

***Aus dem Medizinischen Zentrum für Augenheilkunde
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Walter Sekundo
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg***

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum

Gießen und Marburg GmbH,

Standort Marburg

***Makulatranslokation bei exsudativer AMD,
eine retrospektive Studie unter funktionellen Gesichtspunkten.***

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Franck Rentsch

aus Ermont

Marburg 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 03.02.2011

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. Carsten H. Meyer

Korreferent: Prof. Dr. med. Frank-Lothar Welter

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|---------|--|----|
| 1. | Einleitung | 6 |
| 1.1. | Anatomie | 6 |
| 1.2. | Epidemiologie | 7 |
| 1.3. | Pathogenese, Pathophysiologie, Histopathologie | 8 |
| 1.3.1. | Apoptose | 8 |
| 1.3.2. | Oxidativer Stress | 8 |
| 1.3.3. | Melaningehalt | 9 |
| 1.3.4. | Lipofuszin | 9 |
| 1.3.5. | Bruch-Membran | 10 |
| 1.3.6. | Aderhaut | 11 |
| 1.3.7. | CNV | 11 |
| 1.3.8. | RPE-Abhebung | 13 |
| 1.3.9. | Vitreomakuläre Traktion | 14 |
| 1.3.10. | Atrophie | 14 |
| 1.4. | Genetik | 15 |
| 1.5. | Risikofaktoren | 16 |
| 1.5.1. | Rasse | 16 |
| 1.5.2. | Geschlecht | 16 |
| 1.5.3. | Kataraktextraktion | 16 |
| 1.5.4. | Hypertension | 16 |
| 1.5.5. | Arteriosklerose | 16 |
| 1.5.6. | Rauchen | 16 |
| 1.5.7. | Lichtexposition | 17 |
| 1.5.8. | Antioxidanzien und Ernährung | 17 |
| 1.6. | Diagnostik | 17 |
| 1.6.1. | Anamnese | 17 |
| 1.6.2. | Visus | 17 |
| 1.6.3. | Funktionsprüfungen der Retina und Makula | 17 |
| 1.6.4. | Funduskopie | 18 |
| 1.6.5. | Amslertest | 18 |
| 1.6.6. | Fluoreszenzangiographie | 18 |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|--------|--|----|
| 1.6.7. | OCT..... | 19 |
| 1.7. | Therapie | 19 |
| 1.7.1. | Laserkoagulation | 19 |
| 1.7.2. | Photodynamische Therapie..... | 20 |
| 1.7.3. | Transpupilläre Thermotheapie | 20 |
| 1.7.4. | Chirurgische Therapie | 21 |
| 1.7.5. | Strahlentherapie..... | 22 |
| 1.7.6. | Pharmakologische Therapie..... | 23 |
| 1.8. | Fragestellung und Ziel | 24 |
| 2. | Patienten und Methoden | 26 |
| 2.1. | Patienten | 26 |
| 2.1.1. | Einschlusskriterien | 26 |
| 2.2. | Methode | 26 |
| 2.2.1. | Visusbestimmung..... | 26 |
| 2.2.2. | Fluoreszenzangiographie | 27 |
| 2.2.3. | Multifokale Elektroretinografie | 28 |
| 2.2.4. | Optische Kohärenztomografie..... | 28 |
| 2.2.5. | Operationstechnik | 30 |
| 2.2.6. | Datenauswertung | 32 |
| 3. | Ergebnisse | 35 |
| 3.1. | Präoperative prognostische Faktoren..... | 35 |
| 3.1.1. | Alter | 36 |
| 3.1.2. | Angiografie | 38 |
| 3.1.3. | Größe der Läsion | 40 |
| 3.1.4. | Dauer der Beschwerden..... | 42 |
| 3.2. | Intraoperativ prognostische Faktoren | 44 |
| 3.2.1. | Linsenstatus | 44 |
| 3.2.2. | Translokationsstrecke | 46 |
| 3.3. | OCT..... | 48 |
| 3.4. | Multifokale Elektroretinografie | 52 |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------|---|----|
| 3.5. | Binokularstatus | 54 |
| 3.6. | Komplikationen | 54 |
| 4. | Diskussion | 56 |
| 5. | Zusammenfassung | 66 |
| 6. | Anhang | 69 |
| 6.1. | Visusumrechnungstabellen (nach E. Hartmann) | 69 |
| 6.2. | Abkürzungsverzeichnis..... | 70 |
| 7. | Literaturverzeichnis..... | 71 |
| 8. | Verzeichnis der akademischen Lehrer..... | 87 |
| 9. | Danksagung..... | 88 |

Einleitung

1. Einleitung

Die AMD ist in den Industrienationen die häufigste Erblindungsursache bei älteren Menschen. Sie hat im Wesentlichen zwei verschiedene Verlaufsformen, eine atrophe und eine exsudative. Die exsudative Verlaufsform ist gekennzeichnet durch eine CNV. Sie macht zwar nur zehn Prozent aller AMD-Erkrankungen aus, ist aber für 90% aller durch eine AMD erlittenen Erblindungen verantwortlich [99].

1.1. Anatomie

Das menschliche Auge besteht aus mehreren optischen Elementen, wie Cornea, Iris, Pupille, vordere Augenkammerflüssigkeit, Glaskörper, eine variable fokussierende Linse und die Retina (**Abb. 1**). Diese Elemente stellen ein Abbild des Objektes her, das in das Sehfeld eines Auges rückt. Wird ein Objekt erfasst, wird dieses passiv durch die Cornea und aktiv durch die Linse scharf gestellt und als umgekehrtes Bild auf der Retina abgebildet. Die Retina setzt sich aus mehreren Schichten zusammen. Dem Glaskörper direkt angrenzend liegt die Membrana limitans interna, diese wird gebildet von den Basalmembranen der Müllerschen-Zellen, die als Stützzellen in die Tiefe reichen. Unter der Membrana limitans interna laufen die Nervenfasern des N. Opticus, die in den Ganglienzellen münden und die Ganglienzellschicht bilden, sie entsprechen dem 3. Neuron. Als nächstes kommt die innere Körnerschicht, sie besteht aus bipolaren Nervenzellen, Horizontalzellen und amakrinen Zellen-. Diese stellen ein weitverzweigtes Netzwerk dar, entsprechen dem 2. Neuron und werden auch als Ganglion retinae bezeichnet. Darunter befindet sich die äußere Körnerschicht, gebildet aus Zellkernen der Photorezeptoren (Stäbchen und Zapfen), die mit dem Pigmentepithel in enger Beziehung stehen und das 1. Neuron darstellen. Unter dem Pigmentepithel befinden sich die Bruch-Membran und darunter die Choriokapillaris. Die Zapfen sind für das Farbsehen, die Stäbchen für das schwarz-weiß-Sehen verantwortlich. Das Verhältnis von Stäbchen zu Zapfen beträgt 120 zu 6 Millionen. In der Makula lutea, dem Schnittpunkt der Sehachse mit der Retina, nimmt deren Verhältnis von peripher

Einleitung

nach zentral ab, bis in der Fovea centralis (Punkt des schärfsten Sehens) keine Stäbchen mehr vorhanden sind. Das Sehen erfolgt durch eine physikalisch-chemische Reaktion, bei der durch Lichteinfall auf die Photorezeptoren, das 11-cis-Retinal im Rhodopsin in die all-trans Form überführt wird. Dies führt zu einer Abnahme der Na-Leitfähigkeit. Damit verändern sich die Spannungsverhältnisse der Zellmembran, was letztlich einen Nervenimpuls auslöst, der über die Sehbahn an das Gehirn weitergeleitet wird.

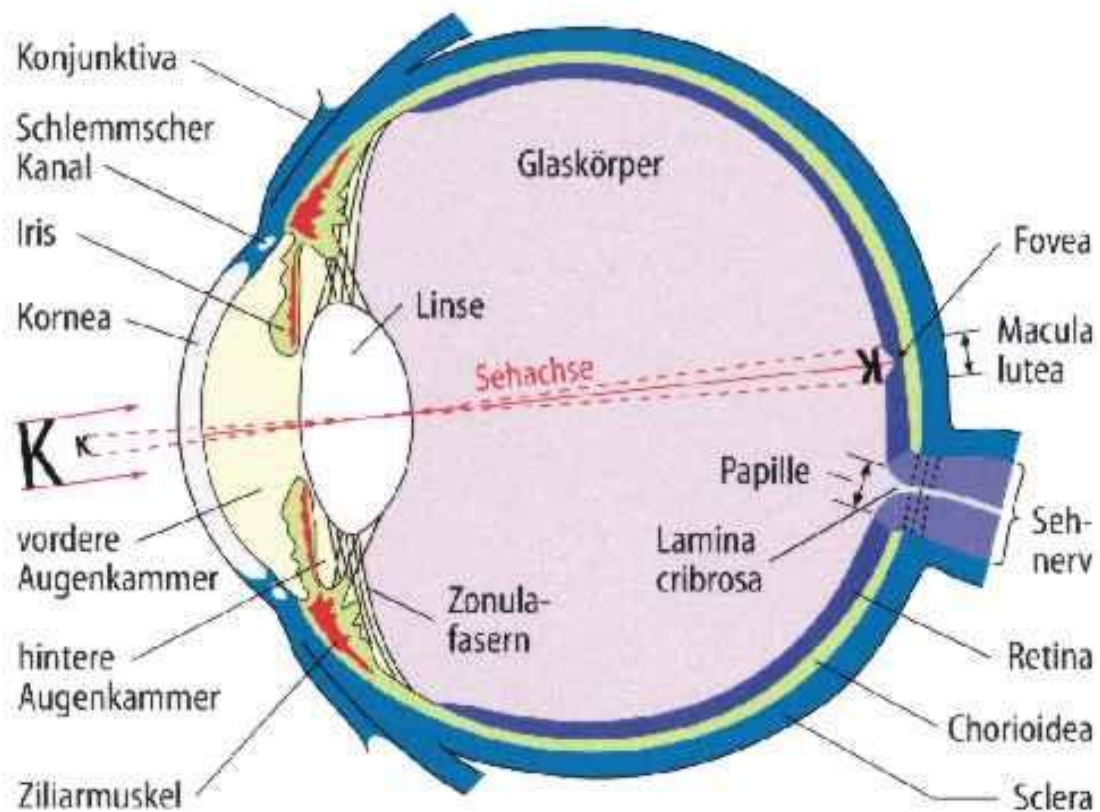


Abb. 1: Schematischer Querschnitt durch ein menschliches Auge

1.2. Epidemiologie

Die AMD ist die häufigste Ursache für den Verlust der zentralen Sehschärfe in den sogenannten Industrienationen. Legt man das WARMGS zugrunde, so unterscheidet man die frühen Erscheinungsformen, als ARM bezeichnet, von den Endstadien, als AMD bezeichnet. Nimmt man nun ausschließlich Studien,

Einleitung

die diese Klassifikation benutzen und die die Prävalenz unter Kaukasiern untersuchen, so ergibt sich eine gemittelte Prävalenz von 15% in der Altersgruppe 65-74 Jahre, von 25% in der Gruppe 75-84 Jahre und von 30% in der über 85-jährigen für die frühen Stadien. Die Prävalenz der späten Stadien liegt bei ein Prozent in der Gruppe 65-74 Jahre, bei fünf Prozent in der Gruppe 75-84 Jahre und bei 13% in der Gruppe über 85 Jahren. Insbesondere für die späten Stadien zeigt sich eine exponentielle Steigerung nach dem 70. Lebensjahr [86]. Die Fünf-Jahres-Inzidenz in den USA beträgt für die frühen Stadien (ARM) vier Prozent für die Altersgruppe der unter 75-jährigen und 18% für die über 75-jährigen, für die späten Formen (AMD) analog 0,5%, respektive 2,4%. Dies bedeutet, dass wir weltweit von 2,5 Millionen neuen Fällen alle fünf Jahre ausgehen müssen und das mit zunehmender Tendenz in einer ständig älter werdenden Gesellschaft. In Deutschland geht man zurzeit von zwei Millionen Fällen aus und rechnet mit einer Verdreifachung in 25 Jahren [80].

1.3. Pathogenese, Pathophysiologie, Histopathologie

Die AMD ist eine multifaktorielle, genetisch komplexe Erkrankung. Die Veränderungen, die zur AMD führen, sind dabei zum Teil physiologische Alterungsprozesse an unterschiedlichen Stellen der Netz- und Aderhaut.

1.3.1. Apoptose

Zum einen kommt es im Alter zu einer im wesentlichen apoptotischen Abnahme von RPE-Zellen und somit zu einer Verringerung der Phagozytoseleistung und damit zu einer Akkumulation von Biomolekülen in den RPE-Zellen und der Bruch-Membran.

1.3.2. Oxidativer Stress

Die Netzhaut ist besonders empfindlich gegenüber oxidativem Stress. Es kommt dabei im Laufe der Zeit durch sukzessiven Ausfall der protektiven Mechanismen zur Peroxidation von Lipiden, die nicht abgebaut und in lysosomalen Kompartimenten des RPE angereichert werden. Die Tatsache, dass

Einleitung

Rauchen, weiße Rasse und helle Iris als Risikofaktoren für eine AMD gelten, spricht ebenso für die Beteiligung oxidativer Prozesse an einer AMD [11].

1.3.3. Melaniningehalt

Auch die Abnahme des Melaniningehaltes führt zu einer zusätzlichen Fragilisierung der RPE-Zellen [30].

1.3.4. Lipofuszin

Eine weitere Veränderung, die im Alter auftritt, ist die Ansammlung von Lipofuszin im Zytoplasma von RPE-Zellen. Da Lipofuszin autofluoreszent in geeignetem Erregerlicht ist, lässt es sich in vitro [15], [16] und in vivo [12], [23], [24], [39], [102] darstellen. Lipofuszin scheint ein lysosomal nicht weiter abzubauenendes Materialkonglomerat zu sein. Ein pathogenetisch wichtiger Inhaltsstoff des Lipofuszin ist das A2-E (N-Retinylyden-N-Retinyläthanolamin) [27]. Diese Substanz ist dabei über mehrere Mechanismen zytotoxisch, es ist phototoxisch [83], detergent und inhibiert lysosomale Enzyme [49] (**Abb. 2**). Dafür, dass das Lipofuszin pathogenetisch bedeutsam ist, spricht auch die Tatsache, dass insbesondere in Bereichen verstärkter Autofluoreszenz die Ausbreitung der Erkrankung voranschreitet [40].

Einleitung

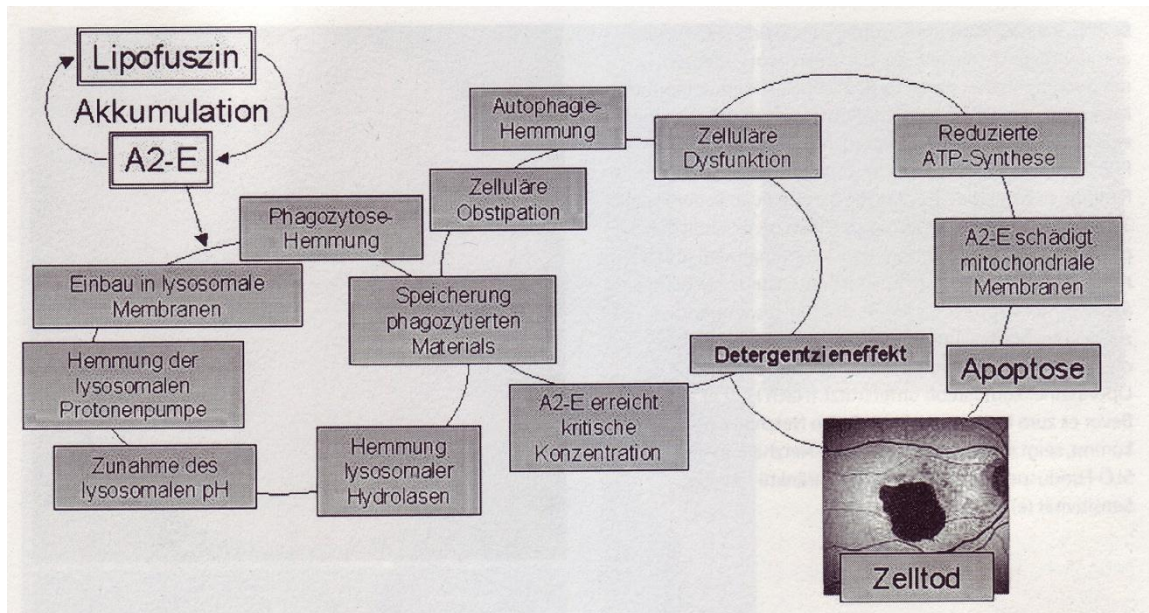


Abb. 2: Schematische Darstellung molekularer Mechanismen der Interaktion der Lipofuszin-Retinoidkomponente A2-E mit RPE-Zellen; Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (2003) Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer-Verlag, 3.1:41

1.3.5. Bruch-Membran

Im Bereich der Bruch-Membran kommt es ebenfalls zu Altersveränderungen und Ablagerungen. Die Bruch-Membran besteht aus fünf Schichten. Von außen nach innen betrachtet, handelt es sich dabei um die Basallamina der Choriokapillaris, die äußere kollagene Schicht, die elastische Schicht, die innere kollagene Schicht und die Basallamina des RPE (**Abb. 3**). Man beobachtet bei der AMD eine Aufhebung der typischen Fünfschichtung [29] in Verbindung mit einer diffusen Verdickung und Kalzifikation. Diese Veränderungen entstehen durch strukturelle Veränderungen in der kollagenen Matrix. Pathogenetisch besonders interessant sind die auch ophthalmoskopisch zum Teil zu erkennenden Ablagerungen, die als Drusen bezeichnet werden.

Man unterscheidet dabei noduläre von diffusen Drusen; wobei die diffusen Drusen nochmal unterschieden werden in weiche, basal linear deposits und basal laminar deposits.

Drusen scheinen pathognomonisch für eine frühe AMD zu sein [75]. Letztlich kommt es zu einer Verringerung der Elastizität, zu einer Erhöhung des Diffusionswiderstandes [31], [69] und zu einer Abnahme der Hydrokonduktivität,

Einleitung

und damit ist im weitesten Sinne der Stoffwechsel zwischen RPE und Aderhautkapillaren kompromittiert. Dieser ist aber Voraussetzung für die korrekte Funktion der Photorezeptoren.

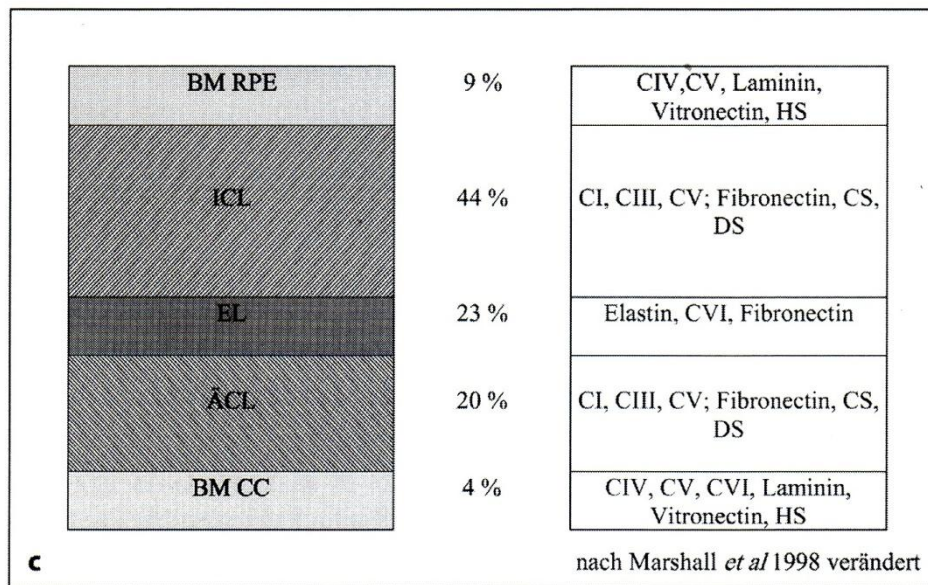


Abb. 3: Schematischer Aufbau der BM mit Angabe der Dickenverteilung der einzelnen Schichten sowie ihrer Zusammensetzung. *BM RPE* Basallamina des retinalen Pigmentepithels, *ICL* innere kollagene Schicht, *EL* elastische Schicht, *ÄCL* äußere kollagene Schicht, *BM CC* Basallamina der Choriokapillaris, *CI* Kollagen Typ I, *CIII* Kollagen Typ III, *CIV* Kollagen Typ IV, *CV* Kollagen Typ V, *CVI* Kollagen Typ VI, *CS* Keratansulfat, *DS* Dermatan-sulfat, *HS* Heparansulfat; Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (2003) Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer-Verlag, 4.1:53

1.3.6. Aderhaut

Auch die Aderhaut selbst unterliegt altersabhängigen Veränderungen, die an der Entstehung der AMD mitbeteiligt zu sein scheinen. So kommt es häufig zu einer Aufweitung der interkapillaren Räume und zu einer Abnahme der Gefäßanzahl und der Gefäßdurchmesser [72].

1.3.7. CNV

Ein weiterer wesentlicher Aspekt bei der Betrachtung der AMD, ist die CNV. Es handelt sich dabei um das Einsprossen von Aderhautkapillaren und Bindegewebe durch die Bruch-Membran unter das RPE. Die Gefäßneubildung

Einleitung

wird dabei als Reaktion auf die o.g. Veränderungen an der Bruch-Membran, dem RPE und der Aderhaut verstanden. Letztlich führen die Veränderungen zu einem Ungleichgewicht aus das Gefäßwachstum fördernden und hemmenden Faktoren, getriggert durch verringerte Diffusionskapazität und Hypoxie. Hinzu kommen entzündliche Reaktionen in der Bruch-Membran. Histologisch betrachtet kommt es zu einem Einwachsen von Kapillaren unter das RPE durch die Bruch-Membran hindurch. Diese Gefäße werden dabei von fibrösem Bindegewebe umgeben und rufen eine Reaktion des RPE hervor. Es kann proliferieren und dabei die Neubildung eindämmen oder dekompensieren und damit dem ungehinderten Gefäßneuwachstum Vorschub leisten (**Abb. 4**). Dies erklärt die verschiedenen Verlaufsformen der AMD. Das Endstadium ist eine fibröse disziforme Narbe mit Verlust der zentralen Sehkraft.

Klinisch lässt sich die CNV mittels Fluoreszenzangiografie darstellen. Von einer klassischen Form spricht man bei gut abgrenzbarer Hyperfluoreszenz im frühen Stadium der FAG und diffuser Leckage im Spätstadium. Histologisch betrachtet ist die Gefäßneubildung dabei über das RPE hinaus unter die Netzhaut gewachsen und es kommt dann zu Hyperpermeabilität und Blutungen.

Bei einer im Frühstadium der FAG lediglich unscharfen und multiplen Hyperfluoreszenz oder nur einer unscharfen Leckage in der Spätphase der FAG spricht man von okkulten CNV. Die Gefäßneubildung befindet sich dabei noch unter dem RPE [43].

Einleitung

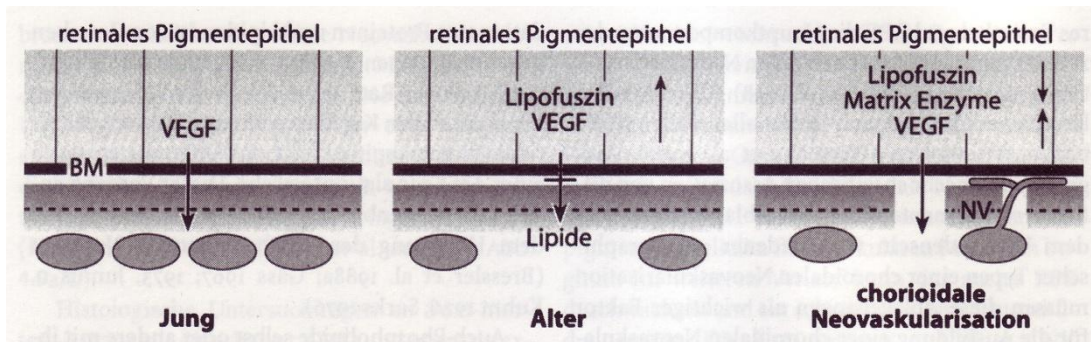


Abb. 4: Schematische Darstellung der Pathogenese choroidaler Neovaskularisationen. Durch Anstieg der Lipidablagerungen in der BM verminderte Konzentration von Wachstumsfaktoren (VEGF) zur Aufrechterhaltung der normalen Choriokapillarisstruktur; Regression der Kapillaren mit relativer Hypoxie des RPE; konsekutiv vermehrte Produktion von Wachstumsfaktoren und Matrixenzymen mit Einsprossungsanreiz für Aderhautkapillaren (NV); VEGF "vascular endothelial growth factor", BM Bruch-Membran, NV Neovaskularisation; Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (2003) Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer-Verlag, 4.2:64

1.3.8. RPE-Abhebung

Eine zusätzliche Veränderung, die im Rahmen einer AMD auftreten kann, ist die Abhebung des RPE. Es kommt dabei im Wesentlichen zu einer Flüssigkeitsansammlung zwischen Basallamina des RPE und innerer kollagener Schicht der Bruch-Membran (**Abb. 5**). Diese wird dadurch hervorgerufen, dass die weiter oben beschriebenen Veränderungen, den natürlichen Flüssigkeitstransport von der Netzhaut zur Aderhaut erschweren. Ist diese Flüssigkeitsansammlung mit Gefäßneubildung assoziiert, spricht man auch von vaskulärer RPE-Abhebung (**Abb. 6**). Wenn die dadurch entstandenen Spannungen ein gewisses Maß überschreiten, kommt es zu einem Riss im RPE. Hierbei kommt es dann zu Blutungen, Degeneration des Sinnesepithels, Auflösung der Blut-Retina-Schranke und zu einer Narbe mit erheblichem Sehverlust. Aber auch ohne einen Einriss im Epithelverbund kann es zur Degeneration des abgehobenen RPE mit Sehverlust kommen. Bei rein serösen Abhebungen ohne Gefäßneubildung, die morphologisch an weiche Drusen erinnern, ist die Einschränkung der Sehkraft meist auf Metamorphopsien beschränkt [46].

Einleitung

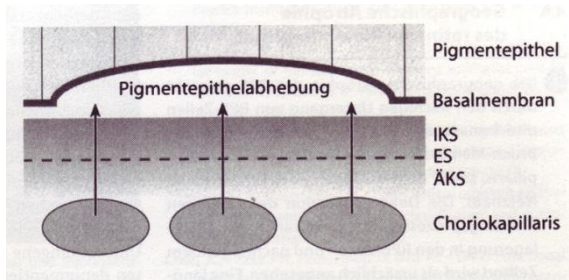


Abb. 5: Schematische Darstellung der Pathogenese von Pigmentepithelabhebungen (nach Gass 1973). Eindringen von Flüssigkeit aus Aderhautkapillaren in einen Spaltraum unter dem RPE;

IKS innere Schicht aus kollegenen Fasern der Bruch-Membran, *ES* Schicht aus elastischen Fasern durch Bruch-Membran, *ÄKS* äußere Schicht aus kollagenen Fasern der Bruch-Membran

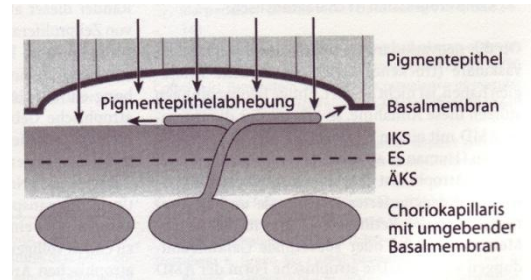


Abb. 6: Schematische Darstellung der Pathogenese der avaskulären und vaskulären Pigmentepithelabhebung (nach Bird u. Marshall 1986). Ausbildung einer hydrophoben Barriere durch Lipidablagerungen in der Bruch-Membran; Kombination aus Wachstumsanreiz zur Einsprossung von Aderhautkapillaren und Widerstand gegen den gerichteten Abtransport von Flüssigkeiten aus dem RPE und aus den choroidalen Neovaskularisationen

Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (2003) Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer-Verlag, 4.3:67

1.3.9. Vitreomakuläre Traktion

In den letzten Jahren hat sich herauskristallisiert, dass auch Veränderungen am hinteren Glaskörper, bei denen dieser sich teilweise verflüssigt und zu einer partiellen Ablösung des Glaskörpers führt, über Traktions- und Scherkräfte maßgeblich am Verlauf der AMD beteiligt sind [66], [82].

1.3.10. Atrophie

Das natürliche Endstadium jeder Form der AMD ist die sogenannte geographische Atrophie, deren morphologisches Korrelat das vollständige Fehlen von Photorezeptoren und RPE sowie die Atrophie der Choriokapillaris und der Aderhaut darstellt. Allerdings kann es zu diesem Stadium auch ohne Neovaskularisation kommen, so dass man von zwei verschiedenen Formen der AMD spricht, einer feuchten und einer trockenen [44].

Einleitung

1.4. Genetik

Die AMD ist eine komplexe Erkrankung, die nicht durch einen einzelnen Genlocus repräsentiert wird. Folgende Gene könnten eine Rolle auch bei der Ausbildung einer AMD zu spielen.

■ Tabelle 2.1. Gene als Kandidaten für eine ursächliche Beteiligung bei der AMD-Prädisposition

| Gen (Symbol) | Assoziierte monogenetische Erkrankung (Symbol) | Untersuchungsmethode bei AMD | Hinweis als AMD-Risikofaktor | Literatur |
|---|---|---|------------------------------|--|
| ATP-binding cassette, subfamily A, member 4 (ABCA4) | Morbus Stargardt 1 (STGD1) | Mutationsanalyse/ genetische Assoziation mit G1961E und D2177N | Kontrovers | Rivera et al. 2000; Allikmets 2000; Guymer et al. 2001 |
| EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 (EFEMP1) | Doyme honeycomb retinal dystrophy (DHRD) | Mutationsanalyse | Nein | Stone et al. 1999 |
| G protein-coupled receptor-75 (GPR75) | Nein | Mutationsanalyse | Nein | Sauer et al. 2001 |
| Lecithin retinol acyltransferase (LRAT) | Retinal dystrophy, early-onset severe | Mutationsanalyse | Nein | Ruiz et al. 2001 |
| Retinal degeneration, slow (RDS) | Retinitis pigmentosa, peripherin-related; macular dystrophy | Mutationsanalyse | Nein | Shastri u. Trese 1999 |
| Superoxide dismutase 2, mitochondrial (SOD2) | Nein | Genetische Assoziation mit A16 V | Ja ^a | Kimura et al. 2000 |
| Paraoxonase-1 (PON1) | Nein | Genetic association with Q192R and L54 M | Ja ^a | Ikeda et al. 2001 |
| Macular dystrophy, vitelliform (VMD2) | Macular dystrophy, vitelliform (VMD2) | Mutationsanalyse | Nein | Allikmets et al. 1999; Lotery et al. 2000 |
| Apolipoprotein E (APOE) | Hyperlipoproteinemia | Genetische Assoziation mit $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ | Kontrovers | Klaver et al. 1998b; Schmidt et al. 2000 |
| Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3) | Fundus dystrophy, pseudoinflammatory, of Sorsby (SFD) | Mutationsanalyse/ Genetische Assoziation mit D22S280, D22S529, D22S268 | Nein | Felbor et al. 1997; De la Paz et al. 1997 |

^aBisher keine Bestätigung durch weitere Studien

Abb. 7: Gene als Kandidaten für eine ursächliche Beteiligung bei der AMD-Prädisposition; Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (2003) Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer-Verlag, 2.2:27

Einleitung

1.5. Risikofaktoren

Mehrere Risikofaktoren konnten in verschiedenen Studien identifiziert werden.

1.5.1. Rasse

Der Übergang von einer ARM zu einer AMD erfolgt bei der schwarzen Bevölkerung seltener [76].

1.5.2. Geschlecht

Frauen scheinen etwas häufiger zu erkranken [28], das könnte am fehlenden protektiven Charakter der Östrogene nach Eintreten der Menopause liegen. Bei Frauen, denen chirurgisch die Ovarien entfernt wurden, fand man ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer AMD [98].

1.5.3. Kataraktextraktion

Eine Kataraktextraktion scheint die Ausbildung einer Neovaskularisation nicht zu beeinflussen [50].

1.5.4. Hypertonie

Es scheint eine positive Korrelation zwischen Hypertonie und Neovaskularisation zu existieren [51], [58].

1.5.5. Arteriosklerose

Arteriosklerose geht mit einem erhöhten Risiko für eine AMD einher [100].

1.5.6. Rauchen

Rauchen geht mit einer Erhöhung des Risikos für eine AMD einher, dieses ist sogar dosisabhängig [19], [85], [86], [101].

Einleitung

1.5.7. Lichtexposition

Exzessive Lichtexposition könnte ein Risikofaktor sein [21].

1.5.8. Antioxidanzien und Ernährung

Die Aufnahme von Antioxidanzien scheint einen positiven Effekt auf das Voranschreiten der AMD zu haben [7], dagegen scheint die Aufnahme von gesättigten Nahrungsfetten und Cholesterin eine schon vorhandene AMD negativ zu beeinflussen [59].

1.6. Diagnostik

Die Diagnostik stützt sich auf mehrere Untersuchungen.

1.6.1. Anamnese

Anamnetisch fällt bei den Patienten zunächst eine Reduktion des Visus auf, insbesondere der Lesevisus ist betroffen. Es kann zu Gesichtsfeldausfällen kommen, zu Metamorphopsien, ebenso häufig ist die Dunkeladaptation kompromittiert. Auch Kontrastsehen und Farbsehen sind oft eingeschränkt.

1.6.2. Visus

Zur initialen Diagnostik gehört selbstverständlich die Bestimmung des Visus, insbesondere auch des Lesevisus .

1.6.3. Funktionsprüfungen der Retina und Makula

Zu diesen Untersuchungen gehören eine Perimetrie, besser noch eine Mikroperimetrie; geprüft werden sollten auch Kontrastsehen und Blendung sowie Farbsinn und zentrale Lichtunterschiedsempfindlichkeit.

Aussagen über die Makula können auch mithilfe der Photopigmentdensitometrie, der Ganzfeld-Elektroretinografie, der Muster-Elektroretinografie und der multifokalen Elektroretinografie gemacht werden.

Einleitung

1.6.4. Funduskopie

Funduskopisch fallen im Frühstadium Drusen (weiche und harte) auf, auch Abhebungen des RPE, Risse im RPE, eine geographische Atrophie und die disziforme Narbe können funduskopisch gesehen werden. Fokale Hypo- und Hyperpigmentationen lassen auf eine AMD schließen. Die CNV kann indirekt an einem Makulaödem, an einer Abhebung des RPE sowie an sub-/intraretinaler Blutung/Flüssigkeit erkannt werden.

1.6.5. Amslertest

Der Amslertest dient der Aufdeckung von Metamorphopsien und ist ein sensibles Instrument auch zur Verlaufsbeobachtung.

1.6.6. Fluoreszenzangiografie

Das wichtigste Instrument in der Diagnostik stellt ohne Frage die Fluoreszenzangiografie dar. Zwei Farbstoffe kommen dabei zum Einsatz. Zum einen das Fluoreszein und zum anderen das Indozyaningrün. Die FAG wird insbesondere zur Interpretation retinaler Defekte benutzt; die Angiografie mit ICG dient mehr der Interpretation choroidaler Läsionen.

In der FAG unterscheidet man zwischen einer frühen Phase, der Rezirkulationsphase, der mittleren - und der späten Phase. In die frühe Phase fallen die arterielle und die venöse Füllung. Die einzelnen Phasen werden in Abhängigkeit von der Zeit determiniert.

Veränderungen können in den beiden Verfahren unterschiedlich gut visualisiert werden. Eine besondere Bedeutung kommt der FAG bei der Beurteilung der CNV zu. Zum einen detektiert man die CNV in der Angiografie, in einem zweiten Schritt kann man die Größenausdehnung, die Lage und den Typ bestimmen, welches insbesondere der weiteren Therapieplanung dient. Man differenziert in einen klassischen, überwiegend klassischen, minimal klassischen und okkulten Typ. Bei minimal klassischen und okkulten Typen kann man mit Hilfe der ICG-Angiografie weitere Differenzierungen treffen. Eine weitere wichtige Aufgabe der Angiografie ist die Dokumentation, zum einem

Einleitung

unmittelbar nach bzw. während der Therapie, um sicher zu gehen, dass die CNV vollständig erfasst wurde und zum anderen die Verlaufsbeobachtung im Allgemeinen [89], [94].

1.6.7. OCT

Die OCT ist ein neues, nicht-invasives diagnostisches Verfahren, das zweidimensionale Schnittbilder liefert und dabei die Darstellung von anterioren – wie auch posterioren Abschnitten der Retina mit sehr hoher räumlicher Auflösung ermöglicht.

1.7. Therapie

Es gibt eine Vielzahl therapeutischer Ansätze, die im Folgenden aufgeführt werden.

1.7.1. Laserkoagulation

Die Hauptindikation der Laserkoagulation ist die Behandlung der klassischen CNV bei extrafovealer und gelegentlich auch bei juxtafoveolarer Lage. In der FAG stellen sich die Grenzen der klassischen CNV durch die frühe Hyperfluoreszenz und die späte Leckage dar. Zunächst wird der äußere Rand und dann flächig der innere Bereich koaguliert. Das Ergebnis sollte nach etwa 14 Tagen durch eine weitere FAG verifiziert werden. Bei einem Persistieren der CNV kann dann erneut eine Laserkoagulation erfolgen; war die erste erfolgreich, können die Abstände vergrößert bzw. vom Auftreten neuer Symptome abhängig gemacht werden. Der Effekt dieser Behandlung liegt im Wesentlichen in einer Stabilisierung der Erkrankung. Bei der okkulten CNV scheint eine Laserkoagulation keinen positiven Effekt zu haben. Lediglich die Laserkoagulation klassischer Anteile der okkulten CNV, wie sie z.B. in der ICG-FAG erkannt werden, können gelasert werden, was außerdem einen positiven Effekt auf das generelle Voranschreiten auch der okkulten Anteile hat. Bei RPE-Abhebungen ist eine Laserkoagulation sinnvoll, wenn sie mit einer okkulten

Einleitung

extrafoveolaren CNV mit eindeutig identifizierbarem vaskulärem Anteil assoziiert ist. Ein prophylaktisches Lasern von frühen Stadien der AMD, z.B. von Drusen, kann deren Zahl zwar reduzieren und kurzfristig eine Visusverbesserung herbeiführen, die Langzeitergebnisse sind aber ernüchternd; es scheint sogar möglich, dass dadurch eine CNV induziert werden kann [47], [48], [51], [56], [57], [87], [88].

1.7.2. Photodynamische Therapie

Seit einigen Jahren stellt auch die PDT eine Behandlungsoption dar. Hierbei wird ein lichtaktivierbarer Farbstoff intravenös injiziert und mittels Licht einer bestimmten Wellenlänge aktiviert. Die Aktivierung des Farbstoffes führt dann über chemische Prozesse zu Gefäßendothelschäden und Thrombosierung in den Gefäßneubildungen und somit zu einem Sistieren der Erkrankung und einem Abdichten der Leckagen. Der dabei verwendete Farbstoff ist Verteporfin. Als Lichtquelle kommt ein Diodenlaser zum Einsatz. Die Indikation zum Einsatz der PDT wird durch eine FAG gestellt, ebenso werden mittels FAG der Verlauf und der Erfolg dokumentiert. Als ideale Indikation zum Einsatz der PDT hat sich eine klassische CNV erwiesen, auch eine okkulte Läsion kann dieser Therapie zugeführt werden, wenn ihr Anteil an der Läsion gering ist. Die Erkrankung sollte aktiv, das heißt eine deutliche Leckage in der Spätphase erkennbar sein. Nach drei Monaten erfolgt dann die erste Kontroll-FAG. Hier sollte sich eine Stabilisierung der Läsionsgröße zeigen und eine Reduktion der Exsudation. Die PDT kann zwei- bis dreimal wiederholt werden. Bei Responder kommt es zu einer Stabilisierung oder auch zu einem leichten Anstieg des zentralen Visus [60], [61], [62], [68], [79], [96].

1.7.3. Transpupilläre Thermotherapie

Eine weitere therapeutische Möglichkeit ist die TTT. Auch hier kommt ein Diodenlaser zum Einsatz. Diese Therapieform findet ansonsten bei der Behandlung kleiner Aderhautmelanome Anwendung. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt, aber es wird allgemein angenommen, dass

Einleitung

die unterschwellige Wärmeentwicklung im Gewebe zur Thrombosierung in den Gefäßen der CNV führt. In einigen Studien zeigte sich ein positiver Effekt der TTT auf die okkulte Form der CNV, allerdings erfolgten diese Studien ohne Kontrollgruppe. Da es bei dieser Therapieform zu nicht unerheblichen Nebenwirkungen kommen kann und insbesondere die Dosierung der Energie und ihrer Wirkung im Zielgebiet ein Problem darstellt, ist die TTT zurzeit kein etabliertes Therapieverfahren [45].

1.7.4. Chirurgische Therapie

Auch chirurgisch kann man die AMD behandeln. Die einfachste Option besteht in der Extraktion einer submakulären CNV-Membran. Dieses erfolgt über eine Retinotomie, entweder paramakulär temporal oder über eine 250° Retinotomie. Dabei kommt es unweigerlich auch zu einer Mitentfernung von RPE und Bruch-Membran, somit kann mit dieser Methode lediglich eine Visusstabilisierung erfolgen, aber keine Verbesserung. Auch Metamorphopsien und die zentrale Fixation werden positiv beeinflusst. Da es sich um eine rein symptomatische Maßnahme handelt, kann kein Rezidiv verhindert werden. Auch größere submakuläre Blutungen können so operativ entfernt werden. Die Effekte und die Prognose sind dabei ähnlich wie bei der Membran-Extraktion [77], [78], [81], [91], [92].

Ein weiterer chirurgischer Ansatz ist die Transplantation von RPE, allerdings steht man momentan noch vor ungelösten Problemen hinsichtlich der Abstoßung [5]. Dieses Problem umgeht man bei der Translokation von IPE durch Iridektomie. In vitro konnte gezeigt werden, dass IPE-Zellen RPE-Zellfunktionen übernehmen können. Dieses Verfahren ist in einer kleinen Serie mit positiven Ergebnissen durchgeführt worden [4].

Eine ähnliche Methode besteht darin, einen RPE-Patch aus der gesunden Peripherie unter die Makula zu transplantieren; auch dieses erfolgte bereits in einer kleinen Serie mit ermutigenden Resultaten [97].

Die aufwendigste chirurgische Maßnahme, mit der auch eine Visusverbesserung erreicht werden kann, ist die Makulatranslokation, entweder

Einleitung

begrenzt oder vollständig. Hierbei gelangt die Makula durch Translokation auf eine gesündere Unterlage. Somit können sich noch nicht vollständig degenerierte Photorezeptoren erholen und damit der zentrale Visus ansteigen [54]. Bei der begrenzten Makulatranslokation wird die temporale Netzhauthälfte abgehoben und die Sklera durch Faltung verkürzt [13], [22]. Hierbei können Translokationsstrecken von 200-2800 µm erreicht. Bei der vollständigen Translokation wird die Netzhaut angehoben und über eine 360° Retinotomie rotiert [53], [55]. Es scheint dabei in einem weiteren Schritt notwendig zu sein, entweder ein- oder zweizeitig, eine Bulbusgegenrotation zur Vermeidung von Bildverkippen und Doppelbildern durchzuführen [84]. In Anbetracht der nicht unerheblichen Operationsrisiken muss aber noch genau geklärt werden, welche Patienten von der Translokation am ehesten profitieren. Bei der begrenzten Translokation scheinen nur kleinere Läsionen behandelt werden zu können. Die vollständige Translokation kann offensichtlich als einzige Methode die zentrale Sehschärfe bei klassischen und okkulten Läsionen sowie bei großen Blutungen stabilisieren und unter Umständen sogar verbessern.

1.7.5. Strahlentherapie

Aufgrund der sehr hohen Strahlensensibilität von proliferierenden Endothelzellen hat man ebenfalls versucht, ionisierende Strahlen zur Behandlung der CNV zu benutzen. Dies kann man mit radioaktiven Applikatoren durchführen oder auch mittels radioaktiver Teletherapie. Radioaktive Applikatoren werden episkleral in der Nähe der Makula aufgenäht und nach einigen Tagen wieder entfernt. Allerdings ist die Methode mit einem relativ hohen Aufwand und einer hohen Belastung für den Patienten verbunden. Es existieren mehr Erfahrungen mit der perkutanen Teletherapie. Die verschiedenen Studien haben bisher keinen eindeutigen Wirksamkeitsnachweis erbringen können; somit besteht außer innerhalb klinischer Studien zurzeit keine Empfehlung für die Strahlentherapie [42].

Einleitung

1.7.6. Pharmakologische Therapie

Natürlich gibt es auch medikamentöse Therapien zur Behandlung der AMD, z.B. ähnlich den Ansätzen zur Behandlung des diabetischen Makulaödems [34]. Man kann auch den oxidativen Stress im Auge durch Antioxidantien reduzieren. So hat man in der ARED-Studie zeigen können, dass bei bestimmten Voraussetzungen, die hoch dosierte Einnahme von Vitamin C, Vitamin E, β -Karotin und Zink einen positiven Effekt auf das Voranschreiten der Erkrankung hat [2].

Seit einiger Zeit versucht man medikamentös die Angiogenese der CNV zu inhibieren. Als wesentlicher Ansatzpunkt ist dabei VEGF-A identifiziert worden. Dieses selektiv zu inhibieren, ist das Ziel einer neuen Klasse von Medikamenten. Zum einem ist in diesem Zusammenhang das intravitreal zu applizierende Pegaptanid (Macugen) zu nennen. Pegaptanid ist ein Aptamer, das kompetitiv VEGF 165 am Rezeptor verdrängt. Das Medikament hat in der Phase drei Studie VISION seine Wirksamkeit gezeigt und wurde von der FDA und der EMEA zur Behandlung der AMD zugelassen [33].

Ein weiteres Medikament, das die Zulassung der FDA und EMEA hat, ist Ranibizumab (Lucentis). Dieses bindet sich direkt an alle VEGF-Isomeren und deaktiviert diese. Seine Wirksamkeit hat dieses Medikament in den Phase-3-Studien MARINA und ANCHOR gezeigt [37], [38].

In die gleiche Kategorie Medikamente fällt Bevacizumab (Avastin); es ist chemisch mit Ranibizumab verwandt und bindet ebenfalls direkt an VEGF und inhibiert dieses. Diese Substanz hat lediglich eine Zulassung zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms seitens der FDA und in Europa auch in Kombination mit einer Standardchemotherapie bei metastasierten Mamma-Ca. Es gibt keine Phase-3-Studie, in der die Wirksamkeit bei der AMD nachgewiesen wurde, sondern lediglich mehrere unkontrollierte retrospektive Studien, die positive Tendenzen erkennen lassen [10].

Weitere Substanzen mit VEGF als Target, die sich in der Entwicklung und Erprobung befinden, sind PTK 787 (Novartis), AG-013958 (Pfizer), Cand 5 (Acuity Pharmaceuticals) und Sirna-027 (Sirna Therapeutics).

Einleitung

Eine weitere Medikamentenklasse mit antiangiogenetischen Eigenschaften sind Steroide. Anecortave-Azetat und Triamcinolon-Acetonid werden mit nicht ganz konsistenten Daten getestet [6], [17], [20], [73].

Triamcinolon wird darüber hinaus auch in Kombination mit der PDT verwandt. Im Vergleich zur Monotherapie mit PDT scheint sich in verschiedenen Studien ein etwas besseres Outcome hinsichtlich des Visus zu zeigen, außerdem kann scheinbar die Anzahl der Wiederholungsbehandlungen reduziert werden. Eine abschließende Empfehlung ist allerdings noch nicht erlaubt [8], [9], [74], [90]. Ebenso wird in Fallstudien und Phase 1 / 2 Studien die Kombination von PDT mit anti-VEGF Medikamenten geprüft. Hierbei konnte bislang gezeigt werden, dass die Kombination beider Medikament ohne schweren Sehverlust und ohne schwere Komplikationen möglich ist. Bevor ein Transfer in den klinischen Alltag möglich ist, müssen die Ergebnisse einer zurzeit noch andauernden Phase 3 Studie abgewartet werden [14]. Auch Kombinationsbehandlungen aus Triamcinolon und anti-VEGF, sowie Triple-Therapien mit PDT, anti-VEGF und Steroiden werden durchgeführt und scheinen ebenfalls einen positiven Effekt auf die Progredienz der Erkrankung und den Visusverlust zu haben. Es handelt sich hierbei aber um kleine Fallstudien [26], [52].

1.8. Fragestellung und Ziel

Nach den vorliegenden Daten bleibt festzuhalten, dass eine ursächliche Behandlung der AMD zurzeit noch nicht vorliegt. Alle therapeutischen Ansätze zielen im Wesentlichen darauf ab, die Symptome und das Voranschreiten der Erkrankung zu behandeln. Bei Patienten, die eine Oculus-ultimus-Situation mit CNV und schlechtem Visus haben, besteht natürlich ein besonderer therapeutischer Handlungsbedarf. Diesem Patientenkollektiv stand bis vor kurzem als einzige, unter Umständen sogar visusverbessernde Option, die vollständige Makulatranslokation zur Verfügung. Vor diesem Hintergrund entstand die folgende Studie.

Ziel ist es, im Rahmen dieser retrospektiven Studie, den aktuellen Stand der Behandlung der AMD darzulegen, sowie unter Berücksichtigung unserer

Einleitung

funktionellen Ergebnisse, die Indikation, Durchführbarkeit, Erfolgsaussichten und den Einfluss von verschiedenen prä- und intraoperativen Faktoren für einen möglichen Operationserfolg zu diskutieren.

Patienten und Methoden

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Wir führten eine retrospektive Studie durch. Es wurden die Akten von 55 Patienten ausgewertet, die in der Zeit von 1999 bis 2005 mittels einer Makulatranslokation durch Pars Plana Vitrektomie mit 360° Retinotomie und Bulbusgegenrotation in der Universitätsaugenklinik Marburg versorgt wurden.

2.1.1. Einschlusskriterien

Operationsindikation bei den Patienten war eine Oculus-ultimus-Situation mit CNV bei AMD sowie ein Fern- und ein Nahvisus von unter 0,5, soweit noch messbar.

2.2. Methoden

2.2.1. Visusbestimmung

Ermittelt wurde der Visus wie folgt:

Die zentrale Sehschärfe (Visus) wurde durch subjektive Prüfmethode für die Ferne mit Snellen-Tafeln (Schwarze Zahlen auf weißem Grund) und für die Nähe mit Niden-Tafeln festgestellt. Die Untersuchung fand für jedes Auge getrennt, bei bester Brillenkorrektur statt. Die Visusstufen wurden als Bruchwert der Ist/Soll Entfernung angegeben, z.B. 1/5 besagt, dass der Patient einen Buchstaben in einem Meter Entfernung erkannte, der von einem Normalsichtigen in fünf Metern erkannt wurde. Die Sehschärfe betrug dann 0,2. Ein Visus unter 1/50 bzw. 0,02 bezeichnete man mit Fingerzählen (FZ), Handbewegungen (HBW) und Lichtscheinwahrnehmung (LS). Der Visus wurde prä- und postoperativ bestimmt. Zur Darstellung des Visusverlaufs wurden von jedem Patienten drei postoperative Kontrollen berücksichtigt, die in unterschiedlichen Intervallen lagen. Diese waren zwischen ein bis drei Monaten, drei bis sechs Monaten und zwölf bis 24 Monaten. Alle Untersuchungen fanden in der Universitätsaugenklinik Marburg statt. Die Veränderung der Sehschärfe ist als Differenz zwischen der Sehschärfe vor der

Patienten und Methoden

Operation und dem zum Zeitpunkt der Untersuchung gemessenen Wert angegeben. Die Visuswerte wurden zur besseren statistischen Auswertung in Visusäquivalente umgerechnet. Den einzelnen Visusstufen (Optotypenreihen) wurden dazu Maßzahlen von 0 bis 20 zugeordnet. Dabei entspricht dem Visus Nulla Lux (keine Lichtscheinwahrnehmung) das Visusäquivalent 0, dem Visus Lux (Lichtscheinwahrnehmung) das Visusäquivalent 1 und dem Visus 1,0 das Visusäquivalent 20. Maßgeblich für diese Visusumrechnung sind die von E. Hartmann gestellten Forderungen zur Skalierung von Visusstufen [36]. Als funktioneller Erfolg galt ein Anstieg um zwei logarithmische Visusstufen, die Veränderung um eine Stufe wurde lediglich als Visusänderung bezeichnet.

2.2.2. Fluoreszenzangiografie

Bei allen Patienten wurde präoperativ mindestens eine Fluoreszenzangiografie durchgeführt. Bei Einigen erfolgte diese als ICG-Angiografie.

Die FAG basiert auf der Tatsache, dass das Fluoreszenzmolekül bei einer Wellenlänge von 465-490 nm durch Licht stimuliert und in einen höheren Energiezustand versetzt wird. Daraufhin emittiert es Fluoreszenz in einem Bereich von 520-530 nm. Durch das Anbringen eines Exzitations- und eines Sperrfilters wird das reflektierte gelbgrüne Licht durchgelassen und durch eine Funduskamera aufgenommen. Die bei dieser Studie zur Fluoreszenzangiografie verwendete Kamera ist das Modell FF 450 Plus der Firma Carl Zeiss, Jena, Deutschland. Nach Aufklärung der Patienten über die Risiken, wie z. B. Gelbverfärbung der Haut und des Urins, Übelkeit, Erbrechen, Urtikaria oder anaphylaktischer Schock, erfolgte die Injektion von fünf ml einer zehnprozentigen Lösung des Farbstoffs i.v.. Danach wurde zu verschiedenen Zeitpunkten ein Bild gemacht. Man unterscheidet dabei zwischen Bildern aus der Frühphase, die wenige Sekunden nach Injektion des Farbstoffes aufgenommen werden und solchen aus der mittleren Phase, erstellt nach ein bis zwei Minuten. Die Bilder der Spätphase werden nach ca. 15-20 Minuten gemacht. (s.o.) Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden jeweils drei Bilder zur Interpretation herangezogen; eines aus der Früh-, der mittleren und der

Patienten und Methoden

Spätphase. In einigen Fällen wurde auch eine ICG-Angiografie durchgeführt. ICG wird durch Licht der Wellenlänge 790-805 nm stimuliert und emittiert Fluoreszenz mit einer Wellenlänge von 825-835 nm. Die ICG-Angiografie bietet im Gegensatz zur FAG eine bessere Darstellung von choroidalen vaskulären Strukturen. Die technische Durchführung erfolgte analog der FAG. Nebenwirkungen sind etwas seltener, das Nebenwirkungsspektrum ist etwas kleiner. Es erfolgte die Applikation von 25 mg ICG gelöst in fünf ml NaCl.

Die Angiografien wurden auf folgende Merkmale hin untersucht:

Lag eine CNV vor? Wenn ja, erfolgte die Zuordnung in folgende Kategorien: Klassische Form, überwiegend klassische Form, minimal klassische Form, okkulte Form, RIP-Läsion und Blutung; außerdem wurde die Größe der Läsion bestimmt.

2.2.3. Multifokale Elektroretinografie

Bei sieben Patienten wurde eine mfERG durchgeführt, davon einmal nur präoperativ, einmal prä- und postoperativ und fünfmal nur postoperativ.

Es handelt sich hierbei um eine Technik, mit der ein Abbild von der Funktionstüchtigkeit des zentralen Netzhautareales um die Makula herum dargestellt wird. Dazu fixiert der Patient ein auf einem Bildschirm dargestelltes Muster aus hellen und schwarzen Feldern. Jedes Feld verändert seine Farbe nach einem pseudozufälligen Muster. Die elektrische Summenantwort wird anschließend von Elektroden aufgezeichnet. Mit einem Korrelationsverfahren kann dann der Anteil jedes Feldes an der Gesamtantwort bestimmt und als Kurve dargestellt werden. Mithilfe dieser Technik lassen sich Funktionsstörungen der zentralen Netzhaut gut graphisch darstellen.

2.2.4. Optische Kohärenztomografie

Insgesamt erhielten 21 Patienten eine OCT-Untersuchung, davon sieben prä- und postoperativ, die anderen Patienten lediglich prä- oder postoperativ. Bei der OCT-Messung wurde auf den Sehnerven zentriert und in einem Radius von zwei Papillendurchmesser peripapillär die retinale Faserschicht gemessen. Die

Patienten und Methoden

OCT ist ein neues, nicht-invasives diagnostisches Verfahren, das zweidimensionale Schnittbilder liefert und dabei die Darstellung von anterioren – wie auch posterioren Abschnitten der Retina mit sehr hoher räumlicher Auflösung ermöglicht. Im Gegensatz zur Magnetresonanztomografie, die Elektronenspinresonanz, zur Computertomografie, die Röntgenstrahlung und zur Sonografie, die Ultraschallwellen verwendet, kommt bei der OCT-Technik sehr kurzwelliges Licht zum Einsatz, wodurch eine wesentlich höhere Auflösung möglich ist. Aufgrund der schlechten Auflösung kommen MRT und CT in der Ophthalmologie kaum zur Anwendung. Auch die Sonografie hat nur eine beschränkte Auflösung von ca. 150 µm bei Schallwellen von etwa zehn Mhz und ist somit der OCT, mit einer Auflösung von zehn µm deutlich unterlegen. Das Funktionsweise der OCT beruht auf dem interferometrischen Prinzip von rückgestreutem, kohärentem Licht (Weißlichtinterferometrie) mittels eines sogenannten Michelson-Interferometer. Licht einer Wellenlänge von 800 nm wird von einer Superlumineszenzdiode emittiert und durch einen Strahlenteiler gleichermaßen auf die Netzhaut und auf einen Referenzspiegel projiziert. Dieses Licht wird nun von den verschiedenen Schichten der Retina unterschiedlich reflektiert. Der reflektierte Strahl besteht also aus multiplen Echos, die Informationen über Strecken und Dickenverhältnisse enthalten. Der reflektierte Lichtstrahl aus dem Patientenauge und der reflektierte Lichtstrahl vom Referenzspiegel werden nun wieder zusammengeführt und erzeugen somit Interferenz. Sind sie in Phase, resultiert additive Interferenz, sind sie gegenphasig, löschen sie sich aus, und es resultiert destruktive Interferenz. Die Intensität/Wellenlänge des resultierenden Strahls kann man mittels einer Photozelle messen. Die OCT misst also die Zeit, die das Licht benötigt, um von einem Objekt reflektiert zu werden. Da die Position des Referenzspiegels so justiert werden kann, dass die Zeitverzögerung vom Referenzlicht mit der Zeitverzögerung des vom Objekt reflektierten Lichts übereinstimmt, lässt sich somit eine genaue Aussage über dessen Entfernung machen. Es wird also eine Tiefenabtastung, vergleichbar einem a-Scan durchgeführt, wobei die Bilder letztlich auf der unterschiedlichen Reflektivität der Objekte basieren. Die

Patienten und Methoden

entstandenen Bilder entsprechen somit nicht zwangsläufig konventionellen histopathologischen Schnittbildern. Die Objekte können dabei entweder in unterschiedlichen Graustufen oder Falschfarben kodiert werden. Im letzteren Fall heißt das, dass höherreflektive Objekte in hellen Farben, niedrigreflektive Objekte in dunklen Farben erscheinen. Der normale Glaskörper und die retinalen Strukturen ohne Lichtreflexion erscheinen schwarz, die Fotorezeptorenaußenschichten blaugrün, die Nervenfaserschicht gelbrot, das RPE und die Choriokapillaris rot. Bei guten optischen Verhältnissen können sogar weitere Schichten innerhalb der neurosensorischen Retina differenziert werden. Durchgeführt wird eine OCT-Messung analog zu einer Fundusphotografie. Der Patient sitzt dem OCT-Strahl gegenüber, die Pupille sollte erweitert sein. Katarakt, eine Intraokularlinse, mangelnde Tränenflüssigkeit, Glaskörpereintrübungen oder schlechte Compliance bedingen selbstverständlich eine geringere Auflösung. Mikrosaccaden, Nystagmus oder Fixationswechsel können aber durch entsprechende Computerprogramme korrigiert werden. Insgesamt eignet sich die OCT insbesondere zur Beurteilung der Retina und speziell bei pathologischen Veränderungen, zur Beurteilung der Makula und Foveola [93].

2.2.5. Operationstechnik

Die operative Versorgung der Patienten bestand in einer Makulatranslokation nach 360° Retinotomie mit Implantation einer Hinterkammerlinse, sofern nicht schon pseudophak und einzeitiger Bulbusgegenrotation. Lediglich in einem Fall wurde aufgrund einer intraoperativen Komplikation die Bulbusgegenrotation zweizeitig durchgeführt. Alle Patienten wurden durch denselben Operateur operiert. Zunächst erfolgte die Kataraktoperation mit Phakoemulsifikation in Kleinschnitttechnik über einen Phakotunnel in zwölf Uhr Position und Implantation einer Intraokularlinse in den Kapselsack. Die Bulbusgegenrotation erfolgte durch eine Teiltransposition der vier geraden externen Augenmuskeln. Dabei wurde jeweils ein Zügel von etwa einem Drittel des Muskelumfangs von seiner Insertionsstelle abpräpariert, unter dem Muskelbauch durchgeführt und

Patienten und Methoden

dann entweder am nächsten rechten oder linken Muskelbauch reinsert. Der Vorteil dieser Methode liegt in seiner die Gefäße schonenden Präparation. Somit konnten alle vier Muskeln in einer Sitzung operiert werden, ohne dass es zu einer Ischämie kam. Als nächstes erfolgte eine Drei-Port standardisierte Vitrektomie mittels eines Weitwinkelbeobachtungssystem (BIOM 2), welches am Mikroskop befestigt wurde und somit die Hornhaut nicht berührte. Um das Hornhautepithel zu schützen, wurde es mit Hyaluronsäure und Methocel benetzt. Zunächst erfolgte eine zentrale Vitrektomie, danach wurde der hintere Glaskörper von der Netzhautoberfläche entfernt und mit dem Vitrektom bis in die äußerste Peripherie vorgegangen. Insbesondere wurde auch Wert darauf gelegt, die anterioren Glaskörperanteile zu entfernen, denn diese sind häufig für die postoperative PVR-Reaktion verantwortlich. Dazu wurde der Bulbus mittels einer externen Diaphanoskopie durchleuchtet und die feinen flottierenden Glaskörperstränge mit hoher Schneidrate und geringem Sog, im Sinne eines „vitreous shaving“ abgetragen. Als nächstes erfolgte die Netzhautablösung. Dazu wurde über eine subretinal eingebrachte 40-Gauge Teflonkanüle BSS-Flüssigkeit in den subretinalen Raum infundiert. Zunächst wurde durch Tiefhängen der Flasche der Infusionsdruck niedrig gehalten, damit die Retinotomieöffnung nicht ausreißt. Danach wurde der Druck erhöht und auch eine dickere Kanüle gewählt. So wurde an mehreren Stellen eine Netzhautablösung erzeugt. Durch Wechsel von Wasser zu Luft im Glaskörperraum, konnte sich dann die schwere Flüssigkeit subretinal weiter ausbreiten und so die Netzhautablösung über den gesamten posterioren Pol ausgedehnt werden. Als nächstes wurde der Glaskörperraum zu einem Drittel mit Perfluorcarbon gefüllt und über eine vierte Sklerotomie infero-nasal eine Lichtquelle installiert, mit der der Glaskörper permanent ausgeleuchtet wurde. Die Retinotomie wurde dann über 360° durchgeführt. Dieses erfolgte mit einer gebogenen Schere nach Kroll und wurde ggf. mit dem Vitrektom vervollständigt. Danach wurde die Netzhaut umgeschlagen und die darunterliegende CNV entfernt. Wenn es bei der Lösung der Membran zu Blutungen aus den zuführenden Gefäßen kam, den sogenannten feeding vessels, so wurden diese

Patienten und Methoden

gleich mittels Diathermie gestillt. Um die Netzhaut dann zu rotieren, wurde sie mit Silikonseve-Staubsaugerkanülen aspiriert und um die Achse des Sehnerves gedreht. Dieses erfolgt schrittweise in allen vier Quadranten bis eine ausreichende Translokation erreicht war. Eine Wiederanlage der Netzhaut erfolgte dann durch restliche Auffüllung des Glaskörperaums mittels weiterem Perflurcarbon. Dabei wurde auf eine faltenfreie Wiederanlage der Netzhaut geachtet. War die Netzhaut dann wieder angelegt, wurden überschüssige Netzhautanteile mit dem Vitrektom abgetragen. Die Netzhaut wurde entlang der peripheren Retinotomiekannte und an den zentraler gelegenen Retinotomien photokoaguliert. Diesen Vorgang nennt man Laserpexie. Die Operation wurde mit dem Austausch von Perflurcarbon gegen Luft und dann gegen 5000 cst Silikonöl beendet. Dieses verblieb für sechs bis acht Wochen.

2.2.6. Datenauswertung

Alle Daten wurden in einer Microsoft Excel Tabelle erfasst und bearbeitet. Die statistische Auswertung wurde gemeinsam mit Herrn Dipl. math. Jörg Reitze von der Firma MoReData GmbH, Giessen, durchgeführt. Die Analyse erfolgte mit SPSS für Windows, Version 11.5.

Zur Überprüfung wissenschaftlicher Vermutungen werden statistische Hypothesen aufgestellt. Sie sind bei Gruppenvergleichen meist so formuliert, dass das Ziel des Anwenders das Ablehnen der Hypothese ist. Als Signifikanzniveau (Fehler 1. Art, Fehlerwahrscheinlichkeit oder p-Wert) wird diejenige Wahrscheinlichkeit bezeichnet, mit der man irrtümlich eine richtige Hypothese ablehnt. Will man einen geringen Fehler beim Ablehnen der Hypothese machen, so sollte diese Wahrscheinlichkeit klein sein, übliche Schranken sind $\alpha=0,05$ und $\alpha=0,01$. In dieser Arbeit wurde mit dem Signifikanzniveau von fünf Prozent gearbeitet.

Da bei den meisten Testverfahren vorausgesetzt wird, dass die Daten normalverteilt sind, wurde diese Voraussetzung als erste mit dem von Lilliefors modifizierten Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft.

Patienten und Methoden

Je nachdem, ob die Hypothese der Normalverteiltheit der Daten angenommen wird oder nicht, können parametrische Tests oder nicht-parametrische (Rang-) Tests durchgeführt werden.

Die in dieser Arbeit verwendeten metrischen Variablen waren nicht normalverteilt. Es kamen ergo durchweg nicht-parametrische Verfahren zum Testen von Hypothesen zur Anwendung.

Im Ergebnisteil werden kurz die Tests genannt und die p-Werte ausgewiesen. Testentscheidungen mit p-Werten zwischen 0,05 und 0,01 werden als signifikant bezeichnet, Werte kleiner als 0,01 als hochsignifikant.

Für die verschiedene Fragestellungen und Voraussetzungen werden nun die Namen, der in der Arbeit verwendeten Tests und die geprüften Hypothesen aufgelistet:

| Test | Anwendung | Hypothese |
|----------------------------|---|--|
| Wilcoxon-Matched-Pair-Test | Größenvergleich von zwei verschiedenen Variablen bei nicht normalverteilten Daten | Gleiche Rangsummen der positive und der negativen Differenzen zwischen den zu untersuchenden Variablen |
| Mann-Whitney-Test | Gruppenvergleiche (zwei Gruppen) bei nicht normalverteilten Daten | Gleichheit der Verteilungen in den Gruppen |
| Kruskal-Wallis-Test | Gruppenvergleiche (mehr als zwei Gruppen) bei nicht normalverteilten Daten | Gleichheit der Verteilungen in den Gruppen |
| Chi ² -Test | Vergleich einer Verteilung von Anzahlen zur Gleichverteilung | Gleichverteilung der Anzahlen. |

Patienten und Methoden

Weitere Maßzahlen sind:

Mittelwert (m):

Der Mittelwert ist das arithmetische Mittel der Messwerte und berechnet sich aus der Summe der Messwerte geteilt durch deren Anzahl.

Standardabweichung (s):

Sie ist ein Maß für die Abweichung von Einzelmesswerten einer Messreihe von ihrem arithmetischen Mittelwert. Sie entspricht der Quadratwurzel der Varianz.

Varianz:

Die Varianz ist die Summe der Abweichungsquadrate aller Messwerte einer Verteilung von ihrem arithmetischen Mittel, dividiert durch die um eins verminderte Anzahl der Messungen.

Signifikanzniveau:

Als signifikantes Ergebnis bezeichnet man in der Medizin ein Ergebnis, welches mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5% ($p < 0,05$) zutrifft. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,01$ spricht man von sehr signifikant und $p < 0,001$ von höchst signifikant. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 5% kann ein Ergebnis nicht mehr als signifikant bezeichnet werden.

Für normalverteilte Stichproben wurden als Lage und Streuparameter der Mittelwert (m) und die Standardabweichung (s) bestimmt und in der Form $m \pm s$ beschrieben.

Ergebnisse

3. Ergebnisse

3.1. Präoperative prognostische Faktoren

Die präoperativen Faktoren waren Alter, Dauer der Symptomatik, Größe der Läsion, angiografische Einteilung der Läsion. Als funktionelles Ergebnis wurde der Visus zu den Zeitpunkten ein bis drei Monate postoperativ, drei bis sechs Monate postoperativ und zwölf bis 24 Monate postoperativ aus den Akten ermittelt.

Das Patientengut dieser retrospektiven Studie umfasste 55 Patienten mit den o.g. Einschlusskriterien. Es wurden 23 Männer und 32 Frauen operiert, 23-mal das rechte, 32-mal das linke Auge.

16 Augen (29,1%) zeigten im Verlauf von bis zu 24 Monaten eine Verbesserung von mind. zwei Stufen nach der Umrechnungstabelle von Hartmann, 16 Augen (29,1%) wiesen keine Veränderung oder nur um 1 Stufe auf, bei 23 Augen (41,8%) trat eine Verschlechterung des Visus um mindestens zwei Stufen ein. Dies ist statistisch nicht signifikant ($p=0,410$).

Die durchschnittliche Verbesserung betrug 3,50 ($\pm 1,21$) Stufen, die durchschnittliche Verschlechterung lag bei -5,70 ($\pm 2,73$) Stufen. Die Höhe der Verschlechterung fällt somit signifikant deutlicher aus, als die Höhe der Verbesserung ($p^*=0,011$) (**Abb. 8**).

Ergebnisse

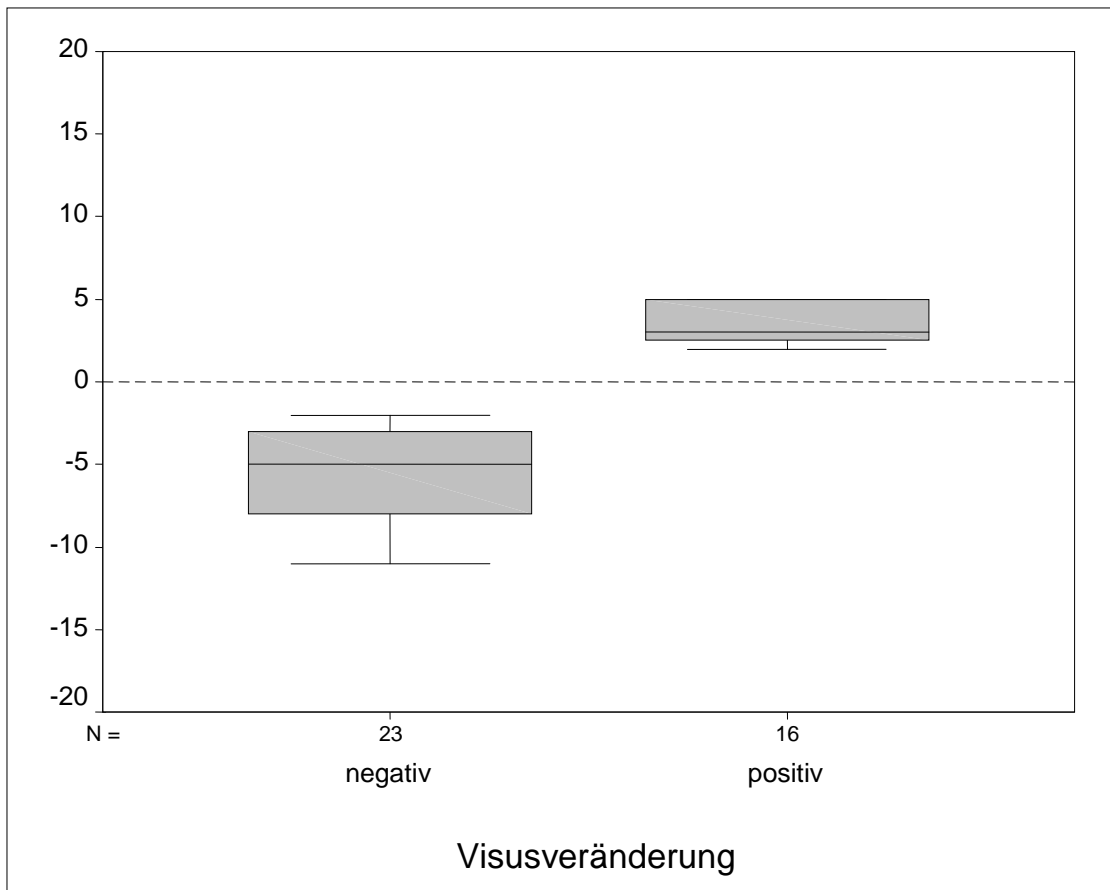


Abb. 8: Ob eine Verschlechterung oder Verbesserung des Visus eintritt, ist nicht signifikant unterschiedlich. Das Ausmaß der Visusverschlechterung ist allerdings signifikant höher, als das der Verbesserung

Tabelle MW \pm SD (N)

| Richtung | verschlechtert (≤ -2) | gleich geblieben (> -2 und < 2) | verbessert (≥ 2) |
|---------------------------|---------------------------------|--|----------------------------|
| Anzahl | 16 (29,1%) | 16 (29,1%) | 23 (41,8%) |
| Mittelwert \pm Std.abw. | -5,70 \pm 2,73 | 0,03 \pm 0,94 | 3,50 \pm 1,21 |

3.1.1. Alter

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der OP zwischen 64 und 89 Jahre alt, das durchschnittliche Alter lag bei 75,4 Jahren. Der jüngste war 64, der älteste 89 Jahre alt. Die Patienten wurden in zwei Altersgruppen, die der über 75-Jährigen (Gruppe A) und die der unter 75-Jährigen (Gruppe B) eingeteilt. 28 Patienten waren zum Zeitpunkt der OP bis 75 Jahre alt, das entspricht 50,9%. 27 Patienten waren somit älter, dies entspricht 49,1%.

Ergebnisse

In der Gruppe A bis 75 Jahre lag der durchschnittliche Ausgangsvisus bei 0,125 ($10,91 \pm 3,20$), der Endvisus bei 0,125 ($10,95 \pm 4,75$). In Klammern erfolgen die Angaben der Visusäquivalente nach Hartmann.

Bei den über 75-Jährigen (Gruppe B) lag der durchschnittliche Ausgangsvisus bei 0,125 ($11,07 \pm 3,83$), der Endvisus bei 0,063 ($8,13 \pm 4,52$). Nach dem Mann Whitney-U-Test bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Visusänderung bezogen auf das Alter (**Abb. 9**).

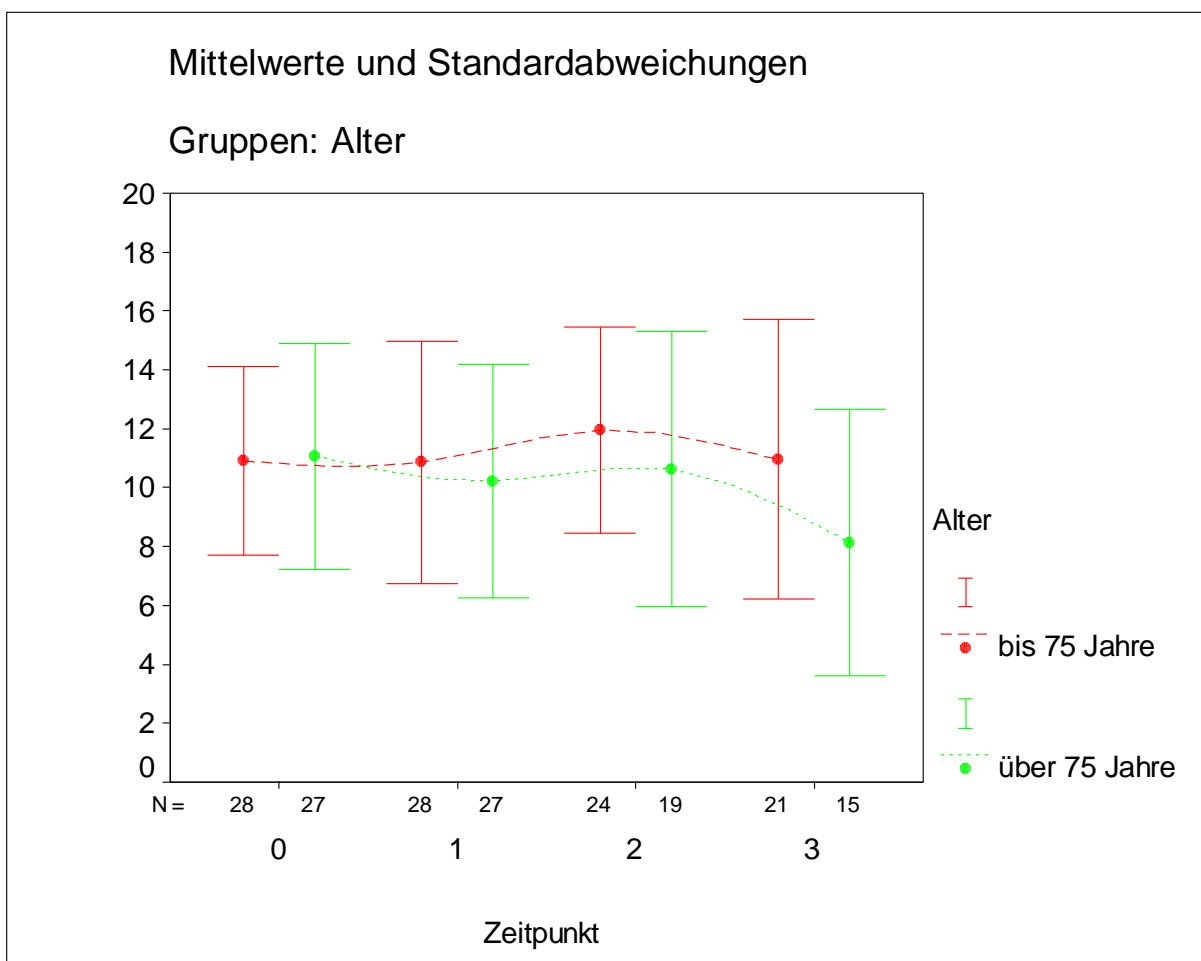


Abb. 9: Die Visusentwicklung der beiden Gruppen (bis 75 Jahre/über 75 Jahre) verläuft nicht signifikant unterschiedlich

Ergebnisse

Tabelle MW \pm SD (N)

| Zeitpunkt | bis 75 Jahre | über 75 Jahre | p-Wert* |
|-----------|-----------------------|-----------------------|---------|
| 0 | 10,91 \pm 3,20 (28) | 11,07 \pm 3,83 (27) | 0,679 |
| 1 | 10,86 \pm 4,10 (28) | 10,22 \pm 3,95 (27) | 0,492 |
| 2 | 11,96 \pm 3,50 (24) | 10,63 \pm 4,66 (19) | 0,407 |
| 3 | 10,95 \pm 4,75 (21) | 8,13 \pm 4,52 (15) | 0,068 |

p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests auf Gruppenunterschiede zu den Zeitpunkten. Signifikante Unterschiede können nicht beobachtet werden.

Betrachtet man die Entwicklung des Visus innerhalb der beiden Gruppen, so fällt auf, dass in der Gruppe der über 75-Jährigen, der Visus zwischen Zeitpunkt 2 und 3 statistisch signifikant abfällt.

| Zeitpunkt | bis 75 Jahre | über 75 Jahre |
|-----------|--------------|-------------------|
| 0-1 | 0,989 (28) | 0,182 (27) |
| 1-2 | 0,111 (24) | 0,729 (19) |
| 2-3 | 0,077 (21) | 0,011 (15) |

p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Gleichheit der Werte zwischen den einzelnen Zeitpunkten (in Klammern Fallzahlen).

3.1.2. Angiografie

Zur besseren statistischen Aufarbeitung wurden alle klassischen Läsionen in Gruppe C zusammengefasst. In ihr waren elf Augen (20,8%). Die Augen mit RIP-Läsionen und die Augen mit okkulten Läsionen bildeten die Gruppe D, bestehend aus 27 Augen (50,9%). Die Augen mit großen Blutungen bildete eine weitere Gruppe E. Sie bestand aus 15 Augen (28,3%).

Die Gruppe mit den klassischen Läsionen (Gruppe C) wies einen durchschnittlichen präoperativen Visus von 0,1 (10,27 \pm 4,08) auf, postoperativ lag er bei 0,16 (11,83 \pm 5,71).

Bei den okkulten und den RIP-Läsionen (Gruppe D) lag der präoperative durchschnittliche Visus bei 0,16 (11,85 \pm 3,27), der postoperative Visus betrug

Ergebnisse

0,08 ($9,00 \pm 4,96$). Die Augen mit den großen Blutungen (Gruppe E) hatten einen durchschnittlichen Ausgangsvisus von 0,1 ($9,83 \pm 3,26$), der Endvisus betrug 0,08 ($9,30 \pm 4,06$).

Die statistische Auswertung mit dem Kruskal-Wallis-Test ergab keine Signifikanzen (**Abb. 10**).

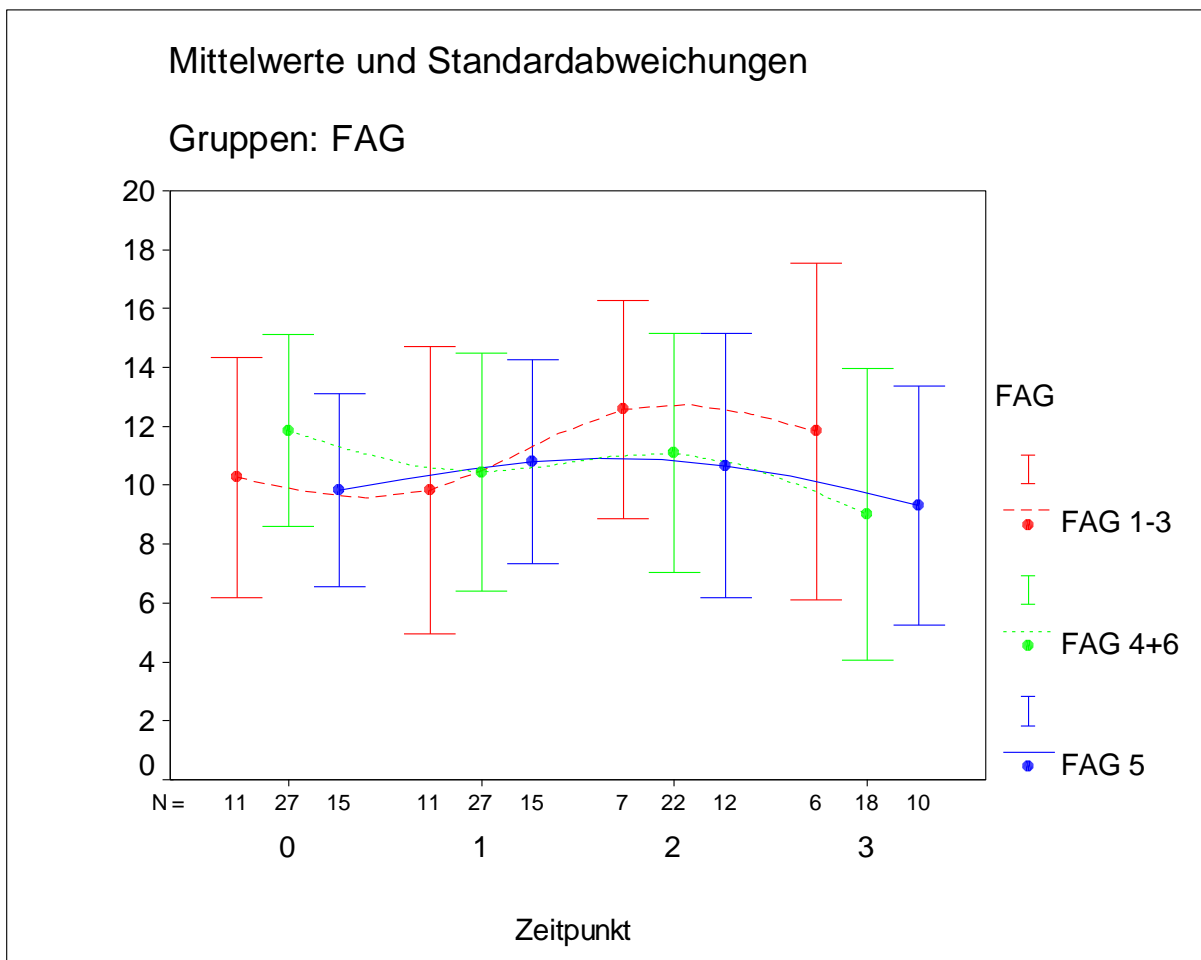


Abb. 10: Die Visuentwicklung in Abhängigkeit des FAG-Befundes verläuft nicht signifikant unterschiedlich

Tabelle MW ± SD (N)

| Zeitpunkt | FAG 1-3 | FAG 4+6 | FAG 5 | p-Wert* |
|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|---------|
| 0 | 10,27 ± 4,08 (11) | 11,85 ± 3,27 (27) | 9,83 ± 3,26 (15) | 0,123 |
| 1 | 9,82 ± 4,87 (11) | 10,44 ± 4,05 (27) | 10,80 ± 3,47 (15) | 0,912 |
| 2 | 12,57 ± 3,69 (7) | 11,09 ± 4,06 (22) | 10,67 ± 4,48 (12) | 0,667 |
| 3 | 11,83 ± 5,71 (6) | 9,00 ± 4,96 (18) | 9,30 ± 4,06 (10) | 0,460 |

Ergebnisse

*p-Wert des Kruskal-Wallis-Tests auf Gruppenunterschiede zu den Zeitpunkten. Signifikante Unterschiede konnten bei keinem Zeitpunkt beobachtet werden.

Die Betrachtung der Visusentwicklung innerhalb der einzelnen Gruppen, zeigt einen statistisch signifikanter Abfall des Visus in der Gruppe mit okkulter und RIP-Läsion zwischen Zeitpunkt 2 und 3.

| Zeitpunkt | FAG 1-3 | FAG 4+6 | FAG 5 |
|-----------|------------|-------------------|------------|
| 0-1 | 0,526 (11) | 0,057 (27) | 0,237 (15) |
| 1-2 | 0,450 (7) | 0,328 (22) | 0,888 (12) |
| 2-3 | 0,276 (6) | 0,033 (18) | 0,062 (10) |

p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Gleichheit der Werte zwischen den einzelnen Zeitpunkten (in Klammern Fallzahlen).

3.1.3. Größe der Läsion

Auch die Größe der Läsion wurde hinsichtlich der Visusentwicklung untersucht. Der größte lineare Durchmesser wurde anhand der präoperativ durchgeführten Angiografien ermittelt. Bei 50 Augen erfolgte diese Messung. Es wurden ebenfalls zwei Gruppen gebildet, F: 0-5 mm und G: 6-15 mm.

In Gruppe F waren 35 Augen (70%), in Gruppe G 15 Augen (30%).

Der durchschnittliche präoperative Visus lag in der Gruppe F bei 0,16 ($11,59 \pm 3,31$), der durchschnittliche postoperative Visus bei 0,08 ($9,35 \pm 5,01$). In der Gruppe G lag der durchschnittliche präoperative Visus bei 0,08 ($8,87 \pm 3,29$), der durchschnittliche postoperative Visus bei 0,16 ($11,63 \pm 3,11$). Der Ausgangsvisus war somit statistisch signifikant schlechter in der Gruppe mit den großen Läsionen, im weiteren Verlauf wiesen die Werte laut Mann-Whitney-U-Test keine statistische signifikante Differenz mehr auf (**Abb. 11**).

Ergebnisse

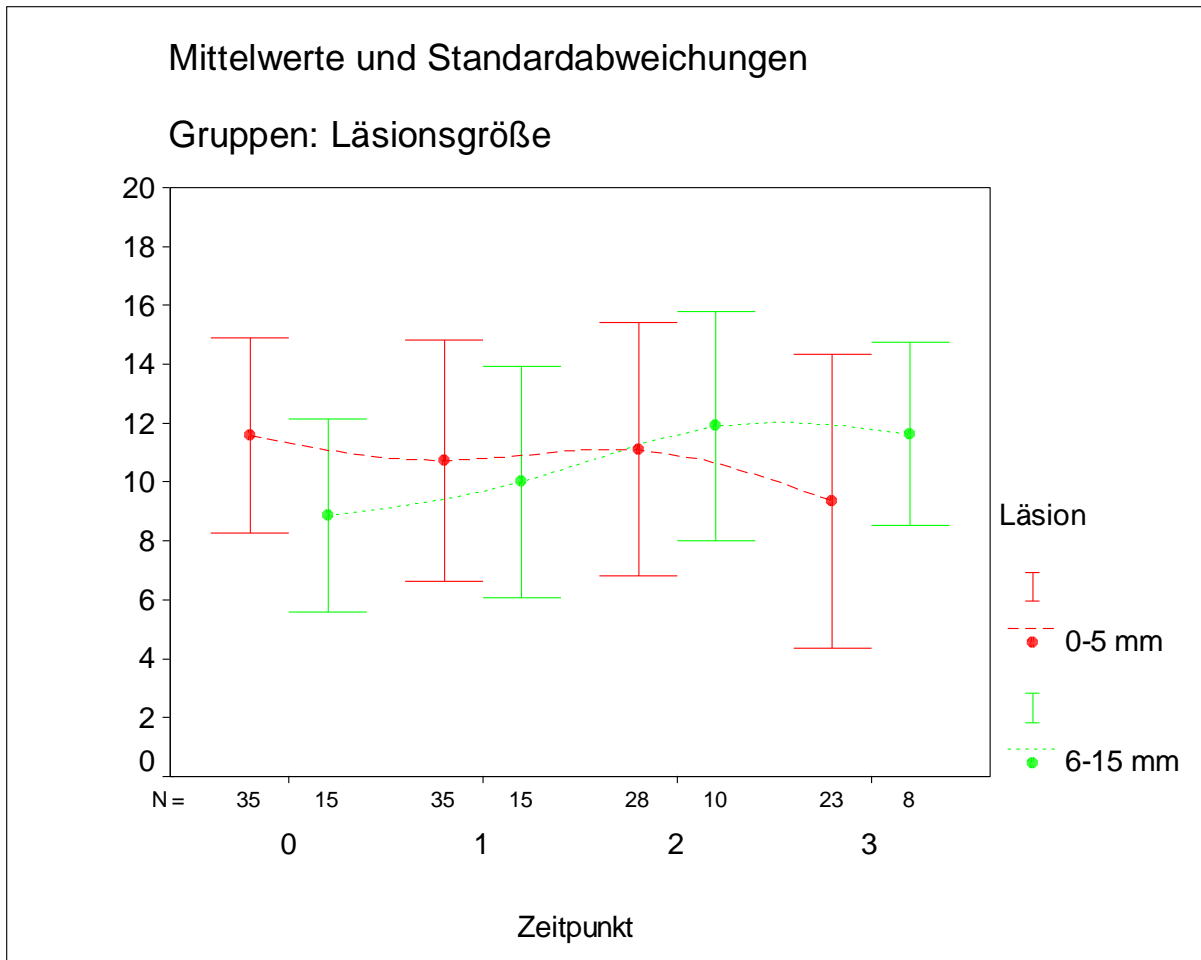


Abb. 11: Der Visus in Abhängigkeit der Läsionsgröße weist lediglich zum Zeitpunkt 0 eine statistische Signifikanz auf, im weiteren zeitlichen Verlauf gleichen sich die Visuswerte an

Tabelle MW ± SD (N)

| Zeitpunkt | 0-5 mm | 6-15 mm | p-Wert* |
|-----------|-------------------|-------------------|--------------|
| 0 | 11,59 ± 3,31 (35) | 8,87 ± 3,29 (15) | 0,010 |
| 1 | 10,71 ± 4,09 (35) | 10,00 ± 3,93 (15) | 0,463 |
| 2 | 11,11 ± 4,31 (28) | 11,90 ± 3,90 (10) | 0,603 |
| 3 | 9,35 ± 5,01 (23) | 11,63 ± 3,11 (8) | 0,172 |

*p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests auf Gruppenunterschiede zu den Zeitpunkten. Signifikante Unterschiede konnten nur beim Zeitpunkt 0 beobachtet werden (Gruppe F hat signifikant höhere Werte).

Im zeitlichen Verlauf wiederum, zeigt sich ein signifikanter Abfall des Visus zwischen Zeitpunkt 2 und 3 in der Gruppe der kleinen Läsionen.

Ergebnisse

| Zeitpunkt | 0-5 mm | 6-15 mm |
|-----------|-------------------|------------|
| 0-1 | 0,108 (35) | 0,130 (15) |
| 1-2 | 1,000 (28) | 0,201 (10) |
| 2-3 | 0,012 (23) | 0,172 (8) |

p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Gleichheit der Werte zwischen den einzelnen Zeitpunkten (in Klammern Fallzahlen).

3.1.4. Dauer der Beschwerden

Bei allen Patienten lag eine Oculus-ultimus-Situation vor. Zum Zeitpunkt der Operation lagen die Einschlusskriterien zwischen wenigen Tagen und über einem Jahr vor. Es wurden drei Gruppen gebildet: Andauern der Symptomatik null bis drei Monate, drei bis zwölf Monate und seit über zwölf Monate. Bei 53 Patienten konnte die Beschwerdedauer ermittelt werden.

In der Gruppe H (null bis drei Monate) versammelten sich 21 Augen (39,6%), in Gruppe I (drei bis zwölf Monate) waren es 17 Augen (32,1%) und in Gruppe J (über zwölf Monate) befanden sich 15 Augen (28,3%).

Der durchschnittliche präoperative Visus in der Gruppe H betrug 0,125 ($11,43 \pm 3,43$), postoperativ lag er bei 0,1 ($9,92 \pm 5,07$).

In der Gruppe I lag der der Ausgangsvisus bei 0,125 ($10,79 \pm 2,70$), postoperativ betrug er 0,1 ($10,33 \pm 5,09$).

In der Gruppe J starteten die Augen mit 0,125 ($10,80 \pm 4,41$), und endeten bei 0,08 ($9,00 \pm 4,49$).

Signifikante Unterschiede konnten laut Kruskal-Wallis-Test nicht beobachtet werden (**Abb. 12**).

Ergebnisse

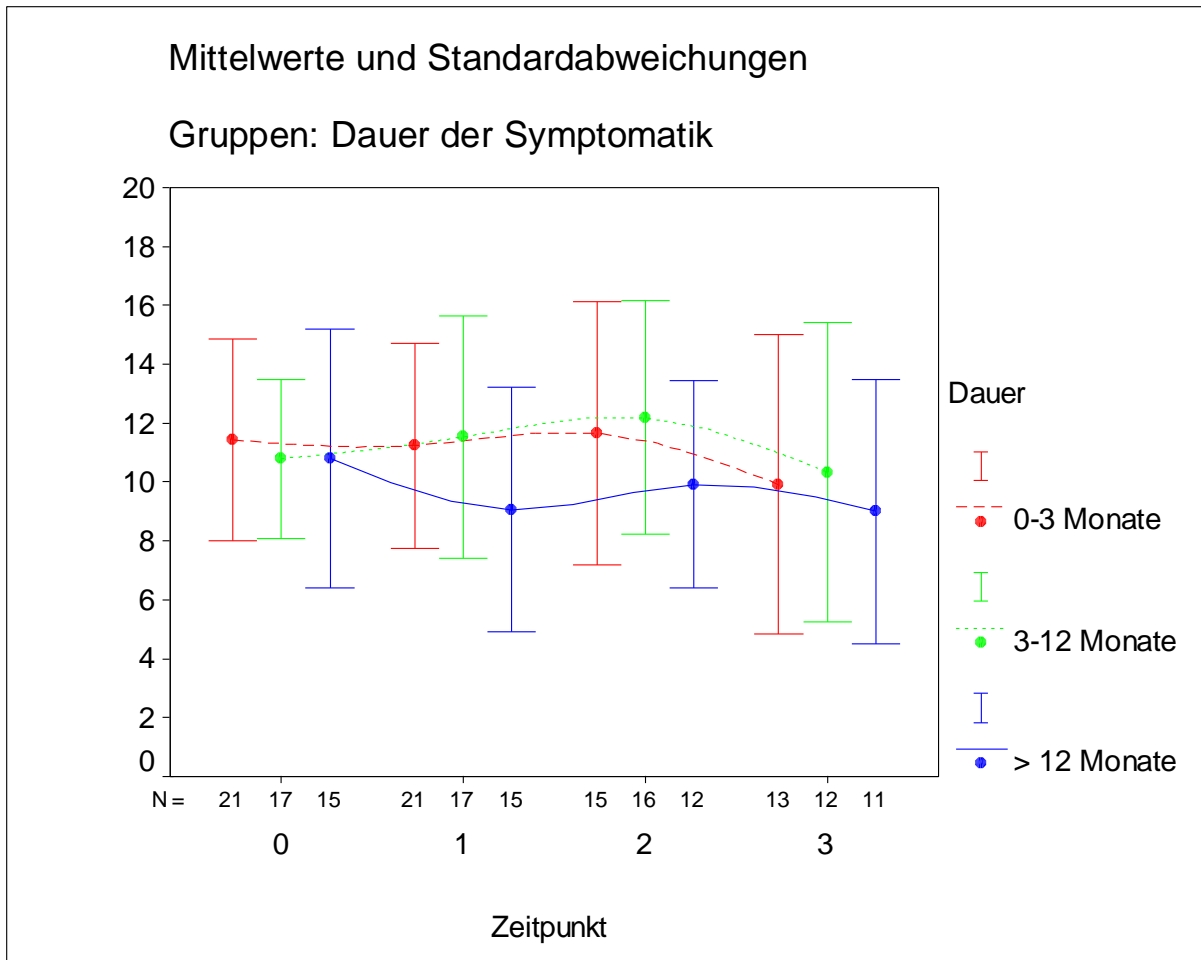


Abb. 12: Keine der drei Gruppen unterscheidet sich signifikant hinsichtlich des Visus

Tabelle MW ± SD (N)

| Zeitpunkt | 0-3 Monate | 3-12 Monate | > 12 Monate | p-Wert* |
|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|---------|
| 0 | 11,43 ± 3,43 (21) | 10,79 ± 2,70 (17) | 10,80 ± 4,41 (15) | 0,301 |
| 1 | 11,24 ± 3,49 (21) | 11,53 ± 4,12 (17) | 9,07 ± 4,15 (15) | 0,635 |
| 2 | 11,67 ± 4,47 (15) | 12,19 ± 3,97 (16) | 9,92 ± 3,53 (12) | 0,765 |
| 3 | 9,92 ± 5,07 (13) | 10,33 ± 5,09 (12) | 9,00 ± 4,49 (11) | 0,913 |

*p-Wert des Kruskal-Wallis-Tests auf Gruppenunterschiede zu den Zeitpunkten. Signifikante Unterschiede konnten bei keinem Zeitpunkt beobachtet werden.

Auch bei der Betrachtung der einzelnen Gruppen im Längsverlauf, zeigen sich keine statistisch signifikanten Veränderungen.

Ergebnisse

| Zeitpunkt | 0-3 Monate | 3-12 Monate | > 12 Monate |
|-----------|------------|-------------|-------------|
| 0-1 | 0,831 (21) | 0,196 (17) | 0,098 (15) |
| 1-2 | 1,000 (15) | 0,321 (16) | 0,511 (12) |
| 2-3 | 0,057 (13) | 0,073 (12) | 0,080 (11) |

p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Gleichheit der Werte zwischen den einzelnen Zeitpunkten (in Klammern Fallzahlen).

3.2. Intraoperativ prognostische Faktoren

Intraoperative prognostische Faktoren waren zum einem das Einbringen einer Hinterkammerlinse, zum anderen das Ausmaß der Translokation.

3.2.1. Linsenstatus

Nach dem Mann-Whitney-U-Test bestand keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Visusentwicklung bezogen auf den Umstand ob eine künstliche Linse implantiert wurde oder nicht (**Abb. 13**).

Bei 37 Patienten (67,3%) erfolgte eine Makulatranslokation und Bulbusgegenrotation um 45° mit Phakoemulsifikation und Einbringen einer Hinterkammerlinse (Gruppe K), die anderen 18 Patienten (32,7%) waren bereits vor der Translokation pseudophak (Gruppe L). Der durchschnittliche präoperative Visus in Gruppe K lag bei 0,1 (10,45 ± 3,61) und in Gruppe L bei 0,16 (12,11 ± 3,03). Der durchschnittliche Endvisus bei den phaken Augen lag bei 0,1 (10,04 ± 4,73) und in Gruppe L bei 0,08 (9,25 ± 5,10).

Ergebnisse

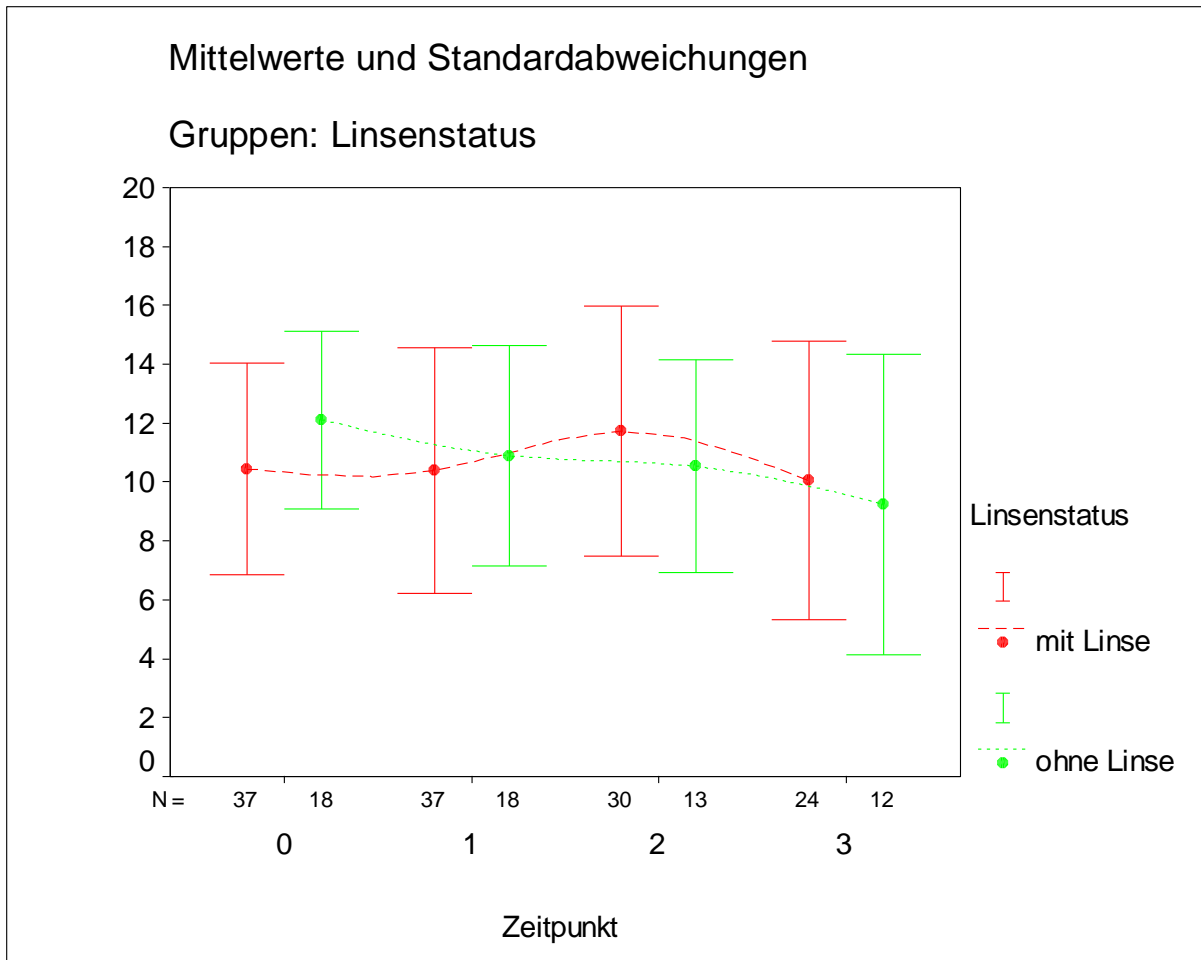


Abb. 13: Ob eine künstliche Linse implantiert wurde oder schon eine vorhanden war, hatte statistisch keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung des Visus

Tabelle MW \pm SD (N)

| Zeitpunkt | mit Linse | ohne Linse | p-Wert* |
|-----------|-----------------------|-----------------------|---------|
| 0 | 10,45 \pm 3,61 (37) | 12,11 \pm 3,03 (18) | 0,091 |
| 1 | 10,38 \pm 4,17 (37) | 10,89 \pm 3,74 (18) | 0,684 |
| 2 | 11,73 \pm 4,24 (30) | 10,54 \pm 3,60 (13) | 0,285 |
| 3 | 10,04 \pm 4,73 (24) | 9,25 \pm 5,10 (12) | 0,589 |

*p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests auf Gruppenunterschiede zu den Zeitpunkten. Signifikante Unterschiede können nicht beobachtet werden.

Betrachtet man die beiden Gruppen gesondert im zeitlichen Verlauf, so stellt man fest, dass der Abfall des Visus zwischen Zeitpunkt 2 und 3 in der Gruppe in der eine künstliche Linse implantiert wurde statistisch signifikant ist.

Ergebnisse

| Zeitpunkt | mit Linse | ohne Linse |
|-----------|-------------------|------------|
| 0-1 | 0,875 (37) | 0,106(18) |
| 1-2 | 0,114 (30) | 0,389 (13) |
| 2-3 | 0,004 (24) | 0,171 (12) |

p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Gleichheit der Werte zwischen den einzelnen Zeitpunkten (in Klammern Fallzahlen).

3.2.2. Translokationsstrecke

Des Weiteren wurde die Translokationsstrecke bei der Auswertung berücksichtigt, d.h. um wie viel mm die Makula bei der Operation versetzt wurde. Dieser Abstand konnte durch Auswertung der Fundusfotografien bei 52 Patienten ermittelt werden. Es wurden zwei Gruppen gebildet: Abstand 1,5-3 mm (Gruppe M) und 3,1-6 mm (Gruppe N).

In Gruppe M befanden sich 18 Patienten (34,6%), in Gruppe N 34 (65,4%).

Die Augen aus der ersten Gruppe wiesen einen durchschnittlichen präoperativen Visus von 0,16 ($11,64 \pm 2,46$) Stufen auf und einen durchschnittlichen postoperativen Visus von 0,1 ($9,70 \pm 4,95$).

Die Augen aus Gruppe N hatten einen durchschnittlichen präoperativen Visus von 0,125 ($10,76 \pm 3,80$) und einen durchschnittlichen postoperativen Visus von 0,1 ($9,67 \pm 5,00$).

Die statistische Aufarbeitung mit dem Mann-Whitney-U-Test konnte keine Signifikanzen feststellen (**Abb. 14**).

Ergebnisse

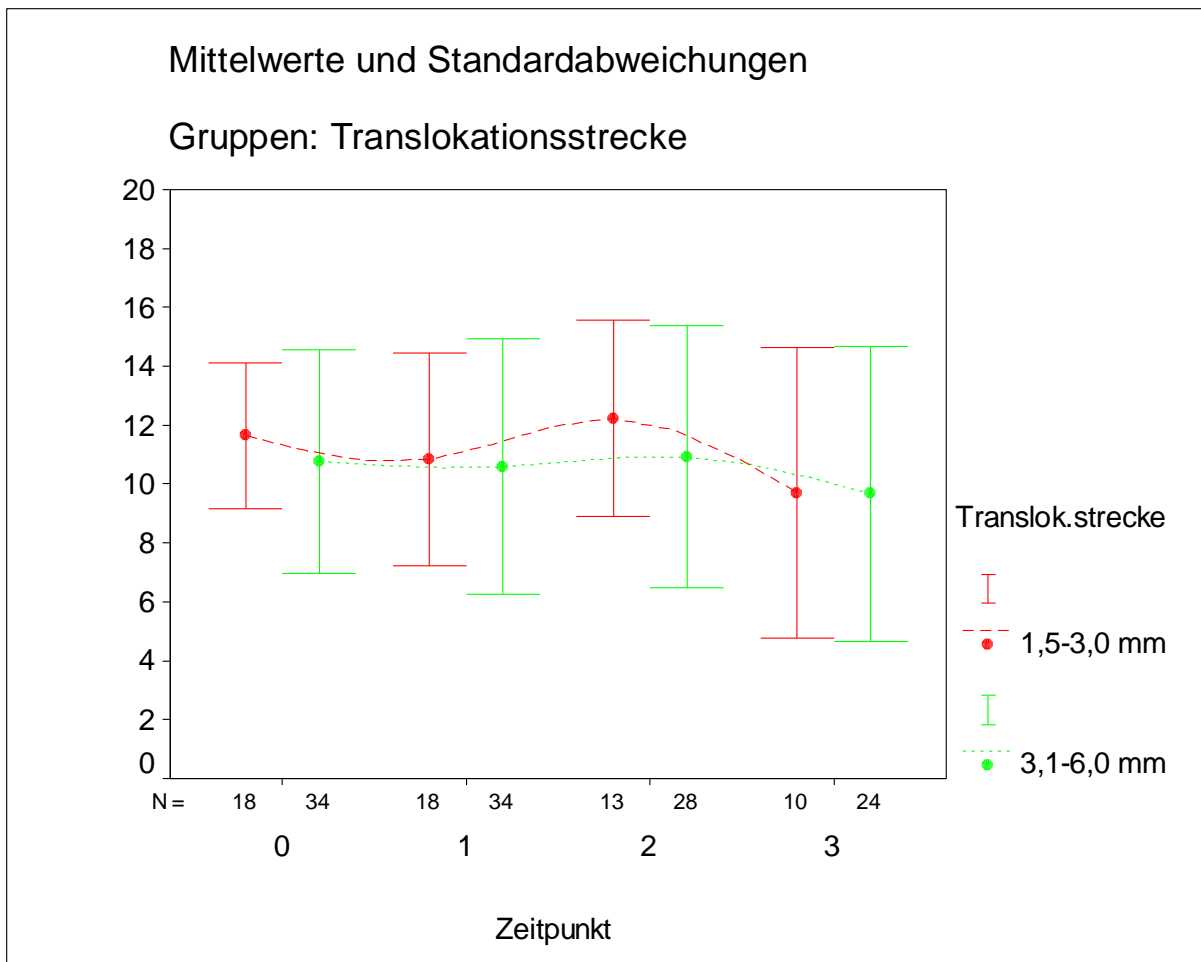


Abb. 14: Das Ausmaß der Translokation hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Visus

Tabelle MW ± SD (N)

| Zeitpunkt | 1,5-3 mm | 3,1-6 mm | p-Wert* |
|-----------|-------------------|-------------------|---------|
| 0 | 11,64 ± 2,46 (18) | 10,76 ± 3,80 (34) | 0,635 |
| 1 | 10,83 ± 3,62 (18) | 10,59 ± 4,33 (34) | 0,985 |
| 2 | 12,23 ± 3,32 (13) | 10,93 ± 4,45 (28) | 0,403 |
| 3 | 9,70 ± 4,95 (10) | 9,67 ± 5,00 (24) | 0,894 |

*p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests auf Gruppenunterschiede zu den Zeitpunkten. Signifikante Unterschiede können nicht beobachtet werden.

Die Betrachtung der beiden Gruppen im Längsverlauf, zeigt einen statistisch signifikanten Abfall des Visus zwischen Zeitpunkt 2 und 3 in der Gruppe mit den größeren Translokationstrecken.

Ergebnisse

| Zeitpunkt | 1,5-3 mm | 3,1-6 mm |
|------------------|-----------------|-------------------|
| 0-1 | 0,400 (18) | 0,837(34) |
| 1-2 | 0,201 (13) | 0,944 (28) |
| 2-3 | 0,092 (10) | 0,007 (24) |

p-Werte des Wilcoxon-Tests auf Gleichheit der Werte zwischen den einzelnen Zeitpunkten (in Klammern Fallzahlen).

3.3. OCT

Bei sieben Patienten wurde präoperativ und postoperativ eine OCT durchgeführt, so dass Sie vergleichend ausgewertet werden konnten. Es wurden dabei folgende Merkmale verglichen:

1. ob sich Flüssigkeit unter der Neuroretina befand,
2. die Größe der Flüssigkeitsansammlung (ermittelt anhand der gemessenen Strecke in μm im makulären Scan),
3. ob sich Flüssigkeit innerhalb der Neuroretina befand,
4. ob eine Pigmentepithelabhebung bestand,
5. die Dicke der Neuroretina zentral,
6. die Dicke der Neuroretina parazentral,
7. das Vorhandensein der physiologischen Einsenkung der Makula.

Ergebnisse

Zu 1. und 2.:

Bei fünf von sieben Augen befand sich präoperativ Flüssigkeit unterhalb der Neuroretina. Die Größe der Flüssigkeitsansammlung betrug dabei im Durchschnitt $190 \mu\text{m} \pm 129,42$ (50-400 μm). Postoperativ wiesen nur noch zwei Augen Flüssigkeit unter der Neuroretina auf. Die Größe betrug dabei jeweils $50 \mu\text{m} \pm 0$.

| Patient | Flüssigkeit unter der Neuroretina präoperativ | Flüssigkeit unter der Neuroretina postoperativ |
|----------------|--|---|
| 1 | 400 μm | 0 μm |
| 2 | 150 μm | 0 μm |
| 3 | 0 μm | 0 μm |
| 4 | 0 μm | 50 μm |
| 5 | 200 μm | 50 μm |
| 6 | 150 μm | 0 μm |
| 7 | 50 μm | 0 μm |

Zu 3.:

Alle sieben Augen hatten vor der Operation Flüssigkeit innerhalb der Neuroretina, postoperativ waren es nur noch 3.

| Patient | Flüssigkeit in der Neuroretina präoperativ | Flüssigkeit in der Neuroretina postoperativ |
|----------------|---|--|
| 1 | Ja | Nein |
| 2 | Ja | Ja |
| 3 | Ja | Ja |
| 4 | Ja | Ja |
| 5 | Ja | Nein |
| 6 | Ja | Nein |
| 7 | Ja | Nein |

Ergebnisse

Zu 4.:

Bei zwei Augen zeigte sich präoperativ eine Pigmentepithelabhebung, postoperativ wies kein Auge diese Veränderung mehr auf.

| Patient | Pigmentepithel- abhebung präoperativ | Pigmentepithel- abhebung postoperativ |
|----------------|---|--|
| 1 | Nein | Nein |
| 2 | Ja | Nein |
| 3 | Nein | Nein |
| 4 | Nein | Nein |
| 5 | Nein | Nein |
| 6 | Nein | Nein |
| 7 | Ja | Nein |

Zu 5.:

Die präoperative Netzhautdicke zentral betrug im Durchschnitt $381 \mu\text{m} \pm 123,48$ (250-600 μm) und postoperativ nur noch $227 \mu\text{m} \pm 63,96$ (150-300 μm) im Durchschnitt.

| Patient | Netzhautdicke präoperativ | Netzhautdicke postoperativ |
|----------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 1 | 600 μm | 180 μm |
| 2 | 450 μm | 280 μm |
| 3 | 250 μm | 200 μm |
| 4 | 250 μm | 300 μm |
| 5 | 400 μm | 300 μm |
| 6 | 320 μm | 180 μm |
| 7 | 400 μm | 150 μm |

Ergebnisse

Zu 6.:

Die präoperative Netzhautdicke parazentral betrug $274 \mu\text{m} \pm 63,73$ (200-350 μm) im Durchschnitt, postoperativ betrug die durchschnittliche Dicke nur noch $252 \mu\text{m} \pm 14,14$ (220-500 μm).

| Patient | Netzhautdicke parazentral präoperativ | Netzhautdicke parazentral postoperativ |
|---------|---------------------------------------|--|
| 1 | 350 μm | 270 μm |
| 2 | 320 μm | 250 μm |
| 3 | 240 μm | 240 μm |
| 4 | 220 μm | 500 μm |
| 5 | 350 μm | 260 μm |
| 6 | 200 μm | 220 μm |
| 7 | 240 μm | 220 μm |

Zu 7.:

Präoperativ zeigte sich lediglich bei einem Auge noch die physiologische Einsenkung der Makula, postoperativ war diese wieder bei vier Augen vorhanden.

| Patient | Physiologische Makulaeinsenkung präoperativ | Physiologische Makulaeinsenkung postoperativ |
|---------|---|--|
| 1 | Nein | Ja |
| 2 | Nein | Nein |
| 3 | Ja | Ja |
| 4 | Nein | Nein |
| 5 | Nein | Nein |
| 6 | Nein | Ja |
| 7 | Nein | Ja |

Die Auswertung der OCT-Untersuchungen ist nur beschreibend. Auf eine statistische Aufarbeitung wurde aufgrund der geringen Fallzahlen verzichtet. Die Daten und Beispielbilder (**Abb. 15 und 16**) zeigen aber den morphologischen Erfolg der Operation.

Ergebnisse

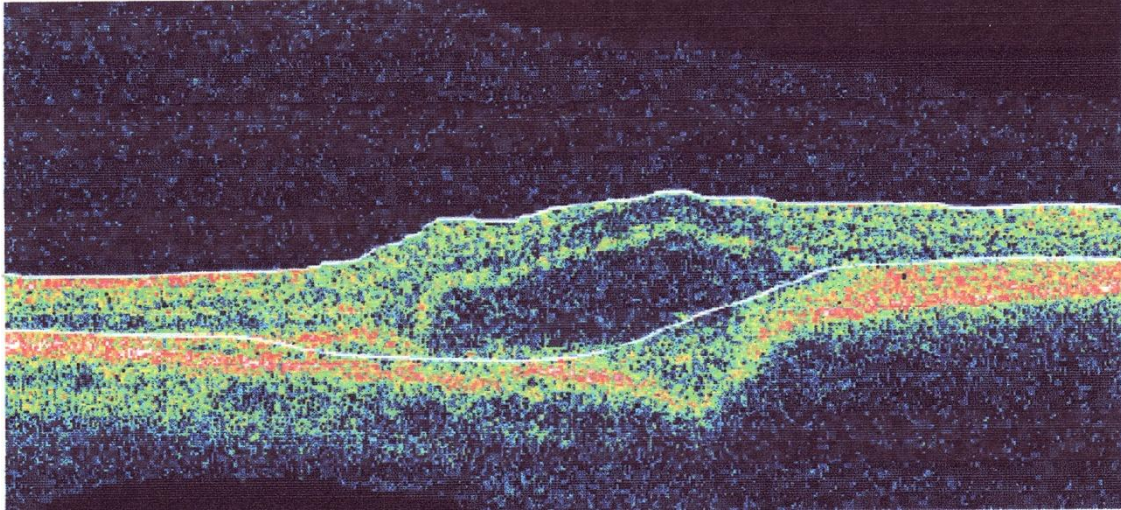


Abb. 15: Präoperatives OCT

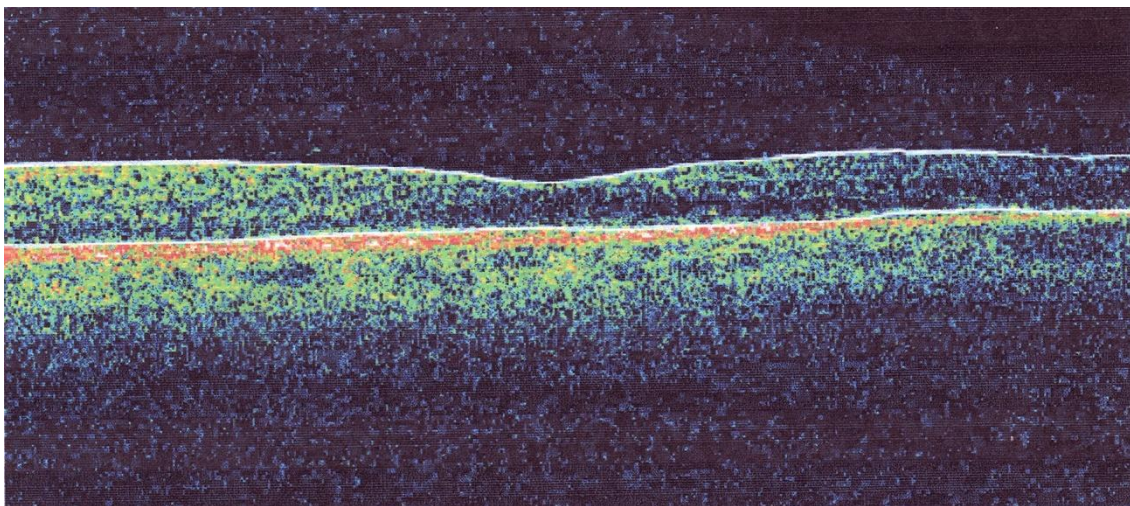


Abb. 16: Postoperatives OCT

3.4. Multifokale Elektroretinographie

Bei sieben Augen wurde eine mfERG durchgeführt. Ein Auge erhielt die Untersuchung präoperativ, fünf Augen postoperativ und ein Auge prä- und postoperativ. An dieser Stelle soll exemplarisch und rein deskriptiv, das mfERG des Patienten ausgewertet werden, bei dem prä- und postoperativ eine solche Untersuchung erfolgte. Die dreidimensionale Darstellung der Rohdaten präoperativ zeigt die inkonstante elektrische Antwort der degenerierten Neuroretina der Makula in Form eines zerklüfteten und wenig ansteigendem zentralen Peak (**Abb. 17**). Das postoperativ durchgeführte mfERG weist im

Ergebnisse

Gegensatz dazu, als Ausdruck einer deutlich konsistenteren elektrischen Antwort einen harmonischeren zentralen Anstieg, bei immer noch nicht normaler absoluter Höhe auf (**Abb. 18**). Das mfERG eignet sich, wie man an diesem Einzelbeispiel sieht, unserer Meinung nach gut zur Verlaufs- und Erfolgskontrolle bei Behandlungen der Makula und zeigt in diesem Fall den Erfolg der Operation.

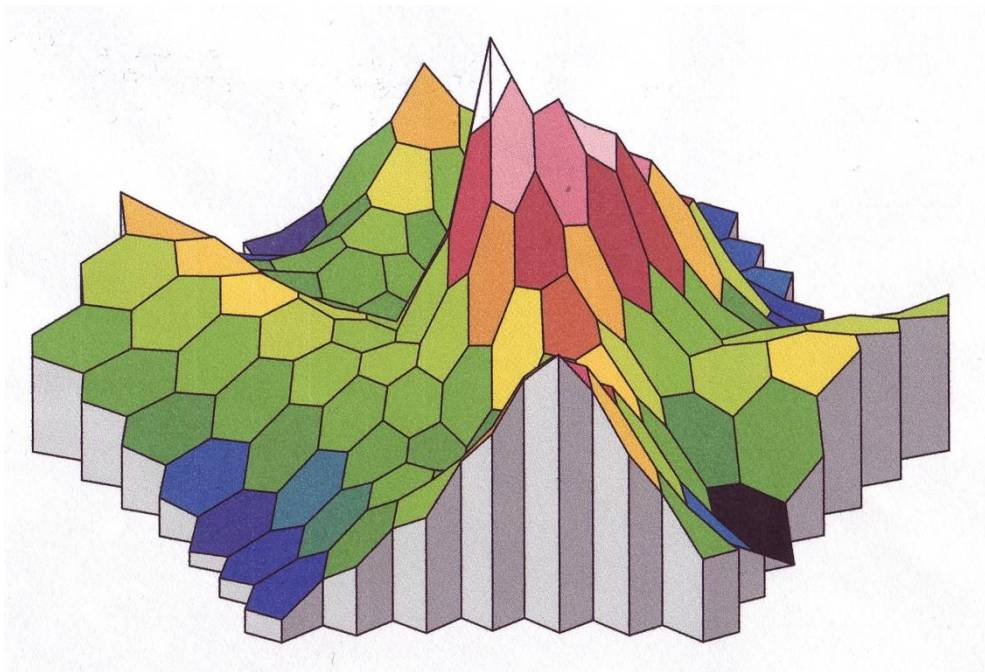


Abb. 17: Präoperatives mfERG

Ergebnisse

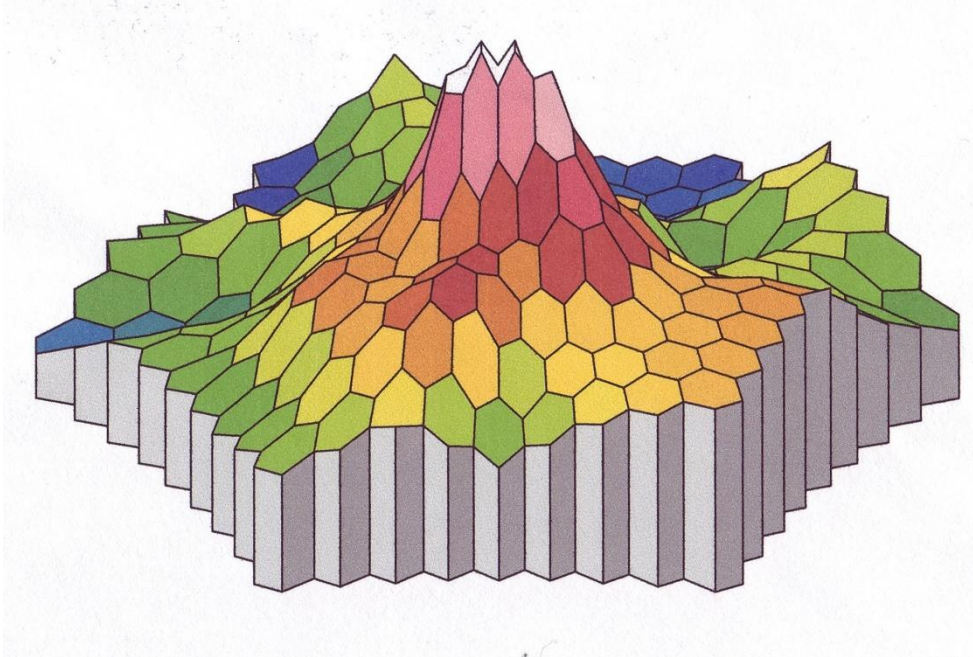


Abb. 18: Postoperatives mfERG

3.5. Binokularstatus

Bei allen Patienten wurde präoperativ der Binokularstatus erhoben. Analog zu den Visusbestimmungen wurden die in den Akten befindlichen Untersuchungen zu den Zeiträumen ein bis drei Monate, drei bis sechs Monate und zwölf bis 24 Monate hinsichtlich des Merkmales Doppelbilder untersucht. Lediglich bei 36 Patienten wurde nach zwölf bis 24 Monaten ein Binokularstatus erhoben. Präoperativ beklagte keiner der Patienten Doppelbilder. Lediglich zwei Patienten klagten postoperativ permanent über störende Doppelbilder, ein weiterer Patient litt nur zeitweise unter Doppelbildern.

3.6. Komplikationen

Bei insgesamt 30 Augen kam es zu Komplikationen, die einer operativen Therapie bedurften. 14-mal kam es zu einem CNV-Rezidiv, zwölfmal zu Blutungen, achtmal zu einer Ablatio retinae, siebenmal zu einer Kapsel­fibrose, dreimal zu einer Bulbushypotonie, zweimal zu einem Makula­ödem, zweimal zu einem Makula Pucker, zweimal zu einer PVR-Amotio, einmal zu einer Hornhautde­kompensation, einmal zu einem sekundären Katarakt, einmal kam

Ergebnisse

es intraoperativ zu einer Aderhauteffusion und einmal störte eine Restölblase. Diese Komplikationen machten 20-mal eine re-PPV mit subretinaler Chirurgie, viermal eine re-PPV mit Silikonöлтаusch, einmal eine re-PPV mit Gas, zwölfmal eine Laserkoagulation, achtmal eine Yag-Kapsulotomie, dreimal eine Triamcinoloninjektion, zweimal eine Silikonölauffüllung, zweimal eine Vorderkammerspülung, einmal eine PDT , einmal eine Behandlung mit r-TPA und Gas und einmal eine Keratoplastik notwendig. Einmal wurde eine Silikonrestölblase abgelassen.

Diskussion

4. Diskussion

Die vorliegende retrospektive Studie befasst sich mit der Aufarbeitung der Daten von 55 Patienten, die an altersabhängiger Makuladegeneration mit choroidaler Neovaskularisation erkrankten. Bei den Patienten lag eine Oculus-ultimus-Situation vor mit einem Ausgangsvisus von $< 0,5$. Die Patienten wurden einer Makulatranslokation mit 360° Retinotomie und Bulbusgegenrotation zugeführt. Bei den Patienten, die noch ihre kristalline Linse hatten, erfolgte außerdem eine Phakoemulsifikation und Implantation einer PMMA-Linse. Die Eingriffe erfolgten in der Zeit von 2001 bis 2005. Es wurden die chirurgische Methode sowie die Auswirkungen verschiedener Parameter auf das postoperative Ergebnis analysiert und statistisch aufgearbeitet. Des Weiteren wurden die OCT und die mfERG als diagnostische Methode bei dieser Erkrankung beschrieben. Außerdem wurden die erhobenen Binokular-Untersuchungen hinsichtlich einer Doppelbilderwahrnehmung und die Komplikationen erfasst.

Die Idee zu dieser sehr aufwendigen Operationstechnik stammt ursprünglich von Lindsey et al. [54]. Dahinter steht die Vorstellung, dass die zentrale Sehschärfe abnimmt, weil die Photorezeptoren auf erkrankten RPE liegen. Die Verlagerung der Makula auf gesünderen Untergrund, soll somit zu einer Verbesserung der Funktionsfähigkeit der Photorezeptoren über Regeneration führen.

1993 berichteten Machemer und Steinhorst erstmals über die Technik der Makulatranslokation am Tiermodell und am Patienten [55]. In den darauf folgenden Jahren wurde die Methode verfeinert und etablierte sich zusehends. So konnte die wichtigste Komplikation, nämlich die Rate der Netzhautablösung durch PVR, von anfänglichen 50% auf unter 25% gesenkt werden [71], [95]. Des Weiteren verbreitete sich zur Vermeidung von Bildverkippen und Ausbildung von Doppelbildern die ein- oder zweizeitige Bulbusgegenrotation [25], [32], [33].

Diskussion

Im Gegensatz zu allen anderen gängigen Methoden, wie z.B. PDT, Laserkoagulation, chirurgische Membranextraktion, intraokuläre r-TPA oder Triamcinolon-Gabe war die Makulatranslokation zu dieser Zeit die einzige Methode mit der klassische und okkulte CNV, wie auch submakuläre Blutungen gleichermaßen therapiert werden konnten. Auch konnte Sie im Unterschied zu allen anderen Methoden eine Verbesserung des Sehvermögens, insbesondere des Lesevermögens ermöglichen [41].

Vor diesem Hintergrund soll die vorliegende Studie zeigen, inwieweit sich die an die Methode gestellten Erwartungen hinsichtlich der Visusentwicklung in unserem Patientengut bestätigten und insbesondere welche Faktoren das Ergebnis beeinflussten sowie welche Komplikationen auftraten. Außerdem sollen die Ergebnisse mit denen anderer vergleichbarer Studien verglichen und im Vergleich zu neuen Entwicklungen in der Therapie der AMD diskutiert werden.

Es muss aber im Voraus erwähnt werden, dass die zum Teil deutlichen Unterschiede im Studiendesign, die Vergleichbarkeit der Daten nur eingeschränkt zulassen.

In unserer Serie trat bei 16 Augen (29,1%) eine Verbesserung des Visus um mindestens zwei Stufen ein, die durchschnittliche Verbesserung betrug $3,50 \pm 1,21$ Stufen nach der Hartmann-Tabelle.

23 Augen (41,8%) zeigten im Verlauf eine Visusverschlechterung um mindestens zwei Stufen, die durchschnittliche Verschlechterung lag bei $5,71 \pm 2,73$ Stufen nach der Hartmann-Tabelle.

16 Augen (29,1%) wiesen keine Visusveränderung oder nur um eine Stufe auf. Der durchschnittliche bestkorrigierte Ausgangsvisus betrug 0,125 ($11,00 \pm 3,49$). Der durchschnittliche bestkorrigierte Endvisus lag bei 0,1 ($9,64 \pm 4,8$). Dies entspricht in etwa auch den Ergebnissen anderer vergleichbarer Studien.

Aisenbrey et al. berichtete 2002 über eine prospektive Fallserie von 100

Diskussion

Patienten nach Makulatranslokation mit Bulbusgegenrotation. Dort erfuhren 24 (24,7%) von 97 Patienten eine Visusverbesserung um über drei Zeilen (logMAR scale), bei 37 (38,1%) Patienten blieb der Visus stabil, bei den verbleibenden 29 (29,8%) kam es zu einer Verschlechterung des Visus um über drei Zeilen [3].

Ähnlich sind die Ergebnisse von Eckardt et al. 1999. Er untersuchte 30 Patienten nach Makulatranslokation zum Teil mit, zum Teil ohne Bulbusgegenrotation nach und berichtete von einer Visusstabilisierung bei 50%, einen besseren Lesevisus erreichten 60%, einen besseren Fernvisus 16% der Patienten [25].

Auch Kirchhof et al. veröffentlichte 2003 vergleichbare Ergebnisse. Es wurden 39 Patienten mit exsudativer CNV retrospektiv erfasst, bei denen eine Makularotation allerdings ohne Bulbusgegenrotation durchgeführt worden war. Nach zwölf Monaten hatte sich bei 13 Patienten (33,3%) der Visus um drei Zeilen (logMAR scale) verbessert, bei 18 Patienten (46,2%) blieb der Visus stabil, bei acht Patienten (20,5%) verschlechterte sich der Visus um drei Zeilen [1].

Toth et al. veröffentlichte in 2004 die Daten einer prospektiven Studie bei der 64 Patienten mit CNV eine Makularotation mit zweizeitiger Bulbusgegenrotation erhalten hatten. Zwölf Monate postoperativ war der mediane Fernvisus von 20/125 auf 20/80 und der mediane Nahvisus von 0,70 logMAR auf 0,44 logMAR gestiegen. Die durchschnittliche Lesegeschwindigkeit verbesserte sich von 71 auf 105 Wörter pro Minute. Bei 32 Patienten kam es beim Fernvisus somit zu einer Verbesserung von einer Zeile. Des Weiteren stellte er fest, dass 74% respektive 95% der Patienten, die einen Ausgangsnah- bzw. -fernvisus von 20/80 und besser hatten, in dieser Gruppe verblieben. Bei Patienten, die einen Ausgangsnah- bzw. -fernvisus von unter 20/80 hatten, verbesserten sich 40% bzw. 48% auf 20/80 oder besser [70].

Diskussion

Vergleichbar sind auch die Komplikationsraten. In unserem Kollektiv kam es bei 30 Augen zu Komplikationen, die einer interventionellen Therapie bedurften.

14-mal kam es zu einem CNV-Rezidiv, zwölfmal zu Blutungen, achtmal zu einer Ablatio retinae, siebenmal zu einer Kapselfibrose, dreimal zu einer Bulbushypotonie, zweimal zu einem Makulaödem, zweimal zu einem Makula Pucker, zweimal zu einer PVR-Amotio, einmal zu einer Hornhautdekomensation, einmal zu einem sekundären Katarakt, einmal kam es intraoperativ zu einer Aderhauteffusion, einmal störte eine Restölblase.

Diese Komplikationen machten 20-mal eine re-PPV mit subretinaler Chirurgie, viermal eine re-PPV mit Silikonöлтаusch, einmal eine re-PPV mit Gas, zwölfmal eine Laserkoagulation, achtmal eine Yag-Kapsulotomie, dreimal eine Triamcinoloninjektion, zweimal eine Silikonölauffüllung, zweimal eine Vorderkammerspülung, einmal eine PDT, einmal eine Behandlung mit r-TPA und Gas und einmal eine Keratoplastik notwendig. Einmal wurde eine Silikonrestölblase abgelassen.

Bei Eckardt et al. kam es bei 30 Patientenaugen fünfmal zu einer Netzhautablatio, davon dreimal mit PVR., dreimal kam es zu einem CNV-Rezidiv, einmal zu einer Hornhautdekomensation, viermal zu einem zystoiden Makulaödem, einmal zu einem hinteren Netzhautriss, zweimal bildete sich ein Makula Pucker [25].

Bei Aisenbrey et al. kam es bei 90 Augen 18-mal zu einer Netzhautablatio, 17-mal zu einer PVR, fünfmal zu einem Makula Pucker, 26-mal zu einem zystoiden Makulaödem, dreimal zu einem CNV-Rezidiv, einmal zu einer Hornhautdekomensation, fünfmal gelangte Perfluorocarbon unter die Retina [3].

Zu den Komplikationen bei Kirchhof zählten CNV-Rezidive bei drei Patienten, PVR-Amotio bei zehn Patienten, Makula Pucker bei zwei Patienten, epiretinale periphere Membranen bei neun Patienten, Hornhautdekomensation bei zwei Patienten und Bulbushypotonie bei elf Patienten [1].

Diskussion

Toth et al. berichtet von fünf Patienten, bei denen es zu einer Ablatio retinae kam, die aber erfolgreich therapiert werden konnte. Ansonsten entwickelten 25 Augen ein Makulaödem, 13 Augen ein CNV-Rezidiv, 14 Augen epiretinale Membranen, sieben Augen eine RPE-Atrophie, zwei Augen eine Bulbushypotonie und zwei Augen eine Blutung [70].

Ungefähr gleich sind unsere Ergebnisse verglichen mit denen der anderen Autoren auch bezüglich der störenden Doppelbilder. In unserem Patientengut klagten zwei Patienten über permanente und störende Doppelbilder, ein weiterer nahm Doppelbilder nur gelegentlich wahr.

So klagten bei Eckardt et al. acht von 30 Patienten über solche Doppelbilder, bevor sie in einem zweiten Schritt gegenrotiert wurden. Danach beklagte nur noch ein Patient Doppelbilder [25].

Bei Aisenbrey nahmen 28 Patienten persistierende Doppelbilder wahr, so dass ein weiterer muskelchirurgischer Eingriff oder eine Okklusion notwendig wurde [3].

Insgesamt 18 Patienten beklagten persistierende Doppelbilder bei Kirchhof. Erstaunlicherweise bestand kein statistischer Zusammenhang zwischen der Wahrnehmung störender Doppelbilder und einer Bulbusgegenrotation, die nur bei 27 Patienten durchgeführt worden war [1].

Genauer differenziert wurden in unserer Studie die Daten im Hinblick auf bestimmte Patientenfaktoren, wie Alter (Gruppe A und B), Art der Läsion (Gruppe C, D und E) Größe der Läsion (Gruppe F und G), Dauer der Beschwerden (Gruppe H, I und J), Linsenstatus (Gruppe K und L), sowie das Ausmaß der Translokation (Gruppe M und N).

Die statistische Aufarbeitung der erhobenen Daten zeigt, dass die kleinen Läsionen mit einem deutlich besseren Ausgangsvisus starten und diesen Vorteil

Diskussion

gegenüber der Gruppe mit den größeren Läsionen im Verlauf verlieren, besonders ausgeprägt ist der Visusverlust am Ende des Beobachtungszeitraums. Ansonsten weist keine der gegenübergestellten Gruppen einen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Betrachtet man die Visuentwicklung innerhalb der Gruppen, so stellt man fest, dass die Gruppe der über 75-Jährigen, die Gruppe mit den okkulten und RIP-Läsionen, die Patienten mit Linsenimplantation und die Gruppe mit den großen Tranlokationsstreifen zum Ende des Beobachtungszeitraumes einen signifikanten Visusabfall verzeichneten. Die anderen Kollektive wiesen über den gesamten Untersuchungszeitraum einen stabilen Visus auf.

Bei Aisenbrey bestand kein statistischer Zusammenhang beim Alter. Da bei ihr alle eingeschlossenen Patienten eine maximale Anamnese von drei Monaten hatten, lassen sich die Ergebnisse in dieser Hinsicht nicht mit unseren vergleichen. Die von Aisenbrey berichteten Vorteile für die Patienten mit klassischen Läsionen und Blutungen konnten wir so allerdings nicht wiederfinden [3].

Bei Kirchhof et al. erfolgte ähnlich wie bei uns und bei Aisenbrey eine gesonderte statistische Betrachtung hinsichtlich der Qualität der Läsion. Er fand ebenso keine statistischen Unterschiede zwischen okkulten und klassischen Läsionen, welches sich weitgehend mit unseren Ergebnissen deckt, allerdings stellte er eine signifikante Verbesserung des Sehvermögens bei Blutungen fest [1].

Bei Toth et al. konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht, Linsenstaus, Größe bzw. Qualität der Läsion und der Beschwerdedauer gefunden werden [70].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Makulatranslokation auch in unserer Studie gezeigt hat, dass sie in der Lage ist, bei einer Vielzahl der Patienten eine Stabilisierung bzw. eine Verbesserung des Visus zu erreichen.

Diskussion

Kleine Läsionen profitieren von der Behandlung anscheinend nicht. Okkulte und RIP-Läsionen verlieren, allerdings erst gegen Ende des Untersuchungszeitraumes signifikant an Sehvermögen. Auch die über 75 jährigen, die mit Linsenimplantation und die mit großen Translokationstrecken erleiden am Schluss einen signifikanten Abfall des Visus. Die Dauer der Beschwerden spielt statistisch betrachtet keine Rolle.

Die Zahl der Patienten, die postoperativ unter störenden Doppelbildern oder Bildverkippen leidet, ist deutlich geringer als erwartet, was sich wahrscheinlich auch durch die Oculus-ultimus-Situation und das ohnehin nicht vorhandene Binokularsehen erklären lässt.

Die Komplikationsrate ist hoch.

Die Makulatranslokation scheint somit unter bestimmten Voraussetzungen eine bei vielen Erscheinungsformen der CNV einsetzbare Methode zur Stabilisierung und unter Umständen zur Verbesserung der Sehfähigkeit zu sein.

Dies wird auch im Vergleich zum Spontanverlauf und mit anderen Therapien sichtbar.

Deutlich schlechter ist der Spontanverlauf. Unbehandelt erleiden 56-86% der Augen bei klassischer und occulter extrafovealer CNV einen Verlust von drei oder mehr Zeilen in zwei Jahren. 80-90% der Patienten bei klassischer juxtafovealer CNV verlieren zwei oder mehr Zeilen im Verlauf von fünf Jahren. Augen mit subfovealer klassischer und okkulter CNV verlieren in 60-80% der Fälle drei oder mehr Zeilen über einen Zeitraum von zwei Jahren [56], [57], [87], [88].

Die Laserkoagulation eignet sich in erster Linie bei kleineren extra- bis juxtafoveulären klassischen Läsionen und kann dort lediglich das Risiko sechs oder mehr Zeilen im Verlauf von drei Jahren zu verlieren, von 63% auf 44% senken [47], [48], [56], [57], [87], [88].

Diskussion

Die PDT mit Verteporfin ist in der Lage, die Progression der Sehverschlechterung zu verlangsamen bei klassischen hauptsächlich subfovealen Läsionen, bei kleinen minimal-klassischen Läsionen und bei kleinen rein-okkulten mit Tendenz zu rascher Progression [60], [61], [68], [79], [96].

Zur Behandlung mit Triamcinolon und Anecortave-Acetat lassen sich zurzeit noch keine validierten Empfehlungen aussprechen [6], [17], [20], [73]. Auch die Kombination aus PDT mit intravitrealer Gabe mit Triamcinolon befindet sich zurzeit noch im Stadium der Überprüfung [8], [9], [75].

Die submakuläre Chirurgie kann lediglich bei hauptsächlich hämorrhagischer subfovealer CNV das Risiko, mehr als 6 Zeilen im Verlauf von zwei Jahren zu verlieren, von 36% auf 26% reduzieren [91], [92].

Die TTT konnte die in sie gesetzten Hoffnungen nicht erfüllen [45], ebenso wenig die Strahlentherapie [42].

Diese insgesamt unbefriedigende Situation und nicht zuletzt auch die hohe Rate an Komplikationen sowie die hohen Anforderungen an Patient und Therapeut bei der Makulatranslokation haben Anlass zu weiteren Forschungen in der Therapie der CNV gegeben.

Dabei ist insbesondere die Verwendung von Inhibitoren der Angiogeneese in den Blickpunkt des Interesses gerückt.

Es werden aktuell drei verschiedene Wirkstoffe verwendet. Pegabtanid und Ranibizumab sind offiziell für die Therapie der CNV zugelassen, Bevacizumab wird off-label verwendet. Alle drei Moleküle inhibieren mehr oder weniger selektiv VEGF, setzen also an der Gefäßneubildung an und werden intravitreal appliziert. Diese Injektionen müssen in der Regel alle ein bis zwei Monate wiederholt werden. Bei Pegabtanid kommt es dabei im Schnitt zu einer

Diskussion

Visusverbesserung um drei Zeilen nach zwölf Monaten bei vier bis acht Prozent der Augen (EOP 1003, EOP 1004, Vision). Bei Ranibizumab kommt es zu einer Besserung um drei Zeilen nach zwölf Monaten bei 25-40% der Augen (Anchor, Marina) [33], [37], [38].

Bei der Verwendung von Bevacizumab werden ähnlich gute Ergebnisse berichtet, allerdings liegen keine vergleichbaren Zahlen mit Beobachtungen über zwölf Monate vor [10].

Ähnlich wie bei der Makulatranslokation können die VEGF-Inhibitoren bei allen Formen der CNV angewendet werden. Auch diese Methode ist nicht gänzlich frei von Komplikationen [18], [62], [64], [65]. Ihr Einsatz ist aufgrund der deutlich geringeren Komplikationsrate und der leichteren Durchführbarkeit aber schon bei deutlich früheren Stadien als bei der Makulatranslokation gerechtfertigt. Selbst in der Behandlung von großen submakulären Blutungen hält die Anwendung von VEGF-Inhibitoren in Verbindung mit r-TPA und Gas erfolgreich Einzug [67].

Noch in der Phase der Überprüfung befinden sich Kombinationstherapien aus VEGF-Inhibitoren mit PDT oder Triamcinolon, sowie auch Triple-Therapien [26], [52]. Ob diese einen Fortschritt im Vergleich zur Monotherapie haben, befindet sich aktuell in der Überprüfungsphase [14].

Inwieweit die Verwendung der VEGF-Inhibitoren den Durchbruch in der Behandlung der CNV darstellt, wird sich in der Zukunft zeigen.

Auch auf chirurgischer Seite bestehen weitere interessante Optionen deren Grundgedanke die Verlagerung von gesunden Pigmentzellen unter die Makula ist. Untersuchungen zu diesem Thema gibt es seit den Achtzigern [5]. Die Verwendung homologer Zellen führte zu Abstoßungen, die Gewinnung autologer Zellverbände erwies sich als ausgesprochen schwierig. Beholfen hat man sich bei diesem Denkansatz dann aber mit der Verwendung von autologen Iris-Pigmentepithel-Zellen, die wesentlich leichter zu gewinnen sind. Es scheint auch so zu sein, dass IPE-Zellen zumindest partiell RPE Zellfunktionen übernehmen können. In einer kleinen Serie zeigte sich auch nach drei Jahren

Diskussion

keinerlei Abstoßung und ein stabiler Visus [4].

Eine weitere interessante Entwicklung in diesem Bereich ist die Transplantation eines RPE-Patches aus der Peripherie und die Transplantation desselbigen unter die Makula. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass dies technisch möglich ist und auch zu lang anhaltenden Visusverbesserungen führen kann [97].

Die Aufgaben der Zukunft hinsichtlich der Behandlung der CNV sind klar. Zum einen bedarf es weiterer Anstrengungen die Entstehung der CNV besser zu verstehen, um auf diesem Wege neue, zielgerichtete Therapien zu entwickeln. Des Weiteren gilt es, die bestehenden Therapien weiter zu entwickeln und Algorithmen zu implementieren, die allen Stadien der Erkrankung die angemessene Therapie aus dem vorhandenen Arsenal zuweisen. Dazu gehört unserer Meinung nach unter bestimmten Voraussetzungen auch die Makulatranslokation. Bei Therapieversagern und bei Spätstadien mit Oculus-ultimus-Situation und sehr schlechtem Ausgangsvisus, sowie bei großen Läsionen und Blutungen halten wir die Makulatranslokation nach wie vor für indiziert.

Zusammenfassung

5. Zusammenfassung

Die AMD ist in den Industrienationen die häufigste Erblindungsursache bei älteren Menschen und wird angesichts der immer älter werdenden Bevölkerung in der Zukunft eine noch größere Rolle spielen. Man unterscheidet grundsätzlich zwei verschiedene Formen der AMD. Zum einen die trockene oder auch atrophe Form. Aufgrund des langsamen Verlaufes erscheint hier ein defensives Vorgehen durchaus gerechtfertigt. Anders verhält es sich bei der feuchten bzw. exsudativen Verlaufsform. Diese macht zwar nur 10% aller AMD Erkrankungen aus, ist aber für 90% der Erblindungen verantwortlich. Der Visusverlust tritt hier häufig relativ rasch ein und zwingt zum therapeutischen Handeln. Zu den verschiedensten therapeutischen Ansätzen zählt unter anderem auch die Makulatranslokation.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Makulatranslokation hinsichtlich ihrer Wirksamkeit was Visusstabilisierung und auch Verbesserung anbelangt zu evaluieren, sowie verschiedene prä-, intra- und postoperative Faktoren und ihren Einfluss auf das Ergebnis zu untersuchen und nicht zuletzt diese Ergebnisse im Vergleich zu anderen Therapien zu diskutieren.

Insgesamt wurden in dieser retrospektiven Studie die Daten von 55 Patienten erfasst, die zwischen 2001 und 2005 bei CNV mittels Makulatranslokation um 360° mit Bulbusgegenrotation behandelt wurden.

Untersucht wurde der Visus im Verlauf. Besonders betrachtet wurden der Einfluss von:

1. Alter,
2. Qualität der Läsion,
3. Größe der Läsion,
4. Dauer der Beschwerden,
5. Linsenstatus,
6. Länge der Translokationsstrecke.

Zusammenfassung

16 Augen (29,1%) zeigten im Verlauf von bis zu 24 Monaten eine Verbesserung von mind. zwei Stufen, 16 Augen (29,1%) wiesen keine Veränderung auf, bei 23 Augen (41,8%) trat eine Verschlechterung des Visus um mindestens zwei Stufen ein.

Die durchschnittliche Verschlechterung lag bei 4,62 Stufen, die durchschnittliche Verbesserung betrug 2,84 Stufen. Der durchschnittliche bestkorrigierte Ausgangsvisus betrug 11,00. Der durchschnittliche bestkorrigierte Endvisus lag bei 9,64.

Die statistische Aufarbeitung der erhobenen Daten zeigt, dass die kleinen Läsionen mit einem deutlich besseren Ausgangsvisus starten und diesen Vorteil gegenüber der Gruppe mit den größeren Läsionen im Verlauf verlieren, besonders ausgeprägt ist der Visusverlust am Ende des Beobachtungszeitraums. Ansonsten weist keine der gegenübergestellten Gruppen einen statistisch signifikanten Unterschied auf. Betrachtet man die Visuentwicklung innerhalb der Gruppen, so stellt man fest, dass die Gruppe der über 75-Jährigen, die Gruppe mit den okkulten und RIP-Läsionen, die Patienten Linsenimplantation und die Gruppe mit den großen Tranlokationsstreifen zum Ende des Beobachtungszeitraumes einen signifikanten Visusabfall verzeichneten. Die anderen Kollektive wiesen über den gesamten Untersuchungszeitraum einen stabilen Visus auf.

Somit bleibt festzuhalten, dass die Makulatranslokation in unserem Kollektiv bei 58,2% der Patienten zu einer Visusstabilisierung bzw. -verbesserung beigetragen hat. Dieses deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien. Die Ergebnisse sind somit bei der Makulatranslokation zum Teil deutlich besser als bei anderen Therapien und im Gegensatz zu vielen anderen Therapieformen hat auch unsere Studie gezeigt, dass es nur wenig „Ausschlusskriterien“ gibt. Nicht zu unterschätzen ist natürlich die hohe Rate an Komplikationen. Störende Doppelbilder treten deutlich seltener auf als befürchtet. Es gibt seit der Einführung der Anti-Angiogenese eine neue, einfacher zu handhabende Therapieform mit deutlich geringerem Risiko, die ähnlich wie die

Zusammenfassung

Makulatranslokation bei allen Formen der CNV angewandt werden kann und visusstabilisierende bzw. -verbessernde Effekte hat. Ziel der Anti-Angiogenese ist es, die frühen Stadien zu therapieren. Bei Therapieversagern und bei Spätstadien mit Oculus-ultimus-Situation und sehr schlechtem Ausgangsvisus sowie bei großen Läsionen und Blutungen halten wir die Makulatranslokation nach wie vor für indiziert.

Anhang

6. Anhang

6.1. Visusumrechnungstabellen (nach E. Hartmann)

| | |
|----|------------------------|
| 0 | nulla lux |
| 1 | Lichtscheinwahrnehmung |
| 2 | Handbewegungen |
| 3 | 0,02 |
| 4 | 0,025 |
| 5 | 0,032 |
| 6 | 0,04 |
| 7 | 0,05 |
| 8 | 0,063 |
| 9 | 0,08 |
| 10 | 0,1 |
| 11 | 0,125 |
| 12 | 0,16 |
| 13 | 0,2 |
| 14 | 0,25 |
| 15 | 0,32 |
| 16 | 0,4 |
| 17 | 0,5 |
| 18 | 0,63 |
| 19 | 0,8 |
| 20 | 1,0 |

Anhang

6.2. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| ARED | Age-Related Eye Disease Study |
| ARM | Age-Related Maculopathy |
| AMD | Altersabhängige Makuladegeneration |
| CNV | Choroidale Neovaskularisation |
| EMA | European Medicines Agency |
| FAG | Fluoreszenzangiografie |
| FDA | Federal Drug Administration |
| ICG | Indozyaningrün |
| IPE | Iris-Pigmentepithel-Zellen |
| mfERG | Multifokale Elektroretinografie |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| PDT | Photodynamische Therapie |
| OCT | Optische Kohärenztomografie |
| TTT | Transpupilläre Thermotherapie |
| RPE | Retinale Pigmentepithel-Zellen |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor |
| WARMGS | Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System |

Literaturverzeichnis

7. Literaturverzeichnis

- [1] Abdel-Meguid A, Lappas A, Hartmann K, Auer F, Schrage N, Thumann G, Kirchhof B (2003) One year follow up of macular translocation with 360 degree retinotomy in patients with age related macular degeneration. Br J Ophthalmol 87(5):615-21

- [2] Age-related Eye Disease Study Research Group, The AREDS Study Group (2001) 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 119:1417-1436

- [3] Aisenbrey S, Lafaut BA, Szurman P, Grisanti S, Lüke C, Krott R, Thumann G, Fricke J, Neugebauer A, Hilgers RD, Esser P, Walter P, Bartz-Schmidt KU (2002) Macular translocation with 360 degrees retinotomy for exudative age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2002 120(4):451-9

- [4] Aisenbrey S, Lafaut BA, Szurman P, Hilgers RD, Esser P, Walter P, Bartz-Schmidt KU, Thumann G (2006) Iris pigment epithelial translocation in the treatment of exudative macular degeneration: a 3-year follow-up. Arch Ophthalmol 124(2):183-8.

- [5] Algvare PV, Gouras P, Dafgard Koop E (1999) Long-term outcome allografts in non-immunosuppressed patients with AMD. Eur J Ophthalmol 9:217-230

Literaturverzeichnis

- [6] Anecortave Acetate Clinical Study Group (2003). Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. Twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology* 110:2372-2383

- [7] AREDS Report no. 8 (2001) 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. *Arch Ophthalmol* 119:1417-1436

- [8] Arias L, Garcia-Arumi J, Ramon JM, Badia M, Rubio M, Pujol O (2006) Photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization: one-year results of a randomized study. *Ophthalmology* 113:2243-2250

- [9] Augustin A, Schmidt-Erfurth U (2006) Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 110:1517-1525

- [10] Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ (2006) Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113:363-372

- [11] Beatty S, Koh HH, Henson D, Boulton M (2002) The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 45:115-121

Literaturverzeichnis

- [12] Bellmann C, Holz FG, Otto TP, Völcker HE (1996) Topografie der Fundus-Autofluoreszenz mit einem konfokalen Laser-Scanning-Ophthalmoskop. *Ophthalmologe* 93:K191

- [13] Benner JD, Meyer CH, Shirkey BL, Toth CA (2001) Macular translocation with radial scleral outfolding: experimental studies and initial human results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239(11):815-823

- [14] Bornfeld N, Pauleikhoff D, Bartz-Schmidt U, Bertram B, Bresgen M, Holz F, Kampik A, Kirchhof B, Lemmen KD, Roeder J (2009) Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration- Aktuelle Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 226: 388-395

- [15] Boulton M, Marshall J (1986) Effects of increasing numbers of phagocytic inclusions on human retinal pigment epithelial cells in culture: a model for aging. *Br J Ophthalmol* 70:808-815

- [16] Boulton ME, McKechnie NM, Breda J, Bayly M, Marshall J (1989) The formation of autofluorescent granules in cultured human RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:82-89

- [17] Challa JK, Gillies MC, Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, Billson FA (1998) Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust NZ J Ophthalmol* 26:277-281

Literaturverzeichnis

- [18] Chan CK, Meyer CH, Gross JG, Abrahams P, Nuthi AS, Kokame GT, Lin SG, Rauser ME, Kaiser PK (2007) Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 27(5):541-551
- [19] Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, Ajani UA, Buring JE (1996) A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA* 276:1147-1151
- [20] Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Nondahl DM (2001) Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the beaver dam eye study. *Arch Ophthalmol* 119:246-250
- [21] Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W (2000) Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 20:244-250
- [22] De Juan E, Loewenstein A, Bressler NM, Alexander J (1998) Translocation of the retina for management of subfoveal choroidal neovascularization II: a preliminary report in humans. *Am J Ophthalmol* 125:635-645
- [23] Delori CD, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ (1995a) In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36:718-729
- [24] Delori CD, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ (1995b) In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36:2327-2331

Literaturverzeichnis

- [25] Eckardt C, Eckardt U, Conrad H-G (1999) Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 237:313-325
- [26] Ehmann D, Garcia R (2010) Triple therapy for neovascular age-related macular degeneration. Can J Ophthalmol 45(1):36-40
- [27] Eldred GE, Lakey MR (1993) Retinal age pigments generated by self-absorbing lysosomotropic detergents. Nature 361:724-726
- [28] Evans JR (2001) Risk factors of age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res 20:227-2253
- [29] Feeney-Burns L, Ellersieck MR (1985) Age-related changes in the ultrastructure of Bruch's membrane. Am J Ophthalmol 100:686-697
- [30] Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S (1984) Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 25:195-200
- [31] Fisher RF (1982) The water permeability of basement membrane under increasing pressure. Evidence for a new theory of permeability. Proc R soc Lond B 216:475-496
- [32] Freedmann SF, Rojas M, Toth CA (2002) Strabismus surgery for large-angle cyclotorsion after macular translocation surgery. J AAPOS 6:154-162

Literaturverzeichnis

- [33] Fricke J, Neugebauer A, Nobis H, Bartz- Schmidt KU, Rüssmann W (2000) Counterrotation of the globe in macular translocation. Graefe´s Arch Clin Exp Ophthalmol 238:664-668

- [34] Furlani BA, Meyer CH, Rodrigues EB, Maia M, Farah ME, Penha FM, Holz FG (2004) Emerging pharmacotherapies for diabetic macular edema. Expert Opin Emerg Drugs 12(4):591-603

- [35] Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. (2004) Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 351:2805-2816

- [36] Hartmann E (1987) Sehschärfenbestimmung. Klin Mbl Augenheilkunde 191:62-68

- [37] Heier JS, Rosenfeld PJ, Antoszyk AN, Kim R, Hantsbarger G, Shams N (2005) Long-term experience with Lucentis™ (ranibizumab) in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD). Invest Ophthalmol Vis Sci 46:E-Abstract 1393

- [38] Heier JS. Review of Lucentis™ (ranibizumab, rhuFab V2) (2004) Phase I/II trial results: 6-month treatment of exudative AMD. Invest Ophthalmol Vis Sci 45:E-Abstact 1109

- [39] Holz FG, Bellmann C, Staudt S, Schutt F, Volcker HE (2001) Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 42:1051-1056

Literaturverzeichnis

- [40] Holz FG, Bellmann C, Staudt S, Schutt F, Volcker HE (2001) Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 42:1051-1056

- [41] Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide R F, Bird AC (2003) Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer-Verlag 12:184-185
- [42] Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide R F, Bird AC (2003) Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer-Verlag 13:197

- [43] Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide R F, Bird AC (2003) Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer-Verlag 3.2:45-46, 4.2:59-64

- [44] Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide R F, Bird AC (2003) Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer-Verlag 4.4:68-69

- [45] Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (2003) Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer-Verlag 11:161-168

- [46] Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (2003) Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer-Verlag 4.3:64-68

- [47] Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (2003) Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer-Verlag 9.4:138-140

Literaturverzeichnis

- [48] Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (2003) Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer-Verlag 9.4:140-142
- [49] Holz FG, Schutt F, Kopitz J, Eldred GE, Kruse FE, Volcker HE, Cantz M (1999) Inhibition of lysosomal degradative functions by a retinoid component of lipofuscin. Invest Ophthalmol Vis Sci 40:737-743
- [50] Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ (1998) The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. Arch Ophthalmol 116:506-513
- [51] Klein R, Klein BE, Jensen SC (1997b) The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 104:1804-1812
- [52] Koss MJ, Scholz S, Haeussler-Sinangin Y, Singh P, Koch FH (2010) Combined intravitreal pharmacotherapy in patients with occult choroidal neovascularization secondary to wet age-related macular degeneration. Ophthalmologica 224(2):72-80
- [53] Lai JC, Lapolice DJ, Stinnett SS, Meyer CH, Arieu LM, Keller MA, Toth CA (2002) Visual outcomes following macular translocation with 360-degree peripheral retinectomy. Arch Ophthalmol 120(10):1317-1324
- [54] Lindsey PS, Personal communication aus: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (2003) Altersabhängige Makuladegeneration, 2. Auflage, Springer-Verlag

Literaturverzeichnis

- [55] Machemer R, Steinhorst UH (1993a) Retinal separation, retinotomy, and macular relocation: I. Experimental studies in the rabbit eye. Graefe´s Arch Clin Exp Ophthalmol 231:629-634;
Machemer R, Steinhorst UH (1993b) Retinal separation, retinotomy, and macular relocation: II. A surgical approach for age-related macular degeneration? Graefe´s Arch Clin Exp Ophthalmol 231:635-641
- [56] Macular Photocoagulation Study Group (1986b) Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three years results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 104:694-701
- [57] Macular Photocoagulation Study Group (1991a) Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 109:1109-1114
- [58] Macular Photocoagulation Study Group (1997) 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 115:741-747
- [59] Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, VandenLangenberg GM, Klein BE, Palta M (1995) Dietary fat and age-related maculopathy. Arc Ophthalmol 113:743-748
- [60] Mennel S, Barbazetto I, Meyer CH, Peter S, Stur M (2007) Ocular photodynamic therapy – standard applications and new indications (Part 1). Review of the literature and personal experience. Ophthalmologica 221:216-226

Literaturverzeichnis

- [61] Mennel S, Barbazetto I, Meyer CH, Peter S, Stur M (2007) Photodynamic Therapy – Classic Applications and New Indications. Own Experience and Review of the Literature (Part 2). *Ophthalmologica* 221:282-291

- [62] Mennel S, Callizo J, Schmidt JC, Meyer CH (2007) Acute retinal pigment epithelial tear in the untreated fellow eye following repeated bevacizumab (Avastin) injections. *Acta Ophthalmol Scand* 85(6):689-691

- [63] Mennel S, Meyer CH, Eggarter F, Peter S (2005) Transient Serous Retinal Detachment in Classic and Occult Choroidal Neovascularization Following Photodynamic Therapy. *Am J Ophthalmol* 140:758-760

- [64] Meyer CH, Mennel S, Hörle S, Schmidt JC (2007) Visual hallucinations after intravitreal injection of bevacizumab in vascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 143(1):169-170

- [65] Meyer CH, Mennel S, Schmidt JC, Kroll P (2006) Acute retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for occult choroidal neovascularisation secondary to age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 90(9):1207-1208

- [66] Meyer CH, Toth CA (2001) Retinal pigment epithelial tear with vitreomacular: a novel pathogenic feature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239:325-333

Literaturverzeichnis

- [67] Meyer CH, Scholl HP, Eter N, Helb HM, Holz FG (2008) Combined treatment of acute subretinal haemorrhages with intravitreal recombinant tissue plasminogen activator, expansile gas and bevacizumab: a retrospective pilot study. *Acta Ophthalmol* 86(5):490-494
- [68] Miller JW, Walsh AW, Kramer M, Hasan T, Michaud N, Flotte TJ, Haimovici R, Gragoudas ES (1995) Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipo-protein-delivered benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 113:810-818
- [69] Moore DJ, Hussain AA, Marshall J (1995) Age-related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36:1290-1297
- [70] Mruthyunjaya P, Stinnett SS, Toth CA (2004) Change in visual function after macular translocation with 360 degrees retinectomy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 111(9):1715-24
- [71] Ohji M, Fujikado T, Kusaka S, Hayashi A, Hosohata J, Ikuno Y, Sawa M, Kubota A, Hashida N, Tano Y (2001) Comparison of three techniques of foveal translocation in patients with subfoveal choroidal neovascularization resulting from age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 132:888-896
- [72] Olver J, Pauleikhoff D, Bird AC (1990) Morphometric analysis of age changes in the chorioicapillaris. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31 [suppl]:47

Literaturverzeichnis

- [73] Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, Billson FA (1995) Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study: Aust NZ J Ophthalmol 23:293-298

- [74] Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Barile S, Zarbin MA (2006) Photodynamic therapy and high-dose intravitreal triamcinolone to treat exudative age-related macular degeneration: 1-year outcome. Retina 26:602-612

- [75] Sarks SH, van Driel D, Maxwell L, Killingworth M (1980) Softening of drusen and subretinal neovascularisation. Trans Ophthalmol Soc UK 100:414-422

- [76] Schachat AP, Hyman L, Leske MC, Connell AM, WU SY (1995) Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. Arch Ophthalmol 113:728-735

- [77] Schmidt JC, Meyer CH, Hörle S (2004) Massive subretinal hemorrhages. A challenge for vitreous body surgeons. Ophthalmologie 101(6):584-588

- [78] Schmidt JC, Rodrigues EB, Meyer CH, Kroll P (2003) Is membrane extraction in cases of exudative age-related macular degeneration still up-to-date? A 4-year résumé. Ophthalmologica 217(6):401-407

- [79] Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, Michaud N, Flotte TJ, Birngruber R (1994) Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. Ophthalmology 101:1953-1961

Literaturverzeichnis

- [80] Schrader WF (2006) Altersbedingte Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 103:742-748

- [81] Schroeder FM, Mennel S, Schmidt JC (2008) Massive subretinal bleeding – treat it or leave it? *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 225(12):1062-1064

- [82] Schulze S, Hoerle S, Mennel S, Kroll P (2008) Vitreomacular traction and exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 86(5):470-481

- [83] Schütt F, Davies S, Kopitz J, Holz FG, Boulton ME (2000) Photodamage to human RPE cells by A2-E, a retinoid component of lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:2303-2308

- [84] Seaber JH; Machemer R (1997) Adaptation to monocular torsion after macular translocation. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 235:76-81

- [85] Seddon JM, Willet WC, Speizer FE, Hankinson SE (1996) A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* 276:1141-1146

- [86] Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PT (2001) Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 108:697-704

- [87] Soubrane G, Coscas G, Francais C, Koenig F (1990) Occult subretinal new vessels in age related macular degeneration. *Ophthalmology* 97:649-657

Literaturverzeichnis

- [88] Soubrane G, Coscas G, Koenig F, Francais C (1987) Natural history of occult subretinal new-vessels in age related macular degeneration. In: BenEzra D, Ryan SJ, Glaser BM, Murphy RP (eds) Ocular circulation and neovascularisation. Doc Ophthalmol Proc Series 50:219-222

- [89] Spaide RF (1999) Fluorescein angiography. In: Spaide RF (ed) Diseases of the retina and vitreous. Saunders, Philadelphia, pp 29-38

- [90] Spaide RF, Sorenson J, Maranan L (2003) Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide für choroidal neovascularization. Ophthalmology 110:1517-1525

- [91] Submacular Surgery Trials (SST) Research Group (2004) Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings. SST report no. 13. Ophthalmology 111:1993-2006

- [92] Submacular Surgery Trials (SST) Research Group (2004) Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings. SST report no. 11. Ophthalmology 111:1967-1980

- [93] Ting TD, Oh M, Cox TA, Meyer CH, Toth CA (2002) Decreased visual acuity associated with cystoid macular edema in neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 120(6):731-737

Literaturverzeichnis

- [94] Tittl MK, Slakter JS, Spaide RF, Sorenson J, Guyer D (1999) Indocyanine green videoangiography. In: Spaide RF (ed) Diseases of the retina and vitreous. Saunders. Philadelphia, pp 39-46
- [95] Toth CA, Freedman SF (2001) Macular translocation with 360-degree peripheral retinectomy impact of technique and surgical experience on visual outcomes. *Retina* 21:293-303
- [96] Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group (1999) Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 117:1329-1345
- [97] van Meurs, J. C., ter Averst E, Hofland LJ, van Hagen PM, Mooy CM, Baarsma GM, Kuijpers RW, Boks T, Stalmans P (2004) Autologous peripheral retinal pigment epithelium translocation in patients with subfoveal neovascular membranes. *Br J. Ophthalmol* 88.1:110-13
- [98] Vingerling JR, Dielemans I, Witteman JC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT (1995 b) Macular degeneration and early menopause: a case-control study. *BMJ* 310:1570-1571
- [99] Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, de Jong PT (1995a) The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 102:205-210

Literaturverzeichnis

- [100] Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT (1995c) Age related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. Am J Epidemiol 142:404-409
- [101] Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT (1996) Age related macular degeneration is associated and smoking. The Rotterdam Study. Arch Ophthalmol 114:1193-1196
- [102] von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC (1995) Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. Br J Ophthalmol 79:407-412

Verzeichnis der akademischen Lehrer

8. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität zu Marburg waren die Damen und Herren Dozenten und Professoren:

Prof. Dr. Arnold, Prof. Dr. Aumüller, Prof. Dr. Dr. Basler, Priv. Doz. Barth, Prof. Dr. Baum, Prof. Dr. Engel, Prof. Dr. Eschenbach, Prof. Dr. Ganz, Prof. Dr. Geus, Prof. Dr. Golenhofen, Prof. Dr. Gotzen, Prof. Dr. Gressner, Prof. Dr. Griss, Prof. Dr. Habermehl, Prof. Dr. Happle, Prof. Dr. Huffmann, Prof. Dr. Kleinsasser, Prof. Dr. Klenk, Prof. Dr. Kern, Prof. Dr. Klose, Prof. Dr. Koolman, Prof. Dr. Krieg, Prof. Dr. Kroll, Prof. Dr. Lennartz, Prof. Dr. Lührmann, Prof. Dr. Maisch, Prof. Dr. Pohlen, Dr. Prinz, Prof. Dr. Riedmiller, Prof. Dr. Rothmund, Prof. Dr. Schulz, Prof. Dr. Thomas, Prof. Dr. Unsicker, Prof. Dr. von Wichert Priv. Doz. Dr. Zelder

Danksagung

9. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Peter Kroll für das wissenschaftliche Umfeld, in dem diese Arbeit entstanden ist, für die Bereitstellung des Untersuchungsmaterials sowie die engagierte und äußerst freundliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Carsten Meyer. Sein Vertrauen und seine uneingeschränkte Unterstützung machten die vorliegende Arbeit möglich. Er stand mir jederzeit mit hilfreichen Hinweisen, wissenschaftlichem Weitblick und motivierender Zuversicht zur Verfügung.

Prof Dr. med. Jörg Schmidt danke ich für die Unterstützung im klinischen Bereich.

Herrn Prof. Dr. med. Stefan Mennel und Frau Dr. med. Réka Bölöni danke ich für die wertvollen Korrekturen.

Für die konstruktive Beratung und statistische Betreuung danke ich Herrn Jörg Reitze von der Firma MoRoDaTa in Giessen.

Insbesondere gilt mein Dank auch meinen Eltern, für ihre ausdauernde und kontinuierliche Unterstützung und Ermutigung.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Lebensgefährtin Katja Brand bedanken. Liebste Katja, ohne Dich hätte ich das nie geschafft.