

# **Technische Universität München**

Klinik für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lond.) C. P. Lohmann)

## **Untersuchung des vitreoretinalen Interface mittels Spectral Domain OCT (SD-OCT) bei exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration**

**Sophie K. Burzer**

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: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. M. M. Maier
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lond.) C. P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 15.10.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.06.2015 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	6
2. Grundlagen	6
2.1. Netzhaut und AMD	6
2.1.1. Anatomie der Netzhaut	6
2.1.2. Die altersabhängige Makuladegeneration	9
2.2. Glaskörper und Traktion	25
2.2.1. Anatomie des Glaskörpers	25
2.2.2. Altersveränderungen des Glaskörpers	25
2.2.3. Vitreomakuläre Adhäsion	26
3. Fragestellung	27
4. Patienten und Methoden	29
4.1. Studienaufbau	29
4.2. Patienten	30
4.2.1. Rekrutierung	30
4.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	31
4.2.3. Datenerfassung	31
4.3. Methoden	32
4.3.1. Anamnese	32
4.3.2. Visusbestimmung	33
4.3.3. Fluoreszein-Angiographie	34
4.3.4. OCT	37
4.4. Statistisches Verfahren	41
4.5. Literaturrecherche	41
5. Ergebnisse	43
5.1. Deskriptive Daten	43

5.1.1. Diagnoseverteilung	43
5.1.2. Altersverteilung	43
5.1.3. Geschlechterverteilung	44
5.1.4. Linsenstatus	45
5.1.5. Präsenz einer epiretinalen Membran	46
5.1.6. Visusverteilung und Einfluss der Anti-VEGF-Behandlung auf den Visus	47
5.1.7. Membranart	48
5.2. Präsenz einer vitreomakulären Adhäsion	48
5.2.1. Ordinale logistische Regression	49
5.2.2. Vergleich exsudative AMD vs. Kontrollgruppe	49
5.2.3. Vergleich innerhalb der Kontrollgruppe	49
5.2.4. Vergleich der VMA in den Altersgruppen (51-70-Jährige und 71-90-Jährige)	50
5.2.5. Vergleich der VMA-Häufigkeit vor und nach Anti-VEGF-Behandlung	52
5.2.6. Vergleich der VMA-Häufigkeit bei vorbehandelten vs. nativen Patienten	52
5.2.7. Partneraugenvergleich	53
5.3. Visusvergleich prä- und postoperativ bei VMA und keiner VMA	54
5.4. Ort von CNV und VMA	54
6. Diskussion	56
7. Zusammenfassung	70
Literaturverzeichnis	71
Abbildungsverzeichnis	83
Danksagung	85

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>AMD</b>	Altersabhängige Makuladegeneration
<b>AREDS</b>	Age Related Eye Disease Study
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>ca.</b>	circa
<b>CNV</b>	Choroidale Neovaskularisation
<b>dt.</b>	deutsch
<b>et al.</b>	et aliae/ et alii (deutsch: und andere)
<b>ETDRS</b>	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
<b>FAZ</b>	Foveoläre avaskuläre Zone
<b>FLA</b>	Fluoreszein-Angiographie
<b>HGA</b>	Hintere Glaskörperabhebung
<b>ILM</b>	Membrana limitans interna
<b>TD-OCT</b>	Time Domain OCT
<b>SD-OCT</b>	Spectral Domain OCT
<b>logMAR</b>	Logarithmus, Minimum Angle of Resolution
<b>m</b>	Meter
<b>mm</b>	Millimeter
<b>nm</b>	Nanometer
<b>OCT</b>	Optische Kohärenztomographie
<b>PED</b>	Pigmentepithel Detachment
<b>PVD</b>	Posterior Vitreous Detachment
<b>PEV</b>	Pigmentepithelverschiebung
<b>RPE</b>	Retinales Pigmentepithel
<b>VMA</b>	Vitreomakuläre Adhäsion
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor
<b>PEGF</b>	Pigment Epithelial Derived Factor
<b>s</b>	Sekunde(n)
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>u.a.</b>	unter anderem
<b>vs.</b>	versus

**z.B.**      zum Beispiel  
**μm**        Micrometer

# 1. Einleitung

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist in den Industrienationen die führende Ursache für einen schweren Sehverlust. Die intravitreale Eingabe von Vascular-Endothelial-Growth-Factor-Inhibitoren (VEGF-Inhibitoren) verhindert zwar im Falle der exsudativen AMD ein Fortschreiten, bisher existiert jedoch keine kurative Therapie der AMD. Die genetische Prädisposition spielt in der Krankheitsentwicklung eine große Rolle (Klein RJ et al., 2005; DeWan A et al., 2006; Mori K et al., 2007), die definitive Klärung von Pathogenese und Risikofaktoren der AMD bleibt aber trotz intensiver experimenteller und klinischer Forschung weiterhin Gegenstand vieler wissenschaftlicher Arbeiten (Nowak JZ, 2006).

## 2. Grundlagen

### 2.1. Netzhaut und AMD

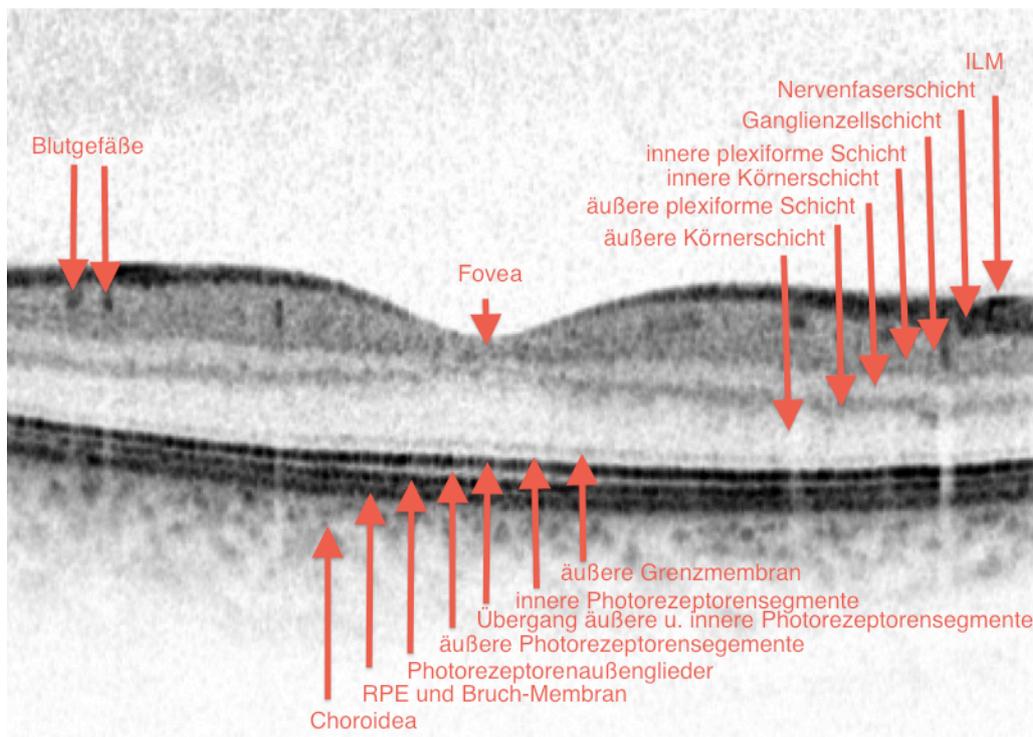
#### 2.1.1. Anatomie der Netzhaut

Von den drei übereinander liegenden Schichten des Augapfels ist die Netzhaut die innerste (Sklera, Choroidea, Netzhaut). Sie besteht aus drei Neuronen, die hintereinander geschaltet sind: die Rezeptoren, die bipolaren Zellen und die Ganglienzellen. Sogenannte Interneurone, also Horizontalzellen und amakrine Zellen, bestreiten die horizontale Informationsverarbeitung.

Das Licht durchdringt zunächst alle Netzhautschichten, bevor es das Sinnesepithel, also die Rezeptoren, die das erste Neuron darstellen, erreicht. Die Rezeptoren bestehen in der Peripherie der Retina aus Stäbchen und Zapfen. Im Zentrum, der Fovea centralis der Makula, sind es nur Zapfen. Die Zapfen sind vorwiegend für das Farbsehen zuständig und sind bei Licht aktiv, die Stäbchen spielen eine Rolle beim Sehen in Dunkelheit und Dämmerung und sehen monochromatisch. Insgesamt gibt es sieben Millionen Zapfen und 120 Millionen Stäbchen in der Netzhaut (Lang GK, 2008).

Die bipolaren Zellen (zweites Neuron) empfangen die Signale von den Rezeptoren und geben sie an die Ganglienzellen weiter (drittes Neuron). Diese stellen zusammen mit der Membrana limitans interna (ILM) die Grenze zum Glaskörper dar. Die Axone aller Ganglienzellen ziehen zur Papille und bilden dort den Sehnerv. Die Netzhaut lässt sich auch histologisch einteilen. Die Zellkerne der Rezeptoren stellen histologisch die äußere Körnerschicht dar. Die innere Körnerschicht besteht aus den Zellkernen der bipolaren Zellen, der amakrinen Zellen und der Horizontalzellen. Die Ganglienzellschicht besteht aus den Ganglienzellen. Die Axone stellen die Nervenfaserschicht dar (Lang GK, 2008).

Mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) lassen sich die Netzhautschichten gut abbilden (Abb.1).



**Abbildung 1: Schichten der Netzhaut in der optischen Kohärenztomographie.**

## Die Makula

Die Makula (Macula lutea = gelber Fleck) befindet sich im Zentrum der Netzhaut und hat einen Durchmesser von ca. 5,5 mm (Abb.2). Ihr Zentrum bildet die Fovea centralis (ca. 1,5 mm Durchmesser). Die Foveola (ca. 0,35 mm Durchmesser) stellt den zentralen Boden der Fovea dar, sie ist gefäßfrei und ist die Stelle des schärfsten Sehens. Hier gibt es nur dicht gepackte Zapfen. Die anderen Neurone, z.B. die

Ganglienzellen sind dementsprechend zur Seite verlagert. Hier ist jeder Zapfen mit nur einer bipolaren Zelle und einer Ganglienzelle verschaltet, während in der Peripherie viele Rezeptoren auf eine Ganglienzelle konvergieren. In der Makula wird so eine höchstmögliche Sehschärfe erreicht (Lang GK, 2008; Grehn F, 2008).



**Abbildung 2 (Fundusfoto):** die Makula befindet sich temporal der Papille zwischen oberem und unterem Gefäßbogen. Die Fovea stellt das Zentrum der Makula dar und erscheint etwas dunkler.

### **Das retinale Pigmentepithel**

Das retinale Pigmentepithel (RPE), das bei der Pathogenese der AMD eine wichtige Rolle spielt, ist eine Schicht hexagonaler Zellen. Die Villi dieser Zellen hüllen die Photorezeptorenssegmente ein und sorgen so u.a. für die Versorgung mit Nährstoffen dieser. Das RPE liegt direkt unter der sensorischen Netzhaut. Der Raum zwischen sensorischer Retina und RPE wird als subretinaler Raum bezeichnet. Das RPE verhindert als Blut-Retina-Schranke durch seine Tight-Junctions einen Flüssigkeitsdurchtritt aus der Choriokapillaris in den subretinalen Raum. Außerdem pumpt es aktiv Ionen und Wasser aus dem subretinalen Raum und hat dank des enthaltenen Melanins eine zusätzliche Funktion als Lichtfilter (Lang GK, 2008; Grehn F, 2008; Kanski, 2008).

Unter dem RPE befindet sich die Bruch-Membran, eine Grenzmembran bestehend aus elastischen und kollagenen Fasern, die den Nährstoffaustausch zwischen RPE und Choroidea gewährleistet.

Unter der Bruch-Membran befindet sich die Choroidea (dt. Aderhaut). Sie ist sehr gefäßreich und versorgt die äußeren Netzhautschichten mit Sauerstoff (die inneren zwei Drittel der Netzhaut werden durch retinale Gefäße mit Sauerstoff versorgt) (Lang GK, 2008).

## **2.1.2. Die altersabhängige Makuladegeneration**

### **Definition und Epidemiologie**

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine Erkrankung der Makula im höheren Lebensalter, bei der es durch eine Anhäufung von Stoffwechselprodukten in der Makula zu einer Degeneration dieser kommt (Grehn F, 2008; Lang GK, 2008). Phänotypisch resultiert eine heterogene Erkrankung des zentralen Komplexes von Netzhaut, RPE und Aderhaut (Dietzel M et al., 2010; Ambati J et al., 2003). Unterscheiden lässt sich die trockene Form der AMD von der feuchten (exsudativen) Form.

Durch den demographischen Wandel ziehen besonders altersbedingte Erkrankungen öffentliches und gesundheitspolitisches Interesse auf sich. Populationsbasierte Studien zeigen, dass die Prävalenz der AMD ab dem 70. Lebensjahr exponentiell ansteigt (Van Leeuwen R et al., 2003). So liegt die Prävalenz der gefährlichen AMD-Spätformen bei den 65-74-Jährigen bei 1%; bei den über 85-Jährigen dagegen bei 13% (Van Leeuwen R et al., 2003). In Deutschland sind bis zu 4,5 Millionen Menschen von einer AMD betroffen (Dietzel M et al., 2010).

### **Symptome**

Primäres Symptom der AMD ist der zunehmende Verlust des zentralen Sehens bis hin zu einem Zentralskotom. Ein weiteres häufiges Symptom sind Metamorphopsien, also ein „Verzerrtsehen“, nachweisbar anhand einer Prüfkarte nach Amsler. Der Amsler-Test ist positiv, wenn die geraden Gitterlinien auf der Prüfkarte für den Patienten bei Fixierung des zentralen Punktes gebogen erscheinen. Seltener Symptome sind eine Mikro- oder Makropsie sowie relativ unspezifische Symptome wie ein vermindertes Kontrastsehen, eine erschwerte Hell-Dunkel-Adaption und ein Benötigen von zusätzlichem Licht oder einer Vergrößerung beim Lesen von Kleingedrucktem (Jager RD et al., 2008; Kanski, 2008)

Vor allem die feuchte Form der AMD ist mit einem schnell fortschreitenden Visusverlust verbunden (Dietzel M et al., 2010). Frühe Formen der AMD sind oft asymptomatisch oder führen zu einem schrittweise langsamen Sehverlust. Auch ein akuter Sehverlust ist möglich, wenn sich aufgrund von Neovaskularisationen subretinale Flüssigkeit ansammelt oder Blutungen entstehen (Jager RD et al., 2008; Lang GK, 2008; Grehn F, 2008; Kanski, 2008).

### **Risikofaktoren**

Die Ursachen, die zur Entwicklung und Progression der AMD führen, sind noch nicht vollständig verstanden. Bekannt ist, dass die AMD eine multifaktoriell bedingte Erkrankung ist. Die Aufklärung der komplexen Interaktionen zwischen den verschiedenen Faktoren, die zu der Entstehung einer AMD beitragen, hat in den letzten Jahren zugenommen (Dietzel M et al., 2010; Ambati J et al., 2003; Katta S et al., 2009; van Leeuwen R et al., 2003; Grehn F, 2008).

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung einer AMD ist ein fortgeschrittenes Alter. Mit steigendem Alter nehmen Inzidenz, Prävalenz und die Progression aller Formen der AMD zu (Smith W et al., 2001; Klein R et al., 2002; Weih LM et al., 2000; Klaver CC et al., 1998).

Einen weiteren bedeutsamen Risikofaktor stellen eine positive Familienanamnese bzw. genetische Faktoren dar.

Bis 2005 erhielt man dieses Wissen vor allem durch familiäre Aggregationsstudien oder durch Zwillingsstudien (Kovach JL, 2011). Patienten mit familiärer Vorbelastung bezüglich AMD erkrankten Studien zu Folge häufiger an einer AMD als Patienten ohne Vorbelastung (Klein BE et al., 2001; Seddon JM et al., 1997; Klaver CC et al., 1998). Die ersten Gene, für die eine pathogene Rolle erwiesen wurde, waren TIMP3 (Chen W et al., 2012) und ABCA4 (Klaver CC et al., 2003).

Die AMD ist dank vieler Forschungen in den letzten Jahren zu einem Paradigma für einen Zustand geworden, in dem spezifische genotypische Polymorphismen zu einer Erkrankung prädisponieren. Es wurden genetische Polymorphismen entdeckt, die normale Variationen in der Genstruktur sind und die möglicherweise zu bestimmten Zuständen prädisponieren oder davor schützen (Kovach JL, 2011). Diese neuen Erkenntnisse wurden ermöglicht durch die Entstehung großer Genome Wide

Associations Studies in großen Kohorten seit 2005, da dank großer Datenbanken der Forschung neue Möglichkeiten geboten wurden (Kovach JL, 2011). Einige verdächtige Genloci wurden identifiziert, die verantwortlich sein könnten für den Großteil aller Fälle von AMD (Despriet DD et al., 2009; Kovach JL, 2011): Veränderungen in Komplementfaktor H (CFH), Komplementfaktor B (CFB)/Komplement Component 2(C2), LOC387715/ARMS2 und HTRA1 (Kovach JL, 2011; Hageman et al., 2005; Gold B et al, 2006; Stone EM et al., 2004; Dewan A et al., 2006). Auch Variationen von CFE, CFB/C und C3 könnten eine Rolle spielen (Zipfel PF et al., 2010; Gold B et al., 2006).

Ein häufiger Polymorphismus im Komplementfaktor H (CFH) Gen, die Codierungsvariante Y402H, ist zahlreichen Studien zu Folge mit der Entwicklung einer AMD assoziiert (Edwards AO et al., 2005; Klein RJ et al., 2005; Schaumberg DA et al., 2007; Haines JL et al., 2005; Zarepari S et al., 2005). Der Besitz von mindestens einem Allel mit diesem Polymorphismus erklärt vermutlich an die 50 Prozent der Prävalenz von AMD in der Bevölkerung (population attributable risk) (Haines JL et al., 2005; Edwards AO et al., 2005). Einige Studien fanden heraus, dass diese Risikoerhöhung bei feuchter AMD größer ist als bei trockener AMD (Despriet DD et al., 2006; Haines JL et al., 2005). Aber auch Polymorphismen anderer Gene, die Teile des Komplementwegs (wie z.b. CFB und SERPING1) regulieren, sind wahrscheinlich mit einem erhöhten Risiko für eine AMD assoziiert (Ennis S et al., 2008; Li M et al., 2006; Gold B et al., 2006).

Einige Polymorphismen in Genen, die am Cholesterolem-Stoffwechsel beteiligt sind, spielen vermutlich ebenfalls eine Rolle im Bezug auf die AMD: betroffen sind die Gene LIPC, CETP, LPL, ABCA1 und APOE (Chen W et al., 2010). Des Weiteren gibt es genetische Varianten mit schwacher oder fraglicher AMD-Assoziation: Varianten von Toll-like-Rezeptor-Genen (TLR3, TLR4), HMCN1, VEGF und Serping (Yang Z et al., 2008; Katta S et al., 2009; Lee AY et al., 2012).

Zigarettenkonsum gilt heute als der wichtigste modifizierbare Risikofaktor (Dietzel M et al., 2010). In den meisten populationsbasierten Studien war das Rauchen von Zigaretten mit der Entwicklung einer AMD assoziiert (Delcourt C et al., 1998; Klein R et al., 1998; Mitchell P et al., 2002) und das Risiko für eine Entwicklung der AMD im Vergleich zu Nichtrauchern um das ca. 2-3-Fache erhöht (Neuner B et al., 2007; von Leeuwen et al., 2003; Dietzel M et al., 2010).

Das weibliche Geschlecht ist in vielen Studien mit einer leicht höheren Prävalenz der AMD im Vergleich zum männlichen Geschlecht assoziiert (Evans J, 2001). Jedoch beeinflussen die längere Lebensspanne und möglicherweise auch die größere in Anspruchnahme von Health-Care bei Frauen diesen Sachverhalt (Augustin, 2007).

Auch kardiovaskuläre Faktoren spielen möglicherweise eine Rolle bei der Entwicklung einer AMD. Patienten, die in der Vorgeschichte an einem Herzinfarkt oder Schlaganfall erkrankt waren, zeigten in Studien ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung an einer AMD (Tan JS et al., 2007). Während einiger Studien zu Folge sogar ein systemischer Bluthochdruck einen Risikofaktor für die Entwicklung einer AMD darstellt (Macular Photocoagulation Study Group, 1997; AREDS Nr. 3, 2000; Hyman L et al., 2000), stellten andere Studien fest, dass hier kein Zusammenhang besteht (Tan JS et al., 2007).

Außerdem gibt es eine gewisse Rassenabhängigkeit. Eine geringe Prävalenz bei der asiatischen und afrikanischen Bevölkerung steht im Gegensatz zu einer höheren Prävalenz bei pigmentarmen Individuen. Alle Formen der AMD zeigen eine höhere Prävalenz in der weißen Bevölkerung als in der dunkelhäutigen, was zahlreiche Studien demonstrierten (Friedmann DS et al., 1999; Pieramici DJ et al., 1994).

Widersprüchlich ist die Datenlage, wenn es um den Einfluss von Sonnenlichtexposition und Adipositas geht. Einige Studien konnten eine Assoziation von UV- oder sichtbarem Licht mit der AMD feststellen (Taylor HR et al., 1992), andere konnten diese Theorien nicht unterstützen (Delcourt C et al., 2001). Vermutlich führt Adipositas zu einer höheren Wahrscheinlichkeit der AMD-Progression, während Sport und Bewegung die Progression vermindern sollen (Seddon JM et al., 2003). Andere Forscher konnten diese Abhängigkeit jedoch nicht feststellen (Moeini HA et al., 2005).

Für eine Rolle von Antioxidanzien bei der Prophylaxe der AMD sprechen die Ergebnisse der AREDS-Studien: Bei Patienten mit intermediären oder einseitig späten Stadien der AMD konnte durch hoch dosierte Supplementation von Vitamin C, E, Kupfer, Zink und Beta-Carotin ein um 25% vermindertes Risiko für die AMD-

Progression in eine Spätform innerhalb von im Mittel 6,3 Jahren gezeigt werden (AREDS, 2001). Dabei ist zu beachten, dass bei Rauchern auf Beta-Carotin verzichtet werden sollte, da es zu einer Erhöhung des Lungenkrebs-Risikos führen kann.

Auch die Autoren van Leeuwen et al. zeigten ein vermindertes Risiko für eine AMD bei erhöhter Zufuhr der Vitamine A und C sowie Zink und Beta-Karotin (van Leeuwen R et al., 2005). Allerdings gibt es auch Studien die diesbezüglich keine Zusammenhänge zeigen konnten (Cho E et al., 2004). Einzelne Studiengruppen vermuten, dass eine hohe Zufuhr von Lutein und Zeaxanthin mit der Nahrung (Tan JS et al., 2008) als auch hohe Karotinoidspiegel im Serum mit einem verminderten AMD-Risiko assoziiert sind (van Leeuwen R et al., 2005). Die Blue-Mountain-Eye-Study zeigte jedoch, dass eine hohe Karotinoidzufuhr das Risiko für die Erkrankung an AMD sogar steigerten (Tan JS et al., 2008). Eine Studie aus dem Jahr 2011 zeigte, dass die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren mit einem verminderten Risiko für AMD assoziiert war (Christen et al., 2011).

Der neue kürzlich erschienene AREDS-Report besagt, dass die zusätzliche Gabe von Omega-3-Fettsäuren und Lutein/Zeaxanthin zu dem schon bekannten AREDS-Schema das Risiko für die Entwicklung einer AMD nicht noch zusätzlich senkt (AREDS, 2013).

## **Pathogenese**

Die Pathogenese der AMD ist bis heute nur teilweise verstanden. Aufgrund intensiver Forschungen wurden jedoch zahlreiche molekulare Mechanismen der Entstehung aufgedeckt und es gibt nun viele Theorien bezüglich der AMD-Entstehung (Ambati J et al., 2012). Einig sind sich die Wissenschaftler, dass das RPE eine wichtige Rolle bei der Pathogenese einnimmt, und, "dass das kritische Event in der AMD-Pathogenese, von der aus es kein Zurück gibt, die RPE-Dysfunktion und -Degeneration ist" (Ambati J et al., 2012).

Bei der trockenen Form der AMD stehen die Ablagerungen in Form von Drusen und die Zerstörung einzelner RPE-Zellen mit folgender Atrophie der übrigen Netzhautschichten im Fokus, während bei der exsudativen Form der AMD neue minderwertige Gefäße durch die Bruch-Membran hindurchwachsen und z.B. zu Exsudationen und subretinalen Blutungen führen.

Wie oben beschrieben hat das RPE wichtige Funktionen wie die Blut-Retina-Schranke, die Beteiligung am Sehprozess durch Aufnahme, Verarbeitung und Aussenden von Vitamin-A-Derivaten, außerdem die Phagozytose von Photorezeptor-Außensegmenten (Nowak JZ, 2006; Grehn F, 2008). Im Alter kommt es zu einer kumulativen Überlastung des RPE, das aus postmitotischen Zellen besteht und somit nur begrenzt regenerationsfähig ist (Lang GK, 2008).

Durch eine phagozytotische und metabolische Insuffizienz des RPE kommt es zu einer Akkumulation von Lipofuszin und anderen Lipid- und Protein-Körnchen aus phagosomalem, lysosomalem und Photorezeptor-Ursprung, die außerdem durch oxidative Prozesse, resultierend aus der Exposition an Licht, und aus dem hohen Sauerstoff-Level im Auge modifiziert werden (Nowak JZ, 2006). Die entstandenen reaktiven oxygenen Spezies können Proteine, Lipide und DNA zerstören (Nowak JZ, 2006). Lipofuszin führt außerdem zu einer Reduzierung im funktionalen zytoplasmatischen Volumen und vermindert auch somit die RPE-Funktion (Zarbin MA, 2004).

Die Lipid- und Protein-Ablagerungen finden im Verlauf auch extrazellulär statt. Die für die AMD typischen Drusen sind extrazelluläre Ablagerungen zwischen RPE und Bruch-Membran. Man geht davon aus, dass die Drusen zu einer Aktivierung des Immunsystems und zu einer lokalen Inflammation führen (Nowak JZ, 2006). Anderson et al. beschrieben, dass die lokale Inflammation im Zusammenhang mit Drusen vergleichbar ist mit ähnlichen Prozessen bei anderen altersabhängigen Krankheiten wie z.B. Alzheimer und Atherosklerose, bei denen auch extrazelluläre Plaques und Ablagerungen die Auswirkung des primären pathologischen Stimulus verstärken (Anderson DH et al., 2002). Bei immunhistochemischen Analysen fand man als Teile von Drusen nicht nur Abbauprodukte des RPE sondern auch immun-assoziierte Moleküle (Crabb JW et al., 2002; Nowak JZ, 2006). Vermutlich tragen die Immunreaktionen und die Inflammation zu Drusogenese, RPE-Degeneration und Bruch-Membran-Disruption bei (Anderson et al., 2002) und sind so Voraussetzung für die Entstehung einer CNV.

Eine wichtige Rolle bei der Entstehung dieser Inflammation spielt dabei das Komplement-System (Zipfel PF et al., 2006). Wie bereits ausführlich beschrieben, gibt es außerdem Genvarianten und Polymorphismen im Komplement-System, die

das Risiko für eine ADM verstärken (Haines JL et al., 2005; Edwards AO et al., 2005; Klein RJ et al., 2005; Schaumberg DA et al., 2007; Zarepari S et al., 2005).

Die Antwort des in seiner Funktion gestörten RPE auf verschiedenste Stressfaktoren ist ein wesentlicher Prozess bei der Entstehung von CNV bei AMD. Die Gefäßproliferationen werden auf ein Ungleichgewicht zwischen VEGF (vascular endothelial growth factor, wachstumsstimulierend) und PEDF (pigment epithel derived factor, wachstumssupprimierend) zurückgeführt (Kanski, 2008). Die zwei wichtigsten Mechanismen, auf die hin VEGF vom RPE produziert wird, sind oxidativer Stress und das Komplementsystem (Rohrer B et al., 2009; Kurji KH et al., 2010), so dass ein wichtiger Punkt in der Pathogenese die Interaktion des RPE mit dem Immunsystem (Ambati J et al., 2012) ist. Doch nicht nur VEGF, auf das alle routinemäßig eingesetzten Therapien abzielen, ist wohl ein Faktor bei der Entstehung einer CNV, auch andere angiogenetische Faktoren spielen eine Rolle (Fukuoka Y et al., 2003). Zusammenfassend scheint ein Hauptakteur bei der Entstehung einer CNV ein proinflammatorisches Milieu der Retina zu sein, das durch die RPE-Antwort auf verschiedene Stressfaktoren induziert wird, wiederum in Verbindung mit Komplement-System und angiogenetischen Faktoren (Ambati J et al., 2012). Man weiß, dass sich Entzündungsmediatoren und -zellen wie z.B. Makrophagen in der Umgebung von Drusen und CNV befinden (Cherepanoff S et al., 2010). Ein weiterer Immunzelltyp, der unter Verdacht steht die CNV zu modulieren, sind Microglia. Im Maus-Modell führte eine subretinale Anhäufung von Microglia zu einer Verschlechterung einer CNV (Combadière C et al., 2007). Auch andere Immunzellen wurden in Mäusen mit CNV gefunden, ein Drittel der Zellen konnte nicht identifiziert werden.

Weitere Studien sind nötig um die exakte Rolle, den Ursprung und die genaue Zusammensetzung der Immunzellen und ihren Einfluss festzustellen (Espinosa-Heidmann DG et al., 2005) und daraus folgend Therapiemöglichkeiten zu entwickeln.

### **AMD Formen**

Einteilungsmöglichkeiten der AMD sind einerseits die Einteilung in eine frühe oder in eine späte Form, sowie die Einteilung in eine trockene oder eine exsudative (feuchte) Form.

Kennzeichen der frühen AMD sind funduskopisch erkennbare Pigmentepithelverschiebungen (PEV) und Drusen (Grehn F, 2008; Kanski, 2008). Die frühe AMD ist ungefährlicher als die späte AMD und wird von den Patienten meist wenig bemerkt, da die retinalen Funktionseinschränkungen gering sind. Die Gefahr stellt ein Übergang in eine fortgeschrittene späte AMD dar (Dietzel M et al., 2010). Die späte AMD stellt das Visus bedrohende Stadium der AMD dar. Die Manifestationsformen der späten Form der AMD sind RPE-Atrophien, Pigmentepithelabhebungen (PED) und chorioidale Neovaskularisationen (CNV) mit ihren Folgen (Kanski, 2008; Lang GK, 2008).

Die trockene AMD verursacht im Vergleich zur exsudativen AMD eher frühere Läsionen (Grehn F, 2008; Nowak JZ, 2006). Sie ist die weitaus häufigere Form und betrifft 85-90% aller Patienten mit einer AMD (Augustin, 2005). Sie kann sich jedoch zur feuchten Form entwickeln (Nowak JZ, 2006). Die Visusbeeinträchtigung ist geringer als bei der exsudativen AMD, es kommt selten zu einer Erblindung und die Progredienz ist fast immer langsam. Metamorphopsien fehlen (Augustin, 2005). In früheren Stadien der trockenen AMD kommt es eher zu PEV und Drusenbildung im Zentrum der Netzhaut, im Endstadium der trockenen AMD tritt häufig eine chorioretinale Atrophie im Zentrum der Netzhaut auf (Grehn F, 2008; Augustin, 2007). Das Stadium der Makula-Atrophie geht dann auch mit einem erheblichen Verlust des zentralen Sehens einher.

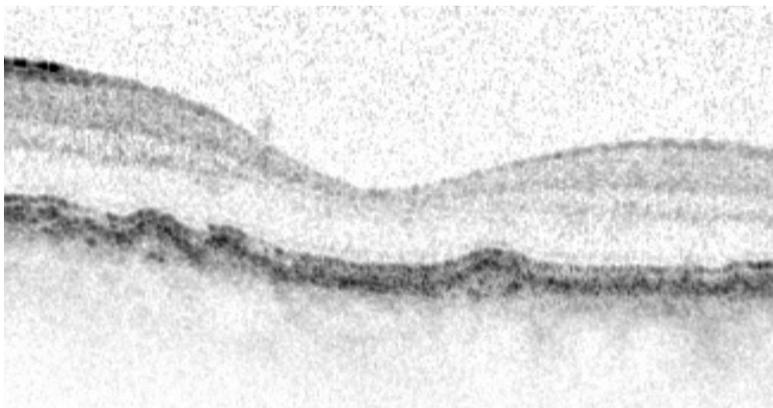
Die feuchte sogenannte exsudative Form ist die am schnellsten fortschreitende Form der AMD. Sie betrifft 10 Prozent aller Patienten mit AMD. Sie ist die Form der AMD, die 80-90% aller gesetzlichen Erblindungen in Folge einer AMD in den Industrienationen verursacht. Im Gegensatz zu dem langsamen Sehverlust bei trockener AMD kommt es bei der feuchten AMD zu einem Sehverlust über eine Periode von Wochen oder Monaten. Charakteristisch für die exsudative AMD ist die Entstehung von Gefäßproliferationen aus der Choriokapillaris mit einem Durchtritt durch die Bruch-Membran. Aus diesem invasiven Wachstum und seinen Folgen wie z.B. Exsudationen, Blutungen, narbigen Fibrosen etc. resultiert eine funktionelle Schädigung (Grehn F, 2008; Nowak JZ, 2006).

## **Befunde**

Drusen, typisch für die frühen Formen der AMD, bestehen aus Ablagerungen von von lipid- und hyalinhaltigem Material zwischen RPE und Bruch-Membran (siehe Abb. 4). Sie stellen sich funduskopisch als gelblich-weiße, dicht gepackte kleine Herde, die zahlreich über das Zentrum der Netzhaut verteilt sind, dar (siehe Abb. 3). Es gibt harte (scharf begrenzt und diskret) und weiche Drusen (flächig und unscharf begrenzt). Kleine Drusen sind unter 64  $\mu\text{m}$  groß, intermediäre Drusen 65-125  $\mu\text{m}$  groß und große Drusen größer als 125  $\mu\text{m}$ . Zu einer Abhebung des RPE kann es kommen wenn größere weiche Drusen konfluieren (Augustin, 2007; Kanski, 2008). Dann besteht auch ein erhöhtes Risiko für einen Sehverlust (Kanski, 2008).



**Abbildung 3: Drusen im Fundusfoto.**



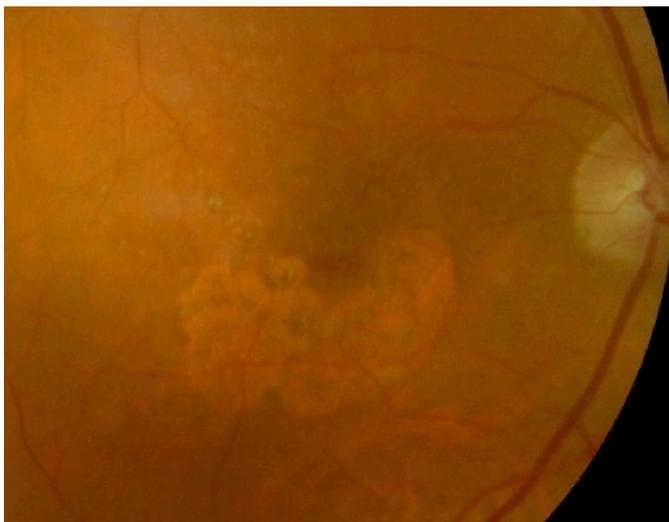
**Abbildung 4: Drusen als Ablagerungen zwischen RPE und Bruch-Membran in der OCT.**

PEV sind Veränderungen des RPE und sind funduskopisch als Hyper- und Hypopigmentierungen der zentralen Netzhaut zu sehen (siehe Abb. 5). Sie sind ebenfalls typisch für eine frühe AMD (Nowak JZ, 2006).

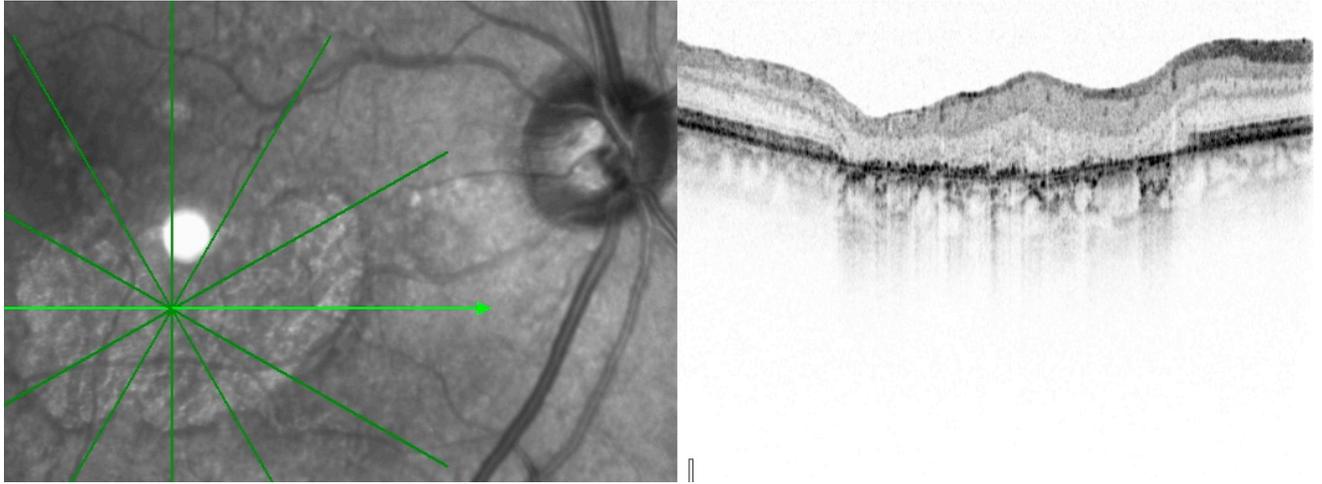


**Abbildung 5: Pigmentepithelverschiebungen der Makula im Fundusfoto.**

Atrophien treten typischerweise bei der späten AMD auf. Die RPE-Atrophien sind scharf begrenzt, vergrößern sich mit der Zeit langsam und konfluieren (Lang GK, 2008) (Abb. 6, 7). Da sich die atrophischen Areale nicht an anatomische Grenzen oder Leitstrukturen orientieren und „landkartenartig erscheinen“ werden sie geographisch genannt (Brinkmann CK et al., 2010). Die Folge ist eine allmähliche Sehverschlechterung über Monate und Jahre (Kanski, 2008). In der Fluoreszeinangiographie (FLA) zeigen sich Hyperfluoreszenzen durch die Freilegung der choroidalen Fluoreszenz (Dietzel M et al., 2010; Kanski, 2008; Augustin, 2007; Brinkmann CK et al., 2010).



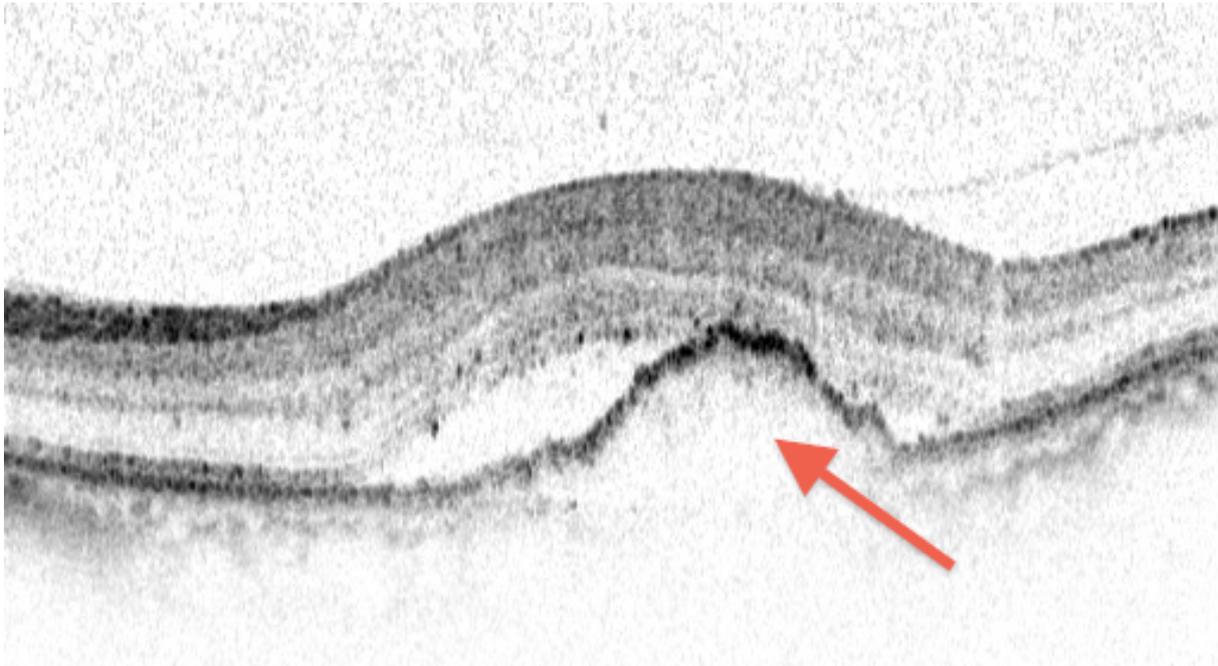
**Abbildung 6: Atrophisches Areal der Makula im Fundusfoto.**



**Abbildung 7: Atrophie des RPE, sichtbar in der OCT. Die OCT zeigt aufgrund der RPE-Atrophie ein tieferes Eindringen in die Aderhaut.**

Ein weiterer möglicher Befund ist eine Pigmentepithelabhebung (PED).

Wahrscheinlich kommt es durch eine defekte Bruch-Membran zu einer Verminderung des Transports von Flüssigkeit von RPE in die Choroidea. Es resultiert eine Abhebung des RPE durch die Flüssigkeitsansammlung zwischen RPE und Bruch-Membran (siehe Abb. 8). Auch Exsudationen aus einer CNV können zu einer PED führen. Die Folgen können das Sehen von Metamorphopsien sowie eine Visusminderung sein. Funduskopisch zeigt sich eine begrenzte kuppelförmige Erhebung, in der FLA zeigt sich ein begrenztes ovales hyperfluoreszentes Gebiet und im OCT ist die Trennung von RPE und Bruch-Membran durch die Flüssigkeitsansammlung deutlich auszumachen (siehe Abb.8). Die PED kann sich spontan zurückbilden, wobei dann später eine Atrophie resultieren kann. Wenn der tangential Zug auf das RPE durch die Abhebung zu stark wird, kann es zu einem Riss des RPE kommen. Wenn es zu einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke kommt (RPE), kann sich Flüssigkeit unter der sensorischen Netzhaut ansammeln (subretinale Flüssigkeit) (Kanski, 2008).



**Abbildung 8: Pigmentepithelabhebung (Pfeil), hier mit begleitender subretinaler Flüssigkeit.**

Kennzeichen einer exsudativen AMD sind die choroidalen Neovaskularisationen (CNV), die ihren Ursprung in der Choriokapillaris haben und durch einen Defekt der Bruch-Membran hindurchwachsen (Dietzel M et al., 2010). Die Gefäßproliferationen werden von Fibroblasten begleitet. Es entsteht ein fibrovaskulärer Komplex, der destruiierend wächst. Eine Zerstörung von Bruch-Membran, RPE, Photorezeptoren und äußeren Netzhautschichten ist die Folge.

Die CNV lässt sich in eine klassische und okkulte Form einteilen, festgelegt durch FLA-Kriterien. Die okkulte CNV befindet sich unter dem RPE, die klassische subretinal, also zwischen RPE und sensorischer Netzhaut. 5-10% aller CNV sind klassisch, die Mehrheit ist aber mit 80-90% okkult oder vorwiegend okkult (also minimal klassisch). Bei der klassischen CNV tritt eine Hyperfluoreszenz oft mit vaskulärem Muster bereits in der Frühphase der FLA auf, in der Spätphase kommt es zu einer zusätzlichen Exsudation. Bei der okkulten Form gibt es in der Frühphase keine präzise Darstellung (siehe Abb. 9b). Unterschieden werden können eine seröse RPE-Abhebung (homogene scharf begrenzte Hyperfluoreszenz in der Spätphase ohne Randleckage), eine fibrovaskuläre RPE-Abhebung (punktförmige Hyperfluoreszenzen in der Frühphase später diffuse Exsudation) und späte Leckage unbekanntem Ursprungs (lediglich in der Spätphase diffuse oder fokale Leckagen). Außerdem gibt es einen Mischtyp mit klassischen und okkulten Komponenten. Unterschieden wird der vorwiegend klassische Typ (Fläche des klassischen Anteils in der FLA über 50%) und der minimal klassische Typ (unter 50% klassischer Anteil

der Läsion in der FLA) (Augustin, 2007; Dietzel M et al., 2010). Es gibt gut abgrenzbare CNV, sie sind meist klassisch und eher selten, und es gibt nicht gut abgrenzbare CNV, sie sind dagegen häufig und meist okkult (Augustin, 2007). Die Lage zur Fovea ist ein weiteres Einteilungskriterium. 5-10% der CNV befinden sich extrafoveal (Abstand zur FAZ 200-2500  $\mu\text{m}$ ), weitere 5-10% juxtafoveal (Abstand zur FAZ weniger als 200  $\mu\text{m}$ , FAZ aber nicht erreicht). In ca. 80% betrifft die CNV die FAZ direkt und ist somit subfoveal (Augustin, 2007; Kanski, 2008).



Abbildung 9a: Drusen und PEV im Fundusfoto.

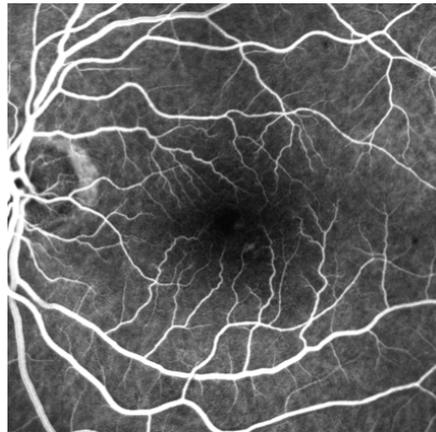


Abbildung 9b: FLA-Frühphase.

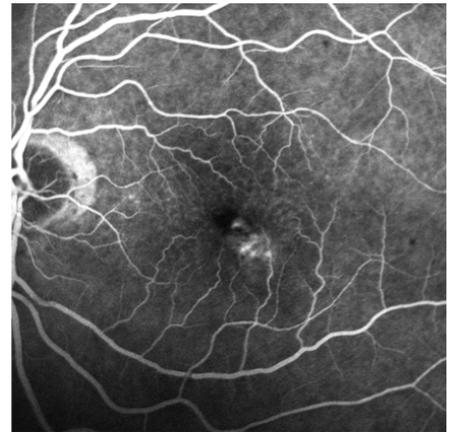


Abbildung 9c: Hyperfluoreszenz in der FLA-Spätphase im Sinne einer okkulten CNV.

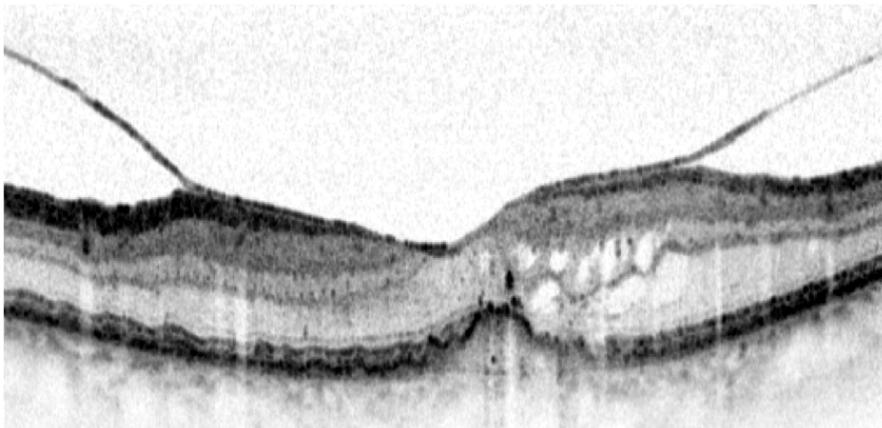
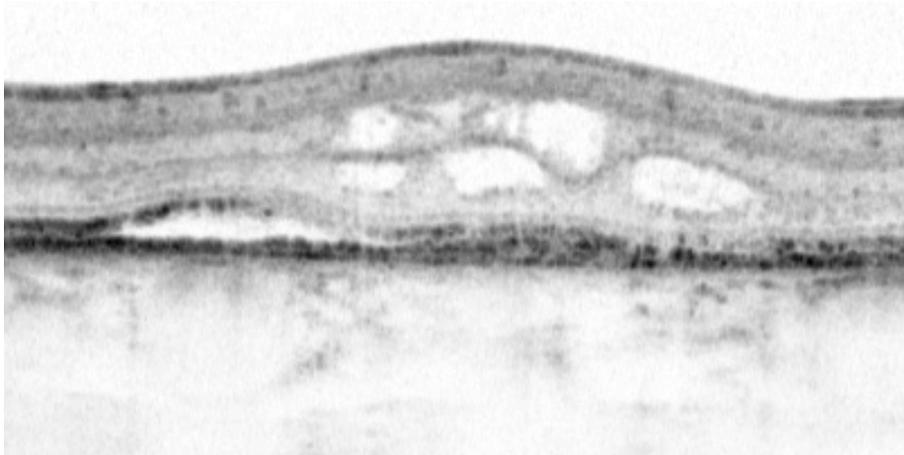


Abbildung 9d: Intraretinale Flüssigkeit und VMA in der SD-OCT. Angiographisch: okkulte CNV.

Eine CNV verursacht meist Exsudationen, diese entstehen durch ein Austreten von seröser Flüssigkeit in benachbarte Strukturen. Die Konsequenz ist intra- oder subretinale Flüssigkeit, oder eine PED (siehe Abb. 9d, 10). Solche Flüssigkeitseinlagerungen verursachen einen potenziell reversiblen Sehverlust und führen erst bei Persistenz zum Verlust von Photorezeptoren und RPE und der

Bildung einer disziformen Narbe und somit zu einem dauerhaften Sehverlust (Kanski, 2008).



**Abbildung 10: subretinale und intraretinale Flüssigkeit in der OCT.**

Eine chronische Leckage führt zu zystischen Netzhautveränderungen mit zystischem Makulaödem, gut im OCT sichtbar. Funduskopisch zeigen sich erhabene Läsionen, eine seröse Netzhautablösung und eine Verdickung der Fovea (Augustin, 2007; Grehn F, 2008).

Im Verlauf einer unbehandelten CNV kann es zu Komplikationen kommen. Da die neu proliferierten Gefäße einen insuffizienten Wandaufbau haben, sind Blutungen durch rupturierte Gefäße typisch (sub-RPE oder subretinal) (siehe Abb. 11). Eine eher seltene Komplikation stellt der Durchbruch der Netzhaut mit konsekutiven Glaskörperblutungen und akutem massiven Visusverlust dar.



**Abbildung 11: Subretinale Blutung bei okkultem CNV im Fundusfoto.**

Eine Nicht-Behandlung führt in den meisten Fällen der exsudativen AMD zu einer Größenzunahme der Läsion mit konsekutiver Narbenbildung in der Netzhautmitte. Zu einer subretinalen (disziformen) Narbe kann es als Folge auf eine hämorrhagische Episode kommen, wenn das Blut nach und nach organisiert wird und neue Gefäße aus der Choroidea einwachsen. Die Folge ist ein irreversibler Verlust der zentralen Sehschärfe. Die CNV ist deshalb für 90% aller AMD bedingten schwerwiegenden Sehbeeinträchtigungen ursächlich, obwohl sie nur 15% der AMD Erkrankungen ausmacht (Lotery A, 2008; Dietzel M et al., 2010). Durch massive Exsudationen bei Augen mit disziformer Narbe kann schließlich sogar das periphere Sehen beeinträchtigt werden (Augustin, 2007; Kanski, 2008).

### **Diagnostik**

Diagnostiziert wird die AMD durch die Funduskopie, OCT und FLA. Besonders die indirekte Funduskopie an der Spaltlampe ermöglicht eine exzellente Vergrößerung und somit eine gute Beurteilbarkeit der Makula. PEV, Drusen, Blutungen und eine Erhabenheit im Sinne einer PED können so entdeckt werden.

Die OCT, bei der die einzelnen Schichten der Netzhaut schnell und einfach präzise dargestellt werden können, zeigt subretinale oder intraretinale Flüssigkeit, auch wenn man sie funduskopisch noch nicht erkennt.

Zur sicheren Diagnosestellung einer CNV bei AMD wird die FLA eingesetzt, bei der man eine Leckage durch undichte Gefäße darstellen kann.

Die FLA und die OCT werden im Methoden-Teil noch ausführlicher erläutert.

### **Therapie**

Die Therapiemöglichkeiten unterscheiden sich je nach Form der AMD, trocken oder exsudativ.

Für die geographische Atrophie bei trockener AMD gibt es noch immer keine effektive Behandlung um einem Auftreten oder einer Progression vorzubeugen.

Aktuelle Studien beschäftigen sich mit der Wirkung von verschiedenen Therapieansätzen wie z.B. der Substitution von Anti-Oxidantien oder anti-inflammatorischen Medikamenten (Melet AD et al., 2011).

Den Ergebnissen der AREDS zu Folge ist es ratsam Patienten mit extensiven intermediär großen Drusen oder mindestens einer großen Druse oder einer nicht zentralen geographischen Atrophie in einem oder beiden Augen eine tägliche

Prophylaxe mit Zink und Antioxidanzien wie z.B. Vit A, C, E und Beta-Carotin zu empfehlen, wobei sich die genaue Zusammensetzung bei Rauchern und Nichtrauchern unterscheidet (AREDS, 2011 und 2013).

In den letzten Jahren haben sich als Standardtherapie der exsudativen AMD intravitreale Injektionen mit Anti-VEGF-Wirkstoffen herauskristallisiert, um ein Fortschreiten der exsudativen AMD zu verhindern (Maier M et al., 2007). Die Wirksamkeit der intravitrealen Verabreichung von Anti-VEGF-Wirkstoffen wie Bevacizumab, Ranibizumab und Aflibercept, um eine neovaskuläre AMD zu behandeln, wurde durch verschiedene Studien untermauert (Gragoudas ES et al., 2004; Rosenfeld PJ et al., 2006; Brown DM et al., 2006; Regillo CD et al., 2008). Erstmals wurden VEGF-Inhibitoren zur Therapie der exsudativen AMD 2004 (Macugen = Pegaptanib Natrium) und 2006 (Lucentis = Ranibizumab) zugelassen. Obwohl Avastin (Bevacizumab) nicht offiziell für eine neovaskuläre AMD zugelassen ist, hat es sich aufgrund ähnlicher Wirksamkeit und geringerer Kosten im klinischen Alltag für den Off-Label-Use durchgesetzt. Das neueste zugelassene Medikament Eylea (Aflibercept) wird seit 2012 in Deutschland im klinischen Alltag verwendet (Ambati J et al., 2012).

Die aktuelle evidenz-basierte Behandlungsstrategie für das Management der feuchten AMD besteht aus monatlichen oder auch individualisierten Behandlungen mit engmaschigem Follow-up (Kovach JL et al., 2012). Beobachtet wurde eine positive Wirkung auf Visus, das Fluoreszenzangiogramm und die Anatomie. Somit ist diese Therapie die derzeit beste verfügbare Behandlung für eine exsudative AMD, aber limitiert durch die Notwendigkeit wiederholter intravitrealer Injektionen und engmaschiger klinischer Kontrollen. Aktuelle Studien beschäftigen sich mit dem optimalen Anti-VEGF-Medikament und der optimalen Verabreichungsfrequenz, sowie Lösungsansätzen für kostenbewusstere und effektivere Behandlungsstrategien (T Montray et al., 2011; Grehn F, 2008). Andere, vor allem früher häufiger (heute noch in ausgewählten Patienten) auch in Kombination mit der Anti-VEGF-Therapie eingesetzte Therapie-Methoden der exsudativen AMD sind die photodynamische Therapie und die thermische Laserphotokoagulation (Grehn F, 2008).

Bei der feuchten AMD gilt genauso wie bei der trockenen AMD, dass die Einnahme der Antioxidanzien Vitamin A und C, Beta-Carotin und Zink den Verlauf positiv beeinflussen kann. In der ARED-Studie werden zwar Hinweise geliefert, dass die

Substitution von Antioxidanzien und Mikronährstoffen die Progredienz der Erkrankung aufhalten kann, das Existieren einer wirksamen medikamentösen Therapie ist jedoch nicht gesichert (Lang GK, 2008).

Allgemein ist es auch bei der exsudativen AMD empfehlenswert das Rauchen von Zigaretten einzustellen, um einer Progression der AMD entgegenzuhalten.

Außerdem gibt es mehrere experimentelle Therapieansätze wie die chirurgische Extraktion der Neovaskularisationsmembran, die Makulatranslokation oder –rotation sowie Implantation von Mikroarrays. Passende Studien lieferten jedoch noch keine relevanten Ergebnisse (Lang GK, 2008).

## **2.2. Glaskörper und Traktion**

### **2.2.1. Anatomie des Glaskörpers**

Der Glaskörper füllt das Auge aus und hat somit eine bulbusstabilisierende Funktion, außerdem wirkt er einer Netzhautablösung entgegen. Er setzt sich zusammen aus 98% Wasser und 2% Kollagen und Glykosaminoglykanen, z.B. Hyaluronsäure. Das dreidimensionale kollagene Fasergerüst des Glaskörpers wird ausgefüllt durch die Hyaluronsäuremoleküle, sie stabilisieren es mechanisch und durch ihr hohes negatives elektrostatisches Potenzial. Die Glaskörpergrenzmembran (Membrana Hyaloidea) entsteht durch Kondensation von peripheren Kollagenfibrillen. Sie umgibt also den Glaskörper und haftet an folgenden Strukturen an: an der hinteren Linsenkapsel am Wieger Band, im Bereich der Ora Serrata an der Salzmann-Glaskörperbasis und peripapillär am Martegiani-Ring. Im Glaskörper befinden sich weder Nerven noch Gefäße (Lang GK, 2008).

Mit der Netzhaut ist der Glaskörper eher locker verbunden, fokal können die Verbindungen allerdings auch fester sein (Lang GK, 2008).

### **2.2.2. Altersveränderungen des Glaskörpers**

Im Alter finden einige Veränderungen in Bezug auf den Glaskörper statt. Es kommt einerseits zu einer Glaskörperverflüssigung, der Synchisis, andererseits zu einer Ablösung des Glaskörpers von der Netzhaut, der Synerese.

Die Kollagenfasern kondensieren im Laufe des Lebens zu fädigen oder flächigen Strukturen. Zuerst entstehen im zentralen Glaskörperbereich kleine flüssigkeitsgefüllte Lakunen. Sie machen sich für den Patienten als „Mouches volantes“ (dt. fliegende Mücken) bemerkbar (Lang GK, 2008).

Als Folge der Verflüssigung kann sich der Glaskörper mit der Zeit partiell oder komplett abheben. Eine partielle hintere Glaskörperabhebung, insbesondere die Separation des Glaskörperkortex von der ILM (membrana limitans interna), also der inneren Grenzschicht der Retina, beginnt im gesunden menschlichen Auge im Alter von ungefähr 40 Jahren. Entsprechende Risikofaktoren sind Alter und Kurzsichtigkeit (Chuo JY et al., 2006). Prozesse, die mit einer partiellen hinteren Glaskörperabhebung assoziiert sind, sind: eine Verflüssigung des Glaskörpers, eine Schrumpfung des Glaskörpers und eine Schwächung der vitreoretinalen Adhäsion (Kakehashi A et al., 1997).

Von den Patienten, die zwischen 54 und 65 Jahre alt sind, sind 6% von einer hinteren Glaskörperabhebung betroffen, von den 65 bis 85-Jährigen sind etwa 65% betroffen.

### **2.2.3. Vitreomakuläre Adhäsion**

Sebag hat das Konzept der anormalen PVD aufgestellt, bei der die Verflüssigung des Glaskörpers ohne gleichzeitige vitreoretinale Dehiszenz von statten geht und zu einer Traktion auf die Retina führt. Dieses Konzept geht davon aus, dass dieser pathologische Mechanismus zu einer Reihe von Netzhauterkrankungen wie z.B. Netzhautlöchern, retinalen Ablösungen und Macular Pucker führen kann bzw. diese beschleunigen kann. Außerdem könnte er für Augen mit einer AMD auch einen Risikofaktor für eine Progression in eine exsudative Form der AMD darstellen (Sebag J, 2004).

Durch die optische Kohärenztomographie (OCT) lässt sich das Vorhandensein einer VMA gut darstellen (Uchino E et al., 2001; siehe Abb. 9,12).

Insbesondere die hochauflösende OCT (SD-OCT) ermöglicht eine differenzierte Analyse des vitreoretinalen Übergangs, der Netzhautschichten und der Aderhaut.

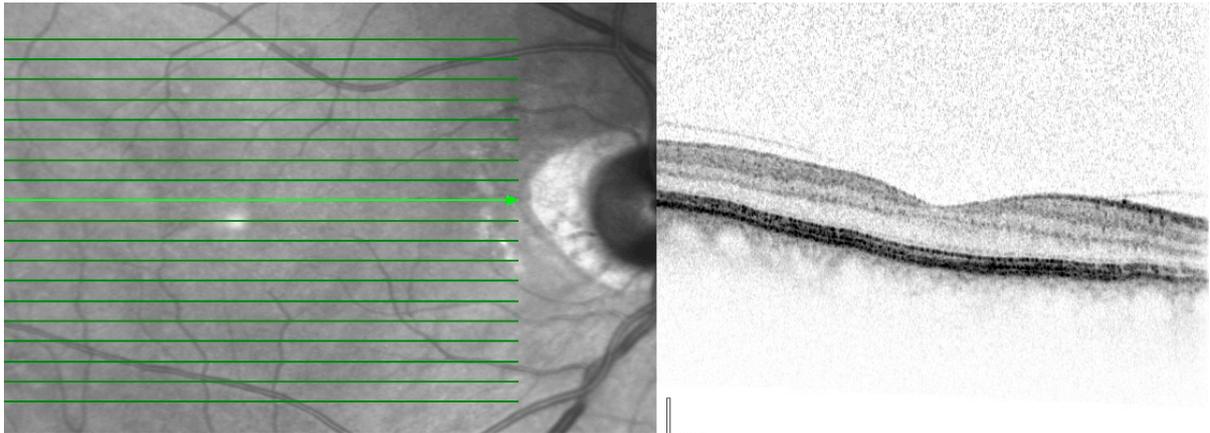


Abbildung 12: Vitreomakuläre Adhäsion in der OCT eines gesunden Auges.

### 3. Fragestellung

Einige Studien deuten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einer VMA und einer exsudativen AMD hin. Obwohl die AMD primär die äußeren retinalen Schichten betrifft, haben neueste Studien gezeigt, dass auch der Glaskörper eine entscheidende Rolle in der Entwicklung und der Progression der AMD spielen könnte (Schulze S et al., 2008). Verschiedene Autoren beobachteten eine hohe Inzidenz hinterer Glaskörperanheftungen bei exsudativer AMD, sei es intraoperativ ermittelt (Lambert HM et al., 1992), oder mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) vom Typ Time Domain (TD-OCT), dem Vorgänger des in unserer Studie verwendeten Spectral Domain OCTs (SD-OCT) (Lee SJ et al., 2009; Mojana F et al., 2008; Krebs I et al., 2007; Robison CD et al., 2009; Schmidt JC et al., 2006).

Ziel dieser Studie ist es, zu überprüfen ob es einen Zusammenhang zwischen dem Status der vitreoretinalen Grenzfläche und einer exsudativen AMD gibt.

Insbesondere war es unser Ziel, folgende Fragen zu beantworten:

- a) Tritt eine VMA bei Patienten mit exsudativer AMD häufiger auf als bei Patienten mit trockener AMD oder bei Patienten ohne Netzhautpathologie?
- b) Befinden sich bei den Patienten mit exsudativer AMD die CNV und VMA an der gleichen Stelle?
- c) Haben Vorbehandlungen mit intravitrealen VEGF-Inhibitoren einen Einfluss auf die vitreoretinale Grenzfläche im Sinne einer VMA?

- d) Hat eine VMA einen negativen Einfluss auf den Erfolg der Anti-VEGF-Therapie, gemessen am Visus?
- e) Zeigen die gesunden Partneraugen oder die Partneraugen mit trockener AMD der Patienten, die an einem Auge mit exsudativer AMD erkrankt sind, weniger oft eine VMA?

## 4. Patienten und Methoden

### 4.1. Studienaufbau

In unserer Studie wurden Patienten bezüglich des Vorhandenseins einer VMA in SD-OCT-Schnittbildern untersucht. Je nach Zustand der vitreoretinalen Grenzfläche erhielt jeder Patient von uns das Merkmal „VMA“ oder „keine VMA“. Verglichen wurden die Häufigkeiten des Merkmals „VMA“ in den drei Gruppen:

- 1) Patienten mit exsudativer AMD
- 2) Patienten mit trockener AMD
- 3) Patienten ohne jegliche Netzhautpathologie

Bei den Patienten mit exsudativer AMD fanden weitere Vergleiche statt.

So zum Beispiel erfolgte ein Vergleich bezüglich des Merkmals „VMA“ vor und nach der dreimaligen intravitrealen Eingabe von VEGF-Inhibitoren, um den Einfluss der aktuellen Anti-VEGF-Therapie auf die VMA zu beurteilen. Ebenfalls wurden die Visuswerte vor und nach 3-maliger Anti-VEGF-Eingabe bei Patienten mit und ohne VMA miteinander verglichen, um den Erfolg der Anti-VEGF-Behandlung, gemessen am Visus, in Bezug auf eine VMA untersuchen zu können.

Des Weiteren untersuchten wir ob der Ort der CNV und der VMA übereinstimmten. Außerdem wurde, um herauszufinden ob vorhergehende Anti-VEGF-Eingaben einen Einfluss auf die vitreomakuläre Grenzfläche hatten, native, also bis dahin nicht therapierte Patienten mit bereits mit VEGF-Inhibitoren vorbehandelten Patienten bezüglich des Vorhandenseins einer VMA verglichen.

Bei den Patienten mit exsudativer AMD, die ein gesundes Partnerauge oder ein Partnerauge mit trockener AMD aufwiesen, wurde außerdem ein Partneraugenvergleich bezüglich des Merkmals „VMA“ abgeschlossen.

### Studiendesign

Als Studiendesign wählten wir die retrospektive Fall-Kontroll-Studie. Dabei wird eine Gruppe erkrankter Personen (Fälle) mit einer Gruppe nicht erkrankter Personen (Kontrollen) bezüglich eines potenziell Einfluss nehmenden Merkmals verglichen, dem die Teilnehmer ausgesetzt waren (Weiß C, 2010). In unserem Fall war dieses Merkmal die VMA. Da die relevanten Ereignisse vor der Zeit der Fragestellung der

Studie entstanden sind, mussten die Daten aus früheren Dokumenten erhoben werden. Der große Vorteil einer retrospektiven Studie ist, dass die Ergebnisse schnell erhalten werden können, da alle Daten schon erhoben wurden.

Der Nachteil einer retrospektiven Studie ist bekannterweise, dass man keinen Einfluss auf die Untersuchungen und vorhandenen Daten nehmen kann (Weiß C, 2010). Die ausschlaggebenden Daten, nämlich der Status der vitreoretinalen Grenzfläche, wurden in unserer Studie jedoch aus den Bildern der SD-OCT-Untersuchung gewonnen, die bei jedem Patienten routinemäßig exakt gleich durchgeführt wird und keinen großen Spielraum bei der Untersuchung zulässt. Außerdem erhalten in unserer Klinik alle Patienten standardmäßig eine gründliche ophthalmologische Grunduntersuchung, deren Ergebnisse aus den Krankenakten entnommen werden konnten.

## **4.2. Patienten**

### **4.2.1. Rekrutierung**

Eingeschlossen wurden 375 konsekutive Patienten, rekrutiert im Zeitraum vom 1. Januar 2008 bis 31. August 2009 in der Augenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

#### **Patienten mit exsudativer AMD**

Für die Gruppe der Patienten mit exsudativer AMD suchten wir mit Hilfe der Operationspläne aus dem festgelegten Zeitraum Patienten, die drei Lucentis-Injektionen, die wie üblich in einem Abstand von einem Monat erfolgten, erhalten hatten. Die Patienten mussten eine prä- und postoperative SD-OCT-Untersuchung durchlaufen haben, um die vitreoretinale Grenzfläche vor und nach der Lucentis-Behandlung beurteilen zu können. Außerdem wurde anhand der Krankenakte die Diagnose „exsudative AMD“ gesichert und weitere Daten wurden erfasst, wie z.B. eventuelle Vorbehandlungen mit Anti-VEGF. So ließen sich die Patienten in native und vorbehandelte Patienten einteilen.

Des Weiteren überprüften wir, ob sich die Partneraugen für einen Partneraugenvergleich bezüglich des Merkmals VMA eigneten, das heißt, ob die

Partneraugen eine trockene AMD oder keine Netzhautpathologien zeigten und eine SD-OCT-Untersuchung durchlaufen hatten.

### **Patienten der Kontrollgruppe**

Für die Suche nach Patienten für die Kontrollgruppen wurde der Heidelberg Eye Explorer (Heidelberg Engineering) benutzt, ein Programm, in dem sämtliche in der Klinik entstandene SD-OCT-Schnittbilder unserer Patienten erfasst werden.

Identifiziert wurden für den oben genannten Zeitraum diejenigen OCT-Schnittbilder, die Anzeichen einer trockenen AMD oder keine sichtbaren Netzhauterkrankungen zeigten. Bei der Suche wurde chronologisch vorgegangen, vom 1. Januar 2008 ausgehend. Die vitreoretinale Grenzfläche wurde anhand der SD-OCT-Schnittbilder analysiert und die Diagnose mit Hilfe der Krankenakte gesichert.

Wir schlossen insgesamt 375 Patienten in unsere Analyse ein. 202 Patienten davon zeigten an mindestens einem Auge eine exsudative AMD. Bei Patienten mit beidseits exsudativer AMD wurde nur eines für den Vergleich benutzt. Die restlichen 173 Patienten bildeten die Kontrollgruppe (72 Patienten mit trockener AMD und 101 Patienten ohne Netzhauterkrankungen). Bei 140 der Patienten mit exsudativer AMD eigneten sich die Partneraugen für den Partneraugenvergleich.

### **4.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

Alle Patienten mussten gewisse Kriterien erfüllen, die wir anhand der Krankenakten überprüften. Voraussetzung war ein Alter von 51 bis 90 Jahren zum Zeitpunkt der obligaten SD-OCT- und ophthalmologischen Untersuchung.

Die Ausschlusskriterien für die Patienten waren eine diabetischen Retinopathie, andere Netzhautveränderungen, z.B. Makulaforamina oder Makuladystrophien, vitreoretinale Chirurgie wie z.B. eine Pars-Plana-Vitrektomie mit Membrane-Peeling in der Vergangenheit, eine hohe Myopie von mehr als 5 Dioptrien und die Präsenz einer entzündlichen Augenerkrankung.

### **4.2.3. Datenerfassung**

Erfasst wurden Alter, Geschlecht, relevante Allgemeinerkrankungen (Diabetes Mellitus, art. Hypertonie), aktuelle und vergangene Augenerkrankungen bzw. Augenoperationen (insbesondere intravitreale Anti-VEGF-Eingaben), Visus, Linsenstatus und ein Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein des Merkmals „VMA“ im SD-OCT.

Bei den Patienten mit exsudativer AMD wurde außerdem der Visus vor und nach den drei intravitrealen Anti-VEGF-Eingaben und die Art der CNV (klassisch oder okkult) erfasst. Außerdem hielten wir die Lage der CNV und der VMA fest: subfoveal oder nicht subfoveal. Das Merkmal „VMA“ oder „keine VMA“ wurde hier ebenfalls prä- und postoperativ erfasst.

Diese Daten erhielten wir durch eine sorgfältige Recherche der Patientenakten und Analyse der SD-OCT-Schnittbilder. Wie bei einer Routineuntersuchung in unserer Klinik üblich hatten alle Patienten eine komplette ophthalmologische Untersuchung einschließlich Anamnese, Visusbestimmung und Spaltlampenuntersuchung der vorderen Augenabschnitte und der Netzhaut erhalten. Die Patienten mit exsudativer AMD waren vor und nach den Lucentis-Behandlungen untersucht worden. Die Untersuchung der Kontrollpatienten war zum Zeitpunkt des SD-OCTs dokumentiert worden.

Alle Patienten wiesen eine SD-OCT-Untersuchung auf. Die Patienten mit einer exsudativen AMD wiesen außerdem eine fluoreszenzangiographische Untersuchung (FLA) auf, anhand der wir die AMD charakterisieren konnte.

### **4.3. Methoden**

#### **4.3.1. Anamnese**

Bei der Erhebung der Anamnese wurde der Patient wie in unserer Klinik üblich nach Vorerkrankungen, Verletzungen oder vorangegangenen Operationen des Auges befragt. Außerdem wurde die subjektive Sehentwicklung erfragt. Auch Informationen über eventuelle Allgemeinerkrankungen wie Diabetes Mellitus oder arterielle Hypertonie wurden eingeholt.

### 4.3.2. Visusbestimmung

Die in unserer Klinik standardmäßige erhobene Sehschärfe in Dezimalwerten wurde mit Hilfe einer Umrechnungstabelle in logMAR übertragen (siehe Abb. 13). Dies ist der Logarithmus von MAR. MAR steht für Minimum Angle of Resolution und stellt den Kehrwert der Sehschärfe dar. Während der Dezimalvisus mit steigender Funktion in seinem Wert ansteigt, wird logMAR mit steigender Funktion immer kleiner, wie in der Umrechnungstabelle dargestellt (siehe Abb. 13).

Der Fernvisus wurde für jedes Auge einzeln bei bester Korrektur ermittelt, die Mitarbeiter der Klinik verwendeten hierfür die üblichen Sehzeichenprojektoren. Als Optotypen wurden Zahlen verwendet, die in einem Abstand von 5 Metern dargeboten wurden. Die Zahlen erschienen immer im gleichen Sehwinkel.

Je nachdem ob der Visus nach den Anti-VEGF-Eingaben gleich geblieben, gestiegen oder gefallen war verwendeten wir folgende Begriffe: Ein Gewinner war definiert als eine Leistungssteigerung beim standardisierten Sehtest nach ETDRS-Kriterien (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) um mindestens 3 Zeilen, wobei eine Zeile, also 5 Buchstaben, 0,1 logMAR entspricht. Um in die Gruppe der Verlierer eingeteilt zu werden musste die Sehkraft so schlecht geworden sein, dass man beim Sehtest nach ETDRS-Kriterien um mindestens 3 Zeilen weniger erkennen konnte. Die stabilen Patienten waren diejenigen, die weniger als 3 Zeilen Steigerung oder weniger als 3 Zeilen Verlust bei der Sehkraft erzielten.

Sehschärfe	Snellen	MAR	logMAR
2.0	6/3	0.5'	-0.3
1.6	6/3.75	0.63'	-0.2
1.25	6/4.8	0.8'	-0.1
1.0	6/6	1.0'	0.0
0.8	6/7.5	1.3'	0.1
0.63	6/10	1.6'	0.2
0.5	6/12	2.0'	0.3
0.4	6/15	2.5'	0.4
0.32	6/20	3.2'	0.5
0.25	6/24	4.0'	0.6
0.2	6/30	5.0'	0.7
0.16	6/38	6.3'	0.8
0.12	6/48	7.9'	0.9
0.1	6/60	10.0'	1.0
0.08	6/75	12.6'	1.1
0.06	6/100	15.8'	1.2
0.05	6/120	20.0'	1.3

**Abbildung 13: Visus-Umrechnungstabelle (Angehrn, Februar 2009).**

### 4.3.3. Fluoreszein-Angiographie

Bei der Fluoreszein-Angiographie (FLA) werden die Blutgefäße des Augenhintergrunds dargestellt. Pathologische Veränderungen, die bei der indirekten Funduskopie nicht erkennbar sind, werden so sichtbar. Dem Patienten wird dabei ein fluoreszierender Farbstoff intravenös injiziert. Mittels Echtzeit-Aufnahmen durch Scanning Laser Ophthalmoskopie mit speziellen Farbfiltern lassen sich der Zeitablauf des Einstroms und die Verteilung des Farbstoffs in Netzhaut- und Aderhautgefäße darstellen und dokumentieren. Ein blaues Anregungslicht regt dazu Fluoreszein zur Fluoreszenz an (das Erregungsmaximum für Fluoreszein liegt bei 490 nm).

Anfangs stellen sich die arteriellen Gefäße dar, später die venösen Gefäße. 8-12 Sekunden nach Farbstoffinjektion beginnt die choroidale Phase, in der sich die Choroidea fleckig füllt. Es folgt die arterielle Phase, in der sich die Arterien füllen und sich die choroidale Füllung fortsetzt. Die nächste Phase ist die arteriovenöse Phase: die Arterien und Kapillaren sind vollständig gefüllt, an den Seitenwänden der Venen ist bereits Farbstoff sichtbar. In der darauf folgenden venösen Phase kommt es zur vollständigen Füllung der Venen bis hin zum Rückgang der Farbstoffkonzentration in den Arterien. In der darauf folgenden Spätphase der FLA, der Elimination, kommt es

zum Effekt der kontinuierlichen Rezirkulation, Verdünnung und Elimination des Farbstoffs.

Die Fovea erscheint während der FLA dunkel, verursacht durch die avaskuläre Zone, durch die hohe Dichte an Xanthophyll in der Fovea, die die choroidale Fluoreszenz blockiert, und durch die RPE-Zellen in der Fovea, die hier mehr Melanin enthalten und größer sind als in der restlichen Netzhaut (Kanski, 2008).

Vor dieser Prozedur wird eine Nativaufnahme des Fundus gemacht (Kanski, 2008).

### **Beurteilung**

Wichtig bei der Beurteilung einer FLA ist das Erkennen einer Füllungsverzögerung und einer Hyper- oder Hypofluoreszenz. Außerdem müssen die fluoreszierenden Gebiete auf eine Größen- oder Intensitätsentwicklung hin beobachtet werden.

### **Hyperfluoreszenz**

Es gibt verschiedene Gründe für das Auftreten einer Hyperfluoreszenz: entweder eine normale Fluoreszenz-Menge ist am Augenhintergrund verstärkt sichtbar oder es ist zu einer absoluten Vermehrung der Fluoreszenz-Menge gekommen.

Beim Transmissionsdefekt (Fensterdefekt) wird das normale choroidale Gewebe freigelegt, z.B. durch eine fokale RPE-Atrophie oder das Fehlen von RPE, wie bei der atrophischen AMD.

Beim Pooling entsteht eine Ansammlung von Farbstoff in einem anatomischen Raum, z.B. im subretinalen Raum oder unter dem RPE wie z.B. bei einer PED.

Auch durch Leckage von Farbstoff kann es zu einer Hyperfluoreszenz kommen.

Diese entsteht z.B. durch anormale choroidale Gefäße bei einer CNV vor oder durch den Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke bei einem zystoiden Makulaödem.

Hyperfluoreszenzen in der Spätphase sprechen für eine anhaltende

Farbstoffretention, typisch für Drusen oder fibröses Gewebe (Kanski, 2008).

### **Hypofluoreszenz**

Eine Hypofluoreszenz kann zustande kommen, wenn die normale Fluoreszenz des Gewebes blockiert ist (z.B. durch präretinales Blut oder tiefere Läsionen wie harte Exsudate), oder wenn ein Füllungsdefekt besteht (z.B. durch einen

Gefäßverschluss), d.h. es zu einem niedrigeren Fluoreszeingehalt kommt (Kanski, 2008).

### **FLA bei AMD**

Mithilfe der FLA lässt sich die exsudative AMD anhand von Makulaödemen, PED, serösen Netzhautabhebungen und CNV nicht nur diagnostizieren, man kann auch eine klassische von einer okkulten CNV unterscheiden. Bei der klassischen CNV wachsen die Gefäßschlingen durch das RPE in den subretinalen Raum, bei der okkulten CNV liegt die CNV unter dem RPE und ist dann schwieriger darzustellen. Die FLA stellt die Methode der Wahl für die Diagnosesicherung einer klassischen CNV dar. Diese stellt sich in der FLA als eine gut begrenzte Membran dar. Während der frühen Phase kommt es zu einem „spitzenartigen“ Muster in der Füllung dieser. Während des Maximums des Farbstofftransits fluoresziert sie hell und gibt dann den Farbstoff in den subretinalen Raum und um die CNV ab. Fibröses Gewebe innerhalb der CNV färbt sich dann mit Farbstoff an. Eine klassische CNV kann je nach Verhältnis zur FAZ in eine extra-, juxta- oder subfoveale CNV klassifiziert werden. Eine extrafoveale CNV befindet sich mehr als 200 µm vom Zentrum entfernt, eine juxtafoveale weniger als 200 µm vom Zentrum der FAZ, erreicht es aber nicht, bei der subfovealen CNV ist das Zentrum der FAZ beteiligt. Eine CNV ist dann vollständig oder vorwiegend klassisch, wenn 50% oder mehr der Läsion eine klassische Komponente zeigt.

Eine okkulte CNV zeigt sich als schlecht begrenzte Membran, die weniger charakteristische Veränderungen in den frühen Aufnahmen zeigt. Es kommt zu einer späten diffusen oder multifokalen Leckage (Kanski, 2008; Grehn, 2008).

Eine FLA wurde wie in unserer Klinik üblich bei den Patienten durchgeführt, die Hinweise auf eine Netzhautpathologie einer exsudativen AMD entsprechend in der klinischen Untersuchung (Funduskopie, Visus) zeigten. Mit Hilfe der FLA konnte die Diagnose gesichert werden, und es erfolgte eine Einteilung der CNV in einen okkulten oder klassischen Typ.

### **Durchführung**

Gemäß oben genannter Vorgehensweise wurde mittels FLA bei unseren Patienten eine exsudative AMD diagnostiziert und der CNV-Typ klassifiziert.

#### **4.3.4. OCT**

Für die Analyse der vitreoretinalen Grenzfläche benutzen wir die optische Kohärenztomographie (OCT). Sie stellt ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren dar, das hochauflösende Schnittbilder von der Makula und ihrer Mikrostruktur erstellen kann. Die Wirksamkeit der OCT zur Evaluation und Verlaufskontrolle der AMD ist bereits in vielen Studien gezeigt worden (Puliafito CA et al., 1995; Bauman CR, 1999).

Andere pathologische Veränderungen der Makula, die typische Indikationen für eine OCT-Bildgebung darstellen, sind z.B.: ein Makulaforamen, ein Makulaödem, epiretinale Membranen oder eine Chorioretinopathia Centralis Serosa. Die OCT dokumentiert den Krankheitsverlauf und zeigt die morphologische Antwort der Retina auf therapeutische Interventionen (Kanski, 2008).

In dieser Studie verwendeten wir das Spectralis-OCT von Heidelberg Engineering, ein Spectral Domain OCT, das im Vergleich zum früher benutzten Time Domain OCT (Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec) entscheidende Verbesserungen in der horizontalen transversalen Bildauflösung, vor allem der äußeren Netzhautschichten, und in der Scan-Geschwindigkeit zeigt.

#### **Basisprinzip**

Das Basisprinzip der OCT ist die Erstellung von Querschnittsbildern durch die Netzhaut, die einem histologischen Schnitt ähneln (siehe Abb. 1).

Dabei wird das Funktionsprinzip der Interferometrie genutzt. Wenn ein kohärenter Lichtstrahl auf die Retina projiziert wird, kreuzt das Licht die Schichten und wird teilweise gestreut und dann von der vitreoretinalen Grenzfläche und den verschiedenen Netzhautschichten reflektiert. Dadurch wird eine Erfassung von Bildern ermöglicht.

Die Lichtquelle ist normalerweise eine superluminescente Diode mit einem teilweise kohärenten Strahl bestehend aus Photonen, die sich in einer geraden Linie in der Form einer Wellenfront ausbreiten. Dieser Strahl verändert sich wenn er verschiedene biologische Medien durchkreuzt: eine Abweichung seines Weges (refraction phenomenon) und teilweise Absorption sowie ein bestimmter Grad an Streuung (wenn das Medium heterogen ist) ist die Folge. Jedoch wird der größte Teil

des Lichts in die inverse Richtung des einfallenden Strahls reflektiert. Diese reflektierten Strahlen werden während der OCT aufgenommen.

Die Erfassung des OCT-Signals beruht auf einem Splitten des einfallenden Lichtstrahl in zwei Fraktionen: ein Musterstrahl und ein Referenzstrahl, die zwei unterschiedlichen Wegen folgen aber mit der gleichen Länge.

Wenn die reflektierten Lichtstrahlen (entstammend von jeweils einem dieser zwei Wege) gleichzeitig den Detektor erreichen, induzieren sie ein Interferenzsignal. Die Amplitude dieses Interferenzsignals wird gemessen und wird benutzt um das Bild zu erstellen.

Das Prinzip der OCT basiert auf der Präsenz einer teilweisen Interferenz zwischen dem Lichtstrahl, der von der Retina reflektiert wird, und dem anderen Lichtstrahl, der von einem Referenzspiegel reflektiert wird. Die Kombination aus Wellenfronten von einigen verschieden kohärenten Lichtstrahlen induziert ein Interferenzphänomen mit Amplituden, die entweder gecancelt oder hinzugefügt werden, das Ergebnis ist eine Formation von Interferenzfringes (Coscas, 2010).

### **Konventionelle OCT**

Bei der konventionellen OCT, also der Time Domain OCT (TD-OCT), wird durch eine Versetzung des Spiegels, der auf dem Weg des Referenzlichtstrahls platziert ist, eine Analyse der in verschiedener Tiefe liegenden Strukturen während jeder wiederholten Lichteinfassung ermöglicht, wodurch ein A-Scan formiert wird. Ein anteroposteriorer oder B-Scan des retinalen Gewebes, zusammengesetzt aus verschiedenen A-Scan-Sequenzen, verlangt auch ein transverses scanning der Retina in einer vorher definierten Achse (horizontal, vertikal oder schräg). Die Genauigkeit des erhaltenen Bildes hängt ab von der Scan-Anzahl der tiefen retinalen Zonen. Das erhaltene Signal hängt auch teilweise vom Grad der Absorption des Lichts durch die verschiedenen retinalen und subretinalen Strukturen ab. Die Zeit, die für das Scannen und Erstellen dieser sections notwendig ist, ist essenziell ausschlaggebend für die Qualität des Signals, daher der Name Time Domain, der der konventionellen OCT oder TD-OCT gegeben wird (Coscas, 2010).

### **Spectralis-OCT**

Einen Fortschritt stellt die Entwicklung der von uns in der Studie verwendeten Spectral Domain OCT (SD-OCT) dar, die eine viel schnellere Bilderstellung ermöglicht.

Eine Methode, die auf der berühmten Fourier Transformation (1807) beruht, eliminiert den Nutzen eines beweglichen Spiegels auf dem Weg des Referenzstrahls. Bei der SD-OCT werden die Interferenzen zwischen dem Musterstrahl und dem Referenzstrahl in einem gesamten Spektrum erhalten und alle Frequenzen werden gleichzeitig durch ein Spektrometer analysiert.

Bei der SD-OCT ist das Interferenzsignal eine Funktion der Wellenlänge und alle Echos des Lichts von den verschiedenen Schichten der Retina können gleichzeitig gemessen werden. Die SD-OCT-Bilderfassung ist deshalb mehr als tausend mal schneller als die Bilderfassung durch das konventionelle System (TD-OCT) und bietet eine exzellente Auflösung. Diese Fähigkeit macht es der SD-OCT möglich, eine große Anzahl von hochauflösenden Bildern zu erfassen. Außerdem kann die Untersuchung gleichzeitig in verschiedenen Ebenen durchgeführt werden, so können echte High-speed-3D-Rekonstruktionen erhalten werden mit hunderten von Bildern pro Sekunde.

Das schnelle Scannen ermöglicht eine große Anzahl von B-scans, die in einer sehr kurzen Zeit erhalten werden können, mit einer deutlichen Reduktion von Artefakten wegen Patientenbewegungen (Auge und Atmungsbewegungen) während der Untersuchung. Dieses schnelle Scannen steigert beträchtlich die Anzahl und Dichte der Scans der Retina.

Der Gebrauch Bildprozessierender Systeme, die auf Echtzeit-Averaging basieren, reduziert die signal to noise ratio (SNR) und steigert die Bilddefinition und Bildqualität (Coscas, 2010; Wolf S et al., 2010).

Aktuelle Studien zeigen, dass die SD-OCT eine signifikant bessere Darstellung der vitreoretinalen Grenzfläche ermöglicht (Nigam N et al., 2010) und Vorteile bei der Diagnostik eines vitreomakulären Traktionssyndroms hat (Wolf S et al., 2010).

Die SD-OCT weist also mit 40.000 scans/s eine viel schnellere Scangeschwindigkeit als das TD-OCT (400 scans/s) auf. Außerdem ist es mit der SD-OCT möglich 3-dimensionale Scans herzustellen, die helfen strukturelle Veränderungen abzubilden. Die vitreoretinale Grenzfläche kann mittels neuer SD-OCT aussagekräftiger untersucht werden. Bei der Visualisierung der vitreoretinalen

Grenzfläche und ihrer Pathologien, insbesondere bei einer hinteren Glaskörperabhebung oder einer Anheftung der hinteren Glaskörpergrenzmembran, ist die SD-OCT der TD-OCT überlegen (Nigam N et al., 2010).

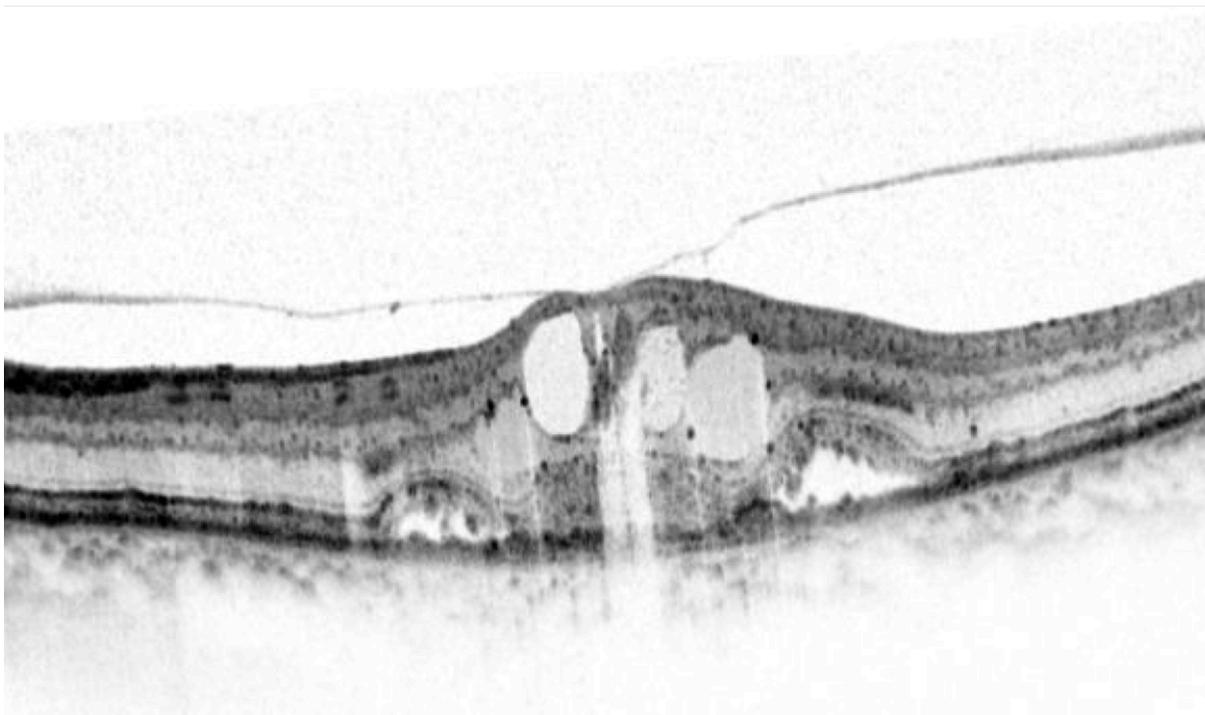
### **Durchführung**

Nachdem die Pupillen medikamentös weit gestellt wurden, wurden bei unseren Patienten sechs radiale Scans durch das Zentrum der Fovea und ein langer horizontaler Scan bis zum Sehnerv erstellt, um die gesamte Fläche der Makula bezüglich einer VMA beurteilen zu können. Eine VMA war definiert als eine in der SD-OCT sichtbare Adhäsion der posterioren hyaloiden Linie an die innere retinale Oberfläche (siehe Abb. 14). Den Patienten mit exsudativer AMD, trockener AMD oder ohne Anzeichen einer Netzhautpathologie wurde ein Merkmal zugeteilt:

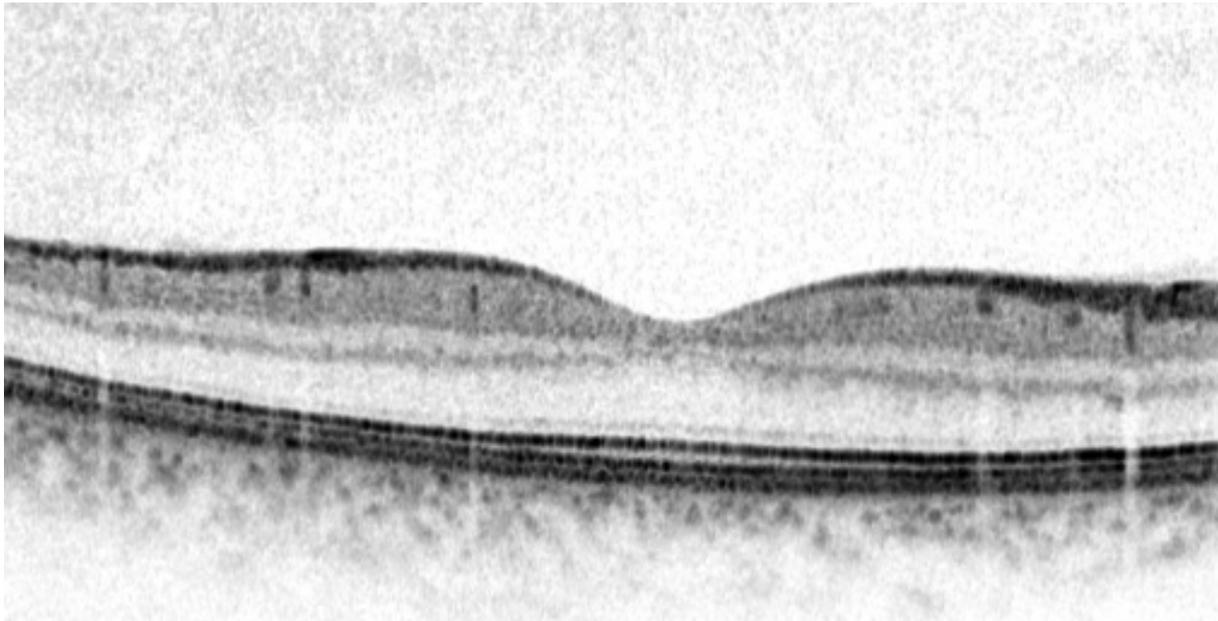
- 1) VMA in der SD-OCT sichtbar (siehe Abb. 14) oder
- 2) keine VMA in der SD-OCT sichtbar (siehe Abb. 15)

Für das Merkmal „keine VMA in der SD-OCT sichtbar“ waren zwei mögliche Zustände denkbar: entweder der Glaskörper lag noch komplett an oder er war komplett abgehoben. In beiden Fällen ist die posteriore hyaloide Linie in der SD-OCT normalerweise nicht sichtbar.

Außerdem klassifizierten wir den Anheftungsort als subfoveal oder extrafoveal, damit wir anschließend die Lage von CNV und Anheftungsort vergleichen konnten.



**Abbildung 14: Vitreomakuläre Anheftung bei deutlich intra- und subretinaler Flüssigkeit.**



**Abbildung 15: Regelrechte Reflektivität der fovealen Netzhaut ohne vitreomakuläre Anheftung in der SD-OCT.**

#### **4.4. Statistisches Verfahren**

Die Datenanalyse wurde mit SPSS für Windows Version 19 durchgeführt, die Tabellen zur Datensammlung wurden mit Microsoft Excel erstellt.

Die Häufigkeiten der in der SD-OCT sichtbaren VMA in den einzelnen Gruppen wurden mit Hilfe des unabhängigen Chi-Quadrat-Tests miteinander verglichen.

Um eine Korrelation zwischen den Orten der Anheftung und der CNV zu untersuchen und auch für den Partneraugenvergleich wurde der McNemar-Test verwendet.

P-Werte von 0,05 oder weniger wurden als statistisch signifikant betrachtet. Aufgrund der Geschlechts- und Altersdifferenz zwischen den zu vergleichenden Gruppen wurde zudem noch eine logistische Regression der Variablen errechnet, um einen möglichen Einfluss auf die Variablen zu berücksichtigen.

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München.

#### **4.5. Literaturrecherche**

Unter der Benutzung spezieller Datenbanken und wissenschaftlicher Suchsysteme wie Pubmed, Uptodate und Google Scholar wurden mit Hilfe von Schlüsselwörtern

relevante Artikel in wissenschaftlichen Zeitschriften gesucht. Des Weiteren arbeiteten wir mit Fachliteratur aus der Bibliothek unserer Augenklinik.  
Letztes Datum der Literaturrecherche war der 16. August 2013.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1. Deskriptive Daten**

#### **5.1.1. Diagnoseverteilung**

Insgesamt schlossen wir 375 Patienten in unsere Studie ein.

202 der 375 Patienten waren an mindestens einem Auge an einer exsudativen AMD erkrankt. Bei den 140 Patienten aus dieser Gruppe, bei denen die Partneraugen keine Zeichen einer exsudativen AMD zeigten, sondern eine trockene AMD oder keine Netzhautpathologien aufwiesen, führten wir einen Partneraugenvergleich bezüglich der VMA durch.

173 Patienten der 375 Patienten stellten die Kontrollgruppe, davon 72 Patienten mit einer trockenen AMD und 101 Patienten, die keine Netzhautpathologien zeigten.

#### **5.1.2. Altersverteilung**

Die Patienten waren zwischen 51 und 90 Jahre alt. Das mittlere Alter der gesamten Gruppe lag bei 70,96 Jahren, die Standardabweichung (SD) betrug hierbei 8,76. Der jüngste Patient war 51, der älteste 89 Jahre alt. Der Median lag bei 70 Jahren (SD=8,75).

#### **Patienten mit exsudativer AMD**

Das mittlere Alter der 202 Patienten mit exsudativer AMD lag bei 71,65 Jahren (SD=8,64), der Median befand sich bei 70 Jahren (SD=8,63). Der jüngste Patient in der Gruppe war 51 Jahre alt, der älteste Patient 89 Jahre alt.

#### **Patienten ohne Netzhautpathologie**

In der Gruppe der 101 Patienten ohne Netzhautpathologien lag das mittlere Alter bei 67,89 Jahren mit einem Median von 68 Jahren (SD= 8,25). Das Minimum lag bei 51 Jahren, das Maximum bei 85 Jahren.

#### **Patienten mit trockener AMD**

Die 72 Patienten mit trockener AMD hatten ein mittleres Alter von 73,36 Jahren mit einem Median von 73 Jahren (SD=8,71). Der jüngste Patient war 54 Jahre, der älteste 89 Jahre alt.

Das mittlere Alter lag bei allen Gruppen um die 70 Jahre, wobei die Patienten ohne Netzhautpathologien im Durchschnitt etwas jünger als 70 waren (67,89 Jahre), die Patienten mit trockener AMD (73,36 Jahre) und exsudativer AMD (71,65 Jahre) etwas älter (siehe Abb. 16).

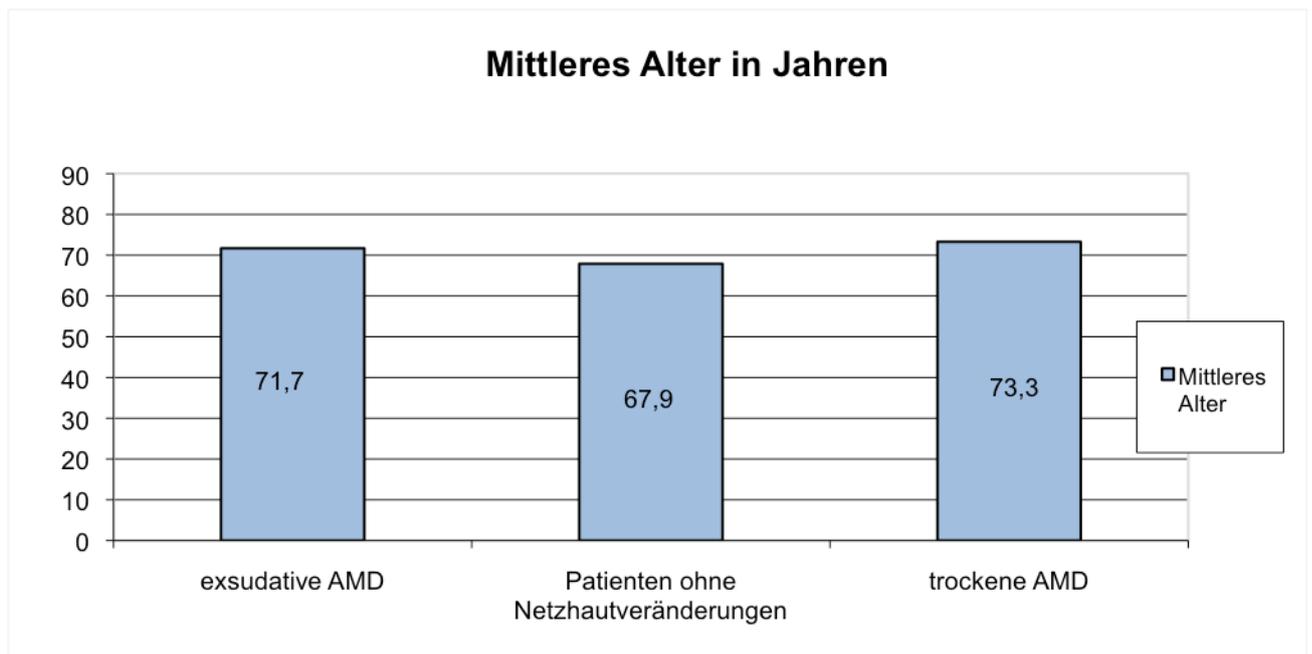


Abbildung 16: Mittleres Alter in Jahren.

### 5.1.3. Geschlechterverteilung

In der gesamten Studienpopulation waren 150 (40%) von 375 Patienten Männer und 225 (60%) Patienten Frauen.

Von den 202 Patienten mit exsudativer AMD waren 136 weiblich (67,3%) und 66 waren männlich (32,7%).

Von den 72 Patienten mit trockener AMD waren 36 weiblich (50%) und 36 männlich (50%), die Geschlechter waren also gleichmäßig verteilt.

Von den 101 Patienten ohne jegliche Netzhautpathologie waren 53 Patienten (52,48%) weiblich und 48 (47,52%) männlich.

Während die Geschlechterverteilung bei den Kontrollpatienten relativ ausgewogen war, stellten die Frauen in der Gruppe der Patienten mit exsudativer AMD mit einem Anteil von ca. 2/3 (67,3%) die Mehrheit (siehe Abb. 17).

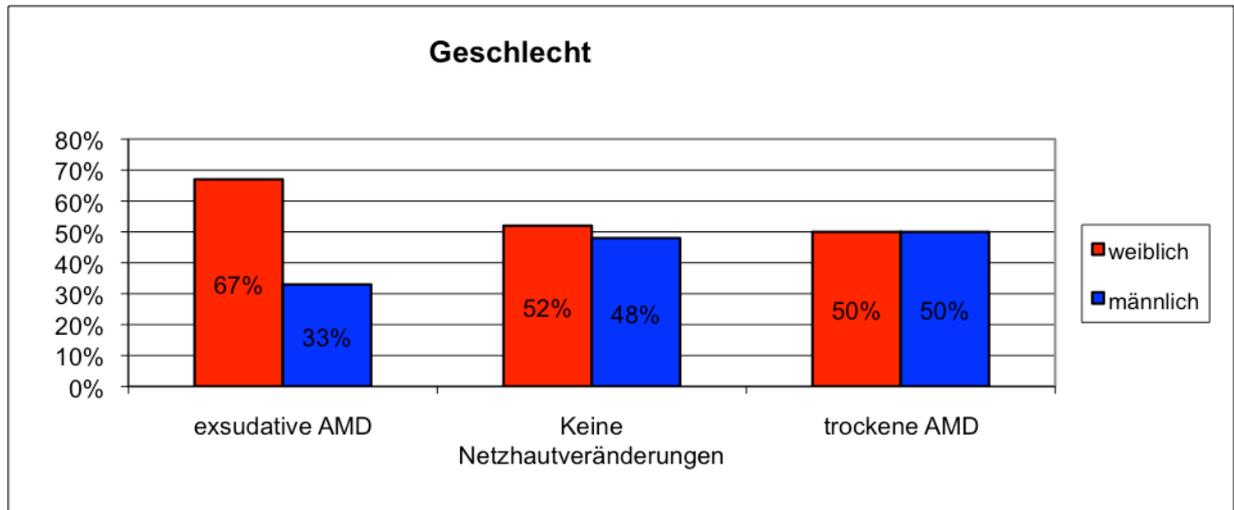


Abbildung 17: Geschlechterverteilung.

#### 5.1.4. Linsenstatus

270 Augen der insgesamt 375 Augen waren phak (72%), 105 Augen (28%) waren pseudophak.

In der Gruppe der Patienten mit feuchter AMD waren 144 (71,3%) der insgesamt 202 Patienten phak, 58 Patienten (28,7%) waren pseudophak.

Von den 101 Patienten ohne Netzhautpathologien waren 79 Patienten (78,2%) phak, 22 (21,8%) Patienten waren pseudophak.

In der Gruppe mit insgesamt 72 Patienten mit trockener AMD waren 47 (65,3%) phak, 25 Patienten (34,7%) waren pseudophak (siehe Abb. 18).

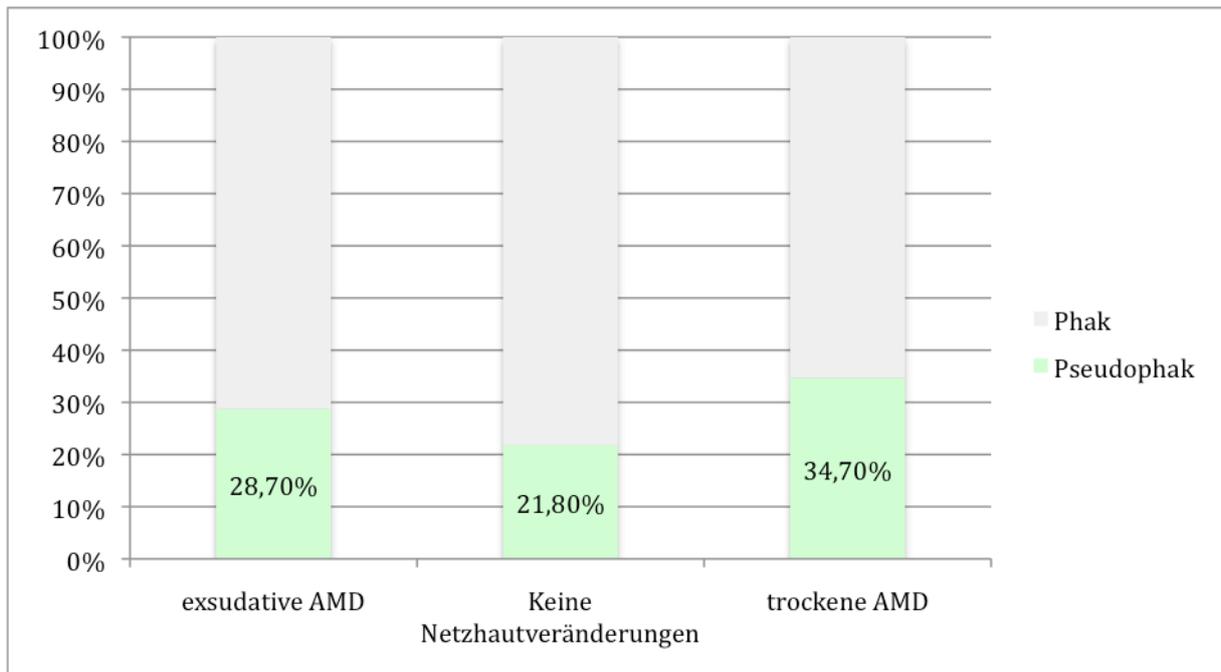


Abbildung 18: Linsenstatus.

### 5.1.5. Präsenz einer epiretinalen Membran

Eine epiretinale Membran (ERM) wurde bei insgesamt 24 der 375 Augen (6,4%) gefunden. In den einzelnen Gruppen wurde eine ERM in 14 (6,9%) der 202 Augen mit exsudativer AMD gefunden, in 2 (2,8%) der 72 Augen mit trockener AMD und in 8 (7,9%) der 101 Augen ohne Netzhauterkrankungen (siehe Abb. 19).

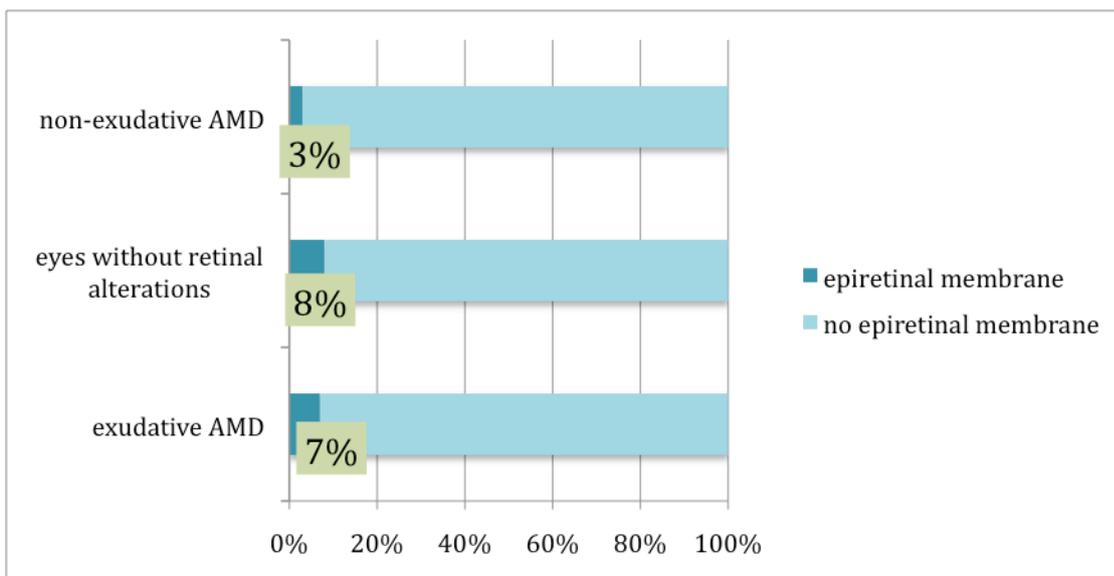


Abbildung 19: Vorhandensein einer epiretinalen Membran.

### 5.1.6. Visusverteilung und Einfluss der Anti-VEGF-Behandlung auf den Visus

Insgesamt lag der mittlere Visus bei 0,36 logMAR, der Median bei 0,3 (SD=0,35). Der beste gemessene Visus lag bei -0,10 logMAR, der schlechteste bei 1,30 logMAR.

In den einzelnen Gruppen unterschieden sich die Visuswerte deutlich voneinander. In der Gruppe der Patienten mit exsudativer AMD lag der mittlere Visus bei 0,51 logMar mit einem Median von 0,4 logMAR.

Unter den Patienten mit trockener AMD ließ sich ein mittlerer Visus von 0,24 logMAR mit einem Median von 0,2 logMAR ausmachen.

Bei den gesunden Patienten lag der mittlere Visus bei 0,15 logMAR mit einem Median von 0,1 logMAR.

Wie zu erwarten waren die Visuswerte bei den Patienten mit exsudativer AMD schlechter, während die Patienten ohne Netzhautpathologien oder mit einer trockenen AMD im Durchschnitt besser sahen (siehe Abb. 20).

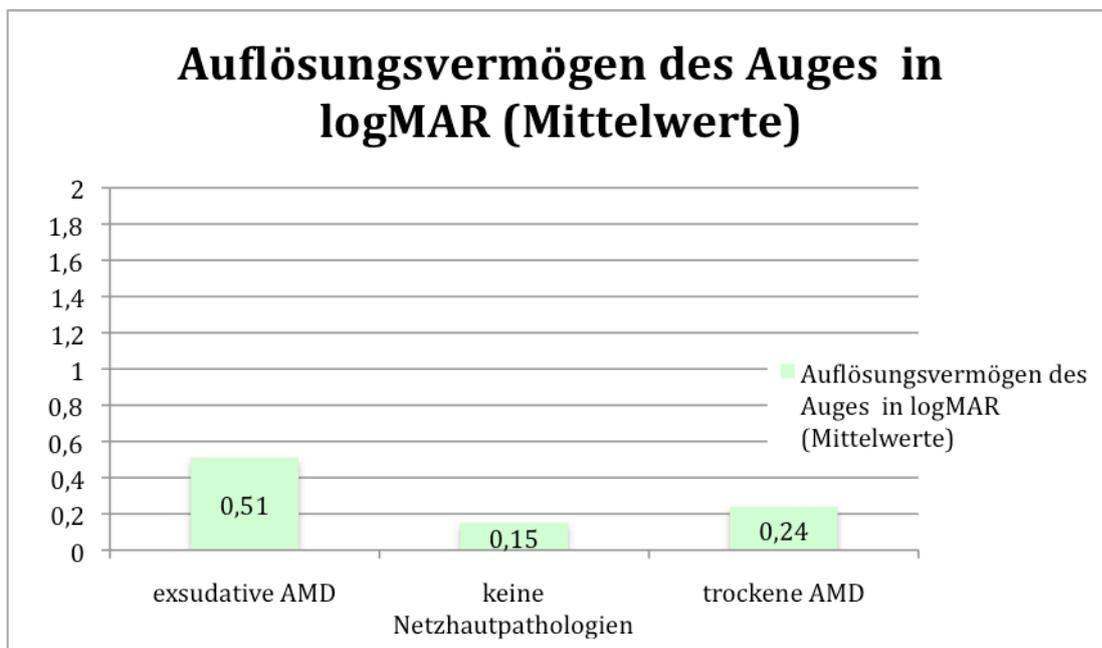


Abbildung 20: Auflösungsvermögen des Auges in logMAR (Mittelwerte).

### Einfluss der Anti-VEGF-Behandlung auf den Visus

Bei den 202 Patienten mit exsudativer AMD wurde der Visus vor und nach der Anti-VEGF-Behandlung bestimmt. Der Mittelwert des postoperativen Visus lag bei 0,46

logMAR mit einem Median von 0,4 (SD=0,35). Der beste Visus war 0, der schlechteste 1,3 logMAR.

Die mittlere Visusänderung betrug -0,5 logMAR mit einem Median von 0 (SD=0,22).

Die beste Visusänderung war -0,8, die schlechteste war +0,9 logMAR.

Es gab insgesamt 31 Gewinner (15,3%), 11 Verlierer (5,4%) und 160 Patienten, die stabil waren (79,2%) (siehe Abb. 21).

Dabei war ein Gewinner definiert als eine Visusverbesserung beim standardisierten Sehtest nach ETDRS-Kriterien um mindestens 3 Zeilen, ein Verlierer als Visusminderung um mindestens 3 Zeilen, die übrigen Patienten wurden als stabil bezeichnet (siehe auch Methodenteil).

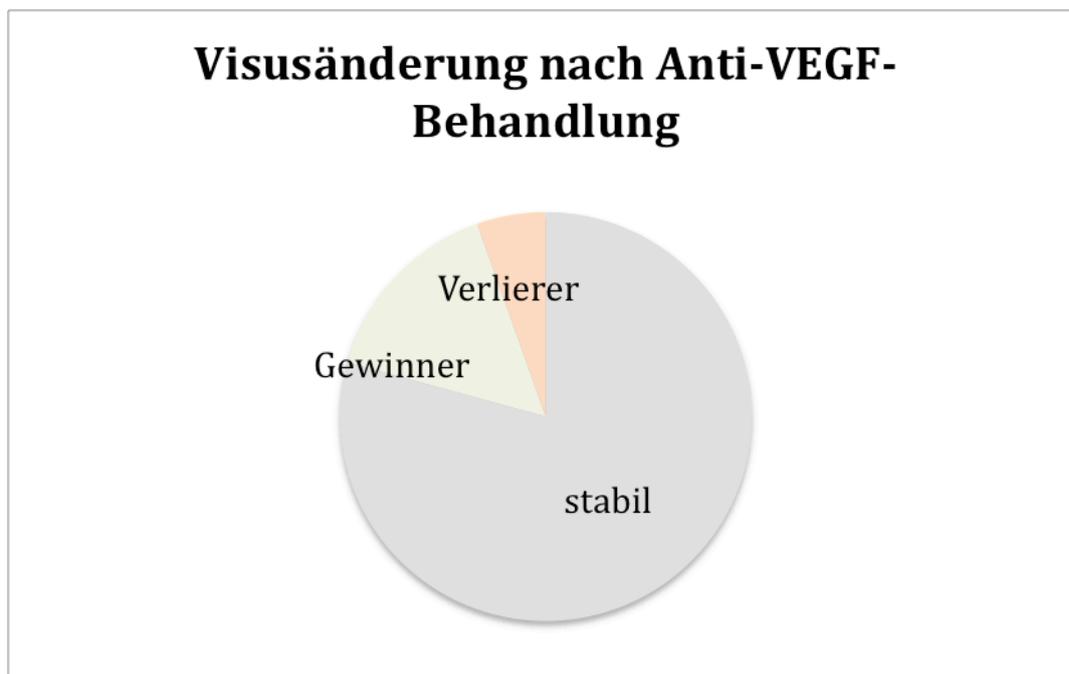


Abbildung 21: Visusänderung nach Anti-VEGF-Behandlung.

### 5.1.7. Membranart

Bei den 202 Patienten mit exsudativer AMD unterschieden wir 3 Membranarten. Bei 16 Patienten wurde die Membran als klassisch definiert (7,9%), 184 Patienten zeigten eine okkulte (91,1%), und lediglich 2 Patienten eine gemischte Membran (1%).

### 5.2. Präsenz einer vitreomakulären Adhäsion

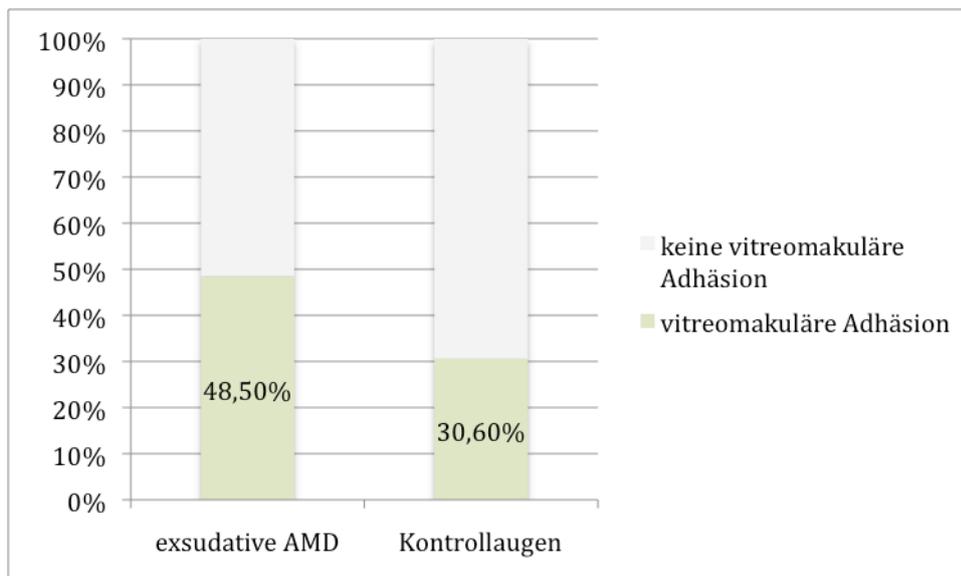
Wir fanden eine VMA bei insgesamt 151 der 375 Patienten, das sind 40,27%.

### 5.2.1. Ordinale logistische Regression

Die ordinale logistische Regression zeigte, dass das Alter die signifikante Kovariante war ( $P < 0,000$ ). Nach der Adjustierung dieses Effekts war die VMA signifikant mit einer makulären Abnormalität assoziiert.

### 5.2.2. Vergleich exsudative AMD vs Kontrollgruppe

Die 202 Augen mit exsudativer AMD zeigten signifikant öfter eine VMA als die 173 Kontrollaugen, bestehend aus Augen mit trockener AMD und Augen ohne Netzhautpathologien. 98 (48,5%) der 202 Augen mit exsudativer AMD zeigten eine VMA verglichen mit 53 (30,6%) der 173 Kontrollaugen ( $p < 0,001$ , Chi Square Test unabhängig) (siehe Abb. 22).

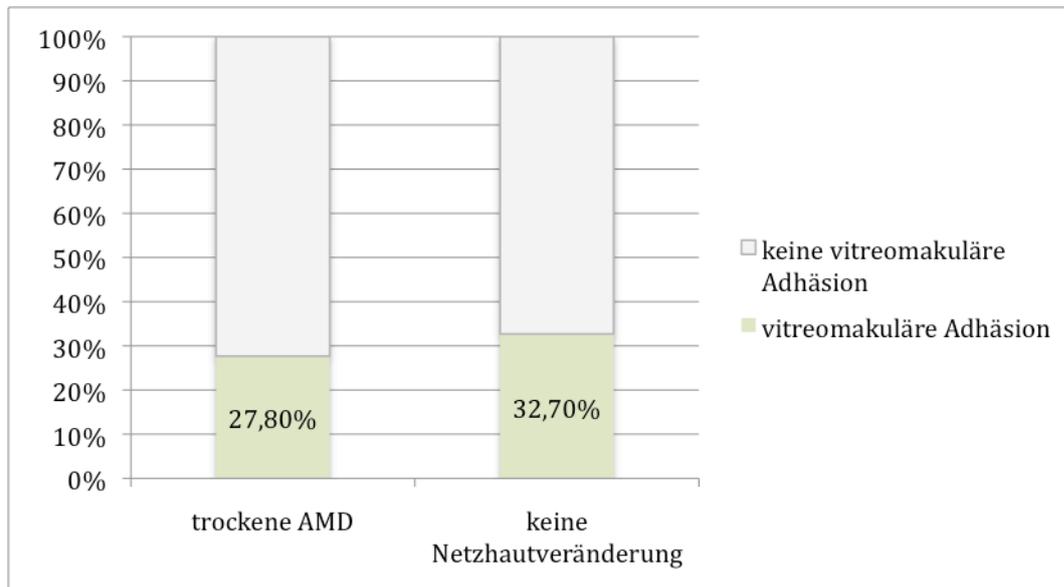


**Abbildung 22: Vorhandensein einer vitreomakulären Adhäsion bei Patienten mit exsudativer AMD und bei Patienten der Kontrollgruppe.**

### 5.2.3. Vergleich innerhalb der Kontrollgruppe

Innerhalb der Kontrollgruppe gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Augen mit trockener AMD und den Augen ohne Netzhautpathologien bezüglich des

Auftretens einer VMA ( $p=0,491$ ). 20 (27,8%) der Augen mit trockener AMD und 33 (32,7%) der 101 Augen ohne Netzhautpathologien waren von einer VMA betroffen (siehe Abb. 23).



**Abbildung 23: Vorhandensein einer vitreomakulären Adhäsion bei Patienten mit trockener AMD und Patienten ohne Netzhautveränderungen.**

#### **5.2.4. Vergleich der VMA in den Altersgruppen (51-70-Jährige und 71-90-Jährige)**

Verglich man die Präsenz einer VMA zwischen Patienten mit exsudativer AMD und der Kontrollgruppe in zwei Altersgruppen, nämlich bei den 51-70-Jährigen und den 71-90-Jährigen, erhielt man folgende Ergebnisse:

##### **Gruppe der 51-70-Jährigen**

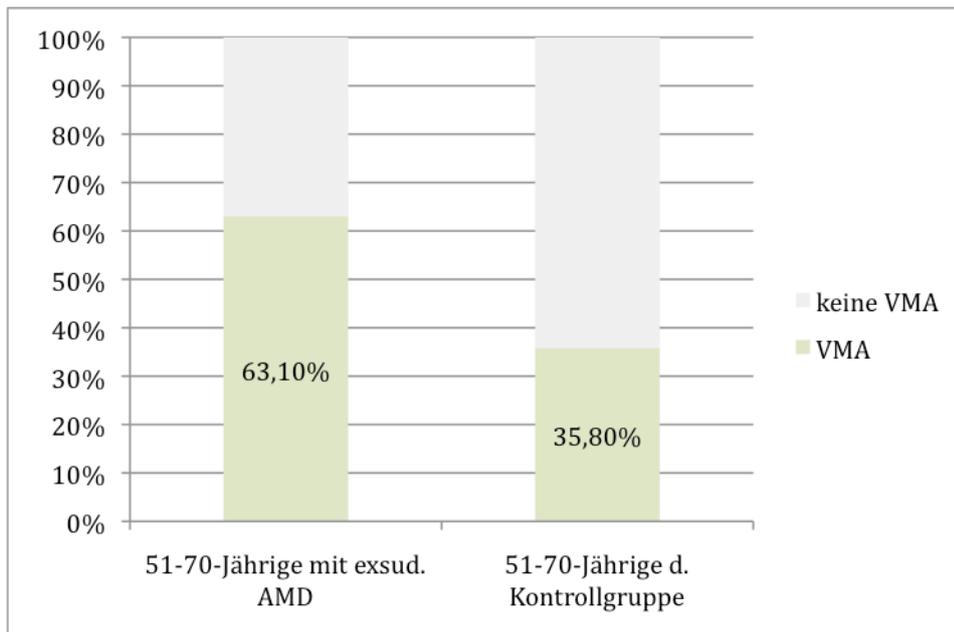
In der Gruppe der 51-70-Jährigen, in der sich insgesamt 198 Patienten befanden, zeigten insgesamt 50% (99 von 198 Patienten) der Patienten eine VMA.

In dieser Gruppe zeigten sich deutliche Unterschiede bzgl. der VMA-Häufigkeiten zwischen Patienten mit exsudativer AMD und der Kontrollgruppe. Insgesamt 63,1% der 51-70-Jährigen mit einer exsudativen AMD (65 von 103 Patienten) zeigten eine VMA, während nur 35,8% (34 von 95 Patienten) der Patienten der Kontrollgruppe eine VMA zeigten.

Innerhalb der Kontrollgruppe zeigten die gesunden Augen und die Augen mit trockener AMD sehr ähnliche Häufigkeiten bzgl. einer VMA. Bei den gesunden

Augen waren es 36,9% (24 von 65 Patienten), bei den Augen mit trockener AMD 33,3% (10 von 30 Patienten).

In der Gruppe der 51-70-Jährigen fanden wir also bei den Patienten mit exsudativer AMD signifikant häufiger eine VMA als bei den Patienten der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ) (siehe Abb. 24).



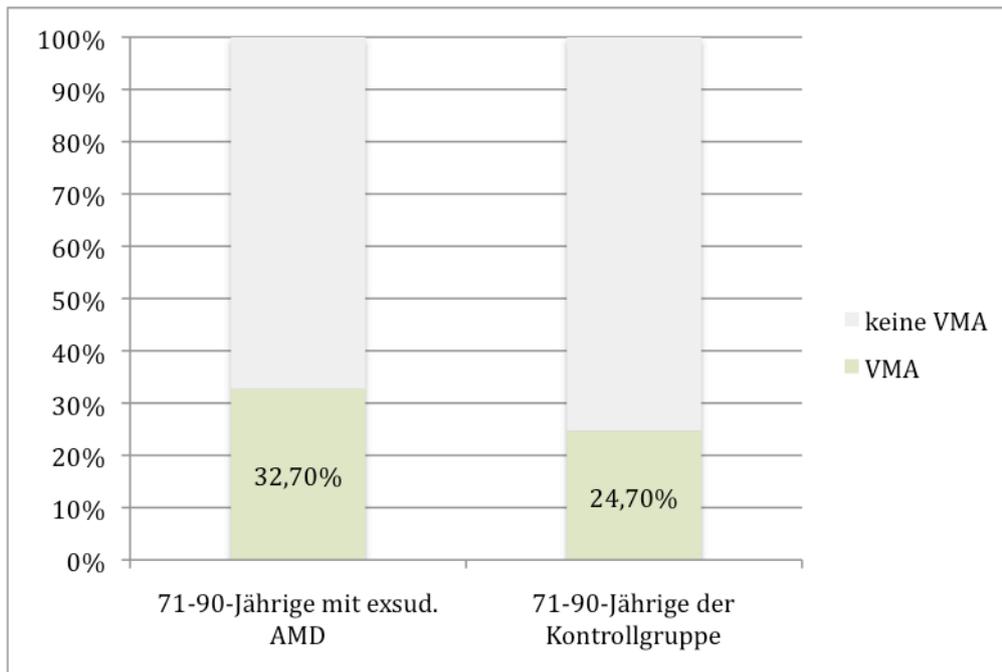
**Abbildung 24: Vorhandensein einer vitreomakulären Adhäsion bei den 51-70-Jährigen mit exsudativer AMD und den 51-70-Jährigen der Kontrollgruppe.**

### Gruppe der 71-90-Jährigen

In der Gruppe der 71-90-Jährigen, die insgesamt aus 175 Patienten bestand, zeigten insgesamt 29,1% (51 Patienten) eine VMA.

Von den Patienten mit exsudativer AMD war bei 32,7% (32 von 98 Patienten) eine VMA in der SD-OCT sichtbar im Vergleich zu insgesamt 24,7% (19 von 77 Patienten) der Patienten der Kontrollgruppe. Sehr ähnlich war die Verteilung bei den Patienten mit trockener AMD und den gesunden Patienten: 25,7% (9 von 35 Patienten) der gesunden Patienten und 23,8% (10 von 42 Patienten) der Patienten mit trockener AMD zeigten eine VMA.

In der Gruppe der 71-90-Jährigen war eine VMA bei Patienten mit exsudativer AMD nicht signifikant häufiger präsent als bei Patienten der Kontrollgruppe ( $p = 0,248$ ) (siehe Abb. 25).



**Abbildung 25: Vorhandensein einer vitreomakulären Adhäsion bei den 71-90-Jährigen mit exsudativer AMD und den 71-90-Jährigen der Kontrollgruppe.**

### 5.2.5. Vergleich der VMA-Häufigkeit vor und nach Anti-VEGF-Behandlung

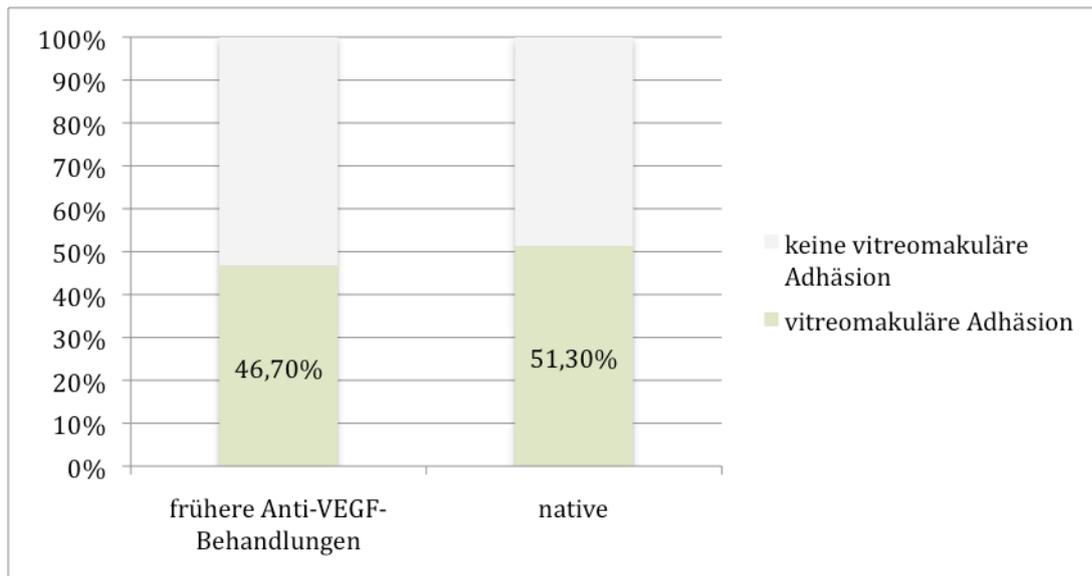
Insgesamt zeigten von den insgesamt 202 Patienten mit exsudativer AMD vor der Behandlung mit dreimaliger intravitrealer Lucentis-Applikation 48,5% (98 von 202 Patienten) eine VMA, nach der Behandlung 47% (95 von 202 Patienten).

Es konnte keine statistisch signifikante Veränderung in der Häufigkeit einer VMA durch die Behandlung gezeigt werden ( $p=0,508$ , McNemar's Test).

### 5.2.6. Vergleich der VMA-Häufigkeit bei vorbehandelten vs. nativen Patienten

Von den insgesamt 202 Augen mit exsudativer AMD waren 122 Augen schon vor der aktuellen Therapie mit Anti-VEGF mit Anti-VEGF behandelt worden. Die anderen 80 Augen waren nativ, es hatte also noch nie eine Anti-VEGF-Therapie in der Vergangenheit stattgefunden.

Eine VMA wurde bei 57 (46,7%) der 122 vorbehandelten Patienten und bei 41 (51,3%) der 80 nativen Patienten festgestellt (Abb. 26). Beim Vergleich der Häufigkeit einer VMA in diesen beiden Gruppen fanden wir keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,529$ ).



**Abbildung 26: Vorhandensein einer vitreomakulären Adhäsion bei Patienten mit Vorbehandlung durch VEGF-Inhibitoren und Patienten ohne Vorbehandlung.**

### **Vergleich Native vs. Vorbehandelte in den Altersgruppen**

Derselbe Vergleich, aufgeschlüsselt in die beiden Altersgruppen (die 51-70-Jährigen und die 71-90-Jährigen) zeigte, dass es auch hier innerhalb der jeweiligen Gruppe zwischen den nativen und den vorbehandelten Patienten keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Häufigkeit einer VMA gab.

In der Gruppe der 51-70-Jährigen (insgesamt 103 Patienten) zeigten von den 44 nativen Patienten 28 Patienten (63,6%) eine VMA und von den 59 vorbehandelten Patienten ein sehr ähnlicher Anteil, nämlich 37 Patienten (62,7%) ( $p=0,923$ ).

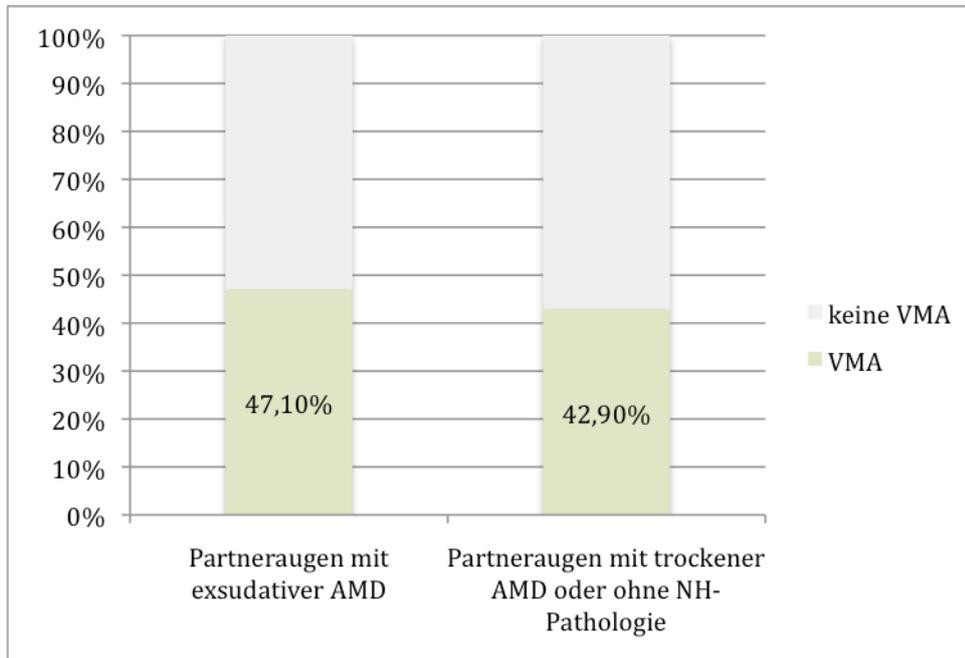
In der Gruppe der 71-90-Jährigen (insgesamt 98 Patienten) zeigten von den 36 nativen Patienten 13 Patienten (36,1%) eine VMA und von den 62 vorbehandelten Patienten 19 Patienten (30,6%) ( $p=0,578$ ).

### **5.2.7. Partneraugenvergleich**

Insgesamt konnten wir von den 202 Patienten mit exsudativer AMD 140 Patienten in unseren Partneraugenvergleich einbeziehen. Diese Patienten durften an ihrem Partnerauge entweder kein Zeichen einer Netzhautpathologie oder mussten eine trockene AMD aufweisen.

Von diesen 140 Partneraugen mit trockener AMD oder ohne Netzhautpathologie zeigten insgesamt 42,9% (60 Patienten) eine VMA. Im Vergleich dazu zeigten von

den dazu passenden 140 Partneraugen mit exsudativer AMD 47,1% (66 Patienten) eine VMA (siehe Abb. 27). Zwischen den VMA-Häufigkeiten bei den Partneraugen mit exsudativer AMD und trockener AMD bzw. ohne Netzhautpathologie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p= 0,429$  im Mc-Nemar-Test).



**Abbildung 27: Vorhandensein einer vitreomakulären Adhäsion im Partneraugenvergleich (Augen mit exsudativer AMD und Augen mit trockener AMD oder ohne Netzhautpathologie)**

### 5.3. Visusvergleich prä- und postoperativ bei VMA und keiner VMA

Bei den 104 Patienten ohne VMA gab es eine mediane Änderung des Visus nach der Anti-VEGF-Behandlung von 0 logMAR, die beste Änderung war -0,8 logMAR, die schlechteste +0,6 logMAR.

Auch bei den 98 Patienten mit VMA lag die mediane Visusänderung bei 0 logMAR. Hier war die beste Änderung ebenfalls -0,8 logMAR, die schlechteste Änderung lag allerdings bei +0,9 logMAR.

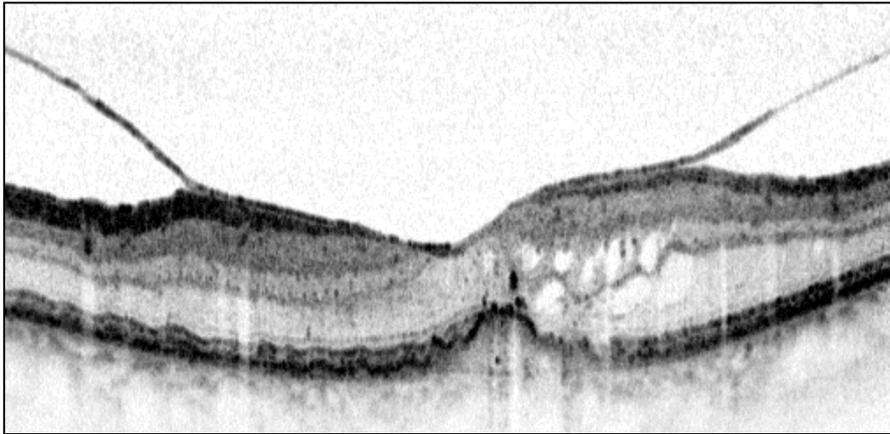
Somit konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Visusänderung zwischen Patienten mit und ohne VMA nachgewiesen werden, in beiden Gruppen lag die mediane Visusänderung bei 0 logMAR ( $p$ -Wert Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,133$ ).

### 5.4. Ort von CNV und VMA

Der anatomische Ort der hyaloiden Adhäsion korrelierte in unseren Ergebnissen signifikant mit dem anatomischen Ort des CNV-Komplexes ( $p=0,001$ ; McNemar test). In 87 (88,8%) der 98 Augen mit exsudativer AMD und VMA wurde der Ort der VMA über dem Areal der CNV beobachtet (siehe Abb. 28).

Insgesamt war die CNV in 95 Fällen subfoveal, davon war in 84 Fällen ebenso die CNV subfoveal (88,4%).

In nur 3 Fällen lag der CNV-Komplex extrafoveal, in diesen 3 Fällen befand sich auch die Anheftung extrafoveal (100%).



**Abbildung 28: Intraretinale Flüssigkeit und vitreomakuläre Adhäsion in der SD-OCT.**

## 6. Diskussion

In dieser Studie wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer vitreomakulären Adhäsion (VMA) und einer exsudativen AMD gibt.

Die Häufigkeit des Merkmals „VMA“ wurde bei Patienten mit exsudativer AMD und bei einer Kontrollgruppe (Patienten mit trockener AMD oder ohne Netzhautpathologie) untersucht und miteinander verglichen.

Weitere Aspekte, die überprüft wurden, waren die Korrelation von Ort der CNV und Ort der VMA, der Einfluss einer VMA auf den Erfolg einer Anti-VEGF-Therapie, der Einfluss der aktuellen Anti-VEGF-Therapie auf das Vorhandensein einer VMA, der Einfluss von vorhergehenden Anti-VEGF-Vorbehandlungen auf die VMA im Vergleich zu nativen Patienten, ein Partneraugenvergleich bzgl. des Vorhandenseins einer VMA innerhalb der Gruppe der Patienten mit exsudativer AMD mit ihren gesunden Partneraugen bzw. ihren Partneraugen mit trockener AMD und ein Vergleich der VMA-Häufigkeiten innerhalb der Kontrollgruppe zwischen den gesunden Patienten und den Patienten mit trockener AMD.

Eine VMA trat signifikant häufiger auf bei den Patienten mit exsudativer AMD im Vergleich zu der Kontrollgruppe bestehend aus Patienten mit trockener AMD und Patienten ohne Netzhautpathologie.

Wir fanden außerdem heraus, dass CNV und VMA in 89% der Fälle am gleichen Ort zu finden waren.

Ein Einfluss der VMA auf den Erfolg der aktuellen Anti-VEGF-Therapie konnte nicht gezeigt werden. Auch einen Einfluss der aktuellen Anti-VEGF-Therapie auf das Vorhandensein einer VMA konnten wir nicht beobachten. Des Weiteren konnten wir keinen Unterschied bezüglich der VMA-Häufigkeit zwischen vorbehandelten und nativen Patienten feststellen.

Beim Partneraugenvergleich gab es keinen signifikanten Unterschied in der VMA-Häufigkeit zwischen den Augen mit exsudativer AMD und ihren Partneraugen, die entweder gesund waren oder Zeichen einer trockenen AMD zeigten.

Innerhalb der Kontrollgruppe gab es bezüglich einer VMA keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit trockener AMD und den Patienten ohne Netzhautpathologien.

### **Randdaten**

In unserer Studie lag das mittlere Alter bei allen Gruppen um die 70 Jahre, wobei die Patienten ohne Netzhautpathologien im Durchschnitt etwas jünger als 70 waren (67,9 Jahre), die Patienten mit trockener AMD (73,4 Jahre) und exsudativer AMD (71,7 Jahre) etwas älter. Die Zusammensetzung der Patientengruppen unterlag dem Zufall, je nach dem, ob eine OCT-Untersuchung oder eine intravitreale Injektion in den von uns untersuchten Monaten bei den Patienten durchgeführt worden war. Es zeigt sich also in unseren Zahlen die bereits bekannte Altersabhängigkeit der Makuladegeneration. Patienten mit AMD, die eine OCT-Untersuchung erhalten hatten, waren im Schnitt älter als die Patienten ohne Netzhautpathologien, die aufgrund unterschiedlicher Gründe diese Untersuchung erhalten hatten.

Die aktuelle Studienlage zeigt eine deutliche Altersabhängigkeit der Prävalenz einer AMD. So zeigten Smith W et al. 2001 in einer groß angelegten Studie, dass eine AMD in der Bevölkerung der 55-64-Jährigen nur in 0,2% präsent war, bei den über 85-Jährigen allerdings in 13%. Auch in zahlreichen anderen Studien wurde diese Abhängigkeit bestätigt (Klein R et al., 2002; Weih LM et al., 2000; Klaver CC et al., 1998), so dass der leicht höhere Altersdurchschnitt bei den AMD-Patienten in unserer Studie nicht verwundert.

Auch für das Vorhandensein einer VMA zeigt sich in unserer Studie eine Altersabhängigkeit. Von allen 51-70-jährigen Patienten in unserer Studie zeigten insgesamt 50% eine VMA, während von allen 71-90-jährigen Patienten nur 29,1% eine VMA zeigten.

Mit dem Alter steigt die Inzidenz einer hinteren Glaskörperabhebung (Weber-Krause B, 1997).

In unserer Studie wurde methodikbedingt (SD-OCT) nur der vitreoretinale Übergang am hinteren Augenpol betrachtet, daher konnte zwischen einer hinteren Glaskörperabhebung und einem komplett anhaftenden Glaskörper nicht unterschieden werden. Jedoch sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass der deutlich niedrigere Anteil an VMAs in der Gruppe der 71-90-Jährigen im Vergleich zu der

Gruppe der 51-70-Jährigen Folge der mit dem Alter zunehmenden Inzidenz an hinteren Glaskörperabhebungen ist. Da sich der Glaskörper also bei den älteren Patienten in vielen Fällen physiologischerweise abgehoben hat, gibt es insgesamt weniger oft eine lokalisierte Glaskörper-Adhäsion.

Nicht nur das Alter, sondern auch eine vorangegangene Cataract-Operation erhöht das Risiko für eine hintere Glaskörperabhebung (Ripandelli G et al., 2007). Von den 51-70-Jährigen waren in unserer Studie 15,2% pseudophak, während von den 71-90-Jährigen 42,1% pseudophak waren, so dass auch die Pseudophakie möglicherweise eine Rolle bezüglich der niedrigeren Inzidenz einer VMA in der Gruppe der 71-90-Jährigen spielen könnte.

Nicht nur die älteren Patienten, sondern auch die Patienten mit AMD (Patienten mit feuchter AMD in 28,7% und Patienten mit trockener AMD in 34,7%) waren in unserer Studie häufiger pseudophak als die Patienten ohne jegliche Netzhautpathologien (21,8% der Patienten).

Studien stellten die These auf, dass es möglicherweise einen Zusammenhang zwischen einer Cataract-Operation und dem Fortschreiten einer AMD gibt (Pollack A et al., 1996). Allerdings wurde die Ursache-Wirkungs-Beziehung bis heute nicht ausreichend geklärt. Eine aktuelle Follow-Up Paired-Eye-Study mit 2029 eingeschlossenen Patienten konnte keinen Einfluss einer Cataract-Operation auf das Fortschreiten einer AMD zeigen (Wang JJ, 2012).

Das im Durchschnitt höhere Alter in den AMD-Gruppen (Patienten mit trockener AMD 73,4 Jahre und Patienten mit exsudativer AMD 71,7 Jahre) könnte die höhere Inzidenz der Pseudophakie bei den AMD-Patienten zumindest teilweise erklären, da die Cataract, also die Trübung der Linse, eine Altersveränderung ist (die gesunden Patienten waren im Durchschnitt nur 67,9 Jahre alt).

Außerdem ist es durchaus möglich, dass eine Cataract bei Patienten mit AMD, die ja notwendigerweise engmaschige augenärztliche Kontrollen durchlaufen, früher erkannt und behandelt wird, als bei „gesunden“ Patienten, die den Augenarzt nur bei Problemen aufsuchen.

Während die Geschlechterverteilung bei den Kontrollpatienten relativ ausgewogen war, stellten die Frauen in der Gruppe der Patienten mit exsudativer AMD mit einem

Anteil von zwei Dritteln (67,3%) die Mehrheit. Dieses Ergebnis bestätigt vorhergehende Studien, die eine leicht höhere Prävalenz der AMD beim weiblichen im Vergleich zum männlichen Geschlecht feststellten (Evans J, 2001).

### **VMA bei exsudativer AMD im Vergleich zur Kontrollgruppe**

Unsere Ergebnisse zeigten, dass Patientenaugen mit exsudativer AMD eine signifikant höhere Inzidenz einer VMA aufwiesen als die Augen der Kontrollpatienten (gesunde Augen und Augen mit trockener AMD). In dieser Studie konnten wir demonstrieren, dass eine Assoziation zwischen einer Adhäsion des Glaskörpers im Bereich der Makula und der exsudativen Form der AMD besteht.

Dieses Ergebnis steht in Einklang mit vorher publizierten Studien, die ergaben, dass eine Glaskörperanheftung möglicherweise einen Einfluss auf das Fortschreiten einer AMD bzw. die Entstehung einer exsudativen AMD hat (Krebs I et al., 2007; Lee SJ et al., 2009; Mojana F et al., 2008; Robison CD et al., 2009). Bildgebende Ultraschallverfahren konnten einen höheren Anteil an persistierenden hinteren Glaskörperanheftungen bei Patienten mit AMD im Vergleich zu der Normalbevölkerung feststellen (Weber-Krause B et al., 1996; Krebs I et al., 2007; Ondes F et al., 2000). Auch ein Partneraugenvergleich von Lee SJ et al. zwischen Augen mit exsudativer AMD und ihren Partneraugen, die kein Zeichen von exsudativer AMD zeigten, ergab, dass eine CNV signifikant öfter in Augen mit einer VMA, detektiert in der TD-OCT, vorhanden war (Lee SJ et al., 2009). Außerdem gab es Autoren, die intraoperativ eine hohe Inzidenz einer VMA bei Patienten mit exsudativer AMD feststellten (Lambert HM et al., 1992; Schmidt JC et al., 2006).

Eine 2012 erschienene prospektive Studie kann unser Ergebnis nicht bestätigen: sie konnte kein häufigeres Auftreten einer CNV bei Patienten mit VMA im Vergleich zu denen ohne VMA feststellen (Waldstein S et al., 2012). Eine relativ kleine Fallzahl von nur 49 Patienten schwächt die Aussagekraft der Studie jedoch ab.

Die oben genannten Studien haben in einigen Punkten jedoch begrenzte Aussagekraft, insbesondere weil in einigen Studien TD-OCT oder Ultraschall verwendet wurden (Krebs I et al., 2007; Lee SJ et al., 2009; Robison CD et al., 2009). Diese Verfahren stellen die vitreoretinale Grenzfläche nicht so präzise dar wie

die hochauflösende SD-OCT, die in unserer Studie verwendet wurde.

Ein anderer Kritikpunkt bei früheren Studien waren die kleinen Fallzahlen, die untersucht worden waren (Lambert HM et al., 1992; Robison CD et al., 2009; Schmidt JC et al., 2006) oder, dass die Ergebnisse zwar eine Tendenz zeigten, aber nicht signifikant waren (Ondes F et al., 2000). Außerdem wurde nicht immer ein Vergleich mit Kontrollgruppen bestehend aus Patienten ohne exsudative AMD hinzugezogen (Schmidt J et al., 2006).

In unserer Studie verwendeten wir die SD-OCT, eine hochentwickelte Technik, mit der wir hochauflösende Bilder des vitreoretinalen Interface erhielten und somit eine sehr präzise Aussage über eine mögliche VMA machen konnten. Die SD-OCT zeigt deutliche Fortschritte gegenüber der TD-OCT, was die Beurteilbarkeit von Details im vitreoretinalen Interface betrifft.

Allerdings gibt es auch Einschränkungen der OCT gegenüber z.B. dem Ultraschall. Durch die OCT kann eine VMA zwar exzellent dargestellt werden, die Unterscheidung zwischen einem komplett abgehobenen Glaskörper und einem komplett anliegenden Glaskörper ist jedoch nicht immer möglich. So hatten wir nicht die Möglichkeit, die Häufigkeit einer hinteren kompletten Glaskörperabhebung (HGA) in den Gruppen zu vergleichen.

Es gibt jedoch zahlreiche Studien, die das Auftreten einer kompletten HGA bei exsudativer AMD untersuchten und feststellten, dass die Prävalenz einer HGA bei Patienten mit exsudativer AMD niedriger war als in der Kontrollgruppe (Ondes F et al., 2000; Robison CD et al., 2009; Krebs I et al., 2007). Die These, dass eine komplette HGA eventuell vor dem Fortschreiten einer AMD schützt, wurde von der Arbeitsgruppe um Ondes aufgestellt (Ondes F et al., 2000).

Wir legten den Fokus auf das Vorhandensein einer VMA, da genau diese unter Verdacht steht die AMD zu beeinflussen. Wir gingen davon aus, dass weder ein vollständig abgehobener Glaskörper, noch ein komplett anliegender Glaskörper zu fokalen traktiven Kräften und der Auslösung einer chronischen Inflammation wie die VMA es wahrscheinlich tut, führen. Wir hielten deshalb die Einteilung in zwei Gruppen sinnvoll. Entweder es zeigte sich ein inkomplett anhaftender Glaskörper also eine VMA, oder es zeigte sich keine VMA, das heißt der Glaskörper war bereits vollständig abgehoben oder noch komplett anliegend.

## **VMA bei exsudativer AMD im Vergleich zur Kontrollgruppe in den beiden Altersgruppen**

Beim Vergleich innerhalb der Altersgruppen zeigte sich, dass nur in der Altersgruppe der 51-70-Jährigen der Unterschied der VMA-Häufigkeit bei Patienten mit exsudativer AMD im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant war, im Gegensatz zur Altersgruppe der 71-90-Jährigen, in der zwar kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, sich jedoch eine klare Tendenz zeigte: eine VMA zeigte sich bei 32,7% der Patienten mit exsudativer AMD und bei 24,7% der Patienten aus der Kontrollgruppe.

Dieses Ergebnis lässt die Schlussfolgerung zu, dass die VMA vor allem bei den jüngeren Patienten, in unserer Studie also bei den 51-70-Jährigen, mit einer exsudativen AMD assoziiert ist. In dieser Altersgruppe liegt oft der Beginn einer exsudativen AMD, so dass man spekulieren kann, dass die VMA einen Risikofaktor für die Entwicklung einer exsudativen AMD darstellt. Es ist bekannt, dass gerade in diesem Alter die Glaskörperverflüssigung noch nicht abgeschlossen und noch im Gange ist, während die Glaskörperverflüssigung und -abhebung bei den 71-90-Jährigen schon oft abgeschlossen ist und somit kein Zug auf die Netzhaut mehr stattfinden kann.

Die VMA könnte also bei Patienten, die z.B. aufgrund ihrer Veranlagung eine AMD im Alter entwickeln würden, für das frühere Ausbrechen dieser verantwortlich sein oder sehr frühe Stadien einer AMD beschleunigen. In früheren Studien wurde keine Differenzierung zwischen jüngeren und älteren Patienten gemacht. In zukünftigen Studien muss auf diesen Gesichtspunkt noch mehr Wert gelegt werden, so dass das Profil möglicher Risikopatienten, bei denen eine Therapie der VMA sinnvoll wäre, weiter eingegrenzt werden kann.

## **VMA-Ort und CNV-Ort**

Unsere Ergebnisse zeigten, dass die VMA bei exsudativer AMD in 89% der Fälle im Bereich des CNV-Komplexes lokalisiert war, dieser lag meistens in der subfovealen Region.

Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Ergebnissen von Mojana et al. und weiteren Studiengruppen, in denen auch eine Korrelation zwischen dem CNV-Areal

und der vitreoretinalen Anheftungsstelle beobachtet wurde (Mojana F et al., 2008; Ondes F et al., 2000; Krebs I et al., 2011). Krebs entdeckte, dass nicht nur die Lokalisation der Adhäsion in 100% der Fälle mit dem Gebiet der CNV korrespondierte, sondern auch, dass in 73% der Fälle die Traktion in Richtung der CNV zog (Krebs I et al., 2011).

Die Studiengruppe um Mojana stellte nicht nur fest, dass CNV und VMA am gleichen Ort zu finden waren, sondern auch, dass die Fläche der CNV größer war als die der VMA und dass die Flächen konzentrisch waren. Mojana et al. schlussfolgerten, dass ein kausaler Zusammenhang wahrscheinlich sei (Mojana F et al., 2008).

Die VMA scheint den fovealen Metabolismus zu beeinflussen, sie verhindert eine normale Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr im Bereich der Makula. Eine folgliche Hypoxie der Netzhaut führt zu einer reduzierten Oxygenierung der fovealen Zellen und zum Zelltod, der in Fällen eines vorbestehenden Makulaschadens die choriokapilläre Zirkulation beeinträchtigt und möglicherweise die Entwicklung einer Neovaskularisation zur Folge hat (Spaide RF et al., 2003; Armstrong D et al., 2003; Steffanson E, 2009). Außerdem spekuliert Steffanson, dass durch einen adhärenen Glaskörper der Abtransport von VEGF und anderen Zytokinen beeinträchtigt wird, was wiederum die Entwicklung einer CNV beschleunigen könnte (Steffanson E, 2009).

Eine persistierende VMA verursacht außerdem möglicherweise eine chronische niedrig-gradige Entzündung und bindet proangiogentische Zytokine in der Makula. Diese Vorgänge fördern wiederum möglicherweise die Entstehung einer CNV.

Zunehmende mechanische Kräfte, die mit einer abnormalen Anheftung und Scherspannung des alternden Glaskörpergels assoziiert sind und durch die vitreoretinale Anheftung übermittelt werden, stimulieren eine Sekretion von Signalfaktoren durch die Müllerzellen im Sinne eines para- und autokrinen Effekts. Somit wird eine Kaskade von Entzündungsfaktoren und lokalen vaskulären Veränderungen gestartet, welche vaskuläre Leckagen und zystoide Makulaödeme implizieren (Schubert HD, 1989). Das oft beobachtete chronische Makulaödem, das sich über der CNV befindet, könnte also durch die traktiven Kräfte, verursacht durch die VMA, erklärt werden und würde somit auch die Resistenz gegen die Anti-VEGF-Behandlungen erklären (Mojana et al., 2008). Steffanson vermutet, dass durch die VMA ein verminderter Gewebedruck in der Retina entsteht und somit die

Ödembildung gefördert wird (Steffanson E, 2009).

Durch die chronischen Effekte wie Entzündung, reaktive Gliose und Zugkräfte könnte sich die chronische Exsudation der bestehenden AMD verschlimmern.

Auch umgekehrt ist eine Beeinflussung der VMA durch die AMD denkbar. Eine Entzündung und ein Schaden des RPEs und der Bruchmembran können eine Apoptose in der äußeren Netzhaut induzieren, wobei Müllerzellen und Astrozyten reaktiviert werden. Physikalische und biochemische Veränderungen wie Hypertrophie, eine Sekretion der Entzündungszytokine und eine Umkehrung der Ionenpumpen und der homeostatischen Pufferung werden induziert (Johnson PT et al., 2003; Wu KHC et al., 2003; Ramirez JM et al., 2001; Petrukhin K, 2007). Durch diesen Effekt wird vermutlich die VMA direkt getriggert und induziert möglicherweise festere fibrotische Verbindungen zwischen Glaskörper und Netzhaut (Klein R et al., 1997; Van Leeuwen R et al., 2003).

Zusammenfassend muss betont werden, dass zum jetzigen Zeitpunkt nicht klar ist, inwiefern sich VMA und CNV beeinflussen. Denkbar wäre zwar, dass eine VMA die Entwicklung einer CNV beschleunigt oder begünstigt. Nicht ausgeschlossen ist jedoch, dass eine CNV das Vorhandensein oder die Entstehung einer VMA begünstigt.

### **VMA bei trockener AMD**

In unserer Kontrollgruppe zeigte sich bezüglich der Inzidenz einer VMA kein signifikanter Unterschied zwischen Augen mit trockener AMD und Augen ohne Netzhautveränderungen.

In der Literatur gibt es Uneinigheiten bezüglich der VMA-Inzidenz bei Augen mit trockener AMD. Unsere Ergebnisse diesbezüglich waren mit den Studien der Arbeitsgruppe von Krebs et al. vereinbar, die keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich einer VMA zwischen Patienten mit trockener AMD und der normalen Bevölkerung feststellten (Krebs I et al., 2007). Im Gegensatz dazu zeigten Mojana et al., dass eine VMA bei trockener AMD häufiger auftrat als in der Normalbevölkerung (Mojana F et al., 2008). Ondes F et al. stellten fest, dass eine komplette HGA sowohl bei Patienten mit exsudativer AMD als auch bei Patienten mit

trockener AMD signifikant seltener war (Ondes F et al., 2000) als bei gesunden Patienten, dass also hier der Glaskörper dazu tendierte noch ganz oder partiell anzuhaften.

In unserer Studie war eine VMA bei den Patienten mit exsudativer AMD signifikant häufiger vorhanden als bei den Patienten mit trockener AMD oder ohne Netzhautpathologie. Aus unseren Ergebnissen kann abgeleitet werden, dass die VMA wahrscheinlich einen Risikofaktor für das Fortschreiten einer AMD darstellt und dass deshalb die VMA bei Patienten mit fortgeschrittener, also exsudativer, AMD besonders häufig war. Vermutlich sind Augen mit einer frühen AMD, bei denen der Glaskörper partiell anhaftet, gefährdeter eine exsudative aktive AMD mit Neovaskularisationen und entzündlichen Prozessen zu entwickeln, als die Patienten mit früher AMD, bei denen keine VMA vorliegt. So könnte erklärt werden, dass sich in unserer Studie ein häufiges Auftreten einer VMA bei den fortgeschrittenen Formen der AMD (exsudative AMD) und ein weniger häufiges Auftreten einer VMA bei den frühen Formen der AMD (trockene AMD) zeigte. Sollte die mechanische Reizung durch die festen Adhäsionen, wie oben beschrieben, zu entzündlichen Prozessen und vaskulären Leckagen führen, die eine Exsudation zur Folge haben, würde dies den Zusammenhang einer VMA mit der exsudativen Komponente der AMD erklären. Nicht auszuschließen ist, dass die im Vergleich zur trockenen AMD aktiveren entzündlichen Prozesse in Augen mit exsudativer AMD zu einer noch festeren Beschaffenheit der VMA führen und die VMA also begünstigen, und sich so die höhere Inzidenz der VMA bei exsudativer AMD zumindest teilweise erklärt. Weitere Studien in der Zukunft werden benötigt um konkretere Ergebnisse bezüglich der Rolle der VMA bei exsudativer im Vergleich zu trockener AMD zu erhalten.

### **Einfluss der VMA auf den Erfolg der aktuellen Anti-VEGF-Behandlung**

In unserer Studie zeigte sich kein Unterschied im Erfolg der Anti-VEGF-Therapie zwischen den Patienten mit und ohne VMA. Die mediane Visusänderung betrug sowohl bei den Patienten mit VMA als auch bei den Patienten ohne VMA 0 logMAR. Dieses Ergebnis steht nicht in Einklang mit früheren Ergebnissen. Eine aktuelle Studie von Lee et al. ergab, dass eine posteriore VMA mit einem niedrigeren visuellen Outcome nach intravitrealer Anti-VEGF-Behandlung bei exsudativer AMD assoziiert war (Lee et al., 2011). Lee et al. vermuten, dass die

chronischen traktiven Kräfte der VMA den Erfolg der Anti-VEGF-Therapie antagonisierten (Lee et al., 2011). Die Studie von Lee et al. zeigte in vielerlei Hinsicht bessere Voraussetzungen. Die Daten von insgesamt 148 Patienten mit exsudativer AMD, die intravitreale Anti-VEGF-Eingaben erhielten, wurden über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr erhoben und ein Vergleich des Visus fand zu Beginn und nach 1,3,6 und 12 Monaten und außerdem zum letzten Besuch (im Schnitt nach 21 Monaten) statt, während in unserer Studie nur der Visus vor und nach den drei intravitrealen Anti-VEGF-Eingaben erfasst wurde. Die VMA, falls vorhanden, wurde mittels OCT diagnostiziert.

Die AMD war außerdem, im Gegensatz zu unserer Studie, bei allen Patienten neu diagnostiziert worden. Weitere Studien mit einer größeren Patientenkohorte sind notwendig um die Auswirkung einer VMA auf den Erfolg einer Anti-VEGF-Therapie zu untersuchen.

### **Einfluss früherer Anti-VEGF-Behandlungen**

In dieser Studie konnten wir keinen Einfluss früherer Anti-VEGF-Behandlungen auf das Vorliegen einer VMA feststellen. Eine VMA wurde in 57 (46,7%) der 122 mit Anti-VEGF behandelten Patientenaugen und in 41 (51,3%) der 80 nativen Patientenaugen nachgewiesen.

Es gab also keinen statistisch signifikanten Unterschied in den VMA-Häufigkeiten ( $p=0,529$ ), wenn auch die Tendenz, dass mit Anti-VEGF vorbehandelte Patienten eine etwas niedrigere Häufigkeit einer VMA zeigten.

### **Veränderung der VMA-Inzidenz durch die aktuelle Anti-VEGF-Therapie**

Es wurde keine statistisch signifikante Veränderung des Vorhandenseins einer VMA durch die Behandlung entdeckt ( $p=0,508$ , McNemar's Test), so dass wir keinen signifikanten Einfluss der Anti-VEGF-Therapie auf den Zustand des vitreoretinalen Interface im Sinne des Vorhandenseins einer VMA feststellen konnten.

### **Partneraugenvergleich**

Ziel des Partneraugenvergleichs war es festzustellen, ob die Glaskörperanheftung auch in den Partneraugen der Patienten mit exsudativer AMD auftrat, die keine Zeichen einer exsudativen AMD zeigten. Unsere Hypothese war, der Studie von Lee et al. folgend, dass in den Augen, die kein Zeichen einer exsudativen AMD zeigten,

die Prävalenz einer VMA niedriger sein müsste als in den Augen mit exsudativer AMD (Lee SJ et al., 2009).

Die Unterschiede bezüglich der Anheftung zwischen den Partneraugen waren nicht signifikant ( $p=0,429$ , McNemar). Dennoch zeigten die Gesamthäufigkeiten in exsudativen Augen und Partneraugen bezüglich der Glaskörperanheftung (eine VMA war sichtbar bei 42,9% der Patienten mit trockener AMD oder ohne Netzhautpathologie und bei 57,1% der Patienten mit exsudativer AMD) doch zumindest einen sichtbaren Unterschied, so dass sich die klare Tendenz einer häufigeren VMA bei den Patienten mit exsudativer AMD zeigte und sich unsere Theorie des Einflusses einer VMA auf die exsudative AMD doch damit vereinbaren ließe.

### **Grenzen unserer Studie**

In unserer Studie konnte eine Assoziation zwischen einer exsudativen AMD und der Präsenz einer VMA gezeigt werden.

In unserer Studie konnte jedoch nicht geklärt werden, ob die VMA die Ursache oder die Konsequenz der exsudativen AMD ist. Die VMA als Folge einer AMD kann nicht ausgeschlossen werden. Strukturelle Veränderungen am vitreoretinalen Interface durch Entzündung, Vernarbung oder als Folge einer chronischen Exsudation im Rahmen einer exsudativen AMD wären denkbar (Krebs I et al., 2007). Möglich wäre auch eine wechselseitige Beeinflussung, das heißt, dass VMA und AMD sich gegenseitig triggern.

Ziel zukünftiger Studien sollte es folglich sein, in Erfahrung zu bringen inwiefern AMD und VMA miteinander assoziiert sind, und welcher der von uns vorgeschlagenen Mechanismen am ehesten auf die Pathogenese zutrifft.

Ein Schwachpunkt unserer Studie ist der retrospektive Charakter. Zukünftige Follow-Up-Studien, in denen man den Verlauf der VMA beobachtet, z.B. eine spontane Lösung des Glaskörpers und deren Konsequenz auf die exsudative AMD, sind notwendig.

### **Vorteile unserer Studie**

Wie oben ausführlich beschrieben, war die Aussagekraft unserer Studie im Vergleich zu früheren Studien durch die Verwendung neuester Techniken besonders hoch. Die SD-OCT stellt eine hochauflösende Technik dar, um die vitreoretinale Grenzfläche und die anatomischen Details des Glaskörpers und der Netzhaut zu untersuchen. Sie erlaubt eine sehr sensitive Diagnosestellung von Erkrankungen der Retina und der vitreoretinalen Grenzfläche, deren Krankheitsverlauf und Therapieerfolg mit diesem diagnostischen Verfahren detailliert verfolgt und dokumentiert werden können.

Weitere Faktoren, die die Aussagekraft unserer Studie verbesserten, waren unser großes Patientenkollektiv (insgesamt 375 Patienten) und die ausführliche ophthalmologische Grunduntersuchung, die alle Patienten durchlaufen hatten und durch welche wir noch viele Zusatzinformationen über die Patienten erhielten. Wir haben zusätzlich zu dem bloßen Vergleich der Häufigkeiten bei Patienten mit exsudativer AMD und ohne exsudative AMD viele weitere Aspekte beleuchtet. So untersuchten wir den Einfluss einer VMA auf die Anti-VEGF-Therapie, den Einfluss von Anti-VEGF-Behandlungen auf den Status des vitreoretinalen Interface und schlossen dem Gruppenvergleich sogar einen Partneraugenvergleich an. Außerdem untersuchten wir die VMA-Häufigkeit in den verschiedenen Altersgruppen.

### **Schlussfolgerung**

Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen unserer retrospektiven Studie ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer VMA und der exsudativen Form der AMD. Eine VMA war signifikant häufiger bei den Patienten mit exsudativer AMD im Vergleich zu der Kontrollgruppe zu finden, außerdem befand sich die VMA in 89% der Fälle über dem CNV-Komplex.

Ikeda et al. zeigten im Jahr 2000, dass sich die subretinalen exsudativen Veränderungen in acht von zwölf Augen mit exsudativer AMD nach Vitrektomie verbesserten (Ikeda et al., 2000). Sakomoto et al. zeigten bei einer Studie, die 92 Augen mit exsudativer AMD mit Glaskörperblutung aufgrund von CNV einschloss, dass sich eine CNV nach Vitrektomie in 74% der Fälle verbesserte (Sakomoto et al., 2010). Laut anderen Autoren stimuliert die Glaskörpertraktion möglicherweise einen Anstieg von Wachstumsfaktoren wie VEGF bzw. hemmt deren Clearance (Spaide

RF et al., 2003; Armstrong D et al., 2003; Aiello LP et al., 1995, Steffanson E, 2009). Steffanson vermutet, dass eine Vitrektomie, aber auch eine hintere Glaskörperabhebung die retinale Oxygenierung verbessert und den Abtransport von z.B. VEGF aus der makulären Region beschleunigt, und somit möglicherweise einen gewissen Schutz gegen die Entwicklung einer AMD bietet (Steffanson E, 2009).

Eine Entfernung des Glaskörpers als Therapieansatz bei der exsudativen AMD wäre also durchaus denkbar, so dass sich die VMA löst und nicht mehr für mechanische oder entzündungsbedingte Prozesse verantwortlich ist (Sebag J et al., 2007; Sakuma T et al., 2005; Gandorfer A et al., 2011).

Bis vor Kurzem war die einzige Möglichkeit den Glaskörper und somit auch die VMA zu entfernen eine chirurgische Vitrektomie, mit den bekannten Operationsrisiken wie z.B. einer Endophthalmitis mit Folgen bis hin zum Verlust des Auges und deshalb strenger Indikationsstellung.

Mit dem nun auch (ab Januar 2013) in Deutschland zugelassenen Medikament Ocriplasmin (Jetrea®) hat ein neues Kapitel der Vitreolyse begonnen. Der Wirkstoff Ocriplasmin wird intravitreal eingegeben und führt zu einer pharmakologischen Vitreolyse mit Lösung von vitreomakulären Traktionen. In der Phase-III-Studie löste Ocriplasmin eine VMA und schloss Makulaforamina signifikant öfter als die Placebo-Injektion (Stalmans P, 2012). Im Oktober 2012 erhielt Jetrea® die FDA-Zulassung für die symptomatische VMA und wurde im Mai 2013 in den deutschen Markt eingeführt. Prospektive Langzeitstudien mit der Untersuchung der Auswirkung einer pharmakologischen Vitreolyse auf eine CNV-Aktivität sind notwendig um diese Theorie zu erhärten und neue Therapiemöglichkeiten zu eröffnen. Sollten sich weitere Hinweise auf eine Wirkbeziehung ergeben, wäre als Ausblick in die Zukunft eine z.B. prophylaktische pharmakologische Vitreolyse bei Risikopatienten für eine exsudative AMD oder auch bei bereits manifester exsudativer AMD, besonders bei therapieresistenten Kandidaten, eine gute Therapiealternative oder zusätzliche Therapieoption.

Zum jetzigen Zeitpunkt kann man sagen, dass es aufgrund der Ergebnisse unserer Studie, die konform gehen mit denen vieler früherer Studien, empfehlenswert ist, bei Patienten mit exsudativer AMD ein Augenmerk auf den Zustand des vitreoretinalen

Interface zu legen und bei Vorhandensein einer VMA engmaschige klinische Kontrollen inklusive OCT-Diagnostik durchzuführen.

## 7. Zusammenfassung

Die AMD ist die häufigste Ursache eines schweren Sehverlusts im Alter in den Industrienationen. Die Pathogenese der AMD ist bis heute trotz zahlreicher Studien nicht vollständig geklärt.

Zur Beurteilung der vitreomakulären Adhäsion als Risikofaktor für eine choroidale Neovaskularisation (CNV) bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) wurde die vitreoretinale Grenzfläche mithilfe der hochauflösenden optischen Kohärenztomografie (Spectralis-OCT, Heidelberg Engineering) untersucht.

Innerhalb dieser retrospektiven Fallkontrollstudie wurden 375 konsekutive Augen von 375 Patienten (im Alter von 51-90 Jahren) eingeschlossen, bei denen sowohl ein hochauflösendes SD-OCT als auch eine Fluoreszein-Angiographie (Spectralis-HRA, Heidelberg Engineering) im Zeitraum von Januar 2008 bis August 2009 durchgeführt wurde. Anhand des SD-OCT wurde die vitreomakuläre Adhäsion definiert, sofern eine partielle Anheftung der hinteren Glaskörpergrenzmembran mit der inneren Netzhautoberfläche im Bereich der Makula vorlag. Es wurde die Prävalenz einer vitreomakulären Adhäsion von insgesamt 202 Patienten mit exsudativer AMD mit der von insgesamt 173 Kontrollaugen (72 Patienten mit trockener AMD und 101 Patienten ohne Netzhautpathologie) verglichen.

In unserer Studie konnte bei insgesamt 151 Patienten (40,27 %) eine posteriore vitreomakuläre Adhäsion im Spectralis-OCT nachgewiesen werden. 98 (48,5%) der 202 Augen mit exsudativer AMD zeigten eine VMA verglichen mit 53 (30,6%) der 173 Kontrollaugen. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,001$ ). Bei 87 Patienten (88 %) mit exsudativer AMD war die Anheftungsstelle im Bereich der CNV lokalisiert.

Die hochauflösende OCT (SD-OCT) ermöglicht eine detaillierte Untersuchung der vitreomakulären Grenzfläche. In dieser Studie konnte eine signifikant höhere Prävalenz der posterioren vitreomakulären Adhäsion bei Patienten mit exsudativer AMD nachgewiesen werden. Eine vitreomakuläre Adhäsion lässt sich somit als möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer exsudativen AMD vermuten.

## Literaturverzeichnis

- Age Related Eye Disease Study Research Group: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age related macular degeneration and vision loss: AREDS report no.8. Arch Ophthalmol, 2001. 119: 1417-1436.
- Age Related Eye Disease Study 2 Research Group: Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. JAMA, 2013. 309: 2005-2015.
- Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA: Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. Arch Ophthalmol, 1995. 113: 1538-1544.
- Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, and Adamis AP: Age-Related Macular Degeneration: Etiology, Pathogenesis, and Therapeutic Strategies. Survey of Ophthalmology, 2003. 48: 257-293.
- Ambati J, Fowler BJ: Mechanisms of age-related macular degeneration. Neuron, 2012. 75: 26-39.
- Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV: A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. Am J Ophthalmol, 2002. 134: 411-431.
- Angehrn Dominik: Dynamic Visual Acuity. Diplomarbeit Universität Zürich, 2009: 13.
- Arroyo JG: Age-related macular degeneration: Epidemiology, etiology, and diagnosis. Uptodate (2013) ([http://www.uptodate.com/contents/age-related-macular-degeneration-clinical-presentation-etiology-and-diagnosis?source=search\\_result&search=Makuladegeneration&selectedTitle=2%7E40](http://www.uptodate.com/contents/age-related-macular-degeneration-clinical-presentation-etiology-and-diagnosis?source=search_result&search=Makuladegeneration&selectedTitle=2%7E40)) Stand 13.04.2013.
- Augustin AJ: Augenheilkunde. 3. Auflage Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2007: 339-355; 963-991.
- Baumal CR: Clinical applications of optical coherence tomography. Curr Opin Ophthalmol, 1999. 10: 182-188.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S: ANCHOR Study Group: Ranibizumab versus verteporfin for

neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006. 355: 1432-1444.

- Brinkmann CK, Adrion C, Mansmann U, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG: Klinische Merkmale, Progression und Risikofaktoren bei geographischer Atrophie. *Der Ophthalmologe*, 2012. 107: 999-1006.
- Cherepanoff S, McMenamin P, Gillies MC, Kettle E, and Sarks SH: Bruch's membrane and choroidal macrophages in early and advanced age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol*, 2010. 94: 918–925.
- Cho E, Seddon JM, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE: Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins, and carotenoids and risk of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 2004. 122: 883-892.
- Christen, WG, Schaumberg, DA, Glynn, RJ, and Buring, JE: Dietary Omega-3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol*, 2011. 129: 921–929.
- Chuo JY, Lee TYY, Hollands H, Morris AH, Reyes RC, Rossiter JD, Meredith SP, Maberley DA: Risk factors for posterior vitreous detachment: a case-control study. *Am J Ophthalmol*, 2006. 142: 931-937.
- Combadière C, Feumi C, Raoul W, Keller N, Rodéro M, Pézard A, Lavalette S, Houssier M, Jonet L, Picard E, Debré P, Sirinyan M, Deterre P, Ferroukhi T, Cohen SY, Chauvaud D, Jeanny JC, Chemtob S, Behar-Cohen F, Sennlaub F: CX3CR1-dependent subretinal microglia cell accumulation is associated with cardinal features of age-related macular degeneration. *J Clin Invest*, 2007. 117: 2920-2928.
- Coscas G: *Optical Coherence Tomography in Age Related Macular Degeneration*. 2. Auflage Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2010: 6-11.
- Crabb JW, Miyagi M, Gu X, Shadrach K, West KA, Sakeguchi H, Kamei M et al: Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002. 99: 14682–14687.
- Delcourt C, Carriere I, Ponton-Sanchez A, Fourrey S, Lacroux A, Papoz L: Light exposure and the risk of age-related macular degeneration: the Pathologies Oculaires Liees a l'Age (POLA) study. *Arch Ophthalmol*, 2001. 119: 1463-1468.
- Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L: Smoking and age-related

macular degeneration. The POLA Study. *Pathologie Oculaires Liees a l'Age*. *Arch Ophthalmol*, 1998. 116: 1031-1035.

- Despret DD, van Duijn CM, Oostra BA, Uitterlinden AG, Hofman A, Wright AF, ten Brink JB, Bakker A, de Jong PT, Vingerling JR, Bergen AA, Klaver CC: Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2009. 116: 474-480.
- Dewan A, Liu M, Hartman S, Zhang SS, Liu DT, Zhao C, Tam PO, Chan WM, Lam DS, Snyder M, Barnstable C, Pang CP, Hoh J: HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science*, 2006. 314: 989-992.
- Dietzel M, Farwick A, Hense HW: Genetik und Risikofaktoren der exsudativen AMD. *Der Ophthalmologe*, 2010. 107: 1103-1108.
- Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA: Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*, 2005. 308: 421-424.
- Ennis S, Jomary C, Mullins R, Cree A, Chen X, Macleod A, Jones S, Collins A, Stone E, Lotery A: Association between the SERPING1 gene and age-related macular degeneration: a two-stage case-control study. *Lancet*, 2008. 372: 1828-1834.
- Evans JR: Risk factor for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eyes Res*, 2001. 20: 227-253.
- Freeman WR, Falkenstein I: Avastin and new treatments for AMD: where are we? *Retina*, 2006. 26: 853-858.
- Friedmann DS, Kath J, Bresser NM, Rahmani B, Tielsch JM: Racial difference in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*, 1999. 106: 1049-1055.
- Fukuoka Y, Strainic M, and Medof ME: Differential cytokine expression of human retinal pigment epithelial cells in response to stimulation by C5a. *Clin Exp Immunol*, 2003. 131: 248-253.
- Gandorfer A: Pharmacological vitreolysis. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2011. 228: 201-207.
- Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, Cramer K, Neel J, Bergeron J, Barile GR, Smith RT: AMD Genetics Clinical Study Group, Hageman GS, Dean M, Allikmets R: Variation in factor B (BF) and

complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*, 2006. 38: 458-462.

- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR: VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2004. 351: 2805-2816.
- Grehn F: *Augenheilkunde*. 30. Auflage Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2008: 3-27; 29-39; 203-251; 257-263.
- Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, Hageman JL, Stockman HA, Borchardt JD, Gehrs KM, Smith RJ, Silvestri G, Russell SR, Klaver CC, Barbazetto I, Chang S, Yannuzzi LA, Barile GR, Merriam JC, Smith RT, Olsh AK, Bergeron J, Zernant J, Merriam JE, Gold B, Dean M, Allikmets R: A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005. 102: 7227-7232.
- Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, Spencer KL, Kwan SY, Noureddine M, Gilbert JR, Schnetz-Boutaud N, Agarwal A, Postel EA, Pericak-Vance MA: Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*, 2005. 308: 419-421.
- Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC: Hypertension, cardiovascular disease and age-related macular degeneration. Age-related macular degeneration risk factors study group. *Arch Ophthalmol*, 2000. 118: 351-358.
- Ikeda T, Sawa H, Koizumi K, Yasuhara T, Yamasaki T: Pars plana vitrectomy for regression of choroidal neovascularization with age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*, 2000. 78: 460-464.
- Jager RD, Mieler WF, Miller JW: Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2008. 358: 2606-2617.
- Johnson PT, Lewis GP, Talaga KC, Brown MN, Kappel PJ, Fisher SK, Anderson DH, Johnson LV: Drusen-associated degeneration in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003. 44: 4481-4488.
- Kakehashi A, Kado M, Akiba J, Hirokawa H: Variations of posterior vitreous detachment. *Br J Ophthalmol*, 1997. 81: 527-532.
- Katta S, Kaur I, Chakrabarti S: The molecular genetic basis of age-related macular degeneration: an overview. *J Genet*, 2009. 88: 425-449.

- Kanski JJ: *Klinische Ophthalmologie Lehrbuch und Atlas*. 6. Auflage Elsevier GmbH München (Urban & Fischer Verlag), 2008: 645-660.
- Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT: Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol*, 1998. 116: 653-658.
- Klein BE, Klein R, Lee KE, Moore EL, Danforth L: Risk of incident age-related eye diseases in people with an affected sibling: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol*, 2001. 154: 207-211.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM: The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 1997. 104: 7-21.
- Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR: The Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalm*, 2004. 137: 486-489.
- Klein R, Klein BE, Moss SE: Relation of smoking to the incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol*, 1998. 147: 103-110.
- Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH: Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*, 2002. 109: 1767-1779.
- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J: Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, 2005. 308: 385-389.
- Kovach JL: Genetics of AMD. *AMD Update*, 2011. Issue 49. (<http://www.visioncareprofessional.com/emails/amdupdate/index.asp?issue=49>) Stand 14.02.2014.
- Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, Zeiler F, Sebag J, Binder S: Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol*, 2007. 144: 741-746.
- Krebs I, Glittenberg C, Zeiler F, Binder S: Spectral domain optical coherence tomography for higher precision in the evaluation of vitreoretinal adhesions in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2011. 95: 1415-1418.
- Kurji KH, Cui JZ, Lin T, Harriman D, Prasad SS, Kojic L, Matsubara JA:

Microarray analysis identifies changes in inflammatory gene expression in response to amyloid-beta stimulation of cultured human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010. 51: 1151–1163.

- Lambert HM, Capone A, Aaberg TM, Sternberg P Jr, Mandell BA, Lopez PF: Surgical excision of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1992. 113: 257-262.
- Lang GK: *Augenheilkunde*. 4. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2008: 191-193; 273-278; 293-343.
- Lee AY, Kulkarni M, Fang AM, Edelstein S, Osborn MP, Brantley MA: The effect of genetic variants in SERPING1 on the risk of neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2010. 94: 915-917.
- Lee SJ, Lee CS, Koh HJ: Posterior vitreomacular adhesion and risk of exudative age-related macular degeneration: paired eye study. *Am J Ophthalmol*, 2009. 147: 621-626.
- Lee SJ, Koh HJ: Effects of vitreomacular adhesion on anti-vascular endothelial growth factor treatment for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2011. 118: 101-110.
- Li M, Atmaca-Sonmez P, Othman M, Branham KE, Khanna R, Wade MS, Li Y, Liang L, Zarepari S, Swaroop A, Abecasis GR: CFH haplotypes without the Y402H coding variant show strong association with susceptibility to age-related macular degeneration. *Nat Genet*, 2006. 38: 1049-1054.
- Lotery A: Progress in understanding and treating age related macular degeneration. *Eye*, 2008. 22: 739-741.
- Macular Photocoagulation Study Group: Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1997. 115: 741-747.
- M. Maier, E. Fischer, C. Winkler von Mohrenfels, C. Lohmann: Intravitreale Medikamente bei der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2007. 224: R1-R27.
- Maller J, George S, Purcell S, Fagerness J, Altshuler D, Daly MJ, Seddon JM: Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet*, 2006. 38: 1055-1059.

- Meleth AD, Mettu P, Agrón E, Chew EY, Sadda SR, Ferris FL, Wong WT: Changes in retinal sensitivity in geographic atrophy progression as measured by microperimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. 52: 1119-1126.
- Meyers SM: A twin study on age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1994. 92: 775-843.
- Mitchell P, Wang JJ, Smith W, Leeder SR: Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. Pooled findings from three continents. *Arch Ophthalmol*, 2002. 120: 1357-1363.
- Moeini HA, Masoudpour H, Ghanbari H: A study of the relation between body mass index and the incidence of age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2005. 89: 964-966.
- Mojana F, Cheng L, Bartsch DU, Silva GA, Kozak I, Nigam N, Freeman WR: The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results. *Am J Ophthalmol*, 2008. 146: 218-227.
- Mori K, Horie-Inoue K, Kohda M, Kawasaki I, Gehlbach PL, Awata T, Yoneya S, Okazaki Y, Inoue S: Association of the HTRA1 gene variant with age-related macular degeneration in the Japanese population. *J Hum Genet*, 2007. 52: 636-641.
- Müller WA, Hassel M: *Entwicklungsbiologie*. 4. Auflage Springer-Verlag Berlin, 2005: 488-491.
- Neuner B, Wellmann J, Dasch B, Behrens T, Claes B, Dietzel M, Pauleikhoff D, Hense HW: Modelling smoking history: A comparison of different approaches in the MARS study on age-related maculopathy. *Ann Epidemiol*, 2007. 17: 615-621.
- Nigam N, Bartsch DU, Cheng L, Brar M, Yuson RM, Kozak I, Mojana F, Freeman WR: Spectral domain optical coherence tomography for imaging ERM, retinal edema, and vitreomacular interface. *Retina*, 2010. 30: 246-253.
- Nomura Y, Ueta T, Iriyama A, Inoue Y, Obata R, Tamaki Y, Yamaguchi T, Yanagi Y: Vitreomacular interface intypical exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology*, 2011. 118: 853–859.
- Nowak JZ: Age-related macular degeneration (AMD): Pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep*, 2006. 58: 353-363.

- Okubo A, Rosa RH Jr, Bunce CV, Alexander RA, Fan JT, Bird AC, Luthert PJ: The relationship of age changes in retinal pigment epithelium and Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999. 40: 443-449.
- Ondes F, Yilmaz G, Acar MA, Unlü N, Kocaođlan H, Arsan AK: Role of the vitreous in age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*, 2000. 44: 91-93.
- Petrukhin K: New therapeutic targets in atrophic age-related macular degeneration. *Expert Opin Ther Targets*, 2007. 11: 625-639.
- Pollack A, Marcovich A, Bukelman A, Oliver M: Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. *Ophthalmology*, 1996. 103: 1546-1554.
- Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG: Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 1995. 102: 217-229.
- Pieramici DJ, Bressler NM, Bressler SB, Schacha AP: Choroidal neovascularization in black patients. *Arch Ophthalmol*, 1994. 112: 1043-1046.
- Ramirez JM, Ramirez AI, Salazar JJ, de Hoz R, Triviño A: Changes of astrocytes in retinal ageing and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*, 2001. 73: 601-615.
- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N: Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*, 2008. 145: 239-248.
- Ripandelli G, Coppé AM, Parisi V, Olzi D, Scassa C, Chiaravalloti A, Stirpe M: Posterior vitreous detachment and retinal detachment after cataract surgery. *Ophthalmology*, 2007. 114: 692-697.
- Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*, 2000. 107: 2224-2232.
- Robison CD, Krebs I, Binder S, Barbazetto IA, Kotsolis AI, Yannuzzi LA, Sadun AA, Sebag J: Vitreomacular adhesion in active and end-stage age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2009. 148: 79-82.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY: MARINA Study Group: Ranibizumab for neovascular age-related macular

degeneration. *N Engl J Med*, 2006. 355: 1419-1431.

- Rohrer B, Long Q, Coughlin B, Wilson RB, Huang Y, Qiao F, Tang PH, Kunchithapautham K, Gilkeson GS, Tomlinson S: A targeted inhibitor of the alternative complement pathway reduces angiogenesis in a mouse model of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009. 50: 3056–3064.
- Sakamoto T, Sheu SJ, Arimura N: Vitrectomy for exudative age related macular degeneration with vitreous hemorrhage. *Retina*, 2010. 30: 856–864.
- Sakuma T, Tanaka M, Mizota A, Inoue J, Pakola S: Safety of in vivo pharmacologic vitreolysis with recombinant microplasmin in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005. 46: 3295-3299.
- Schaumberg DA, Hankinson SE, Guo Q, Rimm E, Hunter DJ: A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. *Arch Ophthalmol*, 2007. 125: 55-62.
- Schmidt JC, Mennel S, Hörle S, Meyer CH: High incidence of vitreomacular traction in recurrent choroidal neovascularisation after repeated photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol*, 2006. 90: 1361-1362.
- Schubert HD: Cystoid macular edema: the apparent role of mechanical factors. *Prog Clin Biol Res*, 1989. 312: 277-291.
- Schulze S, Hoerle S, Mennel S, Kroll P: Vitreomacular traction and exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*, 2008. 86: 470-481.
- Sebag J: Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004. 42: 690-698.
- Sebag J, Ansari RR, Suh KI: Pharmacologic vitreolysis with microplasmin increases vitreous diffusion coefficients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007. 45: 576-580.
- Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD: Familial aggregation of age-related maculopathy. *American Journal of Ophthalmology*, 1997. 123: 199-206.
- Seddon JM, Francis PJ, George S, Schultz DW, Rosner B, Klein ML: Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. *JAMA*, 2007. 297: 1793-1800.
- Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B: Progression of Age-Related Macular Degeneration: Association With Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist-Hip Ratio. *Arch Ophthalmol*, 2003. 121: 785-792.

- Spaide RF: Measurement of the posterior precortical vitreous pocket in fellow eyes with posterior vitreous detachment and macular holes. *Retina*, 2003. 23: 481-485.
- Spaide RF, Armstrong D, Browne R: Choroidal neovascularization in age-related macular degeneration – what is the cause? *Retina*, 2003. 23: 595-614.
- Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S, Haller JA: MIVI-TRUST Study Group: Enzymatic Vitreolysis with Ocriplasmin for Vitreomacular Traction and Macular Holes. *N Engl J Med*, 2012. 367: 606-615.
- Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PT: Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology*, 2001. 108: 697-704.
- Stefánsson E: Physiology of vitreous surgery. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2009. 247: 147-163.
- Stone EM, Braun TA, Russell SR, Kuehn MH, Lotery AJ, Moore PA, Eastman CG, Casavant TL, Sheffield VC: Missense variations in the fibulin 5 gene and age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2004. 351: 346-353.
- Tan JS, Mitchell P, Smith W, Wang JJ: Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 2007. 114: 1143-1150.
- Taylor HR, West S, Muñoz B, Rosenthal FS, Bressler SB, Bressler NM: The long-term effects of visible light on the eye. *Arch Ophthalmol*, 1992. 110: 99-104.
- Uchino E, Uemura A, Ohba N: Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 2001. 119: 1475-1479.
- Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT: Epidemiology of age related maculopathy: a review. *Eur J Epidemiol*, 2003. 18: 845-854.
- Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT: The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol*, 2003. 121: 519-526.
- Waldstein S, Sponer U, Simader C, Sacu S, Schmidt-Erfurth U: Influence of vitreomacular adhesion on the development of exudative age-related macular

- degeneration: 4-year results of a longitudinal study. *Retina*, 2012. 32: 424-433.
- Wang JJ, Fong CS, Rochtchina E, Cugati S, de Lorn T, Kaushik S, Tan JS, Arnold J, Smith W, Mitchell P: Risk of age-related macular degeneration 3 years after cataract surgery: paired eye comparisons. *Ophthalmology*, 2012. 119: 2298-2303.
  - Weber-Krause B, Eckardt U: Häufigkeit einer hinteren Glaskörperabhebung bei Augen mit und ohne altersabhängige Makuladegeneration. *Ophthalmologe*, 1996. 93: 660-665.
  - Weber-Krause B, Eckardt C. Incidence of posterior vitreous detachment in the elderly. *Ophthalmologe*, 1997. 94: 619-623.
  - Wu KHC, Madigan MC, Billson FA, Penfold PL: Differential expression of GFAP in early v late AMD: a quantitative analysis. *Br J Ophthalmol*, 2003. 87: 1159-1166.
  - Weiß C: *Basiswissen Medizinische Statistik*. 5. Auflage Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2010: 197-233; 241-265; 270-275.
  - Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U: Spectral-domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. *Ophthalmologica*, 2010. 224: 333-340.
  - Weber-Krause B, Eckardt C: Incidence of posterior vitreous detachment in the elderly. *Ophthalmologe*, 1997. 94: 619-623.
  - Weih LM, VanNewkirk MR, McCarty CA, Taylor HR: Age-specific causes of bilateral visual impairment. *Arch Ophthalmol*, 2000. 118: 264-269.
  - Yang Z, Stratton C, Francis PJ, Kleinman ME, Tan PL, Gibbs D, Tong Z, Chen H, Constantine R, Yang X, Chen Y, Zeng J, Davey L, Ma X, Hau VS, Wang C, Harmon J, Buehler J, Pearson E, Patel S, Kaminoh Y, Watkins S, Luo L, Zabriskie NA, Bernstein PS, Cho W, Schwager A, Hinton DR, Klein ML, Hamon SC, Simmons E, Yu B, Campochiaro B, Sunness JS, Campochiaro P, Jorde L, Parmigiani G, Zack DJ, Katsanis N, Ambati J, Zhang K: Toll-like receptor 3 and geographic atrophy in age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2008. 359: 1456-1463.
  - Zarbin MA: Current Concepts in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2004. 122: 598-614.
  - Zarepari S, Branham KE, Li M, Shah S, Klein RJ, Ott J, Hoh J, Abecasis GR, Swaroop A: Strong association of the Y402H variant in complement factor H at

1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet*, 2005. 77: 149-153.

- Zipfel PF, Heinen S, Jozsi M, Skerka C: Complement and diseases: defective alternative pathway control results in kidney and eye diseases. *Mol Immunol*, 2006. 43: 97-106.
- Zipfel PF, Lauer N, Skerka C: The role of complement in AMD. *Adv Exp Med Biol*, 2010. 703: 9-24.

# Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schichten der Netzhaut in der optischen Kohärenztomographie.

Abb. 2: Fundusfoto: die Makula befindet sich temporal der Papille zwischen oberem und unterem Gefäßbogen. Die Fovea stellt das Zentrum der Makula dar und erscheint etwas dunkler.

Abb. 3: Drusen im Fundusfoto.

Abb. 4: Drusen als Ablagerungen zwischen RPE und Bruch-Membran in der SD-OCT.

Abb. 5: Pigmentepithelverschiebungen der Makula im Fundusfoto

Abb. 6: Atrophisches Areal der Makula im Fundusfoto.

Abb. 7: Atrophie des RPE, sichtbar in der OCT. Die OCT zeigt aufgrund der RPE-Atrophie ein tieferes Eindringen in die Aderhaut.

Abb. 8: Pigmentepithelabhebung (Pfeil), hier mit begleitender subretinaler Flüssigkeit.

Abb. 9a: Drusen und PEV im Fundusfoto.

Abb. 9b: FLA Frühphase.

Abb. 9c: Hyperfluoreszenz in der FLA-Spätphase im Sinne einer okkulten CNV.

Abb. 9d: Intraretinale Flüssigkeit und VMA in der SD-OCT. Angiographisch: okkulte CNV.

Abb. 10: Subretinale und intraretinale Flüssigkeit in der OCT.

Abb. 11: Subretinale Blutung bei okkulten CNV im Fundusfoto.

Abb. 12: Vitreomakuläre Adhäsion in der OCT eines gesunden Auges.

Abb. 13: Visus-Umrechnungstabelle (Angehrn, Februar 2009).

Abb. 14: Vitreomakuläre Anheftung bei deutlich intra- und subretinaler Flüssigkeit.

Abb. 15: Regelrechte Reflektivität der fovealen Netzhaut ohne vitreomakuläre Anheftung in der SD-OCT.

Abb.16: Mittleres Alter in Jahren.

Abb. 17: Geschlechterverteilung.

Abb. 18: Linsenstatus.

Abb. 19: Vorhandensein einer epiretinalen Membran.

Abb. 20: Auflösungsvermögen des Auges in logMAR (Mittelwerte).

Abb. 21: Visusänderung nach AntiVEGF-Behandlung.

Abb. 22: Vorhandensein einer vitreomakulären Adhäsion bei Patienten mit exsudativer AMD und bei Patienten der Kontrollgruppe.

Abb. 23: Vorhandensein einer vitreomakulären Adhäsion bei Patienten mit trockener AMD und Patienten ohne Netzhautveränderungen.

Abb. 24: Vorhandensein einer vitreomakulären Adhäsion bei den 51-70-Jährigen mit exsudativer AMD und den 51-70-Jährigen der Kontrollgruppe.

Abb. 25: Vorhandensein einer vitreomakulären Adhäsion bei den 71-90-Jährigen mit exsudativer AMD und den 71-90-Jährigen der Kontrollgruppe.

Abb. 26: Vorhandensein einer vitreomakulären Adhäsion bei Patienten mit Vorbehandlung durch VEGF-Inhibitoren und Patienten ohne Vorbehandlung.

Abb. 27: Vorhandensein einer vitreomakulären Adhäsion im Partneraugenvergleich (Augen mit exsudativer AMD und Augen mit trockener AMD oder ohne Netzhautpathologie).

Abb. 28: Intraretinale Flüssigkeit und vitreomakuläre Adhäsion in der SD-OCT.

## Danksagung

Herrn Prof. Dr. Chris P. Lohmann danke ich für die Möglichkeit diese Studie in der Augenklinik des Klinikums Rechts der Isar der technischen Universität München durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Mathias Maier, der mir dieses Thema bereit stellte, mich kontinuierlich durch die Arbeit begleitete und mich fortwährend mit fachkundigem Rat unterstützte. Außerdem danke ich herzlich meiner Betreuerin Frau Dr. Sarah Pfrommer, die immer mit Lösungsvorschlägen bereit stand, so bald sich Schwierigkeiten ergaben, und viel Zeit investierte um mir bei der Datenauswertung zu helfen.

Ich danke außerdem dem gesamten Team der Augenklinik, ohne dem die Durchführung meiner Studie nicht möglich gewesen wäre. Besonders möchte ich mich bei dem Team der Anmeldung bedanken, das mir bei der Patientenakten- und OP-Plan-Recherche behilflich war.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Tibor Schuster und Herrn Dr. Bernhard Haller (Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München) für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern danken, die mir mein Studium ermöglicht und mich immer unterstützt haben.