entlang der Gefäßbögen sowie zentrale Fleckblutungen im Rahmen eines PVRL dar (Funduskamera: Zeiss Clarus 700, Zeiss, Jena, Deutschland). Die initiale Vorstellung erfolgte mit Verdacht auf das Vorliegen einer viralen Retinitis. Die OCT-Untersuchung (b) zeigt eine intraretinale Infiltration durch vorliegende Lymphomzellen sowie intraretinale Blutungen ohne Vorliegen eines Makulaödems (Swept-Source OCT; Spectralis, Heidelberg Engineering, Deutschland)	44
Abbildung 10: Dauer bis zur Diagnosestellung (in Tagen); +PVRL: bestätigte PVRL-Fälle; -PVRL: Fälle ohne bestätigtes PVRL	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prioritätenliste der präoperativ häufigsten Verdachtsdiagnosen nach Dringlichkeit des Verdachts und tatsächlicher Diagnose	39
Tabelle 2: Trefferquote der Diagnose in Abhängigkeit der Differentialdiagnosen-Prioritätenliste (Tabelle 1)	42
Tabelle 3: Präoperative Symptome sowie okuläre Befunde; +PVRL: bestätigte PVRL-Fälle; -PVRL: Fälle ohne bestätigtes PVRL	45
Tabelle 4: Charakteristika der positiven PVRL-Patienten	53
Tabelle 5: Tool zur Hilfestellung für den Kliniker in der Diagnosefindung eines PVRL	64

1 Einleitung

Das primäre vitreoretinale Lymphom (PVRL) ist ein seltenes und bisher nicht vollständig verstandenes Erkrankungsbild. Aufgrund der sehr heterogenen klinischen Präsentation und der Vielzahl möglicher Differentialdiagnosen stellt die Diagnosestellung des PVRL selbst für erfahrene Retinologen einen herausfordernden Prozess dar. Dieser ist jedoch im Hinblick für den weiteren Krankheitsverlauf und die Therapie entscheidend, da insbesondere bei einer möglichen Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) eine sehr ungünstige Prognose besteht. Neben einer umfassenden ophthalmologischen Betreuung ist vor allem die multidisziplinäre Zusammenarbeit mehrerer Fachrichtungen von entscheidender Bedeutung für eine optimale Versorgung der Patienten. Angesichts der älter werdenden Gesellschaft und der bislang unklaren Zunahme der Erkrankungsinzidenz des primären ZNS-Lymphoms (PCNSL) sowie des PVRL gewinnt dieses Thema zunehmend an Relevanz (1, 2).

Im Folgenden werden zum besseren Verständnis des PVRL die Besonderheiten der Erkrankung, die Herausforderungen bei der Diagnosestellung sowie potenzielle Therapieansätze ausführlich dargestellt.

1.1 Okuläre Lymphome

Okuläre Lymphome gehören zu den extranodalen Non-Hodgkin-Lymphomen und stellen eine seltene Form maligner Erkrankungen dar. Man unterscheidet primäre vitreoretinale Lymphome (PVRL) von uvealen beziehungsweise choroidalen sowie periokulären Lymphomen (Lymphome der okulären Adnexe). Die Manifestation kann sowohl primär als auch sekundär erfolgen und lokal begrenzt oder systemisch sein. Periokuläre Lymphome stellen mit etwa 90 % die Mehrheit der Fälle dar, wohingegen intraokulare Lymphome mit weniger als 10 % deutlich seltener auftreten (3, 4).

Ein primärer Befall beschreibt die initiale Manifestation in okulärem Gewebe ohne das Vorliegen einer systemischen Erkrankung oder eines Rezidivs. Im Gegensatz hierzu besteht bei einer sekundären Form eine Manifestation einer hämatogenen/lymphogenen Streuung eines systemischen Non-Hodgkin-Lymphoms (5, 6). Die meisten sekundären intraokulären Lymphome sind in der

Choroidea lokalisiert und nur in seltenen Ausnahmen in der Netzhaut zu finden (7-9). Letztlich kann eine uni- sowie bilaterale Beteiligung vorliegen.

Intraokuläre Lymphome werden basierend auf der Lokalisation innerhalb des Auges klassifiziert. Zum einen zählen dazu solche, die ihren Ursprung im Glaskörper und in der Netzhaut haben (PVRL), zum anderen solche, die sich in der Uvea manifestieren (10).

Primäre intraokuläre Lymphome (PIOL) wurden erstmalig von Cooper und Riker im Jahre 1951 als okuläres „reticulum cell sarcoma“ beschrieben (11). Folgend hierauf erfolgte eine weitere Klassifizierung von Givner im Jahr 1955, bei der die Erkrankung präziser als malignes Lymphom des Uvealtraktes bezeichnet wurde (12). Erst 1988 charakterisierten Char et al. das PIOL erstmalig als eigenständige Tumorentität mit Befall von Auge und zentralem Nervensystem (13). Eine Änderung dieser Bezeichnung bezüglich der Lymphome folgte 2008, als die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Anpassung der Klassifizierung anhand der klinischen Erscheinung unter Berücksichtigung der Morphologie, des Immunphänotyps und des Genotyps eines jeden Neoplasmas forderte (14). Man einigte sich letztlich auf das primäre vitreoretinale Lymphom (PVRL). Hiermit wird genauer ausgedrückt, dass diese Tumoren im Unterschied zu den choroidalen Lymphomen, ihren Ursprung in der Netzhaut und im Glaskörper haben, wodurch sie sich eindeutig von letzteren abgrenzen. Während das PVRL ein hochmalignes B-Zell Lymphom darstellt, sind die choroidalen Lymphome häufig indolent und nicht mit einer ZNS-Beteiligung assoziiert (15).

1.1.1 Das primäre vitreoretinale Lymphom - Definition

Das PVRL, welches ein Sub-Typ des primären Lymphoms des zentralen Nervensystems (PCNSL) darstellt, ist das häufigste intraokuläre Lymphom (2, 16). Hierbei handelt es sich um ein hochgradig malignes Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom, welches den Glaskörper, die Retina und in vereinzelt Fällen auch den Sehnerv betreffen kann. Das PVRL kann sowohl rein okulär, als auch mit Infiltration des ZNS auftreten, wodurch in der Regel eine infauste Prognose besteht. Etwa ein Drittel der PVRL-Patienten besitzen gleichzeitig ein PCNSL bei Erstvorstellung (17, 18). Darüber hinaus entwickeln 42 bis 92 % der Patienten

mit einem PVRL ein PCNSL innerhalb einer mittleren Zeit von acht bis 29 Monaten (2). Bei 15 bis 25 % der Patienten mit einem PCNSL tritt zusätzlich ein PVRL auf (17).

Trotz des Fortschritts in der Therapie besteht insgesamt eine 5-Jahres-Überlebensrate von unter 25 %.

Die Mehrzahl der Fälle beruht auf einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), obwohl auch seltene T-Zell Varianten beschrieben wurden (6, 10, 19). In der WHO-Klassifikation wird das PVRL seit 2008 als eigene spezifische Lymphomentität aufgeführt (14).

1.1.2 Biologie und Pathologie

Ungefähr 95 % der PVRL werden dem DLBCL zugeordnet (20). In der Literatur wird berichtet, dass bis zu 90 % der PVRL auf Grundlage ihres Mutationsprofils und Immunphänotyps dem aktivierten B-Zell-(ABC-)Subtyp des DLBCL zuzurechnen sind (21).

Die Ätiologie von intraokulären Lymphomen ist bisher nicht vollständig geklärt. Es werden aktuell zwei Hypothesen hinsichtlich der Lymphomgenese angenommen. Zum einen stellt die Chemokin-Theorie eine mögliche Erklärung dar, wonach B-Zell-spezifische Chemokine wie Stromal Cell-Derived Factor-1 (SDF-1) sowie B-Lymphozyten-Chemoattractant (BLC), welche im retinalen Pigmentepithel (RPE) vorkommen, Lymphozyten aus dem Kreislauf der Aderhaut anziehen und somit deren Migration in das Auge begünstigen (22).

Zum anderen besagt die Infektionstheorie, dass die Lymphomgenese eine Folge einer stattgehabten Infektion ist. Diese Theorie wird größtenteils herangezogen, da mögliche Erreger eine entsprechende Lymphozytenproliferation hervorrufen können, welche im Verlauf in eine klonale Proliferation übergehen kann. Bei immunsupprimierten Patienten kann eine Epstein-Barr-Virus-(EBV)-Infektion eine ungerichtete Lymphozytenproliferation hervorrufen. Auch bei Patienten mit AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) und PCNSL wurde eine dauerhafte EBV-Persistenz nachgewiesen (23).

Ein endgültiger kausaler Zusammenhang ist jedoch bislang noch nicht vorliegend, sodass in Zukunft weitere Untersuchungen diesbezüglich notwendig sind.

Eine Untersuchung an chorioretinalen Biopsaten und enukleierten Augen hat gezeigt, dass Lymphomzellen typischerweise zwischen RPE und Bruchmembran lokalisiert sind und den Glaskörper gegebenenfalls infiltrieren (24, 25).

Typisch für PVRL-Zellen ist die Ausprägung von B-Zell-Markern wie CD20 (Cluster of Differentiation) und CD79a sowie der onkogenen Proteine BCL6 (B-cell leukemia/lymphoma) und BCL2. Ein solches immunologisches Muster spricht für eine Herkunft der malignen PVRL-Zellen aus spät differenzierten Keimzentrums-B-Zellen (26). Darüber hinaus lassen sich monotypische Immunglobulinschwerketten, insbesondere Immunglobulin M, teils auch gemeinsam mit Immunglobulin D, sowie die entsprechenden leichten Immunglobulinketten nachweisen (27). Zudem weisen die rearrangierten Immunglobulingene häufig zahlreiche somatische Hypermutationen (SHM) auf (21). Durch diese Mutationen verbessert sich die Fähigkeit des B-Zell-Rezeptors, an seine Zielstrukturen zu binden, da die Veränderungen in die Immunglobulinstruktur der Keimzentrums-B-Zellen integriert werden (21).

Durch den Einsatz von Methoden, darunter der Sanger- sowie der Next-Generation-Sequenzierung (NGS), konnten zahlreiche Mutationen beim PCNSL untersucht werden. Häufig wurden Mutationen im MYD88-Gen (myeloischer Differenzierungsfaktor 88), vor allem die charakteristische L265P-Punktmutation, die eine zentrale Rolle im Toll-like-B-Zell-Rezeptorsignalweg spielt, sowie Veränderungen an Genen des B-Zell-Rezeptorsignalwegs, darunter CD79B, identifiziert (28).

Neuere Studien haben zudem epigenetische Veränderungen sowie die Rolle von Mikro-Ribonukleinsäure (miRNA)-Expressionswegen beim PVRL untersucht. Hierbei konnten in Glaskörperproben von PVRL-Patienten eine Herunterregulierung von miR155 nachgewiesen werden (29). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass miRNA-92, miRNA-19b und miRNA-21 im untersuchten Liquor von PCNSL-Patienten hochreguliert war (30).

1.1.3 Epidemiologie

Mit einer geschätzten Häufigkeit von 0,46 Neuerkrankungen pro 100.000 Menschen jährlich zählt das PVRL zu den insgesamt seltenen malignen Erkrankungen (2, 16).

Bislang ist keine eindeutige spezifische Geschlechterverteilung bekannt (6, 31). Allerdings sind auch Beobachtungen beschrieben, bei denen ein häufigeres Auftreten bei Frauen festgestellt werden konnte (32). Zumeist tritt das PVRL bei Patienten ab der fünften Lebensdekade, mit einem mittleren Alter von 65 Jahren bei Diagnosestellung auf (6, 31).

Bei jüngeren Patienten wird die Erkrankung nur selten festgestellt. Meistens sind davon Personen mit Immunschwäche betroffen, wie sie bei einer HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-Infektion oder in Folge von Organtransplantationen auftreten. Ein weiterer wichtiger Risikofaktor stellt ein positiver EBV-Status dar (33). Andere Risikofaktoren konnten bisher nicht identifiziert werden.

Auch eine geographische sowie ethnische Häufung konnte bislang noch nicht belegt werden. Dies ist auch aufgrund der Seltenheit der Erkrankung noch nicht untersucht worden.

1.1.4 Klinische Präsentation/Symptomatik

Das PVRL ist ein „Masquerade-Syndrom“, da Symptome einer intermediären oder posterioren Uveitis sowie zahlreicher anderer okulärer Erkrankungen imitiert werden können. Das Spektrum der Symptome ist sehr unspezifisch und die klinische Präsentation sehr heterogen. Bei 60 bis 90 % der Patienten treten die Symptome bilateral auf, sind jedoch aufgrund einer ungleichen Verteilung und Infiltrationsdichte der Pathologie bei Diagnosestellung asymmetrisch verteilt (6, 10).

Okuläre Symptome können sich in Form von Verschwommensehen (40-50 %), reduziertem Visus (25-30 %) oder Mouches volantes (20-25 %) äußern (6, 10). Bei einigen Fällen wurden störende Glaskörpertrübungen bereits ein bis zwei Jahre vor Diagnosestellung bemerkt (6). Selten werden auch periokuläre Schmerzen angegeben. Diese können unter Umständen durch eine lokale

Entzündungsreaktion hervorgerufen werden (ziliärer Reizzustand, Vorderkammerzellbesatz).

Die Lymphomzellen können auch in die Vorderkammer vordringen und als keratitische Präzipitate imponieren sowie einen Vorderkammerreiz auslösen, welcher sich häufig nur gering darstellt (34). Eine wichtige klinische Präsentation ist ein Glaskörperreiz, der diffus oder gruppiert auftreten kann, wobei der Visus häufig erstaunlich besser ist, als es die Ausprägung der Glaskörpertrübungen initial vermuten lässt (35-37). Hintere Synechierungen treten beim PVRL fast nie auf, weshalb dies eine wichtige Unterscheidung zur Uveitis darstellt (38).

Retinale und subretinale Läsionen sind typischerweise cremig-weiß oder runde, gelb-orange farbige Infiltrate mit gefiederten Rändern (Abbildung 9) (39). Eine adäquate Funduskopie kann jedoch durch die oftmals deutliche Vitritis erschwert sein.

Initial können lymphatische Infiltrationen entlang der Blutgefäße auftreten und in der Funduskopie als sogenanntes perivaskuläres „Sheathing“ erscheinen, was leicht mit einer Vaskulitis verwechselt werden kann (40).

Lymphomzellen können darüber hinaus das RPE durchwandern und sich vermehrt im subretinalen Raum (zwischen der Innenseite der Bruch-Membran und retinalem Pigmentepithel) ansammeln. Hierbei scheint die Bruch-Membran für die Lymphozyten eine Barriere darzustellen, da es selten zu einer PVRL-Infiltration der Aderhaut kommt. Im Vergleich zur Uveitis intermedia ist ein zystoides Makulaödem bei PVRL-Patienten eher selten.

Im Zuge der Erkrankung können Veränderungen des RPE sowie der Retina im Sinne einer RPE-Atrophie- sowie Abhebung als auch exsudativer Netzhautablösung, Nekrosen und verschiedenen Formen einer Retinitis erscheinen (41, 42).

Auch Sekundärglaukome infolge einer Irisneovaskularisation mit konsekutivem Hyphäma sowie einer Störung des Kammerwasserabflusses durch Lymphomzellen oder entzündlichem Zellmaterial als auch sekundäre Winkelblöcke durch Infiltration des Trabekelmaschenwerkes sind mögliche klinische Präsentationen (6, 10). Darüber hinaus kann eine Heterochromie der Regenbogenhaut durch Lymphomaggregate hervorgerufen werden.

Liegt gleichzeitig eine ZNS-Beteiligung vor, können sich je nach betroffenem Hirnareal unterschiedliche Symptome darstellen. Häufig stellt das Frontalhirn den Ort der Manifestation dar, was zu Persönlichkeits-, Wesens- und Verhaltensänderungen führen kann (43). Zudem können zerebelläre Symptome (einschließlich Ataxie), Paresen, Krampfanfälle sowie eine Vielfalt von motorischen und sensorischen Einschränkungen auftreten (44, 45).

1.1.5 Diagnostik

Zur Diagnosefindung stehen mehrere präoperative sowie operative Werkzeuge zur Verfügung. Bei klinischem Verdacht auf ein PVRL können weiterführende Informationen durch eine Angiographie, Fundus-Autofluoreszenz sowie die optische Kohärenztomographie (OCT) gewonnen werden. Für eine definitive Diagnosestellung mittels Gewebe-Analyse ist jedoch eine diagnostische Pars-plana-Vitrektomie (PPV) zur Gewinnung von unverdünntem Glaskörpermaterial oder einer chorioretinalen Biopsie mit anschließender Laboruntersuchung notwendig, um eine präzise Diagnose stellen zu können (46-48). Das gewonnene Material kann zytologisch, immunhistologisch sowie mittels Durchflusszytometrie und molekularpathologischen Untersuchungen aufgearbeitet werden. Auch eine Bestimmung der Zytokinlevel ist möglich.

Präoperativ stehen die Fundusfotografie, Fundus-Autofluoreszenz, Fluoreszenzangiographie sowie OCT zur nicht-invasiven multimodalen Bildgebung zur Verfügung.

Die funduskopischen Befunde wurden bereits im Unterkapitel 1.1.4 thematisiert. In der Fluoreszenzangiographie ergeben sich heterogene Erscheinungsbilder wie subretinale Infiltrationen, diffuse retinale Pigmentepithelverteilungen sowie Netzhautpigmentepithelfensterdefekte. Letztere führen zu einem charakteristischen Bild des sogenannten „Leopardenfellmusters“. Vaskuläre Gefäßläsionen oder ein Makulaödem sind seltener beschrieben (38, 49). Die beobachteten hypofluoreszierenden Läsionen in der Früh- wie auch in der Spätphase der Angiographie sind vor allem auf die Ansammlung von Lymphom-Infiltraten zwischen dem RPE und der Bruch-Membran zurückzuführen, wodurch die Fluoreszenz der Aderhaut blockiert wird.

Betrachtet man die Fundus-Autofluoreszenz, so sind sowohl hypo- als auch hyperautofluoreszente Areale möglich. Hypoautofluoreszierende Bereiche deuten auf eine RPE-Atrophie hin, während hyperautofluoreszierende Flecken durch eine Überlappung von PVRL- und RPE-Zellen erklärt sind. Nach einer intravitrealen Behandlung mit Methotrexat (MTX) können sich diese in hypoautofluoreszierende Bereiche umwandeln, wodurch ein Nachweis der PVRL-Aktivität sowie des Therapieansprechens möglich sein kann.

Bei der OCT können Lymphomzellen als knotige, erhabene Läsionen unterhalb des RPE erscheinen. Dies stellen eine fokale Infiltration der Netzhaut und des sub-RPE-Raums durch die malignen Lymphomzellen dar und äußern sich als hyperreflektive Flecken (50). Weitere OCT-Merkmale können Störungen der Verbindung zwischen inneren und äußeren Photorezeptorsegmenten, multiple hyperreflektive Infiltrationen in der inneren Netzhaut und exsudative Netzhautablösungen mit subretinaler hyporeflektiver Flüssigkeit sein. Ein zystoides Makulaödem liegt im Vergleich zur intermediären Uveitis eher selten vor (6).

Eine Sonographie ist keine spezifische Untersuchungsmethode, allerdings können Glaskörpertrübungen oder (sekundäre) Netzhautablösungen sowie chorioretinale Läsionen detektiert werden.

Die Diagnostik ist aufgrund des begrenzt zur Verfügung stehenden Glaskörpervolumens, der geringen Zellzahl der Glaskörperflüssigkeitsproben und der hohen Fragilität der Lymphomzellen deutlich erschwert. Eine enge Abstimmung zwischen Klinikern und Laboren ist entscheidend, da entsprechendes Zellmaterial entweder innerhalb einer Stunde nach Aspiration verarbeitet werden muss oder alternativ in einem schonenden HOPE (Hepes-Glutamic acid buffer mediated Organic solvent Protection Effect) -Medium fixiert werden sollte. So kann die Erhaltung der zellulären Information sowie der immunologischen Reaktion sowie der Nukleinsäuren sichergestellt werden (51). Alternativ können Fixiermedien auf Methanolbasis verwendet werden. Diese sind im Vergleich zu Formalin schonender bezüglich den zu untersuchenden Zellen (52). Die Sensitivität der alleinigen Zytologie ist schwankend und beträgt etwa 45 bis 60 % (44, 53-55).

Die Dauer bis zur Diagnosefindung kann sich durch den Einsatz von Steroiden verlängern, da eine initiale Befundbesserung eintreten kann. Zudem kann eine Steroidtherapie vor einer diagnostischen Vitrektomie zu einer Membrandestabilisierung der Lymphomzellen führen, wodurch sich die Morphologie der zytologischen Befunde verändern und diese für die pathologische Auswertung unbrauchbar werden können (36, 56). Daher empfiehlt es sich die Steroidtherapie zwei Wochen vor diagnostischer Vitrektomie abzusetzen (2). In manchen Fällen sind trotzdem mehr als eine Glaskörperprobe notwendig, um die Diagnose des PVRL stellen zu können (57). Sollte ein entsprechender Verdacht bestehen, so kann eine erneute, auch invasive Diagnostik (diagnostische PPV, Vorderkammeraspirat oder Lumbalpunktion) sinnvoll sein.

Die am häufigsten verwendete Färbung der zytologischen Präparate ist die May-Grünwald-Giemsa (MGG)-Färbung (Abbildung 1). Beim PVRL lassen sich mittelgroße, atypische lymphoide Zellen erkennen, die durch basophiles Zytoplasma sowie unregelmäßige Kerne mit mehreren Nukleolen gekennzeichnet sind. Allerdings können auch eine Vielzahl von reaktiven Lymphozyten und Makrophagen vorliegen, was die Interpretation des Befundes deutlich erschweren kann. Daher wird in der Regel eine B-Zell-Färbung (CD79a, CD20 oder PAX5 (Kernfärbung)) durchgeführt (Abbildung 1).

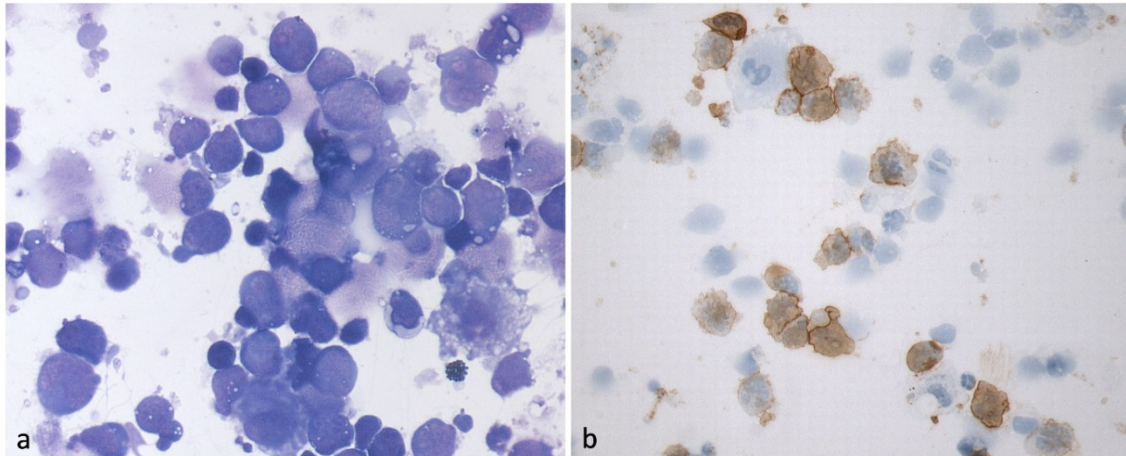


Abbildung 1: Histopathologischer Befund eines PVRL-Patienten: a (Zytologie): May-Grünwald-Giemsa (MGG)-Färbung mit Lymphom-Zellen, die ein basophiles Zytoplasma sowie eine kompakte Chromatinstruktur aufweisen; b (Immunhistochemie): deutliche membranständige Expression des B-Zell-Antigens CD20 (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Falko Fend) (58)

Alternativ hierzu kann ein Multi-Color-Durchflusszytometrie eingesetzt werden, womit eine monotypische Expression einer Immunglobulinleichtkette nachgewiesen wird. Die Sensitivität liegt hierbei bei 82 % bei gleichzeitiger Spezifität von 100 % (59).

Eine weitere Methode ist die Bestimmung der Zytokinlevel in okulären Biopsaten (60). Die Konzentrationen von Interleukin (IL)-10 und IL-6 werden aus Kammerwasser- sowie Glaskörperflüssigkeit ermittelt und anschließend im Hinblick auf ihr Verhältnis ausgewertet. Ein erhöhter IL-10-Spiegel im Kammer- oder Glaskörpermaterial beziehungsweise ein IL-10:IL6-Verhältnis von über 1, sowohl in verdünnten als auch in unverdünnten Proben, kann als Hinweis auf das Vorliegen eines PVRL interpretiert werden. Für eine solche Messung kommt ein ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) -Verfahren zum Einsatz. Des Weiteren kann der Interleukinwert und das entsprechende Verhältnis als Verlaufsparemeter der Erkrankungsaktivität oder des Therapieerfolges verwendet werden (60, 61). Die Sensitivität liegt bei 80 bis 90 % bei einer falsch-negativen Rate von 10 bis 20 % der Fälle (32).

Auch molekularpathologische Testungen des gewonnenen Glaskörperaspirates haben sich in der Diagnostikkette etabliert. Sie stellen eine sinnvolle Ergänzung

der morphologischen sowie immunzytologischen Diagnose des Lymphoms dar. Ein entscheidender Punkt ist eine Identifizierung von klonalen Immunglobulinarrangements. Je nach Studienlage variiert die Sensitivität dieser Klonalitätsanalyse jedoch von 65 bis 95 %. Ursächlich hierfür ist die Primerwahl, die Qualität des gewonnenen Aspirates sowie die Expertise des Labors (62-64). Im Rahmen der PVRL-Diagnostik können falsch-negative Resultate auftreten, da die hohe Anzahl somatischer Mutationen in den variablen Regionen der Immunglobulingene der B-Zellen die Bindung der verwendeten Primer beeinträchtigen kann. Daher sollten molekularpathologische Ergebnisse immer vorsichtig und im Kontext der Klinik bewertet werden.

Ein weiterer Fortschritt in der molekularen Diagnostik des PVRL war der Nachweis von Bonzheim et al. hinsichtlich einer hohen Prävalenz der MYD88-Mutation bei PCNSL, wobei in rund 70 % der Fälle eine kanonische L265P-Mutation identifiziert wurde (65). Insbesondere bei geringem Untersuchungsmaterial mit wenig Desoxyribonukleinsäure (DNA) kann die MYD88-Mutationsanalyse hilfreich sein. Auch bei dieser Untersuchung schließen negative Ergebnisse nicht zwangsläufig ein PVRL aus, da es Lymphome gibt, welche keine MYD88-Mutation aufweisen.

Zudem konnten neuere epigenetische Forschungsarbeiten miRNA wie miRNA-6513-3p und miRNA-1236-3p im Glaskörper sowie im Serum nachweisen, welche als mögliche Biomarker fungieren (66, 67).

Wenn der Verdacht auf ein PVRL besteht, sollten Patienten sowohl ein MRT des Kраниums sowie des Rückenmarks mit und ohne Kontrastmittel, als auch eine Lumbalpunktion mit zytologischer Untersuchung der Liquorflüssigkeit erhalten, um ein mögliches PCNSL zu detektieren (36, 68). Bei 10 bis 15 % der Fälle wurde im Zuge der klinischen Stadienbestimmung eine Liquorinfiltration beschrieben (31, 69).

Bei Patienten mit unklarer Uveitis und gleichzeitig bestehenden neurologischen Symptomen sollte differentialdiagnostisch immer auch das PVRL in Erwägung gezogen werden.

1.1.6 Therapie

Eine gezielte und rasche Diagnostik bei dieser potenziell sehbehindernden und/oder lebensbedrohlichen Erkrankung ist für die weitere Prognose der Patienten essenziell. Vor Therapiebeginn ist eine genaue Bestimmung des Krankheitsstadiums zum Zeitpunkt der Erstdiagnose notwendig. Hierbei wird berücksichtigt, ob das PVRL ein- oder beidseitig auftritt und ob eine Beteiligung des ZNS vorliegt. Zudem ist der allgemeine Zustand der betroffenen Patienten im Hinblick auf eine Immunkompetenz sowie weiterer Komorbiditäten von weiterer Bedeutung. Eine zielgerichtete Behandlung erfolgt multidisziplinär (70). Einen einheitlichen internationalen Konsensus bezüglich der Therapieempfehlung gibt es bisher nicht, wodurch die Patienten einen lokalen oder nationalen Behandlungsplan erhalten.

Bei unilateraler okulärer Beteiligung kann die Therapie intravitreal mit MTX (400 µg in 0,1 Milliliter (ml)) sowie mit Rituximab (monoklonaler CD20-Antikörper; 1 mg in 0,1 ml) erfolgen (71). Ergänzend oder alternativ ist eine systemische Behandlung mit hochdosiertem MTX (HD-MTX) möglich. Darüber hinaus kann eine lokale perkutane Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 30 bis 36 Gray (Gy) zur Anwendung kommen (40). Eine höhere Strahlentherapie ist aufgrund einer möglichen Strahlenretinopathie und Optikusatrophie nicht empfohlen. Intravitreale MTX-Injektionen werden z.B. nach folgendem Schema durchgeführt: innerhalb der ersten vier Wochen zweimal wöchentlich, in den folgenden zwei Monaten wöchentlich und hiernach einmal pro Monat (2). Bei alleiniger unilateraler okulärer Manifestation konnte bisher kein Unterschied der Langzeitergebnisse mittels rein lokaler Therapie ohne zusätzliche systemische Chemotherapie festgestellt werden (72).

Besteht eine bilaterale Beteiligung und ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer ZNS-Beteiligung, können intravitreale MTX- und/oder Rituximab-Injektionen zur visuellen Rehabilitation kombiniert mit einer HD-MTX-Gabe (initiale Dosierung von 8 g/m² alle zwei Wochen) oder einer bilateralen perkutanen Radiotherapie kombiniert werden (40).

Eine vollständige Gehirnradiotherapie kann in Verbindung mit HD-MTX bei jüngeren Patienten angewendet werden. Allerdings ist hier auf eine Neurotoxizität

sowie Demenzentwicklung als mögliche Nebenwirkung hinzuweisen (73). In der Regel wird diese Bestrahlungsform nur bei Rezidiven angewendet und konnte bislang keine Auswirkung auf das Überleben ermöglichen.

Alternativ stellen autologe Stammzelltransplantationen in Kombination mit einer Hochdosischemotherapie wichtige Therapieansätze dar.

Neuere Therapieansätze wie das immunmodulatorische Promalidomid können oral verabreicht werden und besitzen zudem ZNS-therapeutische Wirksamkeit. Auch Ibrutinib, ein Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor, wird oral verabreicht. Da auch hier die Blut-Hirn-Schranke überwunden wird, ist dies auch bei zentraler Beteiligung einsetzbar. Bei Patienten mit einer MYD88 L265P-Mutation besteht eine Ansprechrate von etwa 80% (40). In Zukunft scheinen diese zielgerichteten, neueren Therapieformen ein möglicher Therapieansatz zu sein, durch den sich die Prognose bei der insgesamt seltenen Erkrankung verbessern kann.

1.2 Differentialdiagnosen

Aufgrund der heterogenen klinischen Präsentation ergibt sich eine Vielzahl an möglichen Differentialdiagnosen, die in Betracht gezogen werden müssen. Aufgrund der großen Zahl an potenziellen Erkrankungen erfolgt keine detaillierte Einzelbeschreibung, sondern eine Auflistung in gekürzter Form.

Eine Unterscheidung zur Uveitis (infektiös, nichtinfektiös oder idiopathisch) gestaltet sich oft als anspruchsvoll.

Betrachtet man mögliche infektiöse Differentialdiagnosen, so sind insbesondere die okuläre Tuberkulose, okuläre Toxoplasmose, okuläre Syphilis sowie virale Infektionen wie die akute Retinaneurose und die Zytomegalievirus-Retinitis (CMV-Retinitis) zu berücksichtigen (74). In der Gruppe der nicht infektiösen Ätiologien sind vor allem Vogt-Koyanagi-Harada, White-Dot-Syndrome, Morbus Behçet sowie die okuläre Sarkoidose zu differenzieren (35, 75).

Zudem können sich im Laufe der Erkrankung multiple lehmfarbene Infiltrate entwickeln, welche Drusen imitieren können. Liegen PVRL-Aggregate im Bereich der Makula vor, können diese mit einer disziptilen Narbe verwechselt werden. Vitelliforme subretinale Ablagerungen können Musterdystrophien nachahmen.

Wird der Sehnerv infiltriert, kann eine Schwellung hervorgerufen werden, welche von einem Papillenödem im Rahmen einer intrakraniellen Hypertension unterschieden werden muss (76).

Insgesamt sollte eine therapieresistente Uveitis bei älteren Patienten, insbesondere bei überraschend gutem Visus sowie neurologischen Symptomen, differentialdiagnostisch auch immer an ein PVRL denken lassen.

1.3 Die diagnostische Vitrektomie

Bei der PPV handelt es sich um eine mikrochirurgische Operationstechnik, bei der der Glaskörper (Vitreus) teilweise oder ganz entfernt wird. Die Technik beruht auf einem pneumatischen Guillotine-Prinzip. Hierbei kann das Verfahren sowohl therapeutisch als auch diagnostisch zum Einsatz kommen.

Initial erfunden von Robert Machemer (1971) stellt sie heute eine standardisierte Technik dar und findet viele verschiedene Anwendungsgebiete. Ein exemplarischer Ablauf der PPV ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

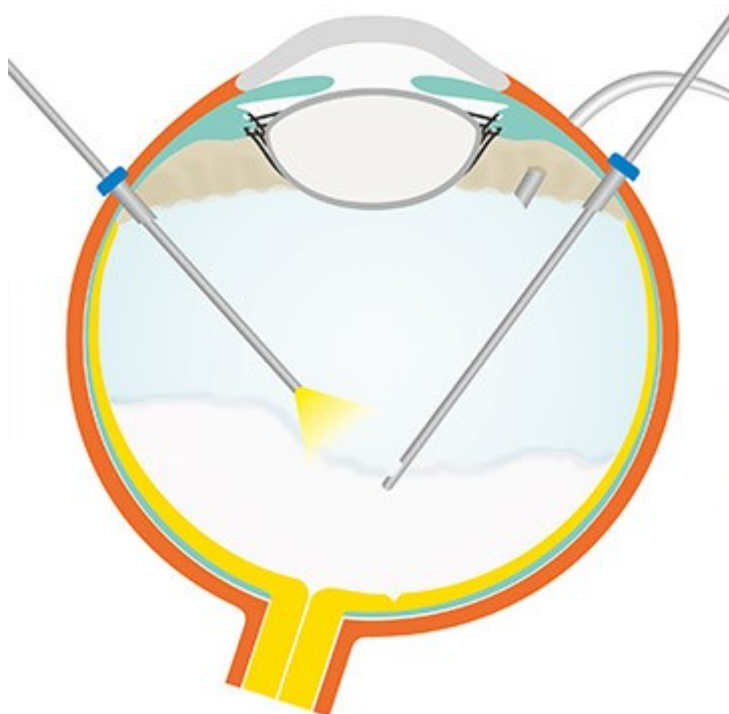


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer 23-Gauge-Vitrektomie (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Peter Szurman)

Vor der Einführung der PPV in den 1970er-Jahren war eine Enukleation die einzige Möglichkeit einer Diagnose des PVRL. In der Literatur sind verschiedene Techniken der Glaskörperprobengewinnung beschrieben, darunter die 20-, 23- sowie 25-Gauge-PPV. Obwohl okuläres Gewebe auch mittels Vorderkammerpunktion, transvitrealer, retinaler, subretinaler oder chorioretinaler Biopsie gewonnen werden kann, ist die diagnostische Vitrektomie die bevorzugte Methode und stellt den aktuellen Goldstandard dar (32, 36, 57).

Liegt eine bilaterale PVRL-Beteiligung vor, erfolgt der Eingriff in der Regel an dem Auge der ausgeprägteren Vitritis und dem stärker beeinträchtigten Visus.

Es sind mehrere Trokargrößen als Zugangspforten möglich (20-, 23-, 25- und 27-Gauge). Im Bereich der diagnostischen Vitrektomie, bei der die Gewinnung von begrenztem Glaskörperaspirat im Vordergrund steht, wird am häufigsten der 23-Gauge-Zugang gewählt. In der Regel erfolgt ein nahtloser transkonjunktivaler Zugangsweg der Trokare.

Vor geplanten operativen Eingriffen sollte auch der Linsenstatus berücksichtigt werden. Mögliche Glaskörperreste, Blutungen oder Entzündungszellen können sich auf der Linsenrückfläche ablagern und die Sicht auf das Operationsgebiet erheblich einschränken.

Aufgrund der oft limitierten Glaskörpermenge sollte eine Absprache der Operateure mit den entsprechenden Laboren bezüglich gewünschter Untersuchungen klar geführt werden und bereits präoperativ erfolgen. Die rechtzeitige Bereitstellung der Probe in einem geeigneten Medium bei der richtigen Temperatur ist essenziell, um die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Diagnose zu erhöhen.

Um eine adäquate Menge an Glaskörperflüssigkeit zu erhalten wird eine 3-Port-PPV durchgeführt und eine vollständige Vitrektomie empfohlen (57). Zur optimalen Visualisierung und sicheren Entnahme der Glaskörperprobe empfiehlt sich ein Weitwinkelblicksystem. Für eine möglichst große Ausbeute der empfindlichen Lymphomzellen ist eine niedrige Schnitt- (von 600 cpm („cuts per minute“)) sowie Aspirationsrate empfohlen (77). Zunächst erfolgt eine Gewinnung von unverdünntem frischem Glaskörper im Zentrum der Glaskörperkavität (1-2 ml) (57). Hierbei werden die Einstellungen so gewählt, dass das Vitrektom ohne

laufende Infusion betätigt wird. Anschließend wird eine verdünnte Probe aufgearbeitet, indem der restliche Glaskörper unter laufender Infusion entfernt wird (57). Das unverdünnte Aspirat wird klassischerweise für die zytopathologische Begutachtung weiterverwendet. Nach Aspiration der unverdünnten Lösung kann die Infusion wieder eingeschaltet werden, um verdünntes Probematerial in ähnlicher Weise zu gewinnen. Hierzu kann beispielsweise eine 5 oder 10 ml Spritze verwendet werden. Das verdünnte Glaskörperaspirat kann für die Zytologie, Durchflusszytometrie, PCR oder weitere Testungen wie beispielsweise virologische oder mikrobiologische Aufarbeitungen benutzt werden. Es ist wichtig, dass der Vitrektomie-Cutter auch die mittlere periphere Glaskörperregion erfasst, um die Ausbeute für mikrobiologische Untersuchungen zu erhöhen. Die diagnostische PPV kann nach Kernvitrektomie, hinterer Glaskörperabhebung sowie peripherer Vitrektomie abgeschlossen werden.

Neben der Gewebegewinnung kann durch die PPV als Nebeneffekt auch oft ein besseres Sehvermögen durch die Beseitigung der Glaskörpertrübungen erreicht werden (57).

Wie bereits im Unterkapitel 1.1.5 aufgeführt, sollte die Steroidtherapie zwei Wochen vor geplanter diagnostischer PPV abgesetzt oder pausiert werden, um das Risiko falsch-negativer Befunde zu minimieren. Diese sind bei bis zu 30 % der Fälle möglich (36).

1.4 Ziel der Arbeit

Bei unklaren Befunden des hinteren Augenabschnittes sowie im Glaskörperraum sind die Ergebnisse aus den aufgearbeiteten Proben einer diagnostischen Vitrektomie oft sehr variabel und initial angenommene Differentialdiagnosen bestätigen sich häufig nicht (48). Am Ende der Diagnostikkette kann somit auch eine als präoperativ unwahrscheinlich vermutete Diagnose als Zufallstreffer stehen. In Bezug auf das PVRL erfolgen unter anderem weitergehende Aufarbeitungen durch immunpathologische Analysen. Modernere, gleichzeitig jedoch aufwändigere Methoden, wie der molekulargenetischen Testung auf eine MYD88 L265P-Mutation sind nur in spezialisierten Zentren durchführbar. Diese

Mutation tritt jedoch beim PVRL insgesamt gehäuft auf, wodurch die Trefferquote in der Diagnostik verbessert werden kann (65). Gerade im Hinblick auf die reduzierte Prognose sowie den aggressiven Verlauf des PVRL mit einem geschätzten falsch-negativen Ergebnisanteil der Vitrektomien von rund 30 % ist dies von großem Interesse (6). Es bleibt nun zu klären, ob eine erweiterte Laboruntersuchung auch dann zielführend ist, wenn die Abklärung nur mit fraglichem PVRL-Verdacht erfolgt, obwohl andere Differentialdiagnosen aufgrund der Klinik wahrscheinlicher erscheinen.

Die präoperative Einschätzung durch einen indikationsstellenden, klinisch erfahrenen Retinologen spielt eine zentrale Rolle in der diagnostischen Entscheidungsfindung. Allerdings ist bislang unzureichend geklärt, inwieweit diese klinische Beurteilung im Hinblick auf ein PVRL hinreichend valide und zuverlässig ist, um eine gezielte Diagnostik zu ermöglichen oder gegebenenfalls eine erweiterte Abklärung entbehrlich zu machen. Insbesondere stellt sich die Frage, ob eine breit angelegte diagnostische Testung stets erforderlich ist oder ob bestimmte Parameter identifiziert werden können, die eine fokussierte Diagnostik rechtfertigen.

Um diese Fragestellung zu adressieren, wurde in der vorliegenden Arbeit eine präoperative klinische Prioritätenliste etabliert, die durch erfahrene Retinologen erstellt wurde. Diese Liste umfasst bis zu drei priorisierte Verdachtsdiagnosen in abgestufter Reihenfolge, um die diagnostische Strategie systematisch zu steuern.

Die klinische Priorisierung hat das Ziel, die diagnostische Effizienz zu optimieren, unnötige Untersuchungen zu vermeiden und eine möglichst präzise Abklärung zu gewährleisten. Das zentrale Anliegen dieser Arbeit ist die Überprüfung der diagnostischen Treffsicherheit erfahrener Retinologen sowie der Stellenwert der diagnostischen Vitrektomie. Dabei wird untersucht, in welchem Maß die klinische Einschätzung eine suffiziente diagnostische Steuerung ermöglicht und ob dadurch in bestimmten Fällen auf eine umfassende Testung verzichtet werden kann. Gleichzeitig wird bewertet, ob eine breit angelegte Diagnostik trotz klinischer Erfahrung in jedem Fall erforderlich bleibt.

Darüber hinaus wird in der retrospektiven 10-Jahres-Auswertung (Januar 2012 bis Dezember 2022) untersucht, wie hoch die tatsächliche Trefferquote der diagnostischen Vitrektomie im Hinblick auf ein PVRL ist und ob sich jene anhand zusätzlicher molekularbiologischer Diagnostik verbessern lässt. Außerdem wird herausgearbeitet, ob es eine Abhängigkeit der Trefferquote der finalen Diagnose in Bezug auf eine präoperativ erstellte Prioritätenliste der Differentialdiagnosen gibt. Der Kliniker soll somit eine Entscheidungshilfe erhalten, um besser selektionieren zu können, in welchem Fall eine erweiterte Diagnostik sinnvoll ist.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In diese retrospektive, monozentrische Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2022 an der Augenklinik Sulzbach der Knappschaft Kliniken Saar eine diagnostische Vitrektomie aufgrund einer atypischen intraokularen Entzündung des hinteren Segments durchgeführt wurde, bei der eine empirische Therapie nicht anschlug oder der begründete klinische Verdacht auf ein PVRL bestand und das gewonnene Glaskörperaspirat darauf untersucht wurde (Lymphomdiagnostik).

Die Durchführung dieser Studie erfolgte in Übereinstimmung mit den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki. Das positive Ethikvotum der Ärztekammer des Saarlandes wurde vor Beginn der Datenerhebung erteilt (Ethikkommission Nr. 243/14).

Eingeschlossen wurden alle Proben der ersten Vitrektomie eines Auges, welche explizit zur Lymphomdiagnostik (als Erst-, Differential- oder Ausschlussdiagnose) in ein Institut für Pathologie und Neuropathologie (Tübingen beziehungsweise Homburg/Saar) eingeschickt wurden. Ausgeschlossen wurden Proben, welche keiner Lymphomabklärung dienten, beispielsweise bei bakterieller Endophthalmitis.

Zusätzlich wurde folgende Diagnostik erhoben:

- 1) Ausschluss systemischer Infektionskrankheiten, die mit einer Uveitis einhergehen können, wie Bartonellose, Borreliose, Syphilis und Tuberkulose (sowohl aktive als auch latente) durch negative Blutserologie für *Bartonella henselae*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum* und negativen Interferon-gamma-Freisetzungstest (QuantiFERON-TB Gold, Cellestis/ Qiagen, Darmstadt, Deutschland);
- 2) keine Anzeichen von Sarkoidose und Tuberkulose im Röntgenbild oder in der Computertomographie;
- 3) bei Verdacht auf eine nicht infektiöse intraokulare Entzündung: Nichtansprechen auf eine hochdosierte orale Prednisolontherapie (1 mg/kg Körpergewicht), gefolgt von einer langsamen Reduktion über mehrere Wochen

mit einer abschließenden niedrigen Erhaltungsdosis unterhalb der Cushing-Dosis.

Präoperativ wurden in allen Fällen ein bis drei Verdachtsdiagnosen mit zugehöriger Wahrscheinlichkeitseinschätzung durch erfahrene Retinologen anhand des klinischen Erscheinungsbildes dokumentiert (erste Differentialdiagnose: dringendste Verdachtsdiagnose, zweite Differentialdiagnose: gewisse Wahrscheinlichkeit, dritte Differentialdiagnose: Ausschlussdiagnose, nicht sehr wahrscheinlich, aber möglich). Im Rahmen dieser Arbeit wird ein erfahrener Retinologe als Experte mit mehrjähriger klinischer Erfahrung in der Diagnostik sowie Therapie vitreoretinaler Erkrankungen verstanden, insbesondere in einem tertiären Zentrum mit entsprechend hoher Fallzahl komplexer vitreoretinaler Pathologien. Anhand der präoperativen Einschätzung wurde eine Prioritätenliste der Verdachtsdiagnosen im Sinne eines Rankings erstellt. Die tatsächliche molekularbiologische Trefferquote wurde in Relation zu dieser Prioritätenliste statistisch ausgewertet. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit wurde mit unbereinigtem sowie bereinigtem Odds Ratio anhand einer logistischen Regressionsanalyse geschätzt. Die bereinigten Schätzungen sind mit 95-%-Konfidenzintervallen angegeben. Zusätzlich wurden weitere klinische prädiktive Faktoren wie Alter sowie der jeweilige präoperative OCT-Befund (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg) zur Vorhersagewahrscheinlichkeit einer richtigen PVRL-Diagnose untersucht.

2.2 Operationsmethode - Diagnostische Vitrektomie

Die Glaskörperproben wurden mittels diagnostischer Vitrektomie gewonnen. Hierzu erfolgte eine 23-Gauge-PPV. Der Glaskörper wurde mit einem Vitrektomie-Cutter exzidiert und manuell in eine beigefügte Spritze unter Luft aspiriert. Dabei wurden nach Möglichkeit 2 bis 3 ml unverdünnter Glaskörper für die weitere Analyse entnommen. Anschließend wurde die Infusion auf normale balancierte Kochsalzlösung umgestellt und die Vitrektomie abgeschlossen. Nur die unverdünnten Glaskörperproben wurden unterteilt und entweder als native Proben für mikrobiologische und virologische Untersuchungen aufbereitet oder

für die immunpathologischen Untersuchungen zusätzlich in einem HOPE-Medium fixiert. Dieses ist besonders schonend und sorgt bei etwaigen Transporten in spezielle diagnostische Zentren für einen verringerten Verlust an Zellmaterial (51). Das Gewebematerial (möglichst unverdünnt) zur histopathologischen sowie molekularpathologischen Aufarbeitung wurde an das Institut für Pathologie und Neuropathologie des Universitätsklinikums Tübingen sowie der Universität des Saarlandes (Homburg/Saar) geschickt. Eine Untersuchung hinsichtlich mikrobiologischer oder virologischer Nachweise erfolgte ausschließlich an der Universität des Saarlandes (Homburg/Saar).

Ein Team erfahrener vitreoretinaler Chirurgen führten die diagnostische Vitrektomie durch. Zum Einsatz kam ein 23-Gauge-Pars-plana-Vitrektomiesystem (EVA, DORC, Zuidland, Niederlande). Als Anästhesieform standen sowohl die Allgemeinanästhesie als auch eine parabolbäre Lokalanästhesie zur Verfügung und wurden je nach Patientenwunsch eingesetzt. Im ersten Schritt erfolgt die Aspiration von unverdünntem frischem Glaskörper im Zentrum der Glaskörperkavität (etwa 1-2 ml). Das Vitrektom wurde hierbei ohne laufende Infusion betätigt. Anschließend wurden verdünnte Proben bei laufender Infusion aufgearbeitet. Hierzu wurden 5 oder 10 ml Spritzen verwendet. Am Ende der Operation erfolgte eine subkonjunktivale Dexamethasongabe (1 mg/0,1 ml). Eine an den Eingriff anschließende Pharmakotherapie setzte sich aus einer standardisierten Lokalthherapie sowie einer an die individuellen Fälle angepassten Systemtherapie zusammen. Die entsprechende Lokalthherapie beinhaltete Ofloxacin-Augentropfen (3 mg/ml, Floxal, Dr. Gerhard Mann Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH, Berlin) viermal pro Tag, Prednisolonacetat-Augentropfen (10 mg/ml, Inflanefran Forte, AbbVie Deutschland GmbH & Co. Kg, Ludwigshafen) sechsmal täglich sowie Cyclophenolathydrochlorid-Augentropfen (10 mg/ml, Zyklolat, Dr. Gerhard Mann Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH, Berlin) zweimal pro Tag. Eine systemische Therapie wurde nach spezifischen Anforderungen angepasst und umfasste eine orale Prednisolongabe (1 mg/kg Körpergewicht; Decortin H, Merck KGaA, Darmstadt) mit konsekutiver Dosisreduktion, eine intravenöse Applikation von Prednisolon (250 mg, Solu-Decortin H, Merck KGaA, Darmstadt) oder eine

gewichtsadaptierte intravenöse Aciclovir-Therapie (Hikma Pharma GmbH, Planegg) sowie in reduzierter Form in Abhängigkeit der Nierenfunktionswerte. Eine Anpassung der Therapie erfolgte im Anschluss je nach den Erfordernissen des jeweiligen Krankheitsbildes. Eine standardisierte präoperative Pausierung hinsichtlich einer systemischen Steroidtherapie erfolgte nicht.

2.3 Laboruntersuchungen

Native oder HOPE-fixierte Glaskörperproben wurden an das Institut für Pathologie und Neuropathologie des Universitätsklinikums Tübingen sowie der Universität des Saarlandes (Homburg/Saar) geschickt und sofort bearbeitet. Eine hochspezialisierte molekulargenetische Untersuchung erfolgte ausschließlich in Tübingen.

2.3.1 Zytologie und Immunhistochemie

Die Cytospin-Präparation wurde mittels Zentrifugation bei 1100 Umdrehungen pro Minute für vier Minuten hergestellt. Die zytologische Auswertung erfolgte mittels MGG-Färbung (65). Die immunzytochemischen Färbungen für CD20 und CD3 (1:500; Dako, Glostrup, Dänemark) wurden mit dem automatischen Färbesystem Ventana Ultra nach 30-minütiger Paraformaldehyd-Fixierung mit Ventana-Reagenzien gemäß dem Herstellerprotokoll durchgeführt (Roche Diagnostics, Basel, Schweiz). Je nach Ausgangsbefund und verfügbarem Material wurden weitere Färbungen hinzugefügt.

2.3.2 Klonalitätsanalyse und Next-Generation-Sequenzierung

Genomische DNA wurde aus dem verbleibenden Vitrektomiematerial mit dem Maxwell® RSC DNA FFPE Kit und dem Maxwell® RSC-Instrument (Promega, Madison, WI, USA) gemäß den Anweisungen des Herstellers extrahiert. Die PCR zum Nachweis von IGH-Gen-Rearrangements (FR2- und FR3-Primersätze) wurde nach wie zuvor veröffentlichten Standardverfahren in zweifacher Ausführung durchgeführt (65, 78). In manchen Fällen erfolgten ergänzende Analysen mittels BIOMED-2 IGH FR1- und k-Primern (79).

2.3.3 MYD88-Mutationsanalyse

Die MYD88-Mutationen, insbesondere L265P sind bei einem PVRL sehr häufig und ihr Nachweis verbessert die diagnostische Ausbeute der Ergebnisse bei diagnostischen Vitrektomien (65).

Eine gezielte Mutationsanalyse wurde mittels NGS (Ion GeneStudio S5 prime, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) unter Verwendung eines AmpliSeq Custom Panels durchgeführt, wie bereits veröffentlicht (58). Die Vorbereitung der Amplikonbibliotheken und die Halbleitersequenzierung erfolgten gemäß den Herstellerhandbüchern mit dem Ion AmpliSeq Library Kit v2.0, dem Ion Library TaqMan Quantitation Kit auf dem LightCycler 480 (Roche), dem Ion 510 & Ion 520 & Ion 530 Kit - Chef auf dem Ion Chef und dem Ion 520 Chip Kit (Thermo Fisher Scientific). Die Varianten wurden wie zuvor beschrieben aufgerufen (Torrent Suite, Ion Reporter Software, Thermo Fisher Scientific), und die Mutationen wurden mit Hilfe der Tools und Datenbanken dbSNP, COSMIC, ClinVar, cBioPortal und Varsome klassifiziert.

2.3.4 Mikrobiologische Aufarbeitung

Die virologische Diagnose erfolgte mittels spezifischer PCR-Protokolle, die auf die DNA-Polymerase-Gene von Herpes-simplex-Virus (HSV), Varizella-Zoster-Virus (VZV) und CMV sowie auf die EBNA-1- oder BGLF5-Gene von EBV abzielten (analytische Sensitivität jeweils etwa 103 Kopien/ml). Die analytische Spezifität wurde durch die Analyse der Sequenzen von Primern und Sonden mit der BLAST-Suchhomologiedatenbank und durch spezifische Experimente zum Ausschluss von Kreuzreaktivität innerhalb der Familie der Herpesviridae gewährleistet. Die mikrobiologische Diagnostik erfolgte unter Verwendung spezifischer Primer für das B1- und 18S-rRNA-Gen von *Toxoplasma gondii* (10 Kopien/ml beziehungsweise 104 Kopien/ml).

2.4 Datenerhebung

Die vorliegende Analyse ist eine retrospektive monozentrische Beobachtung. Die Datenerhebung für diese Arbeit erfolgte retrospektiv anhand von Patientenakten der Augenklinik Sulzbach der Knappschaft Kliniken Saar. Hierfür wurde das

interne Krankenhausinformationssystem (KIS) verwendet (iMedOne, Deutsche Telekom Healthcare Solutions GmbH, Bonn).

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von Januar 2012 bis Dezember 2022.

Im ersten Schritt wurde eine Exceltabelle mit allen Fällen bei dem hausinternen EDV-Fachbereich eingeholt, bei denen in der digitalen Patientenakte die Stichwörter „diagnostische Vitrektomie“, „diagnostische PPV“, „Uveitis“, „Lymphom“ oder „primäres vitreoretinales Lymphom“ identifiziert werden konnten. Eine Datenübertragung wurde anonymisiert vorgenommen und entsprach den Vorgaben der aktuellen Datenschutz-Grundverordnung. Der Zugriff auf die vollständige Patientenakte sowie die Identifizierung der Patienten war ausschließlich über einen personalisierten Zugang zum KIS unter Verwendung pseudonymisierter Patientennummern möglich.

Zur weiteren Eingrenzung des Patientenkollektivs wurden alle Patienten eingeschlossen, die einen präoperativen Verdacht auf das Vorliegen eines PVRL aufwiesen und eine diagnostische Vitrektomie mit anschließender Lymphomabklärung erhalten haben. Alle restlichen Fälle, beispielsweise bei diagnostischer Vitrektomie nach postoperativer Endophthalmitis oder eine diagnostische Vitrektomie ohne konsekutive Lymphomuntersuchung, konnten ausgeschlossen werden. Diese Fälle wurden anhand der ICD-Codes/OP-Titel (diagnostische Vitrektomie/PPV) oder durch manuelle Aktenanalyse identifiziert. Zur Sicherstellung der Datenqualität wurden Plausibilitätskontrollen durchgeführt.

Das zu untersuchende Patientenkollektiv wurde weiter in einer separaten Tabelle in Microsoft Excel pseudonymisiert aufgelistet. Die erhobenen Parameter wurden im Vorfeld festgelegt und umfassten: Patientenummer, Alter, Geschlecht, betroffenes Auge (rechts oder links), Dauer bis zur Diagnosestellung, präoperative Differentialdiagnosen, Finaldiagnose, Visus, IOP, OCT-Befund (Makulaödem: Ja/Nein), ZNS-Beteiligung, präoperative Symptome und klinische Merkmale, MYD88-Status, Zytologie, Zell-Klonalität, Lymphozyten-Antigen, Menge aspirierter Glaskörperflüssigkeit, präoperative Steroidgabe sowie postoperative Komplikationen. Zur weiteren Dokumentation erfolgte die Eingabe

der Parameter in eine Excel-Tabelle. Fehlende oder unklare Daten wurden, sofern möglich, durch Rücksprache oder ergänzende Aktenrecherche vervollständigt. Histopathologische, mikrobiologische sowie virologische Ergebnisse, die von dem Institut für Pathologie und Neuropathologie des Universitätsklinikums Tübingen sowie der Universität des Saarlandes (Homburg/Saar), sowie vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene und dem Institut für Virologie der Universität des Saarlandes (Homburg/Saar) bereitgestellt wurden, wurden in die digitale Patientenfallakte eingepflegt und für die Auswertung berücksichtigt.

Zur Bestimmung der Diagnosedauer wurde die Zeitspanne zwischen dem von den Patienten anamnestisch berichteten Zeitpunkt des erstmaligen subjektiven Symptombeginns und der finalen Diagnosestellung herangezogen. War keine weitere Angabe vorhanden oder möglich, wurde der Tag der Erstvorstellung bei einem niedergelassenen Augenfacharzt oder in der Augenklinik Sulzbach als Indextag verwendet.

Aufgrund einer Vielzahl von Fällen mit stark eingeschränktem Sehvermögen wurde der best-korrigierte Visus zur übersichtlicheren wissenschaftlichen Analyse umgerechnet und in logMAR angegeben. Der Augeninnendruck wurde ebenfalls (in mmHg) aufgeführt. Die entnommene Glaskörpermenge wurde dem jeweiligen Operationsbericht entnommen.

Zur Analyse postoperativer Komplikationen wurde ein Kontrollzeitraum so gewählt, dass eine sinnvolle Beurteilung möglich war. In der betreffenden Kohorte betrug die Spanne zwischen vier Wochen und sechs Monaten, da keine einheitliche Follow-Up-Routine etabliert war, beziehungsweise seitens der Patienten (zumeist aus logistischen Gründen) nicht gewünscht.

Zusätzlich wurde dokumentiert, ob eine präoperative Steroidgabe erfolgte. Hier wurde sowohl die Darreichungsform (oral, intravenös, intravitreal) als auch die Dosierung sowie Dauer betrachtet.

Insgesamt erhielten vier Patienten eine diagnostische Vitrektomie jeweils an beiden Augen mit entsprechender Lymphomabklärung. Zur Vereinfachung der Auswertung und aufgrund der begrenzten Kohortengröße wurden diese Fälle in die Analyse aufgenommen.

Die Datenerhebung erfolgte in Übereinstimmung mit den ethischen Richtlinien und nach Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission (Kenn-Nr. 243/14). Alle Daten wurden pseudonymisiert erfasst und gemäß den Datenschutzbestimmungen verarbeitet.

2.5 Statistik

Die Datenerhebung wurde retrospektiv anhand der digitalen Patientenakten des internen Krankenhausinformationssystems der Augenklinik Sulzbach durchgeführt.

Eine deskriptive Statistik wurde für eine bessere Beschreibung der Stichprobe berechnet. Variablen, die einer Kategorie zugeordnet werden können (z.B. Geschlecht), wurden als absolute beziehungsweise relative Häufigkeiten (in Prozent) angegeben. Im Gegensatz hierzu wurden metrische Variablen (z.B. Alter, Visus, IOP, etc.) als Mittelwert, Standardabweichung (SD) oder als Median angegeben.

Unterschiede zwischen den Personen mit und ohne PVRL auf metrischen Variablen (insbesondere präoperative Diagnostik und Unterschiede im Visus) wurden anhand eines (Welchs) *t*-Tests untersucht. Hierbei wurden alle Tests zweiseitig durchgeführt. Unterschiede auf nominalskalierten Variablen (Häufigkeiten) zwischen Personen mit und ohne PVRL wurden mittels eines χ^2 -Tests untersucht (insbesondere präoperative Symptomaten).

Um Zusammenhänge zwischen präoperativen Differentialdiagnosen und den finalen Diagnosen abzubilden, wurden die Differentialdiagnosen pro Fall in bis zu drei mögliche Verdachtsdiagnosen aufgeteilt und mit der finalen Diagnose in Zusammenhang gebracht (erste Differentialdiagnose: dringendste Verdachtsdiagnose, zweite Differentialdiagnose: gewisse Wahrscheinlichkeit, dritte Differentialdiagnose: Ausschlussdiagnose, nicht sehr wahrscheinlich aber möglich). Diese Einstufung erfolgte anhand der klinischen Präsentation jedes Falles durch einen erfahrenen Retinologen/vitreoretinalen Chirurgen. Um die Vorhersagekraft der Verdachtsdiagnosen in Bezug auf PVRL zu untersuchen, wurden die Verdachtsdiagnosen als auch die finalen Diagnosen in PVRL vs.

nicht-PVRL eingeteilt. Die sich so ergebende Kreuztabellen wurden mittels eines χ^2 -Tests untersucht.

Aufgrund der Vielzahl an vorliegender präoperativer Variablen, wurde ein Random-Forest-Modell eingesetzt, um Variablen zu ermitteln, die einen hohen prädiktiven Wert in Bezug auf PVRL haben. Aufgrund der eingeschränkten Fallzahl, welche in der seltenen Prävalenz der Erkrankung begründet ist, war eine hohe Vorhersagekraft für potentielle Einflussfaktoren nicht aufzuzeigen.

Ein p-Wert von unter 0,05 galt als statistisch signifikant, während Ergebnisse mit p-Werten zwischen 0,05 und 0,1 als "statistische Trends" interpretiert wurden. Alle statistischen Analysen wurden zweiseitig durchgeführt. Alle Berechnungen wurden mit der Statistik-Software R (Version 4.5.0) durchgeführt.

2.6 Ethikvotum

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war der Augenklinik Sulzbach ein positives Ethikvotum für die geplante Arbeit erteilt worden. Die Erhebung „der funktionellen und anatomischen Ergebnisse nach operativer Behandlung einer Netzhautablösung“ erfolgte retrospektiv und prospektiv. Im Mai 2016 wurde dieses Vorgehen von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes gemäß § 6 überprüft. Dabei wurden „weder berufsrechtliche noch ethische Bedenken“ festgestellt (Kenn-Nr. 252/15). Des Weiteren wurde geäußert, dass eine Änderung oder Anpassung des Forschungsvorhabens vor oder während der Durchführung nochmals einen entsprechenden Antrag vor der Änderung bedarf. Im Mai 2023 wurde eine ergänzende Anpassung der Auswertung im Rahmen der „operativen Behandlung schwerer Netzhauterkrankungen mittels Vitrektomie“ genehmigt (Amendment-PVRL). Es erfolgte eine Mitteilung, dass nach Prüfung durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes „weder berufsrechtliche noch ethische Bedenken bestehen, da die Nutzen-Risiko-Relation durch die nachträgliche Änderung nicht in einer für die Beurteilung der ethischen Vertretbarkeit relevanten Weise verändert ist“ (Kenn-Nr. 243/14).

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

Insgesamt wurden 276 diagnostische Vitrektomien (bei 267 Patienten) im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2022 an der Augenklinik Sulzbach durchgeführt. Diese wurden anhand der internen EDV-Abfrage erfasst, nach dem die in Kapitel 2.4 beschriebenen Stichworte abgefragt wurden. Nach entsprechendem Ein- und Ausschluss verblieben insgesamt 85 Augen von 81 Patienten, bei denen ein PVRL als eine von drei möglichen Differentialdiagnosen aufgrund der klinischen Präsentation in Betracht gezogen wurde. Bei diesen Proben erfolgte eine explizite Lymphomdiagnostik zur histopathologischen Aufarbeitung der entnommenen Glaskörperprobe. Die restlichen 191 diagnostischen Vitrektomien erfolgten bei postoperativer bakterieller Endophthalmitis oder ohne eine explizite Lymphomabklärung. Eine finale positive PVRL-Diagnose erfolgte in 16 Fällen. In Abbildung 3 ist die Kohorte im untersuchten Zeitraum aufgeführt.

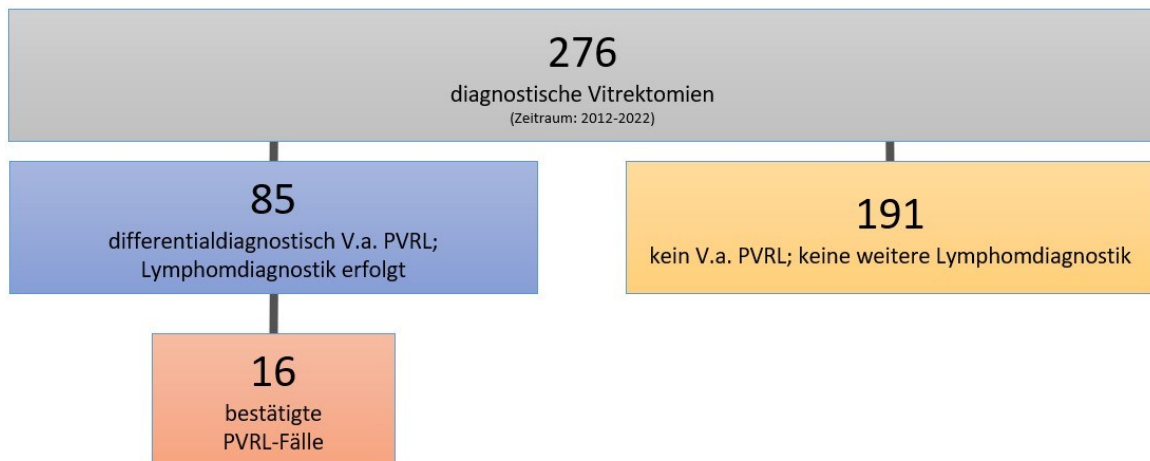


Abbildung 3: Patientenkollektiv der untersuchten diagnostischen Vitrektomien an der Augenklinik Sulzbach (Zeitraum 2012-2022)

3.2 Patientenkohorte – Geschlechts- und Altersverteilung sowie Augeninnendruck- und Visusverläufe

Das Durchschnittsalter der 85 untersuchten Fälle betrug 72,94 Jahre mit einer Altersspanne von 37 bis 96 Jahren. Im Hinblick auf die Altersverteilung der Patienten im untersuchten Kollektiv zeigte sich ein Durchschnittsalter der bestätigten PVRL-Fälle von 74,93 Jahren (Range 56-88) (Abbildung 4). Diese waren somit im Schnitt 2,46 Jahre älter als diejenigen, die eine diagnostische Vitrektomie mit Lymphomabklärung erhielten, bei denen jedoch kein PVRL (72,47 Jahre, Range 37-96) diagnostiziert wurde.

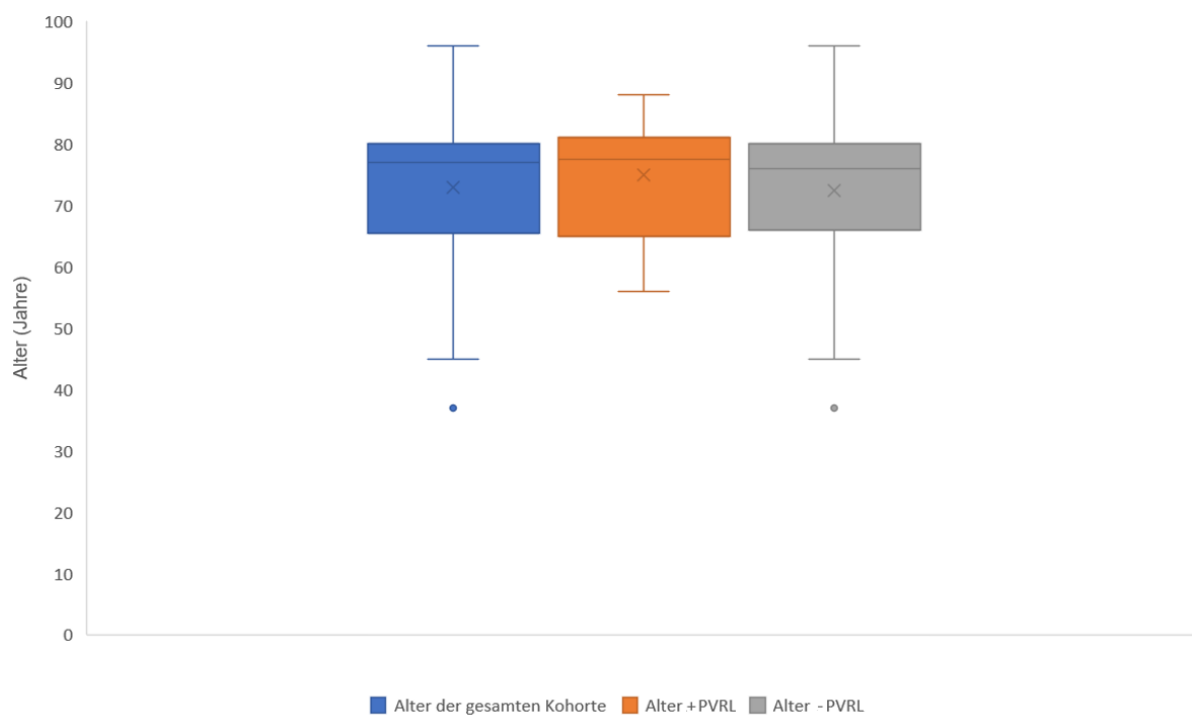


Abbildung 4: Altersverteilung des untersuchten Kollektivs; +PVRL: bestätigte PVRL-Fälle; -PVRL: Fälle ohne bestätigtes PVRL

Innerhalb der Gesamtkohorte (n = 85) wurden 44 rechte und 41 linke Augen untersucht. Bei den PVRL-positiven Fällen handelte es sich um sechs rechte und zehn linke Augen, während bei den PVRL-negativen Fällen 38 rechte und 31 linke Augen dokumentiert wurden.

Die Testkohorte umfasste 39 Männer sowie 46 Frauen. In Abbildung 5 ist die Geschlechterverteilung innerhalb der Fälle abgebildet. Unter den PVRL-negativen Fällen waren 35 männliche sowie 34 weibliche Patienten, wohingegen bei den PVRL-positiven Fällen vier männliche und zwölf weibliche Patienten vorlagen. Der überwiegende Teil der PVRL-Patienten war weiblich (12/16; 75 %).

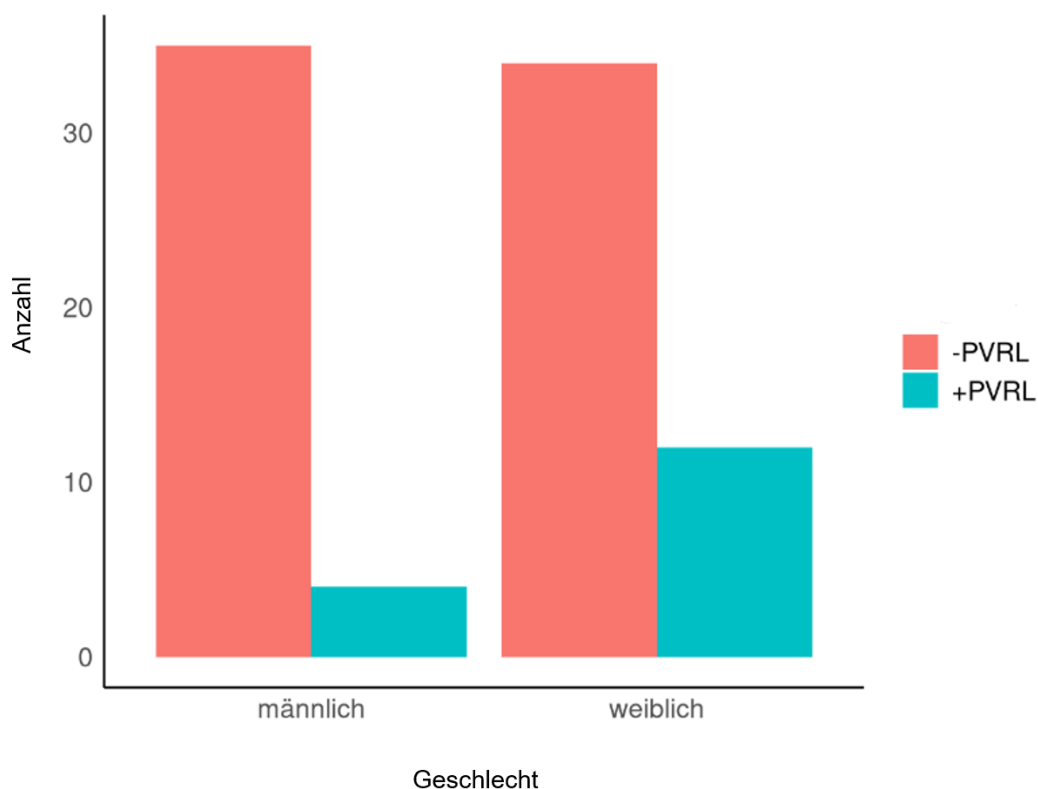


Abbildung 5: Geschlechterverteilung des untersuchten Kollektivs; +PVRL: bestätigte PVRL-Fälle; -PVRL: Fälle ohne bestätigtes PVRL

Die Funktionsparameter wie Augeninnendruck (IOP) (Abbildung 6) sowie Visus (logMAR) (Abbildung 7) wurden jeweils präoperativ, am ersten postoperativen Tag sowie als finaler Wert im Rahmen einer Abschlussuntersuchung/Follow-Up gemessen und dokumentiert.

Hierbei zeigte sich ein durchschnittlicher Augeninnendruck (mmHg) präoperativ von 14,75 (SD +/- 3,99; Range 3-26) bei den PVRL-negativen Fällen sowie 14,18 (SD +/- 3,43; Range 9-23) bei den PVRL-positiven Fällen ($p = 0,602$).

Am ersten postoperativen Tag lag der durchschnittliche Augeninnendruck bei 12,21 (SD +/- 6,53; Range 2-44) bei den PVRL-negativen Fällen und bei 10,31 (SD +/- 2,89; Range 5-16) bei den bestätigten PVRL-Fällen ($p = 0,259$).

Der finale Augeninnendruck betrug durchschnittlich 13,71 (SD +/- 5,07; Range 2-27) bei den PVRL-negativen Fällen und bei 15,56,31 (SD +/- 3,12; Range 12-21) bei den bestätigten PVRL-Fällen ($p = 0,166$).

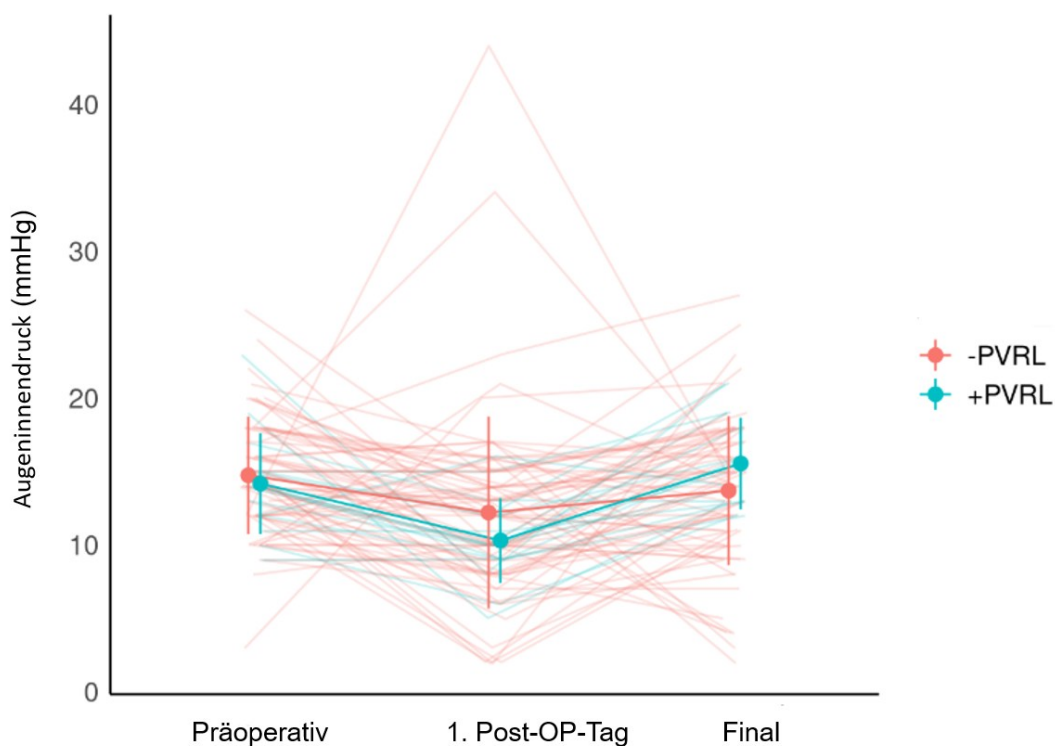


Abbildung 6: Augeninnendruck-Verlauf (mmHg); +PVRL: bestätigte PVRL-Fälle; -PVRL: Fälle ohne bestätigtes PVRL

Den Visus (logMAR) betreffend lag die durchschnittliche bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) bei den PVRL-negativen Fällen präoperativ im Schnitt bei 1,04 (SD +/- 0,79; Range 0-2,7) sowie bei 0,756 (SD +/- 0,79; Range 0,1-2,4) bei den PVRL-positiven Fällen ($p = 0,205$).

Am ersten postoperativen Tag lag der durchschnittliche Visus bei 1,63 (SD +/- 0,78; Range 0,1-2,7) bei den PVRL-negativen Fällen und bei 0,92 (SD +/- 0,71; Range 0,1-2,3) bei den bestätigten PVRL-Fällen ($p = 0,001$).

Der finale dokumentierte Visus betrug durchschnittlich 1,12 (SD +/- 0,97; Range 0-3,0) bei den PVRL-negativen Fällen und 0,681 (SD +/- 0,84; Range 0-2,3) bei den bestätigten PVRL-Fällen ($p = 0,102$).

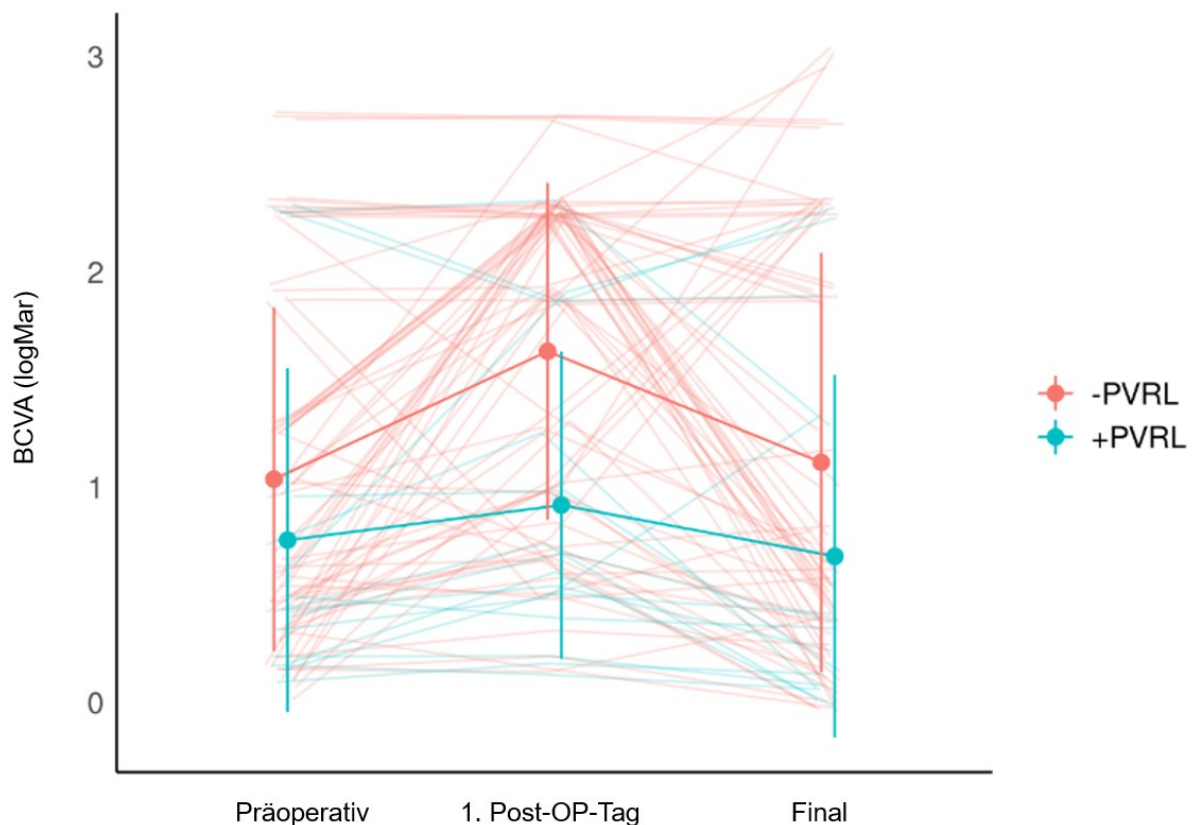


Abbildung 7: Visus-Verlauf (logMAR); +PVRL: bestätigte PVRL-Fälle; -PVRL: Fälle ohne bestätigtes PVRL; BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe

3.3 Präoperative Prioritätenliste der Differentialdiagnosen

In Abhängigkeit der Klinik wurden bei den 85 eingeschlossenen Fällen eine oder mehrere Differentialdiagnosen (bis zu drei) eruiert und eine Prioritätenliste entsprechend der klinischen Einschätzung des indikationsstellenden Retinologen erstellt. Insgesamt wurden in 58 Fällen drei sowie in 27 Fällen zwei Verdachtsdiagnosen präoperativ angegeben.

In Tabelle 1 sind die möglichen Differentialdiagnosen nach Pathologie in einer Prioritätenliste dargestellt. Als häufigste Differentialdiagnose zum PVRL wurde mit 74 von 85 Fällen (87 %) eine Uveitis (intermedia, posterior, Panuveitis) unklarer Genese vermutet. Dies war auch mit 61,1 % (52/85) die häufigste vermutete erste Differentialdiagnose. Das PVRL wurde am häufigsten als zweite Differentialdiagnose mit 60 % (51/85) vermutet. Virale Pathologien wurden am häufigsten als zweite (15/85) sowie als dritte (13/85) Differentialdiagnose präoperativ angegeben.

Weitere Ätiologien wie die okuläre Toxoplasmose, Sarkoidose, Tuberkulose sowie Borreliose wurden weitestgehend als dritte Differentialdiagnose und somit als Ausschlussdiagnose vermutet.

Andere Krankheitsbilder wie ein choroidales Osteom, Birdshot-Chorioretinopathie sowie die Fuch´sche Heterochromiezyklitis wurden jeweils als zweite mögliche Differentialdiagnose angenommen.

Sehr heterogen sah die Verteilung im Hinblick auf eine möglicherweise vorliegende endogene Endophthalmitis aus. Hier waren alle Differentialdiagnosen (eins bis drei) gleichmäßig mit jeweils einem Fall verteilt.

Tabelle 1: Prioritätenliste der präoperativ häufigsten Verdachtsdiagnosen nach Dringlichkeit des Verdachts und tatsächlicher Diagnose

Mögliche Diagnose	1. Klinische Verdachtsdiagnose	2. Klinische Verdachtsdiagnose	3. Klinische Verdachtsdiagnose	Finale Diagnose
PVRL	18	51	16	16/85 = 18,8 %
Idiopathische Uveitis ¹	52	9	13	46/85 = 54,1 %
Virale Ätiologien ²	6	15	13	8/85 = 9,4 %
Okuläre Toxoplasmose	1	2	0	3/85 = 3,5 %
Endogene Endophthalmitis ³	1	1	1	5/85 = 5,9 %
Okuläre Sarkoidose	2	1	6	2/85 = 2,4 %
Okuläre Tuberkulose	2	3	6	1/85 = 1,2 %
Glaskörperblutung ⁴	3	0	1	3/85 = 3,5 %
Okuläre Borreliose	0	0	2	0/ 85 = 0 %
Okuläre Syphilis	0	0	0	1/85 = 1,2 %
Choroidales Osteom	0	1	0	0/ 85 = 0 %
Birdshot Chorioretinopathie	0	1	0	0/ 85 = 0 %
Fuchs´sche Heterochrome Iridozyklitis	0	1	0	0/ 85 = 0 %

¹Uveitis intermedia/ posterior/ Panuveitis

²HSV, CMV, VZV (Herpes-simplex-Virus, Zytomegalievirus, Varicella-Zoster-Virus)

³Candida albicans, Haemophilus influenzae

⁴aufgrund einer Netzhautablösung, einer exzentrischen choroidalen Neovaskularisation oder eines Makroaneurysmas

3.4 Tatsächliche Finaldiagnosen

In 16 von 85 untersuchten Glaskörperaspiraten konnte eine positive PVRL-Diagnose gestellt werden (18,8 %) (Tabelle 1).

In den meisten Fällen (46/85) konnte trotz umfangreicher Abklärung keine eindeutige Diagnose gestellt werden und wurden somit einer Uveitis unklarer Genese zugeordnet (idiopathische Uveitis 54,1 %).

Virale Ursachen (HSV, CMV, VZV) wurden in 9,4 % (8/85) der Fälle final diagnostiziert.

In fünf von 85 (5,9 %) Fällen wurde eine endogene Endophthalmitis diagnostiziert. Hierbei wurden die Erreger *Candida albicans* in vier Fällen sowie *Haemophilus influenzae* bei einem Fall nachgewiesen.

Die okuläre Toxoplasmose sowie Glaskörperblutungen (nach Netzhautablösung, exzentrischer choroidaler Neovaskularisation (CNV) oder Makroaneurysma) wurde jeweils bei drei von 85 Fällen (3,5 %) festgestellt. Ein bestätigter Fall mit Toxoplasmose war dabei nicht als eine der drei präoperativen Differentialdiagnosen vermutet worden.

Eine okuläre Sarkoidose wurde in zwei Fällen (2,4 %) detektiert, wohingegen ein Fall mit okulärer Tuberkulose (1,2 %) bestätigt werden konnte.

Die okuläre Syphilis konnte bei einem Fall final diagnostiziert werden, obwohl dies keiner der vermuteten Verdachtsdiagnosen auf der erstellten präoperativen Prioritätenliste war.

3.5 Tatsächliche Diagnose im Hinblick auf die Trefferquote

Eine entsprechende Auflistung der Trefferquote der Diagnosen in Abhängigkeit der Differentialdiagnosen-Prioritätenliste (Tabelle1) ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Die finale Trefferquote auf eine PVRL-Diagnose war am höchsten, wenn diese als erste Verdachtsdiagnose vermutet wurde (27,8 %). Wurde das PVRL als zweite sowie dritte Differentialdiagnose gelistet, lag die Trefferquote bei 17,6 % sowie bei 12,5 %, was eine abnehmende Nachweisrate mit sinkender klinischer Priorität widerspiegelt.

Bei der idiopathischen Uveitis (intermedia, posterior, Panuveitis) war die Trefferquote recht homogen zwischen den drei Differentialdiagnosen verteilt (erste Differentialdiagnose 59,6 %, zweite Differentialdiagnose 55,5 %, dritte Differentialdiagnose 46,1 %).

Vergleichbar wie bei dem PVRL lag die Trefferquote bei den Virusretinitis-Erkrankungen am höchsten, wenn diese als erste Verdachtsdiagnose vermutet wurde. Sie lag hier bei 50 %. Allerdings lag die Trefferquote auch bei der zweiten Differentialdiagnose bei 20 % und als Ausschlussdiagnose (dritte Differentialdiagnose) bei 15,4 %.

Bei der endogenen Endophthalmitis (Candida/Haemophilus) lag die Trefferquote bei 100 %, unabhängig davon, an welcher Position die Verdachtsdiagnose eingestuft wurde (erste oder zweite Differentialdiagnose). Bei drei weiteren Fällen konnte eine endogene Candida-Endophthalmitis als Diagnose final gestellt werden, obwohl diese nicht unter den ersten drei möglichen Differentialdiagnosen eingeordnet wurde. Selbiges gilt für einen Fall mit okulärer Syphilis sowie ein Fall mit okulärer Toxoplasmose. Hier war die Trefferquote folglich bei 0 %.

Die okuläre Tuberkulose hatte eine Trefferquote von 50 %, wenn diese als erste Differentialdiagnose vermutet wurde.

Für die okuläre Borreliose, das choroidale Osteom, die Birdshot-Chorioretinopathie sowie die Fuchs'sche Heterochromiezyklitis waren die Trefferquoten zudem stets negativ.

Abbildung 8 zeigt die Trefferquote für PVRL, Virusretinitis, Toxoplasmose sowie Sarkoidose in Abhängigkeit der präoperativen Differentialdiagnosenliste. Mit abnehmender Priorität (erste bis dritte Stelle) nimmt die Trefferquote jeweils ab, was durch eine Trendlinie verdeutlicht wird.

Tabelle 2: Trefferquote der Diagnose in Abhängigkeit der Differentialdiagnosen-Prioritätenliste (Tabelle 1)

Pathologie	1. Verdachtsdiagnose	2. Verdachtsdiagnose	3. Verdachtsdiagnose
Idiopathische Uveitis ¹	31/52 = 59,6 %	5/9 = 55,5 %	6/13 = 46,1%
PVRL	5/18 = 27,8 %	9/51 = 17,6 %	2/16 = 12,5 %
Virale Ätiologien ²	3/6 = 50 %	3/15 = 20 %	2/13 = 15,4 %
Okuläre Toxoplasmose	1/1 = 100 %	1/2 = 50 %	0/0 = 0 %
Endogene Endophthalmitis ³	1/1 = 100 %	1/1 = 100 %	0/1 = 0 %
Okuläre Sarkoidose	1/2 = 50 %	0/1 = 0 %	1/6 = 16,7 %
Okuläre Tuberkulose	1/2 = 50 %	0/3 = 0 %	0/6 = 0 %
Glaskörperblutung ⁴	2/3 = 66,6 %	0/0 = 0 %	1/1 = 100 %
Okuläre Borreliose	0/0 = 0 %	0/0 = 0 %	0/2 = 0 %
Choroidales Osteom	0/0 = 0 %	0/1 = 0 %	0/0 = 0 %
Birdshot Chorioretinopathie	0/0 = 0 %	0/1 = 0 %	0/0 = 0 %
Fuchs´sche Heterochrome Iridozyklitis	0/0 = 0 %	0/1 = 0 %	0/0 = 0 %

¹Uveitis intermedia/ posterior/ Panuveitis

²HSV, CMV, VZV (Herpes-simplex-Virus, Zytomegalievirus, Varicella-Zoster-Virus)

³Candida albicans, Haemophilus influenzae

⁴aufgrund einer Netzhautablösung, einer exzentrischen choroidalen Neovaskularisation oder eines Makroaneurysmas

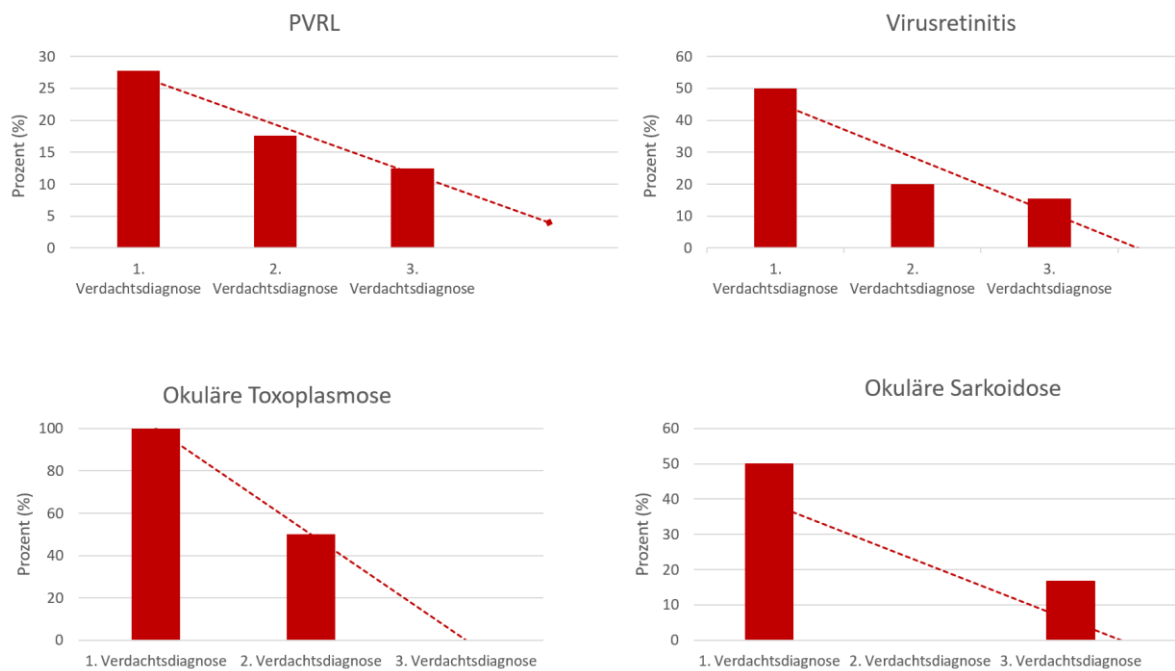


Abbildung 8: Trefferquote von vier wichtigen Ätiologien der Differentialdiagnosen-Prioritätenliste (mit Trendlinie)

3.6 Präoperative Merkmale

3.6.1 OCT-Ergebnisse

Alle Fälle wurden im Hinblick auf eine präoperative OCT-Diagnostik untersucht. Beobachtungspunkt war das Vorliegen eines zentralen Makulaödems. Insgesamt trat ein Makulaödem bei 14 von 85 (16,5 %) Fällen auf. Hiervon war ein bestätigter PVRL-Fall betroffen. Die restlichen 15 bestätigten PVRL-Fälle wiesen kein präoperatives Makulaödem auf.

Bei 60 von 85 (70,6 %) Fällen konnte kein Makulaödem nachgewiesen werden. In elf von 85 (12,9 %) Fällen konnte keine Beurteilung bei zu geringem Einblick beispielsweise bei Glaskörperblutung oder Glaskörperinfiltration erfolgen. Die Fälle mit nachgewiesenem präoperativen Makulaödem waren in 13 Fällen in der Gruppe ohne nachgewiesenem PVRL und in einem Fall mit positiver PVRL-Diagnose beobachtet worden. Ein Beispiel eines Falles der vorliegenden Kohorte ist in Abbildung 9 aufgeführt.

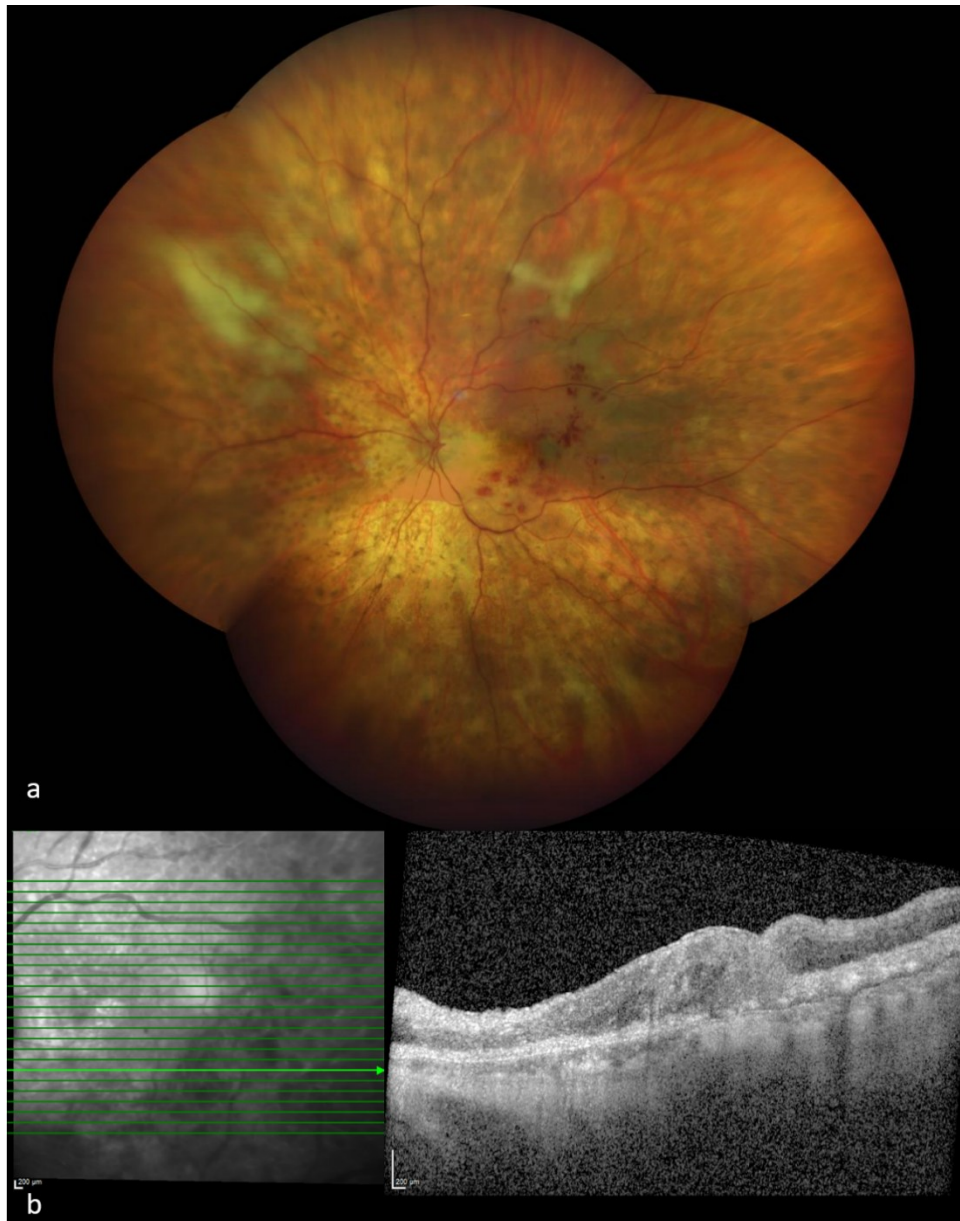


Abbildung 9: Fundusfotografie sowie OCT-Aufnahme eines PVRL-Patienten: In der Funduskopie (a) stellen sich langstreckige cremig-gelbliche subretinale Läsionen entlang der Gefäßbögen sowie zentrale Fleckblutungen im Rahmen eines PVRL dar (Funduskamera: Zeiss Clarus 700, Zeiss, Jena, Deutschland). Die initiale Vorstellung erfolgte mit Verdacht auf das Vorliegen einer viralen Retinitis. Die OCT-Untersuchung (b) zeigt eine intraretinale Infiltration durch vorliegende Lymphomzellen sowie intraretinale Blutungen ohne Vorliegen eines Makulaödems (Swept-Source OCT; Spectralis, Heidelberg Engineering, Deutschland) (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Peter Szurman)

3.6.2 Symptome

Die präoperativ evaluierten Symptome wurden unterteilt in B-Symptomatik, Mouches volantes, neurologische Symptome, Schmerzen sowie Visusverschlechterung. In Tabelle 3 sind sowohl präoperative Symptome sowie okuläre Befunde des vorderen und hinteren Augenabschnittes angegeben.

Hierbei zeigte sich bei einem PVRL-Patienten eine B-Symptomatik. Die anderen zwei Fälle lagen bei idiopathischer Uveitis intermedia sowie bei okulärer Tuberkulose vor.

Mouches volantes traten bei allen bestätigten PVRL-Fällen und bei 66 PVRL-negativen Fällen auf. Lediglich drei Fälle ohne PVRL hatten keine präoperativen Mouches volantes angegeben.

Hinsichtlich neurologischer Symptome lagen diese bei einem Fall mit bestätigter ZNS-Beteiligung bei PVRL vor. Die restlichen Fälle hatten keine neurologischen Symptome.

Schmerzen wurden von drei PVRL-Fällen sowie 13 PVRL-negativen Fällen präoperativ angegeben.

Alle PVRL-Fälle gaben eine subjektive Visusverschlechterung an. Bei den PVRL-negativen Fällen lag diese bei 67 von 69 Fällen und somit in der überwiegenden Mehrheit.

Eine zusätzliche Symptomatik am Partnerauge wurde von neun PVRL-Fällen sowie bei 14 PVRL-negativen Fällen angegeben.

Tabelle 3: Präoperative Symptome sowie okuläre Befunde; +PVRL: bestätigte PVRL-Fälle; -PVRL: Fälle ohne bestätigtes PVRL

Präoperative Symptome	+PVRL	-PVRL	p-Wert
B-Symptomatik	Ja: 1 Nein: 15	Ja: 2 Nein: 67	0,513
Mouches volantes	Ja: 16 Nein: 0	Ja: 66 Nein: 3	0,396
neurologisch	Ja: 1 Nein: 15	Ja: 0 Nein: 69	0,037
Schmerzen	Ja: 3 Nein: 13	Ja: 13 Nein: 56	0,993

Visusverschlechterung	Ja: 16 Nein: 0	Ja: 67 Nein: 2	0,491
Okuläre Befunde- Vorderer Augenabschnitt	+PVRL	-PVRL	p-Wert
Hintere Synechierungen	Ja: 1 Nein: 15	Ja: 7 Nein: 62	0,631
Rubeosis iridis	Ja: 0 Nein: 16	Ja: 0 Nein: 69	-
Hornhaut-Präzipitate	Ja: 10 Nein: 6	Ja: 50 Nein: 19	0,724
Hypopyon	Ja: 0 Nein: 16	Ja: 1 Nein: 68	0,628
Vorderkammerzellen	Ja: 10 Nein: 6	Ja: 50 Nein: 19	0,44
Okuläre Befunde- Hinterer Augenabschnitt	+PVRL	-PVRL	p-Wert
Glaskörperinfiltration entlang der Fibrillen	Ja: 4 Nein: 11 Beurteilung nicht möglich: 1	Ja: 4 Nein: 53 Beurteilung nicht möglich: 12	0,044
Glaskörper- zellformation (gruppiert)	Ja: 6 Keine Zellen: 0 Diffus verteilt: 10 Beurteilung nicht möglich: 0	Ja: 9 Keine Zellen: 4 Diffus verteilt: 53 Beurteilung nicht möglich: 3	0,094
Ghost-Vessels	Ja: 0 Nein: 15 Beurteilung nicht möglich: 1	Ja: 4 Nein: 53 Beurteilung nicht möglich: 12	0,294
Leopardenmuster	Ja: 3 Nein: 11 Beurteilung nicht möglich: 2	Ja: 1 Nein: 55 Beurteilung nicht möglich: 13	0,013
Netzhautinfiltration	Ja: 8 Nein: 7 Beurteilung nicht möglich: 1	Ja: 14 Nein: 41 Beurteilung nicht möglich: 14	0,04

Vaskulitis	Ja: 1 Nein: 14 Beurteilung nicht möglich: 1	Ja: 13 Nein: 42 Beurteilung nicht möglich: 14	0,248
Netzhautblutung	Ja: 4 Nein: 11 Beurteilung nicht möglich: 1	Ja: 15 Nein: 42 Beurteilung nicht möglich: 12	0,537

3.6.3 Klinische Befunde - Vorderer Augenabschnitt

Hintere Synechierungen konnten bei sieben Fällen ohne PVRL sowie bei einem bestätigten PVRL-Fall präoperativ beobachtet werden.

Eine Rubeosis iridis wurde bei keinem der untersuchten 85 Fälle dokumentiert.

Hinsichtlich präoperativer Hornhautpräzipitate erfolgte eine Unterteilung in granulomatöse, nicht-granulomatöse sowie gemischte Präzipitate. Ein PVRL-Fall zeigte granulomatöse Hornhautrückflächenbeschläge, während elf PVRL-negative Fälle diese aufwiesen.

Keine Hornhautpräzipitate lagen bei 19 negativen PVRL-Fällen sowie bei sechs bestätigten PVRL-Fällen vor. Nicht-granulomatöse Präzipitate traten bei acht PVRL-Fällen sowie 34 PVRL-negativen Fällen auf. Bei den Befunden mit gemischten Hornhautrückflächenbeschlägen gab es einen PVRL-Fall und fünf PVRL-negative Fälle.

Ein Hypopyon der Vorderkammer wurde bei keinem der PVRL-Fälle festgestellt, während dies bei einem Fall im Rahmen einer endogenen Endophthalmitis bei *Haemophilus-influenzae*-Infektion vorlag.

Vorderkammerzellen traten bei 50 Fällen ohne PVRL-Beteiligung und bei zehn PVRL-Fällen auf. Die restlichen 25 Fälle hatten keine Zellen in der Vorderkammer.

3.6.4 Klinische Befunde - Hinterer Augenabschnitt

Glaskörperinfiltrate entlang der Fibrillen wurden sowohl bei vier PVRL-Fällen als auch bei vier PVRL-negativen Fällen dokumentiert. Bei einem PVRL-Fall sowie

bei zwölf PVRL-negativen Fällen erfolgte aufgrund eines zu schlechten Einblickes keine entsprechende Einordnung.

Die Formation der Glaskörperzellen im Sinne einer Gruppierung trat bei neun nicht-bestätigten PVRL-Fällen und bei sechs PVRL-Fällen auf. Bei drei Fällen ohne bestätigtes PVRL konnte bei reduziertem Einblick keine adäquate Beurteilung vorgenommen werden.

Ghost-Vessels wurden bei keinem der PVRL-Fälle präoperativ beobachtet, während diese bei zwei Fällen mit idiopathischer Uveitis intermedia, einem Fall mit okulärer Tuberkulose sowie einem Fall mit VZV-Retinitis auftraten.

Ein Leopardenmuster der Netzhaut wurde bei einem Fall mit idiopathischer Uveitis posterior sowie bei drei PVRL-Fällen beschrieben. Bei zwei weiteren PVRL-Fällen sowie 13 PVRL-negativen Fällen konnte aufgrund eines reduzierten Netzhaut Einblickes keine Beurteilung diesbezüglich getroffen werden.

Netzhautinfiltrate wurden bei 14 Fällen ohne PVRL sowie bei acht PVRL-Fällen funduskopisch dokumentiert. Bei 14 PVRL-negativen sowie bei einem PVRL-Fall war der Einblick auf den hinteren Augenabschnitt zu gering für eine Einordnung. Bezogen auf das Vorliegen einer Vaskulitis sowie Gefäßeinscheidungen konnte ein PVRL-Fall sowie 13 PVRL-negative Fälle detektiert werden. Bei einem PVRL-Fall sowie 14 weiteren Fällen war eine Beurteilung aufgrund fehlenden Funduseinblicks nicht möglich.

Letztlich wurden auch Netzhautblutungen untersucht. Hier zeigte sich ein entsprechender Befund bei vier PVRL-Fällen sowie 15 PVRL-negativen Beispielen. Ein zu geringer Einblick zur weiteren Beurteilung lag bei einem PVRL-Fall sowie bei zwölf weiteren Fällen ohne bestätigtes PVRL vor.

3.6.5 ZNS-Beteiligung

Insgesamt zeigte sich bei vier Fällen eine gleichzeitige ZNS-Beteiligung. Diese Fälle stammen von zwei Patienten, bei denen eine bilaterale diagnostische Vitrektomie erfolgte. Bei beiden Patienten war ein PVRL final diagnostiziert worden. Bei den restlichen 81 Fällen wurden bei 68 keine ZNS-Beteiligung nachgewiesen (cMRT oder cCT) und bei 13 Fällen erfolgte keine entsprechende Bildgebung.

3.6.6 Präoperative Steroidgabe

Alle Patienten wurden auf eine mögliche präoperative Steroideinnahme untersucht. Hierbei wurde auch dokumentiert, in welcher Darreichungsform dies erfolgt war.

Eine orale Steroideinnahme wurde bei 22 Patienten ohne nachgewiesenem PVRL sowie bei drei Patienten mit bestätigter PVRL-Diagnose dokumentiert. Bei Letzteren war bei einem Fall eine dreitägige orale Steroidgabe von 100 mg Prednisolon pro Tag erfolgt. Ein weiterer Fall erhielt 80 mg Prednisolon pro Tag zwei Tage präoperativ und der dritte Fall hatte eine 48-tägige Steroideinnahme im Rahmen eines Uveitis-Schemas von 10 mg Prednisolon pro Tag erhalten.

Eine intravenöse Steroidgabe erfolgte in fünf Fällen, bei denen in keinem Fall ein PVRL diagnostiziert wurde.

Intravitreal erfolgte eine präoperative Steroidgabe in Form von Triamcinolonacetonid oder Dexamethason (Ozurdex®) bei zwei Patienten mit bestätigtem PVRL im Rahmen einer initialen Uveitis intermedia Behandlung. Ein Fall wurde hierbei mit zwei Dexamethason-Injektionen sowie vier Triamcinolonacetonid-Injektionen versorgt. Der Abstand der letzten intravitrealen Injektion zur diagnostischen Vitrektomie lag hier bei 28 Tagen. Bei dem zweiten PVRL-Fall erfolgte eine einmalige Dexamethason-Injektion 65 Tage im Vorfeld der diagnostischen Vitrektomie.

Sechs Patienten aus der PVRL-negativen Gruppe erhielten eine intravitreale Gabe. Ein Fall wurde mit Triamcinolonacetonid, die restlichen Fälle hiervon wurden mit Dexamethason (Ozurdex®) versorgt.

3.7 Glaskörperbiopsie

Hinsichtlich der entnommenen Glaskörperprobe der gesamten Kohorte wurde eine durchschnittliche Menge von 2,13 ml (Range 0,7–5 ml) entnommen. Bei den PVRL-positiven Fällen lag diese bei 2,27 ml (Range 1-4 ml) und bei den restlichen Fällen bei 2,11 ml (Range 0,7-5 ml). Somit lagen keine signifikanten Unterschiede in dem Volumen des entnommenem Glaskörperaspirates vor.

Betrachtet man die Ergebnisse der untersuchten Glaskörperaspirate so zeigt sich, dass eine molekularpathologische Testung bei zehn Patienten positiv auf

MYD88 war. Bei 27 Patienten wurde ein Wildtyp (keine Mutation) detektiert und bei den restlichen 48 Fällen erfolgte keine zusätzliche molekularpathologische Aufarbeitung, da diese entweder noch nicht verfügbar war oder eine unauffällige Zytologie vorlag, auf dessen Grundlage man keine weitere molekularpathologische Abklärung einleitete.

3.7.1 Mikrobiologische Diagnostik

In 63 von 85 Fällen konnte kein direkter Erregernachweis durch ein Keimwachstum sowie mittels PCR-Test auf Pilze und Bakterien erfolgen. Bei insgesamt vier Fällen wurde eine positive Candida-Infektion mikrobiologisch bestätigt.

Bei insgesamt 13 Fällen (drei PVRL sowie zehn PVRL-negative Fälle) erfolgte keine mikrobiologische Aufarbeitung des Glaskörperaspirates.

Weiterhin lag ein positiver Haemophilus influenzae Fall vor, welcher mittels PCR-Testung bestätigt werden konnte. Eine Testung auf Bartonellen sowie Toxocariasis wurde in jeweils einem Fall durchgeführt, wobei beide Untersuchungen negativ ausfielen. Eine Toxoplasmose-Infektion wurde insgesamt viermal untersucht und konnte in drei Fällen positiv bestätigt werden. Im Hinblick auf eine okuläre Tuberkulose wurden in neun Fällen weitere mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt, von denen ein Fall als positiver Fall bestätigt wurde.

3.7.2 Virologische Diagnostik

Insgesamt erfolgte keine standardisierte virologische Aufarbeitung des Glaskörperaspirates bei 51 Fällen (60 %).

Bei 26 Fällen (30,6 %) wurde eine vollständige virologische PCR-Testung durchgeführt, (EBV, CMV, HSV, VZV) ohne dass ein positiver Befund bestätigt werden konnte. Final konnten fünf Fälle mit CMV-Infektion, zwei Fälle mit HSV-Infektion und ein Fall mit VZV-Infektion mittels PCR-Nachweis diagnostiziert werden.

3.7.3 Zytologie/Histopathologie

Die histopathologische Aufarbeitung der Glaskörperproben zeigte ein unauffälliges oder zellarmes Aspirat bei einer Vielzahl der Fälle (n = 54; 63,5 %). Bei zwölf weiteren Proben wurde ein entzündliches Zellbild mit neutrophilen Granulozyten nachgewiesen (14,1 %).

Monoklonale B-Zellen wurden bei 14 Fällen festgestellt (16,5 %).

Vereinzelte unspezifische lymphoide Zellen wurden bei weiteren fünf Fällen (5,9 %) bestätigt.

In 14 Fällen (16,5 %) konnte ein monoklonaler B-Zell-Befall durch den Nachweis CD20-positiver Lymphozyten bestätigt werden. Bei vier Fällen ohne PVRL-Befund lag eine CD3-positiv T-Zell-Beteiligung vor.

Eine negative Lymphozytendifferenzierung wurde bei 65 Fällen beobachtet. Bei einem bestätigten PVRL-Fall lag sowohl eine CD20- als auch CD3-positiv Lymphozytenantigenbestimmung vor. Ein zellarmes Aspirat wies nur vereinzelte CD20-positiv Zellen auf.

Eine Untersuchung auf miRNA zur Differenzierung eines PVRL sowie Uveitis erfolgte nicht, da diese Untersuchungstechnik zum Zeitpunkt der Beobachtung noch nicht im klinischen Alltag etabliert war.

3.8 Charakteristika der PVRL-Patienten

Bei allen nachgewiesenen Lymphomfällen handelte es sich um ein DLBCL. Eine ZNS-Beteiligung sowie bilaterale okuläre Beteiligung lag bei zwei Patienten vor. Eine Übersicht wichtiger Merkmale der PVRL-Fälle ist in Tabelle 4 aufgeführt.

Final konnte von 85 Vitrektomien mit durchgeführter Lymphomdiagnostik bei 16 Glaskörperproben der Nachweis eines PVRL gelingen. Somit konnte bei 18,8 % der Fälle die initiale Verdachtsdiagnose eines PVRL bestätigt werden. Bei 62,5 % der Fälle (10/16) wurde dies mittels MYD88-Mutation nachgewiesen. Bei weiteren fünf Fällen erfolgte keine MYD88-Mutationsanalyse, weil diese entweder noch nicht etabliert war oder der histopathologische Befund bereits eindeutig für eine Diagnosestellung ausreichend war. Ein einzelner Fall wurde molekularpathologisch im Hinblick auf eine MYD88-Mutation einem Wildtyp, und somit keiner pathologischen Mutation, zugeordnet. 14 Proben zeigten in

immunhistochemischen Analysen den Nachweis vergrößerter CD20-positiver B-Zellen. Eine zellarme Probe zeigte nur vereinzelte CD20-positiv B-Zellen und eine weitere Probe enthielt sowohl CD20- als auch CD3-positiv Zellen.

Bei den PVRL-positiven Fällen handelte es sich um sechs rechte und zehn linke Augen von vier männlichen und zwölf weiblichen Patienten. Der überwiegende Teil der PVRL-Patienten war somit weiblich (12/16; 75 %).

Alle 16 Fälle hatten präoperative Symptome wie Mouches volantes sowie eine Visusreduktion angegeben. Bei drei Fällen wurden Schmerzen angegeben. Neurologische Symptome wie Schwindel lag bei einem Fall vor, bei dem auch eine B-Symptomatik sowie eine ZNS-Beteiligung vorlag.

Das Vorliegen eines präoperativen Makulaödems lag bei einem bestätigten PVRL-Fall vor.

Eine präoperative Steroidtherapie mit Prednisolon (10, 80 sowie 100 mg) erfolgte bei drei Patienten als orale Gabe. Zwei weitere Fälle erhielten eine präoperative intravitreale Steroidtherapie.

Signifikant am häufigsten wurde das PVRL positiv getestet, wenn es auch tatsächlich als erste Differentialdiagnose vermutet wurde (27,8 %, 5/18 Fällen). Wenn es weniger wahrscheinlich erschien, dass differentialdiagnostisch ein PVRL sein könnte, so lag die positive Trefferquote bei 17,6 % (9/51) bei zweiter Differentialdiagnose und bei 12,5 % (2/16) bei dritter Differentialdiagnose (Tabelle 2).

Tabelle 4: Charakteristika der positiven PVRL-Patienten

	Alter (Jahre)	Geschlecht	Verdachtsdiagnose	Menge aspirierter Glaskörperflüssigkeit (ml)	MYD88-Status	Lymphozyten-Antigen	B-Zell-Klonalität	OCT-Befund
PVRL mit ZNS-Beteiligung								
1A	81	w	1. Idiopathische Uveitis intermedia 2. PVRL	2	Test noch nicht verfügbar	CD20+	mono	kein MÖ
1B	81	w	1. PVRL 2. Idiopathische Uveitis intermedia	2,6	Test noch nicht verfügbar	CD20+	mono	kein MÖ
2A	77	w	1. Idiopathische Uveitis intermedia 2. PVRL 3. Okuläre Sarkoidose	2	p.L265P	CD20+	mono	kein MÖ
2B	77	w	1. PVRL 2. Idiopathische Uveitis intermedia	1,5	p.L265P	CD20+	mono	kein MÖ
PVRL ohne ZNS-Beteiligung								
3	65	w	1. Idiopathische Uveitis intermedia 2. PVRL 3. Okuläre Sarkoidose	3	p.L265P	CD20+	mono	kein MÖ
4	79	w	1. Idiopathische Panuveitis 2. Virale Retinitis 3. PVRL	4	p.L265P	CD20+ CD3+	mono	kein MÖ
5	64	m	1. Idiopathische Uveitis intermedia 2. PVRL 3. Virale Retinitis	4	p.L265P	CD20+	mono	kein MÖ
6	65	w	1. PVRL 2. Okuläre Toxoplasmose 3. Virale Retinitis	2	nicht getestet bei eindeutiger Zytologie	CD20+	mono	kein MÖ
7	56	w	1. Idiopathische Panuveitis 2. Birdshot-Chorioretinopathie 3. PVRL	1	nicht getestet bei eindeutiger Zytologie	CD20+	mono	kein MÖ
8	80	m	1. PVRL 2. Virale Retinitis 3. Okuläre Tuberkulose	3,2	p.L265P	CD20+	mono	kein MÖ
9	77	w	1. Idiopathische Uveitis intermedia 2. PVRL 3. Okuläre Tuberkulose	2	p.L265P	CD20+*	mono	kein MÖ
10	81	w	1. Idiopathische Uveitis 2. PVRL	2	WT	CD20+	mono	kein MÖ
11	78	m	1. Idiopathische Uveitis intermedia 2. PVRL 3. Virale Retinitis	3	p.L265P	CD20+	mono	kein MÖ
12	85	w	1. PVRL 2. Virale Retinitis 3. Idiopathische Uveitis posterior	1	p.L265P	CD20+	mono	kein MÖ
13	88	w	1. Idiopathische Uveitis intermedia 2. PVRL	2	nicht getestet bei eindeutiger Zytologie	CD20+	mono	kein MÖ
14	65	m	1. Idiopathische Uveitis intermedia 2. PVRL	1	p.L265P	CD20+	mono	MÖ

PVRL: Primäres vitreoretinales Lymphom; ZNS.: Zentrales Nervensystem; mono: monoklonal; WT: Wildtyp; MÖ: Makulaödem
* zellarmes Biopsat mit nur vereinzelt CD20+ Zellen

3.9 Postoperative Komplikationen

Im Hinblick auf postoperative Komplikationen wurden alle Fälle auf eine Augeninnendruckentgleisung, Netzhautablösung, Glaskörperblutung, Endophthalmitis sowie Kataraktentwicklung untersucht.

Insgesamt trat bei 13 Patienten eine postoperative Augeninnendruckentgleisung auf. Die große Mehrheit dieser Fälle lag bei den PVRL-negativen Fällen vor (n = 11), während zwei positive PVRL-Fälle einen erhöhten postoperativen Augeninnendruck erlitten. Die restlichen 72 Fälle (58 PVRL negativ, 14 PVRL positiv) hatten normotone postoperative Druckwerte.

Eine postoperative Netzhautablösung trat insgesamt bei neun Fällen auf. Hierbei entfielen zwei Fälle auf Patienten mit positivem PVRL-Befund, vier auf eine idiopathische Uveitis (intermedia sowie posterior), zwei auf virale Retinitis (HSV-Retinitis) sowie ein Fall auf eine ältere Glaskörperblutung im Rahmen einer abgelaufenen Ablatio retinae.

Glaskörperblutungen wurden postoperativ bei fünf Fällen dokumentiert. Darunter war ein Fall mit positivem PVRL-Befund sowie zwei Fälle mit idiopathischer Uveitis intermedia sowie zwei Fälle mit bestätigter CMV-Retinitis betroffen.

Ein Fall mit CMV-Retinitis sowie ein weiterer Fall mit bestätigter endogener Haemophilus influenzae Endophthalmitis entwickelten eine postoperative Endophthalmitis. Bei den restlichen Fällen der Kohorte trat diese postoperative Komplikation nicht auf.

Hinsichtlich einer postoperativen Kataraktentwicklung traten diese bei 21 Fällen ohne bestätigtes PVRL sowie bei fünf Fällen mit bestätigtem PVRL auf. Lediglich ein Fall mit bestätigter okulärer Toxoplasmose entwickelte keine postoperative Linsentrübung. Bereits präoperativ pseudophak waren 36 PVRL-negative sowie neun PVRL-positive Fälle. Eine kombinierte Phakovitrektomie erfolgte bei elf PVRL-negativen sowie bei zwei bestätigten PVRL-Fällen.

3.10 Zeit der Diagnosestellung der jeweiligen Differentialdiagnose

Die Dauer der Diagnosestellung (in Tagen) wurde festgelegt als Zeitspanne zwischen Erstvorstellung in unserer Klinik oder bei dokumentiertem Symptombeginn (anamnestisch oder durch Informationsangabe von

niedergelassenen Einweisern) bis zur Benennung der Finaldiagnose. Hierbei ergab sich eine Durchschnittsdauer von 138,25 Tagen (Range 5-662) der gesamten Kohorte. Bei den bestätigten PVRL-Fällen lag die Durchschnittsdauer bei 223,12 Tagen (Range 40-662). Die restlichen, PVRL-negativen Fälle, hatten eine durchschnittliche Dauer bis zur Diagnosestellung von 118,56 Tagen (Range 5-623). Somit lag die Dauer bis zur finalen Diagnose bei den PVRL-Fällen im Schnitt 104,56 Tage über den restlichen Fällen. Dies ist in Abbildung 10 zusammengefasst.

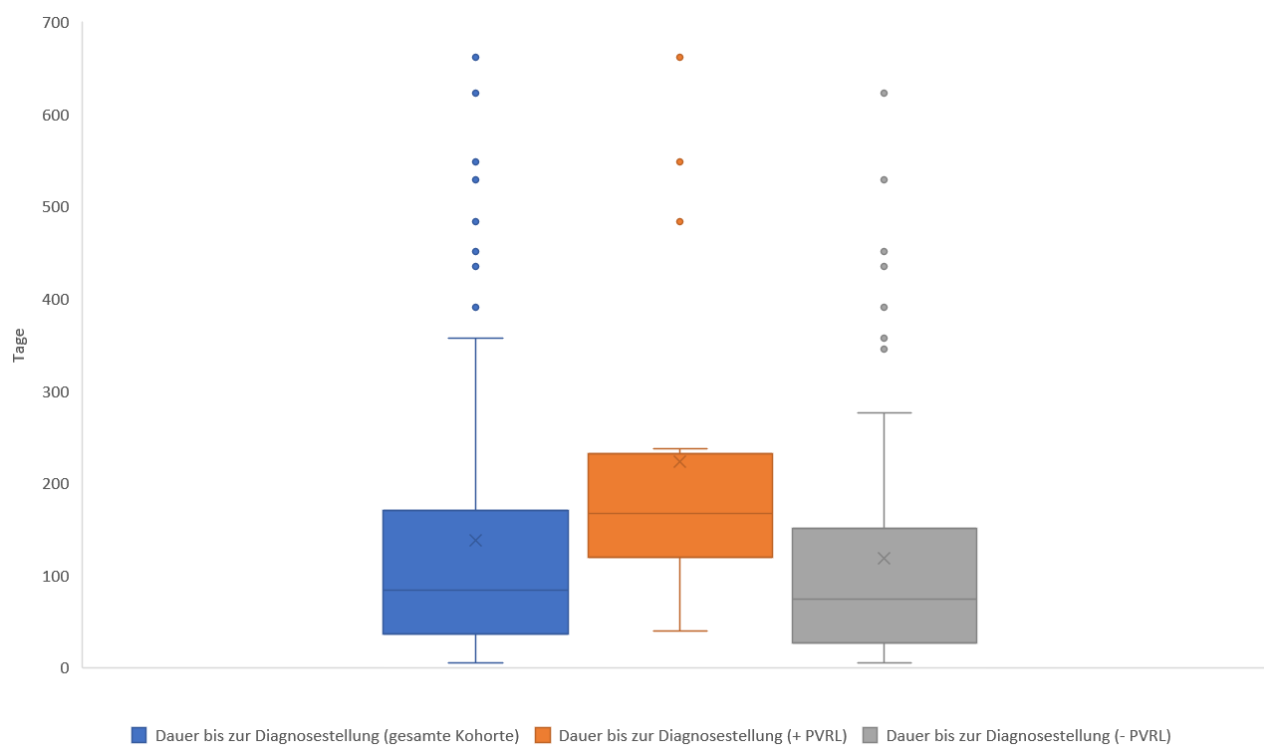


Abbildung 10: Dauer bis zur Diagnosestellung (in Tagen); +PVRL: bestätigte PVRL-Fälle; -PVRL: Fälle ohne bestätigtes PVRL

4 Diskussion

4.1 Korrelation einer präoperativen Prioritätenliste mit der finalen Diagnose des PVRL

Die Auswertung der Arbeit zeigt, dass eine systematische und standardisierte präoperative Prioritätenliste bei dem Prozess der Diagnosestellung eines PVRL und der möglichen Differentialdiagnosen helfen kann und bei vielen wichtigen Erkrankungen mit der Finaldiagnose korreliert.

Wir haben die vorliegende retrospektive Untersuchung durchgeführt, um zu evaluieren, inwiefern die diagnostische Vitrektomie als Diagnostikum eines PVRL dienen kann, welche möglichen Differentialdiagnosen sich häufig ergeben und wie wahrscheinlich sich eine positive Trefferquote anhand einer präoperativen Prioritätenliste ergibt. Von besonderem Interesse war die Frage, wie verlässlich eine präoperative Einschätzung von erfahrenen Retinologen ist und inwiefern sich hierauf ableiten lässt, ob gezielt oder breit bezüglich PVRL getestet werden muss. In unsere Arbeit wurde eine präoperative Einschätzung entsprechend standardisiert evaluiert.

In unserer Analyse konnte aufgezeigt werden, dass die präoperativ erstellte Prioritätenliste deutlich mit der finalen PVRL-Diagnose korreliert. Bei 18,8 % (16/85) der Fälle wurde tatsächlich ein PVRL diagnostiziert, wenn ein klinischer Verdacht vorlag, insbesondere wenn es als erste Verdachtsdiagnose vermutet wurde (Trefferquote 27,8 %). Das PVRL wurde bei 18 Fällen als erste, bei 51 Fällen als zweite und bei weiteren 16 Fällen als dritte klinische Verdachtsdiagnose aufgenommen. Insgesamt lag nur eine positive Trefferquote von 17,6 % sowie 12,5 % vor, wenn das PVRL als zweite sowie dritte Differentialdiagnose vermutet wurde. Es zeigt sich somit eine Korrelation von klinischer Wahrscheinlichkeit mit der tatsächlichen Trefferquote. Die klinische Einschätzung von erfahrenen Retinologen ist somit durchaus richtungsweisend. Wenn das PVRL nicht an erster oder zweiter Verdachtsdiagnose vermutet wird, ist die Wahrscheinlichkeit geringer, dass eine weitere PVRL-Diagnostik zielführend ist.

Aufgrund der oft infausten Prognose des PVRL und der doch noch durchaus vorliegenden Trefferquote bei zweiter oder dritter Differentialdiagnose, sollte ein

PVRL immer mitgetestet werden, wenn es unter den ersten drei Differentialdiagnosen aufgeführt wird.

Obwohl die virale Genese seltener als Differentialdiagnose vermutet wurde (34/85; 40 %), so war sie mit einer finalen Diagnose von 9,4 % (8/85) doch noch relativ häufig, obwohl die laborchemische Abklärung zunächst unauffällig war. Wenn eine virale Genese vermutet wurde, so war Trefferquote ähnlich wie beim PVRL (Abbildung 8) mit absteigender Priorität seltener diagnostiziert worden. Auch hier würden wir wie beim PVRL eine obligate Mittestung empfehlen, wenn eine virale Ätiologie als mögliche von drei Differentialdiagnosen eingestuft wird. Bei den verbliebenen 46 von 85 (54,1 %) Patienten, bei denen eine Uveitis unklarer Genese vermutet wurde, konnte auch trotz diagnostischer Vitrektomie keine Ursache gefunden werden. Am häufigsten blieb es bei der ersten vermuteten Differentialdiagnose mit 59,6 % (31/52) bei einer idiopathischen Uveitis.

4.2 Unerwartete Finaldiagnosen

Wie auch in Studien anderer Zentren beschrieben (Kitiratschky et al.), ist die finale Diagnose bei initial unklaren Befunden oftmals nicht unmittelbar absehbar, wodurch sich häufig unerwartete Diagnosen ergeben können (48). Die diagnostische Vitrektomie stellte sich hier als Goldstandard im Prozess der Diagnosefindung heraus.

Dies hat sich auch in unserer Analyse bestätigt. Hierbei wurde ein Fall mit okulärer Syphilis final diagnostiziert, obwohl dies zunächst präoperativ nicht als eine der drei Differentialdiagnosen priorisiert worden war. Hierzu ist zu sagen, dass sich eine Lueserkrankung ähnlich wie das PVRL als „Chamäleon“ okulärer Symptome präsentieren kann und eine anspruchsvolle Diagnose darstellt. Die okuläre Syphilis ist kein neues Phänomen, insbesondere bei HIV-positiven Patienten (80). Die häufigste Form der okulären Präsentation liegt in einer Panuveitis und kann bereits sechs Wochen nach Übertragung auftreten und das alleinige Symptom der Infektion darstellen (80). Innerhalb der letzten 20 Jahre wurde ein erneuter Anstieg von Fällen mit okulärer Syphilis weltweit verzeichnet (81). Dies sollte ein Anlass sein, bei unklaren Fällen auch eine möglicherweise

vorliegende okuläre Lues im Hinterkopf zu haben und ein standardisiertes Uveitis-Panel zum entsprechenden Nachweis durchzuführen. Dies ist auch bei unserem Fall erfolgt, sodass die Diagnose erfolgreich gestellt werden konnte.

Ein weiterer Fall mit okulärer Toxoplasmose, welcher final diagnostiziert wurde, obwohl primär nicht in die präoperative Prioritätenliste aufgenommen, verdeutlicht, dass nicht nur seltene und exotische Krankheitsbilder vorliegen müssen, sondern auch häufige Erreger hinter der klinischen Präsentation liegen können. Die Toxoplasmose stellt einen der häufigsten Erreger für eine posteriore Uveitis dar (82). Daher sollte die Toxoplasmose stets innerhalb des zu untersuchenden Uveitis-Panels integriert werden.

Letztlich wurden drei Fälle mit einer endogenen Candida-Endophthalmitis final diagnostiziert, auch wenn diese jeweils nicht in unserer Prioritätenliste präoperativ abgebildet waren. Diese seltene Erkrankung stellt eine stark visusbeeinträchtigende Ursache dar, deren Prognose sich stark nach der Zeit bis zur Diagnose und Behandlung sowie der initialen Sehschärfe richtet (83). Es kommt zu einer hämatogenen Aussaat der Erreger durch eine zugrundeliegende Immunsuppression, beispielsweise im Rahmen einer intensivmedizinischen Betreuung, nach chirurgischen Eingriffen (83). Verbindliche Leitlinien hierzu bestehen noch nicht. Aufgrund der oftmals hohen Gesamtsterblichkeitsrate von 77 bis 80 % kann die endogene Endophthalmitis als Hinweis auf eine systemische Ausbreitung von Candida-Erregern mit Beteiligung weiterer Organe wie Herz (Endokarditis), Lunge (Pneumonie) oder Gehirn (Meningitis) gewertet werden (84). In den vorliegenden Fällen konnte die Diagnose letztlich durch die mikrobiologische Aufarbeitung des Glaskörperaspirates erfolgen, Blutkulturen waren im Vorfeld nicht erfolgt. Bei den Patienten mit Candida-Infektion hat man unter Umständen den allgemeinen Immunstatus aufgrund des fortgeschrittenen Alters unterschätzt und dies daher nicht primär als mögliche Differentialdiagnose in Betracht gezogen.

4.3 Molekularpathologische Untersuchungen als wichtiger Baustein der PVRL-Diagnostik

Wie von Bonzheim et al. beschrieben, konnte eine auffällige Häufung der MYD88-Mutation bei Patienten mit PCNSL festgestellt werden, wobei bei etwa 70 % der untersuchten Fälle eine Punktmutation (L265P-Mutation) nachgewiesen wurde (65). Bei einer Probe in unserer Analyse, welche ein zellarmes Aspirat aufwies, konnte die Diagnose nur mittels MYD88-Mutationsnachweis gestellt werden. Eine alleinige Untersuchung auf CD20-positive B-Zellen ist somit nicht immer ausreichend. Eine Diagnose, welche mittels immunhistochemischer Aufarbeitung gestellt wurde, zeigte keine MYD88-Mutation (Wildtyp). Somit gibt es auch positive PVRL-Fälle, bei denen keine Mutation vorliegt und diese nur durch die korrekte histochemische Aufarbeitung der gewonnenen Glaskörperprobe diagnostiziert werden konnte. Dies verdeutlicht, dass gerade im Hinblick auf das limitierte Glaskörperaspirat möglichst alle zur Verfügung stehenden Testungen durchgeführt werden sollten. Somit wäre es wünschenswert, wenn neben der etablierten histologischen sowie immunhistochemischen Aufarbeitung auch die molekularpathologische Untersuchung als Standard in der Lymphomdiagnostik integriert werden würde. Trotz vorliegender logistischer Herausforderungen könnte eine koordinierte Zusammenarbeit spezialisierter Zentren, an denen die Glaskörperproben gezielt untersucht werden, zur Verbesserung der Qualität der Lymphomdiagnostik beitragen.

4.4 Weitere neue Untersuchungsmethoden

Ein weiteres hilfreiches Tool zur Detektion eines PVRL kann eine miRNA-Spiegelbestimmung darstellen. Wie von Kakkassery et al. beschrieben scheinen die Marker miRNA-91, -19b und -21 wichtige Parameter im Hinblick auf eine Unterscheidung zur Uveitis intermedia zu sein (66). Da die miRNA-Bestimmung zum Zeitpunkt der untersuchten Kohorte noch nicht im diagnostischen Repertoire etabliert war und somit in unserem Kollektiv nicht durchgeführt wurde, kann hierüber keine weitere Aussage getroffen werden.

Im Hinblick auf die Vielzahl von Fällen mit idiopathischer Uveitis als Finaldiagnose in unserer Kohorte wäre diese Untersuchung durchaus interessant, um gegebenenfalls weitere Aussagen treffen zu können, ob in ausgewählten Fällen eine zusätzliche Abklärung oder eine erneute diagnostische Vitrektomie indiziert wäre.

In Zusammenschau sollten auf dem Weg der Diagnosefindung somit alle verfügbaren Methoden eingesetzt und kombiniert angewendet werden, wenn ein entsprechender klinischer Verdacht besteht.

4.5 Mögliches Tool zur Hilfestellung im Prozess der Diagnosefindung des PVRL für den Kliniker

Betrachten wir unsere vorliegenden 16 bestätigten PVRL-Fälle und untersuchen diese auf die beschriebenen Symptome bei Erstvorstellung in der Klinik so zeigen alle Patienten eine Visusverschlechterung sowie Mouches volantes. Diese sehr unspezifischen Symptome in Kombination mit einer heterogenen klinischen Präsentation erschweren eine zuverlässige Einschätzung für das möglicherweise Vorliegen eines PVRL bedeutend. Es ist daher von großem Interesse, Parameter identifizieren zu können, die einem bei dieser Entscheidungsfindung und der Diagnosestellung unterstützen können. Im Folgenden wird versucht ein entsprechendes Tool für den Kliniker zu skizzieren.

Das PVRL ist ein Krankheitsbild des fortgeschrittenen Lebensalters (2). Das Durchschnittsalter der Patienten mit bestätigtem PVRL in unserer Kohorte lag bei 74,93 Jahren und war somit 2,46 Jahre höher verglichen mit den restlichen Fällen. Auch wenn sich hierbei keine Tendenz abzeichnet, ist dies ein möglicher Parameter, welcher zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit eines vorliegenden PVRL herangezogen werden kann. Betrachtet man die Kohorte der PVRL-negativen Fälle so liegt die untere Altersgrenze bei 37 Jahren im Vergleich zu 56 Jahren in der PVRL-Gruppe.

Bislang ist keine klare geschlechterspezifische Verteilung des PVRL bekannt. Es gibt in der Literatur jedoch Beschreibungen, bei denen Frauen, bei fehlender ethnischer Häufung, etwas häufiger an einem Lymphom erkranken (6, 31). In unserer Analyse war die Mehrheit der Fälle (75 %) bei Patientinnen festgestellt

worden. Dies kann unter anderem daran liegen, dass Frauen durchschnittlich älter werden als Männer, wodurch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines PVRL im höheren Alter entsprechend zunimmt.

Wir konnten zudem zeigen, dass lediglich bei einem der bestätigten PVRL-Patienten ein zystoides Makulaödem in einer präoperativen OCT-Untersuchung nachgewiesen wurde. Dies entspricht den Befunden, die bereits in früheren Studien beobachtet wurden (85, 86). Das Vorliegen eines zystoiden Makulaödems macht die Diagnose des PVRL eher unwahrscheinlich. Diese Information kann gerade in der frühen Phase der Geneseabklärung eine Entscheidungshilfe zur Unterscheidung anderer Differentialdiagnosen darstellen. Dennoch ist dies kein hartes Ausschlusskriterium, was sich auch in unserer Kohorte bei einem bestätigten Fall widerspiegelt. Trotzdem stellt die Bildgebung mittels OCT eine schnelle und einfach verfügbare diagnostische Möglichkeit dar, um einen Teilaspekt des hinteren Augenabschnittes auf das Vorliegen eines PVRL eingrenzen zu können.

Aufgrund eines geschätzten Anteiles der falsch-negativen Vitrektomien bei PVRL von etwa 30 % besteht eine sehr hohe Priorität in einer möglichst umfangreichen Analyse des gewonnenen Glaskörpermaterials (44, 87). Für den Kliniker besteht auch dann eine Herausforderung, wenn eine präoperative Therapie beispielsweise mit Steroiden verwendet wird, da dies im Falle eines PVRL zunächst zu einer Besserung der Symptomatik führt und unter Umständen das Vorliegen einer nicht-infektiösen oder autoimmun-induzierten Uveitis suggeriert, wodurch wertvolle Zeit zur Diagnosefindung verloren gehen kann. Bei den drei PVRL-Patienten, die eine präoperative systemische (orale) Steroidtherapie erhielten, konnte dennoch eine erfolgreiche Diagnosestellung, sowohl mittels positiven MYD88-Status als auch durch einen eindeutigen histopathologischen Befund, erfolgen. Dabei lag die Dosis der Steroideinnahme zwischen 80 -100 mg (Prednison) für zwei bis drei Tage und in einem Fall bei 10 mg (Prednisolon) für 48 Tage präoperativ. Es ist unter Umständen möglich, dass eine sehr kurzfristige Gabe von bis zu drei Tagen auch bei höheren Dosen (Prednisolon bis zu 100 mg in unserer Beobachtung) sowie eine längere Gabe bei niedriger Dosierung (z.B.

10 mg Prednisolon) noch ausreichen, um eine falsch-negative Diagnostik zu vermeiden.

Das Gleiche wurde bei den zwei Fällen beobachtet, bei denen eine intravitreale Steroidgabe im Vorfeld durchgeführt worden war. Somit ist die Geneseabklärung auch unter bestehender Steroidtherapie möglich, wobei unklar bleibt, bei welcher Dosis ein Schwellenwert/Cut-Off besteht. Für eine vollständige Aussage müssten jedoch noch größere Kollektive untersucht werden, da es sich in der vorliegenden Analyse lediglich um eine Beobachtung handelt, die statistisch nicht signifikant untermauert werden konnte. Auch in unserem Kollektiv ist eine falsch-negative Diagnosestellung möglich. Diese kann jedoch nicht weiter abgegrenzt werden, da man sonst bei jedem Fall mit präoperativer Steroidgabe eine weitere diagnostische Vitrektomie nach Absetzen der Steroide durchführen müsste. Es ist daher empfehlenswert eine Steroidtherapie mindestens 14 Tage vor geplanter diagnostischer Vitrektomie abzusetzen, um eine Rate an falsch-negativen Proben möglichst gering zu halten (36). Eine Möglichkeit zur optimalen Erhaltung der zytologischen Information kann zudem mit der Verwendung eines HOPE-Mediums erreicht werden (51). Auch bei der Probengewinnung sollte auf eine möglichst schonende Schneiderate in der Einstellung des Vitrektomie-Cutters während der diagnostischen Vitrektomie geachtet werden.

Patienten mit bestätigtem PVRL zeigten nur in drei Fällen Schmerzen, während 13 PVRL-negative Fälle diese Symptome angegeben hatten. Im Kontrast hierzu waren neurologische Symptome nur bei einem PVRL-Fall aufgefallen. Somit sollte bei Patienten mit fortgeschrittenem Alter sowie unklarer Uveitis in der Kombination mit neurologischen Symptomen immer auch an ein PVRL gedacht werden.

Die B-Symptomatik scheint hingegen kein geeignetes Kriterium zu sein. Auch in unserer Analyse waren hier keine signifikanten Unterschiede festgestellt worden. Im Vergleich zu vielen Differentialdiagnosen kann die Sehkraft trotz ausgeprägter Glaskörperinfiltration noch besser sein, als klinisch initial vermutet. Dies ist gerade im Vergleich zu viralen sowie anderen infektiösen Erkrankungen oft bedeutend dramatischer im Zusammenhang mit dem vorliegenden Visus.

Die Durchschnittsdauer bis zur Diagnosestellung ist zum Teil sehr variabel, da einige Fälle initial als idiopathische Uveitis eingeschätzt und zunächst behandelt wurden, wodurch und viel Zeit „verloren“ wurde. Um dies zu vermeiden könnten neuere Testungen beispielsweise auf miRNA zur Differenzierung einer Uveitis sinnvoll sein. Auch eine frühere Indikationsstellung zur diagnostischen Vitrektomie mit anschließender molekularpathologischer Testung (MYD88) kann hier hilfreich sein.

Betrachtet man klinische Befunde so können diese für den vorderen sowie hinteren Augenabschnitt weiter eingeteilt werden. So sind hintere Synechierungen, eine Rubeosis iridis sowie granulomatöse Hornhautpräzipitate bei einem PVRL selten bis unwahrscheinlich. In Bezug auf den posterioren Pol sind Veränderungen im Sinne eines Leopardemusters sowie eine ausgeprägte, eher gruppierte Glaskörperinfiltration entlang der Fibrillen beim PVRL häufiger beobachtet als bei anderen Differentialdiagnosen.

Da das PVRL als Krankheitsbild hochkomplex ist, müssen alle Hinweise und Möglichkeiten (klinisch sowie apparativ) zur Eingrenzung der Diagnose in der Zusammenschau der Befunde eines entsprechenden Falles betrachtet werden. Die klinischen Zeichen sowie diagnostischen Maßnahmen sind im Sinne einer Toolbox unter Tabelle 5 aufgelistet.

Tabelle 5: Tool zur Hilfestellung für den Kliniker in der Diagnosefindung eines PVRL

Klinik	Diagnostik
Selten hintere Synechien, selten granulomatöse Hornhautpräzipitate	Nach Möglichkeit: Steroide mindestens 14 Tage präoperativ absetzen
Zystoides Makulaödem sehr selten	Diagnostische Vitrektomie: geringe Aspirations- und Schneiderate (Lymphomzellen empfindlich)
Zelluläre Glaskörperinfiltrate (entlang Fibrillen)	Übersendung mit geeigneter Transportkette: z.B. HOPE-Medium
Leopardenfellmuster der Retina	Vorderkammerprobe: IL-10/IL-6 >1
Besserer Visus als Haze vermuten lässt	Myeloider Differenzierungsfaktor MYD88 (L265P)
Mittleres Erkrankungsalter: 6. – 7. Lebensdekade	miRNA

4.6 Limitation der Studie

Eine Limitation der Studie stellt die Größe des untersuchten Kollektivs dar, welches in der geringen Prävalenz des PVRL begründet ist. Dies deckt sich auch mit der Anzahl positiver PVRL-Fälle unserer Studie. Zudem gibt es noch keine etablierten Follow-Up-Protokolle für entsprechende Patienten oder Fälle mit unklarer Uveitis, bei denen bislang noch keine diagnostische Vitrektomie erfolgt ist.

Dies liegt zum einen an der Tatsache, dass die Augenklinik Sulzbach als große Zuweiserklinik fungiert. Die Patienten sind oftmals mit logistischen Herausforderungen konfrontiert, sodass bei sehr weiten Fahrtwegen oder aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes eine Konsultation eines heimatnahen Facharztes für Augenheilkunde erfolgt und regelmäßige Nachkontrollen nicht routinemäßig in der Klinik wahrgenommen werden können. Des Weiteren ist das vorliegende Patientenkollektiv sehr heterogen und die Präsentation der jeweiligen Fälle oftmals unspezifisch und initial nicht eindeutig zuzuordnen. Daher wird jeder Fall primär individuell betrachtet und kann nicht

standardisiert einer bestimmten Gruppe zugeordnet werden, da je nach klinischer Präsentation nicht klar ist, welche Differentialdiagnosen abzufragen sind.

Auch wenn bei jedem vermuteten Verdacht möglicher Differentialdiagnosen des PVRL eine Untersuchung auf alle möglichen Differentialdiagnosen wünschenswert wäre, ist dies im klinischen Alltag oft logistisch oder aufgrund des begrenzten Glaskörpermaterials nicht realisierbar. Daher bleibt die klinische präoperative Einschätzung von erfahrenen Retinologen richtungsweisend.

Ein striktes Absetzen der systemischen (zumeist oralen) Steroidtherapie, mindestens 14 Tage vor geplanter diagnostischer Vitrektomie, und einer möglichen Beeinflussung falsch-negativer Ergebnisse, ist nicht immer gewährleistet. Zum einen, weil manche Patienten bereits von extern mit Steroiden anbehandelt wurden und sich trotzdem eine Befundverschlechterung darstellt, wodurch eine zeitnahe Abklärung notwendig ist, zum anderen, weil man initial vielleicht kein PVRL vermutet hatte und aufgrund der Arbeitsdiagnose einer Uveitis zunächst eine Steroidtherapie eingeleitet hat. Zur Optimierung der Labordiagnostik im Rahmen einer PVRL-Abklärung, ist eine präoperative Steroidkarenz von mindestens zwei Wochen angeraten.

Letztlich ist noch zu sagen, dass nicht bei jedem Patienten neben der histopathologischen Untersuchung auch eine molekularpathologische Untersuchung (MYD88) standardisiert durchgeführt worden ist. Aufgrund der fehlenden Molekularpathologie in über der Hälfte der Fälle innerhalb der untersuchten Kohorte, ist es möglich, dass nicht alle PVRL-Fälle aufgedeckt wurden. Dies wäre jedoch wünschenswert, da sich hierdurch sowohl die Aussagekraft als auch die Qualität der Diagnostik verbessern ließe, insbesondere weil manche Fälle allein auf Basis molekulargenetischer Ergebnisse diagnostiziert werden können.

4.7 Ausblick

Das PVRL ist aufgrund der sehr variablen Klinik mit einer Vielzahl an möglichen Differentialdiagnosen eine anspruchsvoll zu diagnostizierende Erkrankung. In unserer Beobachtung konnte dargestellt werden, dass die präoperativ erstellte Prioritätenliste mit der finalen Diagnose des PVRL korreliert und folglich eine

gezieltere Diagnostik angestrebt werden kann. Wir konnten mit unserer Arbeit daher erstmals zeigen, dass die durch erfahrene Retinologen präoperative klinische Einschätzung im Sinne einer Prioritätenliste im Hinblick auf mögliche Verdachtsdiagnosen hilfreich ist, um die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen PVRL-Diagnostik zu erhöhen.

Auch bei wichtigen Differentialdiagnosen wie viralen Ätiologien, Toxoplasmose oder Sarkoidose korreliert diese präoperative Einschätzung.

Zudem treten seltene Differentialdiagnosen wie Toxoplasmose, endogene Candida-Endophthalmitis oder okuläre Syphilis als unerwartete Finaldiagnosen auf, obwohl diese präoperativ nicht vermutet wurden. Abschließend ist daher angeraten immer alle drei präoperativ erhobenen Verdachtsdiagnosen abzuklären.

5 Zusammenfassung

Das PVRL ist eine seltene Erkrankung, welche aufgrund der sehr variablen klinischen Erscheinung viele Differentialdiagnosen imitieren kann und dadurch auch für erfahrene Kliniker eine große Herausforderung im Prozess der Diagnose darstellt. Aufgrund der oft infausten Prognose aufgrund einer möglichen ZNS-Beteiligung ist eine frühzeitige Abklärung und Probengewinnung mittels diagnostischer Vitrektomie als Goldstandard essenziell. Des Weiteren sollte eine Abklärung an spezialisierten Zentren erfolgen, bei denen die benötigten diagnostischen Verfahren zur Verfügung stehen. Obwohl eine Vielzahl an therapeutischen Optionen vorliegen, ist der Therapieerfolg oft limitiert.

Gerade im Hinblick auf die reduzierte Prognose sowie dem aggressiven Verlauf des PVRL mit einem geschätzten falsch-negativen Ergebnisanteils der Vitrektomien von rund 30 % ist es von großem Interesse weitere Erkenntnisse zu gewinnen (6, 36, 88). Häufig wird daher zur Ausschlussdiagnostik breit gestreut getestet. Eine wichtige Frage ist, ob eine erweiterte Laboruntersuchung auch dann zielführend ist, wenn die Abklärung nur mit fraglichem PVRL-Verdacht erfolgt, obwohl andere Differentialdiagnosen aufgrund der Klinik wahrscheinlicher erscheinen.

Am Ende der Diagnostikkette kann somit auch eine als präoperativ unwahrscheinlich vermutete Diagnose als Zufallstreffer stehen. In Bezug auf das PVRL erfolgen unter anderem weitergehende Aufarbeitungen durch immunpathologische Analysen. Modernere, gleichzeitig jedoch aufwändigere Methoden, wie der molekulargenetischen Testung auf eine MYD88 L265P-Mutation sind nur in spezialisierten Zentren durchführbar. Diese Mutation tritt jedoch beim PVRL insgesamt gehäuft auf, wodurch eine Trefferquote in der Diagnostik verbessert werden kann (65).

Die essenzielle Rolle einer präoperativen Einschätzung durch einen indikationsstellenden, klinisch erfahrenen Retinologen ist unbestritten. Bislang ist allerdings ungewiss, ob eine erweiterte Abklärung auf das PVRL bei der sehr variablen Klinik in jedem Fall notwendig ist, oder ob es mögliche Parameter gibt um die Diagnostik gezielter lenken zu können.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht aufzuzeigen, dass eine standardisierte Evaluation einer präoperativen Prioritätenliste eine mögliche Voraussage dahingegen liefert, ob eine präoperative Prioritätenliste möglicher Differentialdiagnosen mit der tatsächlichen Finaldiagnose korreliert und somit den Prozess der Diagnosefindung verbessern kann.

Hierzu wurden 85 Fälle von 81 Patienten retrospektiv untersucht, bei denen im Zeitraum von 2012 bis 2022 eine diagnostische Vitrektomie erfolgte und präoperativ ein PVRL als eine von drei möglichen Verdachtsdiagnosen vermutet und daraufhin getestet wurden. Es lagen 39 Patienten und 46 Patientinnen vor mit einer Altersverteilung von 36 bis 96 Jahren.

Von 85 Fällen konnten final 16 mit einem PVRL diagnostiziert werden. Hierbei erfolgte eine zusätzliche molekularpathologische Testung bei elf Fällen. Ein Fall konnte nur mittels MYD-Testung diagnostiziert werden, bei ansonsten unspezifischer Zytologie, wohingegen ein Fall keine Mutation aufwies, jedoch aufgrund der eindeutigen Zytologie als positiv detektiert werden konnte.

Überraschenderweise wurde bei einem Fall eine okuläre Syphilis und bei drei Fällen eine endogene Candida-Endophthalmitis und in einem weiteren Fall eine okuläre Toxoplasmose diagnostiziert, welche präoperativ nicht vermutet wurden. Da dies nur mithilfe eines hausinternen standardisierten Uveitis-Panels detektiert werden konnte, empfiehlt es sich, dies bei unklaren Uveitis-Fällen auch entsprechend anzuwenden.

Die Trefferquote beim PVRL sowie auch bei wichtigen Differentialdiagnosen wie Virusretinitis, Sarkoidose oder Toxoplasmose war am höchsten, wenn diese als erste Verdachtsdiagnose vermutet wurden. Somit korreliert die Trefferquote bei vielen wichtigen Differentialdiagnosen inklusive dem PVRL mit der präoperativen Einschätzung.

Allerdings bestand auch noch eine recht hohe Trefferquote bei der dritten Differentialdiagnose. Daher ist es angeraten, die ersten drei präoperativ vermuteten Differentialdiagnosen immer zu testen, da auch unerwartete Ergebnisse als finale Diagnosen auftreten können.

Zusammenfassend ist das PVRL eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. Je nach Krankheitsstadium erfordert eine adäquate Diagnose

und Therapie die enge interdisziplinäre Kooperation zwischen Ophthalmologen, Pathologen, Onkologen, Neurochirurgen, Radiologen sowie Strahlentherapeuten.

Zur raschen und genauen Diagnosestellung beim PVRL sollte nach Möglichkeit das gesamte Spektrum verfügbarer diagnostischer Maßnahmen, inklusive der Molekularpathologie, verwendet werden, um eine gezielte Therapie frühzeitig einleiten zu können.

Um weitere Erkenntnisse über das PVRL zu erhalten, sind zukünftige Untersuchungen an breiter angelegten, multizentrischen Patientenkollektiven erforderlich, und einen optimalen Behandlungsalgorithmus für PVRL-Patienten zu erarbeiten.

5.1 Deutschsprachige Zusammenfassung

Fragestellung/Zielsetzung

Ziel der Arbeit ist es zu ermitteln, ob sich durch eine diagnostische Vitrektomie ein primäres vitreoretinales Lymphom (PVRL) diagnostizieren lässt, wie häufig dieses vorkommt, welche Differentialdiagnosen sich ergeben und wie sich bei begründetem Verdacht ein Tool für den Kliniker zur Hilfestellung skizzieren lässt. Zudem soll herausgefunden werden, ob eine präoperativ erhobene Prioritätenliste bei dem gezielten Einsatz der Lymphomdiagnostik helfen kann und eine präoperative Einschätzung der Verdachtsdiagnosen (Prioritätenliste) mit der Finaldiagnose eines primären vitreoretinalen Lymphoms (PVRL) korreliert.

Methoden

Retrospektive, monozentrische Untersuchung mit 276 diagnostischen Vitrektomien von insgesamt 267 Patienten im Zeitraum von 2012 bis 2022 in einem tertiären Retina-Zentrum. In die Auswertung eingeschlossen wurden alle Vitrektomien, bei denen ein begründeter Verdacht auf ein PVRL bestand und das gewonnene Glaskörperaspirat darauf untersucht wurden (n = 85). Hierzu erfolgte neben der klassischen immunhistochemischen (CD20-Antigen-Detektion) Aufarbeitung unter anderem eine molekularbiologische Untersuchung auf eine MYD88 L265P-Mutation, welche im Rahmen eines PVRL gehäuft vorliegt. Die durch erfahrene Retinologen präoperativ bestehenden Differentialdiagnosen wurden anhand einer Prioritätenliste erhoben und in Erst-, Differential- oder Ausschlussdiagnose eingestuft und in Abhängigkeit der finalen Diagnose als Trefferquote aufgeführt. Präoperative OCT-Aufnahmen wurden auf das Vorliegen eines Makulaödems untersucht.

Ergebnisse

Bei insgesamt 16 von 85 Glaskörperproben wurde der immunhistochemische beziehungsweise molekularbiologische Nachweis für ein PVRL gestellt (18,8 %). Die Trefferquote war signifikant abhängig von der präoperativen klinischen Prioritätenliste und lag mit 27,8 % am höchsten, wenn das PVRL als erste Verdachtsdiagnose benannt wurde und bei 17,6 % sowie bei 12,5 % bei zweiter und dritter Verdachtsdiagnose. Die Mehrzahl der PVRL-Fälle (62,5 %) konnten

mittels MYD88-Mutation nachgewiesen. In den restlichen Fällen konnte der Nachweis mittels Histopathologie, Klonalitätsanalyse sowie Immunglobulinrearrangements erfolgen. Patienten mit bestätigtem PVRL waren im Schnitt 2,46 Jahre älter und wiesen bis auf einen Fall kein Makulaödem in der OCT-Untersuchung auf. Eine virale Retinitis wurde zu 9,4 % final diagnostiziert und hatte somit eine Trefferquote von 50 %, wenn es als erste Diagnose vermutet wurde. In den meisten Fällen blieb die Diagnose jedoch weiterhin unklar (idiopathische Uveitis, 54,1 %). Bei einem Fall konnte eine okuläre Syphilis, bei drei Fällen konnte eine endogene Candida-Infektion und in einem Fall eine Toxoplasmose-Infektion nachgewiesen werden, obwohl diese präoperativ nicht in die Prioritätenliste aufgenommen wurde.

Schlussfolgerung

In Bezug auf die Diagnosefindung des PVRL, welches sich aufgrund der sehr variablen Klinik mit einer Vielzahl an möglichen Differentialdiagnosen oft anspruchsvoll darstellt, konnte die diagnostische Vitrektomie als wegweisendes Diagnostikum ausgewiesen werden. Alter, OCT-Ergebnisse, sowie Trefferquote in Bezug unserer Differentialdiagnose-Prioritätenliste stellen Bausteine zur Einschätzung in der klinischen Praxis dar. Auch wenn die höchste Trefferquote hinsichtlich dem PVRL als erste Differentialdiagnose am höchsten war, konnte die Erkrankung auch bei niedriger Verdachtseinstufung (zweite oder dritte Differentialdiagnose) nachgewiesen werden. Angesichts der oft infausten Prognose der Erkrankung sollte daher stets eine entsprechende Diagnostik erfolgen. Virale Ätiologien konnten auch im Fall einer Ausschlussdiagnose final diagnostiziert werden, weshalb sich hier eine standardisierte Aufarbeitung empfiehlt. Es gibt immer unerwartete Ergebnisse (okuläre Syphilis, endogene Candida Endophthalmitis, Sarkoidose, Toxoplasmose), weshalb die ersten drei Verdachtsdiagnosen stets laborchemisch getestet werden sollten. Größere Kollektive sind wünschenswert, um die Aussagekraft der Diagnostik noch weiter zu untersuchen.

5.2 Englischsprachige Zusammenfassung (Summary)

Objective

The aim of the study is to determine whether a primary vitreoretinal lymphoma (PVRL) can be diagnosed by diagnostic vitrectomy, how frequently it occurs, which differential diagnoses arise and how a tool can be outlined to assist the clinician in the event of reasonable suspicion. In addition, the study aims to determine whether a preoperatively compiled priority list can help with the targeted use of lymphoma diagnostics and whether a preoperative assessment of suspected diagnoses (priority list) correlates with the final diagnosis of primary vitreoretinal lymphoma (PVRL).

Methods

Retrospective, monocentric study with 276 diagnostic vitrectomies of a total of 267 patients in the period from 2012 to 2022 in a tertiary retina center. All vitrectomies in which there was a reasonable suspicion of PVRL and the vitreous aspirate obtained was examined for this (n = 85) were included in the analysis. In addition to the classic immunohistochemical analysis (CD20 antigen detection), a molecular biological examination for a MYD88 L265P mutation, which is frequently present in the context of PVRL, was carried out. Preoperative differential diagnoses by experienced retinologists were prioritized and classified as initial, differential or exclusion diagnosis and listed as hit rate depending on the final diagnosis. Preoperative OCT images were examined for the presence of macular edema.

Results

In a total of 16 out of 85 vitreous samples, immunohistochemical or molecular biological evidence of PVRL was found (18.8%). The hit rate was significantly dependent on the preoperative clinical priority list and was highest at 27.8% when PVRL was named as the first suspected diagnosis and 17.6% and 12.5% when it was the second or third suspected diagnosis. The majority of PVRL cases (62.5%) were detected by means of MYD88 mutation. In the remaining cases, detection was possible by means of histopathology, clonality analysis, and immunoglobulin rearrangements. Patients with confirmed PVRL were on average

2.46 years older and, with one exception, did not show macular edema in the OCT examination. Viral retinitis was finally diagnosed in 9.4% of cases, resulting in a hit rate of 50% when suspected as the initial diagnosis. In most cases, however, the diagnosis remained unclear (idiopathic uveitis, 54.1%). In one case, ocular syphilis was detected, in three cases an endogenous Candida infection was detected, and in one case a toxoplasmosis infection was detected, although this had not been included in the preoperative priority list.

Conclusion

With regard to the diagnosis of PVRL, which is often challenging due to the highly variable clinical picture with a multitude of possible differential diagnoses, diagnostic vitrectomy has proven to be a groundbreaking diagnostic tool. Age, OCT results, and the hit rate in relation to our differential diagnosis priority list are key factors for assessment in clinical practice. Even though the highest hit rate was for PVRL as the first differential diagnosis, the disease could also be detected in cases with a low suspicion rating (second or third differential diagnosis). Given the often poor prognosis of the disease, appropriate diagnostics should always be performed. Viral etiologies could also be definitively diagnosed in the case of a diagnosis of exclusion, which is why a standardized approach is recommended here. There are always unexpected results (ocular syphilis, endogenous Candida endophthalmitis, sarcoidosis, and toxoplasmosis), which is why the first three suspected diagnoses should always be tested in the laboratory. Larger collectives are desirable in order to further investigate the significance of the diagnosis.

6 Literaturverzeichnis

1. Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol.* 1999;43(3):199-201.
2. Sahoo MS, Mehta H, Swampillai AJ, Cohen VM, Amin SZ, Plowman PN, et al. Primary intraocular lymphoma. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(5):503-16.
3. Tang LJ, Gu CL, Zhang P. Intraocular lymphoma. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(8):1301-7.
4. Moslehi R, Devesa SS, Schairer C, Fraumeni JF, Jr. Rapidly increasing incidence of ocular non-hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(13):936-9.
5. Kakkassery V Md P, Coupland Se Md P, Heindl Lm Md PM. Iris lymphoma-a systematic guide for diagnosis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2021;66(1):41-53.
6. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist.* 2011;16(11):1589-99.
7. Davis JL. Diagnosis of intraocular lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2004;12(1):7-16.
8. Coupland SE, Damato B. Lymphomas involving the eye and the ocular adnexa. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(6):523-31.
9. Cao X, Shen D, Callanan DG, Mochizuki M, Chan CC. Diagnosis of systemic metastatic retinal lymphoma. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(2):e149-54.
10. Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008;36(6):564-78.
11. Cooper EL, Riker JL. Malignant lymphoma of the uveal tract. *Am J Ophthalmol.* 1951;34(8):1153-8.
12. Givner I. Malignant lymphoma with ocular involvement; a clinico-pathologic report. *Am J Ophthalmol.* 1955;39(1):29-32.
13. Char DH, Ljung BM, Miller T, Phillips T. Primary intraocular lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma) diagnosis and management. *Ophthalmology.* 1988;95(5):625-30.
14. Sabattini E, Bacci F, Sagramoso C, Pileri SA. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica.* 2010;102(3):83-7.
15. Coupland SE, Foss HD, Hidayat AA, Cockerham GC, Hummel M, Stein H. Extranodal marginal zone B cell lymphomas of the uvea: an analysis of 13 cases. *J Pathol.* 2002;197(3):333-40.
16. Aziz HA, Peereboom DM, Singh AD. Primary central nervous system lymphoma. *Int Ophthalmol Clin.* 2015;55(1):111-21.
17. L'vasseur SD, Wittenberg LA, White VA. Vitreoretinal lymphoma: a 20-year review of incidence, clinical and cytologic features, treatment, and outcomes. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(1):50-5.
18. Stubiger N, Kakkassery V, Gundlach E, Winterhalter S, Pleyer U. [Diagnostics and treatment of primary vitreoretinal lymphoma]. *Ophthalmologe.* 2015;112(3):223-30.
19. Coupland SE, Anastassiou G, Bornfeld N, Hummel M, Stein H. Primary intraocular lymphoma of T-cell type: report of a case and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(3):189-97.
20. Coupland SE, Bechrakis NE, Anastassiou G, Foerster AM, Heiligenhaus A, Pleyer U, et al. Evaluation of vitrectomy specimens and chorioretinal biopsies in the diagnosis of primary intraocular lymphoma in patients with Masquerade syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241(10):860-70.
21. Coupland SE, Hummel M, Stein H, Willerding G, Jahnke K, Stoltenburg-Didinger G. Demonstration of identical clonal derivation in a case of "oculocerebral" lymphoma. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(2):238-9.

22. Chan CC, Shen D, Hackett JJ, Buggage RR, Tuailon N. Expression of chemokine receptors, CXCR4 and CXCR5, and chemokines, BLC and SDF-1, in the eyes of patients with primary intraocular lymphoma. *Ophthalmology*. 2003;110(2):421-6.
23. Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017;372(1732).
24. Dean JM, Novak MA, Chan CC, Green WR. Tumor detachments of the retinal pigment epithelium in ocular/ central nervous system lymphoma. *Retina*. 1996;16(1):47-56.
25. Barr CC, Green WR, Payne JW, Knox DL, Jensen AD, Thompson RL. Intraocular reticulum-cell sarcoma: clinico-pathologic study of four cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 1975;19(4):224-39.
26. Camilleri-Broet S, Criniere E, Broet P, Delwail V, Mokhtari K, Moreau A, et al. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood*. 2006;107(1):190-6.
27. Coupland SE, Loddenkemper C, Smith JR, Brazier RM, Charlotte F, Anagnostopoulos I, et al. Expression of immunoglobulin transcription factors in primary intraocular lymphoma and primary central nervous system lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(11):3957-64.
28. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 2018;24(5):679-90.
29. Tuo J, Shen D, Yang HH, Chan CC. Distinct microRNA-155 expression in the vitreous of patients with primary vitreoretinal lymphoma and uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(3):728-34.
30. Baraniskin A, Kuhnhen J, Schlegel U, Schmiegel W, Hahn S, Schroers R. MicroRNAs in cerebrospinal fluid as biomarker for disease course monitoring in primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol*. 2012;109(2):239-44.
31. Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, Schiff D, Hall AJ, Shenkier TN, et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol*. 2007;18(11):1851-5.
32. Cassoux N, Giron A, Bodaghi B, Tran TH, Baudet S, Davy F, et al. IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(7):3253-9.
33. Araujo I, Coupland SE. Primary Vitreoretinal Lymphoma -- A Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(3):283-9.
34. AlQahtani A, Touitou V, Cassoux N, Akin C, Merle-Beral H, Bodaghi B, et al. More than a masquerade syndrome: atypical presentations of vitreoretinal lymphomas. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(3):189-96.
35. Sen HN, Bodaghi B, Hoang PL, Nussenblatt R. Primary intraocular lymphoma: diagnosis and differential diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17(3):133-41.
36. Whitcup SM, de Smet MD, Rubin BI, Palestine AG, Martin DF, Burnier M, Jr., et al. Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis. *Ophthalmology*. 1993;100(9):1399-406.
37. Levy-Clarke GA, Chan CC, Nussenblatt RB. Diagnosis and management of primary intraocular lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19(4):739-49, viii.
38. Cassoux N, Merle-Beral H, Leblond V, Bodaghi B, Milea D, Gerber S, et al. Ocular and central nervous system lymphoma: clinical features and diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2000;8(4):243-50.
39. Chan CC, Sen HN. Current concepts in diagnosing and managing primary vitreoretinal (intraocular) lymphoma. *Discov Med*. 2013;15(81):93-100.
40. Jaehne D, Coupland SE. [Primary vitreoretinal lymphoma]. *Ophthalmologe*. 2018;115(4):343-56.

41. Gass JD, Sever RJ, Grizzard WS, Clarkson JG, Blumenkranz M, Wind CA, et al. Multifocal pigment epithelial detachments by reticulum cell sarcoma. A characteristic fundus picture. *Retina*. 1984;4(3):135-43.
42. Gass JD, Weleber RG, Johnson DR. Non-Hodgkin's lymphoma causing fundus picture simulating fundus flavimaculatus. *Retina*. 1987;7(4):209-14.
43. Mochizuki M, Singh AD. Epidemiology and clinical features of intraocular lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17(2):69-72.
44. Kimura K, Usui Y, Goto H, Japanese Intraocular Lymphoma Study G. Clinical features and diagnostic significance of the intraocular fluid of 217 patients with intraocular lymphoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56(4):383-9.
45. Gill MK, Jampol LM. Variations in the presentation of primary intraocular lymphoma: case reports and a review. *Surv Ophthalmol*. 2001;45(6):463-71.
46. Li M, Ye J. [Research progress in primary intraocular lymphoma]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2015;51(10):795-800.
47. Yeh S, Faia LJ, Nussenblatt RB. Advances in the diagnosis and immunotherapy for ocular inflammatory disease. *Semin Immunopathol*. 2008;30(2):145-64.
48. Kitiratschky VB, Deuter C, Beck R, Schulte B, Muller H, Blumenstock G, et al. Relationship between suspected reasons of intraocular inflammation and the results of diagnostic vitrectomy: an observational study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23(1):59-66.
49. Fardeau C, Lee CP, Merle-Beral H, Cassoux N, Bodaghi B, Davi F, et al. Retinal fluorescein, indocyanine green angiography, and optic coherence tomography in non-Hodgkin primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):886-94, 94 e1.
50. Egawa M, Mitamura Y, Hayashi Y, Naito T. Spectral-domain optical coherence tomographic and fundus autofluorescence findings in eyes with primary intraocular lymphoma. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:335-41.
51. Coupland SE, Perez-Canto A, Hummel M, Stein H, Heimann H. Assessment of HOPE fixation in vitrectomy specimens in patients with chronic bilateral uveitis (masquerade syndrome). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(9):847-52.
52. Coupland SE. Analysis of intraocular biopsies. *Dev Ophthalmol*. 2012;49:96-116.
53. Davis JL. Intraocular lymphoma: a clinical perspective. *Eye (Lond)*. 2013;27(2):153-62.
54. Davis JL, Miller DM, Ruiz P. Diagnostic testing of vitrectomy specimens. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(5):822-9.
55. Wittenberg LA, Maberley DA, Ma PE, Wade NK, Gill H, White VA. Contribution of vitreous cytology to final clinical diagnosis fifteen-year review of vitreous cytology specimens from one institution. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1944-50.
56. Wakefield D, Zierhut M. Intraocular lymphoma: more questions than answers. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17(1):6-10.
57. Gonzales JA, Chan CC. Biopsy techniques and yields in diagnosing primary intraocular lymphoma. *Int Ophthalmol*. 2007;27(4):241-50.
58. Bonzheim I, Sander P, Salmeron-Villalobos J, Susskind D, Szurman P, Gekeler F, et al. The molecular hallmarks of primary and secondary vitreoretinal lymphoma. *Blood Adv*. 2022;6(5):1598-607.
59. Missotten T, Tielemans D, Bromberg JE, van Hagen PM, van Lochem EG, van Dongen JJ, et al. Multicolor flowcytometric immunophenotyping is a valuable tool for detection of intraocular lymphoma. *Ophthalmology*. 2013;120(5):991-6.
60. Fisson S, Ouakrim H, Touitou V, Baudet S, Ben Abdelwahed R, Donnou S, et al. Cytokine profile in human eyes: contribution of a new cytokine combination for differential diagnosis between intraocular lymphoma or uveitis. *PLoS One*. 2013;8(2):e52385.

61. Raja H, Snyder MR, Johnston PB, O'Neill BP, Caraballo JN, Balsanek JG, et al. Effect of intravitreal methotrexate and rituximab on interleukin-10 levels in aqueous humor of treated eyes with vitreoretinal lymphoma. *PLoS One*. 2013;8(6):e65627.
62. Baehring JM, Androudi S, Longtine JJ, Betensky RA, Sklar J, Foster CS, et al. Analysis of clonal immunoglobulin heavy chain rearrangements in ocular lymphoma. *Cancer*. 2005;104(3):591-7.
63. Merle-Beral H, Davi F, Cassoux N, Baudet S, Colin C, Gourdet T, et al. Biological diagnosis of primary intraocular lymphoma. *Br J Haematol*. 2004;124(4):469-73.
64. Wang Y, Shen D, Wang VM, Sen HN, Chan CC. Molecular biomarkers for the diagnosis of primary vitreoretinal lymphoma. *Int J Mol Sci*. 2011;12(9):5684-97.
65. Bonzheim I, Giese S, Deuter C, Susskind D, Zierhut M, Waizel M, et al. High frequency of MYD88 mutations in vitreoretinal B-cell lymphoma: a valuable tool to improve diagnostic yield of vitreous aspirates. *Blood*. 2015;126(1):76-9.
66. Kakkassery V, Schroers R, Coupland SE, Wunderlich MI, Schargus M, Heinz C, et al. Vitreous microRNA levels as diagnostic biomarkers for vitreoretinal lymphoma. *Blood*. 2017;129(23):3130-3.
67. Minezaki T, Usui Y, Asakage M, Takanashi M, Shimizu H, Nezu N, et al. High-Throughput MicroRNA Profiling of Vitreoretinal Lymphoma: Vitreous and Serum MicroRNA Profiles Distinct from Uveitis. *J Clin Med*. 2020;9(6).
68. Peterson K, Gordon KB, Heinemann MH, DeAngelis LM. The clinical spectrum of ocular lymphoma. *Cancer*. 1993;72(3):843-9.
69. Fend F, Ferreri AJ, Coupland SE. How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma. *Br J Haematol*. 2016;173(5):680-92.
70. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger AF, Preusser M, Ruda R, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):e322-32.
71. Le Guin CH, Metz K, Bornfeld N. [Primary Intraocular Lymphoma: Relevance of Diagnostic Vitrectomy]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2017;234(12):1524-32.
72. Grimm SA, McCannel CA, Omuro AM, Ferreri AJ, Blay JY, Neuwelt EA, et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology*. 2008;71(17):1355-60.
73. Nussenblatt RB, Chan CC, Wilson WH, Hochman J, Gottesman M, Cns, et al. International Central Nervous System and Ocular Lymphoma Workshop: recommendations for the future. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006;14(3):139-44.
74. de Smet MD, Nussenblatt RB, Davis JL, Palestine AG. Large cell lymphoma masquerading as a viral retinitis. *Int Ophthalmol*. 1990;14(5-6):413-7.
75. Shah GK, Kleiner RC, Augsburger JJ, Gill MK, Jampol LM. Primary intraocular lymphoma seen with transient white fundus lesions simulating the multiple evanescent white dot syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(4):617-20.
76. Behbehani RS, Vacarezza N, Sergott RC, Bilyk JR, Hochberg F, Savino PJ. Isolated optic nerve lymphoma diagnosed by optic nerve biopsy. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(6):1128-30.
77. Jiang T, Zhao Z, Chang Q. Evaluation of cytologic specimens obtained during experimental vitreous biopsy using B-cell lymphoma line. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(6):911-7.
78. van Dongen JJ, Langerak AW, Bruggemann M, Evans PA, Hummel M, Lavender FL, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia*. 2003;17(12):2257-317.
79. Schmidt J, Salaverria I, Haake A, Bonzheim I, Adam P, Montes-Moreno S, et al. Increasing genomic and epigenomic complexity in the clonal evolution from in situ to manifest t(14;18)-positive follicular lymphoma. *Leukemia*. 2014;28(5):1103-12.

80. Dutta Majumder P, Chen EJ, Shah J, Ching Wen Ho D, Biswas J, See Yin L, et al. Ocular Syphilis: An Update. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(1):117-25.
81. Furtado JM, Simoes M, Vasconcelos-Santos D, Oliver GF, Tyagi M, Nascimento H, et al. Ocular syphilis. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(2):440-62.
82. Kalogeropoulos D, Sakkas H, Mohammed B, Vartholomatos G, Malamos K, Sreekantam S, et al. Ocular toxoplasmosis: a review of the current diagnostic and therapeutic approaches. *Int Ophthalmol*. 2022;42(1):295-321.
83. Huth A, Roth M, Viestenz A. [Endogenous Candida endophthalmitis]. *Ophthalmologie*. 2024;121(4):272-81.
84. Pecanha-Pietrobom PM, Colombo AL. Mind the gaps: challenges in the clinical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(6):441-8.
85. Jahnke K, Thiel E, Abrey LE, Neuwelt EA, Korfel A. Diagnosis and management of primary intraocular lymphoma: an update. *Clin Ophthalmol*. 2007;1(3):247-58.
86. Mapelli C, Invernizzi A, Barteselli G, Pellegrini M, Tabacchi E, Staurenghi G, et al. Multimodal Imaging of Vitreoretinal Lymphoma. *Ophthalmologica*. 2016;236(3):166-74.
87. Chan CC. Molecular pathology of primary intraocular lymphoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2003;101:275-92.
88. Chan CC, Wallace DJ. Intraocular lymphoma: update on diagnosis and management. *Cancer Control*. 2004;11(5):285-95.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Augenklinik Sulzbach der Knappschaft Kliniken Saar, Sulzbach/Saar unter der Betreuung von Herrn Professor Dr. med. Peter Szurman durchgeführt.

Frau Professor Dr. med. Daniela Süsskind (Oberärztin der Universitäts-Augenklinik Tübingen) begleitete mich in ihrer Funktion als Zweitbetreuerin während des Projektes.

Die Studie wurde in gemeinsamer konzeptioneller Arbeit zusammen mit Herrn Professor Dr. med. Peter Szurman, dem Direktor der Augenklinik Sulzbach, und Frau Professor Dr. med. Daniela Süsskind entwickelt.

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte eigenständig durch meine Auswertung der digitalen Patientenakten im internen Krankenhausinformationssystem der Augenklinik Sulzbach.

Nach fachlicher Beratung durch Dr. rer. nat. Rudolf Siegel (ehemaliger Mitarbeiter am Department für Arbeits- und Organisationspsychologie der Universität des Saarlandes), erfolgte die statistische Auswertung durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Saarbrücken, den 20.09.2025

Clemens Niklas Rudolph

8 Danksagung

Zuallererst möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Peter Szurman, für die kompetente Betreuung sowie die tatkräftige Unterstützung während der gesamten Arbeit bedanken. Das konstruktive Feedback und seine Expertise haben maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Bei Frau Professor Dr. med. Daniela Süsskind möchte ich mich ebenso für die zuverlässige Betreuung im Rahmen meiner Promotionsarbeit herzlich bedanken.

Bei Herrn Dr. rer. nat. Rudolf Siegel möchte ich mich für die kompetente Beratung im Rahmen der Datenauswertung bedanken.

Bei Herrn Professor Dr. med. Falko Fend möchte ich mich für die Bereitstellung der histologischen Bildermaterialien bedanken.

Ein Dank gilt auch meinem leitenden Oberarzt, Herrn Privatdozent Dr. med. Karl Boden, für seine kontinuierliche Unterstützung und seine hilfreichen Ratschläge.

Ebenso danke ich meinem Oberarzt, Herrn Dr. med. Philip Wakili, für seine Ermutigung, seine wertvollen Anregungen und die motivierenden Gespräche, die mir in schwierigen Phasen sehr geholfen haben.

Mein tiefster Dank gilt meiner Familie, meinen Eltern und meiner Schwester, die mich mit ihrer bedingungslosen Unterstützung, ihrem Zuspruch und ihrer Geduld auf diesem Weg begleitet haben. Ohne ihre Rückendeckung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.