

Ophthalmologie 2021 · 118:1013–1023
<https://doi.org/10.1007/s00347-020-01319-8>
 Eingegangen: 25. September 2020
 Überarbeitet: 17. Dezember 2020
 Angenommen: 29. Dezember 2020
 Online publiziert: 27. Januar 2021
 © Der/die Autor(en) 2021



Isabel Bachmeier¹ · Christiane Blecha¹ · Jürgen Föll² · Daniel Wolff³ · Herbert Jägle¹

¹ Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

² Abteilung für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

³ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

Makulopathie bei Sichelzellerkrankung

Der nachfolgende Artikel wird Ihnen ver-raten, warum eine Erkrankung, die vor-wiegend im „fernen Afrika“ anzutreffen ist und die roten Blutkörperchen betrifft, auch einem deutschen Augenarzt bege-gnen kann und deshalb auch Ihr Interesse wecken dürfte.

Hintergrund

Epidemiologie, Pathogenese und klinische Manifestation der Sichelzellerkrankung

Die Sichelzellerkrankung (SZE) zählt zu den weltweit häufigsten und klinisch be-deutsamsten erblichen Hämoglobinopa-thien, für welche ca. 5 % der Weltbevölke-rung Mutationsträger sind [48, 59]. Pro Jahr sind ca. 300.000 Neugeborene, davon 75 % in subsaharischen Regionen Afri-kas, betroffen. Weitere Endemiegebiete sind Indien, der Nahe Osten und der (vor-wiegend östliche) Mittelmeerraum (u. a. Süditalien, Balkan, Griechenland, Tür-kei). Durch Migration aus endemischen Gebieten findet man auch in nördliche-ren europäischen Ländern eine steigen-de Prävalenz der Erkrankung [59]. In Deutschland wird die aktuelle Prävalenz der SZE auf ca. 3000 geschätzt mit einer steigenden Tendenz durch Migranten aus Syrien, dem Irak und Zentralafrika [37, 38].

Bei der SZE handelt es sich um eine monogenetisch vererbte Hämoglobino-pathie durch eine Punktmutation im β -Globin-Gen auf Chromosom 11p15.5. Der Austausch einer einzelnen Ami-nosäure ($\beta 6$ Glu \rightarrow Val) des normalen Hämoglobin HbA verändert die Eigen-

schaften des so entstandenen anormalen Hämoglobin HbS derart, dass es bei Des-oxygenierung polymerisiert [19]. Dies führt zur namensgebenden sichelförmigen Veränderung der Erythrozyten. Die sog. Sichelzellen sind fragil und weni-ger verformbar, was zu Hämolyse und rezidivierenden schmerzhaften vasook-klusiven Krisen führt. Darüber hinaus werden durch Induktion von oxidati-vem Stress inflammatorische Prozesse in Gang gesetzt, woraus eine chronische Vaskulopathie resultiert. Diese kann die Mikrozirkulation aller Organsysteme betreffen und u. a. zu Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, pulmonaler Hyperto-nie, ischämischen und hämorrhagischen ZNS-Infarkten oder Osteonekrosen füh-ren [59]. Betroffene Patienten versterben häufig an kardiovaskulären, respirato-rischen oder zerebrovaskulären Kom-plikationen. Der Genotyp beeinflusst den Phänotyp, wobei der homozygote HbSS-Genotyp und der gemischt he-terozygote HbS β^0 Thal(β -Thalassämie)-Genotyp tendenziell mit schwereren kli-nischen Verläufen assoziiert sind als der gemischt heterozygote HbSC-Genotyp (HbC entsteht durch die Substitution $\beta 6$ Glu \rightarrow Lys) [76].

Aufgrund des komplexen und weit-greifenden klinischen Bildes hat sich die Bezeichnung „Sichelzellerkrankung“ durchgesetzt. Nur der HbSS-Genotyp wird im englischen Sprachraum noch als „Sichelzellanämie“ bezeichnet.

Okuläre Manifestation

Die okuläre Manifestation umfasst u. a. kommaförmige Bindehautgefäße, ein

Sekundärglaukom durch Hyphäma oder Rubeosis iridis und orbitale Komplika-tionen [18, 57]. Weitaus bekannter sind die retinalen Komplikationen, wobei man eine proliferative und eine nichtpro-liferative Sichelzellretinopathie (SZR) unterscheidet [77]. Unabhängig davon kann eine Makulopathie auftreten [46]. Zur Veranschaulichung dienen 2 Fall-vorstellungen von Patienten mit SZE, bevor auf die verschiedenen Formen der retinalen Beteiligung bei SZE detailliert eingegangen wird.

Fallvorstellung 1

In der Augenklinik des Universitätsklimi-kum Regensburg wurde eine 20-jährige Patientin mit seit der Kindheit bekann-ter HbSS-SZE vor geplanter Stammzell-transplantation (HSCT [„hematopoietic stem cell transplantation“]) untersucht. Die Indikation zur HSCT wurde wegen zahlreicher Komplikationen der SZE mit teils schwerwiegenden Komplika-tionen an verschiedenen Organsystemen (multiple Schmerzkrisen, akute Tho-raxsyndrome, Lungenembolien, ZNS-Ischämien, multiple Osteonekrosen) gestellt. Die Patientin war okulär be-schwerdefrei mit einem unkorrigierten Visus von 1,0 beidseits. Spaltlampen-mikroskopisch zeigten sich unauffällige Befunde mit klaren brechenden Medien. Die Fundoskopie ergab vitale Sehnerven mit unauffälliger zentraler und periphe-rer Netzhaut (Abb. 1a) ohne Hinweise auf eine Sichelzellretinopathie oder an-gioide Streifen. Überraschenderweise zeigte sich in der OCT eine Verdünnung der zentralen Netzhaut, die insbesonde-

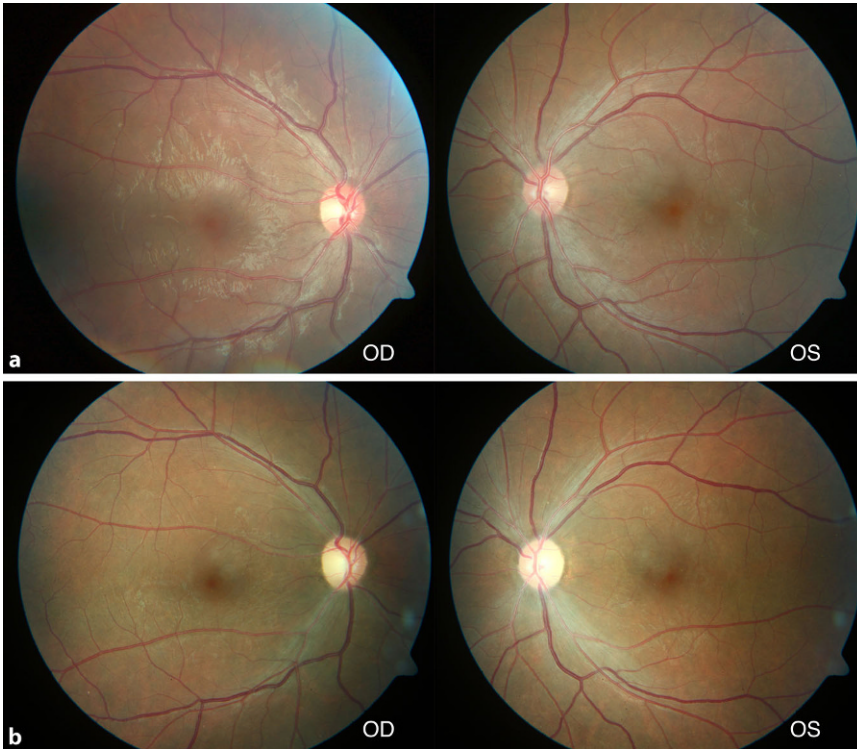


Abb. 1 ▲ Fall 1 – Farbfundusbilder beider Augen **a** einer 20-jährigen Patientin mit HbSS-Sichelzellerkrankung bei Erstvorstellung; es bestanden unauffällige fundoskopische Befunde und **b** nach 15 Monaten: die Makula entwickelte einen stumpfen Aspekt, und es trat eine beidseitige Papillenabblassung ein

re die inneren Netzhautschichten betraf und im temporalen Makulabereich besonders ausgeprägt war (▣ **Abb. 2a**). Aufgrund der allgemeinen Situation der Patientin musste auf Spezialuntersuchungen verzichtet werden. Die Patientin wies im weiteren Verlauf eine milde okuläre Graft-versus-Host-Disease (GvHD) auf, welche mit Tränenersatzmitteln und später auch Ciclosporin A AT (Ikervis®, Santen GmbH, München, Deutschland) behandelt wurde, und berichtete von einer intermittierenden Visusminderung. Es bestanden leicht schwankende Visuswerte rechts zwischen 0,6 und 1,0 und links zwischen 0,8 und 1,0, die 15 Monate später auf 0,5 abgefallen waren. Die Verdünnung der zentralen Netzhaut war fortgeschritten und betraf nun den gesamten Makulabereich (▣ **Abb. 2b**). Es zeigte sich fundoskopisch beidseits auch eine Papillenabblassung (▣ **Abb. 1b**) mit Abnahme der retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNFL) im Papillen-OCT (▣ **Abb. 3**). Im ergänzten Muster-ERG zeigten sich reduzierte Amplituden und im Muster-VEP keine reproduzierba-

re Wellenform. Eine Literaturrecherche erbrachte schließlich eine Übereinstimmung der vorliegenden Veränderungen mit Beschreibungen der Sichelzellmakulopathie (SZM).

Fallvorstellung 2

Ein junger Patient (12 Jahre) hatte eine seit 10 Jahren bekannte HbSS-SZE mit multiplen Komplikationen (u. a. Schmerzkrisen, eine aplastische Krise nach Parvo-B19-Infektion und erste Hinweise einer Sichelzellnephropathie mit Proteinurie), weshalb er bereits mehrfach Bluttransfusionen erhalten hatte. Er war ebenfalls ophthalmologisch asymptomatisch und wies einen unkorrigierten Visus von beidseits 1,0 auf. Spaltlampenmikroskopisch zeigten sich kommaförmige Bindehautgefäße (▣ **Abb. 4**). Retinale Veränderungen (insbesondere Zeichen einer peripheren SZR oder angioide Streifen) bestanden nicht. Die OCT ergab insbesondere am rechten Auge eine temporale Makulaverdünnung, die in der OCT-A mit

nicht perfundierten Arealen im tiefen Kapillarplexus (DCP [„deep capillary plexus“]) korrespondierte (▣ **Abb. 5**).

Sichelzellretinopathie

Bei der SZR unterscheidet man proliferative und nichtproliferative Veränderungen [77]. Die von Goldberg 1971 etablierte Stadieneinteilung der proliferativen SZR (PSR) umfasst 5 Stadien (▣ **Tab. 1**; [25]). Die Stadien I und II stellen streng genommen nichtproliferative Stadien dar und bezeichnen periphere nicht perfundierte Netzhautareale (Stadium I) und die Ausbildung arteriovenöser Gefäßanastomosen (Stadium II). Das Stadium III ist durch Tiefseefächer-artige Neovaskularisationen („sea fans“) an der Grenze von vaskularisierter zu nicht vaskularisierter Netzhaut gekennzeichnet. Diese okkludieren und bilden sich im Gegensatz zu Proliferationen anderer Genese (z. B. diabetische Retinopathie) in einem hohen Prozentsatz spontan zurück (Autoinfarzierung)[16]. Sie können jedoch auch zur Glaskörperblutung (Stadium IV) oder traktionsbedingten bzw. rhegmatogenen Netzhautablösung (Stadium V) führen. Angaben zur Prävalenz der PSR schwanken stark zwischen verschiedenen Studien und sind von verschiedenen Faktoren abhängig. Generell nimmt die Prävalenz mit dem Alter zu [7, 42]. Patienten mit dem HbSC-Genotyp erleiden im Vergleich zum HbSS-Genotyp häufiger eine PSR und schwerere Verläufe einer PSR [42]. Die Schwere der PSR korreliert auch mit der Schwere des systemischen klinischen Verlaufs [26, 42].

Neben den genannten Befunden der PSR beinhaltet die retinale Beteiligung auch nichtproliferative Veränderungen wie sog. Lachsflecken („salmon patches“). Diese stellen meist unter der ILM gelegene durch Hämolyse lachsfarbene Blutungen dar, die spurlos abheilen können oder sog. Glitzerflecken („iridescent spots“) hinterlassen können. Es können aber auch durch reaktive fokale RPE-Hyperplasie und -Migration pigmentierte chorioretinale Narben, sog. schwarze Sonnenflecken („black sunbursts“), entstehen [21].

Es wurde auch ein gehäuftes Auftreten einer Tortuositas vasorum [70] und von „angioid streaks“ bei SZE beschrieben [51].

Sichelzellmakulopathie

Bereits in den 70er-Jahren wurden makuläre Veränderungen im Rahmen einer SZE beschrieben. Romayanada et al. zeigten 1973 in histologischen Untersuchungen eine Verdünnung der inneren Netzhautschichten (Ganglionzell- und innere Körnerschicht) [63]. Im Jahr 1978 beschrieb Goldbaum mit dem Begriff „retinal depression sign“ eine fundoskopisch anomale Reflektivität der ILM infolge einer perfusionsbedingten Verdünnung der inneren Netzhaut [24]. Auch fluoreszeinangiographisch wurden bei SZE Gefäßveränderungen im Makulabereich, eine vergrößerte foveoläre avaskuläre Zone und nicht perfundierte perifoveale Areale dargestellt [3, 5, 70]. Schon in diesen Arbeiten zeigte sich eine Prädilektion der temporalen Makula. Eine Erklärung lieferten Stevens et al., die die Gefäße im

Bereich der temporalen Raphe als Endgefäße beschrieben und dementsprechend die von ihnen perfundierten Netzhautareale als eine Art Wasserscheide der retinalen Perfusion [70].

Eine temporale Verdünnung der Makula in der SD-OCT wurde erstmals von Murthy et al. im Jahr 2011 bei asymptomatischen Patienten mit vollem Visus beschrieben [50]. Im selben Jahr veröffentlichten Hoang et al. eine gehäuft bei SZE-Patienten beobachtete zentrale Makulaverdünnung mit Aufweitung der fovealen Depression („foveal splaying“) [33]. Diese Veränderung wurde später von Mathew et al. jedoch eher als Normvariante bei Dunkelhäutigen und bei Patienten afrikanischer Abstammung gewertet [46].

Schließlich wurde, ebenfalls bei asymptomatischen Patienten, mittels OCT-A nachgewiesen, dass die Atrophie auf eine Perfusionsstörung vornehmlich im DCP zurückzuführen ist [30, 31], also auf einer fokalen arteriolen Okklusion beruht. Es konnte gezeigt werden, dass auch asymptomatische Patienten in der (Mikro-)Pe-

rimetrie zentrale und parazentrale Skotome [14] und Einschränkungen im Farb- und Kontrastsehen [44] aufweisen. Hierbei korrespondierten die Gesichtsfeldbereiche herabgesetzter und fehlender Sensitivität mit Nonperfusionsarealen im DCP [65]. Auch elektrophysiologisch ließen sich bei asymptomatischen Patienten Makulafunktionsstörungen mittels multifokalem ERG nachweisen [8].

Aus einer Studie von Martin et al. geht hervor, dass die SZM bereits früh in der Kindheit auftritt [45] und damit deutlich früher als die periphere SZR, für die der Gipfel des Auftretens im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter liegt [7]. Die Prävalenz der SZM wird mit bis zu 64% der SZE-Patienten angegeben [45]. Sie betrifft Patienten mit HbSS-SZE möglicherweise häufiger als Patienten mit HbSC-SZE [46], während es sich bei der PSR genau andersherum verhält [42]. Auch wenn eine temporale Makulaverdünnung unabhängig vom gleichzeitigen Vorliegen einer PSR auftreten kann, so scheint sie dennoch mit dem Grad peripherer Nonperfusion zu kor-

Hier steht eine Anzeige.

relieren und mit einem höheren Risiko einer PSR vergesellschaftet zu sein [46]. Auch wurde das Vorliegen einer SZM mit einem vermehrten Auftreten von zerebrovaskulären Komplikationen assoziiert, wodurch die SZM trotz asymptomatischen Verlaufs und trotz fehlender Therapieoptionen klinische Relevanz erlangt [45].

Optikusneuropathie und parapapilläre Nervenfaserschicht

Zusätzlich zur Makulaverdünnung wies der von uns beschriebene Fall 1 im Verlauf eine Papillenabblassung mit Abnahme der parapapillären RNFL auf.

Vielfach wurde postuliert, dass Patienten mit SZE einem erhöhten Risiko unterliegen, ausgelöst durch einen Augeninnendruckanstieg eine Ischämie im Bereich des Sehnerven zu erleiden [27]. Zudem wurde ein erhöhtes Risiko für eine ischämische Optikopathie im Rahmen nichtokulärer Operationen beschrieben [64]. Es wurden auch Kasuistiken zu sich spontan entwickelnden AIONs [39] und PIONs [58, 69] veröffentlicht.

Darüber hinaus kann eine chronische Mikroangiopathie der den Sehnervkopf versorgenden Gefäße, vergleichbar mit der diabetischen Optikopathie, im Verlauf zur Papillenabblassung führen [68]. Bei SZE-Patienten ohne Glaukom wurde eine Abnahme der parapapillären RNFL mittels OCT beobachtet, deren Ausmaß mit der Schwere der Makulopathie [15] und deren Progredienz mit dem Vorhandensein zerebrovaskulärer Komplikationen [72] korrelierte. Auch für andere vaskuläre Retinopathien (Diabetes, arterieller Verschluss, HIV-Mikrovaskulopathie) wurde eine Abnahme der parapapillären RNFL beschrieben [4, 41, 56].

Differenzialdiagnostische Überlegungen

Medikamentennebenwirkungen

Häufig bei SZE verabreichte Medikamente sind Substanzen aus der Gruppe der Chelatbildner. Bei wiederholt notwendigen Bluttransfusionen überschreitet die anfallende Menge an Eisen die Kapazität des Körpers, Eisen zu binden und

Ophthalmologe 2021 · 118:1013–1023 <https://doi.org/10.1007/s00347-020-01319-8>
© Der/die Autor(en) 2021

I. Bachmeier · C. Blecha · J. Föll · D. Wolff · H. Jägle

Makulopathie bei Sichelzellerkrankung

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Sichelzellerkrankung (SZE) ist eine hereditäre Hämoglobinopathie, die durch rezidivierende vaso-okklusive Episoden zur Mikrozirkulationsstörung verschiedener Organsysteme mit teils letalem Ausgang führt. Bei der okulären Manifestation der SZE ist am bekanntesten die periphere Sichelzellretinopathie (SZR). Unabhängig davon kann es bereits früh im Krankheitsverlauf zur Sichelzellmakulopathie (SZM) kommen.

Methoden. Review der internationalen und deutschsprachigen Literatur zur okulären Beteiligung bei SZE mit Fokus auf die SZR und SZM sowie Überblick über aktuelle systemische Therapieansätze bei SZE anlässlich der Vorstellung zweier Patienten mit HbSS-SZE.

Ergebnis und Schlussfolgerung. Im Gegensatz zur SZR ist die SZM mit temporalen

Verdünnung der inneren Netzhautschichten erst in den letzten 5 Jahren mit der Einführung von SD-OCT und OCTA vermehrt in die Literatur eingegangen. Unabhängig vom Vorliegen einer SZR kann es immerhin bei etwa der Hälfte der Patienten bereits früh im Krankheitsverlauf zu einer SZM kommen. Das Krankheitsbild wird auch in Deutschland durch den Fortschritt der systemischen Therapiemöglichkeiten und aufgrund von Migration präsenar werden. Durch Wissen um diese Komplikation der SZE kann eine frühzeitige Diagnosestellung erfolgen und unnötige Diagnostik vermieden werden.

Schlüsselwörter

Sichelzellmakulopathie · Makulaverdünnung · Retinopathie · Optikopathie · OCT-Angiographie

Maculopathy in sickle cell disease

Abstract

Background. Sickle cell disease (SCD) is a hereditary hemoglobinopathy, which leads to microcirculatory disturbances of various organ systems through recurrent vaso-occlusive episodes, with a possibly fatal outcome. Sickle cell retinopathy (SCR) is the best described ocular manifestation of SCD. Irrespective of the presence of peripheral SCR, sickle cell maculopathy (SCM) can occur early in the course of the disease.

Methods. Review of the international and German literature on ocular involvement in SCD with a focus on SCR and SCM and an overview of current systemic therapeutic approaches in SCD on the occasion of the presentation of two patients with HbSS SCD.

Results and conclusion. In contrast to SCR, SCM with temporal thinning of the inner

retinal layers has only been increasingly described in the literature in the last 5 years, with the advent of SD-OCT and OCTA. Irrespective of the presence of SCR, as many as about half of the patients may develop SCM early in the course of the disease. As a result of progress in systemic therapeutic options and due to migration, the clinical picture will occur more often also in Germany. By knowing about this complication of SCD an early diagnosis can be made and unnecessary diagnostics can be avoided.

Keywords

Sickle cell maculopathy · Macular thinning · Retinopathy · Optic neuropathy · OCT angiography

auszuscheiden. Der potenziell für sämtliche Körperzellen toxische erhöhte Spiegel ungebundenen Eisens kann durch Verabreichung chelatbildender Substanzen gebunden und über den Urin oder die Fäzes ausgeschieden werden. Verfügbare Eisenchelatoren sind Deferoxamin und Deferasirox [54].

In Zusammenhang mit dem seit fast 60 Jahren eingesetzten Deferoxamin wur-

den RPE-Veränderungen teils mit Akkumulation von Material im Bereich der äußeren Retina, eine Schießscheibenmakulopathie, eine Verdickung der Bruch-Membran und seltener eine pseudovitelliforme Makulopathie beschrieben [10].

Für das seit 2002 verfügbare Deferasirox wurden milde makuläre Pigmentveränderungen [75], eine perifoveale Verdünnung der äußeren Netzhaut mit Un-

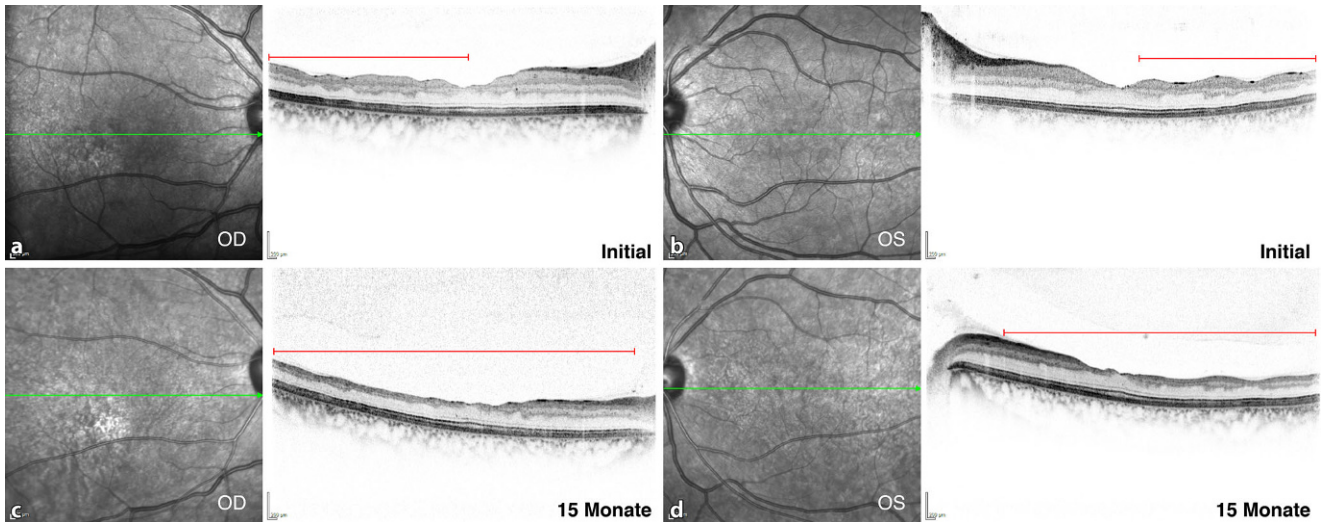


Abb. 2 ▲ Fall 1 – Optische Kohärenztomographie des rechten (a, c) und linken Auges (b, d). Eine initial temporal betonte Verdünnung der inneren Netzhautschichten (a, b) dehnte sich im Verlauf auf den gesamten Makulabereich aus (c, d). Die roten Balken markieren die Bereiche verdünnter Netzhaut

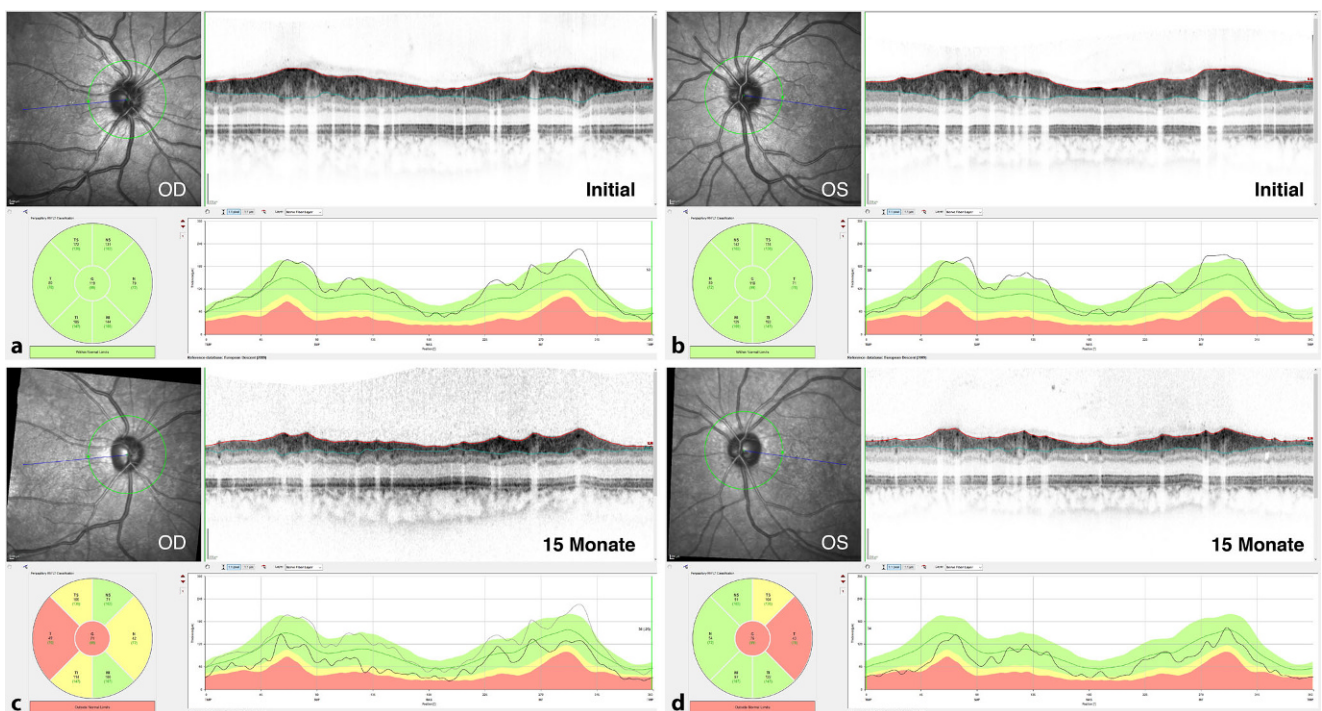


Abb. 3 ▲ Fall 1 – Optische Kohärenztomographie der Papillen des rechten (a, c) und linken Auges (b, d). Die retinale Nervenfaserschichtdicke lag initial in allen Sektoren im Normbereich (a, b) und nahm im Verlauf betont in den temporalen Sektoren ab (c, d)

terbrechung der ellipsoiden Zone ähnlich frühen OCT-Veränderungen unter Hydroxychloroquin-Einnahme [54] und eine Zunahme einer bereits vorbestehenden Deferoxamin-induzierten pseudovitelliformen Makulopathie nach Wechsel auf Deferasirox [10] beschrieben. Die Häufigkeit des Auftretens einer Makulo-

pathie wird in der Fachinformation mit 1:1000 bis 1:100 angegeben.

Die Deferoxamin- und Deferasirox-assoziierten Veränderungen und Funktionsstörungen sind nach Absetzen und Dosisreduktion teilweise reversibel. Diskutiert wird, dass die Schädigung auf einem direkten toxischen Effekt auf das RPE beruht oder indirekt auf eine Che-

latbildung mit für das RPE essenziellen Spurenelementen (Zink, Kupfer) zurückzuführen ist [10]. Während bei der Makulopathie durch Chelatbildner Veränderungen im Bereich der äußeren Netzhaut teils mit Materialablagerung im Vordergrund stehen, ist die SZM durch eine Verdünnung der inneren Netzhautschichten ohne Ablagerungen gekennzeichnet.

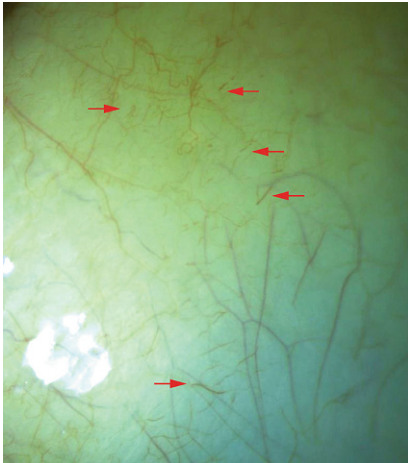


Abb. 4 ▲ Fall 2 – Vorderabschnittsfoto des linken Auges eines 12-jährigen Patienten mit HbSS-Sichelzellerkrankung. Die Pfeile zeigen auf die charakteristischen kommaförmigen Bindehautgefäße

Abraham et al. postulierten zudem, dass auch eine Eisen- und Ferritinablagerung selbst durch einen toxischen Effekt zur irreversiblen Schießscheibenmakulopathie führen kann. Die Annahme stützt sich jedoch auf eine Einzelfallbeobachtung [2].

Auch andere bei SZE eingesetzte Medikamente können Makulopathien verursachen. Ding et al. fanden histologisch eine Atrophie der inneren Netzhaut mit einem massiven Untergang retinaler Ganglienzellen nach Einnahme des Purinanalogs Fludarabin, welches als Zytostatikum zur Vorbereitung vor HSCT eingesetzt wird [17]. Die Patienten hatten jedoch eine akute Visusminderung über wenige Wochen bis auf Lichtscheinwahrnehmung bzw. fehlende Lichtscheinwahrnehmung erlitten.

Für das Antimykotikum Fluconazol wurde die Entstehung eines zystoiden Makulaödems nach 1-jähriger oraler Einnahme beschrieben [43]. Ein Makulaödem konnte bei der von uns in Fall 1 vorgestellten Patientin auch nach Einnahme zu keinem Zeitpunkt festgestellt werden.

Retinale Komplikationen nach HSCT

Nach HSCT entwickeln bis zu 10% der Patienten eine retinale Mikroangiopathie, die auch eine Netzhautischämie

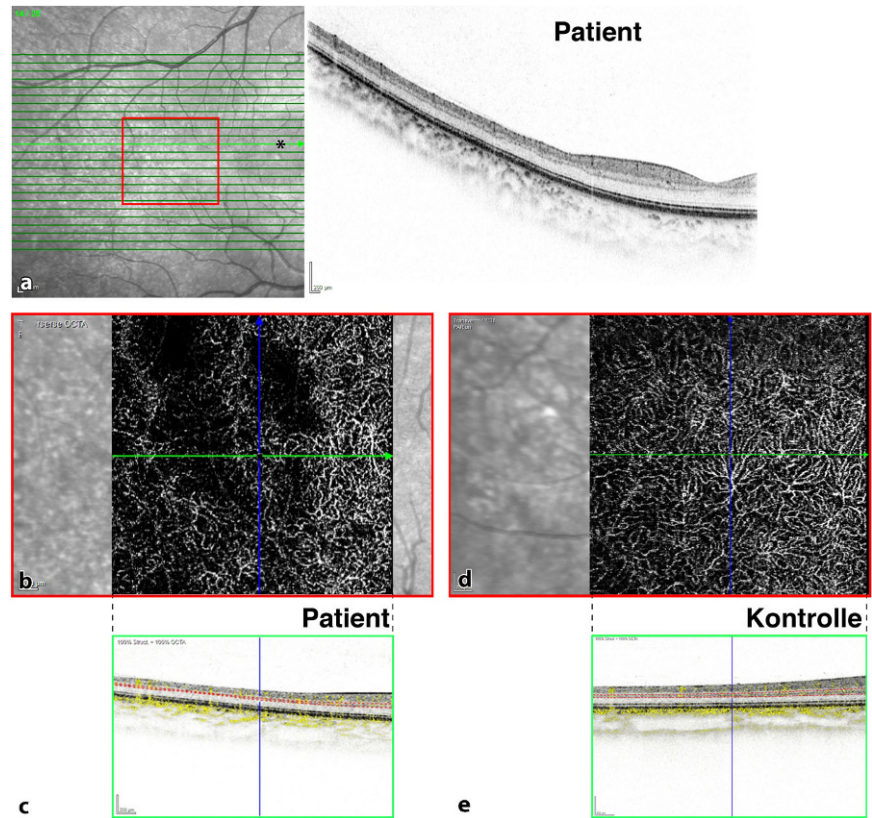


Abb. 5 ▲ Fall 2 – Optische Kohärenztomographie-Schnittbild (a) des rechten Auges des Jungen aus Fall 2 mit deutlicher Verdünnung der Netzhaut (Stern markiert die Foveola). Der rot gerahmte Bereich entspricht dem in (b) mit der optischen Kohärenztomographie-Angiographie (OCT-A) untersuchten Netzhautareal. Der Bereich verdünnter Netzhaut korrespondiert mit Nonperfuasionsarealen im tiefen Kapillarplexus (DCP). Die Lage des DCP ist im zugehörigen Schnittbild (c) mit gestrichelten roten Linien illustriert. Im Vergleich dazu die OCT-A des entsprechenden Bereichs einer 17-jährigen gesunden Kontrollperson ohne Perfusionsstörung im DCP (d) sowie die Lage des DCP im zugehörigen Schnittbild (e)

beinhalten kann [36]. Ursächlich ist eine Kombination aus Grunderkrankung, vorbereitender Therapie (Zytostatika, Bestrahlung) und GvHD. In der Regel zusätzlich vorliegende intraretinale Blutungen, Mikroaneurysmata, Cotton-wool-Herde oder harte Exsudate wurden bei der vorgestellten Patientin (Fall 1) zu keinem Zeitpunkt beobachtet. Die HSCT kann jedoch das rasche Fortschreiten der Makulaatrophie genauso wie die sich entwickelnde Papillenabblassung begünstigt haben.

Es werden im Zusammenhang mit HSCT selten Optikusneuropathien beschrieben wie auch bei der retinalen Mikroangiopathie auf dem Boden der Grunderkrankung, der vorbereitenden potenziell neurotoxischen Medikamente (wie das bereits erwähnte Zytostatikum Fludarabin) und der GvHD [36].

Zustand nach manifestem Arterienastverschluss

Der Verschluss eines makulaversorgenden Arterienasts führt nach einem initialen Nervenfaseroedem im Verlauf ebenfalls zur Atrophie und Verdünnung im Bereich der inneren Netzhautschichten [41]. In der Regel ist diese dann aber nicht asymptomatisch, sondern mit einem anamnestisch akuten Visusverlust und Zentralkotom vergesellschaftet [32].

Parazentrale akute mittlere Makulopathie (PAMM)

Der erstmals 2013 beschriebenen PAMM liegt ein Verschluss im Bereich des DCP zugrunde, sie ist assoziiert mit retinalen Gefäßerkrankungen, und als Auslöser gelten u. a. systemische Hypovolämie, virale Infekte, Migräne und Trau-

ma [61]. Während in der OCT initial eine fokale bandförmige Hyperreflektivität vorwiegend auf Höhe der inneren Körnerschicht besteht, entwickelt sich innerhalb von Monaten an dieser Stelle eine Verdünnung der inneren Körnerschicht und der äußeren plexiformen Schicht, begleitet von einer Verdickung der äußeren Körnerschicht. Insgesamt resultiert eine fokale Exkavation der inneren Netzhautoberfläche [52]. Im Allgemeinen ist sie im Akutstadium mit einer umschriebenen flauen gräulichen Fundusaufhellung verbunden und wird mit dem akuten Auftreten eines Skotoms symptomatisch. Aufgrund des identischen Pathomechanismus (Verschluss im DCP) und der späteren Entwicklung einer Atrophie im Bereich der inneren Netzhaut wird die PAMM von manchen Autoren sogar als die der SZM zugrunde liegende Vorläuferläsion diskutiert [34].

Alport-Syndrom

Das Alport-Syndrom ist eine hereditäre Basalmembranerkrankung, der ein Strukturdefekt von Kollagen-IV-Fasern zugrunde liegt und die vorwiegend die renalen Glomeruli betrifft. Sie geht mit einem progressiven Nierenversagen einher, häufig besteht eine Assoziation mit einer progredienten Innenohrschwerhörigkeit [29]. Die okuläre Manifestation umfasst neben einem Lenticonus anterior, einer Katarakt, kornealen Trübungen und retinalen Flecken auch eine Makulopathie [67]. Es wurde eine Verdünnung der temporalen Makula beschrieben, wie bei der SZM überwiegend im Bereich der inneren Netzhautschichten, wobei diese aber gleichmäßiger verdünnt sind als bei der SZM [66, 74]. Eine unregelmäßige Verdünnung der inneren Netzhautschichten bei ebenfalls beschriebenen Makulaschichtforamina ähnelt im Aspekt eher der SZM, ist aber auf die Fovea beschränkt [67].

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 1 Stadieneinteilung der proliferativen Sichelzellretinopathie (PSR) nach Goldberg [25]

| | |
|-------------|--|
| Stadium I | Periphere arterioläre Okklusionen |
| Stadium II | Arteriovenöse Anastomosen |
| Stadium III | Neovaskularisationen („sea fans“) |
| Stadium IV | Glaskörperblutung |
| Stadium V | Netzhautablösung (traktiv/rhegmatogen) |

Ophthalmologische Therapieoptionen

Behandlung bei erhöhtem Augeninnendruck

Die Ausbildung eines Hyphämas oder einer Rubeosis iridis kann zu einem Sekundärglaukom und aufgrund der ohnehin erhöhten Anfälligkeit für Gefäßverschlüsse rasch zur ischämischen Optikusneuropathie oder zum Zentralarterienverschluss führen [27]. Ob bereits ein Augeninnendruck von 25 mmHg Anlass für chirurgische Interventionen (z. B. Parazentese und Vorderkammerspülung bei Hyphäma) geben sollte, ist jedoch umstritten [40]. Wichtig ist es, Carboanhydrasehemmer zu vermeiden, da die damit einhergehende systemische Dehydratation bzw. Azidose zu erhöhter Blutviskosität in der Mikrozirkulation führen bzw. die Sichelzellbildung verstärken kann [20]. Dass dies auch für topisch applizierte Carboanhydrasehemmer (Dorzolamid, Brinzolamid) gelten könnte, ist denkbar – die Augentropfen könnten lokal in der Vorderkammer bei Hyphäma eine Sichelzellbildung verursachen mit Behinderung des Durchtritts der Sichelzellen durch das Trabekelmaschenwerk –, konnte bisher jedoch nicht nachgewiesen werden [40].

Laserbehandlung

Ziel einer Laserung ist es, eine Glaskörperblutung oder Traktionsablatio, also eine Progression der PSR zu Stadium IV bzw. V, zu verhindern. Frühere Ansätze, die „feeder vessels“ der Neovaskularisationsmembranen direkt zu koagulieren, wurden mittlerweile verlassen, da dies potenziell eine Glaskörperblutung, Netzhautrisse oder choroidale Neovaskularisationen verursachen kann. Vielmehr empfiehlt man bei „sea fans“ mit ausbleibender spontaner Autoinfarzierung eine

zirkuläre disseminierte Photokoagulation oder eine gezielte Laserung im Bereich der ischämischen Netzhautareale [62].

Anti-VEGF-Therapie

Auch eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie kann möglicherweise die Rückbildung von Neovaskularisationen und Glaskörperblutungen bewirken, ggf. auch als präoperative Eingabe vor einer geplanten ppV [11, 47, 49]. Allerdings gibt es keine klinischen Studien, die eine Anti-VEGF-Therapie mit einer Scatterlaser-Therapie vergleichen. Als mögliche Komplikation einer Anti-VEGF-Therapie wurde die Entwicklung eines Hyphäma beschrieben [6].

Pars-plana-Vitrektomie

Eine ppV ist bei nicht aufklarerender Glaskörperblutung oder Ablatio indiziert. Es wurde hierbei eine erhöhte Rate von Ablatiorezidiven, iatrogenen Foramina und postoperativen Hyphämata oder Vorderabschnittschämien beschrieben [13]. Zur Dissektion der Neovaskularisationsmembranen wird eher zu Segmentations- als zu Delaminationstechniken geraten, da bei Letzteren aufgrund stark adhärenter Membranen ein erhöhtes Risiko für iatrogene Netzhautrisse besteht [78].

Die PSR wird im Allgemeinen nur selten therapiebedürftig, zugleich liegen keine klaren therapeutischen Leitlinien oder Empfehlungen aufgrund schwacher Evidenz vor. Einen umso höheren Stellenwert hat die Behandlung der Grunderkrankung. Diese kann auch einem Auftreten retinaler Komplikationen bzw. schwerer Verläufe zuvorkommen [1].

Systemische Therapieoptionen

Das einzige krankheitsmodifizierende Medikament in Europa ist Hydroxycarbamid, das ab dem 2. Lebensjahr zugelassen ist (nach neuen Leitlinien empfohlen bereits ab 9. Lebensmonat). Unter anderem induziert es eine vermehrte Bildung von fetalem Hämoglobin (HbF), welches anders als das mutierte HbS nicht polymerisiert, sodass die Deformierung der Erythrozyten verhindert wird. Hierdurch wird die mediane Inzidenz schmerzhafter Krisen pro Jahr um 44% reduziert [12, 60]. (Austausch-)Transfusionen reduzieren die Konzentration an HbS und sind zur Behandlung bestimmter Akutkomplikationen erforderlich, können aber auch Teil eines langfristig ausgelegten Dauertherapiekonzepts v. a. bei Patienten mit ZNS-Komplikationen in Kombination mit Hydroxycarbamid sein [9]. In Erprobung sind mehrere neuere Medikamente, die die pathophysiologischen Mechanismen der Vasookklusion bei SZE lindern sollen, wie z. B. Voxelotor, Crizanlizumab und Rivipansel, die die Häufigkeit von Vasookklusion, Krankenhausaufenthalt und Schmerzmittelkonsum zu verringern scheinen [53, 73].

Zurzeit ist die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) für Patienten mit schwerwiegenden Komplikationen der SZE (Schlaganfälle, akute Thoraxsyndrome, signifikante andere Organschäden) die einzige angebotene kurative Therapieoption. Die myeloablative HSCT mit Knochenmark eines HLA-identischen Geschwister-spenders (MSD) ist derzeit Standard der Behandlung mit einem Gesamtüberleben von 90%, ereignisfreiem Überleben von 80% bei einer behandlungsbedingten Mortalität von 7% [23, 55]. Jedoch liegt die allgemeine Verfügbarkeit von MSD bei unter 14%, und die Wahrscheinlichkeit, einen passenden nichtverwandten Fremdspender (MUD) zu finden, liegt bei SZE-Patienten afrikanischer Herkunft unter 18% [28, 71]. Teilweise HLA-nicht-übereinstimmende Spender ersten Grades (sog. haplo-HSCT) können den Spenderpool auf durchschnittlich 2,7 pro Patient erhöhen [22].

Eine weitere Therapieoption ist die Gentherapie, bei der eigene (autologe) hämatopoetische Stammzellen des Patienten gewonnen und im Labor genetisch modifizierte β -Ketten (HbA^{T87Q}, „gene addition“) mithilfe eines lentiviralen Vektors dauerhaft im Genom integriert werden [35]. Die korrigierten Zellen werden dem Patienten dann nach einer myeloablativen Chemotherapie wieder zugeführt. Theoretisch ist ein kurativer Ansatz durch eine homologe Rekombination („gene correction“), also durch einen Austausch der Nukleotide, möglich. Dieser Goldstandard befindet sich noch in der vorklinischen Entwicklung. Eine weitere sehr interessante Methode ist die Induktion von HbF durch eine sog. „Genschere“. Dabei wird genomische DNA mit hoher Präzision modifiziert, um Insertionen sowie Deletionen (Indels) in die Erythroid-Enhancer-Region von BCL11A zu induzieren. Der Transkriptionsfaktor BCL11A, ein Regulator der HbF-Expression, unterdrückt die Expression der γ -Globin-Kette (HBG1, HBG2) innerhalb des HBB-Genclusters. Patienten mit natürlicher Variante von BCL11A exprimieren ungewöhnlich viel HbF-Ketten. Bei transfusionsabhängiger β -Thalassämie kann eine Hochregulierung von HbF die Notwendigkeit einer Transfusionstherapie verringern oder beseitigen, und bei der SZE könnten vaso-okklusive Krisen dadurch verringert werden [35]. Trotz vielversprechender Ergebnisse aus laufenden klinischen Studien fehlen für die Gentherapie noch Langzeitbeobachtungen über die Wirksamkeit und das Auftreten möglicher Nebenwirkungen.

Aufgrund von Migration aus endemischen Gebieten und aufgrund der angebotenen breiten Palette auch neuartiger Therapieoptionen werden zunehmend Patienten mit SZE in Deutschland behandelt werden. Daher wird auch deutschen Ophthalmologen das Krankheitsbild der SZR und SZM vermehrt begegnen, sodass es sich auch hierzulande lohnt, sich mit dieser interessanten Erkrankung auseinanderzusetzen.

Fazit für die Praxis

- Die Sichelzellerkrankung (SZE) zählt zu den häufigsten Hämoglobinopathien.
- Durch zunehmende Migration aus Endemiegebieten wird die SZE in Deutschland prävalenter werden und auch Ophthalmologen vermehrt begegnen.
- Retinale Komplikationen der SZE umfassen periphere nichtproliferative und proliferative Veränderungen sowie eine Makulopathie (SZM).
- Die SZM ist durch eine temporale Verdünnung der inneren Netzhautschichten gekennzeichnet. Sie findet durch Fortschritt der apparativen Diagnostik erst in den letzten 5 Jahren vermehrt Eingang in die internationale Literatur.
- Wissen um diese Form der okulären Komplikation der SZE verhindert durch eine frühzeitige Diagnosestellung unnötige Diagnostik.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Isabel Bachmeier
Klinik und Poliklinik
für Augenheilkunde,
Universitätsklinikum
Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11,
93053 Regensburg,
Deutschland
isabel.bachmeier@mac.com

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. I. Bachmeier, C. Blecha, J. Föll, D. Wolff und H. Jägle geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz

beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Abdalla Elsayed MEA, Mura M, Al Dhibi H et al (2019) Sickle cell retinopathy. A focused review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 257:1353–1364. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04294-2>
2. Abraham A (2018) Bull's eye maculopathy possibly due to iron overload in a child with thalassemia major: a case of possible "ferritin retinopathy". *Retin Cases Brief Rep*. <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000834>
3. Acacio I, Goldberg MF (1973) Peripapillary and macular vessel occlusions in sickle cell anemia. *Am J Ophthalmol* 75:861–866. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(73\)90892-1](https://doi.org/10.1016/0002-9394(73)90892-1)
4. Arantes TE, Garcia CR, Tavares IM et al (2012) Relationship between retinal nerve fiber layer and visual field function in human immunodeficiency virus-infected patients without retinitis. *Retina* 32:152–159. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31821502e1>
5. Asdourian GK, Nagpal KC, Busse B et al (1976) Macular and perimacular vascular remodelling in sickle cell haemoglobinopathies. *Br J Ophthalmol* 60:431–453. <https://doi.org/10.1136/bjo.60.6.431>
6. Babalola OE (2010) Intravitreal bevacizumab (avastin) associated with secondary hyphaema in a case of proliferative sickle cell retinopathy. *BMJ Case Rep* 2010:bcr1120092441. <https://doi.org/10.1136/bcr.11.2009.2441>
7. Ballas SK, Kesen MR, Goldberg MF et al (2012) Beyond the definitions of the phenotypic complications of sickle cell disease: an update on management. *Sci World J*. <https://doi.org/10.1100/2012/949535>
8. Beral L, Romana M, Lemonne N et al (2019) Multifocal electroretinogram findings in sickle cell maculopathy. *Eye (Lond)* 33:1939–1945. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0499-7>
9. Brousse V, Gandhi S, de Montalembert M et al (2013) Combined blood transfusion and hydroxycarbamide in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 160:259–261. <https://doi.org/10.1111/bjh.12104>
10. Bui K (2017) Pseudovittelliform maculopathy associated with deferoxamine toxicity: multimodal imaging and electrophysiology of a rare entity. *Digit J Ophthalmol* 23:11. <https://doi.org/10.5693/djo.02.2016.12.001>
11. Cai CX, Linz MO, Scott AW (2018) Intravitreal bevacizumab for proliferative sickle retinopathy: a case series. *J Vitreoretin Dis* 2:32–38. <https://doi.org/10.1177/2474126417738627>
12. Charache S, Terrin ML, Moore RD et al (1995) Design of the multicenter study of hydroxyurea in sickle

- cell anemia. *Control Clin Trials* 16:432–446. [https://doi.org/10.1016/S0197-2456\(95\)00098-4](https://doi.org/10.1016/S0197-2456(95)00098-4)
13. Chen RWS, Flynn HW, Lee W-H et al (2014) Vitreoretinal management and surgical outcomes in proliferative sickle retinopathy: a case series. *Am J Ophthalmol* 157:870–875.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.12.019>
 14. Chow CC, Genead MA, Anastasakis A et al (2011) Structural and functional correlation in sickle cell retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography and scanning laser ophthalmoscope microperimetry. *Am J Ophthalmol* 152:704–711.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.03.035>
 15. Chow CC, Shah RJ, Lim JI et al (2013) Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in sickle-cell hemoglobinopathies using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 155:456–464.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.09.015>
 16. Condon PI, Serjeant GR (1980) Behaviour of untreated proliferative sickle retinopathy. *Br J Ophthalmol* 64:404–411. <https://doi.org/10.1136/bjo.64.6.404>
 17. Ding X, Herzlich AA, Bishop R et al (2008) Ocular toxicity of fludarabine: a purine analog. *Expert Rev Ophthalmol* 3:97–109. <https://doi.org/10.1586/17469899.3.1.97>
 18. DoBK, Rodger DC (2017) Sickle cell disease and the eye. *Curr Opin Ophthalmol* 28:623–628. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000423>
 19. Eaton WA, Hofrichter J (1990) Sickle cell hemoglobin polymerization. *Adv Protein Chem* 40:63–279
 20. Finch CA (1972) Pathophysiological aspects of sickle cell anemia. *Am J Med* 53:1–6. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(72\)90110-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(72)90110-6)
 21. Gagliano DA, Goldberg MF (1989) The evolution of salmon-patch hemorrhages in sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol* 107:1814–1815. <https://doi.org/10.1001/archophth.1989.01070020896034>
 22. Gladstone DE, Zachary A, Fuchs EJ et al (2011) Desensitization for mismatched hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Blood* 118:1955–1955. <https://doi.org/10.1182/blood.V118.21.1955.1955>
 23. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F et al (2017) Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 129:1548–1556. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-745711>
 24. Goldbaum MH (1978) Retinal depression sign indicating a small retinal infarct. *Am J Ophthalmol* 86:45–55. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(78\)90013-2](https://doi.org/10.1016/0002-9394(78)90013-2)
 25. Goldberg MF (1971) Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am J Ophthalmol* 71:649–665. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(71\)90429-6](https://doi.org/10.1016/0002-9394(71)90429-6)
 26. Goldberg MF (1976) Retinal vaso-occlusion in sickling hemoglobinopathies. *Birth Defects Orig Artic Ser* 12:475–515
 27. Goldberg MF (1978) The diagnosis and treatment of sickled erythrocytes in human hyphemas. *Trans Am Ophthalmol Soc* 76:481–501
 28. Gragert L, Eapen M, Williams E et al (2014) HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med* 371:339–348. <https://doi.org/10.1056/NEJMSa1311707>
 29. Gubler M, Levy M, Broyer M et al (1981) Alport's syndrome. *Am J Med* 70:493–505. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90571-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90571-4)
 30. Han IC, Tadarati M, Pacheco KD, Scott AW (2017) Evaluation of macular vascular abnormalities identified by optical coherence tomography angiography in sickle cell disease. *Am J Ophthalmol* 177:90–99. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.02.007>
 31. Han IC, Tadarati M, Scott AW (2015) Macular vascular abnormalities identified by optical coherence tomographic angiography in patients with sickle cell disease. *JAMA Ophthalmol* 133:1337. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.2824>
 32. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB (2009) Branch retinal artery occlusion. *Ophthalmology* 116:1188–1194.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.01.015>
 33. Hoang QV, Chau FY, Shahidi M, Lim JI (2011) Central macular splaying and outer retinal thinning in asymptomatic sickle cell patients by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 151:990–994.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.12.010>
 34. Hussnain SA, Coody PA, Stoessel KM (2017) Paracentral acute middle maculopathy: precursor to macular thinning in sickle cell retinopathy. *BMJ Case Rep*. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-216124>
 35. Ikawa Y, Miccio A, Magrin E et al (2019) Gene therapy of hemoglobinopathies: progress and future challenges. *Hum Mol Genet* 28:R24–R30. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz172>
 36. Inamoto Y, Petriček I, Burns L et al (2019) Non-GVHD ocular complications after hematopoietic cell transplantation: expert review from the late effects and quality of life working committee of the CIBMTR and transplant complications working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 54:648–661. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0339-6>
 37. Kohne E, Kleihauer E (2010) Hemoglobinopathies: a longitudinal study over four decades. *Dtsch Arztebl Int* 107:65–71. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0065>
 38. Kunz JB, Lobitz S, Grosse R et al (2020) Sickle cell disease in Germany: results from a national registry. *Pediatr Blood Cancer* 67:e28130. <https://doi.org/10.1002/psc.28130>
 39. Lana-Peixoto MA, Barbosa A (1998) Anterior ischaemic optic neuropathy in a child with AS haemoglobinopathy and migraine. *Br J Ophthalmol* 82:196d. <https://doi.org/10.1136/bjo.82.2.196d>
 40. Leffler CT, Bharucha G, Donaldson J (2016) Management of hyphema in patients with sickle cell disease or trait. *Surv Ophthalmol* 61:689–690. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.04.001>
 41. Leung CKS, Tham CCY, Mohammed S et al (2007) In vivo measurements of macular and nerve fibre layer thickness in retinal arterial occlusion. *Eye (Lond)* 21:1464–1468. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702457>
 42. Leveziel N, Bastuji-Garin S, Lalloum F et al (2011) Clinical and laboratory factors associated with the severity of proliferative sickle cell retinopathy in patients with sickle cell hemoglobin C (SC) and homozygous sickle cell (SS) disease. *Medicine* 90:372–378. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182364cba>
 43. Magrath GN, Pulido JS, Montero J et al (2010) Cystoid macular edema secondary to fluconazole toxicity. *Ocul Immunol Inflamm* 18:472–474. <https://doi.org/10.3109/09273948.2010.507320>
 44. Martin GC, Dénier C, Zambrowski O et al (2017) Visual function in asymptomatic patients with homozygous sickle cell disease and temporal macular atrophy. *JAMA Ophthalmol* 135:1100. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.3008>
 45. Martin GC, Albuissou E, Brousse V et al (2019) Paramacular temporal atrophy in sickle cell disease occurs early in childhood. *Br J Ophthalmol* 103:906–910. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312305>
 46. Mathew R, Bafiq R, Ramu J et al (2015) Spectral domain optical coherence tomography in patients with sickle cell disease. *Br J Ophthalmol* 99:967–972. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305532>
 47. Mitropoulos PG, Chatziralli IP, Parikakis EA et al (2014) Intravitreal ranibizumab for stage IV proliferative sickle cell retinopathy: a first case report. *Case Rep Ophthalmol Med* 2014:682583. <https://doi.org/10.1155/2014/682583>
 48. Modell B (2008) Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008:480–487. <https://doi.org/10.2471/BLT.06.036673>
 49. Moshiri A, Ha NK, Ko FS, Scott AW (2013) Bevacizumab presurgical treatment for proliferative sickle-cell retinopathy-related retinal detachment. *Retin Cases Brief Rep* 7:204–205. <https://doi.org/10.1097/ICB.0b013e3182845d31>
 50. Murthy RK, Grover S, Chalam KV (2011) Temporal macular thinning on spectral-domain optical coherence tomography in proliferative sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol* 129:247–249. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.357>
 51. Nagpal KC, Asdourian G, Goldbaum M et al (1976) Angioid streaks and sickle haemoglobinopathies. *Br J Ophthalmol* 60:31–34. <https://doi.org/10.1136/bjo.60.1.31>
 52. Nakamura M, Katagiri S, Hayashi T et al (2019) Longitudinal follow-up of two patients with isolated paracentral acute middle maculopathy. *Int Med Case Rep J* 12:143–149. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S196047>
 53. Niihara Y, Miller ST, Kanter J et al (2018) A phase 3 trial of L-glutamine in sickle cell disease. *N Engl J Med* 379:226–235. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715971>
 54. Pan Y, Keane PA, Sadun AA, Fawzi AA (2010) Optical coherence tomography findings in deferasirox-related maculopathy. *Retin Cases Brief Rep* 4:229–232. <https://doi.org/10.1097/ICB.0b013e3181af7b44>
 55. Panepinto JA, Walters MC, Carreras J et al (2007) Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the center for international blood and transplant research. *Br J Haematol* 137:479–485. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06592.x>
 56. Park HY-L, Kim IT, Park CK (2011) Early diabetic changes in the nerve fiber layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 95:1223–1228. <https://doi.org/10.1136/bjo.2010.191841>
 57. Paton D (1962) The conjunctival sign of sickle-cell disease: further observations. *Arch Ophthalmol* 68:627. <https://doi.org/10.1001/archophth.1962.00960030631010>
 58. Perlman JI, Forman S, Gonzalez ER (1994) Retrolubarisiform optic neuropathy associated with sickle cell disease. *J Neuroophthalmol* 14:45–48
 59. Pinto VM, Balocco M, Quintino S, Forni GL (2019) Sickle cell disease: a review for the internist. *Intern*

- Emerg Med 14:1051–1064. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02160-x>
60. Platt OS, Orkin SH, Dover G et al (1984) Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. *J Clin Invest* 74:652–656. <https://doi.org/10.1172/JCI111464>
61. Rahimy E, Kuehlewein L, Satta SR, Sarraf D (2015) Paracentral acute middle maculopathy: what we knew then and what we know now. *Retina* 35:1921–1930. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000785>
62. Rodrigues M, Kashiwabuchi F, Deshpande M et al (2016) Expression pattern of HIF-1 α and VEGF supports circumferential application of scatter laser for proliferative sickle retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57:6739–6746. <https://doi.org/10.1167/iov.16-19513>
63. Romayanada N, Goldberg MF, Green WR (1973) Histopathology of sickle cell retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 77:OP652–676
64. Rupp-Montpetit K, Moody ML (2005) Visual loss as a complication of non-ophthalmic surgery: a review of the literature. *Insight* 30:10–17
65. Sambhav K, Grover S, Chalam KV (2017) Temporal thinning in sickle cell retinopathy is associated with diminished perfusion on octa and dense scotoma on microperimetry. *Retin Cases Brief Rep*. <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000610>
66. Savige J, Liu J, DeBuc DC et al (2010) Retinal basement membrane abnormalities and the retinopathy of Alport syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:1621. <https://doi.org/10.1167/iov.08-3323>
67. Savige J, Sheth S, Leys A et al (2015) Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. *Clin J Am Soc Nephrol* 10:703–709. <https://doi.org/10.2215/CJN.10581014>
68. Slagle WS, Musick AN, Eckermann DR (2009) Diabetic papillopathy and its relation to optic nerve ischemia. *Optom Vis Sci* 86:e395–e403. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e318198927c>
69. Slavin ML, Barondes MJ (1988) Ischemic optic neuropathy in sickle cell disease. *Am J Ophthalmol* 105:212–213. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(88\)90191-2](https://doi.org/10.1016/0002-9394(88)90191-2)
70. Stevens TS, Busse B, Lee CB et al (1974) Sickling hemoglobinopathies; macular and perimacular vascular abnormalities. *Arch Ophthalmol* 92:455–463. <https://doi.org/10.1001/archoph.1974.01010010469002>
71. Switzer GE, Bruce JG, Myaskovsky L et al (2013) Race and ethnicity in decisions about unrelated hematopoietic stem cell donation. *Blood* 121:1469–1476. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-437343>
72. Thavikulwat AT, Cao D, Vajaranant TS, Lim JI (2019) Longitudinal study of peripapillary thinning in sickle cell hemoglobinopathies. *Am J Ophthalmol* 202:30–36. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.02.006>
73. Torres L, Conran N (2019) Emerging pharmacotherapeutic approaches for the management of sickle cell disease. *Expert Opin Pharmacother* 20:173–186. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1548610>
74. Usui T, Ichibe M, Hasegawa S et al (2004) Symmetrical reduced retinal thickness in a patient with Alport syndrome. *Retina* 24:977–979. <https://doi.org/10.1097/00006982-200412000-00026>
75. Walia HS, Yan J (2013) Reversible retinopathy associated with oral deferasirox therapy. *BMJ Case Rep* 2013:bcr2013009205. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009205>
76. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abouboud MR (2017) Sickle cell disease. *Lancet* 390:311–323. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30193-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30193-9)
77. Welch RB, Goldberg MF (1966) Sickle-cell hemoglobin and its relation to fundus abnormality. *Arch Ophthalmol* 75:353–362. <https://doi.org/10.1001/archoph.1966.00970050355008>
78. Williamson TH, Rajput R, Laidlaw DAH, Mokete B (2009) Vitreoretinal management of the complications of sickle cell retinopathy by observation or pars plana vitrectomy. *Eye (Lond)* 23:1314–1320. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.296>

Terminankündigung

2022

AAD 2022 hybrid

Düsseldorf, 16.03. – 19.03.2022
<https://aad-kongress.de/>

Jahrestagung der Bielschowsky-Gesellschaft 2022

Freiburg i.B., 13.05. – 14.05.2022
<http://www.bg2022.de/>

DOG 2022

Berlin, 29.09. – 02.10.2022
<https://dog-kongress.de/>

2023

AAD 2023

Düsseldorf, 21.03. – 25.03.2023
<https://aad-kongress.de/>

DOG 2023

Berlin, 28.09. – 01.10.2023
<https://dog-kongress.de/>

2024

AAD 2024

Düsseldorf, 12.03. – 16.03.2024
<https://aad-kongress.de/>

DOG 2024

Berlin, 10.10. – 13.10.2024
<https://dog-kongress.de/>