

Aus der Augenklinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Zusammenhang zwischen dem hämatologischen und morphologischen Befund bei  
der paraproteinämischen Keratopathie

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Mohammad Al Hariri  
aus Daraa, Syrien

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Literaturdiskussion.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Multiples Myelom .....</b>	<b>4</b>
2.1.1 Definition .....	4
2.1.2 Epidemiologie .....	4
2.1.3 Ätiologie und Pathogenese .....	5
2.1.4 Einteilung .....	7
2.1.5 Klinik .....	7
2.1.6 Diagnostik .....	10
2.1.7 Therapie.....	12
<b>2.2 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz.....</b>	<b>19</b>
2.2.1 Definition .....	19
2.2.2 Epidemiologie .....	19
2.2.3 Progression der MGUS.....	19
2.2.4 Waldenström-Makroglobulinämie (WM).....	21
<b>2.3 Smoldering Multiples Myelom.....</b>	<b>23</b>
2.3.1 Definition .....	23
2.3.2 Klassifikation des SMM.....	23
2.3.3 Progression des SMM.....	23
2.3.4 Therapie.....	24
<b>2.4 Paraproteinämische Keratopathie .....</b>	<b>25</b>
2.4.1 Definition und Klinik .....	25
2.4.2 Klassifikation.....	27
2.4.3 Ätiologie .....	28
2.4.4 Diagnose.....	30
2.4.5 Behandlung der PPK .....	38

<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>41</b>
<b>3.1</b>	<b>Material</b> .....	<b>41</b>
<b>3.2</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>42</b>
3.2.1	Rekrutierung der Studienpopulation und Studienplanung .....	42
3.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	43
3.2.3	Protokoll.....	45
3.2.4	Gruppeneinteilung des Studienkollektivs .....	45
3.2.5	Anamnese und Untersuchung.....	46
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>52</b>
<b>4.1</b>	<b>Deskriptive Statistik</b> .....	<b>52</b>
<b>4.2</b>	<b>Ergebnisse der klinischen Daten</b> .....	<b>54</b>
4.2.1	PPK und deren Hornhauttrübungsmuster .....	54
4.2.2	Korneale Beteiligung in der Konfokale Mikroskopie, ohne klinische Veränderungen in der Hornhaut.....	62
4.2.3	MG-Patienten mit unauffälligem Hornhautbefund .....	65
4.2.4	Vergleich der klinischen Ergebnisse Anhand der Hornhautbeteiligung	66
4.2.5	Retinale Beteiligung bei MG.....	70
4.2.6	Beschreibung des ophthalmologischen Befundes bei Gruppe A (klinische Beispiele der PPK).....	73
4.2.7	Prävalenz der PPK anhand der vorliegenden Arbeit.....	86
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>87</b>
<b>5.1</b>	<b>Diskussion der klinischen Ergebnisse</b> .....	<b>87</b>
5.1.1	Diskussion der Hornhauttrübung und deren Zusammenhang mit dem serologischen Befund .....	87
5.1.2	Diskussion der Prävalenz.....	91
5.1.3	Diskussion des klinischen Befundes bei Gruppe A .....	92
5.1.4	Diskussion der retinalen Beteiligung bei MG.....	93
<b>5.2</b>	<b>Diskussion der konfokal mikroskopischen Befunde</b> .....	<b>94</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>96</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>98</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>104</b>
	<b>Danksagung</b> .....	<b>109</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AHCT	autologe hämatopoetische Zelltransplantation
ASCT	autologe Stammzelltransplantation
BCVA	best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
BMPC	clonal bone marrow plasma cell
ca.	circa
CRAB	hypercalcaemia, renal failure, anaemia, and bone lesions
CNV	choroidale Neovaskularisation
CR	complete remission (vollständige Remission)
CSH	crystalline storing histiocytosis (kristallspeichernde Histiozytose)
CT	Computertomographie
DALK	deep anterior lamellar keratoplasty
DMEK	Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty
FLC	free light chain (freie Leichtketten)
HAA	hinterer Augenabschnitt
Ig	Immunglobulin
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IGH	Immunglobulin heavy chain
IgM	Immunglobulin M
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	international staging system
ITK	immunotaktoide Keratopathie
IVCM	in vivo confocal microscopy
$\kappa/\lambda$ LC	Kappa/Lambda light chain (Leichtketten)
KM	Knochenmark
MDEs	myeloma-defining events (Myelom-definierenden Ereignisse)
MG	monoklonale Gammopathie
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MM	Multiple Myelom
MRT	Magnetresonanztomographie

M Protein	monoklonales Protein
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OCT	optical coherence tomography (optische Kohärenztomographie)
PK	perforierende Keratoplastik
PPK	paraproteinämische Keratopathie
SMM	smoldering multiples Myelom
SPEP	Serumproteinelektrophorese
UPEP	Urinproteinelektrophorese
VAA	vorderer Augenabschnitt
WM	Waldenström-Makroglobulinämie

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Häufigkeiten der verschiedenen Subtypen beim MM [25] .....	<b>7</b>
<b>Tabelle 2:</b> Symptome eines MM zum Zeitpunkt der Diagnose [27] .....	<b>8</b>
<b>Tabelle 3a:</b> Definition des MM, des SMM und der MGUS [27] .....	<b>8</b>
<b>Tabelle 3b:</b> MM definierende Ereignisse (CRAB-Kriterien) [2, 16, 27] .....	<b>8</b>
<b>Tabelle 3c:</b> Biomarker [2, 16, 27] .....	<b>9</b>
<b>Tabelle 4a:</b> Stadien des multiplen Myeloms [25, 27] .....	<b>9</b>
<b>Tabelle 4b:</b> Risikofaktoren des ISS-Stadiums III [27] .....	<b>9</b>
<b>Tabelle 5:</b> Erweiterte Labordiagnostik vor Therapiebeginn des MM [2, 27, 30] .....	<b>10</b>
<b>Tabelle 6:</b> Kriterien zur Einleitung einer Therapie [2] .....	<b>13</b>
<b>Tabelle 7:</b> Derzeit verwendete Medikamente bei multiplem Myelom [16] .....	<b>16</b>
<b>Tabelle 8:</b> Rheinfolge der wichtigsten Determinante für die Eignung für ASCT [16]	<b>17</b>
<b>Tabelle 9:</b> Empfohlene Kombinationen zur Induktionstherapie bei Patienten, die für eine Hochdosistherapie mit ASCT geeignet sind [2] .....	<b>18</b>
<b>Tabelle 10:</b> Risikostratifizierungsmodell zur Progression der MGUS zu MM [14] ....	<b>20</b>
<b>Tabelle 11:</b> Klassifikation der Patientin mit SMM [16] .....	<b>23</b>
<b>Tabelle 12:</b> Neue Klassifikation von MGUS-Induzierter PPK [9] .....	<b>28</b>
<b>Tabelle 13:</b> weitere Formen der PPK anhand der Literatur [9] .....	<b>28</b>
<b>Tabelle 14:</b> Differentialdiagnosen der PPK [56] .....	<b>31</b>
<b>Tabelle 15:</b> Einige Formen der PPK mit der jeweiligen Differenzialdiagnose .....	<b>31</b>
<b>Tabelle 16:</b> Geräte .....	<b>41</b>
<b>Tabelle 17:</b> Medikamente .....	<b>41</b>
<b>Tabelle 18:</b> Software und Datenbanken .....	<b>42</b>
<b>Tabelle 19:</b> Einschlusskriterien .....	<b>43</b>
<b>Tabelle 20:</b> Ausschlusskriterien .....	<b>44</b>
<b>Tabelle 21:</b> Studienprotokoll .....	<b>45</b>
<b>Tabelle 22:</b> Hämatologische Diagnostik .....	<b>51</b>
<b>Tabelle 23:</b> Verteilung der PPK-Patienten auf die jeweiligen MG-Typen .....	<b>60</b>
<b>Tabelle 24:</b> Verteilung der kornealen Beteiligung in der konfokalen Mikroskopie, ohne die an der Spaltlampe sichtbaren Veränderungen auf die jeweiligen MG-Typen	<b>64</b>
<b>Tabelle 25:</b> Darstellung der MG-Patienten mit unauffälligem Hornhautbefund .....	<b>65</b>
<b>Tabelle 26:</b> Übersicht über die berichteten PPK-Fällen mit dem entsprechenden serologischen Befund. ....	<b>88</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Neuerkrankungs- und Sterbefälle des MM in Deutschland [2].....	<b>5</b>
<b>Abbildung 2:</b> Entwicklung der monoklonalen Gammopathien.[16].....	<b>6</b>
<b>Abbildung 3: Links:</b> ein Normales Muster der Serumproteinelektrophorese. <b>Rechts:</b> ein Abnormales Muster der Serumproteinelektrophorese bei MG [9]......	<b>11</b>
<b>Abbildung 4:</b> Therapie-Algorithmus des MM bei Erstdiagnose [2] .....	<b>15</b>
<b>Abbildung 5:</b> Schematische Darstellung der Pathogenese der paraproteinämischen Makulopathie. modifiziert nach[33] .....	<b>22</b>
<b>Abbildung 6: A:</b> konfokale Mikroskopie des vorderen Hornhautstromas. <b>B:</b> Konfokale Mikroskopie des gleichen Auges unter der Chemotherapie. [61].....	<b>32</b>
<b>Abbildung 7: (a)</b> Confoscan-Aufnahme mit hyperreflektiven nadelartigen Strukturen [48]. <b>(b)</b> IVCM: hyperreflektierende Kristalleinschlüsse im extrazellulären Raum des Hornhautstromas [3]. .....	<b>33</b>
<b>Abbildung 8: IVCM (A)</b> Ablagerung von Immunoproteinen im vorderen Stroma. <b>(B)</b> granular- und spindelartigen Ablagerungen im Hornhautstroma [11]. .....	<b>34</b>
<b>Abbildung 9: IVCM. (a)</b> Infiltration des Hornhautepithels. <b>(b)</b> Epithel-Stroma- Übergang. <b>(c)</b> Das Endothel [11]......	<b>34</b>
<b>Abbildung 10:</b> Die konfokale Mikroskopie der Hornhaut zeigt hochreflektierende intrazelluläre Ablagerungen im Epithel <b>(a):</b> Tiefe 5 µm, <b>(b):</b> Tiefe 52 µm <b>(c):</b> Tiefe 354 µm. <b>(d)</b> Das Endothel [5]......	<b>35</b>
<b>Abbildung 11:</b> IVCM zeigt große Bänder, ohne erkennbare Keratozyten [9]. .....	<b>36</b>
<b>Abbildung 12: G.</b> und <b>H.</b> Die Elektronenmikroskopie ergab dicht gestapelte, elektronendichte, trapezförmige, extrazelluläre kristalline Ablagerungen [1]. .....	<b>37</b>
<b>Abbildung 13: I</b> und <b>J:</b> Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten zahlreiche Kristalle [3]......	<b>37</b>
<b>Abbildung 14:</b> Histologische Färbung mit Massons Trichrom <b>(a),</b> Transmissionselektronenmikroskopie <b>(b)</b> und Immunhistochemie <b>(c)</b> der explantierten Hornhaut [7]. .....	<b>38</b>
<b>Abbildung 15:</b> Graphische Darstellung der Patientenzahl der Studiengruppen .....	<b>52</b>
<b>Abbildung 16:</b> Graphische Darstellung der Altersverteilung der Studiengruppen ...	<b>53</b>
<b>Abbildung 17:</b> Verteilung des Studienkollektivs anhand der klinischen Ergebnisse.	<b>54</b>
<b>Abbildung 18:</b> Diffuse stromale Trübung (flockenartige PPK).....	<b>55</b>

<b>Abbildung 19:</b> IVCM <b>(a)</b> nadelartige Ablagerungen, <b>(b)</b> punktartige Ablagerungen, <b>(c)</b> cornea guttata, <b>(d)</b> große Bänder maskieren die Keratozyten. ....	<b>56</b>
<b>Abbildung 20:</b> periphere gelbliche bandförmige Trübung der Hornhaut.....	<b>57</b>
<b>Abbildung 21:</b> <b>(a)</b> stromale gitterartige PPK, <b>(b)</b> diffuse stromale Trübung, <b>(c)</b> Gitterlinien. ....	<b>57</b>
<b>Abbildung 22:</b> PPK in Form einer zentralen goldbräunlichen prädescent'schen Trübung, <b>(a)</b> in Übersichtsfoto und <b>(b, c)</b> in spaltförmigem Lichtstrahl. ....	<b>58</b>
<b>Abbildung 23:</b> VAA-OCT zeigte eine prädescent'sche Hyperreflektivität. ....	<b>58</b>
<b>Abbildung 24:</b> IVCM <b>(a)</b> feine punkt- und nadelartige Ablagerungen, <b>(b)</b> Hyperreflektivität im hinteren Stroma.....	<b>59</b>
<b>Abbildung 25:</b> Stromale punktförmige kristallartige PPK, <b>(a)</b> im spaltförmigen Lichtstrahl, <b>(b)</b> in von der Iris reflektiertem Licht. ....	<b>59</b>
<b>Abbildung 26:</b> IVCM bei zwei unterschiedlichen Patientinnen, ohne die an der Spaltlampe sichtbaren Veränderungen, <b>(a)</b> hyperreflektive nadelartige Ablagerungen, <b>(b)</b> hyperreflektive punktartige Ablagerungen.....	<b>62</b>
<b>Abbildung 27:</b> IVCM <b>(a)</b> und <b>(b)</b> : hyperreflektive präendotheliale Kügelchen. ....	<b>63</b>
<b>Abbildung 28:</b> Vergleich der fLC $\kappa$ im Serum unter den Patienten anhand des Hornhautbefundes. ....	<b>66</b>
<b>Abbildung 29:</b> Vergleich der fLC $\lambda$ im Serum unter den Patienten anhand des Hornhautbefundes. ....	<b>67</b>
<b>Abbildung 30:</b> Vergleich der IgG-Werte unter den Patienten anhand des Hornhautbefundes. ....	<b>67</b>
<b>Abbildung 31:</b> Vergleich der IgA-Werte unter den Patienten anhand des Hornhautbefundes. ....	<b>68</b>
<b>Abbildung 32:</b> Vergleich der IgM-Werte unter den Patienten anhand des Hornhautbefundes. ....	<b>68</b>
<b>Abbildung 33:</b> Boxplots für Visus-Vergleich unter den Patienten anhand des Hornhautbefundes. ....	<b>69</b>
<b>Abbildung 34:</b> Boxplots für den Pachymetrie-Vergleich unter den Patienten anhand des Hornhautbefundes. ....	<b>69</b>
<b>Abbildung 35:</b> Boxplots für Dichtevergleich unter den Patienten anhand des Hornhautbefundes. ....	<b>70</b>
<b>Abbildung 36:</b> Makua-OCT zeigt (OD) einen subfovealen Fensterdefekt und (OS) eine subfoveale drusenoide retinale Pigmentepithelabhebung.....	<b>71</b>

- Abbildung 37:** Fokale Abhebung der neurosensorischen Netzhaut, (a) Befund bei Erstdiagnose, (b) Progression 6 Monate nach Erstdiagnose, (c) Befund 8 Monate nach Beginn der intravitrealen Therapie mit Ranibizumab (Lucentis®). ..... **72**
- Abbildung 38:** VAA-OCT: OS, dichte stromale Hyperreflektivität im Bereich der bandartigen PPK. .... **73**
- Abbildung 39:** Konfokalmikroskopischer Befund des rechten Auges. (a): intaktes Epithel, (b) und (c) nadelartige Ablagerungen in verschiedenen Tiefen des Stromas und (d) intaktes Endothel..... **74**
- Abbildung 40:** (a) diffuse stromale Hornhauttrübung, (b) die stromalen Trübungen im spaltförmigen Lichtstrahl sind mit gelben Pfeilen gekennzeichnet. .... **75**
- Abbildung 41:** konfokale Mikroskopie: feine nadelartige Ablagerungen im Stroma. **75**
- Abbildung 42:** Die VAA-OCT des linken Auges zeigt endothelnahe Ablagerungen mit Endothelunregelmäßigkeit mit gelben Pfeilen gekennzeichnet..... **76**
- Abbildung 43:** IVCM Befunde. **(a)** endothelnahe hyperreflektive Trübung, **(b)** hyperreflektive Trübung unter den Keratozyten **(c)** punktartigen Ablagerungen am Endothel, **(d)** punktartige Ablagerungen unter den Keratozyten..... **77**
- Abbildung 44:** Hornhauttrübung bei diffuser Beleuchtung **(a)** und im optischen Schnitt **(b – c)** [7]. .... **78**
- Abbildung 45:** IVCM der getrübbten Hornhaut des rechten Auges vor der Keratoplastik in Tiefe von **a)** 125 µm, **b)** 201 µm, **c)** 276 µm, **d)** 380 µm. [7]. .... **78**
- Abbildung 46:** diffuse stromale Trübung **(a)** Übersichtsfoto der Hornhaut, **(b)** Foto in spaltförmigem Lichtstrahl..... **79**
- Abbildung 47:** VAA-OCT: diffuse stromale Trübung rechts (a) mehr als links (b)... **79**
- Abbildung 48:** IVCM. **(a)** wenig erkennbare Keratozyten. **(b)** nadelartige Ablagerungen. **(c)** und **(d)** „korallenartige“ hyperreflektive Strukturen..... **80**
- Abbildung 49:** Konfokalmikroskopischer Befund **(a)** massive hyperreflektive nadelartige Ablagerungen, **(b)**. wenige nadelartige Ablagerungen..... **82**
- Abbildung 50:** Diffuse fleckenartige, stromale Hornhauttrübung **(a)** und periphere bandförmige Trübung, bestehend aus Flecktrübungen **(b)** [55]. .... **83**
- Abbildung 51:** **(a)** Gehämmertem Metall ähnliche Erscheinung der Hornhaut in der Retroillumination der Iris, **(b)** regelrechte Morphologie der Endothelzellen [55]. **83**
- Abbildung 52:** IVCM des Hornhautstromas: **(a)** in der Tiefe von 60µm, **(b)** 220 µm, **(c)** 499 µm, **(d)** 520 µm. [55]. .... **84**

**Abbildung 53:** Konfokale Mikroskopie: **(a)** Endothel, ohne erkennbare Endothelzellstrukturen, **(b)** beginnende bandförmige Strukturen unter der Keratozyten, **(c)** große Bänder maskieren die Keratozyten, **(d)** große nadelartige Ablagerungen im Stroma..... **85**

# 1 Einleitung

In der ophthalmologischen Literatur wurde häufig über eine Proteinablagerungs-keratopathie berichtet, wobei die ersten Fallberichte auf das frühe 20. Jahrhundert zurückgehen. Hornhautablagerungen, die als Immunglobulin identifiziert wurden, wurden von Klintworth et al. beschrieben. Des Weiteren wurde gezeigt, dass sie beim multiplen Myelom (MM), bei monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und seltener bei Lymphomen, Leukämie, Kryoglobulinämie, rheumatoider Arthritis oder der Waldenstrom-Makroglobulinämie auftreten [1].

Prinzipiell kann sich eine monoklonale Gammopathie (MG), durch eine vermehrte Bildung normaler oder fragmentierter, meist funktionsloser Immunglobuline gekennzeichnet ist, in allen Organen manifestieren [2]. Hierbei können monoklonale Leichtketten (LCs) für eine Vielzahl von Erkrankungen verantwortlich sein, bei denen sich amorphes, fibrilläres oder kristallines Material in verschiedenen Geweben ablagert. Dies kann zu klinischen Komplikationen führen, die eine unmittelbare Behandlung des LC-bildenden Tumors erfordern [3]. Kristallablagerungen können unter anderem an der Niere und der Hornhaut auftreten [3].

Die MG kann sich praktisch in jeder Augenstruktur manifestieren. Die Augenbefunde können die ersten Manifestationszeichen der Krankheit darstellen, jedoch auch erst im weiteren Verlauf der Erkrankung, zum Beispiel als erstes Zeichen einer unzureichenden Chemotherapie auftreten.[4]

Die MG kann eine Augenpathologie durch direkte Infiltration oder als extramedulläres Plasmozytom verursachen, das durch ein Hyperviskositätssyndrom und durch eine zunehmende Ablagerung von Leichtketten (LC) zur Verdrängung oder Kompression von Augengewebe führen kann [4].

Zu den ophthalmologischen Manifestationen einer MG gehören Proptosis, Diplopie, Lid-Ekchymose, Xanthomatose, konjunktivale und korneale kristalline und nicht-kristalline Ablagerungen, Skleritis, Episkleritis, Sekundärglaukom, Ziliarkörperzysten, ziliochoroidale Effusion, Uvealplasmazytom, Hyperviskositätsretinopathie, Ablösung der sensorischen Netzhaut und des retinalen Pigmentepithels sowie neuro-ophthalmologische Manifestationen [4].

Aufgrund der Seltenheit und Heterogenität der Augen- und insbesondere der Hornhautbeteiligung bei der MG, werden Patienten ohne bekannte systemische

Erkrankung, bei denen unklare Hornhautveränderungen vorliegen, häufig falsch diagnostiziert [5, 6].

Die Hornhautbeteiligung bei MG ist im ophthalmologischen Alltag unterdiagnostiziert, da diese bei Ophthalmologen und Hämatologen kaum bekannt ist und bei der ophthalmologischen Untersuchung meistens für eine Hornhautdystrophie oder -degeneration gehalten wird. Zudem ist das mögliche Vorhandensein einer paraproteinämischen Keratopathie (PPK) in keiner der hämatologischen Diagnose- und Therapierichtlinien enthalten. Eine fortgeschrittene Hornhauttrübung, die zu einer schweren Sehbehinderung und daraufhin zu einer Hornhauttransplantation führt, wird bisher nicht als Schädigung eines Endorgans definiert, und die monoklonale Gammopathie des Patienten daher immer noch als eine von unbestimmter Signifikanz angesehen [7]. Hinsichtlich der Behandlungsmöglichkeiten und der Prognose der Hornhautbeteiligung gibt es in der Literatur nur sehr wenige Informationen [5].

Laut Garibaldi wurde bei einem von 100 Patienten mit MG eine Hornhauterkrankung festgestellt [6, 8]. Bourne et al. stellten bei nur einem von 100 Patienten mit einer bestätigten Diagnose des MM eine Hornhauttrübung in Form von Kristallen fest und kamen zu dem Schluss, dass eine Spaltlampenuntersuchung beim Screening nicht relevant ist [9, 10].

Trotz der angenommenen geringen Inzidenz von Augenbefunden bei Paraproteinämien müssen diese systemischen Erkrankungen in die Differentialdiagnose bei bilateralen Hornhauttrübungen und Hornhautablagerungen einbezogen werden, da Hornhautbefunde die erste Manifestation einer systemischen Erkrankung sein können [8, 9].

Zum Beispiel führte in einer Studie von Lisch et al. erst die spätere Serumproteinelektrophorese nach ophthalmologischen Untersuchungen bei 9 Patienten mit unbekannter MGUS-Vorgeschichte zur Diagnose einer MGUS-induzierten PPK [9].

Die Identifikation der Immunproteinablagerungen in der in vivo konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie (IVCM) kann die Diagnose kristalliner Keratopathien unterstützen, wodurch eine frühere Erkennung und Behandlung einer potenziell tödlichen Plasmazellstörung sichergestellt wird [11].

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beantwortung der Frage, ob die Aktivität der serologischen Parameter und der Typ der Immunglobuline und Leichtketten einen Einfluss auf die Manifestation und das Trübungsmuster der PPK haben. Die PPK kann

sich in unterschiedlichen Trübungsmustern darstellen, jedoch ist es bisher nicht bekannt, welches Muster am häufigsten vorkommt. Die Prävalenz der kristallinen PPK bei MM-Patienten wurde lediglich einmal in der Literatur beschrieben, weshalb wir uns bestreben die Prävalenz der PPK bei MG zu untersuchen. Dazu wurde im Rahmen der vorliegenden Studie eine umfassende Diagnostik durchgeführt, um Möglichkeiten zur Optimierung der Diagnosestellung zu präsentieren.

## 2 Literaturdiskussion

Monoklonale Plasmazellerkrankungen, wie die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), das schwelende (engl. smoldering) multiple Myelom (SMM) und das multiple Myelom (MM) sind eine Gruppe hämatologischer prämaligener oder maligner Erkrankungen, die durch eine monoklonale Proliferation von Plasmazellen hauptsächlich im Knochenmark (KM) gekennzeichnet sind [12, 13].

### 2.1 Multiples Myelom

#### 2.1.1 Definition

Das MM ist eine maligne lymphoproliferative Erkrankung, die sich von entarteten B-Lymphozyten ableitet. Es gehört nosologisch zur Gruppe der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Die Erkrankung zeichnet sich durch die Akkumulation spezieller B-Zellen, den sogenannten Plasmazellen, im Knochenmark aus [14]. Das MM macht einen Anteil von ca. 10 % aller hämatologischen Erkrankungen aus [15-17].

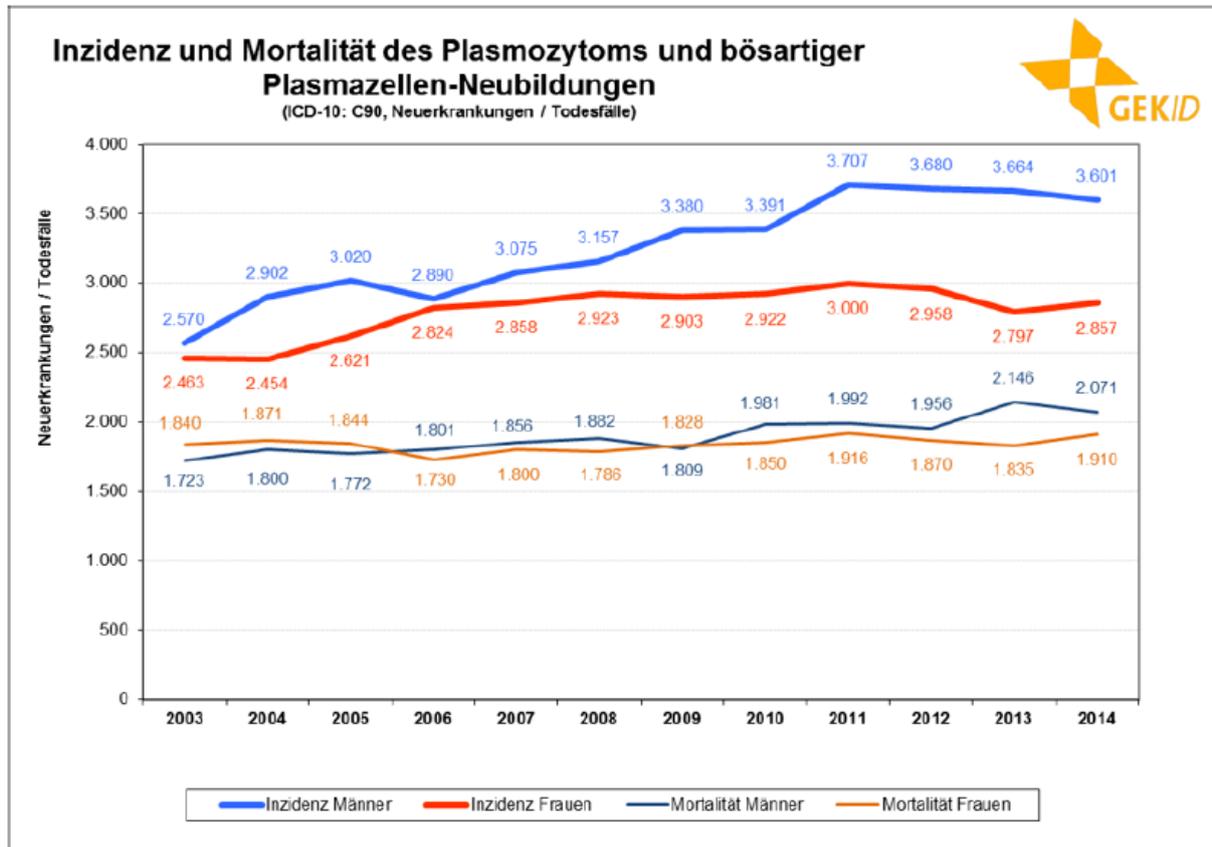
#### 2.1.2 Epidemiologie

Jährlich werden in Deutschland ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und 2.900 bei Frauen diagnostiziert. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 41% (Männer) bzw. 40% (Frauen) angegeben, die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei 48% (Männer) bzw. 45% (Frauen). Die relative 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 31% (Männer) bzw. 30% (Frauen) [2].

Die Zahl der Neuerkrankungen und Todesfälle ist in den letzten 10 Jahren etwas angestiegen (Erkrankungsfälle: Männer: +2,8%/Jahr, Frauen: +0,8%/Jahr; Todesfälle: Männer: +1,9%/Jahr, Frauen: 0,7%/Jahr im Durchschnitt). Diese Zunahme beruht auf der Veränderung des Bevölkerungsaufbaus mit einer Zunahme von Personen im höheren Alter (Abbildung 1) [2].

Das Durchschnittsalter der Patienten mit MM liegt bei etwa 70 Jahren, wobei etwa 33% der Patienten  $\geq 75$  Jahre sind. Weniger als 5% der Neuerkrankungen an MM werden bei Patienten unter 55 Jahren diagnostiziert [18]. Das mediane Sterbealter liegt bei 76 Jahren (Männer) bzw. 78 Jahren (Frauen) [2]. Die meisten Erkrankungsfälle treten bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 70 bis 79 Jahre auf. Bezogen auf die

zugrundeliegende Bevölkerung liegen die höchsten Erkrankungsrate bei Männern in der Altersgruppe über 85 Jahre, bei Frauen in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (Abbildung 3). In allen Altersgruppen liegt die Erkrankungsrate von Männern über der von Frauen.[2]



**Abbildung 1:** Neuerkrankungs- und Sterbefälle des Multiplen Myeloms in Deutschland im zeitlichen Verlauf [2]

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

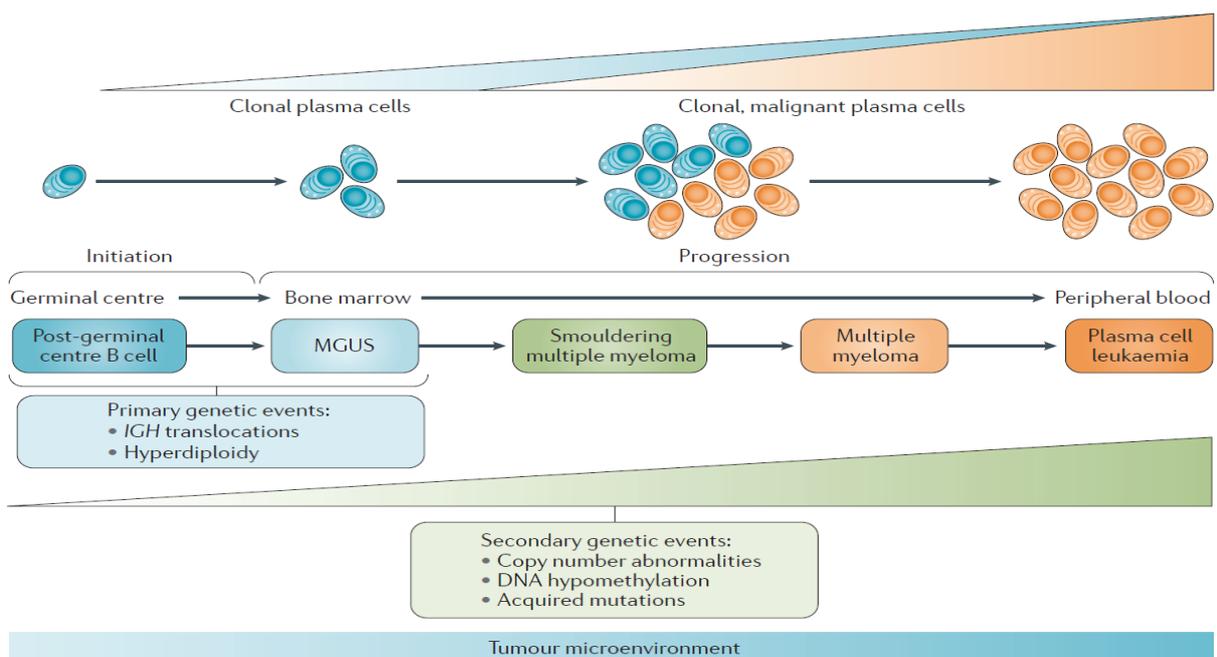
### 2.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen des MM sind unklar [2, 16]. Es wird angenommen, dass sich ein MM aus der malignen Transformation von Plasmazellen nach dem Keimzentrum entwickelt (Abbildung 2). Mehrere genetische und umweltbedingte Veränderungen führen zu einer Umwandlung dieser Vorläuferzellen in ein malignes Neoplasma [16, 19]. In einer Studie war die Inzidenz des MM bei Personen, die nach Explosion der Atombomben in Hiroshima und Nagasaki einer Strahlendosis von  $\geq 0,5$  Gy ausgesetzt waren, nach mehr als 20 Jahren um das Dreifache gegenüber Kontrollpersonen erhöht [16, 20]. Die Exposition gegenüber Haarfärbemitteln, Benzol und Erdölprodukten ist mit einem erhöhten Risiko für ein MM in Verbindung gebracht worden, allerdings liegen nur

wenige Beweise vor, um einen ursächlichen Zusammenhang mit der Entwicklung eines MM zu stützen [16].

Es scheint, dass die meisten MM-Fälle aus einer MGUS hervorgegangen sind. Es wird angenommen, dass dies das Ergebnis einer abnormalen Plasmazellreaktion auf antigene Stimulation ist [19, 21]. Die Transformation von einer MGUS zu einem MM erfolgt zufällig über genetische Läsionen, zu denen Genmutationen, Translokationen und Veränderungen in der Mikroumgebung des Knochenmarks gehören. Die Symptome beginnen in diesem Stadium mit der Wirkung der Plasmazellinfiltration [19, 21, 22]. Etwa 80% des MM stammen aus Nicht-IgM-Immunglobulin-MGUS (Non-IgM-MGUS) und 20% aus Leichtketten-Immunglobulin-MGUS (LC-MGUS) [23].

Die Entwicklung des MM ist ein mehrstufiger Prozess, der mit Vorläufererkrankungen wie MGUS und SMM beginnt. Obwohl MGUS, SMM und MM klinisch gut definiert sind, wurden viele biologische Ähnlichkeiten zwischen diesen Krankheitszuständen gefunden. Das MM kann zu knochenmarkunabhängigen Erkrankungen, wie einem extramedullären Myelom und einer Plasmazellenleukämie führen. Zu den primären genetischen Ereignissen bei der Entwicklung von MGUS, SMM und MM zählen chromosomale Translokationen, an denen die Gene der Immunglobulin-Schwerketten (IGH) beteiligt sind sowie Aneuploidie (mit Hyperdiploidie als häufigste Entität). Die Anzahl der sekundären genetischen Veränderungen nimmt von MGUS über SMM und dann zu MM zu [16] (Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Entwicklung der monoklonalen Gammopathien.[16]

### 2.1.4 Einteilung

Im Knochenmark kann eine massive Vermehrung maligner Plasmazellen gefunden werden, die je nach Myelom-Typ ein unterschiedliches Paraprotein produzieren, welches dann im Serum und/oder Urin auftritt [24].

Dabei handelt es sich um vollständige monoklonale Immunglobuline (IgA, IgD, IgG) und / oder um unvollständige Immunglobuline in Form von Leichtketten [Kappa ( $\kappa$ ) oder Lambda( $\lambda$ )]. Des Weiteren gibt es ein asekretorisches Myelom, bei dem kein Paraprotein produziert wird (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Häufigkeiten der verschiedenen Subtypen beim MM [25]

Subtyp	Häufigkeit
IgG Kappa	34%
IgG Lambda	18%
IgA Kappa	13%
IgA Lambda	8%
IgD (Kappa und Lambda)	ca. 1%
IgM (Kappa und Lambda)	ca. 0,5%
Kappa ( $\kappa$ ) Leichtketten	9%
Lambda ( $\lambda$ ) Leichtketten	7%
Biklonale Myelome	2%
Asekretorisches Myelom	7%

IgG $\kappa$  ist ebenso die am häufigsten gemeldete Immunglobulinfraktion im Zusammenhang mit intrakornealer Ablagerung [9].

### 2.1.5 Klinik

Das MM ist ein unheilbares Malignom, der im Knochenmark befindlichen monoklonalen Plasmazellen, was zur Akkumulation abnormaler Plasmazellen und schließlich zur Destruktion der normalen Architektur des Knochenmarks und zur Störung der richtigen physiologischen Knochenfunktion führt [26]. Charakteristisch für MM sind lytische Knochenerkrankungen, Niereninsuffizienz, Anämie, Hyperkalzämie und Immunschwäche. Die häufigsten Symptome (Tabelle 2) sind Knochenschmerzen (ca. 60% [2]), Müdigkeit (ca. 40% [2]) und wiederkehrende Infektionen (ca. 10-20%[2])

[14]. Jedoch sind heute bis zu 25% der Patienten bei Diagnosestellung beschwerdefrei [2].

**Tabelle 2:** Symptome eines therapiebedürftigen MM zum Zeitpunkt der Diagnose [27]

Häufig	Weniger häufig	Selten
symptomfrei oder symptomarm	Infektionen	extramedulläre Tumoren
Knochenschmerzen	Hyperkalzämiesyndrom	Blutungszeichen
Leistungsminderung	Gewichtsverlust	Hepatosplenomegalie
	symptomatische Niereninsuffizienz	Lymphadenopathie
	neurologische Symptome	Hyperviskositätssyndrom

Klinische Vorstufen des MM sind die MGUS und SMM [2]. Das MM unterscheidet sich von MGUS und SMM durch das Vorhandensein eines Endorganschadens (hypercalcaemia, renal failure, anaemia, and bone lesions) [28], die sogenannten CRAB-Kriterien (Tabelle 3a, 3b u. 3c)

**Tabelle 3a:** Definition des multiplen Myeloms (MM), des Smoldering Multiplen Myeloms (SMM) und der monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) [27]

Kriterien	MGUS	SMM	MM
M-Protein im Serum	< 30 g/l	≥ 30 g/l	≥ 30 g/l
M-Protein im Urin	< 500 mg/24 Stunden	≥ 500 mg/24 Stunden	≥ 500 mg/24 Stunden
Plasmazellen im Knochenmark	<10%	≥10%	≥ 10%
Endorganschäden*	Nein	Nein	Ja
Biomarker **		Negativ	Positiv

\* zu Endorganschäden (CRAB-Kriterien) siehe Tabelle 3b.  
 \*\* Biomarker für schnelle Entwicklung von Endorganschäden siehe Tabelle 3c

**Tabelle 3b:** MM definierende Ereignisse (CRAB-Kriterien) als Hinweise für Endorganschäden [2, 16, 27]

CRAB-Kriterien	
<b>C</b>	Hyperkalzämie: Serumkalzium >0,25 mmol/l (>1 mg/dl) höher als der obere Normwert, oder >2,75 mmol/l (>11mg/dl)
<b>R</b>	Niereninsuffizienz: Kreatininclearance <40 ml/min, oder Serumkreatinin > 177 µmol/l (>2 mg/dl)
<b>A</b>	Anämie: Hämoglobin mehr als 2 g/dl unter der Untergrenze des Normwerts, oder Hämoglobin < 10g/dl.
<b>B</b>	Knochenläsionen: eine oder mehrere osteolytische Läsionen im Skelettröntgen, CT, oder PET/CT

**Tabelle 3c:** Biomarker [2, 16, 27]

Biomarker
≥ 60% klonale Plasmazellen im Knochenmark
ein Verhältnis von ≥100 von beteiligten zu unbeteiligten freien Leichtketten im Serum, oder
mehr als eine fokale Läsion im MRT.

Die Stadieneinteilung gibt Auskunft darüber, wie weit ein MM fortgeschritten ist. Viele Jahre war die Einteilung nach Salmon und Durie gebräuchlich. Kürzlich wurde sie durch das so genannte Internationale Staging System (ISS) abgelöst. Beim MM bietet das ISS den Vorteil, dass nur zwei im Blutserum gemessene Laborparameter – das so genannte  $\beta$ 2-Mikroglobulin und das Albumin – zur Stadieneinteilung herangezogen werden [25, 27] (Tabelle 4a).

Es gilt: Je höher der Wert für das  $\beta$ 2-Mikroglobulin und je niedriger der Wert für das Albumin im Blut ist, desto fortgeschrittener ist das Krankheitsstadium [25]. Das ISS wurde inzwischen durch zwei zusätzliche Risikofaktoren (Chromosomenabnormalitäten der klonalen Plasmazellen bestimmt mit der Interphase Fluoreszenz in situ Hybridisierungstechnik, Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum) ergänzt [27] (Tabelle 4b).

**Tabelle 4a:** Stadien des multiplen Myeloms [25, 27].

ISS-Stadium	Laborparameter	Medianes Überleben [14]
I	Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin < 3.5 mg/ Serumalbumin ≥ 35 g/l	62 Monate
II	Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin < 3.5 mg/l Serumalbumin < 35 g/l oder Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin 3.5 bis 5.5 mg/l	44 Monate
III	Serum- $\beta$ 2-Mikroglobulin ≥ 5.5 mg/l Und/oder ein oder zwei Risikofaktoren	29 Monate

**Tabelle 4b:** Risikofaktoren des ISS-Stadiums III [27]

Risikofaktoren	Risikogruppe	Kriterien
Chromosomen-abnormalitäten	Hochrisiko	del(17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16)
	Standardrisiko	keine dieser Abnormalitäten in der FISH Technik
LDH	Hochrisiko	Erhöht
	Standardrisiko	Normal

## 2.1.6 Diagnostik

### Labordiagnostik

Das MM hat im Gegensatz zu anderen Tumorerkrankungen einen sehr spezifischen Marker, der im Labor bestimmt werden kann. Der Nachweis eines monoklonalen Immunglobulins (Myelom-Protein) in der Serumelektrophorese oder von monoklonalen Immunglobulinleichtketten (Bence Jones-Protein) in der Urinelektrophorese gelingt bei mehr als 90% der Patienten und zeigt damit das Vorhandensein eines Plasmazellklons an [27]. Bei Nachweis eines Myelom-Proteins  $\geq 15\text{g/l}$  sollten nach den Leitlinien der Fachgesellschaft eine erweiterte Labordiagnostik (Tabelle 5) und eine Bildgebung durchgeführt werden [2, 27, 29].

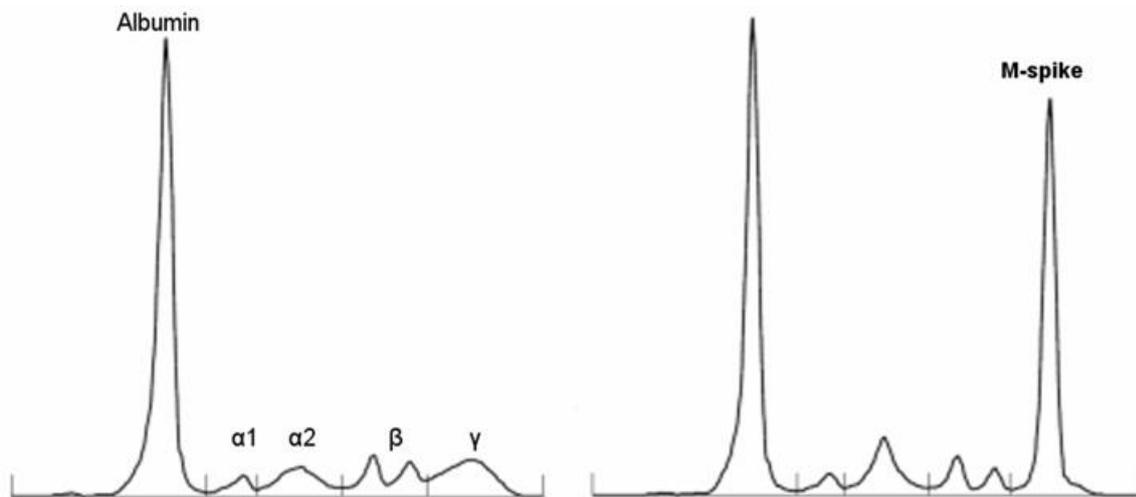
**Tabelle 5:** Erweiterte Labordiagnostik vor Therapiebeginn des MM [2, 27, 30]

<b>Labordiagnostik des MM [2, 27, 30]</b>
Blutbild mit Differenzialblutbild
Natrium, Kalium und Kalzium im Serum
Kreatinin und Harnstoff im Serum, berechnete glomeruläre Filtrationsrate
Gesamteiweiß und Albumin im Serum
Serumprotein-Elektrophorese (SPE) mit Messung des M-Gradienten im Serum
Immunfixations-Elektrophorese (IFE) im Serum und Urin
Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) quantitativ im Serum
Freie Kappa- und Lambda-Leichtketten quantitativ im Serum, berechneter kappa/lambda Quotient
24 h-Sammelurin zur Quantifizierung der Eiweiß- und Leichtkettenausscheidung
Laktatdehydrogenase (LDH) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) im Serum
$\beta_2$ - Mikroglobulin im Serum
Gerinnung (Quick, PTT) im Plasma
Knochenmarkzytologie

Die Serumproteinelektrophorese (SPEP) und die Immunfixation sind essentielle Untersuchungen, um MG zu diagnostizieren [9].

Der serumfreie Leichtkettentest kann bei über 98% der Patienten monoklonale Paraproteine identifizieren. Die SPEP mit Immunfixation zeigt bei 93% der MM-Patienten eine monoklonale Spitze (Abbildung 3). Die Urinelektrophorese zeigt bei 75% der MM-Patienten einen monoklonalen Anstieg. 60% der Patienten haben ein monoklonales Protein Typ IgG, 20% Typ IgA, 1% Typ IgD oder nicht-sekretorisch, und 15% haben nur Leichtketten [14].

Ein monoklonales Protein (M-Protein) ist durch das Vorhandensein einer scharfen, genau definierten Bänder mit einer einzelnen Schwerekettenkette und einer ähnlichen Bänder mit einer  $\kappa$ - oder  $\lambda$ -Leichtkette gekennzeichnet [9].



**Abbildung 3:** Links: ein Normales Muster der Serumproteinelektrophorese. Rechts: ein Abnormales Muster der Serumproteinelektrophorese bei einem Patienten mit monoklonaler Gammopathie, die sich als große M-Spitze in der  $\gamma$ -Region darstellt [9].

## Bildgebung

Zurzeit werden routinemäßige Röntgenaufnahmen, Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRT) eingesetzt [12].

Die CT wird am häufigsten empfohlen, da sie empfindlicher ist, um die Destruktion des mineralisierten Knochens und eine drohende Knocheninstabilität darzustellen, insbesondere in der Wirbelsäule [12]. Die konventionelle Röntgendiagnostik nach dem „Pariser Schema“ (Schädel, Wirbelsäule, Becken, lange Röhrenknochen, Rippen) wurde in den letzten Jahren für diese Indikation in fast allen Zentren durch die Low-Dose-Ganzkörper-Computertomographie ohne Kontrastmittel abgelöst [27].

Das FDG-PET/CT ist eine sensitive Methode, insbesondere zur Detektion und Abgrenzung extramedullärer und metabolisch aktiver Herde von inaktiven Läsionen, zur Differenzierung des SMM vom MM und zur Bestimmung minimaler Resterkrankung nach Therapie [27]. Tatsächlich weist das Vorhandensein von mindestens einer Läsion ( $> 5$  mm) auf ein MM hin [16]. Die Kernspintomographie (MRT) ist dann indiziert, wenn es klinische Hinweise für das Vorliegen extramedullärer Manifestationen gibt, insbesondere wenn die Symptomatik für eine Kompression des Rückenmarks spricht. Mit der MRT kann auch eine Frühinfiltration der Wirbelsäule dargestellt werden [27]. Unter den bildgebenden Verfahren ist die MRT das etablierte Verfahren zur Diagnose der Knochenmarksbeteiligung bei MM, bevor die Remodellierung der Spongiosa stattfindet. Die MRT hat eine Sensitivität von 68%, eine Spezifität von 83%, einen positiven Vorhersagewert von 88% und ist der PET-CT überlegen [12].

## **Knochenmarkpunktion**

Mittels Aspirat werden die Zytologie sowie die Zytogenetik und mittels Biopsie die Histologie untersucht. Bei der Zytogenetik werden mittels Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH) die prognoserelevanten chromosomalen Veränderungen wie del(17p), t(4;14), t(14;16); fakultativ (14;20) und ampl 1q21 (Tabelle 4b) untersucht [2]. Das Vorhandensein einiger zytogenetischer Anomalien und Biomarker kann bei Patienten mit MM prognostisch wichtig sein. Zytogenetische Marker sollten im Knochenmark aller Patienten mit MM untersucht werden. Als die informativsten zytogenetischen Marker hinsichtlich einer schlechten Prognose gelten del(17p) und t(4;14) [16].

## **Diagnosekriterien**

Die am weitesten verbreiteten diagnostischen Kriterien sind die aktualisierten Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG). Die Diagnose einer MGUS, SMM und MM erfordert den Nachweis von monoklonalen Serumproteinspiegeln, die Beurteilung des Knochenmarks und die Myelom-definierenden Ereignisse (MDEs) (einschließlich Biomarker-Bewertung und das Vorhandensein oder Fehlen von CRAB-Kriterien). Liegt kein Endorganschaden vor, reicht das Vorhandensein eines oder mehrerer Biomarker für die Diagnose aus [16] (Tabelle 3a, 3b und 3c).

Besteht ein isolierter Plasmazelltumor ohne systemische Beteiligung, also ohne Nachweis eines monoklonalen Plasmazellklons im Knochenmark, so spricht man vom solitären Plasmozytom, einer Sonderform des MM. Werden monoklonale Plasmazellherde außerhalb des Knochenmarks nachgewiesen, so spricht man von einer extramedullären Erkrankung [2]. Ein Auftreten extramedullärer Manifestationen ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert [2].

### **2.1.7 Therapie**

Trotz steigender Überlebensraten bleibt das MM unheilbar, und die meisten Patienten neigen dazu, nach der Behandlung eine Progression der Krankheit zu erleiden. Daher zielen die Behandlungen darauf ab, eine beträchtliche Menge an Krebszellen zu beseitigen und die Remissionszeit zu verlängern [26]. Die Einleitung einer Therapie ist bei symptomatischem MM nach den Kriterien der IMWG (Tabelle 6) indiziert [2].

**Tabelle 6:** Kriterien zur Einleitung einer Therapie [2]

<b>Kriterien zur Einleitung einer Therapie [2]</b>	
<b>CRAB (Tabelle 3b)</b>	
<b>Hyperkalzämie (C)</b>	Serumkalzium >0,25 mmol/l (>1 mg/dl) höher als der obere Normwert, oder >2,75 mmol/l (>11mg/dl)
<b>Niereninsuffizienz (R)</b>	Kreatininclearance <40 ml/min, oder Serumkreatinin > 177 µmol/l (>2 mg/dl)
<b>Anämie (A)</b>	Hämoglobin mehr als 2 g/dl unter der Untergrenze des Normwerts, oder Hämoglobin < 10g/dl.
<b>Knochenläsionen (B)</b>	eine oder mehrere osteolytische Läsionen im Skelettröntgen, CT, oder PET/CT
<b>Myelom-definierende Biomarker (Tabelle 3c)</b>	
Knochenmarkinfiltration	klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark > 60% (zytologisch und histologisch)
freie Leichtketten	freier Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene / nicht betroffene Leichtkette)
fokale Läsionen im MRT	>1 fokale Läsion >1cm in der MRT Bildgebung
<b>Weitere Behandlungsindikationen</b>	
Myelom-bedingte Schmerzen	
Hyperviskositätssyndrom	
B-Symptomatik	
Symptome, die durch Behandlung der Myelom-Erkrankung gebessert werden können	
Symptome, deren Nicht-Behandlung zu einer weiteren Verschlechterung der Symptomatik bzw. Organfunktion führt, wie z.B. eine paraneoplastische Polyneuropathie	
rezidivierende schwere Infektionen	

Obwohl es mehrere zielgerichtete Mutationen gibt, ist eine Strategie, bei der mehrere zielgerichtete Therapien zur Zerstörung aller malignen Subklone in der Lage sein könnten, schwer vorstellbar [16].

## Erstlinientherapie

Die Behandlungsstrategie bei MM hat sich in der Vergangenheit darauf konzentriert, ob der Patient transplantationsfähig ist, da einige Medikamente wie Melphalan die Fähigkeit, Stammzellen zu sammeln, beeinträchtigen können [16].

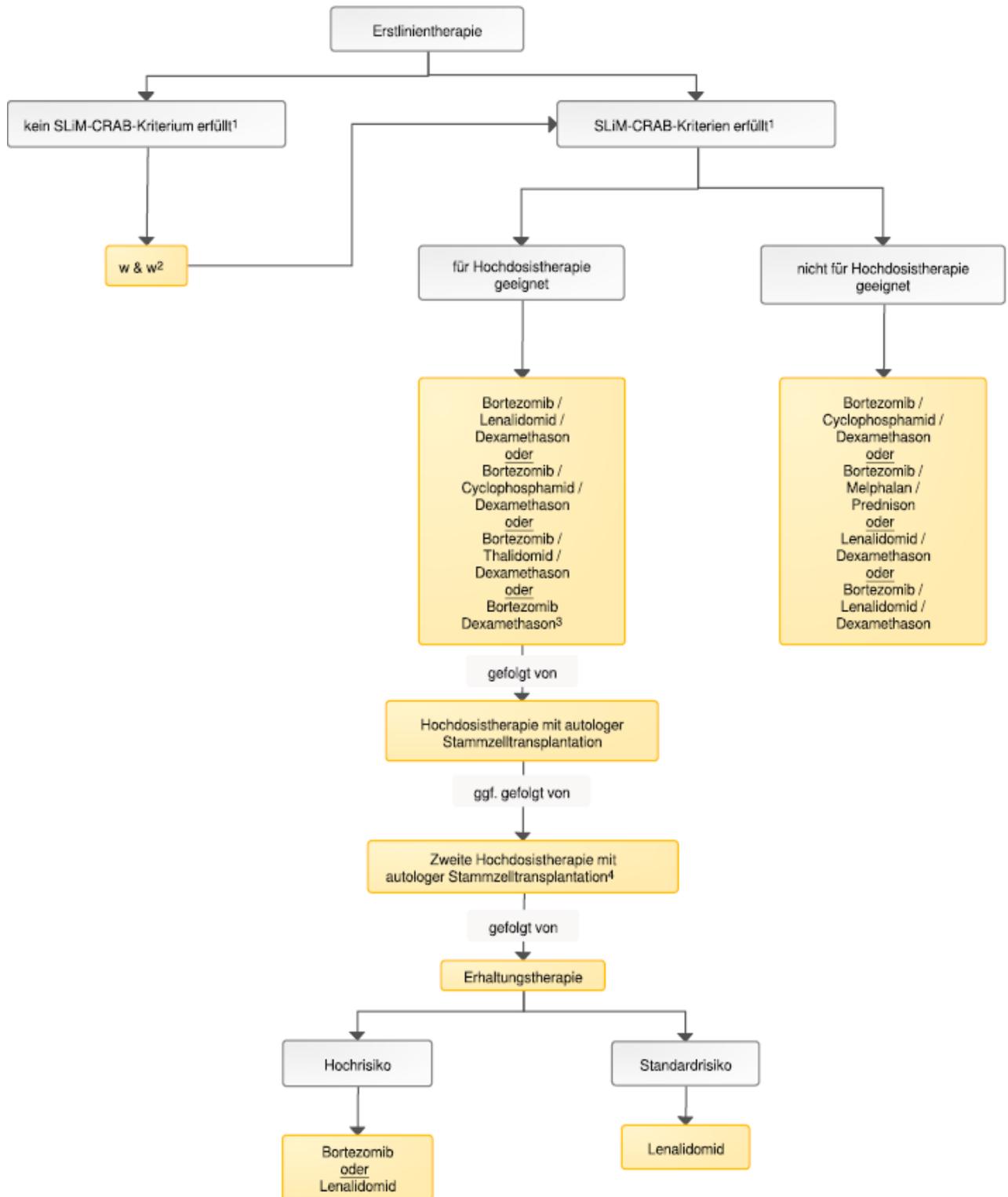
Die Therapie wird bei der Erstdiagnose von Patienten, die für eine Transplantation geeignet sind, in Induktion, autologe Stammzelltransplantation, Konsolidierung und Erhaltung unterteilt. Ein Therapie-Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 4 dargestellt [2].

Die Induktionstherapie hat bei der Diagnosestellung einen größeren Einfluss auf die Überlebensdauer als die bei einem Rezidiv durchgeführte Bergungsbehandlung [31]. Systemisch tumorwirksame Medikamente und hier vor allem Alkylanzien und sogenannte „neue Substanzen“, zu denen Immunmodulatoren, Proteasomeninhibitoren und monoklonale Antikörper gehören, bilden die wichtigsten Säulen in der Behandlung von Patienten mit MM [27]. Diese sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Die neue Substanzen können mit konventioneller Chemotherapie kombiniert werden, um Multimedikationsregime zu erstellen, mit denen die klonale Heterogenität des Myeloms besser überwunden werden kann [31].

Die Kombination eines Proteasom-Inhibitors und eines immunmodulatorischen Arzneimittels (Tabelle 7) ist derzeit einer der effektivsten Ansätze bei Patienten mit neu diagnostiziertem MM. Tatsächlich wird die Verwendung von Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (d. h. VRd) als die erste Therapie der Wahl für alle Patienten angesehen, die eine Kombination aus mehreren Arzneimitteln vertragen können [16].

Proteasom-Inhibitoren wurden auch in Kombination mit Alkylierungsmitteln wie Melphalan und Cyclophosphamid als anfängliche Therapie bei transplantationsunfähigen Patienten untersucht. Die Kombination von Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason hat in mehreren Phase-II-Studien eine ausgezeichnete Verträglichkeit und hohe Wirksamkeit gezeigt [16].



Legende:

1 symptomatisch;

2 w&w - watch and wait: abwartendes Verhalten;

3 die Wirksamkeit von Bortezomib/Dexamethason ist niedriger als die Wirksamkeit der Dreifachkombinationen;

4 bei Patienten mit Risikofaktoren

**Abbildung 4:** Therapie-Algorithmus des multiplen Myeloms bei Erstdiagnose [2]

**Tabelle 7:** Derzeit verwendete Medikamente bei multiplem Myelom [16]

<b>Gruppe</b>	<b>Medikamente</b>
Proteasome-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib</li> <li>• Carfilzomib</li> <li>• Ixazomib</li> </ul>
Immunmodulatorische Medikamente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thalidomide</li> <li>• Lenalidomide</li> <li>• Pomalidomide</li> </ul>
Monoklonale Antikörper	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab (anti-CD38)</li> <li>• Elotuzumab (anti-SLAMF7 (signalling lymphocytic activation molecule family member 7))</li> </ul>
Histon-Deacetylase-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Panobinostat</li> </ul>
Alkylierungsmittel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melphalan</li> <li>• Cyclophosphamide</li> <li>• Bendamustine</li> </ul>
Andere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethasone</li> <li>• Prednisone</li> <li>• Cisplatin</li> <li>• Etoposide</li> <li>• Doxorubicin</li> </ul>

### **Autologe Stammzelltransplantation**

Die autologe hämatopoetische Zelltransplantation (AHCT) ist der Behandlungsstandard für jüngere Patienten mit MM und wird als bevorzugte Behandlung für ältere transplantationsfähige Patienten (Tabelle 8) angesehen [18].

**Tabelle 8:** Reihenfolge der wichtigsten Determinante für die Eignung für ASCT [16]

Das Alter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dies beschränkt sich auf Patienten <math>\leq 65</math> Jahre</li> <li>• Das physiologische Alter relevanter ist als das chronologische Alter</li> </ul>
Komorbiditäten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit erheblichen Begleiterkrankungen wie Herz- und Lungenerkrankungen sollten kein ASCT angeboten werden</li> <li>• Dies könnte anhand der Erfahrungen des Zentrums geändert werden</li> <li>• Niereninsuffizienz, einschließlich der Notwendigkeit einer chronischen Hämodialyse, muss die Verwendung von ASCT nicht einschränken.</li> </ul>
Präferenz des Patienten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• spielt eine wesentliche Rolle bei der Bestimmung der Verwendung von ASCT</li> </ul>

Die Stammzellsammlung sollte binnen 6 Wochen nach Abschluss der Induktion erfolgen [2]. Da Melphalan in eskalierter Dosis mit im Wesentlichen Hämatoxizität im Vergleich zu anderen Zytostatika ein günstiges Risikoprofil hat [14, 27], wird Melphalan bis heute in fast allen Hochdosiskonzepten beim MM zur Konditionierung vor der Rückgabe autologer Stammzellen eingesetzt [27]. Standard in der Hochdosistherapie ist die Gabe von Melphalan  $200 \text{ mg/m}^2$  [2, 27].

Vor der Hochdosischemotherapie wird in den meisten Protokollen zunächst mit mehreren Kursen (Zyklen) einer nicht stammzelltoxischen konventionellen Chemotherapie, kombiniert mit einem Proteasomeninhibitor oder einem Immunmodulator (z.B. VCD) (Tabelle 9), die Tumormasse reduziert [27]. Häufig erfolgt die Stammzellsammlung nach 4 Zyklen [2]. Anschließend werden Stammzellen nach Vorbehandlung des Patienten mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (GCSF) allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie (z.B. Cyclophosphamid) aus dem peripheren Blut mit der Apheresetechnik gewonnen und bis zur Verwendung in mehreren Portionen eingefroren [27].

Die Transplantation kann als Einzel- oder Tandemtransplantation durchgeführt werden. Bei der Tandemtransplantation erfolgt die Durchführung einer zweiten autologen Transplantation im zeitlichen Abstand von  $< 6$  Monaten. In einer aktuellen randomisierten Studie führte die Doppel- (Tandem-) gegenüber einer Einfach-Transplantation bei Patienten in der Gesamtauswertung zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [2].

**Tabelle 9:** Empfohlene Kombinationen zur Induktionstherapie bei Patienten, die für eine Hochdosistherapie mit ASCT geeignet sind [2].

Abkürzung	Kombinationstherapie	Anmerkungen
(VRD)	Bortezomib (Velcade®) / Lenalidomid/ Dexamethason	Die Kombination ist nicht zugelassen. Nebenwirkungen ähnlich wie bei (VCD)
(VCD)	Bortezomib (Velcade®) / Cyclophosphamid/ Dexamethason	Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und Polyneuropathie
(VTD)	Bortezomib (Velcade®) /Thalidomid/Dexamethason	(VTD) führt zu einer höheren Remissionsrate als (VCD).
(VD)	Bortezomib (Velcade®) / Dexamethason	Die Ansprechraten sind niedriger als bei Triple-Therapien, aber auch die Nebenwirkungen

## Behandlung bei Transplantationsunfähigen Patienten

Behandlungsansätze für Patienten, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, müssen auf der Grundlage der Patientencharakteristika, einschließlich Alter, Leistungsstatus und Gebrechlichkeitskriterien, modifiziert werden (Tabelle 8) [16].

Über Jahrzehnte war die Kombination aus Melphalan und Prednison (MP) die Standardtherapie des MM [14, 27]. Seit Einführung der Hochdosischemotherapie wird MP wegen seiner Stammzelltoxizität in der primären Remissionsinduktion nur noch bei Patienten, die für die Hochdosischemotherapie nicht geeignet sind, eingesetzt [27]. Bei der konventionellen Therapie mit MP erreichen ungefähr 5% der Patienten eine vollständige Remission (CR). Bei der Salvage-Therapie für rezidierte oder primäre refraktäre Erkrankungen wurde zunächst das Vincristin plus Doxorubicin plus Dexamethason (VAD) -Regime angewendet. Dies führte zu Ansprechraten von 40% bis 50% bei rezidierten Erkrankungen und etwa 30% bei Patienten mit primärer refraktärer Erkrankung. Der aktivste Wirkstoff in der Kombination ist Dexamethason. Das alleinige Pulsieren von hoch dosiertem Dexamethason induziert bei etwa 30% bis 50% der Patienten Reaktionen unabhängig von der vorherigen Reaktion [14].

Der Einsatz supportiver Behandlung ist von der Symptomatik des Einzelfalls abhängig zu machen. Beispiele für supportive Maßnahmen sind Schmerzmedikation zur Lebensqualitätsverbesserung, Krankengymnastik bei Muskelkräftigung zur Vermeidung von Orthesen, prophylaktische Immunglobulinsubstitution bei klinischer

Infektneigung, Erythrozyten- / Thrombozytentransfusionen bei symptomatischer Anämie oder Thrombozytopenie und Hämodialyse bei Nierenversagen. Hinzu kommt Strahlentherapie, die bei Knochenbefall mit Schmerzen, frakturgefährdeten Osteolysen, zur Nachbehandlung primär chirurgisch versorgter pathologischer Frakturen und bei problematischen extramedullären Tumoren eingesetzt werden kann [27].

## **2.2 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz**

### **2.2.1 Definition**

MGUS ist eine prä-maligne Erkrankung, wird durch eine Konzentration des monoklonalen Immunglobulins im Serum von  $\leq 30$  g/l, das Fehlen lytischer Knochenläsionen, Anämie, Hyperkalzämie oder Niereninsuffizienz (als CRAB-Kriterien bezeichnet, Tabelle 3b) und ein Knochenmark mit  $\leq 10\%$  Plasmazellen definiert [12, 14, 22, 23] (Tabelle 3a).

### **2.2.2 Epidemiologie**

MGUS tritt in etwa 3,2 % der Bevölkerung ab 50 Jahren [13, 22, 23] und bei 5,3% der Personen ab 70 Jahren auf [22]. Interessanterweise war die Rate bei Männern ähnlich wie bei Frauen, die ein Jahrzehnt älter waren. Bei beiden Geschlechtern nahm die Prävalenz mit zunehmendem Alter zu und war bei Personen ab 80 Jahren fast viermal so hoch wie im Alter zwischen 50 und 59 Jahren. Bei Menschen, die älter als 85 Jahre waren, betrug die Prävalenz von MGUS bei Männern 8,9% und bei Frauen 7,0%. Es gab keinen signifikanten Unterschied im M-Protein-Wert zwischen den Altersgruppen [13].

### **2.2.3 Progression der MGUS**

MGUS hat ein jährliches Progressionsrisiko von nur 1% pro Jahr [12, 14, 32], etwa drei Viertel dieser Patienten bleiben über 20 Jahre ohne Umwandlung [14]. Fast 15% der Patienten mit MGUS entwickeln sich zum MM und ca. 20% entwickeln sich über 25 Jahre zum MM oder einem verwandten Zustand (wie AL-Amyloidose, Waldenström-Makroglobulinämie oder einer lymphoproliferativen Störung) [16]. IgG- oder IgA-

MGUS-Patienten entwickeln sich in der Regel zu MM, und IgM-MGUS-Patienten entwickeln sich zur Waldenström-Makroglobulinämie (WM) oder zu anderen lymphoproliferativen Erkrankungen [32].

MGUS-Patienten können nach ihrem Immunglobulin-Isotyp, dem Grad ihrer Paraproteinsekretion und dem Verhältnis der serumfreien Leichtketten zu einem hohen oder niedrigen Risiko eingestuft werden. Beispielsweise würde ein Patient mit einem anderen monoklonalen Immunglobulin als Immunglobulin G (IgG), einer Konzentration des monoklonalen Immunglobulins von >1,5 g/dl im Serum und einem abnormalen Verhältnis der freien Leichtketten im Serum als Hochrisiko eingestuft mit einem 58%igen Risiko des Fortschreitens von MGUS zu MM nach 20 Jahren im Vergleich zu 5%, wenn keiner dieser Faktoren vorliegt (Tabelle 10) [14]. Ebenso ist das Progressionsrisiko bei Leichtketten-MGUS geringer als das Progressionsrisiko bei konventionellem MGUS [32].

**Tabelle 10:** Risikostratifizierungsmodell zur Vorhersage der Progression der MGUS zu MM [14]

Risikogruppe	Relatives Risiko	Absolutes Risiko für Progression in 20 Jahren	Absolutes Risiko für Progression in 20 Jahren mit Todrisiko
<b>niedriges Risiko:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ IgG subtyp,</li> <li>➤ Serum M-Protein &lt;1.5 g/d,</li> <li>➤ normale freie Leichtkette (0.26 - 1.65 g/l)</li> </ul>	1	5%	2%
<b>Niedriges-mittleres Risiko:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ eins der drei o.g. Faktoren abnormal</li> </ul>	5.4	21%	10%
<b>Hohes-mittleres Risiko:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ zwei der drei o.g. Faktoren abnormal</li> </ul>	10.1	37%	18%
<b>Hohes Risiko:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Alle 3 Faktoren abnormal</li> </ul>	20.8	58%	27%

Kürzlich wurde gezeigt, dass das Genexpressionsprofil gereinigter Plasmazellen einen prognostischen Wert hat. Es ist derzeit nicht bekannt, ob bestimmte Chromosomenanomalien, einschließlich del(17p) und t(4;14), eine maligne

Progression bei MGUS vorhersagen [32]. Umgekehrt können andere Defekte zu einer Verschlechterung des Risikos beitragen, beispielsweise das Vorhandensein von  $\text{del}(1\text{p}32)$  bei Patienten mit  $t(4; 14)$  und  $\text{del}(6\text{q})$  bei Patienten mit  $\text{del}(17\text{p})$ . Die gute Prognose von  $t(11; 14)$  könnte durch die Koexistenz von  $\text{del}(1\text{p})$  beeinträchtigt werden [16].

Die Studien bestätigen jedoch die Bedeutung des lebenslangen Follow-up für Patienten mit MGUS, unabhängig von der Risikoeinstufung, und spiegeln wahrscheinlich die Notwendigkeit besserer Risikomodelle wider, die auf der Biologie der Krankheit basieren [16].

#### **2.2.4 Waldenström-Makroglobulinämie (WM)**

Die Waldenström-Makroglobulinämie (WM) ist ein Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphoplasmozytom, an dem 3,8 pro 1 Million Menschen jährlich erkranken. Die Prävalenz beträgt etwa 2% aller hämatologischen Malignome und einem Erkrankungsalter von durchschnittlich 63 Jahren. Diese monoklonale Immunglobulin M (IgM)-Paraproteinämie ist klinisch durch solche Anzeichen und Symptome wie eine Serumhyperviskosität und hämorrhagische Tendenz gekennzeichnet. Augenmanifestationen von WM umfassen eine venöse Stase-Retinopathie, eine Immunoproteinablagerung in der Hornhaut und in der Pars Plana sowie IgM-Ablagerungen in allen Schichten der Retina [33].

Ashton [34] sowie Food und Allen [35] gehörten zu den Ersten, die eine histologische Ablösung von Netzhaut und RPE bei Patienten mit MM beschrieben [33].

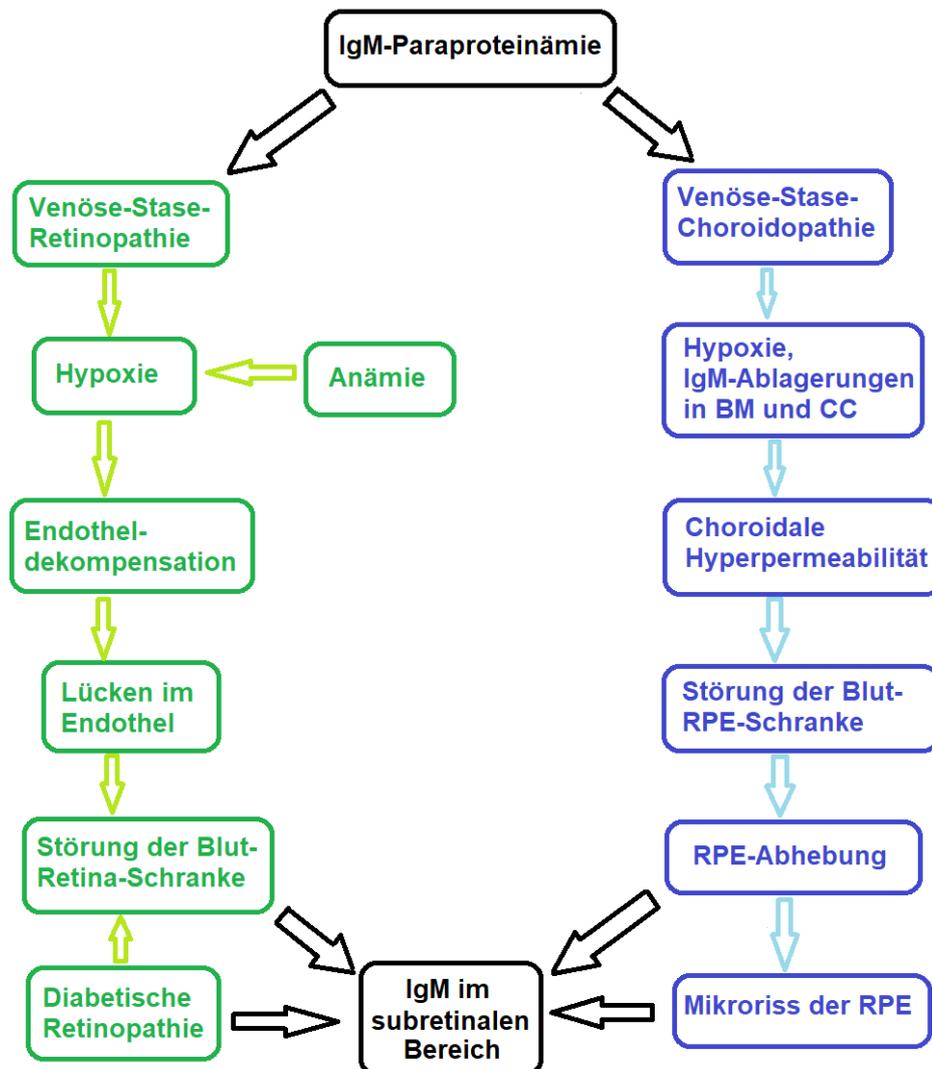
#### **Pathogenese der retinalen Beteiligung bei WM**

Einige Forscher haben sich auf das Vorhandensein von IgM im subretinalen Raum konzentriert, was darauf hindeutet, dass ein erhöhter osmotischer Gradient eine Flüssigkeitsansammlung unter der Netzhaut verursacht (Abbildung 5) [33]. Zur Unterstützung dieser Hypothese dokumentierten mehrere histopathologische Berichte Immunglobuline im subretinalen Raum. Immunglobuline mit hohem Molekulargewicht führen zu einem osmotischen Gradienten, und IgM-Antikörper sind die größten Antikörper im Blut und in der Lymphflüssigkeit [33]. Es gibt zahlreiche Theorien wie das IgM den subretinalen Raum erreicht. Allerdings ist der genaue Mechanismus bisher unbekannt [33]. Diese einzigartigen molekularen Eigenschaften von IgM führen

zu einer Konstellation klinischer Befunde, die als Hyperviskositätssyndrom bekannt sind. Das Hyperviskositätssyndrom tritt bei etwa 17% aller Patienten mit WM auf [36]. Zum Zeitpunkt der Diagnose berichten etwa 8% der Patienten mit WM über Sehstörungen, und 37% weisen einen gewissen Grad einer hyperviskositätsbedingten Retinopathie auf [36].

## Behandlung

Zu den Therapien der paraproteinämischen Makulopathie gehörten verschiedene Kombinationen von Plasmapherese (Plasmaaustausch), Chemotherapie, intravitrealem Bevacizumab (Off-Label), Triamcinolon oder Rituximab (Off-Label) und Laserphotokoagulation nach vorheriger Einwilligung [33].



**Abbildung 5:** Schematische Darstellung der Pathogenese der paraproteinämischen Makulopathie. **BM** = Bruch's Membran; **CC** = Choriocapillaris; **IgM** = Immunglobulin M; **RPE** = retinales Pigmentepithel, modifiziert nach[33].

## 2.3 Smoldering Multiples Myelom

### 2.3.1 Definition

Das SMM ist eine prä maligne Plasmazellenerkrankung mit einer höheren Tumorlast (M-Protein  $\geq 30$  g / l und / oder KM-Plasmazellen 10–60%) und einem höheren Progressionsrisiko im Vergleich zur MGUS. Ähnlich wie die MGUS zeichnet sich das SMM durch das Fehlen von CRAB-Kriterien aus [32]. Das erstmals 1980 berichtete SMM ist eine asymptomatische Plasmazellerkrankung mit einem hohen Risiko des Fortschreitens in ein symptomatisches MM [37].

### 2.3.2 Klassifikation des SMM

Die Patienten mit SMM sollten nach dem Risiko des Fortschreitens der Erkrankung zum MM klassifiziert werden (Tabelle 11) [16].

<b>Tabelle 11: Klassifikation der Patientin mit SMM [16]</b>			
<b>Risikofaktoren</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Monoklonale Proteinspiegel im Serum von <math>\geq 30</math> g/L</li> <li>➤ Vorhandensein von nicht-IgG-monoklonalem Protein</li> <li>➤ Verhältnis von <math>\geq 8</math> (aber <math>&lt;100</math>) von beteiligten zu unbeteiligten freien Leichtketten im Serum</li> </ul>			
<b>Klassifikation</b>	<b>Kriterien</b>	<b>Progressionsrate</b>	<b>Fellow up</b>
Niedriges Risiko	Alle o.g. Faktoren fehlen	Progression nach 5 Jahren von nur 8%.	Jährlich
Mittleres Risiko	1 oder 2 der o.g. Faktoren vorhanden	Progression nach 5 Jahren von nur 42%.	Alle 6 Monate
Hochrisiko	Alle Risikofaktoren vorhanden	50% der Patienten entwickeln MM innerhalb von 2 Jahren nach der Diagnosestellung	Alle 2-3 Monate

### 2.3.3 Progression des SMM

Die Transformationsrate des SMM in ein MM oder eine systemische Amyloidose (AL) beträgt in den ersten 5 Jahren 10% pro Jahr [12, 16], in den folgenden 5 Jahren 5% pro Jahr und nach 10 Jahren 1% pro Jahr [16].

SMM-Patienten mit einem KM-Plasmazellenanteil von  $\geq 60\%$ , einem freien Leichtketten FLC-Verhältnis von  $\geq 100$  oder  $>1$  Läsion im MRT (entweder mit Ganzkörper-MRT oder axialer MRT) haben ein ungefähr 80%-iges Entwicklungsrisiko der CRAB- Kriterien innerhalb von 2 Jahren [32]. Diese Patienten werden jetzt als Patienten mit MM definiert [27, 38].

Das Leichtkettenäquivalent von SMM (Leichtketten-SMM oder idiopathische Bence-Jones-Proteinurie) wird durch den vollständigen Verlust der Expression von Immunglobulin-Schwerketten plus entweder der Ausscheidung von Leichtketten im Urin von  $\geq 0,5$  g / 24 Stunden oder KM-Plasmazellen von 10–60% definiert. Bei diesen Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Leichtketten-MM oder einer Leichtketten-Amyloidose. Zu diesem Zeitpunkt ist jedoch nicht bekannt, mit welcher FLC-Schwelle zwischen Leichtketten-MGUS und Leichtketten-SMM unterschieden werden kann [32].

In den ersten 5 Jahren beträgt das Progressionsrisiko von einem SMM etwa 10% pro Jahr und von einem Leichtketten-SMM etwa 5% pro Jahr und sinkt jeweils danach ab. Das Progressionsrisiko der Patienten mit SMM ist abhängig von der Tumormasse, was sich im M-Protein-Spiegel und dem Prozentsatz der Plasmazellen im Knochenmark widerspiegelt [32].

### **2.3.4 Therapie**

Die Patienten mit SMM haben keine Indikation zur Behandlung und sollten hinsichtlich des Fortschreitens der Erkrankung überwacht werden, da eine frühzeitige Behandlung mit einer herkömmlichen Therapie keinen Nutzen gezeigt hat [39]. Allerdings kann eine frühe Behandlung bei Patienten mit Hochrisiko-SMM die Zeit bis zur Entwicklung eines MM verlängern [16]. Eine randomisierte Phase-III-Studie zeigt bei Patienten mit hochriskantem SMM, die eine frühe Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason erhalten hatten, eine signifikant längere mediane Zeit bis zum Fortschreiten in ein multiples Myelom als bei Patienten, die nach einer medianen Nachbeobachtung von 40 Monaten nur eine Beobachtung erhielten. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 75 Monaten war das Fortschreiten des MM bei Patienten in der Beobachtungsgruppe (86%) signifikant höher als bei Patienten, die mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden (39%) [16]

## 2.4 Paraproteinämische Keratopathie

### 2.4.1 Definition und Klinik

Kristallspeichernde Histiozytose (CSH) ist eine lokalisierte oder multisystemische Erkrankung, die auf die Ansammlung eines monoklonalen Immunglobulins zurückzuführen ist, das in den Lysosomen von Makrophagen Kristalle bildet [3, 40]. CSH wurde in Verbindung mit B-Zell-Neoplasmen, wie dem multiplen Myelom, dem lymphoplasmazytischen Lymphom und dem Plasmozytom sowie mit reaktiven Ig-sekretierenden lymphoproliferativen Störungen, wie der MGUS beschrieben [40]. Die Erkrankung kann mehrere Organe betreffen, einschließlich Auge, Knochenmark, Niere, Zentralnervensystem, Verdauungstrakt, Herz, Lunge, Schleimhäute und Serosa [3]. CSH ist eine seltene Erkrankung und es gibt nur wenige Berichte zur Manifestation am Auge oder den Augenanhangsgebilden [40].

Die am häufigsten beschriebene Hornhautbeteiligung bei MG besteht aus bilateralen Kristallen in allen oder verschiedenen Schichten der Hornhaut, die häufig mit diffusen oder fleckenartigen Trübungen kombiniert sind [9, 41]. Blobner war der erste, der die kristallinen Ablagerungen in der gesamten Hornhaut im Zusammenhang mit einer Paraproteinämie beschrieb [9, 42]. Die Erstbeschreibung nichtkristalliner Hornhautablagerungen im Zusammenhang mit Paraproteinämien erfolgte 1934 durch Meesmann im Rahmen des MM. Dazu wurden mehrere Fälle von nichtkristallinen Hornhautmanifestationen, wie das hintere Wabenmuster beschrieben [9].

Laut Bourne et al. ist die kristalline Keratopathie selten und betrifft 1% der Patienten mit einer MG [1, 3, 9, 10, 41].

Nach Garibaldi et al. wurde die Manifestation der MG in der Hornhaut anhand ihres elektronmikroskopischen Befundes als immunotaktoide Keratopathie (ITK) bezeichnet [8, 9, 41].

Es muss darauf hingewiesen werden, dass der Begriff der ITK nur zur Beschreibung des kristallinen Opazitätsmusters der Hornhaut bei MGUS verwendet werden kann, was in der Elektronmikroskopie mit der immunotaktoiden Nephropathie identisch ist [9].

Heutzutage wissen wir, dass es bei der MG andere Hornhauttrübungsmuster gibt, die weder klinisch noch histologisch kristalline Ablagerungen aufweisen [9]. Deshalb schlugen Milman et al. vor, derzeit den allgemeinen Begriff paraproteinämische

Keratopathie (PPK) zu verwenden, um sowohl die kristallinen als auch die nichtkristallinen Hornhautablagerungen bei MG zu beschreiben [9, 43].

Sowohl die kristalline Keratopathie als auch die CSH sind sekundär zur Kristallisation monoklonaler Immunglobuline, meist  $\kappa$  LCs [3].

Es wird angenommen, dass die unterschiedlichen Lokalisationen der abnormalen Immunglobulinablagerungen die Unterschiede in der Herkunft des Paraproteins widerspiegeln [5].

Immunglobulinablagerungen in der Hornhaut können intrazellulär, extrazellulär oder eine Kombination beider Typen sein [5].

Die extrazellulären Ablagerungen von M-Protein erzeugen die in der Hornhaut gefundenen Kristalle [6, 44]. Die Ablagerungen variieren in Farbe und Form, und können jede Hornhautschicht betreffen [1, 6, 45]. In der Spiegelmikroskopie wurden sie als stabförmige Strukturen mit abgerundeten Kanten beschrieben, die unregelmäßig im Hornhautstroma angeordnet sind [46-48], während diese bei histopathologischer Untersuchung rechteckigen oder rhomboidalen kristallinen Ablagerungen entsprechen [48, 49].

Es wurde angenommen, dass durch die Tiefe der Ablagerungen auf die Quelle des abgelagerten Materials geschlossen werden kann, zum Beispiel, ob es aus dem Tränenfilm, den limbalen Gefäßen oder dem Kammerwasser in die Hornhaut gelangt [1]. Das Hornhautstroma scheint der häufigste Ort für solche Ablagerungen zu sein, gefolgt vom Epithel und dem subepithelialen Bereich [1, 8, 43]. Das Endothel und die Descemet-Membran sind relativ seltene Orte für derartige Hornhautablagerungen [1, 50]. Es wurden mehrere Fälle von Ablagerungen in allen Schichten der Hornhaut sowie der Bindehaut gemeldet [1, 6, 8, 44] sowie seltene Fälle von Ablagerungen in der Linse, dem Ziliarkörper, der Pars plana und der Aderhaut [1, 8]. Steuhl et al. [51] und Cherry et al. [52] hatten das Vorhandensein von Immunglobulinen in der Tränenflüssigkeit eines Patienten mit monoklonaler IgG-Kappa-Gammopathie nachgewiesen, dessen Ablagerungen auf das Hornhautepithel beschränkt waren [11]. Zu der Hornhautbeteiligung wurden mehrere Fälle einer orbitalen Mitbeteiligung berichtet [3, 40, 53].

Hsueh et al. schlugen eine spezifische Assoziation zwischen monoklonaler IgA-Gammopathie und Makuladrusen bei einem Patienten mit PPK vor, da bei monoklonaler IgG-Gammopathie keine Drusen gefunden wurden [54]. Obwohl die PPK meistens bilateral auftritt [45, 55], ist eine asymmetrische Ausprägung möglich

[55]. Die meisten PPK-Fälle sind asymptomatisch [6, 56]. Die häufigsten Symptome sind verminderte Sehschärfe, Fremdkörperempfindung und Blendung [3, 48, 56].

Interessanterweise zeigte sich in einer Studie von Skalick et al. bei zwei von 18 Augen (11,1%) eine Zunahme der Hornhautdicke in Zusammenhang mit der Paraproteinablagerung [57].

Die okuläre CSH-Prognose ist weitgehend unbekannt, da nur eine begrenzte Anzahl von Fällen beschrieben wurde [3].

Die Hornhautbeteiligung bei Paraproteinämie ist ein seltener, jedoch klinisch signifikanter Befund [56], der gelegentlich die erste Manifestation einer systemischen Erkrankung sein kann oder einen chirurgischen Eingriff in Form einer perforierenden Keratoplastik erfordern kann [41, 45, 56].

Warum können wir so viele verschiedene ITK-Trübungsmuster finden? Singh postulierte, dass die IgG-Kappa-Leichtketten durch die limbalen Gefäße im Hornhautstroma herausströmen und dort mit extrazellulärer Matrix, Glykosaminoglykanen und Keratozyten interagieren. Die endgültige Verteilung des Erscheinungsbilds der Ultrastruktur sowie die klinische Darstellung und das klinische Ergebnis hängen wahrscheinlich von der Struktur der Leichtketten ab [58].

### **2.4.2 Klassifikation**

Die verschiedenen Hornhauttrübungsmuster der PPK sind aufgrund der unterschiedlichen veralteten und irreführenden Ausdrücke in der Literatur relativ unbekannt und können einige Formen von erblichen und degenerativen Hornhauterkrankungen imitieren [41]. Von Lisch et al. wurden 2012 fünf Hornhauttrübungsmuster von 6 Patienten beschrieben. Diese wie folgt:

Muster 1, kristallartig; Muster 2, gitterartig; Muster 3, peripher granularartig; Muster 4, peripher bandartig; und Muster 5 bei zwei Patienten, peripher fleckenartig [41]. Die periphere bandartige PPK kann sich in verschiedenen Schichten der Hornhaut befinden [41].

Die ITK-Kristalle können sich durch die gesamte Hornhaut oder nur an der oberflächlichen oder prä-Descemet'schen Schicht befinden und sind im Gegensatz zur Cystinose, die keine diffusen Trübungen aufweist, häufig mit umschriebenen diffusen Veränderungen verbunden [41].

Der endgültige Beweis, dass Hornhautkristalle bei MG Immunglobuline sind, wurde von Klintworth et al. 1978 unter Verwendung von Immunfluoreszenz- und Immunperoxidasetechniken erbracht [9, 44].

Lisch et al. haben in 2016 eine neue Klassifikation der MGUS-induzierten PPK (Tabelle 12) publiziert [9].

**Tabelle 12:** Neue Klassifikation von MGUS-Induzierter PPK [9]

1. superfizielle punktförmige kristallartige PPK (mit und ohne periphere Fleckentrübungen)
2. superfizielle kommaförmige kristallartige PPK (mit und ohne Trübung)
3. superfizielle diffus und fleckenartige Trübung
4. Superfizielle geographische PPK (mit transparenter Limbus-Zone)
5. Zentrale granularartige PPK
6. Periphere granularartige PPK
7. Periphere superfizielle bandartige PPK (mit und ohne Bindehautentzündung)
8. Periphere superfizielle fleckartige PPK
9. Stromale gitterartige PPK
10. Stromale flockenartige PPK
11. Zentrale goldbräunliche prädescent'sche Trübung + Hyperkuprämie

Dazu wurden weitere Formen der PPK in der Literatur beschrieben, die in Tabelle 13 aufgelistet sind [9].

**Tabelle 13:** weitere Formen der PPK anhand der Literatur [9]

12. Stromale punkt- oder kommaförmige kristallartige PPK
13. Stromale punktförmige PPK
14. Tiefe kristallartige PPK
15. Periphere inflammatorische PPK (mit und ohne Hornhautvaskularisation)
16. Verticillata-artige PPK
17. Mischform der PPK

### 2.4.3 Ätiologie

Die genaue Ätiologie der kornealen Ablagerung ist bisher nicht klar [6, 40, 48, 56]. Der Tränenfilm, die Diffusion von Kammerwasser aus der Vorderkammer, der Zufluss über

die paralimbale Gefäßarkaden, die extrazelluläre Stromamatrix, Glykosaminoglykane und eine abnormale Synthese in Keratozyten werden diskutiert [9].

Klintworth schlug eine spontane Kristallisation als Ursache für die kristallinen Hornhautablagerungen vor [44]. Barr fand intrazelluläre Einschlüsse und schlug eine abnormale Produktion durch die Keratozyten vor [59], während Cherry und Steuhl eine Doppelmembran um die intrazellulären Partikel fanden und glaubten, dass die Keratozyten eine Phagozytose verursachten [51, 52]. Hurley fand die Kristalle extrazellulär lokalisiert [47]. Rodrigues schlug eine Kristalleversorgung durch die limbalen Gefäße vor [60].

Aufgrund der pathologischen Befunde wird angenommen, dass die phagozytische Aktivität in der Hornhaut nicht ausreicht, um die monoklonalen Proteine zu verarbeiten, sodass diese überproduzierten Proteine in extrazellulären Bereichen abgelagert werden und zur Keratozytenapoptose führen [6].

Immunfluoreszenz und Immunhistochemie zeigten erstmals 1978 die Korrelation zwischen Leichtketten und Kristallablagerungen bei kristalliner Keratopathie. Die Pathogenese der Kristallablagerung in der Hornhaut wurde jedoch nicht erläutert [3]. Die Hornhautlokalisierung wurde dem Immunglobulin aus dem limbalen Mikrogefäßsystem oder seiner Synthese durch Keratozyten zugeschrieben [3].

Die Kristallisation beruht auf der Ansammlung von abnormalen Immunglobulin-Leichtketten, die nach der Phagozytose gegenüber enzymatischem Abbau resistent ist [3].

Es wurde vermutet, dass die Seltenheit solcher Hornhautveränderungen bei Patienten mit multiplem Myelom auf zwei Faktoren beruht: eine Gammopathie der Leichtketten von IgG-Kappa muss vorliegen und die Krankheit muss chronisch sein [9, 48, 51]. Eigenschaften der Paraproteine, wie Löslichkeit, isoelektrischer Punkt, Proteolyseempfindlichkeit und andere unbekannte Eigenschaften spielen wahrscheinlich ebenfalls eine Rolle [48, 51].

Die Struktur, die chemische Proteine und die Konzentration von Paraproteinen sowie die Eigenschaften des lokalen Mediums sind für die Ablagerungen entscheidend. Die Konzentration wäre der wichtigste Faktor, da Kristalle dazu neigen, mit einer verringerten Paraproteinkonzentration zu verschwinden [56].

Die häufigste Art der beim Myelom produzierten schweren Kette ist IgG [9]. Es ist möglich, dass IgG im Vergleich zu sekretorischem IgA und IgM aufgrund seines niedrigeren Molekulargewichts und des leichteren Eindringens in die Gewebe

bevorzugt abgelagert wird. Gelegentlich produzieren die malignen Plasmazellen nur die Leichtkettenkomponente des Antikörpers. In solchen Fällen werden die leichten Ketten häufig im Urin ausgeschieden und können mit einer Vielzahl von Tests identifiziert werden [9].

### **2.4.4 Diagnose**

Da die Ablagerung von Immunglobulinen oder Leichtketten bei Patienten mit MG ein seltener Befund ist [6, 56], können verschiedene Diagnosen (Tabelle 14) vermutet werden [56], insbesondere wenn die Ablagerung das erste Symptom darstellt [6]. Es ist klinisch schwierig, die PPK von den Differenzialdiagnosen zu unterscheiden [6], deshalb muss die Möglichkeit einer lymphoproliferativen Störung bei einem Patienten in Betracht gezogen werden, der nicht mit dem klinischen Muster anderer Keratopathien übereinstimmt (Tabelle 14) [56].

Für eine sichere Diagnose sind histologische Untersuchungen eines Hornhautbiopsats und systemische Untersuchungen zur Bestätigung des paraproteinproduzierenden Zustands erforderlich [3, 6, 48].

Die Diagnose einer PPK wird meistens gestellt, nachdem eine MG bestätigt und kristalline oder nichtkristalline bilaterale Hornhautablagerungen nachgewiesen worden sind [6]. Die konfokale Mikroskopie ermöglicht eine In-vivo-Untersuchung der Hornhaut mit hoher Vergrößerung und kann sehr nützlich sein, um pathologische Strukturen in der Hornhaut besser zu identifizieren und zu lokalisieren [3, 48, 61]. Damit kann eine Hornhautbiopsie vermieden werden. Zum Ausschluss einer retinalen Kristallablagerung wird der hintere Augenabschnitt untersucht [1].

Unter den Differenzialdiagnosen der PPK ist eine Reihe von genetisch bedingten Hornhauterkrankungen (z.B. granuläre, gittrige [6], gelatinöse tropfenförmige Hornhautdystrophie [41], Schnyder- und Bietti-Hornhautdystrophie [56]), Stoffwechsel bedingten Keratopathien (z.B. Cystinose [56], Arcus lipoides und Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase-Mangel (LCAT-Mangel) [41]), infektiösen und Medikamenten induzierten Keratopathien [56] (Tabelle 14). Die Tabelle 15 stellt einige Formen der PPK mit der jeweiligen Differenzialdiagnose dar.

**Tabelle 14:** Differentialdiagnosen der PPK [56]

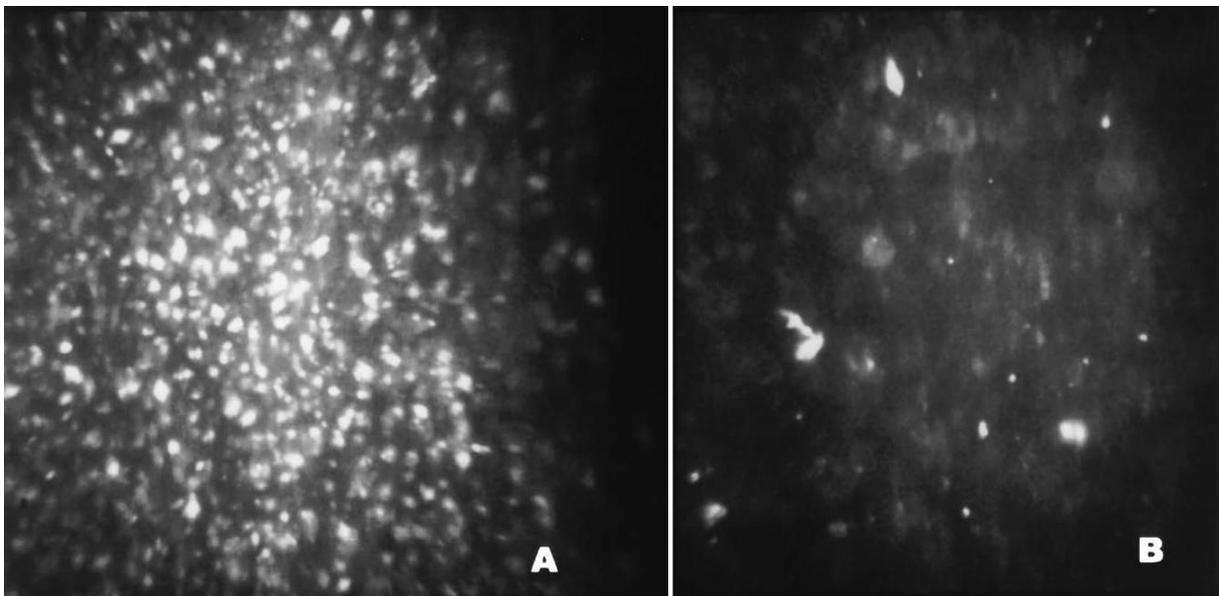
Ätiologie	Anamnese/Klinik	Biomikroskopie	Behandlung
<b>Infektiöse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De novo</li> <li>• Jüngste Refraktivchirurgie</li> <li>• Photophobie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baumförmige Ablagerungen in der Hornhaut</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiotika-Therapie</li> </ul>
<b>Schnyder-Dystrophie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persönliche oder familiäre Hypercholesterinämie</li> <li>• Photophobie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subepitheliale zentrale und mittelperiphere Cholesterin-Kristalle</li> <li>• Hornhautring</li> <li>• Verminderte Hornhautempfindlichkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beobachtung in asymptomatischen Fällen</li> <li>• Behandlung der Hyperlipidämie</li> <li>• Phototherapeutische Keratektomie in symptomatischen Fällen</li> </ul>
<b>Bietti-Dystrophie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressive Nachtblindheit</li> <li>• Gesichtsfeldverlust</li> <li>• Photophobie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weißlich-gelbliche Kristalle in der Mitte der Peripherie</li> <li>• Gelbliche Netzhautkristalle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Behandlung</li> </ul>
<b>Cystinose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nephropathie (Polyurie / Polydipsie)</li> <li>• Photophobie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polychromatische Cystinkristalle in Bindehaut und Stroma</li> <li>• Cystine Kristalle in der Kammerwinkel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cysteamin-Tropfen für die Hornhautablagerungen</li> <li>• Orales Cysteamin für die systemische Form</li> </ul>
<b>Medikamentös</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jüngste Verwendung von Fluorchinolonen</li> <li>• Photophobie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diffuse kristalline Ablagerungen in der Hornhaut</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikament aussetzen</li> </ul>

**Tabelle 15:** Einige Formen der PPK mit der jeweiligen Differenzialdiagnose

Form der PPK	Differenzialdiagnose
<b>Punktförmige kristallartige PPK</b> (manchmal mit fleckenartigen Trübungen)	Cystinose (Ohne fleckenartigen Trübungen)
<b>Kommaförmige kristallartige PPK</b>	crowded kommaförmige Kristalle der Schnyder-Hornhautdystrophie
<b>Gitterartige PPK</b>	Gittrige Hornhautdystrophie
<b>Periphere oder zentrale granularartig PPK</b>	Granuläre Hornhautdystrophie Typ I
<b>Fleckenartige PPK</b>	Periphere hypertrophe Hornhauttrübung
<b>Periphere bandartige PPK</b>	Arcus lipoides LCAT-Mangel
<b>Superfizielle geographische PPK</b>	Geographische Trübungsmuster der Reis-Bücklers-Hornhautdystrophie
<b>Zentrale goldbräunliche prädescent'sche Trübung</b>	nichtkristalline Schnyder-Hornhautdystrophie

## Konfokale Mikroskopie

Buerk et al. beschrieben in 2002 zum ersten Mal [11] einen konfokal mikroskopischen Befund bei einem Patienten mit multiplen Myelom Typ IgG Kappa als zahlreiche diskrete, hyperreflektive Kügelchen (6–11 nm), die zufällig im Hornhautepithel und im vorderen Stroma verteilt waren (Abbildung 6). Sechs Monate nach Beginn der Chemotherapie war mit Hilfe der konfokalen Mikroskopie eine Abnahme der Ablagerungen (<6 nm) mit besserer Erkennung der tieferen Hornhautstrukturen [61] zu sehen.

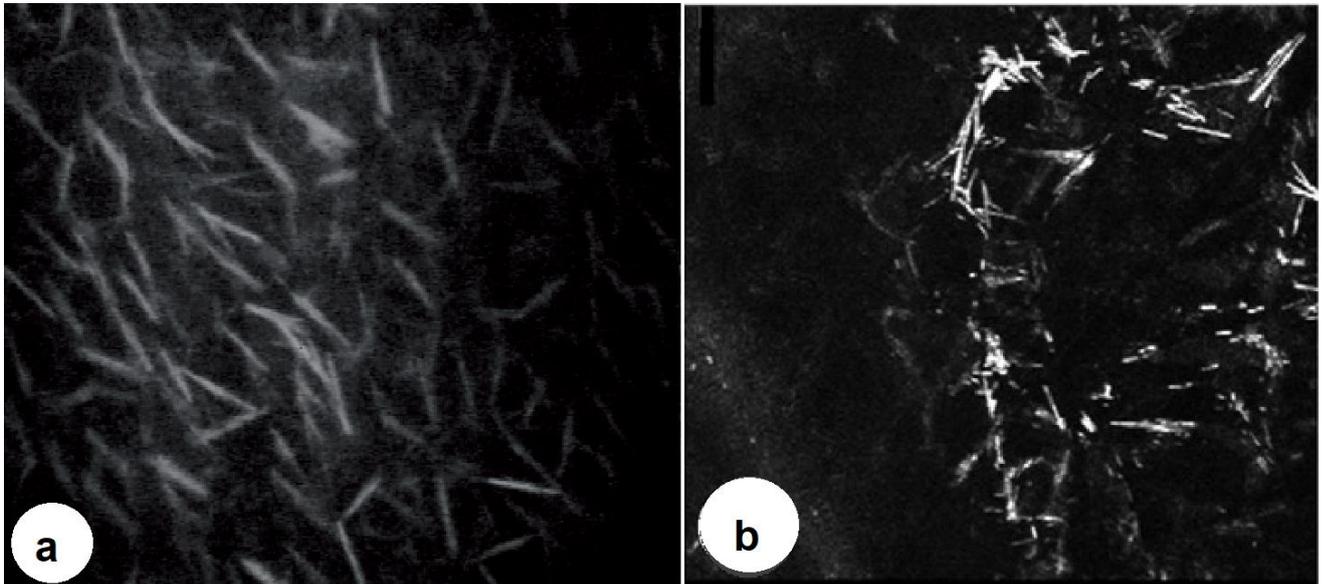


**Abbildung 6:** *A: Mit Hilfe der konfokalen Mikroskopie des vorderen Hornhautstromas sind zahlreiche hyperreflektive Kügelchen mit einer Größe von ungefähr 6–11 nm, die die normale Hornhautarchitektur verdecken, darstellbar. B: Konfokale Mikroskopie des gleichen Auges 6 Monate nach Beginn der Chemotherapie. Es wird eine deutliche Verringerung der Größe und Anzahl der hyperreflektiven Kügelchen festgestellt [61].*

In einer Fallbeschreibung von Houben et al. zeigten die konfokalmikroskopischen Bilder bei einer Patientin mit MM Typ IgG zahlreiche hyperreflektive nadelartige Strukturen, die zufällig im Hornhautepithel und im Stroma verteilt waren (Abbildung 7a). Vier Monate nach der Behandlung mittels Chemotherapie und Stammzelltransplantation zeigten die konfokale Mikroskopbilder eine offensichtliche Abnahme der Anzahl an Kristallen [48].

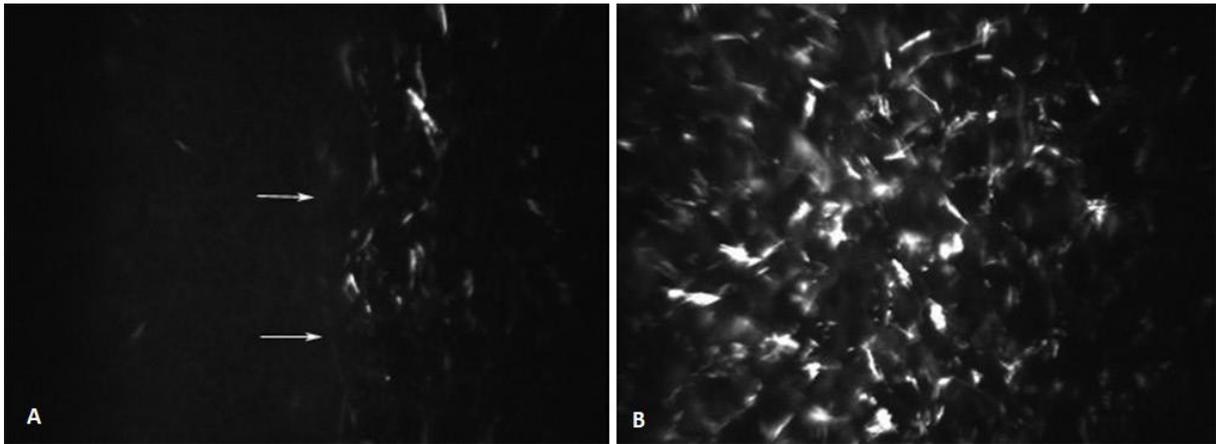
Die IVCM in einem von Duquesne et al. publiziertem Fall zeigte bei einer Patientin mit MGUS Typ IgG Kappa das Vorhandensein mehrerer hyperreflektierender

Kristalleinschlüsse im extrazellulären Raum des Hornhautstromas in beiden Augen sowie diffuse intraepitheliale Ablagerungen (Abbildung 7b) [3].



**Abbildung 7:** (a) Confoscan-Aufnahme mit hyperreflektiven nadelartigen Strukturen im vorderen Hornhautstroma vor der Behandlung des multiplen Myeloms [48]. (b) IVCM zeigt mehrere hyperreflektierende Kristalleinschlüsse im extrazellulären Raum des Hornhautstromas [3].

Kocabeyoglu et al. untersuchten zwei Patienten mit PPK mittels konfokaler Mikroskopie. Bei einer Patientin mit bilateralen diffusen grauweißlichen Ablagerungen im vorderen Stroma zeigte die konfokale Mikroskopie hyperreflektive granular- und spindelartige Kristallablagerungen im vorderen Stroma (Abbildung 8) im Durchmesser von 1.5 – 55  $\mu\text{m}$  und 1 - 4 $\mu\text{m}$ . Die hämatologische Untersuchung ergab eine MGUS vom Typ IgA Kappa [11]. Bei einem Patienten mit multiplen Myelom vom Typ IgG Kappa und einem brennenden Fremdkörpergefühl in den Augen ergab die Spaltlampenuntersuchung oberflächlich gelegene diffuse korneale kristalline Ablagerungen, ohne Anhalt für eine offensichtliche Epitheliopathie. Die konfokale Mikroskopie zeigte hyperreflektierende, lineare kristalline Ablagerungen im Bereich des Hornhautepithels (Abbildung 9a) [11]. Im Stroma und im Endothel wurden keine Ablagerungen festgestellt (Abbildung 9b und c). Es wurde beobachtet, dass diese Kristalle eine röhrenförmige Morphologie mit einem zentralen hohlen Lumen, Längenbereichen zwischen 30 und 40  $\mu\text{m}$  und Dickenbereichen zwischen 2 und 10  $\mu\text{m}$  Durchmesser aufwiesen [11].



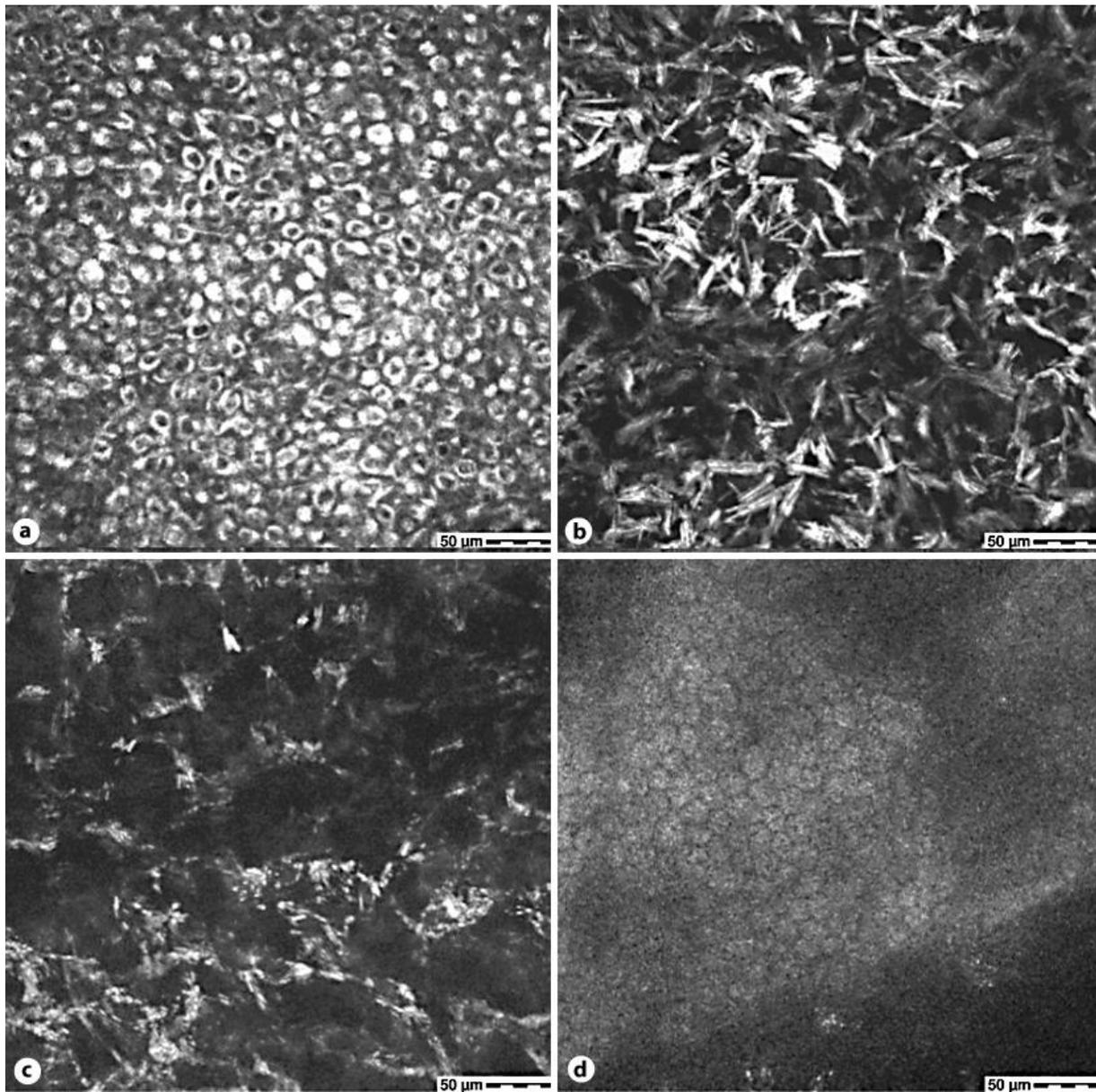
**Abbildung 8:** IVCM (A) Ablagerung von Immunoproteinen im vorderen Stroma. Der Epithel-Stroma-Übergang ist mit Pfeilen markiert. (B) Vorhandensein von granular- und spindelartigen hyperintensiven Ablagerungen im Hornhautstroma [11].



**Abbildung 9:** IVCM. (a) Dichte Infiltration des Hornhautepithels mit typischen zentral hypointensiven schlanken kristallinen Ablagerungen. (b) Ein schiefer Schnitt an dem Epithel-Stroma-Übergang, der die Lokalisierung der Immunoproteinablagerungen an der Epithelschicht mit unbeteiligtem stromalem Erscheinungsbild zeigt. Die charakteristische Morphologie der Immunoproteinablagerung mit einem zentralen hypointensen Lumen und hyperintensiven Rändern ist mit Pfeilen dargestellt. (c) Das Endothel schien keine kristalline Infiltration und keine normale zelluläre Morphologie zu haben [11].

Immunoproteinkristalle zeichnen sich durch parallele, bandförmige kristalloide oder granuläre Ablagerungen aus, bei denen manchmal hexagonale Querschnitte beobachtet werden [8, 11].

In einem Fallbericht von Steinberg et al. wurden spindelförmige, diffus infiltrierende Kristallstrukturen mit Laser-IVCM in einem Fall von IgG-Kappa-produzierendem SMM über die gesamte Hornhaut beobachtet. Das Endothel schien in diesem Fall normal zu sein (Abbildung 10) [5].

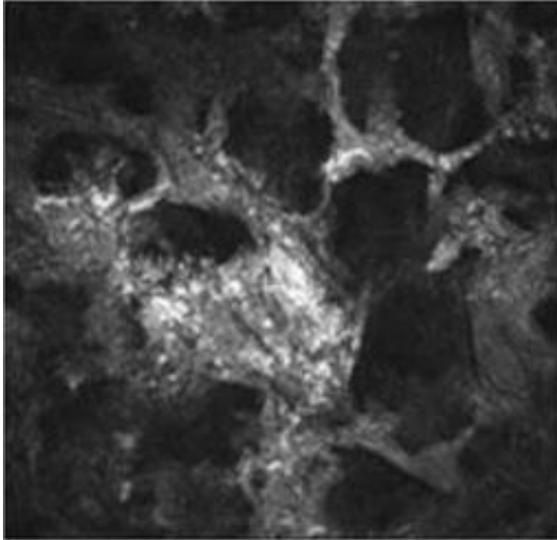


**Abbildung 10:** Die konfokale Mikroskopie der Hornhaut zeigt hochreflektierende intrazelluläre Ablagerungen im Epithel **(a)**: Tiefe 5 µm, vordere Stroma-Keratozyten **(b)**: Tiefe 52 µm und mittlere Stroma-Keratozyten **(c)**: Tiefe 354 µm. **(d)** Das Endothel weist eine regelmäßige Morphologie und keine signifikanten intrazellulären Ablagerungen auf [5].

Es kann schwierig sein, eine direkte endotheliale Lokalisation von einer prädeszemetischen Lokalisation unter Licht- oder Elektronenmikroskopie zu unterscheiden, im Gegenteil kann die IVCM zur Identifizierung einer endothelialen Beteiligung bei Paraproteinämien helfen [11].

Lisch, W. et al. berichteten über einen Befund bei einem Patienten mit bilateralen flockenartigen, nichtkristallinen Trübungen des gesamten Hornhautstromas, ohne epitheliale und endotheliale Beteiligung. Die konfokale Mikroskopie ergab große,

unregelmäßige weißliche Bänder ohne erkennbare Keratozyten-Struktur (Abbildung 11). Später ließ sich die Diagnose einer MGUS vom Typ IgGκ bestätigen [9].



**Abbildung 11:** Die konfokale Mikroskopie zeigt große Bänder, ohne erkennbare Keratozyten-Struktur [9].

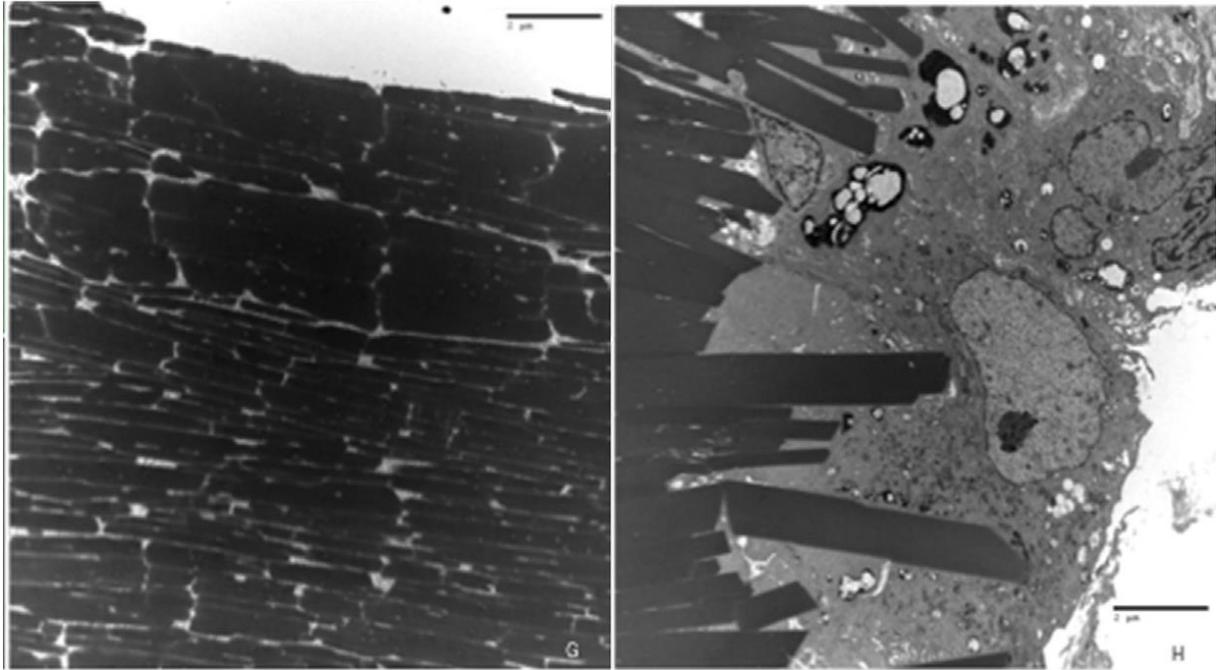
## Elektronmikroskopie

Die Hornhautablagerungen können bei der Untersuchung unter dem Elektronenmikroskop in vielen Formen auftreten [1, 6]. Die unter dem Elektronenmikroskop beobachtete typische Form von Kristallen ist die Parallelbandform von 10 nm bis 13 nm [6, 62].

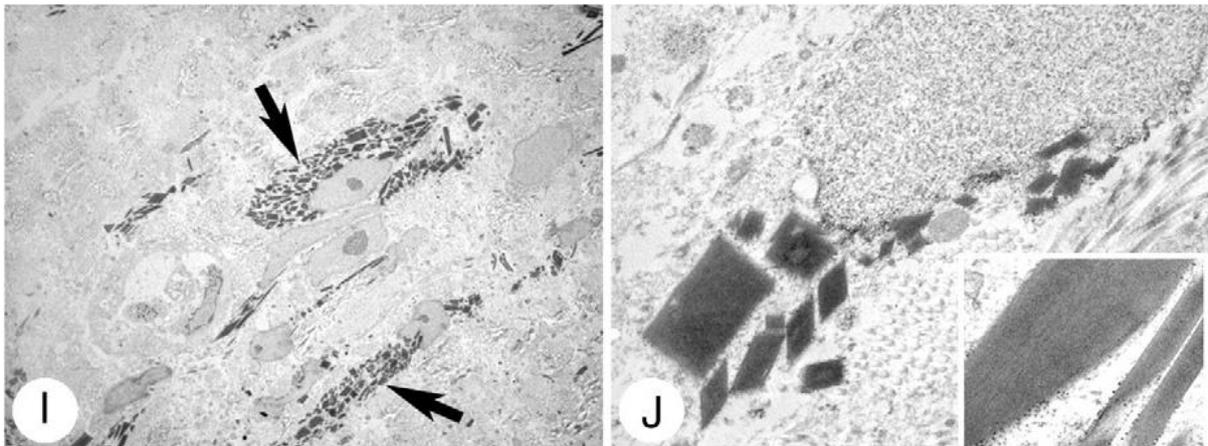
In einer Elektronenmikroskopie-Studie von Henderson et al. zeigten sich mit IgG-Kappa-Gammopathien verwandte Kristalle als dickwandige Ablagerungen mit einem Durchmesser von 40 nm, die „Hohlstäben (hollow rods)“ mit einem Durchmesser von 30 nm ähnelten und einen zentralen durchscheinenden Kern aufwiesen [63].

Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Stiefel et al. (Abbildung 12) ergaben dicht gestapelte, elektronendichte, trapezförmige, extrazelluläre Kristallablagerungen mit einer Breite von 0,25 - 3  $\mu\text{m}$  [1].

In dem elektronenmikroskopischen Befund konnten anhand mehrerer Publikationen mikrotubuläre Kristallablagerungen unter den Keratozyten sowie Kristallablagerungen, die von einem Makrophagen phagozytiert werden, gefunden werden (Abbildung 13) [3, 6].

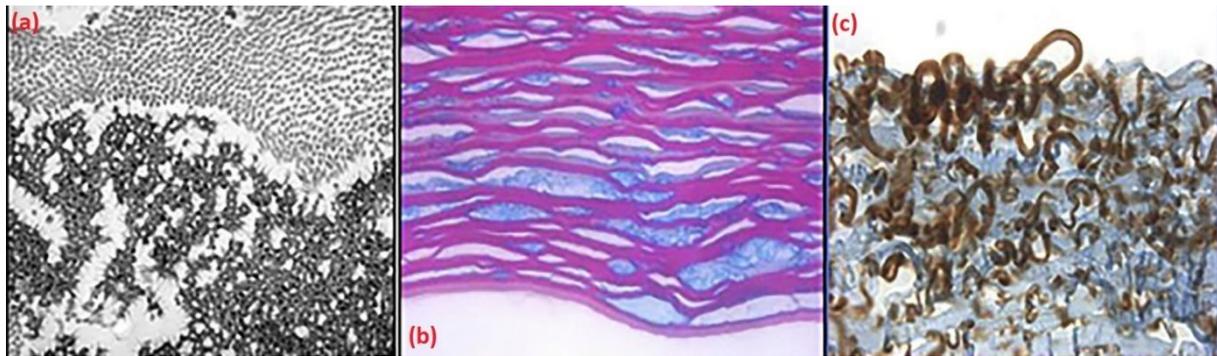


**Abbildung 12: G. und H.** Die Elektronenmikroskopie ergab dicht gestapelte, elektronendichte, trapezförmige, extrazelluläre kristalline Ablagerungen mit einer Breite von 0,25 bis 3  $\mu\text{m}$ . (Originalvergrößerung X5) [1].



**Abbildung 13: I und J:** Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten zahlreiche Kristalle (nadelförmig oder quadratisch) (Pfeile) im Zytoplasma von Makrophagen und eine Vergrößerung eines quadratischen Kristalls (J-Insert) [3].

Die Elektronmikroskopie bei nichtkristalliner PPK wurde bei einem Patienten mit MGUS vom Typ IgGk von Wasielica-Poslednik et al. als elektronendichte amorphe Ablagerungen unter normalen Kollagenfibrillen im extrazellulären Stroma (x 81.000) beschrieben (Abbildung 14b). Mit Antikörpern gegen IgG (Immunperoxidase-Reaktion, x100) ergab sich eine bräunliche Färbung von Stromaablagerungen (Abbildung 14c). Diese Befunde dienten der Bestätigung der Diagnose einer PPK [7].



**Abbildung 14:** Histologische Färbung mit Massons Trichrom (a), Transmissionselektronenmikroskopie (b) und Immunhistochemie (c) der explantierten Hornhaut [7].

## 2.4.5 Behandlung der PPK

### Systemisch

Es sind lediglich Einzelberichte bezüglich des Einflusses der systemischen Therapie auf eine PPK bekannt. Prospektive Studien liegen bisher nicht vor.

Es wurde über eine Besserung des klinischen und konfokal mikroskopischen Befundes der Hornhaut mit einer Verbesserung des Sehvermögens von Buerk et al. 6 Monate nach der Chemotherapie [61] und von Houben et al. 4 Monate nach der Chemotherapie mit Stammzelltransplantation [48] berichtet.

Allerdings scheint eine systemische Behandlung mit Chemotherapeutika nicht durchgehend zu einer Hornhautklärung zu führen, und auch nach perforierender Keratoplastik können Ablagerungen im Hornhauttransplantat auftreten [45, 56].

Stiefel et al. berichteten über die Diagnosestellung und Therapie bei einem Fall mit MGUS vom Typ IgG  $\lambda$ . Hierbei färbte sich das entnommene Material von einer Hornhauttrübung in der Immunhistochemie positiv auf IgG und Lambda-Leichtketten und negativ für IgM- und Kappa-Leichtketten [1]. In dem Fall wurde unter einer systemischen Therapie eine Vergrößerung der Trübungsplatte beobachtet, trotz einer gleichzeitigen Verringerung des Serum-IgG durch die systemische Therapie [1].

In einem von Duquesne et al. publiziertem Fall führten eine frühzeitige Diagnose und eine intensive Behandlung mit autologer Stammzelltransplantation zu einer vollständigen Remission der PPK [3].

## **Topische Therapie**

Topische Steroide können eine Rolle bei der Behandlung der PPK spielen, das Fortschreiten der Hornhauttrübung vorübergehend stoppen, möglicherweise durch die Kontrolle eines entzündlichen Leckagemechanismus, der zur Paraproteinablagerung beiträgt [45].

## **Chirurgische Behandlung**

Es wurde in mehreren publizierten Fällen eine perforierende Keratoplastik durchgeführt [1].

Stiefel et al. fanden bei einem Fall, in dem sich die Immunglobulinablagerungen im tiefen Stroma/prädescemet'schen Zone befinden, die posteriore Keratektomie (posterior lamellar scraping) als eine praktikable Option, um die Ablagerungen zu reduzieren, indem sie mechanisch entfernt und vermutlich eine Entzündungs- / Heilungsreaktion ausgelöst werden, um den Rest der Ablagerungen zu beseitigen. In dem Fall ergab sich, wie erwartet, ein geographisches Hornhautödem, welches sieben Wochen später mit einer DSEK (Descemet Stripping automated endothelial keratoplasty) behandelt wurde. Elf Monate später wiesen die Hornhaut und das Transplantat keine Ablagerungen mehr [1]. Diese Vermutung wird dadurch unterstützt, dass nach dem Durchdringen der Keratoplastik am Partnerauge posteriore Ablagerungen außerhalb der Operationszone beseitigt wurden. [1].

Steinberg et al. empfanden anhand den wenigen, bisher publizierten Fällen der PPK, die perforierende Keratoplastik (PK) als die Behandlung der Wahl [5]. Die tiefe anteriore lamelläre Keratoplastik (DALK) könnte eine Alternative zu PK bei nachweisbarem intaktem Endothel sein [7].

Skalicka et al. haben 2019 über eine rezidivierende Hornhauttrübung 9 Monate nach einer perforierenden Keratoplastik bei einer 61-jährigen Patientin mit granularartiger, MGUS-induzierter PPK berichtet [57]. Aufgrund dessen wurde kurz nach der PK des zweiten Auges eine systemische R-CHOP-Therapie angesetzt, um das Risiko eines Rezidivs zu verringern. Trotz dieser Behandlung kam es nach 3 Jahren zu einer fortschreitenden Trübung des ersten Auges sowie zum Beginn der Trübung im kontralateralen Hornhauttransplantat. Nach einer wiederholten Keratoplastik im ersten Auge und ohne zusätzliche systemische Behandlung trat in den folgenden 5 Jahren jedoch kein weiteres Rezidiv auf [57].

Da festgestellt wurde, dass Hornhautablagerungen bei Patienten nach einer perforierenden Keratoplastik wieder auftreten [44, 45, 57, 61], erscheint es ratsam, die Hornhauttransplantation aufzuschieben, bis die Kontrolle der systemischen Erkrankung erreicht ist [61]. Ansonsten könnte die Boston Typ I Keratoprothese eine Alternative sein, wie sie von Chiang et al. durchgeführt wurde [64].

Es muss darauf hingewiesen werden, dass bisher die PPK mit der daraus folgenden Visusminderung in den hämatologischen Behandlungsleitlinien keine Berücksichtigung gefunden hat [55] und die Wirkung einer systemischen Behandlung der PPK auf das Risiko eines erneuten Auftretens der Hornhauttrübung nach einer Keratoplastik unvorhersehbar ist [9, 43, 57].

Es ist ratsam, vollständige klinische Aufzeichnungen und eine körperliche Untersuchung einzuholen und den Patienten zur angemessenen Diagnose und Behandlung an den Hämatologen zu überweisen bevor eine Entscheidung zur PK bei Hornhauttrübungen unklarer Genese getroffen wird [56].

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Material

Im Folgenden findet sich eine tabellarische Übersicht der im Rahmen der vorliegenden Studie verwendeten Geräte und Verbrauchsmaterialien.

**Tabelle 16:** Geräte

Name	Hersteller
Spaltlampe: BQ 900	HAAG-Streit, Deutschland
Applanationstonometer: AT900BQ	OPHTALMIC Design GmbH
HRT2-04318 Rostock Cornea Modul	Heidelberg Engineering GmbH, Deutschland
Spectralis Anterior Segment Module Spec-Cam-03849 – S2400 (Linse VAO Rev3 SN 00635)	Heidelberg Engineering GmbH, Deutschland Max-Jarecki-Straße 8, 69115 Heidelberg
Spectralis HRA + OCT Spec-Cam-03849 – S2400	Heidelberg Engineering GmbH, Deutschland
Spaltlampenfoto: BX 900® Canon EOS 20D Digital Camera	HAAG-Streit, Deutschland Rosengarten 10, 22880 Wedel
Auto-Refraktometer Modell AR-360A	NIDEK Co., LTD 34-14, Maehama, Hiroishi-cho, Gamagori, Aichi 443-0038, Japan
Pentacam® HR Typ 70900 SN 3001 5021	Oculus Optikgeräte GmbH, Deutschland Münchholzhäuser Str. 29, 35582 Wetzlar

**Tabelle 17:** Medikamente

Name	Hersteller
Novesine® 0,4% Augentropfen (Oxybuprocainhydrochlorid 4 mg/ml)	OminVision GmbH, Deutschland
Thilorbin® Augentropfen Oxybuprocainhydrochlorid (0,4 %) und Fluorescein-Natrium (0,8 %).	OminVision GmbH, Deutschland
Corneregel®	Bausch & Lomb GmbH, Berlin, Deutschland

**Tabelle 18:** Software und Datenbanken

Name	Hersteller/Urheber
Heidelberg Eye Explorer Version: 1.9.14.0	Heidelberg Engineering GmbH, Deutschland
Heidelberg Eye Explorer Version: 1.10.2.0	Heidelberg Engineering GmbH, Deutschland
Oculus Pentacam®	Oculus Optikgeräte GmbH, Deutschland
Microsoft® Office Excel 2016	Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA
Microsoft® Office Word 2016	Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA
NCBI	National Center for Biotechnology Information, Bethesda, USA <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/</a>
EndNote X9	© 1966 - 2019 Bilaney Consultants GmbH <a href="https://endnote.bilaney.de/info/versionen/endnote-x9">https://endnote.bilaney.de/info/versionen/endnote-x9</a>

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Rekrutierung der Studienpopulation und Studienplanung

Die Anmeldung der Studie "Inzidenz der paraproteinämischen Keratopathie (PPK) bei monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), Smoldering multiplem Myelom (SMM) und multiplem Myelom (MM)" im April 2016 mit dem Ethikvotum-Nr. 837.153.16 (10472) erlaubte die Rekrutierung der Studienteilnehmer, die zum Teil durch die Hornhautsprechstunde der Universitätsaugenklinik Mainz sowie durch die Klinik und Poliklinik für Hämatologie und Onkologie (III Med.) der Universitätsmedizin Mainz erfolgte.

Die Rekrutierung erfolgte folgendermaßen:

In der Hornhautsprechstunde wurden die Patienten mit Verdacht auf PPK in die III Med. Klinik zur Abklärung und Bestimmung der Immunfixation und Serum-Elektrophorese überwiesen. Nach Bestätigung der hämatologischen Diagnose mit MGUS, SMM oder MM wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen. Hierdurch entstand die "**Gruppe A**" der Studie. Sie beinhaltete Patienten mit PPK, die aufgrund einer ophthalmologischen Symptomatik diagnostiziert wurden.

Durch den Hämatologen erhielten wir Daten der Studienkandidaten mit einer Erstdiagnose von MGUS, SMM oder MM. Die Patienten wurden telefonisch oder bei einem ihrer Termine in der Hämatologie persönlich angesprochen und für die Studie gewonnen. Die Studienuntersuchung in der Augenklinik wurde soweit wie möglich mit dem stationären Aufenthalt beziehungsweise der ambulanten Behandlung in der Hämatologie koordiniert. Diese Patienten haben wir unter **“Gruppe B“** zusammengefasst.

Alle Patienten wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt, erhielten ein Duplikat der Einwilligungserklärung (siehe Anhang) und wurden nach Plan kontrolliert.

Jedem Studienteilnehmer wurde eine persönliche Studien-ID-Nummer zugewiesen, um die erhobenen Daten anonymisiert in einer Datenbank zu speichern.

### 3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Aufnahme der Studienteilnehmer in die Subgruppen (MGUS, SMM, MM) der MG erfolgte nach ärztlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme an der Studie anhand der im Ethikantrag festgelegten Kriterien. Die Einschlusskriterien für die einzelnen Gruppen sind in Tabelle 19 zu finden, die Ausschlusskriterien in Tabelle 20.

**Tabelle 19:** Einschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>
<p><b><u>Gruppe 1 (Patienten mit MGUS):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Patienten mit monoklonaler Gammopathie im Urin und/oder Serum</li><li>• Kein Hinweis auf einen Endorganschaden analog der IMWG-Kriterien (Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsion, Hyperkalzämie)</li><li>• Plasmazellen &lt;10% im Knochenmark und Paraprotein im Serum &lt;30g/l und Paraprotein im Urin &lt;500mg/24h</li></ul>
<p><b><u>Gruppe 2 (Patienten mit SMM):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Patienten mit monoklonaler Gammopathie im Urin und/oder Serum</li><li>• mehr als 10% Plasmazellen im Knochenmark und/oder Paraprotein von &gt;30g/l im Serum und/oder Paraprotein im Urin &gt; 500g/24h</li><li>• Kein Hinweis auf einen Endorganschaden analog der IMWG-Kriterien (Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsion, Hyperkalzämie)</li><li>• Keine positiven Biomarker-Kriterien</li></ul>

**Gruppe 3 (Patienten mit MM):**

- Patienten mit monoklonaler Gammopathie im Urin und/oder Serum
- mehr als 10% Plasmazellen im Knochenmark und/oder Paraprotein von >30g/l im Serum und/oder Paraprotein im Urin > 500g/24h
- und entweder CRAB +:
  - Hyperkalzämie: Serumkalzium gesamt >2,75mmol/l
  - Anämie: Hb <10g/dl absolut, oder >2,5g/dl Differenz zum unteren Normbereich
  - Mehr als eine osteolytische Knochenläsion
  - Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance ≤40ml/min und/oder Serumkreatinin >2mg/dl
- und/oder Biomarker-Kriterien +:
  - FLC Ratio involved/uninvolved Leichtkette: > 100
  - Mehr als eine fokale Läsion im Ganzkörper-MRT
  - Klonale Plasmazellen >60% im Knochenmark
- Vor Beginn einer Systemtherapie

**Alle Gruppen:**

- Männer und Frauen
- Alter ≥ 18 Jahre
- Patient in der Lage, am Studienablauf teilzunehmen
- Patient ist einwilligungsfähig und hat für die Studienteilnahme eingewilligt.

**Tabelle 20:** Ausschlusskriterien

**Ausschlusskriterien**

- Zustand nach beidseitigem refraktiven Hornhauteingriff (LASIK, LASEK, PTK)
- Korneale, konjunktivale und intraokuläre Entzündungen
- Patienten mit nicht messbarem M-Protein im Urin und Serum
- Ausschluss Patienten mit asekretorischem Multiplem Myelom
- Plasmazelleukämie

### 3.2.3 Protokoll

Der Studienablauf erfolgte wie in Tabelle 21 aufgezeigt.

**Tabelle 21:** Studienprotokoll

<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Erstvorstellung: (Gruppe 1-3)<ul style="list-style-type: none"><li>• Anamnese:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Hämatologisch</li><li>○ Ophthalmologisch</li><li>○ Medikamente</li></ul></li><li>• Hämatologische Untersuchung (s. Tabelle 21)<ul style="list-style-type: none"><li>○ Labor</li><li>○ Bildgebung</li><li>○ Knochenmarkpunktion</li></ul></li><li>• Ophthalmologische Untersuchung:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe</li><li>○ Spaltlampenuntersuchung, Beschreibung der Hornhauttrübung falls vorhanden</li><li>○ Vorderabschnitts-OCT</li><li>○ Hornhauttopographie und Hornhautdicke (Pentacam)</li><li>○ Konfokale Mikroskopie</li><li>○ Übersichtsfoto des vorderen Augenabschnitts</li><li>○ indirekte Ophthalmoskopie in Miosis</li><li>○ Augeninnendruck-Messung mit Goldmann Applanationstonometrie</li></ul></li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Follow-up: Kontrolluntersuchung nach Plan:<ul style="list-style-type: none"><li>• Anamnese: der hämatologischen Therapie in Gruppe 3 (MM).</li><li>• Hämatologie: Laborkontrolle (s. Tabelle 21)</li><li>• Ophthalmologie: wie bei der Erstvorstellung</li></ul></li></ul>

### 3.2.4 Gruppeneinteilung des Studienkollektivs

Das Studienkollektiv wurde in dieser Arbeit zweimal nach unterschiedlichen Prinzipien unterteilt. Zu einem wurde das Studienkollektiv anhand der Erstdiagnose eingeteilt. Hierbei wurden Patienten, die zuerst ophthalmologische Erscheinungen, ohne Anamnese für eine monoklonale Gammopathie hatten und bei denen sich die

hämatologische Diagnose sekundär zur ophthalmologischen Diagnose bestätigen ließ (Gruppe A) von Patienten mit Erstdiagnose eines MGUS, SMM oder MM, ohne Anamnese für eine okuläre Beteiligung (Gruppe B) unterschieden.

Zum anderen wurde das Studienkollektiv nach der hämatologischen Erkrankung (MGUS, SMM und MM) in drei Gruppen eingeteilt, um die Hornhautbeteiligung bei verschiedenen Stufen der monoklonalen Gammopathie zu untersuchen.

### **3.2.5 Anamnese und Untersuchung**

#### **Anamnese**

Die Anamnese wurde am Anfang der ophthalmologischen Erstuntersuchung anhand eines speziell für die Studie vorbereitenden Anamnesebogens (s. Anhang) erhoben. Es wurde gezielt nach Alter, Geschlecht, Typ und Subtyp der lymphoproliferativen Erkrankung, Erstdiagnose, Therapie, Medikamenteneinnahme, Sehbeschwerden, Augenoperationen, Hornhauteingriff, bekannten Augenerkrankungen, Verwendung von Kontaktlinsen und Augentropfen gefragt.

#### **Untersuchungen**

##### **Visus**

Die bestkorrigierte-Sehschärfe (engl. best-corrected visual acuity, BCVA) wurde nach dem Snellen-Prinzip gemessen. Die Bestimmung der BCVA erfolgte monokular in fünf Metern Entfernung, wobei mehrere Reihen von Zahlen in unterschiedlichen Größen dargeboten wurden. Die kleinste Stufe, bei der mindestens 3 von 5 Optotypen korrekt erkannt wurden, ergab den Visus des getesteten Auges.

##### **Objektive Refraktion**

Die objektive Refraktionsbestimmung erfolgte automatisiert mittels Autorefraktometer (Firma NIDEK Co., LTD in 34-14, Maehama, Hiroishi-cho, Gamagori, Aichi 443-0038, Japan), um die Brechkraft des Auges ohne Beeinflussung durch Naheinstellung zu bestimmen. Diese wurde ohne Lähmung des Ziliarmuskels (Zykloplegie) durchgeführt. Die Bestimmung der objektiven Refraktion erfolgt durch ein Bild eines Objektes in unendlicher Entfernung, das mit Hilfe vorgeschalteter Linsen scharf eingestellt wird.

Die Linsenstärken, die zur Scharfstellung des Bildes dienen, entsprechen dem Refraktionsfehler des Auges.

So kann sowohl das sphärische Äquivalent als auch der Astigmatismus bestimmt werden.

#### **Spaltlampenuntersuchung**

Die Spaltlampe ist das wichtigste Untersuchungsgerät in der Augenheilkunde und in der Regel Teil einer umfassenden Augenuntersuchung. Die Person wird gebeten, sich in auf einen Stuhl zu setzen, der der Spaltlampe zugewandt ist, wobei Kinn und Stirn auf einer Stütze ruhen. Die Spaltlampe ermöglicht die Untersuchung des Auges mit einem spaltförmigen Lichtstrahl, dessen Höhe und Breite manuell eingestellt werden. Der in einem Winkel gerichtete Lichtspalt betont die anatomischen Strukturen des Auges und ermöglicht eine genaue Betrachtung. Die Spaltlampe ermöglicht eine stärkere Vergrößerung (6,3- bis 40-fach) und eine intensivere Beleuchtung als die meisten Handgeräte (z. B. Taschenlampe [4x]), die für die Diagnose okulärer Pathologien erforderlich sind. Die Spaltlampe verfügt über die Möglichkeit, Spezialzubehör anzubringen. Dazu gehört ein Applanationstonometer von Goldmann für die Messung des Augeninnendrucks sowie eine 60D, 78D oder 90D Lupe für die Fundusuntersuchung.

#### **Fotodokumentation**

Um die Befunde zu dokumentieren, erfolgten Spaltlampenfotos mit einer Kamera vom Typ BX 900® Canon EOS 20D (HAAG-STREIT Deutschland, in Rosengarten 10, 22880 Wedel, Deutschland) Übersichts- und Spaltlichtfotos der Hornhaut.

#### **Pentacam**

Die Oculus Pentacam (Typ 70900, Firma: Oculus Optikgeräte GmbH, Deutschland, in Münchholzhäuser Str. 29, 35582 Wetzlar) ist ein nichtinvasiver Vorderaugenabschnitt-Tomograph mit einer rotierenden Scheimpflug-Kamera [65]. Durch das Messprinzip werden Scheimpflugbilder in drei Dimensionen erzeugt, wobei das Zentrum der Hornhaut aufgrund der Rotation vermessen wird. Die gesamte Vermessung des vorderen Augensegments dauert weniger als zwei Sekunden. Alle Augenbewegungen werden durch eine zweite Kamera aufgezeichnet und die Messergebnisse daraufhin

entsprechend korrigiert [66]. Die Topographie und Pachymetrie der Hornhautvorder- und Hornhaurückfläche werden über die gesamte Hornhautfläche von Limbus zu Limbus berechnet und dargestellt [66].

Die Korneale Optische Densitometrie bietet ein probates Mittel, um die Tiefe und Lage von Streuphänomenen, wie sie in der Hornhaut vorkommen können, zu beurteilen, indem sie Streudaten in gekrümmten Flächen, deren Lage durch Interpolation zwischen der Hornhautvorder- und rückfläche bestimmt wird, sichtbar macht. Unter der Voraussetzung konstanter Beobachtungsbedingungen lassen sich mit der Kornealen Optischen Densitometrie reproduzierbare Messungen von Hornhauttrübungen durchführen [66].

Mit der Pentacam wurden hauptsächlich zwei Parameter analysiert: die zentrale Hornhautdicke und die optische Dichte (Density) der Hornhaut im zentralen Bereich von 0-2 mm.

Die Bildgebung mit einer Scheimpflug-Kamera ermöglicht eine nichtinvasive und reproduzierbare Beurteilung der morphometrischen Parameter des vorderen Augenabschnitts und die Messung der optischen Dichte des Gewebes [67]. Frühere Studien haben die optische Dichte der Hornhaut bei Keratitis, Hornhautdystrophien, Keratokonus, und Pseudoexfoliation (PEX) beschrieben sowie den Zustand der Hornhaut nach einer refraktiven Operation untersucht [67].

Als Referenz nehmen wir die Kontrollgruppe der Studie (Scheimpflug-Kamera-Messung der optischen Densität von Hornhautepithel, Stroma und Endothel bei Patienten mit Pseudoexfoliationssyndrom), welche 2018 mit dem gleichen Gerät (Oculus Pentacam®) durchgeführt wurde. Die Kontrollgruppe bestand aus 55 Patienten (35 Frauen [63,6%] und 20 Männer (36,4%) im Alter von 62 bis 90 Jahren (Durchschnittsalter  $76,3 \pm 6,09$  Jahre) [67]. Es besteht kein signifikanter Unterschied im Alter und Geschlecht zwischen der Kontrollgruppe der genannten Studie und dem Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit.

Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die sich zu einer Kataraktoperation vorstellig machten. Die Einschlusskriterien waren Ausschluss der PEX, Alter von 50–90 Jahre und Augeninnendruck von 10–21 mmHg. Alle Patienten mit Myopie, signifikanter Subluxation der Linse, fortgeschrittenen Veränderungen des Endothels, aktiver Uveitis oder Uveitis in der Anamnese, kürzlich aufgetretenem Trauma, früheren Operationen am untersuchten Auge oder instabilen systemischen Erkrankungen wurden ausgeschlossen [67].

Die Hornhautdicke bei der Kontrollgruppe betrug  $19.9 \pm 3.41\%$  [67].

## **Optische Kohärenztomographie**

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine schnelle, hochauflösende, berührungslose optische Bildgebungstechnik für die nichtinvasive Querschnittsbildgebung von biologischen Systemen [68]. Die Querschnittsbildgebung der OCT ähnelt der von Ultraschall. Eine höhere Auflösung ermöglicht es jedoch, sehr feine anatomische Strukturen zu messen und zu visualisieren [69].

Die VAA-OCT-Analyse wurde mit dem kontaktlosen Spectralis Anterior Segment Module®-OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Deutschland) durchgeführt. Für jedes Auge wurden hochauflösende Bilder der zentralen und peripheren Hornhaut aufgenommen.

Die OCT liefert Bilder der vorderen Augenabschnittsstrukturen, einschließlich der Hornhaut, der Iris, des Kammerwinkels und der Linse. Dies erfolgt durch das Eindringen und die Reflexion von Infrarotlicht in die Gewebe [68, 69]. Dann verwendet die OCT Interferometrie mit niedriger Kohärenz, um die Verzögerung der Gewebereflexionen mit einer Referenzreflexion zu vergleichen. Um ein OCT-Bild zu erhalten, tastet das Instrument einen Lichtstrahl seitlich ab und erstellt eine Reihe von axialen Scans (A-Scans). Anschließend kombiniert es diese A-Scans zu einem zusammengesetzten Bild. Jeder A-Scan enthält Informationen über die Stärke des reflektierten Signals in Abhängigkeit von der Tiefe [69].

Die VAA-OCT stellt eine Option zur Bewertung der Hornhautveränderungen in vivo dar [70]. Deshalb ist die OCT des vorderen Augenabschnittes in PPK-Fällen nützlich und beschreibend, um die Diskriminierung und Lokalisierung von Hornhautablagerungen zu bestätigen und die Planung chirurgischer Ansätze zu unterstützen [1].

Mit der VAA-OCT wurden in unserer Arbeit zwei Parameter analysiert: die Tiefe und Lokalisation der Ablagerung in der Hornhaut.

Die OCT-Analyse der Makula erfolgte ebenso mittels Spectralis-OCT.

Bei der OCT-Untersuchung erscheinen durch die unterschiedliche Reflexion des Lichtes an Grenzflächen die Schichten der Netzhaut, wie im histologischen Schnitt [71].

Durch die Makula-OCT wurde die retinale Beteiligung bei MG, die intra- und subretinale Flüssigkeit und die Visusminderung durch die möglichen makulären Pathologien ein- oder ausgeschlossen.

## **Konfokale Mikroskopie**

Die IVCM der Hornhaut wurde unter Verwendung des Rostock Cornea Module ® des Heidelberg Retina Tomografen bei 49 von 51 Patienten durchgeführt.

Es wurde ein Objektiv-z-Scan-Adapter (Rostock Cornea Module) für den Heidelberg Retina Tomografen II (HRT II) entwickelt, durch dessen Einsatz eine Verlagerung des Laser-Fokus in den vorderen Augenabschnitt erfolgt. Dadurch entsteht ein hochauflösendes, digital-konfokales Laser-Scanning-Mikroskop. Durch den Einsatz einer externen z-Scan-Vorrichtung am Objektiv in Verbindung mit einem Kontaktelement kann eine exakte Tiefenevaluierung des Epithels, der Nerven, der Keratozyten und des Endothels bei ausreichender Vergrößerung erfolgen [72]. Während der Untersuchung wird die Distanz der Kornea zum Mikroskop durch ein Kontaktelement, optisch angekoppelt nur durch den Tränenfilm bzw. Schutzgel im Auge, stabil gehalten. Dieses besteht aus einer dünnen Acrylscheibe zwischen Objektiv und Kornea, intern optisch gekoppelt über einer Immersionsbrücke [72].

Der Kontakt zur Kornea beim Aufsetzen des Adapters wird über das Monitorbild durch das Erscheinen des ersten Epithelbildes kontrolliert und anschließend die Bildaufnahme gestartet [72].

Die Belastung für den Patienten während der Untersuchung ist gering und entspricht nur der, wie sie bei einer Augeninnendruckmessung mit einem Applanations-Tonometer auftritt [72].

Die Untersuchung des Patienten in der Klinik wird bei topisch anästhesierter Hornhaut durchgeführt und kann 5 bis 15 Minuten dauern, wobei der Patient selten unter Beschwerden leidet. Das System besteht aus einem 670-nm-Diodenlaser und einer horizontal montierten Optik, auf die eine sterile Einwegkappe aus Kunststoff aufgesetzt wird (Tomo-Cap; Heidelberg Engineering GmbH). Die Kappe kommt mit der Hornhautoberfläche sanft in Kontakt. Für die konfokale Bildgebung wird das ophthalmische Gel (Corneregel; Bausch & Lomb GmbH, Berlin, Deutschland) auf die Spitze der Objektivlinse aufgetragen, um als Polster zu dienen und helle Reflexionen zu eliminieren. Mit der Streaming-Software (HRT3-RCM) werden Scans vom Epithel bis zum Endothel aufgenommen. Die Erfassungsrate für Sequenz-Scans kann auf 30 Bilder pro Sekunde eingestellt werden, und es können bis zu 100 Bilder gespeichert werden. Eine Bildaufnahme von 8 Bildern pro Sekunde ist typisch für Patienten ohne Nystagmus. Um gute Bilder zu erhalten, muss die Hornhautoberfläche des Patienten in gutem Kontakt mit der Objektivlinse stehen, und dies erfordert häufig eine manuelle

Manipulation von Kopf und Augenlidern. Der Zugang zu den Hornhautschichten, die weiter von der Spitze entfernt sind, wird durch manuelles Platzieren eines Fixierungsziels erreicht, in das der Patient mit dem Partnerauge zum Betrachten angewiesen wird [73]. Eine seitlich angebrachte Digitalkamera bietet eine seitliche Ansicht des Auges und der Objektivlinse, mit deren Hilfe die Position der Linse auf der Augenoberfläche während der Untersuchung überwacht werden kann.

Die Schichtstruktur des Epithels des Auges kann mit dem Rostock Cornea Module am HRT II kontrastreich dargestellt und aufgrund der guten Tiefenauflösung in optischen Schnitten von wenigen Mikrometern Dicke abgebildet und exakt vermessen werden. Dies gilt auch für den Nervenplexus, das gesamte Stroma mit den Keratozyten und deren wechselnden Kernform und Dichte im vorderen, mittleren sowie im endothel-nahen Stromabereich sowie das Endothel mit seiner Feinstruktur [72].

## Hämatologie

Die hämatologische Untersuchung umfasst die in Tabelle 22 aufgelistete Diagnostik.

**Tabelle 22:** Hämatologische Diagnostik

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Labor (im Rahmen der Routine Diagnostik):           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Differentialblutbild</li> <li>○ Elektrolyte: Serumkalzium gesamt, Natrium, Kalium, Phosphat</li> <li>○ Serumkreatinin, Harnsäure, Serumharnstoff, GPT, GOT, ALP, gGT, Billirubin gesamt, CRP, LDH</li> <li>○ IgG, A, M, D, E, Kappa und Lambda- Leichtketten im Serum, kappa/Lambda-Ratio, freie Kappa- LC, freie Lambda-LC, freie kappa/lambda-Ratio, Immunfixation im Serum, M-Gradient</li> <li>○ Serumelektrophorese</li> <li>○ Serumalbumin, beta-2-Mikroglobulin</li> <li>○ Quick, INR, apTT, Fibrinogen gesamt</li> <li>○ Hepatitis A-C-Serologie-, HIV-Test, CMV &amp; EBV-PCR</li> <li>○ 24-H-Sammelurin: Kreatinin-Clearance, Albumin im Sammelurin, kappa- und lambda-Leichtketten im Sammelurin, Immunfixation</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low-Dose Ganzkörper-CT/Ganzkörper-MRT/Ganzkörper PET-CT (je nach Indikation)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei klinischer Indikation weitere Zielaufnahmen mittels Röntgen/CT/MRT</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenmarkspunktion           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zytologie</li> <li>○ Histologie</li> <li>○ Durchflusszytometrie</li> <li>○ Zyotogenetik</li> </ul> </li> </ul>

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

Das Studienkollektiv setzt sich aus insgesamt 51 Teilnehmern zusammen, von denen 29 (56,86%) männlich und 22 (43,14%) weiblich sind. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs beträgt  $63,8 \pm 10,6$  Jahre, wovon der jüngste Teilnehmer 40 Jahre und der älteste Teilnehmer 90 Jahre alt war.

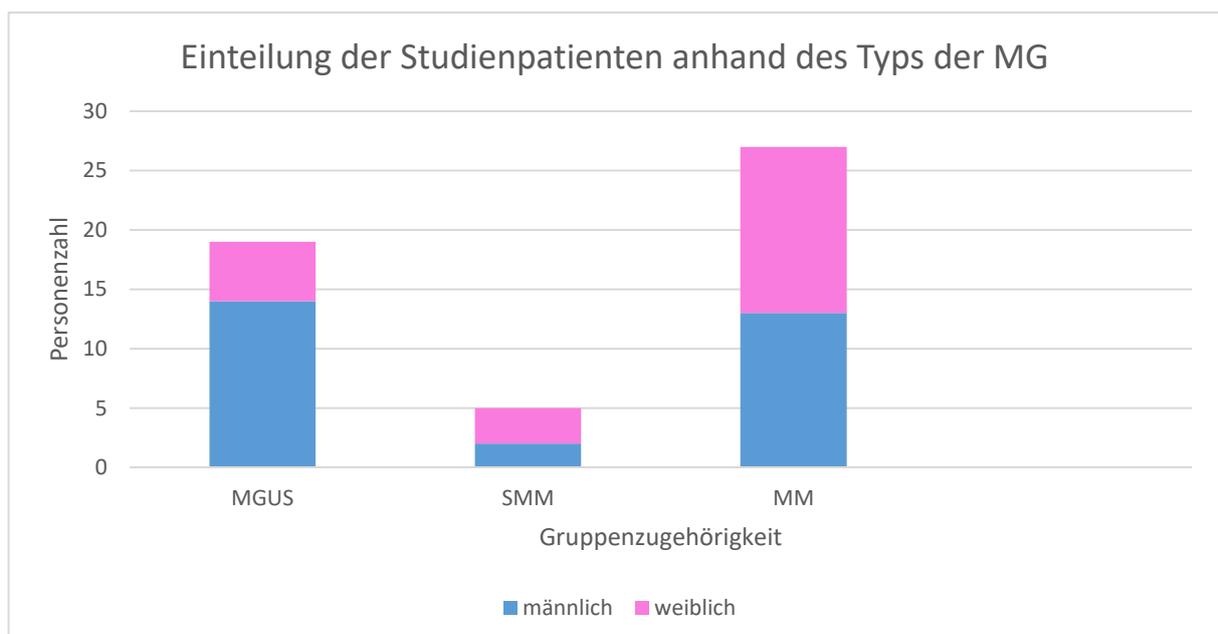
Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien wurde das Studienkollektiv in folgende Gruppen gegliedert:

#### Einteilung anhand der Erstdiagnose:

- Gruppe "A" Patienten mit Erstdiagnose einer bilateralen Hornhauttrübung, bei denen sich die monoklonale Gammopathie bestätigen ließ (n = 6, 11,8% der gesamten Studienpopulation)
- Gruppe "B" Patienten mit Erstdiagnose einer monoklonalen Gammopathie (MGUS, SMM oder MM), n = 45 (88,2% der gesamten Studienpopulation).

#### Einteilung anhand des Typs der MG: (Abbildung 15)

- Gruppe 1: Patienten mit MGUS n=19 (37,3% der gesamten Studienpopulation)
- Gruppe 2: Patienten mit SMM n = 5 (9,8%)
- Gruppe 3: Patienten mit MM n = 27 (52,9%)

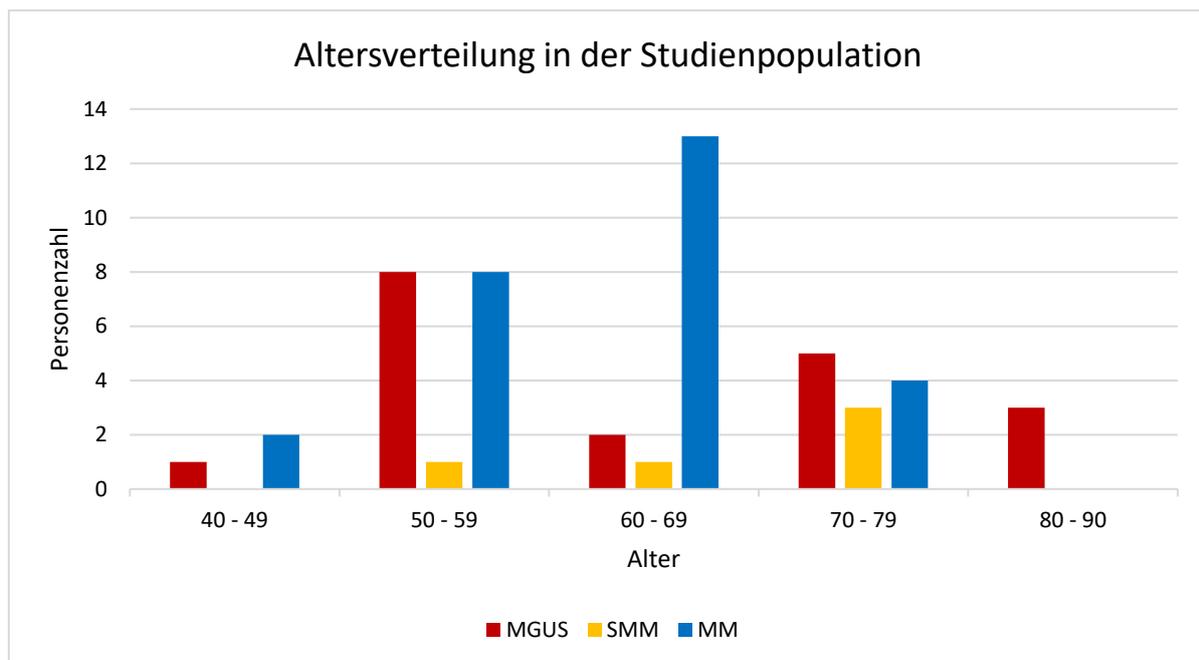


**Abbildung 15:** Graphische Darstellung der Patientenzahl der Studiengruppen für Männer und Frauen. Die x-Achse stellt die Gruppenzugehörigkeit, die y-Achse die Patientenzahl der jeweiligen Studiengruppe dar. Die Geschlechterverteilung der Studiengruppen ist farblich gekennzeichnet (Männer: Blau, Frauen: rosa)

Die Gruppe der 19 MGUS-Patienten setzt sich aus  $n = 14$  (73,7%) Männern mit einer Altersverteilung von 49 bis 86 Jahren und einem Altersdurchschnitt von 66,9 Jahren und  $n = 5$  (26,3%) Frauen mit einer Altersverteilung von 56 bis 76 Jahren und einem Altersdurchschnitt von 66,4 Jahren zusammen.

Die Gruppe der SMM-Patienten umfasst 5 Patienten, wobei davon  $n = 2$  (40%) Männer im Alter von 70 und 75 Jahren und einem Altersdurchschnitt von 72,5 Jahren sowie  $n = 3$  (60%) Frauen mit einer Altersverteilung von 56 bis 76 Jahren und einem Altersdurchschnitt von 66,3 Jahren waren.

Die Gruppe der 27 Patienten mit MM setzt sich aus  $n = 13$  (48,1%) Männern mit einer Altersverteilung von 40 bis 76 Jahren und einem Altersdurchschnitt von 58,8 Jahren sowie  $n = 14$  (51,9%) Frauen mit einer Altersverteilung von 50 bis 76 Jahren und einem Altersdurchschnitt von 63,2 Jahren zusammen.



**Abbildung 16:** Graphische Darstellung der Altersverteilung der Studiengruppen

Die x-Achse stellt die Altersgruppen und die y-Achse die Personenzahl der jeweiligen Studiengruppe dar. Die Gruppenverteilung der Studiengruppen ist farblich gekennzeichnet.

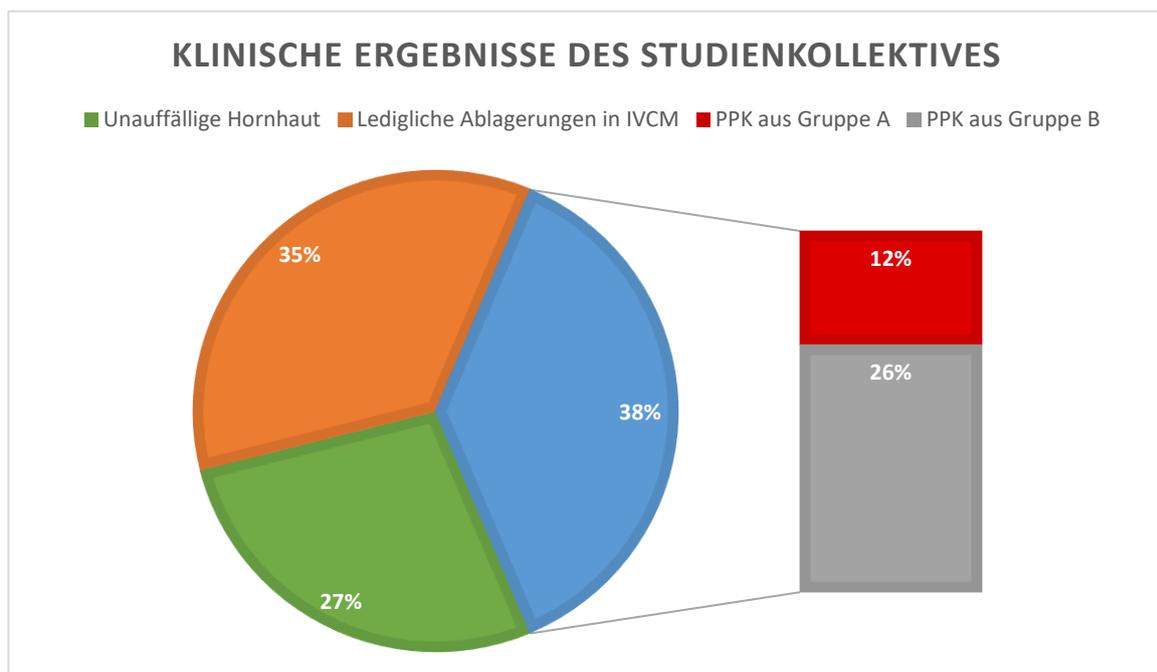
## 4.2 Ergebnisse der klinischen Daten

Bei zwei Patienten wurde aufgrund des Todes und der dadurch fehlenden Folgevisiten keine konfokale Mikroskopie durchgeführt. Eine Patientin lehnte die Vorlage der Serumproteinelektrophorese und Immunfixation ab.

Insgesamt wurden bilaterale Hornhauttrübungen, die mit einer PPK zu vereinbaren sind bei 19 Patienten [die gesamte Gruppe A und 13 aus der Gruppe B (28,9%)] beobachtet.

Bei 18 Patienten wurden mäßige Ablagerungen, die für PPK typisch sind, in der IVCM ohne erkennbare Veränderungen an der Spaltlampe festgestellt.

Vierzehn Patienten wiesen kein Anhalt für MG-induzierte Hornhautveränderungen auf.



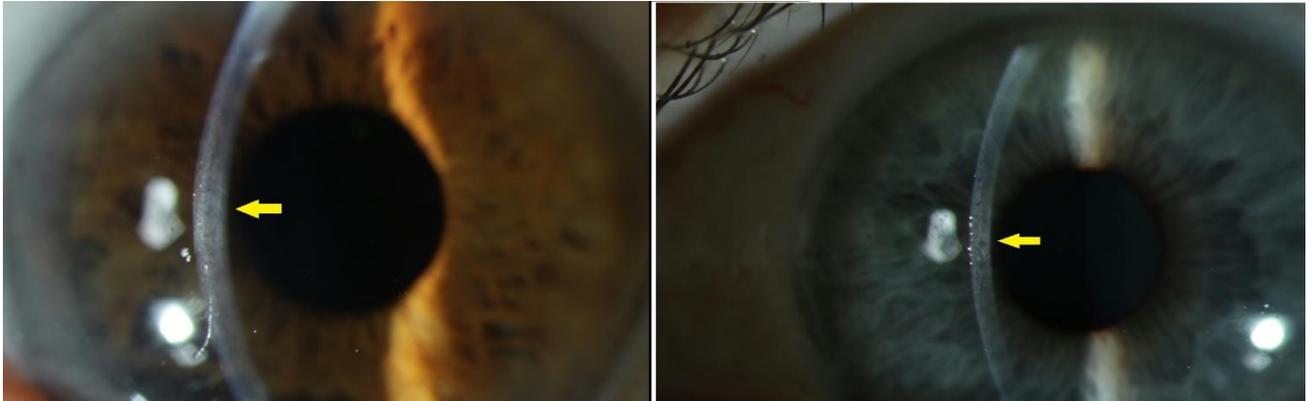
**Abbildung 17:** Verteilung des Studienkollektivs anhand der klinischen Ergebnisse.

### 4.2.1 PPK und deren Hornhauttrübungsmuster

#### Stromale flockenartige Trübungen

Die häufigste Form stellten die diffusen stromalen Trübungen (Abbildung 18) dar, die der Form (stromal flake-like PPK) in der PPK-Klassifikation (Tabelle 12) entspricht und bei 14 Patienten (73,7% der PPK-Patienten) beobachtet wurde. Bei zwei Patienten wurde als Nebenbefund eine Cornea guttata beobachtet. Hierbei ließen sich die MG-

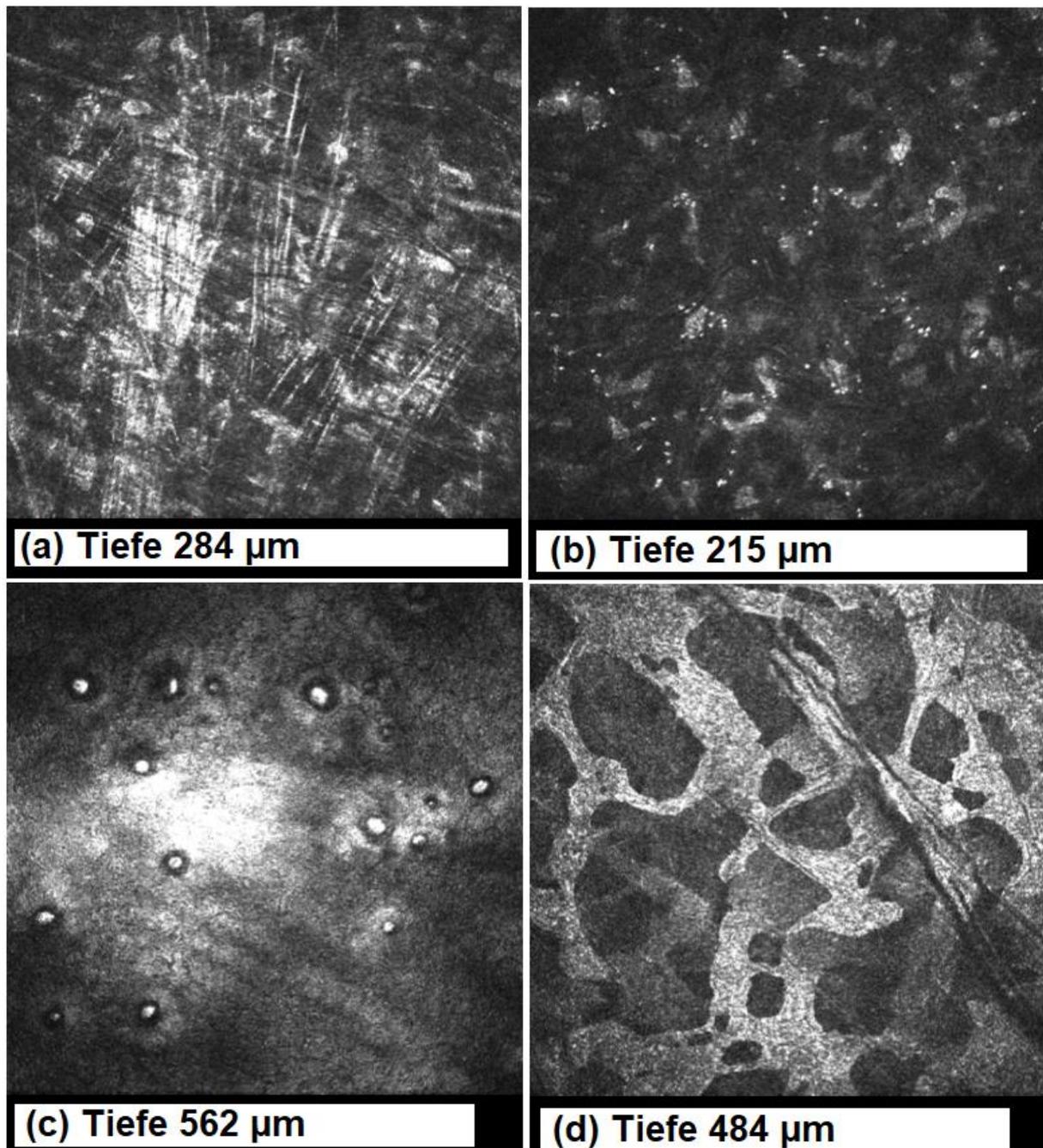
bedingte Hornhauttrübungen sowohl an der Spaltlampe als auch in der IVCM identifizieren.



**Abbildung 18:** Diffuse stromale Trübung von 2 unterschiedlichen Patienten (flockenartige PPK) im spaltförmigen Lichtstrahl (mit gelbem Pfeil gekennzeichnet).

In der konfokalen Mikroskopie waren bei allen Patienten mit diffusen stromalen flockenartigen Trübungen nadelartige Ablagerungen im Stroma erkennbar (Abbildung 19a). Dazu wurden bei 6 Patienten punktartige Ablagerungen im Stroma mittels IVCM beobachtet (Abbildung 19b). Bei 2 Patienten wurden mittels der IVCM Cornea guttata-spezifische Veränderungen im Endothel dargestellt (Abbildung 19c). Zu den nadelartigen Ablagerungen wurden bei 2 Patienten große Bänder, die die Keratozyten maskieren oder ersetzen, beobachtet (Abbildung 19d).

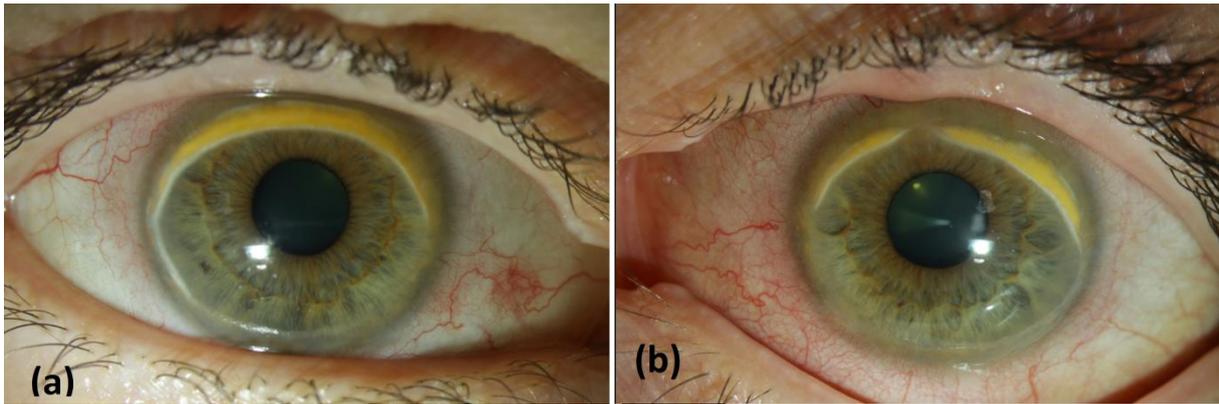
Unter diesen 14 Patienten hatten 6 Patienten MGUS oder MM vom Typ IgG  $\kappa$ , 3 Patienten hatten ein SMM oder MM vom Typ IgA  $\lambda$ , 2 Patienten hatten MGUS oder MM vom Typ IgA  $\kappa$ , 2 Patienten hatten MM vom Typ LC  $\lambda$  und eine Patientin wurde mit MGUS vom Typ IgG  $\lambda$  diagnostiziert (Tabelle 23).



**Abbildung 19:** Konfokale Mikroskopie von vier unterschiedlichen Patienten mit stromalen flockenartigen Trübungen zeigt **(a)** nadelartige Ablagerungen im Stroma in der Tiefe 284 µm, **(b)** kleine punktförmige Ablagerungen im mittleren Stroma in der Tiefe 215 µm, **(c)** cornea guttata im Endothel, Tiefe 562 µm, **(d)** große Bänder maskieren die Keratozyten in der Tiefe 484 µm.

### Periphere superfizielle bandartige PPK

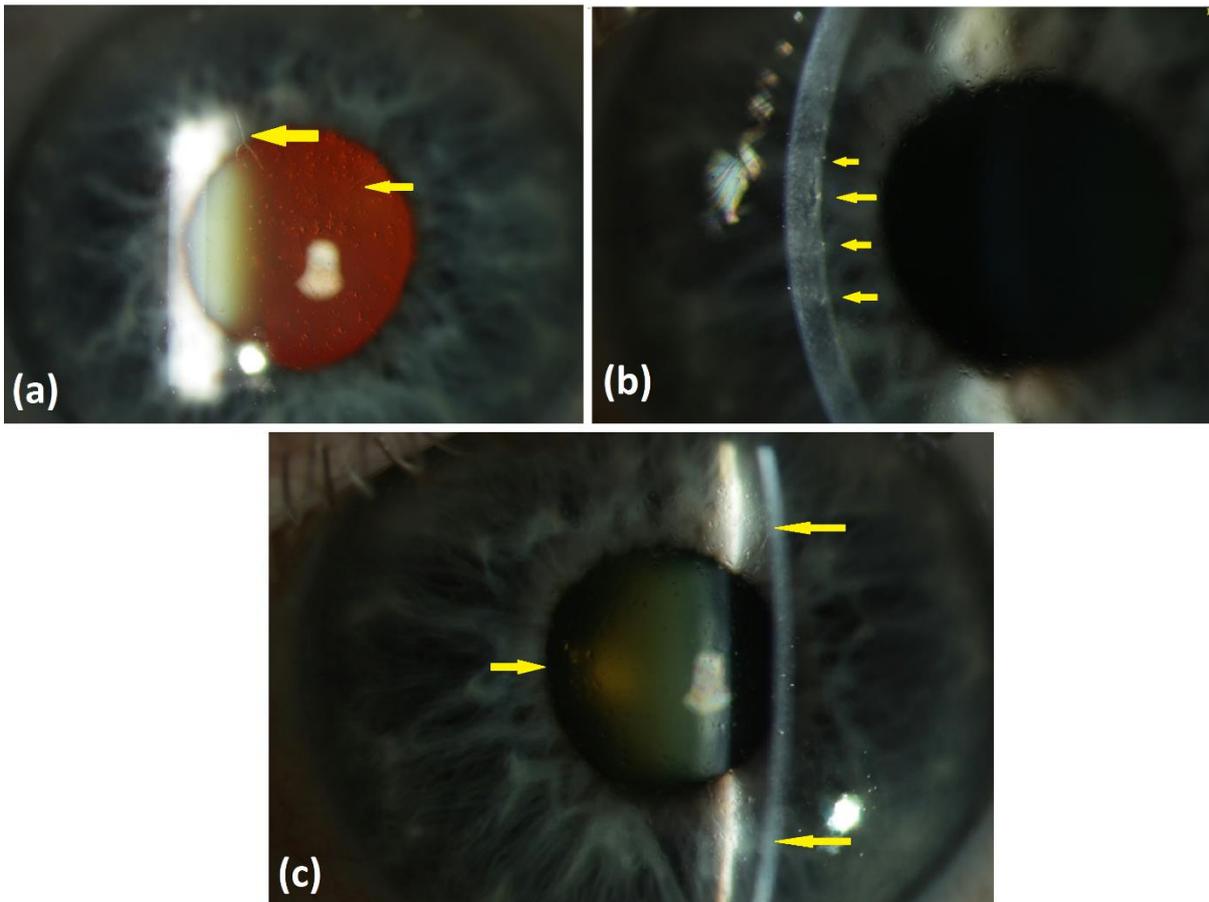
Bei zwei Patienten wurde ein weiß-gelbliches Band peripher-superior mit einer sonst klareren Hornhaut im Sinne einer peripheren superfiziellen bandartigen PPK (Abbildung 20) beobachtet (peripheral superficial circular band-like PPK). Diese Form wurde bei einer Patientin mit SMM vom Typ IgA Lambda und einem Patienten mit systemischer Leichtketten-Amyloidose vom Typ Kappa bei SMM manifestiert.



**Abbildung 20:** periphere gelbliche bandförmige Trübung der Hornhaut mit Bindehautinjektion, (a) das rechte Auge, (b) das linke Auge.

### Stromale gitterartige PPK

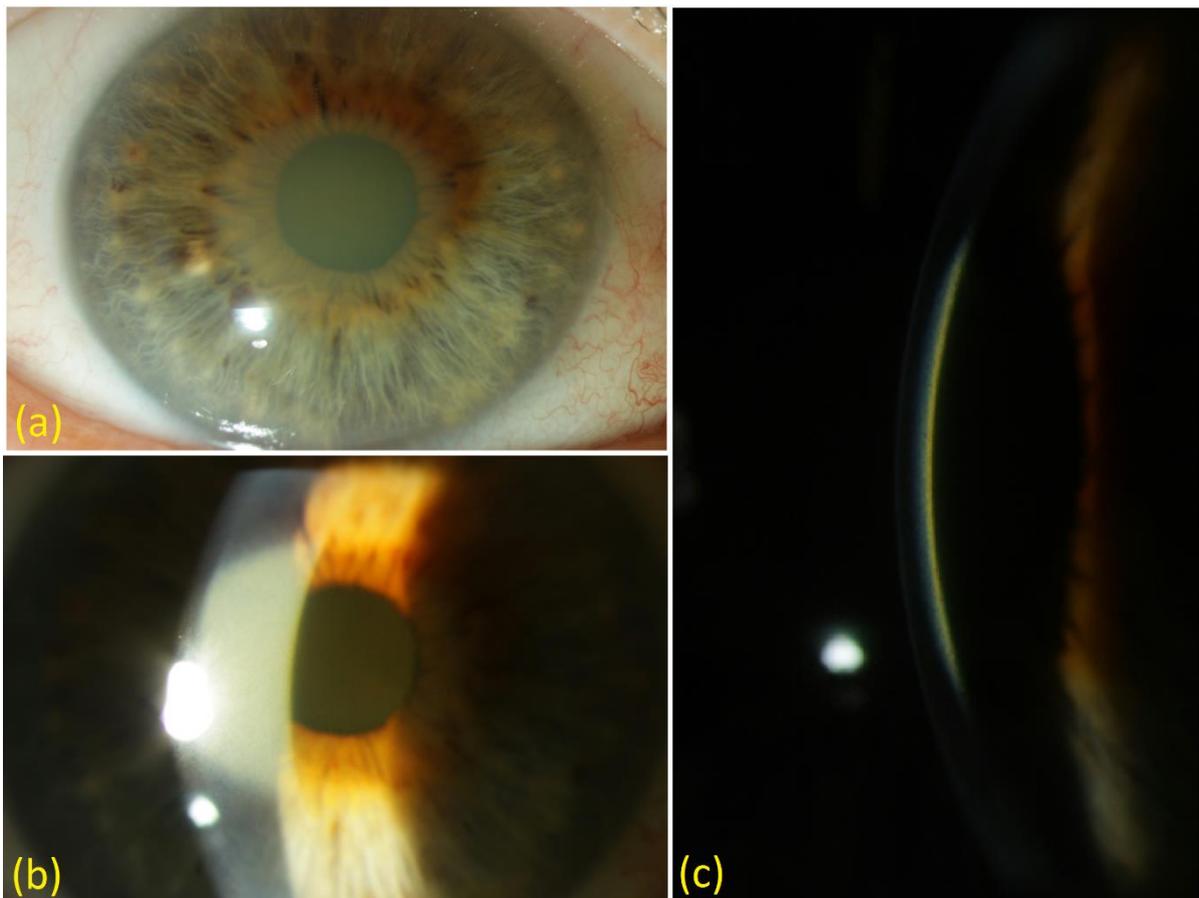
Ein Patient mit MGUS vom Typ Leichtketten Kappa wies beidseitige diffuse stromale Trübungen mit zystenartigen Veränderungen und einzelnen Gitterlinien im Sinne einer stromalen gitterartigen PPK auf (stromal lattice-like PPK) (Abbildung 21).



**Abbildung 21:** linkes Auge zeigt: (a) stromale gitterartige PPK im regredienten Licht, (b) diffuse stromale Trübung und prädeszentsche Ablagerungen im spaltförmigen Lichtstrahl und (c) Gitterlinien mit gelben Pfeilen gekennzeichnet.

### Zentrale goldbräunliche prädescent'sche Trübung mit Hyperkuprämie

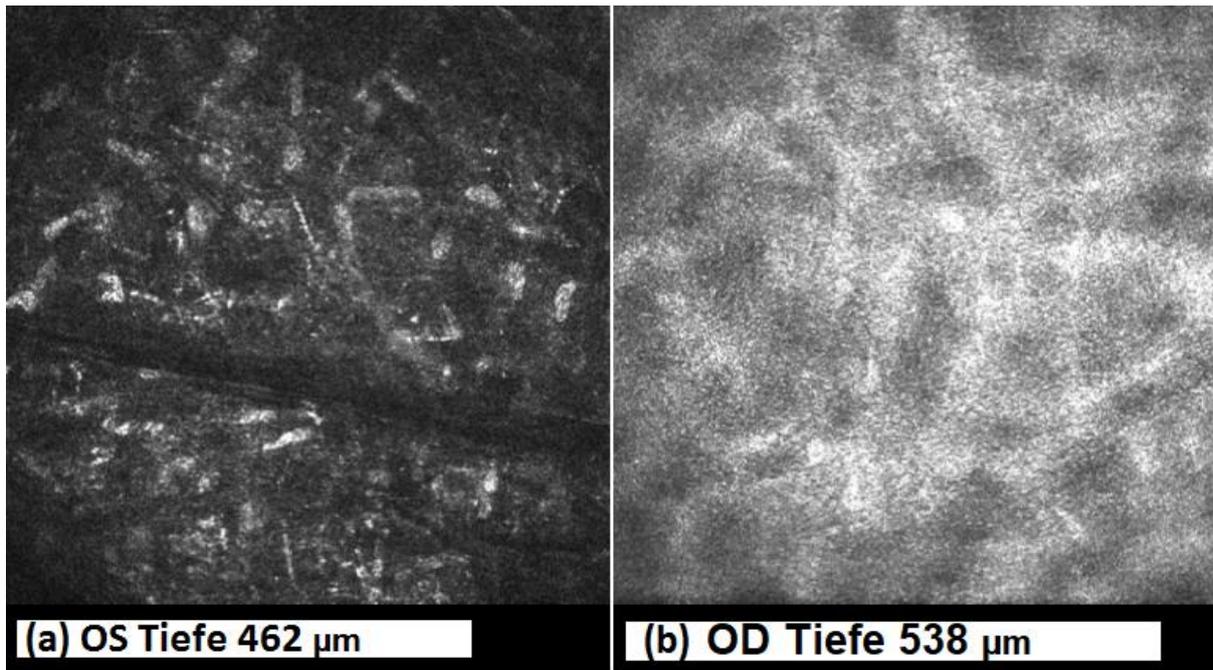
Eine Patientin mit MM vom Typ IgG und IgA Lambda und Hyperkuprämie zeigte eine PPK in Form einer zentralen goldbräunlichen prädescent'schen Trübung (Tabelle 12, Abbildung 22), die in der VAA-OCT eine prädescent'sche Hyperreflektivität im zentralen Bereich der Hornhaut (Abbildung 23) aufwies. Hierbei war in der IVCM zu den punkt- und nadelartigen Ablagerungen im mittleren Stroma eine dichte prädescent'sche Hyperreflektivität sichtbar, wobei die Keratozyten nicht mehr erkennbar waren (Abbildung 24).



**Abbildung 22:** PPK in Form einer zentralen goldbräunlichen prädescent'schen Trübung, (a) in Übersichtsfoto und (b, c) in spaltförmigem Lichtstrahl.



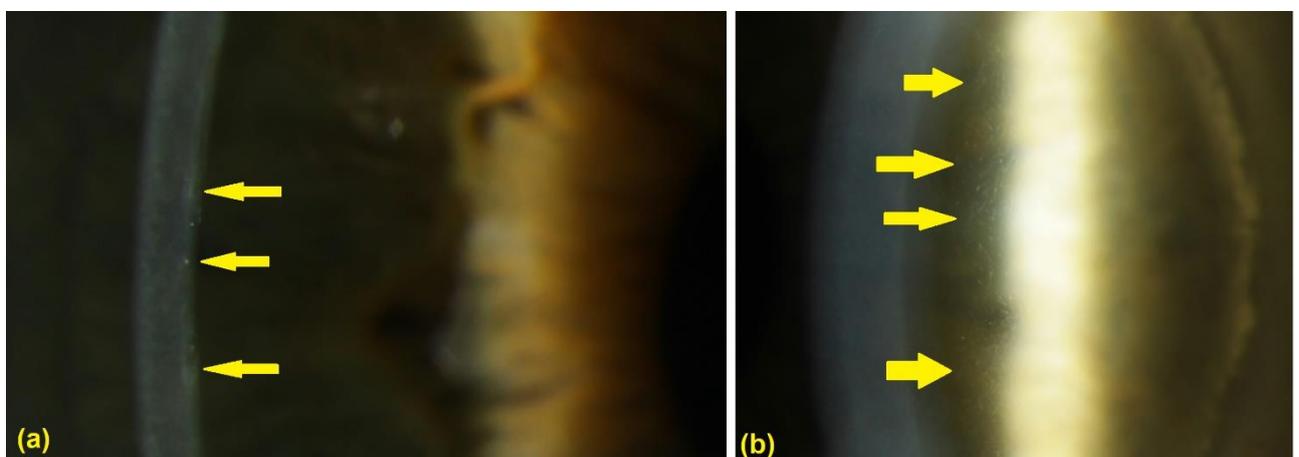
**Abbildung 23:** VAA-OCT zeigte eine prädescent'sche Hyperreflektivität.



**Abbildung 24:** konfokale Mikroskopie zeigt **(a)** feine punkt- und nadelartige Ablagerungen in der Tiefe 462  $\mu\text{m}$  links und **(b)** eine Hyperreflektivität im hinteren Stroma, ohne erkennbare Keratozyten in der Tiefe 538  $\mu\text{m}$

### Stromale punktförmige kristallartige PPK

Bei einer Patientin mit SMM vom Typ IgG Kappa wurden beidseitige stromale punktförmige kristallartige Ablagerungen im Stroma (Abbildung 25) mittelperipher und temporal festgestellt. Diese Form entspricht der PPK-Klassifikation (stromal punctiform-like PPK). Hierbei zeigte die IVCM zu den nadelartigen Ablagerungen im mittleren und tiefen Stroma dichte Hyperreflektivitäten in bestimmten Bereichen des Stromas.



**Abbildung 25:** Stromale punktförmige kristallartige PPK. Die Kristalle sind mit gelben Pfeilen gekennzeichnet, **(a)** im spaltförmigen Lichtstrahl, **(b)** in von der Iris reflektiertem Licht.

**Tabelle 23:** Verteilung der PPK-Patienten auf die jeweiligen MG-Typen

PPK-Form	Hämatologische Diagnose	KM-Infiltration	Alter, m/w	Risikogruppe	IG (g/l)	fLC (mg/l)	BCVA R/L	Pachy (µm)R/L	Densität (%) R/L	IVCM
Diffuse strömale Trübung (flockenartige PPK)	MGUS vom Typ IgGκ	5-10%	72 w	Intermediate	14,85	23,2	1.0	572/569	43,4/34,2	Nadelartige Ablagerungen
		Ohne Vermehrung	53 m	Intermediate-high	15,11	21,8	0.25/0.63	759/619	46,7/49,4	
		<10%	78 m	Low-Intermediate	16,12	581	1.0	541/548	37,6/37,1	
		<10%	57 w	Intermediate-high	22,61	681	1.0	558/550	31,8/29,1	Nadel- und punktartige Ablagerungen
		15%	56 m	Intermediate-high	29,95	804	0.63/0.32	595/592	38,7/37,5	Nadelartige Ablagerungen + große Bänder maskieren die Keratozyten
	MM vom Typ IgAλ	30-40%	61 w	Normal risk	0,84	14,3	1.0	601/607	34,7	Nadel- und punktartige Ablagerungen + Lücken im Endothel
		40%	61 m	High	0,93	22,5	1.0	581/597	40,7/40,0	
	MM vom Typ IgGκ	<10%	67 w	Intermediate	22,31	209	0.32	521/516	32,2/40,6	Nadelartige Ablagerungen
	MGUS vom Typ IgAκ	<5%	84 m	Intermediate-high	5,78	23,2	0.15/0.8	662/529	100/29,0	
	MM vom Typ IgAκ	10%	46 m	Intermediate	8,55	711	0.63	521/537	34,1/36,6	Nadel- und punktartige Ablagerungen
	MM vom Typ LC λ	<5%	69 m		-	170	1.0	542/541	35,2/35,6	
	MM vom Typ LC λ	40%	63 w	Intermediate-high	-	11,0	1.0	549/553	30,5/34,2	Nadelartige Ablagerungen
MGUS vom Typ IgGλ	8%	56 w	Intermediate	11,94	67,9	0.5/1.0	503/499	36,1/32,4	Nadelartige Ablagerungen	

#### 4 Ergebnisse

	Mit Netzhautbeteiligung	SMM vom Typ IgAλ	50%	76 w	High	30,39	1,3	0.5/0.8	573/571	35,0/36,8	Nadelartige Ablagerungen
periphere superfizielle bandartige PPK		SMM vom Typ IgAλ	10-15%	56 w	Low risk	7,36	21,3	1.0	505/510	35,1/35,9	Nadelartige Ablagerungen
		SMM vom Typ LC κ	15%	75 m	Unbekannt	-	22,9	0.8/0.63	562/564	41,1/40,3	Nadel- und punktartige Ablagerungen
stromale gitterartige PPK		MGUS vom Typ LC κ + CML + CLL	60%	77 m	Intermediate- high	-	26,4	0.63/ 0.32	558/565	41,3/41,2	Nadel- und punktartige Ablagerungen + dichte Hyperreflektivitäten in bestimmten Bereichen
Stromale punktförmige kristallartige PPK		SMM vom Typ IgGκ	20-25%	67 w	Intermediate	33,04	257	1.0	538/540	34,1/34,4	
Zentrale goldbräunliche prädescent'sche Trübung		MM vom Typ IgGλ und IgAλ mit Hyperkuperämie	15-20%	65 w	High risk	IgG 7,34 IgA 1,76	13,7	0.8/0.16	583/571	Epithel: 40,4/38,3 Endothel: 100/100	Nadel- und punktartige Ablagerungen im Stroma + dichte prädescent'sche Hyperreflektivität

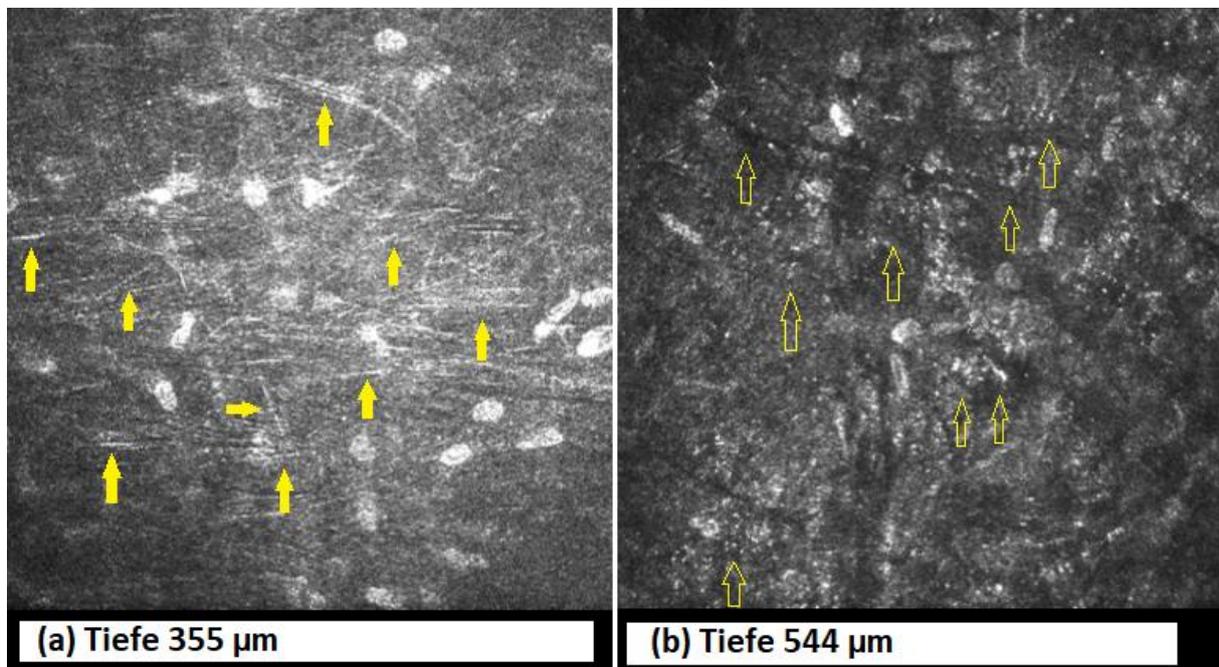
#### 4.2.2 Korneale Beteiligung in der Konfokale Mikroskopie, ohne klinische Veränderungen in der Hornhaut

Die konfokale Mikroskopie erlaubte uns die dezenten kornealen Veränderungen im Rahmen einer PPK festzustellen. In der IVCM wiesen 18 Patienten (35,3%) pathologische, mit MG vereinbarte Ablagerungen im Stroma auf, ohne Anhalt für eine wesentliche Trübung in der Hornhaut unter der Spaltlampe.

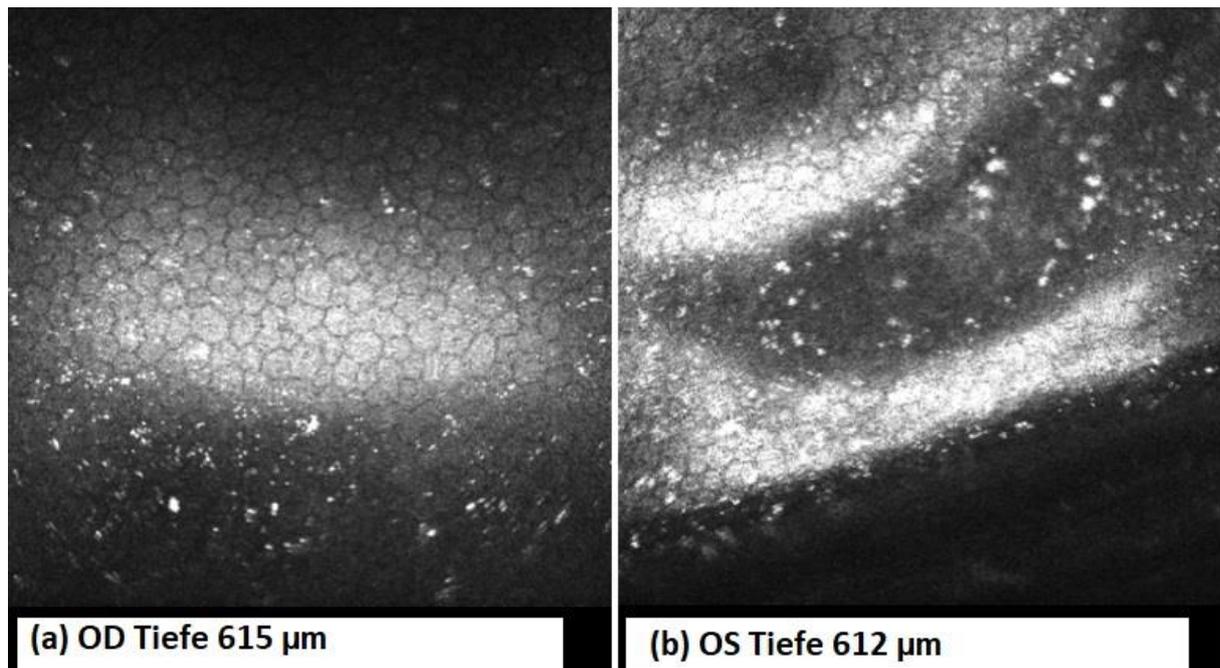
Die korneale Beteiligung in der konfokalen Mikroskopie zeigte sich bei n=17 Patienten in Form einer wenig ausgeprägten nadelartigen (mit oder ohne punktartigen) Ablagerungen am ehesten im tiefen Stroma (Abbildung 26). Zu den nadelartigen Ablagerungen wurde bei 2 Patienten mit SMM und MM vom Typ IgG  $\kappa$  hyperreflektive „Kügelchen“ präendothelial (Abbildung 27) beobachtet.

In einem Fall n=1 wurden mittels IVCM isolierte hyperreflektive „Kügelchen“ präendothelial nachgewiesen.

Hämatologisch wurde ursprünglich bei 8 Patienten MGUS, SMM oder MM vom Typ IgG  $\kappa$ , bei 3 Patienten MGUS oder MM vom Typ IgA  $\kappa$ , bei einer Patientin ein MM vom Typ LC  $\kappa$ , bei einem Patienten ein MM vom Typ IgG  $\lambda$ , bei 2 Patienten MGUS und MM vom Typ LC  $\lambda$  und bei 3 Patienten MGUS vom Typ IgM  $\kappa$  diagnostiziert.



**Abbildung 26:** IVCM bei zwei unterschiedlichen Patientinnen, ohne die an der Spaltlampe sichtbaren Veränderungen (mit gelben Pfeilen gekennzeichnet), (a) hyperreflektive nadelartige Ablagerungen im Stroma in einer Tiefe von 324  $\mu\text{m}$  bei einer Patientin mit MM vom Typ IgG  $\kappa$ , (b) hyperreflektive punktartige Ablagerungen im Stroma in einer Tiefe von 113  $\mu\text{m}$  bei einer Patientin mit MM vom Typ IgA  $\kappa$ .



**Abbildung 27:** IVCM bei einem Patienten mit MM vom Typ IgG  $\kappa$  zeigt rechts (a) und links (b) hyperreflektive präendotheliale Kügelchen.

Bei einem der drei Patienten mit Morbus Waldenström (MGUS vom Typ IgM  $\kappa$ ) wurde zu den kornealen nadelartigen Ablagerungen eine retinale Beteiligung in Form eines subfovealen Fensterdefektes mit zystoidem Makulaödem (CMÖ) am rechten und einer subfovealen drusenoiden retinalen Pigmentepithelabhebung am linken Auge beobachtet (Abbildung 36).

In dem Fall mit isolierten hyperreflektiven präendothelialen Kügelchen litt die Patientin unter MGUS vom Typ IgG  $\kappa$ .

Einen Überblick über die Verteilung der kornealen Beteiligung in der konfokalen Mikroskopie, ohne die an der Spaltlampe sichtbaren Veränderungen auf die jeweiligen MG-Typen gibt Tabelle 24 an.

**Tabelle 24:** Verteilung der kornealen Beteiligung in der konfokalen Mikroskopie, **ohne die an der Spaltlampe sichtbaren Veränderungen** auf die jeweiligen MG-Typen

Ablagerungsform		Hämatologische Diagnose	KM-Infiltration	Alter, m/w	Risikogruppe	IG (g/l)	fLC (mg/l)	BCVA R/L	Pachy (µm)R/L	Dichte (%) R/L
Nadelartige Ablagerungen		MGUS vom Typ IgGκ	5-10%	62 m	Intermediate risk	13,91	42,5	1.0	561/566	32,0/36,3
		MM vom Typ IgGλ	20%	54 m	Intermediate- High	15,13	38,0	1.0	535/534	35,5/34,4
		MM vom Typ IgGκ	80%	66 w	Normal risk	4,23	2,5	1.0	547/552	36,1/30,9
	mit hyperreflektiven Kügelchen supepithelial u. präendothelial	MM vom Typ IgGκ	80%	63 m	High risk	21,64	2,8	1.0	613/612	31,2/32,3
		SMM vom Typ IgGκ	60%	70 m	Intermediate risk	45,03	46,6	0.8	560/567	36,3/34,5
	mit retinaler Beteiligung	MGUS vom Typ IgMκ	20%	56 m	Unbekannt	15,2	61,1	0.05/0.4	577/578	40,3/35,7
Nadel- und punkartige Ablagerungen		MGUS vom Typ IgGκ	<10%	75 m	Intermediate risk	23,74	44,6	1.0	547/542	35,0/35,6
		MM vom Typ IgGκ	40%	73 w	Normal risk	20,56	94,7	0.8/1.0	546/538	42,1/41,2
			30%	53 w		28,48	10,6	1.0	543/544	32,9/35,7
		MGUS vom Typ IgAκ	11%	86 m	Unbekannt	3,85	22,2	0,63/0,5	564/546	46,1/52,8
		MM vom Typ IgAκ	60%	53 w	High risk	33,68	25,6	1.0	593/594	32,3/30,0
			90%	62 m		0,95	81	1.0	587/584	37,8/38,4
		MM vom Typ LC κ	80%	64 w	Intermediate- High	-	3070	0.8/0.63	550/543	43,8/41,1
		MGUS vom Typ LC λ	<10%	67 m	Unbekannt	-	35.0	1.0	516/518	33,1/35,6
		MM vom Typ LC λ	60%	52 m	High risk	-	1950	1.0	565/561	33,3/35,0
		MGUS vom Typ IgMκ	-	77 m	Unbekannt	6,74	37,6	1.0	510/510	39,3/37,0
			-	58	Unbekannt	7,23	21,9	0.8/1.0	540/530	35,1/36,1
hyperreflektive Kügelchen präendothelial	MGUS vom Typ IgGκ	2%	57 w	Intermediate risk	12,85	28,7	0.8/0.63	584/577	42,3/38,3	

### 4.2.3 MG-Patienten mit unauffälligem Hornhautbefund

Bei 14 von 51 Patienten (27,5%) wurde weder in der Spaltlampenuntersuchung noch in der IVCM einen Anhalt für eine PPK beobachtet. Davon wiesen 6 Patienten eine MGUS oder ein MM vom Typ IgG  $\kappa$ , 3 Patienten ein MM vom Typ IgA  $\kappa$ , 2 Patienten eine MGUS vom Typ IgM  $\kappa$  (WM), eine Patientin ein MM vom Typ LC  $\kappa$ , ein Patient ein MM vom Typ IgG  $\lambda$  und eine Patientin ein MM vom Typ IgA  $\lambda$  auf.

In Tabelle 25 werden die Befunde der Patienten mit unauffälligem Hornhautbefund dargestellt.

**Tabelle 25:** Darstellung der MG-Patienten mit unauffälligem Hornhautbefund

Hämatologische Diagnose	KM-Infiltration	Alter, m/w	Risikogruppe	IG (g/l)	fLC (mg/l)	BCVA R/L	Pachy ( $\mu$ m)R/L	Dichte (%) R/L
MGUS vom Typ IgG $\kappa$	<10%	49 m	Intermediate-risk,	20,20	57,6	1.0	488/485	28,3/28,8
MM vom Typ IgG $\kappa$	<10%	58 m	High risk	4,07	9,3	1.0	503/486	38,6/37,8
	70%	61 w	Standard risk	58,75	100	1.0/0.8	575/586	60,4/60,6
	60-70%	76 w	High risk	45	-	0.8/0.5	513/511	26,8/29,0
	80%	53 m	Low risk	54,88	128	0.63/1.0	563/564	33,3/34,7
	30%	57 m	Low risk	4,68	29,1	1.0	601	33,6/34,1
MM vom Typ IgA $\kappa$	70-80%	40 m	High-intermediate	0,64	12,5	1.0	588/583	34,0/33,4
	15%	74 m	High risk	59,61	91,4	0,8/0.4	560/546	32,2/32,7
	10-15%	60 w	Standard risk	19,54	20,3	0.8/1.0	515/510	31,0/30,8
MGUS vom Typ IgM $\kappa$	-	90 w	Unbekannt	0,89	47,5	0.5/0.3	502/523	46,6/46,3
	10-20%	59 m	High-intermediate	49,1	73,4	1.0	606/588	36,5/37,3
MM vom Typ LC $\kappa$	30%	63 w	High risk	-	3600	0.8/1.0	517/501	33,7/36,3
MM vom Typ IgG $\lambda$	70%	76 m	High-intermediate	69,11	3030	0.8	561/562	36,5/37,1
MM vom Typ IgA $\lambda$	95%	50 w	High risk	17,10	418	1.0	583/596	36,4/35,1

## 4.2.4 Vergleich der klinischen Ergebnisse Anhand der Hornhautbeteiligung

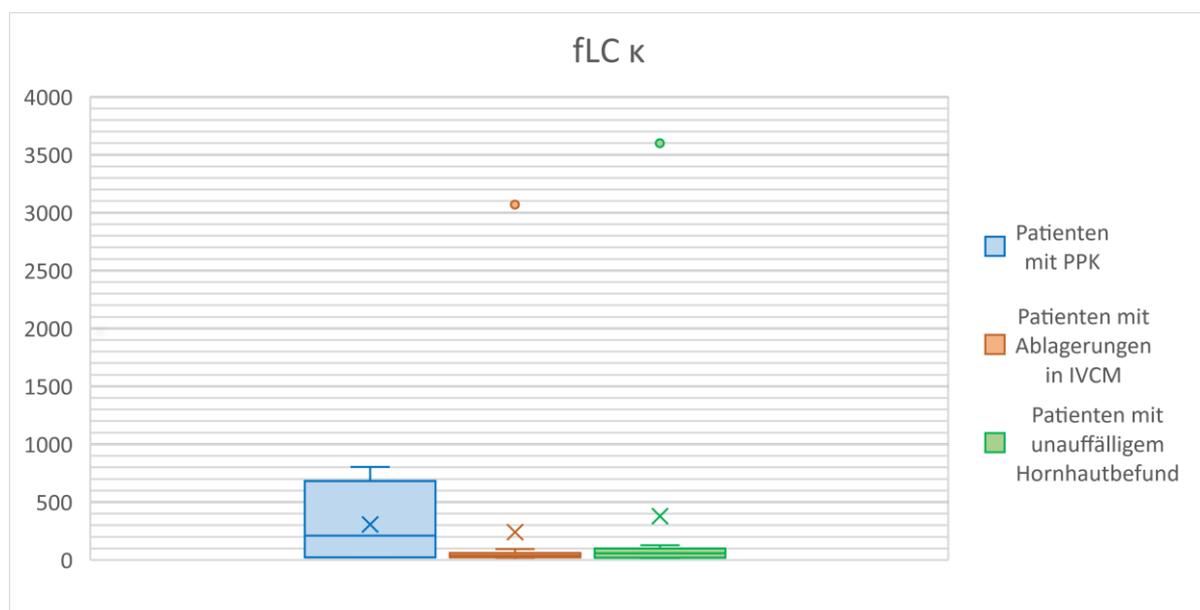
### Serologische Befunde

Bei der stromalen flockenartigen PPK war die Vermehrung der LC  $\kappa$  in 8 von 14 Fällen vorhanden und das IgG in 7 von 14 Fällen erhöht. Insgesamt handelt es sich in 11 von 19 Fällen um eine Vermehrung der LC  $\kappa$ . Neun von 19 Patienten wiesen erhöhtes IgG und 7 von 19 Patienten erhöhtes IgA auf.

Bei 15 von 18 Patienten mit Hornhautablagerungen in der IVCM, ohne sichtbare Trübungen an der Spaltlampe wurde die Vermehrung der LC  $\kappa$  beobachtet und das IgG war in 9 von 18 Fällen erhöht, während das IgM und das IgA jeweils in 3 von 18 Fällen erhöht waren.

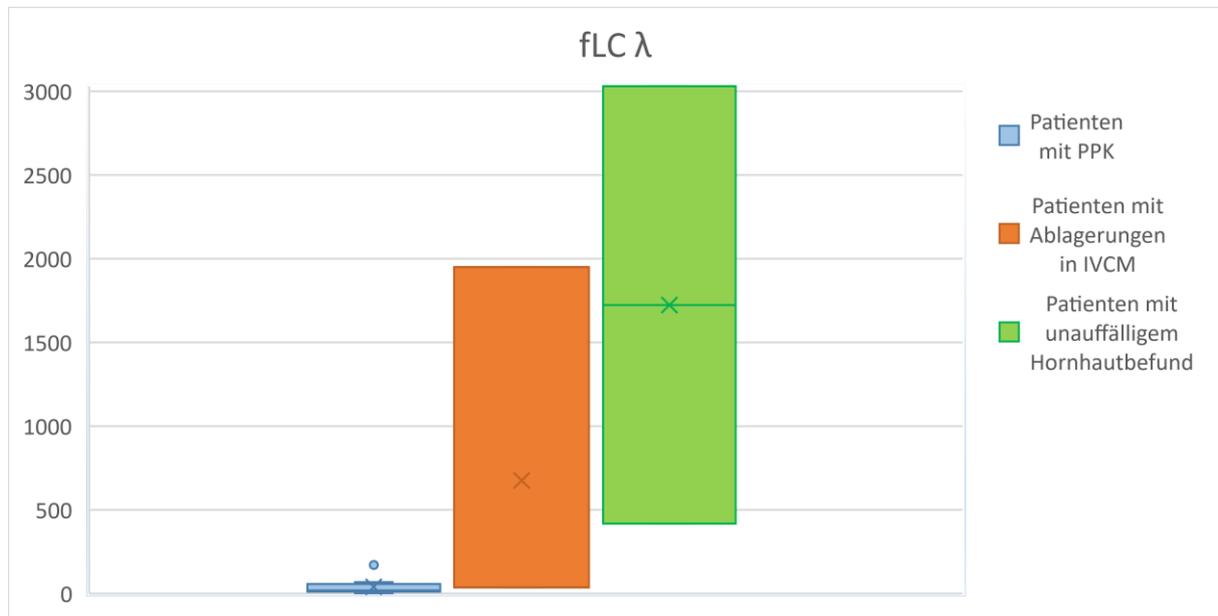
In der Gruppe mit unauffälligem Hornhautbefund wurde die Vermehrung der LC  $\kappa$  bei 12 von 14 Patienten beobachtet und das IgG war bei 7 von 14 Patienten erhöht, während das IgA in 4 und das IgM in 2 von 14 Patienten erhöht war.

Um signifikante Ergebnisse aus den Tabellen 23, 24 und 25 zu ermitteln wird im Folgenden ein Vergleich der serologischen Parameter unter den Studienteilnehmer anhand des Hornhautbefundes dargestellt. Unter Berücksichtigung des fLC  $\kappa$ -Referenzbereiches (3,3 - 19,4 mg/l) lag der Medianwert der fLC  $\kappa$  bei den Patienten mit PPK bei 209 mg/l, wobei dieser bei den Patienten mit Ablagerungen in der IVCM ohne klinische Hornhauttrübungen bei 37,6 mg/l und bei den Patienten mit unauffälligem Hornhautbefund bei 57,6 mg/l lag (Abbildung 28).



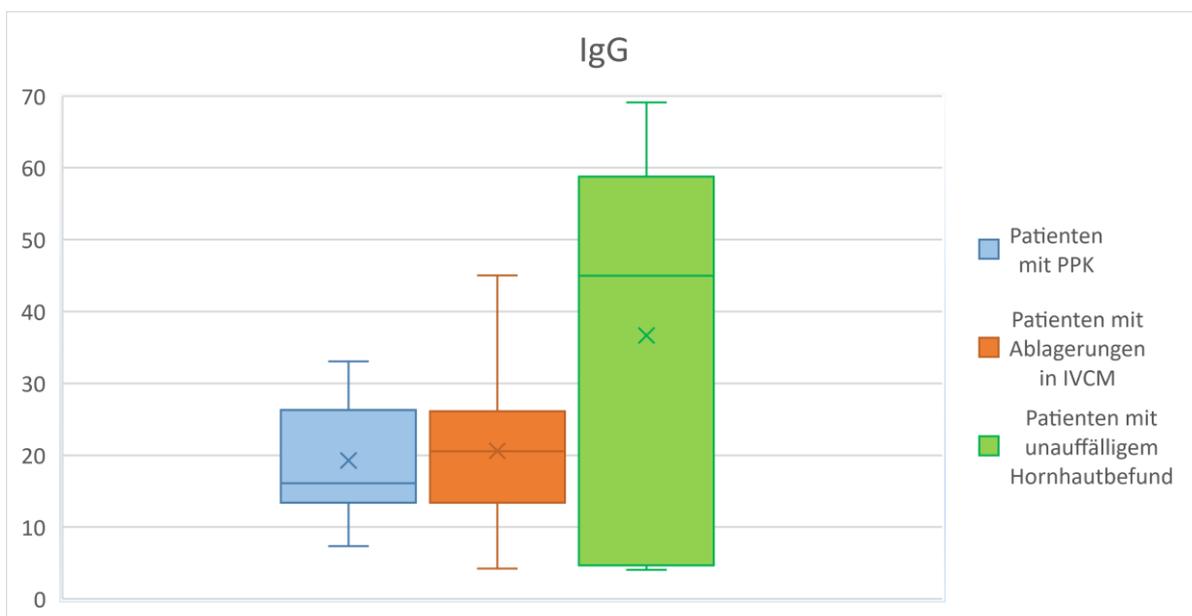
**Abbildung 28:** Vergleich der fLC  $\kappa$  im Serum unter den Patienten anhand des Hornhautbefunde.

Im Gegenteil dazu lag der Medianwert der LC  $\lambda$ , welche in deren Referenzbereich zwischen 5,7 - 25,3 mg/l liegt, bei den Patienten mit PPK bei 17,8 mg/l, den Patienten mit Ablagerungen in der IVCM, ohne klinische Hornhauttrübungen bei 38 mg/l und bei den Patienten mit unauffälligem Hornhautbefund bei 1724 mg/l (Abbildung 29).



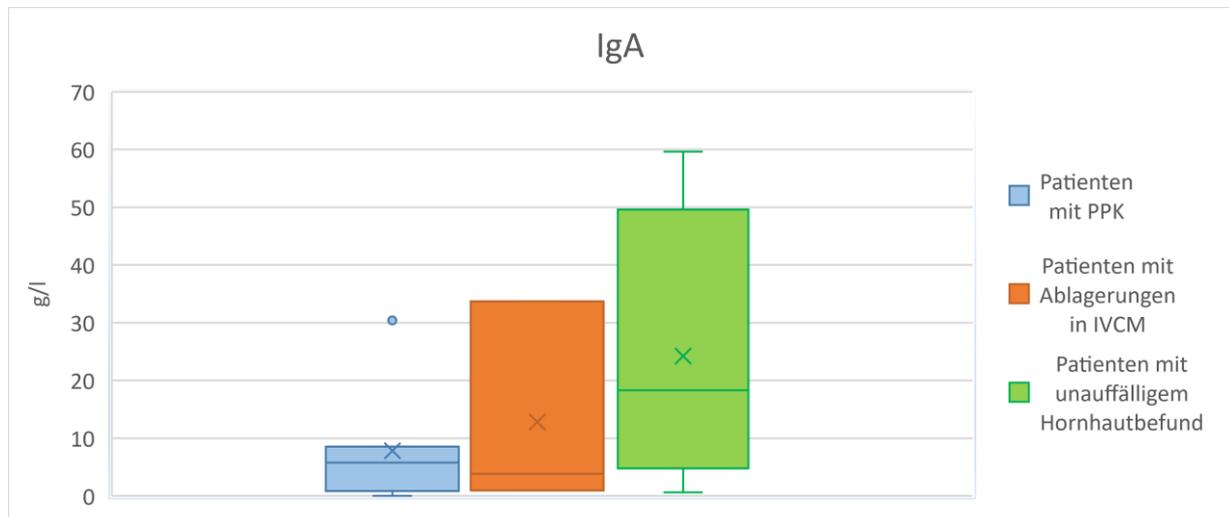
**Abbildung 29:** Vergleich der fLC  $\lambda$  im Serum unter den Patienten anhand des Hornhautbefundes.

Während der Referenzbereich des IgG zwischen 5,4 - 18,2 g/l liegt, lag der Medianwert des IgG bei den Patienten mit PPK bei 16,12 g/l, den Patienten mit Ablagerungen in der IVCM, ohne klinische Hornhauttrübungen bei 20,56 g/l und bei den Patienten mit unauffälligem Hornhautbefund bei 45 g/l (Abbildung 30).



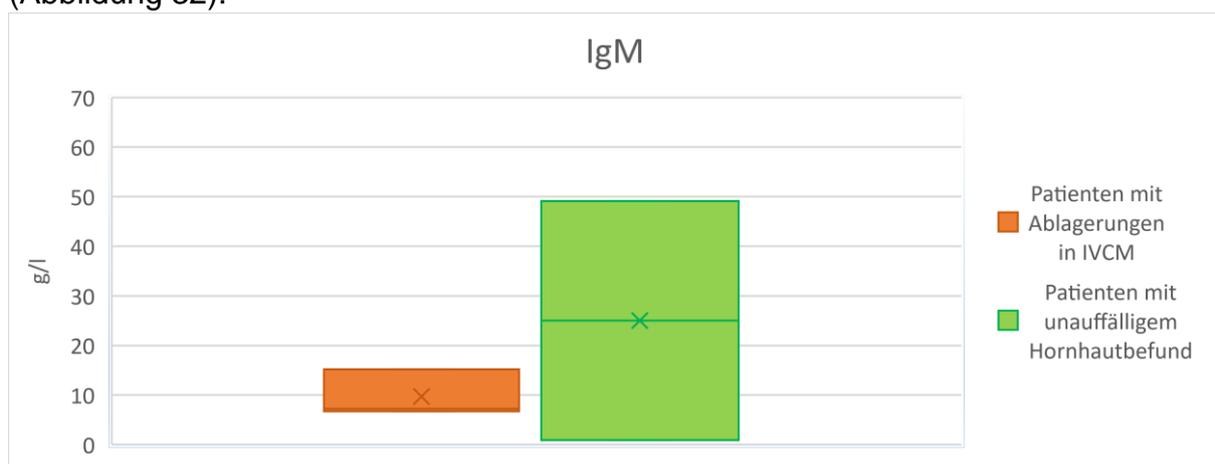
**Abbildung 30:** Vergleich der IgG-Werte unter den Patienten anhand des Hornhautbefundes.

Für IgA liegt der Referenzbereich zwischen 0,63 - 4,84 g/l. Der IgA-Medianwert lag bei den Patienten mit PPK bei 6,57 g/l, den Patienten mit Ablagerungen in der IVCM, ohne klinische Hornhauttrübungen bei 3,85 g/l und bei den Patienten mit unauffälligem Hornhautbefund bei 18,32 g/l (Abbildung 31).



**Abbildung 31:** Vergleich der IgA-Werte unter den Patienten anhand des Hornhautbefundes.

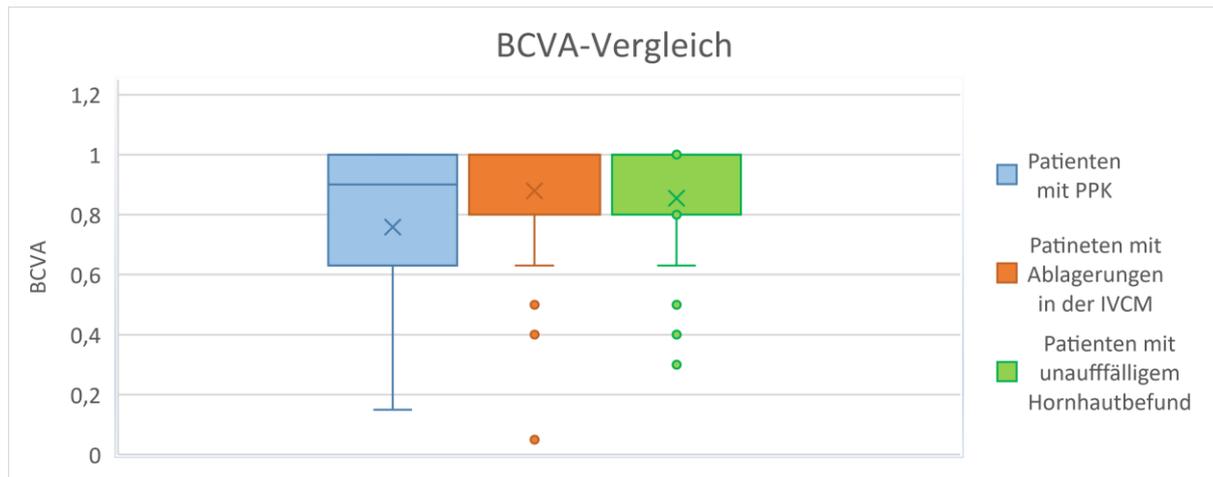
Für IgM liegt der Referenzbereich zwischen 0,2 - 2,4 g/l. In der vorliegenden Studie wurde IgM bei den Patienten mit PPK nicht nachgewiesen. Der IgM-Medianwert lag bei den Patienten mit Ablagerungen in der IVCM, ohne klinische Hornhauttrübungen bei 7,23 g/l und bei den Patienten mit unauffälligem Hornhautbefund bei 24,9 g/l (Abbildung 32).



**Abbildung 32:** Vergleich der IgM-Werte unter den Patienten anhand des Hornhautbefundes.

## Visus

Der BCVA-Medianwert lag bei den Patienten mit PPK bei 0,9 und bei den Patienten mit Hornhautablagerungen in der IVCM, ohne sichtbare Trübungen an der Spaltlampe sowie bei den Patienten mit unauffälligem Hornhautbefund bei 1.0 (Abbildung 33)



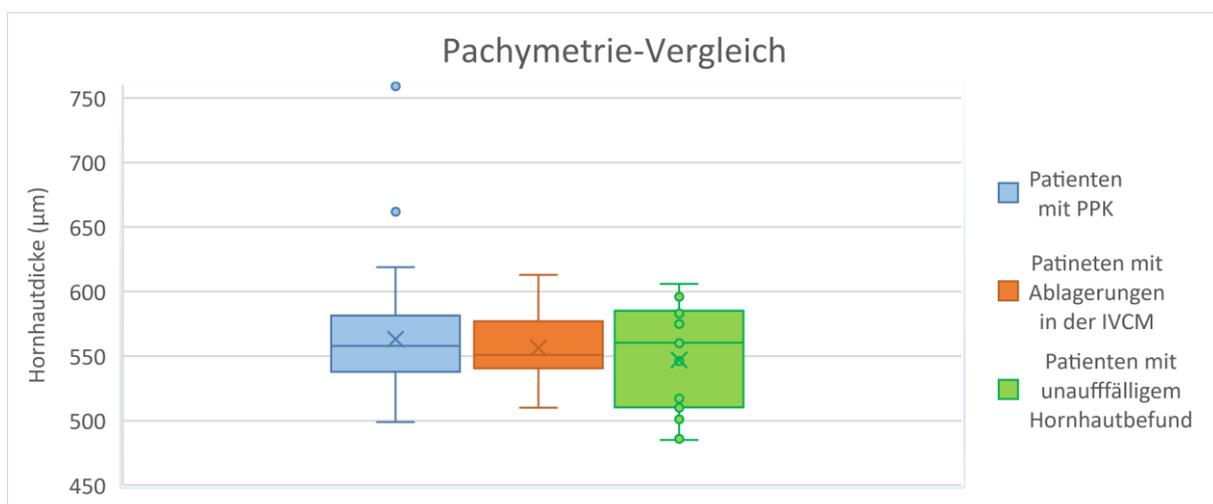
**Abbildung 33:** Boxplots für Visus-Vergleich unter den Patienten anhand des Hornhautbefundes.

Unter den PPK-Patienten ist zu beobachten, dass der beste Visus bei den Patienten mit diffusen stromalen flockenartigen Trübungen und intaktem Endothel sowie den peripheren Formen der PPK vorliegt, gefolgt von Patienten mit zentralen Formen der PPK (gitterartige PPK und zentrale goldbräunliche prädescent'sche Trübung).

Im Durchschnitt liegt die BCVA bei den Patienten mit Ablagerungen in der IVCM, ohne erkennbare Trübungen an der Spaltlampe deutlich höher als die bei den PPK-Patienten.

## Pachymetrie

Der Medianwert der Hornhautdicke lag bei den Patienten mit PPK bei 558  $\mu\text{m}$  und bei den Patienten Hornhautablagerungen in der IVCM, ohne sichtbare Trübungen an der Spaltlampe bei 551  $\mu\text{m}$  und bei den Patienten mit unauffälligem Hornhautbefund bei 560,5  $\mu\text{m}$  (Abbildung 34).



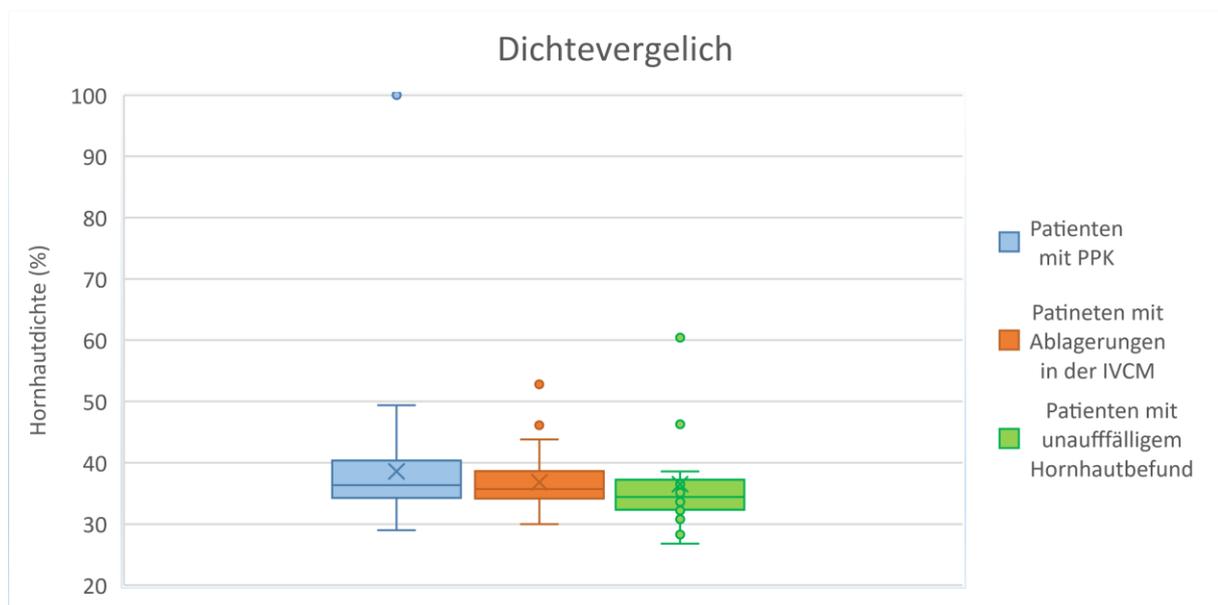
**Abbildung 34:** Boxplots für den Pachymetrie-Vergleich unter den Patienten anhand des Hornhautbefundes.

Im Hinblick auf die Pachymetrie-Darstellung liegt die Hornhautdicke der Patienten mit PPK und der Patienten mit Hornhautablagerungen in der IVCM, ohne erkennbare Trübungen im gleichen Bereich, der etwas über den Normbereich der Hornhautdicke ( $532.42 \pm 29.71$  [74]) liegt.

## Hornhautdichte

Der Medianwert der optischen Hornhautdichte lag bei Patienten mit PPK bei 36,35% und bei Patienten mit Hornhautablagerungen in der IVCM, ohne sichtbare Trübungen an der Spaltlampe bei 35,7% und bei den Patienten mit unauffälligem Hornhautbefund bei 34,4% (Abbildung 35).

Im Mittel ist die optische Hornhautdichte bei den Patienten mit PPK etwas höher als bei den Patienten mit Hornhautablagerungen in der IVCM, ohne erkennbare Trübungen an der Spaltlampe. Jedoch liegt die optische Hornhautdichte beider Gruppen deutlich höher als die bei der Kontrollgruppe ( $19.9 \pm 3.41\%$  [67])

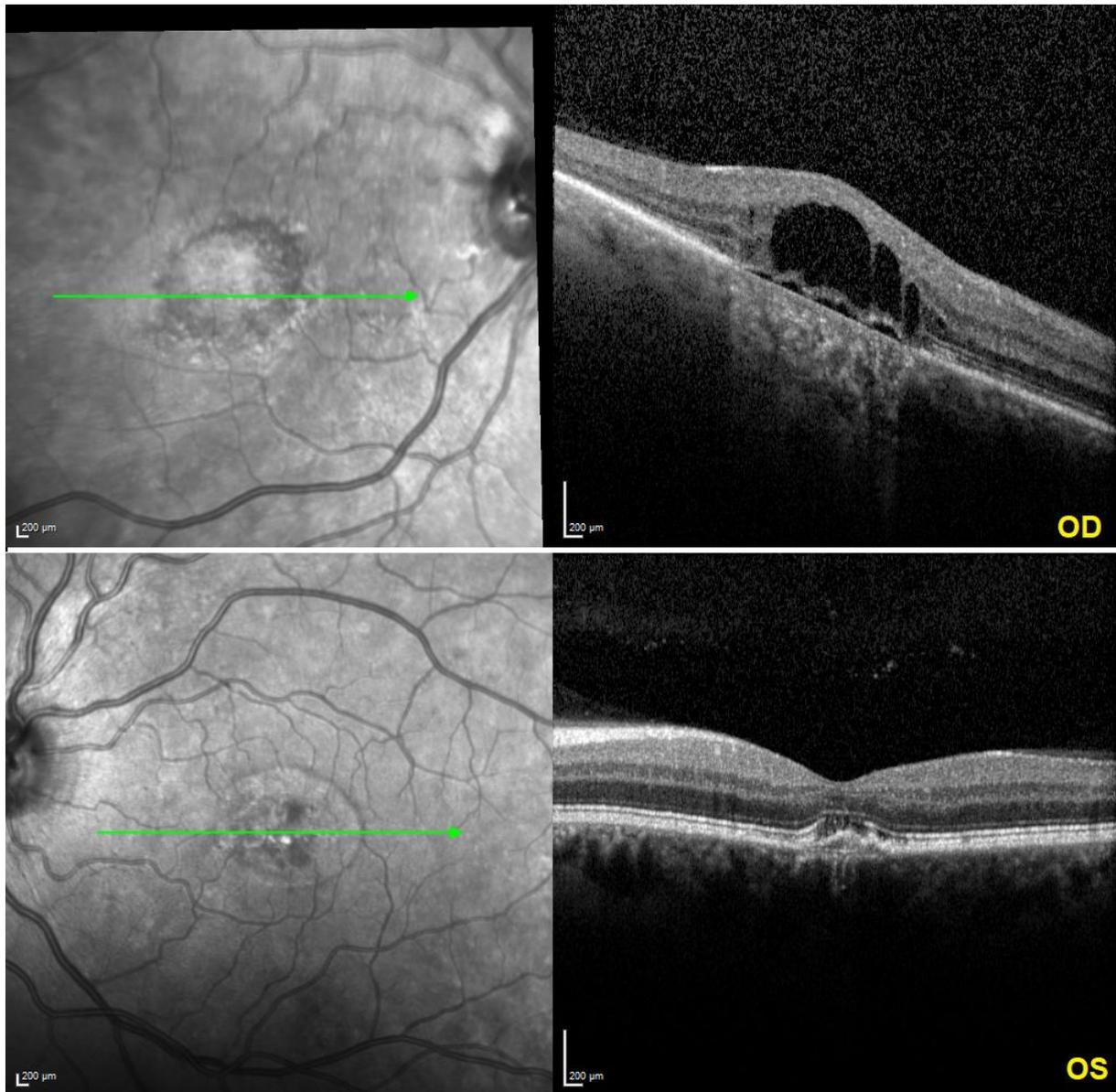


**Abbildung 35:** Boxplots für Dichtevergleich unter den Patienten anhand des Hornhautbefundes.

### 4.2.5 Retinale Beteiligung bei MG

Ein 56-jähriger Patient mit Morbus Waldenström bei MGUS vom Typ IgM  $\kappa$ , dessen Hornhautuntersuchung unter der Spaltlampe keinen Anhalt für eine MGUS-induzierte Trübung und unter der IVCM MGUS-relevante punkt- und nadelartige Ablagerungen aufweist, hat eine retinale Beteiligung in Form eines subfovealen Fensterdefektes mit

zystoidem Makulaödem (CMÖ) rechts und einer subfovealen drusenoiden retinalen Pigmentepithelabhebung links (Abbildung 36). Das IgM betrug 15,2 g/l und die fLC  $\kappa$  61,1 mg/l im Serum. Zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle bestand für diesen Fall weder eine hämatologische noch ophthalmologische Therapieindikation.

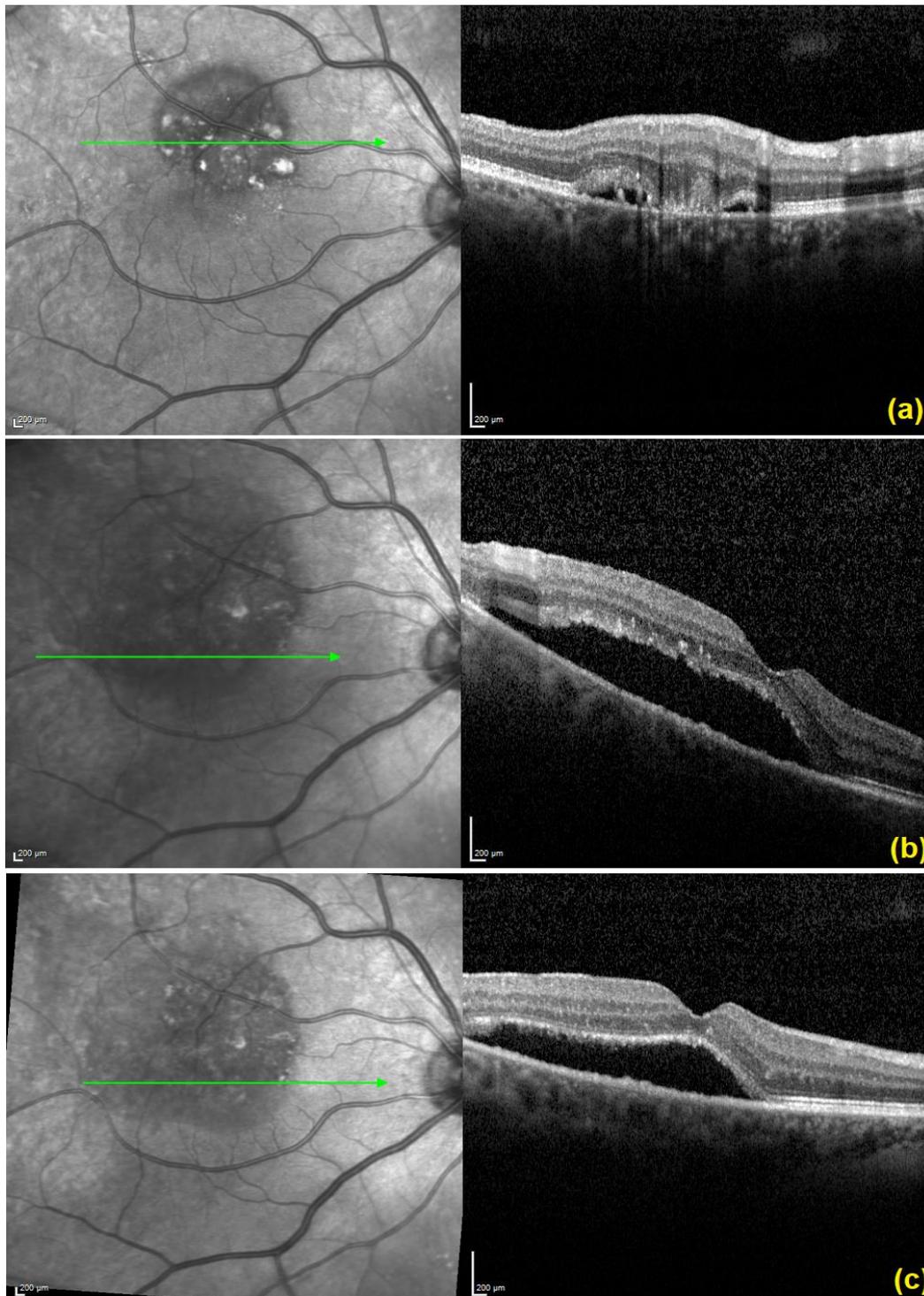


**Abbildung 36:** Das Makula-OCT zeigt am rechten Auge (**OD**) einen subfovealen Fensterdefekt mit zystoidem Makulaödem (CMÖ) und am linken Auge (**OS**) eine subfoveale drusenoiden retinale Pigmentepithelabhebung.

Bei einer 76-jährigen Patientin mit diffusen stromalen flockenartigen Trübungen (stromal flake-like PPK) bei SMM vom Typ IgA  $\lambda$  wurde eine retinale Beteiligung in Form einer fokalen Abhebung der neurosensorischen Netzhaut mit sekundärer choroidaler Neovaskularisation (CNV) am rechten Auge diagnostiziert. Das IgA betrug 30,39 g/l und die fLC  $\lambda$  <1,3 mg/l im Serum. Die Abbildung 37 zeigt die retinale

Veränderung bei der Erstdiagnose sowie die Progression bei der 6-monatigen Kontrolle und die Regression nach Beginn der intravitrealen Therapie mit Ranibizumab (Lucentis®). Die Therapie mit Ranibizumab wird fortgesetzt und das endgültige Ergebnis bleibt abzuwarten.

In beiden Fällen wurde eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt und eine Vaskulitis ausgeschlossen.

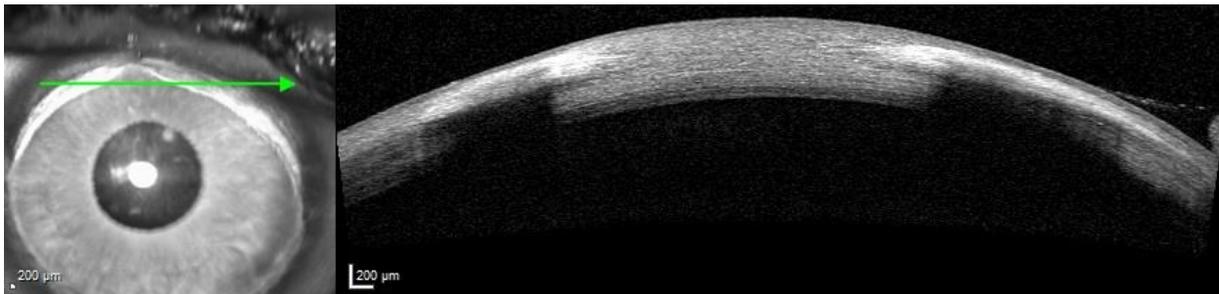


**Abbildung 37:** Fokale Abhebung der neurosensorischen Netzhaut am rechten Auge, (a) Befund bei Erstdiagnose, (b) deutliche Progression 6 Monate nach Erstdiagnose, (c) Befund 8 Monate nach Beginn der intravitrealen Therapie mit Ranibizumab (Lucentis®)

## 4.2.6 Beschreibung des ophthalmologischen Befundes bei Gruppe A (klinische Beispiele der PPK)

### Fall 1

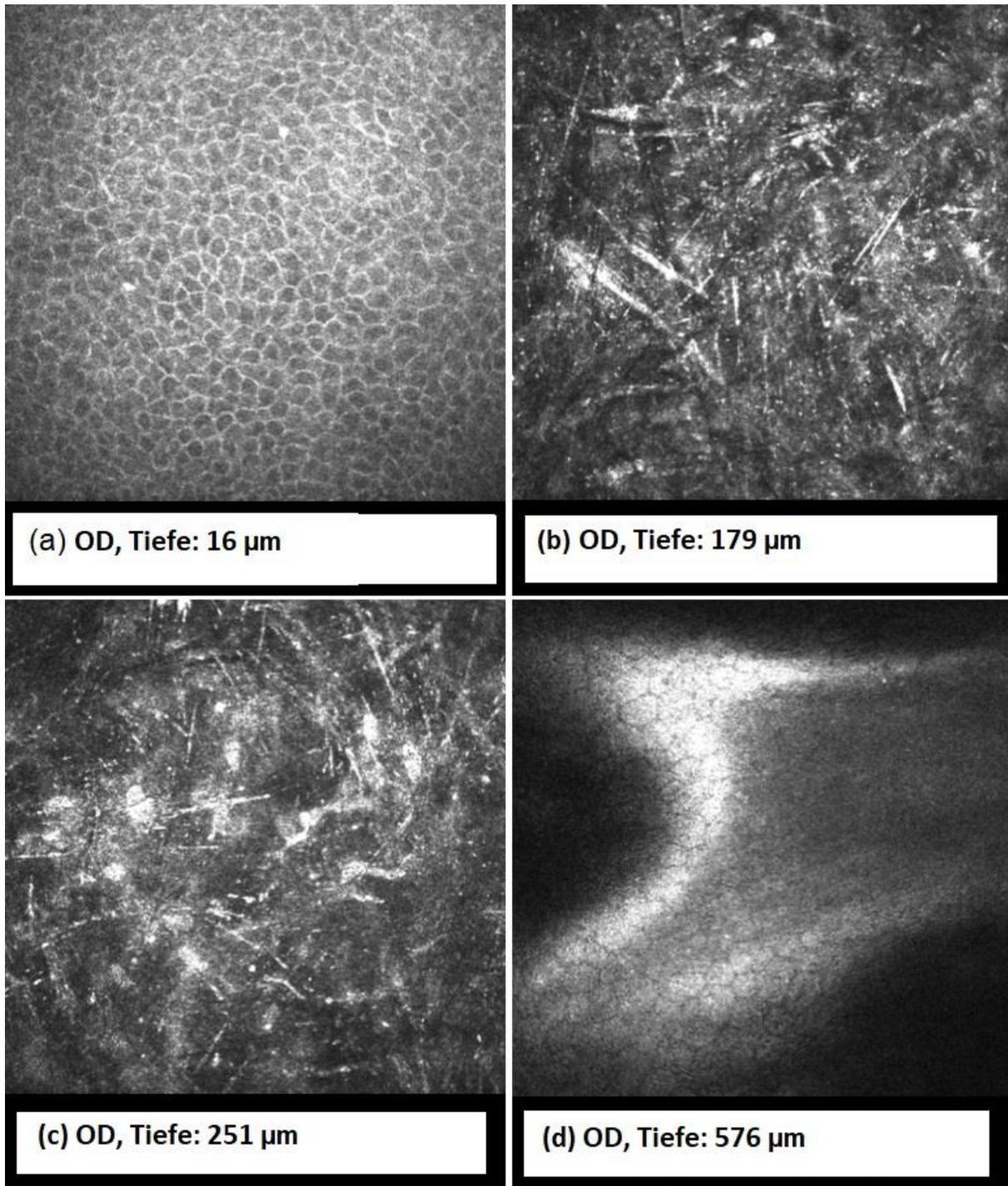
Eine 56-jährige Patientin stellte sich mit chronischer Bindehautrötung und Fremdkörpergefühl an beiden Augen vor. Es zeigte sich eine periphere gelbliche Bandförmige Trübung der Hornhaut mit Bindehautinjektion (Abbildung 20) an beiden Augen. Die BCVA an beiden Augen lag bei 1.0 und die weitere Augenuntersuchung war unauffällig. Nach der hämatologischen Mitbeurteilung ließ sich 3 Monate später die Diagnose SMM vom Typ IgA  $\lambda$  mit Plasmazellknochenmarkinfiltration von 10-15% stellen. Die ophthalmologische Diagnose lautete "Periphere superfizielle bandartige PPK mit Bindehautentzündung", welche der Formnummer 7 in der neuen PPK-Klassifikation (Tabelle 12) entspricht. Die Trübung war mit dem VAA-OCT im Stroma darstellbar (Abbildung 38).



**Abbildung 38:** VAA-OCT: OS, dichte stromale Hyperreflektivität im Bereich der bandartigen PPK.

Die konfokale Mikroskopie zeigte die anhand der Literatur typischen nadelartigen Ablagerungen im vorderen, mittleren und tiefen Stroma mit intaktem Epithel und Endothel (Abbildung 39).

Aufgrund des inflammatorischen Befundes wurde eine lokale niedrig dosierte Steroidtherapie angesetzt. Seitens der Hämatologie wurde keine Therapie empfohlen.

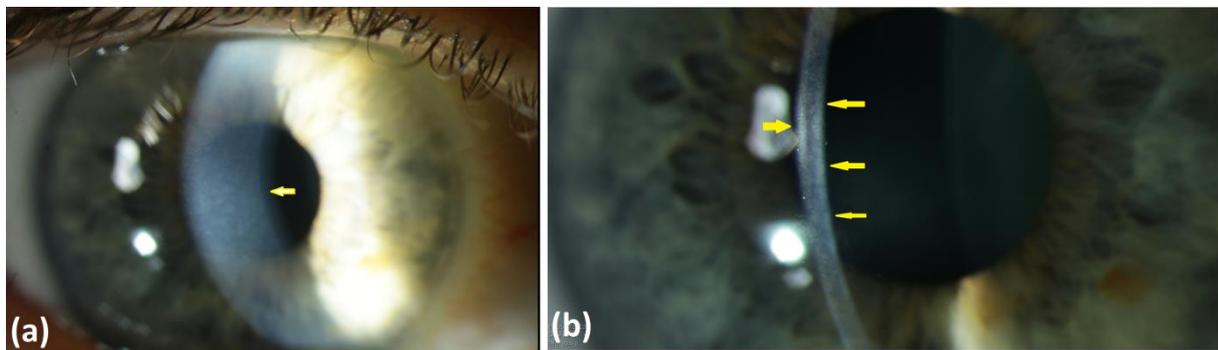


**Abbildung 39:** Konfokalmikroskopischer Befund des rechten Auges. **(a):** intaktes Epithel, **(b)** und **(c)** nadelartige Ablagerungen in unterschiedlichen Tiefen des Stromas und **(d)** intaktes Endothel.

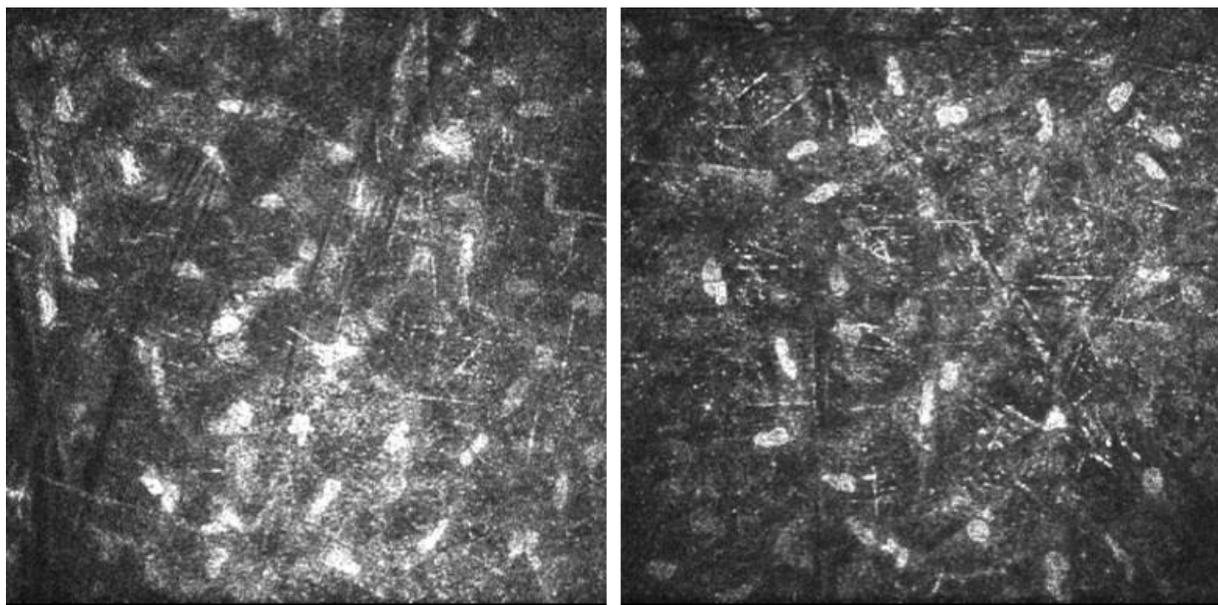
## Fall 2

Bei einer anderen 56-jährigen Patientin zeigte sich eine diffuse stromale Trübung zentral mit vereinzelt Kristallen parazentral inferior (Abbildung 40). Die Hornhautpathologie war rechts mehr ausgeprägt, was die BCVA am rechten Auge

(0.5) im Vergleich zum linken (1.0) erklärt. Die weitere ophthalmologische Untersuchung ergab bis auf eine Makropapille keine Auffälligkeiten. Bei beidseitigem Befund wurde eine hämatologische Mitbeurteilung einbezogen. Hierbei ergab die Knochenmarkpunktion einen Plasmazellanteil von 8%, was mit einer MGUS vom Typ IgG  $\lambda$  vereinbar war. Anhand dessen wurde die Diagnose einer PPK gestellt. Der Hornhautbefund entspricht am ehesten der 3. Form der PPK-Klassifikation in Tabelle 12 (superfizielle diffuse Trübung mit Kristallen). Das VAA-OCT war an beiden Augen unauffällig. Die konfokale Mikroskopie zeigte an beiden Augen feine nadelartige Ablagerungen im mittleren und tiefen Stroma mit Hyperreflektivität unter den Keratozyten, ohne Epithel- oder Endothelauffälligkeiten (Abbildung 41).



**Abbildung 40:** (a) diffuse stromale Hornhauttrübung, (b) die stromalen Trübungen im spaltförmigen Lichtstrahl sind mit gelben Pfeilen gekennzeichnet.



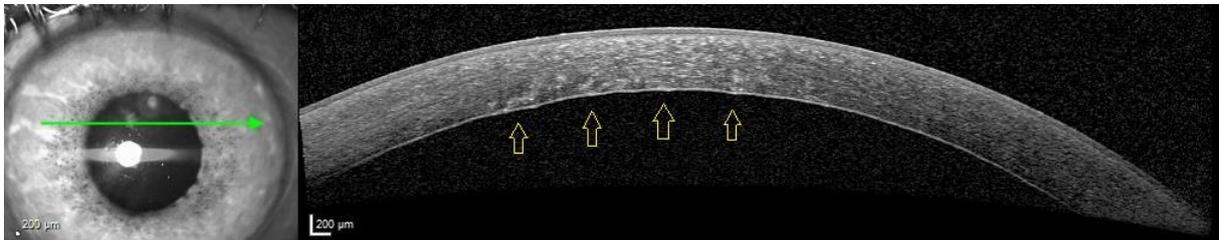
(a) OD, Tiefe 465  $\mu\text{m}$

(b) OS, Tiefe 438  $\mu\text{m}$

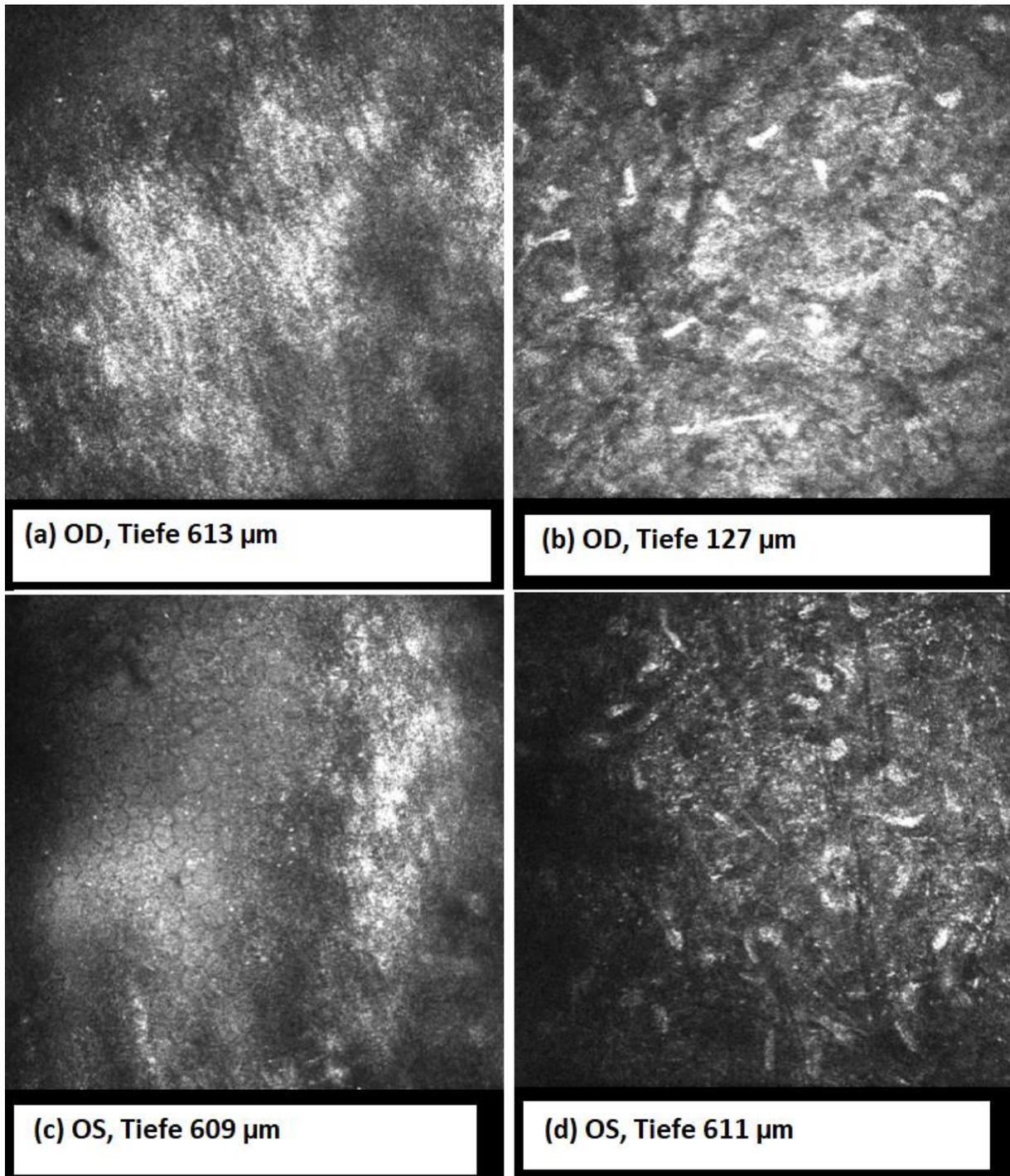
**Abbildung 41:** konfokale Mikroskopie: feine nadelartige Ablagerungen im Stroma (a) am rechten Auge in der Tiefe 465  $\mu\text{m}$  und (b) am linken Auge in der Tiefe 438  $\mu\text{m}$ .

**Fall 3**

Ein 77-jähriger Patient wurde von seinem niedergelassenen Augenarzt zur Mitbeurteilung einer gittrigen Keratopathie an beiden Augen in unsere Klinik eingewiesen. Die ophthalmologische Untersuchung ergab gittrige Hornhautveränderungen mit diffusen stromalen Trübungen (Abbildung 21) und eine Cataracta incipiens, ohne weitere Pathologie an beiden Augen. Die BCVA lag rechts bei 0.63 und links bei 0.32. Anamnestisch war der Patient unter Behandlung mit Imatinib 400 mg bei bekannten CML und CLL. Die weitere hämatologische Abklärung ergab eine MGUS vom Typ LC  $\kappa$  ohne Therapieindikation. Das VAA-OCT zeigte endothelnahe Ablagerungen mit Endothelunregelmäßigkeiten (Abbildung 42). Die IVCM zeigte an beiden Augen viele punktförmige Ablagerungen verteilt im Stroma und am Endothel mit dichten hyperreflektiven Trübungen im vorderen und endothelnahen Stroma (Abbildung 43). Die ophthalmologische Diagnose lautete gitterartige PPK mit diffuser stromaler Trübung, die der gitterartigen PPK in der neuen PPK-Klassifikation (Tabelle 12) entspricht.



**Abbildung 42:** Die VAA-OCT des linken Auges zeigt endothelnahe Ablagerungen mit Endothelunregelmäßigkeit mit gelben Pfeilen gekennzeichnet.

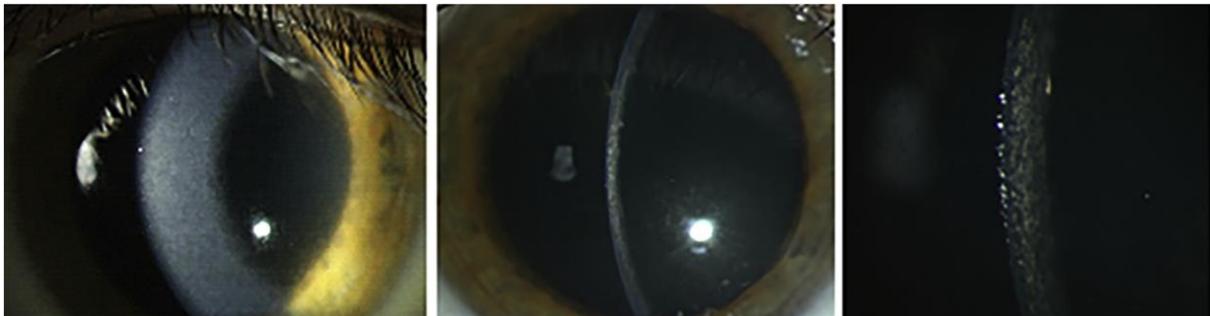


**Abbildung 43:** Konfokalmikroskopische Befunde. (a) endothelnahe hyperreflektive Trübung, (b) hyperreflektive Trübung unter den Keratozyten im vorderen Stroma, (c) endothelnahe hyperreflektive Trübung mit punktartigen Ablagerungen am Endothel, (d) viele punktartige Ablagerungen unter den Keratozyten im tiefen Stroma.

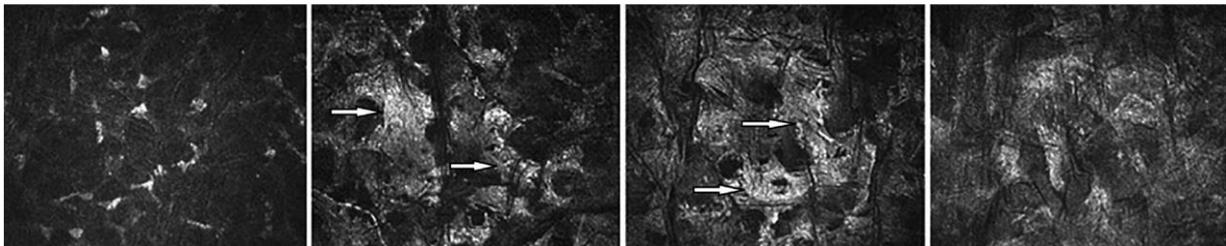
#### Fall 4

Ein 53-jähriger Patient klagte in 2009 über eine reduzierte Sehschärfe und Lichtempfindlichkeit an beiden Augen bei zunehmender Hornhauttrübung unklarer Genese. Ophthalmologisch zeigte sich eine diffuse gelbliche stromale Trübung an beiden Augen (Abbildung 44) mit BCVA von 0.63 beidseits und einer Hornhautdicke

von 543  $\mu\text{m}$  rechts und 542  $\mu\text{m}$  links. Die übrige Augenuntersuchung war unauffällig. Die IVCM ergab verdünnte Keratozyten und eine verminderte Transparenz der extrazellulären Matrix im vorderen Stroma (Abbildung 45a); Verlust von Keratozyten und „korallenartigen“ hyperreflektiven Strukturen im mittleren Stroma (Abbildung 45b und c); homogenere Hyperreflexion und verdeckte Details im hinteren Stroma. Bei zunehmender Hornhauttrübung und Visusverschlechterung auf 0.25 rechts und 0.16 links wurde eine perforierende Keratoplastik in März 2012 links und im Oktober 2012 rechts durchgeführt [7].



**Abbildung 44:** Hornhauttrübung bei diffuser Beleuchtung (a) und im optischen Schnitt (b – c) [7].



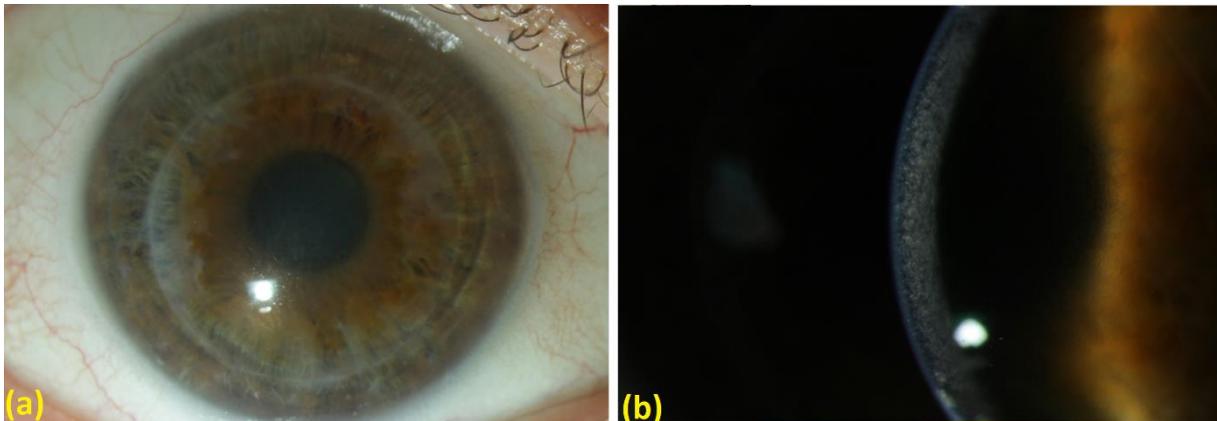
**Abbildung 45:** IVCM der getrübten Hornhaut des rechten Auges vor der Keratoplastik in Tiefe von a) 125  $\mu\text{m}$ , b) 201  $\mu\text{m}$ , c) 276  $\mu\text{m}$ , d) 380  $\mu\text{m}$ . Pfeile kennzeichnen die „korallenartigen“ hyperreflektiven Strukturen im mittleren Stroma [7].

Nach der Keratoplastik betrug die BCVA 0.63 rechts und 0.8 links. Zwei Jahre nach der Keratoplastik wurden rezidivierende Trübungen beobachtet, die im Verlauf zunahmten. Drei Jahre nach der Keratoplastik lag die BCVA rechts bei 0.32 und links bei 0.5. An der Spaltlampe sahen die postoperative Trübungen identisch zu den präoperativen aus [7]. Die hämatologische Untersuchung in 2015 ergab eine MGUS vom Typ IgG  $\kappa$ , ohne wesentliche Plasmazellvermehrung bei der Knochenmarkpunktion, und die immunhistologische Untersuchung bestätigte die Diagnose als PPK.

Eine erweiterte Untersuchung nach der perforierenden Keratoplastik ergab: a) unregelmäßige Hornhautstromablagerungen mit Placoid-Konfiguration (Masson-

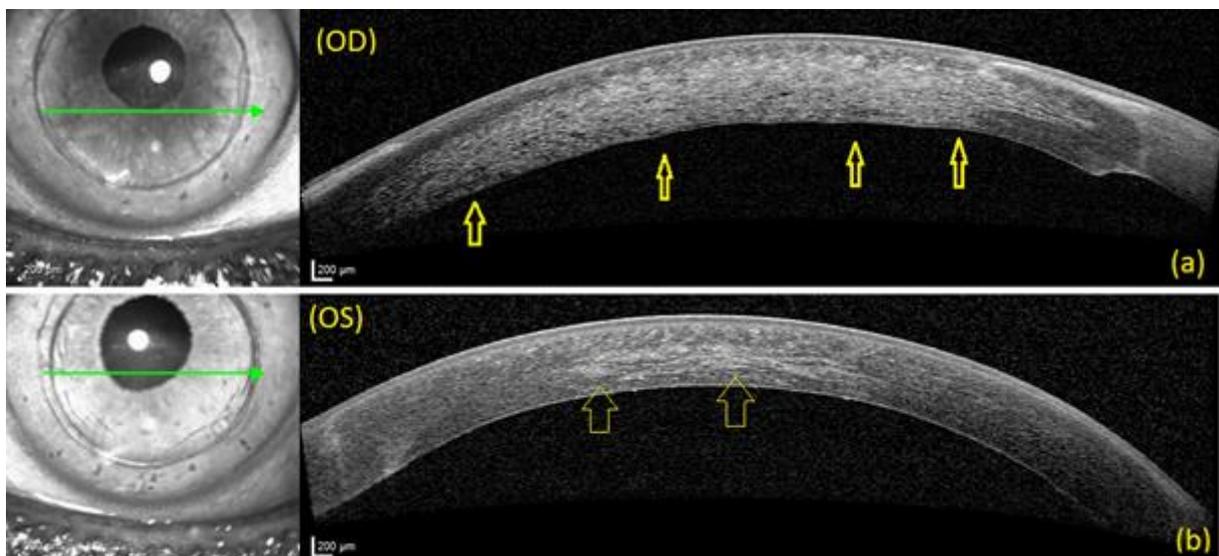
Trichrom,  $\times 136$ ) (Abbildung 14a); b) stromale extrazelluläre, elektronendichte amorphe Ablagerungen zwischen normalen Kollagenfibrillen ( $\times 81.000$ ) durch Transmissionselektronenmikroskopie ( $\times 36.000$ ) (Abbildung 14b); c) bräunliche Färbung von stromalen Ablagerungen mit Antikörpern gegen IgG (Immunperoxidase-Reaktion,  $\times 100$ ) (Abbildung 14c). Diese Befunde bestätigten die Diagnose einer PPK [7].

Die weitere Beobachtung zeigte in 2018 eine diffuse stromale Trübung des gesamten Stromas rechts mehr als links mit einer deutlichen randscharfen Ausprägung der Trübung am Rand des Hornhauttransplantates (Abbildung 46) mit einer BCVA von 0.25 rechts und 0.63 links.



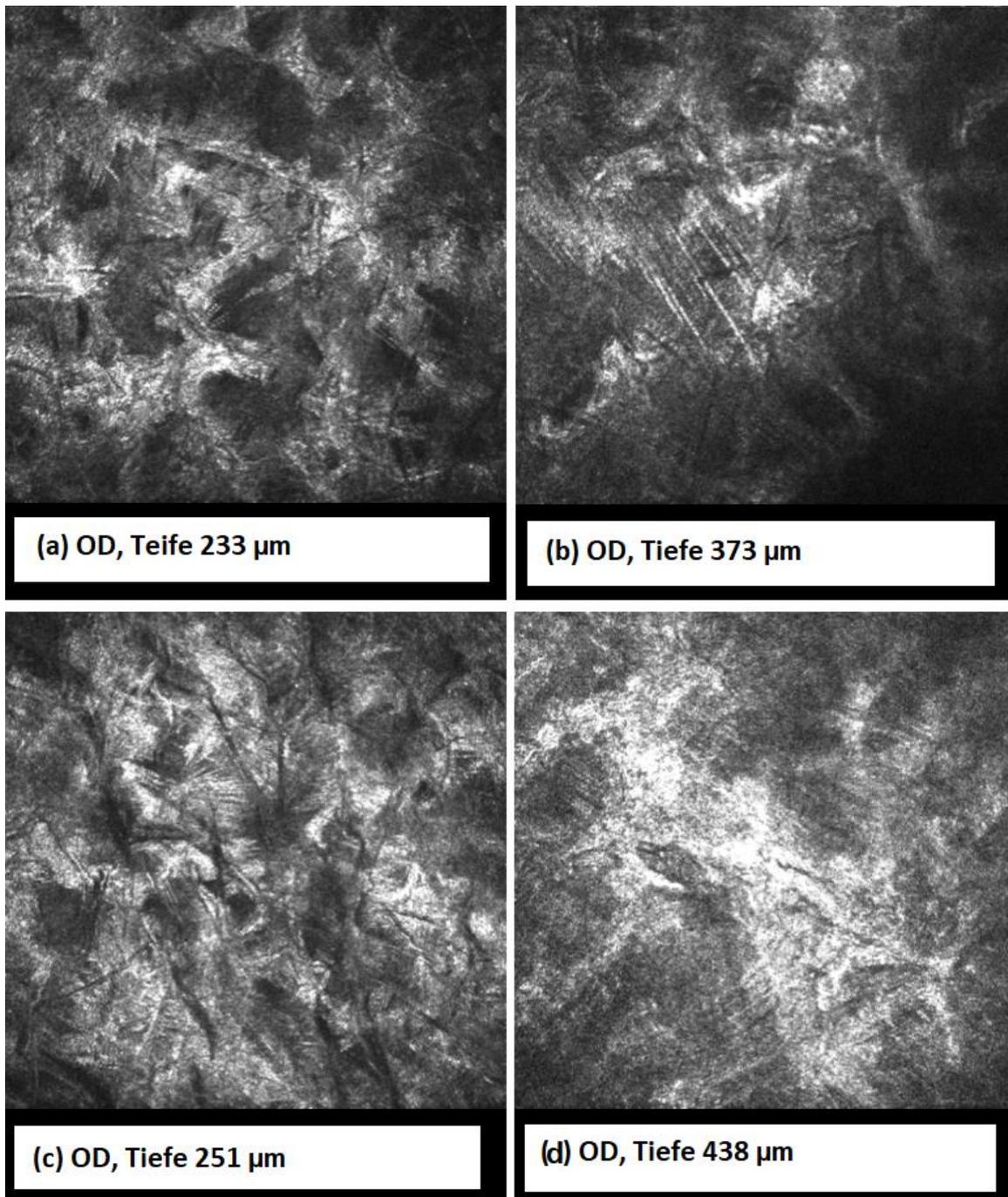
**Abbildung 46:** rechtes Auge: diffuse stromale Trübung (a) Übersichtsfoto der Hornhaut, (b) Foto in spaltförmigem Lichtstrahl.

Das VAA-OCT zeigte eine Hyperreflektivität des gesamten Transplantats mit einer dichten subepithelialen Trübung am Rand des Transplantats (Abbildung 47).



**Abbildung 47:** VAA-OCT: zeigt diffuse stromale Trübung rechts (a) mehr als links (b)

In der IVCM waren die Keratozyten am rechten Auge ab einer Tiefe von ca. 180  $\mu\text{m}$  mit „korallenartigen“ hyperreflektiven Strukturen maskiert und nadelartige Ablagerungen im zentralen Stroma erkennbar (Abbildung 48). Am linken Auge war das Stroma etwas klarer und die Keratozyten besser erkennbar, jedoch mit großen Bändern und nadelartigen Ablagerungen unter den Keratozyten zentral und „korallenartigen“ hyperreflektiven Strukturen peripher.

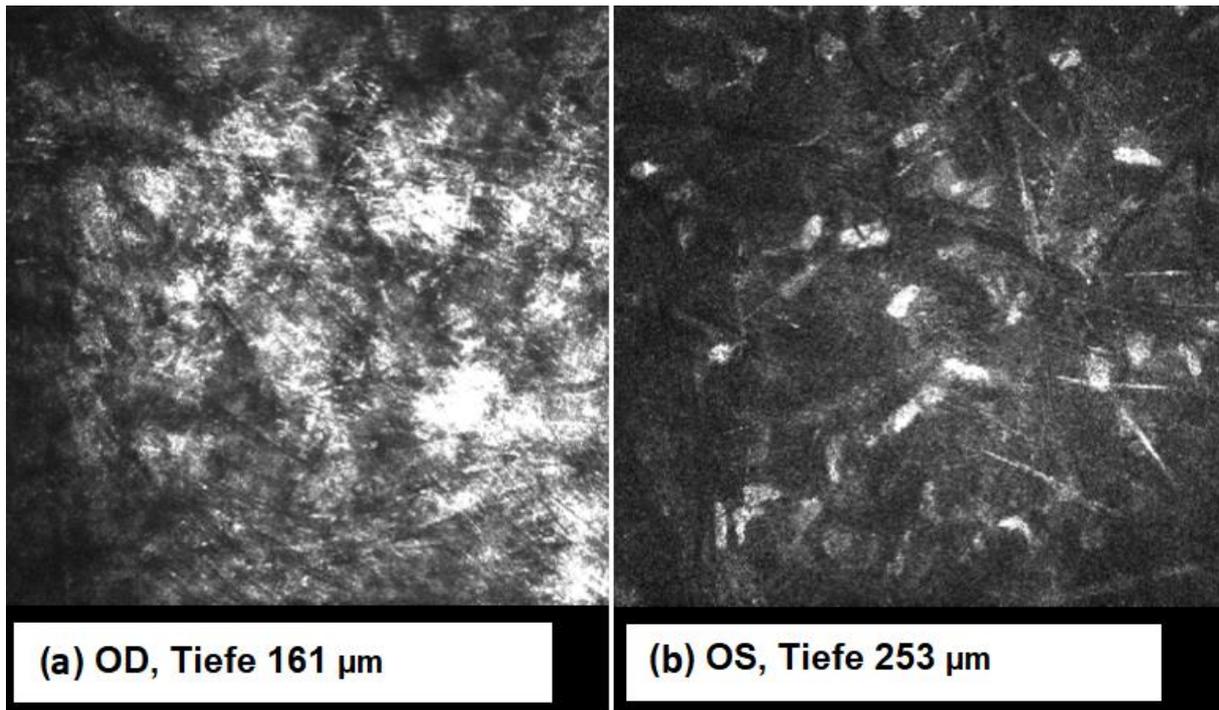


**Abbildung 48:** Konfokale Mikroskopie des rechten Auges. Das Bild (a) zeigt in einer Tiefe von 233  $\mu\text{m}$  im zentralen Stroma wenig erkennbare Keratozyten. Das Bild (b) zeigt in einer Tiefe von 373  $\mu\text{m}$  im zentralen Stroma nadelartige Ablagerungen. In den Bildern (c) peripher bei einer Tiefe von 251 und (d) zentral bei einer Tiefe von 438  $\mu\text{m}$  wurden keine regelrechte Keratozyten erkannt, sondern „korallenartige“ hyperreflektive Strukturen.

Bei der weiteren Beobachtung bis 02/2019 war der Befund an beiden Augen unverändert und die BCVA blieb rechts bei 0.25 und kam links auf 0.5.

### **Fall 5**

Ein 84-jähriger Patient, bei dem bereits im Jahr 2007 an seinem rechten Auge eine perforierende Keratoplastik bei Zustand nach Hornhautulkus herpetischer Genese durchgeführt worden war, stellte sich im Januar 2018 in unserer Hornhautsprechstunde aufgrund zunehmender Visusminderung seit 2016 vor. Bei der Untersuchung wurde eine diffuse stromale Trübung an beiden Augen festgestellt. Die Trübung war am rechten Auge deutlich stärker ausgeprägt und mit einer Cornea guttata kombiniert. Am linken Auge war die stromale Trübung peripher betont. Die BCVA lag rechts bei 0.125 und links bei 1.0. Der Patient war pseudophak an beiden Augen. Die Fundoskopie ergab keine Auffälligkeiten. Bei beidseitigem Befund wurde eine hämatologische Mitbeurteilung eingeholt, die eine MGUS vom Typ IgA  $\kappa$  mit weniger als 5% Plasmazellanteil in der Knochenmarkinfiltration nachgewiesen hat. Die Diagnose wurde als PPK in Form einer diffusen stromalen Trübung gestellt. Das VAA-OCT zeigte am rechten Auge eine diffuse stromale Trübung des gesamten Stromas und am linken Auge einen unauffälligen Befund. Die Hornhautdicke lag rechts bei 662  $\mu\text{m}$  und links bei 529  $\mu\text{m}$ . Die optische Dichte der Hornhaut betrug rechts 100.0% und links 29.0%. Im August 2018 wurde eine DMEK (Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty) am rechten Auge durchgeführt. Die BCVA betrug im November 2018 rechts 0.16 und links 0.8. Die IVCM zeigte am rechten Auge massive hyperreflektive nadelartige Ablagerungen im Stroma, wobei die Keratozyten nicht mehr erkennbar waren (Abbildung 49a). Am linken Auge fanden sich ein unauffälliges Epithel und Endothel sowie weniger nadelartige Ablagerungen übers Stroma verteilt (Abbildung 49b). Bei suboptimalem Ergebnis wurde die DMEK am rechten Auge im Februar 2019 wiederholt.

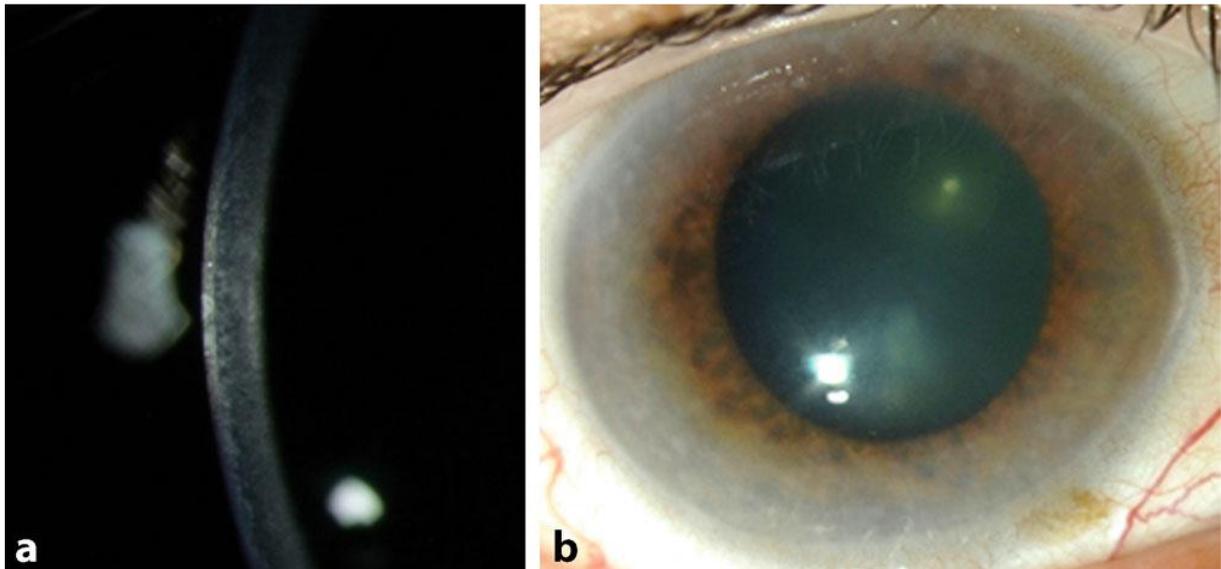


**Abbildung 49:** Konfokalmikroskopischer Befund **(a)** massive hyperreflektive nadelartige Ablagerungen im Stroma des rechten Auges und **(b)**. wenige nadelartige Ablagerungen im Stroma des linken Auges.

### Fall 6

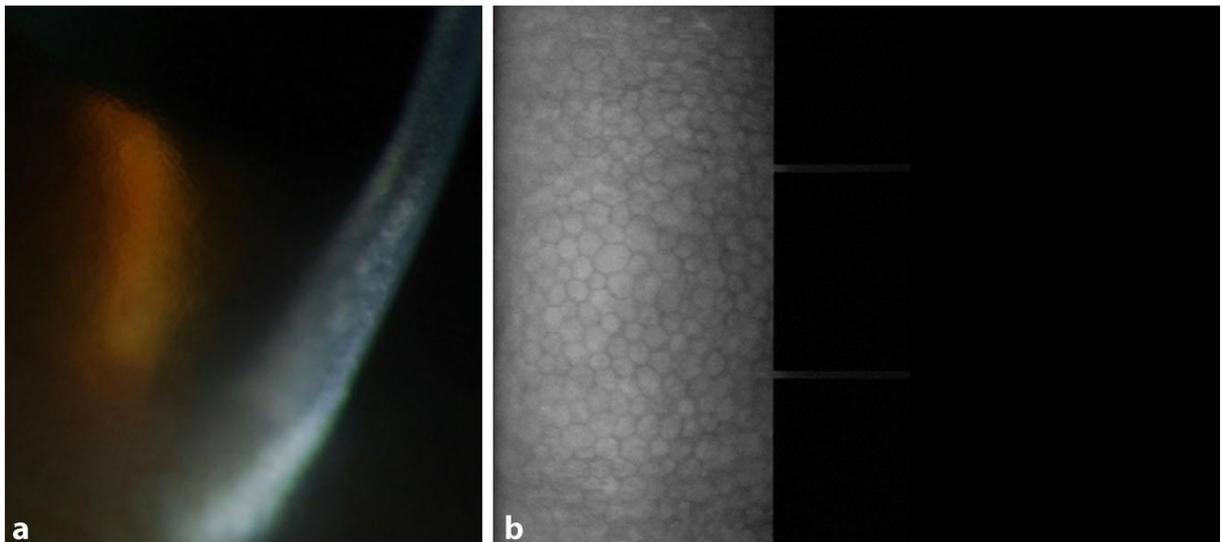
Ein 54-jähriger kaukasischer Patient stellte sich in unserer Hornhautsprechstunde im Mai 2017 zur posterioren lamellaren Keratoplastik bei Cornea guttata vor. Der Patient berichtete, seit ca. 1 Jahr schlechter zu sehen. Vorher habe er mit beiden Augen gleich gut gesehen. Die ophthalmologische Untersuchung ergab einen bestkorrigierten Visus von 0,63 rechts und 0,32 links. Es zeigte sich beidseits eine diffuse stromale Hornhaustrübung mit einem peripheren ringförmigen Band aus einzelnen Flecktrübungen (Abbildung 50). Der Befund war links betonter als rechts [55].

In der Retroillumination der Iris zeigte sich in der Hornhaut eine Erscheinung, die gehämmertem Metall ähnlich sah. (Abbildung 51a). Es bestand kein Epithelodem. Als Nebenbefund bestand eine Cataracta corticonuclearis incipiens. Die Fundoskopie ergab keine Auffälligkeiten [55].



**Abbildung 50:** Diffuse fleckenartige, stromale Hornhauttrübung im spaltförmigen Lichtstrahl **(a)** und eine periphere bandförmige Trübung, bestehend aus Flecktrübungen in diffuser Beleuchtung **(b)** [55].

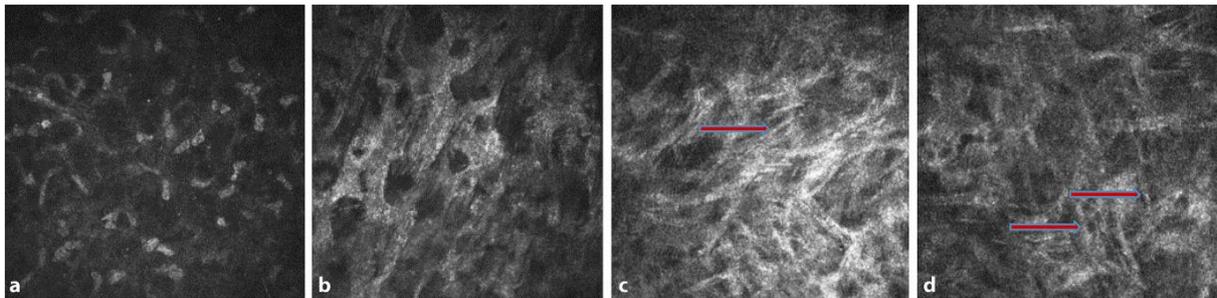
Die Endothelzellzahl betrug 2281/mm<sup>2</sup> rechts und 2658/mm<sup>2</sup> links. Auch die Endothelzellmorphologie war regelrecht (Abbildung 51b). Es konnten keine endothelialen Guttae nachgewiesen werden. Die Erscheinung war nicht durch eine Cornea guttata, sondern durch die Veränderungen des mittleren und hinteren Hornhautstromas bedingt [55].



**Abbildung 51:** **(a)** Gehämmertem Metall ähnliche Erscheinung der Hornhaut in der Retroillumination der Iris, **(b)** regelrechte Morphologie der Endothelzellen [55].

In der in vivo konfokalen Laser- Scanning-Mikroskopie waren Epithel und Bowman-Lamelle regelrecht. Die Keratozyten konnten lediglich in der vordersten Stromaschicht dargestellt werden (Abbildung 52a). Die Morphologie des mittleren und hinteren

Stromas war pathologisch. Ab einer Tiefe von ca. 100  $\mu\text{m}$  konnten keine regelrechten Keratozyten identifiziert werden. Es zeigte sich ein teilweise wabenartiges Muster v. a. im mittleren Stroma (Abbildung 52b). Des Weiteren waren eine zum posterioren Hornhautstroma zunehmende Hyperfluoreszenz und nadelartige Strukturen erkennbar, die am ehesten mit Immunglobulinablagerungen vereinbar waren (Abbildung 52c und d) [55].



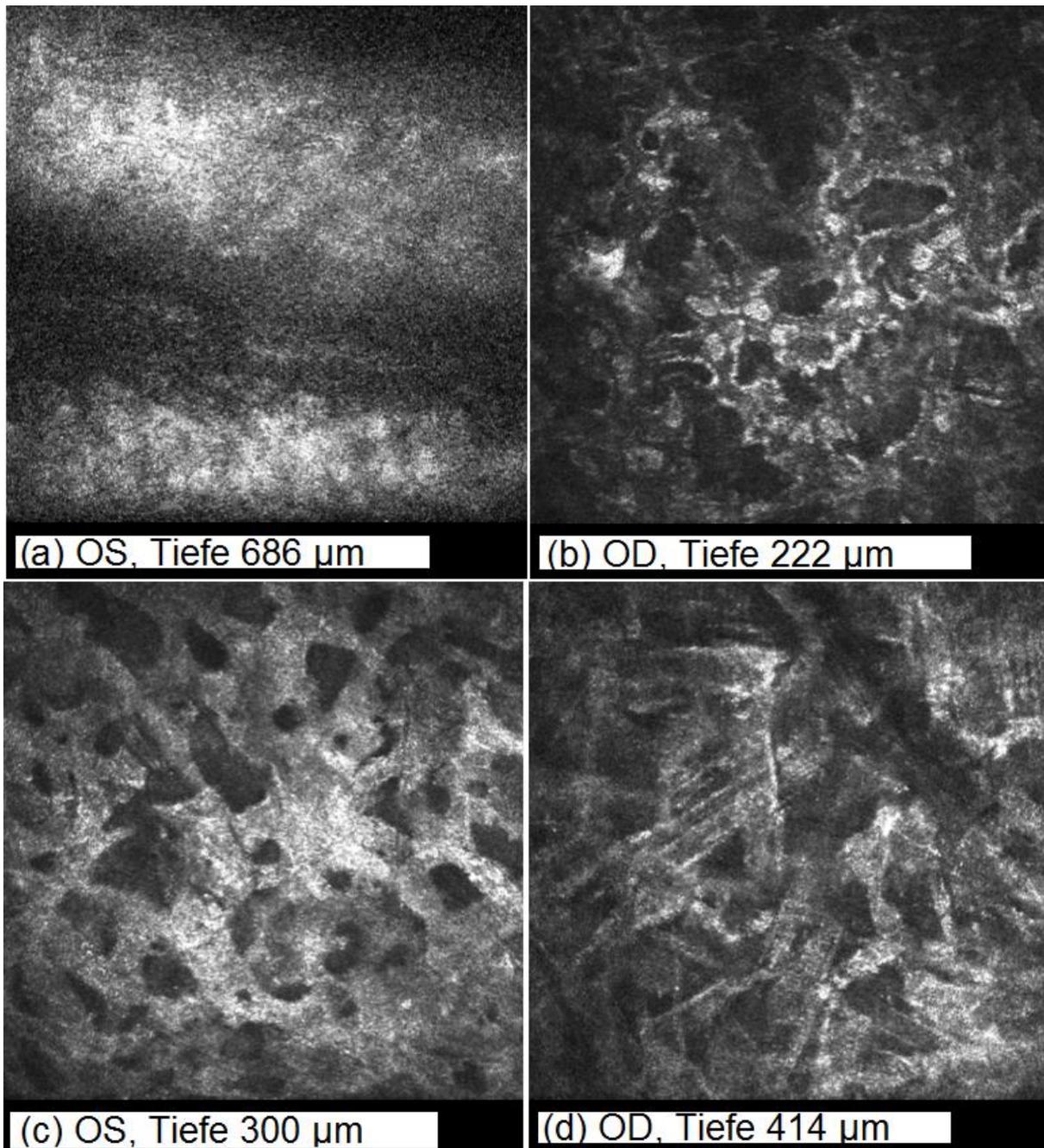
**Abbildung 52:** IVCM des Hornhautstromas: (a) in der Tiefe von 60 $\mu\text{m}$ , (b) 220  $\mu\text{m}$ , (c) 499  $\mu\text{m}$ , (d) 520  $\mu\text{m}$ . Die nadelartigen Strukturen sind mit roten Pfeilen markiert [55].

Bei Verdacht auf paraproteinämische Keratopathie wurde eine ausführliche hämatologische Diagnostik durchgeführt, die eine MGUS vom Typ IgG  $\kappa$  mit Plasmazellknochenmarkinfiltration von 15% ergab. Das Immunglobulin G (IgG) betrug 29,95 g/l (Norm 5,4-18,2 g/l) und die fLC  $\kappa$  im Serum betrug 804 mg/l (Norm; 3,3-19,4 mg/l). Die Hämatologen entschlossen sich für Abwarten mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen und aufgrund der systemischen Genese der Trübungen wurde von einer Keratoplastik abgesehen [55].

In der weiteren Beobachtung nahm die Sehschärfe des Patienten bei Befundprogression deutlich ab und betrug im Oktober 2018 rechts 0.32 und links 0.16, so dass die Arbeitsfähigkeit subjektiv beeinträchtigt war. Das IgG lag zu diesem Zeitpunkt bei 40,42 g/l und die freien Kappa-Leichtketten im Serum lagen bei 1680.0 mg/l. Aufgrund dessen erfolgte eine erneute ophthalmo-hämatologische Mitbeurteilung, um die Situation zu reevaluieren und Therapieoptionen zu diskutieren. In Zusammenschau der hohen serologischen Parameter und des hohen Rezidivrisikos bei einer perforierenden Keratoplastik wurde die Einleitung einer systemischen Therapie mit Rituximab und Dexamethason ab September 2018 durch die Hämatologen begleitend mit einer engmaschigen monatlichen augenärztlichen Kontrolle entschieden. Bei ausbleibender klinischer Besserung nach 4 Monaten wurde die Therapie im Februar 2019 auf Rituximab-Bendamustin umgestellt. Die Kontrolluntersuchung 8 Wochen nach Beginn der neuen Therapie zeigte eine

Besserung der serologischen Parameter (IgG: 27,75 g/l, fLC κ 421.0), hierbei fand sich ein stabiler Hornhautbefund mit einer unveränderten Sehschärfe.

Hierbei zeigte die konfokale Mikroskopie (Abbildung 53) an beiden Augen ein weiterhin unauffälliges Epithel, morphologisch unauffällige Keratozyten bis zu einer Tiefe von ca. 170 µm, dann beginnende bandförmige Strukturen unter den Keratozyten, die ab einer Tiefe von ca. 300 µm sehr dicht wurden und die Keratozyten maskierten sowie massive dicke nadelartige Ablagerungen im mittleren und tiefen Stroma, sodass keine Strukturen der Endothelzellen erkennbar waren.



**Abbildung 53:** Konfokale Mikroskopie: (a) linkes Auge, Tiefe von 686 µm Endothel, ohne erkennbare Endothelzellstrukturen, (b) rechtes Auge, Tiefe 222 µm, beginnende bandförmige Strukturen unter der Keratozyten, (c) linkes Auge, Tiefe von 300 µm, große Bänder maskieren die Keratozyten, (d) rechtes Auge, Tiefe von 414 µm, große nadelartige Ablagerungen im Stroma.

#### **4.2.7 Prävalenz der PPK anhand der vorliegenden Arbeit**

Anhand der ersten ophthalmologischen Untersuchung bei Patienten mit MG, die keine Anamnese für eine Hornhautpathologie hatten (Gruppe B), wurde eine PPK bei 13 von 45 Patienten festgestellt. Dadurch ergibt sich eine Prävalenz von 28,9% der PPK bei MGUS, SMM und MM. Mit Berücksichtigung aller Patienten mit Ablagerungen in der IVCM würde sich die Prävalenz der Hornhautbeteiligung bei MG auf 68,9% erhöhen.

## 5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen den ophthalmologischen und hämatologischen Befund bei Patienten mit MG gäbe. Weiterhin wollten wir die Möglichkeiten zur Optimierung der PPK-Diagnostik darstellen.

Folgende neue Erkenntnisse sind aus der vorliegenden Arbeit hervorgegangen:

1. Das häufigste Trübungsmuster der PPK
2. Zusammenhang zwischen dem Hornhauttrübungsmuster und dem hämatologischen Befund.
3. Die Prävalenz der PPK ist deutlich höher als bisher angenommen.
4. Therapieergebnisse einzelner PPK-Fälle.
5. Die Augenbeteiligung bei MG begrenzt sich nicht auf die Hornhaut, denn die Netzhaut kann ebenfalls gleichzeitig betroffen sein.
6. Hervorragende nichtinvasive Diagnostikmethode der PPK

### 5.1 Diskussion der klinischen Ergebnisse

#### 5.1.1 Diskussion der Hornhauttrübung und deren Zusammenhang mit dem serologischen Befund

Bisher wurde ein Zusammenhang zwischen dem Hornhauttrübungsmuster und dem serologischen Befund bei MG nicht untersucht. In ihrer Studie von 2016 haben Lisch et al. 11 PPK-Fälle untersucht und mehrere Fälle von der Literatur berücksichtigt, darunter 13 Fälle einer kristallartigen PPK, 6 Fälle einer gitterartigen PPK und 12 Fälle einer prædescemet'schen goldbräunlichen Trübung bei MGUS und Hyperkuperämie [9] (Tabelle 26).

Die endotheliale Beteiligung bei MG wurde als eine seltene Komponente betrachtet. Garibaldi et al. haben eine Studie in 2005 veröffentlicht und 6 Fälle mit endothelialer Beteiligung aus der Literatur berücksichtigt. Die Tabelle 26 fasst die berichteten Fälle und deren serologische Manifestation zusammen.

**Tabelle 26:** Übersicht über die berichteten PPK-Fällen mit dem entsprechenden serologischen Befund.

Lisch, W. et al. [9]	Punktförmige Kristallartige PPK	IgG Kappa
	Gitterartige PPK	IgG Kappa
	Stromale flockenartige PPK	IgG Kappa
	Periphere granularartige PPK	IgG Kappa
	Periphere fleckenartige PPK	IgG Kappa
	Periphere bandartige PPK	IgG Kappa
	Zentrale granularartige PPK	IgG Lambda
	Geographische PPK	IgG Kappa + IgG Lamba
	Posteriore flockenartige PPK	Erhöhte $\kappa/\lambda$ FLC-Ratio
	Zentrale prädescent'sche goldbräunliche Trübung	IgG Lamba + IgA Lamda
	Kommaförmige kristallartige PPK	M-Komponente
Blobner [42]	Stromale kristallartige PPK	MGUS/SMM
Bürki [75]		MGUS/SMM
Laibson [76]		IgG Kappa
Steinberg [5]	Stromale kristallartige PPK	IgG Kappa
Klintworth [44]		IgG Kappa
Barr [59]		IgG Kappa
Barr [59]		IgG Kappa
Ormerod [77]		IgG Kappa
Balderman [78]		IgG Kappa
Hutchinson [79]		IgG Kappa
De Alba Campomanes [40]		IgG Kappa
Froussart [80]		IgG Kappa + IgG Lambda
Milman [43]		IgG Lambda
Pinkerton [81]		M-Gradient
Yassa [82]	Stromale gitterartige PPK	IgG
Spiegel [83]		IgG Kappa
Stirling [84]		IgG Kappa

Striling[84]		IgG Kappa + IgM Kappa
Kamal [85]		M-Gradient
Lisch [41]		IgG Kappa
Hall [86]		IgG Kappa
Ellis [87]	prädescent'sche goldbräunliche Trübung mit Hyperkuperämie	MM
Goodman [88]		IgG Kappa
Probst [89]		IgG Kappa
Hawkins [90]		IgG Kappa
Garg [91]		IgG Kappa
Edward [92]		IgG Kappa
Lewis [93]		IgG Lambda
Lewis [93]		IgG Lambda
Martin [94]		IgG Lambda
Tzelikis [95]		IgG Lambda
Shah [96]		IgG Lambda
Aldave [97]		IgG
Koo, K. [6]		Kristallartige PPK
Tainsh, L. [45]	Tiefe stromale fleckenartige PPK	MM vom Typ IgG Kappa
Buerk [61]	Stromale krisatallartige PPK	MM vom Typ IgG Kappa
Huesch [54]	Stromale krisatallartige PPK	MM vom Typ IgA Kappa
Mesa-Gutierrez[56]	Stromale krisatallartige PPK	MG vom Typ IgG Kappa
Kremer [98]	Periphere bandartige PPK	MGUS vom Typ IgG Kappa
Singh [58]	Periphere bandartige PPK	MGUS vom Typ IgG Kappa
Kawamura et al. [99]	Elektronenmikroskopie: Kristalle im Zytoplasma von Epithel, Keratozyten und Endothel,	IgG Kappa
Ormerod, et al. [77]	Fleckenartige PPK im Epithel, Strom und Endothel	IgG Kappa
Grossniklaus, et al. [100]	Kristallartige PPK, Endothelzellbeteiligung in der Elektronmikroskopie	IgG Kappa und IgA

Steuhl, et al. (2 Fälle) [51]	Intrazytoplasmatische Ablagerungen im Epithel, Stroma und Endothel	IgG Kappa
Yamamoto, et al. [101]	zytoplasmatische kristalline Einschlüsse in Epithel-, Stroma- und Endothelzellen	IgG Kappa
Hoisen, et al. [102]	Kristallartige PPK im Endothel und Descemetmembran	IgG Kappa

Das IgG  $\kappa$  liegt der Mehrheit der kristall- und nichtkristallartigen PPK zugrunde. Das liegt am ehesten daran, dass 70% der MG-Fälle das Immunglobulin vom Typ IgG haben [56] und dass LC  $\kappa$  ebenso häufiger als LC  $\lambda$  auftreten. Im Hinblick auf die stromale kristallartige PPK in der Literatur war der serologische Befund in den meisten Fällen vom Typ IgG  $\kappa$ , in einem Fall vom Typ IgA  $\kappa$  und in einem Fall vom Typ IgG  $\lambda$ . In der vorliegenden Arbeit hatte die Patientin mit einer stromalen punktförmigen kristallartigen PPK ein SMM vom Typ IgG  $\kappa$ . Singh et al. untersuchten ein dekompensiertes Hornhauttransplantat bei rezidivierender ITK bei MGUS vom Typ IgG  $\kappa$  mittels Elektronmikroskopie und fanden die Immunfärbung für LC  $\kappa$  stark positiv [58]. Die Immunfluoreszenz und Immunhistochemie zeigten erstmals 1978 eine Verbindung zwischen LC und kristallinen Ablagerungen bei kristalliner Keratopathie [3, 44]. Das weist eher auf einen Zusammenhang zwischen LC  $\kappa$  und der kristallartigen PPK hin.

Die stromale gitterartige PPK wurde in der Literatur fast immer in Zusammenhang mit IgG  $\kappa$  beschrieben. In einem Fall lag ausschließlich IgG zugrunde und in einem Fall war IgG  $\kappa$  mit IgM  $\kappa$  kombiniert. Auch in der vorliegenden Studie hat der Patient mit gitterartiger PPK eine MGUS vom Typ LC  $\kappa$ , was ebenso auf die Korrelation zwischen LC  $\kappa$  und der gitterartigen PPK hinweist.

Die prädescent'sche goldbräunliche Trübung mit Hyperkuperämie wurde in der Literatur in 5 Fällen bei IgG  $\kappa$ , in 5 Fällen bei IgG  $\lambda$  und in einem Fall bei IgG berichtet (Tabelle 26). In der vorliegenden Arbeit weist der serologische Befund der Patientin ein MM Typ vom IgG  $\lambda$  und IgA  $\lambda$  auf. Hierbei scheint dieses Muster eher einen Zusammenhang mit dem IgG und der Hyperkuperämie zu haben.

Die periphere bandartige PPK wurde bisher in den wenigen Berichten der Literatur nur in Zusammenhang mit IgG  $\kappa$  aufgezeigt [58, 98]. In der vorliegenden Arbeit haben die Patienten mit peripherer bandartiger PPK ein SMM Typ IgA  $\lambda$  sowie

ein SMM Typ LC  $\kappa$ . Diese Form scheint seltener und mit unterschiedlichen serologischen Typen aufzutreten.

In der Literatur handelt es sich am ehesten um einzelne Fallberichte der PPK und die meisten stellten die kristallartige PPK dar. Dies liegt am ehesten daran, dass die anderen nichtkristalline PPK-Formen unbekannt waren und daraufhin übersehen beziehungsweise falsch diagnostiziert wurden. Die flockenartige PPK wurde in einem Fall von Lisch et al. bei einer MGUS vom Typ IgG  $\kappa$  berichtet [9]. In der vorliegenden Arbeit wurde die flockenartige PPK bei 6 Patienten mit MGUS oder MM vom Typ IgG  $\kappa$ , 3 Patienten mit SMM oder MM Typ IgA  $\lambda$ , 2 Patienten mit MGUS oder MM vom Typ IgA  $\kappa$ , 2 Patienten mit MM vom Typ LC  $\lambda$  und eine Patientin mit MGUS vom Typ IgG  $\lambda$  diagnostiziert. Hierdurch zeigt sich die flockenartige PPK mit unterschiedlichen serologischen Typen begleitend.

Was deutlich für den Zusammenhang zwischen LC  $\kappa$  und Ablagerungen in der Hornhaut spricht, sind die deutlich höheren serologischen Werte der LC  $\kappa$  bei den Patienten mit PPK als bei den Patienten mit Ablagerungen in der IVCM, ohne klinische Trübungen an der Spaltlampe und den Patienten mit unauffälligem Hornhautbefund (Abbildung 28). Im Gegenteil dafür waren die serologische Werte der LC  $\lambda$ , IgG, IgA und IgM unabhängig vom Hornhautbefund hoch (Abbildung 29-32).

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 2 Patienten eine Cornea guttata beobachtet, die keine endotheliale Beteiligung bei MG darstellt. Weiterhin kann eine stromale Trübung bedingt durch eine länger bestehende endotheliale Dekompensation eine PPK imitieren oder maskieren. Garibaldi et al. fanden in der IVCM in einem Fall mit ausgeprägten zentralen Hornhauttrübungen bei MG vom Typ IgG  $\kappa$  eine Übergangszone zwischen stark unregelmäßig geformten Zellen und scheinbar normalem Endothel [8] und kamen zum Schluss, dass die Konzentration des Paraproteins im Kammerwasser durch patientenspezifische Faktoren, wie eine höhere Gefäßpermeabilität bei Diabetes mellitus, Augenerkrankungen oder die Lebensfähigkeit des Hornhautendothels weiter moduliert werden kann [8].

### **5.1.2 Diskussion der Prävalenz**

Laut Garibaldi wurde bei einem von 100 Patienten mit MG eine Hornhautbeteiligung festgestellt [6, 8]. Bourne et al. stellten bei nur einem von 100 Patienten mit einer bestätigten Diagnose des MM eine Hornhauttrübung in Form von

Kristallen fest und kamen zu dem Schluss, dass eine Spaltlampenuntersuchung in Form eines Screenings nicht relevant war [9, 10].

Die Befunde der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass die PPK-Prävalenz deutlich höher als bisher angenommen ist. In der vorliegenden Arbeit wurde eine mit Hilfe der Spaltlampe sichtbare Hornhautbeteiligung bei 28,9% der Patienten mit MG festgestellt. Hintergrund dafür ist, dass die meisten PPK-Fälle symptomfrei sind, sowohl in der Literatur [6, 56] als auch in der vorliegenden Arbeit und dass die ophthalmologische Untersuchung bei MG nicht zu Diagnostikleitlinien gehört und daher sehr selten erfolgt. Auch für viele Ophthalmologen bleibt das klinische Bild der PPK und deren Konsequenzen unbekannt.

### **5.1.3 Diskussion des klinischen Befundes bei Gruppe A**

Bei den meisten Patienten konnte nach hämatologischen Kriterien eine nicht-behandlungsbedürftige MGUS diagnostiziert werden. Diese Patienten wurden in 3- bzw. 6-monatigen Abständen in Bezug auf eine mögliche Progression ophthalmologisch und hämatologisch kontrolliert. Bei einem 75-jährigen Patienten mit einer gitterartigen PPK konnte bereits nach 6 Monaten eine chronische myeloische Leukämie (CML) und 6 Monate später eine chronische lymphatische Leukämie (CLL) diagnostiziert werden, die aktuell mit einer systemischen Chemotherapie behandelt werden. Der Patient ist bis auf die PPK-bedingte Sehinderung asymptomatisch. Die Diagnose einer MGUS und schließlich CML und CLL hätte ohne die richtige ophthalmologische Diagnose sicherlich nicht rechtzeitig gestellt werden können.

Im Fall eines 54-jährigen Patienten mit einer stromalen diffusen PPK wurden eine MGUS und ein lymphoplasmozytoides Immunozytom aus der Gruppe der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome gefunden. Auch in dem sonst asymptomatischen Fall hätte die hämatologische Diagnose, ohne die richtige ophthalmologische Diagnose nicht rechtzeitig gestellt werden können. Aufgrund der deutlichen Progression der stromalen Hornhauttrübung und des damit verbundenen Visusabfalls wurde eine Indikation zur systemischen Therapie gestellt, obwohl aus hämatologischer Sicht kein Behandlungsbedarf bestand. Der Effekt der Therapie bleibt abzuwarten.

Bei zwei weiteren Patienten befindet sich die MGUS zwar aus hämatologischer Sicht im nicht behandlungsbedürftigen Stadium, allerdings konnte die PPK-bedingte Sehinderung nur mit einer Hornhauttransplantation beseitigt werden. In einem Fall

konnte allerdings bereits nach zwei Jahren ein massives Rezidiv der PPK in den Transplantaten und eine daraus resultierende Sehminderung festgestellt werden.

Wir sind der Ansicht, dass die Serumproteinelektrophorese und Serum Immundefixation ein Teil des Diagnostikverfahrens bei bilateralen Hornhauttrübungen unbekannter Ätiologie sein sollte, um eine ungerechtfertigte Verzögerung bei der Diagnose von MG zu verhindern, insbesondere bei Personen ohne familiäre Vorgeschichte für Hornhauterkrankungen und ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren [7, 9, 57, 103].

#### **5.1.4 Diskussion der retinalen Beteiligung bei MG**

Im Rahmen der vor liegenden Studie wurde die zentrale Netzhaut des gesamten Studienkollektives untersucht und bei 2 von 51 Patienten (3,9%) eine retinale Beteiligung bei MG manifestiert.

Saffra et al. berichteten über eine beidseitige MGUS-induzierte retinale neurosensorische Abhebung in der Makula bei einer 37-jährigen Patientin [104].

In ihrer Studie haben Mansour et al. 8 WM-Patienten und 2 MM-Patienten mit neurosensorischer Abhebung im Bereich der Makula untersucht [33]. Caimi et al. [105] und Baker et al. [36] veröffentlichten jeweils 4 Fälle mit seröser retinaler Abhebung der Makula bei WM.

Sen et al. präsentierten einen Fall mit retinalen Pigmentepithelveränderungen im Makulabereich bei WM [106].

Unsere 76-jährige Patientin präsentierte einen typischen Befund einer paraproteinämischen Makulopathie mit neurosensorischer Abhebung der Makula jedoch bei SMM vom Typ IgA  $\lambda$  und unser 56-jähriger Patient präsentierte eine Sonderform der Makulopathie bei WM.

Es wird angenommen, dass die zirkulierenden Paraproteine bei MG als Autoantikörper gegen  $\geq 1$  Netzhautstrukturen wirken können, wie z. B. Netzhautantigene oder das retinale Pigmentepithel, wodurch eine entzündliche Reaktion ausgelöst wird, die zu einer Uveitis und einer exsudativen Makulopathie führt [104].

Eine andere Pathophysiologie könnte der Makulopathie bei WM zugrunde liegen, da die IgM-Immungammopathie zu einer hohen Serumviskosität führt. Wenn die Konzentration von Makroglobulinen zunimmt und sich Aggregate bilden, kommt es

zu einer Abnahme des Blutflusses in der Netzhaut und zu einem Anstieg des intravaskulären Drucks innerhalb des Netzhautvenenzirkulationskreislaufs. Mikrovaskuläre Schlämme und Kreislaufstörungen können die hyperviskositätsbedingte Retinopathie hervorrufen [36].

Abschließend zeigte sich die Fundoskopie ein wichtiger Teil der ophthalmologischen Diagnostik bei Patienten mit MG.

## **5.2 Diskussion der konfokal mikroskopischen Befunde**

Bei allen Patienten mit einer biomikroskopisch sichtbaren PPK waren Auffälligkeiten in der IVCM zu sehen. Die IVCM präsentiert bei allen Patienten mit PPK nadelartige extrazelluläre Ablagerungen im Stroma. Punktartige Ablagerungen wurden ebenfalls in allen Formen der PPK beobachtet. In 2 Fällen mit ausgeprägter stromaler flockenartiger PPK wurden große Bänder, die die Keratozyten maskieren oder ersetzen, gesehen.

In der Literatur wurden die Ablagerungen in der IVCM bei PPK als hyperreflektive Kügelchen im Stroma [61], hyperreflektive nadelartige Ablagerungen im Stroma [3, 48, 55], hyperreflektive granular- und spindelartige Kristallablagerungen im Stroma [5, 11], große unregelmäßige weißliche Bänder, ohne erkennbare Keratozytenstruktur [9] und hyperreflektive lineare kristalline Ablagerungen im Bereich des Hornhautepithels [11] beschrieben.

Bei der konfokalmikroskopischen Untersuchung des Studienkollektives zeigten sich ansonsten Auffälligkeiten bei 18 Patienten, ohne Anhalt für eine MG-induzierte Hornhauttrübung an der Spaltlampe. Diese Auffälligkeiten weichen von den für PPK typischen Ablagerungen nicht ab. In der Literatur gibt es bisher keine Daten zu konfokalmikroskopischen Hornhautbefunden bei MG, ohne klinische Manifestation. Man kann daraus schließen, dass die wahre Prävalenz der PPK noch weitaus höher ist.

In Tabelle 24 wurde aufgezeigt, dass die nadelartigen Ablagerungen bei unterschiedlichen serologischen Befunden (IgGκ, IgGλ, IgAκ, IgAλ, IgMκ, LCκ, LCλ) auftreten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Gruppe der Patienten mit Hornhautablagerungen, ohne erkennbare Trübungen an der Spaltlampe mehr MM-Patienten enthält. Dies liegt möglicherweise daran, dass eine MGUS den meisten MM-Fällen Jahre lang vorausgegangen ist.

Unsere Befunde weisen darauf hin, dass die konfokale Mikroskopie besonders für die Diagnosestellung der PPK sehr hilfreich ist, da sie frühzeitig Hinweise auf Immunglobulinablagerungen auf der zellularen Ebene in der Hornhaut liefern kann [11, 55].

Entsprechend unserer Befunde ist die IVCM eine sehr wichtige Methode für die frühzeitige Erkennung der Hornhautbeteiligung bei MG, wobei die Spaltlampenuntersuchung zum Ausschluss der PPK unzureichend sein kann.

Dazu verfügt die konfokale Mikroskopie über die Möglichkeit, das klinische Ansprechen einer Keratopathie im Rahmen eines multiplen Myeloms auf chemotherapeutische Wirkstoffe zu überwachen [61].

## 6 Zusammenfassung

Die PPK ist eine heterogene Gruppe paraproteinspeichernder Augenerkrankungen, die mit einem langsamen, progredienten Visusabfall einhergehen können. Die Pathogenese ist bis heute weitgehend unbekannt. Bisher handelt es sich in der Literatur um einzelne Fallberichte.

Da die PPK sich in unterschiedlichen Trübungsmustern zeigt und die Grunderkrankung serologisch unter den Patienten ungleich sein kann, wird die Frage eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem morphologischen und ophthalmologischen Befund gestellt. Und da der Zusammenhang in der Literatur kaum beschrieben wurde, war es ein Ziel dieser Arbeit, eine mögliche Verbindung näher zu analysieren.

Als häufigste Form wird die flockenartige (flake-like) PPK angesehen. Die vorliegende Studie zeigt einen Zusammenhang zwischen dem fLC  $\kappa$ -Spiegel im Serum und den Ablagerungen in der Hornhaut sowie einen möglichen Zusammenhang zwischen der LC  $\kappa$  und der stromalen kristallartigen und gitterartigen PPK sowie zwischen IgG, Hyperkuperämie und der goldbräunlichen prädescent'schen Trübung. Dazu scheinen die stromale flockenartige und periphere bandartige PPK mit unterschiedlichen serologischen Typen vorzukommen.

Deutlich seltener als die korneale Beteiligung bei MG ist die retinale Beteiligung, welche sich in mehreren Formen präsentieren kann. Die Fundoskopie ist ein wichtiger Teil der ophthalmologischen Diagnostik bei Patienten mit MG. Bei der serösen neurosensorischen Abhebung sehen die Therapieoptionen vielfältiger und erfolgversprechender aus.

Die PPK ist mit einer Prävalenz von nah zu 30% bei Patienten mit MG, deutlich höher als es bisher angenommen, weshalb die PPK bei jeder Hornhauttrübung unklarer Genese als wichtige Differentialdiagnose berücksichtigt werden sollte. Eine durch den Augenarzt veranlasste hämatologische Abklärung kann dazu beitragen, prä- oder sogar bereits maligne Erkrankungen rechtzeitig zu diagnostizieren [7].

Andererseits sollte jeder MG-Patient vom Augenarzt an der Spaltlampe untersucht werden, um eine PPK und/oder retinale Beteiligung ein- oder auszuschließen [9]. Es wäre wünschenswert, die Notwendigkeit einer ophthalmologischen Untersuchung als auch die PPK als einen Endorganschaden in die hämatologischen Leitlinien aufzunehmen.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die konfokale Mikroskopie der Hornhaut eine sehr wichtige Methode zur diagnostischen Sicherung der PPK darstellt. Es sollte daher erwogen werden, die konfokale Mikroskopie künftig in dem Screening bzw. als Verlaufsparemeter bei MG-Patienten einzusetzen.

Eine intensive Zusammenarbeit zwischen Hämatologen und Augenärzten kann Aufschluss darüber geben, ob die Augenbeteiligung bei einer MGUS einen Risikofaktor für die Progression zu einem SMM oder einem MM darstellt.

Bei der PPK sollte eine Hornhauttransplantation mit Vorsicht indiziert werden, da ein rasches Wiederauftreten der Trübungen im Hornhauttransplantat zu erwarten ist und häufig eine erneute Transplantation mit erhöhtem Abstoßungsrisiko erfordert.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Stiefel, H.C., et al., *Characterization of corneal deposition keratopathy in the setting of blood cell dyscrasia and a minimally invasive technique to clear the cornea in a single case*. Am J Ophthalmol Case Rep, 2019. **13**: p. 83-88.
2. Kortüm, M., et al., *Onkopedia Leitlinie-Multiples Myelom*. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie eV, Editor, 2018.
3. Duquesne, A., et al., *Complete remission of monoclonal gammopathy with ocular and periorbital crystal storing histiocytosis and Fanconi syndrome*. Human Pathology, 2013. **44**(5): p. 927-933.
4. Omoti, A.E. and C.E. Omoti, *Ophthalmic manifestations of multiple myeloma*. West Afr J Med, 2007. **26**(4): p. 265-8.
5. Steinberg, J., et al., *Bilateral Crystalline Corneal Deposits as First Clinical Manifestation of Monoclonal Gammopathy: A Case Report*. Case Reports in Ophthalmology, 2011. **2**(2): p. 222-227.
6. Koo, H., et al., *A case of crystalline keratopathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)*. Korean J Ophthalmol, 2011. **25**(3): p. 202-5.
7. Wasielica-Poslednik, J., et al., *Recurrence of paraproteinemic keratopathy after penetrating keratoplasty and its assessment with confocal microscopy*. Am J Ophthalmol Case Rep, 2018. **11**: p. 87-91.
8. Garibaldi, D.C., et al., *Immunotactoid keratopathy: a clinicopathologic case report and a review of reports of corneal involvement in systemic paraproteinemias*. Surv Ophthalmol, 2005. **50**(1): p. 61-80.
9. Lisch, W., et al., *The Hematologic Definition of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance in Relation to Paraproteinemic Keratopathy (An American Ophthalmological Society Thesis)*. Trans Am Ophthalmol Soc, 2016. **114**: p. T7.
10. Bourne, W.M., et al., *Incidence of corneal crystals in the monoclonal gammopathies*. Am J Ophthalmol, 1989. **107**(2): p. 192-3.
11. Kocabeyoglu, S., et al., *In vivo confocal microscopic characteristics of crystalline keratopathy in patients with monoclonal gammopathy: report of two cases*. Indian J Ophthalmol, 2014. **62**(9): p. 938-40.
12. Kloth, J.K., et al., *Appearance of monoclonal plasma cell diseases in whole-body magnetic resonance imaging and correlation with parameters of disease activity*. Int J Cancer, 2014. **135**(10): p. 2380-6.
13. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, *Epidemiology of the plasma-cell disorders*. Best Pract Res Clin Haematol, 2007. **20**(4): p. 637-64.
14. Katzel, J.A., P. Hari, and D.H. Vesole, *Multiple myeloma: charging toward a bright future*. CA Cancer J Clin, 2007. **57**(5): p. 301-18.
15. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, *Multiple myeloma*. N Engl J Med, 2004. **351**(18): p. 1860-73.
16. Kumar, S.K., et al., *Multiple myeloma*. Nature Reviews Disease Primers, 2017. **3**: p. 17046.
17. Sonneveld, P., E. De Wit, and P. Moreau, *How have evolutions in strategies for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma translated into improved outcomes for patients?* Crit Rev Oncol Hematol, 2017. **112**: p. 153-170.

18. Dhakal, B., et al., *Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Multiple Myeloma: Effect of Age*. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 2017. **17**(3): p. 165-172.
19. Mehta, G.R., et al., *Multiple myeloma*. *Dis Mon*, 2014. **60**(10): p. 483-8.
20. Ichimaru, M., et al., *Multiple Myeloma Among Atomic Bomb Survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950–76: Relationship to Radiation Dose Absorbed by Marrow*. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1982. **69**(2): p. 323-328.
21. Landgren, O., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study*. *Blood*, 2009. **113**(22): p. 5412-5417.
22. Kyle, R.A., et al., *Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*. *N Engl J Med*, 2018. **378**(3): p. 241-249.
23. Rajkumar, S.V., et al., *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(12): p. e538-48.
24. Herold, G., *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. 2012, Köln: Herold, Gerd 74-78.
25. Knop, S. and S. Hellmich, *Kompetenznetz Maligne Lymphome: Einteilung des multiplen Myeloms*. 2013, Bundesministerium für Bildung und Forschung.
26. Maiese, E.M., et al., *Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis*. *Clin Ther*, 2018. **40**(3): p. 480-494.e23.
27. Peest, D., *Das multiple Myelom*. *CME*, 2017. **14**(12): p. 51-63.
28. Rajkumar, S.V. and F. Buadi, *Multiple myeloma: new staging systems for diagnosis, prognosis and response evaluation*. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2007. **20**(4): p. 665-80.
29. Kortüm, M., et al., *Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)*. *DGHO Onkopedia*, 2010.
30. Mesguich, C., et al., *State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings*. *Eur J Radiol*, 2014. **83**(12): p. 2203-2223.
31. Palumbo, A. and R. Mina, *Management of older adults with multiple myeloma*. *Blood Reviews*, 2013. **27**(3): p. 133-142.
32. van de Donk, N.W., et al., *Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma*. *Int J Lab Hematol*, 2016. **38 Suppl 1**: p. 110-22.
33. Mansour, A.M., et al., *Paraproteinemic Maculopathy*. *Ophthalmology*, 2014. **121**(10): p. 1925-1932.
34. ASHTON, N., *Ocular Changes in Multiple Myelomatosis*. *JAMA Ophthalmology*, 1965. **73**(4): p. 487-494.
35. Foos, R.Y. and R.A. Allen, *Opaque Cysts of the Ciliary Body: (Pars Ciliaris Retinae)*. *JAMA Ophthalmology*, 1967. **77**(4): p. 559-568.
36. Baker, P.S., et al., *Serous macular detachment in Waldenström macroglobulinemia: a report of four cases*. *American journal of ophthalmology*, 2013. **155**(3): p. 448-455.
37. Dispenzieri, A., et al., *Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma*. *Blood journal*, 2008. **111**(2): p. 785-789.
38. Mateos, M.V., et al., *Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 2013. **369**(5): p. 438-47.

39. Röllig, C., S. Knop, and M. Bornhäuser, *Multiple myeloma*. The Lancet, 2015. **385**(9983): p. 2197-2208.
40. de Alba Campomanes, A.G., et al., *Crystal-storing histiocytosis and crystalline keratopathy caused by monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Cornea, 2009. **28**(9): p. 1081-4.
41. Lisch, W., et al., *Chameleon-like appearance of immunotactoid keratopathy*. Cornea, 2012. **31**(1): p. 55-8.
42. Blobner, F., *Kristallinische Degeneration der Bindehaut und Hornhaut*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 1938. **100**: p. 588-593.
43. Milman, T., et al., *Paraproteinemic Keratopathy: The Expanding Diversity of Clinical and Pathologic Manifestations*. Ophthalmology, 2015. **122**(9): p. 1748-56.
44. Klintworth, G.K., S.J. Bredehoeft, and J.W. Reed, *Analysis of Corneal Crystalline Deposits in Multiple Myeloma*. American Journal of Ophthalmology, 1978. **86**(3): p. 303-313.
45. Tainsh, L.T., et al., *Asymmetric Deep Stromal Keratopathy in a Patient With Multiple Myeloma*. Cornea, 2017. **36**(3): p. 372-374.
46. Chong, E.M., R.J. Campbell, and W.M. Bourne, *Vortex keratopathy in a patient with multiple myeloma*. Cornea, 1997. **16**(5): p. 592-4.
47. Hurley, I.W., et al., *Identifying anterior segment crystals*. Br J Ophthalmol, 1991. **75**(6): p. 329-31.
48. Houben, N. and B. Foets, *Confocal microscopy in multiple myeloma associated crystalline keratopathy: case report*. Bull Soc Belge Ophtalmol, 2006(300): p. 13-7.
49. Perry, H.D., E.D. Donnenfeld, and R.L. Font, *Intraepithelial corneal immunoglobulin crystals in IgG-kappa multiple myeloma*. Cornea, 1993. **12**(5): p. 448-50.
50. Mannis, T.E., et al., *Paraproteinemic keratopathy as the presenting sign of hematologic malignancy*. Am J Hematol, 2016. **91**(9): p. 961-2.
51. Steuhl, K.P., et al., *Paraproteinemic corneal deposits in plasma cell myeloma*. Am J Ophthalmol, 1991. **111**(3): p. 312-8.
52. Cherry, P.M., et al., *Corneal and conjunctival deposits in monoclonal gammopathy*. Can J Ophthalmol, 1983. **18**(3): p. 143-9.
53. Kusakabe, T., et al., *Crystal-storing histiocytosis associated with MALT lymphoma of the ocular adnexa: a case report with review of literature*. Virchows Arch, 2007. **450**(1): p. 103-8.
54. Hsueh, C.M., et al., *Corneal crystalline deposits as the initial manifestation of IgA-kappa multiple myeloma*. Eye (Lond), 2004. **18**(6): p. 644-5.
55. Wasielica-Poslednik, J., et al., *Hämatologische Diagnose in der Hornhautsprechstunde*. Der Ophthalmologe, 2018. **115**(9): p. 765-768.
56. Mesa-Gutierrez, J.C., et al., *[Crystalline keratopathy due to kappa chains in a monoclonal gammopathy]*. Arch Soc Esp Oftalmol, 2013. **88**(12): p. 489-92.
57. Skalicka, P., et al., *Paraproteinemic keratopathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): clinical findings in twelve patients including recurrence after keratoplasty*. Acta Ophthalmol, 2019.
58. Singh, K., *Immunotactoid microtubular corneal deposits in bilateral paraprotein crystalline keratopathy*. Cornea, 2009. **28**(7): p. 829-31.
59. Barr, C.C., H. Gelender, and R.L. Font, *Corneal Crystalline Deposits Associated With Dysproteinemia: Report of Two Cases and Review of the Literature*. JAMA Ophthalmology, 1980. **98**(5): p. 884-889.

60. Rodrigues, M.M., et al., *Posterior Corneal Crystalline Deposits in Benign Monoclonal Gammopathy: A Clinicopathologic Case Report*. JAMA Ophthalmology, 1979. **97**(1): p. 124-128.
61. Buerk, B.M. and E. Tu, *Confocal microscopy in multiple myeloma crystalline keratopathy*. Cornea, 2002. **21**(6): p. 619-20.
62. Graichen, D.F., et al., *kappa-Immunoglobulin corneal deposits associated with monoclonal gammopathy. Immunohistochemical and electron microscopic findings*. Ger J Ophthalmol, 1994. **3**(1): p. 54-7.
63. Henderson, D.W., et al., *Paraproteinemic crystalloidal keratopathy: an ultrastructural study of two cases, including immunoelectron microscopy*. Ultrastruct Pathol, 1993. **17**(6): p. 643-68.
64. Chiang, H.H., et al., *Paraproteinemic keratopathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance treated with primary keratoprosthesis: Case report, histopathologic findings, and world literature review*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(50): p. e8649.
65. McAlinden, C., J. Khadka, and K. Pesudovs, *A comprehensive evaluation of the precision (repeatability and reproducibility) of the Oculus Pentacam HR*. Investigative ophthalmology & visual science, 2011. **52**(10): p. 7731-7737.
66. Ambrósio Jr., R., et al., *OCULUS Pentacam® INTERPRETATIONS-LEITFADEN*. 3 ed. 2016, Wetzlar: OCULUS Optikgeräte GmbH.
67. Urbaniak, D., et al., *Scheimpflug Camera Measurement of Optical Density of the Corneal Epithelium, Stroma, and Endothelium in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome*. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research, 2018. **24**: p. 5826-5831.
68. Wylegala, E., et al., *Anterior segment imaging: Fourier-domain optical coherence tomography versus time-domain optical coherence tomography*. J Cataract Refract Surg, 2009. **35**(8): p. 1410-4.
69. Ramos, J.L., Y. Li, and D. Huang, *Clinical and research applications of anterior segment optical coherence tomography - a review*. Clin Exp Ophthalmol, 2009. **37**(1): p. 81-9.
70. Chaves, M., et al., *Architecture evaluation of the main clear corneal incisions in femtosecond laser-assisted cataract surgery by optical coherence tomography imaging*. Clin Ophthalmol, 2019. **13**: p. 365-372.
71. Grehn, F., *Glaukom*, in *Augenheilkunde*. 2012, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 315-39.
72. J. Stave, R.G., *Konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie der Kornea mit dem Heidelberg Retina Tomograph HRT II - Rostock Cornea Module*, A.d.U. Rostock, Editor. 2002, Heidelberg Engineering: Heidelberg.
73. Lagali, N., et al., *Laser-scanning in vivo confocal microscopy of the cornea: Imaging and analysis methods for preclinical and clinical applications*, in *Confocal laser microscopy principles and applications in medicine, biology, and the food sciences*. 2013, InTech, Rijeka, Croatia. p. 51-80.
74. Ramesh, P.V., K.N. Jha, and K. Srikanth, *Comparison of Central Corneal Thickness using Anterior Segment Optical Coherence Tomography Versus Ultrasound Pachymetry*. J Clin Diagn Res, 2017. **11**(8): p. Nc08-nc11.
75. Burki, E., *[Corneal changes in a case of multiple myeloma (plasmacytoma)]*. Ophthalmologica, 1958. **135**(5-6): p. 565-72.
76. Laibson, P.R., *X-ray and electron diffraction of ocular and bone marrow crystals in paraproteinemia*. Science, 1969. **163**(3867): p. 581-3.
77. Ormerod, L.D., et al., *Paraproteinemic crystalline keratopathy*. Ophthalmology, 1988. **95**(2): p. 202-12.

78. Balderman, S.R. and M.A. Lichtman, *Unusual Manifestations of Monoclonal Gammopathy: I. Ocular Disease*. Rambam Maimonides Med J, 2015. **6**(3).
79. Hutchinson, K., M. Dal Pra, and A. Apel, *Immunoglobulin G crystalline keratopathy associated with monoclonal gammopathy*. Aust N Z J Ophthalmol, 1998. **26**(2): p. 177-9.
80. Froussart, F., et al., *[Corneal crystalline deposits in monoclonal gammopathy: a report of two cases]*. J Fr Ophthalmol, 2001. **24**(7): p. 738-43.
81. Pinkerton, R.M. and D.M. Robertson, *Corneal and conjunctival changes in dysproteinemia*. Invest Ophthalmol, 1969. **8**(4): p. 357-64.
82. Yassa, N.H., et al., *Corneal Immunoglobulin Deposition in the Posterior Stroma: A Case Report Including Immunohistochemical and Ultrastructural Observations*. JAMA Ophthalmology, 1987. **105**(1): p. 99-103.
83. Spiegel, P., et al., *Unusual presentation of paraproteinemic corneal infiltrates*. Cornea, 1990. **9**(1): p. 81-5.
84. Stirling, J.W., et al., *Crystalloidal Paraprotein Deposits in the Cornea: An Ultrastructural Study of Two New Cases with Tubular Crystalloids that Contain IgGκ Light Chains and IgGγ Heavy Chains*. Ultrastructural Pathology, 1997. **21**(4): p. 337-344.
85. Kamal, K.M., et al., *Classic lattice corneal dystrophy associated with monoclonal gammopathy after exclusion of a TGFBI mutation*. Cornea, 2009. **28**(1): p. 97-8.
86. Hall, R.B., et al., *A series of 4 cases of distinct keratopathy secondary to dysproteinemia: Immunotactoid keratopathy*. Canadian Journal of Ophthalmology, 2014. **49**(4): p. 388-391.
87. Ellis, P.P., *Ocular deposition of copper in hypercupremia*. Am J Ophthalmol, 1969. **68**(3): p. 423-7.
88. Goodman, S.I., D.O. Rodgerson, and J. Kauffman, *Hypercupremia in a patient with multiple myeloma*. J Lab Clin Med, 1967. **70**(1): p. 57-62.
89. Probst, L.E., et al., *Ocular copper deposition associated with benign monoclonal gammopathy and hypercupremia*. Cornea, 1996. **15**(1): p. 94-8.
90. Hawkins, A.S., et al., *Ocular deposition of copper associated with multiple myeloma*. Am J Ophthalmol, 2001. **131**(2): p. 257-9.
91. Garg, S., et al., *Corneal copper deposition secondary to a variant of multiple myeloma: 30-year catamnesis*. Arch Ophthalmol, 2006. **124**(1): p. 130-2.
92. Edward, D.P., et al., *Copper deposition in a variant of multiple myeloma: pathologic changes in the cornea and the lens capsule*. Cornea, 2011. **30**(3): p. 360-3.
93. Lewis, R.A., H.F. Falls, and D.O. Troyer, *Ocular manifestations of hypercupremia associated with multiple myeloma*. Arch Ophthalmol, 1975. **93**(10): p. 1050-3.
94. Martin, N.F., et al., *Ocular copper deposition associated with pulmonary carcinoma, IgG monoclonal gammopathy and hypercupremia. A clinicopathologic correlation*. Ophthalmology, 1983. **90**(1): p. 110-6.
95. Tzelikis, P.F., et al., *Ocular copper deposition associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: case report*. Arq Bras Oftalmol, 2005. **68**(4): p. 539-41.
96. Shah, S., E.M. Espana, and C.E. Margo, *Ocular manifestations of monoclonal copper-binding immunoglobulin*. Surv Ophthalmol, 2014. **59**(1): p. 115-23.
97. Aldave, A.J., et al., *Corneal copper deposition associated with chronic lymphocytic leukemia*. Am J Ophthalmol, 2006. **142**(1): p. 174-6.

98. Kremer, I., et al., *Corneal subepithelial monoclonal kappa IgG deposits in essential cryoglobulinaemia*. Br J Ophthalmol, 1989. **73**(8): p. 669-73.
99. Kawamura, H., et al., *[A case of corneal crystalline deposits associated with multiple myeloma]*. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1988. **92**(9): p. 1473-8.
100. Grossniklaus, H.E., R.D. Stulting, and N. L'Hernault, *Corneal and conjunctival crystals in paraproteinemia*. Hum Pathol, 1990. **21**(11): p. 1181-3.
101. Yamamoto, T., et al., *Crystal-storing histiocytosis and crystalline tissue deposition in multiple myeloma*. Arch Pathol Lab Med, 1991. **115**(4): p. 351-4.
102. Hoisen, H., A. Ringvold, and O. Kildahl-Andersen, *Corneal crystalline deposits in multiple myeloma. A case report*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1983. **61**(3): p. 493-500.
103. Wasielica-Poslednik, J., et al., *Paraproteinämische Keratopathie als klinisches Zeichen einer monoklonalen Gammopathie*. Thieme, 2017. **2**.
104. Saffra, N., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance maculopathy*. Canadian Journal of Ophthalmology, 2013. **48**(6): p. e168-e170.
105. Caimi, A., et al., *Serous macular detachment in Waldenström macroglobulinemia: a report of 4 cases*. American journal of ophthalmology, 2013. **155**(5): p. 955-956.
106. Sen, H.N., et al., *Waldenstrom's macroglobulinemia-associated retinopathy*. Ophthalmology, 2004. **111**(3): p. 535-9.

## 8 Anhang

### Einverständniserklärung

Version Final  
PPK Studie



UNIVERSITÄTSmedizin.  
MAINZ

Augenklinik und Poliklinik  
Klinisches Studienzentrum

Langenbeckstr. 1  
55131 Mainz

Mainz, 27.08.2018

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen.

#### **Inzidenz der paraproteinämischen Keratopathie bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), smoldering multiple Myelom (SMM) und multiple Myelom (MM)**

Die Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, hat von der zuständigen Ethikkommission ein zustimmendes Votum erhalten. Diese klinische Forschung wird an der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Studienteilnahme widerrufen, es erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile. Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

Ziel dieser Studie ist, den Zusammenhang zwischen monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), multiple Myelom (MM) und smoldering multiple Myelom (SMM) und krankhaften Hornhautveränderungen am Auge (Hornhauttrübung, sog. paraproteinämische Keratopathie) genauer zu untersuchen.

Es ist bekannt, dass es bei hämatologischen Erkrankungen zu Ablagerungen in der Hornhaut kommen kann und dies selbst nach erfolgreicher Hornhauttransplantation bei weiterhin bestehender Grunderkrankung erneut auftreten kann.

In dieser Studie möchten wir die Häufigkeit und die Unterschiede, mit der die Hornhauttrübung bei Patienten mit MGUS, MM und SMM auftritt genauer bestimmen, sowie die Frage klären, ob diese Hornhauttrübung durch die Therapie des multiplen Myeloms beeinflusst wird.

Bei dieser Prüfung handelt es sich um einen Untersuchungstermin bei dem folgende Untersuchungen vorgenommen werden:

- Übersichtsfoto des vorderen Augenabschnitts
- Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe
- Vorderabschnitts-OCT (kontaktfreies, hochauflösendes bildegebendes Verfahren)
- Konfokale Mikroskopie (mikroskopische Darstellung der Hornhaut, Kontaktverfahren)
- Spaltlampenuntersuchung der vorderen und hinteren
- Messung des Augeninnendrucks mittels Applanationstonometrie nach Goldmann im Sitzen (Routineverfahren; nach der Betäubung werden die Augen sanft berührt)
- Messung der Hornhautdicke mittels Pentacam (kontaktlose Untersuchung)
- Aufnahme von Krankengeschichte und Augenerkrankungen einschließlich Arzneimitteln

In der hämatologischen Klinik wird die Routinediagnostik (unabhängig von der Studienteilnahme) durchgeführt. Dies beinhaltet unter anderem: körperliche Untersuchung, Blutentnahme zur Bestimmung verschiedener Laborwerte, Bestimmung der Kreatinin-Clearance zur Beurteilung der Nierenfunktion, sowie Albuminkonzentration im 24h-Sammelurin, Knochenmarkpunktion, radiologische Untersuchungen.

Die konventionelle Augeninnendruckmessung und konfokale Mikroskopie können in sehr seltenen Fällen eine Rötung, Reizung, Brennen und Augenschmerzen zur Folge haben. Diese Erscheinungen sind jedoch nur vorübergehend und in der Regel hamloser Natur.

In sehr seltenen Fällen kann es zu einer allergischen Reaktion gegen Betäubungs-Augentropfen kommen. Sollten Sie nach der Anwendung Augenschmerzen, rote Augen, verschwommenes Sehen wahrnehmen, dann teilen Sie uns dies sofort mit. Die Augenbetäubung erfordert sonst keine weiteren Verhaltensregeln.

Die für die Prüfung wichtigen Daten werden in anonymisierter Form gespeichert und ausgewertet. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Bei Widerruf der Studienteilnahme werden Ihre gespeicherten Daten schnellstmöglich gelöscht.

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine Kosten. Die Studienvsiste wird nach Möglichkeiten mit Ihrer ohnehin in der Augenklinik geplanten Visite verbunden. Im Einzelfall kann es sich allerdings um eine eigene studienbedingte Visite handeln. Die Fahrtkostenrückerstattung ist dabei nicht vorgesehen.

Vorsorglich werden Sie darauf hingewiesen, dass eine Versicherung für nicht schuldhaft verursachte Schäden, die im Zusammenhang mit der Studie auftreten können, nicht abgeschlossen wurde. Ein Versicherungsschutz besteht damit nur, wenn den Arzt oder einen anderen Mitarbeiter der Prüfstelle der Vorwurf eines schuldhaften Fehlverhaltens trifft. Zugunsten des Studienteilnehmers können dabei in bestimmten Fällen Beweiserleichterungen eintreten (Bürgerliches Gesetzbuch, § 630h: zur Beweislast bei Haftung für Aufklärungs- oder Behandlungsfehler). Wegeunfälle sind ebenfalls nicht versichert.

Sie haben stets die Gelegenheit zu einem weiteren Gespräch mit Ihrem Arzt (Prüfärztin: Dr. Joanna Wasielica-Poslednik, Augenklinik und Poliklinik Mainz).

<b>Einwilligungserklärung</b>
-------------------------------

Ich erkläre mich bereit an der o.g. Studie freiwillig teilzunehmen. Ich bin in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich hatte die Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet, ich kann jederzeit neue Fragen stellen. Ich habe darüber hinaus den Text der Studienaufklärung gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich habe verstanden und bin damit einverstanden, dass meine studienbezogenen Gesundheitsdaten anonymisiert (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträgern gespeichert und ausgewertet werden; die Weitergabe der Daten an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. sie können nicht meiner Person zugeordnet werden.

Ein Exemplar der Studieninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden. Ein Exemplar der unterschriebenen Einwilligungserklärung verbleibt im Prüfzentrum.

..... Teilnehmer-Nr. ....

Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....

Datum ..... Unterschrift des Patienten

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Teilnehmers eingeholt.

.....  
Name des Arztes/der Ärztin in Druckbuchstaben

.....  
Datum ..... Unterschrift des aufklärenden Arztes/der Ärztin



Medikamente/Augentropfen:

Visus (Dezimal, bestkorrigiert) RA \_\_\_\_\_ LA \_\_\_\_\_

Autorefraktor RA \_\_\_\_\_ LA \_\_\_\_\_

<u>Befunde</u>	RA	LA
Bindehaut	<input type="checkbox"/> reizfrei <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> reizfrei <input type="checkbox"/>
Hornhaut	<input type="checkbox"/> glatt und klar <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> glatt und klar <input type="checkbox"/>
Vorderkammer	<input type="checkbox"/> tief und reizfrei <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> tief und reizfrei <input type="checkbox"/>
Linse	<input type="checkbox"/> Cataract <input type="checkbox"/> PSPH <input type="checkbox"/> andere _____	<input type="checkbox"/> Cataract <input type="checkbox"/> PSPH <input type="checkbox"/> andere _____
Tensio	_____ mmHg	_____ mmHg
Fundus (bei Miosis)	Papille <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> Makula <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> andere _____	Papille <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> Makula <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> andere _____
HH-OCT	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/>
Makula-OCT	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/>
Pentacam	<input type="checkbox"/> Pachymetrie: _____ $\mu\text{m}$ <input type="checkbox"/> Densität: _____ $\text{m}^3$ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Pachymetrie: _____ $\mu\text{m}$ <input type="checkbox"/> Densität: _____ $\text{m}^3$ <input type="checkbox"/>
Konfokale Mikroskopie (Rostock Cornea Modul)	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/>

Bemerkungen:Foto erstellt?  ja  nein

Datum: \_\_\_\_\_ Unterschrift Untersucher: \_\_\_\_\_

## Danksagung

Mein größter Dank gebührt meiner Betreuerin, die Schritt für Schritt die Studie und meine Promotion betreut hat.

Herzlichen Dank an meinem Doktorvater und den ärztlichen Kollegen aus der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz.

Besonderer Dank gilt für meinen Vater, der sein Leben für uns geopfert hat, meine Mutter und Geschwister, die mich stets aufgemuntert und liebevoll unterstützt haben.

Den besten Dank verdient meine Ehefrau, die mich unendlich während der Promotionsphase unterstützt hat.

Mainz, den 02.02.2020

Mohammad Al Hariri