

Technische Universität München

Klinik für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lond.) Chris P. Lohmann)

Veränderungen der vitreoretinalen Grenzfläche bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen (RVV)

Isabel Diana Franziska Weigele

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Mathias M. Maier
2. apl. Prof. Dr. Ines Lanzl

Die Dissertation wurde am 03.06.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.11.2020 angenommen.

Inhalt

1. EINLEITUNG	5
1.1. AUFBAU, FUNKTION, DURCHBLUTUNG DES AUGENHINTERGRUNDS	5
1.2. AUFBAU UND FUNKTION DER VITREORETINALEN GRENZFLÄCHE	7
1.2.1. <i>Der Glaskörper</i>	7
1.2.2. <i>Das vitreoretinale Interface</i>	8
1.2.3. <i>Die Lamina limitans interna</i>	9
1.3. OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE (OCT)	10
1.3.1. <i>Entwicklung und allgemeine Anwendung der OCT</i>	10
1.3.2. <i>Prinzipien der OCT</i>	11
1.4. BILDGEBUNG BEI PATIENTEN MIT RVV	11
1.5. RETINALE VENENVERSCHLÜSSE (RVV)	12
1.5.1. <i>Epidemiologie und Risikofaktoren</i>	12
1.5.2. <i>Zentralvenenverschluss</i>	14
1.5.3. <i>Venenastverschluss</i>	16
1.5.4. <i>Diagnostik RVV</i>	18
1.5.5. <i>Therapie RVV</i>	18
1.5.6. <i>Vitreomakuläres Traktionssyndrom und epiretinale Gliose</i>	23
1.6. FRAGESTELLUNG	25
2. PATIENTEN UND METHODEN.....	26
2.1. KRITERIEN FÜR DIE AUSWAHL DER PATIENTEN	26
2.2. STUDIENTYP UND STUDIENDESIGN	29
2.3. QUALITATIVE BEURTEILUNG BILDGEBUNG BEI PATIENTEN MIT RVV	30
2.4. AUSWERTUNG UND STATISTIK	36
3. ERGEBNISSE	37
3.1. EINTEILUNG UND GLIEDERUNG FÜR DIE AUSWERTUNG	37
3.2. VITREORETINALE VERÄNDERUNGEN	38
3.2.1. <i>Präsenz einer Glaskörperadhäsion</i>	38
3.2.2. <i>Präsenz einer hinteren Glaskörperabhebung</i>	40
3.2.3. <i>Präsenz einer vitreomakulären Traktion</i>	42
3.2.4. <i>Präsenz einer Gliose</i>	43
3.3. ÜBERSICHT VERÄNDERUNGEN DER VITREORETINALEN GRENZFLÄCHE	45
4. DISKUSSION	46
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	55
6. DANKSAGUNG	57
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	58

8. TABELLENVERZEICHNIS	60
9. LITERATURVERZEICHNIS	61

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BMI	body mass index
BRVO	branch retinal vein occlusion
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CNV	choroidale Neovaskularisationen
CME	cystoides Makulaödem
CRVO	central retinal vein occlusion
CTGF	connective tissue growth factor
CV	kardiovaskulär
CVE	kardiovaskuläre Erkrankung
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinacid
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.
eG	epiretinale Gliose
et al.	et aliae/ et alii (deutsch: und andere)
evtl.	eventuell
ERM	epiretinale Membran
FAF	Fundusautofluoreszenz
FAZ	Foveoläre avaskuläre Zone
FLA	Fluoreszeinangiographie
Fv	Fovea
GK	Glaskörper
HGA	Hintere Glaskörperabhebung
i.	ischämisch
ILM	Membrana limitans interna
i.d.R.	in der Regel
IOD	intraokulärer Druck
IR	Infrarot-Reflexion

IVOM	intravitreale operative Medikamenteneingabe
KHK	koronare Herzkrankheit
LogMAR	Logarithmus, Minimum Angle of Resolution
MD	Makuladegeneration
MÖ	Makulaödem
MP	Macular pucker
NVE	Neovaskularisation(en)
n.i.	nicht ischämisch
OCT	Optische Kohärenz Tomographie
PEDF	Pigment epithelium-derived factor
PGDF	Platelet-derived growth factor
PPV	Pars-plana-Vitrektomie
PRN	Pro-re-nata (deutsch: nach Bedarf/ Lage der Dinge)
PRP	Panretinale Photokoagulation
RF	Risikofaktor(en)
RPE	Retinales Pigmentepithel
RVV	Retinaler Venenverschluss
SD	Standard Deviation (dt.: Standardabweichung)
SD-OCT	Spectral Domain OCT
sog.	sogenannte
TUM	Technische Universität München
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
VAV	Venenastverschluss
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VMA	Vitreomakuläre Adhäsion
VMT	Vitreomakuläre Traktion
VMTS	Vitreomakuläres Traktionssyndrom
VRI	Vitreoretinales Interface
VRG	Vitreoretinale Grenzfläche
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ZVV	Zentraler Venenverschluss

1. Einleitung

1.1. *Aufbau, Funktion, Durchblutung des Augenhintergrunds*

Der komplexe Aufbau des menschlichen Auges lässt sich in einen vorderen, mittleren und hinteren Augenabschnitt unterteilen. Während die vorderen Augenabschnitte (Kornea und Linse) der Bündelung der Lichtstrahlen dienen, enthält der hintere Augenabschnitt mit der Netzhaut den eigentlichen Ort, wo Lichtreize aufgenommen, weiterverarbeitet und an die Sehrinde des Gehirns übermittelt werden. (Grehn, 2012) Neben der Netzhaut gehört auch noch die Aderhaut (Chorioidea), die mit Regenbogenhaut und Ziliarkörper die Gefäßhaut (Uvea) bildet, und der Glaskörper zum hinteren Abschnitt. Der Glaskörper füllt den Raum hinter der Linse. (Aumüller, 2007)

Die Gefäßversorgung der Retina erfolgt über den arteriellen Kreislauf, der maßgeblich über die Zentralarterie gespeist wird und aus retinalen Arteriolen besteht, die ihrerseits aus der Zentralarterie entspringen. Daneben existiert ferner ein Kapillarsystem, bestehend aus Endothelzellen, einer Basalmembran und Perizyten sowie ein venöses System, welches aus kleineren und größeren Venolen und Venen besteht. Während das äußere Drittel von der Choriokapillaris ernährt wird, werden die inneren zwei Drittel der Retina von den retinalen Kapillaren versorgt. ("Kapitel 13 - Retinale Gefäßerkrankungen," 2012)

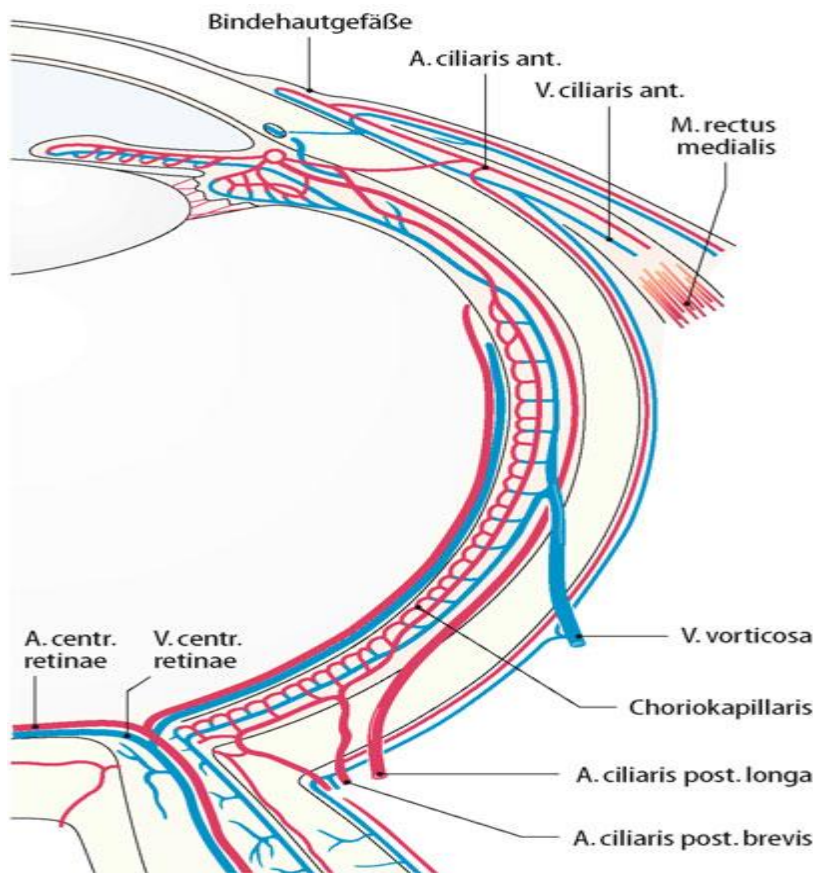


Abbildung 1: Blutgefäße des Auges; (Aus: Grehn F, 'Augenheilkunde' 2012, 31. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, Abbildung 2.4, S. 9)

Die Arteria centralis retinae ernährt die inneren Schichten der Netzhaut mit Blut, also von den Nervenfasern und Ganglienzellen bis zur Körnerschicht (siehe Abb. 1). Sie hat ihren Ursprung in der Arteria ophthalmica und tritt mit dem Sehnerv in das Auge ein, wobei sich ihre Äste stark verzweigen und ein Netz bilden. Die Netzhautarteriolen sichern ihre Sauerstoffversorgung mittels Autoregulation, indem sie bei einem Überangebot an Kohlendioxid, Sauerstoffmangel oder Anhäufung von sauren Stoffen weitstellen. (Grehn, 2012)

Da die Zentralarterie eine Endarterie mit einem Durchmesser von 0,1mm ist und diese keinerlei Anastomosen besitzt, führt ihr Verschluss zu einem vollständigen Infarkt der Netzhaut. (G. K. Lang, 2008) Die retinalen Venen laufen zum Stamm der Vena centralis retinae zusammen und haben ihren Ursprung in den Netzhautarteriolen. Die äußere Schicht der Retina, v.a. die Fotorezeptoren, werden durch die Lamina choriocapillaris der Aderhaut versorgt. Hier ist die Sauerstoffextraktion im Vergleich zur inneren Schicht um einiges geringer. Der Blutabfluss erfolgt hier durch die Vortexvenen. (Grehn, 2012)

1.2. Aufbau und Funktion der vitreoretinalen Grenzfläche

Die vitreoretinale Grenzfläche befindet sich zwischen der Retina und dem Glaskörper und stellt eine Verbindung zwischen diesen zwei Elementen dar. Sie besteht aus kondensierten Kollagenfibrillen der hinteren Glaskörperrinde und aus der Membrana limitans interna, die üblicherweise auch als „inner limiting membrane“ (ILM) bezeichnet wird und die Basalmembran der Müller-Zellen darstellt.(Dalkara et al., 2009; Sebag, 2015) Diese von Heegaard genannte ILM ist die extrazelluläre Matrix zwischen diesen beiden histologischen Elementen. Da diese Grenzfläche extrem fein und transparent gebaut ist, ist sie immer wieder Ort für Dissektionen, das heißt Aufspaltung ihrer einzelnen Schichten, vor allem bei hinterer Glaskörperabhebung im Rahmen des Alterungsprozesses, und auch bei mikrochirurgischen Operationen, wie dem Peeling epimakulärer Membranen.(Sebag, 2015)

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ermöglicht es, die vitreoretinale Grenzfläche in hochauflösenden Bildern darzustellen. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit qualitativ und quantitativ Pathologien der Netzhautschichten und der vitreoretinalen Grenzfläche zu erfassen.(Mayer & Haritoglou, 2016)

1.2.1. Der Glaskörper

Der Glaskörper ist mehr als ein „leerer transparenter Raum“. Er ist eine elementare anatomische Struktur mit wichtigen Funktionen für das menschliche Sehen.(Pop & Gheorghe, 2014) Er besteht zu 98% aus Wasser und zu 2% aus Kollagen und Hyaluronsäure. Er füllt mit zwei Dritteln des gesamten Volumens den größten Teil des Glaskörperraums aus.(G. K. Lang, 2008) Seine gelartige Konsistenz verdankt er dem hohen Wassergehalt und Kollagenfibrillen, löslichen Proteinen und Glykosaminoglykanmolekülen, welche wiederum aus Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat aufgebaut sind. Dieser netzwerkartige Aufbau ermöglicht eine Stabilisierung aller Bestandteile. Der Brechungsindex beläuft sich in etwa auf 1,3.(Grehn, 2012) Im äußeren Randbereich verdichtet sich das Kollagenfasengerüst zu einer oberflächlich gelegenen Grenzmembran, auch „Membrana hyaloidea“ genannt.(G. K. Lang, 2008) Die sogenannten „Hyalozyten“, wie die Glaskörperzellen auch genannt werden, befinden sich in der Glaskörperrinde ungefähr 20 bis 50 µm von der ILM entfernt. Diese Hyalozyten verfügen über phagozytäre

Eigenschaften und können sogar einen Einfluss auf die Bildung epiretinaler Membranen haben.(Kampik, Kenyon, Michels, Green, & de la Cruz, 1981) So reagieren sie auf verschiedene Wachstumsfaktoren und interagieren mit der Kollagenmatrix.(Sebag, 2015) Ihnen wird auch eine nicht zu vernachlässigende Wirkung auf kristalline Einlagerungen in den Glaskörper nachgesagt.(Pau, 1986) Das Kollagenetzwerk verdichtet sich zur Retina hin. Hier besteht eine Adhäsion der Glaskörpergrenze vermittelt durch Fibronektin und Laminin.(Schumann, Gandorfer, Kampik, & Haritoglou, 2015; Sebag, 2015) Speziell in der vitreoretinalen Grenzfläche können Kollagene vom Typ I, II und VI gefunden werden, wobei Kollagen vom Typ IV als spezifischer Bestandteil von Basalmembranen vor allem in der ILM auffindbar ist. Kollagen vom Typ IV ist zum größten Teil in der nicht-gefensterten Region der Kapillaren lokalisiert.(Marshall, Konstas, & Lee, 1993)

1.2.2. Das vitreoretinale Interface

Das vitreoretinale Interface (VRI) bezeichnet den Raum zwischen der Glaskörperrinde und der Netzhaut. Sie ist aufgebaut aus der inneren Grenzmembran der Netzhaut, der Glaskörperrinde, in welche Hyalozyten als eine Schicht eingebaut sind, und einer sie umschließenden extrazellulären Matrix.(Sebag, 2015)

Durch den feinen schichtartigen Aufbau ist das Interface besonders anfällig für Adhäsionen der Glaskörperrinde bei einer inkompletten hinteren Glaskörperabhebung. Es gibt physiologische und pathologische hintere Glaskörperabhebungen. Pathologische hintere Glaskörperabhebungen können zu einem vitreomakulären Traktionssyndrom und zur Bildung einer epiretinalen Membran führen.(Heegaard, 1997)

Es gibt hierbei die Möglichkeit der Abhebung vor oder hinter der Hyalozytenschicht. Im Falle einer anterioren Spaltung resultieren daraus häufig sehr dicke epiretinale Membranen (ERM, Gliosen, Makular Pucker).(Mayer & Haritoglou, 2016; Steel & Lotery, 2013; Theodossiadis et al., 2014)

Im Falle einer hinteren Spaltung entstehen sehr selten dauerhaft beständige vitreopapilläre Adhäsionen.(Gandorfer, Haritoglou, Kampik, & Charteris, 2004; Schumann et al., 2015)

Das Krankheitsbild der epiretinalen Gliose wird in der internationalen Literatur als sog.

„macular pucker“ bezeichnet. Auf Grund ihrer cellophanartigen Struktur neigt sie dazu sich zu fälteln und somit das Sehvermögen einzuschränken. Ferner kann dies zu Metamorphopsien führen, welche bei starker subjektiver Beeinträchtigung eine chirurgische Intervention nötig machen können. In Studien wurde belegt, dass die Hyalozyten des Glaskörpers zur Bildung eines sogenannten tissue growth factors anregen, welcher die Kontraktion prämakulärer Membranen anregt.(Bottos, Elizalde, Rodrigues, Farah, & Maia, 2015; Gupta, Sadun, & Sebag, 2008; Zhao et al., 2013)

1.2.3. Die Lamina limitans interna

Die sehr dünne und durchsichtige Lamina limitans interna ist mit einer Schichtdicke von weniger als 100nm fast nur durch Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) zur weiteren Beurteilung sichtbar zu machen.(Sebag, 2015) Laut Heegaard wird die Struktur der ILM schon seit dem Jahre 1871 erforscht und besteht in ihren drei Schichten aus einer Lamina lucida, Lamina densa und der Lamina fibroelastica, welche den Glaskörperanteile darstellt.(Heegaard, 1997) Im Bereich der Makula ist die ILM am dicksten.

Während die dem Glaskörper zugewandte Seite der ILM glatt begrenzt ist, zeigen sich an der retinalen Seite sowohl glatte Bezirke, vor allem in der Peripherie des Fundus, als auch mit Krümmungen versehene Bereiche, besonders am hinteren Pol.(Sebag, 2015) Es wird auch in Betracht gezogen, dass die ILM eine extrazelluläre Struktur ist, die Retikulinfasern enthält.(Pedler, 1961) Die ILM dient neben der Verankerung am Glaskörper auch als Zellbarriere. Im Alter nimmt die ILM an Dicke zu und in Folge dessen auch an Flexibilität ab. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass nach einem ILM Peeling, welches z.B. im Rahmen von traktiven Makulopathien oder beim Makulaforamen therapeutisch genutzt wird, die Bestandteile der ILM wieder synthetisiert wurden.(Almony et al., 2012; Nakamura et al., 2003)

1.3. Optische Kohärenztomographie (OCT)

1.3.1. Entwicklung und allgemeine Anwendung der OCT

Die in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Daten basieren auf Befunden aus der optischen Kohärenztomografie (spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT, Heidelberg). Es ist ein nicht invasives Verfahren und hat mitunter deshalb auch einen so hohen Stellenwert in der Bildgebung der Augenheilkunde. Ein weiterer Vorteil ist die schnelle Durchführung. Hierbei wird ein Laserstrahl, der fein und spaltförmig ist, auf die Retina geworfen. Der Lichtstrahl, welcher reflektiert wird, wird dann analysiert und als Bild entsteht ein hochaufgelöster Querschnitt der Retina, um somit diverse pathologische Veränderungen einer Schicht der Netzhaut exakt zuordnen zu können. (Sebag, 2015)

Die Netzhaut erscheint dadurch wie im histologischen Schnitt mit all seinen Schichten: Nervenfaserschicht - Ganglienzellschicht - innere plexiforme Schicht – innere Körnerschicht – äußere plexiforme Schicht – äußere Körnerschicht – ELM – EZ - Photorezeptorschicht - RPE (siehe Abb. 9).

Dadurch lassen sich oberflächliche Membranen und auch die vitreoretinale Grenzfläche darstellen, sowie sub- und intraretinale Veränderungen (z.B. Ödeme und Zysten), subretinale Membranen, die im Rahmen von Neovaskularisationen entstanden sind und Abhebung der Retina oder des Pigmentepithels. (Grehn, 2012; Stenner et al., 2020)

Es ist ein nicht mehr wegzudenkendes diagnostisches Mittel in der Augenheilkunde.

Die ersten in vivo OCT-Aufnahmen der Retina wurden 1993 veröffentlicht.

Im OCT-Scanner können zusätzlich auch Fluoreszenz-Angiographien für die Darstellung von Neovaskularisationen oder vaskulären Lecks durchgeführt werden.

In der Augenklinik des Klinikums rechts der Isar der TU München wird ein OCT-Scanner der Firma Heidelberg verwendet. Es handelt sich um das „Spectralis“-Modell, welches mit einem Laser der Klasse 1 ausgestattet ist.

1.3.2. Prinzipien der OCT

Die optische Kohärenztomographie ist seit 15 Jahren elementarer Bestandteil der Diagnostik in der Augenheilkunde und nicht mehr wegzudenken auf Grund seiner Fähigkeit Strukturen im Auge mit einer sehr hohen Auflösung sichtbar zu machen. (Central Vein Occlusion Study Group, 1993) Das Geheimnis der OCT ist die Niedrigkohärenz-Interferenzmessung. Es wird Licht in Form eines Lasers im Femtosekundenbereich eingestrahlt und reflektiert. Das zurückfallende Licht wird registriert mittels Interferometer. Hierbei wird die Stärke der Interferenz mit einem Scanner registriert. Gebiete der Netzhaut, die viel Licht reflektieren, erzeugen größere Interferenz als solche, die wenig Licht reflektieren. Auf diese Weise kann eine Schichtaufnahme der Netzhaut erstellt werden. Den transparenten Teil des Auges (Kornea, Vorderkammer, Linse, Glaskörper) kann man vollständig erfassen, die relativ dünne und vielschichtige Netzhaut lässt sich ebenfalls sehr eindrucksvoll darstellen. (Bitirgen et al. 2017; Rehak & Wiedemann, 2010)

1.4. *Bildgebung bei Patienten mit RVV*

Die Fluoreszeinangiographie (FLA) und die SD-optische Kohärenztomographie sind elementare Methoden zur qualitativen Beurteilung der Bildgebung bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen (siehe Abb. 2). (Baba, Miri, Guillaumie, & Zongo, 2020)

Es wurde ein horizontaler Schnitt durch die Makula vorgenommen.

Aus der Diagnostik lassen sich Schlüsse für notwendige Therapieoptionen ziehen.

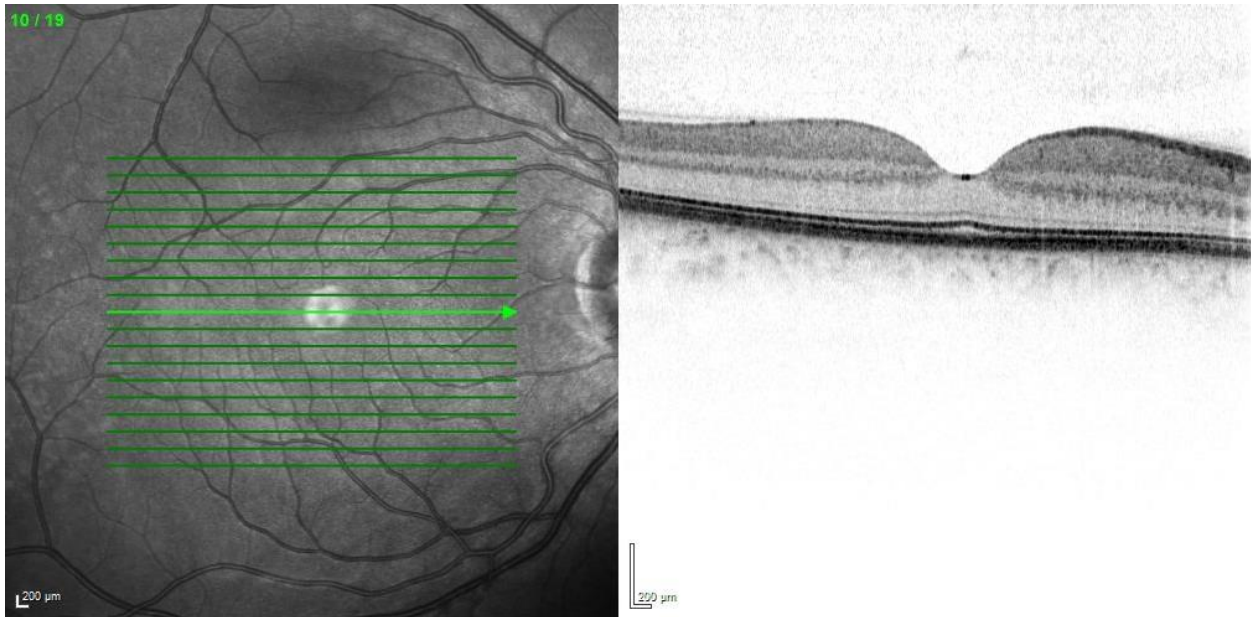


Abbildung 2: Physiologisches Foto einer IR (links) und SD-OCT-Bildgebung (rechts)

1.5. *Retinale Venenverschlüsse (RVV)*

1.5.1. Epidemiologie und Risikofaktoren

Neben der diabetischen Retinopathie sind Venenverschlüsse die wichtigste Diagnose unter den Gefäßerkrankungen der Retina. Sie zählen zu den häufigsten Ursachen für Erblindung im Alter, wobei männliche Patienten tendenziell öfter betroffen sind. (Grehn, 2012) In den meisten Fällen tangiert dies nur ein Auge, jedoch entwickelt sich in den ersten fünf Jahren nach einem Verschluss in 5 bis 10% der Fälle auch am anderen Auge ein Venenverschluss. (Feltgen & Franko Zeitz, 2014)

Okuläre Gefäßverschlüsse beinhalten sowohl arterielle als auch venöse Verschlüsse, wobei auch Mischbilder beschrieben werden. Retinale Venenverschlüsse lassen sich in zwei unterschiedliche Gruppen unterteilen. Zum einen gibt es den Zentralvenenverschluss (ZVV, central vein occlusion) und zum anderen den Venenastverschluss (VAV, branch vein occlusion). (S. Dithmar, Hansen, & Holz, 2003; MacDonald, 2014; Pierru, Girmens, Heron, & Paques, 2017)

Maßgeblich verantwortlich für das Auftreten von RVV wird das Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren gemacht.(Ip & Hendrick, 2018; Mitchell, Smith, & Chang, 1996)

In der Beaver Dam Eye Studie wurde die kumulative Inzidenz der RVV mit seinen zusammenhängenden Risikofaktoren über einen Zeitraum von 5 Jahren untersucht, um einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer BRVO bzw. CRVO und kardiovaskulären Risikofaktoren ausfindig zu machen. Die Prävalenz der CRVO war mit 0,1% unter der der BRVO mit 0,6%. Besonders die BRVO ging vor allem mit Hypertension, Diabetes mellitus, erhöhtem Puls- und Augen-Perfusionsdruck, arteriovenösen Kreuzungszeichen und retinalen mikrovaskulären Veränderungen einher und war im Alter assoziiert mit dem Rauchen. Dagegen konnte kein Zusammenhang hergestellt werden zu erhöhten Serumlipiden, erhöhtem BMI, Alkoholkonsum, Glaukom, Augeninnendruck oder okulärer Hypertension.(Klein, Klein, Moss, & Meuer, 2000; Wang, Wu, Wen, & Cao, 2020)

Auf Grund des gehäuften Auftretens arteriosklerotischer Risikofaktoren mit Venenverschlüssen kann man wahrscheinlich davon ausgehen, dass eine Sklerose dieser Pathologie zu Grunde liegt. Dies führt zu Wandveränderungen und einer erhöhten Steifigkeit und verminderten Elastizität der Gefäße, so dass das darin fließende Blut durch Verwirbelungen nicht mehr homogen und gleichmäßig fließen kann und in der Folge stagniert und sich staut. Dies kann gegebenenfalls zu einer Thrombose führen.

Zusätzlich kann die Modifikation einer Arterie durch gemeinsame Einbettung mit dem Nervus opticus in die Adventitia zu einer Kompression dieser anliegenden Vene führen. Auch andere, seltenere Ursachen in der Veränderung der Wandstruktur, wie Entzündungsprozesse oder Traumata sollten in Betracht gezogen werden.(Feltgen & Franko Zeitz, 2014) Auch Hayreh stellte fest, dass von einer großen Vielfalt an systemischen Erkrankungen in Bezug auf Alter und Typ des Venenverschlusses ausgegangen werden muss. Gefäßverschlüsse der Netzhaut stellen keine einheitliche Entität dar, sondern sind vielmehr Folge multifaktorieller Genese. Sie sind das Spiegelbild der gesamten Breite vaskulärer Erkrankungen.(Hayreh, Zimmerman, McCarthy, & Podhajsky, 2001) Deshalb ist auch in der späteren Therapie dieser Erkrankung eine umfassende internistische Abklärung notwendig, die bei RVV neben regelmäßigen Blutdruckkontrollen und EKG auch eine allgemeine Blutbilduntersuchung und Thrombophiliediagnostik (Thromboplastinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, APC-

Resistenz, Fibrinogen, Plasminogen, Gewebstremsplasminogenaktivator- und Inhibitor, Antiphospholipid-Antikörper und Homozystein) umfassen sollte.(Joussen, 2012)

1.5.2. Zentralvenenverschluss

Es gibt sehr unterschiedliche und nicht einheitliche Einteilungen des ZVV. Durchgesetzt hat sich die Einteilung der Central Vein Occlusion Study Group (CVOSG), welche als Kriterium die Schwere der retinalen Ischämie festlegte. Beim nicht ischämischen ZVV ist die Vene nicht ganz verschlossen. Daraus entwickelt sich resultierend keine ischämische Retinopathie, da die Versorgung mit Sauerstoff und die Durchblutung noch ausreichend sind. Es gibt bei diesem Bild auch kaum sekundäre Neovaskularisationen. Anders ist dies bei der ischämischen Form. Falls über einen längeren Zeitraum die Sauerstoffversorgung nicht gewährleistet wird, geben die Zellen den Botenstoff VEGF (vascular endothelial growth factor A) ab, welcher die Bildung neuer Blutgefäße anregt. Da die neuen Blutgefäße sehr unkontrolliert wachsen und brüchig sind, kann dies oftmals weitere Netzhautschäden und Glaskörperblutungen hervorrufen. Auch eine Rubeosis iridis kann dies nach sich ziehen, was eine verstärkte Proliferation der Blutgefäße der Iris und des Augenkammerwinkels bezeichnet und als Komplikation eine Gefäßruptur und Blutung implizieren kann. Die Sehschärfe ist ein aussagekräftiger Vorhersagewert für die Entwicklung einer IVN (Irisneovaskularisation).(Lang, 2007; "Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group," 1997) In der FLA sieht der Augenarzt bei einem ischämischen ZVV eine ischämische Netzhautfläche, die einen Umfang von mehr als 10 Papillenflächen umfasst.(S. Dithmar et al., 2003; "Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group," 1997; Patel, Nguyen, & Lu, 2016) Zum klinischen Erscheinungsbild der ZVV geben neben den Symptomen auch das Fundusbild zahlreiche und maßgebliche Hinweise, um eine anschließende angemessene Therapie durchführen zu können. Je nach Intensität und Reichweite der Stauung kann es zu einer unterschiedlich großen Behinderung des Blutstromes kommen und damit auch verschiedene Symptome aufweisen. Patienten empfinden das Gefühl einen „durchsichtigen Vorhang“ vor dem Gesicht zu haben.(Ashraf, Souka, & Singh, 2016) Dieser von Patienten geschilderte Seheindruck besteht vor allem direkt am Morgen und ist verbunden mit einer langsam zunehmenden Sehverschlechterung. Auch ein plötzli-

cher und indolenter Sehverlust ist möglich, der eigentlich sehr typisch für arterielle Verschlüsse ist. Im Falle einer sehr geringfügigen Störung der Durchblutung kann der ZVV auch asymptomatisch ablaufen und wird erst durch Zufall entdeckt oder wenn ein Sekundärglaukom als Komplikation aufgetreten ist und Schmerzen verursacht. (Lang, 2007) Der Grad der Sehstörung kann durchaus abhängig und gerichtet sein nach der Größe des Makulaödems. Der Visus bei Erstvorstellung bewegt sich meist zwischen 0,1' und 0,5', jedoch kann sich dieser rasch verschlechtern, wenn sich ein cystoides Makulaödem (CME) bildet. Dies bedeutet eine Verdickung der Makula durch Flüssigkeitseinlagerung. (Blair & Czyz, 2020; S. Dithmar et al., 2003; Hollo, Aung, Cantor, & Aihara, 2020)

Dadurch, dass das Blut sich staut und verwirbelt, erhält der Augenarzt bei einer Spiegelung des Augenhintergrundes das Fundusbild mit streifigen Blutungen über den kompletten Fundusbereich und aufgeblähten Venen, weil diese stark mit Blut gefüllt sind und in Schlangenlinien verlaufen (Tortuositas vasorum). Auch ein Papillen- und Makulaödem können sichtbar sein, welche der Arzt dann mit der optischen Kohärenztomografie (OCT) genauer qualifizieren und quantifizieren kann, da bei dieser Untersuchungsmethode die einzelnen Netzhautschichten dargestellt werden. Cotton-Wool-Herde sind typisch für das Fundusbild eines RVV. Sie treten als „wattebauschartige, gelblich-weiße Verschattungen“ der Retina auf. (Beaumont & Kang, 2002; Kanski & Bowling, 2012; Lang, 2007; Mansour, Jampol, Logani, Read, & Henderly, 1988)

Auch eine Glaskörperblutung, präretinale Neovaskularisationen, Traktionsamotio und eine Rubeosis iridis muss man in Erwägung ziehen. (Heegaard, 1997; Jousseaume, 2012)

Dehnt sich die Netzhautablösung so weit aus, dass auch die Stelle des schärfsten Sehens in der Netzhautmitte, die Makula, von ihrer Unterlage abgehoben ist, verschlechtern sich die Chancen, das Sehvermögen auf dem betroffenen Auge wiederherzustellen, drastisch. (Schmidt-Erfurth, 2002) Bei der Traktionsamotio bilden sich häufig Membranen, die zu einer Degeneration bzw. Schrumpfung des Glaskörpers führen und damit an der Netzhaut ziehen (siehe Abb. 3). (Petrou et al., 2016; Sawaguchi et al., 2016; Steel & Lotery, 2013)

In der Funduskopie kann eine dünenartige Struktur mit fluktuierender und instabiler Retina sichtbar werden. Im Falle eines Lochs auf Grund der Traktion wird dieses als schwarzer Schatten deutlich, der sich im Gegensatz zur restlichen Netzhautfläche nicht bewegt. (Feltgen & Walter, 2014)

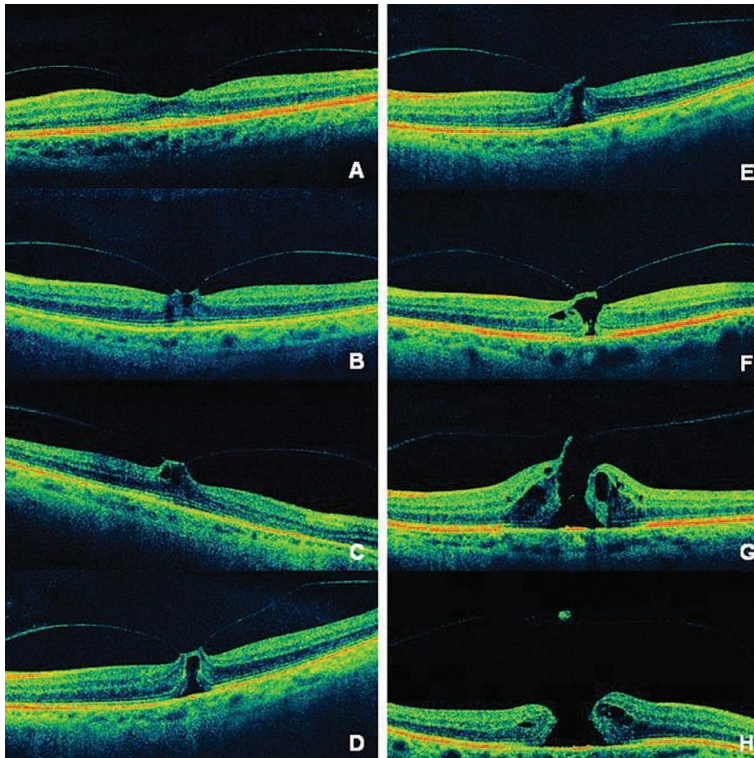


Abbildung 3: Vitreomakuläres Traktionssyndrom im OCT; (Aus: Bottós, J., et al., Vitreomacular Traction Syndrome. J Ophthalmic Vis Res, 2012. 7(2): p. 148-61; Figure 4, S. 155)

1.5.3. Venenastverschluss

Die BRVO (Branch retinal vein occlusion) kann in drei große Untergruppen unterteilt werden: Der Hauptvenenastverschluss, die hemisphärische Netzhautvenenokklusion und der Makulavenenastverschluss sind zu unterscheiden. (Parodi & Bandello, 2009) Die Ausdehnung ist einfach durch Funduskopie zu beurteilen. Venenastverschlüsse treten mit einer Inzidenz von 0,5% bis zu 1,2% auf. Während die CRVO (Central Vein Occlusion) den Verschluss innerhalb der Zentralvene betrifft, die praktisch die einzige Quelle der Versorgung der Retina darstellt, tritt bei der BRVO der Verschluss in irgendeinem der Äste der Zentralvene auf. (Hayreh & Zimmerman, 2015; Jaulim, Ahmed, Khanam, & Chatziralli, 2013) Während bei der CRVO die Ursache erklärt wird über den histologischen Aufbau, indem die zentralen retinalen Venen und Arterien ummantelt sind von derselben Adventitiaschicht innerhalb der Lamina cribrosa und in deren Folge die Steifheit an benachbarte Venen übertragen wird, hat man bei der BRVO die Vermutung, dass eine Kombination aus dem Druck auf die Venen an den arteriovenösen Übergängen, degenerative Prozesse innerhalb der Venenwände und Hyperkoagulabili-

tät ursächlich sein könnten.(Chatziralli, Jaulim, Peponis, Mitropoulos, & Moschos, 2014; Jaulim et al., 2013; Jefferies, Clemett, & Day, 1993; Zeng, Liu, Li, Sun, & Zhang, 2020) An diesen Kreuzungsstellen kommt es offenbar zu Turbulenzen der venösen Blutströmung, welche dort als feine Blutungen sichtbar werden. Beim kompletten Verschluss der Vene weiten sich diese Blutungen auf deren Einzugsgebiet aus. Da diese streifigen Blutungen in der Nervenfaserschicht liegen, sind diese bogenförmig gruppiert. Im Falle eines Nervenfaserinfarakts in Folge einer Ischämie entstehen sog. „Cotton-Wool-Flecken“. Bis zu einem Jahr kann die Resorption der Blutungen bei RVV dauern. Entscheidend für die Prognose ist mitunter auch das Auftreten eines zystoiden Makulaödems, ein Schichtloch der Makula oder eine epiretinale Gliose. Im Rahmen der Ischämie kann es gleichermaßen zu retinalen Neovaskularisationen in deren Folge kommen.(Grehn, 2012; Jaulim et al., 2013; Mansour et al., 1988) Auch eine Verbindung mit Endothelin-1 wurde in einer Studie postuliert. Arteriosklerotische Arterien hatten dies laut der Studie vermehrt produziert. Es diffundiert zur Nachbarvene und stimuliert eine venöse Vasokonstriktion.(Fraenkl, Mozaffarieh, & Flammer, 2010) Die Dunkelziffer der VAV ist im Vergleich zu den ZVV doch relativ groß, da bei den Betroffenen meist nur eine Wahrnehmung eines subjektiv schlechteren Seheindrucks entsteht, wenn die Makula beteiligt ist und diese meist nur im Rahmen eines Zufallsbefundes wahrgenommen werden oder wenn eine Komplikation wie z.B. eine Glaskörperblutung auftritt. In den meisten Fällen ist nur ein Auge betroffen und der Verschluss findet häufiger in der temporalen und oberen als der nasalen und unteren Seite statt. Das Risikoprofil der Patienten entspricht deutlich dem der Patienten mit einem ZVV. Neben einer Hyperopie (Verkürzung der Augenachse) findet man auch das Glaukom gehäuft zusammen vorkommend mit dem VAV.(MacDonald, 2014; Margolis, Singh, & Kaiser, 2006) Ein Venenastverschluss wird als ischämisch bezeichnet, wenn das retinale Gefäßbett von der Ischämie über eine Fläche von mindestens 5 Papillendurchmessern betroffen ist. Wenn der ischämische Verschluss unbehandelt bleibt, entwickeln die Patienten in 36% der Fälle eine Proliferation. Zum klinischen Bild gehören beim VAV sektorenförmig angeordnete Blutungen mit Stauungszeichen und Tortuositas, welche in tiefere Netzhautschichten eindringen können und dann als sog. „Fleckblutungen“ sichtbar werden. Falls sich die Schrankenstörung nicht bessert und erhalten bleibt, kann es zum Austritt von Lipiden kommen und es können sich daraus harte Exsudate bilden.(J. Rehak & Rehak, 2008) Zur Identifikation eines älteren Verschlusses gehören auch die Ausbildung von Kollateralen, von sog. „Ghost vessels“ im Verschlussbereich, das Auftreten einer epiretinalen

Gliose, eines Pseudofoveas und auch Veränderungen des retinalen Pigmentepithels. Falls ein Makulaödem lange andauernd ist, besteht durchaus die Gefahr, dass Zysten bestehen bleiben und die Retina atrophiert. Sehr feine Veränderungen eines Makulaödems können z.B. sehr gut mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) diagnostiziert werden.(Joussen, 2012)

1.5.4. Diagnostik RVV

Die Diagnostik retinaler Venenverschlüsse erfolgt zunächst klinisch und funduskopisch in medikamentöser Pupillenerweiterung. Weiterführend ist die Bildgebung mittels FLA von zentraler Bedeutung. In der Frühphase werden die Venen nur verzögert gefüllt, was das typische Bild von „schwarzen Venen auf hellem choroidalen Hintergrund“ erzeugt. Falls die Phase zwischen der Füllung der ersten Arterien vor dem Papillenhintergrund bis zur endgültigen Färbung der Venen mehr als 20 Sekunden benötigt, ist dies ein deutliches Indiz für einen ischämischen ZVV.(Stefan Dithmar, 2008; S. Dithmar et al., 2003) Darüber hinaus gibt die FLA im Verlauf einen wichtigen Aufschluss über periphere Ischämien und mögliche Neovaskularisationen. Insbesondere die Weitwinkelangiographie hat hierbei einen hohen Stellenwert. Für die Verlaufskontrollen bei konsekutivem Makulaödem hat sich die SD-OCT als ein probates Mittel erwiesen, da sie schnell und ohne invasive Maßnahmen einen Überblick über die makulären Schichten gibt. Das ermöglicht dem Augenarzt neben einem Untersuchungsbefund auch Aussagen über mögliche anstehende Therapien bzw. Therapieerfolge zu machen.(Mayer & Haritoglou, 2016) Neben der Beurteilung der äußeren Netzhaut können auch Befunde erhoben werden, wie z.B. über eine vitreomakuläre Traktion oder die Entwicklung der Netzhautdicke oder eines bestehenden Ödems.(Grehn, 2012; Kanski & Bowling, 2012)

1.5.5. Therapie RVV

Zuerst einmal sollten, wie bei vielen Erkrankungen üblich, nach internistischer Abklärung Risikofaktoren reduziert werden, um auch das Partnerauge zu schützen. Entsprechend sollten die arterielle Hypertension und kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. Adi-

positas, Rauchen, geringe physische Aktivität, Dehydratation) behandelt werden.(Shchuko, Zlobin, Iur'eva, & Mikhalevich, 2014)

In der Gutenberg Studie aus dem Jahr 2019 mit 92 Patienten wurde festgestellt, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren eine große Rolle in der Entstehung von retinalen Venenverschlüssen darstellen verglichen mit thrombophilen, ophthalmologischen und arzneimittelbedingten.(Ponto et al., 2019) Die obersten Ziele der Therapie sind es das chronische Makulaödem und deren Vernarbung, sowie sämtliche Neovaskularisationen mit Komplikationen zu vermeiden.(Joussen, 2012)

Es gibt **fünf wichtige Säulen** bei der Therapie von retinalen Venenverschlüssen:

VEGF-Inhibitoren

Die erste Säule ist die intravitreale Medikamentenapplikation von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Inhibitoren. Sie ist auch Mittel der ersten Wahl des visusmindernden Makulaödems beim retinalen Venenverschluss. Als Anti-VEGF-Substanzen werden unter anderem Bevacizumab, Ranibizumab und Aflibercept verwendet. Diese sollten vor allem bei Visusminderungen, welche durch ein Makulaödem verursacht sind, gegeben werden. Die Behandlung sollte baldmöglichst nach Initialdiagnose erfolgen, da dies einen großen prognostischen Vorteil für die Patienten mit sich bringt.(Glanville et al., 2014; Hoh, Schaal, & Dithmar, 2007; Pettenkofer, Feltgen, Feucht, Lohmann, & Maier, 2018; Preti et al., 2014; "[Statement of the German Ophthalmological Society, the Retinological Society and the Professional Association of German Ophthalmologists on Therapy for Macular Oedema in Cases of Retinal Vein Occlusion]," 2010)

Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG) empfiehlt eine dreimalige anfängliche monatliche Behandlung mit Ranibizumab oder Bevacizumab, welche intravitreal gespritzt werden. Beides sind monoklonale Antikörper und beide hemmen die Angiogenese. Die Patienten sollten auch immer unter ständiger Kontrolle gespritzt werden und der Augenarzt sollte eine individuell dem Ausmaß des Makulaödems angepasste Therapie (Pro-re-nata-Schema) durchführen. Beim „Pro-re-nata-Schema“ startet man mit initialer 3-er-Behandlung, es erfolgen monatliche Kontrollen und man entscheidet über das weitere Prozedere je nach Befund.(Narayanan et al., 2015) Im ersten Jahr sollten durchschnittlich 7 bis 8 Injektionen erfolgen.(Domalpally et al., 2009; Ford et al., 2014) Für Bevacizumab und Ranibizumab liegen ausführliche Daten vor. Intravitreal injiziertes Bevacizumab verbessert die Kontrastempfindlichkeit, die Sehschärfe, die

Foveadicke und das Makulavolumen innerhalb von einem Monat.(Preti et al., 2014) Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der Sehschärfe, falls man Bevacizumab oder Ranibizumab einsetzte.(Azad, Salman, Mahajan, Sain, & Azad, 2014; Girmens et al., 2015b; Moisseiev & Loewenstein, 2020; Nghiem-Buffet et al., 2014; Tan et al., 2014)

Aflibercept ist einer der neueren zugelassenen VEGF-Inhibitoren und überzeugt in aktuellen Studien mit seiner Wirksamkeit.(Calugaru & Calugaru, 2017; Chiang et al., 2017; O'Day et al., 2020; Sirakaya, Kucuk, & Agadayi, 2020)

Die Einteilung der Makulaischämie in seine Schweregrade bei Erstdiagnose kann die Therapie verbessern. Somit können Patienten mit retinalen Venenverschlüssen mehr Informationen über ihre Prognose erhalten. Hierzu wurden in einer aktuellen Studie von Zlobin et al. von 2019 84 Patienten mit retinalen Venenverschlüssen ophthalmologischen Standarduntersuchungen unterzogen. Des Weiteren wurden eine Elektoretinographie, eine Fluoreszenzangiographie, eine optische Kohärenztomographie (OCT) und eine OCT-Angiographie durchgeführt.(Kogo et al., 2020; Zlobin, Zhukova, Shchuko, & Iureva, 2019)

Kortikosteroide

Eine mögliche Alternative bei Ausschluss von Kontraindikationen ist die Therapieumstellung auf intravitreale Kortikosteroide, wie beispielsweise das Dexamethason-Implantat. Sie haben sowohl antiinflammatorische als auch VEGF-hemmende Wirkung.(Ford et al., 2014; Glanville et al., 2014; Gokce, Sobaci, Durukan, & Erdurman, 2014)

Um den entstandenen Entzündungsmediatoren wie VEGF, Interleukin 1, 6 und 8 und MCP-1 (Monozyten chemotaktisches Protein 1) entgegenzuwirken, scheint der Einsatz von Kortikosteroiden als sinnvoll. Neben Triamcinolon, welches als Off-label Medikament eingesetzt wird, zeigt Dexamethason eine 5-fach höhere Wirkung zum Vergleichspräparat.(Joussen, 2012)

Zudem hat das für die Therapie zugelassene Dexamethason-Implantat eine deutlich längere Wirkungsdauer im Vergleich zu den VEGF-Inhibitoren.(Haller et al., 2011)

Die Verabreichung von Steroiden wird wegen der Entstehung eines Steroidglaukoms und Steroidkatarakts nur bei einem geringen Patientenkollektiv empfohlen.(Song & Xia, 2015)

Postoperative Komplikationen sind mitunter die Erhöhung des Augeninnendrucks (IOD), sowie eine Beschleunigung der Kataraktentwicklung. Nicht zuletzt wegen des Steroid-

glaukoms sollte spätestens nach ca. 2 bis 6 Wochen eine Kontrolle des intraokulären Drucks erfolgen.(Ozkok, Saleh, Sigford, Heroman, & Schaal, 2015; Schmitz et al., 2014) Auch die getestete Kombination aus einem Dexamethason-Implantat und der Makula-Grid-Lasertherapie wirkte sich positiv aus. Diese erzielte neben einer Verbesserung der bestmöglichen Sehschärfe auch ein verlängertes Injektionsintervall.(Pichi et al., 2014) In der Comrade Studie aus dem Jahr 2018 wurde die Effektivität von Ranibizumab im Vergleich zu Dexamethason (DEX) bei Patienten mit Makulaödem infolge eines retinalen Venenverschlusses untersucht. Es zeigte sich ein besserer bestkorrigierter Visus und eine geringere Komplikationsrate bei Ranibizumab Patienten. Die Dexamethason Injektion erfolgte innerhalb der ersten 6 Monate nur einmalig. Großer Nachteil wiederholter Kortison-Implantate sind steroidverursachte Nebenwirkungen wie erhöhter Augeninnendruck und vermehrte Infektionsneigung.(Bezatis et al., 2013; Feltgen et al., 2018)

Fokale Laserbehandlung

Die retinale Ischämie und deren Behandlung wurde schon nachhaltig in der „Branch Vein Occlusion Studie“ (BVOS) diskutiert. Die BVOS zeigte mitunter, dass die Behandlung der Makula mit Grid-Laser-Photokoagulation eine sehr effektive Methode für die Behandlung des Makulaödems ist und den Visus von 0,5´ bis zu 0,1´ verbessern kann. Auch die Scatter-Laser-Photokoagulation bietet eine sehr effektive Möglichkeit zur Behandlung von Neovaskularisationen und Glaskörperblutungen.(McIntosh, Mohamed, Saw, & Wong, 2007) Im Durchschnitt können erst nach ca. 3 Jahren erste Behandlungserfolge nachgewiesen werden. Bis zur Einführung der intravitrealen Medikamenteninjektion (IVOM) gehörte der fokale Laser zur wichtigsten Säule in der Therapie des Makulaödems bei Venenastverschluss. Bei Makulaödem durch Zentralvenenverschluss erzielte der Laser keine signifikante Reduktion der Sehschärfe.(An & Jeong, 2020; Lang, 1993; G. E. Lang, 2008)

Die fokale Grid-Laserkoagulation zur Behandlung des Makulaödems brachte im Vergleich zur Gabe von VEGF-Inhibitoren keine bahnbrechenden Erfolge.(Ford et al., 2014; Girmens et al., 2015a) Auf Grund der langen Behandlungsdauer bis zum Eintreten des Therapieerfolges nach Laserkoagulation können noch keine genauen Angaben über die Effektivität des Lasers gemacht werden. Es ist zu vermuten, dass der fokale Laser allenfalls additiv zur IVOM angewendet wird, vor allem bei schlechtem Ansprechen auf die intravitreale Therapie.(Azad et al., 2014; Cao, Cui, & Biskup, 2019; Farese et al.,

2014; Ford et al., 2014; Lam, Chia, & Lee, 2015; Stenner, Frederiksen, & Grauslund, 2020)

Periphere Laserbehandlung

Zusätzlich kommt es bei retinalen venösen Verschlüssen zu Ischämien der Netzhaut durch die Minderperfusion. In der Folge entstehen Neovaskularisationen an Retina und Iris durch die Ausschüttung von VEGF. Um diese Gefäßneubildungen zu verhindern, ist eine Laserbehandlung unverzichtbar. Hierbei ist es möglich gezielt die betroffenen Areale zu behandeln.(Bitirgen, Belviranlı, Malik, Kerimoglu, & Ozkagnici, 2017; "Central vein occlusion study of photocoagulation therapy. Baseline findings. Central Vein Occlusion Study Group," 1993)

Die panretinale Photokoagulation (PRP) soll bei Patienten mit ischämischem ZVV das Risiko für Neovaskularisationen vermindern. Falls die Gefäße in den Kammerwinkel einwachsen, wird der Abfluss verhindert und das Risiko steigt, an einem Glaukom zu erkranken.(Mirshahi, Feltgen, Hansen, & Hattenbach, 2008; M. Rehak & Wiedemann, 2010)

Bei einer Größe der ischämischen Areale von mindestens 10 Papillendurchmessern beim ZVV und mindestens 5 Papillendurchmessern beim VAV ist eine Laserkoagulation indiziert. Beim ZVV wird panretinal und beim VAV wird sektorenförmig gelasert.(Feltgen & Pielen, 2015)

Zusätzlich können auch ischämische Netzhautbereiche in der Peripherie gezielt verödet werden.(M. Rehak et al., 2014) In einer aktuellen Studie von Li et al. von 2019 zeigte sich keine effiziente Verbesserung der Sehschärfe nach panretinaler Photokoagulation zur Verhinderung von Irisneovaskularisationen und neovaskulärem Glaukom. Es zeigten sich aber Verbesserungen bei Neovaskularisationen der Netzhaut, der Papille und der Iris, sowie des Makulaödems und der Makuladicke. Die Laserphotokoagulation verhindert folglich die schweren Gefäßkomplikationen.(Li et al., 2019)

Vitrektomie

Chirurgische Verfahren zur Behandlung bei retinalen Venenverschlüssen haben in den letzten Jahren deutlich an Wichtigkeit verloren. Die Vitrektomie wird angewendet bei venösen Verschlüssen mit persistierender Glaskörperblutung, traktiver Netzhautablösung, epiretinaler Membran oder signifikanter vitreomakulärer Traktion.(Berger et al., 2015; Feltgen, Hansen, & Agostini, 2017)

1.5.6. Vitreomakuläres Traktionssyndrom und epiretinale Gliose

Das Traktionssyndrom ist vielfältig und kann bei einer Reihe von Erkrankungen auftreten. Es betrifft die vitreoretinale Grenzmembran und bezeichnet eine pathologische hintere Glaskörperabhebung. Dadurch wird ein Zug (Traktion) mitunter auf die Makula ausgeübt, was zu einer Visusminderung und Metamorphopsien führen kann, wobei die Makula teils an manchen Stellen noch angeheftet sein kann (siehe Abb. 4). Wie auch schon im oberen Abschnitt beschrieben, verliert der Glaskörper im Laufe des Lebens an Kollagenfasern, ist in der Folge nicht mehr so stabil und hebt sich von der Netzhaut ab. Dieser Zug führt auch zu einer Verdickung der Makula und endet oftmals im Makulaödem. Je nach Symptomatik und Verlauf der Traktion kann eine Vitrektomie in Betracht gezogen werden. (Grehn, 2012; G. K. Lang, 2008; Martins, Martins, Rodriguez, & Costa, 2015; Sachsenweger, 2003)

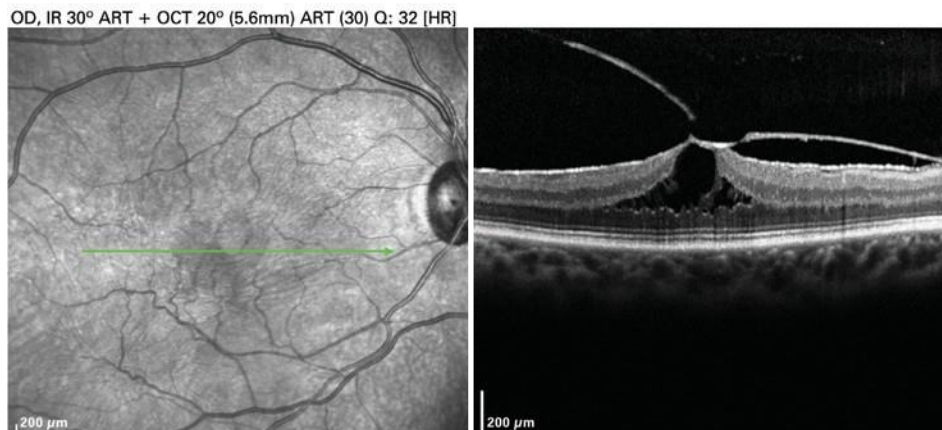


Abbildung 4: OCT-Befund bei vitreomakulärer Traktion und epiretinale Gliose; (Aus: Martins, T.G., et al., Vitreomacular traction syndromes. Einstein (Sao Paulo), 2015: p. 0.)

In der Folge eines Traktionssyndroms kann es zu einer epiretinalen Gliose kommen, da sich der nicht vollständig abgelöste Teil der Traktion zu einer feinen Membran aus Gliazellen als auch aus Hyalozyten umwandelt. Auch besteht die Möglichkeit, dass sich diese Membran bildet als Folge intraokulärer chirurgischer Eingriffe z.B. einer Laserbehandlung, wobei durch die Intervention Zellen freigesetzt werden, die sich dann zur Membran modifizieren.(Duker et al., 2013; Sebag, 2015; Zhao et al., 2013)

Die epiretinale Gliose, auch genannt „Macular Pucker“, bezeichnet eine Häutchenbildung im Bereich der Makula. Epidemiologisch betrachtet tritt die Erkrankung meist bei Menschen über dem 50. Lebensjahr und in 20-30% der Fälle beidseitig auf. Diese Membran kann die darunter liegende Netzhaut verformen und auf diese Zug ausüben. Symptomatisch führt dieses Krankheitsbild wieder zu Metamorphopsien, einer Visusminderung und funduskopisch zu einem „glitzernden cellophanartigen Reflex“. Therapeutisch kann ein sog. „Membranpeeling“ in Erwägung gezogen werden. Hierbei wird das Häutchen von der Netzhaut abgeschält.(Grehn, 2012; Hager, Ehrich, & Wiegand, 2005; Katira, Zamani, Berinstein, & Garfinkel, 2008; Khokhar, Rab, & Akhtar, 2003; Sachsenweger, 2003)

Studien zur Makula Pucker Chirurgie aus dem Jahre 2012 ergaben, dass es von Vorteil sei die ILM zuerst anzufärben und dann in der Folge zu entfernen, da bei einer „simplen“ Entfernung der epiretinalen Membran nur in $\frac{1}{3}$ der Fälle die ausreichende Trennung des fibrozellulären Gewebes gelingt. In $\frac{2}{3}$ der Fälle teilt sich der Glaskörper und hinterlässt anschließend über 20% der Zellen, welche wieder die Gefahr in sich bergen zu proliferieren und eine neue epiretinale Gliose hervorzurufen.(Bottos et al., 2015; Gandorfer et al., 2012)

1.6. Fragestellung

Inhalt dieser klinischen, retrospektiven Studie ist die Analyse eines Patientenkollektivs mit retinaler Venenverschlusskrankheit innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 6 Monaten nach Erstauftreten des Verschlusses. Das Patientenkollektiv wurde in 2 Gruppen eingeteilt. **Gruppe A** erhielt eine Therapie mit VEGF-Inhibitoren wie Ranibizumab, Aflibercept oder Bevacizumab, während **Gruppe B** keinerlei intravitreale Therapie erhielt.

Ziel der Arbeit ist es, die Entwicklung der vitreoretinalen Grenzfläche hinsichtlich morphologischer und funktioneller Aspekte zu untersuchen. Hierfür wurde die Dokumentation aus den Patientenakten sowie Informationen und Parameter aus der optischen Kohärenztomographie (OCT) und Fluoreszeinangiographie herangezogen.

Folgende Fragen sollen mit der vorliegenden Studie beantwortet werden:

- a) Welche Unterschiede gab es zwischen **Gruppe A** und **Gruppe B**?
- b) Wie häufig zeigte sich eine Glaskörperanlage vor IVOM in **Gruppe A**?
- c) Wie häufig zeigte sich eine Glaskörperabhebung nach IVOM in **Gruppe A**?
- d) Gab es signifikante Veränderungen an der VRG (Gliosen, vitreomakuläre Traktion, Veränderungen bezüglich der Glaskörpergrenzfläche) im Verlauf von 6 Monaten in **Gruppe A und B**?

2. Patienten und Methoden

2.1. *Kriterien für die Auswahl der Patienten*

Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der vitreoretinalen Grenzfläche (VRI) von Patienten mit retinalen Venenverschlüssen bei einer vorbehandelten **Gruppe A** im Vergleich zu einer behandlungsnativen **Gruppe B**. **Gruppe A** umfasste 40 Patienten, **Gruppe B** umfasste 42 Patienten. Die **Gruppe A** wurde einmal in einem Zeitraum von 0 bis 6 Monaten vor der Behandlung untersucht; und einmal in einem Zeitraum von mehr als 6 Monaten nach der Behandlung. Die **Gruppe B** wurde nur bei Erstdiagnose untersucht. Die Patienten mit Katarakt wurden in die Studie miteinbezogen. Die Gesamtanzahl der Patienten beläuft sich auf 82. Alle Patienten, die während des Beobachtungszeitraums eine pars plana Vitrektomie (PPV) erhielten, wurden aus der Studie genommen.

Das mittlere Patientenalter betrug 71,28 Jahre (Standardabweichung 11,63).

Der Median des Patientenalters lag bei 72 Jahren.

Nur 6% unserer Probanden waren zwischen 38 und 50 Jahre alt. 12% erfasste die unter 60-Jährigen; den größten Anteil von 28% machten die 61- bis 70-Jährigen aus, gefolgt von den 71- bis 80-Jährigen mit 27%. Die 81- bis 90-Jährigen waren mit 27% vertreten (siehe Abb. 5 und 6).

Die Ethikkommission hat keine Einwände gegen die Studie hervorgebracht und stimmt dieser vollumfänglich zu. Das Ethikvotum ist zustimmend.

Die folgenden Grafiken zeigen die Altersverteilung in unserem Patientenkollektiv:

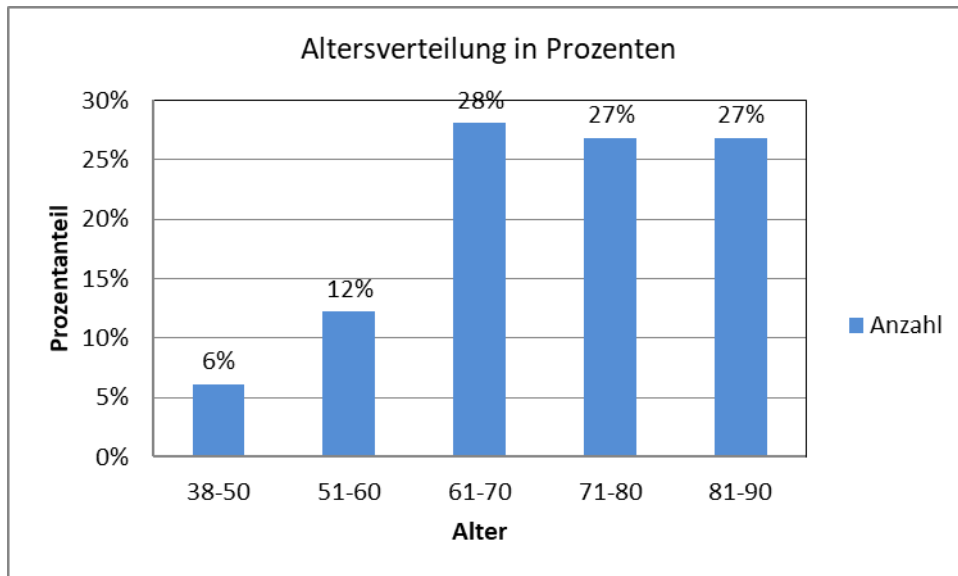


Abbildung 5: Prozentanteil der Altersverteilung der Probanden (Altersangabe in Jahren)

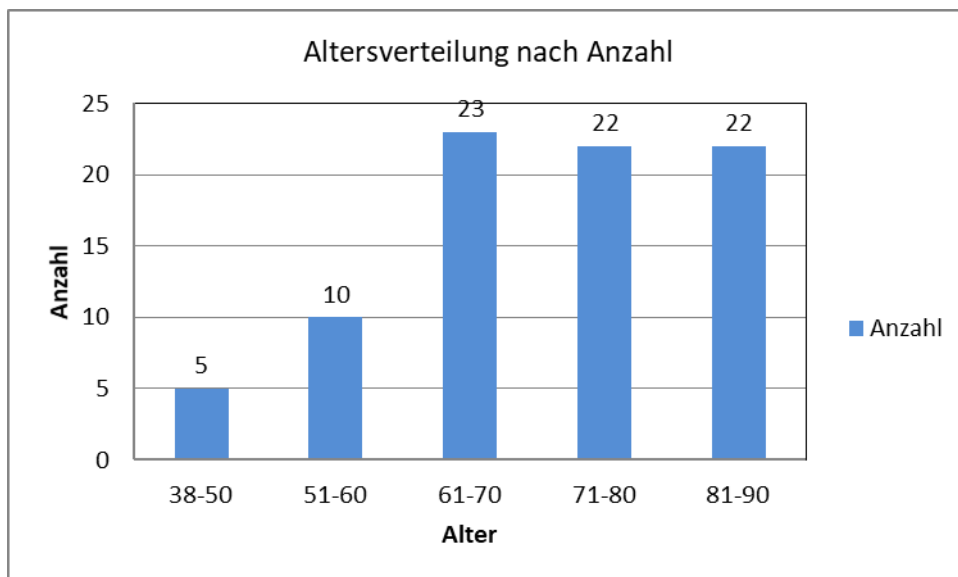


Abbildung 6: Anzahl der Altersverteilung der Probanden (Altersangabe in Jahren)

Unser Patientenkollektiv belief sich auf 44% der Patienten mit ZVV und auf 56% der Patienten mit VAV (siehe Abb. 7).

Es haben 50% Frauen und 50% Männer an der Studie teilgenommen (siehe Abb. 8).

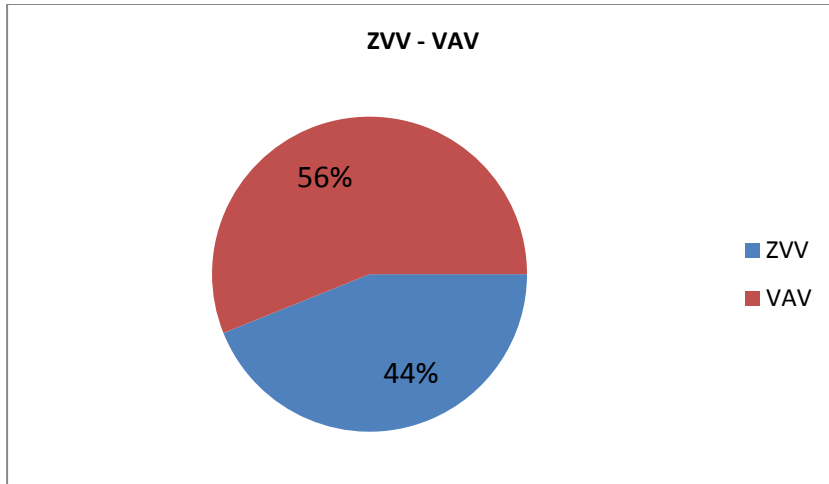


Abbildung 7: Prozentuale Anteile von Zentralvenenverschlüssen (ZVV) und Venenastverschlüssen (VAV) des Patientenkollektivs dieser Studie (Anzahl in %)

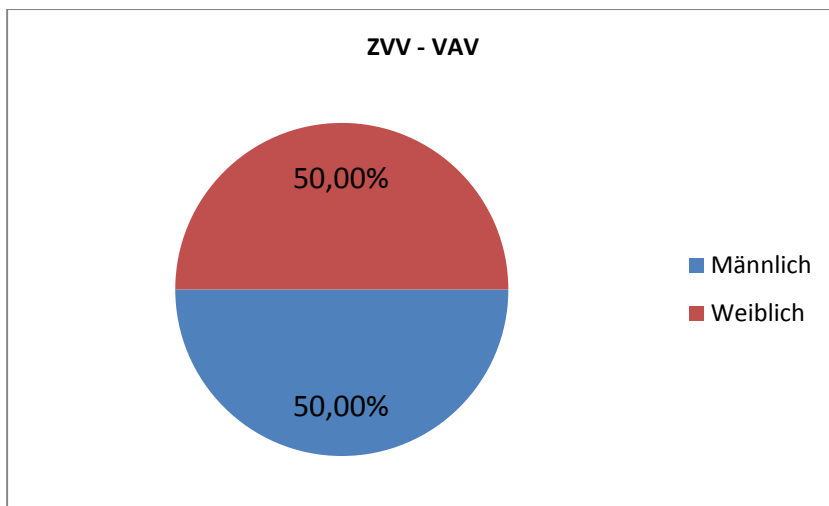


Abbildung 8: Prozentuale Verteilung des Geschlechts der Probanden (Anzahl in %)

Für die Klärung dieser Fragen wurde eine retrospektive Studie konzipiert. Es wurde die Dokumentation aus den Patientenakten sowie OCT- und FLA-Befunden herangezogen. Die FLA dient bei den retinalen Venenverschlüssen unter anderem dazu, den Verschluss genauer zu lokalisieren und Ischämien und Neovaskularisationen zu untersuchen.

Hierbei wurden bei möglichst vielen Patienten alle Besuche in der Bildgebung beim Verschluss erfasst, also bei Erstvorstellung, dann nach 6 Monaten. Sie wurden weiterverfolgt, um die Entwicklung von Symptomen zu erfassen. Die Daten wurden aus den Patientenakten entnommen und in eine Excel-Tabelle eingefügt.

2.2. Studientyp und Studiendesign

Inhalt dieser Studie ist die Analyse eines Patientenkollektivs, wie oben beschrieben, mit retinaler Venenverschlusskrankheit innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 6 Monaten nach Erstauftreten des Verschlusses. Die Patienten haben entweder eine Therapie mit VEGF-Inhibitoren wie Ranibizumab, Aflibercept oder Bevacizumab (**Gruppe A**) oder keinerlei intravitreale Therapie (**Gruppe B**) erhalten. Die 40 Patienten in **Gruppe A** erhielten eine intravitreale Medikation binnen der 6 Monate. Die 42 Patienten der **Gruppe B** erhielten keine intravitreale oder sonstige Medikation, wurden also nativ beobachtet. Zusätzlich wurden von uns die Anzahl der Spritzen in dem 6-monatigen Beobachtungszeitraum zwischen Erstdiagnose und 1. Follow-up gezählt. Die Spritzengaben beliefen sich auf Werte zwischen 1 und 7 Stück pro Patient. Der Mittelwert der intravitrealen Injektion beläuft sich auf 2,51. (O'Day et al., 2020; Spooner, Fraser-Bell, Hong, & Chang, 2020)

Ziel der Arbeit ist es die Entwicklung der vitreoretinalen Grenzfläche zu analysieren und mögliche Unterschiede dieser Entwicklung auf Grund verschiedener Therapieansätze darzustellen. Die intravitreale Therapie soll im Langzeitverlauf analysiert und hinsichtlich ihrer Morphologie (OCT und FLA) dargestellt werden, um Schlüsse ziehen zu können über sowohl Bildgebungsmethoden als auch therapeutische Vorgehensweisen.

Die OCT- und FLA-Befunde wurden beurteilt nach den Kriterien, die für eine vitreoretinale Grenzfläche aussagekräftig sind. Dazu zählt auch das Vorkommen einer vitreoretinalen Traktion (VMT). Bezüglich der Glaskörper-Adhäsion haben wir unterschieden zwischen anliegendem Glaskörper und hinterer Glaskörperabhebung. Ferner wurde das

Auftreten einer Gliose untersucht. Alle diese Parameter werteten wir zweimal aus, also zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im Verlauf nach 6 Monaten.

Die das primäre Studienziel betreffenden Kriterien sollten konfirmativ analysiert werden, wobei ein Niveau von global $p=0,05$ als signifikant angesehen wurde.

Bezüglich der Häufigkeitsraten sollte zum Vergleich je nach Ausprägungsart und Umfang der t-Test bei verbundenen Stichproben für die quantitative Analyse zur Anwendung kommen. Für die qualitative Analyse eignete sich der McNemar-Test.

2.3. Qualitative Beurteilung Bildgebung bei Patienten mit RVV

Die optische Kohärenztomographie macht es möglich die einzelnen Schichten der Netzhaut (Retina) gut beurteilen zu lassen (siehe Abb. 9).

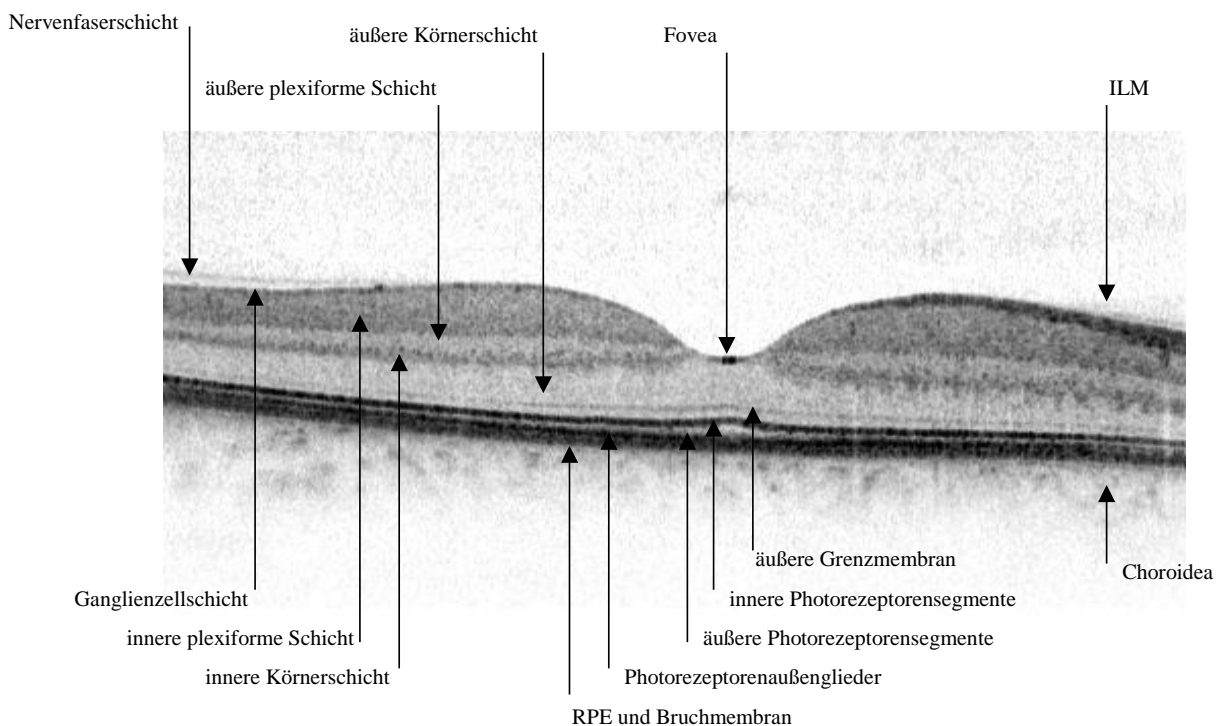


Abbildung 9: Schichten der Netzhaut in der optischen Kohärenztomographie

In Abbildung 10a zeigt sich bei einem Patienten mit Venenastverschluss ein begleitendes Makulaödem im Bereich der Fovea zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Der Glaskörper stellt sich als abgehoben dar und es ist eine leichte epiretinale Gliose sichtbar.

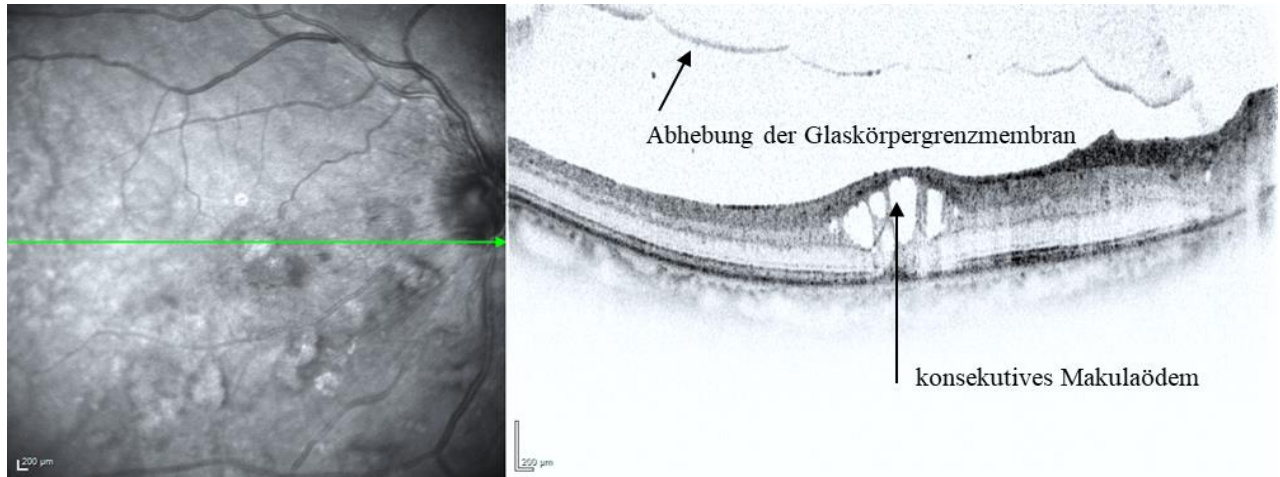


Abbildung 10a: VAV mit konsekutivem Makulaödem im Bereich der Fovea bei Erstdiagnose in der IR (links) und in der SD-OCT-Bildgebung (rechts). Der Glaskörper zeigt sich vom hinteren Pol abgehoben.

In der Abbildung 10b ist eine Aufnahme desselben Patienten 6 Monate nach Erstdiagnose zu sehen. Das zystoide Makulaödem und die epiretinale Gliose haben zugenommen.

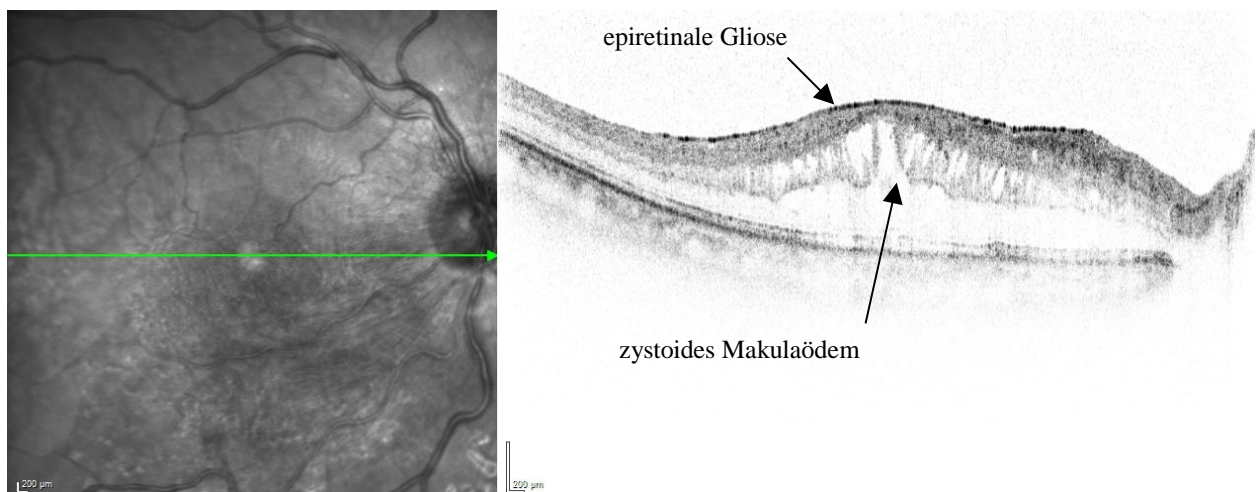


Abbildung 10b: 6 Monate nach Erstdiagnose zeigt sich eine Zunahme des zystoiden Makulaödems und der epiretinalen Gliose.

In der Abbildung 11a ist bei einem Patienten mit Zentralvenenverschluss bei Erstdiagnose ein konsekutives zystoides Makulaödem im Bereich der Fovea sichtbar. Der Glaskörper ist am hinteren Pol noch anliegend. Der Patient hat zum Zeitpunkt dieser Aufnahme einen Visus von 0,4' (Visus LogMAR 0,39).

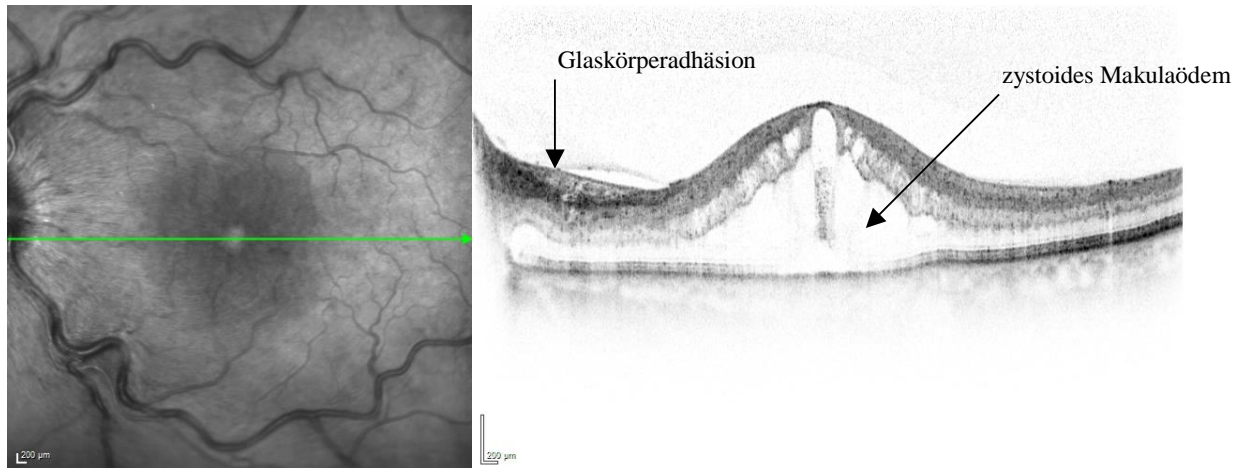


Abbildung 11a: ZVVK mit konsekutivem zystoidem Makulaödem im Bereich der Fovea bei Erstdiagnose in der IR (links) und in der SD-OCT-Bildgebung (rechts). Der Glaskörper zeigt sich am hinteren Pol anliegend. Visus zu diesem Zeitpunkt 0,4'.

In der Abbildung 11b fällt 6 Monate nach Erstdiagnose eine deutliche Reduktion der intraretinalen Flüssigkeit nach intravitrealer Medikation auf. Der Glaskörper heftet an der Papille an und die Glaskörper-Grenzmembran ist vom hinteren Pol abgelöst. Der Visus blieb unverändert bei 0,4 (Visus LogMAR 0,39).

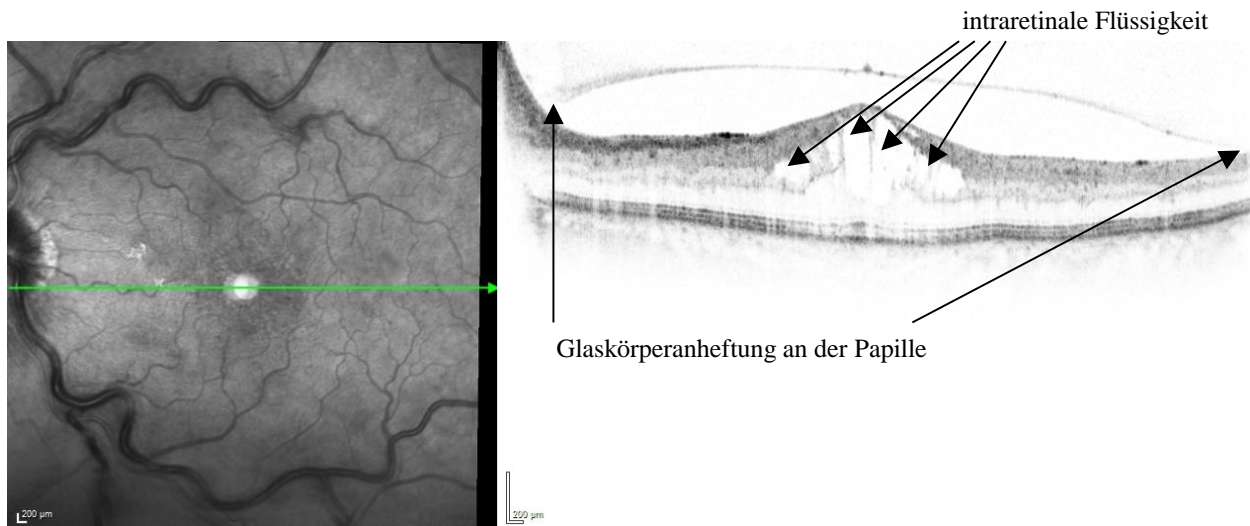


Abbildung 11b: 6 Monate nach Erstdiagnose zeigt sich unter intravitrealer Therapie eine deutliche Reduktion der intraretinalen Flüssigkeit in der SD-OCT (rechts). Die Glaskörper-Grenzmembran zeigt sich vom hinteren Pol abgelöst und heftet noch an der Papille. Visus zu diesem Zeitpunkt 0,4.

In Abbildung 12a sieht man bei einem Patienten mit Zentralvenenverschluss bei Erstdiagnose keine intra- und subretinale Flüssigkeit. Die foveale Depression ist erhalten und die Glaskörper-Grenzmembran ist am hinteren Pol anliegend.

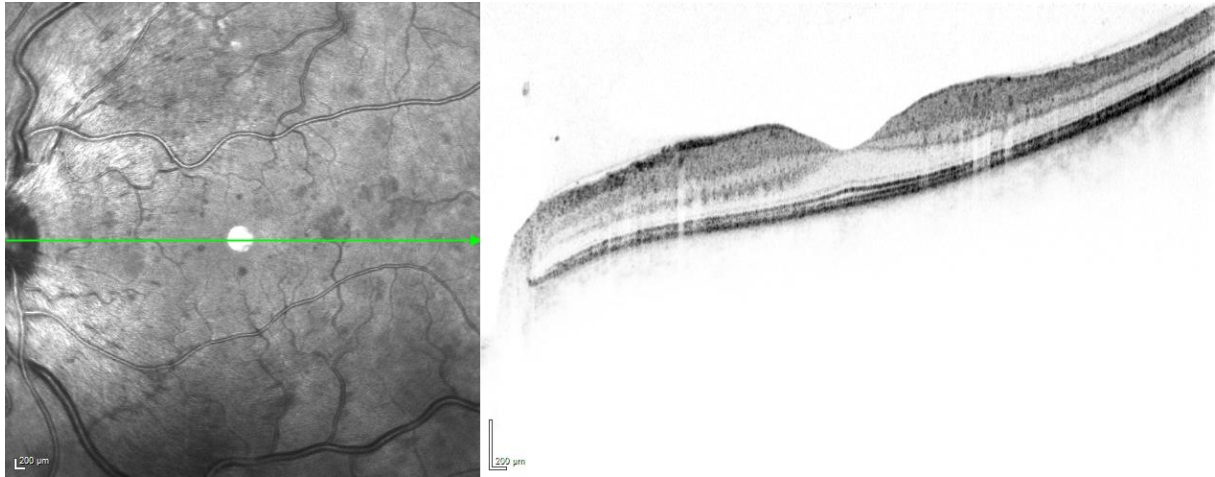


Abbildung 12a: ZVU bei Erstdiagnose in der IR (links) und in der SD-OCT-Bildgebung (rechts). Intra- und subretinal zeigt sich keine Flüssigkeit, die foveale Depression ist erhalten und die Glaskörper-Grenzmembran ist am hinteren Pol anliegend.

Die Abbildung 12b zeigt denselben Patienten 6 Monate nach Erstdiagnose. Es ist eine deutliche Ausbildung eines zystoiden Makulaödems, sowie eine epiretinale Membran im papillomakulären Bündel sichtbar.

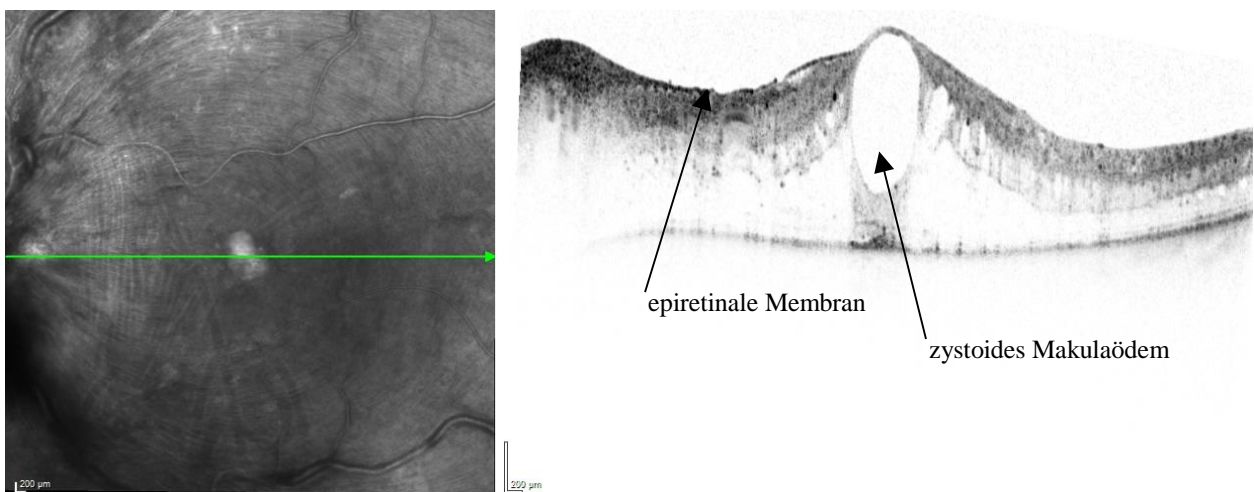


Abbildung 12b: 6 Monate nach Erstdiagnose zeigt sich eine deutliche Ausbildung eines zystoiden Makulaödems, sowie eine epiretinale Membran im papillomakulären Bündel.

In Abbildung 13 handelt es sich um die Aufnahme eines Patienten mit Zentralvenenverschluss 6 Monate nach Initialdiagnose. Hierbei ist eine Anheftung des Glaskörpers im Bereich der Fovea und im Bereich der Papille zu sehen. Der Sehnervenkopf stellt sich als noch deutlich prominent dar. Der Visus lag zu diesem Zeitpunkt bei 0,3' (Visus LogMAR 0,52).

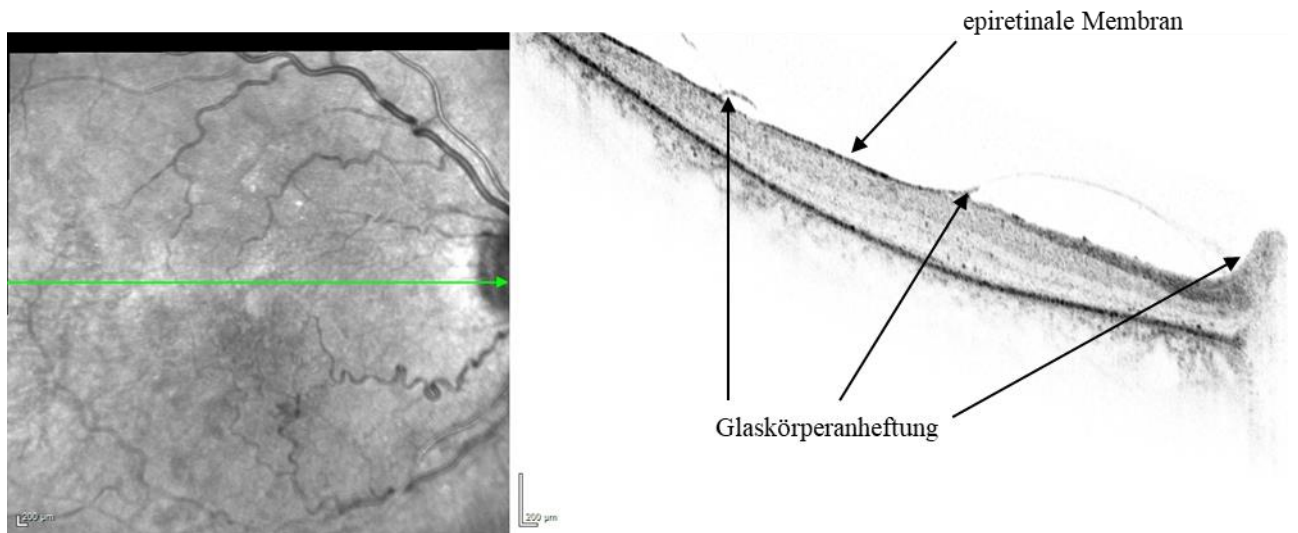


Abbildung 13: ZVV 6 Monate nach Erstdiagnose in der IR (links) und in der SD-OCT (rechts). Es zeigt sich im Schnittbild eine Anheftung des Glaskörpers im Bereich der Fovea und im Bereich der Papille (siehe Pfeile). Auch ist eine epiretinale Membran und Atrophie der Netzhautschichten sichtbar. Visus zu diesem Zeitpunkt 0,3'.

2.4. Auswertung und Statistik

Für die statistische Analyse der Rohdaten haben wir das Programm SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) verwendet. Verglichen wurde die Qualität der unterschiedlichen Besuchstermine in der Bildgebung miteinander. Diese Qualitätsmerkmale wurden weiterhin in Abhängigkeit von intravitrealer Medikamentengabe in den Glaskörper und Kriterien der vitreoretinalen Grenzfläche (Glaskörperadhäsion, hintere Glaskörperabhebung, Gliose und vitreomakuläre Traktion) graphisch dargestellt und statistischen Tests unterzogen. Ein P-Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1. Einteilung und Gliederung für die Auswertung

Wir haben unsere **82 Patienten** bei der Auswertung in **2 Gruppen** eingeteilt:

Gruppe A stellt eine Verlaufsgruppe im Rahmen einer longitudinalen Untersuchung dar.

Gruppe B stellt eine native Gruppe ohne Vorbehandlung zum Zeitpunkt der Erst-diagnose dar.

Gruppe A:

a) RVV (ZVV+VAV) mit IVOM Gabe (40 Patienten) – 0-6 Monate vorbehandelt base-line (Gruppe A)

- ZVV mit IVOM Gabe (18 Patienten)
- VAV mit IVOM Gabe (22 Patienten)

b) RVV (ZVV+VAV) mit IVOM Gabe (40 Patienten) – mehr als 6 Monate vorbehandelt (Gruppe A)

- ZVV mit IVOM Gabe (18 Patienten)
- VAV mit IVOM Gabe (22 Patienten)

Gruppe B:

RVV (ZVV+VAV) ohne IVOM Gabe (42 Patienten) – 0 Monate nicht vorbehandelt nativ (Gruppe B)

- ZVV ohne IVOM Gabe (18 Patienten)
- VAV ohne IVOM Gabe (24 Patienten)

Die **Gruppe A** (RVV mit IVOM) besteht aus 40 Patienten und wurde vorbehandelt. Sie wurde einmal in einem Zeitraum von 0 bis 6 Monaten beobachtet (**grüne Diagramme**), und einmal nach 6 Monaten (**rote Diagramme**).

Die **Gruppe B** (RVV ohne IVOM) besteht aus 42 Patienten und hat keinerlei medikamentöse Therapie erhalten. Sie wurde nur nativ zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beobachtet (**blaue Diagramme**).

3.2. Vitreoretinale Veränderungen

3.2.1. Präsenz einer Glaskörperadhäsion

RVV mit IVOM Glaskörperadhäsion

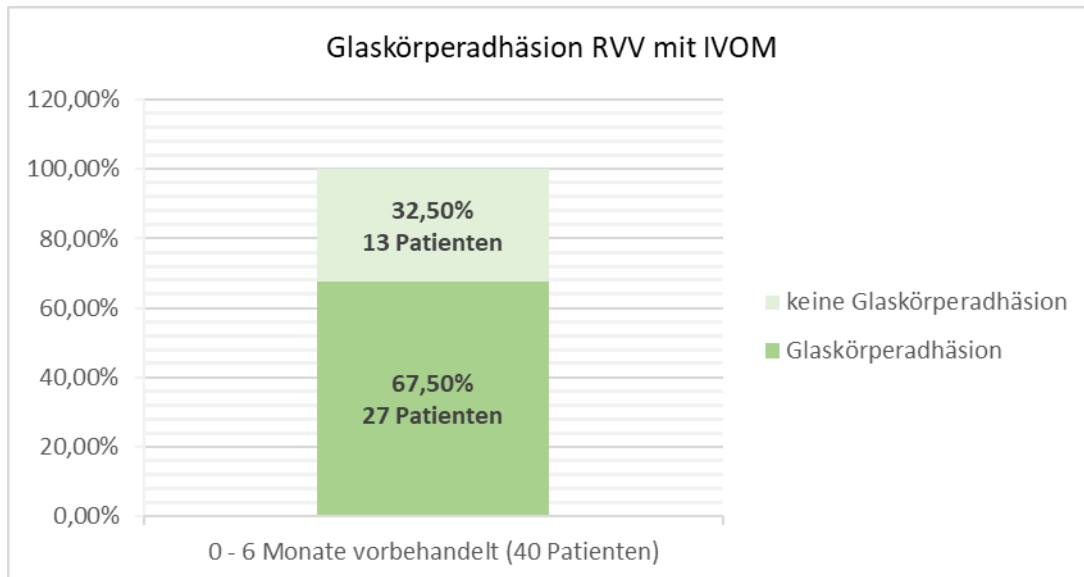


Abbildung 14: RVV mit IVOM Glaskörperadhäsion (baseline)

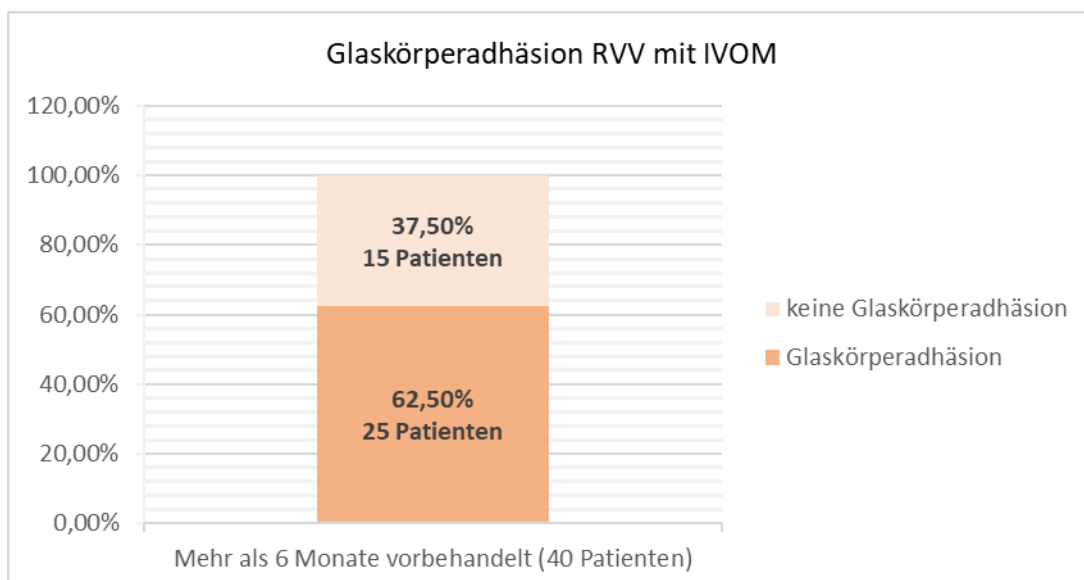


Abbildung 15: RVV mit IVOM Glaskörperadhäsion (nach 6 Monaten)

Bei unserem gesamten RVV-Patientenkollektiv mit IVOM-Gabe (**Gruppe A**) (40 vorbehandelte Patienten) war nach 6 Monaten eine Abnahme der Glaskörperadhäsionen um 5% (2 Patienten) zu beobachten (siehe Abb. 14 und 15). Es zeigte sich keine Signifikanz ($p= 0,625$, McNemar-Test).

RVV ohne IVOM Glaskörperadhäsion

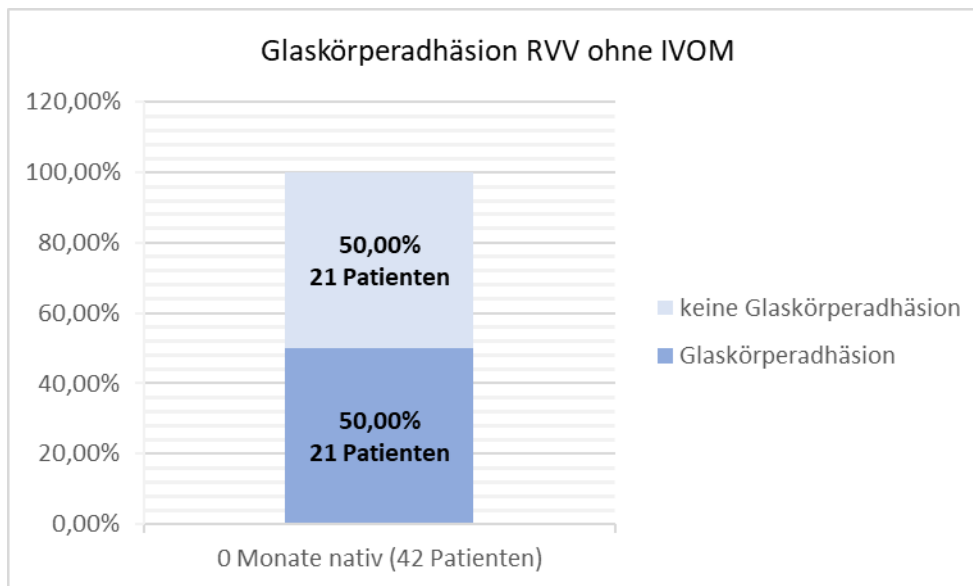


Abbildung 16: RVV ohne IVOM Glaskörperadhäsion (nativ)

RVV-Patienten ohne IVOM (**Gruppe B**) (42 nicht vorbehandelte Patienten) wiesen in 50% (21 Patienten) bei Erstdiagnose eine Glaskörperadhäsion auf (siehe Abb. 16).

ZVV mit IVOM Glaskörperadhäsion

Eine vollständige Glaskörperadhäsion zeigt sich in 83,33% aller Patienten mit ZVV, die mit IVOM behandelt wurden (18 vorbehandelte Patienten aus **Gruppe A**). Nach 6 Monaten lässt sich keine signifikante Abnahme der Glaskörperadhäsion auf 72,22% beobachten. ($p= 0,5$, McNemar-Test)

VAV mit IVOM Glaskörperadhäsion

Bei den Patienten mit VAV aus **Gruppe A** (22 vorbehandelte Patienten), zeigte sich nach 6 Monaten keine Veränderung hinsichtlich der Glaskörperadhäsion. Diese zeigte sich in 12 der Patienten (54,55%). ($p= 1$, McNemar-Test)

3.2.2. Präsenz einer hinteren Glaskörperabhebung

RVV mit IVOM hintere Glaskörperabhebung

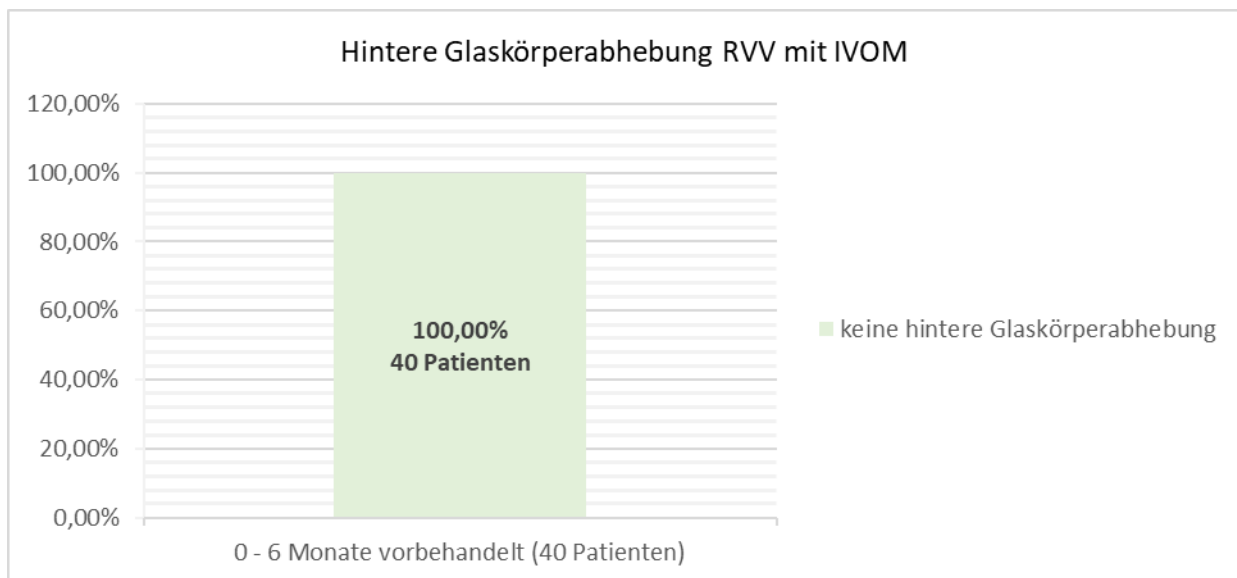


Abbildung 17: RVV mit IVOM hintere Glaskörperabhebung (baseline)

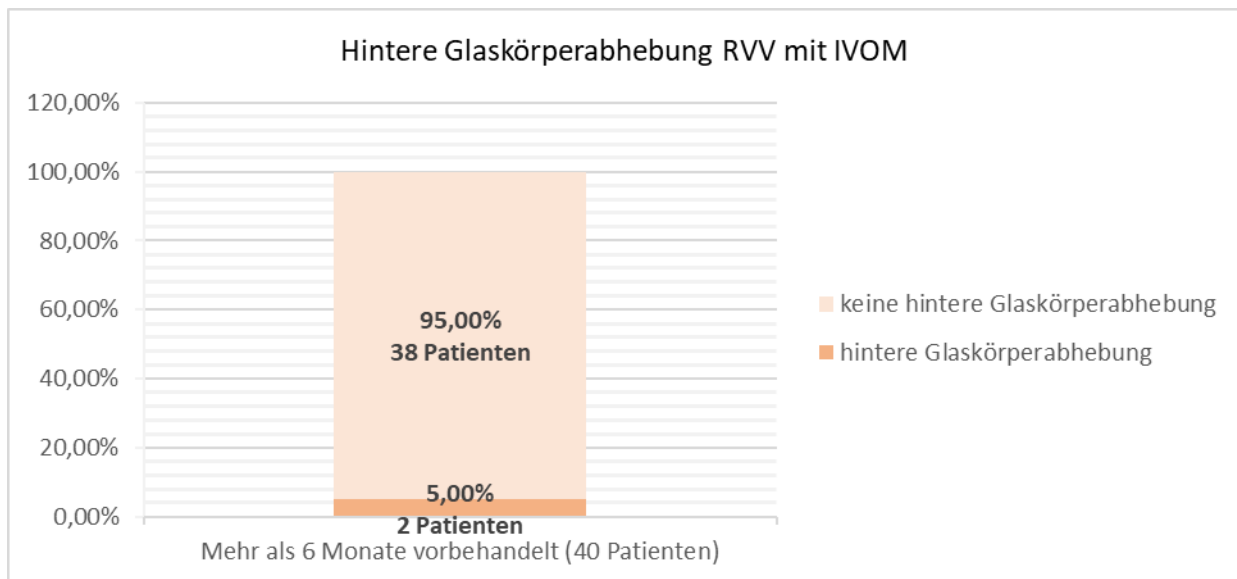


Abbildung 18: RVV mit IVOM hintere Glaskörperabhebung (nach 6 Monaten)

Bei allen RVV-Patienten mit IVOM (**Gruppe A**) (40 vorbehandelte Patienten) zeigte sich im Verlauf von 6 Monaten keine signifikante Zunahme der kompletten hinteren Glaskörperabhebung (siehe Abb. 17 und 18). Insgesamt konnte bei 2 der 40 Patienten (5%) nach 6 Monaten eine hintere Glaskörperabhebung beobachtet werden. Bei Erstdiagnose war bei keinem der Patienten eine hintere Glaskörperabhebung in der OCT nachzuweisen. ($p = 0,5$, McNemar-Test)

RVV ohne IVOM hintere Glaskörperabhebung

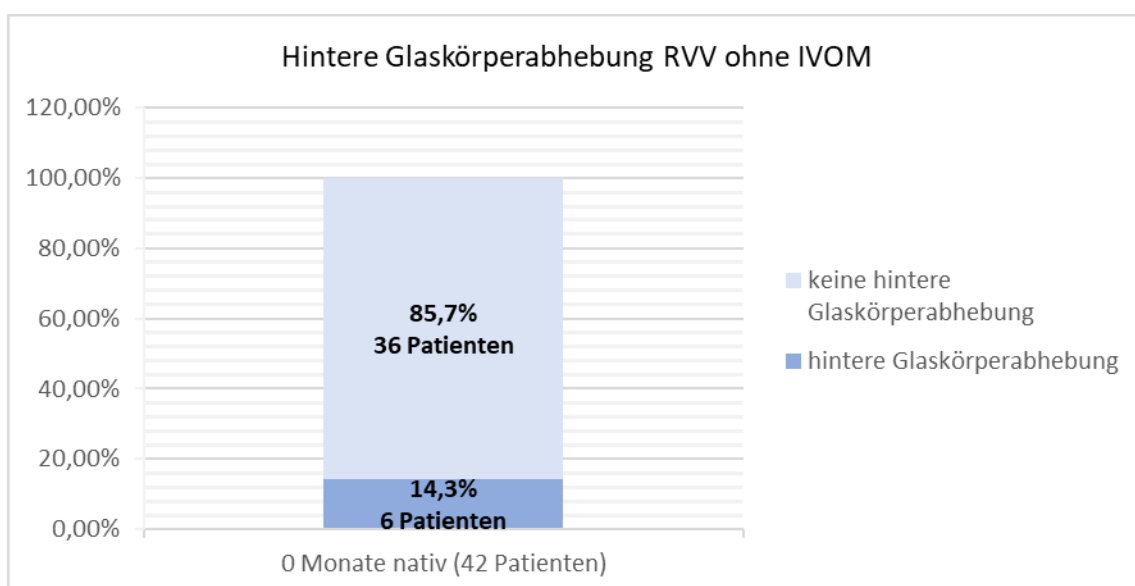


Abbildung 19: RVV ohne IVOM hintere Glaskörperabhebung (nativ)

Eine vollständige hintere Glaskörperabhebung fand sich bei Erstdiagnose bei 6 der Patienten mit RVV ohne IVOM (**Gruppe B**) (42 nicht vorbehandelte Patienten) (siehe Abb. 19).

ZVV mit IVOM hintere Glaskörperabhebung

Eine komplette hintere Glaskörperabhebung konnte bei Patienten mit ZVV aus **Gruppe A** (18 vorbehandelte Patienten) bei keinem der Patienten aufgezeigt werden.

VAV mit IVOM hintere Glaskörperabhebung

Bei VAV Patienten, die mit IVOM behandelt wurden (22 vorbehandelte Patienten aus **Gruppe A**), konnte bei Erstdiagnose keine komplette hintere Glaskörperabhebung ausgemacht werden. Nach 6 Monaten fand sich eine hintere Glaskörperabhebung in 9,09 % der Fälle. ($p= 0,5$, McNemar-Test)

3.2.3. Präsenz einer vitreomakulären Traktion

RVV mit IVOM vitreomakuläre Traktion

Bei keinem der Patienten mit RVV und IVOM (**Gruppe A**) (40 vorbehandelte Patienten) konnte sowohl vor als auch nach Ablauf der 6 Monate eine VMT festgestellt werden.

RVV ohne IVOM vitreomakuläre Traktion

Eine VMT zeigte sich bei keinem der RVV-Patienten ohne IVOM (**Gruppe B**) (42 nicht vorbehandelte Patienten).

3.2.4. Präsenz einer Gliose

RVV mit IVOM Gliose

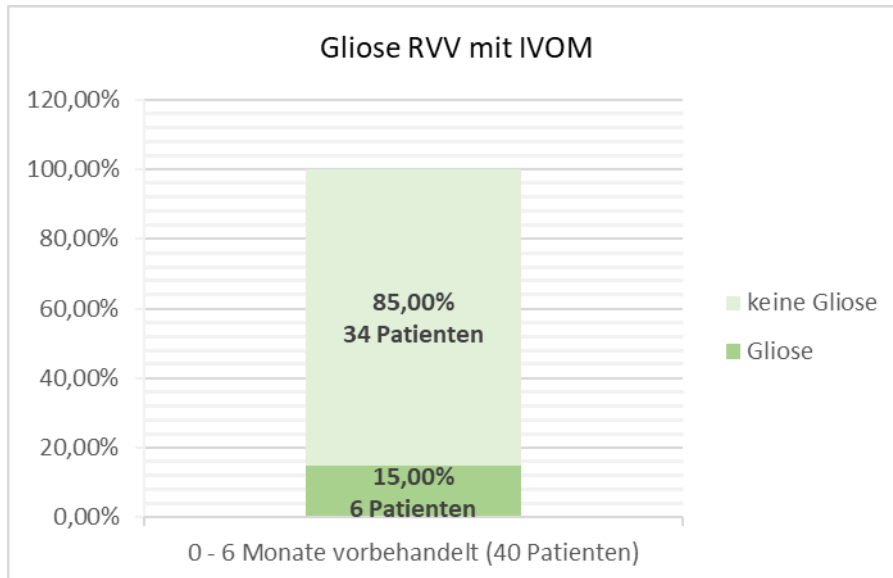


Abbildung 20: RVV mit IVOM Gliose (baseline)

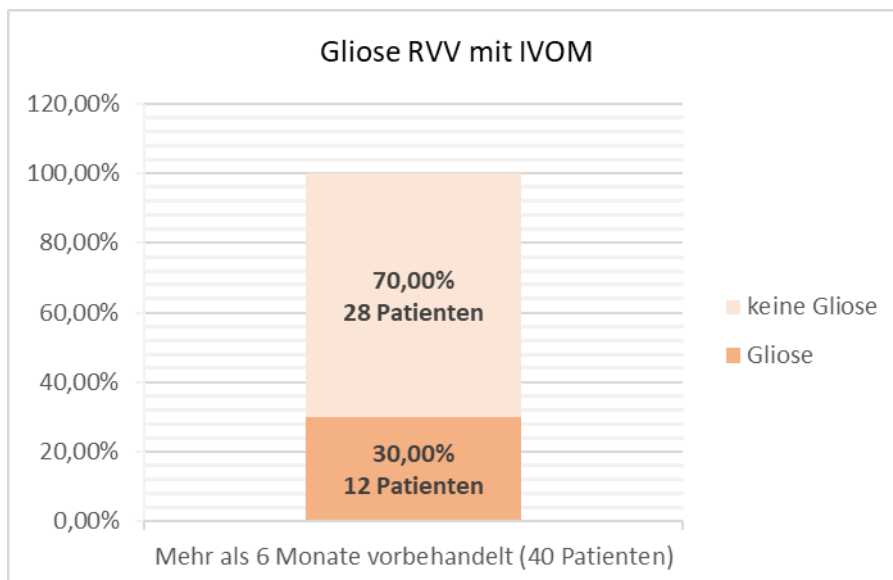


Abbildung 21: RVV mit IVOM Gliose (nach 6 Monaten)

Die RVV-Patienten mit IVOM (**Gruppe A**) (40 vorbehandelte Patienten) wiesen bei Erstdiagnose in 15% der Fälle eine Gliose auf (siehe Abb. 20 und 21). Nach 6 Monaten war eine Gliose bei 30% dieser 40 Patienten nachweisbar. ($p= 0,07$, McNemar-Test)

RVV ohne IVOM Gliose

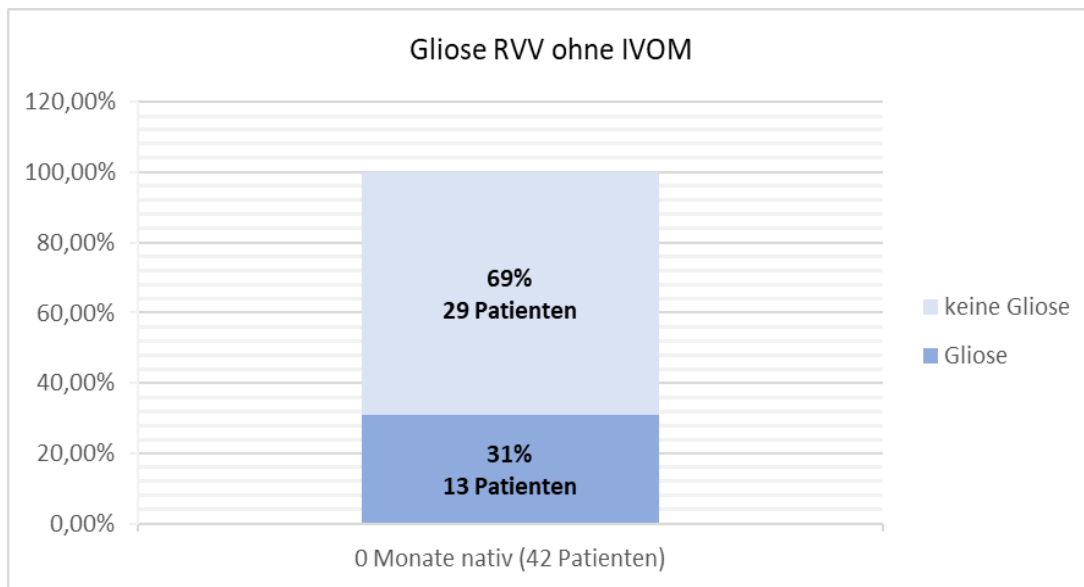


Abbildung 22: RVV ohne IVOM Gliose (nativ)

13 der insgesamt 42 nativen RVV Patienten ohne IVOM (**Gruppe B**) zeigten bei Erstdiagnose eine epiretinale Gliose (siehe Abb. 22).

ZVV mit IVOM Gliose

Insgesamt konnte bei einem Patienten (5,56%) bei Erstdiagnose des ZVV mit IVOM (18 vorbehandelte Patienten aus **Gruppe A**) eine epiretinale Membran in der SD-OCT auffindig gemacht werden. Nach 6 Monaten fand sich keine signifikante Zunahme. Insgesamt zeigten 4 ZVV-Patienten (22,22%) nach erfolgter IVOM eine epiretinale Membran. ($p=0,375$, McNemar-Test)

VAV mit IVOM Gliose

Bei VAV-Patienten unter IVOM-Gabe (22 vorbehandelte Patienten aus **Gruppe A**) war eine Gliose in 22,73% der Fälle nachweisbar. Nach 6 Monaten ergab sich keine signifikante Zunahme der Gliose auf 36,36%. ($p=0,25$, McNemar-Test)

Entwicklung einer Gliose bei Patienten mit RVV mit IVOM

Bei 7 Patienten aus **Gruppe A** entwickelte sich innerhalb der 6 Monate eine epiretinale Membran (siehe Tabelle 1).

Gliose RVV mit IVOM (Gruppe A)

	Absolute Anzahl	Anzahl in % (n = 40)
Gliose RVV (vorbehandelt) am Anfang	5	12,5 %
Gliose RVV (vorbehandelt) nach 6 Monaten	12	30 %
Entwicklung Gliose RVV (vorbehandelt) während der 6 Monate	7	17,5 %
Entwicklung Gliose mit Adhäsion an Papille und Fovea	2	5 %
Entwicklung Gliose mit Glaskörper Adhäsion	5	12,5 %

Tabelle 1: Übersicht Gliosen bei Patienten RVV mit IVOM (Gruppe A)

Ob eine Zunahme der Gliosen durch Anti-VEGF oder durch pathologische Erkrankungen verursacht wurde, bleibt dahingestellt. In jedem Fall ergaben die nach 6 Monaten vorbehandelten Patienten ähnliche Prozentzahlen wie die nativen Patienten.

3.3. Übersicht Veränderungen der vitreoretinalen Grenzfläche

Die folgende Tabelle zeigt die Veränderungen der vitreoretinalen Grenzfläche als Übersicht.

Kriterium VRG	RVV mit IVOM (n = 40)			RVV ohne IVOM (n = 42)			ZVV mit IVOM (n = 18)			VAV mit IVOM (n = 22)		
	0 Monate	6 Monate	p-Wert	0 Monate	6 Monate	p-Wert	0 Monate	6 Monate	p-Wert	0 Monate	6 Monate	p-Wert
Glaskörperadhäsion	67,5 %	62,5 %	0,625	50 %	83,33 %	72,22 %	0,5	54,55 %	54,55 %	1,0		
Hintere Glaskörperabhebung	0,0 %	5,0 %	0,5	14,3 %	-	-	-	0,0 %	9,09 %	0,5		
Vitreomakuläre Traktion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Gliose	15 %	30 %	0,07	31 %	5,56 %	22,22 %	0,375	22,73 %	36,36 %	0,25		

Tabelle 2: Übersicht Veränderungen vitreoretinale Grenzfläche (VRG) (Angaben in %, p-Wert Erst-diagnose vs 6 Monate)

4. Diskussion

In dieser Studie wurde untersucht, ob es Veränderungen an der vitreoretinalen Grenzfläche bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen im Verlauf von 6 Monaten gibt.

Hierzu wurde eine Gruppe von nativen RVV Patienten (**Gruppe B**) verglichen mit einer Gruppe von vorbehandelten RVV Patienten (**Gruppe A**) in einem Zeitraum von 0 bis 6 Monaten.

Die Häufigkeit der Merkmale Glaskörperadhäsion, hintere Glaskörperabhebung, vitreomakuläre Traktion und Gliose wurde ermittelt. Eingeschlossen waren sowohl Patienten mit Zentralvenenverschlüssen als auch Venenastverschlüssen.

Des Weiteren wurde der Einfluss der Anti-VEGF-Therapie auf oben genannte Merkmale analysiert.

Randdaten

Das mittlere Patientenalter in unserer Studie lag bei 71,28 Jahren (SD= 11,63). Die Patienten der **Gruppe A** waren im Durchschnitt 71,08 Jahre alt, die Patienten der **Gruppe B** im Durchschnitt 71,48 Jahre alt.

Die Patientengruppen wurden in **2 RVV Gruppen** gegliedert:

Gruppe A RVV Patienten 0 bis 6 Monate mit intravitrealer Injektion vorbehandelt (RVV mit IVOM 0 Monate baseline)

Gruppe A RVV Patienten mehr als 6 Monate mit intravitrealer Injektion vorbehandelt (RVV mit IVOM nach 6 Monaten)

Gruppe B Native RVV Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (RVV ohne IVOM nativ)

Die Zusammensetzung der Patientengruppen unterlag dem Zufall, je nachdem, ob eine OCT-/ FLA-Untersuchung oder eine intravitreale Injektion in den von uns untersuchten Monaten bei den Patienten durchgeführt worden war. Bei der Altersverteilung unserer Probanden fiel ein Maximum von 28% der über 60 Jahre alten Patienten auf, was auf vermehrtes Auftreten von RVV mit zunehmendem Alter schließen lässt.

Die Geschlechterverteilung in unserem Patientenkollektiv war ausgewogen mit 50% Männern und 50% Frauen.

Auch die Art des Verschlusses machte keine großen Unterschiede in der Verteilung deutlich. Es fanden sich 44% Patienten mit ZVV und 56% Patienten mit VAV bei der Datenanalyse.

Keiner unserer Patienten hatte eine vitreomakuläre Traktion (VMT).

40 unserer gesamt 82 Patienten erhielten eine intravitreale Therapie (**Gruppe A**), 42 der Patienten keine intravitreale Therapie (**Gruppe B**).

Patienten mit Vitrektomie in der Vorgeschichte wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Veränderungen an der vitreoretinalen Grenzfläche vor und nach IVOM

In der Literatur finden sich hinsichtlich der Morphologie der vitreomakulären Grenzfläche bei retinalen Venenverschlüssen (RVV) nur sehr wenige Vergleichsdaten.

Im Folgenden sollen die einzelnen morphologischen Veränderungen am vitreoretinalen Interface diskutiert werden.

a) Welche Unterschiede gab es zwischen Gruppe A und B?

Vergleicht man die native Gruppe mit gesamt 42 Patienten (**Gruppe B**) mit der vorbehandelten Gruppe mit gesamt 40 Patienten (**Gruppe A**), so lassen sich folgende Unterschiede feststellen: Es lässt sich ein vermehrtes Auftreten von Glaskörperadhäsionen bei den vorbehandelten Patienten feststellen. Bei nativen Patienten traten diese mit 50% etwas weniger häufig auf als bei den vorbehandelten mit 67,5%. Die hintere Glaskörperabhebung macht Unterschiede in den Vergleichsgruppen bemerkbar. Während in der vorbehandelten **Gruppe A** keine hintere Glaskörperabhebung auftrat, hatten 14,3% aller Patienten der **Gruppe B** eine Glaskörperabhebung. Eine Gliose kam bei 31% aus **Gruppe B** vor, verglichen mit 15% der vorbehandelten **Gruppe A**. Zusammenfassend lassen die Ergebnisse erkennen, dass bei **Gruppe B** weniger Glaskörper angeheftet sind. Auch gab es ungefähr doppelt so viele Gliosen in dieser Gruppe. Vergleicht man unsere Studie mit der Studie von Singh et al. lassen sich einige ähnliche Ergebnisse erkennen. (Singh et al., 2017) In der Vergleichsstudie wurden 52 Augen untersucht. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Ausgangswerten von Patienten mit RVV bei Untersuchung der Untergruppen „vitreomakuläre Traktion“, „teilweise hinterer Glaskörperabhebung“ und „vollständiger hinterer Glaskörperabhebung“. In dieser Studie wurde zusätzlich noch der Verlauf des Makulaödems, nicht aber der Gliose analysiert. Es wurden wie in unserer Studie nur Patienten mit SD-OCT eingeschlossen. Im

Gegensatz zu unserer Studie wurden Patienten mit Gliose aus der Studie ausgeschlossen. Ob eine vermehrte Anheftung des Glaskörpers in der vorbehandelten Gruppe rein Zufall ist oder ob es einen Zusammenhang mit der IVOM Therapie gibt, bleibt offen. Aktuell wurde erforscht, dass andere Faktoren oder Zytokine neben VEGF mit Entzündungen und Netzhauthypoxie bei VAV assoziiert sein können.(Agarwal, Gupta, Jain, & Kumar, 2020) Dies könnte auch erklären, warum eine Gliose in der nativen **Gruppe B** als vermehrte Entzündungsreaktion auftrat. Es könnte auch ein Zusammenhang für eine vermehrte Glaskörperadhäsion bei **Gruppe A** bestehen.(Noma, Yasuda, & Shimura, 2019) Duker et al. assoziiert die vitreomakuläre Traktion (VMT) mit strukturellen Veränderungen in der Netzhaut im Gegensatz zur vitreomakulären Adhäsion (VMA).(Duker et al., 2013; Polito, Lanzetta, Del Borrello, & Bandello, 2003)

b) Wie häufig zeigte sich eine Glaskörperanlage vor IVOM in Gruppe A?

Es gab eine Glaskörperanlage in 67,5% der Fälle bei **Gruppe A** im Zeitraum 0 bis 6 Monaten vorbehandelt und in 62,5% der Fälle bei denselben Patienten in einem Zeitraum von mehr als 6 Monaten vorbehandelt.(Bertelmann et al., 2014) Innerhalb der 6 Monate sank also die Glaskörperanlage in 5% der Fälle bei der Gruppe der vorbehandelten Patienten. Da eine gemeinsame Adventitia an arteriovenösen Kreuzungen auftritt, werden die Venen durch arteriosklerotische Veränderungen komprimiert. Dies führt zur Thrombusbildung. Die Blut-Netzhautschanke wird durch den Verschluss zerstört. Verbindungen zwischen Kapillarzellen brechen auf, der Glaskörper hebt sich von der Retina. Die auftretende Ischämie triggert die Ausschüttung von Vasopermeabilitätsfaktoren VEGF.(Jaulim et al., 2013) VEGF-Inhibitoren wirken diesem Mechanismus in der frühen Phase entgegen.(Hayreh & Zimmerman, 2015)

c) Wie häufig zeigte sich eine Glaskörperabhebung nach IVOM in Gruppe A?

Es zeigte sich eine Glaskörperabhebung in 0% der Fälle bei **Gruppe A** Patienten im Zeitraum von 0 bis 6 Monaten vorbehandelt und in 5% der Fälle bei denselben Patienten in einem Zeitraum von mehr als 6 Monaten vorbehandelt. Innerhalb der 6 Monate stieg also die Glaskörperabhebung um 5% der Fälle bei dieser Gruppe. Es lässt sich vermuten, dass sich bei 5% der vorbehandelten Patienten innerhalb der 6 Monate der Glaskörper abgehoben hat. Diese Beobachtung widerspricht der Erklärung, dass VEGF-Inhibitoren eine vermehrte Glaskörperanlage bewirken können. Als Ursache der hinteren Glaskörperabhebung wird in manchen Studien die operative Intervention mit

IVOM benannt.(Spooner, Fraser-Bell, Hong, & Chang, 2019; Terao et al., 2014) Daher könnte die niedrige Injektionsfrequenz mit maximal 7 Injektionen in unserer Studie als einer der Gründe für die relativ seltene Entwicklung einer hinteren Glaskörperabhebung unter IVOM Therapie aufgeführt werden. Vielleicht könnte ein anderer Aspekt das zusätzliche Wirken von anderen Entzündungsmediatoren wie Zytokinen in einer späteren Phase die Ursache für eine vermehrte Glaskörperabhebung sein. Die Entzündungsreaktion nimmt durch andere Mediatoren zu und lässt Anti-VEGF weniger wirksam werden. Noma et al. nahmen dies in einer aktuellen Studie von 2019 als plausible Begründung für Veränderungen von VAV in der späten Phase an. Hier wurden allerdings nur Venenastverschlüsse untersucht.(Noma et al., 2019)

In den vorliegenden Vergleichsstudien von Hikichi et al.(Hikichi, Yoshida, Konno, & Trempe, 1996) und Avunduk et al.(Avunduk, Cetinkaya, Kapicioglu, & Kaya, 1997) konnte an Patienten mit RVV und hinterer Glaskörperabhebung ein vermindertes Auftreten von Neovaskularisationen und Makulaödem, verglichen mit Patienten ohne hintere Glaskörperabhebung, beobachtet werden. Ferner wird angenommen, dass ein anliegender Glaskörper ein Risikofaktor für persistierende Makulaödeme bei intravitrealer Therapie sein könnte. Hinsichtlich der Vergleichsliteratur finden sich zudem teils große Unterschiede in der Methodik, was die einzelnen Daten erschwert vergleichbar macht. Während Hikichi und Avunduk den Behandlungsverlauf an Hand eines Vorliegens oder Nichtvorliegens angiographischer Leckagen bei der abschließenden Kontrolluntersuchung beurteilten, so wurde in der vorliegenden Studie der bestkorrigierbare Visus und SD-OCT Bildgebung für die Verlaufsbeurteilung herangezogen.(Augustin et al., 2015; Avunduk et al., 1997; Groneberg, Trattinig, Feucht, Lohmann, & Maier, 2016; Hikichi et al., 1996; Hu et al., 2019)

Des Weiteren wurden in unserer retrospektiven Studie ausschließlich Patientendaten ausgewertet, die in einem Zeitraum 6 Monate nach Erstvorstellung in der Klinik erhoben wurden. Eine panretinale Photokoagulation hatte bei keinem der Patienten innerhalb der ersten 6 Monate stattgefunden. Eine Studie von Sebag et al.(Sebag et al., 1990) zeigte, dass auch die panretinale Photokoagulation einen Einfluss auf die Induktion der hinteren Glaskörperabhebung haben könnte.

d) Gab es signifikante Veränderungen am VRG (Gliosen, vitreomakuläre Traktion (VMT), Veränderungen bezüglich der Glaskörpergrenzfläche) im Verlauf von 6 Monaten in Gruppe A und B?

Veränderungen bezüglich der Glaskörpergrenzfläche

Ob die intravitreale Medikamentengabe (IVOM) einen signifikanten Einfluss auf die Morphologie der vitreoretinalen Grenzfläche hat, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

In unserer Studie zeigte sich eine Adhäsion des Glaskörpers in 67,5% der Augen (n=40) vor Beginn der intravitrealen Therapie. Nach Ablauf von 6 Monaten konnte zwar eine tendenzielle, jedoch keine signifikante Abnahme der Glaskörperadhäsion nach erfolgter IVOM in **Gruppe A** aufgezeigt werden.

Somit zeigen sich unsere Ergebnisse mit Resultaten aus der Literatur vergleichbar. In der internationalen Literatur finden sich kontroverse Ergebnisse hinsichtlich des Effekts von IVOM auf die vitreoretinale Grenzfläche. Eine prospektive, beobachtende Studie von Geck et al. (Geck et al., 2013) zeigte beispielsweise an 61 Augen mit verschiedenen retinalen Erkrankungen eine Induktion der hinteren Glaskörperabhebung in 24,5% der Fälle unter Therapie mit Anti-VEGF. Dahingegen war in einer groß angelegten Kohortenstudie von Veloso et al. (Veloso, Kanadani, Pereira, & Nehemy, 2015) eine Induktion der hinteren Glaskörperabhebung unter intravitrealer Therapie in lediglich 5,6% der Fälle zu beobachten, was in etwa den Ergebnissen der vorliegenden Studie entspricht (5%).

Auch in einer retrospektiven Studie von Singh et al. (Singh et al., 2017) wurden bei gesamt 52 Augen mit retinalen Gefäßverschlüssen keine signifikanten Änderungen der vitreoretinalen Grenzfläche gesehen. Dazu wurden die Augen der Patienten in die Gruppen „vitreomakuläre Traktion“, „keine Glaskörperabhebung“ und „Glaskörperabhebung ohne vitreomakuläre Adhäsion“ eingeteilt. In der vorliegenden Studie fand die Unterscheidung der vitreoretinalen Grenzfläche in die Gruppen Glaskörperadhäsion und hintere Glaskörperabhebung statt. In keiner der genannten Gruppen fand sich eine signifikante Änderung im Zeitraum von 6 Monaten nach Erstdiagnose und Therapie mit Anti-VEGF. Der Grund für die nicht signifikante Veränderung könnte auch der kurze Beobachtungszeitraum sein.

Gliose

Dennoch kam es in 15% der Fälle zu der Ausbildung einer epiretinalen Membran ($p=0,07$). In der vorliegenden Studie zeigte sich in 7 Augen die Ausbildung einer epiretina-

len Membran. In 7 Augen lag bei Diagnose des Erstverschlusses noch keine epiretinale Membran vor. Nach Ablauf der 6 Monate zeigte sich in 12 Augen eine epiretinale Gliose. In 5 der 7 Fälle war der Glaskörper sowohl vor als auch nach Ablauf der 6 Monate komplett anliegend.

Dies bestätigt Ergebnisse aus der Literatur, die die Entwicklung einer epiretinalen Gliose unter Anheftung der hinteren Glaskörpergrenzmembran beschreiben. Im klinischen Alltag findet sich oft eine epiretinale Membran als sekundäre vitreoretinale Veränderung bei Venenastverschlüssen.(Kang, Koh, & Lee, 2015) Die epiretinale Gliose bei retinalen Verschlüssen ist an Hand histologischer Charakteristika von der idiopathischen epiretinalen Gliose abzugrenzen.(Hiscott, Grierson, & McLeod, 1985) Als Grund dafür wird eine unterschiedliche Ausschüttung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren bei den jeweilig zu Grunde liegenden okulären Erkrankungen (Netzhautablösungen, entzündliche Erkrankungen, vaskuläre retinale Erkrankungen) gesehen.(Bochaton-Piallat et al., 2000; Harada, Mitamura, & Harada, 2006) Darüber hinaus korrelierten in Studien, die sich mit dem chirurgischen Outcome nach Vitrektomie mit Membranpeeling bei sekundär aufgetretenen Membranen auseinandersetzten, verschiedene Faktoren mit einem schlechteren post-operativen Ergebnis als bei idiopathischen epiretinalen Gliosen. Dazu zählten neben einem höheren mittleren Patientenalter auch ein schlechterer mittlerer bestkorrigierter Ausgangsvisus und eine dickere zentrale Makulaschicht-Dicke. Zhao et al.(Zhao et al., 2013) konnten nachweisen, dass insbesondere Hyalozyten einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung eines „Macular pucker“ oder dem „Vitreomacular traction syndrom“ (VMTS) haben. So scheint die Glaskörperadhäsion nachweislich einen direkten Einfluss auf die Entstehung einer epiretinalen Gliose zu haben.(Zhao et al., 2013)

In der vorliegenden Studie zeigte sich in 7 Augen, bei denen bei Erstdiagnose des retinalen Venenverschlusses in der SD-OCT keine epiretinale Membran nachweisbar war, nach Ablauf der 6 Monate die klare Ausbildung einer Gliose. So ist anzunehmen, dass ein Zusammenhang zwischen der Membranentwicklung und dem venösen Verschlussgeschehen besteht. Betrachtet man das Interface genauer, so findet sich in 5 der 7 Fälle eine vollständige und in 2 Augen eine unvollständige Glaskörperadhäsion.

Dies bestätigt wiederum Ergebnisse aus der Literatur, die eine Glaskörperadhäsion als prognostisch ungünstigen Faktor für die Entstehung einer epiretinalen Gliose einstufen.(Sebag, 2015)

Einen weiteren Faktor könnte darüber hinaus die intravitreale Eingabe von Anti-VEGF haben. In einer Studie von Marticorena et al.(Marticorena et al., 2011) wurde die Ent-

stehung sekundärer epiretinaler Membranen bei RVV unter Therapie mit Bevacizumab an insgesamt 25 Patienten mit RVV retrospektiv erfasst und an Hand von OCT-Bildern ausgewertet. Hierbei zeigte sich eine Inzidenz sekundärer epiretinaler Membranen von 16%. Auch in der „Blue mountain eye study“ (Mitchell, Smith, Chey, Wang, & Chang, 1997) wurden ähnliche Resultate (Inzidenz 16,1%) erhoben, wobei diese eine nicht interventionelle, sondern epidemiologische Beobachtungsstudie darstellt. Demnach ist hier von einem spontanen Auftreten der epiretinalen Membran Entwicklung auszugehen. In 17,5% der 40 Augen, die eine Therapie mit Anti-VEGF erhielten (**Gruppe A**), entwickelte sich eine sekundäre epiretinale Membran. Da es sich in der vorliegenden Studie um eine retrospektive beobachtende Studie handelt, die ein Follow-up nach 6 Monaten betrachtet, ist es schwer zu beweisen, dass die frühe Entstehung der epiretinalen Gliose dem Faktor einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie unterliegt. Dennoch finden sich in der Literatur Hinweise darauf, dass ein solcher Zusammenhang von Relevanz ist. Wise et al. (Wise, 1957) berichten über eine Ausbildung retinaler Fältelung bedingt durch eine sich kontrahierende epiretinale Membran 6 bis 12 Monate nach Erstdiagnose eines retinalen Venenverschlusses. In der Studie von Marticorena konnte eine schnelle Membranentwicklung bereits 6 bis 7 Wochen nach der ersten Injektion von Bevacizumab beobachtet werden. Interessanterweise lag die Erstdiagnose des retinalen Verschlussgeschehens zum Zeitpunkt der ersten intravitrealen Injektion bereits 5,5 bis 12,5 Monate zurück, was eher auf einen Einfluss der intravitrealen Therapie schließen lässt. (Nishimura, Machida, Tada, Oshida, & Muto, 2020)

In unserer Arbeit entwickelten 7 Patienten nach RVV eine epiretinale Membran (ERM). Davon erhielten 4 Patienten bereits in der ersten Woche nach Erstdiagnose die erste intravitreale Injektion (3 mal Bevacizumab, 1 mal Ranibizumab), 2 Patienten nach 5 Wochen (1 mal Bevacizumab, 1 mal Ranibizumab) und 1 Patient 11 Wochen nach Erstdiagnose die erste Injektion. Auf Grund des frühen Therapiebeginns von weniger als 3 Monaten nach Erstdiagnose des Verschlussgeschehens lässt sich in unserer Studie kein Hinweis für einen Einfluss von Anti-VEGF auf das Interface finden. Hierzu werden Studien mit einem größeren Patientenkollektiv benötigt, die eine höher frequente Follow-up-Serie und einem längeren Beobachtungszeitraum mit SD-OCT zur Beurteilung der Membranentwicklung beinhalten. Es könnte bei längerem Beobachtungszeitraum ein Signifikanzniveau in der Entwicklung der Gliosen erreicht werden.

Es stellt sich die Frage, inwiefern Anti-VEGF überhaupt eine Membranentwicklung beeinflusst. Hat sich eine epiretinale Membran entwickelt auf Grund der intravitrealen In-

jektion oder auf Grund der Grunderkrankung RVV? Es ist bekannt, dass Anti-VEGF neben der Hemmung der Angiogenese auch einen signifikanten Einfluss auf die Ausschüttung und Aktivität einer Vielzahl von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Mediatoren hat. Ein Anstieg von VEGF führt zu einer Zunahme der Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) durch Endothelzellen.(Hood, Meininger, Ziche, & Granger, 1998) Stickstoffmonoxid ist daran beteiligt den retinalen Blutfluss während einer Hypoxie zu steuern und stellt einen der Hauptwege zur Förderung der Endothelzellproliferation und Migration, Freisetzung von Proteasen und Erhöhung der Kapillarpermeabilität dar.(Namba et al., 2003; Ziche et al., 1997)

In einem experimentellen Modell beobachteten Donati et al., dass eine Abnahme der NO-Produktion eine arterioläre Verengung in den Augen mit VAV verursacht, was zur Aufrechterhaltung der Hypoxie beiträgt.(Donati, Pournaras, Pizzolato, & Tsacopoulos, 1997) Es wurde vermutet, dass die Anti-VEGF-Therapie die Kapazität des Endothels reduziert Stickstoffmonoxid zu produzieren.(Hood et al., 1998)

Fortgeschrittene diagnostische Instrumente wie die OCT-Angiographie ermöglichen die Bewertung der Perfusion und Netzhautischämie und die Ermittlung des Risikos für Spätkomplikationen. Dementsprechend ist die Dauer der Nichtperfusion ein entscheidender Prognosefaktor, der eine rechtzeitige therapeutische Intervention erfordert. Mit der sofortigen Hemmung der Gefäßleckage zeichnen sich Anti-VEGF-Substanzen als Behandlung der Wahl aus.(Ciloglu & Dogan, 2020; Schmidt-Erfurth et al., 2019; Spooner et al., 2019)

Abgesehen von VEGF gibt es einige andere Faktoren wie den Plättchen-Wachstumsfaktor A (PDGF) und den Tumor-Nekrose-Faktor- α , die am Wachstum von epiretinalen Membranen (ERM) beteiligt sind.(Campochiaro et al., 1994; Gardiner et al., 2005)

Es ist bekannt, dass bei ischämischen Retinopathien VEGF hochreguliert ist, während der Pigment-Epithel-Faktor (PEDF), ein angiostatischer und neurotrophischer Faktor, verringert wird.(Aiello et al., 1994) Daher kommt es durch die Verabreichung eines Anti-VEGF-Mittels zu einem Ungleichgewicht mit der Wirkung von PEDF. Darüber hinaus wird die PEDF-Produktion von retinalen Gliazellen bei hypoxischen Bedingungen gesteigert.(Lange, Yafai, Reichenbach, Wiedemann, & Eichler, 2008) Die verbesserte Expression und Lage von PEDF sowie Stimulation durch Umwandlung des Wachstumsfaktors b (TGF- β) wurde in progressiven fibrotischen Pathologien beobachtet.(Cosgrove et al., 2004) Es deutet darauf hin, dass eine relative Zunahme des PEDF nach intravit-

realer Gabe von Bevacizumab fibrotische Veränderungen der ERM in Augen mit retinaler Ischämie fördern kann. Hypoxie kann auch die Expression von TGF- β in Müllerzellen und des Bindegewebe-Wachstumsfaktor (CTGF) anregen.(Behzadian, Wang, Al-Shabrawey, & Caldwell, 1998) Dies ist ein wichtiger Mediator der Netzhautfibrose und Entwicklung von ERM.(He et al., 2008) In anderen Geweben hat sich gezeigt, dass VEGF die Expression von CTGF in einem komplexen Mechanismus, an dem auch TGF- β beteiligt ist, hemmt.(Szeto et al., 2005) Es wird vermutet, dass die Blockierung von VEGF durch Bevacizumab die relative Wirkung von Faktoren wie PEDF und CTGF erhöhen kann.(Marticorena et al., 2011) Dies kann eine rasche Entwicklung der fibrotischen Komponente einer frühen ERM hervorrufen. Fibrose, Kontraktion und Faltenbildung der ERM machen das Vorhandensein des epimakulären Gewebes deutlicher und erleichtern die Diagnose von bisher unentdeckten Läsionen.(He et al., 2008)

Abschließend erscheint Bevacizumab als symptomatische Behandlung für vaso-okklusive Krankheiten, da das erneute Auftreten des Makulaödems auch nach wiederholten Injektionen häufig ist.(Feucht et al., 2013; Maggio et al., 2020; Vader et al., 2020) Die frühe Entwicklung der sekundären ERM in den Augen mit RVV kann einen sekundären Effekt von intravitrealem Bevacizumab unter Berücksichtigung der beobachteten Zeitwirkungsbeziehung und der theoretischen Grundlage, die dieses Phänomen erklären kann, darstellen. Marticorena et al.(Marticorena et al., 2011) haben verschiedene Mechanismen beschrieben, die das Wachstum von ERM in den Augen mit RVV fördern können, sowie eine Zunahme der Fibrose und die sekundäre Kontraktion von epimakulärem Gewebe nach intravitrealem Bevacizumab. Diese Untersuchung kann letztlich nicht nachweisen, ob die epiretinale Membran Folge der Grunderkrankung ist oder durch IVOM verstärkt wird. Obwohl intravitreales Bevacizumab als eine der möglichen Behandlungen in der retinalen venösen Krankheit in der Literatur genannt wird, bevorzugen Marticorena et al. eine vorsichtige Verabreichung dieser Therapie, bis randomisierte klinische Studien die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Behandlung eruieren.

5. Zusammenfassung

Zentralvenenverschlüsse (ZVV) und Venenastverschlüsse (VAV) treten häufig als retinale Gefäßerkrankungen auf, die sich an verschiedenen Stellen und in unterschiedlichem Ausmaß entwickeln. Auch wenn sie ohne Symptome auftreten, können sie zu einem schweren visuellen Verlust führen. (S. Dithmar et al., 2003; McIntosh et al., 2010) Die Rolle des vitreomakulären Interface (VMI) ist in den vergangenen Jahrzehnten immer wichtiger geworden. Studien haben gezeigt, dass der hintere Glaskörper gegenüber der inneren Grenzmembran (ILM) mit der Entwicklung mehrerer Pathologien wie der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration (Krebs et al., 2007), des diabetischen Makulaödems (Stefansson, 2009) und retinalen Venenverschlüssen verbunden ist. (Hikichi et al., 1996; Murakami et al., 2007) Darüber hinaus hat sich eine vollständige Glaskörperabhebung als protektiv in Bezug auf die oben erwähnten Netzhautpathologien erwiesen. (Krebs et al., 2007; Stefansson, 2009)

Zur Beurteilung der vitreoretinalen Grenzfläche bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen (RVV) wurde das vitreoretinale Interface mit Hilfe von Befunden aus der Fluoreszeinangiographie (FLA) und optischen Kohärenztomographie (Spectralis-OCT, Heidelberg Engineering) untersucht.

In dieser retrospektiven klinischen Studie wurden insgesamt 82 Patienten im Alter von 38 bis 90 (50% Männer und 50% Frauen) eingeschlossen, welche sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und 6 Monate danach in der Klinik vorstellten. Wir beurteilten die vitreoretinale Grenzfläche nach den Kriterien Glaskörperadhäsion, hintere Glaskörperabhebung, Gliose und vitreomakuläre Traktion.

Dazu unterteilten wir unsere Patienten in Gruppen Venenastverschlüsse und Zentralvenenverschlüsse sowie in die Gesamtgruppe der retinalen Venenverschlüsse. 40 unserer Patienten bekamen eine intravitreale Therapie (IVOM) mit VEGF-Inhibitoren (**Gruppe A**) und 42 Patienten bekamen keine intravitreale Therapie (**Gruppe B**).

In dieser Studie konnten bei insgesamt 82 Patienten mit der Erstdiagnose RVV bei keinem der Kriterien signifikante Unterschiede im Verlauf von 6 Monaten festgestellt werden. Sowohl bei Patienten der **Gruppe A** sank die Glaskörperadhäsion nicht signifikant ($p=0,625$), als auch bei Patienten der **Gruppe B** ($p=0,25$). Die Anzahl der epiretinalen Membranen stieg um 15% bei Patienten der **Gruppe A** ($p=0,07$). Keiner der Patienten mit und ohne IVOM wies eine vitreomakuläre Traktion auf.

In der vorliegenden Studie gab es eine knapp nicht signifikante Entwicklung von Gliosen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen aus der Literatur. Bei längerem Beobachtungszeitraum könnte ein Signifikanzniveau erreicht werden. Ob eine Zunahme der Gliosen durch Anti-VEGF oder durch pathologische Erkrankungen verursacht wurde, bleibt dahingestellt. In jedem Fall ergaben die nach 6 Monaten vorbehandelten Patienten ähnliche Prozentzahlen wie die nativen Patienten.

Abschließend lässt sich sagen, dass sich bei dieser Studie keine signifikanten Veränderungen des vitreoretinalen Interface bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen unter intravitrealer Therapie ergaben. Scheinbar hat diese Therapie keinen signifikanten Einfluss auf das vitreoretinale Interface binnen der ersten 6 Monate. Diese Studie liefert ergänzende Informationen bezüglich der Anwendung von intravitrealer Therapie im klinischen Alltag. Mit der Neuentwicklung von Untersuchungen mittels OCT-Angiographie werden immer differenziertere Aussagen über das vitreoretinale Interface, auch durch höhere Auflösungen, möglich. Zum einen kann dadurch die Therapie immer individueller auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden. Zum anderen kann das Krankheitsbild schon in einem sehr frühen Stadium nicht invasiv erkannt und dann therapiert werden. (Moussa et al., 2019)

6. Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Mathias Maier und meinem Betreuer Herrn Privatdozenten Dr. med. Nikolaus Feucht gilt mein großer Dank. Bei allen medizinischen und organisatorischen Fragen konnte ich auf ihre Hilfe zurückgreifen. Ferner möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn Dr. med. Moritz Pettenkofer für die tatkräftige Unterstützung bedanken. Danken möchte ich auch Herrn Professor Dr. med. Dr. (Lond.) Chris P. Lohmann für die Möglichkeit dieses Projekt durchführen zu können.

7. Abbildungsverzeichnis

- **Abbildung 1: Blutgefäße des Auges; (Aus: Grehn F, 'Augenheilkunde' 2012, 31. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, Abbildung 2.4, S. 9)..... 6**
- **Abbildung 2: Physiologisches Foto einer IR (links) und SD-OCT-Bildgebung (rechts).....12**
- **Abbildung 3: Vitreomakuläres Traktionssyndrom im OCT; (Aus: Bottós, J., et al., Vitreomacular Traction Syndrome. J Ophthalmic Vis Res, 2012. 7(2): p. 148-61; Figure 4, S. 155).....16**
- **Abbildung 4: OCT-Befund bei vitreomakulärer Traktion und epiretinaler Gliose; (Aus: Martins, T.G., et al., Vitreomacular traction syndrome. Einstein (Sao Paulo), 2015: p. 0.).....23**
- **Abbildung 5: Prozentanteil der Altersverteilung der Probanden (Altersangabe in Jahren).....27**
- **Abbildung 6: Anzahl der Altersverteilung der Probanden (Altersangabe in Jahren).....27**
- **Abbildung 7: Prozentuale Anteile von Zentralvenenverschlüssen (ZVV) und Venenastverschlüssen (VAV) des Patientenkollektivs dieser Studie (Anzahl in %).....28**
- **Abbildung 8: Prozentuale Verteilung des Geschlechts der Probanden (Anzahl in %).....28**
- **Abbildung 9: Schichten der Netzhaut in der optischen Kohärenztomographie.....30**
- **Abbildung 10a: VAV mit konsekutivem Makulaödem im Bereich der Fovea bei Erstdiagnose in der IR (links) und in der SD-OCT-Bildgebung (rechts). Der Glaskörper zeigt sich vom hinteren Pol abgehoben.....31**
- **Abbildung 10b: 6 Monate nach Erstdiagnose zeigt sich eine Zunahme des zystoiden Makulaödems und der epiretinalen Gliose.....31**
- **Abbildung 11a: ZVV mit konsekutivem zystoidem Makulaödem im Bereich der Fovea bei Erstdiagnose in der IR (links) und in der SD-OCT-Bildgebung (rechts). Der Glaskörper zeigt sich am hinteren Pol anliegend. Visus zu diesem Zeitpunkt 0,4´.....32**

- **Abbildung 11b: 6 Monate nach Erstdiagnose zeigt sich unter intravitrealer Therapie eine deutliche Reduktion der intraretinalen Flüssigkeit in der SD-OCT (rechts). Die Glaskörper-Grenzmembran zeigt sich vom hinteren Pol abgelöst und heftet noch an der Papille. Visus zu diesem Zeitpunkt 0,4´.....33**
- **Abbildung 12a: ZVV bei Erstdiagnose in der IR (links) und in der SD-OCT-Bildgebung (rechts). Intra- und subretinal zeigt sich keine Flüssigkeit, die foveale Depression ist erhalten und die Glaskörpergrenzmembran ist am hinteren Pol anliegend.....34**
- **Abbildung 12b: 6 Monate nach Erstdiagnose zeigt sich eine deutliche Ausbildung eines zystoiden Makulaödems, sowie eine epiretinale Membran im papillomakulären Bündel.....34**
- **Abbildung 13: ZVV 6 Monate nach Erstdiagnose in der IR (links) und in der SD-OCT (rechts). Es zeigt sich im Schnittbild eine Anheftung des Glaskörpers im Bereich der Fovea und im Bereich der Papille (siehe Pfeile). Auch ist eine epiretinale Membran und Atrophie der Netzhautschichten sichtbar. Visus zu diesem Zeitpunkt 0,3´.....35**
- **Abbildung 14: RVV mit IVOM Glaskörperadhäsion (baseline).....38**
- **Abbildung 15: RVV mit IVOM Glaskörperadhäsion (nach 6 Monaten).....38**
- **Abbildung 16: RVV ohne IVOM Glaskörperadhäsion (nativ).....39**
- **Abbildung 17: RVV mit IVOM hintere Glaskörperabhebung (baseline).....40**
- **Abbildung 18: RVV mit IVOM hintere Glaskörperabhebung (nach 6 Monaten).....41**
- **Abbildung 19: RVV ohne IVOM hintere Glaskörperabhebung (nativ).....41**
- **Abbildung 20: RVV mit IVOM Gliose (baseline).....43**
- **Abbildung 21: RVV mit IVOM Gliose (nach 6 Monaten).....43**
- **Abbildung 22: RVV ohne IVOM Gliose (nativ).....44**

8. Tabellenverzeichnis

- **Tabelle 1: Übersicht Gliosen bei Patienten RVV mit IVOM (Gruppe A).....45**
- **Tabelle 2: Übersicht Veränderungen vitreoretinale Grenzfläche (VRG) (Angaben in %, p-Wert Erstdiagnose vs 6 Monate).....45**

9. Literaturverzeichnis

- Agarwal, M., Gupta, C., Jain, A., & Kumar, B. (2020). Branch Retinal Artery Occlusion as a presenting sign of Acute Retinal Necrosis: a rare association. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 10(1), 8. doi:10.1186/s12348-020-0199-2
- Aiello, L. P., Avery, R. L., Arrigg, P. G., Keyt, B. A., Jampel, H. D., Shah, S. T., Pasquale, L. R., Thieme, H., Iwamoto, M. A., Park, J. E. (1994). Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*, 331(22), 1480-1487. doi:10.1056/nejm199412013312203
- Almony, A., Nudleman, E., Shah, G. K., Blinder, K. J., Elliott, D. B., Mitra, R. A., & Tewari, A. (2012). Techniques, rationale, and outcomes of internal limiting membrane peeling. *Retina*, 32(5), 877-891. doi:10.1097/IAE.0b013e318227ab39
- An, S. H., & Jeong, W. J. (2020). Early-scatter laser photocoagulation promotes the formation of collateral vessels in branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*, 30(2), 370-375. doi:10.1177/1120672119827857
- Ashraf, M., Souka, A. A., & Singh, R. P. (2016). Central retinal vein occlusion: modifying current treatment protocols. *Eye (Lond)*, 30(4), 505-514. doi:10.1038/eye.2016.10
- Augustin, A. J., Holz, F. G., Haritoglou, C., Mayer, W. J., Bopp, S., Scheuerle, A. F., Hattenbach, L. O. (2015). Retrospective, observational study in patients receiving a dexamethasone intravitreal implant 0.7 mg for macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*, 233(1), 18-26. doi:10.1159/000368840
- Aumüller, G. (2007). *Anatomie 208 Tabellen*. Stuttgart: Thieme.
- Avunduk, A. M., Cetinkaya, K., Kapicioglu, Z., & Kaya, C. (1997). The effect of posterior vitreous detachment on the prognosis of branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*, 75(4), 441-442.
- Azad, S. V., Salman, A., Mahajan, D., Sain, S., & Azad, R. (2014). Comparative evaluation between ranibizumab combined with laser and bevacizumab combined with laser versus laser alone for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 21(4), 296-301. doi:10.4103/0974-9233.142264
- Baba, A., Miri, A., Guillaumie, T., & Zongo, P. D. (2020). [Recurrence of macular edema complicating central retinal vein occlusion: Consider follow-up fluorescein angiography]. *J Fr Ophthalmol*. doi:10.1016/j.jfo.2019.08.014
- Beaumont, P. E., & Kang, H. K. (2002). Clinical characteristics of retinal venous occlusions occurring at different sites. *Br J Ophthalmol*, 86(5), 572-580.
- Behzadian, M. A., Wang, X. L., Al-Shabrawey, M., & Caldwell, R. B. (1998). Effects of hypoxia on glial cell expression of angiogenesis-regulating factors VEGF and TGF-beta. *Glia*, 24(2), 216-225.
- Berger, A. R., Cruess, A. F., Altomare, F., Chaudhary, V., Colleaux, K., Greve, M., Tourville, E. (2015). Optimal Treatment of Retinal Vein Occlusion: Canadian Expert Consensus. *Ophthalmologica*, 234(1), 6-25. doi:10.1159/000381357
- Bertelmann, T., Bertelmann, I., Szurman, P., Mester, U., Schmidt, J., Sekundo, W., & Mennel, S. (2014). [Vitreous body and retinal vein occlusion]. *Ophthalmologe*, 111(12), 1178-1182. doi:10.1007/s00347-014-3086-0
- Bezatis, A., Spital, G., Hohn, F., Maier, M., Clemens, C. R., Wachtlin, J., Meyer, C. H. (2013). Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex

- injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up - the SOLO study. *Acta Ophthalmol*, 91(5), e340-347. doi:10.1111/aos.12020
- Bitirgen, G., Belviranli, S., Malik, R. A., Kerimoglu, H., & Ozkagnici, A. (2017). Effects of panretinal laser photocoagulation on the corneal nerve plexus and retinal nerve fiber layer in retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*, 0. doi:10.5301/ejo.5000910
- Blair, K., & Czyz, C. N. (2020). Central Retinal Vein Occlusion *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.
- Bochaton-Piallat, M. L., Kapetanios, A. D., Donati, G., Redard, M., Gabbiani, G., & Pournaras, C. J. (2000). TGF-beta1, TGF-beta receptor II and ED-A fibronectin expression in myofibroblast of vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41(8), 2336-2342.
- Bottos, J., Elizalde, J., Rodrigues, E. B., Farah, M., & Maia, M. (2015). Vitreomacular traction syndrome: postoperative functional and anatomic outcomes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 46(2), 235-242. doi:10.3928/23258160-20150213-14
- Calugaru, D., & Calugaru, M. (2017). Effect of aflibercept on refractory macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Can J Ophthalmol*, 52(1), 137. doi:10.1016/j.jcjo.2016.11.019
- Campochiaro, P. A., Hackett, S. F., Viores, S. A., Freund, J., Csaky, C., LaRochelle, W., Henderer, J., Johnson, M., Rodriguez, I. R., Friedman, Z. (1994). Platelet-derived growth factor is an autocrine growth stimulator in retinal pigmented epithelial cells. *J Cell Sci*, 107 (Pt 9), 2459-2469.
- Cao, W., Cui, H., & Biskup, E. (2019). Combination of Grid Laser Photocoagulation and a Single Intravitreal Ranibizumab as an Efficient and Cost-Effective Treatment Option for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Rejuvenation Res*. doi:10.1089/rej.2018.2141
- Central vein occlusion study of photocoagulation therapy. Baseline findings. Central Vein Occlusion Study Group. (1993). *Online J Curr Clin Trials, Doc No 95*, [6021 words; 6081 paragraphs].
- Chatziralli, I. P., Jaulim, A., Peponis, V. G., Mitropoulos, P. G., & Moschos, M. M. (2014). Branch retinal vein occlusion: treatment modalities: an update of the literature. *Semin Ophthalmol*, 29(2), 85-107. doi:10.3109/08820538.2013.833271
- Chiang, A., Cohen, M. N., Houston, S. K., Juhn, A., Ho, A. C., Regillo, C. D., & Vander, J. F. (2017). Re: Effect of Aflibercept on Refractory Macular Edema Associated with Central Retinal Vein Occlusion. *Can J Ophthalmol*, 52(1), 137-138. doi:10.1016/j.jcjo.2016.12.001
- Ciloglu, E., & Dogan, N. C. (2020). Optical coherence tomography angiography findings in patients with branch retinal vein occlusion treated with Anti-VEGF. *Arq Bras Oftalmol*, 83(2), 120-126. doi:10.5935/0004-2749.20200017
- Cosgrove, G. P., Brown, K. K., Schieman, W. P., Serls, A. E., Parr, J. E., Geraci, M. W., Worthen, G. S. (2004). Pigment epithelium-derived factor in idiopathic pulmonary fibrosis: a role in aberrant angiogenesis. *Am J Respir Crit Care Med*, 170(3), 242-251. doi:10.1164/rccm.200308-1151OC
- Dalkara, D., Kolstad, K. D., Caporale, N., Visel, M., Klimczak, R. R., Schaffer, D. V., & Flannery, J. G. (2009). Inner Limiting Membrane Barriers to AAV-mediated Retinal Transduction From the Vitreous. *Mol Ther*, 17(12), 2096-2102. doi:10.1038/mt.2009.181
- Dithmar, S. (2008). Fluoreszenzangiographie in der Augenheilkunde Fluoreszein-Angiographie, Indozyaningrün-Angiographie und Fundus-Autofluoreszenz. Berlin: Springer.

- Dithmar, S., Hansen, L. L., & Holz, F. G. (2003). [Retinal vein occlusions]. *Ophthalmologe*, 100(7), 561-577; quiz 578.
- Domalpally, A., Blodi, B. A., Scott, I. U., Ip, M. S., Oden, N. L., Lauer, A. K., & VanVeldhuisen, P. C. (2009). The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study system for evaluation of optical coherence tomograms: SCORE study report 4. *Arch Ophthalmol*, 127(11), 1461-1467. doi:10.1001/archophthalmol.2009.277
- Donati, G., Pournaras, C. J., Pizzolato, G. P., & Tsacopoulos, M. (1997). Decreased nitric oxide production accounts for secondary arteriolar constriction after retinal branch vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38(7), 1450-1457.
- Duker, J. S., Kaiser, P. K., Binder, S., de Smet, M. D., Gaudric, A., Reichel, E., Stalmans, P. (2013). The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*, 120(12), 2611-2619. doi:10.1016/j.ophtha.2013.07.042
- Farese, E., Cennamo, G., Velotti, N., Traversi, C., Rinaldi, M., & De Crecchio, G. (2014). Intravitreal bevacizumab combined with grid photocoagulation in recurrent macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*, 0. doi:10.5301/ejo.5000448
- Feltgen, N., & Franko Zeitz, P. (2014). [Retinal vascular diseases reflecting generalized vascular alterations. What can be mutually learnt?]. *Ophthalmologe*, 111(1), 10-14. doi:10.1007/s00347-013-2911-1
- Feltgen, N., Hansen, L. L., & Agostini, H. (2017). [Treatment of Retinal Vein Occlusion - Is There Still a Role for Vitreoretinal Surgery?]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 234(9), 1103-1108. doi:10.1055/s-0043-111801
- Feltgen, N., Hattenbach, L. O., Bertelmann, T., Callizo, J., Rehak, M., Wolf, A., Hoerauf, H. (2018). Comparison of ranibizumab versus dexamethasone for macular oedema following retinal vein occlusion: 1-year results of the COMRADE extension study. *Acta Ophthalmol*, 96(8), e933-e941. doi:10.1111/aos.13770
- Feltgen, N., & Pielen, A. (2015). [Retinal vein occlusion: Therapy of retinal vein occlusion]. *Ophthalmologe*, 112(8), 695-704; quiz 705-696. doi:10.1007/s00347-015-0115-6
- Feltgen, N., & Walter, P. (2014). Rhegmatogenous Retinal Detachment—an Ophthalmologic Emergency. *Dtsch Arztebl Int*, 111(1-2), 12-22. doi:10.3238/arztebl.2014.0012
- Feucht, N., Schonbach, E. M., Lanzl, I., Kotliar, K., Lohmann, C. P., & Maier, M. (2013). Changes in the foveal microstructure after intravitreal bevacizumab application in patients with retinal vascular disease. *Clin Ophthalmol*, 7, 173-178. doi:10.2147/oph.s37544
- Ford, J. A., Clar, C., Lois, N., Barton, S., Thomas, S., Court, R., Waugh, N. (2014). Treatments for macular oedema following central retinal vein occlusion: systematic review. *BMJ Open*, 4(2), e004120. doi:10.1136/bmjopen-2013-004120
- Fraenkl, S. A., Mozaffarieh, M., & Flammer, J. (2010). Retinal vein occlusions: The potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *EPMA J*, 1(2), 253-261. doi:10.1007/s13167-010-0025-2
- Gandorfer, A., Haritoglou, C., Kampik, A., & Charteris, D. (2004). Ultrastructure of the vitreoretinal interface following removal of the internal limiting membrane using indocyanine green. *Curr Eye Res*, 29(4-5), 319-320. doi:10.1080/02713680490515964

- Gandorfer, A., Haritoglou, C., Scheler, R., Schumann, R., Zhao, F., & Kampik, A. (2012). Residual cellular proliferation on the internal limiting membrane in macular pucker surgery. *Retina*, 32(3), 477-485. doi:10.1097/IAE.0b013e3182246e2a
- Gardiner, T. A., Gibson, D. S., de Gooyer, T. E., de la Cruz, V. F., McDonald, D. M., & Stitt, A. W. (2005). Inhibition of tumor necrosis factor-alpha improves physiological angiogenesis and reduces pathological neovascularization in ischemic retinopathy. *Am J Pathol*, 166(2), 637-644.
- Geck, U., Pustolla, N., Baraki, H., Atili, A., Feltgen, N., & Hoerauf, H. (2013). Posterior vitreous detachment following intravitreal drug injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 251(7), 1691-1695. doi:10.1007/s00417-013-2266-y
- Girmens, J. F., Glacet-Bernard, A., Kodjikian, L., Nghiem-Buffet, S., Masse, H., Fourmaux, E., Tadayoni, R. (2015a). [Management of macular edema secondary to retinal vein occlusion]. *J Fr Ophtalmol*, 38(3), 253-263. doi:10.1016/j.jfo.2014.10.003
- Girmens, J. F., Glacet-Bernard, A., Kodjikian, L., Nghiem-Buffet, S., Masse, H., Fourmaux, E., Tadayoni, R. (2015b). [Management of macular edema secondary to retinal vein occlusion]. *J Fr Ophtalmol*, 38(3), 253-263. doi:10.1016/j.jfo.2014.10.003
- Glanville, J., Patterson, J., McCool, R., Ferreira, A., Gairy, K., & Pearce, I. (2014). Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review. *BMC Ophthalmol*, 14, 7. doi:10.1186/1471-2415-14-7
- Gokce, G., Sobaci, G., Durukan, A. H., & Erdurman, F. C. (2014). The comparison of intravitreal triamcinolone and bevacizumab in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*, 8, 355-362. doi:10.2147/opth.s58468
- Grehn, F. (2012). *Augenheilkunde mit 27 Tabellen ; [mit Fallquiz] (31., überarb. Aufl. ed.)*. Berlin [u.a.]: Springer.
- Groneberg, T., Trattinig, J. S., Feucht, N., Lohmann, C. P., & Maier, M. (2016). [Morphologic Patterns on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) as a Prognostic Indicator in Treatment of Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 233(9), 1056-1062. doi:10.1055/s-0041-108680
- Gupta, P., Sadun, A. A., & Sebag, J. (2008). Multifocal retinal contraction in macular pucker analyzed by combined optical coherence tomography/scanning laser ophthalmoscopy. *Retina*, 28(3), 447-452. doi:10.1097/IAE.0b013e318160a754
- Hager, A., Ehrich, S., & Wiegand, W. (2005). [Anatomical and functional results after elective macular surgery]. *Ophthalmologe*, 102(6), 597-602. doi:10.1007/s00347-004-1095-0
- Haller, J. A., Bandello, F., Belfort, R., Jr., Blumenkranz, M. S., Gillies, M., Heier, J., Li, J. (2011). Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*, 118(12), 2453-2460. doi:10.1016/j.ophtha.2011.05.014
- Harada, C., Mitamura, Y., & Harada, T. (2006). The role of cytokines and trophic factors in epiretinal membranes: involvement of signal transduction in glial cells. *Prog Retin Eye Res*, 25(2), 149-164. doi:10.1016/j.preteyeres.2005.09.001
- Hayreh, S. S., Zimmerman, B., McCarthy, M. J., & Podhajsky, P. (2001). Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 131(1), 61-77.

- Hayreh, S. S., & Zimmerman, M. B. (2015). Fundus changes in branch retinal vein occlusion. *Retina*, 35(5), 1016-1027. doi:10.1097/iae.0000000000000418
- He, S., Chen, Y., Khankan, R., Barron, E., Burton, R., Zhu, D., Hinton, D. R. (2008). Connective tissue growth factor as a mediator of intraocular fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49(9), 4078-4088. doi:10.1167/iovs.07-1302
- Heegaard, S. (1997). Morphology of the vitreoretinal border region. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*(222), 1-31.
- Hikichi, T., Yoshida, A., Konno, S., & Trempe, C. L. (1996). [Role of the vitreous in central retinal vein occlusion]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 100(1), 63-68.
- Hiscott, P. S., Grierson, I., & McLeod, D. (1985). Natural history of fibrocellular epiretinal membranes: a quantitative, autoradiographic, and immunohistochemical study. *Br J Ophthalmol*, 69(11), 810-823.
- Hoh, A. E., Schaal, K. B., & Dithmar, S. (2007). [Central and branch retinal vein occlusion. Current strategies for treatment in Germany, Austria and Switzerland]. *Ophthalmologe*, 104(4), 290-294. doi:10.1007/s00347-007-1514-0
- Hollo, G., Aung, T., Cantor, L. B., & Aihara, M. (2020). Cystoid macula edema related to cataract surgery and topical prostaglandin analogs: mechanism, diagnosis, and management. *Surv Ophthalmol*. doi:10.1016/j.survophthal.2020.02.004
- Hood, J. D., Meininger, C. J., Ziche, M., & Granger, H. J. (1998). VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol*, 274(3 Pt 2), H1054-1058.
- Hu, Q., Li, H., Xu, W., Du, Y., Ma, C., & He, J. (2019). Comparison between Ozurdex and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal vein occlusion-related macular edema: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian J Ophthalmol*, 67(11), 1800-1809. doi:10.4103/ijjo.IJO_382_19
- Ip, M., & Hendrick, A. (2018). Retinal Vein Occlusion Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 7(1), 40-45. doi:10.22608/apo.2017442
- Jaulim, A., Ahmed, B., Khanam, T., & Chatziralli, I. P. (2013). Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina*, 33(5), 901-910. doi:10.1097/IAE.0b013e3182870c15
- Jefferies, P., Clemett, R., & Day, T. (1993). An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions. *Aust N Z J Ophthalmol*, 21(4), 213-217.
- Joussen, A. J. M. (2012). *Retinale Gefäßerkrankungen mit 47 Tabellen*. Berlin [u.a.]: Springer.
- Kampik, A., Kenyon, K. R., Michels, R. G., Green, W. R., & de la Cruz, Z. C. (1981). Epiretinal and vitreous membranes. Comparative study of 56 cases. *Arch Ophthalmol*, 99(8), 1445-1454.
- Kang, H. M., Koh, H. J., & Lee, S. C. (2015). Visual outcome and prognostic factors after surgery for a secondary epiretinal membrane associated with branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 253(4), 543-550. doi:10.1007/s00417-014-2731-2
- Kanski, J. J., & Bowling, B. (2012). *Klinische Ophthalmologie Clinical ophthalmology <dt.> (7. Aufl. ed.)*. München: Elsevier, Urban & Fischer. Kapitel 13 - Retinale Gefäßerkrankungen. (2012). In J. J. Kanski & B. Bowling (Eds.), *Klinische Ophthalmologie (7. Auflage)* (pp. 545-605). Munich: Urban & Fischer.
- Katira, R. C., Zamani, M., Berinstein, D. M., & Garfinkel, R. A. (2008). Incidence and characteristics of macular pucker formation after primary retinal detachment

- repair by pars plana vitrectomy alone. *Retina*, 28(5), 744-748.
doi:10.1097/IAE.0b013e318162b031
- Khokhar, A. R., Rab, K. F., & Akhtar, H. U. (2003). Management of macular pucker. *J Coll Physicians Surg Pak*, 13(12), 701-703. doi:12.2003/jcpsp.701703
- Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., & Meuer, S. M. (2000). The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 98, 133-141; discussion 141-133.
- Kogo, T., Muraoka, Y., Iida, Y., Ooto, S., Murakami, T., Kadomoto, S., Tsujikawa, A. (2020). Angiographic Risk Features of Branch Retinal Vein Occlusion Onset as Determined by Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 61(2), 8. doi:10.1167/iovs.61.2.8
- Krebs, I., Brannath, W., Glittenberg, C., Zeiler, F., Sebag, J., & Binder, S. (2007). Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol*, 144(5), 741-746.
doi:10.1016/j.ajo.2007.07.024
- Lam, F. C., Chia, S. N., & Lee, R. M. (2015). Macular grid laser photocoagulation for branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*, 5, CD008732.
doi:10.1002/14651858.CD008732.pub2
- Lang, G. E. (1993). [Results of laser coagulation of central retinal vein occlusion]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 203(4), 247-251. doi:10.1055/s-2008-1045676
- Lang, G. E. (2007). [Central retinal vein occlusion]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 224(9), R95-105; quiz R106-109. doi:10.1055/s-2007-965673
- Lang, G. E. (2008). *Photodynamische Therapie in der Augenheilkunde verschiedene Indikationen ; mit 2 Tabellen*. Heidelberg: Springer.
- Lang, G. K. (2008). *Augenheilkunde 44 Tabellen (4., überarb. Aufl. ed.)*. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Lange, J., Yafai, Y., Reichenbach, A., Wiedemann, P., & Eichler, W. (2008). Regulation of pigment epithelium-derived factor production and release by retinal glial (Muller) cells under hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49(11), 5161-5167.
doi:10.1167/iovs.08-2201
- Li, C., Wang, R., Liu, G., Ge, Z., Jin, D., Ma, Y., & Liu, G. (2019). Efficacy of panretinal laser in ischemic central retinal vein occlusion: A systematic review. *Exp Ther Med*, 17(1), 901-910. doi:10.3892/etm.2018.7034
- MacDonald, D. (2014). The ABCs of RVO: a review of retinal venous occlusion. *Clin Exp Optom*, 97(4), 311-323. doi:10.1111/cxo.12120
- Maggio, E., Mete, M., Maraone, G., Attanasio, M., Guerriero, M., & Pertile, G. (2020). Intravitreal Injections for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion: Long-Term Functional and Anatomic Outcomes. *J Ophthalmol*, 2020, 7817542.
doi:10.1155/2020/7817542
- Mansour, A. M., Jampol, L. M., Logani, S., Read, J., & Henderly, D. (1988). Cotton-wool spots in acquired immunodeficiency syndrome compared with diabetes mellitus, systemic hypertension, and central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 106(8), 1074-1077.
- Margolis, R., Singh, R. P., & Kaiser, P. K. (2006). Branch retinal vein occlusion: clinical findings, natural history, and management. *Compr Ophthalmol Update*, 7(6), 265-276.
- Marshall, G. E., Konstas, A. G., & Lee, W. R. (1993). Collagens in ocular tissues. *Br J Ophthalmol*, 77(8), 515-524.
- Marticorena, J., Romano, M. R., Heimann, H., Stappler, T., Gibran, K., Groenewald, C., Wong, D. (2011). Intravitreal bevacizumab for retinal vein occlusion and early

- growth of epiretinal membrane: a possible secondary effect? *Br J Ophthalmol*, 95(3), 391-395. doi:10.1136/bjo.2009.177287
- Martins, T. G., Martins, T. G., Rodriguez, E. E., & Costa, A. L. (2015). Vitreomacular traction syndrome. *Einstein (Sao Paulo)*, 0. doi:10.1590/s1679-45082015ai2979
- Mayer, W. J., & Haritoglou, C. (2016). [Retinal OCT: Vitreoretinal Interface]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 233(10), 1149-1155. doi:10.1055/s-0042-101858
- McIntosh, R. L., Mohamed, Q., Saw, S. M., & Wong, T. Y. (2007). Interventions for branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*, 114(5), 835-854. doi:10.1016/j.ophtha.2007.01.010
- McIntosh, R. L., Rogers, S. L., Lim, L., Cheung, N., Wang, J. J., Mitchell, P., Wong, T. Y. (2010). Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*, 117(6), 1113-1123.e1115. doi:10.1016/j.ophtha.2010.01.060
- Mirshahi, A., Feltgen, N., Hansen, L. L., & Hattenbach, L. O. (2008). Retinal vascular occlusions: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int*, 105(26), 474-479. doi:10.3238/arztebl.2008.0474
- Mitchell, P., Smith, W., & Chang, A. (1996). Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 114(10), 1243-1247.
- Mitchell, P., Smith, W., Chey, T., Wang, J. J., & Chang, A. (1997). Prevalence and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology*, 104(6), 1033-1040.
- Moisseiev, E., & Loewenstein, A. (2020). Initial treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion-which anti-VEGF agent to choose? *Eye (Lond)*, 34(2), 219-220. doi:10.1038/s41433-019-0706-6
- Moussa, M., Leila, M., Bessa, A. S., Lolah, M., Abou Shousha, M., El Hennawi, H. M., & Hafez, T. A. (2019). Grading of macular perfusion in retinal vein occlusion using en-face swept-source optical coherence tomography angiography: a retrospective observational case series. *BMC Ophthalmol*, 19(1), 127. doi:10.1186/s12886-019-1134-x
- Murakami, T., Takagi, H., Ohashi, H., Kita, M., Nishiwaki, H., Miyamoto, K., Yoshimura, N. (2007). Role of posterior vitreous detachment induced by intravitreal tissue plasminogen activator in macular edema with central retinal vein occlusion. *Retina*, 27(8), 1031-1037. doi:10.1097/IAE.0b013e318074bc39
- Nakamura, T., Murata, T., Hisatomi, T., Enaida, H., Sassa, Y., Ueno, A., Ishibashi, T. (2003). Ultrastructure of the vitreoretinal interface following the removal of the internal limiting membrane using indocyanine green. *Curr Eye Res*, 27(6), 395-399.
- Namba, T., Koike, H., Murakami, K., Aoki, M., Makino, H., Hashiya, N., Morishita, R. (2003). Angiogenesis induced by endothelial nitric oxide synthase gene through vascular endothelial growth factor expression in a rat hindlimb ischemia model. *Circulation*, 108(18), 2250-2257. doi:10.1161/01.cir.0000093190.53478.78
- Narayanan, R., Panchal, B., Das, T., Chhablani, J., Jalali, S., & Ali, M. H. (2015). A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *Br J Ophthalmol*. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306543
- Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. (1997). *Arch Ophthalmol*, 115(4), 486-491.

- Nghiem-Buffet, S., Fajnkuchen, F., Buffet, M., Ayrault, S., Le Gloahec-Lorcy, A., Grenet, T., Cohen, S. Y. (2014). Intravitreal ranibizumab and/or dexamethasone implant for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*, 232(4), 216-222. doi:10.1159/000365639
- Nishimura, T., Machida, S., Tada, A., Oshida, E., & Muto, T. (2020). Macular function following intravitreal ranibizumab for macular edema associated with branch retinal vein occlusion: 12-month results. *Doc Ophthalmol*. doi:10.1007/s10633-020-09757-0
- Noma, H., Yasuda, K., & Shimura, M. (2019). Cytokines and the Pathogenesis of Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmol*, 2019, 5185128. doi:10.1155/2019/5185128
- O'Day, R., Ali, N., Lim, L. L., Sandhu, S., Chau, T., & Wickremasinghe, S. (2020). A treat and extend protocol with Aflibercept for cystoid macular oedema secondary to central retinal vein occlusion - an 18-month prospective cohort study. *BMC Ophthalmol*, 20(1), 69. doi:10.1186/s12886-020-01346-8
- Ozkok, A., Saleh, O. A., Sigford, D. K., Heroman, J. W., & Schaal, S. (2015). The omar study: Comparison of Ozurdex and Triamcinolone Acetonide for Refractory Cystoid Macular Edema in Retinal Vein Occlusion. *Retina*. doi:10.1097/iae.0000000000000475
- Parodi, M. B., & Bandello, F. (2009). Branch retinal vein occlusion: classification and treatment. *Ophthalmologica*, 223(5), 298-305. doi:10.1159/000213640
- Patel, A., Nguyen, C., & Lu, S. (2016). Central Retinal Vein Occlusion: A Review of Current Evidence-based Treatment Options. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 23(1), 44-48. doi:10.4103/0974-9233.173132
- Pau, H. (1986). [Significance of hyalocytes for scintillatio nivea of the vitreous body]. *Fortschr Ophthalmol*, 83(5), 579-581.
- Pedler, C. (1961). The inner limiting membrane of the retina. *Br J Ophthalmol*, 45(6), 423-438.
- Petrou, P., Kontos, A., Errera, M. H., Banerjee, P. J., Liyanage, S. E., Wickham, L., Charteris, D. G. (2016). Pars Plana Vitrectomy for Vitreomacular Traction Syndrome: Analysing the Preoperative Prognostic Factors. *Semin Ophthalmol*, 1-5. doi:10.1080/08820538.2016.1229342
- Pettenkofer, M., Feltgen, N., Feucht, N., Lohmann, C. P., & Maier, M. M. (2018). [Retinal Vascular Occlusion: Modern Therapeutic Approaches]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 235(7), 830-839. doi:10.1055/s-0043-106302
- Pichi, F., Specchia, C., Vitale, L., Lembo, A., Morara, M., Veronese, C., Nucci, P. (2014). Combination therapy with dexamethasone intravitreal implant and macular grid laser in patients with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 157(3), 607-615.e601. doi:10.1016/j.ajo.2013.11.016
- Pierru, A., Girmens, J. F., Heron, E., & Paques, M. (2017). [Retinal vein occlusions]. *J Fr Ophthalmol*, 40(8), 696-705. doi:10.1016/j.jfo.2017.04.003
- Polito, A., Lanzetta, P., Del Borrello, M., & Bandello, F. (2003). Spontaneous resolution of a shallow detachment of the macula in a highly myopic eye. *Am J Ophthalmol*, 135(4), 546-547. doi:10.1016/s0002-9394(02)02080-9
- Ponto, K. A., Scharrer, I., Binder, H., Korb, C., Rosner, A. K., Ehlers, T. O., Mirshahi, A. (2019). Hypertension and multiple cardiovascular risk factors increase the risk for retinal vein occlusions: results from the Gutenberg Retinal Vein Occlusion Study. *J Hypertens*, 37(7), 1372-1383. doi:10.1097/hjh.0000000000002057
- Pop, M., & Gheorghe, A. (2014). [Patology of vitreomacular interface]. *Oftalmologia*, 58(2), 3-7.

- Preti, R. C., Ramirez, L. M., Pimentel, S. L., Nakashima, Y., Machado, C. G., Pelayes, D. E., Takahashi, W. Y. (2014). Effect of a Single Intravitreal Bevacizumab Injection on Contrast Sensitivity and Macular Thickness in Eyes with Macular Edema from Central Retinal Vein Occlusion: A Prospective, Nonrandomized, Three-Month Follow-Up Study. *Ophthalmic Res*, 51(3), 140-145. doi:10.1159/000357737
- Rehak, J., & Rehak, M. (2008). Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res*, 33(2), 111-131. doi:10.1080/02713680701851902
- Rehak, M., Tilgner, E., Franke, A., Rauscher, F. G., Brosteanu, O., & Wiedemann, P. (2014). Early peripheral laser photocoagulation of nonperfused retina improves vision in patients with central retinal vein occlusion (Results of a proof of concept study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 252(5), 745-752. doi:10.1007/s00417-013-2528-8
- Rehak, M., & Wiedemann, P. (2010). Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost*, 8(9), 1886-1894. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03909.x
- Sachsenweger, M. (2003). *Augenheilkunde* (2., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed.). Stuttgart: Thieme.
- Sawaguchi, S., Maruko, I., Mikami, Y., Hasegawa, T., Koizumi, H., & Iida, T. (2016). Macular hole formation identified with intraoperative OCT during vitrectomy for vitreomacular traction syndrome. *Retin Cases Brief Rep*. doi:10.1097/icb.0000000000000377
- Schmidt-Erfurth, U. (2002). [Macular holes. A treatable disease picture with unsolved problems]. *Ophthalmologe*, 99(8), 609-612.
- Schmidt-Erfurth, U., Garcia-Arumi, J., Gerendas, B. S., Midea, E., Sivaprasad, S., Tadayoni, R., Loewenstein, A. (2019). Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*, 242(3), 123-162. doi:10.1159/000502041
- Schmitz, K., Maier, M., Clemens, C. R., Hohn, F., Wachtlin, J., Lehmann, F., Meyer, C. H. (2014). [Reliability and safety of intravitreal Ozurdex injections. The ZERO study]. *Ophthalmologe*, 111(1), 44-52. doi:10.1007/s00347-012-2737-2
- Schumann, R. G., Gandorfer, A., Kampik, A., & Haritoglou, C. (2015). [Clinicopathological correlations at the vitreoretinal interface]. *Ophthalmologe*, 112(1), 20-28. doi:10.1007/s00347-014-3049-5
- Sebag, J. (2015). [The vitreoretinal interface and its role in the pathogenesis of vitreomaculopathies]. *Ophthalmologe*, 112(1), 10-19. doi:10.1007/s00347-014-3048-6
- Sebag, J., Buzney, S. M., Belyea, D. A., Kado, M., McMeel, J. W., & Trempe, C. L. (1990). Posterior vitreous detachment following panretinal laser photocoagulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 228(1), 5-8.
- Shchuko, A. G., Zlobin, I. V., Iur'eva, T. N., & Mikhalevich, I. M. (2014). [Comprehensive assessment of risk factors for retinal vein occlusion and derivation of classification criteria for retinal ischemia]. *Vestn Oftalmol*, 130(5), 54-59.
- Singh, R. P., Habbu, K. A., Bedi, R., Silva, F. Q., Ehlers, J. P., Schachat, A. P., Yuan, A. (2017). A retrospective study of the influence of the vitreomacular interface on macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309747

- Sirakaya, E., Kucuk, B., & Agadayi, A. (2020). Aflibercept Treatment for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion: Age-Based Responses. *Ophthalmologica*, 243(2), 94-101. doi:10.1159/000502042
- Song, W. T., & Xia, X. B. (2015). Ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment. *BMC Ophthalmol*, 15(1), 31. doi:10.1186/s12886-015-0017-z
- Spooner, K., Fraser-Bell, S., Hong, T., & Chang, A. (2020). Effects of Switching to Aflibercept in Treatment Resistant Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 9(1), 48-53. doi:10.1097/01.apo.0000617924.11529.88
- Spooner, K., Fraser-Bell, S., Hong, T., & Chang, A. A. (2019). Five-year outcomes of retinal vein occlusion treated with vascular endothelial growth factor inhibitors. *BMJ Open Ophthalmol*, 4(1), e000249. doi:10.1136/bmjophth-2018-000249
- Statement of the German Ophthalmological Society, the Retinological Society and the Professional Association of German Ophthalmologists on Therapy for Macular Oedema in Cases of Retinal Vein Occlusion]. (2010). *Klin Monbl Augenheilkd*, 227(7), 542-556. doi:10.1055/s-0029-1245534
- Steel, D. H. W., & Lotery, A. J. (2013). Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye (Lond)*, 27(Suppl 1), S1-s21. doi:10.1038/eye.2013.212
- Stefansson, E. (2009). Physiology of vitreous surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 247(2), 147-163. doi:10.1007/s00417-008-0980-7
- Stenner, A. M., Frederiksen, K. H., & Grauslund, J. (2020). Is there still a role of macular laser treatment in branch retinal vein occlusion in the era of intravitreal injections? *Acta Ophthalmol*, 98(1), 9-21. doi:10.1111/aos.14261
- Szeto, C. C., Lai, K. B., Chow, K. M., Szeto, C. Y., Wong, T. Y., & Li, P. K. (2005). Differential effects of transforming growth factor-beta on the synthesis of connective tissue growth factor and vascular endothelial growth factor by peritoneal mesothelial cell. *Nephron Exp Nephrol*, 99(4), e95-e104. doi:10.1159/000083889
- Tan, M. H., McAllister, I. L., Gillies, M. E., Verma, N., Banerjee, G., Smithies, L. A., Wong, T. Y. (2014). Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 157(1), 237-247 e231. doi:10.1016/j.ajo.2013.08.013
- Terao, R., Yuda, K., Kure, K., Inoue, T., Ohtsu, H., & Yanagi, Y. (2014). Effect of vitreomacular adhesion on anti-vascular endothelial growth factor therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol*, 58(2), 139-145. doi:10.1007/s10384-013-0302-4
- Theodossiadis, G., Petrou, P., Eleftheriadou, M., Moustakas, A. L., Datselis, I., & Theodossiadis, P. (2014). Focal vitreomacular traction: a prospective study of the evolution to macular hole: the mathematical approach. *Eye (Lond)*. doi:10.1038/eye.2014.223
- Vader, M. J. C., Schouwvlieghe, A. M. E., Verbraak, F. D., Dijkman, G., Hooymans, J. M. M., Los, L. I., Schlingemann, R. O. (2020). Comparing the Efficacy of Bevacizumab and Ranibizumab in Patients with Retinal Vein Occlusion: The Bevacizumab to Ranibizumab in Retinal Vein Occlusions (BRVO) study, a Randomized Trial. *Ophthalmol Retina*. doi:10.1016/j.oret.2019.12.019
- Veloso, C. E., Kanadani, T. M., Pereira, F. B., & Nehemy, M. B. (2015). Vitreomacular Interface after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections in Neovascular

- Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 122(8), 1569-1572.
doi:10.1016/j.ophtha.2015.04.028
- Wang, Y., Wu, S., Wen, F., & Cao, Q. (2020). Diabetes mellitus as a risk factor for retinal vein occlusion: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 99(9), e19319.
doi:10.1097/md.00000000000019319
- Wise, G. N. (1957). Macular changes after venous obstruction. *AMA Arch Ophthalmol*, 58(4), 544-557.
- Zeng, H. Y., Liu, Q., Li, X. X., Sun, Y. X., & Zhang, Z. J. (2020). One-year efficacy of intravitreal conbercept injection for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion in Chinese patients. *Eye (Lond)*. doi:10.1038/s41433-020-0827-y
- Zhao, F., Gandorfer, A., Haritoglou, C., Scheler, R., Schaumberger, M. M., Kampik, A., & Schumann, R. G. (2013). Epiretinal cell proliferation in macular pucker and vitreomacular traction syndrome: analysis of flat-mounted internal limiting membrane specimens. *Retina*, 33(1), 77-88.
doi:10.1097/IAE.0b013e3182602087
- Ziche, M., Parenti, A., Ledda, F., Dell'Era, P., Granger, H. J., Maggi, C. A., & Presta, M. (1997). Nitric oxide promotes proliferation and plasminogen activator production by coronary venular endothelium through endogenous bFGF. *Circ Res*, 80(6), 845-852.
- Zlobin, I. V., Zhukova, S. I., Shchuko, A. G., & Iureva, T. N. (2019). [Complex assessment of retinal ischemic damage in patients with retinal vein occlusion]. *Vestn Oftalmol*, 135(2), 62-69. doi:10.17116/oftalma201913502162